

# 外泌体源微小RNA与子痫前期发病机制研究新进展

李书明<sup>1,2\*</sup>, 关红琼<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>海南医学院, 海南 海口

<sup>2</sup>海南医学院第二附属医院产科, 海南 海口

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月31日

## 摘要

子痫前期(Pre-Eclampsia, PE)是一种发生于妊娠20周后的妊娠特异性疾病, 伴随着高血压、蛋白尿或其他脏器功能损害, 属于妊娠期高血压疾病的一种。其发病率和死亡率较高, 严重影响母婴健康。目前有关的发病机制学说有“两阶段学说、炎症免疫学说、遗传学说”等, 但发病机制尚未完全阐明。通过阅读临床文献, 发现外泌体以其自身独特的结构及功能优势受到学者们的青睐, 研究有关他们的分泌、组成、功能及精确分子机制已蔚然成风。其中, 对于PE发病机制与相关外泌体源微小RNA (microRNA, miRNA)的研究亦日益增多, 因此本文对外泌体源miRNA与PE相关机制的研究进展进行综述。

## 关键词

子痫前期, 外泌体, 微小RNA, 滋养细胞, 炎症, 血管内皮细胞

# Recent Advances in Exosomal MicroRNA and Pathogenesis of Pre-Eclampsia

Shuming Li<sup>1,2\*</sup>, Hongqiong Guan<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Hainan Medical University, Haikou Hainan

<sup>2</sup>Department of Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou Hainan

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Jan. 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

Pre-eclampsia (PE) is a pregnancy-specific disorder occurring after 20 weeks of gestation, accompanied by hypertension, proteinuria or other organ dysfunction. It is a kind of hypertensive dis-

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 李书明, 关红琼. 外泌体源微小 RNA 与子痫前期发病机制研究新进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 887-893. DOI: 10.12677/acm.2023.131128

order during pregnancy. It has high morbidity and mortality rates and seriously affects maternal and infant health. However, the pathogenesis has not been fully elucidated. At present, the pathogenesis theories of PE include “two-stage theory”, “inflammatory immune theory” and “genetic theory”. In recent years, exosomes have been favored by scholars for their unique structural and functional advantages, and the study of their secretion, composition, function and precise molecular mechanism has become a trend. Among them, studies on the pathogenesis of PE and related exosome-derived microRNAs (miRNAs) are also increasing. Exosome-derived miRNAs regulate the function of target genes through the principle of base complementary matching and participate in various processes of the pathophysiology of PE. Therefore, this article reviews the research progress on the mechanisms related to exosome-derived miRNA and PE.

## Keywords

Pre-Eclampsia, Exosomes, MicroRNAs, Trophoblasts, Inflammatory, Endothelial Cell

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

PE 是一种持续的、进展性的疾病,其复杂的病情和多样的临床表现影响着母婴健康。孕产妇围产期死亡率上升及不良妊娠结局与其有密切的关系,但 PE 发病机制尚未完全明晰,涉及炎症、免疫及遗传等 [1] [2]。有研究表明,miRNA 可能参与血管生成、炎症反应和免疫调节等过程,从而影响 PE 的发生和发展。与未患病妊娠组相比,在 PE 患者标本中存在外泌体来源的 miRNA 差异性表达的情况,即有些 miRNA 表达含量较高,有些 miRNA 表达含量较低 [3] [4] [5]。近年来,对相关 miRNA 与 PE 病理生理机制有关的研究较多,而外泌体以其独特的功能、结构优势,作为新兴的可能与 PE 发病有关的生物标志物,参与 PE 病理生理过程 [6] [7]。因此,本文就外泌体、外泌体衍生 miRNA 及 PE 发病机制进行概述。

