

# 应用质谱技术筛选子痫前期的潜在生物学标志物

孙春蕾 谢莹莹

**摘要** 子痫前期(preeclampsia, PE)的病因至今尚未阐明,其导致孕产妇和围产儿较高的病死率,因此早期疾病的预测和预防非常重要。PE是一种多系统疾病,单一或一小部分生物学标志物不太可能准确预测该疾病。基于质谱(mass spectrometry, MS)的蛋白质组学研究发现了大量可能参与PE发病相关的生物学标志物。参考国内外文献将基于MS的蛋白质组学筛选出的子痫前期潜在生物学标志物归纳为促血管生成因子、抗血管生成因子、胎盘生长因子、氧化与抗氧化因子及促炎性细胞因子等,并就这些蛋白质生物学标志物做一简要综述,试图寻找彼此间的联系,为预测PE及研究该疾病的病理生理机制提供参考。

**关键词** 子痫前期 生物学标志物 蛋白质组学 质谱

**中图分类号** R714

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.05.036

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder of pregnancy, HDP),其全球发生率为2%~8%,是孕产妇、胎儿和新生儿死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。迄今为止,PE的发病机制尚不明确。公认PE是多病因、多机制、多阶段发展的复杂病理过程,2014年Redman<sup>[2]</sup>提出了PE的“六阶段模式”学说,其中第2阶段,即妊娠第8~18周,胎盘形成异常出现应激反应,各种胎盘源性的损伤因子释放进入母体血液循环,缺血导致胎盘因子释放和血管生成因子失衡,这种异常侵袭导致全身内皮功能障碍<sup>[3]</sup>。因此,研究者将注意力集中在与PE相关的血管生成和病理生理异常相关的因素上,如胎盘、内皮功能障碍以及全身炎症等。

多年来,许多筛选试验(临床检查和生物学标志物)已被评估用于预测PE。目前,蛋白质组学技术已被广泛应用于筛选各种疾病的生物学标志物,通过应用基于质谱(mass spectrometry, MS)的蛋白质组学技术可以快速并且大规模的进行蛋白质识别,可用于量化数千种蛋白质,并进一步确定其修饰、定位和相互作用<sup>[4]</sup>。基于MS的蛋白质组学在增加生物学标志物库以发现新的生物学标志物方面具有巨大潜力,这些生物学标志物有望发掘出PE的发病途径和分子机制,从而能够准确诊断疾病。

## 一、蛋白组学技术与PE疾病

基于MS的蛋白质组学技术被应用于鉴定新的

PE标志物,并致力于分析母体血清、血浆、尿液和胎盘滋养层细胞。PE起源于胎盘,在胎盘水平上监测蛋白质变化是检测PE的病理变化和确定相关生化途径和机制的最佳方法<sup>[5]</sup>。因体液(如血浆、脑脊液或尿液)在体内分布且容易获取,常被用于蛋白质组学研究<sup>[6]</sup>。血浆和血清都是易于获取且廉价获得的生物液体,可以全面反映疾病状态下器官功能的变化。尿液也是发现PE生物学标志物的良好生物液体,尿蛋白质组学可以在疾病早期阶段不通过肾活检的情况下检测并识别肾脏疾病,是临床研究的进一步领域<sup>[7]</sup>。目前,基于MS的蛋白质组学技术已鉴定出大量可能与PE有关的蛋白质生物学标志物,包括促血管生成因子、抗血管生成因子、胎盘生长因子、氧化与抗氧化因子及促炎性细胞因子等。因此,这些筛选出的差异蛋白还需要深入研究。

## 二、参与PE发病相关的生物学标志物

### 1. 促血管生成因子与抗血管生成因子

(1) 血管内皮生长因子、可溶性fms样酪氨酸激酶1与胎盘生长因子:PE是一种以抗血管生成状态为特征的妊娠特异性疾病,抗血管生成因子(如可溶性fms样酪氨酸激酶1(soluble fms-like tyrosine kinase1, sFlt1)和可溶性内皮素(soluble endoglin, sEng)的表达水平升高。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种由巨噬细胞、T淋巴细胞和滋养层细胞组成的蛋白质<sup>[8]</sup>。VEGF能促进血管生成,增加血管通透性和血管扩张,从而降低血管张力和血压<sup>[9]</sup>。Tarca等<sup>[10]</sup>的一项针对预测PE的纵向蛋白质组学研究表示,当使用线性混合效应模型建模,将数

