

安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：子痫前期胎盘类固醇激素合成酶表达特征研究
作者：陈自喜，孙国泰，焦海宁，相芬芬，钟政荣，吴蓉
收稿日期：2026-03-11
网络首发日期：2026-05-08
引用格式：陈自喜，孙国泰，焦海宁，相芬芬，钟政荣，吴蓉. 子痫前期胎盘类固醇激素合成酶表达特征研究[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260507.1036.004>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

子痫前期胎盘类固醇激素合成酶表达特征研究

陈自喜¹, 孙国泰¹, 焦海宁², 相芬芬¹, 钟政荣¹, 吴蓉¹

(¹上海中医药大学附属普陀医院检验科, 上海 200062; ²上海交通大学医学院附属瑞金医院妇产科, 上海 200025)

摘要 目的 旨在研究类固醇激素生物合成关键酶(细胞色素 P450 家族 11 亚家族 A 成员 1: CYP11A1、 3β -羟基类固醇脱氢酶 1 型: HSD3B1、细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1: CYP19A1)在子痫前期(PE)胎盘组织中的表达变化及其作为潜在生物标志物的临床意义。**方法** 收集 PE 和正常妊娠孕妇胎盘组织, 通过 RNA 测序筛选差异基因, 采用 Western blot、qRT-PCR 和免疫组化技术检测目标基因表达水平, ELISA 测定胎盘组织和血清中类固醇激素含量, Spearman 相关性分析评估基因表达与临床参数的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线分析目标基因对 PE 的预测价值。**结果** PE 胎盘组织中存在 501 个差异表达基因($P < 0.05$ 且 $|\text{Log}_2\text{fold change}| > 1$), KEGG 富集分析显示这些基因显著富集于类固醇激素生物合成等通路。与对照组相比, PE 组 HSD3B1 和 CYP19A1 的蛋白和 mRNA 表达水平降低($P < 0.01$), 而 CYP11A1 表达升高($P < 0.05$)。PE 组血清雌二醇和孕酮水平降低($P < 0.01$), 而睾酮水平升高($P < 0.05$)。相关性分析显示, CYP11A1 表达与收缩压、舒张压和可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1) 呈正相关($P < 0.01$), 与胎盘生长因子(PLGF)呈负相关; HSD3B1 和 CYP19A1 表达与 sFlt-1 呈负相关, 与 PLGF 呈正相关。ROC 曲线分析表明, CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 预测 PE 的曲线下面积(AUC)均为 0.778, 95% CI 均为(0.614~0.942, $P=0.004$), 灵敏度均为 94.4%, 特异度均为 66.7%。**结论** PE 胎盘组织中类固醇激素合成酶的表达失衡可能导致性激素代谢紊乱, 进而参与 PE 的发生发展, 这些酶可能作为 PE 潜在的生物标志物。

关键词 子痫前期; 胎盘; 类固醇激素合成; 生物标志物; 转录组学分析; 类固醇激素代谢

2026-03-11 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31800988); 上海市自然科学基金项目(编号: 23ZR1456400); 上海市普陀区卫生健康系统科技创新项目(编号: ptkwvs202504); 上海市普陀区中心医院学科建设项目(编号: 2024xkjs03)

作者简介: 陈自喜, 女, 主管技师, 硕士;

钟政荣, 男, 主任技师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: zrzong@126.com

吴蓉, 女, 主任技师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: rong701@126.com;

中文分类号 R 714.25

文献标志码 A

Expression characteristics of placental steroidogenic enzymes in preeclampsia

Chen Zixi¹, Sun Guotai¹, Jiao Haining², Xiang Fenfen¹, Zhong Zhengrong¹, Wu Rong¹

(¹Department of Laboratory Medicine, Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062; ²Department of Obstetrics and Gynecology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025)

Abstract **Objective** To investigate the expression patterns of key steroidogenic enzymes (CYP11A1, HSD3B1, and CYP19A1) in placental tissues from preeclampsia (PE) patients and evaluate their potential as biomarkers for PE. **Methods** A case-control study was conducted using placental tissues from PE patients (PE group, $n=3$) and normotensive pregnant women (control group, $n=3$). RNA sequencing was performed to identify differentially expressed genes (DEGs), followed by validation of target gene expression using Western blot, qRT-PCR, and immunohistochemistry. Steroid hormone levels in placental tissues and serum were measured by ELISA. Spearman correlation analysis was used to assess associations between gene expression and clinical parameters, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to evaluate the predictive value of target genes for PE. **Results** The results showed that 501 DEGs ($P<0.05$ and $|\text{Log}_2\text{fold change}|>1$) were identified in PE placental tissues, with KEGG enrichment analysis revealing significant involvement in steroid hormone biosynthesis pathways. Compared with the control group, PE placental tissues exhibited significantly decreased protein and mRNA expression of HSD3B1 and CYP19A1 ($P<0.01$), while CYP11A1 expression was upregulated ($P<0.05$). Serum estradiol (E2) and progesterone (P4) levels were significantly reduced in the PE group ($P<0.01$), whereas testosterone (T) levels were elevated ($P<0.05$). Correlation analysis demonstrated that CYP11A1 expression was positively associated with systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) ($P<0.01$), but negatively correlated with placental growth factor (PLGF). Conversely, HSD3B1 and CYP19A1 expression showed inverse correlations with these clinical parameters. ROC analysis revealed that CYP11A1, HSD3B1, and CYP19A1 each had an area under the curve (AUC) of 0.778 for predicting

PE, with 95%CI ranging from 0.614 to 0.942 ($P=0.004$). The sensitivity was 94.4%, and the specificity was 66.7%. **Conclusion** These findings suggest that dysregulated expression of steroidogenic enzymes in PE placental tissues contributes to hormonal imbalance, thereby playing a role in PE pathogenesis. Furthermore, CYP11A1, HSD3B1, and CYP19A1 may serve as potential diagnostic biomarkers for PE.

