

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 15. 010

miR-200/Nrf2 在胎膜早破中的调控作用*

韩 乐¹, 刘 鹏², 张 璇¹, 高 峰¹, 张雪玲^{3△}

1. 河北省生殖健康医院预防保健科, 河北石家庄 050000; 2. 河北省生殖健康医院医学检验科, 河北石家庄 050000; 3. 河北省石家庄市第四医院产科, 河北石家庄 050000

摘 要:目的 基于生物信息学分析 miR-200/核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)在胎膜早破(PROM)中的调控作用。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2023 年 10 月在河北省石家庄市第四医院就诊的 200 例足月分娩前 PROM 患者作为 PROM 组,另选取同期在河北省石家庄市第四医院体检的 200 例健康孕妇作为对照组。采用苏木精-伊红(HE)染色法检测 2 组孕妇胎膜组织形态学变化,数据库筛选靶向 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)基因的微小 RNA(miRNA)及 Nrf2 共表达基因,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测 2 组胎膜组织中 miR-200、Keap1、Nrf2 表达水平,免疫组化法定位 Nrf2 表达情况。**结果** 对照组孕妇的胎膜组织显示出正常的结构,PROM 组孕妇的胎膜组织表现为明显的炎症、坏死和纤维化。数据库筛选结果显示,miR-141-3p、miR-200a-3p 可靶向 Keap1,PROM 组胎膜组织 miR-200、Keap1 表达水平高于对照组,Nrf2 表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PROM 组胎膜组织中羊膜上皮层、结缔组织层、绒毛滋养细胞层、蜕膜层 Nrf2 表达水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MEM 数据库结果显示,Nrf2 及其共表达基因主要参与蛋白激酶 R 样内质网激酶介导的未折叠蛋白反应、丝氨酸去磷酸化、内质网应激诱导的真核起始因子 2 α 亚基磷酸化的负调控生物过程。**结论** miR-200/Nrf2 在足月临产前 PROM 发生中具有重要的调控作用,miR-200 可能参与激活 Keap1,抑制 Nrf2 的表达,减弱抗氧化和抗炎症能力,最终导致胎膜的炎症、坏死和纤维化,增加足月分娩前 PROM 发生的风险。

关键词:胎膜早破; 微小 RNA-200; 核因子 E2 相关因子 2; 胎膜组织; 生物调控

中图法分类号:R714. 43;R446. 1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2025)15-2066-05

Regulation of miR-200/Nrf2 in premature rupture of membranes*

HAN Le¹, LIU Peng², ZHANG Xuan¹, GAO Feng¹, ZHANG Xueling^{3△}

1. Department of Prevention and Health Care, Hebei Reproductive Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Medical Laboratory, Hebei Reproductive Health Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 3. Department of Obstetrics, the Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To analyze the regulatory role of miR-200/ nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) in premature rupture of membranes (PROM) based on bioinformatics. **Methods** A total of 200 patients with PROM before full-term delivery in the Fourth Hospital of Shijiazhuang from September 2021 to October 2023 were selected as the PROM group, and 200 healthy pregnant women who underwent physical examination in the Fourth Hospital of Shijiazhuang during the same period were selected as the control group. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to detect the histological changes of fetal membranes in the two groups. The database was used to screen the microRNA (miRNA) targeting Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1) gene and Nrf2 co-expressed genes. The expression levels of miR-200, Keap1 and Nrf2 in fetal membranes of the two groups were detected by real-time fluorescent quantitative polymerase chain reaction (qPCR), and the expression of Nrf2 was identified by immunohistochemistry. **Results** The fetal membranes of the control group showed normal structure, while the fetal membranes of the PROM group showed obvious inflammation, necrosis and fibrosis. The results of database screening showed that miR-141-3p and miR-200a-3p could target Keap1. The expression levels of miR-200 and Keap1 in fetal membranes of the PROM group were higher than those of the control group, and the expression level of Nrf2 was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression levels of Nrf2 in the amniotic epithelial layer connective tissue layer, villous trophoblast layer, and decidual layer in the PROM