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760276)

作者单位:810000 西宁,青海大学研究生院、青海大学附属医院

通信作者:谢莹莹,教授,主任医师,硕士生导师,电子信箱:

xyy09001@163.com

据转换为胎龄平均值的倍数后,拟合每个胎龄区间后。发现妊娠在 22.1 ~ 28.0 周时,VEGF 联合唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素 6 (siglec - 6) 和激活素 - A 可用来预测并区分早发型子痫前期 (early onset preeclampsia, EOPE) 和晚发型子痫前期 (late onset preeclampsia, LOPE), 敏感度为 77%, 假阳性率为 10%。VEGF 建立的血浆蛋白模型对早发型 PE、重度 PE 和有潜在血管性胎盘病变的女性中有较高的敏感度,可在疾病早期对患者进行早期的干预和指导避免发展为重度 PE 和子痫。血管内皮生长因子受体 1 的可溶性形式 sFlt1, 由胎盘释放到母体血液循环中,在循环和局部组织中作为清除剂结合 VEGF、胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF), 中和 VEGF 和 PLGF 的血管生成作用,阻止它们与内皮细胞上的膜受体相互作用导致循环 VEGF 和 PLGF 水平降低,导致内皮功能障碍<sup>[11]</sup>。Rasanen 等<sup>[12]</sup> 利用多维液相色谱 - 串联质谱技术 (2D - LC - MS/MS) 分析轻度、重度 PE 患者和正常妊娠女性的血清蛋白质组学研究得出,与正常血压妊娠比较,LOPE 的患者,其妊娠早期 sFlt1 浓度并没有显著差异,也就是 sFlt1 的升高是从妊娠晚期才开始变化的。Lim 等<sup>[13]</sup> 开展的一项生物学标志物对 PE 不良结局预测的综述和 Meta 分析中指出,PLGF 和 sFlt1 可能在 EOPE 中的预测效果更好。已经证明 PLGF 和 sFlt1/PLGF 比值在预测 PE 不良结局方面表现良好, SROC 在 0.68 ~ 0.79。PE 是一种异质性疾病,这种异质性限制了在临床实践中使用这些生物学标志物,因此,在临床实施之前,需要对结果进行进一步的标准化研究。在未来,从恢复血管生成失衡的新型临床和治疗策略入手有望改善 PE 患者的并发症并延长妊娠期。

(2) 内皮素:内皮素 (Eng, CD105) 是一种膜结合糖蛋白,被基质金属蛋白酶切割形成可溶性内皮素 (sEng), 释放到血液循环中。PE 患者中血清 sEng 浓度的升高干扰 TGF -  $\beta$ /ALK1 (激活素受体样激酶 - 1)/Eng 信号通路的发展,导致细胞功能改变和内皮功能障碍<sup>[14]</sup>。Rasanen 等<sup>[12]</sup> 利用多维液相色谱 - 串联质谱技术 (2D - LC - MS/MS) 研究筛选出的差异蛋白提示,重度 PE 患者的 Eng 含量高于轻度 PE 患者,Eng 含量可能会提示疾病的严重程度。Tu 等<sup>[15]</sup> 利用相对和绝对定量的等压标签 (iTRAQ) 结合液相色谱 - 串联质谱 (LC - MS/MS) 技术分析评估 EOPE 和 LOPE 患者血清蛋白质的差异表达得出,Eng 表达在 EOPE 中上调,但在 LOPE 组中没有上调。sEng 可

以作为 EOPE 筛查的预测因子。在妊娠早期通过测定 sEng 识别 EOPE,然后立即开始阿司匹林预防,将最大限度地提高妊娠率,可以通过生物功能分析 Eng 所在的信号通路,对其他相关蛋白行进一步研究<sup>[16]</sup>。

