

# GADD45G在不明原因复发性流产患者蜕膜组织中的异常表达的研究

勾琴<sup>1</sup>, 徐语彬<sup>1</sup>, 胡万芹<sup>2\*</sup>

1. 昆明医科大学, 云南 昆明 650500

2. 昆明医科大学第二附属医院, 云南 昆明 650101

DOI:10.61369/MRP.2026050028

**摘要 :** 【目的】探索 GADD45G 基因在复发性流产患者蜕膜组织中的异常表达、基因富集分析、免疫分析及生物学功能。并进行临床样本 RT-PCR 验证其差异性。【方法】基于 GEO 数据库检索并筛选复发性流产相关基因表达矩阵。对合并数据集进行归一化, 利用机器算法联合 ROC 曲线筛选出关键基因 GADD45G, 对关键基因进行功能富集分析、信号通路、免疫浸润、药物靶点预测分析了解其相关功能。随后 RT-PCR 验证 GADD45G 在复发性流产患者蜕膜组织中的表达水平。【结果】GADD45G 基因在 RSA 患者蜕膜组织中异常高表达, 且富集分析显示其可能多基因联合参与影响卵母细胞发育异常、细胞周期紊乱、钙离子转运异常及免疫调控失衡密切相关参与复发性流产的病理生理过程。GADD45G 基因与 RSA 患者蜕膜组织免疫细胞浸润密切相关。RT-QPCR 实验结果证实复发性流产患者蜕膜组织的 GADD45G 基因的表达明显高于人工流产组 ( $P < 0.05$ )。【结论】GADD45G 是复发性流产患者蜕膜组织中异常高表达的关键基因, GADD45G 基因与 RSA 患者蜕膜组织免疫细胞浸润相关, GADD45G 可能作为复发性流产的潜在生物标志物和治疗靶点。

**关键词 :** 复发性流产; GADD45G; 机器算法; 蜕膜组织; 免疫耐受

## Research on the Abnormal Expression of GADD45G in Decidual Tissue of Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

Gou Qin<sup>1</sup>, Xu Yubin<sup>1</sup>, Hu Wanqin<sup>2\*</sup>

1. Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500

2. The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101

**Abstract :** Objective To investigate the abnormal expression, gene enrichment, immune infiltration, and biological function of the *GADD45G* gene in decidual tissues of patients with recurrent spontaneous abortion (RSA), and to verify its differential expression using clinical samples by RTqPCR. Methods The gene expression matrix related to RSA was retrieved and screened based on the GEO database. The merged datasets were normalized. The key gene *GADD45G* was screened using machine learning algorithms combined with ROC curve analysis. Functional enrichment, signaling pathway, immune infiltration, and drug target prediction analyses were performed to explore the biological functions of *GADD45G*. Subsequently, RTqPCR was used to verify the expression level of *GADD45G* in decidual tissues of RSA patients. Results The *GADD45G* gene was abnormally highly expressed in decidual tissues of RSA patients. Enrichment analysis showed that *GADD45G* may participate in the pathophysiological process of RSA by cooperating with multiple genes, which is closely related to abnormal oocyte development, cell cycle disorder, abnormal calcium ion transport, and immune dysregulation. The *GADD45G* gene was closely associated with immune cell infiltration in decidual tissues of RSA patients. RTqPCR confirmed that the expression of *GADD45G* in decidual tissues of RSA patients was significantly higher than that in the induced abortion group ( $P < 0.05$ ). Conclusions *GADD45G* is a key gene with abnormally high expression in decidual tissues of RSA patients and is related to immune cell infiltration. *GADD45G* may serve as a potential biomarker and therapeutic target for recurrent spontaneous abortion.