Key words preeclampsia; placenta; steroidogenesis; biomarker; transcriptomic analysis; steroid hormone metabolism

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No.31800988); Natural Science Foundation of Shanghai (No. 23ZR1456400); Technology Innovation Project of Shanghai Putuo District Health System (No. ptkwws202504); Shanghai Putuo District Central Hospital Discipline Construction Project (No. 2024xkjs03)

Corresponding authors Wu Rong, E-mail: rong701@126.com; Zhong zhengrong, E-mail: zrzhong@126.com

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠 20 周后出现的以高血压 (收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg) 合并蛋白尿 (≥ 300 mg/24 h) 或终末器官功能障碍为特征的妊娠特异性综合征, 全球发病率为 2%~8%^[1-2], 是导致孕产妇及围产儿死亡的主要原因之一。由于其发病机制目前尚不清楚, 这使得 PE 的早期预测与机制研究成为围产医学领域的重大挑战。

胎盘形成过程的异常被认为是导致子痫前期的根本原因^[3], 胎盘标志物对预测子痫前期可能具有特异性和灵敏性。转录组测序可对包括编码和非编码转录本在内的转录组进行全测序, 对探索疾病机制和生物标志物有参考价值^[4]。分析 PE 胎盘组织的转录组数据将有助于发现 PE 发展的分子机制, 以及筛选出预测、诊断 PE 的标志物。本研究通过整合转录组学与分子生物学技术, 首次揭示胎盘类固醇合成关键酶细胞色素 P450 家族 11 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1, CYP11A1)、 3β -羟基类固醇脱氢酶 1 型 (3β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, HSD3B1) 及细胞色素 P450 家族 19 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1, CYP19A1) 在 PE 胎盘中的协同表达规律, 并评估其作为预测标志物的临床价值, 为 PE 的早期预警提供新的理论依据和干预靶点。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

Total RNA Isolation Reagent 试剂盒、HRP 标记的山羊抗兔二抗（北京兰杰柯科技有限公司，货号：BS258A、BL003A）。RIPA 裂解液（北京索莱宝科技有限公司，货号：R0010）。ECL 发光显影试剂盒（美国默克密理博公司，货号：WBKLS0500-2）。人可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1（soluble FMS-like tyrosine kinase 1, sFlt-1）、人胎盘生长因子（placenta growth factor, PLGF）、CYP11A1、HSD3B1、CYP19A1 等 ELISA 试剂盒（江苏酶免生物技术有限公司，货号：MM-14076H2、MM-0099H2、MM-63707H2、MM-65157H2、MM-50978H2）。CYP11A1 鼠抗人抗体（北京博奥森生物技术有限公司，货号：bsm-60325m）。HSD3B1 兔抗人抗体（武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司，货号：E-AB-15112）。CYP19A1 兔抗人抗体（南京巴傲得生物科技股份有限公司，货号：BS6580）。GAPDH 兔抗人抗体（武汉三鹰生物技术有限公司，货号：10494-1-AP）。山羊抗鼠二抗（武汉三鹰生物技术有限公司，货号：SA00001-1）。

1.2 临床标本收集

本研究采用病例-对照研究设计，前瞻性收集 2023 年 1 月至 2024 年 12 月期间在上海中医药大学附属普陀医院妇产科住院分娩的 PE 患者（病例组）和正常妊娠孕妇（对照组）的临床资料及生物样本（胎盘组织 $n=12$ 和血清 $n=12$ ）。所有入组患者均符合以下标准：① 子痫前期组诊断符合国际妊娠高血压研究学会（ISSHP）2021 ISSHP 国际实践建议：妊娠期高血压疾病的分类、诊断和管理^[5]；② 对照组为年龄匹配的健康妊娠孕妇；③ 排除合并慢性高血压、糖尿病、肾脏疾病等基础疾病者。研究方案经上海中医药大学附属普陀医院伦理委员会审批通过[批号：PTEC-A-2024-9(S)-1]，所有参与者均签署书面知情同意书。研究过程中，严格采集两组孕妇的胎盘组织，胎盘娩出后 5 min 内，从脐带附着点母体面剪取标本，避开钙化部位，取大小约 $1\times 1\times 1\text{ cm}^3$ 的组织，用无菌生理盐水反复冲洗干净，放入冻存管中，迅速置于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。外周静脉血于分娩前 24 h 内采集，放入脱盖离心机 $3\ 500\text{ r/min}$ 离心 10 min，收集血清后转移至 1.5 mL EP 管中，于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱保存。样本处理后保存于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 超低温冰箱备用，同时记录孕妇基本资料、实验室检查结果及妊娠结局等临床数据。

1.3 RNA-seq 转录组学分析

研究纳入同期入院的 3 例正常妊娠和 3 例 PE 孕妇，记录临床信息并收集分娩后胎盘组织。纳入本研究的 3 例正常妊娠孕妇均为单胎妊娠足月择期剖宫产分娩，无其他合并症或并发症。纳入的 PE 患者：单胎妊娠足月择期剖宫产分娩，妊娠 20 周以后出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg，且伴有蛋白尿 ≥ 0.3 g/24 h 或随机蛋白尿 $\geq (+)$ 。胎盘娩出后 5 min 内，从脐带附着点母体面剪取标本，避开钙化部位，取大小约 $1 \times 1 \times 1$ cm³ 的组织，用 4 °C 预冷的无菌生理盐水反复冲洗干净，放入灭菌灭 RNA 酶处理的冻存管中，迅速放置液氮中 24 h 后转移置于 -80 °C 冰箱保存。通过 RNA 测序技术检测胎盘组织标本中基因的表达谱数据，根据 $P < 0.05$ 及 $|\text{Log}_2\text{foldchange}| > 1$ ($|\text{Log}_2\text{FC}| > 1$) 作为筛选条件，对差异表达的基因进行生物信息学分析，并对差异表达的基因进行 KEGG 信号通路分析。

