

基于分类组学的子痫前期病因研究进展

陆 芳, 黄 勇

同济大学附属上海市第四人民医院妇产科, 上海

收稿日期: 2024年5月21日; 录用日期: 2024年6月15日; 发布日期: 2024年6月24日

摘 要

子痫前期是孕产妇死亡的首要原因之一, 病因复杂并且累及多个系统。基因组学研究提示子痫前期具有遗传基因易感性, DNA甲基化失调可能导致子宫螺旋动脉侵袭缺乏。转录组学研究提示miRNA调节血管生成途径从而导致子痫前期发病。蛋白质组学重新将子痫前期分为“胎盘”、“母体抗胎儿排斥反应型”、“细胞外基质相关”、“代谢”四个亚类。代谢组学讨论了子痫前期患者氨基酸、脂肪酸代谢变化的潜在影响。微生物组学揭示了肠道、阴道微生物菌群诱发妊娠期高血压的理论机制。而中西医结合研究也从传统中医理论中探寻病机, 以更好地寻找子痫前期的病因。

关键词

子痫前期, 基因组学, 转录组学, 蛋白质, 代谢, 微生物, 中医药

Research Progress on Etiology of Preeclampsia Based on Taxonomy

Fang Lu, Yong Huang

Department of Obstetrics and Gynecology, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai

Received: May 21st, 2024; accepted: Jun. 15th, 2024; published: Jun. 24th, 2024

Abstract

Preeclampsia is one of the leading causes of maternal death. The etiology is complex and involves multiple systems. Genomics studies suggest that preeclampsia has genetic susceptibility, and DNA methylation disorders may lead to a lack of uterine spiral artery invasion. Transcriptome studies suggest that miRNAs regulate the angiogenesis pathway leading to the pathogenesis of preeclampsia. Proteomics re-divided preeclampsia into four subcategories: "placenta", "maternal anti-fetal

rejection", "extracellular matrix-related", and "metabolism". Metabolomics discussed the potential effects of changes in amino acid and fatty acid metabolism in patients with preeclampsia. Microbiome reveals the theoretical mechanism of intestinal and vaginal microbial flora inducing gestational hypertension. The study of integrated traditional Chinese and Western medicine also explores the pathogenesis from the theory of traditional Chinese medicine to better find the cause of preeclampsia.

Keywords

Preeclampsia, Genomics, Transcriptomics, Protein, Metabolism, Microorganism, Traditional Chinese Medicine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子痫前期是一组孕产妇特发性的妊娠期高血压疾病。在妊娠人群中发病率约为 2%~8% [1], 是危重孕产妇的主要病因之一。近年来, 针对子痫前期发病的基础研究已经有了很多突破, 但关于子痫前期的真正病因仍未达成共识。子痫前期的定义包括: 妊娠 20 周后孕妇出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg, 伴有 24 小时内蛋白尿为 ≥ 300 mg, 或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 , 或随机尿蛋白 $\geq 1+$; 无蛋白尿但伴有以下任何一种器官或系统受累: 心、肺、肝、肾等重要器官或者血液系统、消化系统、神经系统的异常改变, 胎盘-胎儿受到累及等。子痫前期是一种起源于母胎界面的复杂疾病过程, 影响多个器官系统, 心血管体征和症状(高血压、脑水肿、心功能不全)在临床表现时以子痫前期为主, 并持续到出生后, 产后十年内发生慢性高血压的风险为 30%。母体心血管功能欠佳导致的胎盘灌注不良可能导致子痫前期, 从而解释了心血管药物(阿司匹林、钙、他汀类药物、二甲双胍和抗高血压药)在子痫前期预防策略中的优势[2]。本文探讨了子痫前期的潜在病因。

