

胎盘植入免疫关键基因的预测及生物信息学分析

张铨丹*, 吴采萦, 肖莹莹, 刘海智[#]

暨南大学附属第一医院妇产科, 广东 广州

收稿日期: 2025年3月8日; 录用日期: 2025年3月31日; 发布日期: 2025年4月10日

摘要

目的: 通过生物信息学方法预测胎盘植入疾病的关键免疫基因。方法: 本研究在GEO数据库中选出数据集GSE189267, 采用R语言软件(“limma” R包)对各组表达基因进行差异分析, 筛选出有差异意义的差异表达基因(DEGs), 随后通过基因本体论(GO)、京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析、加权基因表达网络分析(WGCNA)、蛋白质相互作用网络分析及基因集富集分析(GSEA)等生物信息学分析方法确定与胎盘植入性疾病显著相关的免疫基因。结果: 共筛选出93个与胎盘植入性疾病高度相关的差异表达基因, 通过WGCNA进一步鉴定出与穿透性胎盘植入显著相关的17个免疫相关基因。其中, 瘦素(LEP)、绒毛膜生长激素1(CSH1)、绒毛膜生长激素2(CSH2)为前三个枢纽基因。对其分别进行单基因GSEA分析显示, LEP可能参与膜裂解、多泡体组织和核膜的重组, 而CSH1和CSH2则参与了相似的生物过程, 包括调节RAC蛋白信号转导和SRP依赖的共转译蛋白质膜定位。结论: 本研究通过生物信息学方法提示LEP、CSH1和CSH2是穿透性胎盘植入的关键免疫基因, 可能通过膜裂解、多泡体组织和核膜的重组、调节RAC蛋白信号转导和SRP依赖的共转译蛋白质膜定位等机制参与穿透性胎盘植入的发生, 有助于更深入地理解穿透性胎盘植入, 并为该疾病的潜在诊断和治疗靶点提供了进一步的见解。

关键词

穿透性胎盘植入, 生物信息学, 加权基因共表达网络分析, 基因集富集分析, 治疗靶点

Prediction and Bioinformatics Analysis of Key Genes in Placental Implantation Immunity

Huadan Zhang*, Caiying Wu, Yingying Xiao, Haizhi Liu[#]

Department of Gynaecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 张铨丹, 吴采萦, 肖莹莹, 刘海智. 胎盘植入免疫关键基因的预测及生物信息学分析[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 889-900. DOI: 10.12677/jcpm.2025.42258

Abstract

Objective: To predict key immune-related genes in placental implantation disorders using bioinformatics methods. **Methods:** In this study, the dataset GSE189267 was selected from the GEO database. Differential expression analysis of genes in each group was performed using R software ("limma" R package) to identify differentially expressed genes (DEGs) with statistical significance. Subsequently, bioinformatics analysis methods, including Gene Ontology (GO) analysis, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis, weighted gene co-expression network analysis (WGCNA), protein-protein interaction network analysis, and gene set enrichment analysis (GSEA), were employed to determine immune-related genes significantly associated with placental implantation disorders. **Results:** A total of 93 DEGs highly associated with placental implantation disorders were identified. Further analysis using WGCNA revealed 17 immune-related genes significantly associated with placenta percreta. Among them, leptin (LEP), chorionic somatomammotropin 1 (CSH1), and chorionic somatomammotropin 2 (CSH2) were identified as the top three hub genes. Single-gene GSEA analysis showed that LEP may be involved in membrane fission, multivesicular body organization, and nuclear membrane reorganization, while CSH1 and CSH2 were involved in similar biological processes, including regulation of RAC protein signal transduction and SRP-dependent cotranslational protein membrane targeting. **Conclusion:** This study suggests that LEP, CSH1, and CSH2 are key immune-related genes in placenta percreta. They may participate in the development of placenta percreta through mechanisms such as membrane fission, multivesicular body organization, nuclear membrane reorganization, regulation of RAC protein signal transduction, and SRP-dependent cotranslational protein membrane targeting. These findings help to deepen the understanding of placenta percreta and provide further insights into potential diagnostic and therapeutic targets for this disorder.

Keywords

Placenta Percreta, Bioinformatics, Weighted Gene Co-Expression Network Analysis, Gene Set Enrichment Analysis, Therapeutic Targets

Copyright © 2025 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

胎盘植入(PAS)是妊娠的严重并发症, 穿透性胎盘植入是 PAS 中最严重的类型, 由于高龄孕妇、多次分娩以及有剖宫产史和刮宫史等因素的影响, 侵袭性胎盘的发生率显著增加[1][2]。胎盘侵袭深度及其与相邻组织的关系决定了所需干预水平的高低。早期诊断和非侵入性干预对于减轻疾病进展、降低与侵入性治疗相关的创伤, 甚至保留生育能力至关重要[3]。

目前, 结合超声和磁共振成像技术与临床危险因素的诊断策略受到 ACOG 和 FIGO 等组织的强烈推荐[4]。值得注意的是, 由于不同地区医疗水平的差异, 在欠发达地区有效实施上述基于影像的诊断策略和综合管理仍然具有挑战性。虽然影像在评估该疾病和确定其严重程度方面起着至关重要的作用, 但在提供预防性诊断及并发症方面表现不足。胎盘植入谱系的生物标志物和干预靶点可以有效地补充现有的诊断和治疗策略[5]。

蜕膜层和子宫肌层中免疫环境的动态改变是胎盘细胞侵入和转化的重要过程[6]。过去的研究已经突

出显示了子宫肌层中免疫细胞浸润的变化,特别是着重于穿透性胎盘植入的病理学改变[7]。此外,像 CXCL8 这样的免疫相关基因引起了研究人员的关注[8]。然而,迄今为止,尚缺乏试图从免疫学角度对穿透性胎盘植入潜在生物标志物进行研究。

本研究的目的是通过生物信息学分析确定穿透性胎盘植入的潜在免疫相关生物标志物。具体来说,我们分析了基因的差异表达,并进行了基因集富集分析(WGCNA)以确定与穿透性胎盘植入最相关的基因簇。然后,我们将从上述分析中获得的基因与从在线数据库中获取的免疫相关基因相交。随后,进行了基因本体论和基因组学分析,以探讨穿透性胎盘植入的潜在生物学机制。此外,利用基因集富集分析(GSEA)探索了枢纽基因参与的潜在生物过程。

