

PLAC与胎盘源性妊娠疾病关系的研究进展

李连春¹ 朱真仪¹ 杨好¹ 杨永康^{2*} 李勤^{2*}

(¹陕西中医药大学第二临床医学院, 咸阳 712046; ²陕西中医药大学第二附属医院, 咸阳 712000)

摘要 胎盘特异性家族蛋白(placenta-specific family protein, PLAC)是一类胎盘特异性表达的蛋白, 主要通过调控胎盘的形成、胚胎的植入、滋养细胞和胚胎干细胞的功能, 促进胎盘和胎儿的生长发育, 确保妊娠的顺利进展。近年来, 越来越多的关于PLAC在胎盘源性妊娠疾病中的表达变化备受关注, 与健康孕妇之间存在显著差异, 相关蛋白和基因表达异常可能与胎盘功能障碍和疾病发生风险相关。该文探讨PLAC与胎盘源性妊娠疾病关系和作用机制, 其可能成为妊娠疾病的潜在生物标志物, 有望用于疾病的诊断和预防。

关键词 胎盘特异性蛋白; 胎盘发育; 滋养细胞; 胎盘源性妊娠疾病

Advances in the Relationship between PLAC and Placenta-Mediated Pregnancy Disorders

LI Lianchun¹, ZHU Zhenyi¹, YANG Hao¹, YANG Yongkang^{2*}, LI Qin^{2*}

(¹Second Clinical Medical College, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

²The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

Abstract PLAC (placenta-specific family protein) is a class of placenta-specific expressed protein that promote placental and fetal growth and development, and ensure the smooth progression of pregnancy by regulating placental formation, embryo implantation, and the function of trophoblast and embryonic stem cells. In recent years, more and more attention has been paid to the changes in expression of PLAC family protein in placenta-mediated pregnancy disorders, with significant differences between them and healthy pregnant women, and abnormalities in the expression of related proteins and genes that may be associated with the risk of placental dysfunction and disease development. It is important to explore the relationship and mechanism of action of PLAC family protein with placenta-mediated pregnancy disorders, and they may be potential biomarkers for pregnancy disorders, which are expected to be used for diagnosis and prevention of diseases.

Keywords placenta-specific family protein; placental development; trophoblast; placenta-mediated pregnancy disorders

胎盘源性妊娠疾病是由孕早期胎盘发育异常诱发的一系列疾病, 主要包括流产、胎儿生长受限、子痫前期等, 其病理生理学机制复杂, 可导致不良的妊娠结局, 且影响母儿远期健康^[1-2]。胎盘中滋养细胞的

侵袭能力不足和子宫螺旋动脉重铸障碍是疾病发病的重要环节^[3]。在妊娠期间胎盘的结构和功能会发生一系列变化, 以满足对胎儿生长的需要, 这些变化受到胎盘调节基因和管家基因的严格调控, 其中胎盘

收稿日期: 2024-07-16

接受日期: 2024-10-17

咸阳市重点研发计划(批准号: L2023-ZDYF-SF-050)和陕西中医药大学研究生创新实践能力提升项目(批准号: CXSJ202328)资助的课题

*通信作者。Tel: 13309109800, E-mail: yongkangyang2015@163.com; liqin9800@163.com

Received: July 16, 2024

Accepted: October 17, 2024

This work was supported by the Key Research and Development Program of Xianyang City (Grant No.L2023-ZDYF-SF-050) and the Project for Improving the Innovative and Practical Abilities of Postgraduates at Shaanxi University of Chinese Medicine (Grant No.CXSJ202328)

*Corresponding authors. Tel: +86-13309109800, E-mail: yongkangyang2015@163.com; liqin9800@163.com

调节基因包括胎盘生长因子、胎盘特异性蛋白基因(placenta-specific genes, *PLACs*)、胰岛素样因子等^[4]。这些胎盘调节基因的异常表达与胎盘结构和功能失调有关,可能导致妊娠并发症和胎儿死亡^[4]。

许多胎盘特异性基因包括 *TPBP*、*syncytin*、*GCM1*等,是调控滋养细胞形态结构和侵袭、迁移、合胞化等功能的关键分子,除了这些在胎盘形成中功能相对明确的基因外,一系列被称为胎盘特异性蛋白(placenta-specific family protein, *PLACs*)的基因,如 *PLAC1*、*PLAC8*等,也在胎盘组织中丰富表达,与滋养细胞的发育和功能具有紧密联系,其功能有待进一步研究^[5-6]。越来越多研究发现胎盘特异性家族蛋白在胎盘源性妊娠疾病中的表达与健康孕妇之间存在显著差异^[7-8],因此,对胎盘特异性家族蛋白的研究有助于深入了解胎盘源性妊娠疾病的发病机制,为疾病的预防和治疗提供新的思路和方法。

1 胎盘特异性家族蛋白的概述

1.1 胎盘特异性家族蛋白的概念

胎盘特异性家族蛋白基因(placenta-specific family protein, *PLAC*),包含 *PLAC1*、*PLAC11*、*PLAC2*、*PLAC3*、*PLAC4*、*PLAC8*、*PLAC9a*、*PLAC9b*、*PLAC11*等成员,是胎盘 cDNA 文库中富集的一系列

基因,在胎盘组织中特异性表达一些蛋白质,参与胎盘的形成和生长发育,调控滋养细胞的功能,这类蛋白质最初被发现在胎盘中丰富表达,但它们在基因结构和功能上存在差异^[5,9]。特别是 *PLAC1*、*PLAC8*、*PLAC9*,通过胎盘基因富集发现这三种基因在胎盘中丰富表达,其在妊娠中期胎盘中的表达量是胚胎的10倍以上^[10]。

1.2 胎盘特异性家族蛋白的分型及功能

1.2.1 *PLAC1*的结构、受体、信号通路和调节机制
人类编码 *PLAC1* 基因位于染色体Xq26.3区域,包含6个外显子,其中最后1个外显子编码蛋白质^[11-12]。人类 *PLAC1* 蛋白质由212个氨基酸组成,预测其为一种II型膜蛋白,包含3个保守的功能域:信号肽、跨膜域和ZP结构域(该域与精子受体的N-端亚结构域具有同源性),结构如图1所示^[12-13]。

