

# EPAS1与子痫前期相关性研究进展

许文字<sup>1</sup>, 谢莹莹<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院产科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年2月11日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

## 摘要

子痫前期(Preeclampsia, PE)是妊娠晚期的一种严重并发症, 是导致母婴死亡的主要原因之一, 对母婴健康造成了极大的威胁。目前, 子痫前期的病因尚不完全明确, 但大量研究证实低氧应答参与子痫前期的发病过程, 而内皮PAS蛋白1 (EPAS1)是调节细胞内氧气代谢的重要因素。EPAS1在调节滋养细胞分化、侵袭以及螺旋状动脉重塑中起着关键作用。因此, 进一步研究EPAS1及其相关靶基因在子痫前期发生、发展中的作用, 对探索子痫前期的发病机制、预防及治疗该病均具有十分重要的意义。

## 关键词

EPAS1, 子痫前期, 滋养细胞

# Research Progress on the Relationship between EPAS1 and Preeclampsia

Wenyu Xu<sup>1</sup>, Yingying Xie<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Feb. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Preeclampsia (PE) is a serious complication of late pregnancy, which is one of the main causes of maternal and infant death and poses a great threat to maternal and infant health. At present, the etiology of preeclampsia is not completely clear, but a large number of studies have confirmed that hypoxia response is involved in the pathogenesis of preeclampsia, and endothelial PAS pro-

\*通讯作者。

tein 1 (EPAS1) is an important factor regulating oxygen metabolism in cells. EPAS1 plays a key role in the regulation of trophoblast differentiation, invasion and spiral artery remodeling. Therefore, further study on the role of EPAS1 and its related target genes in the occurrence and development of preeclampsia is of great significance to explore the pathogenesis, prevention and treatment of preeclampsia.

## Keywords

EPAS1, Preeclampsia, Trophoblast

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

子痫前期(Preeclampsia, PE)是指妊娠 20 周后出现的以高血压、蛋白尿为主要临床表现的症候群[1]。子痫前期的发病率在过去几十年里急剧上升[2],并且每年可造成全世界约 7 万孕产妇和 50 万胎儿死亡[3]。当前子痫前期的病因尚未完全明确,多数学者认为[4]其共同的病理机制为滋养细胞浸润不足导致子宫螺旋动脉重塑障碍,广泛的血管内皮细胞受损所致胎盘缺血缺氧。内皮 PAS 蛋白 1 (Endothelial PAS Domain Protein 1, EPAS1) [5]被证实是细胞内氧代谢的重要调节因子,它能够对低氧做出快速反应,并调控多种相关靶基因,使细胞适应缺氧的微环境,从而在子痫前期的发生中起着至关重要的纽带作用。因此,本文就 EPAS1 与子痫前期的相关性进行综述。

## 2. 子痫前期发病机制的研究进展

子痫前期是妊娠期高血压疾病的常见类型,是多病因、多机制、多阶段发展的复杂病理过程。关于子痫前期的发病机制一直是产科研究的热点问题。此前 Redman [6]提出著名的子痫前期“二阶段模式”学说不断被深化研究,于 2014 年[7]提出更加具体的“六阶段模式”:第一阶段指胚胎着床期,母体出现对胚胎父源基因的免疫耐受不良。第二阶段即胎盘形成期,滋养细胞开始侵入子宫螺旋动脉。第三阶段为胎盘形成异常,出现应激反应。第四阶段为胎盘释放多种损伤因子进入母体血液循环,无临床症状。第五阶段为出现临床症状,可诊断为子痫前期时。第六阶段指螺旋动脉迅速粥样硬化,胎盘灌注进一步减少。漆洪波等[8]认为第二阶段为子痫前期发病的关键环节,由于此阶段滋养细胞侵袭螺旋动脉参与胎盘形成,且发生时间早、持续时间长对母胎造成持续损害。由此可见,子痫前期的发生发展与胎盘氧供水平密切相关,胎盘形成期便是探索子痫前期发病机制的关键时期。

