

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.03.009
文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0046-05

综述

转录因子在滋养细胞浸润行为调控中的作用*

陈小斌, 陈国庆, 乔宠

(中国医科大学附属盛京医院 妇产科, 辽宁 沈阳 110003)

摘要: 在妊娠早期, 滋养细胞的浸润调控对维持母胎界面的胎盘功能发挥着重要作用, 该文综述转录因子如过氧化物酶体增殖物激活受体、转录因子激活蛋白-2 α 、碱性螺旋-环-螺旋蛋白家族、GCM1、核转录因子及同源异型盒基因家族等在滋养细胞浸润的调节过程中的作用机制, 有利于进一步阐明滋养细胞浸润相关性疾病的发病机制。

关键词: 滋养细胞; 转录因子; 浸润

中图分类号: R71

文献标识码: A

Role of transcription factors in regulation of trophoblast invasion*

Xiao-bin Chen, Guo-qing Chen, Chong Qiao

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110003, China)

Abstract: Regulation of trophoblast invasion plays an important role in maintaining placental function in early pregnancy stage. This article reviewed role of transcription factors including peroxisome proliferator-activated receptor, transcription factor activator protein-2 α , basic helix-loop-helix protein family, glial cell missing 1 (GCM1), nuclear transcription factor and homeobox gene family in regulating trophoblast invasion. This further elucidates the potential pathogenesis of trophoblast invasion related diseases.

Keywords: trophoblast; transcription factor; invasion

在妊娠早期, 人类细胞滋养细胞 (cytotrophoblast, CTB) 可以使子宫螺旋动脉发生重构, 拟合并替代血管内皮细胞和部分血管平滑肌, 使螺旋小动脉从高排低阻状态变成低排高阻状态, 从而建立有效的母胎循环系统之间的营养物质交换, 维持胎儿的正常发育。滋养细胞浸润行为具有严格时间上和空间上的限制, 受到多种因素的调控, 如转录因子、蛋白酶、激素、细胞因子以及趋化因子等等。任何因素的调节失控均会引起滋养细胞浸润能力的改变, 如滋养细胞浸润过浅时与子痫前期和胎儿生长受限等妊娠期疾病有关, 浸润过度时与滋养细胞肿瘤有关^[1]。因此, 滋养细胞浸润的精确调控在成功妊娠过程中尤为重要。本文对近年来转录因子对

滋养细胞浸润行为的调控机制作一综述, 为进一步阐明滋养细胞浸润相关疾病发病机制提供更多新思路。

1 过氧化物酶体增殖物激活受体

过氧化物酶体增殖物 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 是核激素受体超家族的成员之一, 是配体依赖的转录调节因子。PPAR γ 与配体结合激活后, 与视黄醇类 X 受体 (retinol X receptor, RXR) 形成异二聚体 (PPAR γ /RXR), PPAR γ /RXR 再与靶基因启动子上游的 PPAR 反应元件 (PPRE) 结合, 调节靶基因转录。

研究发现, 在早孕期胎盘绒毛组织中, PPAR γ

收稿日期: 2017-06-01

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81370735)

[通信作者] 乔宠, E-mail: qiaochong2002@163.com

激动配体可抑制滋养细胞浸润, PPAR γ 拮抗配体可促进滋养细胞浸润。李淑娟等^[2]研究发现 PPAR γ 激动剂(15-d-PGJ₂)通过降低金属蛋白酶2(MMP-2)和金属蛋白酶9(MMP-9)mRNA和蛋白质的表达,抑制滋养细胞的浸润。SEGOND等^[3]用 PPAR γ 激动剂(罗格列酮)处理后,体外培养的绒毛外滋养细胞中赖氨酰氧化酶(lysine oxidase, LOX), LOXL1和 LOXL2 mRNA表达上调,提示 LOX, LOXL1和 LOXL2是 PPAR γ 的下游靶向蛋白,采用 β -氨基丙睛特异性阻断 LOX活性之后,发现滋养细胞浸润性增强,提示 LOX是绒毛外滋养细胞浸润的负性调节因子, PPAR γ 可能通过作用于 LOX影响滋养细胞功能。TACHE等^[4]发现缺氧时,诱导产生的缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)和组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylases, HDACs)使 PPAR γ 表达减少;而 PPAR γ 表达减少时会引起胎盘滋养细胞功能障碍。GARNIER等^[5]在人类滋养细胞和胎盘外植体研究中发现罗格列酮能增加内分泌腺源性血管内皮生长因子(endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor, EG-VEGF)分泌,同时能通过调节前动力蛋白受体2(prokineticin receptor 2, PROKR2)抑制滋养细胞迁移和侵袭。

