

长链非编码RNA和微小RNA在子痫前期发病机制中的研究进展



李颖¹, 王健¹, 顾秀峰¹, 李玉明², 胡金朋²

1. 天津市第四中心医院心内科 (天津 300140)
2. 武警特色医学中心研究部 (天津 300162)

【摘要】子痫前期 (preeclampsia, PE) 是一种以妊娠期高血压和蛋白尿为特征的血管性疾病, 是孕产妇及胎儿死亡的主要病因之一。胎盘在 PE 的发病中起着核心作用, 但其发生机制尚未阐明。非编码 RNA 功能众多, 已有研究表明长链非编码 RNA (long non-coding, lncRNA) 和微小 RNA (microRNA, miRNA) 可通过影响胎盘滋养层细胞功能对 PE 的发生与发展产生影响。为此, 本研究就 lncRNA 和 miRNA 在 PE 发病机制中的研究进展进行综述, 为 PE 的预防与治疗提供参考。

【关键词】子痫前期; 长链非编码 RNA; 微小 RNA

Research progress of long non-coding RNA and miRNA in pathogenesis of preeclampsia

Ying LI¹, Jian WANG¹, Xiu-Feng GU¹, Yu-Ming LI², Jin-Peng HU²

1. Department of Cardiology, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300140, China
 2. Research Department of Characteristic Medical Center of PAP, Tianjin 300162, China
- Corresponding author: Jin-Peng HU, Email: hujinpeng1206@163.com

【Abstract】Preeclampsia (PE) is a vascular disease characterized by hypertension and proteinuria during pregnancy and is one of the leading causes of maternal and fetal mortality. The placenta plays a central role in the pathogenesis of PE, but the mechanism of its occurrence has not been elucidated. Non-coding RNAs have numerous functions, and it has been shown that long non-coding RNA (lncRNA) and microRNA (miRNA) can influence the development and progression of PE by affecting placental trophoblast cell function. To this end, this study reviews the research progress of lncRNA and miRNA in the pathogenesis of PE, and provides a reference for the prevention and treatment of PE.

【Keywords】Preeclampsia; Long non-coding RNA; MicroRNA

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是指妊娠 20 周后新发高血压和蛋白尿, 或新发高血压和器官功能障碍伴或不伴蛋白尿^[1]。PE 发生率约为 5%~8%, 严重影响孕妇及胎儿的健康^[2]。目前研

究认为胎盘滋养细胞浸润能力下降导致子宫螺旋动脉重构异常, 引起胎儿缺氧是造成 PE 的主要原因, 但是其潜在的发病机制尚未阐明。目前治疗 PE 的重要方法仍是终止妊娠, 但不适用于孕早期^[3]。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202111063

基金项目: 国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项 (2017YFC1307602); 武警后勤部科研项目 (CWJ18L004)
通信作者: 胡金朋, 博士, 副主任医师, Email: hujinpeng1206@163.com

因此,深入探索PE的发病机制具有重要意义。

随着基因组测序技术的发展,研究发现人类基因组中存在大量不能转录成蛋白质但是仍可在各种生物学过程中发挥作用的基因,即非编码RNA。其中,微小RNA(microRNA, miRNA)是一种高度保守的单链小分子RNA,通过抑制蛋白质翻译或促进mRNA降解,在多种信号传导和生理病理过程中发挥作用。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是一种长度大于200个核苷酸,缺少开放阅读框且具有高度组织器官特异性的RNA,可参与染色体沉默、染色质修饰、转录干扰与激活等多种重要的调控过程^[4]。已有研究表明lncRNA和miRNA对PE的发生与发展均有潜在影响,为此本研究对lncRNA和miRNA在PE中的研究进展进行综述。

1 长链非编码RNA与子痫前期

胎盘是胎儿-母体交换的屏障,在胎儿发育中起关键作用。随着转录组分析技术的不断发展,特别是微阵列技术和RNA-Seq技术在转录组分析中的应用,使越来越多的lncRNA被发现^[5]。在PE患者胎盘组织中存在多种lncRNA的差异表达,并可以对滋养细胞的增殖、迁移、侵袭、免疫反应,以及妊娠结局产生影响。