2. 资料与方法

2.1. 微阵列数据源

从基因表达综合数据库(GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>)下载数据集 GSE189267。共纳入了 11 份样本,正常妊娠胎盘 3 份,穿透性胎盘植入 6 份,胎盘植入 2 份。下载数据集后,用 GPL (GPL16686) 文档进行基因名称转换。从 ImmPort 数据集(<https://www.immport.org/shared/home>)中共获得 1793 个免疫相关基因。采用 R 语言软件(“limma” R 包)对各组表达基因进行差异分析,筛选出有差异意义的差异表达基因(DEGs)。当 $P < 0.01$, $|\log FC| > 0.05$ 时差异具有统计学意义,该标准筛选出的样本被视为进一步分析的 DEGs。

2.2. 功能富集分析

采用 David 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)进行基因本体论(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)分析,当 $P < 0.05$ 时具有统计学意义。

2.3. 加权基因表达网络分析

利用加权基因表达网络分析(WGCNA)找出与不同性状密切相关的模块。本研究采用“WGCNA” R 包进行 WGCNA,其中选择矩阵中表达量排名前 5000 的基因进行 WGCNA。然后,选择最优的软阈值形成一个邻接矩阵,并从邻接矩阵中创建一个拓扑重叠矩阵(TOM)。采用基于 TOM 的相位差异度量来检测具有相似表达模式的基因。选择与穿透性胎盘植入相关性最强的模块作为后续分析的关键模块,正相关性和负相关性最高的三个模块如图 3 所示。最后,将上述高相关模块中的基因与 DEGs 相交。

2.4. 蛋白质相互作用网络分析

利用 string 数据库(<https://string-db.org/>)进行蛋白质相互作用网络,并下载结果进行进一步分析。

2.5. 模块基因鉴定

利用 Cytoscape 软件鉴定了 DEGs 的枢纽基因。具体来说,利用 string 数据库构建上述获得的基因网络,结合 centiscape 2.2 和 cytohubba 计算前 10 个枢纽基因。

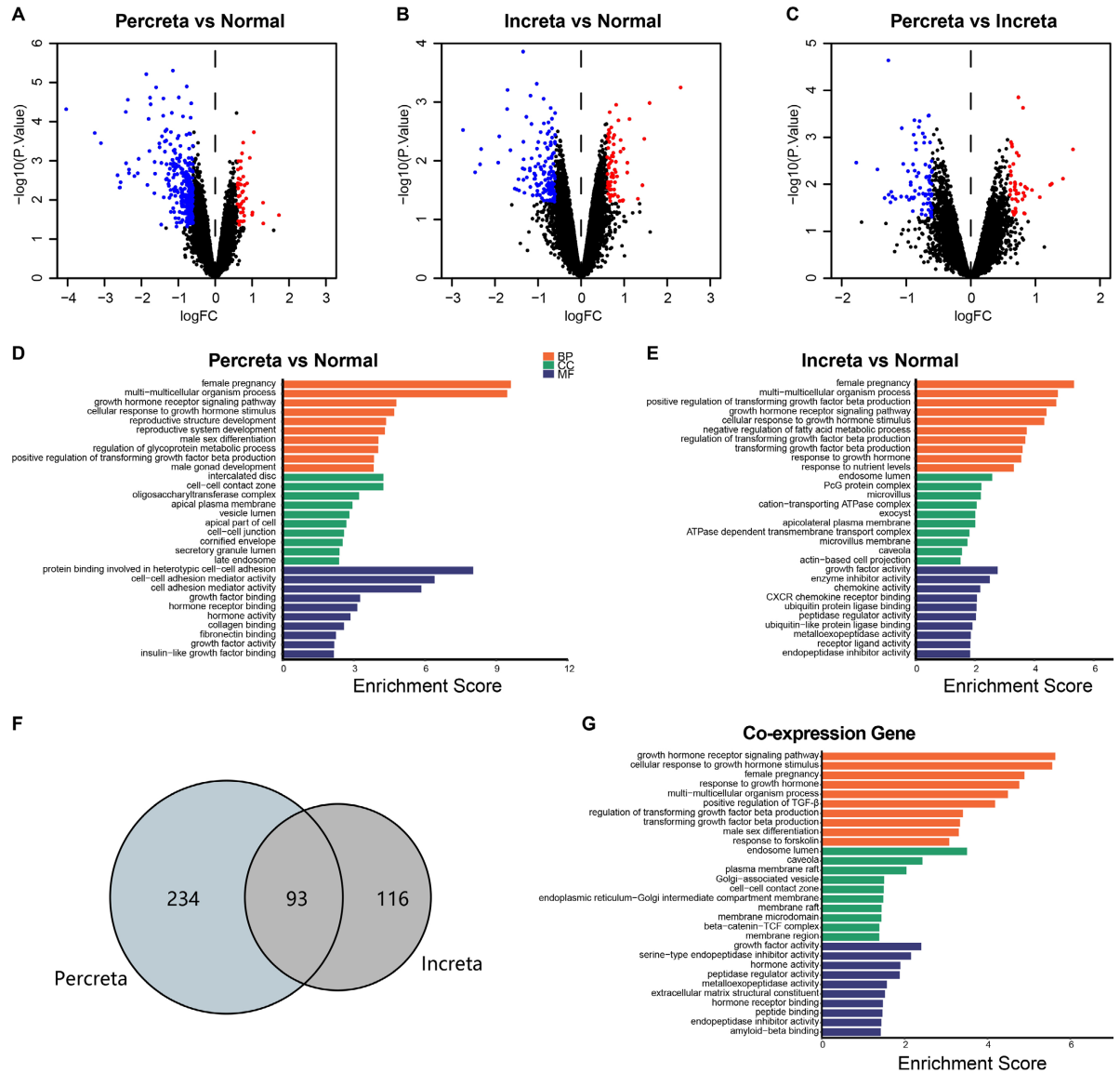
2.6. 基因集富集分析(GSEA)

采用 GSEA 软件 4.3.2 进行基因集富集分析。以上述获得的枢纽基因作为表型,根据基因集分析数据,排列时间设置为 1000 次,采用皮尔逊方法对排序基因进行度量。检索基因集“c5.go.v7.2.symbols.gmt”进行 GSEA 分析。FDR < 0.05 的结果具有统计学意义,对分析的归一化富集评分(NES)进行排序,排名前三的 KEGG 通路如图 6 所示。

3. 结果

3.1. 差异表达基因的鉴定与功能分析

在穿透性胎盘植入组与正常组的比较中,共鉴定出 327 个差异表达基因(47 个上调, 280 个下调)。与正常组相比,植入性胎盘组共鉴定出 209 个差异表达基因(68 个上调, 141 个下调)。此外,穿透性胎盘植入组与植入性胎盘组相比较共鉴定出 124 个差异表达基因(46 个上调, 78 个下调, 显示所有 DEGs 的热图如图 3(A)所示)。差异基因的火山图见图 1(A)~(C)。



