

GNB3 C825T 和 ACE I/D 多态性相互作用与子痫前期关系的研究*

马 蕾¹, 范 平¹, 刘兴会², 何国琳², 刘 瑞³, 任荣梅¹, 陈一虹¹, 刘 宇⁴, 白 怀^{1△}

1. 四川大学华西第二医院 遗传代谢性疾病及围生医学实验室(成都 610041); 2. 四川大学华西第二医院 妇产科(成都 610041);
3. 四川大学华西医院 人类疾病相关多肽研究室(成都 610041); 4. 四川大学华西基础医学与法医学院
生物化学与分子生物学教研室(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨 G 蛋白 $\beta 3$ 亚单位(GNB3)和血管紧张素 I 转换酶(ACE)基因相互作用是否与子痫前期的发生有关联。**方法** 采用 ACE 基因 PCR 扩增片段长度多态性及 GNB3 基因限制性片段长度多态性方法,对成都地区汉族 188 例子痫前期及 273 例正常孕妇进行对照检测。**结果** 子痫前期及正常孕妇 GNB3 C825T 和 ACE I/D 位点基因型和等位基因频率在两组之间差异无统计学意义($P>0.05$),未见 GNB3 C825T 等位基因及 ACE I/D 相互作用与子痫前期发生的危险增加有关($OR\ 0.439\sim1.203, P\ 均>0.05$)。对联合基因型与血压水平关系的分析发现,正常对照组 TT/II 基因型携带者其舒张压水平增高 $[(77.61\pm1.26)\text{ mmHg}(1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa})]$,且高于 TT/ID $[(70.94\pm1.64)\text{ mmHg}]$ 、CT/ID $[(73.15\pm0.89)\text{ mmHg}]$ 和 CT/DD $[(72.57\pm2.14)\text{ mmHg}]$ 基因型携带者($P\ 均<0.05$);未见患者组联合基因型与收缩压和舒张压水平有关($P>0.05$)。**结论** 本研究未发现 GNB3 基因 C825T 及 ACE 基因 I/D 位点的相互作用与中国人(成都地区)子痫前期发病有关联,但发现两基因的相互作用与正常孕妇舒张压水平有关。

【关键词】 子痫前期 基因多态性 GNB3 ACE

Interaction Between GNB3 C825T and ACE I/D Polymorphisms in Pre-eclampsia MA Lei¹, FAN Ping¹, LIU Xing-hui², HE Guo-lin², LIU Rui³, REN Rong-mei¹, CHEN Yi-hong¹, LIU Yu⁴, BAI Huai^{1△}. 1. Laboratory of Genetic Disease and Perinatal Medicine, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Division of Peptides Related Human Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 4. Department of Biochemistry and Molecular Biology, West China school of Preclinical and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: baihuai60@aliyun.com

【Abstract】 Objective To verify the hypothesis if interaction between the G protein $\beta 3$ subunit (GNB3) C825T polymorphism and angiotensin-I converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) could lead to the increased risk of pre-eclampsia. **Methods** Analyses of ACE and GNB3 genotypes were performed in 188 pre-eclamptic patients and 273 normal pregnant controls by polymerase chain reaction (PCR) and PCR-restriction fragment length polymorphism in Chinese population, respectively. **Results** The distributions of alleles and genotypes for the GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms were not found to be significantly associated with pre-eclamptic status. No significant interaction of the influence of GNB3 T allele and ACE genotypes on the risk of pre-eclampsia was observed ($OR\ 0.439\sim1.203$, all $P>0.05$). However, we found that in homozygous 825T genotype carriers with the ACE II genotype in controls diastolic blood pressure (DBP) levels showed highest $[(77.61\pm1.26)\text{ mmHg}(1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa})]$ among other three genotype combinations [TT/ID, $(70.94\pm1.64)\text{ mmHg}$; CT/ID, $(73.15\pm0.89)\text{ mmHg}$; CT/DD, $(72.57\pm2.14)\text{ mmHg}$] (all $P<0.05$). No significant effect on systolic blood pressure (SBP) or DBP levels in the patients were observed. **Conclusion** Our data suggest no significant interaction of the GNB3 825T allele carriers with the ACE I/D polymorphism in pre-eclampsia in Chinese population in Chengdu area. However there is the interaction of the two genes on DBP levels in pregnancy women without pre-eclampsia in the population.