## 3. EPAS1 的结构与功能

EPAS1 又称为缺氧诱导因子 2 (Hypoxia Inducible Factor-2, HIF-2), 1997 年由 Tian [9]等在 endothelial cells 克隆出来。缺氧诱导因子(Hypoxia Inducible Factors, HIF)广泛存在于哺乳动物细胞中,由缺氧信号调节并参与缺氧诱导的多种基因转录,直接影响低氧环境下细胞的适应能力[10]。HIF 是由  $\alpha$  和  $\beta$  两种亚基组成的异源二聚体, $\alpha$  亚基为受氧浓度调控的功能亚基,而  $\beta$  亚基保持其结构的稳定性[11]。HIF 包括 HIF-1、HIF-2、HIF-3 三种亚型,其中 HIF-2 在较高的氧张力和长时间的低氧暴露中优先稳定[12]。常氧时 HIF-2 $\alpha$  中的氧依赖的降解结构域(Oxygen Dependent Degradation Domain, ODD)被脯氨酰羟化酶结构域(Prolyl Hydroxylase domain, PHD)蛋白识别并羟基化,促进 HIF-2 $\alpha$  与 E3 泛素连接酶复合体的 VHL 蛋白结合并

泛素化, 继而导致其被蛋白水解酶降解。因此常氧时, 细胞内 HIF-2 $\alpha$  蛋白含量很低。而当细胞处于缺氧状态时, 脯氨酸羟化酶失去活性, HIF-2 $\alpha$  羟基化受到抑制, 致使 HIF-2 $\alpha$  蛋白不能被识别和降解, 从而聚集增多[13]。由此推测, 缺氧是 HIF-2 $\alpha$  表达调节的重要因子。氧[14]是细胞代谢和信号转导的关键基质, 它与细胞的正常生理功能乃至存活都密不可分。而缺氧也是生理过程以及某些病理情况如恶性肿瘤等的基本特征。维持氧稳态最重要的分子机制便是通过 EPAS1 与缺氧反应元件(Hypoxia Response Elements, HREs)特异性结合, 进而诱导相关靶基因的转录, 包括血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、诱导型一氧化氮合酶(NOS<sub>2</sub>)、内皮素 1 (ET-1)和糖酵解酶类等, 从而调控细胞适应缺氧的微环境[15]。

#### 4. EPAS1 与子痫前期的相关性

目前, 治疗子痫前期唯一有效的方法是胎盘的娩出, 这意味着胎盘是子痫前期发病的主要因素之一。滋养细胞是胎盘的主要功能细胞, 在生理状态下依赖其侵袭浸润能力。随着对滋养细胞侵袭能力调节机制的不断深入研究, 发现 EPAS1 在调节滋养细胞功能中发挥着至关重要的作用。在子痫前期患者的胎盘组织中, 由于滋养细胞侵袭能力降低, 未侵入子宫肌层中的螺旋动脉, 导致这部分血管未发生生理性重铸, 继而造成胎盘浅着床以及低灌注, 而胎盘缺血再灌注损伤又进一步诱导 HIF-2 $\alpha$  的表达, 从此形成恶性循环, 最终导致子痫前期的发生[16]。滋养细胞侵袭能力降低亦是多种因素共同作用的结果, 其中包括了 HIF-2 $\alpha$  的表达。李淑丽[17]、张焱[18]、Liu W [19]的研究中发现子痫前期患者胎盘组织中 HIF-2 $\alpha$  表达水平明显升高, 并且与病情发展密切相关。张焱[18]根据其实验推测 HIF-2 $\alpha$ -sFlt-1-CAV1 通路可能参与子痫前期尿蛋白发生的病理过程。马萌等[20]通过动物实验发现重组腺病毒介导的 HIF-2 $\alpha$  过表达可使 SD 孕鼠产生子痫前期症状。Qin L 等[21]研究证实真核翻译起始因子 3e/inter 6 (eIF-3e/Int6)为 HIF-2 $\alpha$  的负反馈调节因子, 在缺氧条件下通过泛素/蛋白酶体途径特异性结合并降解 HIF-2 $\alpha$ , 使得子痫前期大鼠高血压和尿蛋白的出现得到了有效抑制。Jadoon 等[22]发现缺氧诱导 BeWo 细胞中 HIF-2 $\alpha$  高表达, 并通过上调脂肪酸转运蛋白参与子痫前期的发生。Sasagawa [23]等使用 siRNA 或抑制剂分析沉默 HIF-2 $\alpha$ , 证明其在缺氧诱导时上调 sFlt-1 的作用, sFlt-1 通过拮抗 VEGF 和胎盘生长因子(PIGF)的活性, 在一定程度上促进了子痫前期的发生和进展。雷帝等[24]研究首次证实了缺氧诱导 HIF-2 $\alpha$  的表达并抑制滋养细胞侵袭及血管形成能力, 从而参与子痫前期的发生。这些发现均提示了 EPAS1 在缺氧与子痫前期发病之间的潜在作用。为此, 深入研究 EPAS1 与子痫前期的相关性并剖析其具体的调控机制, 将有助于实现 EPAS1 成为子痫前期早期诊断的一个指标以及治疗的新途径。