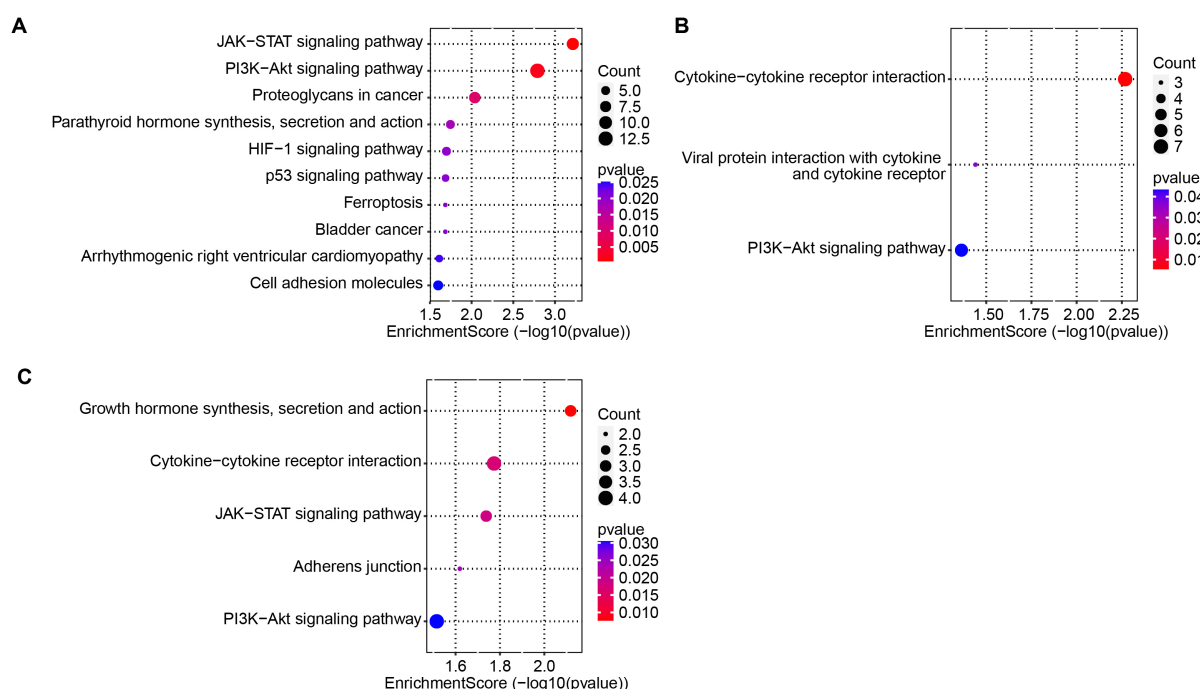
(A)~(C) 正常组与穿透性胎盘植入组、正常组与胎盘植入组、穿透性胎盘植入组与胎盘植入组的差异基因分析结果,红点代表上调基因,蓝点代表下调基因。(D) (E) GO 分析揭示了与正常妊娠相比,发生胎盘植入与穿透性胎盘植入的潜在机制,橙色注释为生物过程,绿色注释为细胞成分,蓝色注释为分子功能。(F) 通过交叉穿透性胎盘植入与胎盘植入的差异基因得到 93 个共表达的差异基因,用韦恩图表示。(G) 对共表达基因进行 GO 分析。

Figure 1. Acquisition and functional analysis of differential genes
图 1. 差异基因的获得与功能分析

为了进一步了解差异表达基因的功能, 我们进行了基因本体论(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)途径富集分析。与正常组相比, 穿透性胎盘植入组与正常组相比, 排名前 5 的生物过程为: 女性妊娠、多细胞生物过程、生长激素受体信号通路、细胞对生长激素刺激的反应和生殖结构发育(图 1(D))。在 KEGG 通路分析中, 这些差异表达的基因在 JAK-STAT 信号通路、PI3K-AKT 信号通路、癌症中的蛋白多糖合成、甲状旁腺激素合成、分泌和作用、HIF-1 信号通路等通路中显著富集(图 2(A))。

植入性胎盘组与正常组的分析结果显示, 排名前 5 的生物过程为: 女性妊娠、多细胞生物过程、转化生长因子的正调控、生长激素受体信号通路和细胞对生长激素刺激的反应(图 1(E))。KEGG 通路分析显示, 这些差异表达的基因在细胞因子-细胞因子受体相互作用、病毒蛋白与细胞因子和细胞因子受体相互作用、PI3K-AKT 信号通路等通路中显著富集(图 2(B))。

上述两组差异基因交叉得出 93 个共有差异基因(图 1(F)), 排名前 5 的生物过程是生长激素受体信号通路、细胞对生长激素刺激的反应、女性妊娠、生长激素的反馈和多细胞生物过程(图 1(G))。排名前 5 的 KEGG 途径分别是生长激素的合成、分泌和作用、细胞因子-细胞因子受体相互作用、JAK-STAT 信号通路、粘附连接和 PI3K-AKT 信号通路(图 2(C))。