**Keywords :** recurrent spontaneous abortion; GADD45G; machine learning algorithm; decidual tissue, immune tolerance

基金项目: 国家自然科学基金委员会 (82060294)。

通信作者: 胡万芹, 电子邮箱: hqw2017@126.com

复发性流产 (Recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指与同一性伴侣发生两次及以上的流产, 给育龄期夫妻带来了很大的精神压力和经济压力<sup>[4]</sup>, 约有一半以上的流产检查不出具体原因, 也称原因不明流产 (URSA)。母胎界面的组成主要包括胚胎滋养层细胞、蜕膜基质细胞、蜕膜免疫细胞共同参与的母胎界面物质交换、细胞因子等信息交流。而一旦常出现免疫细胞功能失调、自身免疫反应或胎盘免疫屏障异常导致的母胎界面的免疫攻击过强、免疫抑制不足、免疫微环境紊乱的情况, 母胎界面免疫微环境平衡被打破, 例如出现, 便可能导致妊娠失败, 这也是部分复发性流产病例的关键病理生理基础<sup>[2][11]</sup>。

GADD45G 基因作为生长阻滞和 DNA 损伤诱导基因 (Growth Arrest and DNA-Damage-Inducible Protein) 家族的重要成员, 经报道在食管癌、肺癌、胃癌、结直肠癌、子宫内膜癌发生、增值、迁移中具有重要作用。最新研究表明 GADD45G 基因在念珠菌感染患者全身炎症因子核心调控网络核心基因, 他会影响炎症蛋白 VEGFA、TNF、IL6、CCL20 水平<sup>[6]</sup>。而复发性流产患者蜕膜组织炎症会影响胚胎组织着床、滋养层细胞功能障碍, 进一步打破免疫失衡, 抑制自身滋养细胞侵袭植入, 导致胚胎着床失败, 或者妊娠丢失。GADD45G 作为应激与炎症调控基因, 可通过激活 NF- $\kappa$ B 与 p38 MAPK 通路<sup>[12]</sup>, 调控炎症因子释放、破坏母胎免疫平衡, 其作用机制与本研究提出的核心免疫病理机制高度一致, 进一步佐证了 GADD45G 在复发性流产中的关键致病作用。

## 一、材料和方法

### (一) 临床样本采集

研究组收集了于 2025 年 5 月至 2025 年 8 月就诊于“昆明医科大学第二附属医院”产科手术的复发性流产 (RSA) 患者和对照组的绒毛组织各 6 例。URSA 纳入标准为: ①符合不明原因复发性流产患者诊断标准; ②年龄 > 18 岁,  $\leq$  35 岁; ③孕周 7-14 周。对照组患者纳入标准为: ①无自然流产史; ②彩超提示宫内早孕, 孕周 7-14 周; ③因个人原因自愿选择终止妊娠。排除标准: ①临床资料不全; ②男方精液异常; ③双方染色体核型异常; ④生殖系统解剖异常, 如纵膈子宫、双子宫等; ⑤免疫系统异常, 如系统性红斑狼疮、易栓症等; ⑥内分泌系统异常, 如胰岛素抵抗、糖尿病、甲状腺功能异常等; ⑦孕期用药史、放射物、毒物接触史。已通过云南省昆明医科大学第二附属医院伦理委员会批准。

### (一) 数据筛选和差异基因分析

以“abortion”、“recurrent pregnancy loss”为关键词在 GEO 数据库中检索, 筛选样本为人类女性子宫内膜和蜕膜组织。通过 R 语言“limma”, “sva”包对数据集进行归一化及合并数据集。利用 PCA 分析进行质量控制和降维。GEO2R 代码设定筛选条件为  $\log_2\text{Fc} > 0.585$ ,  $P < 0.05$  确定复发性流产患者和人工流产组的差异基因。利用 pheatmap、ggplot2 将差异基因可视化。

### (三) 关键基因的筛选

使用 Lasso 回归分析、SVM 分析、RF 算法对差异基因进行筛选。使用“veen diagramm”对差异基因取交集。使用“ggpubr”函数绘制交集基因在数据集的差异表达小提琴图、列线图。进行 ROC 曲线绘制, 计算 AUC (ROC 曲线下面积)。