## 2. 胎盘生长因子

(1) 妊娠相关血浆蛋白 A:妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP - A) 是胰岛素样生长因子生物利用度的关键调节因子,对正常胎儿发育至关重要。PAPPA2 可分解 IGFBP3 和 IGFBP5。PAPPA2 通过增加 IGFBP5 水解抑制胎盘细胞滋养层细胞的侵袭<sup>[17]</sup>。Tu 等<sup>[15]</sup> 利用 iTRAQ 结合 LC - MS/MS 分析评估 EOPE 和 LOPE 患者血清蛋白质的差异表达研究得出,与正常妊娠组比较,EOPE 组的 PAPPA2 蛋白表达水平增加,在 LOPE 组中未检测到差异性改变,可能 PAPPA2 在妊娠早期影响胎盘滋养层的侵袭和转移,并导致胎盘功能逐渐下降。PAPP - A 可早期与多普勒超声及其他生化标志物和母体因素结合用于 PE 的筛查<sup>[18]</sup>。

(2) PSG:PSG 是一种妊娠特异性糖蛋白,由胎盘合体滋养层细胞合成并分泌到血液中。Rong 等<sup>[19]</sup> 研究发现,PSG9 显著促进人脐静脉内皮细胞的血管生成。Tu 等<sup>[15]</sup> 利用 iTRAQ 与 LC - MS/MS 联合评估发现,与正常妊娠组比较,LOPE 组中 PSG1 和 PSG9 蛋白表达下调。PSG 蛋白家族的下调可能通过影响内皮细胞的增殖而参与 PE 的发病机制,目前针对 PSG 的研究还较少,这一假设还需进一步具体实验支持和验证。

(3) 人胎盘生乳素:人胎盘生乳素 (human placental lactogen, HPL) 又称绒毛膜促生长泌乳素,由胎盘细胞滋养层细胞合成,主要分泌入母体血流。Bersinger 等<sup>[20]</sup> 研究发现,HPL 可作为监测 HDP 时胎盘状态的一个指标。有研究利用基质辅助激光解析/电离飞行时间质谱技术 (MALDI - TOF/TOF - MS) 研究发现,与正常妊娠比较,PE 患者胎盘组织中 HPL 蛋白的表达水平降低。Li 等<sup>[21]</sup> 研究得出,母体血浆中 HPL mRNA 升高可能提示胎盘浸润性异常相关的疾病。相反,在 PE 这种以胎盘浅层浸润为特征的患者中观察到 HPL mRNA 水平降低,故 HPL 水平的测定有可能成为妊娠后 PE 筛查的指标。

(4) 胎盘蛋白 13:胎盘蛋白 13 (placental protein 13, PP13) 也称为半乳糖凝集素 13 (galactin - 13, Gal - 13)。半乳糖凝集素是一种碳水化合物结合蛋白,其家族与炎症、免疫反应和细胞凋亡有关。PP13 在怀孕期间促进子宫动静脉扩张,维持母体血管结构

的稳定性。Giguère 等<sup>[22]</sup>还通过系统综述发现, PP13 与 PPAP - A、整合素样金属蛋白酶 12、激活素、抑制素和子宫动脉多普勒检查或其他检查相结合可以提高 PE 的预测效果。PP13 对预测 PE 有一定价值,但仍需更多数据进行评估。

### 3. 氧化剂和抗氧化因子之间的平衡

(1) 线粒体蛋白: 胎盘线粒体是 PE 氧化应激的重要来源, 线粒体脂质过氧化增加可能导致 PE 胎盘线粒体功能障碍。线粒体功能受损, 导致能量产生异常, 可能是胎儿 - 胎盘功能障碍的关键因素<sup>[23]</sup>。Shi 等<sup>[24]</sup>利用胎盘线粒体蛋白质组学定量分析探讨重度 PE 病理生理学, 得出 PE 组及早产儿 PE 组过氧化还原酶 3 (peroxiredoxin 3, PRDX3) 的蛋白表达水平分别低于正常妊娠组及足月 PE 组 ( $P < 0.01$ )。Mary 等<sup>[23]</sup>通过无凝胶蛋白质组学技术对正常妊娠和 PE 患者的胎盘蛋白质组进行比较, 确定了除线粒体 PRDX5 外, 抗氧化酶的过氧化物酶 (PRDX1、2、3、4、6) 蛋白家族均在 PE 中表达上调。抗氧化水平的增加可能是细胞对活性氧的防御机制的结果, 而 PRDX5 的下调可导致线粒体功能障碍。此外, 氧化抵抗蛋白 1 (oxidation resistance 1, OXR1) 在氧化应激、线粒体 DNA 完整性和凋亡中起作用的重要蛋白质, 该蛋白在 PE 中被发现下调。这是 OXR1 参与 PE 的首次报道, 然而线粒体蛋白在 PE 中的作用还需要进一步通过滋养层细胞的体外功能实验研究来证实。

