

胎盘蛋白13在子痫前期中的研究进展

张一凡¹, 孙晓彤^{2*}, 李振英¹, 李晶晶¹, 柳婷婷¹, 苏妍¹, 李忠媛¹

¹甘肃中医药大学第一临床医学院(甘肃省人民医院), 甘肃 兰州

²甘肃省人民医院产科, 甘肃 兰州

收稿日期: 2022年7月3日; 录用日期: 2022年8月1日; 发布日期: 2022年8月8日

摘要

子痫前期是妊娠期所特有的疾病, 它是在妊娠20周后发生, 主要是以妊娠期始发出现的以血压升高和尿中出现蛋白为主要临床表现的妊娠相关疾病。在所有妊娠中大约有2%~5%的子痫前期孕产妇, 并且使3%~5%的妊娠复杂化。它严重危及孕产妇和胎儿的健康, 目前仍是导致全球孕产妇和新生儿发病率、死亡率的重要因素。如果该病没有得到及时干涉、治疗, 最终将会导致子痫、流产、早产、胎盘早剥、HELLP综合征(溶血、肝酶升高、血小板减少)等并发症, 少数妊娠还将出现胎儿生长受限(FGR), 甚至出现胎死宫内等更严重的不良妊娠结局。但是目前尚未发现可以有效、准确、经济地预测子痫前期的生物学标志物, 发病原因和机制也尚未完全阐明。当前很多研究学者认为子痫前期主要是以子宫胎盘受损所致功能不良的多个原因、多种发病病理生理及多条发病途径的疾病。胎盘蛋白13 (PP13)作为高效调节子宫胎盘表达的特异性蛋白之一, 被发现在子宫胎盘的滋养细胞中可以高度表达, 故考虑PP13可能是对子痫前期的早期预防和早期治疗的预测生化指标, 在疾病预测和机制探索研究中可能发挥作用。根据目前国内外PP13的最新的研究进展, 针对PP13在子痫前期中的应用, 本综述探讨作为研究领域中有潜在价值的预测标志物在子痫前期中的应用及发展。

关键词

子痫前期, 胎盘蛋白13 (PP13), 预测, 发展

Research Progress of Placental Protein 13 in Preeclampsia

Yifan Zhang¹, Xiaotong Sun^{2*}, Zhenying Li¹, Jingjing Li¹, Tingting Liu¹, Yan Su¹, Zhongyuan Li¹

¹The First Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine (Gansu People's Hospital), Lanzhou Gansu

²Department of Obstetrics, Gansu People's Hospital, Lanzhou Gansu

Received: Jul. 3rd, 2022; accepted: Aug. 1st, 2022; published: Aug. 8th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 张一凡, 孙晓彤, 李振英, 李晶晶, 柳婷婷, 苏妍, 李忠媛. 胎盘蛋白13在子痫前期中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(8): 7227-7232. DOI: 10.12677/acm.2022.1281043

Abstract

Preeclampsia is a pregnancy-specific disease, which occurs after 20 weeks of gestation and is mainly a pregnancy-related disease with elevated blood pressure and protein in urine as the main clinical manifestations. Preeclampsia affects about 2% to 5% of all pregnancies and complicates 3% to 5% of pregnancies. It seriously endangers maternal and fetal health and remains an important contributor to maternal and neonatal morbidity and mortality worldwide. If the disease is not timely interfered and treated, it will eventually lead to complications such as eclampsia, abortion, premature delivery, placental abruption, HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, thrombocytopenia), and fetal growth restriction (FGR) or even intrauterine death in a few pregnancies. However, no biomarkers that can effectively, accurately and economically predict preeclampsia have been found, and the pathogenesis and mechanism of preeclampsia have not been fully elucidated. At present, many researchers believe that preeclampsia is mainly a disease with multiple causes, pathophysiology and multiple pathways of dysfunction caused by uterine and placenta damage. Placental protein 13 (PP13), one of the specific proteins that efficiently regulate uterine-placental expression, was found to be highly expressed in trophoblast cells of the uterine placenta. Therefore, PP13 may be a predictive biochemical marker for the early prevention and treatment of preeclampsia, and may play a role in the study of disease prediction and mechanism exploration. Based on the latest research progress of PP13 at home and abroad, this review discusses the application and development of PP13 in preeclampsia as a potential predictive marker in the research field.