1.1 lncRNA对滋养细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡的影响

PE是一种子宫螺旋动脉重塑受损导致的妊娠特异性疾病,与滋养层细胞功能障碍有关。最近,越来越多的证据表明lncRNA的异常表达与包括PE在内的多种人类疾病有关。研究显示,lncRNA *SNHG16*在PE患者胎盘中表达下调,进一步研究发现小核仁RNA宿主基因16(small nucleolar RNA host gene 16, *SNHG16*)缺失显著抑制滋养层细胞的增殖、迁移和侵袭,并刺激细胞凋亡,而*SNHG16*过表达则起到相反的作用^[6]。PE胎盘组织中lncRNA *MVIH*表达下调,沉默肝细胞癌微血管浸润基因表达可通过调节Jun-B蛋白表达,抑制各种滋养层细胞系中的细胞生长、迁移、侵袭和血管生成^[7]。与正常女性相比,PE患者胎盘组织中的lncRNA微管蛋白 γ -1链(tubulin gamma-1 chain, *TUBG1*)降低,*TUBG1*的下调可抑制细胞增殖、迁移和侵袭,并促进滋养细胞凋亡,同时,增加PE中Zeste同源物2的增

强子表达,从而抑制子宫螺旋动脉重塑^[8]。滋养层细胞相较于其他人体组织更方便获取,且涉及的伦理问题较少,已成为目前研究的重点。相关lncRNA通过调控下游基因,抑制滋养层细胞的增殖、迁移和侵袭,影响子宫螺旋动脉重塑,是导致PE的重要因素之一。

1.2 lncRNA对PE患者免疫反应的影响

妊娠是一个半同种异体移植的过程,免疫机制在其中起着重要作用,贯穿于从胚胎植入、胎盘形成直到分娩的全过程。妊娠特异性免疫既要保护母胎抵抗病原体的侵害,又要防止母体对半异体基因胎儿胎盘单位的排斥,免疫状态失衡会引起PE等疾病。lncRNA-DC是树突状细胞(dendritic cells, DC)中表达的一种lncRNA,PE患者胎盘组织中可见lncRNA-DC的下调,其可通过弱化DC对T调节细胞的抑制作用,改变母体免疫平衡状态,进而促进PE的发生^[9]。

1.3 lncRNA对PE患者不良妊娠结局的影响

PE是妊娠期常见的综合征,也是导致孕妇及其婴儿死亡等不良妊娠结局的主要原因。Wang等研究发现PE患者血清中lncRNA *TCL6*水平明显升高;此外,与其他PE患者相比,lncRNA *TCL6*在早发性或重度PE合并有溶血、肝酶升高和低血小板计数患者亚组中升高;lncRNA *TCL6*高表达与不良妊娠结局的发生率升高相关,是不良妊娠结局的独立危险因素^[10]。

2 微小RNA与子痫前期

miRNA是小型非编码RNA,长度约为22个核苷酸,在调节包括细胞分化、凋亡和发育在内的多种生物过程中起着重要作用,目前有超过2600种miRNA在人类基因组注释,并且据估计,30%~60%的蛋白质编码基因可受miRNA调节^[11]。

2.1 miRNA对PE滋养层细胞的影响

PE的明显特征之一是滋养层侵袭不足,一些异常表达的miRNA主要在调节滋养层细胞增殖、凋亡和侵袭中发挥作用。研究表明,miRNA-195、miRNA-376c、miRNA-378a-5p等可通过靶向激活素受体II、活化素受体样激酶5(activin receptor-like kinase 5, *ALK5*)、*ALK7*等,促进人滋养细胞的增殖和侵袭。miRNA-223低表达可通过促进白介素6(interleukin-6, *IL-6*)的增加使血管功能发生障碍,影响滋养层细胞的侵

袭性,进而引发PE^[12]。miRNA-210可通过调控缺氧相关信号通路抑制滋养细胞的侵袭,影响PE的发生与发展^[13]。

2.2 miRNA对PE炎症反应的影响

有研究表明,与正常胎盘相比,PE胎盘滋养层细胞中miR126-3p的表达下调,IL-6和肿瘤坏死因子 α 增加;此外,过表达miRNA-126-3p显著降低正常胎盘和PE胎盘滋养层IL-6和肿瘤坏死因子 α 的产生,同时还减弱了低氧条件下培养的滋养层细胞中8-异前列腺素的产生,这表明miRNA-126-3p表达下调降低了PE胎盘滋养层细胞的抗炎和抗氧化应激活性^[14]。miRNA-210升高可能通过抑制抗炎Th2细胞因子参与PE的发生^[15]。亦有研究发现,与正常对照组相比,PE患者血清和胎盘组织中miRNA-548c-5p表达明显下调,并与蛋白酪氨酸磷酸酶受体O(recombinant protein tyrosine phosphatase receptor type O, PTPRO)的表达呈负相关。PTPRO可促进脂多糖刺激的巨噬细胞的增殖和活化,加重炎症反应^[16]。Wang等的研究发现PE患者血管内皮细胞中miRNA-203和细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM)表达上调,细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3)表达下调,细胞实验发现miRNA-203过表达导致SOCS-3表达下调,IL-6、ICAM产生增加,中性粒细胞黏附增加,提示内皮细胞miRNA-203表达增加可降低其抗炎活性,增强PE患者的内皮炎症反应^[17]。

