

# 合体滋养细胞微粒与子痫前期发病机制的最新研究进展

顾航超 黄亚娟

**摘要** 子痫前期是一种产科常见危重症,主要病理生理表现为全身性炎性应答和内皮功能紊乱,以妊娠20周后首次出现的高血压和蛋白尿为诊断依据。合体滋养细胞微粒是由于合体滋养细胞受到刺激或发生凋亡后产生的囊泡,其在炎症、凝血、血管生成中有重要作用,并且可以通过转运 mRNA 和 microRNA 完成细胞间信号转导,这些与子痫前期的发病都密切相关,同时子痫前期患者血液中合体滋养细胞微粒明显增加,更说明对该疾病的发生发展有重要作用。因此对合体滋养细胞微粒在子痫前期发病机制中的作用的研究,将有助于改善该病的诊治。

**关键词** 妊娠 子痫前期 合体滋养细胞微粒

[中图分类号] R714 [文献标识码] A

子痫前期是妊娠期的特有的系统性疾病,以高血压、蛋白尿为特征,目前发病机制中接受较广泛的假设是两阶段模式:首先,多因素导致胎盘浅着床,而引起胎盘损伤;其次多种胎盘源性有害物质释放入母体,导致全身性炎症和血管内皮损伤。近年,在胎盘释放入母体循环的物质中,合体滋养细胞微粒(syncytiotrophoblast microparticles, STBM)受到研究者的广泛关注。

STBM 是由于合体滋养细胞受到刺激或发生凋亡后产生的直径为  $0.1 \sim 1 \mu\text{m}$  的囊泡,其内包裹多种蛋白质、RNA、DNA 等,可以导致炎症和内皮紊乱等。STBM 的产生过程主要包括细胞骨架的重构及磷脂酰丝氨酸的外化<sup>[1]</sup>。但鼠类体内缺乏微粒产生所需的激酶 ABCA1,故孕鼠循环中的 STBM 明显低于人类,这有助于解释鼠类不易发生子痫前期的原因<sup>[2]</sup>。

## 一、STBM 与子痫前期的关系

子痫前期是发生在人类以及少数哺乳类动物的妊娠期特有疾病,其病理生理改变主要涉及炎症反应、内皮功能紊乱、凝血功能异常等方面。而 STBM 与子痫前期具有许多共性,如人类的 STBM 含量明显高于啮齿类动物、都只存在于妊娠期、并且都涉及炎症反应、凝血功能及内皮功能。以上都提示了 STBM 与子痫存在某种特殊的联系。而在 Chen 等<sup>[3]</sup>临床

研究中,STBM 在妊娠中晚期血液循环中可检测到,但是在子痫前期水平增高,并且早发型子痫前期比晚发型循环 STBM 水平高。同时子痫前期表现不仅出现在妊娠期的妇女,同时也可出现在葡萄胎及绒癌等其他滋养细胞疾病患者中,更加提示滋养细胞在子痫发病中的重要地位。但 Marques 等<sup>[4]</sup>研究发现虽然子痫前期患者循环血液中总微粒数要明显高于正常孕妇,但内皮微粒及 STBM 的浓度与正常孕妇的差异无统计学意义,这可能是由于各研究者的检测手段有所差异,还有待进一步研究。

## 二、STBM 与血管内皮的损伤及血管生成障碍

在子痫前期的发病机制中,血管内皮细胞损伤和功能紊乱是中心环节。体外实验证实子痫前期患者的血清和 STBM 都导致血管内皮产生 NO 增多,而过多的 NO 可以与超氧阴离子结合,增加氧化应激,损伤内皮,从而导致内皮功能的紊乱<sup>[5,6]</sup>。Chen 等<sup>[3]</sup>研究显示子痫前期患者循环血中的妊娠期特有的 STBM 浓度与疾病严重程度呈正相关,同时体外实验发现,人工制备的 STBM 对内皮细胞有抑制增殖作用,并可诱导内皮细胞凋亡,但不导致内皮细胞坏死,在血管内皮细胞功能紊乱中起一定作用。