PLAC1 基因表达调控机制复杂,有两个启动子, *P1* 和 *P2*, 分别控制不同的转录本,这些转录本包括不同的外显子组合,并且有着多种不同的分子量,提示该蛋白可能存在不同的异构体^[12]。 *P2* 启动子负责胎盘组织绝大多数信息传递,而 *P1* 启动子负责肿瘤和胎儿组织中绝大多数信息传递^[14-15]。(1) 在人类和小鼠中, *P1* 和 *P2* 启动子均由RXR α 和LXR β 联合激活^[12,14]; (2) 转录因子CCAAT/C/EBP β -2和Sp1可

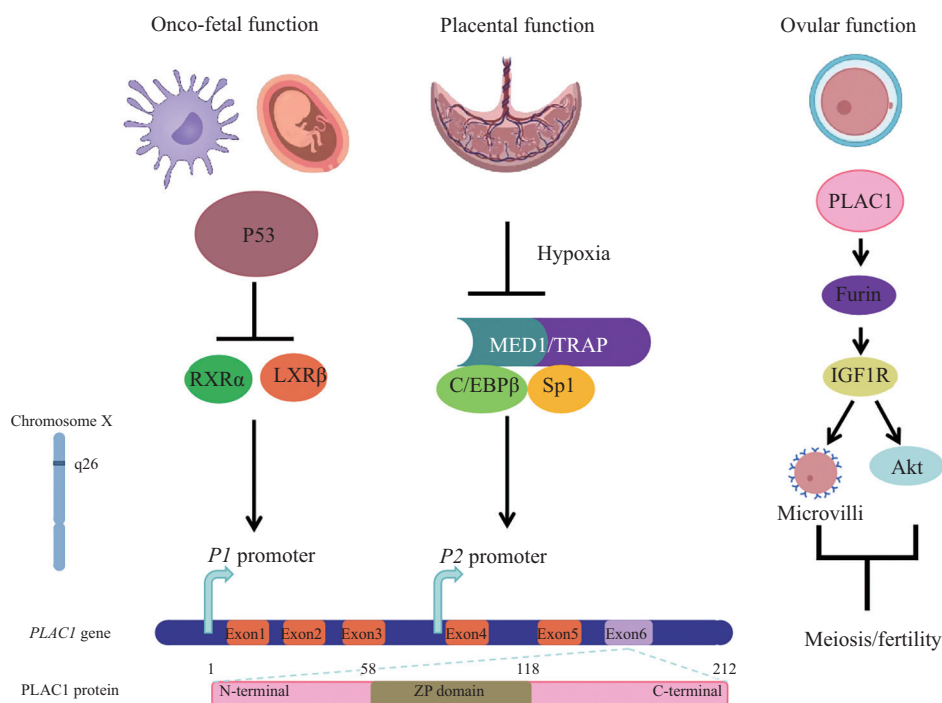


图1 *PLAC1*的结构、信号通路及调节机制(根据参考文献[9,15]修改)

Fig.1 The structure, signaling pathway and regulatory mechanism of *PLAC1* (modified from references [9,15])

促进肿瘤细胞系中P2启动子的激活^[12]。DEVOR等^[15]研究发现缺氧条件可驱动PLAC1表达下调,并且通过MED1/TRAP介导转录共激活复合物发挥作用(图1);(3)生长因子也可调节PLAC1的表达,研究发现,KGF作为一种与滋养细胞分化相关的多肽生长因子,可通过MAP激酶和PI-3激酶依赖性信号通路,介导BeWo绒毛膜癌细胞中的PLAC1 mRNA的表达水平升高,并且这种作用被另一种在滋养细胞分化中起重要作用的EGF所增强^[16-17]。

1.2.2 PLAC8的结构、受体、信号通路和调节机制
PLAC8, 又称ONZIN、C-15, 分子量大小为12.5 kDa, 从两栖动物到人类都高度保守, 最初通过微阵列分析在小鼠胎盘中被识别^[10,18]。人类PLAC8位于染色体4q21上, 包含5个外显子, 编码的多肽由115个氨基酸组成, 有1个富含半胱氨酸的结构域, 没有信号肽, 包含分子内二硫键, 该结构是其与基底物结合的特殊位点, 结构如图2所示^[10], 其参与多种生物学过程, 包括细胞凋亡、增殖、肿瘤发生和免疫反应^[19-20]。

PLAC8中半胱氨酸结构域的前11个氨基酸对于其与Mdm2和Akt1结合是必需的, 并调节Mdm2和Akt1的活性^[19]。PLAC8可通过促进Mdm2和Akt1的激活, 进而抑制p53, 来抑制成纤维细胞的凋亡, Akt1/Mdm2/p53途径在细胞凋亡中起着重要作用^[19,21]。此外, PLAC8也是棕色脂肪分化和体温调节的关键上游调节因子, PLAC8中半胱氨酸结构域帮助其结合到C/EBP β 启动子并诱导其转录, 来调节棕色脂肪细胞的形态和产热能力, 详见图2^[22]。

研究发现, PLAC8的表达受到氧张力调控, 在侵袭性绒毛外滋养层细胞(invasive extravillous trophoblast, iEVT)分化期间, 低氧条件能诱导PLAC8表达水平升高, 低氧条件增加缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF1 α)的表达量, 并激活PLAC8的表达, 且使用HIF α 抑制剂可抑制PLAC8在低氧条件下的表达^[23]。与对照组相比, 经过缺氧处理的滋养细胞系HTR8/SVneo细胞中PLAC8和ALKBH5的表达水平升高, 且PLAC8水平降低^[24]。其中ALKBH5能够与PLAC8 mRNA相互作用, 降低PLAC8 mRNA的m6A甲基化水平, 正向调节PLAC8的表达, 并且其抑制PLAC8 mRNA的降解, 促进PLAC8的表达^[24]。

1.2.3 PLAC1在母胎界面的定位、表达
PLAC1主要在胎盘中表达, 但在卵母细胞、睾丸和多种肿瘤组织中也有发现PLAC1的表达^[9,12]。在胎盘中PLAC1的表达仅限于滋养细胞来源的细胞^[17,25], 在妊娠期间(8~41周)其主要定位于合体滋养层, 同时也存在于细胞滋养层、绒毛外滋养细胞中^[5,17], 亚细胞定位发现PLAC1在合体滋养细胞的微绒毛刷状边缘膜上的表达最为强烈^[26]。在小鼠中, PLAC1在8.5天和9.5天的外胎盘锥中表达, 随后表达于胎盘海绵滋养层和迷路层, 直到13.5天, 其表达水平下降, 并且在胎儿和母体蜕膜也有不同程度的表达^[27]。

