

· 论著 ·

细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白 E1 基因多态性及其交互作用与先兆子痫的关联研究

周韵哲, 苗竣翔, 韦杰桦, 陈立章*, 王婷婷*

410078 湖南省长沙市, 中南大学湘雅公共卫生学院流行病与卫生统计系

* 通信作者: 陈立章, 教授; E-mail: liche4005@126.com

王婷婷, 讲师; E-mail: wangting91123@126.com

【摘要】 背景 先兆子痫(PE)是一种致命的多系统疾病,极大地威胁妇女和胎儿的健康。目的 探索细胞周期蛋白 D1(CCND1)和细胞周期蛋白 E1(CCNE1)基因多态性及其交互作用与 PE 的关联,为 PE 病因学研究提供科学依据。方法 采用病例对照研究设计,招募 2020 年 10 月—2023 年 10 月在中南大学湘雅三医院和湖南省妇幼保健院产科就诊的 202 例 PE 患者作为病例组,以同期在该院产检且血压正常的 400 例孕产妇作为对照组。采用多因素 Logistic 回归分析探讨 CCND1 和 CCNE1 基因多态性与 PE 发生的关联,并计算调整后比值比(aOR)及 95% 置信区间(95%CI)。采用叉生分析探索基因-基因相加交互作用与 PE 的关联。使用 3DSNP 数据库对单核苷酸多态性(SNP)位点进行功能注释。结果 多因素 Logistic 回归分析发现,CCND1 rs1352075 位点携带 CT/TT 基因型孕妇发生 PE 的风险比 CC 基因型低(显性模型: aOR=0.44, 95%CI=0.20~0.96)。CCNE1 rs3218070 位点携带 GG 基因型孕妇发生 PE 的风险比 CC/GC 基因型高(隐性模型: aOR=4.31, 95%CI=1.16~16.04)。3DSNP 数据库分析结果显示 rs1352075 和 rs3218070 染色质开放区域中,与血管以及胎盘形成相关的细胞调控因子结合位点占比较高。交互作用分析显示,rs1352075 和 rs3218070 位点间的相加交互作用与 PE 发生无关。结论 CCND1 rs1352075 位点携带 CC 基因型和 CCNE1 rs3218070 位点携带 GG 基因型可能与 PE 发生风险升高有关。

【关键词】 先兆子痫; 细胞周期蛋白 D1; 细胞周期蛋白 E1; 单核苷酸基因多态性; 病例对照研究; Logistic 回归分析

【中图分类号】 R 714.244 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0313

Study on the Association between Polymorphisms and Interaction of CCND1 and CCNE1 Genes with Preeclampsia

ZHOU Yunzhe, MIAO Junxiang, WEI Jiehua, CHEN Lizhang*, WANG Tingting*

Department of Epidemiology and Health Statistics, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China

*Corresponding authors: CHEN Lizhang, Professor; E-mail: liche4005@126.com

WANG Tingting, Lecturer; E-mail: wangting91123@126.com

【Abstract】 **Background** Preeclampsia (PE) is a life-threatening multisystemic disorder that significantly endangers maternal and fetal health. **Objective** To investigate the association between CCND1 (Cyclin D1) and CCNE1 (Cyclin E1) gene polymorphisms, as well as their interactions, with the risk of PE, to provide scientific evidence for its pathogenesis. **Methods** A case-control study was conducted. From October 2020 to October 2023, pregnant women diagnosed with PE ($n=202$) were recruited from the Xiangya Third Hospital of Central South University and the Hunan Provincial Maternal and Child Health Hospital as the case group, while pregnant women with normal blood pressure were recruited as the control group ($n=400$). Multivariate Logistic regression analyses were performed to evaluate the association between CCND1 and CCNE1

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82173608)

引用本文: 周韵哲, 苗竣翔, 韦杰桦, 等. 细胞周期蛋白 D1 和细胞周期蛋白 E1 基因多态性及其交互作用与先兆子痫的关联研究 [J]. 中国全科医学, 2024. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0313. [Epub ahead of print] [www.chinagp.net]

ZHOU Y Z, MIAO J X, WEI J Y, et al. Study on the association between polymorphisms and interaction of CCND1 and CCNE1 genes with preeclampsia [J]. Chinese General Practice, 2024. [Epub ahead of print].

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

gene polymorphisms and the risk of PE, with adjusted odds ratios (aOR) and 95% confidence intervals (95%CI) calculated. Interaction analysis was performed to investigate the association between gene-gene interactions and PE risk. Functional annotation of single nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed using the 3DSNP database. **Results** Multivariate Logistic regression analysis revealed that pregnant women with the CT/TT genotype at CCND1 rs1352075 had a lower risk of PE compared to those with the CC genotype (dominant model: aOR=0.44, 95%CI=0.20–0.96). Pregnant women with the GG genotype at CCNE1 rs3218070 had a higher risk of PE compared to those with the CC/GC genotype (recessive model: aOR=4.31, 95%CI=1.16–16.04). Analysis based on the 3DSNP database revealed a higher proportion of cellular regulatory factors related to vascularization and placentation in the open chromatin regions at rs1352075 and rs3218070 binding sites. Interaction analysis showed that the additive interaction between rs1352075 and rs3218070 was not significantly associated with PE risk. **Conclusion** The CCND1 rs1352075 locus harboring the CC genotype and the CCNE1 rs3218070 locus harboring the GG genotype may be associated with an elevated risk of developing PE.