1.4 qRT-PCR 检测 mRNA 水平

12 例正常妊娠和 12 例子痫前期孕妇胎盘组织的总 RNA 提取采用 Total RNA Isolation Reagent 试剂提取。具体操作按照试剂说明书进行 RNA 提取。提取的总 RNA 纯度以 $A_{260\text{nm}}/A_{280\text{nm}}$ 比值 1.8~2.0 为合格。取 500 ng 总 RNA 反转录所得 cDNA 产物进行 qPCR 分析。反应体系：10 μL 2 \times SYBR Green Premix、0.4 $\mu\text{mol/L}$ 正向/反向引物、2 μL cDNA 模板，补充无酶水至 20 μL 。扩增程序为：95 °C 预变性 30 s；40 个循环（95 °C 变性 5 s，60 °C 退火及延伸 30 s）；熔解曲线分析（65 °C 至 95 °C，每 0.5 °C 递增，停留 5 s）。以 GAPDH 作为内参基因，目的基因的相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 方法计算，引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

Tab. 1 Sequences of primers for RT-qPCR

Primer Name	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')
<i>HSD3B1</i>	GAAGTACGTCCACTCTTCTGTCC	AAGTAGCAGGAATCACTCACCAG
<i>CYP19A1</i>	ACCTCTAACACGCTCTTCTTGAG	TCTGGTTTGATGAGGAGAGCTTG
<i>CYP11A1</i>	GGCTGAGCAAAGACAAGAACATC	AAGATGGTCATCTCTAGCTCAGC
<i>GAPDH</i>	CAGCCTCAAGATCATCAGCAATG	TCATGAGTCCTTCCACGATACC

1.5 ELISA 检测分析

采用 ELISA 试剂盒对人胎盘组织、外周血血清样本中 PE 生物标志物 sFlt-1、PlGF、类固醇生物合成酶 CYP11A1、HSD3B1、CYP19A1 和类固醇激素人孕烯醇酮 (pregnenolone, PG)、人孕激素 (progesterone, P4)、人脱氢表雄酮 (dehydroepiandrosterone, DHEA)、人睾酮 (testosterone, T) 和人雌二醇 (estradiol, E2) 蛋白浓度及进行定量检测。胎盘组织匀浆样本于 4 °C 以 12 000 r/min 离心 15 min, 外周血血清样本于室温以 3 500 r/min 离心 10 min。所有样本均按照试剂说明书进行操作, 使用酶标仪在 450 nm 处测定吸光度。针对每种靶蛋白生成标准曲线, 以计算绝对浓度。

1.6 Western blot 检测蛋白水平

取约 50 mg 组织样本, 液氮研磨后加入预冷的 RIPA 裂解液 (含 1% PMSF) 充分匀浆, 冰上裂解 30 min, 4 °C、12000 r/min 离心 15 min 收集上清液, 采用 BCA 法测定蛋白浓度并调整至等浓度 (2 μg/μL), 加入 5×SDS 上样缓冲液 100 °C 煮沸 10 min 使蛋白变性; 配制 10% 分离胶与 5% 浓缩胶, 每孔上样 20 μg 蛋白, 80 V 电泳至溴酚蓝进入分离胶后改为 120 V 继续电泳至终点; 采用湿转法将蛋白转移至甲醇激活的 PVDF 膜上 (300 mA, 90 min, 4 °C), 转膜后用 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h, 加入抗 CYP11A1 (1 : 1 000)、HSD3B1 (1 : 1 000)、CYP19A1 抗体 (1 : 1 000) 4 °C 孵育过夜, TBST 洗涤 3 次后加入 HRP 标记的二抗 (1 : 20 000) 室温孵育 1 h, TBST 洗膜后 ECL 化学发光显影, 以 ImageJ 软件分析条带灰度值, 以 GAPDH 为内参计算目的蛋白 CYP11A1、HSD3B1、CYP19A1 相对表达量 (目的蛋白灰度值/内参蛋白灰度值)。

1.7 统计学处理

数据符合正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料经 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布者, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验 (Student's *t*-test); 不符合正态分布者, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验 (在表中报告 *Z* 值)。基因表达与临床指标的相关性采用 Spearman 相关性分析。通过受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估各标志物的诊断效能, 并采用 DeLong 检验比较曲线下面积 (area under the curve, AUC) 的差异。所有统计分析均使用 SPSS 26.0 进行, 双侧检验 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇的临床资料比较

如表 2 所示, 正常组与 PE 组比较年龄、孕周、身高、血糖、血红蛋白、ALT 及新生儿体质量均无显著差异 ($P>0.05$), PE 组的 BMI、PLGF 低于正常组, PE 组收缩压、舒张压、肌酐、尿素氮、sFlt-1 水平均高于正常组 (均 $P<0.05$)。

表 2 两组孕妇的一般临床资料比较

Tab.2 Comparison of general clinical characteristics between the two groups of pregnant

women

Variable	Control (n=32)	PE (n=23)	t/Z value	P value
Maternal characteristic				
Age (years)	29.69±0.94	29.17±0.52	0.48	0.63
Gestatioagenal (days)	274.00 (270.00, 276.75)	277.00 (265.00, 278.00)	-0.94	0.35
Height (cm)	161.00 (160.00, 163.90)	162.50 (155.50, 164.00)	-0.08	0.94
BMI	28.80±0.73	24.35±0.76	4.12	<0.01
Systolic blood pressure	112.66±0.78	118.22±2.53	-2.99	<0.01
Diastolic blood pressure	70.00 (70.00, 70.00)	79.00 (71.00, 83.00)	-2.73	<0.01
Laboratory parameter				
Fasting plasma glucose	4.36±0.12	4.30 (4.20, 4.50)	-0.01	0.99
Hemoglobin	119.53±2.20	116.00 (108.00, 126.00)	-1.18	0.24
Creatinine	40.72±1.25	51.00 (47.00, 55.00)	-4.55	<0.01
Blood urea nitrogen	3.40±0.18	3.95±0.19	-2.0049	0.05
ALT	12.30 (10.60, 15.00)	11.91±1.07	-0.79	0.43
SFlt-1 (pg/mL)	139.20±4.96	196.74±4.88	-8.27	<0.01