2. 子痫前期的基因组学研究

关于子痫前期是否存在遗传易感性, 历来都有学者主张子痫前期是一类遗传相关的疾病。对不同人群的谱系分析显示, 子痫前期在 31%~54% 妊娠妇女中存在遗传特征, 35% 的子痫前期可归因于母体遗传学, 20% 归因于胎儿遗传学, 13% 归因于父系遗传学, 32% 归因于环境因素[3]。近年来随着全外显子组和全基因组测序平台推广应用于临床研究, Steinthorsdottir 等对来自欧洲和中亚的 9515 名子痫前期女性和 157,719 名正常妊娠女性的全基因组关联研究(GWAS)分析, 确定了 *ZNF831/20q13* 和 *FTO/16q12* 序列变异与先兆子痫相关, 并且进一步明确高血压的遗传易感性是子痫前期的主要危险因素[4]。曾有学者提出子痫前期可能由父母双方的遗传因素引起, 并且发现 *VEGF*、*PIGF* 和 *GSTI* 基因变异, 可使子痫前期的风发病险增加一倍[5]。亦有大量研究试图通过子痫前期发病原理寻找致病基因, 例如内皮功能及血压调节相关的关键基因: *sVEGFR-1*、*TGF- β* 、*Eng*、*RAS*、*AGT*、*ACE*、*AGTR1* 和 *eNOS*; 调节脂质代谢和氧化应激的基因: *EPHX1*、*GST*、*NOX1*、*SOD2*、*APOE*、*LPL* 和 *ROS*; 参与凝血易栓的基因: *F5*、*F2* 和 *MTHFR* [6]。尽管有大量候选基因和相关位点被确定为潜在候选基因, 但尚未发现普遍易感基因, 这主要是由于各个研究结果缺乏可重复性, 无法就子痫前期的共同遗传特征达成一致。

3. 子痫前期的表观基因组学研究

表观基因组改变的主要机制是 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 RNA 沉默。通过生物分子附着在 DNA 上并通过模仿打开或关闭基因以控制蛋白质产生的动作来修改基因组表达,但并不改变 DNA 序列。妊娠相关的危险因素会影响母体 DNA 甲基化,从而增加妊娠并发症的风险。子痫前期是一种胎盘源性疾病,滋养细胞的上皮间质转化(EMT)行为对于早期胎盘形成至关重要。在多种因素作用下,滋养层形成异常可能导致子宫螺旋动脉侵袭缺乏,从而引发子痫前期[7]。研究发现子痫前期胎盘组织中 m6A 甲基化水平显著升高, METTL14 通过 m6A 依赖性机制在表观遗传上增加 FOXO3a 的表达,诱导滋养细胞自噬和凋亡,同时抑制滋养细胞增殖和侵袭[8]。在子痫前期妇女中,母体白细胞 DNA 的全基因组甲基化谱表现为甲基化增加。不同基因甲基化的失调与早期氧稳态、滋养层缺氧、母体全身血管浸润中性粒细胞和滋养层侵袭等各种原因都可能导致子痫前期发病[9]。

4. 子痫前期的转录组学研究

人类基因组包含有 30 亿个碱基对,其中仅有 5 万个基因转录成 mRNA 分子,转录后的 mRNA 能被翻译生成蛋白质的也只占整个转录组的 40%左右。同一细胞在不同的生长时期及生长环境下,其基因表达情况是不完全相同的。MicroRNA (miRNA)是一类高度保守的在植物、无脊椎动物和脊椎动物中表达的小非编码 RNA(长度为 22 个核苷酸序列),miRNA 通过与靶 mRNA 的序列特异性碱基配对来调节基因表达,导致转录降解和翻译抑制。胎盘发育过程中,细胞分化、粘附、迁移、凋亡和血管生成等均受到特定 miRNA 的调控,异常表达与胎盘相关疾病的发病机制有关。在正常足月人胎盘中鉴定出 600 多种 miRNA [10]。