【Key words】 Preeclampsia Polymorphism GNB3 ACE

子痫前期是一种威胁母婴健康的严重妊娠并发症,是导致孕产妇和围生儿死亡的重要原因之一,其具体发病原因尚不清楚。不少报道认为,子痫前期

* 国家自然科学基金(No. 39870749)资助

△ 通讯作者, E-mail: baihuai60@aliyun.com

是一种多因素多基因的疾病,其发病有遗传性和家族因素^[1-3]。

从基因-基因相互作用的角度研究遗传因素与疾病的关系已越来越引起人们的重视^[4]。*G* 蛋白 $\beta 3$ 亚单位基因(*GNB3*) 825T 等位基因与 *G*-蛋白信号系统活性的增加有关,血管紧张素 I 转换酶(*ACE*) I/D 变异影响肾素-血管紧张素系统(*renin-angiotensin system*, *RAS*)相关激素水平,这些激素可活化 *G*-蛋白偶联受体,因此 *GNB3* 基因是研究与 *ACE* I/D 相互作用的候选基因。

GNB3 C825T 和 *ACE* I/D 相互作用与疾病的关系在冠心病和高血压等的研究有所报道^[5-7],但尚未见其与子痫前期关系的研究报道。本研究拟从上述基因相互作用的角度,探讨其是否与子痫前期发病存在关联,以及是否与血压水平有关,为从基因相互作用的角度探讨子痫前期发病的分子遗传基础提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

子痫前期组:按《妇产科学》第六版(人民卫生出版社)规定的诊断标准及分类^[8]纳入患者。共 188 例,其中轻度子痫前期 62 例,重度子痫前期 126 例,平均年龄(28.7 ± 3.6)岁,平均妊娠(36.5 ± 3.3)周,平均血压(156 ± 23)/(102 ± 15) mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。

正常孕妇组:共 273 例,平均年龄(28.6 ± 3.5)岁,平均妊娠(38.3 ± 2.2)周,平均血压(118 ± 14)/(74 ± 7) mmHg。

以上两组对象均经询问病史和体检,排除心、肺、肝、肾及内分泌疾病,为在四川大学华西第二医院产科、锦江区妇产科医院以及成都市妇产科医院分娩的孕妇,均为汉族。两组之间年龄和身高差异均无统计学意义($P > 0.05$);患者组体质量、体质量指数(BMI)均高于对照组($P < 0.01$);收缩压和舒张压均大于对照组(P 均 < 0.01)。

1.2 方法

1.2.1 血液 DNA 分离 抽取研究对象外周静脉血 1 mL,加入 EDTA 抗凝管,按文献^[9]方法提取基因组 DNA, -20°C 保存备用。

1.2.2 *GNB3* 基因的聚合酶链反应(PCR)扩增 PCR 扩增片段引物序列如下:引物 1 为 5'-TGC CACCCGTGCCCTCAGTT-3',引物 2 为 5'-GGCC CTTACCCACACGCTCAGA-3',扩增产物长度

244 bp。上述引物 1 和 2 的扩增产物用于 C825T 位点的酶切分析^[10];PCR 反应总体积 25 μL ,包括 0.2 μg 基因组 DNA, 4 mmol MgCl_2 , 5 mmol dNTP, 5 μmol 引物, 8.5% DMSO, 0.6 U *Taq* 聚合酶。反应在 PCR 仪上进行,反应条件: 94°C 预变性 5 min, 94°C 变性 30 s, 58°C 退火 30 s, 72°C 延伸 1 min, 30 个循环;最后 72°C 延伸 5 min。以 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳检查 PCR 扩增产物。