(2) 对氧磷酶 1: 对氧磷酶 1 (paraoxonase 1, PON1) 是一类具有高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 相关性且具有心血管保护作用的芳香酯酶, 在预防心血管内皮功能受损方面发挥重要作用。Ding 等<sup>[25]</sup>应用 iTRAQ 联合 LC - MS/MS 技术分析正常妊娠和 PE 患者的尿液样本, 得出 PE 患者的血清 PON1 较正常妊娠者蛋白表达水平升高。考虑与 PE 的氧化应激有关, 因为 PE 的病因学说之一就是氧化应激破坏血管内皮细胞, PE 患者小血管痉挛导致肝脏受损, 而肝脏是分泌 PON1 的主要器官之一, 因此肝脏损害可能会导致肝细胞分泌 PON1 的能力下降, 从而 PE 患者的 PON1 表达水平增加。HDP 是影响心脑血管系统的相关性疾病, PON1 是否可以与其他影响心脑血管内皮功能的蛋白质一起联合作为 PE 的预测蛋白, 还需进一步实验研究。

(3) 热休克蛋白: 热休克蛋白 (heat shock proteins, HSP) 是一种高度保守的蛋白质, 广泛存在于生物体或细胞中, 在蛋白质复合物的形成、细胞周期调

节和免疫调节中起着关键作用。HSP70 参与多种生理过程, 如蛋白质折叠, 并能保护细胞免于凋亡。胎盘缺血、氧化应激和母体炎性反应可介导 HSP70 的表达。Mary 等<sup>[25]</sup>利用 MALDI - TOF/TOF - MS 技术研究得出 PE 患者的胎盘蛋白质组中 HSP90B1、HSPA5、HSPA9 蛋白表达显著高于正常妊娠女性。Wang 等<sup>[26]</sup>评估了来自于热休克蛋白  $\beta - 1$  (heat shock protein  $\beta - 1$ , HSPB1) 的差异表达肽 (AEDPPE) 在脂多糖诱导的类 PE 大鼠模型中的作用, 发现 AEDPPE 显著改善了 PE 症状和胎鼠结局, AEDPPE 的应用有望成为一种治疗 PE 的新方法。

(4) 视黄醇结合蛋白 4: 视黄醇结合蛋白 4 (retinol-binding protein, RBP4) 是一种 21kDa 的蛋白质, 是从肝脏到外周组织的视黄醇 (维生素 A) 的特殊载体。Lu 等<sup>[27]</sup>利用 1 - D 凝胶联合 LC - MS/MS 技术研究结果显示, 重度 PE 患者的 RBP4 浓度显著低于正常妊娠女性。Transwell 侵袭试验验证随着 RBP4 浓度的升高, JEG - 3 细胞的侵袭能力增加。说明在 PE 患者胎盘发育过程中, 滋养细胞侵袭能力降低导致滋养层无法深入侵入子宫肌层, 也无法适当重塑子宫螺旋动脉。血流减少和胎盘灌注减少会导致胎盘缺血, 产生随后的氧化应激和血管生成失衡, RBP4 浓度降低从而进一步导致 PE 患者妊娠后期内皮功能障碍的发展。

### 4. 促炎性细胞因子

(1) P 物质: SP 是具有血管扩张作用的神经肽, 通过内分泌或旁分泌因子起作用, 直接作用于血管平滑肌, 引起血管舒张, 血压降低。参与多种炎症过程, 促进前列腺素 E (prostaglandin E, PGE) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 合成与释放的作用减弱, 血浆中 PGE 和 NO 等舒张血管的物质水平显著降低。李莉等<sup>[28]</sup>利用 2 - DE 凝胶联合电喷雾串联质谱 (ESI - Q - TOF - MS/MS) 技术研究发现, PE 患者中 P 物质蛋白表达水平低于正常妊娠女性。重度 PE 患者血清中 SP 蛋白表达下调。故作为生化指标, SP 水平下降也有望成为重度子痫前期患者的诊断依据。