Keywords

Preeclampsia, Placental Protein-13 (PP13), Prediction, Development

Copyright © 2022 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

子痫前期(pre-eclampsia, PE)是妊娠的全身性并发症,经常表现为妊娠前血压正常,妊娠 20 周后发现高血压和蛋白尿[1]。子痫前期是一种产科常见的并发症,会导致孕产妇和胎儿的发病率和死亡率的发生。子痫前期是孕产妇死亡的三大主要原因之一[2]。子痫前期也会增加孕产妇以后患心血管和脑血管疾病的风险。子痫前期大约占有所有妊娠的 2%~5%,并且使 3%~5%的妊娠复杂化。子痫前期可导致宫死胎内、胎儿生长受限、早产等对围产儿的健康带来极大的威胁。对于孕产妇,子痫前期严重时可导致全身器官系统发生病变,包括肝脏和肾脏。孕产妇子痫前期的发病孕周越早,妊娠结局越差。所以针对确诊的患者,应及时密切关注妊娠进展,以防不良结局的发生。但是目前尚未发现可以有效、准确、经济地预测子痫前期的生物学标志物,发病原因和机制也尚未完全阐明。然而有大量的研究支持子痫前期的发生主要与子宫胎盘受损有关,故将参与胎盘形成的重要的特异性调节蛋白 PP13 在子痫前期中的应用以及发展展开一系列阐述。

2. PP13 的起源由来

PP13, 也被其他的研究学者称为 LGALS13 和半乳糖凝集素 13 (Gal-13), 是类人猿灵长类中研究最

多的半乳糖凝集素。作为灵长类六簇基因之一，它位于染色体 19q13 [3]，是 56 种已知胎盘蛋白之一。属于碳水化合物结合蛋白中的半乳糖凝集素，与 β -半乳糖苷糖结合非常紧密，通过其 N-或-O-连接的糖基化作用与它们结合[4] [5]。它们作为细胞质蛋白质合成，并在其一生的大部分时间内驻留在细胞质或细胞核中[6]。它们形成一个 β -三明治[7] [8]，由五条或六条反平行的 β -折叠链[9]组成，形成一个浅槽，用于容纳双糖或低聚糖。作为糖类蛋白中的半乳糖凝集素，主要由胎盘表达，特别是由合体滋养层表达，它定位于母胎界面的刷状缘膜上，与 β 半乳糖结合蛋白家族一样有着很相似的来源，20 多个类型被它涵盖在内，发挥作用的过程都包括：细胞转导、炎症、细胞免疫、细胞自我吞噬和生理性死亡[10]。PP13 作为半乳糖凝集素超家族的成员之一，CRD 是它功能和结构最具特征性的特点，故也参与了与胎盘有关的细胞转导、炎症、细胞免疫、细胞自我吞噬和生理性死亡等过程。

3. PP13 的妊娠生理

3.1. 免疫应答

PP13 属于一类二聚体蛋白，产生于子宫胎盘的合体滋养细胞，参与正常妊娠过程中胎盘的发育。它与胎盘和子宫内层之间的细胞外基质上的蛋白质结合参与胎盘植入和血管重塑[11]。在正常妊娠中，从妊娠第 5 周开始在母体循环血液中检测到 PP13 [12]，其水平在妊娠过程中缓慢升高[13]。胎盘结构和功能的改变可能与释放到母体血液中的 PP13 量的变化直接相关[13]。在一个完整的妊娠过程中，妊娠的起始、维持以及完成都起着至关重要的作用的是免疫细胞。通过细胞与细胞之间、细胞与分子之间的相互作用实现调节人体的免疫系统，然而 PP13 就是在孕产妇的免疫过程中的最关键调节蛋白。通过引起孕产妇体内的淋巴细胞的凋亡等生理死亡过程，以防子宫胎盘遭到免疫系统的损害，进而让孕产妇子宫内的胎儿正常发育。妊娠早期蜕膜中的免疫耐受可避免母胎界面对侵袭性滋养细胞的排挤，而 PP13 水平的下降可能导致免疫失衡，会干扰着床、滋养层侵入，让孕产妇子宫胎盘发生异常，进而使血管发生子舒张以及重塑不良，子宫动脉血管管腔狭窄，血流阻力增加，胎盘灌注不足等一系列病理生理改变[14]，子宫螺旋动脉的形成会被进一步损害，最终导致子痫前期的发生，甚至导致对围产儿的健康带来极大威胁的早产、胎盘早剥等情况。另外，PP13 与 N-乙酰基葡萄糖胺、岩藻糖和 N-乙酰基半乳糖胺等为突出的糖残基的亲合力高度表达。除了以上这些，研究发现在人类 ABO 血型系统中的抗原也和 PP13 有着关联，进而对孕产妇体内的 PP13 产生影响[10]。