## 2. PE 的发病机制

PE 是一种由多种因素、机制和途径引起的疾病,不能用“一元论”来解释。Qu 等人 [8] 研究认为“血管机制”是导致胎盘功能缺陷、适应不良、子宫螺旋动脉侵袭不足及子宫胎盘灌注压降低 (RUPP) 的原因,并在处于妊娠晚期的一些动物模型上模拟子宫胎盘灌注压降低、胎盘缺血状态而出现 PE 样特征,如血压高、肾血浆流量减少、胎儿生长受限等。此外,长期缺氧状态亦导致 PE 样特征。胎盘缺血、缺氧产生的生物活性因子可以通过作用于基质金属蛋白酶 (Matrix Metallo Proteinases, MMPs)、细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 而使血管收缩增强,从而引起系统性血管功能障碍。还有研究 [9] 总结了母体和胎儿直接作用的“母胎界面”免疫异常,亦会导致 PE 的发生。但是目前还没有针对 PE 治疗的有效方式,及时终止妊娠仍然是目前唯一可行的治疗方式。因此,进一步探索外泌体来源的 miRNA 在 PE 发生发展中的作用机制,寻找新的生物标志物不失为一种可行的研究方法。

## 3. 外泌体概述

外泌体是细胞内溶酶体形成的、直径为 30~100 nm 的多囊泡体,几乎所有的细胞类型均可分泌外泌体,通过多囊泡体外膜与细胞膜融合后释放到细胞外基质。其在体液中广泛存在,包括血液、唾液、尿液、脑脊液和乳汁等。且可以通过高分辨率的电镜分析和先进的蛋白质组学技术,揭示不同细胞分泌的

外泌体组成成分[6][7]。外泌体是一种多种蛋白质组成的复合体,它作为细胞间通讯和免疫功能的局灶性介质,具有增强调理、调节抗原提呈、诱导免疫激活和免疫增殖等功能。外泌体具有双分子层的结构模式,以及细胞间的信号转导、抗原提呈、免疫调节、促凋亡或抗凋亡的功能[10]。外泌体被选择性的包装成信号分子,并且这些分子通过自分泌、旁分泌和内分泌信号机制发挥生理变化,参与细胞间的通讯,反应细胞的生理功能和病理改变[11]。

#### 4. 外泌体源 miRNA

miRNA 通过碱基互补配对抑制靶基因功能,实现对蛋白质合成及功能表达的调控[12]。且一个 miRNA 分子可以靶向多个碱基并参与基因表达的转录后调节,参与大分子蛋白质的表达调控[13]。外泌体特殊的分子结构是 miRNA 分子的保护屏障,因此外泌体来源的 miRNA 比细胞及循环血液中的 miRNA 更稳定[14]。这一特性使得不同类型 miRNA 在细胞或循环血液中更容易被检出。通过靶向不同的 mRNA,在不改变 DNA 序列的情况下暂时阻断 mRNA 翻译或降解 mRNA 来调节基因表达[15]。从而大大提升了将其作为生物标志物的可能性。