【Key words】 Pre-eclampsia; Cyclin D1; Cyclin E1; Single nucleotide polymorphism; Case-control study; Logistic regression analysis

先兆子痫 (preeclampsia, PE) 是一种严重威胁母婴健康的多系统疾病, 其特征是妊娠 20 周后出现高血压伴蛋白尿或其他终末器官功能障碍^[1]。我国 PE 的发病率为 4%~5%^[2]。据估计, PE 每年可导致全球超过 6 万例孕产妇死亡和超过 50 万例早产的发生^[3]。除死亡风险外, PE 孕妇中胎盘早剥、弥散性血管内凝血等严重并发症的发生风险也显著增加。然而, 目前除终止妊娠外, 尚无其他有效的治疗方法^[4-5]。开展 PE 病因学及危险因素的研究对于降低疾病发生风险、改善患者预后具有重要意义。

研究表明, “两阶段模型”在 PE 的发生中发挥重要作用^[6]。其中, 第一阶段涉及滋养层细胞增殖、分化与侵袭异常, 可导致血管重塑障碍及胎盘血供减少, 从而引发一定程度的缺血缺氧。在此环境中, 胎盘滋养层分泌抗血管生成因子, 如可溶性酪氨酸激酶 1 (sFlt-1) 和可溶性内皮因子 (sEng)。第二阶段涉及血清 sFlt-1 和 sEng 持续升高, 引起血管内皮功能障碍和缺氧/缺血恶化, 最终引发 PE^[7-9]。

细胞周期是细胞增殖的重要环节, 可分为间期和有丝分裂期 (M 期), 间期包括 G1 期 (DNA 合成前期)、S 期 (DNA 合成期) 和 G2 期 (DNA 合成后期)^[10]。G1-S 期和 G2-M 期的转换是细胞周期调控的关键节点, 因为这两个阶段的分子水平变化较为活跃, 易受到外界因素的影响。而 CCND1 和 CCNE1 基因在调节细胞周期从 G1 期到 S 期的进展中发挥着重要的调节作用。研究表明, 这两个基因通过影响滋养层细胞的迁移和侵袭能力, 从而导致胎盘功能异常^[11-12]。然而, 目前缺乏关于 CCND1 和 CCNE1 基因多态性与 PE 易感性的关联研究。开展这方面的研究将有助于早期预测和识别 PE 的高风险人群。

值得注意的是, PE 作为一种复杂的疾病, 其发生常不是单个基因的作用, 基因-基因间的交互作用

在 PE 的发生中亦至关重要。因此, 本研究旨在探索 CCND1 和 CCNE1 基因多态性及其交互作用与 PE 易感性之间的关联, 为 PE 病因学研究提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 10 月—2023 年 10 月在中南大学湘雅三医院和湖南省妇幼保健院产科就诊的孕妇。经知情同意后符合纳入、排除标准的 PE 孕妇作为病例组, 以同期在该院产检且血压正常的孕产妇作为对照组。

病例组纳入标准: (1) 由产科专科医师依据中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组编制的《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》^[13] 明确诊断 PE 的孕产妇; (2) 病例间无亲缘关系; (3) 经项目告知后, 自愿加入研究并签署知情同意书。排除标准: (1) 既往患有高血压、心血管系统疾病或可能导致高血压发生的疾病 (如: 肾上腺功能亢进等); (2) 非自然受孕的孕妇; (3) 多胎妊娠; (4) 因各种原因无法提供血液样本或未完成问卷调查者。

对照组纳入标准: (1) 由产科专科医师依据中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组编制的《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》明确诊断不患 PE 或妊娠期高血压其他亚型的孕产妇; (2) 彼此间无亲缘关系; (3) 经项目告知后, 自愿加入研究并签署知情同意书。排除标准同病例组。

1.2 人口学资料及生物样本数据收集

人口学资料采用面对面问卷调查的方式进行收集, 包括: 孕产妇基本资料 (年龄、文化程度、孕前 BMI 及家庭平均年收入); 孕妇产科及生育史情况 (孕次、产次、不良妊娠史、妊娠并发症史、计划妊娠、家族高血压史); 围孕期环境因素暴露 (吸烟、二手烟暴露、孕早期饮酒、孕早期饮茶、居住地附近环境污染

物、家庭房屋装修、CT/X 光接触及服用叶酸情况)。所有研究对象在入组后 24 h 内,使用乙二胺四乙酸(Ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝管采集外周静脉血 3~5 mL。