子痫前期患者往往存在血管生成障碍,而 STBM 在血管生成上有着重要的作用。多项实验证实子痫前患者体内胎盘源性的可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble fms-like tyrosine kinase, sFlt-1)明显升高,其可以通过拮抗血管内皮生长因子和胎盘源性生长因子,造成全身血管内皮功能紊乱<sup>[7]</sup>。而该作

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院

通讯作者:黄亚娟,硕士生导师,主任医师,电子信箱:huangyajuan2006@163.com

用已在动物实验中得到证实。但单体的 sFlt-1 因具有肝素结合域,较难在循环中存在,其如何在循环血液中运输成为困扰研究者们的问题<sup>[8]</sup>。Maynard 等用表达 sFlt-1 的腺病毒诱导孕鼠产生子痫前期表现,但游离的 sFlt-1 却未能诱导出明显的子痫前期表现,表明 sFlt 需要一定的载体才能发挥其生物学效应。而微粒具有膜结构,正好为 sFlt-1 提供了这样的保护,防止其被肝素凝集。Rajakumar 等<sup>[9]</sup>发现子痫前期患者循环微粒含有大量 sFlt-1,并且子痫前期胎盘体外培养产生的微粒同样含有大量的 sFlt-1,故在子痫前期患者体内胎盘源性 sFlt-1 极有可能通过 STBM 在循环中运输。近年来发现 miRNA 对血管具有重要作用的调节作用,其中 miR-126 对血管形成有重要促进作用,有研究提示 miR-126 对子痫前期大鼠具有保护作用<sup>[10]</sup>。但是人体循环血液中有丰富 miRNA 降解酶,miRNA 无法在游离状态下完成细胞间调节,而 Diehl 等研究发现微粒可以保护 miRNA 避免降解,从而帮助 miRNA 的完成调节功能。故微粒的形成一定程度上影响 miRNA 的调节能力<sup>[11]</sup>。

### 三、STBM 与全身性炎症

全身性炎症是子痫前期发生发展中的另一个病理生理改变,包括系统性血管炎症,炎性细胞激活和氧化应激损伤。临床实验提示子痫前期患者体内各类炎症细胞激活,各类炎症因子如 IL-6、TNF- $\alpha$  水平增加,从而造成了子痫前期患者多器官脏器的损伤。Lee 等<sup>[12]</sup>在体外利用缺氧滋养细胞产生的 STBM 和正常滋养细胞产生的 STBM 作用于中性粒细胞,发现前者使中性粒细胞产生的 IL-8、IL-6 和 TNF- $\alpha$  明显高于后者,这相当于在体外模拟了胎盘浅着床学说的关键步骤——胎盘灌注不足,使滋养细胞缺血缺氧,从而释放可致病的有毒微粒。有研究显示孕早期体内 STBM 具有抑制单核细胞分泌 IFN- $\gamma$  和 IP-10,并且诱导 T 细胞向 Th2 分化的作用,而这些都是正常妊娠所需要的,但是子痫前期患者体内的微粒却促进 INF- $\gamma$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的产生,从而促进炎症反应的发生发展<sup>[13,14]</sup>。

### 四、STBM 与免疫系统的改变

多项研究提示 Th1/Th2 细胞及其相关因子的失衡是妊娠期引起子痫前期的重要原因,主要表现为 Th1 细胞及其相关因子占优势。Th1 细胞及其相关因子如 IL-2、INF- $\gamma$  等在体内主要介导细胞免疫和炎症反应、抗病毒和抗胞内菌感染,参与移植排斥。Th2 细胞能分泌 IL-4 和 IL-10 等细胞因子,与 B 淋