Asghar 综合分析 miRNA-mRNA 网络信号通路后发现, VEGF-A 可被 10 种不同的 miRNA 靶向, VEGF-B 可被 9 种不同的 miRNA 靶向, FLT1 是 16 种不同 miRNA 的潜在靶标,不同亚型的 MAPK 可被 28 种不同的 miRNA 靶向。这四个基因(VEGF-A、VEGF-B、FLT1 和 MAPK)是六种不同 miRNA 的共同靶标,包括 miR-1247、miR-27a-star、miR-328、miR-638、miR-766 和 miR-1233。揭示了 miRNA 通过调节与血管生成相关的遗传途径参与子痫前期的发病过程[11]。

5. 子痫前期的蛋白质组学研究

蛋白质组学通过定量分析在特定刺激或疾病状态下蛋白质表达水平变化,从而反应出器官的损伤效应。例如,铜蓝蛋白簇蛋白和纤连蛋白 1 在子痫前期女性的循环中上调,而凝溶胶蛋白下调。另外纤维蛋白原、 α_1 抗胰蛋白酶和富含组氨酸的糖蛋白在子痫前期女性的循环中表达持续增加[12]。可溶性 fms 样酪氨酸激酶受体 1 (sFlt-1)是一种抗血管生成蛋白,是血管内皮生长因子(VEGF)和胎盘生长因子(PlGF)的受体,由滋养层细胞在整个妊娠期间产生并释放到母体循环中。该受体与自由循环的 VEGF 和 PlGF 结合,降低血管生成分子的水平并阻止它们与内皮细胞受体的相互作用。随之而来的抗血管生成状态导致肾小球内皮功能障碍、高血压和蛋白尿,这些都是子痫前期的临床特征[13]。最近的证据表明,尿液中 sFlt-1 和 PlGF 的浓度以及尿液 sFlt-1/PlGF 比值是子痫前期严重程度的预测指标,更好的诊断和评估子痫前期[14]。PlGF 主要由滋养层在胎盘中产生,滋养细胞将分子释放到母体循环中,由于 PlGF 可被肾小球自由过滤,研究表明,血浆和尿液中的 PlGF 水平之间存在显著关联。妊娠期尿 PlGF 低水平与子痫前期的发生有关[15],因此尿液 PlGF 定量检测可以作为子痫前期的筛查手段。VEGF 是一种参与内皮细胞细胞迁移、血管通透性和血管舒张增加、促血管生成、细胞分化、有丝分裂和抗凋亡过程的分子。sFLT-1 与 VEGF 结合后,降低了 VEGF 的游离水平,形成抗血管生成效应,从而诱发子痫前期[16]。

Than NG 等结合蛋白质组学分析, 重新将子痫前期分成四个亚类: 1) “胎盘”亚类包括母体血管灌注不良、高发胎盘病变和抗血管生成状态; 2) “母体抗胎儿排斥反应型”亚类的特征是复发性先兆子痫的发生率最高, 主要是迟发性疾病, 并具有抗胎儿排斥机制, 通过胎盘组织病理学和母体血液蛋白质组学加以证实; 3) “细胞外基质相关”亚类的迟发性和轻度先兆子痫病例的发生率最高; “代谢”亚类的典型特征是早发性子痫前期和低出生体重儿的发生率高, 并且母体出现代谢紊乱和血栓高凝状态[17]。

6. 子痫前期的代谢组学研究

代谢组学主要研究的是作为各种代谢路径的底物和产物的小分子代谢物(相对分子质量 < 1000 Da 的分子)。通过对机体代谢产物的深入研究, 可以判断机体是否处于正常状态, 代谢组比基因组和蛋白质组更具异质性, 因为代谢物含有多种分子, 包括醛、酮、脂肪酸、氨基酸, 而核苷酸和氨基酸分别是基因和蛋白质的组成部分。通过代谢组学分析发现早发型子痫前期患者血清中精氨酸和同型精氨酸水平降低[18], 两者是一氧化氮(NO)的合成底物, 在妊娠期补充 L-精氨酸可改善子宫-胎盘循环, 延长妊娠期高血压患者孕周, 并有降压作用。其效果可归因于血浆中 NO 的增加, 而 NO 是滋养层植入、分化、运动、侵袭和细胞凋亡的重要调节因子[19]。血脂异常子痫前期的病理生理学有关, 在妊娠晚期子痫前期孕妇的血清分析中发现低水平的鞘氨醇-1-磷酸(血管生成)和高水平的神经酰胺(促凋亡)[20]。维生素 D 缺乏可能导致胎盘植入异常、血管生成受阻、过度炎症、免疫功能障碍, 靶向研究显示血清和尿液中其活性代谢物 1,25-二羟基维生素 D 水平均较低[21]。