* 基金项目:河北省石家庄市科技计划项目(221460783)。
作者简介:韩乐,女,主管护师,主要从事胎膜早破方向的研究。 △ 通信作者, E-mail:13503335288@163. com。

group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). MEM database results showed that Nrf2 and its co-expressed genes were mainly involved in the negative regulatory biological processes of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase-mediated unfolded protein response, serine dephosphorylation, and endoplasmic reticulum stress-induced eukaryotic initiation factor 2 α subunit phosphorylation. **Conclusion** miR-200/Nrf2 may play an important regulatory role in the development of PROM before term labor. miR-200 may be involved in activating Keap1, inhibiting Nrf2 expression, weakening antioxidant and anti-inflammatory ability, eventually leading to inflammation, necrosis and fibrosis of fetal membranes, and increasing the risk of PROM before term labor.

Key words: premature rupture of membranes; microRNA-200; nuclear factor E2-related factor 2; fetal membrane tissue; biological regulation

胎膜早破(PROM)是孕、产妇常见的并发症之一,其发生率在全球范围内呈上升趋势^[1]。PROM可导致羊水过早漏出,不仅会增加感染、出血、胎位异常、脐带脱垂等风险,还会导致早产、低出生体质量儿、围生儿死亡等不良结局,严重威胁母婴健康^[2]。因此,探讨 PROM 的发生机制,寻找有效的防治方法,对于提高母婴的生存质量具有重要意义。近年来,生物学信息学的快速发展揭示了分子调控网络中的关键因子,为疾病的防治提供新策略^[3]。微小RNA(miRNA)是一类短链非编码 RNA,可与靶基因的 3' 非翻译区域(3' UTR)结合,从而调节基因表达^[4]。miR-200 家族由 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 和 miR-429 组成,具有高度的序列和功能保守性,参与癌症、心血管等多种生理和病理过程^[5]。然而,其在 PROM 的研究中鲜有报道。PROM 的发生涉及多种因素,其中氧化应激和炎症反应是主要的致病因素,氧化应激是指机体内活性氧(ROS)的产生和清除失衡,导致细胞和组织损伤^[6]。炎症反应是指机体对外界刺激或内部损伤产生的一系列免疫应答,包括炎症细胞的浸润、炎症介质的释放、血管的扩张和渗透等^[7]。氧化应激和炎症反应可以相互作用,形成恶性循环,导致胎膜的结构和功能改变,最终导致胎膜破裂^[8]。核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是一种转录因子,其通过调控一系列抗氧化基因的表达,维持细胞内氧化还原平衡^[9]。Nrf2 的功能依赖于 Kelch 样 ECH 关联蛋白 1(Keap1)接头蛋白的调节,当 Keap1 的活性受到抑制时,Nrf2 被释放并转位到细胞核,从而启动抗氧化和抗炎反应^[10]。既往研究表明,Nrf2 在妊娠中的稳态维护及分娩过程的调控中发挥着重要作用,然而,其在足月分娩前 PROM 中的调控作用尚不明确。基于上述研究背景,本研究旨在通过运用生物信息学方法探讨 miR-200/Nrf2 在足月分娩前 PROM 中潜在的调控作用,为足月分娩前 PROM 的发病机制提供新的理论支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 9 月至 2023 年 10 月在河北省石家庄市第四医院就诊的 200 例足月分娩前 PROM 患者作为 PROM 组,另选取同期在河北省石家庄市第四医院体检的 200 例健康孕妇作为对照组。