巴细胞增殖、分化、成熟有关,能促进抗体生成,增强抗体介导的体液免疫应答。同时 Th1 和 Th2 可以借助各自分泌的细胞因子(如 INF- $\gamma$ 、IL-4)和激活的亚群专一性转录因子(如 T-bet、GATA3)以调节性 T 细胞的形式抑制对方亚群的分化。正常妊娠母体内 Th2 细胞呈高水平,占主导优势,抑制母体对胎儿及其附属物的排斥反应,起保护作用。子痫前期患者 Th1/Th2 细胞的失衡导致 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞和 NK 细胞的激活,可增强母体对胎儿及其附属物的排斥反应,这与子痫前期镜下确定胎盘母体面表现急性移植排斥反应相一致。Southcombe 等<sup>[15]</sup>发现子痫前期患者的 STBM 可以与单核细胞或者淋巴细胞的某些特殊受体结合,如 Toll 样受体,从而促进单核细胞或淋巴细胞的吞噬作用,打破胎盘免疫平衡。同时还刺激这些细胞释放 IL-6 等炎症因子,促进 NK 细胞等固有免疫细胞的细胞毒作用,从而造成机体的自身免疫损伤<sup>[16]</sup>。

### 五、STBM 与凝血功能改变

STBM 有促凝血功能的特性主要与以下两方面有关:(1)STBM 形成过程中,磷脂酰丝氨酸外露,形成阴离子磷脂表面,其能促进 Tenase 复合物(因子 IX a、VIII a、Ca 及磷脂复合物)和凝血酶原复合物形成<sup>[17]</sup>。(2)STBM 可以在它们的表面表达组织因子,而组织因子与凝血因子 VII/VIIa 结合,引发外源性凝血途径,同时 STBM 表面表达的其他黏附分子也可进一步加固血小板与内皮微粒的连接,如 ICAM-1、VCAM-1、E-选择素、F-选择素和玻璃粘连蛋白受体,从而促进血小板聚合体的形成,激活血小板功能<sup>[18]</sup>。Aharon 等研究发现子痫前期患者体内的 STBM 所含的组织因子途径阻滞物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)明显低于正常孕妇,而 TFPI 被认为能有效抑制组织因子引起的凝血,具有较强的抗凝血功能。子痫前期患者 STBM 所含组织因子上升而 TFPI 下降,可能与子痫前期患者的高凝状态有重要关联<sup>[19]</sup>。同时有研究发现 STBM 含有纤溶酶原激活剂阻滞物(plasminogen activator inhibitors, PAIs)可以阻止纤溶酶原激活剂激活纤溶酶原,促使微血栓的形成,而微血栓的形成被认为是子痫前期一个特征性病理改变,它的产生可以导致多脏器的缺血缺氧坏死。该实验还发现 PAI-1/PAI-2 的比例升高与子痫前期的胎盘损伤及内皮功能紊乱存在一定联系<sup>[20]</sup>。

### 六、STBM 的体外制备

虽然 STBM 对于子痫前期的发生发展有重要影

响,但是较难从人体循环中直接获得 STBM 制约着对它的研究,故目前主要以体外制备的方法获得 STBM。体外制备 STBM 的方法主要有机械打碎法,绒毛组织培养和胎盘小叶灌注,但三者制备的微粒特性并不一致,如通过绒毛组织培养和机械打碎制备的 STBM 接近于人类病理状态下产生的微粒,而胎盘小叶灌注制备的 STBM 则更接近于生理状态下产生的微粒。以上的研究说明了 STBM 的生物学特性与产生时的环境密切联系,这也解释了为什么同样是合体滋养细胞产生,来自子痫前期患者的 STBM 与正常孕妇的 STBM 有着截然不同的生物学活性。

子痫前期是临床上孕产妇及胎儿主要的死亡原因之一,终止妊娠是现阶段唯一有效的治疗措施,而对于其发病的早期监测仍缺乏有效的手段。正因为微粒能够调节和反映子痫前期的关键部分,包括炎症、凝血、血小板激活和内皮紊乱,故微粒将在子痫前期的诊治中发挥重要作用,如可以通过早期监测母血中的循环微粒含量的变化,预测疾病的发生;通过抑制有害微粒的形成,为子痫前期提供靶向治疗等。但目前微粒检测费用较高、与疾病严重程度相关性存在争议、缺少体内试验等制约着微粒在子痫前期中运用,故仍需进一步研究改善。