7. 子痫前期的微生物组学研究

微生物及其产物通过产生抗原和其他炎症因子可能诱发感染和炎症反应。母亲在口腔、肠道、阴道、子宫颈和子宫中的细菌群落以及胎盘和羊水微生物均可能参与子痫前期的发展。肠道细菌(即植物乳杆菌、保加利亚乳杆菌和粪肠球菌)的芳香-L-氨基酸脱羧酶将氨基酸酪氨酸转化为酪胺, 酪胺可能在体内积聚, 分别导致交感神经末梢和肾上腺髓质过度释放去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E)。因此, 大量的 E 和 NE (儿茶酚胺类激素)导致心输出量增加、外周血管收缩和高血压, 从而并诱发妊娠期的高血压[22]。阴道微生物菌群发挥抗菌和细胞毒性作用, 其保护作用主要基于乳酸杆菌属抑制了其他病原微生物的生长。妊娠期间高水平雌激素促进阴道糖原沉积, 进而促进乳酸杆菌增殖。一项研究发现, 子痫前期孕妇阴道黏膜中溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌和溶血性链球菌种群的增加, 而德氏乳杆菌和乳酸杆菌种类显著减少[23]。有研究报道对小鼠进行子痫前期患者粪便移植后, 小鼠出现妊娠期高血压和蛋白尿(子痫前期的经典诊断标准)[24]。然而, 由于各研究的微生物群缺乏同质性, 目前子痫前期发病机制中不同微生物组之间是否存在相互作用尚未可知。

8. 子痫前期的中西医结合研究

传统中医学博大精深, 妊娠期高血压最早可以追溯到东汉张仲景的《金匱要略·妇人妊娠病脉证并治》, 书中有云“妊娠有水气, 身重, 小便不利, 洒淅恶寒, 起即头眩”, 与现代医学子痫前期的水肿、蛋白尿、高血压相对应。中医称子痫前期为“子肿”、“子眩”、“子晕”等。子痫前期患者孕期处于高凝状态、纤溶系统平衡紊乱, 中医属血瘀。栗婵应用复方丹参注射液联合硝苯地平治疗早发型子痫前期, 可以有效控制血压、减少蛋白尿, 改善妊娠结局, 推测丹参注射液能有效清除机体氧自由基, 降低氧化损伤, 保证胎盘血供, 维持胎盘功能, 促进胎儿生长, 减少胎盘早剥的发生[25]。中医认为子痫前期者系肝阳化风、风火相煽, 引起肾阴亏虚所致。李姝等运用镇肝熄风汤控制子痫前期患者血压, 发现镇肝熄风汤能有效扩张血管, 降低血管阻力, 并且能促进孕妇钙吸收, 升高血清钙镁离子水平, 减轻细胞

毒性因子损伤, 改善血管内皮功能[26]。中医对症用药, 强调辨证论治, 具有良好的接受度, 结合病症病机在传统经典方剂上加减, 与西医结合, 达到未病先防和既病防变的目的。

9. 结论与展望

子痫前期的病因错综复杂, 本综合复习了各类导致子痫前期的致病原因, 内皮细胞功能障碍、血管内炎症和合体滋养层应激等是公认的子痫前期病理生理过程。然而子痫前期唯一的治愈手段依然是终止妊娠。进一步评估每一类病因的致病相关程度, 从而针对性提出有效干预措施。新近研究表明子痫前期对母亲和胎儿有长期的健康影响, 母亲患心血管疾病和慢性肾病的风险显著增加。因而有必要进一步研究这些关联的原因以及子痫前期的靶向治疗, 以改善母亲及围产儿的预后。

