

DOI: 10.13376/j.cblls/2024086

文章编号: 1004-0374(2024)06-0842-07

外泌体微小RNA调控子痫前期的研究进展

林 晋^{1*}, 卢 婉², 王小中¹

(1 南昌大学第二附属医院检验科, 南昌 330006; 2 江西省妇幼保健院医学遗传中心, 南昌 330006)

摘要: 子痫前期是妊娠 20 周后出现的特发性高血压综合征, 是一种妊娠中期初发、以高血压及蛋白尿为主要表现的妊娠期特有并发症, 在全球范围内有将近 3%~5% 妊娠妇女受其影响, 是导致孕产妇和围生儿死亡的主要原因之一。外泌体是细胞向胞外分泌的囊泡类小体, 直径为 30~150 nm, 具有典型的脂质双分子层膜结构, 内部载有母细胞特异性生物学物质如蛋白质、mRNA、miRNA 等, 介导多种生理病理进程。子痫前期患者由于遗传或环境等因素影响, 胎盘组织或母体分泌的外泌体浓度及其 miRNA 含量发生明显变化, 外泌体 miRNA 可通过影响滋养细胞功能、血管生成、母胎免疫和炎症反应等参与调控子痫前期的发生和发展。本文就外泌体 miRNA 调控子痫前期的研究进展进行综述。

关键词: 子痫前期; 外泌体; miRNA

中图分类号: Q257; R714.2 **文献标志码:** A

Research progress in exosomal miRNAs regulating preeclampsia

LIN Jin^{1*}, LU Wan², WANG Xiao-Zhong¹

(1 Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China;

2 Medical Genetic Center, Jiangxi Maternal and Child Health Hospital, Nanchang 330006, China)

Abstract: Preeclampsia is an idiopathic hypertensive syndrome that develops after 20 weeks gestation, and characterized by primary hypertension and proteinuria. It affects approximately 3% to 5% of pregnant women worldwide and is the leading cause of maternal and perinatal death. Exosomes are vesicle-like bodies secreted by cells, with a diameter of 30~150 nm and a typical lipid bilayer membrane structure. Exosomes contain biological information specific to mother cells, such as protein, mRNA, microRNA, and mediate a variety of physiological and pathological processes. Due to the influence of genetic or environmental factors, the concentration of exosomes and exosomal miRNAs derived from placenta tissue or maternal are significantly changed in patients with preeclampsia. Exosomal miRNAs can regulate the trophoblastic function, angiogenesis, maternal and fetal immunity and inflammatory response, and participate in the regulation of the occurrence and development of preeclampsia. This article reviews the research progress of exosomal miRNAs in the regulation of preeclampsia.

Key words: preeclampsia; exosome; microRNA

子痫前期是妊娠期高血压疾病的一种亚型, 主要表现为妊娠 20 周后出现的高血压、蛋白尿, 伴或不伴有肾脏和肝功能障碍, 最终引起母儿不良结局, 包括孕产妇和围产儿死亡。子痫前期发病机制不明, 目前比较认同的机制是胎盘发育不良学说, 滋养细胞侵袭浸润能力异常引起螺旋小动脉重塑不足影响胎盘灌注, 缺血缺氧导致子痫前期的发生^[1-2]。外泌体是由细胞内多囊泡体与细胞膜融合而释放到

细胞外的囊泡状小体, 携带脂质、蛋白质、mRNA、微小 RNA(microRNA, miRNA)、细胞因子等生物活性分子, 参与调节多种细胞生物学功能^[3]。有研究

收稿日期: 2023-12-13; 修回日期: 2024-01-23

基金项目: 江西省青年科学基金项目(20192BAB-215010); 江西省卫生健康委科技计划(202210654)

*通信作者: E-mail: 403707412@qq.com

表明外泌体源性 miRNA 参与妊娠机体血管生成、免疫调节和炎症反应等多种生物过程的调控, 从而在子痫前期的发生发展过程中起着重要作用^[4-6]。现就子痫前期发病机制、不同来源的外泌体 miRNA 及外泌体 miRNA 调控子痫前期的机制等研究进展进行综述。