### (四) 关键基因的共表达网络

根据样品关键基因的表达量将样品分为高表达组和低表达组。设置  $\log_2\text{Fc} > 1$ ,  $P < 0.05$  作为筛选标准, 进一步通过 Pearson 相关系数构建共表达网络, 使用 R 包“corrplot”构建关键基因间的共表达关系。通过 GeneMANIA 数据库构建了以 GADD45G 为核心的基因互作网络为了构建和可视化基因互作网络。

### (五) 关键基因的相关性分析及 GSEA、GSVA 分析

使用 R 语言“clusterprofiler”包对关键基因进行 GSEA (基因富集分析)、GSVA (基因集变异分析)。

### (六) 免疫细胞分析

利用 ssGSEA 分析数据集免疫细胞中关键基因 GADD45G 的表达水平。使用 CIBERSORT 网站 (<http://cibersort.stanford.edu/>) 对基因表达数据集进行免疫细胞浸润分析, 分析数据集中复发性流产患者与正常对照组的免疫细胞浸润情况。

### (七) RNA 的提取和 RT-qPCR 分析:

根据说明书, 使用 TRIzol 试剂 (美国 Life Technologies 公司) 从细胞系中提取总 RNA, 并使用 Transcription FirstStrand cDNA 合成试剂盒反转录成 cDNA 使用 Taraka 试剂盒 (美国 Invitrogen 公司) 进行实时荧光定量多聚酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, RT-qPCR) 分析。使用 GAPDH 作为和  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  方法计算 GADD45G 的相对表达水平。本研究中使用的引物为: GADD45G 上游引物: 5' - ACCCCGACAATGTGACCTTC - 3', 下游引物: 5' AT-GTCGTTCTCGCAGCAGAA - 3'。

## 二、结果

### (一) 数据筛选和差异基因分析

使用 R 语言对数据集进行数据清洗、合并并删除无数值数据。首先我们对数据集进行 PCA 降维, 然后用“pheatmap, ggplot2”包绘制出前 100 符合条件的  $\log_2\text{Fc} > 0.585$ ,  $P < 0.05$  的差异基因火山图 (图 1B) 及前 50 个差异基因热图 (图 1A)。可见正常组和复发性流产组差异基因明显。

### (二) 关键基因的筛选

其中在差异基因中筛选出 17 个 LASSO 基因 (图 1D), 13 个 SVM 基因 (图 1C), 8 个 RF 基因 (图 1E)。绘制韦恩图 (图 1F) 得到 6 个交集基因, C1SD2、ANXA2、SUGT1、ZDHHC9、GADD45G、SH2D5。绘制交集基因绘制受试者工作曲线 (ROC 曲线) (图 1H), 得到曲线下面积 (AUC)。可见 GADD45G 基

因的 AUC=0.814。

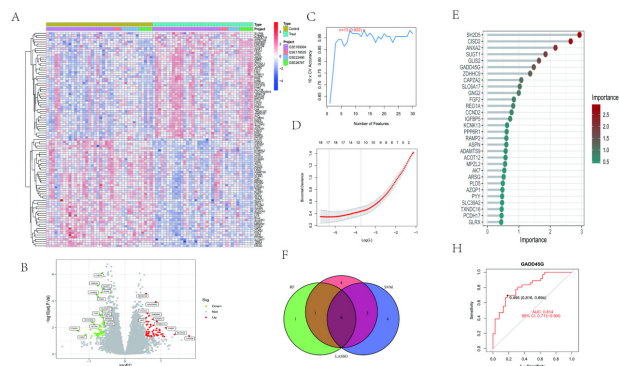


图 1. 差异基因的筛选及机器学习筛选核心基因

### (三) 关键基因的共表达分析

根据  $\log_2FC > 1$ ,  $P < 0.05$  为筛选标准将样品关键基因的表达量将样品分为高表达组和低表达组。进一步通过 Pearson 相关系数构建共表达网络, 使用 R 包 “corrplot” 构建关键基因间的共表达关系。通过 GeneMANIA 数据库构建了以 GADD45G 为核心的基因互作网络为了构建和可视化基因互作网络 (图 2)。

