

• 综 述 •

胎盘源外泌体中 miR-155 对 Th17/Treg 免疫细胞的影响
在子痫前期发病中的作用研究进展*

倪 霞¹,王 琴¹,谢 冰¹,何 超²,陈 娟^{1,3},解玉荣¹综述,曹卫平^{1△}审校

(1. 镇江市妇幼保健院产科,江苏 镇江 212001;2. 镇江市妇幼保健院中心实验室,江苏 镇江 212001;
3. 上海市长宁区妇幼保健院产科,上海 200050)

[摘 要] 子痫前期是妊娠期特有的并发症,而高血压是先兆子痫的主要特征。目前子痫前期仍然是孕产妇和胎儿发病率和死亡率的重要原因,其发病机制至今仍不十分明确。妊娠母体对同种异体胚胎存在免疫耐受不全是子痫前期发病的重要机制之一。miR-155 对免疫功能的调节有重要价值,能精确地调节白细胞介素-17A 的表达。细胞因子信号传导抑制因子(SOCS1)被报道是 CD4⁺T 细胞中 miR-155 唯一的直接靶标,具有调节 T 细胞分化的生物学功能。该文初步阐述了胎盘源外泌体中的 miR-155 通过抑制 SOCS1,调控 JAK/STAT 通路来影响调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞 17 的分化和白细胞介素-17 的产生,为子痫前期的预防和诊治提供理论指导依据。

[关键词] 子痫前期; Th17/Treg 细胞; 胎盘源外泌体; miR-155; SOCS1; 综述

DOI:10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 23. 025 中图法分类号:R71

文章编号:1009-5519(2023)23-4078-06 文献标识码:A

Research progress on the effect of miR-155 on Th17/Treg immune cells in placental
exosomes in the pathogenesis of preeclampsia*

NI Xia¹,WANG Qin¹,XIE Bing¹,HE Chao²,CHEN Juan^{1,3},XIE Yurong¹,CAO Weiping^{1△}

(1. Department of Obstetrics, Zhenjiang Maternal and Child Health Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China; 2. Central Laboratory, Zhenjiang Maternal and Child Health Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China; 3. Department of Obstetrics, Changning Maternity and Infant Health Hospital, Shanghai 200050, China)

[Abstract] Preeclampsia is a pregnancy-specific complication, and hypertension is the main feature of preeclampsia. At present, preeclampsia is still an important cause of maternal and fetal morbidity and mortality, and its pathogenesis is still unclear. The immune intolerance of pregnant women to allogeneic embryos is one of the important mechanisms of preeclampsia. miR-155 has important value in the regulation of immune function and can accurately regulate the expression of interleukin-17A. Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) has been reported to be the only direct target of miR-155 in CD4⁺T cells and has the biological function of regulating T cell differentiation. This paper preliminarily expounded that miR-155 in placental-derived exosomes affects the differentiation of Treg cells and Th17 cells and the production of IL-17 by inhibiting SOCS1 and regulating JAK/STAT pathway, which provided theoretical guidance for the prevention, diagnosis and treatment of preeclampsia.

[Key words] Preeclampsia; Th17/Treg cells; Placental-derived exosomes; miR-155; SOCS1; Review

子痫前期(PE)是妊娠期特有的以高血压为主的疾病,是导致妊娠母体和胎儿死亡的主要原因之一^[1-3]。PE使世界范围内 3%~6%的妊娠变得复杂化,在发展中国家的发病率可高达 17%。PE一般在

* 基金项目:江苏省镇江市妇产疾病临床医学研究中心开放课题(SS2022003-KFB03);江苏省镇江市社会发展项目(SH2023093);2021 年“金山英才”医学领域高层次人才引进项目(镇卫人〔2021〕10 号)。