在细胞外环境的影响下,细胞包裹特定的 miRNA,并将其以分泌外泌体的形式释放到细胞外,以应对机体的各种反应。与循环外泌体 miRNA 相比,miRNA 在胎盘中大量表达,且胎盘外泌体 miRNA 表达有效率更高[16]一些胎盘 miRNA (如 C19MC microRNA 簇)能够通过滋养层的外泌体释放进入母体循环。这些“循环”miRNA 分子由于其稳定性和特异性,以及表达的差异性,从而作为检测各种胎盘疾病的生物标志物[1]。Hromadnikova 等人[17]通过对血浆外泌体中胎盘特异性 C19MCmiRNAs (miRNA 的总称)的定量分析,应用实时定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)技术,选择仅有诊断潜力的 C19MCmiRNAs (miR-516b-5p、miR-517-5p、miR-518b、miR-520a-5p、miR-520h 和 miR-525-5p)进行母体外体谱分析发现,有些 miRNA 表达量升高,有些 miRNA 表达量降低,因此,研究差异性表达的 miRNA,以便在后期诊断或预测发生的妊娠相关并发症。有研究表明,胎盘外泌体 miRNAs 可能作为 PE 的生物标志物,预测疾病的发生。Huang 等人证实[18],胎盘衍生的外泌体由合胞滋养层细胞合成,可被抗 CD9、CD81、CD63 和胎盘碱性磷酸酶的抗体识别,他们通过建立大鼠模型,人脐带间充质干细胞(hucMSCs)来源的外泌体 miR-18b-3p 在受 PE 影响的小鼠中表达含量增加,miR-18b-3p 通过靶向瘦素(Leptin, LEP)抑制 PE 大鼠胎盘组织中炎症因子的含量,并降低细胞凋亡率,从而抑制 PE 的发生,而 miR-18b-3p 表达水平下调则会产生相反的效果。表明了外泌体源 miR-18b-3p 可能成为治疗 PE 的潜在因子,为 PE 诊疗提供新见解。Li 等人[2]通过定量聚合酶链式反应分析血浆源性外泌体 miRNA 发现,在 PE 孕妇组和正常对照组孕妇中有 7 种差异性表达的 miRNA,表明通过研究血浆外泌体 miRNA,对于深入了解 PE 病理生理学,可能会发挥一定的积极作用。Pillay 等人[19]使用数字直接检测技术分析早发和晚发 PE 患者外泌体 miRNA,并确定了患者的不同 miRNA 特征,与正常妊娠组对比发现,外泌体 miRNA 参与了 PE 关键病理特征。此研究为 PE 诊断的生物标志物奠定了基础。与此同时,研究者在 PE 患者脐带血、脐带间充质干细胞、缺氧型滋养细胞中也论证了人脐带间充质干细胞来源的 miRNA-136、miRNA-494 和 miRNA-495 可能成为早期预测 PE 的生物标志物[20]。虽然时下对外泌体 miRNA 的研究日益增多,受到了研究者的“热烈追捧”。但是许多外泌体 miRNA 功能未知,所以仍需对其进一步的深入研究。

#### 5. 外泌体源 miRNA 与 PE

##### 5.1. 外泌体来源的 miRNA 对 PE 滋养层细胞功能的影响

异常分化的滋养细胞会影响胎盘的正常发育而导致病理妊娠,异常表达的 miRNA 可能通过调控滋养细胞的功能(迁移、侵袭、增殖和凋亡)导致 PE [21]。Lu 等人[22]利用病例对照研究,通过小 RNA 测序鉴

定出 1013 个胎盘源性外泌体 miRNA, 26 个胎盘源性外泌体 miRNA 差异表达, 表达水平降低的 miR-370-3p 在如何影响滋养细胞的功能(促进细胞凋亡、抑制细胞增殖、迁移和侵袭)得到证实。因此, 外泌体源 miRNA 可能作为 PE 诊断的新型标志物, 为 PE 发病机制提供新视野。Wang 等人[23]收集 PE 患者与正常孕妇胎盘, 获得了人脐带间充质干细胞来源的外泌体。源自人脐带间充质干细胞的外泌体 miR-133b 通过降低血清糖皮质激素调节激酶 1 (Serum Glucocorticoid Regulated-1, SGK1)的表达, 证明了外泌体衍生的 miR-133b 通过靶向糖皮质激素调节激酶 1, 在调节滋养细胞功能(生长、增殖和分化)方面起着重要的作用。在 PE 患者中, miR-133b 表达下调, 糖皮质激素调节激酶 1 表达上调, 二者表达呈负相关。miR-133b 在 PE 滋养细胞发育中的研究有助于更好地了解外泌体源性 miR-133b/糖皮质激素调节激酶 1 轴在 PE 中的作用, 并为 PE 提供了新的有效治疗方法。因此外泌体来源的 miRNA 发挥正常功能是滋养细胞发挥正常功能的基础, 可能影响着 PE 的发生、发展。