1.3 候选基因的选择与确认

本研究候选基因为 CCND1 和 CCNE1 基因,通过 NCBI 的 dbSNP 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)及 1000Genomes 数据库(<https://asia.ensembl.org/index.html>)查找并筛选候选基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点,以 MAF in Asian & CHS $\geq 5\%$ 认为常见变异。应用 Haploview 软件对 2 个基因合计 22 个基因位点在对照组中基因型分布进行 Hardy-Weinberg 平衡检验,以 $P>0.05$ 作为符合 Hardy-Weinberg 平衡的判定标准,最终纳入 2 个基因 14 个位点:CCND1(rs1352075、rs9344、rs602652、rs7177、rs3212891、rs586459、rs647451、rs678653、rs2510467),CCNE1(rs1406、rs3218035、rs3218038、rs3218070、rs3218076)。

1.4 基因多态性检测

本研究在实验室检测中使用 MassARRAY 飞行质谱检测系统进行基因分型。首先进行 PCR 扩增含有 SNP 位点的 DNA 序列,然后利用特异性单碱基延伸引物扩增 PCR 产物。在 ddNTP 反应体系中,延伸引物只在与待检测 SNP 位点互补的碱基处扩增并终止。最终延伸产物通过飞行时间质谱系统进行分析,根据不同碱基的分子量差异对 SNP 进行分型。基因分型工作由博森生物科技(北京)有限公司完成。

1.5 统计学处理

采用 EpiData 3.0 软件建立数据库,双人交叉录入所有调查问卷数据。所有统计分析均基于 SPSS 26.0 和 R Studio v4.2.1 软件进行。计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。使用单因素 Logistic 回归分析模型和多因素 Logistic 回归分析模型分析各基因位点与 PE 的易感性关联。风险以优势比(OR)和 95% 置信区间(95%CI)表示。如无特殊说明,所有假设检验以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用 3DSNP 数据库对 SNP 位点进行功能注释,以评估其生物学功能。采用叉生分析对候选基因的相加交互作用开展研究,以综合分析基因-基因交互作用在 PE 发生中的影响。

2 结果

2.1 研究对象基本情况的比较

共纳入 602 例研究对象,其中病例组 202 例,对照组 400 例。病例组和对照组妊娠时年龄、文化程度、孕前 BMI、妊娠并发症史、孕早期饮茶和围孕期二手烟暴露比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 候选基因与 PE 的关联分析结果

以基因型为自变量,以是否发生 PE 为因变量(赋值:未发生=0,发生=1)进行单因素和多因素 Logistic 回归分析。在多因素 Logistic 回归分析中,妊娠年龄、文化程度、孕前体质指数、妊娠并发症史、孕早期饮茶和围孕期二手烟暴露作为调整变量,具体赋值见表 2。

对于 CCND1 rs1352075 位点,单因素 Logistic 回归分析结果显示,该位点的显性模型($OR=0.40$, $95\%CI=0.20\sim0.81$)和加性模型($OR=0.75$, $95\%CI=0.57\sim0.99$)均可降低 PE 的风险($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,携带 CT/TT 基因型孕妇发生 PE 的风险比 CC 基因型低(显性模型: $aOR=0.44$, $95\%CI=0.20\sim0.96$, $P<0.05$),见表 3。单因素和多因素 Logistic 回归分析未发现 rs9344、rs602652、rs7177、rs3212891、rs586459、rs647451、rs678653、rs2510467 位点基因型与 PE 发生存在关联($P>0.05$)。

对于 CCNE1 rs3218070 位点,单因素 Logistic 回归分析结果显示,该位点的隐性模型($OR=4.08$, $95\%CI=1.21\sim13.72$)可增加 PE 的风险($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,携带 GG 基因型孕妇发生 PE 的风险比 CC/GC 基因型高(隐性模型: $aOR=4.31$, $95\%CI=1.16\sim16.04$),见表 4。单因素和多因素 Logistic 回归分析未发现 rs1406、rs3218035、rs3218038、rs3218076 位点基因型与 PE 发生存在关联($P>0.05$)。

2.3 3DSNP 数据库功能注释结果

利用 3DSNP 在线数据库,对候选 SNP 位点进行多方面的功能评估,包括基因的 3D 交互作用、增强子和启动子状态、转录因子结合位点、Motif 改变以及进化保守性。通过构建六维雷达功能图,全面了解这些位点的功能特征。结果如表 5 和图 1 所示:CCND1 rs1352075 总评分为 110.92,其中启动子评分最高(100),其次分别是转录因子评分(8.99)、保守性评分(0.73)、增强子评分(0.54)和 Motif 评分(0.53),提示该位点主要通过影响启动子调控 CCND1 基因的表达;CCNE1 rs3218070 的 Motif 评分为 1.05,保守性评分为 0.32,提示该位点主要通过影响转录因子结合位点的序列模式,参与 CCNE1 基因的表达调控。