1.2.3 PCR 扩增产物的消化及电泳 取 5 μL PCR 扩增产物,加 3 U 限制性内切酶 *Bse*D1 (MBI 产品), 55°C 消化 4 h。取消消化产物加入 25 g/L 琼脂糖凝胶板,在 TAE 缓冲液中电泳 45 min,溴乙啶染色 20 min,紫外光下拍照。

1.2.4 *ACE* 基因的 PCR 扩增及鉴定 按 Rigat 等^[11]的方法设计引物及进行 PCR 反应。50 μL 反应液中含基因组 DNA 0.5~1.0 μg , 1.25 U *Taq* 聚合酶及 PCR 反应缓冲液。在 PCR 反应仪上扩增条件为: 94°C 1 min, 55°C 1 min, 72°C 1.5 min, 进行 35 个循环。扩增片段直接电泳后进行 *ACE* 基因型分型。

1.3 统计学方法

患者组与正常妊娠对照组间基因型/联合基因型频率及等位基因频率的差异以及相对危险度(RR)的分析采用 χ^2 检验。组间指标比较用 *t* 检验,不同联合基因型亚型间收缩压和舒张压水平的差异用协方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *GNB3* 基因 C825T 多态位点基因型的鉴定

GNB3 基因第 10 外显子存在 825 位点的 C $\rightarrow$ T 多态性, T 等位基因无限制性内切酶 *Bse*D1 酶切位点,而 C 等位基因有限制性内切酶 *Bse*D1 酶切位点,故当该位点为 T/T 基因型时显示 244 bp 一条带,当该位点为 C/C 基因型时即显示 143 bp 和 101 bp 两条带;当为 C/T 基因型时为 244 bp、143 bp 和 101 bp 三条带。见图 1。

2.2 *ACE* 基因 I/D 多态位点基因型的鉴定

ACE 基因内含子 16 存在 287 bp 长的 Alu 重复序列。如有 287 bp 的插入片段,可扩增出 490 bp 的插入型片段(I/I 基因型);如无 287 bp 插入片段,可扩增出 190 bp 的缺失型片段(D/D 基因型);如为杂合子则同时扩增出 490 bp 和 190 bp 两条片段(I/D 基因型)。见图 2。

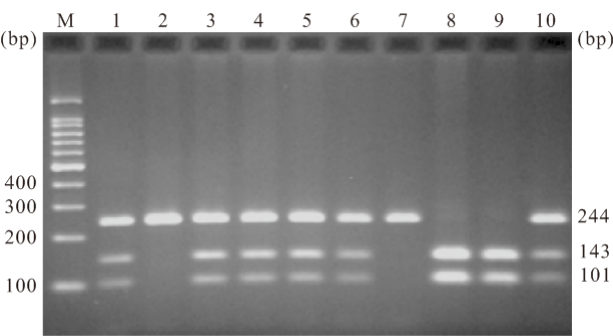


图 1 *GNB3* 基因 C825T 位点 PCR-RFLP 分析

Fig 1 PCR-RFLP analysis of C825T polymorphism of *GNB3* gene

The 3 patterns represent the C- and T-containing genotypes, namely, the homozygous CC and TT forms and the heterozygous CT form. M; Marker; 1, 3, 4, 5, 6 and 10; The CT genotype; 2 and 7; The TT genotype; 8 and 9; The CC genotype

