

- [9] Mangnall YF, Kerrigan DD, Johnson AG, et al. Applied potential tomography. Noninvasive method for measuring gastric emptying of a solid test meal[J]. *Dig Dis Sci*, 1991, 36(12):1680-1684.
- [10] Intagliata N, Koch KL. Gastroparesis in type 2 diabetes mellitus: prevalence, etiology, diagnosis, and treatment [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2007, 9(4):270-279.
- [11] 周成会, 刘纯伦, 李章勇, 等. 2 型糖尿病患者生物阻抗式胃动力的测定[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(7):568-571.
- [12] Sharma D, Morrison G, Joseph F, et al. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(11):2768-2770.
- [13] Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(5):1230-1234.
- [14] Ramirez B, Eaker EY, Drane WE, et al. Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy[J]. *Dig Dis Sci*, 1994, 39(11):2295-2300.
- [15] Ray WA, Murray KT, Meredith S, et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(11):1089-1096.
- [16] Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, et al. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(4):407-413.
- [17] McCallum RW, Cynshi O. Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) on gastric emptying in patients with gastroparesis - a randomized, multicentre, placebo-controlled study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(8):1121-1130.
- [18] Tack J, Camilleri M, Chang L, et al. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 35(7):745-767.
- [19] Ejskjaer N, Dimcevski G, Wo J, et al. Safety and efficacy of ghrelin agonist TZP-101 in relieving symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(10):1069-1281.
- [20] 李翠萍. 胃电刺激对 ICC 表型及 ICC-ENS 突触连接可塑性的影响[D]. 华中科技大学, 2008.
- [21] 谢黎. 外源性干细胞因子对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响及其机制的研究[D]. 重庆医科大学, 2011.
- [22] Friedenberg FK, Palit A, Parkman HP, et al. Botulinum toxin A for the treatment of delayed gastric emptying[J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103:416-423.
- [23] Jones MP, Maganti K. A systematic review of surgical therapy for gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(10):2122-2129.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-03-22)

· 综 述 ·

妊娠相关 miRNA 的研究进展

饶明礼 综述, 刘 建[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: miRNA; 妊娠; 并发症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.25.044

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)25-3056-03

微小 RNA(miRNA)是一类内源性的小分子非编码单链 RNA,通过与 mRNA 的 3'非编码区(3'UTR)完全或不完全互补配对结合,引起靶 mRNA 的降解或翻译抑制,从而在转录后水平对靶基因进行负调控。miRNA 参与细胞的分化、发育、增殖、死亡等生命活动中的一系列重要进程,因此,miRNA 被应用于许多疾病发病机制探讨的研究。早期的学者们主要集中在将 miRNA 应用在肿瘤等多种疾病的研究当中,而近年来 miRNA 与妊娠关系的研究正逐渐得到重视。母体血浆中 miRNA 是母婴联系的重要途径^[1],研究证实一些胎盘 miRNA 有望成为妊娠及妊娠相关疾病诊断的标志物,在这些疾病的发生、发展中也起着重要的作用。因此,近年来 miRNA 逐渐成为围产医学领域研究的热点,本文就 miRNA 与妊娠相关的研究现状作一综述。

1 miRNA 与妊娠生理

在妊娠不同时期母体血浆 miRNA 表达种类和水平是动

态变化的,妊娠早、中、晚期分别表达 136、108 和 99 种 miRNAs,其中只有 90 种是始终出现的^[2],许多胎盘产生的 miRNA 在妊娠时出现在循环系统中,妊娠结束后则下调或消失^[1],这些研究提示 miRNA 对妊娠具有重要作用,并在妊娠的不同时期具有不同影响。

首先,miRNAs 的表达影响着胚胎着床。其机制可能是通过其关键酶 Ago2 和 Dicer1 调节 GW182 蛋白表达,而后者与胚胎着床有关^[3]。Li 等^[4]研究证实,有 4 种 miRNA 的改变和血清黄体酮水平及妊娠率有着密切联系。