## 5.2. 外泌体来源的 miRNA 与 PE 血管生成的关系

血管内皮生长因子 A (VEGFA)、血管生成素 1 (Ang1)是细胞分泌的重要促血管生成因子[24] [25]。有学者们通过对正常妊娠组和 PE 患者组脐带血中外泌体 miRNA 对照研究, 运用定量聚合酶链式反应方法得出 PE 患者组中 miR-125a-5p 水平高表达, 它通过调节血管生长因子 A 蛋白抑制人绒毛膜滋养细胞的迁移、侵袭以及细胞周期[26]。胎盘来源的血清外泌体 miR-155p 在 PE 患者中高表达, 它能使一氧化氮和一氧化氮合酶水平降低从而影响血管生成, 参与 PE 的发生发展[27]。在缺氧条件下, 缺氧诱导因子 1- $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factor-1, HIF-1)在转录水平上直接诱导血管内皮生长因子 A 的表达[28]。Liang 等人[29]证明了 miR-153 靶向缺氧诱导因子并抑制缺氧诱导因子的表达。同时, miR-153 通过减少血管内皮生长因子 A 的分泌抑制血管内皮细胞的生成。重要的是, 低氧刺激的内质网应激诱导 miR-153 的表达, 表明缺氧诱导 miR-153 调节缺氧诱导因子/血管内皮生长因子 A 轴, 以此得出 miR-153 可用于抗血管生成治疗的结论。这项研究突出了分析外泌体内 miRNA, 对于理解及诊断 PE 存在潜在益处。此外, Liang 等人[30]还进一步论证了 miR-153 通过直接靶向细胞中的血管生成素 1 抑制内皮细胞的迁移和血管形成。因此, 外泌体源性 miR-153 可能对 PE 病理生理机制和治疗提供新见解。由此可见, 外泌体源性 miRNA 通过调节血管生成因子使扩血管物质形成减少、缩血管物质形成增加, 从而引起对血管内皮的影响, 可能与 PE 的发生、发展有关。

## 5.3. 外泌体源 miRNA 参与 PE 有关炎症反应

在 PE 患者中, 母胎界面局部或全身炎症免疫反应激活。Ma 等人[31]通过定量实时聚合酶链式反应检测 miR-203a-3p 和白细胞介素-24 (IL24)水平, 得出与正常妊娠妇女相比, PE 患者血清外泌体源 miR-203a-3p 表达降低, 而白细胞介素-24 水平升高, 二者表达水平呈负相关, 且 miR-203a-3p 通过下调白细胞介素-24 水平在 PE 中发挥抗炎作用。因此, miR-203a-3p 可能成为 PE 诊断和治疗的一个有前景的标志物。可见, PE 发生发展的环节中离不开外泌体 miRNA 参与的炎症反应的过度激活。Wang 等人[6]发现血清外泌体来源的 miR-548c-5p 通过靶向 O 型蛋白酪氨酸磷酸酶受体(PTPRO)下调 PE 炎症反应。与正常妊娠相比, PE 患者组中血清外泌体 miR-548c-5p 显著降低, 且 miR-548c-5p 通过调节依赖于核转录因子(NF-KB)信号通路的 O 型蛋白酪氨酸磷酸酶受体, 发挥抗炎作用。通过这一研究, 对进一步了解 miR-548c-5p 在 PE 中相关的潜在分子机制, 从而为 PE 提供新的、有前景的生物标志物有很大的作用。