PROM 组纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)符合 PROM 的诊断标准^[11],胎膜在足月临产前破裂,羊水流出现;(3)首次妊娠,胎儿存活。对照组纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)首次妊娠,足月,胎儿存活;(3)无妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘早剥等其他妊娠并发症。排除标准:(1)PROM 患者 12 h 内未及时就医,或有采用其他干预措施,如抗菌药物治疗等;(2)患有其他严重系统性疾病,如心脏病、肾脏病、肝脏病等;(3)患有感染性疾病,如尿路感染、呼吸道感染、生殖道感染等;(4)拒绝参与本研究或中途退出本研究。PROM 组平均(29.96 $\pm$ 5.35)岁;孕周(39.11 $\pm$ 0.56)周。对照组平均(29.87 $\pm$ 5.34)岁,孕周(39.02 $\pm$ 0.37)周。2 组年龄和孕周比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经河北省石家庄市第四医院伦理委员会批准(20210121),所有参与者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 苏木精-伊红(HE)染色法观察 2 组胎膜组织的形态学变化 取 2 组孕妇分娩后 3 cm $\times$ 3 cm 的胎膜组织标本,用石蜡包埋,切片切厚 4~5 μ m 的薄片,采用二甲苯及不同浓度乙醇将切片脱蜡,苏木精染色 3~8 min,置于 1% 盐酸乙醇溶液中分化,伊红染色 1~3 min,脱水后采用中性树脂封片。

1.2.2 数据库筛选靶向 Keap1 基因的 miRNA 采用 TargetScan7.2 官网(http://www.targetscan.org/vert_72/)预测靶向 Keap1 基因的 miRNA。

1.2.3 数据库筛选 Nrf2 共表达基因 采用 MEM 数据库官网(<https://biit.cs.ut.ee/mem/>)获取 Nrf2 共表达基因,并进行富集分析(GO),分析 Nrf2 及共表达基因主要参与的生物学过程。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测 miR-200、Keap1、Nrf2 表达水平 提取 2 组受试者胎膜组织中总 RNA,采用反转录试剂盒反转录为互补 DNA(cDNA),miR-200、Keap1、Nrf2 引物设计参考文献^[12],见表 1。按照 qPCR 试剂盒说明书比例配制反应体系,包括引物 0.4 μ L、探针 0.5 μ L、cDNA 2.0 μ L、PCR 缓冲液 10.0 μ L、dNTPs 2.0 μ L、Taq 酶 0.5 μ L 等,补充超纯水使反应体系的总体积为 20.0 μ L,以 β -actin 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表

达量。

1.2.5 免疫组化法定位 2 组胎膜组织 Nrf2 表达情况 将胎膜组织切片进行抗原修复,置于 5%胎牛血清中封闭 1 h,然后用稀释好的特异性一抗孵育过夜。

次日采用磷酸盐缓冲液洗涤后,加入生物素标记的二抗孵育 30 min,采用二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染 2~3 min,脱水、透明后封片。

表 1 引物序列

基因名称	正向引物	反向引物
miR-200	5'-ACGTACGCTAGCGAAGCAGATTGACCAGCAGA-3'	5'-ACGTACCTCGAGATGCGATGGGCAAAGATTAC-3'
Keap1	5'-TACGATGTGGAAACAGAGACGTGGA-3'	5'-TCAACAGGTACAGTTCTGGTCAATCT-3'
Nrf2	5'-CAGTGCTCCTATGCGTGAA-3'	5'-GCGGCTTGAATGTTTGTCTAG-3'