1 子痫前期的发病机制

子痫前期是一种妊娠期特有的并发症, 多胎妊娠, 高龄妊娠, 母体肥胖, 孕妇伴有慢性高血压、肾脏疾病和糖尿病等基础疾病等均为子痫前期的高危因素。除了解痉、降压、镇静等临床上主要的对症治疗手段, 终止妊娠是治疗子痫前期的根本办法。子痫前期严重威胁母婴健康, 但目前发病机制不明, 众多科学家倾向于子痫前期受遗传、母体、环境等多因素的影响, 诱发孕妇胎盘发育异常^[1-2]。胎盘灌注不足可引起氧化应激增加和缺血缺氧代谢障碍, 大量胎盘源性不良因子如抗血管因子可溶性 fms 样酪氨酸激酶 -1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 和可溶性内皮因子 (soluble endoglin, sEng) 释放到母血中, 介导母体终末器官血管内皮的功能损伤^[7-8]。此外, 母体免疫功能失调和过度的炎症反应也是子痫前期常见的病理改变, 这与胎盘的功能异常促使多种细胞因子释放入母体循环有关^[9-10]。

有研究指出, 人体胎盘组织中存在特异性表达的 miRNA 谱, 而与正常孕妇相比, 子痫前期患者胎盘中也存在许多差异表达的 miRNA^[11]。这提示 miRNA 在子痫前期发生发展中可能起到重要的调控作用。在子痫前期发病的第三阶段, 胎盘因缺血缺氧引起氧化应激增强, 大量胎盘源性物质通过外泌体等载体释放到母体循环中, 造成内皮功能障碍, 导致相关疾病的发生^[12]。胎源性的外泌体进入母体循环后, 参与母体内多种生理病理过程, 包括免疫调节、血管新生及相关炎症反应等, 在子痫前期的发生发展过程中发挥重要作用^[13-14]。目前有众多研究显示, 外泌体携带的 miRNA 在调控子痫前期发生发展中扮演了重要的角色, 本文将就外泌体 miRNA 在子痫前期中的作用作归纳和综述。

2 外泌体组成及生物学功能

外泌体是一种由脂质双分子层包裹着多种生物活性分子的膜性囊泡, 是胞外囊泡分类中直径最小的一种, 大约在 30~150 nm 之间。外泌体由早期内涵体膜向内萌芽形成的, 在此过程中内涵体成熟为

多囊泡体, 并参与细胞物质的内吞和运输, 最终被送至溶酶体并与其所有组分一起降解, 或者与细胞的质膜融合以将其内容物 (包括外泌体) 释放到细胞外基质中^[3, 15]。因此, 外泌体存在于真核生物的多种体液中, 包括血液、尿液、脑脊液、羊水、唾液等。

外泌体具有多样的生物学功能, 如细胞间信息交流、免疫调节、调控血管生成等。尤其在 2007 年 Valadi 等^[16]发现外泌体能够携带 mRNA 和 miRNA 参与细胞间的信息交流之后, 越来越多的研究者对外泌体及其内容物的功能展开了研究, 并获得了大量的研究成果。研究发现, 携带生物信息的外泌体可以不同的方式参与细胞间信息交流, 包括直接作用于受体细胞表面或进入受体细胞内调控生物学功能、通过 mRNA 和 miRNA 等物质进行生物信息调控等^[17]。Zomer 等^[18]在检测纯化外泌体时发现, 外泌体中含有大量功能性的 miRNA, 其介导的细胞间信号传导明显优于传统可溶性因子介导的细胞间通讯, 可见外泌体是细胞与细胞间传递 miRNA 的重要载体。

外泌体参与了妊娠的进展及其并发症的发生发展。胎盘来源的外泌体进入母体血液后, 能介导胎盘与母体间发生信号传导, 诱导免疫抑制的发生, 从而保障妊娠的正常进行^[19]。与非妊娠期间相比, 妊娠妇女血清中差异改变的外泌体 miRNA 大多数均源于胎盘及其滋养层细胞, 这些 miRNA 在调控妊娠微环境稳态中发挥着重要的作用^[20]。此外, Devor 等^[21]发现, 在妊娠早期, 子痫前期患者和正常妊娠者存在差异表达的外泌体 miRNA 谱, 这些 miRNA 是子痫前期早期诊断的潜在标志物。Hromadnikova 等^[22]也发现, 孕早期筛查血浆外泌体中第 19 号染色体 miRNA 簇 (the chromosome 19 miRNA cluster, C19MC) 的表达, 能有效预测子痫前期的发生。由此可见, 外泌体 miRNA 与子痫前期存在密切的关系。