3.2. 血管重塑

在整个妊娠期间，母体的心率和体内的循环系统都在不同的孕周发生着变化。心脏射血能力在妊娠早期开始增加，到孕晚期达到高峰，一直到胎儿娩出。它为妊娠期间的各个系统提供丰富的血流。妊娠期的血流量相比妊娠前血容量增加很多，与心脏射血量一致，在妊娠早期开始增加，晚期到达高峰，以便维持整个妊娠及分娩过程。很少甚至没有学者研究孕产妇被诊断为子痫前期直至分娩这一期间子宫静脉是否会受影响，动脉的病理生理改变，比如子宫螺旋动脉的扩张和重新形成是由于滋养层细胞迁移造成等是学者关注及研究的热点[15]。然而现在大量的研究表明，为子宫提供血液的血管与先前研究被发现的子宫动脉的扩张以及结构变化一样都发生了病理生理改变[16]。两者相互作用共同增加子宫胎盘的血流量。有研究表明，PP13 可通过与胎盘和子宫内层之间蛋白质的结合参与子宫胎盘血管的舒张和重塑，有利于改善相关的妊娠结局[17] [18]。Roberto 等人[19]指出，早发和早产先兆子痫患者在妊娠早期的母体血清 PP13 浓度(PP13 中位数 MOM = 0.25)明显低于妊娠结局正常的患者(PP13 中位数 MOM = 1.00)。众所周知，PP13 具有扩张血管的作用，如果在子痫前期患者中，PP13 的下降必定会引起血管收缩，从而使血流量减少，加重病情进一步的变化。

4. PP13 在子痫前期的预测

子痫前期的确切发病机制仍然尚未完全阐明。目前的研究学者[20]提出了一个两阶段模型。一种是螺旋动脉滋养细胞受到浸润性的损害,可导致螺旋动脉管腔狭小,阻力变大。另一个阶段提出子痫前期孕产妇存在血管生成失衡过程。胎盘发育的过程以及血管变化的协调和滋养层生长的调节是由几种可以发生局部作用的血管生成和抗血管生成因子及其受体介导的[21]。当这些过程在子痫前期孕产妇发生时,这可能导致胎盘功能障碍,从而导致子痫的发生。这个阶段可以通过测量血管生成因子来评估以及预测。而 PP13 作为胎盘特异性蛋白之一,Roberto [19]等人研究指出孕产妇血清 PP13 浓度可能用于早产子痫前期的风险评估。Krasimira [22]等人研究发现在妊娠早期将血清 PP13 值联合子宫动脉多普勒超声搏动指数测量两组在妊娠 11~13 周和 20 周时子宫动脉的平均搏动指数,并检查两组之间妊娠进展是否存在统计学差异。研究表明,在这两组中,子宫动脉的平均搏动指数随着妊娠的进展而显著降低:对照组从妊娠 11~13 周的 1.27 ± 0.08 降至妊娠 20 周的 0.97 ± 0.06 ($Z = -2.50$; $p = 0.012$); 在实验组中,从妊娠 11~13 周时的 2.13 ± 0.08 到妊娠 20 周时的 1.12 ± 0.07 ($Z = -3.72$; $p = 0.000$)。在孕早期的子痫前期孕产妇中,通过子宫动脉多普勒超声搏动指数的特异性和敏感性都较低[23]。因此多普勒搏动指数在预测早期子痫前期患者方面具有一定的局限性。然而,令我们欣慰的是,在子痫前期孕产妇孕 5 周时便能在母体血液中检测到 PP13 [13],一项荟萃分析研究中显示,确诊为子痫前期孕产妇的人群中,与对照组相同孕周相比,她们妊娠早期的 PP13 浓度往往较低[15],这与 Roberto 等人[19]的研究结论一致。这一类的研究弥补了早期预测子痫前期的缺失,但其准确的预测数值需要对更大人群进行进一步的前瞻性研究,以建立一个涵盖所有可能的病理生理机制的子痫前期多预测因子组进行进一步研究。

大量的研究支持 PP13 可以作为子痫前期早期预测指标的有效性。Soongsatitanon 等人[11]的研究证实孕早期血清 PP13 水平和子宫动脉多普勒的组合在预测先兆子痫方面的敏感性高于单独试验。这与先前的在预测先兆子痫方面,标志物的组合比单一标志物具有更好的敏感性的研究结果是一致的[24] [25]。