PLGF (pg/mL)	143.58±2.89	106.80±4.00	7.45	<0.01
Neonatal characteristic				
Birth weight (g)	3 306.41±80.499	3 372.17±130.31	-0.43	0.65

2.2 测序分析结果

为阐明子痫前期的分子机制，对 PE 组和正常妊娠对照组进行了转录组测序分析。基于严格筛选标准 ($P < 0.05$ 且 $|\text{Log}_2\text{FC}| > 1$)，共鉴定出 501 个差异表达基因，其中上调基因 159 个，下调基因 342 个 (图 1A)。图 1D 列出了差异最显著的前 29 个基因 (均 $P < 0.05$ ，且按 P 值排序)。通过 KEGG 通路富集分析，结果显示多条在代谢组学和转录组水平均显著改变的信号通路 (图 1B、1C)，包括：卵巢类固醇生成 (ovarian steroidogenesis)、类固醇激素生物合成 (steroid hormone biosynthesis)、叶酸生物合成 (folate biosynthesis)、TGF- β 信号通路 (TGF- β signaling pathway)、Hippo 信号通路 (Hippo signaling pathway) 等。其中，富集到的代谢通路中，类固醇激素生物合成通路因其显著富集 ($P < 0.001$) 且包含多个具有显著差异表达基因 (均 $P < 0.05$ ，图 1B、1C)，被确定为本研究的核心调控通路。

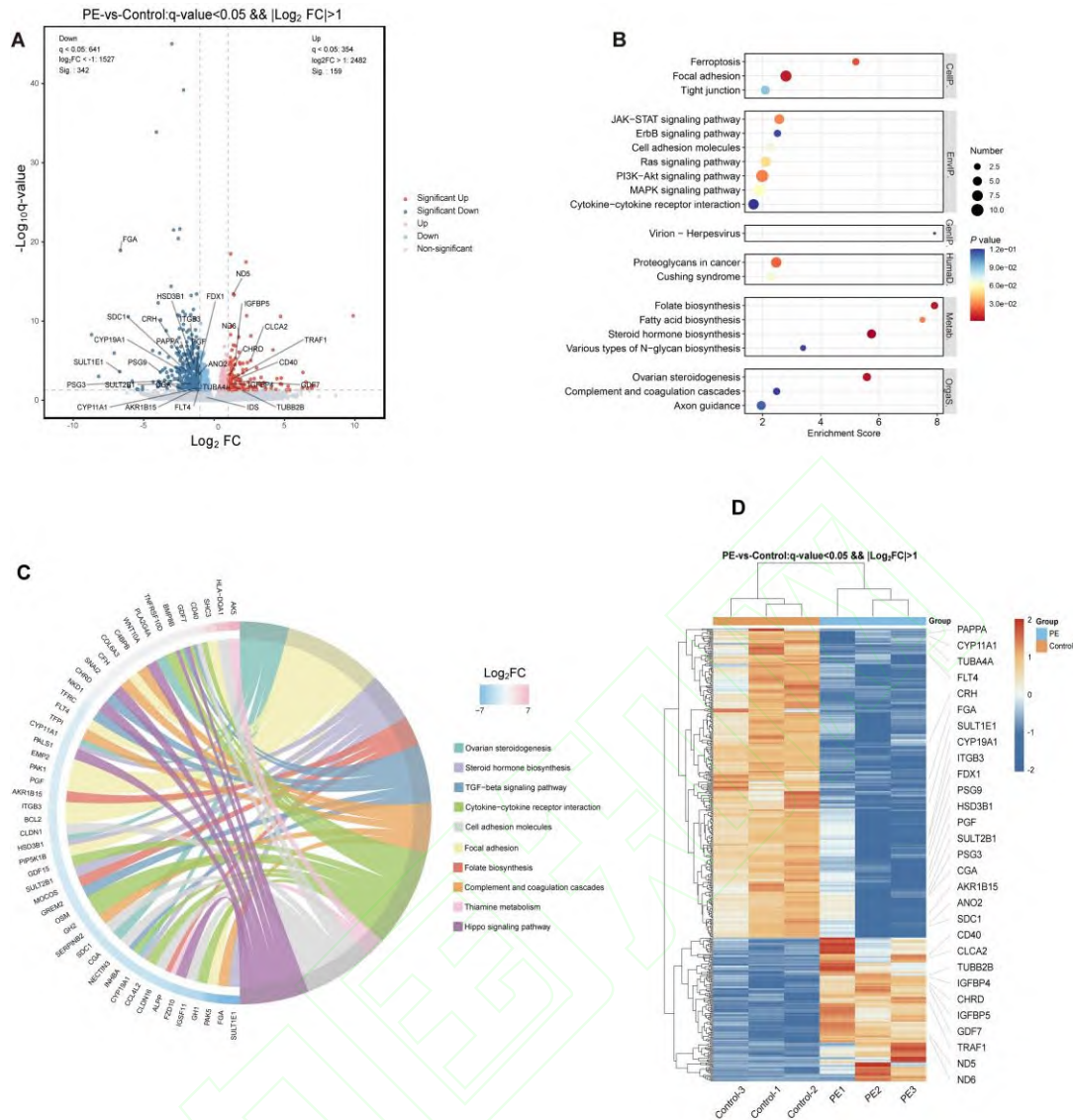


图 1 差异表达基因及功能预测分析

Fig.1 Analysis of differentially expressed genes and functional prediction

A: Volcano plot of differentially expressed genes (DEGs); pink and blue dots denote significantly up-regulated and down-regulated DEGs, respectively; B: Bubble plot of the top 20 most significant KEGG pathways; the right y-axis displays level 1 functional classifications; C: Chord diagram of KEGG pathway analysis; the left sector displays the top 50 most differentially expressed genes aggregated by pathway; connecting ribbons illustrate gene-pathway associations, with pink and blue representing up-regulated and down-regulated genes, respectively; the right sector shows the top 10 most significantly enriched pathways; D: Hierarchical clustering heatmap of DEGs based on

Log₁₀(TPM+1) values.