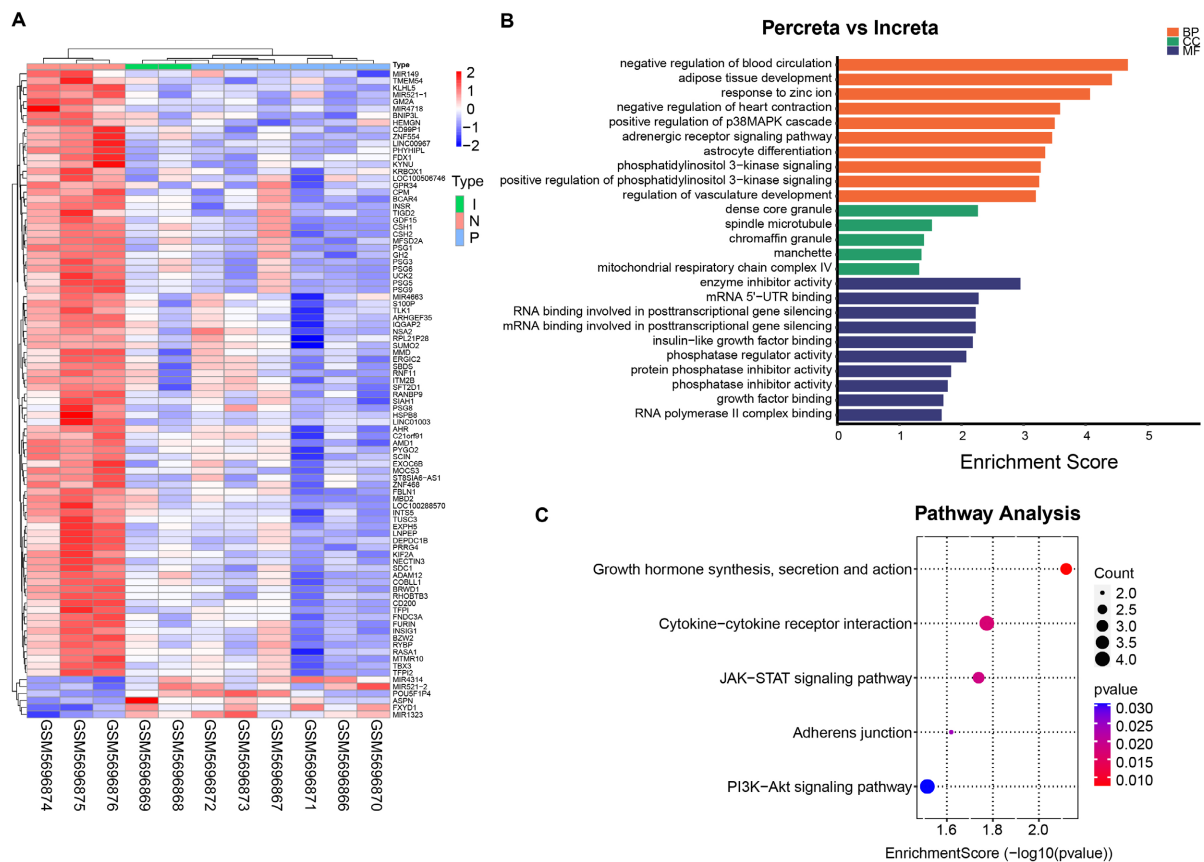
(A) 穿透性胎盘植入组与正常组间差异基因的 KEGG 分析结果。(B) 胎盘植入组与正常组间差异基因的 KEGG 分析结果。(C) 穿透性胎盘植入组与胎盘植入组间共表达差异基因的 KEGG 分析结果。

Figure 2. Results of the KEGG analysis of the DEGs

图 2. 差异基因的 KEGG 分析结果

3.2. 穿透性胎盘植入与植入性胎盘组间潜在的不同机制

通过对穿透性胎盘植入和植入性胎盘组的差异基因进行 GO 和 KEGG 分析, 确定了前五个富集的生物过程: 血液循环负调控、脂肪组织发育、锌离子反应、心脏收缩负调控、p38MAPK 级联正调控(图 3(B))。此外, KEGG 分析显示, 这些差异表达的基因在钙信号通路、矿物质吸收、药物代谢-其他酶和 Gap 连接等通路中显著富集(图 3(C))。



(A) 11 个胎盘样本中差异基因的表达水平，红色为上调，蓝色为下调。(B) 穿透性胎盘植入与胎盘植入间差异基因的 GO 分析结果。(C) 穿透性胎盘植入与胎盘植入中共表达差异基因的前五个 KEGG 富集通路。

Figure 3. The differences between placental implantation and placenta percreta

图 3. 胎盘植入与穿透性胎盘植入间的差异

3.3. 与穿透性胎盘植入高度相关的免疫相关差异基因的鉴定

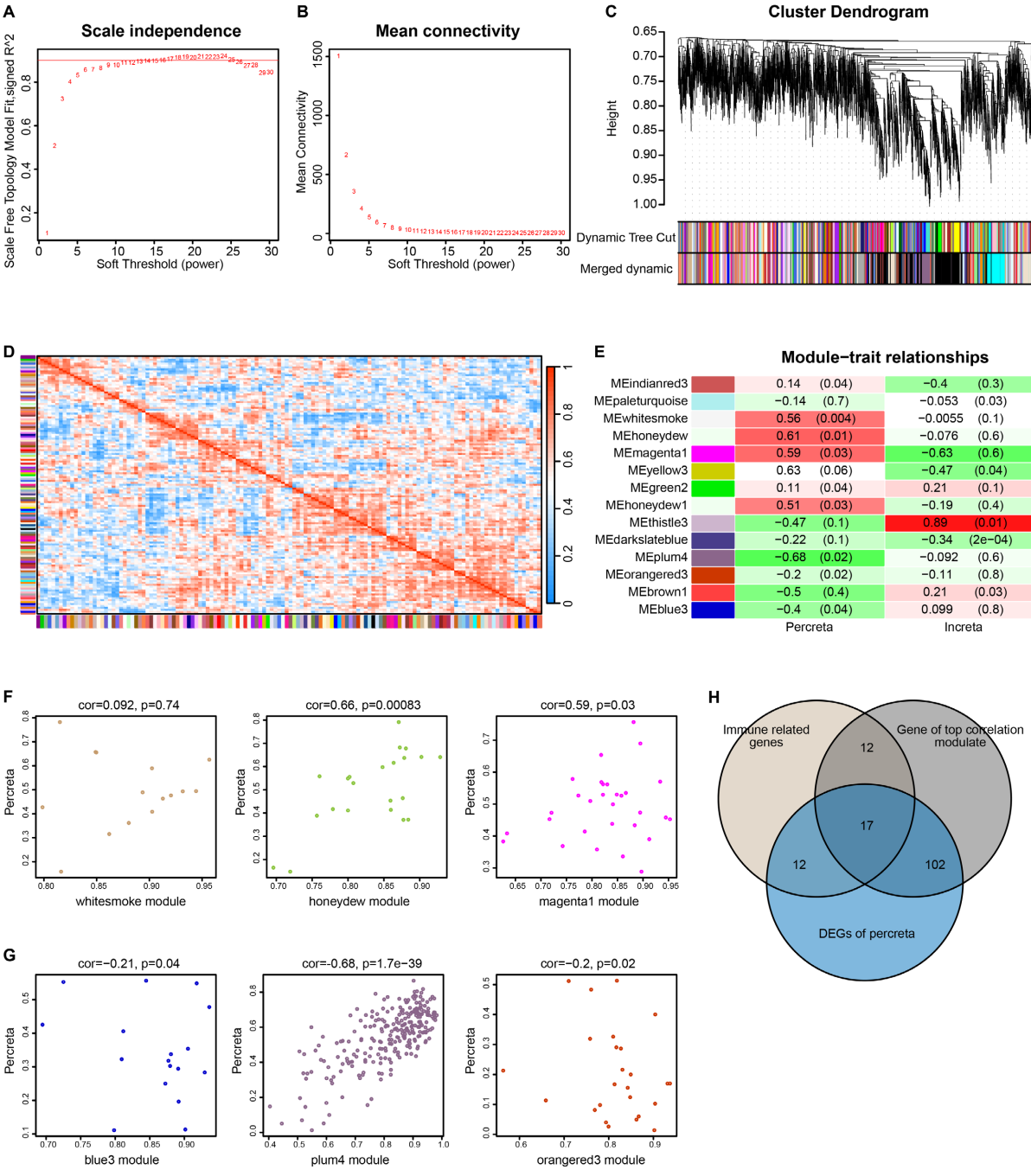
本研究中的软阈值功率被校准为 13 (自由度 $R^2 = 0.90$) (图 4(A), 图 4(B))。随后进行动态树切割, 并分析每个模块的相关性(图 4(C), 图 4(D))。然后检验模块 - 性状关系, 当 $P < 0.05$ 时有统计学意义。利用该标准, 共鉴定出 9 个模块(图 4(E))。值得注意的是, Whitesmoke 模块($cor = 0.56, P = 0.004$)、Honeydew 模块($cor = 0.61, P = 0.01$)和 Magenta1 模块($cor = 0.59, P = 0.03$)分别与穿透性胎盘植入表现出强烈的正相关(图 4(F))。相反, Blue3 模块($cor = -0.21, P = 0.04$)、Plum4 模块($cor = -0.68, P < 0.01$)和 Orangered3 模块($cor = -0.2, P = 0.02$)与穿透性胎盘植入呈很强的负相关(图 4(G))。此外, 我们还发现有 5 个模块与胎盘粘连有很强的相关性。由于本研究的主要重点是穿透性胎盘植入, 因此我们只选择了与穿透性胎盘植入高度相关的模块进行进一步研究。