2 转录因子激活蛋白2 α

转录因子激活蛋白2 α (transcription factor activator protein-2 α , AP-2 α)是一种转录过程中特殊序列的DNA结合蛋白,其N端具有脯氨酸和谷氨酰胺的转录激活结构,可以与其C端结合形成同源或异源二聚体结构,并通过调控其下游靶基因的表达,在细胞增殖、迁移、侵袭、凋亡及癌变过程中发挥重要的调节作用。

研究发现, AP-2 α 可调控胎盘滋养细胞特有基因的表达,如人绒毛膜促性腺激素(HCG- α 、HCG- β)^[6]、人类胎盘生乳素(HPL)^[7]、胎盘亮氨酸氨基肽酶(P-LAP)及细胞色素P450胆固醇侧链裂解酶(P450scx)等。近年来, ZHANG等^[8]研究发现, AP-2 α 可通过反式调控MMP-2、MMP-9和顺式调控E-钙粘蛋白的表达,来抑制滋养细胞的侵袭,从而导致重度子痫前期的发生。BIADASIEWICZ等^[9]研究发现,表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能促进绒毛外滋养细胞中AP-2 α 的表达,升高的AP-2 α 能转录激活绒毛外滋养细胞中基因的表达,如MMP-2、HCG- β 和尿激酶纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA)等,

促进滋养细胞的浸润。

3 碱性螺旋-环-螺旋蛋白家族

早期研究发现,组织特异性的碱性螺旋-环-螺旋(basic Helix-Loop-Helix, bHLH)转录因子家族在真核生物生长发育调控中发挥着重要作用,且发现有20多种生物基因组中bHLH家族的成员,其中包括中胚层相关蛋白(mesoderm posterior, Mesp)、生殖细胞 α 因子(factor in the germline α , Fig α)、缺氧诱导因子1(hypoxia inducible factor -1, HIF-1)、TWIST等^[9]研究发现, HIF-1和Twist在参与多种细胞的发育和分化,如滋养细胞、肌细胞及神经细胞等。

3.1 HIF-1

HIF-1是由1个 α 亚基和1个 β 亚基单位组成的异源蛋白二聚体,属于bHLH家族中的PAS亚类。在生理情况下, HIF-1也可表达,可刺激滋养细胞增生,促进胎盘发育,但很快被细胞内的蛋白酶降解,使滋养细胞无浸润能力。当氧分压过低或缺氧环境持久时, HIF-1在血红蛋白变构和氧化呼吸链中活性氧基团的刺激下稳定地表达增强,调节滋养细胞的浸润,因此HIF-1在胎盘滋养细胞浸润功能调节和早期妊娠期间发挥重要作用。

研究发现, HIF-1的表达与转化生长因子- β_3 (transforming growth factor- β_3 , TGF- β_3)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及一氧化氮(nitric oxide, NO)等有关^[10]。HIGHET等^[11]研究孕早期不同孕周胎盘标本,发现低氧能诱导HIF-1 α /HIF-2 α 生物学活性发生改变,从而促进滋养细胞的侵袭,且认为1%氧(其中HIF-1 α 蛋白定位于细胞核)和5%氧(其中HIF-1 α 主要是细胞质)培养的滋养细胞HIF-1 α 表达活跃。WANG等^[12]研究发现在缺氧环境下, MTA1(Metastasis-associated gene 1)通过乙酰化调控HIF-1 α 在滋养细胞中的表达,使HIF-1 α 编码的蛋白质表达增加,抑制滋养细胞的侵袭,进而形成滋养细胞的浅着床。栾南南等^[13]研究发现,孕早期时,低氧诱导因子脯氨酸羟化酶(hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, PHD)生成增加,羟化HIF-1 α 上脯氨酸残基抑制其转录活性,促进滋养细胞浸润,使螺旋小动脉发生重铸,维持正常妊娠胎盘的发育。LIU等^[14]发现PHD生成降低时,调节HIF-2 α 的过度表达,进一步促进滋养层缺氧相关基因的表达,如VEGF、促红细胞生成素和瘦素等,该蛋白质会抑制细胞滋养细胞的浸润及胎盘血管重塑障碍,引起系统性