2.3 子痫前期组及正常妊娠组 *GNB3* 和 *ACE* 基因型及联合基因型频率的比较

子痫前期组和正常孕妇组 *GNB3* C825T 和 *ACE* I/D 位点基因型频率分布均符合 Hardy-

Weinberg 遗传平衡定律。

由表 1 可见,*GNB3* C825T 及 *ACE* I/D 位点基因型及等位基因频率的分布在两组之间差异均无统计学意义($P>0.05$)。

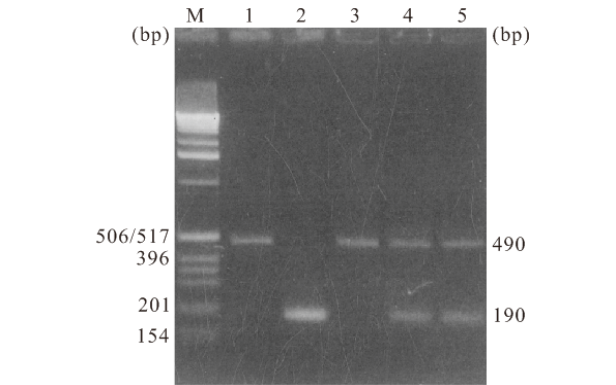


图 2 *ACE* 基因 PCR 扩增产物凝胶电泳图

Fig 2 Agarose gel electrophoresis of PCR amplified product of *ACE* gene

1, 3; The insertion I/I (490 bp fragment); 2; Deletion D/D; 4, 5; Insertion/deletion I/D; M; Marker

表 1 子痫前期组和正常妊娠组 *GNB3* C825T 和 *ACE* I/D 位点基因型和等位基因频率的比较〔例数(%)〕

Group	<i>n</i>	Genotype			<i>P</i>	Allele		<i>P</i>
		TT	TC	CC		T	C	
Pre-eclampsia	188	37 (19.7)	100 (53.2)	51 (27.1)	0.305	174 (46.3)	202 (53.7)	0.402
Control	273	53 (19.4)	162 (59.3)	58 (21.2)		268 (49.1)	278 (50.9)	
		II	ID	DD	<i>P</i>	ID	ID	<i>P</i>
		TT	TC	CC		T	C	
Pre-eclampsia	188	90 (47.9)	84 (44.7)	14 (7.4)	0.150	264 (70.2)	112 (29.8)	0.155
Control	273	122 (44.7)	115 (42.1)	36 (13.2)		359 (65.8)	187 (34.2)	
		II	ID	DD	<i>P</i>	T	C	<i>P</i>
		TT	TC	CC		T	C	
ACE II								
Pre-eclampsia	90	18 (20.0)	48 (53.3)	24 (26.7)	0.761	84 (46.7)	96 (53.3)	0.794
Control	122	23 (18.9)	71 (58.2)	28 (23.0)		117 (48.0)	127 (52.0)	
ACE ID								
Pre-eclampsia	84	16 (19.0)	47 (56.0)	21 (25.0)	0.379	79 (47.0)	89 (53.0)	0.501
Control	115	21 (18.3)	74 (64.3)	20 (17.4)		116 (50.4)	114 (50.0)	
ACE DD								
Pre-eclampsia	14	3 (21.4)	5 (35.7)	6 (42.9)	0.585	11 (39.3)	17 (60.7)	0.401
Control	36	9 (25.0)	17 (47.2)	10 (27.8)		35 (48.6)	37 (51.4)	

ACE: Angiotensin I-converting enzyme. Values are expressed as the number of subjects and in parentheses indicated percentages

通过 *ACE* 基因型分层分析 *GNB3* C825T 基因型和 *ACE* I/D 的相互作用,结果(表 1)显示,*GNB3* 基因型和等位基因频率在 *ACE* II、ID 以及 DD 基因型携带者中子痫前期组和正常妊娠组之间的分布频率差异未见统计学意义($P>0.05$)。

2.4 相对危险度的分析

上述 *GNB3* 或 *ACE* 基因单一或联合基因型分析结果显示,不同基因型携带者发生子痫前期的风险(*RR*)均未见显著增加($P>0.05$,表 2,表 3)。

