

LIFR、eNOS、sEng 在子痫前期发病机制中作用的研究进展

刘朵朵^{1,2,3} 综述 谢莹莹^{1,2} 审校

摘要 子痫前期(PE)是妊娠期高血压疾病的一种,是导致妊娠期胎儿宫内生长受限、胎儿宫内窘迫和产妇死亡的常见原因。PE是一种多因素、多机制及多通路致病的疾病,至今病因和发病机制尚未完全阐明,近年来一直是国内外学者研究的热点。目前认为PE的发病机制主要与胎盘浅着床、母体全身炎症反应、免疫耐受等有关。国内外学者一直致力于探讨预测PE发生的生物标志物,希望可以找到预测PE发生的特异性生物标志物,从而对PE高危孕妇提前采取干预措施,降低母婴死亡率。该文综述白血病抑制因子受体(LIFR)、内皮性一氧化氮合酶(eNOS)、可溶性内皮素(sEng)在PE发病机制中作用的研究进展,为深入研究LIFR、eNOS、sEng对PE的预诊断价值提供一些理论依据。

关键词 子痫前期;白血病抑制因子受体;内皮性一氧化氮合酶;可溶性内皮素

中图分类号 R 714.252

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)01-0168-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.01.027

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期特有的一种多系统进展性疾病,以妊娠20周后出现新发高血压和蛋白尿为主要特征,在全球范围内发生率约2%~8%^[1-2]。在我国,PE导致的死亡约占孕妇死亡总数的25%,但本病无特效的治疗方法,唯一有效的根治方法是终止妊娠;现有的治疗方法均为对症治疗,主要起缓解病情、延迟分娩时间、挽救胎儿的作用。大量临床研究^[3-5]表明,在孕16周前口服低剂量阿司匹林、钙剂、补充复合维生素等,可预防PE的发生,但在该孕周之后服药则无临床意义。因此,通过生物标志物及早发现PE高危孕妇非常重要。目前临床上没有单一的生物标志物能预测PE

的发生,关于预测PE发生的相关生物标志物的研究,仍是产科领域的热点、难点。研究白血病抑制因子受体(leukemia inhibitory factor receptor, LIFR)、内皮性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)、可溶性内皮素(soluble endoglin, sEng)在PE发病机制中作用的研究进展,对探究预测PE发生的相关生物标志物有重要意义。

1 子痫前期的发病机制探究

PE的发病机制尚未明确,目前有关其病因及发病机制的主要学说有子宫螺旋动脉重铸障碍、血管内皮损伤、炎症免疫过度激活、遗传因素等^[6-7]。免疫、遗传和妊娠前存在的母体危险因素导致滋养细胞侵袭能力受损,使胎盘浅着床,造成胎盘灌注减少。胎盘灌注减少诱导胎盘抗血管生成因子释放到母体血液循环中,拮抗促血管生成因子,使血液循环中血管生成因子释放不足,导致过度炎症反应和血管内皮功能障碍,促使血小板聚集增强、凝血系统异常激活和全身微血管阻力增加^[8-9]。有学者^[3]提出PE发病机制“两阶段”学说,第一阶段是早期无症状阶段,由于胎盘滋养层细胞发育不良、功能失调,使子宫螺旋动脉重铸失败,导致胎盘灌注不足;第二阶段是由于胎盘灌注不足导致的胎盘器官缺血缺氧,产生大量致炎因子,造成系统性高血压及全身血管内皮功能障碍,促使PE的发生。临床上均围绕着这一核心过程探究PE发生的相关生物标志物。

2 LIFR

2.1 LIFR的结构与功能 白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)是IL-6细胞因子家族的一员,因其具有诱导髓样白血病细胞分化的能力而命名。LIF在体内几乎每一种组织类型中都有表达,通过各种信号通路参与细胞调节、增殖和分化,在胎儿发育、胚胎着床、癌症进展和炎症反应等方面也具有多种功能^[10-11]。LIF通过与LIFR结合发挥生物学活性,LIFR是由LIFR-β和跨膜糖蛋白130

2023-10-15 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81760276)

作者单位:¹青海大学研究生院,西宁 810001

青海大学附属医院²产科、³妇科,西宁 810001

作者简介:刘朵朵,女,硕士研究生;