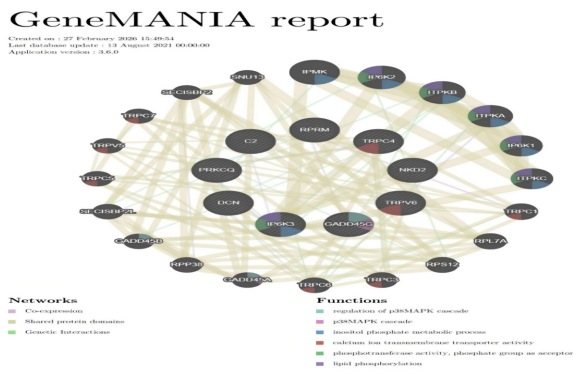


图 2. 共表达基因的核心互作网络

### (四) 药物靶点预测

我们使用了共表达基因在 DGldb 网站进行药物靶点预测。基于 DGldb 的 Enrichr 分析我们发现针对 GADD45G 的小分子药物靶点预测结果 (表 1)。共包含 6 个具有统计学意义的药物 ( $P < 0.05$ )。

表 1. GADD45G 的小分子药物靶点预测结果

药物预测学名	P-value	化学分子式
BRYOSTATIN (6-硫代鸟嘌呤抑制剂)	0.0053880625223818295	$C_{47}H_{68}O_{17}$
UCN 01	0.008519185800335128	$C_{28}H_{26}N_4O_4$
FASUDIL(法舒地尔)	0.011641548186931168	$C_{14}H_{17}N_3O_2S$
MIDOSTAURIN(米噪妥林)	0.012086885938503104	$C_{35}H_{30}N_4O_4$
SOTRASTAUIN(索塔瑞汀)	0.024043797089670676	$C_{25}H_{22}N_6O_2$
ENTRECTINIB(恩曲替尼)	0.025364370254955197	$C_{31}H_{34}F_2N_6O_2$

6-硫代鸟嘌呤抑制剂 ( $P=0.0054$ )、米噪妥林 ( $P=0.0121$ ) 及索塔瑞汀 ( $P=0.0240$ ) 靶向 PKC 家族, 与 GADD45G 的共表

达伴侣 PRKCQ 直接相关; UCN 01 ( $P=0.0085$ ) 靶向细胞周期调控通路, 可逆转 GADD45G 高表达导致的细胞周期阻滞; 法舒地尔 ( $P=0.0116$ ) 通过抑制 ROCK 调控细胞迁移, 而恩曲替尼 ( $P=0.0254$ ) 则靶向神经营养因子信号, 与 GSVA 分析中神经活性配体-受体相互作用通路的富集结果相呼应。

### (五) 关键基因的 GSVE、GSVA 分析

GSVA 分析提示 GADD45G 高表达组神经活性配体受体相互作用、糖脂生物合成神经节系列、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、原发性免疫缺陷信号富集 (图 3A)。GSEA 结果提示在 GADD45G 高表达组在细胞周期调控、卵母细胞分裂、孕激素介导的卵母细胞成熟、基底细胞癌、过氧化物酶信号通路富集 (图 3B、C)。

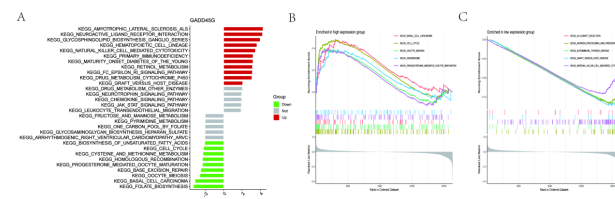


图 3. GADD45G 的 GSVA、GSEA 分析

### (六) 免疫细胞浸润分析

我们通过 ssGSEA 分析 GADD45G 在免疫细胞中的浸润情况 (图 4A)。结果显示 GADD45G 高表达组和低表达组免疫细胞浸润存在显著差异, 有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。在促炎免疫功能上如: 促炎症反应、辅助 T 细胞、Th1 细胞中, C 趋化因子受体、检查点、细胞毒性活性 GADD45G 的评分明显升高。