2.3 Western blot、qRT-PCR 和 ELISA 检测正常组和 PE 组差异基因的表达水平

基于 DEGs 的统计学显著性 ($P<0.05$) 及其在 PE 发病机制中的潜在作用, 本研究重点研究了类固醇激素代谢通路中的 3 个关键基因: *CYP11A1*、*HSD3B1* 和 *CYP19A1*。通过 Western blot、qRT-PCR 和 ELISA 技术, 检测了这些基因在 PE 和正常妊娠组胎盘组织中的表达水平。结果 (图 2A-2E) 显示, 与对照组相比, PE 胎盘组织中 *CYP11A1* 的蛋白和 mRNA 表达水平均上调 ($P<0.01$)。PE 组中 *HSD3B1* 和 *CYP19A1* 蛋白和 mRNA 表达水平均下调 ($P<0.01$)。ELISA 结果显示, PE 胎盘组织中 *CYP11A1* 的含量上调 ($P<0.001$)。PE 组中 *HSD3B1* 和 *CYP19A1* 的含量均下调 ($P<0.001$)。结果与转录组测序分析结果一致。

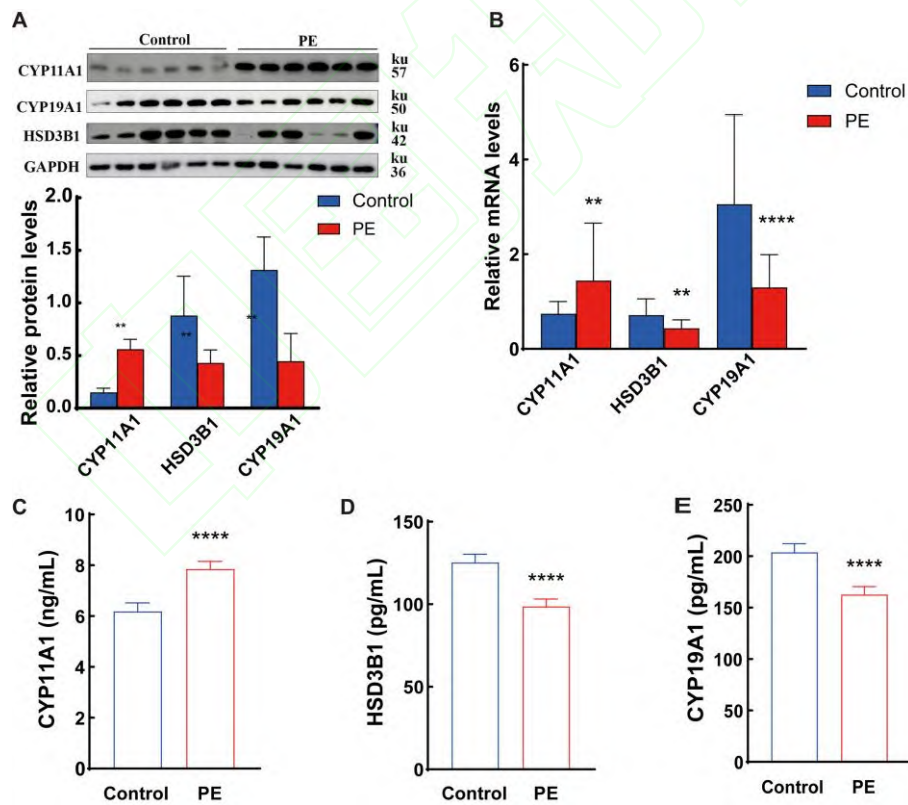


图 2 正常组和 PE 组胎盘组织中 CYP11A1、CYP19A1、HSD3B1 的表达水平

Fig. 2 Differential expression of CYP11A1, CYP19A1, and HSD3B1 in placental tissues from control and PE groups

A: Western blot analysis was performed to assess the protein expression of CYP11A1, CYP19A1, and HSD3B1 in placental tissues from PE and control groups, with GAPDH used as a loading control; B: RT-qPCR analysis was performed to assess the relative mRNA expression levels of *CYP11A1*, *CYP19A1* and *HSD3B1* in PE and control groups; C-E: ELISA was performed to quantify the concentrations of CYP11A1, CYP19A1, and HSD3B1.