谢莹莹,女,教授,主任医师,博士生导师,责任作者,E-

mail:xyy09001@163.com

(glycoprotein 130, gp130) 组成的受体复合物, 是一种分子质量约为 250 ku 的糖蛋白, 主要位于合体滋养层细胞和滋养层细胞^[12]。LIF 与低亲和力 LIFR- β 结合, 触发 gp130 的二聚化, 形成高亲和力受体, 从而激活 JAK 激酶 (Janus kinase, JAK) / 信号转导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路, 该通路激活后 B 原癌基因 (Jun B proto oncogene, JunB) 表达增加。JunB 基因在人类胎盘中表达, 与滋养层分化、胎盘形成过程和母胎间正常循环系统的建立有关^[13]。此外, JunB 通过增加肌球蛋白调节链 9 的表达水平增加血管收缩性^[14]。鉴于 LIF 与 LIFR 结合激活 JAK/STAT3 通路后对 JunB 基因表达增量的影响, LIFR 可能在增加高血压风险中起重要作用。

2.2 LIFR 与子痫前期 至今 PE 发病机制尚未完全阐明, 目前认为胎盘着床时滋养细胞侵袭能力受损, 造成胎盘浅着床和子宫螺旋动脉重铸及其不足是导致 PE 发生的关键环节。LIF 不仅是来源于母胎界面多种细胞因子之一, 而且是胎盘植入期间的重要标志物。胎盘组织中 LIF 表达水平低下时, 造成滋养细胞无法顺利转变为侵袭表型, 导致侵袭能力下降, 螺旋小动脉难以进行正常的重铸过程, 使胎盘浅着床、胎盘血流灌注减少^[15]。有学者^[16] 发现滋养层细胞中的 LIFR 可能在正常胎盘形成和胎盘血管形成中起重要作用, 正常着床的关键因素不是 LIF 的表达, 而是 LIFR 的同步表达, 正常情况下 LIFR 表达随着妊娠的进展而显著降低, 然而, 与血压正常的妊娠妇女相比, PE 患者胎盘中的 LIFR 表达水平却显著升高。Li et al^[12] 发现 LIFR 在 PE 患者的胎盘中上调, 增强 sEng 的释放以及人绒毛膜滋养层细胞 (HTR8/SVneo) 的细胞迁移和侵袭, 并且 LIFR 通过上调 HTR8/SVneo 细胞中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-14 的表达, 促进 sEng 释放以及细胞迁移和侵袭。此外, 研究^[17-18] 表明 LIF 与 LIFR 结合激活 JAK/STAT3 信号通路, 上调 MMP-14 的表达, MMP-14 表达增加导致 sEng 表达水平增加及内皮细胞功能障碍。而细胞因子信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 是一种具有抗炎作用的因子, 它通过与 gp130 和 JAK 结合来抑制 JAK/STAT3 途径的激活, STAT3 持续磷酸化导致细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附蛋白-1 (vascular cell adhesion protein-1, VCAM-1) 在

内皮细胞表面异常表达, 从而诱导炎症反应和内皮功能障碍。如果 SOCS3 表达降低, JAK/STAT3 途径继续发挥作用, STAT3 磷酸化导致 Ras 同源基因家族成员 A (ras homolog gene family member A, RhoA) 激活, RhoA 通过抑制 eNOS 活性和激活 MMP-9 增加内皮细胞表面 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达, 参与 PE 的发生^[17]。综上所述, LIFR 的表达增加, SOCS3 的表达减少, 这种失衡导致了滋养层细胞过度分化和增殖, 诱导炎症反应和内皮功能障碍, 从而促进 PE 的发生和发展。