多项研究表明, 母体血清中能检测到PLAC1 mRNA的表达, 最早在妊娠8周就可以检测到^[28], 妊娠22~40周, 稳定表达, 但分娩结束, 外周血中PLAC1 mRNA迅速被清除, 提示胎盘是母体血浆中mRNA

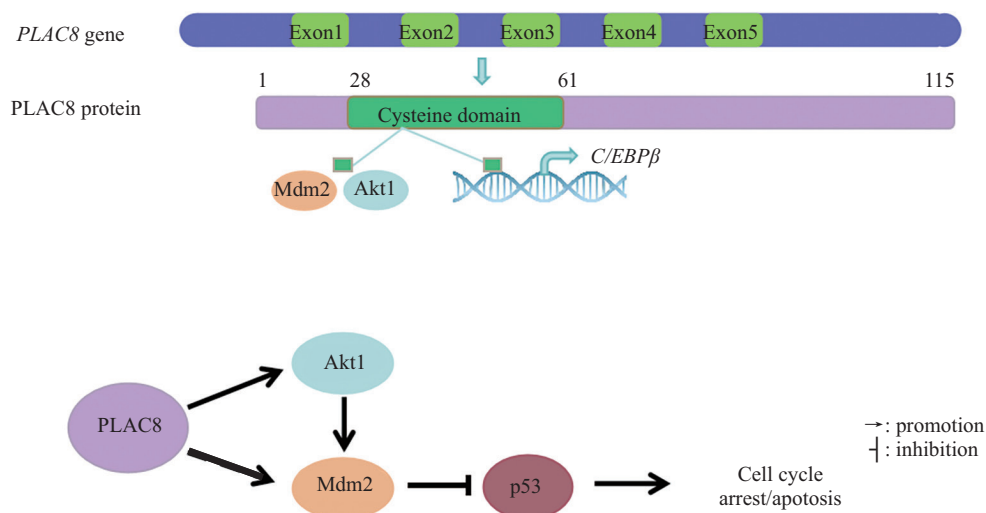


图2 PLAC8的结构、信号通路及调节机制(根据参考文献[19,21]修改)

Fig.2 The structure, signaling pathway and regulatory mechanism of PLAC8 (modified from references [19,21])

的起源^[29-30]。*PLAC1* mRNA在妊娠期间滋养细胞层表达也具有特异性,研究发现其在胎盘绒毛的合体滋养层中大量表达,在滋养层柱和绒毛外滋养层中少量表达^[31]。

1.2.4 PLAC8在母胎界面的定位、表达 PLAC8在胎盘中的表达水平最为显著,在卵母细胞、胚胎、脾、肺、胰腺和白细胞中均发现有一定表达^[10,18],并且其在多种肿瘤细胞中也有较高水平表达^[19]。研究发现在小鼠胎盘7.5天时就能检测到PLAC8的明显信号,随后持续存在,而在胚胎中信号则相对较弱,在12.5天时才有所显现,且在小鼠妊娠中期,PLAC8在胎盘中的表达量是胎儿中的10倍^[10]。PLAC8在不同妊娠阶段具有特定的表达模式,小鼠胎盘的PLAC8在6.5~8.5天定位于滋养层巨细胞,在10.5~18.5天定位于海绵滋养层^[10];对于人类不同孕周的胎盘绒毛组织研究发现,PLAC8主要在滋养细胞柱和间质绒毛外滋养细胞中高表达,而在细胞滋养细胞、合体滋养细胞、血管内绒毛外滋养细胞和母体蜕膜中无表达^[23]。

PLAC8在免疫细胞和免疫组织中高度表达^[4]。与健康对照组相比,患有上升性和诺卡菌样胎膜炎的马胎盘的绒毛膜尿囊中PLAC8表达水平升高,且免疫组化显示,PLAC8主要定位于绒毛上皮和免疫细胞;除胎盘组织外,LPS诱导的早产小鼠模型的子宫肌层组织中PLAC8表达水平也上升^[4]。提示PLAC8参与了免疫反应过程,但其在胎盘组织中参与免疫调节的具体机制还缺乏相关研究。

1.2.5 其他PLAC家族的结构和表达 PLAC3是一种金属蛋白酶,由合体滋养细胞和绒毛外滋养细胞表达,促进绒毛外滋养细胞的侵袭,其可裂解胰岛素样生长因子结合蛋白5和胰岛素样生长因子之间形成的复合物,增加胎盘组织中胰岛素样生长因子的含量,从而促进胎盘的发育^[32-33]。PLAC4在妊娠中的作用研究较少,其由150个氨基酸组成,没有与之特定生物功能相关的明显蛋白质结构域,在胎盘中表达丰富,定位于合体滋养层,并随着滋养细胞融合而增加^[34-35],被提议作为唐氏综合征的潜在生物标志物^[36]。编码PLAC9蛋白的基因位于人染色体10q22.3,包含4个外显子和3个内含子,PLAC9是由97个氨基酸组成的外分泌蛋白,在4至7周时几乎没有胚胎表达,但在8至9周时表达出现上调,与胚胎生长和器官发育阶段一致,其在人类胚胎中的表达模

式暗示其在胚胎发育中的作用^[37]。

PLAC1在所有滋养细胞中强烈表达^[17,25],PLAC8在植入前胚胎的外胚层以及发育后的滋养层巨细胞和海绵滋养层大量表达,而PLAC9虽然在胎盘中高度丰富,但表达能力较弱^[10],且对于PLAC3、PLAC4在妊娠作用中的研究较少。因此以PLAC1和PLAC8为代表阐述胎盘特异性家族蛋白在妊娠中的作用机制,也期待未来更多的研究以深入了解胎盘特异性家族蛋白具体作用机制。