#### 参考文献

- Burger D, Schock S, Thompson C S, *et al.* Microparticles: biomarkers and beyond[J]. *Clinical Science*, 2013, 124(7): 423-441
- Leroyer AS, Ebrahimian TG, Cochain C, *et al.* Microparticles from ischemic muscle promotes postnatal vasculogenesis[J]. *Circulation*, 2009, 119(21): 2808-2817
- Chen Y, Huang Y, Jiang R, *et al.* Syncytiotrophoblast-derived microparticle shedding in early-onset and late-onset severe pre-eclampsia[J]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2012, 119(3): 234-238
- Marques FK, Campos FM F, Carvalho AT, *et al.* Circulating microparticles in severe preeclampsia[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 414(1): 253-258
- Tesse A, Meziani F, David E, *et al.* Microparticles from preeclamptic women induce vascular hyporeactivity in vessels from pregnant mice through an overproduction of NO[J]. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 2007, 62(1): 520
- Matsubara K, Matsubara Y, Hyodo S, *et al.* Role of nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2010, 36(2): 239-247
- Straughen JK, Kumar P, Misra VK. The effect of maternal soluble FMS-like tyrosine kinase 1 during pregnancy on risk of preterm de-

- livery[J]. *Journal of Maternal - Fetal and Neonatal Medicine*, 2012, 25(10): 1879-1883
- Sela S, Itin A, Natanson - Yaron S, *et al.* A Novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 cell type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia[J]. *Circulation Research*, 2008, 102(12): 1566-1574
- Rajakumar A, Cerdeira AS, Rana S, *et al.* Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2012, 59(2): 256-264
- Yan T, Cui K, Huang X, *et al.* Assessment of therapeutic efficacy of miR-126 with contrast-enhanced ultrasound in preeclampsia rats[J]. *Placenta*, 2014, 35(1): 23-29
- Diehl P, Fricke A, Sander L, *et al.* Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation[J]. *Cardiovascular Research*, 2012, 93(4): 633-644
- Lee SM, Romero R, Lee YJ, *et al.* Systemic inflammatory stimulation by microparticles derived from hypoxic trophoblast as a model for inflammatory response in preeclampsia[J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2012, 207(4): 337
- Laresgoiti - Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2013, 94(2): 247-257
- Holder BS, Tower CL, Jones CJP, *et al.* Heightened pro-inflammatory effect of preeclamptic placental microvesicles on peripheral blood immune cells in humans[J]. *Biology of Reproduction*, 2012, 86(4): 103
- Southcombe J, Tannetta D, Redman C, *et al.* The immunomodulatory role of syncytiotrophoblast microvesicles[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20245
- Messerli M, May K, Hansson SR, *et al.* Feto-maternal interactions in pregnancies: placental microparticles activate peripheral blood monocytes[J]. *Placenta*, 2010, 31(2): 106-112
- Owens AP, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis[J]. *Circulation Research*, 2011, 108(10): 1284-1297
- Kasthuri RS, Glover SL, Jonas W, *et al.* PF4/heparin-antibody complex induces monocyte tissue factor expression and release of tissue factor positive microparticles by activation of FcγRI[J]. *Blood*, 2012, 119(22): 5285-5293
- Aharon A, Katzenell S, Tamari T, *et al.* Microparticles bearing tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in gestational vascular complications[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009, 7(6): 1047-1050
- Guller S, Tang Z, Ma YY, *et al.* Protein composition of microparticles shed from human placenta during placental perfusion: potential role in angiogenesis and fibrinolysis in preeclampsia[J]. *Placenta*, 2011, 32(1): 63-69

(收稿日期:2014-04-16)

(修回日期:2014-05-06)