#### 5. 讨论

随着海拔高度的增加, 子痫前期的发生率呈显著上升的趋势, 这可能与高原缺氧有关。而青海省地处青藏高原, 平均海拔 3000 米以上, 具有高压、低氧等特点。正是在这样长期慢性低氧的环境下, 我省子痫前期的发生率居高不下。目前, 关于高原慢性缺氧环境中子痫前期的发病机制还处于研究的初阶段。既往研究发现在高海拔地区子痫前期患者胎盘组织中 EPAS1 表达水平升高, 可能与病情发展相关联。所以, 后续会通过组织特异性基因敲除术等相关实验, 进一步深入研究 EPAS1 与子痫前期的关系, 从而阐述胎盘 EPAS1 在子痫前期病理生理过程中的具体作用机制, 为降低本省子痫前期孕妇及胎儿发病率及死亡率提供理论依据, 且 EPAS1 可能成为预防和治疗子痫前期的新靶点。

#### 参考文献

- [1] Sircar, M., Thadhani, R. and Karumanchi, S.A. (2015) Pathogenesis of Preeclampsia. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 24, 131-138. <https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000105>

- [2] Sutton, A.L.M., Harper, L.M. and Tita, A.T.N. (2018) Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, **45**, 333-347. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.01.012>
- [3] Jena, M.K., Sharma, N.R., Pettitt, M., et al. (2020) Pathogenesis of Preeclampsia and Therapeutic Approaches Targeting the Placenta. *Biomolecules*, **10**, 953. <https://doi.org/10.3390/biom10060953>
- [4] Zou, A.-X., Chen, B., Li, Q.-X. and Liang, Y.-C. (2018) MiR-134 Inhibits Infiltration of Trophoblast Cells in Placenta of Patients with Preeclampsia by Decreasing ITGB1 Expression. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 2199-2206.
- [5] Rajakumara, C.K.P. (2000) Expression, Ontogeny and Regulation of Hypoxia Inducible Transcription Factors in the Human Placenta. *Biology of Reproduction*, **63**, 559-569. <https://doi.org/10.1095/biolreprod63.2.559>
- [6] Redman, C. and Sargent, I.L. (2009) Placental Stress and Pre-Eclampsia: A Revised View. *Placenta*, **30**, 38-42. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.021>
- [7] Redman, C. (2014) The Six Stages of Pre-Eclampsia. *Pregnancy Hypertension*, **4**, 241-247. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2014.04.020>
- [8] 漆洪波, 童超. 从母胎界面着眼探究子痫前期的发病机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(1): 61-64.
- [9] Tian, H., McKnight, S.L. and Russell, D.W. (1997) Endothelial PAS Domain Protein 1 (EPAS1), a Transcription Factor Selectively Expressed in Endothelial Cells. *Genes & Development*, **11**, 72-82. <https://doi.org/10.1101/gad.11.1.72>
- [10] 张欣, 韩旭. 缺氧诱导因子 2 在妇科恶性肿瘤中表达的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(10): 1593-1596.
- [11] Aebbersold, D.M., Burri, P., Beer, K.T., et al. (2001) Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ : A Novel Predictive and Prognostic Parameter in the Radiotherapy of Oropharyngeal Cancer. *Cancer Research*, **61**, 2911-2916.