2 胎盘特异性家族蛋白在正常妊娠中的作用

2.1 促进胎盘的发育形成

胎盘特异性家族蛋白对正常胎盘的发育至关重要。研究发现,小鼠X染色体(包含*PLAC1*基因定位区域)的大量缺失会导致胎盘生长异常、胎儿生长迟缓和新生儿死亡^[38]。研究指出胎盘发育以及种间杂交胎盘发育不良(interspecific hybrid placental dysplasia, Ihpd)表型与PLAC1在胎盘表达水平异常有关,差异基因分析显示,与正常发育胎盘相比,Ihpd相关的增生性胎盘中PLAC1表达水平降低,相反,通过核移植产生的小鼠增生性胎盘中PLAC1表达水平升高^[8]。PLAC1参与调节胎盘的形成,其表达异常可能导致胎盘的结构和功能异常,动物实验表明,敲除小鼠*PLAC1*,将引起胎盘肥大和胎儿生长发育受限,扩张的交接区侵入迷路层,且邻近的母体血窦扩张,影响了胎盘的结构和功能,另外PLAC1表达水平降低还会引起小鼠致命的脑积水^[8,39]。通过慢病毒载体介导的转基因表达补充囊胚中PLAC1的含量,可改善胎儿的体重和母体血窦形态学损伤,但胎盘增生依然存在,扩张的交接区侵入迷路层;且将PLAC1转导到野生型胎盘中将导致胎盘增生,并没有累及交界区形态学改变^[40]。

2.2 调节滋养细胞的增殖、侵袭和迁移

对胎盘组织进行亚细胞分离,发现PLAC1主要定位于合体滋养细胞的质膜上,并与顶端微绒毛膜表面相关联,免疫荧光发现PLAC1与合体滋养细胞微绒毛基部的丝状肌动蛋白存在共定位^[26]。另外其与ZP3之间存在约30%的同源序列,推测其可能是调节和连接滋养细胞内外环境的分子受体,改变细胞的形态、运动性和可塑性^[12,41]。通过比较侵袭性和非侵袭性滋养细胞的cDNA减法文库,发现*PLAC1*是

与滋养细胞侵袭相关的基因之一^[12]。SUN等^[7]使用siRNA-*PLAC1*转染JEG-3和JAR细胞系,发现下调滋养细胞中*PLAC1*的表达,可有效抑制滋养细胞的增殖、迁移和侵袭。在滋养细胞系HTR/SVneo和绒毛外植体培养模型中,敲低*PLAC1*表达抑制滋养细胞的增殖、侵袭和迁移,并缩短诱导的EVT从外植体的细胞滋养层柱向外生长的距离,且降低滋养细胞MMP9的分泌量^[5]。

*PLAC8*作为EVT的特异性标志物,具有促进滋养细胞侵袭的功能^[23,42]。敲低*PLAC8*的表达,可显著降低HTR8/SVneo细胞和原代滋养细胞的侵袭和迁移能力,且降低MMP-2和MMP-9的分泌水平^[23-24]。过表达*PLAC8*,可促进滋养细胞的迁移和侵袭,并增加MMP-2和MMP-9的分泌水平^[24]。免疫荧光发现,*PLAC8*在原代滋养细胞中主要分布在细胞质中,定位于滋养细胞前沿,呈点样信号沿着肌动蛋白丝排列,并且*PLAC8*可增强GTP酶Cdc42和Rac1的活性进一步促进细胞前缘的丝足和片足样结构形成,以此促进滋养细胞侵袭和迁移^[23]。*PLAC8*可促进人滋养细胞的自噬流,通过促进自噬来增强滋养细胞活性,并促进其增殖^[42]。在该过程中*PLAC8*可促进自噬相关基因的表达和p53降解,*PLAC8*过表达可增加S期细胞数量,*PLAC8*可能参与滋养细胞的细胞周期进程,导致细胞活力增强^[42]。

2.3 调节滋养细胞的合胞化和分化

CHANG等^[43]研究发现*PLAC1*主要在人类绒毛合体滋养层中表达,随着滋养细胞合胞化*PLAC1*的转录水平显著增加近600倍,且敲低*PLAC1*的表达,显著减弱足月原代细胞滋养细胞的合胞化,这一结果通过细胞融合指数和相应标志物的表达模式得到了证实,提示*PLAC1*在人类滋养细胞合胞化过程中起着促进作用。*PLAC1*受多肽生长因子的正向调节,在滋养细胞合胞化过程中KGF可促进滋养细胞中*PLAC1*的表达上调,且使用酶抑制剂发现该过程与MAP激酶和PI-3激酶依赖性信号通路有关^[17]。与之类似,对健康足月胎盘免疫组化发现,*PLAC4*定位于胎盘的合体滋养层,且对BeWo细胞使用毛喉素诱导合胞化处理发现,*PLAC4*的mRNA和蛋白质表达水平显著升高,表明*PLAC4*参与滋养细胞的合胞化过程^[34]。

*PLAC1*仅由滋养细胞系表达,对妊娠不同发育阶段的小鼠胎盘连续病理切片发现,*PLAC1*在原代

滋养层巨细胞中几乎不表达,但在次级滋养层巨细胞和糖原滋养细胞中丰富表达,随着滋养细胞的分化进程其蛋白的表达含量显著升高,在小鼠胎盘中滋养细胞分化6天后*PLAC1*水平增加500倍以上^[27]。*PLAC8*同样具有调节滋养细胞的分化的功能,其能调节CTB分化成iEVT,在原代CTB中*PLAC8*几乎不存在,随着CTB分化成iEVT,*PLAC8*表达水平逐渐增高,敲除*PLAC8*的表达后,iEVT分化被明显抑制^[23]。

2.4 调控胚胎植入和胎儿生长发育

*PLAC8*在胚胎植入过程中发挥独特作用,其在胚胎发育的过程中呈动态分布,并以一种植入依赖性的方式进行调节^[4]。LI等^[18]通过对人卵母细胞研究发现,敲低胚胎中*PLAC8*的表达,将导致早期胚胎的卵裂率下降,同时发现人类卵母细胞和植入前胚胎表达的*PLAC8*主要分布在细胞质,并向细胞中心含量降低,植入后*PLAC8*在细胞核含量显著升高,且*PLAC8* mRNA在桑葚胚和囊胚中表达,而在较早阶段未被发现,*PLAC8*在胚胎早期阶段表达水平很低,直到囊胚阶段才显著增加,提示*PLAC8*参与了胚胎植入过程的调节。