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

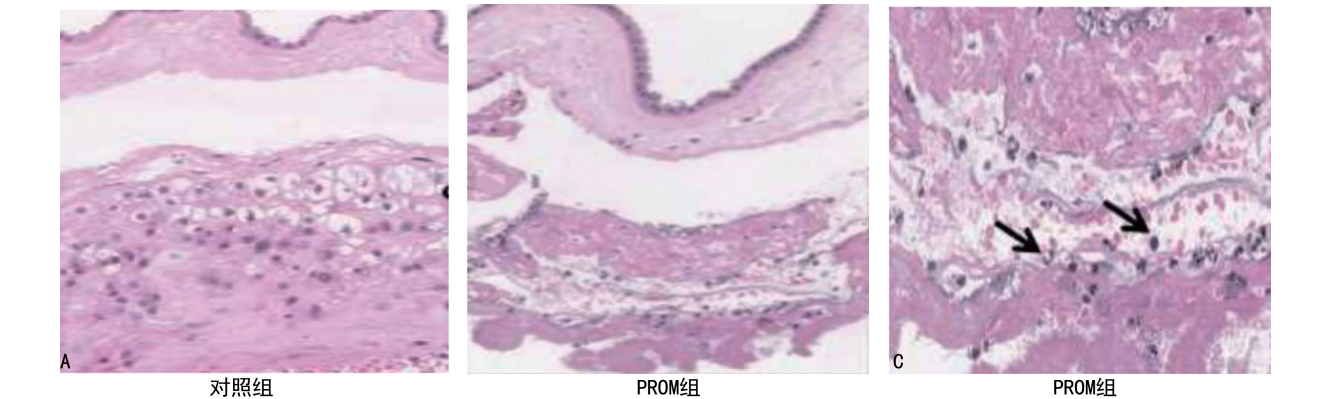
2 结 果

2.1 2 组胎膜组织的形态学比较 对照组孕妇的胎膜组织显示出正常的结构,见图 1A。PROM 组孕妇的胎膜组织表现为明显的炎症、坏死和纤维化,胎盘滋养层细胞排列紊乱,胎盘基层层出现增厚、增生和钙化,胎盘绒毛层血管狭窄或闭塞,胎盘间质层出现

大量炎症细胞浸润,见图 1B、1C。

2.2 靶向 Keap1 基因的 miRNA 预测结果 数据库筛选结果显示,靶向 Keap1 基因的 miRNA 为 miR-141-3p、miR-200a-3p,其种子序列为“GUCACAA”,Nrf2 基因 3' UTR 区域含有与 miR-141-3p、miR-200a-3p 种子序列结合的互补片段,根据二者结合的热动力学评分,131~138 bp 区为 97。见图 2。

2.3 2 组胎膜组织 miR-200、Keap1、Nrf2 表达水平比较 PROM 组胎膜组织 miR-200、Keap1 表达水平高于对照组,Nrf2 表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。



注:图 C 为图 B 放大图;图 C 中的箭头指向炎症浸润部位。

图 1 胎膜组织的形态学变化(HE 染色,×200)

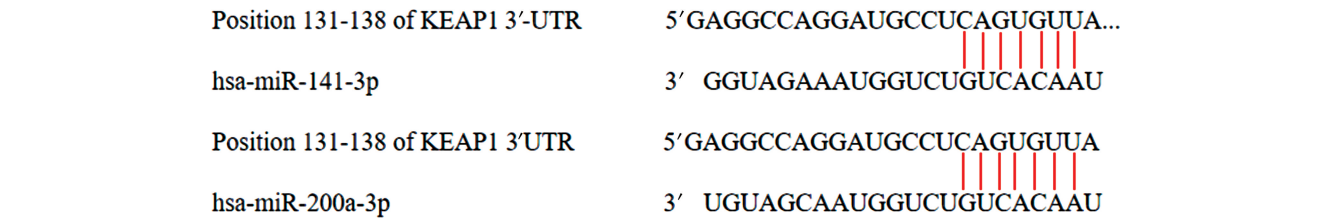


图 2 靶向 Keap1 基因的 miRNA 预测结果

表 2 2 组胎膜组织 miR-200、Keap1、Nrf2 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-200	Keap1	Nrf2
对照组	200	1.01±0.09	1.02±0.05	0.98±0.09
PROM 组	200	1.76±0.09	1.89±0.12	0.32±0.05
<i>t</i>		-83.330	-94.644	90.658
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 2 组胎膜组织不同位置 Nrf2 蛋白表达水平比较 PROM 组胎膜组织中羊膜上皮层、结缔组织层、绒毛滋养细胞层、蜕膜层 Nrf2 表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