参考文献

- [1] Burton, G.J., Redman, C.W., Roberts, J.M. and Moffett, A. (2019) Pre-Eclampsia: Pathophysiology and Clinical Implications. *BMJ*, **366**, L2381. <https://doi.org/10.1136/bmj.L2381>
- [2] Cruz, J.d.O., Conceição, I.M.C.A., Tosatti, J.A.G., Gomes, K.B. and Luizon, M.R. (2020) Global DNA Methylation in Placental Tissues from Pregnant with Preeclampsia: A Systematic Review and Pathway Analysis. *Placenta*, **101**, 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.09.004>
- [3] Parada-Niño, L., Castillo-León, L.F. and Morel, A. (2022) Preeclampsia, Natural History, Genes, and Mirnas Associated with the Syndrome. *Journal of Pregnancy*, **2022**, Article ID 3851225. <https://doi.org/10.1155/2022/3851225>
- [4] Steinthorsdottir, V., McGinnis, R., Williams, N.O., Stefansdottir, L., Thorleifsson, G., Shooter, S., *et al.* (2020) Genetic Predisposition to Hypertension Is Associated with Preeclampsia in European and Central Asian Women. *Nature Communications*, **11**, Article No. 5976. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19733-6>
- [5] Mtshali, Z., Moodley, J. and Naicker, T. (2020) An Insight into the Angiogenic and Lymphatic Interplay in Pre-Eclampsia Comorbid with HIV Infection. *Current Hypertension Reports*, **22**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01040-6>
- [6] Mütze, S., Rudnik-Schöneborn, S., Zerres, K. and Rath, W. (2008) Genes and the Preeclampsia Syndrome. *Journal of Perinatal Medicine*, **36**, 38-58. <https://doi.org/10.1515/jpm.2008.004>
- [7] Zhang, Q., Wang, Z., Cheng, X. and Wu, H. (2021) Lncrna DANCER Promotes the Migration and Invasion of Trophoblast Cells through MicroRNA-214-5p in Preeclampsia. *Bioengineered*, **12**, 9424-9434. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1988373>
- [8] Fan, W., Zhou, W., Yan, Q., Peng, Y., Wang, H., Kong, C., *et al.* (2022) Upregulation of METTL14 Contributes to Trophoblast Dysfunction by Elevating Foxo3a Expression in an m6A-Dependent Manner. *Placenta*, **124**, 18-27. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.05.008>
- [9] Kamrani, A., Alipourfard, I., Ahmadi-Khiavi, H., Yousefi, M., Rostamzadeh, D., Izadi, M., *et al.* (2019) The Role of Epigenetic Changes in Preeclampsia. *BioFactors*, **45**, 712-724. <https://doi.org/10.1002/biof.1542>
- [10] Wang, R., Wan, S.K., Wang, X.Q., Huang, W.X., Dai, M.Y., Mi, C.Y. and Hui, Z. (2022) Regulatory Roles of Non-Coding RNAs and m6A Modification in Trophoblast Functions and the Occurrence of Its Related Adverse Pregnancy Outcomes. *Critical Reviews in Toxicology*, **52**, 681-713.
- [11] Ali, A., Hadlich, F., Abbas, M.W., Iqbal, M.A., Tesfaye, D., Bouma, G.J., Winger, Q.A. and Ponsuksili, S. (2021) MicroRNA-mRNA Networks in Pregnancy Complications: A Comprehensive Downstream Analysis of Potential Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 2313.
- [12] Nguyen, T.P.H., Patrick, C.J., Parry, L.J. and Familiar, M. (2019) Using Proteomics to Advance the Search for Potential Biomarkers for Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **14**, e0214671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214671>
- [13] Rana, S., Lemoine, E., Granger, J.P. and Karumanchi, S.A. (2019) Preeclampsia. *Circulation Research*, **124**, 1094-1112. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313276>
- [14] Avendanha, R.A., Campos, G.F.C., Branco, B.C., Ishii, N.C., Gomes, L.H.N., de Castro, A.J., *et al.* (2024) Potential Urinary Biomarkers in Preeclampsia: A Narrative Review. *Molecular Biology Reports*, **51**, Article No. 172. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-09053-5>
- [15] Hurrell, A., Webster, L., Sparkes, J., Battersby, C., Brockbank, A., Clark, K., Duhig, K.E., Gill, C., Green, M., Hunter, R.M., Seed, P.T., Vowles, Z., Myers, J., Shennan, A.H., Chappell, L.C. and PARROT-2 Trial Group (2024) Repeat