在评估牛胚胎质量时,*PLAC8*被作为预测妊娠结果的生物标志物,对于体内和体外发育的牛胚胎研究发现,*PLAC8*在能够发育成小牛的胚胎中高度表达,体外牛胚胎移植发现,成功分娩小牛组中*PLAC8*基因含量高达吸收胚胎组的26倍;与未妊娠的牛相比,*PLAC8*在妊娠母牛子宫内膜中表达上调;与发育失败的吸收囊胚相比,*PLAC8*在妊娠成功的牛囊胚中上调;在暴露于热应激的牛囊胚中,*PLAC8*的表达下调,其中热应激对胚胎发育有着负面影响,引起妊娠率降低^[44-45]。ABDOON等^[46]发现孤雌激活的牛胚胎中*PLAC8*的表达水平低于正常受精胚胎,表现为发育速度更为迟缓,推测*PLAC8*可能促进牛胚胎的发育成熟。同样对人类卵细胞研究发现,在胚胎植入失败或呈收缩状态的胚胎中*PLAC8*含量减少甚至无表达^[18]。敲低人胚胎干细胞(human embryonic stem cell, hESC)中*PLAC8*表达,降低hESC增殖相关蛋白CCND1、PCNA的表达水平,可抑制hESC细胞的增殖并促进凋亡^[47]。

与此类似,研究发现胎儿中存在*PLAC1*的表达^[8,27],最初研究人员发现小鼠HPRT基因座周围200~700 Kb的染色体缺失,即*PLAC1*基因的位置,导致胎儿生长迟缓和早期死亡^[27]。研究显示*PLAC1*基

因存在父本印记现象,即父本遗传的 *PLAC1* 基因在胎盘和胚胎中部分失活,且与性别相关,表现为雄性胚胎中 *PLAC1* 表达水平降低,而敲除 *PLAC1*, 雄性小鼠存活但生存能力降低^[12]。

3 胎盘特异性家族蛋白在胎盘源性妊娠疾病中的表达改变

3.1 胎盘特异性家族蛋白与自然流产

在自然状态下发生的流产为自然流产,在临床中妊娠孕妇发生自然流产的概率为15%^[48]。在整个妊娠期间,母体血液中可检测到 *PLAC1* mRNA, 研究显示先兆流产具有阴道出血症状(孕期<10周)孕妇全血中 *PLAC1* mRNA水平较低,低水平 *PLAC1* 可能导致胎盘发育延迟或异常^[49]。YILMAZ等^[50]研究发现,与生育力正常的对照组相比,复发性流产和体外胚胎移植反复失败患者血清中 *PLAC1* 水平升高,且相关性分析显示血清 *PLAC1* 水平与流产率呈正相关,与活产率呈负相关。

3.2 胎盘特异性家族蛋白与不孕症

研究发现 *PLAC1* 对卵母细胞减数分裂和受精也具有重要作用。在卵母细胞膜区域, *PLAC1* 激活弗林蛋白酶或胰岛素样生长因子-1R以帮助维持微绒毛的结构,敲低 *PLAC1* 的表达引起皮质微绒毛异常分布,干扰小鼠卵母细胞的受精过程和胚胎的着床(图1),同时敲低 *PLAC1* 的表达显著降低 AKT 磷酸化水平和细胞周期蛋白 B11 的水平,抑制卵母细胞减数分裂进程,最终导致成熟卵母细胞数量减少、无排卵和不孕^[9]。

研究发现 *PLAC1* 具有免疫原性,在健康人群中检测到 *PLAC1* 抗体,且观察到免疫反应仅限于女性,表明她们可能在怀孕期间接触过 *PLAC1* 抗原,抗 *PLAC1* 抗体的存在可能与不孕症或复发性流产有关^[12,38]。MATTEO等^[51]一项病例对照研究发现,与正常妊娠孕妇相比,反复胚胎移植失败的患者血清中抗 *PLAC1* 抗体水平增高,如果将 *PLAC1* 抗体作为不孕和不明原因反复胚胎移植失败的生物学检测指标,将显著提高不孕夫妇的诊断效果。

3.3 胎盘特异性家族蛋白与子痫前期

许多科学家认为子痫前期是一种胎盘源性疾病,其根本原因在于滋养细胞的功能障碍和螺旋动脉重塑不充分^[24,30],无法提供充足的血液供应,导致机体慢性和长期缺氧,增加胎儿宫内生长受限和死

产的风险^[52-53]。众多研究发现,子痫前期患者外周血浆中 *PLAC1* mRNA水平显著升高^[54-55]。检测轻度、重度子痫前期和HELLP综合征基因表达水平,发现这些 mRNA水平随着疾病严重程度而上升^[54]。对早发型和晚发型子痫前期研究发现,早发型 *PLAC1* mRNA 中位数高于晚发型5.5倍($P<0.01$)^[52]。ZANELLO等^[55]基于孕妇病史、特征、平均动脉压和孕早期 *PLAC1* mRNA水平,用以预测晚发型子痫前期,研究发现结合这些因素可以提高筛查的检测率,其中 *PLAC1* mRNA水平的加入显著提高了筛查的准确性,表明孕期结合孕妇因素和 *PLAC1* 水平的筛查有助于疾病的早期预测。

与之类似,研究发现子痫前期患者全血和胎盘中 *PLAC3*、*PLAC4* mRNA水平升高,且 *PLAC3* 升高水平在全血比胎盘中更为明显^[32,34]。将 BoWo 细胞和原代胎盘组织暴露于缺氧条件, *PLAC4* 的 mRNA和蛋白质表达无明显变化,表明缺氧可能不是患者胎盘中 *PLAC4* 上调的机制^[34]。同样在患者胎盘中 *PLAC8* 的 mRNA和蛋白质水平均升高^[23,56]。ZHANG^[24]等研究发现,子痫前期或滋养细胞损伤模型中 *PLAC8* 和 *ALKBH5* 的表达水平显著升高,其中 *PLAC8* m6A水平降低。 *ALKBH5* 是一种 m6A 去甲基酶,可调节 mRNA 的降解,过表达 *ALKBH5* 发现可促进 *PLAC8* 的表达,同时降低其 m6A 甲基化水平,提示 *PLAC8* 的低 m6A 的修饰可能参与疾病的发生发展^[24]。