(2) 丝氨酸蛋白酶抑制剂: Buhimschi 等<sup>[29]</sup>利用表面增强激光解析离子化飞行时间质谱 (SELDI - TOF - MS/MS) 技术研究正常妊娠和 PE 患者的尿液蛋白质组学得出, 在 PE 的尿液蛋白质组中丝氨酸蛋白酶抑制剂 A1 (serpin family a member 1, SERPINA1) 升高。SERPINA1 是一种丰富的血浆蛋白, 是主要的血源性丝氨酸蛋白酶抑制剂。血清 SERPINA1 通过

抑制激肽释放酶 - 激肽系统的活性,从而导致全身血管收缩和高血压。尿液中 SERPINA1 的片段或错误折叠形式除了作为生物学标志物外,是否也是 PE 病理生理学表现的直接参与者,还需要进一步的研究来阐明。

(3) 载脂蛋白 A - I: Blumenstein 等<sup>[30]</sup> 利用 ESI - Q - TOF - MS/MS 技术从血清组织中测定出 PE 患者的样本中载脂蛋白 A - I 含量升高,这也是载脂蛋白在 PE 患者研究中的首次报道。载脂蛋白 A - I 通常由胎盘细胞表达,并作为高密度脂蛋白中的主要脂蛋白,可防止脂质氧化,促进动脉粥样硬化病变中富含脂质的巨噬细胞的胆固醇外流,并调节细胞黏附分子的内皮表达。因此,在 PE 患者的胎盘中发现过表达载脂蛋白 A - I 可能导致血管内皮功能障碍。Blumenstein 等<sup>[30]</sup> 使用神经干细胞进行了多变量分析显示,纤维蛋白原和载脂蛋白 A - I 重叠于 PE - AGA 和 PE - SGA 两个亚组。载脂蛋白 A - I 与其他因子的组合准确地区分了那些后来因小于胎龄儿 (small for gestation age, SGA) 而患上 PE 的女性和那些没有并发症的妊娠女性。但因为包括的女性人数较少,这些蛋白质组需要在更大的筛选研究中进行进一步评估。

表 1 用于预测或检测母体样本中 PE 的潜在生物学标志物总结

生物学标志物	PE 患者中蛋白浓度	用于预测的报告组合
VEGF	↓	VEGF 联合 PLGF、siglec - 6 和激活素 - A
sFlt - 1	↑	sFlt - 1 联合 sEng、PLGF VEGF
PLGF	↓	PLGF 联合 sFlt1/PLGF
sEng	↑	sEng 联合 PLGF 和 sFlt - 1
PAPP - A	↑	PAPP - A 联合多普勒超声
PSG	↓	
HPL	↓	
PP13	↓	PP13 联合 PPAP - A、整合素样金属蛋白酶 12、激活素、抑制素和多普勒超声
PRDX1, 2, 3, 4, 6	↑	
PRDX5	↓	
PON1	↑	
HSP	↑	
RBP4	↓	
P 物质	↓	
SERPINA1	↑	
载脂蛋白 A - I	↑	

国研究人员的重要任务。目前,基于 MS 的蛋白质组学被广泛应用于 PE 的研究中。基于 MS 的蛋白质组学在增加 PE 生物学标志物库以及创建一组生物学标志物方面具有巨大潜力,许多可能与 PE 有关的蛋白质生物学标志物已经被确定,其中 VEGF、sFlt - 1、PLGF、sEng、PAPP - A、PP13、HSP70 等蛋白标志物有望代表 PE 的多种途径和分子机制,从而能够准确诊断疾病,详见表 1。基于 MS 的蛋白质组学还可以通过将已有的蛋白质生物学标志物联合起来,建立该疾病的蛋白质模型从而达到疾病预测的效果。另外,MS 作为一种高通量的检测,结合 GO 注释和 KEGG 分析出富集蛋白较多的通路,例如像炎症、脂质调节、氧化应激等,可研究通路的上下游相关蛋白质,从而作为一种可筛选新的差异蛋白的方法。然而,使用已知的活动性疾病生物学标志物进行妊娠早期筛查,对后续 PE 的发展预测较少,今后需要开发针对特定胎盘、血管和转运蛋白的新免疫分析方法可能显著改善 PE 的早期预测,有必要通过开展深入的临床试验、实验和组学分析予以证实。