2.5 *GNB3* C825T 和 *ACE* I/D 位点联合基因型对血压的影响

表 2 *GNB3* 和 *ACE* 基因型携带者子痫前期发生的风险

Table 2	<i>RR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
<i>GNB3</i> C825T			
TT vs. CC	0.794	0.452-1.395	0.422
TT/CT vs. CC	0.725	0.470-1.117	0.144
<i>ACE</i> I/D			
DD vs. II	0.527	0.268-1.035	0.060
DD/ID vs. II	0.880	0.606-1.277	0.500

ACE: Angiotensin I-converting enzyme; *CI*: Confidence interval; *RR*: Relative risk

本研究对联合基因型与血压水平关系的分析显示,在对照组,TT/II 基因型携带者 DBP 水平升高最为明显〔(77.61±1.26) mmHg〕,较 TT / ID

表 3 *GNB3* C825T 和 *ACE* I/D 位点相互作用与子痫前期的发生风险

Table 3 Interaction between the *GNB3* C825T and *ACE* I/D genotypes for pre-eclampsia

Genotype	TT vs. CC		CT vs. CC		TT/CT vs. CC	
	RR (95%CI)	P	RR (95%CI)	P	RR (95%CI)	P
<i>ACE</i> II	0.913 (0.401-2.080)	0.829	0.789 (0.409-1.521)	0.478	0.819 (0.436-1.537)	0.534
<i>ACE</i> ID	0.726 (0.297-1.773)	0.481	0.605 (0.969-1.234)	0.165	0.632 (0.317-1.259)	0.190
<i>ACE</i> DD	0.556 (0.106-2.901)	0.483	0.490 (0.118-2.030)	0.321	0.513 (0.142-1.854)	0.305
<i>ACE</i> II/ID	0.824 (0.450-1.509)	0.531	0.699 (0.432-1.132)	0.144	0.728 (0.458-1.158)	0.179
<i>ACE</i> ID/DD	0.704 (0.324-1.527)	0.373	0.635 (0.341-1.182)	0.151	0.652 (0.359-1.184)	0.159

[(70.94±1.64) mmHg]、CT/ID[(73.15±0.89) mmHg]和 CT/DD[(72.57±2.14) mmHg]差异均有统计学意义(*P* 均<0.05);未见该组人群联合基因型对 SPB 水平存在显著影响。对患者组的分析发现(表 4),联合基因型间 SBP 或 DBP 水平差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

表 4 正常孕妇和子痫前期组 *GNB3* 和 *ACE* 位点联合基因型血压水平

Table 4 Blood pressure levels according to *GNB3* and *ACE* genotype combinations in pre-eclampsia and control subjects (mmHg)

Genotype combinations	Control group (n=273)			Pre-eclampsia group (n=188)		
	Case	SBP	DBP	Case	SBP	DBP
CC/II	27	114.81±1.94	75.84±1.89	24	162.20±4.91	103.58±2.99
CT/II	74	114.02±1.24	74.93±0.86	48	158.51±3.64	100.19±2.09
TT/II	21	114.90±2.07	77.61±1.26	18	160.66±3.35	104.50±3.34
CC>ID	20	115.80±2.36	75.21±2.18	21	150.90±4.71	98.80±3.07
CT>ID	76	114.79±0.99	73.15±0.89*	47	149.86±2.80	96.93±2.09
TT>ID	19	112.21±2.28	70.94±1.64*	16	158.06±6.92	104.06±4.36
CC/DD	10	112.90±2.57	73.10±3.01	6	147.60±0.97	93.80±4.02
CT/DD	19	113.05±2.09	72.57±2.14*	5	144.25±8.81	94.50±2.62
TT/DD	7	110.31±0.91	74.00±1.67	3	161.33±12.83	98.66±11.79

* *P*<0.05, vs. TT/II in control group. SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