研究发现患者胎盘中 *PLAC1* 表达水平减少与母体血浆中 *PLAC1* mRNA水平增加之间存在差异^[15,57]。子痫前期患者胎盘中 *PLAC1* 水平降低,低氧条件会降低滋养细胞中 *PLAC1* 的表达水平,且沉默滋养细胞中 *PLAC1* 的表达,抑制细胞的增殖、迁移和侵袭,并增加细胞凋亡,提示 *PLAC1* 可能参与疾病的发生机制^[57]。进一步将子痫前期患者胎盘与足月分娩胎盘比较,发现 *PLAC1* mRNA含量显著降低,其中与启动子 *P1* 相比,启动子 *P2* 的 *PLAC1* mRNA 的相对表达量降低更为明显,这表明子痫前期患者胎盘组织中总 *PLAC1* mRNA表达量绝大多数降低是由启动子 *P2* 转录水平减少引起的^[15]。

3.4 胎盘特异性家族蛋白与胎儿生长受限

胎盘功能障碍引起的胎儿生长受限是围产期发病和死亡的主要原因之一,占不明原因死产病例的50%,目前尚无有效的宫内治疗方法^[36]。研究发现 *PLAC1* 基因的表达与新生儿出生体重呈负相关^[6]。研

究发现胎儿生长受限患者胎盘组织中*PLAC1* mRNA表达水平升高^[58]。IBANOGLU等^[59]研究发现患者血清中*PLAC1*水平升高,*PLAC1*的受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)面积为0.708,当母体*PLAC1*水平超过7.41 ng/mL,整体诊断率为70%,提示*PLAC1*对疾病具有一定的诊断价值。与之类似,WHITEHEAD等^[35]通过RT-PCR检测发现*PLAC3*、*PLAC4*在胎儿生长受限孕妇血液和胎盘中表达水平均升高。

与基因表达不同,SUN等^[7]发现患者胎盘组织中*PLAC1*表达水平降低,且敲低*PLAC1*的表达,抑制滋养细胞的增殖和侵袭,经低氧处理后滋养细胞*PLAC*表达水平降低和细胞活力下降,过表达*PLAC1*可逆转滋养细胞活力并且抑制低氧条件下滋养细胞的凋亡,提示患者胎盘*PLAC1*的表达水平异常可能参与了疾病的发病机制。

4 总结与展望

总结胎盘特异性家族蛋白在母胎界面的表达和功能,其在正常妊娠进程中,主要参与调控胎盘的形、胚胎的植入、滋养细胞和胚胎干细胞的功能,促进胎盘和胎儿的生长发育,确保妊娠的顺利进展。

与正常妊娠孕妇相比,胎盘特异性家族蛋白表达在胎盘源性妊娠疾病中存在显著差异,如表1可见在不同妊娠疾病中胎盘特异性家族蛋白变化趋势不同,并且在患者血清和胎盘组织中相同蛋白表达水平也存在不同的变化趋势。在目前的研究中分析其可能通过抑制滋养细胞的增殖、迁移和侵袭以及增加细胞凋亡,导致胎盘发育异常,从而引发流产、子痫前期和胎儿生长受限等不良妊娠结局。患者体内胎盘特异性家族蛋白水平改变是疾病发生的原因,还是机体为顺应病理改变进行代偿性调节的结果还有待进一步验证。

母体循环中mRNA提供了便捷、无创产前诊断的工具^[53]。母体血液中游离的RNA来源于胎盘,可能由于疾病中受损的绒毛细胞泄漏引起,母体循环中mRNA可用于指示胎盘功能状态或疾病早期预测,从而对胎盘源性疾病生物标志物的发展提供新思路^[30,52]。

由于样本量有限、检测方法、伦理学限制,目前研究仍存在不足,且大多数研究来源于各种滋养细胞系和动物研究,并不能充分模拟胎盘特异性家族蛋白人体妊娠期间母胎界面复杂的调节过程。因此有待大规模的生物样本库和更多临床

表1 *PLAC*在胎盘源性妊娠疾病中的表达

Table 1 Expression of *PLAC* in placenta-mediated pregnancy disorders

蛋白类型 Protein type	表达变化 Expression	胎盘源性疾病 Diseases	参考文献 References
<i>PLAC1</i>	Blood: mRNA↓	Abortion	[49]
<i>PLAC1</i>	Blood: protein↑	Recurrent pregnancy loss & <i>in vitro</i> fertilisation failure	[50]
anti- <i>PLAC1</i> antibody	Antibody↑	Repeated unexplained implantation failure	[51]
<i>PLAC1</i>	Blood: mRNA↑ Placenta: mRNA↓	Preeclampsia	[30,52,54-55] [15,57]
<i>PLAC3</i>	Blood: mRNA↑ Placenta: mRNA↑	Preeclampsia	[32]
<i>PLAC4</i>	Blood: mRNA↑ Placenta: mRNA↑	Preeclampsia	[32,34]
<i>PLAC8</i>	Placenta: protein↑ mRNA↑	Preeclampsia	[23-24,56]
<i>PLAC1</i>	Placenta: mRNA↑ Blood: mRNA↑ Placenta: protein↓	Fetal growth restriction	[58] [59] [7]
<i>PLAC3</i>	Placenta: mRNA↑ Blood: mRNA↑	Fetal growth restriction	[35]
<i>PLAC4</i>	Placenta: mRNA↑ Blood: mRNA↑	Fetal growth restriction	[35]

队列研究来确定其生物标志物的作用,以便更可靠、有效地预测疾病。

参考文献 (References)