血管内皮细胞功能障碍, 导致子痫前期的发生。由于绒毛外滋养细胞在 2% 氧气情况下自噬作用被活化, YAMANAKA 等^[15]在绒毛外滋养细胞系 HTR8/SVneo 细胞中, 通过氯化钴 (CoCl₂) 诱导 HIF-1 α 过表达, 激活自噬, 发现该自噬作用提供能量促进滋养细胞的浸润。

3.2 Twist

Twist 也是 bHLH 家族成员之一。NG 等^[16]通过免疫组织化学法研究早孕期绒毛膜绒毛的细胞中 Twist 或 E-钙粘蛋白的表达情况, 发现多核合胞体的形成与 Twist 表达增加及 E-钙粘蛋白表达减少相关。同时还通过 RT-PCR 和 Western blot 法, 检测高侵袭性绒毛外滋养细胞 (JEG-3、BeWo 细胞) 中的 N-钙粘蛋白和 Twist 的表达, 发现 N-钙粘蛋白可介导人滋养细胞侵袭, 而 Twist 是其上游的调节因子。该课题组还发现 IL-1 β 和 TGF- β_1 以时间和浓度依赖方式调节滋养细胞中 Twist mRNA 和蛋白的表达^[17]。PENG 等^[18]研究发现, 促性腺激素释放激素 (GnRH) 通过 Twist 诱导的 N-钙粘蛋白表达, 调节人滋养细胞侵袭, 可能机制是 GnRH 能通过其受体诱导 AKT 磷酸化, 促进 Twist 表达, Twist 随后诱导 N-钙粘蛋白表达, 进而促进体外人滋养细胞的浸润。

4 胶质细胞缺失因子 1

胶质细胞缺失因子 1 (glial cell missing 1, GCM1) 是滋养细胞的重要转录因子, 在胎盘组织中表达。WANG 等研究发现, 胎盘转录因子 GCM1 可通过 *HtrA4* (high temperature requirement A4, HtrA4) 基因(编码丝氨酸蛋白酶), 转录激活调节滋养层细胞的侵袭^[19]。KASHIF 等^[20]研究发现, 红系核因子 2 (nuclear factor erythroid, Nfe2) 能抑制 GCM1 在滋养层细胞中表达, 抑制合体滋养细胞形成和正常胎盘血管化。CHIU 等^[21]通过免疫组织化学方法研究发现 GATA3 和 GCM1 共同存在于合体滋养细胞和绒毛外滋养细胞中, 且 GATA3 不是 GCM1 的同系物, GATA3 不影响 GCM1 的 DNA 结合域活性, 但能抑制 GCM1 的转录活性, 抑制 *HtrA4* 启动子的活性, 因此认为胎盘中作为 GATA3 是作为调节 GCM1 对滋养细胞侵袭的负调节因子。研究发现还有很多因子影响 GCM1 的活性与表达。KUMAR 等^[22]研究发现, c-Myc 原癌基因能调节微小 RNA-17 ~ 92 (miRNA-17 ~ 92) 和 miR-106a ~ 363 抑制 GCM1 的表达, 从而抑制滋养细胞的浸润, 并表明该 miRNA 的异常调节可能是子痫前期发生的机制。LU 等^[23]研究发现, Wnt 卷曲 5

(Wnt-Frizzled, Fzd5) 和 GCM1 相互作用共同促进胎儿周围绒毛膜和尿囊膜滋养细胞的浸润。WU 等^[24]采用毛喉素处理的胎盘 BeWo 细胞研究发现 Caspase-14 能阻碍 GCM1 和 cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 及结合蛋白 (CREB binding protein, CBP) 之间的相互作用, 从而抑制 CBP 介导的 GCM1 的转录激活, 因此 caspase-14 可以通过下调 GCM1 活性来抑制胎盘滋养细胞的浸润。研究发现, 小鼠的滋养层干细胞中, 母体表达基因 Tssc3 通过 AKT-Sp1 信号通路促进小鼠滋养层干细胞中 GCM1 转录因子的表达^[25]。