△ 通信作者, E-mail:13815173932@163. com。

妊娠 20 周后发病,是一种以高血压和蛋白尿为临床特征的、进展迅速的妊娠并发症。分娩终止是目前最好的治疗方法。因此,预防是关键。但是对于当今的医学知识选择有效的预防措施是有限的,寻找该疾病的病因及发病机制至关重要。目前关于 PE 的发病机制尚不十分明确,随着生殖免疫学研究的发展,发现免疫失衡参与了 PE 的发生发展^[4-5]。近年来发现一种新的 CD4⁺T 细胞亚群辅助性 T 细胞 17(Th17 细胞),具有独立的分化和调节机制,在自身免疫性疾病、肿瘤和感染中发挥着重要作用。调节性 T 细胞(Treg 细胞)被证实为体内存在的一类具有免疫抑制作用的 T 淋巴细胞亚群,与多种免疫性疾病的发病机制密切相关,但在 PE 中的作用尚不明确。PE 发病的两阶段假说认为胎盘来源的不良因子是导致 PE 发生的重要原因。胎盘外泌体是妊娠期特异性的外泌体,由各种胎盘细胞组成,包括合体滋养细胞、细胞滋养细胞、绒毛外滋养细胞及胎盘血管内皮细胞等释放的微型囊泡^[6-7]。胎盘来源的外泌体内含 miRNA 参与生物信息的调控,可能参与了 PE 的病理进程。miR-NA-155(miR-155)是一类最早发现的 RNA,也是一类和免疫有关系的 miRNA^[8],可通过对免疫细胞分化和信号转导调控适应性免疫和固有免疫。有研究发现,miR-155 在多种疾病中均参与 Th17/Treg 细胞失衡^[9]。细胞因子信号传导抑制因子(SOCS1)被报道是 CD4⁺T 细胞中 miR-155 唯一的直接靶标,具有调节 T 细胞分化的生物学功能^[10-11]。本文对胎盘源外泌体中的 miR-155 通过抑制 SOCS1,调控 JAK/STAT 通路来影响 Th17/Treg 细胞的平衡,以及母胎免疫耐受与 PE 发病机制的最新研究进展进行综述。

1 PE 两阶段假说

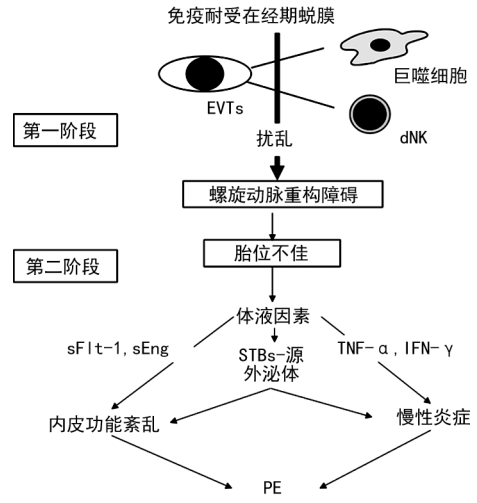
关于 PE 的发病机制至今仍不十分清楚,是目前国内外产科领域研究的热点及难点问题。目前学术界比较接受的 PE 发病两阶段假说^[12]就是在正常妊娠期,适当的胎盘植入至关重要,绒毛外滋养层细胞侵入子宫蜕膜和肌层,导致螺旋动脉重构,使母体有足够的血液提供给胎盘绒毛间隙,进而维持胎儿的生长。PE 的发病与第一阶段滋养细胞入侵不足,导致子宫螺旋动脉重构障碍,子宫螺旋动脉管腔变窄,胎盘新生血管形成障碍,使得胎盘浅着床、影响合体滋养层的发育,最终使胎盘形成不足有关;第二阶段为胎盘的灌注不足,使得氧化应激增加,胎盘缺血缺氧引起滋养细胞的凋亡与坏死增加,胎盘来源的有害因子释放到妊娠母体的血液循环中,从而诱发了妊娠母体的系统性炎症反应、血管内皮损伤及免疫耐受失

衡,最终导致 PE(图 1)。

2 PE 发病时母体免疫系统变化

最近有学者提出了 PE 发病的三阶段理论^[5],认为:第一阶段为胚胎着床期(孕 3~8 周),妊娠母体对同种异体胚胎存在着免疫排斥,母体出现对胚胎父源基因的免疫耐受不良,对 PE 两阶段理论有了新的内容和补充^[6]。新的理论认为,PE 的发生不仅仅是内皮功能障碍,而脉管炎症是引起 PE 临床表现的主要原因,PE 时母体发生炎症反应,促进内皮细胞产生趋化因子和黏附因子,激活炎症细胞因子如白细胞介素-17(IL-17)的释放,这进一步加重了炎症反应,过度的炎症反应参与了内皮功能障碍的发生发展^[13]。因此,妊娠母体系统性炎症反应是 PE 发生的主导因素。