RSA 患者免疫细胞浸润结果 (图 4B) 示与正常组相比, 复发性流产组患者蜕膜组织中促炎型免疫细胞 (如 M1 巨噬细胞、活化 NK 细胞、活化 CD4 + 记忆 T 细胞) 的相对占比明显升高。而免疫抑制型细胞 (如 Treg、静息肥大细胞) 的相对占比则显著降低。图 4C 示 GADD45G 基因与免疫细胞相关热图。

### (七) 免疫细胞浸润相关性分析

GADD45G 与免疫细胞亚群相关性 (图 4) 分析结果显示, GADD45G 表达与嗜酸性粒细胞丰度呈显著正相关 ( $R=0.64$ ,  $p=0.013$ , 图 4D), 而与静息肥大细胞及调节性 T 细胞丰度呈显著负相关 ( $R=-0.56$ ,  $p=0.04$ ;  $R=-0.75$ ,  $p=0.0019$ , 图 4E、F)。

### (八) 临床验证关键基因的表达

临床样本 RT-QPCR 结果显示复发性流产组患者的蜕膜组织中 GADD45G 的表达量明显高于人工流产组。差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 图 4H)。

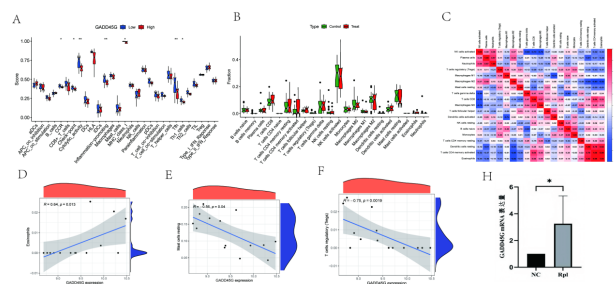


图 4. GADD45G 的免疫浸润及相关性分析

### 三、讨论

妊娠是母体对“非同种异体移植物”胚胎实现精准免疫耐受的复杂生理过程，其成功依赖于蜕膜微环境中细胞间精密的信息交换与功能协同<sup>[18]</sup>。RSA显著增加了焦虑、抑郁等不良情绪的发生率，严重影响其生活质量<sup>[19]</sup>。为了探索复发性流产患者病因，我们通过临床数据分析、数据库挖掘和临床验证等手段，以期完善复发性流产的发病机制，挖掘潜在的临床治疗分子靶点，探索不明原因复发性流产的临床治疗方法。

GADD45G也叫生长阻滞和DNA损伤诱导基因，GADD45G有促进细胞凋亡和抑制细胞增生的作用，其过表达会导致神经胶质瘤<sup>[13]</sup>、肝癌<sup>[14]</sup>的发生，异常甲基化会导致子宫内膜癌<sup>[15]</sup>、乳腺癌<sup>[16]</sup>的发生及进展。GADD45G过表达也会通过调控DNA损伤修复通路，影响鼻咽癌患者放疗后的细胞凋亡而增强放疗敏感性<sup>[17]</sup>。提示其也可以作为肿瘤治疗的潜在药物靶点<sup>[17]</sup>。近年来，越来越多的研究聚焦于应激与DNA损伤响应基因在妊娠维持中的作用。此外目前我们查阅最新文献，我们发现异常高表达GADD45G可能通过激活p38MAPK通路，下游磷酸化导致蜕膜基质细胞凋亡，进而导致胚胎着床失败<sup>[8]</sup>。且p38MAPK通路过度激活也会抑制滋养层细胞侵袭和血管形成，导致胎盘血供不足，进一步加重妊娠丢失的可能，发生流产<sup>[8][10]</sup>。以上发现为我们选择GADD45G基因作为复发性流产患者发病机制中的核心基因，以进行下一步处理分析提供了理论依据。