2.3 miRNA对PE患者血管生成的影响

血管生成受阻可导致胎盘处于缺血状态,影响胎盘功能,促进PE的发生。研究显示,在滋养细胞中miRNA-302a的上调可能通过靶向血管内皮生长因子促进细胞的增殖、迁移和侵袭,抑制血管生成^[18]。与健康人群相比,PE患者绒毛组织中miRNA-17、miRNA-20a、miRNA-20b三种miRNA的高表达水平显著升高。它们共同通过调节滋养层细胞和内皮细胞中肾上腺素B型受体4和EPH相关受体酪氨酸激酶配体B2的表达,从而抑制血管生成。miRNA-126在血管生成中同样发挥重要作用,Hong等的研究发现miRNA-126水平显著降低,且与VEGF mRNA水平呈正相关,说明miRNA-126可刺激滋养细胞中的VEGF表达^[11]。

2.4 miRNA对PE患者不良妊娠结局的影响

miRNA-203在PE孕妇血浆中高表达,且与围生儿呼吸系统窘迫、宫内生长受限、低出生体重等不良妊娠结局相关,可作为PE诊断、疾病程度监测及预后评估的生物标志物^[19]。重度PE孕妇血清miRNA-210、miRNA-34a水平升高,且血清miRNA-210、miRNA-34a水平可作为重度PE孕妇不良妊娠结局发生风险的预测指标^[20]。

3 lncRNA-miRNA间相互作用对子痫前期的影响

lncRNA与miRNA相互作用从而发挥调控功能的机制主要有以下三点:一是lncRNA与miRNA竞争性结合靶向mRNA的3'端,从而抑制miRNA对靶基因的调控;二是lncRNA作为竞争性内源性RNA发挥miRNA的“分子海绵”作用而抑制miRNA的生物学功能;三是lncRNA还可作为潜在的miRNA前体,产生成熟的miRNA,间接调控靶基因的表达^[21]。

3.1 lncRNA联合miRNA对滋养细胞的影响

PE患者外周血中lncRNA XIST表达增强,进一步基于人滋养层细胞株HTR-8/SVneo的研究表明,上调lncRNA XIST可抑制细胞的增殖和侵袭,并诱导细胞凋亡,miRNA-340-5p的过表达逆转了XIST上调对细胞的凋亡、增殖和侵袭能力的影响,而KCNJ16的下调可促进miRNA-340-5p的表达增加,这提示lncRNA XIST的上调可通过与miRNA-340-5p/KCNJ16相互作用抑制滋养层细胞的增殖和侵袭^[22]。在H₂O₂诱导的人滋养层细胞中lncRNA NEAT1表达增加,miRNA-411-5p表达降低,抑制lncRNA NEAT1促进细胞增殖、迁移和侵袭,miRNA-411-5p表达升高,提示干扰lncRNA NEAT1可通过介导miRNA-411上调促进滋养层细胞的增殖、迁移和侵袭,减缓PE的发展^[23]。亦有研究表明,lncRNA TDRG1在PE患者胎盘中可抑制miRNA-214-5p表达,进而影响NOTCH信号通路激活,促进滋养细胞迁移、增殖和侵袭^[24]。

3.2 lncRNA联合miRNA对表观遗传学的影响

在PE动物模型中,低氧诱导的miRNA-218通过靶向叉头盒P1转录因子抑制lncRNA TUG1的表达。进一步的分析表明,牛磺酸调节基因1

(taurine up-regulated gene 1, TUG1) 的沉默通过与花斑抑制因子同源物结合, 增加了 DNA 去甲基酶 TET3 蛋白 (ten-eleven translocation 3, TET3) 和与增殖相关的双特异性磷酸酶 (dual specificity phosphatase, DUSP) 家族 DUSP2、DUSP4 和 DUSP5 的表达。此外, TUG1 在体外同样可通过 TET3 介导的表观遗传学机制调控 DUSP 家族^[25]。