- [1] SKEITH L, BLONDON M, NÍ ÁINLE F. Understanding and preventing placenta-mediated pregnancy complications [J]. *Hamostaseologie*, 2020, 40(3): 356-63.
- [2] ZUR R L, KINGDOM J C, PARKS W T, et al. The placental basis of fetal growth restriction [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2020, 47(1): 81-98.
- [3] 曾婵娟, 张卫社, 裴琛琳. 内分泌性血管内皮生长因子与胎盘源性妊娠并发症[J]. *中华围产医学杂志*(ZENG C J, ZHANG W S, PEI C L. Endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor and placenta-mediated pregnancy complication [J]. *Chin J Perinat Med*), 2019, 22(10): 735-9.
- [4] EL-SHEIKH ALI H, SCOGGIN K, LINHARES BOAKARI Y, et al. Kinetics of placenta-specific 8 (PLAC8) in equine placenta during pregnancy and placentitis [J]. *Theriogenology*, 2021, 160: 81-9.
- [5] CHANG W L, YANG Q, ZHANG H, et al. Role of placenta-specific protein 1 in trophoblast invasion and migration [J]. *Reproduction*, 2014, 148(4): 343-52.
- [6] DEYSSENROTH M A, LI Q, LACASANA M, et al. Expression of placental regulatory genes is associated with fetal growth [J]. *J Perinat Med*, 2017, 45(7): 887-93.
- [7] SUN D, WU H, PING Z, et al. PLAC1 regulates the occurrence of fetal growth restriction by inhibiting the apoptosis of trophoblast cells [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2021, 51(2): 182-9.
- [8] JACKMAN S M, KONG X, FANT M E. Plac1 (placenta-specific 1) is essential for normal placental and embryonic development [J]. *Mol Reprod Dev*, 2012, 79(8): 564-72.
- [9] SHI L Y, MA Y, ZHU G Y, et al. Placenta-specific 1 regulates oocyte meiosis and fertilization through furin [J]. *FASEB J*, 2018, 32(10): 5483-94.
- [10] GALAVIZ-HERNANDEZ C, STAGG C, DE RIDDER G, et al. Plac8 and Plac9, novel placental-enriched genes identified through microarray analysis [J]. *Gene*, 2003, 309(2): 81-9.
- [11] MAHMOUDIAN J, NAZARI M, GHODS R, et al. Expression of human placenta-specific 1 (PLAC1) in CHO-K1 cells [J]. *Avicenna J Med Biotechnol*, 2020, 12(1): 24-31.
- [12] MAHMOUDIAN J, GHODS R, NAZARI M, et al. PLAC1: biology and potential application in cancer immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(7): 1039-58.
- [13] CONESE M, NAPOLITANO O, LASELVA O, et al. The oncogenic theory of preeclampsia: is amniotic mesenchymal stem cells-derived PLAC1 involved [J]? *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3612.
- [14] CHEN Y, MORADIN A, SCHLESSINGER D, et al. RXR α and LXR activate two promoters in placenta- and tumor-specific expression of PLAC1 [J]. *Placenta*, 2011, 32(11): 877-84.
- [15] DEVOR E J, SANTILLAN D A, WARRIER A, et al. Placenta-specific protein 1 (PLAC1) expression is significantly down-regulated in preeclampsia via a hypoxia-mediated mechanism [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 8419-25.
- [16] MASSABBAL E, PARVEEN S, WEISOLY D L, et al. PLAC1 expression increases during trophoblast differentiation: evidence for regulatory interactions with the fibroblast growth factor-7 (FGF-7) axis [J]. *Mol Reprod Dev*, 2005, 71(3): 299-304.
- [17] FANT M, WEISOLY D L, COCCIA M, et al. PLAC1, a trophoblast-specific gene, is expressed throughout pregnancy in the human placenta and modulated by keratinocyte growth factor [J]. *Mol Reprod Dev*, 2002, 63(4): 430-6.
- [18] LI M, LIU D, WANG L, et al. Expression of placenta-specific 8 in human oocytes, embryos, and models of *in vitro* implantation [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(3): 781-9.e2.
- [19] MAO M, CHENG Y, YANG J, et al. Multifaced roles of PLAC8 in cancer [J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 73.
- [20] PANG Q, GAO L, BAI Y, et al. Identification and characterization of a novel multifunctional placenta specific protein 8 in *Dugesia japonica* [J]. *Gene*, 2017, 613: 1-9.
- [21] ROGULSKI K, LI Y, ROTHERMUND K, et al. Onzin, a c-Myc-repressed target, promotes survival and transformation by modulating the Akt-Mdm2-p53 pathway [J]. *Oncogene*, 2005, 24(51): 7524-41.
- [22] JIMENEZ-PREITNER M, BERNEY X, ULDRY M, et al. Plac8 is an inducer of *C/EBP β* required for brown fat differentiation, thermoregulation, and control of body weight [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(5): 658-70.
- [23] CHANG W L, LIU Y W, DANG Y L, et al. PLAC8, a new marker for human interstitial extravillous trophoblast cells, promotes their invasion and migration [J]. *Development*, 2018, 145(2): dev148932.
- [24] ZHANG Y, GUO X, CHEN Z, et al. Low m6A modification-mediated upregulation of PLAC8 promotes trophoblast cell invasion and migration in preeclampsia [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 466.
- [25] COCCIA M, HUBER R, PANTANO S, et al. PLAC1, an Xq26 gene with placenta-specific expression [J]. *Genomics*, 2000, 68(3): 305-12.
- [26] FANT M, BARERRA-SALDANA H, DUBINSKY W, et al. The PLAC1 protein localizes to membranous compartments in the apical region of the syncytiotrophoblast [J]. *Mol Reprod Dev*, 2007, 74(7): 922-9.
- [27] GU Y, WAN J, YAO L, et al. Plac1 expression pattern at the mouse fetomaternal interface and involvement in trophoblast differentiation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 2001-9.
- [28] FANT M E, FUENTES J, KONG X, et al. The nexus of prematurity, birth defects, and intrauterine growth restriction: a role for plac1-regulated pathways [J]. *Front Pediatr*, 2014, 2: 8.
- [29] RODRIGUEZ-PRADO Y M, KONG X, FANT M E. PLAC1 expression decreases in chorionic villi in response to labor [J]. *ISRN Obstet Gynecol*, 2013, 2013: 704252.
- [30] FUJITO N, SAMURA O, MIHARU N, et al. Increased plasma mRNAs of placenta-specific 1 (PLAC1) and glial cells-missing 1 (GCM1) in mothers with pre-eclampsia [J]. *Hiroshima J Med Sci*, 2006, 55(1): 9-15.
- [31] JAMIOŁ M, SOZONIUK M, WAWRZYKOWSKI J, et al. Changes in plasma PLAC-1 concentration and its expression during early-mid pregnancy in bovine placental tissues: a pilot study [J]. *BMC Vet Res*, 2024, 20(1): 59.
- [32] PAIVA P, WHITEHEAD C, SAGLAM B, et al. Measurement of mRNA transcripts of very high placental expression in mater-