2.5 Nrf2 共表达基因 MEM 数据库分析结果显示,Nrf2 与秩矩阵中的基因共表达($P < 0.05$),GO 结果显示,Nrf2 及其共表达基因主要参与蛋白激酶 R

样内质网激酶(PERK)介导的未折叠蛋白反应、丝氨酸(eIF2 α)磷酸化的负调控。见表 4。
酸去磷酸化及内质网应激诱导的真核起始因子 2 α 亚

表 3 2 组胎膜组织不同位置 Nrf2 蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	羊膜上皮层	结缔组织层	绒毛滋养细胞层	蜕膜层
对照组	200	10.89 $\pm$ 1.65	6.18 $\pm$ 1.92	10.32 $\pm$ 1.41	9.28 $\pm$ 2.69
PROM 组	200	7.08 $\pm$ 1.08	3.95 $\pm$ 1.12	6.34 $\pm$ 0.92	6.24 $\pm$ 1.35
<i>t</i>		27.323	14.188	33.432	14.284
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

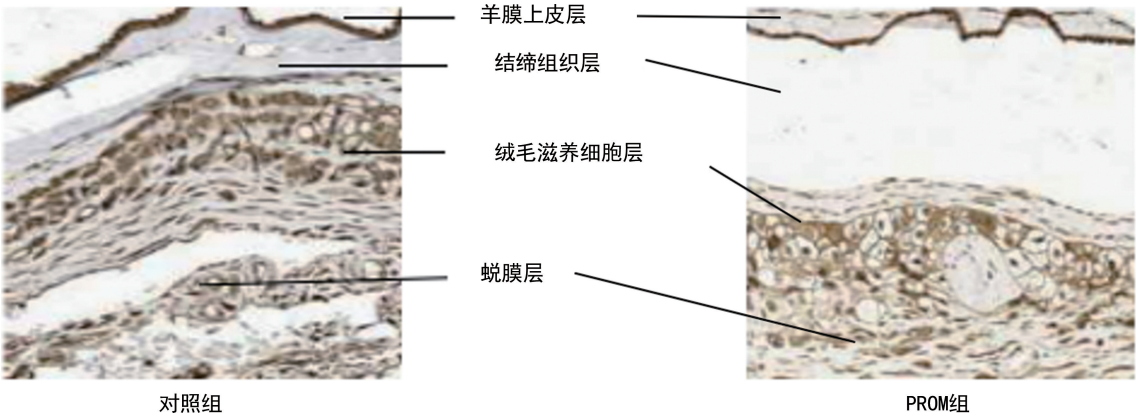


图 3 Nrf2 在胎膜组织中不同位置的表达(免疫组化法, $\times 40$)

表 4 GO 共表达基因参与生物过程

结合域	ID	名称	<i>P</i>	精确度	召回率	F1 评分(分)	Q : Q0T : T
BP	G0:0036499	PERK 介导的未折叠蛋白反应	3.28 $\times 10^{-3}$	0.100	0.170	0.130	29 : 3 : 18
BP	G0:0070262	丝氨酸残基去磷酸化	3.00 $\times 10^{-3}$	0.088	0.200	0.120	34 : 3 : 15
BP	G0:1903912	对内质网应激诱导的 eIF2 α 磷酸化的调控负	3.16 $\times 10^{-2}$	0.069	0.400	0.120	29 : 2 : 5
BP	G0:1903898	对 PERK 介导的未折叠蛋白反应的负调控	4.74 $\times 10^{-2}$	0.069	0.330	0.110	29 : 2 : 6
MF	G0:0046875	Ephrin 受体结合	5.19 $\times 10^{-3}$	0.094	0.110	0.100	32 : 3 : 28
BP	G0:0071280	细胞对铜离子的响应	3.07 $\times 10^{-2}$	0.070	0.120	0.088	43 : 3 : 25
BP	G0:0043620	应激反应下的 DNA 模板转录调控	4.32 $\times 10^{-2}$	0.100	0.075	0.086	30 : 3 : 40
BP	G0:0140467	综合应激反应信号传导	4.51 $\times 10^{-2}$	0.100	0.071	0.085	29 : 3 : 42
miRNA	miRNA:hsa-miR-3145-3p	hsa-miR-3145-3p	2.95 $\times 10^{-2}$	0.150	0.054	0.079	20 : 3 : 56
CC	G0:0070971	内质网出口位点	9.64 $\times 10^{-3}$	0.063	0.097	0.076	48 : 3 : 31