3.3 lncRNA联合miRNA对自噬的影响

滋养层细胞的自噬增加与 PE 的发生密切相关。在 PE 小鼠模型中, lncRNA *SNHG5* 表达较低, *SNHG5* 过表达可减少 PE 小鼠胎盘组织的损伤, 在人滋养层细胞 HTR-8/SVneo 中, 沉默 *SNHG5* 减少了滋养层细胞的增殖、迁移和侵袭, 但增加了细胞凋亡和自噬^[26]。进一步研究发现, *SNHG5* 可通过海绵吸附 miRNA-31-5p 促进富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (secreted protein, acidic and rich in cysteine, SPARC) 转录, miRNA-31-5p 基因敲除或应用自噬抑制剂处理可逆转 *SNHG5* 沉默对滋养层细胞自噬的促进作用。这提示 lncRNA *SNHG5* 通过海绵化 miRNA-31-5p 和促进 SPARC 转录来减轻 PE 损伤和抑制滋养层细胞的自噬。

4 结语

综上所述, 在 PE 患者中 lncRNA 和 miRNA 可通过独立或相互作用, 影响多个靶基因, 调节胎盘滋养细胞的增殖、凋亡、侵袭、自噬、炎症反应、免疫功能、血管生成以及表观遗传等多种生物学过程, 参与 PE 的发生及发展。

参考文献

- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia[J]. *Semin Perinatol*, 2009, 33(3): 130-137. DOI: 10.1053/j.semperi.2009.02.010.
- Shi M, Chen X, Li H, et al. δ -tocotrienol suppresses the migration and angiogenesis of trophoblasts in preeclampsia and promotes their apoptosis via miR-429/ ZEB1 axis[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1861-1873. DOI: 10.1080/21655979.2021.1923238.
- Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Gil-Aliberas N, et al. Pravastatin for preventing and treating preeclampsia: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2018, 73(1): 40-55. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000522.
- Ballantyne MD, McDonald RA, Baker AH. lncRNA/

MicroRNA interactions in the vasculature[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99(5): 494-501. DOI: 10.1002/cpt.355.

- Babarinde IA, Li Y, Hutchins AP. Computational methods for mapping, assembly and quantification for coding and non-coding transcripts[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17(7): 628-637. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.04.012.
- Yu Z, Zhang Y, Zheng H, et al. lncRNA *SNHG16* regulates trophoblast functions by the miR-218-5p/LASP1 axis[J]. *J Mol Histol*, 2021, 52(5): 1021-1033. DOI: 10.1007/s10735-021-09985-x.
- Zou Y, Li Q, Xu Y, et al. Promotion of trophoblast invasion by lncRNA *MVIH* through inducing Jun-B[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(2): 1214-1223. DOI: 10.1111/jcmm.13400.
- 李雪丽, 张璐, 侯勃, 等. lncRNA *MIR210HG* 在子痫前期胎盘组织中的表达及其功能分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(6): 425-433. [Li XL, Zhang L, Hou B, et al. Expression of lncRNA *MIR210HG* in preeclampsia placental tissue and its functional analysis[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2021, 56(6): 425-433.] DOI: 10.3760/ema.j.cn112141-20210118-00029.
- Zhang Y, Zhang M. lncRNA *SNHG14* involved in trophoblast cell proliferation, migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting miR-330-5p in preeclampsia[J]. *Zygote*, 2021, 29(2): 108-117. DOI: 10.1017/S0967199420000507.
- Wang H, Shen G, Liu M, et al. Expression and clinical significance of lncRNA *TCL6* in serum of patients with preeclampsia[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(1): 41-58. DOI: 10.3892/etm.2021.10963.
- Hong F, Li Y, Xu Y. Decreased placental miR-126 expression and vascular endothelial growth factor levels in patients with pre-eclampsia[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(6): 1243-1251. DOI: 10.1177/0300060514540629.
- Lockwood CJ, Yen CF, Basar M, et al. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells[J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(6): 1571-1579. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070629.
- Anton L, Olarerin-George AO, Schwartz N, et al. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(5): 1437-1445. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.07.021.
- Chu X, Gu Y, Sheng W, et al. Downregulation of miR-