3 eNOS

3.1 eNOS 的功能 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 最初被鉴定为内皮源性舒张因子, 由于其血管舒张作用而在血管稳态中起着重要的作用。NO 由 L-精氨酸通过一系列一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 催化而来, NOS 亚型有 3 种: 神经源性 NOS (neuronal nitric oxide synthase, nNOS), 主要分布在神经组织和骨骼肌中; 诱导性 NOS (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 最初从巨噬细胞中分离出来, 后来在其他细胞类型中被发现; eNOS, 存在于血管内皮细胞、心肌细胞和血小板中。此外, 研究^[19] 表明 eNOS 和 iNOS 主要在胎盘中的合体滋养层和内皮细胞上表达, eNOS 源性 NO 最初被鉴定为内皮源性舒张因子, 是血管内稳态的关键信号分子, 它调节血压和血管张力, 并参与血管平滑肌细胞增殖、血小板聚集和白细胞黏附。Nunes et al^[20] 发现 NO 的生物利用度不足与妊娠相关疾病有关, eNOS 与 S-亚硝基靶向蛋白质之间的相互作用是 NO 信号转导特异性的决定因素。此外, eNOS 的表达水平降低是导致内皮功能障碍的一个关键因素, 因此认为 eNOS 与高血压、动脉粥样硬化的发病机制有关。

3.2 eNOS 与子痫前期 关于 eNOS 与 PE 发生的关系, 是近几十年来的研究热点。研究^[21-22] 表明一氧化氮合酶相互作用蛋白 (nitric oxide synthase interacting protein, NOSIP) 是一种 34 ku 的核质穿梭蛋白, 与 eNOS 加氧酶结构域的羧基末端区域 (氨基酸 366 ~ 486) 结合, 促进 eNOS 从质膜小窝转移到细胞骨架, 抑制 eNOS 活性, 导致 NO 的合成较少、血管舒张功能降低、血压升高, 从而导致 PE 的发生。Guerby et al^[23] 发现氧化应激促使母体血液循环中细胞因子和抗血管生成因子释放增加, 继而导致内皮功能障碍、炎症反应、胎盘中 eNOS 活性功能障碍

以及 NO 生物利用度降低等,在 PE 的整个病理生理学中起关键作用。Shaheen et al^[24]发现 PE 的发生机制还与 eNOS 基因多态性有关, *Glu298Asp* 突变会破坏蛋白质分子的稳定性,降低 eNOS 蛋白质的整体稳定性,影响体内 NO 的生成,导致内皮功能障碍,参与 PE 的发生。此外,研究^[23]表明给予 PE 患者外源性 NO 补充剂可显著改善胎盘血流量,降低早产发生率,说明给予 NO 补充剂对治疗 PE 具有潜在益处。Ferreira et al^[25]发现西地那非可降低 cGMP 降解,从而提高 cGMP 水平,有助于恢复 NO-cGMP 途径的正常功能;全球共识该药物可减轻氧化应激和血管收缩,并恢复 eNOS 功能。研究^[18-25]表明西地那非可改善子宫血流量、子宫血管阻力和胎儿体质量,从而在预防和治疗 PE 中发挥其重要作用。综上所述,eNOS 与 PE 的发生有关,该因子有望成为预测 PE 发生的生物标志物。此外,对于 PE 的预防和治疗,提高 eNOS 的活性是一个有效处置方案。

4 sEng

4.1 sEng 的结构与功能 内皮素(endoglin, Eng)是一种同源二聚体跨膜糖蛋白,在血管内皮细胞和胎盘滋养层细胞中表达,是组成转化生长因子(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)型受体复合物的成分之一。Eng 是一种促血管生成剂,参与妊娠期间的胎盘植入和螺旋动脉重塑^[26]。Eng 进入母体血液循环后形成 sEng, sEng 是一种人类内源性的抗血管生成因子,在血管内皮细胞和胎盘滋养层细胞中表达,其功能可能与血管活动和稳态有关。季燕雯等^[27]发现 sEng 影响转化因子 β 的正常传导通路,引起转化因子受体复合物 I 与血管内皮细胞表面转化因子 β 受体 II 无法顺利链接,从而导致 TGF- β 1 信号无法顺利传递到细胞内,阻碍滋养层细胞侵袭和迁移,最终导致血管形成不良及血管通透性增加导致血管内皮损伤。因此, sEng 与 PE 发生密切相关。