3 不同来源的外泌体 miRNA 与子痫前期

3.1 胎盘来源的外泌体 miRNA 与子痫前期

胎盘是妊娠微环境中最重要的组成部分, 维持着母体健康与妊娠进展间的平衡, 胎盘功能紊乱被认为是引起子痫前期的关键机制。胎盘来源的外泌体能够进入母体血液循环, 使得妊娠妇女血浆中外泌体浓度是非妊娠妇女的 50 倍; 而在妊娠的并发症中, 子痫前期患者的血浆外泌体浓度可达正常妊

娠的 2.4 倍^[14]。有多个研究相继证实,子痫前期胎盘来源的外泌体与正常胎盘来源的外泌体间存在显著差异的 miRNA 表达谱^[14, 20, 23], Salomon 等^[14]更是提出胎盘源性外泌体中的 miR-486-1-5p 和 miR-486-2-5p 在子痫前期中显著提高,可作为早期预测子痫前期的潜在标志物。其实早在 2007 年, Pineles 等^[24]就检测了子痫前期患者胎盘与正常胎盘中的 157 个 miRNA,发现 miR-210 和 miR-182 的表达明显上调,提示 miRNA 的表达失衡可能参与了子痫前期的发病过程。随后 Enquobahrie 等^[25]利用 miRNA 芯片和实时定量 PCR 技术检测了子痫前期患者胎盘和正常妊娠胎盘组织中的 miRNA,发现 miR-210 表达明显上调,miR-328、miR-584、miR-139-5p、miR-500、miR-1247、miR-34c-5p 和 miR-1 表达下调。这些 miRNA 可能通过外泌体的装载运输至母体循环,从而参与子痫前期的病理生理过程。

作为胎盘的重要组成成分,滋养细胞的功能正常与否是研究子痫前期发病机制的关键因素,滋养细胞侵袭浸润能力不足是导致子痫前期的重要发病机制。内质网应激、氧化应激以及局部的炎症反应均能促进滋养细胞向外释放外泌体,引起外泌体的浓度和内容物的改变,从而发挥促凝、促炎或促血管形成等特性^[26]。Czernek 等^[27]发现滋养细胞分泌的外泌体能携带特异性 miRNA,通过调控 NF- κ B 通路影响胚胎着床和发育。子痫前期胎盘滋养细胞通过向胎盘局部及母体循环分泌高表达 miR-155 的外泌体,来调控细胞周期素 D1 和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达,从而干扰内皮依赖的血管舒张功能,引起胎盘缺血缺氧和血管功能紊乱,加重子痫前期症状^[13]。

3.2 母体来源的外泌体 miRNA 与子痫前期

除了胎盘组织及胎盘滋养细胞,母体内皮细胞、血小板以及白细胞也是循环外泌体的重要来源。有研究证实,子痫前期患者体内循环中高浓度的外泌体更多的是来源于内皮细胞,并且发挥促凝作用^[28-29]。血管内皮细胞是机体的重要屏障,在调节血管舒缩、物质交换及抗炎抗菌中发挥重要作用。不同条件下,内皮细胞来源的外泌体装载不同浓度的 miRNA,介导参与机体的炎症反应^[30]、血管生成^[31]或氧化应激^[32],这些病理生理改变都与子痫前期的发生发展有关。血小板也是妊娠母体循环外泌体的主要来源,这些外泌体介导血小板的促凝和促炎功能,可能是导致子痫前期高凝状态的因素之一。血小板来源外泌体可通过 miR-223-3p 调控单核细胞中组织

因子的表达,参与凝血途径的调节^[33]。血小板来源外泌体还可通过传递 miR-126、miR-486-5p、miR-26a-5p 调控机体的血管生成反应^[34-35]。与内皮细胞来源外泌体不同的是,子痫前期体内循环中血小板来源外泌体的浓度要显著低于正常妊娠者^[36],这可能与妊娠机体的自我保护机制有关。白细胞的激活是子痫前期临床特征之一,活化的白细胞尤其是单核细胞可释放高浓度的外泌体进入体内循环^[37]。有研究表明,单核细胞外泌体 miR-142-5p 参与损害内皮细胞功能^[38];单核细胞外泌体 miR-27a 可通过抑制血管紧张素调控的血管舒张从而使血压增高^[39]。