5. 胎盘蛋白预测子痫前期的前景

子痫前期是围产期和孕产妇发病率和死亡率的主要原因,具有很高的科学兴趣。针对子痫前期进一步猜想,PP13 的浓度与子痫前期的发展程度是否有关?在妊娠早期对患有子痫高危因素的人群补充 PP13 是否可以预防 PE 的发生?是否还可以联合其他的特异性胎盘蛋白预测子痫前期的发生?如果这些问题都得以验证,帮助临床医生管理子痫前期的病人,就可以实现对病人三级管理策略,改善孕产妇和胎儿的妊娠结局。

6. 结语与展望

子痫前期是一种严重危害母婴的疾病,经常表现为妊娠前血压正常,妊娠 20 周后出现血压升高和尿中出现蛋白,主要是由于胎盘功能损害所致出现的一系列病理生理。全球约有 1000 万孕妇受到这种疾病的影响,而且常常伴随着胎儿死亡和新生儿严重残疾。然而,在临床工作中,子痫前期孕产妇多在妊娠晚期因出现临床症状而就诊,这就说明临床表现多在晚期才能体现,但研究表明病理生理改变却发生在妊娠早期。由于子痫前期的病因及发病机制还尚未十分明确,目前国内外的研究证据表明,没有发现一项测试能够在早期准确地预测子痫前期,从而在未出现临床症状前便可用于干预,因此仍在积极寻找有效的预测、预防以及治疗手段。所以,由合体滋养细胞产生的 PP13 有望作为有效、准确、经济、可靠预测子痫前期的生化指标。PP13 预测子痫前期的发生为临床医生开辟了一片新的天地。

参考文献

- [1] Madar-Shapiro, L., Karady, I., Trahtenherts, A., Syngelaki, A., Akolekar, R., Poon, L., *et al.* (2018) Predicting the Risk