图 2 为基于单细胞染色质开放区域测序技术(scATAC-seq)鉴定的遗传变异位点的潜在靶细胞类型/亚型。结果显示,CCND1 rs1352075 位点潜在靶细胞类型/亚型包括:血管内皮细胞(20.51%)、基质细胞(7.30%)、视网膜祖细胞和穆勒胶质细胞(6.74%)等;CCNE1 rs3218070 发挥功能的潜在靶细胞类型/亚型包括:血管内皮细胞(14.10%)、绒毛外滋养层细胞(8.98%)、基质细胞(7.69%)等。由此可以发现候选

表 1 病例组 and 对照组基线特征比较 [例 (%)]

Table 1 Comparison of baseline characteristics between case group and control group

变量	对照组 (n=400)	病例组 (n=202)	χ^2 值	P 值	变量	对照组 (n=400)	病例组 (n=202)	χ^2 值	P 值
怀孕时年龄 (岁)			33.891	<0.001	计划妊娠			0.150	0.698
<30	202 (50.5)	58 (28.7)			无	161 (40.2)	78 (38.6)		
30~34	148 (37.0)	88 (43.6)			有	239 (59.8)	124 (61.4)		
≥ 35	50 (12.5)	56 (27.7)			家族高血压史			0.002	0.963
文化程度			25.191	<0.001	无	219 (54.8)	111 (55.0)		
初中及以下	8 (2.0)	18 (8.9)			有	181 (45.2)	91 (45.0)		
高中或中专	45 (11.2)	35 (17.3)			围孕期是否吸烟				0.231 ^a
大专	105 (26.3)	59 (29.2)			无	394 (98.5)	196 (97.0)		
本科及以上	242 (60.5)	90 (44.6)			有	6 (1.5)	6 (3.0)		
孕前 BMI (kg/m^2)			83.977	<0.001	围孕期二手烟				
<18.5	79 (19.7)	14 (6.9)			暴露			7.840	0.005
18.5~23.9	286 (71.5)	110 (54.5)			无	226 (56.5)	138 (68.3)		
≥ 24.0	35 (8.8)	78 (38.6)			有	174 (43.5)	64 (31.7)		
家庭平均年收入 (元)			0.760	0.684	孕早期饮酒			2.956	0.086
<60 000	39 (9.7)	23 (11.4)			无	375 (93.8)	196 (97.0)		
60 000~100 000	90 (22.5)	49 (24.4)			有	25 (6.2)	6 (3.0)		
≥ 100 000	271 (67.8)	130 (64.2)			孕早期饮茶			8.621	0.003
孕次 (次)			1.921	0.166	无	362 (90.5)	166 (82.2)		
0	168 (42.0)	73 (36.1)			有	38 (9.5)	36 (17.8)		
≥ 1	232 (58.0)	129 (63.9)			居住地附近环境污染			0.229	0.632
产次 (次)			0.007	0.932	无	370 (92.5)	189 (93.6)		
0	245 (61.2)	123 (60.9)			有	30 (7.5)	13 (6.4)		
≥ 1	155 (38.8)	79 (39.1)			围孕期家庭房屋装修			0.001	0.979
不良妊娠史			2.339	0.126	无	380 (95.0)	192 (95.0)		
无	238 (59.5)	107 (53.0)			有	20 (5.0)	10 (5.0)		
有	162 (40.5)	95 (47.0)			围孕期 CT/X 光接触			2.233	0.135
妊娠并发症史			8.630	0.003	无	362 (90.5)	190 (94.1)		
无	359 (89.8)	164 (81.2)			有	38 (9.5)	12 (5.9)		
有	41 (10.2)	38 (18.8)			围孕期服用叶酸				0.725 ^a
					无	7 (1.7)	2 (1.0)		
					有	393 (98.3)	200 (99.0)		

注: ^a 为采用 Fisher's 确切概率法。

表 2 多因素 Logistic 回归分析环境变量赋值表

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis environmental variable assignment table

环境变量	赋值
妊娠年龄	<30 岁 = (0, 0), 30~34 岁 = (1, 0), ≥ 35 岁 = (0, 1)
文化程度	初中及以下 = (0, 0), 高中或中专 = (1, 0), 大专 = (0, 1), 本科及以上 = (1, 1)
孕前 BMI	<18.5 kg/m^2 = (0, 0), 18.5~23.9 kg/m^2 = (1, 0), ≥ 24.0 kg/m^2 = (0, 1)
妊娠并发症史	无 = 0, 有 = 1
孕早期饮茶	无 = 0, 有 = 1
围孕期二手烟暴露	无 = 0, 有 = 1

SNP 位点的染色质开放区域中, 与血管以及胎盘形成相关的细胞调控因子结合位点较多, 可能存在重要调控作用。

2.4 基因 - 基因交互作用与 PE 易感性关联

本研究采用叉生分析法对候选基因位点间的相加交互作用与 PE 的关联进行分析。以人口学特征分析中存在统计学差异的变量与 PE 发生风险相关的潜在环境混杂因素作为协变量, 具体包括: 妊娠年龄、文化程度、孕前 BMI、妊娠并发症史、孕早期饮茶和围孕期二手烟暴露。最终纳入 SNP 位点为: CCND1 rs1352075 和 CCNE1 rs3218070。研究结果如表 6 所示, 在控制混杂