3 讨 论

PROM 是指胎膜在胎儿临产前破裂,可导致早产、感染、胎位异常、胎盘早剥、脐带脱垂等严重后果^[13]。本研究结果显示,PROM 组孕妇的胎膜组织表现为明显的炎症、坏死和纤维化,胎盘滋养层细胞排列紊乱,胎盘基底层出现增厚、增生和钙化,胎盘绒毛层血管狭窄或闭塞,胎盘间质层出现大量炎症细胞浸润,而对照组的胎膜组织显示为正常的结构和功能,说明 PROM 会导致胎盘的炎症、坏死、纤维化、钙化等病理改变,影响胎盘的形态和功能。

PROM 的发生机制尚不明确,通常认为与胎膜组

织的氧化应激、炎症反应、凋亡和坏死等过程有关^[14]。近年来,研究发现 miRNA 是基因表达调控的重要调控者,其在多种生理、病理过程中均具有重要的调控作用^[15]。miR-200 家族是 miRNA 的 1 个亚组,其与细胞增殖、凋亡、上皮-间质转化等生物学过程密切相关^[16]。研究发现,miR-200 的表达在胚胎着床、胚胎发育及胎盘形成等过程中发生变化,提示其可能在胎儿生长发育中发挥调控作用^[17]。此外,miR-200 还与孕激素的合成和分泌、子宫内膜的重塑等生理过程相关^[18]。然而,其在足月分娩前 PROM 的具体作用机制尚未得到充分阐明。本研究生物信息学分析结果

显示,miR-200 可靶向 Keap1,Keap1 是 Nrf2 的负调控蛋白。Nrf2 可以调控抗氧化基因的表达,从而抵抗细胞内外的氧化损伤。Keap1 通过与 Nrf2 结合并将其保存在细胞质,阻止 Nrf2 进入细胞核,从而抑制了 Nrf2 的活性^[19]。当细胞遭受氧化应激或其他损伤时,Keap1 受到氧化或电子受体的影响,与 Nrf2 结合的亲和性下降,导致 Nrf2 脱离 Keap1 的负调控,并进入细胞核,与抗氧化应激响应元件(ARE)结合,启动抗氧化基因的转录,增强细胞的抗氧化能力^[20]。本研究中 PROM 组胎膜组织 miR-200、Keap1 表达水平高于对照组,Nrf2 表达水平低于对照组($P<0.05$),说明足月分娩前 PROM 组的胎膜组织中 miR-200 表达上调可促进 Keap1 激活,从而下调 Nrf2 表达,使细胞的抗氧化和抗炎症能力减弱,最终导致胎膜的炎症、坏死和纤维化,增加了足月分娩前 PROM 发生风险。本研究中,PROM 组胎膜组织中羊膜上皮层、结缔组织层、绒毛滋养细胞层、蜕膜层 Nrf2 的表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),与 qPCR 检测结果一致。MEM 数据库结果显示,Nrf2 及其共表达基因主要参与 PERK 介导的未折叠蛋白反应、丝氨酸去磷酸化、内质网应激诱导的 eIF2 α 磷酸化的负调控。