# 6. 最常见的外泌体源 miRNA

## 6.1. 外泌体 miRNA-486

Salomon 等人[7]比较了正常妊娠和 PE 妊娠期间, 从孕早期到孕晚期胎盘源性外泌体, 并通过分析

miRNA 图谱, 发现 miR-486-5P 存在于外泌体中, 且在 PE 妊娠组中 hsa-miR-486-1-5P 表达较高, 由此推断这可能会提高我们识别有患 PE 风险的无症状女性的能力。Li 等人[2]通过定量聚合酶链式反应分析血浆源性外泌体 miRNA, 发现 hsa-miR-486-3p 在 PE 孕妇组和正常对照组孕妇中差异性表达, 表明可能通过进一步分析血浆源性 miR-486-3p 在 PE 中的作用, 深入了解 PE 病理生理学, 并在疾病诊断中发挥作用。Taga 等人[32]研究了 miR-486-5p 表达升高在子痫前期中的作用。认为 GTP 酶激活蛋白 5 (ARHGAP5) 是 miR-486-5P 的直接靶点, 高表达的 miR-486-5p 抑制了滋养细胞的迁移和侵袭, 推断子痫前期的发病机制可能是不完全的滋养细胞运动, miR-486-5p 可能是 PE 潜在预测因子和治疗干预的靶点。Ma 等[33]认为来源于人胎盘微血管内皮细胞的外泌体 miR-486-5p 通过直接靶向胰岛素样生长因子 1 (IGF-1), 抑制对滋养层细胞功能的影响。研究结果可能有助于增加对 PE 治疗的见解。

## 6.2. 外泌体 miRNA-155

近年来学者们对 miRNA-155 的研究日益增多, 他们认为 miRNA-155 参与 PE 的发病机制, 参与滋养细胞的增殖、迁移、分化和凋亡, 与炎症、免疫和血管重塑密切相关。是 PE 发生发展过程中重要的生物调节剂。Shen 等人[27]通过假设试验验证了在 PE 患者中, 由于 miR-155 在胎盘相关血清外泌体中表达增加, 降低了原代人脐静脉内皮细胞(HuVecs)中一氧化氮的产生和一氧化氮合酶的表达, 表明胎盘相关血清外泌体 miR-155 可能调节内皮细胞功能, 并有助于 PE 的发展。许洪梅等人[34]通过运用定量聚合酶链式反应技术检测血清外泌体 miR-155 表达发现: PE 患者组 miR-155 表达较高, 而血清外泌体 miR-155 在正常妊娠对照组中则表达水平相对偏低。

## 7. 总结与展望

作为一种生物调节分子, miRNA 影响滋养细胞的活动、螺旋动脉重构和血管形成。miRNA 表达水平在 PE 患者和正常孕妇中显著不同, 而外泌体的膜性结构能够使 miRNA 在循环中稳定存在, 从而使得外泌体来源的 miRNA 更容易被检出, 较能准确反应 miRNA 的表达水平。因此, 监控外泌体 miRNA 表达水平能为 PE 诊治提供理论依据。目前研究者们只是根据外泌体 miRNA 表达异常, 由此推断: 外泌体来源的 miRNA 可能作为 PE 诊断的新型标志物。从而为研究 PE 发病机制提供新视角。然而, 目前尚不清楚每个 miRNA 的靶基因和信号通路是否相互作用, 以及不同信号通路之间是否会有相互影响。因此, 研究 PE 相关的外泌体源 miRNA 的表达可以为 PE 的发病机制提供帮助, 为 PE 的诊断和治疗提供新靶点。

## 基金项目

海南省重大科技计划项目(ZDKJ2017007)。

## 参考文献

- [1] Lip, S.V., Boekschoten, M.V., Hooiveld, G.J., *et al.* (2020) Early-Onset Preeclampsia, Plasma microRNAs, and Endothelial Cell Function. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **222**, 497.e1-497.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1286>
- [2] Li, H., Ouyang, Y., Sadovsky, E., *et al.* (2020) Unique microRNA Signals in Plasma Exosomes from Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Hypertension*, **75**, 762-771. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14081>
- [3] Biró, O., Fóthi, Á., Alasztics, B., *et al.* (2019) Circulating Exosomal and Argonaute-Bound microRNAs in Preeclampsia. *Gene*, **692**, 138-144. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.012>
- [4] Mincheva-Nilsson, L. and Baranov, V. (2014) Placenta-Derived Exosomes and Syncytiotrophoblast Microparticles and Their Role in Human Reproduction: Immune Modulation for Pregnancy Success. *American Journal of Reproductive Immunology*, **72**, 440-457. <https://doi.org/10.1111/aji.12311>
- [5] Salomon, C., Torres, M.J., Kobayashi, M., *et al.* (2014) A Gestational Profile of Placental Exosomes in Maternal