2.4 免疫组化检测胎盘组织中差异蛋白的表达水平

为进一步验证目标基因在 PE 发病中的表达特征，采用免疫组织化学对胎盘组织进行检测。结果显示（图 3）：PE 组胎盘滋养层细胞 CYP11A1 呈现明显的强阳性染色，其染色信号强度显著高于对照组，提示 CYP11A1 在 PE 胎盘组织中高表达；PE 组胎盘滋养层细胞 HSD3B1 和 CYP19A1 染色信号明显减弱，表明这两种酶在 PE 胎盘滋养层细胞中低表达。

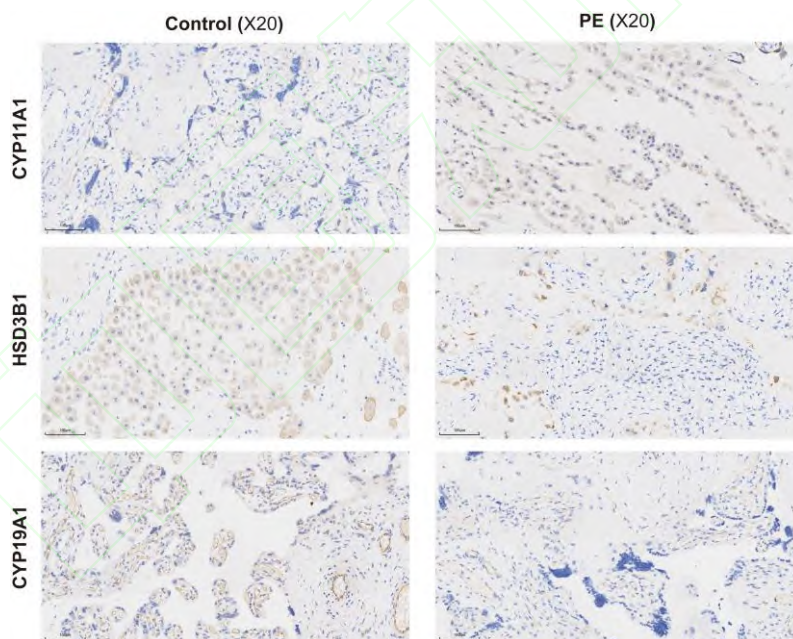


图 3 免疫组化检测胎盘组织中 CYP11A1、CYP19A1 和 HSD3B1 差异蛋白的表达

Fig.3 Immunohistochemical analysis showing CYP11A1, CYP19A1 and HSD3B1 expression in placental tissues

2.5 CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 蛋白表达与临床指标的相关性分析

如表 2 所示，PE 与正常妊娠组在收缩压、舒张压、肌酐、尿素氮以及 sFlt-1 和 PlGF 水

平上均存在显著差异 ($P<0.05$)。为探讨 CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 蛋白的表达是否受这些因素影响,进行了 Spearman 相关性分析,见表 3。结果显示: CYP11A1 的表达与 sFlt-1 ($r=0.85, P<0.01$)、收缩压 ($r=0.71, P<0.01$)、舒张压 ($r=0.48, P<0.05$)、肌酐 ($r=0.69, P<0.01$) 呈正相关,与 PLGF ($r=-0.84, P<0.01$) 呈负相关; CYP19A1 的表达与 PLGF ($r=0.78, P<0.01$)、BMI ($r=0.51, P<0.05$) 呈正相关,与 sFlt-1 ($r=-0.80, P<0.01$)、收缩压 ($r=-0.70, P<0.01$)、舒张压 ($r=-0.58, P<0.01$)、肌酐 ($r=-0.84, P<0.01$) 呈负相关; HSD3B1 的表达与 PLGF ($r=0.82, P<0.01$) 呈正相关,与 sFlt-1 ($r=-0.83, P<0.01$)、收缩压 ($r=-0.71, P<0.01$)、舒张压 ($r=-0.52, P<0.01$)、肌酐 ($r=-0.66, P<0.01$) 呈负相关; 尿素氮与 3 个基因的表达均无显著相关性 ($P>0.05$), 表明尿素氮不影响目标基因在胎盘中的表达模式。

表 3 CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 蛋白表达与临床指标的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis between CYP11A1, HSD3B1, and CYP19A1 protein expression and clinical parameters

Protein	sFlt-1	PLGF	BMI	SBP	DBP	Cr	BUN
CYP11A1	0.85**	-0.84**	-0.31	0.71**	0.48*	0.69**	-0.08
CYP19A1	-0.80**	0.78**	0.51*	-0.70**	-0.58**	-0.84**	-0.05
HSD3B1	-0.83**	0.82**	0.40	-0.71**	-0.52**	-0.66**	0.15

BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Cr: creatinine; BUN: Blood urea nitrogen; *indicates that the correlation coefficient $P<0.05$; **indicates that the correlation coefficient $P<0.01$.

2.6 CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 对 PE 的预测价值评估

通过 ROC 曲线分析评估 PE 生物标志物 (sFlt-1、PIGF)、血压指标 (收缩压/舒张压)、肾功能指标 (肌酐、尿素氮) 以及血清 CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 含量对子痫前期的诊断效能。ROC 曲线分析表明, sFlt-1、PIGF 预测 PE 的 AUC 分别为 0.969 和 0.978, 95% CI 分别为 (0.922~1.000, 0.942~1.000, P 均 <0.001), 灵敏度均为 100%, 特异度均为 83.3%。收缩压和舒张压预测 PE 的 AUC 分别为 0.843 和 0.796, 95% CI 分别为 (0.703~0.982, 0.628~0.964, $P<0.001$, $P=0.002$), 灵敏度为 88.9% 和 83.3%, 特异度为 77.8% 和 83.3%。肌酐、尿素氮预测 PE 的 AUC 分别为 0.904 和 0.551, 95% CI 分别为 (0.805~1.000, 0.359-

0.743, $P<0.001$, $P=0.602$), 灵敏度为 94.4% 和 38.9%, 特异度均为 77.8%。CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 预测 PE 的 AUC 均为 0.778, 95% CI 均为 (0.614~0.942, $P=0.004$), 灵敏度均为 94.4%, 特异度均为 66.7%。结果见表 4。

表 4 CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 对子痫前期的预测价值评估

Tab. 4 Evaluation of the predictive value of CYP11A1, HSD3B1 and CYP19A1 for preeclampsia