- nal blood as biomarkers of preeclampsia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11): E1807-15.
- [33] WANG H Y, ZHANG Z, YU S. Expression of PAPP2 in human fetomaternal interface and involvement in trophoblast invasion and migration [J]. *Genet Mol Res*, 2016, 15(3): 10.4238/gmr.15038075.
- [34] TUOHEY L, MACINTIRE K, YE L, et al. PLAC4 is upregulated in severe early onset preeclampsia and upregulated with syncytialisation but not hypoxia [J]. *Placenta*, 2013, 34(3): 256-60.
- [35] WHITEHEAD C L, WALKER S P, YE L, et al. Placental specific mRNA in the maternal circulation are globally dysregulated in pregnancies complicated by fetal growth restriction [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(3): E429-36.
- [36] WANG Y, BAO J, ZHANG L, et al. PLAC4 mRNA SNP in non-invasive prenatal testing of down syndrome [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2017, 10(7): 7962-7.
- [37] OUYANG C, PU Y Z, QIN X H, et al. Placenta-specific 9, a putative secretory protein, induces G₂/M arrest and inhibits the proliferation of human embryonic hepatic cells [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(6): BSR20180820.
- [38] DONG X Y, PENG J R, YE Y J, et al. Plac1 is a tumor-specific antigen capable of eliciting spontaneous antibody responses in human cancer patients [J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(9): 2038-43.
- [39] KONG X, JACKMAN S M, FANT M E. Plac1 (placenta-specific 1) is widely expressed during fetal development and is associated with a lethal form of hydrocephalus [J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2013, 97(9): 571-7.
- [40] MUTO M, FUJIHARA Y, TOBITA T, et al. Lentiviral vector-mediated complementation restored fetal viability but not placental hyperplasia in plac1-deficient mice [J]. *Biol Reprod*, 2016, 94(1): 6.
- [41] CHEN Y, STAGG C, SCHLESSINGER D, et al. PLAC1 affects cell to cell communication by interacting with the desmosome complex [J]. *Placenta*, 2021, 110: 39-45.
- [42] FENG X, WEI Z, TAO X, et al. PLAC8 promotes the autophagic activity and improves the growth priority of human trophoblast cells [J]. *FASEB J*, 2021, 35(3): e21351.
- [43] CHANG W L, WANG H, CUI L, et al. PLAC1 is involved in human trophoblast syncytialization [J]. *Reprod Biol*, 2016, 16(3): 218-24.
- [44] GHANEM N, SALILEW-WONDIM D, GAD A, et al. Bovine blastocysts with developmental competence to term share similar expression of developmentally important genes although derived from different culture environments [J]. *Reproduction*, 2011, 142(4): 551-64.
- [45] EL-SAYED A, HOELKER M, RINGS F, et al. Large-scale transcriptional analysis of bovine embryo biopsies in relation to pregnancy success after transfer to recipients [J]. *Physiol Genomics*, 2006, 28(1): 84-96.
- [46] ABDOON A S, GHANEM N, KANDIL O M, et al. cDNA microarray analysis of gene expression in parthenotes and *in vitro* produced buffalo embryos [J]. *Theriogenology*, 2012, 77(6): 1240-51.
- [47] 李如梅, 李敏, 陈蕾. 敲低胎盘特异性蛋白8(PLAC8)抑制人胚胎干细胞增殖并促进其凋亡 [J]. *细胞与分子免疫学杂志* (LI R M, LI M, CHEN L. Knockdown of placental-specific protein 8 (PLAC8) inhibits proliferation and promotes apoptosis of human embryonic stem cells [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*), 2020, 36(12): 1089-94.
- [48] 黄桓, 秦颖. 早期自然流产发生情况调查及相关危险因素分析 [J]. *中国妇幼保健* (HUANG H, QIN Y. Survey on the occurrence of early spontaneous abortion and analysis of related risk factors [J]. *Maternal and Child Health Care of China*), 2018, 33(20): 4724-6.
- [49] FARINA A, RIZZO N, CONCU M, et al. Lower maternal PLAC1 mRNA in pregnancies complicated with vaginal bleeding (threatened abortion < 20 weeks) and a surviving fetus [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(1): 224-7.
- [50] YILMAZ N, TIMUR H, UGURLU E N, et al. Placenta specific protein-1 in recurrent pregnancy loss and in *in vitro* fertilisation failure: a prospective observational case-control study [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2020, 40(6): 843-8.
- [51] MATTEO M, GRECO P, LEVI SETTI P E, et al. Preliminary evidence for high anti-PLAC1 antibody levels in infertile patients with repeated unexplained implantation failure [J]. *Placenta*, 2013, 34(4): 335-9.
- [52] KODAMA M, MIYOSHI H, FUJITO N, et al. Plasma mRNA concentrations of placenta-specific 1 (PLAC1) and pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) are higher in early-onset than late-onset pre-eclampsia [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2011, 37(4): 313-8.
- [53] MACINTIRE K, TUOHEY L, YE L, et al. PAPP2 is increased in severe early onset pre-eclampsia and upregulated with hypoxia [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2014, 26(2): 351-7.
- [54] PURWOSUNU Y, SEKIZAWA A, FARINA A, et al. Cell-free mRNA concentrations of CRH, PLAC1, and selectin-P are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia [J]. *Prenat Diagn*, 2007, 27(8): 772-7.
- [55] ZANELLO M, SEKIZAWA A, PURWOSUNU Y, et al. Circulating mRNA for the PLAC1 gene as a second trimester marker (14-18 weeks' gestation) in the screening for late preeclampsia [J]. *Fetal Diagn Ther*, 2014, 36(3): 196-201.
- [56] BARRAGÁN-ZÚÑIGA L J, MARCHAT L A, CARRASCO-WONG I, et al. Evaluation of the PLAC8 gene in Mexican women with and without preeclampsia and obesity [J]. *Front Med*, 2022, 9: 795309.
- [57] WAN L, SUN D, XIE J, et al. Declined placental PLAC1 expression is involved in preeclampsia [J]. *Medicine*, 2019, 98(44): e17676.
- [58] SIFAKIS S, ANDROUTSOPOULOS V P, PONTIKAKI A, et al. Placental expression of PAPP, PAPP-2 and PLAC-1 in pregnancies is associated with FGR [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5): 6435-40.
- [59] IBANOGLU M C, OZGU-ERDINC A S, KARA O, et al. Association of higher maternal serum levels of plac1 protein with intrauterine growth restriction [J]. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2019, 223(5): 285-8.