- Plasma and Their Effects on Endothelial Cell Migration. *PLOS ONE*, **9**, e98667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098667>
- [6] Wang, Z., Wang, P., Wang, Z., *et al.* (2019) MiRNA-548c-5p Downregulates Inflammatory Response in Preeclampsia via Targeting PTPRO. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 11149-11155. <https://doi.org/10.1002/jcp.27758>
- [7] Salomon, C., Guanzon, D., Scholz-Romero, K., *et al.* (2017) Placental Exosomes as Early Biomarker of Preeclampsia: Potential Role of Exosomal MicroRNAs across Gestation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **102**, 3182-3194. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00672>
- [8] Qu, H. and Khalil, R.A. (2020) Vascular Mechanisms and Molecular Targets in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **319**, H661-H681. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00202.2020>
- [9] Ntie, E., Kere, J., Kivinen, K., *et al.* (2017) Analysis of Complement C3 Gene Reveals Susceptibility to Severe Preeclampsia. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 589. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00589>
- [10] Levine, L., Habertheuer, A., Ram, C., *et al.* (2020) Syncytiotrophoblast Extracellular Microvesicle Profiles in Maternal Circulation for Noninvasive Diagnosis of Preeclampsia. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 6398. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62193-7>
- [11] Harding, C.V., Heuser, J.E. and Stahl, P.D. (2013) Exosomes: Looking Back Three Decades and into the Future. *Journal of Cell Biology*, **200**, 367-371. <https://doi.org/10.1083/jcb.201212113>
- [12] Lycoudi, A., Mavreli, D., Mavrou, A., *et al.* (2015) miRNAs in Pregnancy-Related Complications. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, **15**, 999-1010. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1053468>
- [13] Bounds, K.R., Chiasson, V.L., Pan, L.J., *et al.* (2017) MicroRNAs: New Players in the Pathobiology of Preeclampsia. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **4**, 60. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00060>
- [14] Ge, Q., Zhou, Y., Lu, J., *et al.* (2014) miRNA in Plasma Exosome Is Stable under Different Storage Conditions. *Molecules*, **19**, 1568-1575. <https://doi.org/10.3390/molecules19021568>
- [15] Awamleh, Z., Gloor, G.B. and Han, V.K.M. (2019) Placental microRNAs in Pregnancies with Early Onset Intrauterine Growth Restriction and Preeclampsia: Potential Impact on Gene Expression and Pathophysiology. *BMC Medical Genomics*, **12**, 91. <https://doi.org/10.1186/s12920-019-0548-x>
- [16] Morales-Prieto, D.M., Ospina-Prieto, S., Chaiwangyen, W., *et al.* (2013) Pregnancy-Associated miRNA-Clusters. *Journal of Reproductive Immunology*, **97**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.001>
- [17] Hromadnikova, I., Dvorakova, L., Kotlabova, K., *et al.* (2019) The Prediction of Gestational Hypertension, Preeclampsia and Fetal Growth Restriction via the First Trimester Screening of Plasma Exosomal C19MC microRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, 2972. <https://doi.org/10.3390/ijms20122972>
- [18] Huang, Q., Gong, M., Tan, T., *et al.* (2021) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells-Derived Exosomal MicroRNA-18b-3p Inhibits the Occurrence of Preeclampsia by Targeting LEP. *Nanoscale Research Letters*, **16**, 27. <https://doi.org/10.1186/s11671-021-03475-5>
- [19] Pillay, P., Vatish, M., Duarte, R., *et al.* (2019) Exosomal microRNA Profiling in Early and Late Onset Preeclamptic Pregnant Women Reflects Pathophysiology. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 5637-5657. <https://doi.org/10.2147/IJN.S208865>
- [20] Motawi, T.M.K., Sabry, D., Maurice, N.W., *et al.* (2018) Role of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Derived microRNAs, miR-136, miR-494 and miR-495 in Pre-Eclampsia Diagnosis and Evaluation. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **659**, 13-21. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.09.023>
- [21] Ji, L., Brkić, J., Liu, M., *et al.* (2013) Placental Trophoblast Cell Differentiation: Physiological Regulation and Pathological Relevance to Preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*, **34**, 981-1023. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.12.008>
- [22] Lu, J., Sun, Y., Cao, Y., *et al.* (2022) Small RNA Sequencing Reveals Placenta-Derived Exosomal microRNAs Associated with Preeclampsia. *Journal of Hypertension*, **40**, 1030-1041. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003112>
- [23] Wang, D., Na, Q., Song, G.Y. and Wang, L.L. (2020) Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome-Mediated Transfer of microRNA-133b Boosts Trophoblast Cell Proliferation, Migration and Invasion in Preeclampsia by Restricting SGK1. *Cell Cycle*, **19**, 1869-1883. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1769394>
- [24] Kerbel, R.S. (2000) Tumor Angiogenesis: Past, Present and the Near Future. *Carcinogenesis*, **21**, 505-515. <https://doi.org/10.1093/carcin/21.3.505>
- [25] Fagiani, E. and Christofori, G. (2013) Angiopoietins in Angiogenesis. *Cancer Letters*, **328**, 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.08.018>
- [26] Zhao, X.Y., *et al.* (2020) Exosomal Encapsulation of miR-125a-5p Inhibited Trophoblast Cell Migration and Prolifera-