4.2 sEng 与子痫前期 sEng 表达水平与 PE 的关系是近年来研究的热点,研究^[12-28]发现 LIFR 可通过上调 HTR8/SVneo 细胞中 MMP-14 促使 sEng 的释放,使母体血液循环中 sEng 的含量增多,削弱 TGF- β 1 与其受体的结合和下游信号传导,影响 eNOS 的激活和血管舒张,抑制血管生成并导致血管内皮功能障碍,从而参与 PE 的发生与发展。Nabiel

et al^[29]发现 sEng 的表达水平与疾病严重程度独立相关,并且与疾病的严重程度呈正相关,母体血清中 sEng 表达水平可作为诊断埃及 PE 患者的良好标志物。因此, sEng 可能是预测 PE 发生的有效生物标志物。为研究其诊断价值, Nikuei et al^[30]通过实验发现 sEng 表达水平在 PE 患者中显著上调,并且在轻度、重度、早发型和迟发型 PE 患者的血清中 sEng 水平均显著升高。受试者工作特征曲线分析显示, sEng 在区分 PE 患者与正常妊娠患者方面的准确度很高,临界值为 20.4 ng/ml,敏感性为 92.1%,特异性为 90%,曲线下面积为 0.94 (95% CI: 0.88 ~ 1.00)。综上所述, sEng 能预测 PE 的发生,在临床上有可能作为 PE 预诊断指标得以应用。

5 总结与展望

PE 无特别有效的治疗方法,唯一有效的根治方法是终止妊娠。在孕早期口服药物可预防 PE 的发生,但在该孕周之后服药则无临床意义,因此通过生物标志物及早发现 PE 高危孕妇非常重要。目前研究已证实 LIFR、eNOS、sEng 与 PE 发生有关。LIF 与 LIFR 结合通过 JAK/STAT3 途径增加 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,从而诱导炎症反应和内皮功能障碍; LIFR 还可以通过抑制 eNOS 活性减少 NO 合成而参与血管收缩和血压升高;血清中 sEng 的含量增多,影响 eNOS 的激活和血管舒张,抑制血管生成并导致血管内皮功能障碍。LIFR 表达升高会促进 sEng 的释放增加,母体血液循环中 sEng 含量增多, TGF- β 1 通路被破坏, eNOS 激活被抑制,导致 NO 生成减少,促进 PE 的发生。LIFR、eNOS、sEng 这三种因子通过多种通路影响炎症反应、内皮功能障碍、血管收缩等,其表达异常与 PE 发生密切相关,可能是预测 PE 发生的潜在生物学标志物。此外,提高 eNOS 的活性及 NO 生物利用度可能是防治 PE 的一个有效途径。

参考文献

- [1] Ives C W, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol* 2020, 76(14): 1690–702.
- [2] Croke L. Gestational hypertension and preeclampsia: a practice bulletin from ACOG [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(10): 649–50.
- [3] 张翼, 刘兴会. 子痫前期的主要生物标志物预测指标及其评价 [J]. *实用妇产科杂志* 2021, 37(11): 803–7.