5 核转录因子

核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是由 P50 和 P65 组成的异二聚体, P50 是与 DNA 结合的部位, P65 参与基因转录的起始调节。早期研究发现, NF- κ B 在机体的细胞生长发育、凋亡、炎症反应等多种生理和病理过程中发挥重要作用。已证实 NF- κ B 能调控相应靶基因抑制滋养细胞侵袭及血管重铸障碍, 造成血管内皮细胞受损, 诱发子痫前期的产生, 该靶基因包括血管紧张素原基因、EGF、基质蛋白酶 (MMPs)、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、血管细胞黏附因子 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 及细胞间黏附分子 (intercellular cell adhesion molecule 1, ICAM-1) 等^[26]。辛李辉等^[27]研究发现, NF- κ B p65 表达上调时, 使绒毛和胎盘部位滋养细胞肿瘤中的滋养细胞的侵袭能力增强。近年来研究发现, 激活 NF- κ B 通路可以促进滋养细胞的浸润, 但其具体机制还有待进一步的研究。YU 等^[28]研究发现, Notch-1 通过抑制滋养层细胞中的 NF- κ B 信号通路, 抑制滋养细胞的迁移和浸润, 引起子痫前期的发生。还有研究表明滋养细胞层中的鞭毛蛋白能增加 NF- κ B 活性^[29]。KOH 等^[30]研究发现, 脂多糖 (LPS) 激活 JEG-3 中的 NF- κ B 通路, 促进滋养细胞的浸润。WANG 等^[31]研究发现, 环孢菌素 A 通过 MAPK 激活 NF- κ B 通路促进滋养细胞增殖细胞核抗原 PCNA 表达, 从而促进滋养细胞的迁移和浸润。

6 同源异型盒基因家族

同源异型盒基因由 *HOX* 基因和分歧基因组成, 其中 *HOX* 基因又分为 *HOX A*、*B*、*C* 和 *D* 共 4 组; 分歧基因包含 *PAX*、*MS*、*IRX* 和 *DLX* 基因等。早期

研究发现,同源异型盒基因的表达异常与肿瘤的发生有关,同时发现 DLX4、MSX2、HB24、MOX2 在胎盘形成中发挥重要的作用。LIANG 等^[32]研究发现当 MSX2 表达增强时, HTR8/SVneo 细胞的体外侵袭能力也增强,同时伴随着 MMP-2、波形蛋白和 β -连环蛋白等蛋白质表达的增加,并表明 MSX2 能诱导人类滋养细胞的浸润;当 MSX2 表达降低时, HTR8/SVneo 细胞的体外侵袭能力也相对减弱,因此推测 MSX2 表达异常时可能与子痫前期的发生有关。MORRISON 等^[33]研究发现,小鼠的滋养层细胞内也有 CDX2 的表达,并推测 CDX2 可能在早期哺乳动物胚胎发育中具有重要作用,可能与滋养细胞的浸润途径有关。因此同源异型盒基因家族的作用机制还需进一步研究。

7 其他转录因子

T 细胞因子 4 (T cell factor 4, TCF-4) 是 Wnt 信号传导通路的重要转录因子,而 Wnt 信号通路是一种对胚胎发育起重要作用的信号传导通路,在滋养细胞的调控中发挥重要的作用。MEINHARDT 等^[34]研究发现, Wnt 依赖性 TCF-4 能促进迁移性基因的表达,从而进一步促进绒毛外滋养细胞的浸润;同时使用沉默 RNA (siRNA) 沉默 TCF-4 使绒毛外滋养细胞中标志物减少,如整联蛋白 $\alpha 1$ 和 $\alpha 5$, Snail1 和 Notch2。VELICKY 等^[35]研究发现当 TCF-4 表达降低时,抑制绒毛外滋养细胞的浸润,其可能原因是因为 Notch 依赖性的转录因子 RBPJ κ 的基因的沉默与 TCF-4 表达有关。SZABO 等^[36]还发现,滋养细胞表达的基因还有 TP63, KRT7, ERVW1, CGA, KLF4 和 PPARC 等,其滋养细胞的激活的量与滋养细胞的浸润有关,但具体的机制还需要进一步研究。