参考文献

- Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, number 222[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): 1492 - 1495
- Redman C. The six stages of pre - eclampsia[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4(3): 241 - 247
- Hod T, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(10): a023473 - a023492
- 季美超, 付斌, 张养军. 基于质谱的蛋白质组学方法新进展[J]. *质谱学报*, 2021, 42(5): 862 - 877
- Wong F, Cox B. Proteomics analysis of preeclampsia, a systematic review of maternal and fetal compartments[J]. *J Proteomics*, 2014, 1(s10): 1 - 8
- Hu S, Loo JA, Wong DT. Human body fluid proteome analysis[J]. *Proteomics*, 2006, 6(23): 6326 - 6353
- Bramham K, Mistry HD, Poston L, et al. The non - invasive biopsy - will urinary proteomics make the renal tissue biopsy redundant? [J]. *QJM*, 2009, 102(8): 523 - 538
- Pratt A, Da SCF, Borg AJ, et al. Placenta - derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(2): 115 - 123
- Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumour vascularization: potential and challenges[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2017, 15(4): 339 - 351
- Tarca AL, Romero R, Benschalm - Tirosh N, et al. The prediction of early preeclampsia: results from a longitudinal proteomics study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0217273 - e0217306
- Hod T, Cerdeira AS, Karumanchi SA. Molecular mechanisms of preeclampsia[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(10): a023473 - a023492