此外, 将免疫相关基因、相关度最高的模块基因和穿透性胎盘植入差异表达基因(DEGs)交叉后, 鉴定出 17 个基因作为进一步分析的候选基因(图 4(H))。

3.4. 模块基因的鉴定

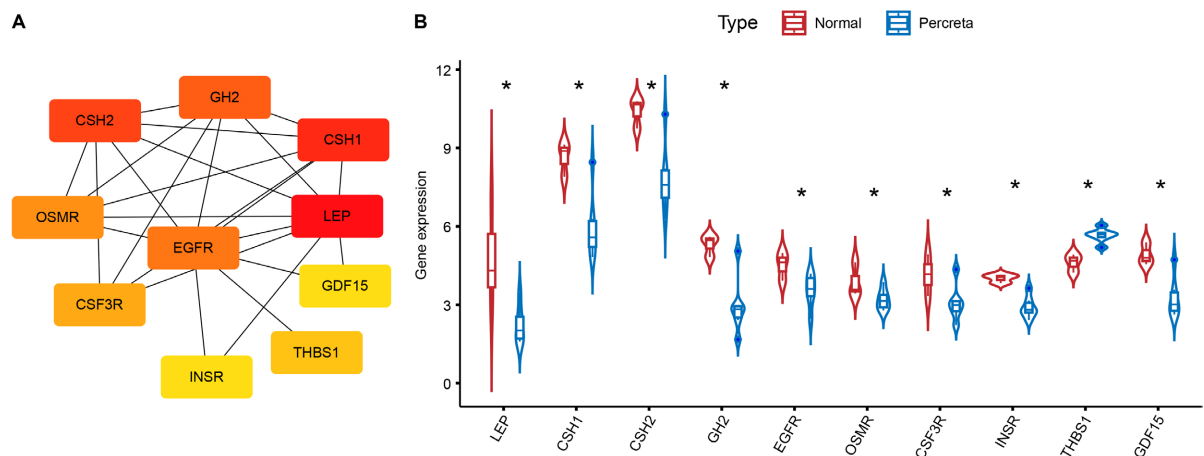
利用 Cytohubba 插件识别程度最高的十大枢纽节点(图 5(A)), 包括瘦素(LEP)、绒毛膜生长激素 1 (CSH1)、绒毛膜生长激素 2 (CSH2)、生长激素 2 (GH2)、表皮生长因子受体(EGFR)、生长素 M 受体(OSMR)、

集落刺激因子 3 受体(CSF3R)、胰岛素受体(INSR)、血栓反应蛋白 1 (THBS1)和生长分化因子 15 (GDF15)。各模块基因的表达水平如图 5(B)所示。