- 126–3p expression contributes to increased inflammatory response in placental trophoblasts in preeclampsia[J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 144: 103281. DOI: [10.1016/j.jri.2021.103281](https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103281).
- 15 Frazier S, McBride MW, Mulvana H, et al. From animal models to patients: the role of placental microRNAs, miR-210, miR-126, and miR-148a/152 in preeclampsia[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(8): 1001–1025. DOI: [10.1042/CS20200023](https://doi.org/10.1042/CS20200023).
- 16 Wang Z, Wang P, Wang Z, et al. MiRNA-548c-5p downregulates inflammatory response in preeclampsia via targeting PTPRO[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11149–11155. DOI: [10.1002/jcp.27758](https://doi.org/10.1002/jcp.27758).
- 17 Wang Y, Dong Q, Gu Y, et al. Up-regulation of miR-203 expression induces endothelial inflammatory response: potential role in preeclampsia[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 76(6): 482–490. DOI: [10.1111/aji.12589](https://doi.org/10.1111/aji.12589).
- 18 Wu M, Zhao Y, Li L, et al. Exosomal microRNA-302a promotes trophoblast migration and proliferation, and represses angiogenesis by regulating the expression levels of VEGFA in preeclampsia[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 241–252. DOI: [10.3892/mmr.2021.12504](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12504).
- 19 张艳伟, 杨锐, 王根菊, 等. 微小RNA-203在子痫前期孕妇表达及与临床症状、妊娠结局关系[J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(8): 1218–1220, 1225. [Zhang YW, Yang R, Wang GJ, et al. Expression of miR-203 of pregnant women with preeclampsia and its correlation with the clinical symptoms and pregnancy outcomes[J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2020, 28(8): 1218–1220, 1225.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-8189.2020.08.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-8189.2020.08.017).
- 20 戚瑞虹, 桂定清, 张力忆. 血清微小核糖核酸-210、微小核糖核酸-34a在重度子痫前期孕妇中的表达及其临床意义[J]. *中国性科学*, 2022, 31(6): 103–106. [Qi RH, Gui DQ, Zhang LY. Expression and clinical significance of serum miR-210 and miR-34a levels in pregnant women with severe preeclampsia[J]. *Chinese Journal of Human Sexuality*, 2022, 31(6): 103–106.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-1993.2022.06.027](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1993.2022.06.027).
- 21 Wang W, Min L, Qiu X, et al. Biological Function of Long Non-coding RNA (LncRNA) Xist[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645647. DOI: [10.3389/fcell.2021.645647](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645647).
- 22 Guo Y, Gao Y, Liu S. LncRNA XIST is associated with preeclampsia and mediates trophoblast cell invasion via miR-340-5p/KCNJ16 signaling pathway[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 74: 101666. DOI: [10.1016/j.trim.2022.101666](https://doi.org/10.1016/j.trim.2022.101666).
- 23 Fan X, Lou J, Zheng X, et al. Interference with lncRNA NEAT1 promotes the proliferation, migration, and invasion of trophoblasts by upregulating miR-411-5p and inhibiting PTEN expression[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(3): 334–342. DOI: [10.1080/08923973.2021.1910834](https://doi.org/10.1080/08923973.2021.1910834).
- 24 Gong F, Cheng H, Shi Y, et al. LncRNA TDRG1/miR-214-5p axis affects preeclampsia by modulating trophoblast cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(4): 352–361. DOI: [10.1002/cbf.3480](https://doi.org/10.1002/cbf.3480).
- 25 Xu Y, Wu D, Hui B, et al. A novel regulatory mechanism network mediated by lncRNA TUG1 that induces the impairment of spiral artery remodeling in preeclampsia[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(4): 1692–1705. DOI: [10.1016/j.ymthe.2022.01.043](https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.01.043).
- 26 Yang L, Liu C, Zhang C, et al. LncRNA small nucleolar RNA host gene 5 inhibits trophoblast autophagy in preeclampsia by targeting microRNA-31-5p and promoting the transcription of secreted protein acidic and rich in cysteine[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7221–7237. DOI: [10.1080/21655979.2022.2040873](https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2040873).

收稿日期: 2022年09月29日 修回日期: 2022年11月03日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 李颖, 王健, 顾秀峰, 等. 长链非编码RNA和微小RNA在子痫前期发病机制中的研究进展 [J]. *医学新知*, 2023, 33(4): 280–284. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202111063](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202111063)

Li Y, Wang J, Gu XF, et al. Research progress of long non-coding RNA and miRNA in pathogenesis of preeclampsia[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(4): 280–284. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202111063](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202111063)