本研究通过公共数据库多组学基因筛选，我们发现GADD45G基因在复发性流产患者蜕膜组织中异常高表达。通过机器学习联合ROC曲线确定了GADD45G在复发性流产中的核心作用。富集分析发现GADD45G富集与p38MAPK信号通路、卵母细胞成熟、钙离子转运异常中富集，提示其可能通过多通路协同作用，参与RSA的病理过程。此外，小分子药物靶点预测提示靶向GADD45G相关激酶通路（如PKC、CDK、ROCK）可能通过调控细胞周期、免疫微环境及滋养层细胞功能，为复发性流产的精准治疗提供新策略。

在RSA患者中，蜕膜及外周血中的Treg细胞数量显著减少、功能受损，无法有效抑制效应T细胞的活化，导致Th1/Th2/Th17平衡向促炎方向偏移，Th1、Th17细胞占优，形成促

炎微环境，诱发胚胎排斥<sup>[14]</sup>；Treg细胞作为母胎免疫耐受的核心调控者，其功能正常对维持妊娠至关重要，研究已证实<sup>[8]</sup>，而免疫浸润分析示GADD45G与调节性T细胞（Tregs）、肥大细胞呈显著负相关，而与嗜酸性粒细胞呈正相关，GADD45G基因的异常高表达会削弱Tregs对免疫反应的抑制作用，制肥大细胞对母胎界面血管重塑、滋养细胞侵袭中的正向作用，进而导致母胎界面免疫失衡、微环境紊乱、母胎界面炎症加重从而导致妊娠丢失<sup>[7]</sup>。基因共表达网络分析进一步揭示，GADD45G可能通过调控p38MAPK信号通路，进而影响钙信号转导与肌醇代谢通路，最终介导蜕膜基质细胞凋亡及免疫紊乱<sup>[10]</sup>。而NF- $\kappa$ B、p38MAPK作为核心炎症通路的过度激活是驱动免疫失衡的核心分子机制<sup>[11]</sup>。

综合上述生信分析结果，我们提出假说：复发性流产患者蜕膜组织中GADD45G基因异常高表达，可能调控Treg细胞、肥大细胞等免疫抑制细胞的功能，也可能通过多基因协同参与影响卵母细胞发育异常、细胞周期紊乱、钙离子转运异常。激活NF- $\kappa$ B、p38MAPK等炎症通路导致母胎免疫失衡、炎症产生加重。最终介导流产的发生。这一假说为后续的机制研究提供了明确的方向。其具体机制仍需进一步实验证实。而RT-QPCR实验验证了GADD45G在RSA患者蜕膜组织中的异常高表达，与生信分析结果一致，进一步肯定了其在RSA中的核心作用。本研究提示GADD45G可能作为连接应激响应、免疫调控与妊娠结局的关键节点，有望成为RSA治疗的新靶点，为临床精准干预提供了新的思路与潜在策略。

### 四、结论

1.GADD45G在RSA患者蜕膜组织中异常高表达，可作为区分RSA与正常妊娠的潜在分子标志物，具有良好的诊断效能。

2.GADD45G高表达通过激活p38MAPK等炎症通路，促进促炎因子释放，而免疫抑制细胞（Treg细胞、静息肥大细胞等）显著减少，破坏母胎界面免疫耐受，诱发胚胎排斥。同时调控钙信号转导与肌醇代谢通路，加剧蜕膜细胞凋亡与免疫紊乱。通过多基因多通路协调导致RSA病理进程。