ChinaXiv:202411.00005v1

因素后并未发现 rs1352075 和 rs3218070 位点间存在相加交互作用。

表 3 CCND1 基因与 PE 的关联分析

Table 3 Association analysis between CCND1 gene and PE

位点	基因型	单因素 Logistic 回归分析		多因素 Logistic 回归分析	
		OR (95%CI)	P 值	aOR (95%CI)	P 值
rs1352075	CC	1.00		1.00	
	CT	0.42 (0.20~0.90)	0.025	0.44 (0.19~1.04)	0.062
	TT	0.39 (0.19~0.80)	0.010	0.43 (0.19~0.96)	0.040
显性模型	CC	1.00		1.00	
	CT+TT	0.40 (0.20~0.81)	0.011	0.44 (0.20~0.96)	0.039
隐性模型	CC+CT	1.00		1.00	
	TT	0.80 (0.56~1.14)	0.207	0.84 (0.56~1.25)	0.384
超显性模型	CC+TT	1.00		1.00	
	CT	1.00 (0.68~1.46)	0.994	0.96 (0.63~1.48)	0.858
加性模型		0.75 (0.57~0.99)	0.044	0.78 (0.57~1.08)	0.132

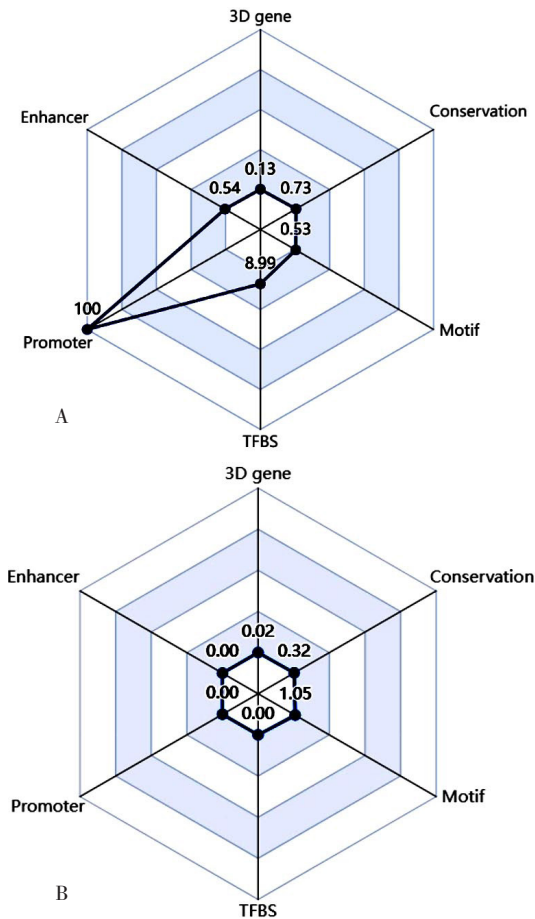
表 4 CCNE1 基因与 PE 的关联分析

Table 4 Association analysis between CCNE1 gene and PE

位点	基因型	单因素 Logistic 回归分析		多因素 Logistic 回归分析	
		OR (95%CI)	P 值	aOR (95%CI)	P 值
rs3218070	CC	1.00		1.00	
	GC	1.15 (0.72~1.83)	0.561	1.03 (0.61~1.75)	0.904
	GG	4.17 (1.24~14.06)	0.021	4.33 (1.16~16.16)	0.029
显性模型	CC	1.00		1.00	
	GC+GG	1.33 (0.87~2.07)	0.190	1.24 (0.76~2.02)	0.388
隐性模型	CC+GC	1.00		1.00	
	GG	4.08 (1.21~13.72)	0.023	4.31 (1.16~16.04)	0.029
超显性模型	CC+GG	1.00		1.00	
	GC	1.11 (0.70~1.76)	0.668	0.99 (0.59~1.68)	0.976
加性模型		1.42 (0.99~2.06)	0.060	1.36 (0.90~2.05)	0.140

3 讨论

本研究通过评估 CCND1 和 CCNE1 基因共 14 个位点与 PE 的发生风险，结果发现，CCND1 rs1352075 位点携带 CC 基因型和 CCNE1 rs3218070 位点携带 GG 基



注：A 为 rs1352075 位点，B 为 rs3218070 位点。

图 1 候选位点六维雷达功能图

Figure 1 Functional radar plots of candidate loci

表 5 候选位点 3DSNP 数据库功能注释结果

Table 5 Functional annotation results of candidate loci in the 3DSNP database

SNP ID	位置	评分	Enhancer	Promoter	TFBS	Motif	Conservation
rs1352075	chr11: 69457292	110.92	0.54	100.00	8.99	0.53	0.73
rs3218070	chr19: 30313602	1.40	0	0	0	1.05	0.32