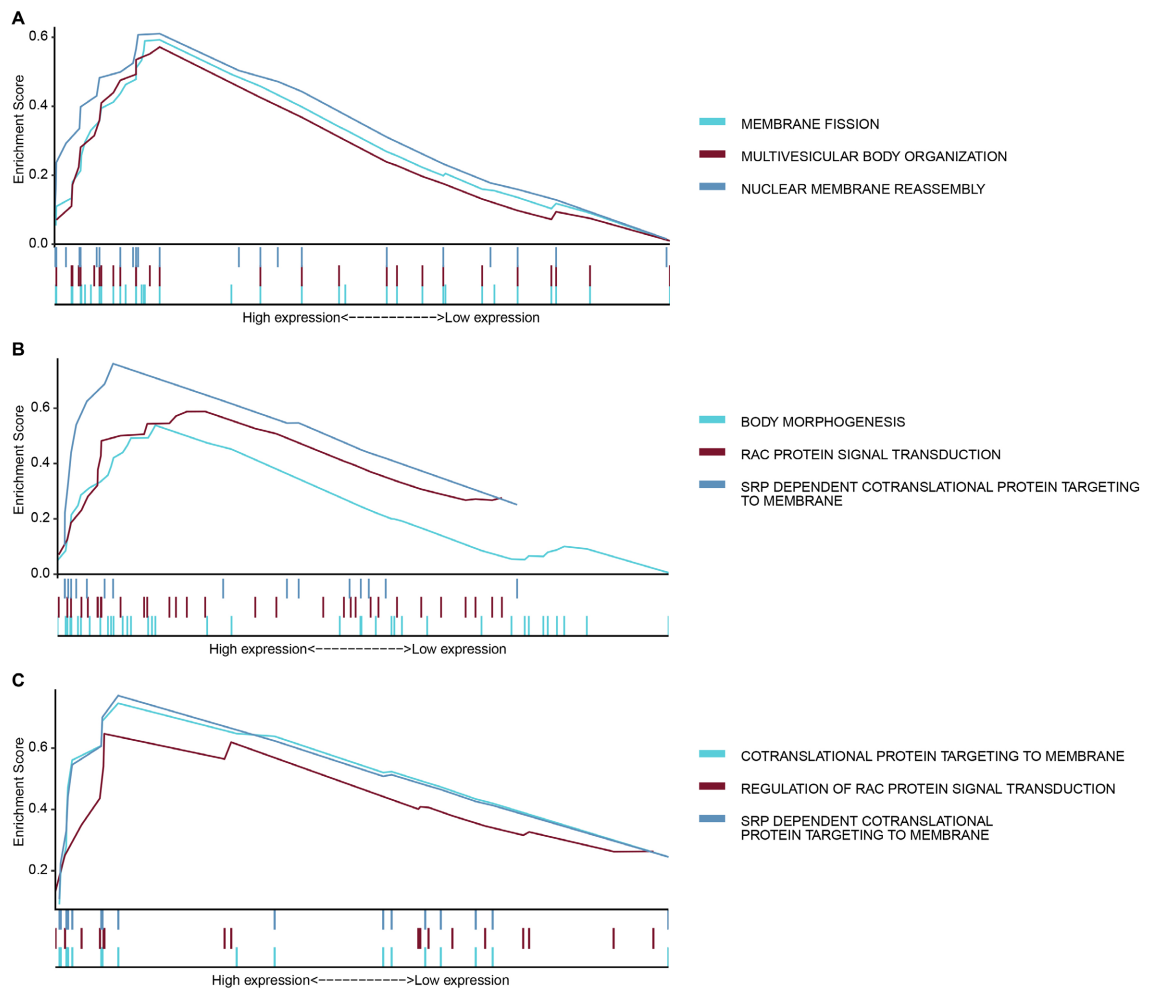
(A)(B) WGCNA 的软阈值的设定标准。(C) WGCNA 的动态树切割。(D) 不同模块之间的相关性。(E) 当 $P < 0.05$ 时, 鉴定出 9 个与穿透性胎盘植入相关的基因模块, 其中深红色表示正相关, 深绿色表示负相关。(F) 与穿透性胎盘植入相关的前三个正相关模块。(G) 与穿透性胎盘植入相关的前三个负相关模块。(H) 韦恩图显示 17 个免疫相关的差异基因与穿透性胎盘植入高度相关。

Figure 4. Immunological differential genes highly associated with placenta percreta
图 4. 与穿透性胎盘植入高度相关的免疫差异基因



(A) Cytohubba 分析得出排名前十的枢纽基因。(B) 正常组和穿透性胎盘植入组枢纽基因的表达水平。

Figure 5. Hub genes and expression levels
图 5. 枢纽基因及其表达水平



(A) LEP 的 GSEA 分析结果。(B) CSH1 的 GSEA 分析结果。(C) CSH2 的 GSEA 分析结果。

Figure 6. GSEA analysis of the top three hub genes
图 6. 排名前三枢纽基因的 GSEA 分析

3.5. 基因集富集分析(GSEA)

选择富集程度前 3 的基因进行进一步的单基因 GSEA。首先, LEP 的分析结果表明, LEP 可能参与了膜裂变、多泡体组织和核膜重组等生物过程(图 6(A))。CSH1 可能参与了机体形态发生、RAC 蛋白信号转导和 SRP 依赖的细胞膜靶向的共翻译蛋白等生物过程(图 6(B))。同样, CSH2 可能参与了细胞膜靶向的共翻译蛋白、调控 RAC 蛋白信号转导以及细胞膜靶向的 SRP 依赖的共翻译蛋白(图 6(C))。

4. 讨论

胎盘植入谱系包括三种不同类型, 其特征对于子宫肌层的侵袭深度: 胎盘粘连、植入性胎盘以及最严重的穿透性胎盘植入, 涉及绒毛穿透整个子宫肌层的厚度[9]。全球范围内, 穿透性胎盘植入对孕妇和胎儿的死亡率构成重大风险。在关于胎盘的研究中, 人们充分认识到免疫相关因素的关键作用, 例如滋养层免疫细胞比例的变化和异常细胞因子分泌, 它们改变了滋养细胞的活力和侵袭能力[10]。然而, 迄今为止, 还缺乏以生物信息学方法为目的的研究, 以及确定穿透性胎盘植入的潜在生物标志物。在本研究中, 我们进行了基因差异表达分析和加权基因共表达网络分析, 以确定与穿透性胎盘植入强相关的枢纽基因, 包括 LEP、CSH1、CSH2、GH2、EGFR、OSMR、CSF3R、INSR、THBS1 和 GDF15。此外, 进行了功能分析, 以探索穿透性胎盘植入潜在的病理机制。我们的研究表明, 这些被鉴定的基因可能代表着干预的新靶点, 其中排名前三的枢纽基因(LEP、CSH1、CSH2)可能通过调节 RAC 蛋白和 SRP 依赖的共翻译蛋白来参与疾病的发展。这些发现可能为穿透性胎盘植入的治疗管理提供新的视角。

对不同组进行的基因本体论分析阐明了穿透性胎盘植入各亚型的潜在机制。对比穿透性胎盘植入、植入性胎盘和正常妊娠胎盘的分析表明, 生长激素(GH)的产生和响应可能在疾病的发展中起到重要作用。正如其名称所暗示的那样, GH 在各种器官的生长和发育以及性别分化和性腺类固醇合成过程中发挥关键作用。以往的研究主要集中在垂体 GH 的直接内分泌作用或其介导肝脏或局部胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)产生方面[11]。IGF-1 是一种单链多肽, 它通过与其受体结合形成 IGF 轴来响应一系列环境信号[12]。此外, 人们对 GH 在子宫内调控和滋养细胞能量获取方面的功能越来越关注[13]。将这些发现与穿透性胎盘植入和植入性胎盘之间比较的 KEGG 分析结果相结合, 可以明显看出, 在不同水平的胎盘植入中, GH 的合成、分泌和作用存在差异。这些证据支持了 GH 可能通过调节生殖系统功能或细胞对 GH 刺激的反应来影响疾病发展的假设。