综上所述,转录因子在滋养细胞浸润行为调控中复杂多样,同一转录因子可通过不同的途径调控滋养细胞的浸润,不同的转录因子可使滋养细胞浸润发挥相同的效应。目前,转录因子的具体调控滋养细胞浸润机制研究甚少,对各转录因子之间的调控、各途径之间的相互作用,多层次信号转导等方面还有待深入研究。探索滋养细胞浸润的生物学机制,对相关疾病如妊娠期高血压、子痫前期、流产、胎儿生长受限、滋养细胞肿瘤等的诊断、预防和治疗提供新的指导。

参 考 文 献:

[1] 孙云燕, 丰有吉. 绒毛外滋养细胞浸润能力的调节 [J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(3): 63-65.
[2] 李淑娟, 尚涛, 常子强, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 及

其配体对早孕期绒毛组织及细胞滋养细胞浸润能力的影响 [J]. 中华妇产科杂志, 2007, 42(8): 518-522.

- [3] SEGOND N, DEGRELLE S A, BERNDT S, et al. Transcriptome analysis of PPARgamma target genes reveals the involvement of lysyl oxidase in human placental cytotrophoblast invasion[J]. PLoS One 2013, 8(11): e79413.
[4] TACHE V, CIRIC A, MORETTO-ZITA M, et al. Hypoxia and trophoblast differentiation: a key role for PPARgamma[J]. Stem Cells Dev 2013, 22(21): 2815-2824.
[5] GARNIER V, TRABOULSI W, SALOMON A, et al. PPARgamma controls pregnancy outcome through activation of EG-VEGF: new insights into the mechanism of placental development[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 309(4): E357-369.
[6] BIADASIEWICZ K, SONDEREGGER S, HASLINGER P, et al. Transcription factor AP-2alpha promotes EGF-dependent invasion of human trophoblast[J]. Endocrinology, 2011, 152(4): 1458-1469.
[7] HUBERT M A, SHERRITT S L, BACHURSKI C J, et al. Involvement of Transcription Factor NR2F2 in Human Trophoblast Differentiation[J]. PLoS One, 2010, 5(2): e9417.
[8] ZHANG Z, ZHANG L, JIA L, et al. AP-2alpha suppresses invasion in BeWo cells by repression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and up-regulation of E-cadherin[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 381(1-2): 31-39.
[9] 王勇江, 陈克平, 姚勤. bHLH 转录因子家族研究进展 [J]. 遗传 2008, 30(7): 821-830.
[10] 王云, 李力. 低氧诱导因子 -1 与妊高征发病的研究进展 [J]. 国外医学 (妇幼保健分册), 2004, 15(5): 292-293.
[11] HIGHET A R, KHODA S M, BUCKBERRY S, et al. Hypoxia induced HIF-1/HIF-2 activity alters trophoblast transcriptional regulation and promotes invasion[J]. Eur J Cell Biol, 2015, 94(12): 589-602.
[12] WANG K, CHEN Y, FERGUSON S D, et al. MTA1 and MTA3 regulate HIF1a expression in hypoxia-treated human trophoblast cell line HTR8/svneo[J]. Med J Obstet Gynecol, 2013, 1(3): 1017.
[13] 栾南南, 乔宠, 栾慕, 等. 缺氧诱导因子及其抑制因子在不同妊娠阶段绒毛及胎盘组织中的表达及意义 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011(6): 457-460.
[14] LIU W, WANG S J, LIN Q D. Study on the expressions of PHD and HIF in placentas from normal pregnant women and patients with preeclampsia[J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(3): 278-284.
[15] YAMANAKA-TATEMATSU M, NAKASHIMA A, FUJITA N, et al. Autophagy induced by HIF1alpha overexpression supports trophoblast invasion by supplying cellular energy[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76605.
[16] NG Y H, ZHU H, LEUNG P C. Twist regulates cadherin-mediated differentiation and fusion of human trophoblastic cells[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(12): 3881-3890.
[17] NG Y H, ZHU H, LEUNG P C. Twist modulates human trophoblastic cell invasion via regulation of N-cadherin[J]. Endocrinology, 2012, 153(2): 925-936.
[18] PENG B, ZHU H, LEUNG P C. Gonadotropin-releasing hormone regulates human trophoblastic cell invasion via TWIST-induced