Variable	AUC	SE	95% CI	P value	Cut off	Sensitivity	Specificity
sFlt-1	0.969	0.024	0.922-1.000	<0.001	>175.55	100.0	83.3
PLGF	0.978	0.018	0.942-1.000	<0.001	≤123.77	100.0	83.3
Systolic blood pressure	0.843	0.071	0.703-0.982	<0.001	>111.00	88.9	77.8
Diastolic blood pressure	0.796	0.086	0.628-0.964	0.002	>70.50	83.3	83.3
CYP11A1	0.778	0.084	0.614-0.942	0.004	>7.41	94.4	66.7
CYP19A1	0.778	0.084	0.614-0.942	0.004	≤192.85	94.4	66.7
HSD3B1	0.778	0.084	0.614-0.942	0.004	≤118.78	94.4	66.7
Creatinine	0.904	0.051	0.805-1.000	<0.001	>42.50	94.4	77.8
Blood urea nitrogen	0.551	0.098	0.359-0.743	0.602	>4.35	38.9	77.8

2.7 PE 患者血清及胎盘组织中类固醇激素水平分析

为探究类固醇激素与 PE 的关联, 本研究通过 ELISA 检测激素浓度验证 PE 胎盘是否处于与正常胎盘不同的内分泌环境。结果显示 (图 4), PE 组胎盘组织中 PG、P4、DHEA 及 E2 水平较正常组差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 而 T 水平明显上升, 差异具有统计学意义 ($P<0.0001$); PE 组血清中 P4 和 E2 降低, 差异具有统计学意义 ($P<0.0001$), 而 T 水平上升, 差异具有统计学意义 ($P<0.01$), PG、DHEA 水平较正常组差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

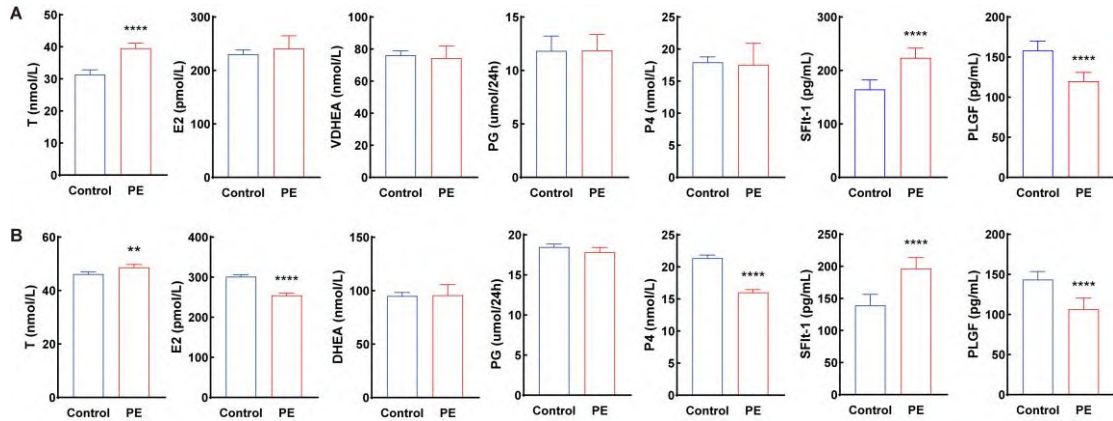


图 4 子痫前期和正常妊娠组胎盘组织及血清中 T、E2、DHEA、PG 和 P4 的浓度比较

Fig. 4 Comparative analysis of steroid hormone concentrations in placental tissue and serum between PE and control pregnancy groups

A: ELISA quantification of steroid hormones in placental tissue homogenates; B: ELISA quantification of steroid hormones in serum; ** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ vs Control group.

3 讨论

PE 是妊娠期特有的严重并发症之一。现有研究^[6]表明，胎盘功能障碍是 PE 发生的核心理病理基础，但其潜在分子机制尚未阐明。近年来，RNA-seq 技术的进步为揭示 PE 的分子机制提供了新机遇。本研究通过 RNA-seq 技术对孕妇胎盘进行转录组学分析，结果显示多个差异表达基因参与类固醇激素生物合成途径，且 PE 患者胎盘存在性激素代谢紊乱。既往研究证实^[7-8]，性激素失调可影响滋养层侵袭和胎盘血管重塑参与 PE 发病。本研究在转录组水平验证了这一机制。

类固醇激素生物合成起始于母体来源的胆固醇，线粒体中 CYP11A1 催化胆固醇转化为孕烯醇酮，HSD3B 进一步将孕烯醇酮转化为孕酮^[9-10]。本研究 RNA-seq 结果显示 PE 胎盘组织中 CYP11A1 表达下调，但验证实验结果显示 PE 组 CYP11A1 在蛋白和 mRNA 水平均显著上调，PE 胎盘滋养层细胞中 CYP11A1 染色信号明显增强。这一发现与 Moon et al^[11]研究结果相一致。从分子定位来看，CYP11A1 主要表达于胎盘合体滋养层，其过表达可通过增强滋养层自噬和抑制细胞侵袭能力参与 PE 的发病过程^[12]。本研究认为，CYP11A1 可能通过诱发氧化应激和缺氧微环境参与 PE 胎盘功能障碍。转录组测序 ($n=3$ /组) 与验证实验