注：Enhancer= 增强子，Promoter= 启动子，TFBS= 转录因子结合位点（transcription factor binding sites），Conservation= 不同物种间保守性评分。

表 6 CCND1 和 CCNE1 基因 SNPs 间的相加交互作用分析

Table 6 Interaction analysis of additive effects between SNPs in CCND1 and CCNE1 genes

位点 A	位点 B	aOR (95%CI)	P 值	RERI	API	S
rs1352075	rs3218070					
CC	CC	1.00		0.79 (-0.17~1.75)	1.76 (-0.96~4.47)	0.41 (0.18~0.93)
CT+TT	CC	0.35 (0.15~0.79)	0.011			
CC	GC+GG	0.31 (0.02~6.44)	0.451			
CT+TT	GC+GG	0.45 (0.18~1.11)	0.083			

注：RERI= 交互作用相对超额危险度，API= 交互作用归因比，S= 协同指数。

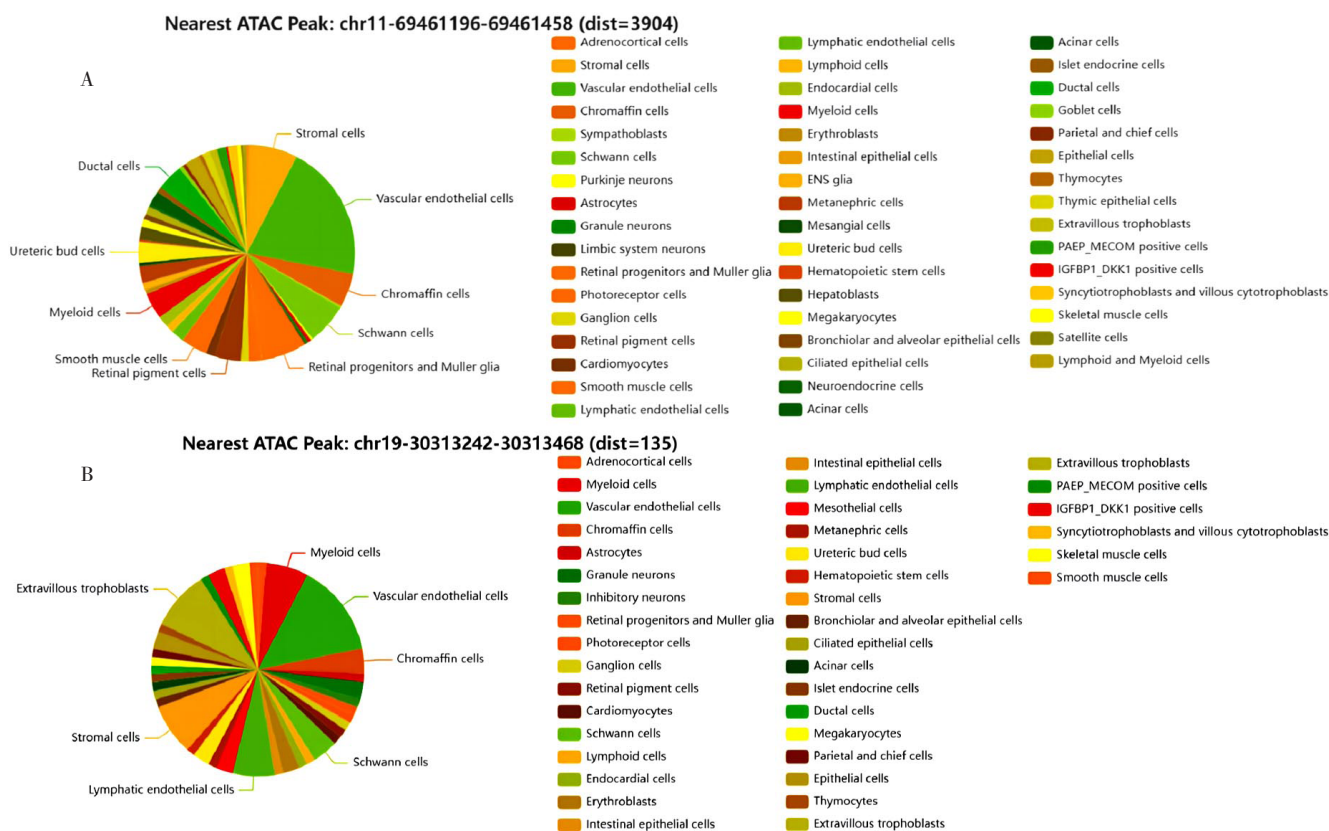


图2 候选位点潜在靶细胞类型/亚型
Figure 2 Potential target cell types/subtypes for candidate loci

因型可能与 PE 发生风险升高有关。这一发现可以为 PE 病因学研究提供科学依据,有助于 PE 的预防及高危人群的早期识别,这对于降低 PE 的发病率、减少 PE 相关疾病负担、提升母婴健康水平具有重要意义。