- N-cadherin expression[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(1): e19-29.
- [19] WANG L J, CHEONG M L, LEE Y S, et al. High-temperature requirement protein A4 (Htra4) suppresses the fusogenic activity of syncytin-1 and promotes trophoblast invasion[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(18): 3707-3717.
- [20] KASHIF M, HELLWIG A, HASHEMOLHOSSEINI S, et al. Nuclear factor erythroid-derived 2 (Nfe2) regulates JunD DNA-binding activity via acetylation: a novel mechanism regulating trophoblast differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(8): 5400-5411.
- [21] CHIU Y H, CHEN H. GATA3 inhibits GCM1 activity and trophoblast cell invasion[J]. *Sci Rep*, 2016(6): 21630.
- [22] KUMAR P, LUO Y, TUDELA C, et al. The c-Myc-regulated microRNA-17-92 (miR-17-92) and miR-106a-363 clusters target hCYP19A1 and hGCM1 to inhibit human trophoblast differentiation[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(9): 1782-1796.
- [23] LU J, ZHANG S, NAKANO H, et al. A positive feedback loop involving Gcm1 and Fzd5 directs chorionic branching morphogenesis in the placenta[J]. *PLoS Biol*, 2013, 11(4): e1001536.
- [24] WU Y H, LO H F, CHEN S H, et al. Caspase-14 suppresses GCM1 acetylation and inhibits placental cell differentiation[J]. *Faseb J*, 2013, 27(7): 2818-2828.
- [25] TAKAO T, ASANOMA K, TSUNEMATSU R, et al. The maternally expressed gene Tssc3 regulates the expression of MASH2 transcription factor in mouse trophoblast stem cells through the AKT-Sp1 signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 42685-42694.
- [26] 孟文彬. 子痫前期患者 bFGF 与 NF- κ B、sFLT-1 的作用及其关系 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医学院, 2006.
- [27] 辛礼辉, 练玲芝, 惠京. 胎盘部位滋养细胞肿瘤中 NF- κ Bp65、CD44v6、Kiss-1 的表达及相关性 [J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011(9): 955-958.
- [28] YU Y, WANG L, TANG W, et al. RNA interference-mediated knockdown of Notch-1 inhibits migration and invasion, down-regulates matrix metalloproteinases and suppresses NF-kappaB signaling pathway in trophoblast cells[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(5): 911-919.
- [29] CABALLERO I, AL GHAREEB S, BASATVAT S, et al. Human trophoblast cells modulate endometrial cells nuclear factor kappaB response to flagellin in vitro[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e39441.
- [30] KOH Y Q, CHAN H W, NITERT M D, et al. Differential response to lipopolysaccharide by JEG-3 and BeWo human chorioncarcinoma cell lines[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014(175): 129-133.
- [31] WANG S C, YU M, LI Y H, et al. Cyclosporin A promotes proliferating cell nuclear antigen expression and migration of human cytotrophoblast cells via the mitogen-activated protein kinase-3/1-mediated nuclear factor-kappaB signaling pathways[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(10): 1999-2010.
- [32] LIANG H, ZHANG Q, LU J, et al. MSX2 Induces trophoblast invasion in human placenta[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153656.
- [33] MORRISON J T, BANTILAN N S, WANG V N, et al. Expression patterns of Oct4, Cdx2, Tead4, and Yap1 proteins during blastocyst formation in embryos of the marsupial, *Monodelphis domestica* Wagner[J]. *Evol Dev*, 2013, 15(3): 171-185.
- [34] MEINHARDT G, HAIDER S, HASLINGER P, et al. Wnt-dependent T-cell factor-4 controls human extravillous trophoblast motility[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(5): 1908-1920.
- [35] VELICKY P, HAIDER S, OTTI G R, et al. Notch-dependent RBPJkappa inhibits proliferation of human cytotrophoblasts and their differentiation into extravillous trophoblasts[J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(8): 756-766.
- [36] SZABO S, MODY M, ROMERO R, et al. Activation of villous trophoblastic p38 and ERK1/2 signaling pathways in preterm preeclampsia and HELLP syndrome[J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(3): 659-668.

(王荣兵 编辑)