- [12] Colson, A., Depoix, C.L. and Baldin, P. (2020) Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha Impairs Human Cytotrophoblast Syncytialization: New Insights into Placental Dysfunction and Fetal Growth Restriction. *Federation of American Societies for Experimental Biology*, **34**, 15222-15235. <https://doi.org/10.1096/fj.202001681R>
- [13] Steenhard, B.M., Freeburg, P.B., Isom, K., et al. (2007) Kidney Development and Gene Expression in the HIF2 $\alpha$  Knockout Mouse. *Developmental Dynamics*, **236**, 1115-1125. <https://doi.org/10.1002/dvdy.21106>
- [14] 夏宇, 江丽霞. 缺氧诱导因子 HIF-2 $\alpha$  和 HIF-1 $\alpha$  在血管生成调控中的差别[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1838-1840.
- [15] 郭海鑫, 胡唯伟, 杨勇, 等. 缺氧诱导因子-1/2 在肝细胞癌中的研究进展[J]. 药学研究, 2021, 40(3): 183-187.
- [16] Li, J.X., Chen, Z., Zhou, X.B., et al. (2016) Imbalance between Proliferation and Apoptosis-Related Impaired GPR30 Expression Is Involved in Preeclampsia. *Cell and Tissue Research*, **366**, 499-508. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2466-y>
- [17] 李淑丽, 叶元华. 正常妊娠妇女及子痫前期病人胎盘组织 HIF-2 $\alpha$  表达[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(1): 44-46.
- [18] 张焯. HIF1 $\alpha$ /2 $\alpha$ -Flt-1/sFlt-1-CAV1 信号转导在子痫前期肾小球屏障障碍过程中作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2019.
- [19] Liu, W., Wang, S. and Lin, Q. (2014) Study on the Expressions of PHD and HIF in Placentas from Normal Pregnant Women and Patients with Preeclampsia. *International Journal of Biological Sciences*, **10**, 278-284. <https://doi.org/10.7150/ijbs.6375>
- [20] 马萌, 谢莹莺, 赵世晨, 等. 重组腺病毒介导的 HIF-2 $\alpha$  过表达对孕鼠的影响[J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2021, 42(2): 85-89.
- [21] Qin, L., Baolin, Y., Alexander, E., et al. (2018) Int6/eIF3e Silencing Promotes Placenta Angiogenesis in a Rat Model of Preeclampsia. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 8944. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27296-2>
- [22] Jadoon, A., Cunningham, P. and McDermott, L.C. (2015) Regulation of Fatty Acid Binding Proteins by Hypoxia Inducible Factors 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  in the Placenta: Relevance to Pre-Eclampsia. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, **93**, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.09.004>
- [23] Sasagawa, T., Nagamatsu, T., Morita, K., et al. (2018) HIF-2 $\alpha$ , but Not HIF-1 $\alpha$ , Mediates Hypoxia-Induced Up-Regulation of Flt-1 Gene Expression in Placental Trophoblasts. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 17375. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35745-1>
- [24] 雷帝, 范翠芳. 缺氧诱导因子-2 $\alpha$  对滋养细胞 HTR8/SVneo 侵袭及血管形成的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(4): 577-582.