3 讨论

本研究首次从 *GNB3* 和 *ACE* 基因多态位点相互作用的角度,探讨其基因型在正常孕妇和子痫前期患者的频率分布、与子痫前期发病风险以及与血压水平的关系,以明确 *GNB3* 和 *ACE* 基因变异位点的相互作用是否与子痫前期发生有关。

研究表明,*GNB3* 基因 825T 等位基因与 G 蛋白信号系统活性的增加有关,*ACE* I/D 变异影响肾素-血管紧张素系统相关激素水平,这些激素可活化 G-蛋白偶联受体,发挥相应的生物学功能。过去基于上述单一基因多态性与子痫前期关系研究结果并不一致,如挪威人^[12]、美国印第安人^[13]和汉族人^[10]均未发现 *GNB3* C825T 位点与子痫前期存在关联,而在美国白人和非洲裔美国人患者 T 等位基因的分布频率显著高于正常对照组^[14]; *ACE* I/D 多态性也发现在一些种族与子痫前期的发生有关,而在巴西人^[15]、日本人^[16]和汉族人^[17]则未发现其与该病存在关联。我们基于单一基因的研究未发现其变异与子痫前期存在关联的结果^[10, 17],设想在一些特定人群可能由于单一基因的微效作用使其变异与疾病的关联未得以显现。本研究未能发现 *GNB3* 和

ACE 基因相互作用与汉族人子痫前期的发生有关,进一步在其它遗传背景的人群研究上述基因与疾病的关系,有助于对这些基因相互作用与子痫前期的关系提供更全面的认识。

GNB3 C825T 与 *ACE* I/D 相互作用与疾病的关系仅见于国外关于心肌梗死^[5]和高血压^[6, 7]等疾病的研究报道。本研究延伸了上述基因与子痫前期关系的探讨,结果提示这些基因的相互作用可能不是汉族人子痫前期发生的重要遗传因素。

本研究发现,正常孕妇组 TT/II 基因型携带者 DBP 水平高于 TT>ID、CT>ID 和 CT/DD 携带者,提示基因-基因相互作用与正常孕妇舒张压水平改变有关,而单一基因多态性对血压水平的影响较小^[10, 17]。本研究未见联合基因型与子痫前期患者 SBP 或 DBP 水平有关,可能与患者血压处于较高的水平,*GNB3* 和 *ACE* 多态性的相互作用对其影响未能显现出来有关。*GNB3* 和 *ACE* 对孕妇 DBP 的影响,可能有助于对非孕人群血压影响的遗传因素进行研究提供新的线索。