2.1 Th17 细胞对 PE 发病的影响 属于 CD4⁺T 细胞亚群的 Th17 细胞,通过分泌 IL-17、IL-17F 和 IL-22 等标志性细胞因子在自身免疫性疾病及感染的免疫反应中发挥重要作用。IL-17A 是 Th17 最重要的效应因子,通过刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等释放多种细胞因子,从而诱导体内局部的炎症反应,孤独核受体 ROR γ t 为 Th17 所特有的转录因子。有研究发现,IL-17 可能参与了胚胎着床及滋养细胞浸润过程,该研究前期发现,PE 患者外周血中 Th17 细胞及其细胞因子 IL-17 和 ROR γ t 明显高于正常妊娠^[14],但是发生这种现象的机制还不明确。



注:TNF- α 为肿瘤坏死因子 α ;IFN- γ 为 γ 干扰素。

图 1 PE 两阶段假说^[12]

2.2 PE 发病中 Treg 细胞的作用 Treg 为表达转录因子 Foxp3 的一群 CD4⁺T 细胞,能够分泌 IL-4、IL-35、IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎细胞因子,在阻止体内多种过度免疫应答反应中发挥作用。动物实验发现,孕鼠的蜕膜组织聚集了大量的 Treg 细胞,滋养层细胞的入侵和螺旋动脉重构与 Treg 细胞功能密切相关^[15]。然而,Treg 细胞在人类

妊娠期诱导免疫耐受中的机制到目前为止尚不明确。

Th17 和 Treg 细胞来源于同一细胞系,均为 CD4⁺T 细胞的亚型,Th17 细胞过表达引起的系统性炎症反应及血管内皮损伤参与了 PE 的病理进程。在人类正常妊娠过程中,蜕膜组织和外周血中 Treg 细胞数量增加,有利于妊娠的维持。而流产和 PE 患者蜕膜组织和外周血中 Treg 细胞数量明显降低。动物实验发现,将 Treg 细胞过继转输到有流产倾向的小鼠体内,可以改变其免疫不耐受的现象,妊娠得以维持。这些研究结果表明,Th17 细胞/Treg 细胞参与了 PE 患者母胎界面的免疫反应^[16]。

3 外泌体在 PE 发病中的作用

3.1 外泌体基本概念、形成和功能 外泌体是直径 30~150 nm 的由细胞内分泌到细胞外的纳米级别的细胞外囊泡,其具有磷脂双分子层结构,内含多种细胞特异的脂质、核酸及蛋白质等,主要参与细胞间通讯、免疫调节及细胞信号通路调节等过程^[17-19]。外泌体的形成过程较为复杂,与微粒和凋亡小体形成时的细胞膜直接起泡作用不同,其是通过一系列复杂的细胞内分泌机制,由胞内体衍生出的多囊泡体(MVBs)。MVBs 有 2 个去处:一部分 MVBs 将与溶酶体发生融合;另一部分与细胞膜进行融合后将其内包含的外泌体释放至细胞外环境中(图 2)。

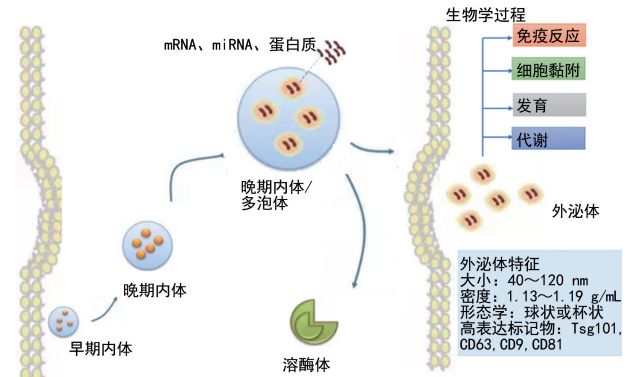


图 2 外泌体的形成和功能^[15]