CCND1 基因是细胞周期启动的起始因子,也是生长因子的感受器^[14]。本研究发现,CCND1 rs1352075 位点多态性与 PE 发生风险降低有关。与 NUZZO 等^[15]结论类似,即 PE 患者胎盘间充质干细胞(PDMSC)中的细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1, CCND1)的表达水平显著下调。进一步研究表明,PE-PDMSC 中 Cyclin D1-p16INK4C/p18INK4C 通路的改变导致异常的绒毛结构,从而参与 PE 的发生^[16]。多项研究表明,CCND1 基因富集于与 PE 相关的通路,如 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路和 FoxO1 信号通路^[17-18]。此外,已有的研究发现 CCND1 在多种肿瘤中过表达,进而促进肿瘤细胞血管的生成^[19-20]。鉴于 PE 与癌症的发病机制存在相似性,包括血管网络的建立、促进生长以及调节免疫抑制等基本过程^[21],这提示 CCND1 基因可能在 PE 发病过程中具有重要的调控作用。生物信息学研究发现,rs1352075 位点在与胎盘发育和脐静脉形成密切相关的细胞类型中的启动子区域具有较高的活

性。这提示其可能是一个重要的基因表达调控区域,在 CCND1 基因表达调控中可能存在关键作用。scATAC-seq 提示该位点可能在血管内皮细胞、基质细胞中发挥作用,对于维持血管和其他组织形成和功能至关重要。综上所述,这些发现进一步支持了 rs1352075 在 PE 发病机制中的重要作用。

CCNE1 基因是细胞进入 S 期的重要调节因子^[22]。本研究发现,CCNE1 rs3218070 位点多态性与 PE 发生风险增加相关。目前关于 CCNE1 基因与 PE 的关联研究较少,DELOIA 等^[11]研究表明 CCNE1 在绒毛滋养层中起主要作用,可能参与滋养层末端分化。此外,GAO 等^[12]在 PE 患者脐带静脉内皮细胞中发现 CCNE1 基因的 mRNA 和蛋白水平显著降低,提示 CCNE1 基因表达水平下调可能通过影响细胞增殖、迁移和侵袭等途径参与 PE 的发生。AKCORA 等^[23]研究发现,与对照组相比,PE 孕妇胎盘中 CCNE1 的磷酸化水平显著降低。生物信息学研究发现,尽管 3DSNP 数据库评分显示 rs3218070 在三维基因组结构中功能较弱,但 scATAC-seq 显示该位点与血管及胎盘形成相关的细胞调控因子结合位点较多,表明其可能在 CCNE1 基因的表达调控中发挥重要作用。综上表明 CCNE1 rs3218070 可能是一个功能性的

遗传变异,对CCNE1基因的表达调控有重要影响,可以作为研究基因表达调控机制和开发新治疗方法的重要靶点。

本研究通过叉生分析探索CCND1以及CCNE1基因之间可能的交互作用。结果显示,CCND1 rs1352075和CCNE1 rs3218070位点间不存在相加交互作用。然而,考虑到各基因在细胞周期调控中的重要作用,笔者认为未来应扩大研究人群,涵盖不同地区和人种,以进一步探索候选基因在PE发生机制中的作用。广泛开展基因-基因交互作用的研究将有助于更好地解释PE的复杂发病机制,为其精准医疗和个性化治疗提供新的线索。

相较于以往研究,本研究具有以下优势:本研究探索了孕妇CCND1和CCNE1基因多态性与PE发生的关联。其次,本研究探讨上述基因多个SNP位点间的交互作用与PE发生风险的关系。这些发现为预测和干预PE提供了新的方向,有望降低PE发病率,提升母婴健康水平。此外,本研究仍存在一些局限性:由于伦理限制,本研究并未获取胎盘组织进行CCND1和CCNE1基因的表达进行研究,限制了对PE发病机制的深入探索;研究仅探讨了两个与细胞周期调控相关的基因与PE的关联,未来研究应拓展基因范围,关注更多细胞周期调控基因与PE发病之间的关联。

综上所述,本研究发现CCND1 rs1352075和CCNE1 rs3218070多态性与PE易感性相关。CCND1 rs1352075位点携带CC基因型和CCNE1 rs3218070位点携带GG基因型可能与PE发生风险升高有关。