而在妊娠过程中,miRNAs 则扮演着更为重要的角色。研究已证实 miRNA-17, miRNA-20a 和 miRNA-20b 对胎盘早期发生的重要作用,其机制是这 3 种 miRNA 有着相同的目标序列:滋养层细胞和上皮细胞中 EPHB4 和 phrin-B2,而 EPHB4 和 ephrin-B2 对胎盘早期发生具有重要作用^[5]。胎盘中 miRNA-16 和 miRNA-21 的表达与胎儿生长发育有关,这 2 种

miRNA 的降低将预示着小于胎龄儿(SGA)的发生概率增大至少 4 倍以上,甚至发生出生时低体重儿。曾有报道胎盘中这 2 种 miRNA 调节着细胞的生长^[6]。某些 miRNA 对神经管发育有着重要影响。相关研究在近 2 年逐渐受到重视,Gu 等^[7]在孕妇血浆中发现了 6 种对神经管缺陷具有诊断价值的 miRNAs。Wang 等^[8]研究发现,突触相关的 miRNA-466b, miRNA-672, miRNA-297 和其他 24 种 miRNA 显著减少,和与毒物接触引起的神经发育异常有关。

此外,miRNA 对产程也有着重要影响。miRNA 的表达谱的改变甚至可能导致早产。有研究发现,早产胎盘中 miRNA-15b、-181a、-200C、-210、-296-3p、-377、-483-5p 和 miRNA-493 表达改变。其机制并不完全清楚,可能与其目标基因基质金属蛋白酶(MMP-1)、MMP-9、解聚素金属蛋白酶-17(ADAM-17)、反义金属蛋白酶组织抑制因子-3(TIMP-3)、细胞因子信号抑制物-1(SOCS1)、重组人斯钙素-2(STC2)、促肾上腺皮质激素(CRH)、促肾上腺皮质激素结合蛋白(CRHBP)、内皮素-2(EDN2)等的作用有关^[9]。另有研究证实,miRNA-200a 能抑制子宫肌层中 STAT5b 的表达,STAT5b 是一种黄体酮代谢酶 20 α -类固醇脱氢酶(20 α -HSD)的转录抑制物,因此,miRNA-200a 具有负性调节黄体酮受体功能,对产程有着重要影响,同时黄体酮对 miRNA-200a 的负反馈作用也被证实^[10]。

2 miRNA 与妊娠并发症

随着对 miRNA 在妊娠过程中重要作用的认识,miRNA 与妊娠相关疾病的关系及机制的研究引起了越来越多的学者们的重视。而在近年来的这些研究里,进展和热点主要集中在先兆子痫的相关研究^[11]。

大量研究证实了 miRNA(特别是 miRNA-210)的表达异常与先兆子痫的发生有着密切的关系^[12-13]。Enquobahrie 等^[14]2011 年发现先兆子痫患者与健康孕妇相比,有 8 种 miRNA 发生了变化,包括 miRNA-210 等,而这些 miRNA 的目标基因参与了器官系统的发育、免疫、细胞黏附和信号转导。另外,血浆中缺氧相关的 miRNAs 还与胎儿生长受限相关^[15]。

目前的学说多认为,miRNA 是通过其对缺氧的反应和对血管因素的影响,在先兆子痫的发生中起作用的。其中,以 miRNA-210 和 miRNA-155 的研究最为充分。miRNA-210 在缺氧负荷的生理及病理情况下普遍升高^[16]。如在先兆子痫和胎儿生长受限的研究中,对 miRNA-210 的改变的阐述具有很高的-一致性。其机制并不完全清楚,猜测可能与低氧介导因子-1 α (HIF1 α)^[16]和 HIF2 α ^[17]有关。HIF1 α 在妊娠早期的缺氧状态中,是胎盘生长调节的关键因素^[18]。严重先兆子痫患者血管内皮细胞中的 miRNA-155 减少了血管紧张素 II 受体-1 介导的细胞外基质信号调节激酶一半的活性^[19],miRNA-155 通过抑制胎盘中血管生成因子半胱氨酸富集蛋白 61(CYR61)参与先兆子痫的发生^[20],而 CYR61 在血管发生中起着促进细胞增殖,分化和黏附的作用,这是 miRNA-155 参与先兆子痫的可能分子途径。血管发生的相关 miRNA:miRNA-17、-20a 和 miRNA-20b 在先兆子痫的胎盘绒毛组织中有不同程度的表达改变。这 3 种 miRNA 有着相同的目标序列:滋养层细胞和上皮细胞中 EPHB4 和 ephrin-B2,而 EPHB4 和 ephrin-B2 对胎盘早期发生具有重要作用。实验证明,先兆子痫的胎盘中 ephrin-B2 mRNA 显著下调^[5]。对于其他的 miRNA 的研究发现,胎盘中 miRNA-429 和 miRNA-27a 分别通过对血管紧张素转化酶-2 和-1 的 mRNA 的调节,实现对产妇产缺缺血压的影响^[21]。Ishibashi 等^[13]认为,先兆子痫的发病机制可能与

miRNA-210 和 miRNA-518c 对羟基类固醇(17- β)脱氢酶 1(一种胎盘中主要的类固醇产生酶)的负性调节有关。Lee 等^[12]认为间质铁沉积(滋养细胞株中的铁硫簇支架同系物(ISCU)是 miRNA-210 的目的基因)是早产、子痫和胎儿生长受限的新机制。