4 外泌体 miRNA 调控子痫前期的机制

4.1 外泌体 miRNA 影响胎盘滋养细胞功能

子痫前期的发病始于胎盘滋养细胞侵袭能力的明显减弱,使得螺旋动脉重塑不足和胎盘缺血缺氧。因此,功能正常的滋养细胞是维持妊娠的关键,而外泌体 miRNA 是影响滋养细胞功能的重要因素之一。作为新生儿脐带组织中的一种多功能干细胞,人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUCMSCs)分泌的外泌体在调控子痫前期方面具有重要的研究价值。有研究表明,子痫前期患者胎盘组织中 miR-133b 表达下调、血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 1 (serum and glucocorticoid-regulated protein kinase 1, SGK1) 表达上调, HUCMSCs 来源的外泌体可通过传递 miR-133b 抑制 SGK1 表达,从而增强滋养细胞的增殖、迁移和侵袭能力,并抑制滋养细胞凋亡^[40]。HUCMSCs 来源外泌体还可通过递送 miR-140-5p,靶向滋养细胞中卵泡抑素样蛋白 3 (follistatin-like 3, FSTL3) 的表达,促进滋养细胞的增殖、迁移和侵袭,从而抑制子痫前期的进展^[41]。此外, Yang 等^[42]研究发现, HUCMSCs 来源的外泌体 miR-18b 可抑制 Notch2 依赖的 TIM3/mTORC1 信号通路,从而促进滋养细胞的增殖和侵袭,改善子痫前期大鼠的临床症状。Cui 等^[43]则证实, HUCMSCs 来源的外泌体 miR-101 可下调布罗莫结构域包含蛋白 4 (bromo domain-containing protein 4, BRD4) 表达,抑制 NF- κ B/CXCL11 信号轴,从而促进滋养细胞的增殖和侵袭,并通过体内实验证实外泌体 miR-101 对子痫前期大鼠的症状有改善作用。同样地, Liu 等^[44]研究发现, HUCMSCs 来源的外泌体可通过递送 miR-139-5p 调控 PTEN/ERK/MMP-2 通路,从而降低子痫前期大鼠的血压和尿蛋白水平。以上研究提示, HUCMSCs 来源外泌体

miRNA 可促进滋养细胞功能, 在治疗子痫前期中具有应用潜能。

胚胎的顺利植入是避免子痫前期的重要前提, 滋养细胞的侵袭能力对于胚胎植入至关重要。子宫内膜上皮细胞 (endometrial epithelial cells, EECs) 来源外泌体可通过携带 miR-100-5p 激活黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 和 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 表达, 促进滋养细胞迁移和侵袭, 有助于胚胎的植入^[45]。EECs 来源外泌体还可通过携带 miR-92b-3p 靶向抑制 TSC1 和 DKK3 表达, 促进滋养细胞增殖、迁移和黏附, 同样有助于胚胎植入^[46]。

除此之外, 外泌体 miRNA 也能抑制滋养细胞的功能。研究表明, 子痫前期患者血浆及胎盘组织来源的外泌体装载了高表达的 miR-15a-5p, 可通过抑制周期蛋白依赖性激酶 1 (cyclin-dependent kinase 1, CDK1) 介导的 PI3K/AKT 信号通路, 从而抑制滋养细胞增殖和侵袭, 促进滋养细胞凋亡^[47]。Ma 等^[48]发现, 缺氧后复氧下的胎盘微血管内皮细胞可释放高表达 miR-486-5p 的外泌体, 并通过下调胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 的表达来抑制滋养细胞的增殖、迁移和侵袭, 可能导致子痫前期的发生发展。子痫前期胎盘组织中 miR-125a-5p 表达要高于正常胎盘组织, 血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 表达则相反, 有研究者发现, 脐血来源外泌体可携带 miR-125a-5p 通过抑制 VEGFA 表达, 从而抑制滋养细胞的增殖和迁移, 这提示 miR-125a-5p 可能与子痫前期的进展有关^[49]。miR-141 是表达于滋养细胞中的一种妊娠相关的 miRNA, 当发生子痫前期时, 滋养细胞可分泌装载 miR-141 的外泌体来抑制相邻滋养细胞的增殖, 同时也影响免疫细胞的功能^[50]。