我们的数据强调了转化生长因子 β (TGF β)在胎盘生物学中的重要性, 尤其是在共表达差异表达基因 (DEGs)的基因本体论分析中得到的数据, 这一点特别突出。其关键在于破坏滋养细胞的发育程序, 这对于它们从固定绒毛向滋养细胞内的血管和滋养细胞内的腺体的迁移至关重要, 被认为是各种胎盘源性疾病的基础。TGF β 及其受体和下游效应物, 在妊娠疾病(如子痫前期)中已得到广泛研究。当前的研究提供了证据表明, TGF β /UCHL5/Smad2 轴可能通过调节滋养细胞的侵袭能力, 主要是通过调节滋养细胞的侵袭能力, 从而促进穿透性胎盘植入的发病机制[14][15]。然而, 其作用并不限于此机制。此外, 以前的研究表明, TGF β 1 在患有穿透性胎盘植入的妊娠妇女的血清中显著升高[16]。我们的研究结果支持了 TGF β 在穿透性胎盘植入的发病机制中发挥有利作用的普遍认识。因此, 人们应更为关注以 TGF β 相关药物为基础的干预措施, 包括激动剂和拮抗剂。

穿透性胎盘植入的确切发病机制仍然神秘; 然而, 细胞因子相互作用已经成为关键的促进因素。它们刺激固有免疫系统并促进随后的炎症过程, 从而促进疾病的进展。细胞间的粘附连接在调节屏障功能和血管生成方面起着至关重要的作用。最近的研究表明, 细胞间的粘附连接可能也会对滋养层细胞的合胞体化起到一定的影响[17]。对于滋养层细胞而言, 细胞间粘附连接可能会影响合胞体化的发生率。与以往研究不同, 我们的研究进一步指出, 在穿透性胎盘植入中, 细胞因子相互作用和细胞间粘附连接的水

平和功能强度存在差异,并且随疾病严重程度的变化而变化。这加深了我们对穿透性胎盘植入病理机制的理解。JAK-STAT (Janus 激酶 - 信号转导子与转录激活子)和 PI3K-AKT (磷酸肌醇 3 激酶 - 蛋白激酶 B)在细胞信号传导中起着关键作用,它们经常相互交叉调节,以调控生理和病理过程,如细胞增殖和迁移、血管生成和免疫调节[18][19]。然而,这些途径在穿透性胎盘植入中的潜在意义仍然存在争议,需要进一步探讨其在该疾病中的作用。

在穿透性胎盘植入中,一些关键基因的作用仍然尚未阐明。瘦素(LEP)是一种已知的胎盘激素,在因滋养层和胎盘功能受损而表现出的疾病中,如先兆子痫中已经得到了广泛的研究[20]。多个生物信息学分析表明,LEP 的上调在先兆子痫的进展和诊断中可能起到关键作用。观察性研究提供的证据表明,母体血清中 LEP 的过度表达与先兆子痫和胎儿生长受限均有关联[21]。与先兆子痫相比,穿透性胎盘植入表现出增强的滋养层活性[22]。有趣的是,我们的数据显示穿透性胎盘植入中 LEP 的显著下调,这与穿透性胎盘植入的病理机制一致。因此我们推测,当 LEP 表达下降时,胎盘滋养层细胞的活性得到进一步激活,使得胎盘能更深入地生长到子宫肌层中,从而引起胎盘植入性疾病的发生。此外,我们的研究中的基因集富集分析(GSEA)表明,LEP 可能参与膜裂解、多泡体组织和核膜重组。这些生物过程显著影响核膜重塑,在细胞分裂和增殖过程中促进染色体分离。LEP 在先兆子痫的胎盘组织中存在过度表达,与先兆子痫相比,胎盘植入性疾病存在相反的调节机制,当 LEP 下调时,膜裂解与膜重组的生物过程更活跃,加强了局部胎盘小血管重建,这为胎盘进一步往子宫肌层深部生长这一过程提供了进一步的生物学基础[23]。这需要进一步的机制研究来探索 LEP 与这些过程之间的因果关系。

从机制的角度来看,CSH1 和 CSH2 基因编码一种被称为绒毛膜生长激素的蛋白,它在胎盘代谢和发育中起着重要作用[24]。与 LEP 类似,CSH1 和 CSH2 在先兆子痫和胎儿生长受限的进展中被认为是关键因素[25],但它们在穿透性胎盘植入中的作用尚未得到充分研究。我们的数据显示穿透性胎盘植入中 CSH1 和 CSH2 下调,而先前的研究已经报道了在先兆子痫患者的胎盘中这些基因的类似下调。根据现有证据,我们假设存在一个负反馈机制来调节穿透性胎盘植入中 CSH1 和 CSH2 的表达。然而,需要进一步的研究来探索穿透性胎盘植入患者的血浆和胎盘组织中 CSH1 和 CSH2 及其产物的表达水平对上述假设加以证实。此外,根据我们的基因集富集分析(GSEA),CSH1 和 CSH2 可能通过调节 RAC 蛋白和 SRP 依赖的共转译蛋白来影响疾病的进展。RAC 蛋白属于 Rho GTP 酶超家族,在多种细胞过程中起着关键作用。研究人员观察到先兆子痫患者的 RAC1 活性明显降低,并且体外实验表明,RAC1 对胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (IGFBP1)诱导的滋养层细胞迁移至关重要[26]。SRP 依赖的共转译蛋白是指其翻译和折叠过程依赖于信号识别粒子(SRP)在核糖体合成过程中的合成。SRP 识别新生多肽从核糖体上出现的信号序列,并将其靶向到内质网(ER)膜上进行进一步的处理和折叠。这个过程对于许多蛋白质的正确折叠、定位和功能至关重要,特别是对于那些注定要分泌、插入或整合到细胞器的蛋白质。在胎盘发育过程中,这些 SRP 依赖的蛋白质可能在调节胎盘细胞的分化、功能和存活方面发挥作用。因此,它们可能通过影响胎盘的形成功能而促进穿透性胎盘植入的发病机制。

我们承认我们目前研究中存在一些局限性。首先,我们的结论在很大程度上依赖于原始微阵列数据集的准确性和可靠性。其次,虽然我们利用了穿透性胎盘植入病例的胎盘组织进行了生物信息学分析,但由于样本量相对较小,因此可能受到限制。因此,有必要进一步利用蛋白印迹、qPCR 和 ELISA 对穿透性胎盘植入患者的胎盘组织和血清样本进行进一步的实验验证。此外,对枢纽基因及其调控机制的功能进行额外的实验研究对于阐明这些各种因素之间的因果关系是至关重要的。