- to Develop Preeclampsia in the First Trimester Combining Promoter Variant-98A/C of LGALS13 (Placental Protein 13), Black Ethnicity, Previous Preeclampsia, Obesity, and Maternal Age. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **43**, 250-265. <https://doi.org/10.1159/000477933>
- [2] Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A.B., Daniels, J., *et al.* (2014) Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *The Lancet Global Health*, **2**, e323-e333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
- [3] Than, N.G., Romero, R., Xu, Y., Erez, O., Xu, Z., Bhatti, G., *et al.* (2014) Evolutionary Origins of the Placental Expression of Chromosome 19 Cluster Galectins and Their Complex Dysregulation in Preeclampsia. *Placenta*, **35**, 855-865. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
- [4] Barondes, S.H., Castronovo, V., Cooper, D.N., Cummings, R.D., Drickamer, K., Feizi, T., *et al.* (1994) Galectins: A Family of Animal Beta-Galactoside-Binding Lectins. *Cell*, **76**, 597-598. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90498-7](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90498-7)
- [5] Johannes, L., Jacob, R. and Leffler, H. (2018) Galectins at a Glance. *Journal of Cell Science*, **131**, Article ID: jcs208884. <https://doi.org/10.1242/jcs.208884>
- [6] Lindstedt, R., Apodaca, G., Barondes, S.H., Mostov, K.E. and Leffler, H. (1993) Apical Secretion of a Cytosolic Protein by Madin-Darby Canine Kidney Cells. Evidence for Polarized Release of an Endogenous Lectin by a Nonclassical Secretory Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **268**, 11750-11757. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)50263-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)50263-0)
- [7] Leffler, H., Carlsson, S., Hedlund, M., Qian, Y. and Poirier, F. (2002) Introduction to Galectins. *Glycoconjugate Journal*, **19**, 433-440. <https://doi.org/10.1023/B:GLYC.0000014072.34840.04>
- [8] Visegrády, B., Than, N.G., Kilar, F., Sümegei, B., Than, G.N. and Bohn, H. (2001) Homology Modelling and Molecular Dynamics Studies of Human Placental Tissue Protein 13 (Galectin-13). *Protein Engineering*, **14**, 875-880. <https://doi.org/10.1093/protein/14.11.875>
- [9] Di Lella, S., Sundblad, V., Cerliani, J.P., Guardia, C.M., Estrin, D.A., Vasta, G.R., *et al.* (2011) When Galectins Recognize Glycans: From Biochemistry to Physiology and Back again. *Biochemistry*, **50**, 7842-7857. <https://doi.org/10.1021/bi201121m>
- [10] Sammar, M., Drobnyak, T., Mandala, M., Gizurarson, S., Huppertz, B. and Meiri, H. (2019) Galectin 13 (PP13) Facilitates Remodeling and Structural Stabilization of Maternal Vessels during Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3192. <https://doi.org/10.3390/ijms20133192>
- [11] Soongsatitanon, A. and Phupong, V. (2020) Prediction of Preeclampsia Using First Trimester Placental Protein 13 and Uterine Artery Doppler. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1849127>
- [12] Orendi, K., Kivity, V., Sammar, M., Grimpel, Y., Gonen, R., Meiri, H., *et al.* (2011) Placental and Trophoblastic *in Vitro* Models to Study Preventive and Therapeutic Agents for Preeclampsia. *Placenta*, **32**, S49-S54. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.11.023>
- [13] Huppertz, B., Sammar, M., Chefetz, I., Neumaier-Wagner, P., Bartz, C. and Meiri, H. (2008) Longitudinal Determination of Serum Placental Protein 13 during Development of Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*, **24**, 230-236. <https://doi.org/10.1159/000151344>
- [14] Balogh, A., Toth, E., Romero, R., Parej, K., Csala, D., Szenasi, N.L., *et al.* (2019) Placental Galectins Are Key Players in Regulating the Maternal Adaptive Immune Response. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article No. 1240. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01240>
- [15] Drobnyak, T., Jónsdóttir, A.M., Helgadóttir, H., Runólfssdóttir, M.S., Meiri, H., Sammar, M., *et al.* (2019) Placental Protein 13 (PP13) Stimulates Rat Uterine Vessels after Slow Subcutaneous Administration. *International Journal of Women's Health*, **11**, 213-222. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S188303>
- [16] Gadde, R., Cd, D. and Sheela, S.R. (2018) Placental Protein 13: An Important Biological Protein in Preeclampsia. *Journal of Circulating Biomarkers*, **7**, Article ID: 1849454418786159. <https://doi.org/10.1177/1849454418786159>
- [17] Sunjaya, A.F. and Sunjaya, A.P. (2019) Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. *Journal of Family and Reproductive Health*, **13**, 56-69.
- [18] Drobnyak, T., Gizurarson, S., Gokina, N.I., Meiri, H., Mandalá, M., Huppertz, B., *et al.* (2017) Placental Protein 13 (PP13)-Induced Vasodilation of Resistance Arteries from Pregnant and Nonpregnant Rats Occurs via Endothelial-Signaling Pathways. *Hypertension in Pregnancy*, **36**, 186-195. <https://doi.org/10.1080/10641955.2017.1295052>
- [19] Romero, R., Kusanovic, J.P., Than, N.G., Erez, O., Gotsch, F., Espinoza, J., *et al.* (2008) First-Trimester Maternal Serum PP13 in the Risk Assessment for Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **199**, 122.e1-122.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.01.013>
- [20] Roberts, J.M. and Hubel, C.A. (2009) The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*, **30**, S32-S37. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009>

- [21] Kaufmann, P., Mayhew, T.M. and Charnock-Jones, D.S. (2004) Aspects of Human Fetoplacental Vasculogenesis and Angiogenesis. II. Changes during Normal Pregnancy. *Placenta*, **25**, 114-126. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2003.10.009>
- [22] Chalova, K.I., Pehlivanov, B.K., Amaliev, I.G., Amaliev, G.I., Raycheva, R.D. and Ivanovska, M.V. (2018) Maternal Serum Concentrations of Corin, Endoglin, PP13, and sFlt-1 and their Changes with Advancement of Pregnancy and Correlation with Doppler of Uterine Arteries. *Folia Medica*, **60**, 558-564.
- [23] Huppertz, B., Meiri, H., Gizurarson, S., Osol, G. and Sammar, M. (2013) Placental Protein 13 (PP13): A New Biological Target Shifting Individualized Risk Assessment to Personalized Drug Design Combating Pre-Eclampsia. *Human Reproduction Update*, **19**, 391-405. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt003>
- [24] Anderson, U.D., Olsson, M.G., Kristensen, K.H., Åkerström, B. and Hansson, S.R. (2012) Review: Biochemical Markers to Predict Preeclampsia. *Placenta*, **33**, S42-S47. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.11.021>
- [25] Monte, S. (2011) Biochemical Markers for Prediction of Preclampsia: Review of the Literature. *Journal of Prenatal Medicine*, **5**, 69-77.