4.2 外泌体miRNA影响血管内皮细胞功能

在子痫前期进展过程中, 血管内皮细胞损伤是引起临床症状的重要病理变化, 而胎盘来源的外泌体被证明是引起子痫前期血管内皮功能紊乱的重要因素^[51]。有研究显示, 子痫前期胎盘滋养细胞来源的外泌体携带高浓度的 miR-155, 通过调控细胞周期素 D1 和内皮型一氧化氮合酶的表达, 干扰内皮依赖的血管舒张功能, 进而导致胎盘缺血缺氧, 加重子痫前期症状^[13]。Sha 等^[52]研究发现, 缺氧条件下的滋养细胞能够分泌释放装载 miR-150-3p 的外泌体, 通过靶向软骨素聚合因子 (chondroitin

polymerizing factor, CHPF) 来抑制内皮细胞的功能, 可能与子痫前期的进展有关。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是影响血管内皮细胞功能的重要调控因子, 其水平的改变被认为是子痫前期进展的机制之一, 外泌体 miRNA 可通过调节 VEGF 的表达来影响血管内皮细胞功能, 使得血管生成失衡。Sandrim 等^[53]证实, 过表达的外泌体 miR-195-5p 能靶向抑制 VEGF, 血管生成受限, 最终导致子宫螺旋动脉的重塑障碍、胎盘缺血缺氧。接着 Wu 等^[54]证实, 过表达 miR-302a 的外泌体能够显著促进滋养细胞的增殖、侵袭和迁移, 并通过靶向 VEGFA 来抑制血管生成, 促进子痫前期的进展, 但研究中并未说明外泌体的来源。Zhao 等^[49]也同样发现, 脐血来源的外泌体 miR-125a-5p 可靶向抑制 VEGFA 表达, 不仅影响滋养细胞的功能, 而且还能抑制血管生成, 从而促进子痫前期的进展。此外, 有研究者比较了早发型子痫前期、晚发型子痫前期和正常妊娠者来源的外泌体 miRNA 表达差异情况, 其中鉴定出的 miR-223-3p、miR-297、miR-640、miR-378b 和 miR-26a-5p 均与血管生成异常有关^[23]。由此可见, 外泌体 miRNA 参与了子痫前期血管内皮损伤及胎盘缺氧环境形成的调控, 在血管生成障碍中扮演重要角色。

4.3 外泌体miRNA影响母体免疫耐受和炎症反应

母胎界面的免疫平衡是胚胎植入和妊娠成功的关键, 这种平衡可以保护胎儿的正常成长和维持妊娠期间的轻中度炎症反应。母体对胎儿或胎盘的免疫耐受及炎症反应失调是子痫前期发病的原因之一, 主要表现为促炎性 CD4⁺T 细胞和促炎因子的增加以及调节性 T 细胞和抗炎因子的减少, 纠正这种免疫失衡能明显改善母体和胎儿的结局^[55-56]。妊娠期间, 胎盘来源外泌体在建立母胎免疫耐受和保障顺利妊娠方面发挥重要作用, 主要功能包括抑制 NK 细胞毒性、诱导单核细胞分化和巨噬细胞极化, 以及调节 T 细胞应答等^[57]。Bai 团队先后证明: 胎盘外泌体可通过携带 miR-29a-3p 促进程序性细胞死亡配体 1 (programmed cell death ligand-1, PD-L1) 的表达, 从而抑制单核细胞调控的固有免疫系统^[58]; 胎盘外泌体还可通过携带 miR-30d-5p 靶向组蛋白脱乙酰酶 9 (histone deacetylase 9, HDAC9) 来促进巨噬细胞的极化, 从而调控滋养细胞和内皮细胞的功能^[59]。此外, Ospina-Prieto 等^[50]还发现, 外泌体 miR-141 除了可以影响滋养细胞功能外, 还能通过降低 Jurkat T 细胞的增殖来影响母胎免疫平衡, 导