5. 结论

本研究通过生物信息学方法提示 LEP、CSH1 和 CSH2 是穿透性胎盘植入的关键免疫基因,可能通过

膜裂解、多泡体组织和核膜的重组、调节 RAC 蛋白信号转导和 SRP 依赖的共转译蛋白质膜定位等机制参与穿透性胎盘植入的发生,有助于更深入地理解穿透性胎盘植入,并为该疾病的潜在诊断和治疗靶点提供了进一步的见解。此外,我们预测了不同类型穿透性胎盘植入的潜在机制。这些预测将在未来通过实验研究进一步验证。

参考文献

- [1] 陈洪琴, 周容. 胎盘植入性疾病的分类及诊断[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(1): 6-9.
- [2] Conturie, C.L. and Lyell, D.J. (2022) Prenatal Diagnosis of Placenta Accreta Spectrum. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, **34**, 90-99. <https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000773>
- [3] Jauniaux, E., Kingdom, J.C. and Silver, R.M. (2021) A Comparison of Recent Guidelines in the Diagnosis and Management of Placenta Accreta Spectrum Disorders. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, **72**, 102-116. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.007>
- [4] 庞迤, 丘茜, 吴婉秋, 等. 产前彩超与 MRI 诊断植入型凶险性前置胎盘的应用价值[J]. 吉林医学, 2024, 45(2): 266-268.
- [5] 张天玥. 胎盘植入谱系疾病血清生物标记物及超声标志物的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [6] Ma, J., Liu, Y., Guo, Z., Sun, R., Yang, X., Zheng, W., *et al.* (2022) The Diversity of Trophoblast Cells and Niches of Placenta Accreta Spectrum Disorders Revealed by Single-Cell RNA Sequencing. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 1044198. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1044198>
- [7] Chen, Y., Zou, P., Bu, C., Jiang, Q., Xue, L., Bao, J., *et al.* (2023) Upregulated CXCL8 in Placenta Accreta Spectrum Regulates the Migration and Invasion of HTR-8/SVneo Cells. *Molecular Biology Reports*, **50**, 8189-8199. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08669-x>
- [8] Silver, R.M. and Branch, D.W. (2018) Placenta Accreta Spectrum. *New England Journal of Medicine*, **378**, 1529-1536. <https://doi.org/10.1056/nejmcp1709324>
- [9] Timofeeva, A.V., Fedorov, I.S., Suhova, Y.V., Tarasova, A.M., Ezhova, L.S., Zabelina, T.M., *et al.* (2024) Diagnostic Role of Cell-Free miRNAs in Identifying Placenta Accreta Spectrum during First-Trimester Screening. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 871. <https://doi.org/10.3390/ijms25020871>
- [10] 李琴华, 侯丽辉, 吴效科. 生长激素和胰岛素样生长因子-I对生殖的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2007, 18(6): 525-528.
- [11] 卢丹, 祝淡抹, 单委, 等. 胰岛素样生长因子和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 与胎儿生长受限的关系[J]. 中国医药科学, 2021, 11(4): 9-12.
- [12] 查红英, 袁庆新. 妊娠期糖尿病母体胎盘激素和能量代谢改变的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2023, 39(6): 425-429.
- [13] Wen, B., Liao, H., Lin, W., Li, Z., Ma, X., Xu, Q., *et al.* (2023) The Role of TGF- β during Pregnancy and Pregnancy Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 16882. <https://doi.org/10.3390/ijms242316882>
- [14] Hashimoto, K., Miyagawa, Y., Watanabe, S., Takasaki, K., Nishizawa, M., Yatsuki, K., *et al.* (2023) The TGF- β /UCLH5/Smad2 Axis Contributes to the Pathogenesis of Placenta Accreta. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 13706. <https://doi.org/10.3390/ijms241813706>
- [15] Khamoushi, T., Ahmadi, M., Ali-Hassanzadeh, M., Zare, M., Hesampour, F., Ghahesi-Fard, B., *et al.* (2020) Evaluation of Transforming Growth Factor-B1 and Interleukin-35 Serum Levels in Patients with Placenta Accreta. *Laboratory Medicine*, **52**, 245-249. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmaa071>
- [16] Adu-Gyamfi, E.A., Czika, A., Gorleku, P.N., Ullah, A., Panhwar, Z., Ruan, L., *et al.* (2020) The Involvement of Cell Adhesion Molecules, Tight Junctions, and Gap Junctions in Human Placentation. *Reproductive Sciences*, **28**, 305-320. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00364-7>
- [17] 赵亮, 张蕾, 孙丽芳, 等. 辅助生殖胎盘 JAK-STAT 信号通路研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(9): 96-104.
- [18] 余樱, 范翠芳. 胰岛素增强子结合蛋白通过影响 PI3K/AKT 信号通路参与滋养细胞血管形成的研究[J]. 中国性科学, 2022, 31(11): 95-99.
- [19] de Knegt, V.E., Hedley, P.L., Kanters, J.K., Thagaard, I.N., Krebs, L., Christiansen, M., *et al.* (2021) The Role of Leptin in Fetal Growth during Pre-Eclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4569. <https://doi.org/10.3390/ijms22094569>

-
- [20] 张玲, 陈萱. 瘦素、内脂素与妊娠期高血压疾病关系的研究进展[J]. 现代医学, 2014, 42(6): 700-702.
- [21] 樊春云, 杨明珠, 祝玉芳, 等. 胎盘植入孕子宫动脉血流动力学参数与血管新生的关系及其相关指标诊断价值[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2024, 10(2): 219-223.
- [22] 程玉梅, 阴赅宏. 胎盘生物标志物与妊娠疾病相关性的研究进展[J]. 北京医学, 2023, 45(2): 147-150.
- [23] Li, R., Zhou, C., Ye, K., Chen, H. and Peng, M. (2025) Identification of Genes Involved in Energy Metabolism in Preeclampsia and Discovery of Early Biomarkers. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1496046. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1496046>
- [24] Tanner, A.R., Lynch, C.S., Kennedy, V.C., Ali, A., Winger, Q.A., Rozance, P.J., *et al.* (2021) CSH RNA Interference Reduces Global Nutrient Uptake and Umbilical Blood Flow Resulting in Intrauterine Growth Restriction. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 8150. <https://doi.org/10.3390/ijms22158150>
- [25] Saso, J., Shields, S., Zuo, Y. and Chakraborty, C. (2012) Role of Rho GTPases in Human Trophoblast Migration Induced by IGFBP11. *Biology of Reproduction*, **86**, 1-9. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.094698>
- [26] Schibich, D., Gloger, F., Pöhner, I., Björkholm, P., Wade, R.C., von Heijne, G., *et al.* (2016) Global Profiling of SRP Interaction with Nascent Polypeptides. *Nature*, **536**, 219-223. <https://doi.org/10.1038/nature19070>