3.2 胎盘外泌体与免疫细胞平衡的关系 胎盘外泌体是指妊娠期特异的外泌体,由各种胎盘细胞分泌,包括合体滋养细胞、细胞滋养细胞、绒毛外滋养细胞及胎盘血管内皮细胞等释放的微型囊泡,其中被覆于胎盘绒毛表面的合体滋养细胞是胎盘外泌体的主要产生者^[20]。胎盘外泌体除了具备一般外泌体的特性外,还特异性表达胎盘碱性磷酸酶(ALPP 或 PLAP),这个酶是一种膜结合的糖基化的碱性磷酸酶,热稳定性较高,主要分布在胎盘,PLAP 常用来区分其他细胞来源的外泌体^[21-22]。外泌体是膜结合的囊泡,富含内体蛋白标记物(如 CD9、CD81 和 CD63)主

要表达于合体滋养细胞、绒毛血管内皮的胞浆及胞膜中。有研究发现,细胞间可通过外泌体进行转录因子的传递,从而达到细胞交流的目的^[23]。有研究报道胎盘来源外泌体可以促进微环境中 Th17 细胞分化^[24],而 Th17 细胞分泌的 IL-17 在慢性炎症方面发挥作用。正常妊娠时,母体免疫状态向 Treg 细胞漂移,但 PE 患者向 Th17 细胞漂移,Th17/Treg 细胞免疫失衡参与了 PE 的病理进程(图 3)。

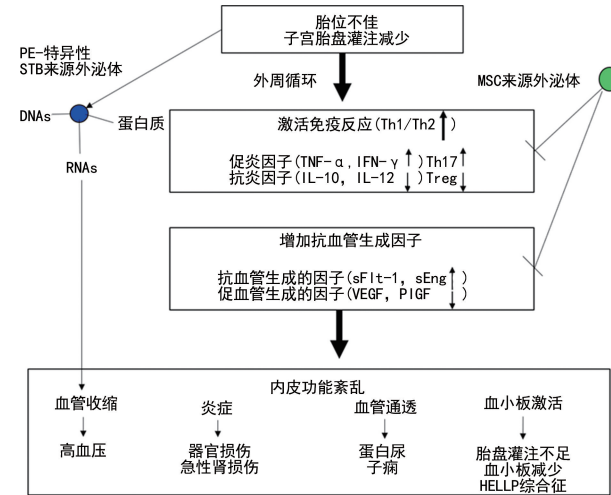


图 3 胎盘来源的外泌体和母体免疫反应及血管生成之间的关系^[25]

3.3 胎盘源外泌体 miR-155 在 PE 发病中的作用 胎盘来源的外泌体内含 miRNA 参与生物信息的调控,从而影响机体的生理过程^[25-27]。妊娠期间,许多 miRNA 在胎盘组织和外周血中表达。miRNA 是小的非编码 RNA,主要存在于外泌体中,并通过外泌体传递至靶细胞或靶器官,参与 PE 及其他疾病的病理生理过程。母体胎盘中细胞释放的外泌体包含了胎盘特异的蛋白和 miRNA,在分娩后迅速下降,表明妊娠期胎盘来源的 miRNA 可以被选择性诱导。miR-155 在人类第 21 号染色体上,是 B 细胞非编码簇的第 3 外显子,是人类最早发现的小 RNA 的一种,是与免疫有密切相关的一类 miRNA^[28]。有研究发现,miR-155 在 PE 患者的胎盘中高表达^[29],高表达的 miR-155 可能阻碍人滋养细胞的增殖,导致子宫螺旋动脉重构障碍,最终导致 PE 的发生^[30],表明 miR-155 参与 PE 的病理进展过程。

3.4 胎盘源外泌体 miR-155 与 Treg/Th17 细胞之间的关系 外泌体的免疫调节功能与调控机制主要有外泌体直接作用于靶细胞启动下游信号和外泌体 miRNA 介导调控 2 种方式^[31]。从滋养层释放的外泌体来源的 miRNA 进入到母体循环中,调节 Th17/Treg 细胞平衡,而免疫失衡是 PE 的发病机制之一。有研究表明,miR-155 对免疫功能的调节有重要的贡