- tion by Regulating the Expression of VEGFA in Preeclampsia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **525**, 646-653. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.137>
- [27] Shen, L., Li, Y., Li, R., *et al.* (2018) Placenta-Associated Serum Exosomal miR-155 Derived from Patients with Preeclampsia Inhibits eNOS Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 1731-1739. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3367>
- [28] Pugh, C.W. and Ratcliffe, P.J. (2003) Regulation of Angiogenesis by Hypoxia: Role of the HIF System. *Nature Medicine*, **9**, 677-684. <https://doi.org/10.1038/nm0603-677>
- [29] Liang, H., Xiao, J., Zhou, Z., *et al.* (2018) Hypoxia Induces miR-153 through the IRE1 $\alpha$ -XBP1 Pathway to Fine Tune the HIF1 $\alpha$ /VEGFA Axis in Breast Cancer Angiogenesis. *Oncogene*, **37**, 1961-1975. <https://doi.org/10.1038/s41388-017-0089-8>
- [30] Liang, H., Ge, F., Xu, Y., *et al.* (2018) miR-153 Inhibits the Migration and the Tube Formation of Endothelial Cells by Blocking the Paracrine of Angiopoietin 1 in Breast Cancer Cells. *Angiogenesis*, **21**, 849-860. <https://doi.org/10.1007/s10456-018-9630-9>
- [31] Ma, H.Y., Cu, W., Sun, Y.H., *et al.* (2020) MiRNA-203a-3p Inhibits Inflammatory Response in Preeclampsia through Regulating IL24. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 5223-5230.
- [32] Taga, S., Hayashi, M., Nunode, M., *et al.* (2022) miR-486-5p Inhibits Invasion and Migration of HTR8/SVneo Trophoblast Cells by Down-Regulating ARHGAP5. *Placenta*, **123**, 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.04.004>
- [33] Ma, R., Liang, Z., Shi, X., *et al.* (2021) Exosomal miR-486-5p Derived from Human Placental Microvascular Endothelial Cells Regulates Proliferation and Invasion of Trophoblasts via Targeting IGF1. *Human Cell*, **34**, 1310-1323. <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00543-x>
- [34] 许洪梅, 张媛, 章乐霞, 等. lnc-SNHG5 及 miR-155 在子痫前期患者血清及外泌体中的表达及其胎盘源性检测[J]. 中国计划生育和妇产科, 2022, 14(2): 85-88+104.