三、展 望

PE 作为围生期发生率和病死率的主要原因,加强对 PE 的病因、预测、预防和治疗的研究是世界各

- 12 Rasanen J, Girsan A, Lu X, *et al.* Comprehensive maternal serum proteomic profiles of preclinical and clinical preeclampsia[J]. *Journal of Proteome Research*, 2010, 9(8): 4274 – 4281
- 13 Lim S, Li W, Kemper J, *et al.* Biomarkers and the prediction of adverse outcomes in preeclampsia; a systematic review and Meta – analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(1): 72 – 81
- 14 Leañós MA, Navarro – Romero CS, Sillas – Pardo LJ, *et al.* Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes[J]. *Hypertension*, 2019, 74(4): 991 – 997
- 15 Tu C, Tao F, Qin Y, *et al.* Serum proteins differentially expressed in early – and late – onset preeclampsia assessed using iTRAQ proteomics and bioinformatics analyses [J]. *Peer J*, 2020, 8(7): e9753 – e9773
- 16 Georgia MS, Chrysoula MS, Stamatiou P, *et al.* Soluble endoglin concentration in maternal blood as a diagnostic biomarker of preeclampsia: a systematic review and Meta – analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 258: 366 – 381
- 17 Barrios V, Chowen JA, Martín – Rivada á, *et al.* Pregnancy – associated plasma protein (PAPP) – A2 in physiology and disease [J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3576 – 3597
- 18 Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, *et al.* Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2013, 33(1): 8 – 15
- 19 Rong W, Yang L, Yin L, *et al.* PSG9 promotes angiogenesis by stimulating VEGFA production and is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(5): 528 – 535
- 20 Bersinger NA, Groome N, Muttukrishna S. Pregnancy – associated and placental proteins in the placental tissue of normal pregnant women and patients with pre – eclampsia at term[J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(6): 785 – 793
- 21 Li J, Zhang N, Zhang Y, *et al.* Human placental lactogen mRNA in maternal plasma play a role in prenatal diagnosis of abnormally invasive placenta: yes or no? [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(7): 631 – 634
- 22 Giguère Y, Charland M, Bujold E, *et al.* Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review[J]. *Clin Chem*, 2011, 69(3): 257 – 271
- 23 Mary S, Kulkarni MJ, Malakar D, *et al.* Placental proteomics provides insights into pathophysiology of pre – eclampsia and predicts possible markers in plasma [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(2): 1050 – 1060
- 24 Shi Z, Long W, Zhao C, *et al.* Comparative proteomics analysis suggests that placental mitochondria are involved in the development of pre – eclampsia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64351 – e64358
- 25 Ding W, Qiu B, Cram DS, *et al.* Isobaric tag for relative and absolute quantitation based quantitative proteomics reveals unique urinary protein profiles in patients with preeclampsia [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(8): 5822 – 5826
- 26 Wang Y, Cao Y, Ji X, *et al.* The novel peptide AEDPPE alleviates trophoblast cell dysfunction associated with preeclampsia by regulating the NF –  $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 17(8): 738378 – 738391
- 27 Lu Q, Liu C, Liu Y, *et al.* Serum markers of pre – eclampsia identified on proteomics [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(9): 1111 – 1118
- 28 李莉, 丛林. 重度子痫前期患者血清差异蛋白质组学研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2012, 21(9): 665 – 668
- 29 Buhimschi IA, Zhao G, Funai EF, *et al.* Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 199(5): 551, e1 – e16
- 30 Blumenstein M, McMaster MT, Black MA, *et al.* A proteomic approach identifies early pregnancy biomarkers for preeclampsia; novel linkages between a predisposition to preeclampsia and cardiovascular disease [J]. *Proteomics*, 2009, 9(11): 2929 – 2945  
(收稿日期: 2022 – 07 – 08)  
(修回日期: 2022 – 08 – 10)
- (接第 186 页)
- 11 Papon N, Hohl TM, Zhai B, *et al.* Mycobiota dysbiosis and gastric tumorigenesis [J]. *Theranostics*, 2021, 11(15): 7488 – 7490
- 12 Wang Z, Ren R, Yang Y, *et al.* Mucosa microbiome of gastric lesions: fungi and bacteria interactions [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2020, 171: 195 – 213
- 13 Zhu Y, Shi T, Lu X, *et al.* Fungal – induced glycolysis in macrophages promotes colon cancer by enhancing innate lymphoid cell secretion of IL – 22 [J]. *EMBO J*, 2021, 40(11): e105320
- 14 Kumata R, Ito J, Takahashi K, *et al.* A tissue level atlas of the healthy human virome [J]. *BMC Biol*, 2020, 18(1): 55
- 15 Chen CC, Liou JM, Lee YC, *et al.* The interplay between *Helicobacter pylori* and gastrointestinal microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1 – 22
- 16 Ohno H, Satoh – Takayaman. Stomach microbiota, *Helicobacter pylori*, and group 2 innate lymphoid cells [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(9): 1377 – 1382
- 17 Sung JY, Coker OO, Chu E, *et al.* Gastric microbes associated with gastric inflammation, atrophy and intestinal metaplasia 1 year after *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1572 – 1580
- 18 Piscione M, Mazzone M, Maria CDM, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer; a controversial relationship [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 630852
- 19 Smet A, Kupcinskas J, Link A, *et al.* The role of microbiota in gastrointestinal cancer and cancer treatment: chance or curse? [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(3): 857 – 874
- 20 Vallianou N, Kounatidis D, Christodoulatos GS, *et al.* Mycobiome and cancer: what is the evidence? [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(13): 3149
- 21 Zhao Y, Zhang J, Cheng A SL, *et al.* Gastric cancer: genome damaged by bugs [J]. *Oncogene*, 2020, 39(17): 3427 – 3442
- 22 Coker OO. Non – bacteria microbiome (virus, fungi, and archaea) in gastrointestinal cancer [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(2): 256 – 262
- 23 Sasaki S, Nishikawa J, Sakai K, *et al.* EBV – associated gastric cancer evades T – cell immunity by PD – 1/PD – L1 interactions [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3): 486 – 496
- 24 Saito M, Kono K. Landscape of EBV – positive gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2021, 24(5): 983 – 989
- 25 Xu L, You X, Cao Q, *et al.* Polyamine synthesis enzyme AMD1 is closely associated with tumorigenesis and prognosis of human gastric cancers [J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(2): 214 – 222  
(收稿日期: 2022 – 11 – 09)  
(修回日期: 2023 – 01 – 06)