献,miR-155 在多种疾病中均参与了 Th17/Treg 细胞失衡^[32-33],能精确地调节 Th17 及其细胞因子 IL-17A 的表达,体内抑制 miR-155 能够显著降低 Th17 细胞的活化,从而降低 Th17 细胞的炎性作用。miR-155 对 Th17 细胞和 Treg 细胞的分化和增生均有促进作用,在动物实验中,敲除小鼠 miR-155 基因后,其体内 Treg 细胞的功能虽未受影响,但胸腺和外周诱导的 Treg 细胞数量均会下降^[34-35]。而目前关于外泌体源 miR-155 对 PE 患者 Th17 细胞和 Treg 细胞的调节作用机制仍不十分清楚。

3.5 miR-155-SOCS1-STAT 信号通路对免疫细胞的影响及其在 PE 病理进程中的作用 SOCS1 家族是近来发现的是一种反馈性的负性调节因子,通过阻断细胞因子的信号传导参与免疫的调控,是 JAK/STAT 信号通路中重要的负性调控因子,对机体的过度免疫反应有调控作用^[36-38]。SOCS1 被报道是 CD4⁺T 细胞中 miR-155 唯一的直接靶标,具有调节 T 细胞分化的生物学功能^[39-40]。miR-155 通过直接抑制 SOCS1,调控 JAK/STAT 通路来影响 Treg 细胞和 Th17 细胞的分化和 IL-17 的产生^[41-43]。miR-155 直接作用于其下游靶点 SOCS1,使 STAT3 磷酸化。近年来有研究发现,SOCS1 能通过调控 STAT3 磷酸化水平干预炎症因子的表达,还参与了妊娠母体胎盘血管重构过程。因此,miR-155-SOCS1-STAT3 信号通路在 Th17 细胞的分化和 IL-17A 的产生中起着重要作用(图 4)。

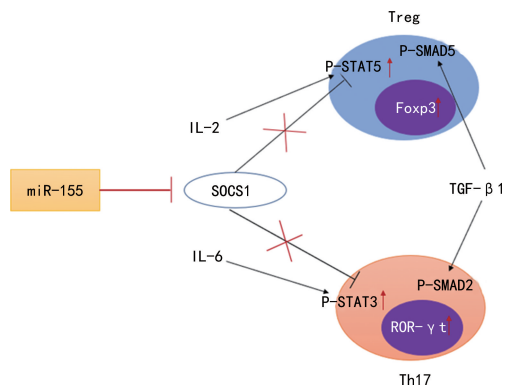


图 4 miR-155-SOCS1-STAT 信号通路调控 Th17/Treg 平衡通路图

4 小 结

Treg/Th17 免疫失衡在 PE 的病理进程中发挥着重要作用^[44]。PE 患者免疫失衡与胎盘源外泌体中的 miR-155 密切相关,外泌体可以将其包含的 miRNA 从胎盘滋养层细胞传递到母胎界面而发挥作用^[45]。PE 患者胎盘和外周血中 miR-155 呈异常高表达状态^[46],大量表达的 miRNA 是滋养组织发挥功能的重要组成部分。胎盘分泌的外泌体 miR-155 可通过通

讯交流的方式直接作用于其下游靶点 SOCS1,使 STAT3 磷酸化而影响 Th17/Treg 的表达。因此,miR-155-SOCS1-STAT3 信号通路在 Th17 细胞的分化和 IL-17A 的产生中起着重要作用。进一步深入机制的研究对 PE 的早期诊断、治疗及预防有着重要的指导价值。

参考文献

- [1] 李冠琳,杨慧霞. 子痫前期的预测与预防[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(6):425-429.
- [2] 林琳,孙雯,周燕媚,等. 慢性高血压并发子痫前期的母儿结局分析[J/CD]. 中华产科急救电子杂志,2021,10(3):155-159.
- [3] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(4):227-238.
- [4] 张燕萍,周容. 母胎界面免疫调节与子痫前期关系的研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(8):582-584.
- [5] BROWN M A, MAGEE L A, KENNY L C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: Isshp classification, diagnosis, and management recommendations for international practice [J]. Hypertension,2018,72(1):24-43.
- [6] TANNETTA D, MASLIUKAITE I, VATISH M, et. al. Update of syncytiotrophoblast derived extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia[J]. J R Eprod Immunol, 2017, 119:98-106.
- [7] GANDHAM S, SU X, WOOD J, et al. Technologies and standardization in research on extracellular vesicles[J]. Trends Biotechnol,2020,38(10):1066-1098.
- [8] LIU Q, YANG J. Expression and significance of miR155 and vascular endothelial growth factor in placenta of rats with preeclampsia[J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(9):15731-15737.
- [9] 张展,王媛媛,李爱萍,等. 子痫前期患者胎盘组织中 miR-155 及 CXCR4 的表达及意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(9):1167-1171.
- [10] KIM J, LEE K S, KIM J H, et al. Aspirin prevents TNF-α induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF-κB dependent miR-155 /eNOS pathway:Role of a miR-155 /eNOS axis in preeclampsia[J]. Free Radic Biol Med,