### 参考文献

- [1]Ma Y, Hossen MM, Huang JJ, Yin Z, Du J, Ye Z, Zeng M, Huang Z. Growth arrest and DNA damage-inducible 45: a new player on inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2025 Feb 27;16:1513069. doi: 10.3389/fimmu.2025.1513069. PMID: 40083548; PMCID: PMC11903704.
- [2]Shen T, Tai W, Jiang D, Ma S, Zhong X, Zou Y, Zhang CL. GADD45G operates as a pathological sensor orchestrating reactive gliosis and neurodegeneration. *Neuron*. 2025 Jul 9;113(13):2176–2195.e10. doi: 10.1016/j.neuron.2025.04.033. Epub 2025 May 22. PMID: 40409253; PMCID: PMC12245606.
- [3]Guan D, Sun W, Gao M, Chen Z, Ma X. Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Biomed Pharmacother*. 2024, 177: 117082.https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117082.
- [4]Iordachescu D A, Paica C I, Boca A E, et al. Anxiety, difficulties, and coping of infertile women[J]. *Healthcare (Basel)*, 2021, 9(4): 466. https://doi.org/10.3390/healthcare9040466.
- [5]Wang C, Shan S, Li X, et al. The role of GADD45G methylation in endometrial cancer: Insights into CDK1/CCNB1 activation and therapeutic opportunities[J]. *J Cancer Res Ther*, 2024, 20(4): 1214–1223. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt\_2103\_23. Huang E Y, Chang J C, Chen H H, et al. Carcinoembryonic antigen as a marker of radioresistance in colorectal cancer: a potential role of macrophages[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 321.

- [6]李冲, 吴昊, 龙琪. Gadd45 $\alpha$  基因的敲除对胚胎干细胞基因组稳定性的影响 [J]. 南开大学学报 (自然科学版), 2025, 58(1): 73–77.
- [7]Jameel S, Bhuwarka R, Begum M, et al. Circulating levels of cytokines (IL-6, IL-10 and TGF- $\beta$ ) and CD4+CD25+FOXP3+Treg cell population in recurrent pregnancy loss[J]. *Reprod Biol*, 2024, 24(1): 100842. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2023.100842>.
- [8]Wang W, Sung N, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J T. Helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent spontaneous abortion: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/TFH cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2025. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025>.
- [9]黄丽琼, 郑波, 镇艳芬. Gadd45 $\alpha$  mRNA和蛋白在子痫前期胎盘组织中表达及转染 siRNA 对滋养细胞侵袭能力及侵袭相关分子的影响 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(16): 1736–1739.
- [10]Du L, Deng W, Zeng S, et al. Single-cell transcriptome analysis reveals defective decidua stromal niche attributes to recurrent spontaneous abortion[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(11): e13125.
- [11]Zerbini L F, Libermann T A. Life and death in cancer. GADD45 alpha and gamma are critical regulators of NF-kappaB mediated escape from programmed cell death[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(1): 18–20. <https://doi.org/10.4161/cc.4.1.1363>.
- [12]苏丹娜, 刁瑞英, 余加杰, 等. 母胎界面免疫微环境异常致复发性流产研究进展 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2023, 42(3): 254–260.
- [13]Deshmukh H, Way S S. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications[J]. *Annu Rev Pathol*, 2019, 14: 185–210.
- [14]Zhang L, et al. GADD45G as a novel prognostic biomarker and therapeutic target in glioma: integrative analysis of bulk and single-cell RNA sequencing[J]. *Front Oncol*, 2025, 15: 1608710.
- [15]Li Y, et al. Gadd45g initiates embryonic stem cell differentiation and inhibits breast cell carcinogenesis[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(12): 3467–3482
- [16]Lou D, et al. Effect of GADD45G on the radioresistance of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Anticancer Drugs*, 2022, 33(1): e84–e93.
- [17]Rytkönen KT, Adossa N, Zúñiga Norman S, Lönnberg T, Poutanen M, Elo LL. Gene Regulatory Network Analysis of Decidual Stromal Cells and Natural Killer Cells. *Reprod Sci*. 2024 Oct;31(10):3159–3174. doi: 10.1007/s43032-024-01653-1. Epub 2024 Aug 1. PMID: 39090334; PMCID: PMC11438719.
- [18]Lee AR, Hong K, Choi SH, Park C, Park JK, Lee JI, Bang JI, Seol DW, Lee JE, Lee DR. Anti-apoptotic Regulation Contributes to the Successful Nuclear Reprogramming Using Cryopreserved Oocytes. *Stem Cell Reports*. 2019 Mar 5;12(3):545–556. doi: 10.1016/j.stemcr.2019.01.019. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30799275; PMCID: PMC6411484.