此外,miRNA 与妊娠有毒物质接触的研究也开始受到重视,特别是对 miRNA-146a 的研究。已有的研究发现,塑料中的双酚 a 对胎盘中 miRNA-146a 具有抑制作用^[22];香烟被证实对 miRNA-16、-21、-146a 有着负性调节影响^[6]。如前文所述,胎盘中 miRNA-16 和 miRNA-21 的降低将导致胎儿生长发育受限;而 miRNA-146a 的下调将导致其靶蛋白 TRAF6^[23]的过表达,TRAF6 是 NF- κ B 信号通路的重要信号分子^[24]也是 TLR4 通路中的重要炎症介质,TLR4 介导的炎症反应与早产密切相关^[25],有趣的是 NF- κ B 信号却对胎盘细胞则有抗凋亡和细胞保护作用,这种双向作用的意义还有待揭示。另一项研究^[8]发现孕期暴露于全氟辛烷磺酸(一种常见于皮革制品中的持久性环境污染物)的胎鼠,娩出后其大脑组织中,与神经发育和突触相关的 miRNA-466b、-672、-297 和其他 24 种 miRNA 显著减少,但 miRNA 对神经发育的这种影响似乎不是通过影响突触相关的 miRNA 和蛋白实现的,可能存在其他调节途径,其具体机制尚不清楚。

3 miRNA 的临床应用前景

miRNA 在体内广泛分布,在体液中至少存在于 12 种体液样本中,并有不同的特定表达^[26],如:尿液和胎盘中就有特定的 miRNA 表达形式。而血浆 miRNAs 由于取样方便、安全,临床应用前景大,而受到研究重视。例如,血清中与心脏发生相关的特定 miRNAs 在诊断先天性心脏病时,相对于传统的人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)和妊娠血浆相关蛋白 A(PAPP-A)等生物指标有着更好的特异性^[27]。某些血清中的妊娠相关 miRNAs,如 miRNA-323-3p,能增加 hCG、黄体酮等指标对异位妊娠的准确度^[28]。

基因诊断的优势以及 miRNA 在体内广泛分布,使得母体血浆中的胎盘相关 miRNA 成为诊断妊娠相关疾病的具有潜力的指标,有望作为诊断妊娠、妊娠并发症:如先兆子痫、胎儿生长受限^[15]、先天性心脏病^[27]、异位妊娠^[28]及孕期有毒物质接触^[6,22]的新的生物学标记,以及产前诊断及预后判断的新指标。

近年来高通量的基因筛选方法的普及,大大地促进了 miRNA 与妊娠相关领域的研究取得进展。但众多研究者在相同的研究方法下,取得的结果却存在很多不一致,其原因可能与 miRNA 在妊娠不同时期的动态变化、地区间差异、样本的选定标准和取材方法不同有关,必须谨慎分析这些结果。某些 miRNA 已被证实具有临床诊断价值和疾病相关性,但离临床诊断和治疗的目标还有一定距离,miRNA 与妊娠相关疾病的机制研究方面也还不够系统。中国在这一研究领域起步早,研究成果多。但未来的研究,无论在深入机制探讨,还是妊娠相关疾病的全面铺开筛选方面,还有很多工作要做。

参考文献:

- [1] Chiu RW, Lo YM. Pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma: a channel for fetal-maternal communication[J]. Clin Chem, 2010, 56(11): 1656-1657.
- [2] Li H, Guo L, Wu Q, et al. A comprehensive survey of maternal plasma miRNAs expression profiles using high-