2017,104(1):185-198.

[11] YANG X,ZHANG J,DING Y. Association of microRNA-155, interleukin17A, and proteinuria in preeclampsia[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(18): 6509.

[12] 陈芳,杜娟,韩磊,等. 免疫-炎症反应在子痫前期病理过程中的作用新进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(8): 13-17.

[13] MATTHIESEN L, BERG G, EMERUDH J. Immunology of preeclampsia[J]. *Chem Immunol Allergy*, 2005, 89: 49-61.

[14] CAO W P, WANG X Z, CHEN T M, et al. Maternal lipids, BMI and IL-17/IL-35 imbalance in concurrent gestational diabetes mellitus and preeclampsia[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(1): 427-435.

[15] RIBEIRO V R, ROMAO-VEIGA M, ROMAGNOLI G G, et al. Association based convolutional neural nets for localization of glomeruli in trichrome-stained whole kidney sections[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(8): 2081-2088.

[16] CASO F, COSTA L, NUCERA V, et al. From autoinflammation to autoimmunity: Old and recent findings[J]. *Clin Rheumatol*, 2018, 37(9): 2305-2321.

[17] MATSUBARA K, MATSUBARA Y, UCHIKURA Y, et al. Pathophysiology of preeclampsia: The role of exosomes[J]. *Int Mol Sci*, 2021, 22(2572): 1-15.

[18] BOUNDS K R, CHIASSEN V L, PAN L J, et al. MicroRNAs: New players in the pathobiology of preeclampsia[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 60.

[19] TORRALBA D, BAIXAULI F, VILLARROYA-BELTRI C, et al. Priming of dendritic cells by DNA-containing extracellular vesicles from activated T cells through antigen-driven contacts[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2658.

[20] 李玉静,刁振宇,薛平平,等. 血清中胎盘来源外泌体的分离与鉴定[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28(6): 632-636.

[21] TRUONG G, GUANZON D, KINHALL V, et al. Oxygen tension regulates the miRNA profile and bioactivity of exosomes released from extra-villous trophoblast cells: Liquid biopsies form complications of pregnancy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174514.

[22] HAFIANE A, DASKALOPOULOU S S. Extracellular vesicles characteristics and emerging roles in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Metabolism*, 2018, 85: 213-222.

[23] FAMILARI M, CRONQVIST T, MASOUMI Z, et al. Placenta-derived extracellular vesicles: Their cargo and possible functions[J]. *Reprod Fertil Dev*, 2017, 29(3): 433-447.

[24] NAIR S, SALOMON C. Extracellular vesicles and their immunomodulatory functions in pregnancy[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(5): 425-437.

[25] OSADA-OKA M, SHIOTA M, IZUMI Y, et al. Macrophage-derived exosomes induce inflammatory factors in endothelial cells under hypertensive conditions[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(4): 353-360.

[26] HESSVIK N P, LLORENTE A. Current knowledge on exosome biogenesis and release[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(2): 193-208.

[27] GOOD M E, MUSANTE L, LA SALVIA S, et al. Circulating extracellular vesicles in normotension restrain vasodilation in resistance arteries[J]. *Hypertension*, 2020, 75(1): 218-228.

[28] MÜLLER G. Microvesicles/exosomes as potential novel biomarkers of metabolic disease[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 5: 247-282.

[29] GONZALEZ-CALERO L, MARTINEZ P J, MARTIN-LORENZO M, et al. Urinary exosomes reveal protein signatures in hypertensive patients with albuminuria[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27): 44217-44231.