综上所述,miR-200/Nrf2 在足月分娩前 PROM 发生中具有重要的调控作用,miR-200 可能参与激活 Keap1,抑制 Nrf2 的表达,降低抗氧化和抗炎能力,最终导致胎膜的炎症、坏死和纤维化,增加足月分娩前 PROM 发生的风险。然而,本研究未对其他潜在因素进行全面考虑,如环境因素、遗传变异等。未来的研究可以通过更全面的样本收集和分析,考虑更多可能的干扰因素,以更全面地理解 miR-200/Nrf2 在胎膜早破中的作用,为足月分娩前 PROM 的诊断与治疗提供新的思路和策略。

参考文献

- [1] SKUPSKI D. Preterm premature rupture of membranes (PPROM)[J]. J Perinat Med, 2019, 47(5): 491-492.
- [2] LEE W L, CHANG W H, WANG P H. Risk factors associated with preterm premature rupture of membranes (PPROM)[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2021, 60(5): 805-806.
- [3] 王俊,郭丽,吴建盛,等.大数据背景下的生物信息学研究现状[J].南京邮电大学学报(自然科学版),2017,37(4): 62-67.
- [4] CORREIA DE SOUSA M, GJORGJEVA M, DOLICKA D, et al. Deciphering miRNAs' action through miRNA editing[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6249.
- [5] SUNDARARAJAN V, BURK U C, BAJDAK-RUSINEK K. Revisiting the miR-200 family; a clan of five siblings with essential roles in development and disease[J]. Biomolecules, 2022, 12(6): 781.
- [6] FENG L, ALLEN T K, MARINELLO W P, et al. Infection-induced thrombin production; a potential novel mechanism for preterm premature rupture of membranes (PPROM)[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 219(1): 101.
- [7] DENG Z, LIU S. Inflammation-responsive delivery systems for the treatment of chronic inflammatory diseases[J]. Drug Deliv Transl Res, 2021, 11(4): 1475-1497.
- [8] FOKAM D, HOSKIN D. Instrumental role for reactive oxygen species in the inflammatory response[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2020, 25(6): 1110-1119.
- [9] HE F, RU X, WEN T. NRF2, a transcription factor for stress response and beyond[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4777.
- [10] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(13): e00099-20.
- [11] 中华医学会妇产科学分会产科学组.胎膜早破的诊断与处理指南(2015)[J].中华妇产科杂志,2015,50(1): 3-8.
- [12] EADES G, YANG M, YAO Y, et al. MiR-200a regulates Nrf2 activation by targeting Keap1 mRNA in breast cancer cells[J]. J Biol Chem, 2011, 286(47): 40725-40733.
- [13] BOETTCHER L B, CLARK E A S. Neonatal and childhood outcomes following preterm premature rupture of membranes[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2020, 47(4): 671-680.
- [14] ÖLMEZ F, OGLAK S C, CAN E. The Implication of Aquaporin-9 in the pathogenesis of preterm premature rupture of membranes[J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2022, 226(4): 233-239.
- [15] SPILIOPOULOS M, HADDAD A, AL-KOUATLY H B, et al. MicroRNA analysis in maternal blood of pregnancies with preterm premature rupture of membranes reveals a distinct expression profile[J]. PLoS One, 2022, 17(11): e0277098.
- [16] SU M T, TSAI P Y, WANG C Y, et al. Aspirin facilitates trophoblast invasion and epithelial-mesenchymal transition by regulating the miR-200-ZEB1 axis in preeclampsia[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111591.
- [17] WANG C Y, TSAI P Y, CHEN T Y, et al. Elevated miR-200a and miR-141 inhibit endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in preeclampsia[J]. J Physiol, 2019, 597(12): 3069-3083.
- [18] SHEKIBI M, HENG S, NIE G. MicroRNAs in the regulation of endometrial receptivity for embryo implantation[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6210.
- [19] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2018, 1865(5): 721-733.
- [20] LIU S, PI J, ZHANG Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway[J]. Redox Biol, 2022, 54: 102389.