作者贡献:周韵哲负责统计分析及论文撰写;苗竣翔提出研究选题方向,负责研究设计;韦杰桦负责数据处理、统计方法协助;陈立章对文章整体负责、监督管理;王婷婷负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MAGEE L A, NICOLAIDES KH, VON DADELSZEN P. Preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (19): 1817-1832. DOI: 10.1056/NEJMra2109523.
- [2] 乔宠, 杨小梅, 林其德. 子痫前期的流行病学研究进展 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2013, 5 (6): 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4020.2013.06.01.
- [3] MA'AYEH M, COSTANTINE MM. Prevention of preeclampsia [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2020, 25 (5): 101123. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101123.
- [4] PHIPPS E A, THADHANI R, BENZING T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15 (5): 275-289. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6.
- [5] 韩治伟, 范书英, 李菁, 等. 妊娠高血压的治疗进展 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15 (26): 2978-2982. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.09.038.
- [6] ROBERTS J M, REDMAN C W. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension [J]. *Lancet*, 1993, 341 (8858): 1447-1451. DOI: 10.1016/0140-6736 (93) 90889-o.
- [7] GATHIRAM P, MOODLEY J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2016, 27 (2): 71-78. DOI: 10.5830/CVJA-2016-009.
- [8] TATEISHI A, OHIRA S, YAMAMOTO Y, et al. Histopathological findings of pregnancy-induced hypertension: histopathology of early-onset type reflects two-stage disorder theory [J]. *Virchows Arch*, 2018, 472 (4): 635-642. DOI: 10.1007/s00428-018-2315-3.
- [9] STAFF A C. The two-stage placental model of preeclampsia: an update [J]. *J Reprod Immunol*, 2019, 134/135: 1-10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
- [10] GAO S W, LIU F. Novel insights into cell cycle regulation of cell fate determination [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2019, 20 (6): 467-475. DOI: 10.1631/jzus.B1900197.
- [11] DELOIA J A, BURLINGAME J M, KRASNOW J S. Differential expression of G1 cyclins during human placentogenesis [J]. *Placenta*, 1997, 18 (1): 9-16. DOI: 10.1016/s0143-4004 (97) 90066-7.
- [12] GAO Q Q, ZHU X L, CHEN J, et al. Upregulation of P53 promoted G1 arrest and apoptosis in human umbilical cord vein endothelial cells from preeclampsia [J]. *J Hypertens*, 2016, 34 (7): 1380-1388. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000944.
- [13] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200114-00039.
- [14] 邹向阳, 李连宏. 细胞周期调控与肿瘤 [J]. *国际遗传学杂志*, 2006, 29 (1): 70-73. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4386.2006.01.019.
- [15] NUZZO A M, GIUFFRIDA D, ZENERINO C, et al. JunB/cyclin-D1 imbalance in placental mesenchymal stromal cells derived from preeclamptic pregnancies with fetal-placental compromise [J]. *Placenta*, 2014, 35 (7): 483-490. DOI: 10.1016/j.placenta.2014.04.001.
- [16] NUZZO A M, GIUFFRIDA D, MASTURZO B, et al. Altered expression of G1/S phase cell cycle regulators in placental mesenchymal stromal cells derived from preeclamptic pregnancies with fetal-placental compromise [J]. *Cell Cycle*, 2017, 16 (2): 200-212. DOI: 10.1080/15384101.2016.1261766.
- [17] YU Y, XU W Q, ZHANG S F, et al. Non-invasive prediction of preeclampsia using the maternal plasma cell-free DNA profile and clinical risk factors [J]. *Front Med*, 2024, 11: 1254467. DOI: 10.3389/fmed.2024.1254467.
- [18] LIU J, SONG G, MENG T, et al. Identification of differentially expressed genes and signaling pathways in placenta tissue of early-onset and late-onset pre-eclamptic pregnancies by integrated bioinformatics analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921997. DOI: 10.12659/MSM.921997.
- [19] MONTALTO F I, DE AMICIS F. Cyclin D1 in cancer: a molecular

- connection for cell cycle control, adhesion and invasion in tumor and stroma [J]. *Cells*, 2020, 9 (12) : 2648. DOI: 10.3390/cells9122648.
- [20] FUSTÉ N P, FERREZUELO F, GARÍ E. Cyclin D1 promotes tumor cell invasion and metastasis by cytoplasmic mechanisms [J]. *Mol Cell Oncol*, 2016, 3 (5) : e1203471. DOI: 10.1080/23723556.2016.1203471.
- [21] TOADERE T M, ȚICHINDELEANU A, BONDOR D A, et al. Bridging the divide: unveiling mutual immunological pathways of cancer and pregnancy [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73 (5) : 793–807. DOI: 10.1007/s00011–024–01866–9.
- [22] WANG F, FU X D, ZHOU Y, et al. Down-regulation of the cyclin E1 oncogene expression by microRNA-16-1 induces cell cycle arrest in human cancer cells [J]. *BMB Rep*, 2009, 42 (11) : 725–730. DOI: 10.5483/bmbrep.2009.42.11.725.
- [23] AKCORA YILDIZ D, IRTEGUN KANDEMIR S, AGACAYAK E, et al. Evaluation of protein levels of autophagy markers (Beclin 1 and SQSTM1/p62) and phosphorylation of cyclin E in the placenta of women with preeclampsia [J]. *Cell Mol Biol*, 2017, 63 (12) : 51–55. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.12.12.
- (收稿日期: 2024–07–13; 修回日期: 2024–09–24)
(本文编辑: 贾萌萌)