上述结果表明,子痫前期的发病与 *GNB3* 和 *ACE* 基因相互作用可能无关联,而与正常孕妇的舒张压水平有关。进一步扩大样本的检测例数,以及

对其他种族人群的研究,可能会得出更明确的结果。子痫前期的病因和发病机制十分复杂,其遗传学研究还有待深入。

参 考 文 献

- 1 Arnggrimsson R, Björnsson S, Geirsson RT, *et al.* Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990; 97(9): 762-769.
- 2 Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, *et al.* Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A*, 2004; 130A(4): 365-371.
- 3 Staines-Urias E, Paez MC, Doyle P, *et al.* Genetic association studies in pre-eclampsia: systematic meta-analyses and field synopsis. *Int J Epidemiol*, 2012; 41(6): 1764-1775.
- 4 Basson JJ, de Las Fuentes L, Rao DC. Single nucleotide polymorphism-single nucleotide polymorphism interactions among inflammation genes in the genetic architecture of blood pressure in the Framingham Heart Study. *Am J Hypertens*, 2014 Jul 25. pii: hpu132. doi:10.1093. [Epub ahead of print].
- 5 Naber CK, Hüsing J, Wolfhard U, *et al.* Interaction of the ACE D allele and the GNB3 825T allele in myocardial infarction. *Hypertension*, 2000; 36(6): 986-989.
- 6 Bae Y, Park C, Han J, *et al.* Interaction between GNB3 C825T and ACE I/D polymorphisms in essential hypertension in Koreans. *J Hum Hypertens*, 2007; 21(2): 159-166.
- 7 Kabadou IA, Soualmia H, Jemaa R, *et al.* G protein beta3 subunit gene C825T and angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms in hypertensive Tunisian population. *Clin Lab*, 2013; 59(1-2): 85-92.
- 8 乐 杰. 妇产科学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 101-106.
- 9 Higuchi R. PCR technology. In: Erlich HA, ed. *Principles and Applications for DNA Amplification*. New York: Stockton Press, 1989: 36.
- 10 He G, Liu X, Fan P, *et al.* The C825T polymorphism in the G-protein beta 3 subunit gene in Chinese patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 2009; 28(2): 156-167.
- 11 Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, *et al.* An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 1990; 86(4): 1343.
- 12 Kvehaugen AS, Melien O, Holmen OL, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in G protein signaling pathway genes in preeclampsia. *Hypertension*, 2013; 61(3): 655-661.
- 13 Best LG, Nadeau M, Bercier S, *et al.* Genetic variants, endothelial function, and risk of preeclampsia among American Indians. *Hypertens Pregnancy*, 2012; 31(1): 1-10.
- 14 Tang X, Guruju M, Rajendran GP, *et al.* Role of C825T polymorphism of Gn beta3 gene in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*, 2006; 25(2): 93-101.
- 15 Galão AO, de Souza LH, Pinheiro da Costa BE, *et al.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in preeclampsia and normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 191(3): 821-824.
- 16 Kobashi G, Hata A, Shido K, *et al.* Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and preeclampsia in Japanese patients. *Semin Thromb Hemost*, 2005; 31(3): 346-350.
- 17 白 怀, 刘兴会, 刘 瑞等. 中国人妊娠高血压综合征患者血管紧张素原及血管紧张素 I 转化酶基因变异的研究. *华西医科大学学报*, 2002; 33(2): 233-237.

(2014-10-11 收稿, 2014-10-23 修回)

编辑 吕 熙

(上接第 116 页)

- 4 Irminger-Finger I, Jastrow N, Irion O. Preeclampsia: a danger growing in disguise. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008; 40(10): 1979-1983.
- 5 Mercer TR, Mattick JS. Structure and function of long noncoding RNAs in epigenetic regulation. *Nat Struct Mol Biol*, 2013; 20(3): 300-307.
- 6 Lee JT. Epigenetic regulation by long noncoding RNAs. *Science*, 2012; 338(6113): 1435-1439.
- 7 Zou Y, Jiang Z, Yu X, *et al.* Upregulation of long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates proliferation, migration, apoptosis, and network formation in trophoblast cells HTR-8SV/neo. *PLoS One*, 2013; 8(11): e79598. doi: 10.1371/journal.pone.0079598. eCollection 2013.
- 8 Chakravadhanula M, Ozols VV, Hampton CN, *et al.* Expression of the HOX genes and HOTAIR in atypical teratoid rhabdoid tumors and other pediatric brain tumors. *Cancer Genet*, 2014; pii: S2210-7762(14)00113-6.
- 9 刘志利. 长链非编码 RNA HOTAIR 在肿瘤发生中的研究进展. *临床肿瘤学杂志*, 2012; 17(12): 1132-1135.
- 10 Okazaki Y, Furuno M, Kasukawa T, *et al.* Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs. *Nature*, 2002; 420(6915): 563-573.
- 11 Wilusz JE, Sunwoo H, Spector DL. Long noncoding RNAs: functional surprises from the RNA world. *Genes Dev*, 2009; 23(13): 1494-1504.
- 12 Ponting CP, Oliver PL, Reik W. Evolution and functions of long noncoding RNAs. *Cell*, 2009; 136(4): 629-641.

(2014-10-11 收稿, 2014-10-24 修回)

编辑 吕 熙