- Placental Growth Factor-Based Testing in Women with Suspected Preterm Pre-Eclampsia (PARROT-2): A Multicentre, Parallel-Group, Superiority, Randomised Controlled Trial. *Lancet*, **403**, 619-631.
- [16] Eddy, A.C., Bidwell III, G.L. and George, E.M. (2018) Pro-Angiogenic Therapeutics for Preeclampsia. *Biology of Sex Differences*, **9**, Article No. 36.
- [17] Than, N.G., Romero, R., Posta, M., Györfy, D., Szalai, G., Rossi, S.W., *et al.* (2024) Classification of Preeclampsia According to Molecular Clusters with the Goal of Achieving Personalized Prevention. *Journal of Reproductive Immunology*, **161**, Article ID: 104172. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104172>
- [18] Yao, M., Xiao, Y., Yang, Z., Ge, W., Liang, F., Teng, H., *et al.* (2022) Identification of Biomarkers for Preeclampsia Based on Metabolomics. *Clinical Epidemiology*, **14**, 337-360. <https://doi.org/10.2147/clep.s353019>
- [19] Ortiz-Cerda, T., Mosso, C., Alcudia, A., Vázquez-Román, V. and González-Ortiz, M. (2023) Pathophysiology of Preeclampsia and L-Arginine/L-Citrulline Supplementation as a Potential Strategy to Improve Birth Outcomes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1428**, 127-148.
- [20] Mayrink, J., Leite, D.F., Nobrega, G.M., Costa, M.L. and Cecatti, J.G. (2022) Prediction of Pregnancy-Related Hypertensive Disorders Using Metabolomics: A Systematic Review. *BMJ Open*, **12**, e054697. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054697>
- [21] Poniedziałek-Czajkowska, E. and Mierzyński, R. (2021) Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients*, **13**, Article 3854. <https://doi.org/10.3390/nu13113854>
- [22] Avery, E.G., Bartolomaeus, H., Maifeld, A., Marko, L., Wiig, H., Wilck, N., *et al.* (2021) The Gut Microbiome in Hypertension. *Circulation Research*, **128**, 934-950. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.318065>
- [23] Ahmadian, E., Rahbar Saadat, Y., Hosseiniyan Khatibi, S.M., Nariman-Saleh-Fam, Z., Bastami, M., Zununi Vahed, F., *et al.* (2020) Pre-eclampsia: Microbiota Possibly Playing a Role. *Pharmacological Research*, **155**, Article ID: 104692. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104692>
- [24] Chen, X., Li, P., Liu, M., Zheng, H., He, Y., Chen, M., *et al.* (2020) Gut Dysbiosis Induces the Development of Pre-Eclampsia through Bacterial Translocation. *Gut*, **69**, 513-522. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319101>
- [25] 栗婵. 复方丹参注射液联合硝苯地平治疗早发型子痫前期的疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, **2023**, 23(14): 68-71. <https://doi.org/10.13638/j.issn.1671-4040.2023.14.020>
- [26] 李姝, 仝玉珠, 李平平. 镇肝熄风汤对子痫前期患者钙镁离子水平、细胞毒性因子-血管内皮功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志, **2023**, 18(4): 728-732, 736. <https://doi.org/10.13935/j.cnki.sjzx.230419>