[30] JEPPESEN D K, FRANKLIN J L, HIGGINBOTHAM J N, et al. Reassessment of exosome composition[J]. *Cell*, 2019, 177(2): 428-445.

[31] PILLAY P, MAHARAJ N, MOODLEY J, et al. Placental exosomes and preeclampsia: Maternal circulating levels in normal pregnancies and, early and late onset preeclamptic pregnancies[J]. *Placenta*, 2016, 46: 18-25.

[32] COSENZA S, TOUPET K, MAUMUS M, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes

are more immunosuppressive than microparticles in inflammatory arthritis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(5):1399-1410.

[33] DUTTA S, LAI A, SCHOLZ-ROMERO K, et al. Hypoxia induced small extracellular vesicle proteins regulate proinflammatory cytokines and systemic blood pressure in pregnant rats[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2020, 134(6):593-607.

[34] HARAPAN H, YENI C M. The role of microRNAs on angiogenesis and vascular pressure in preeclampsia: The evidence from systematic review[J]. *Egyptian J Med Hum Genet*, 2015, 16(4):313-325.

[35] VIGORITO E, KOHLHAAS S, LU D, et al. miR-155: An ancient regulator of the immune system[J]. *Immunol Rev*, 2013, 253(1):146-157.

[36] LIU D F, LI S M, ZHU Q X, et al. The involvement of miR-155 in blood pressure regulation in pregnant hypertension rat via targeting FOXO3[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(20):6591-6598.

[37] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10):721-722.

[38] MATHIEU M, MARTIN-JAULAR L, LAVIEU G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication[J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1):9-17.

[39] 卢健翔, 石瑾秋, 周芸, 等. miR-155 对子痫前期滋养层细胞炎症应答的调控研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(7):742-745.

[40] 李聪聪, 赵金艳, 吴姣, 等. miR-155 研究进展[J]. *生物技术通报*, 2018, 34(11):70-82.

[41] KIM J, LEE K S, KIM J H, et al. Aspirin prevents TNF- α induced endothelial cell dysfunction by regulating the NF- κ B-dependent miR-155/eNOS pathway: Role of a miR-155/eNOS axis in preeclampsia[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104(1):185-198.

[42] 吴念轩, 严晨曦, 傅瑶. 外泌体在机体免疫调节中的作用与研究进展[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34(3):273-277.

[43] 扎西吉, 咸育婷. 自身免疫性肝病患者外周血 miR-21、miR-155 表达及其与 Th17、Treg 细胞平衡的关系[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(5):581-586.

[44] 曹卫平, 甘梦雯, 陈廷美, 等. HELLP 综合征患者实验室参数变化的临床研究[J]. *现代医药卫生*, 2022, 38(13):2172-2177.

[45] SALOMON C, RICE G E. Role of exosomes in placental homeostasis and pregnancy disorders[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 145:163-179.

[46] 张展, 王媛媛, 李爱萍, 等. 子痫前期患者胎盘组织中 miR-155 及 CXCR4 的表达及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(9):1167-1171.

(收稿日期:2023-02-25 修回日期:2023-08-18)

(上接第 4077 页)

H A, et al. Rb loss is characteristic of prostatic small cell neuroendocrine carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(4):890-903.

[30] HIJIOKA, S, HOSODA W, MATSUO K, et al. Rb loss and KRAS mutation are predictors of the response to platinum-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: A Japanese multicenter pancreatic NEN-G3 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16):4625-4632.

[31] DERKS J L, LEBLAY N, THUNNISSEN E, et al. Molecular subtypes of pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma predict chemotherapy treatment outcome[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(1):33-42.

[32] 皇秋莎, 石雪迎. 胰腺神经内分泌肿瘤中 MGMT 的研究进展[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34(2):194-197.

[33] DELLA MONICA R, CUOMO M, VISCONTI R, et al. Evaluation of MGMT gene methylation in neuroendocrine neoplasms[J]. *Oncol Res*, 2022, 28(9):837-845.

[34] BAN X, MO S, LU Z, et al. Expression and methylation status of MMR and MGMT in well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors and potential clinical applications[J]. *Endocrine*, 2022, 77(3):538-545.

(收稿日期:2023-03-21 修回日期:2023-08-23)