- throughput sequencing[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(5-6):568-576.
- [3] Shen XH, Han YJ, Cui XS, et al. Ago2 and GW182 expression in mouse preimplantation embryos; a link between microRNA biogenesis and GW182 protein synthesis [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2010, 22(4):634-643.
- [4] Li R, Qiao J, Wang L, et al. MicroRNA array and microarray evaluation of endometrial receptivity in patients with high serum progesterone levels on the day of hCG administration[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(1):29.
- [5] Wang W, Feng L, Zhang H, et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(6):1051-1059.
- [6] Maccani MA, Avissar-Whiting M, Banister CE, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy is associated with downregulation of miRNA-16, miRNA-21, and miRNA-146a in the placenta[J]. *Epigenetics*, 2010, 5(7):583-589.
- [7] Gu H, Li H, Zhang L, et al. Diagnostic role of microRNA expression profile in the serum of pregnant women with fetuses with neural tube defects[J]. *J Neurochem*, 2012, 122(3):641-649.
- [8] Wang F, Liu W, Ma J, et al. Prenatal and neonatal exposure to perfluorooctane sulfonic acid results in changes in miRNA expression profiles and synapse associated proteins in developing rat brains [J]. *Environ Sci Technol*, 2012, 46(12):6822-6829.
- [9] Mayor-Lynn K, Toloubeydokhti T, Cruz AC, et al. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor[J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(1):46-56.
- [10] Williams KC, Renthal NE, Condon JC, et al. MicroRNA-200a serves a key role in the decline of progesterone receptor function leading to term and preterm labor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(19):7529-7534.
- [11] Hromadnikova I, Kotlabova K, Doucha J, et al. Absolute and relative quantification of placenta-specific microRNAs in maternal circulation with placental insufficiency-related complications[J]. *J Mol Diagn*, 2012, 14(2):160-167.
- [12] Lee DC, Romero R, Kim JS, et al. miRNA-210 targets iron-sulfur cluster scaffold homologue in human trophoblast cell lines; siderosis of interstitial trophoblasts as a novel pathology of preterm preeclampsia and small-for-gestational-age pregnancies [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(2):590-602.
- [13] Ishibashi O, Ohkuchi A, Ali MM, et al. Hydroxysteroid (17- β) dehydrogenase 1 is dysregulated by miRNA-210 and miRNA-518c that are aberrantly expressed in pre-eclamptic placentas; a novel marker for predicting preeclampsia[J]. *Hypertension*, 2012, 59(2):265-273.
- [14] Enquobahrie DA, Abetew DF, Sorensen TK, et al. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204(2):178.
- [15] Mouillet JF, Chu T, Hubel CA, et al. The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction [J]. *Placenta*, 2010, 31(9):781-784.
- [16] Huang X, Ding L, Bennewith KL, et al. Hypoxia-inducible miRNA-210 regulates normoxic gene expression involved in tumor initiation [J]. *Mol Cell*, 2009, 35(6):856-867.
- [17] Zhang Z, Sun H, Dai H, et al. MicroRNA miRNA-210 modulates cellular response to hypoxia through the MYC antagonist MNT [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(17):2756-2768.
- [18] Dunwoodie SL. The role of hypoxia in development of the Mammalian embryo [J]. *Dev Cell*, 17(6):755-773.
- [19] Cheng W, Liu T, Jiang F, et al. MicroRNA-155 regulates angiotensin II type 1 receptor expression in umbilical vein endothelial cells from severely pre-eclamptic pregnant women [J]. *Int J Mol Med*, 2011, 27(3):393-395.
- [20] Zhang Y, Diao Z, Su L, et al. MicroRNA-155 contributes to preeclampsia by down-regulating CYR61 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(5):466.
- [21] Goyal R, Lister R, Leitzke A, et al. Antenatal maternal hypoxic stress; adaptations of the placental renin-angiotensin system in the mouse [J]. *Placenta*, 2011, 32(2):134-139.
- [22] Avissar-Whiting M, Veiga KR, Uhl KM, et al. Bisphenol A exposure leads to specific microRNA alterations in placental cells [J]. *Reprod Toxicol*, 2010, 29(4):401-406.
- [23] Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, et al. NF kappaB-dependent induction of microRNA miRNA-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(33):12481-12486.
- [24] Qian Y, Commane M, Ninomiya-Tsuji J, et al. IRAK-mediated translocation of TRAF6 and TAB2 in the interleukin-1-induced activation of NF kappaB [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276:41661-41667.
- [25] Li L, Kang J, Lei W. Role of Toll-like receptor 4 in inflammation-induced preterm delivery [J]. *Mol Hum Reprod*, 2010, 16(4):267-272.
- [26] Weber JA, Baxter DH, Zhang S, et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids [J]. *Clinical Chemistry*, 2010, 56(11):1733-1741.
- [27] Yu Z, Han S, Hu P, et al. Potential role of maternal serum microRNAs as a biomarker for fetal congenital heart defects [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(3):424-426.
- [28] Zhao Z, Zhao Q, Warrick J, et al. Circulating miRNA-323-3p as a biomarker of ectopic pregnancy [J]. *Clin Chem*, 2012, 58(5):896-905.