结果的差异,可能源于样本量较小及胎盘组织区域异质性。目前 HSD3B 在 PE 发病机制中的作用仍存在争议。Hogg et al^[13] 研究显示早发型 PE 胎盘中存在 *HSD3B1* 基因的显著低甲基化现象,而 Shimodaira et al^[14] 研究显示母体 *HSD3B1/HSD3B2* 基因多态性与 PE 发病无显著关联。本研究证实 PE 胎盘中 *HSD3B1* 在蛋白和 mRNA 水平均显著降低,PE 滋养层细胞中 *HSD3B1* 染色信号明显减弱。这一发现为深入理解 HSD3B 在 PE 发病中的特异性作用提供新的实验依据。CYP19A1 作为类固醇激素代谢的关键酶,负责催化雄激素向雌激素的转化。本研究证实,PE 胎盘组织中 CYP19A1 表达存在显著下调,这与 Jiang et al^[15] 的研究结果一致,表明缺氧环境可抑制滋养层细胞中 CYP19A1 表达和活性,PE 患者胎盘 CYP19A1 表达下调可能是对缺氧微环境的适应性反应。本研究提示 PE 患者存在类固醇激素合成障碍,特别是 CYP19A1 活性降低导致的雄激素向雌激素转化受损,这可能是 PE 内分泌紊乱的重要分子基础。本研究发现,CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 的表达与 PE 患者的血压、肌酐及 sFlt-1 和 PLGF 显著相关,且 ROC 分析显示 CYP11A1、HSD3B1 和 CYP19A1 预测 PE 的 AUC 均为 0.778,灵敏度均为 94.4%,其预测 PE 效能优异。这些充分表明,胎盘类固醇合成酶可作为 PE 早期预测的高效生物标志物,具有重要临床应用价值。

为了阐明类固醇生成机制,本研究分析了 PE 患者与正常孕妇血清及胎盘中的性类固醇激素差异。结果显示:PE 患者血清 T 显著升高,P4 和 E2 显著降低;PE 患者胎盘中仅 T 显著升高,其余激素无显著差异,提示胎盘是调控外周血类固醇水平的主要器官。本研究表明,PE 胎盘通过异常调控类固醇合成酶表达,导致孕酮和雌激素合成减少、睾酮累积。这种代谢紊乱可能通过氧化应激、缺氧、血管生成障碍、滋养细胞侵袭及螺旋动脉重塑不足等途径参与 PE 发病。这些变化既可能是胎盘病理损伤的直接结果,也可能是机体代偿反应。本研究阐明了 PE 患者类固醇激素代谢特征及其与合成酶的调控关系,为 PE 发病机制提供了新理论依据,也为开发早期预测生物标志物提供了潜在靶点。

参考文献

- [1] Ren J, Yang M, Zhu Q, et al. Pathophysiologic mechanisms and molecular targets in preeclampsia[J]. Clin Chim Acta, 2026, 586: 120885. doi:10.1016/j.cca.2026.120885.
- [2] 唐熊,陈繁,谢丝雨,等. m6A 甲基转移酶 METTL14 在滋养细胞中的表达及对早发型子痫前期发生的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60(10): 1887-95, 1907. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.10.015.
- [2] Tang X, Chen F, Xie S Y, et al. Expression of m6A methyltransferase METTL14 in trophoblast cells and its effect on the development of early-onset preeclampsia[J]. Acta Univ Med Anhui, 2025, 60(10): 1887-95, 1907. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.10.015.

- [3] Afrose D, Johansen M D, Nikolic V, et al. Evaluating oxidative stress targeting treatments in *in vitro* models of placental stress relevant to preeclampsia[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1539496. doi:10.3389/fcell.2025.1539496.
- [4] Ackerman W E IV, Buhimschi I A, Jing H, et al. Concordant and discordant transcriptomic signatures of twin placentas in the setting of preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2026: HYPERTENSIONAHA.125.25854. doi:10.1161/hypertensionaha.125.25854.
- [5] Magee L A, Brown M A, Hall D R, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 148-69. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008.
- [6] 康 芬, 吴永远, 李晓兰. 早、晚发型重度子痫前期胎盘组织内质网应激及滋养细胞凋亡相关标志物的表达水平分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(1): 102-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.014.
- [6] Kang F, Wu Y Y, Li X L. Analysis of expression levels of endoplasmic reticulum stress and trophoblast apoptosis-related markers in placental tissues of early and late-onset severe preeclampsia[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(1): 102-8. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.01.014.
- [7] Liu Z, Gu W. The clinical implications of progesterone in preeclampsia[J]. *Biomolecules*, 2025, 15(10): 1458. doi:10.3390/biom15101458.
- [8] Trummer O, Stern C, Reintar S, et al. Steroid profiles and precursor-to-product ratios are altered in pregnant women with preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 12704. doi:10.3390/ijms252312704.
- [9] Yin H, Zhang J, Chen Y, et al. Placenta-specific CYP11A1 overexpression lead to autism-like symptom in offspring with altered steroid hormone biosynthesis in the placenta-brain axis and rescued by vitamin D intervention[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 121: 13-25. doi:10.1016/j.bbi.2024.07.012.
- [10] Iskandarani L, Romanelli S, Hales B F, et al. The effects of bisphenol A and its analogs on steroidogenesis in MA-10 Leydig cells and KGN granulosa cells[J]. *Biol Reprod*, 2025, 112(2): 399-414. doi:10.1093/biolre/iaoe165.
- [11] Moon J Y, Moon M H, Kim K T, et al. Cytochrome P450-mediated metabolic alterations in preeclampsia evaluated by quantitative steroid signatures[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2014, 139: 182-91. doi:10.1016/j.jsbmb.2013.02.014.
- [12] Pan T, He G, Chen M, et al. Abnormal CYP11A1 gene expression induces excessive autophagy, contributing to the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 89824-36. doi:10.18632/oncotarget.21158.
- [13] Hogg K, Blair J D, McFadden D E, et al. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e62969. doi:10.1371/journal.pone.0062969.
- [14] Shimodaira M, Nakayama T, Sato I, et al. Estrogen synthesis genes *CYP19A1* *HSD3B1* and *HSD3B2* in hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Endocrine*, 2012, 42(3): 700-7. doi:10.1007/s12020-012-9699-7.
- [15] Jiang B, Kamat A, Mendelson C R. Hypoxia prevents induction of aromatase expression in human trophoblast cells in culture: potential inhibitory role of the hypoxia-inducible transcription factor mash-2 (mammalian achaete-scute homologous protein-2)[J]. *Mol Endocrinol*, 2000, 14(10):

1661-73. doi:10.1210/mend.14.10.0539.

中國知網