- [4] Rolnik D L , Nicolaides K H , Poon L C . Prevention of preeclampsia with aspirin [J]. *Am J Obstet Gynecol* , 2022 , 226(2S) : S1108 - 19.
- [5] Rahnamaei F A , Fashami M A , Abdi F , et al . Factors effective in the prevention of Preeclampsia: a systematic review [J]. *J Obstet Gynecol* 2020 , 59(2) : 173 - 82.
- [6] 蒋荣珍 , 钱智敏 . 子痫前期的预测、预防研究现状及进展 [J]. *诊断学理论与实践* 2019 , 18(6) : 605 - 12.
- [7] 谢 幸 , 孔北华 , 段 涛 . 妇产科学 [M]. 9 版 . 北京: 人民卫生出版社 , 2018: 83 - 91.
- [8] Ma'ayeh M , Costantine M M . Prevention of preeclampsia [J]. *Semin Fetal Neonatal Med* 2020 , 25(5) : 101 - 23.
- [9] Pankiewicz K , Fijałkowska A , Issat T , et al . Insight into the key points of preeclampsia pathophysiology: uterine artery remodeling and the role of microRNAs [J]. *Int J Mol Sci* , 2021 , 22(6) : 31 - 2.
- [10] Jorgensen M M , Puente P . Leukemia inhibitory factor: an important cytokine in pathologies and cancer [J]. *Biomolecules* 2022 , 12(2) : 217.
- [11] Nicola N A , Babon J J . Leukemia inhibitory factor (LIF) [J]. *Cytokine Growth Factor Rev* , 2015 , 26(5) : 533 - 44.
- [12] Li H , Yao J , Chang X , et al . LIFR increases the release of soluble endoglin *via* the upregulation of MMP14 expression in preeclampsia [J]. *Reproduction* , 2018 , 155(3) : 297 - 306.
- [13] Suman P , Malhotra S S , Gupta S K . LIF-STAT signaling and trophoblast biology [J]. *JAKSTAT* , 2013 , 2(4) : e25155 - 64.
- [14] Licht A H , Nübel T , Feldner A , et al . Junb regulates arterial contraction capacity , cellular contractility , and motility *via* its target Myl9 in mice [J]. *J Clin Invest* , 2010 , 120(7) : 2307 - 18.
- [15] 杨 亮 , 毕 瑞 , 尹建威 . 妊娠期高血压疾病胎盘组织中白血病抑制因子与基质金属蛋白酶-9 表达水平与子痫前期病情的关系研究 [J]. *解放军医药杂志* 2017 , 29(10) : 50 - 3.
- [16] Zheng Q , Dai K , Cui X , et al . Leukemia inhibitory factor promote trophoblast invasion *via* urokinase-type plasminogen activator receptor in preeclampsia [J]. *Biomed Pharmacother* , 2016 , 80(3) : 102-8.
- [17] Abdolalian M , Ebrahimi M , Aghamirzadeh M , et al . The role of leukemia inhibitory factor in pathogenesis of pre-eclampsia: molecular and cell signaling approach [J]. *J Mol Histol* 2021; 52(4) : 635 - 42.
- [18] Guerby P , Tasta O , Swiader A , et al . Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia [J]. *Redox Biol* , 2021 , 40: 101861.
- [19] Du L , He F , Kuang L , et al . eNOS/iNOS and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placentas of patients with preeclampsia [J]. *J Hum Hypertens* , 2017 , 31(1) : 49 - 55.
- [20] Nunes P R , Pinheiro L C , Martins L Z , et al . A new look at the role of nitric oxide in preeclampsia: protein S-nitrosylation [J]. *Pregnancy Hypertens* , 2022 , 29: 14 - 20.
- [21] Ahmed A M , Alqosaibi A I , Mohamed M A , et al . Evaluation of some cytokines and gene expressions in pre-eclampsia [J]. *Pak J Biol Sci* , 2019 , 22(3) : 148 - 53.
- [22] Dedio J , König P , Wohlfart P , et al . NOSIP , a novel modulator of endothelial nitric oxide synthase activity [J]. *FASEB J* , 2001 , 15(1) : 79 - 89.
- [23] Guerby P , Tasta O , Swiader A , et al . Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia [J]. *Redox Biol* , 2021 , 40: 101861 - 85.
- [24] Shaheen G , Jahan S , Bibi N , et al . Association of endothelial nitric oxide synthase gene variants with preeclampsia [J]. *Reprod Health* 2021 , 18(1) : 163 - 78.
- [25] Ferreira R D D S , Negrini R , Bernardo W M , et al . The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One* , 2019 , 14(7) : e0219732.
- [26] Bell M J , Roberts J M , Founds S A , et al . Variation in endoglin pathway genes is associated with preeclampsia: a case-control candidate gene association study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth* , 2013 , 13(4) : 82 - 91.
- [27] 季燕雯 , 陈先侠 . MMP-14、Endoglin 和 sEng 在子痫前期患者中表达的意义及相关性分析 [J]. *解放军医药杂志* , 2020 , 32(1) : 72 - 6.
- [28] Wang K , Lu C , Liu Y , et al . *In vitro* effects of sEng and TGF- β on human umbilical vein endothelial cells and trophoblasts [J]. *J Obstet Gynaecol Res* 2018 , 44(6) : 1023 - 30.
- [29] Nabil Y , Mosbah A . Maternal serum sEndoglin and cell-free fetal DNA as probable markers of preeclampsia: a study in single center , Egypt [J]. *Immunol Invest* , 2019 , 48(6) : 608 - 17.
- [30] Nikuei P , Rajaei M , Malekzadeh K , et al . Accuracy of soluble endoglin for diagnosis of preeclampsia and its severity [J]. *Iran Biomed J* , 2017 , 21(5) : 312 - 30.