致子痫前期进展。

正常妊娠被认为是一种平衡的炎症反应,这种平衡一旦被打破,炎症反应过度激活,则会导致病理妊娠——例如子痫前期的发生。外泌体 miRNA 可通过调控炎症反应参与子痫前期的发生发展。对比早发型子痫前期、晚发型子痫前期和正常妊娠者间的血清外泌体 miRNA 发现,差异表达的 miR-126-3p、miR-23a-3p、miR-122-5p、miR-505-3p 和 miR-374c-5p 均与炎症反应有关^[23]。Wang 等^[60]研究发现,与正常妊娠相比,子痫前期患者血清外泌体中 miR-548c-5p 表达明显更低,与 PTPRO 表达呈负相关,而过表达的 miR-548c-5p 能通过靶向 PTPRO 抑制巨噬细胞增殖,发挥抗炎效应。接着 Ma 等^[61]也发现,子痫前期患者血清外泌体中 miR-203a-3p 表达显著降低,过表达的 miR-203a-3p 能通过靶向白介素 24 发挥抗炎作用。以上研究证明子痫前期的进展与外泌体 miRNA 抗炎效应的降低有关。脐带间充质干细胞来源的外泌体具有抑制子痫前期进展的作用,其装载的 miR-140-5p 可靶向 FSTL3 的表达,防止缺氧条件下炎症反应的激活,从而促进滋养细胞的功能、抑制子痫前期的进展^[41]。由此可见,外泌体 miRNA 介导的抗炎效应可成为治疗子痫前期的潜在方法。

5 外泌体 miRNA 在子痫前期研究中的其他应用

外泌体中丰富的内容物及其独特的特性使其成为检测和诊断,甚至预测子痫前期的重要潜在标志物^[62-63]。C19MC 包含 46 种 miRNAs,被证明是人胎盘组织特有的,并且能通过外泌体携带至母体循环中。有研究者就发现,早期妊娠者血清外泌体中 C19MC 水平(主要包括 miR-525-5p、miR-520a-5p 和 miR-517-5p)可以用于预测胎儿生长受限、妊娠期高血压和子痫前期的发生^[22]。Salomon 等^[14]比较了子痫前期及正常妊娠胎盘组织中外泌体 miRNA 的表达情况,发现超过 300 种外泌体 miRNA 表达差异显著,而 miR-486-1-5p 和 miR-486-2-5p 更被认为是早期预测子痫前期的潜在标志物。Motawi 等^[64]证实,脐带间充质干细胞来源外泌体 miR-136、miR-494 和 miR-495 在早期筛查子痫前期中具有较高的敏感性和特异性。因此,外泌体 miRNA 作为一种新型临床标志物,在子痫前期的预测和诊断中有着重要的研究价值。

近年来,越来越多研究发现外泌体或者其装载的内容物在治疗疾病中具有独特的优势。早在 2013

年就有研究团队发现,子宫内皮释放的外泌体能携带特异性 miRNA,转移到囊胚滋养外胚层细胞或子宫内皮细胞,以促进胚胎着床^[65]。在上述外泌体 miRNA 调控子痫前期机制的研究中,多种外泌体 miRNA 可通过促进滋养细胞增殖侵袭、保护内皮细胞功能、阻止炎症过度激活等途径,发挥其治疗子痫前期的潜能。目前有动物实验相继证明,HUCMSCs 来源的外泌体可装载 miR-18b、miR-101、miR-139-5p 等不同的 miRNA,通过调控不同的靶基因及相应信号通路,促进滋养细胞的增殖和侵袭,并降低血压和尿蛋白水平,从而改善子痫前期大鼠的临床症状^[42-44]。可见外泌体作为载体携带 miRNA 用于治疗子痫前期具有很好的研究前景,值得进一步深入探讨。

6 总结与展望

虽然子痫前期的发病机制仍未完全明确,但外泌体及其 miRNA 与胎盘滋养细胞功能、胎盘炎症反应、血管内皮损伤和母体免疫失衡等的关系已逐步得到认可。在子痫前期发病过程中,孕妇体内出现表达显著差异的外泌体 miRNA,这些 miRNA 可能在调控子痫前期的发生发展、早期诊断,甚至治疗等方面发挥重要作用。然而,目前大多数关于外泌体 miRNA 与子痫前期的研究缺乏系统性和多维度性,外泌体 miRNA 在子痫前期诊断和治疗方面的应用仍处于起步阶段。因此,加强外泌体 miRNA 研究将对子痫前期等疾病有着重大突破意义,本综述也希望为今后探索子痫前期发病机制、寻找早期诊断和治疗手段提供新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*, 2021, 398: 341-54
- [2] Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, et al. Preeclampsia: pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50: 101975
- [3] Kalluri R, Lebleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*, 2020, 367: eaau6977
- [4] Bounds KR, Chiasson VL, Pan LJ, et al. MicroRNAs: new players in the pathobiology of preeclampsia. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 60
- [5] Pillay P, Moodley K, Moodley J, et al. Placenta-derived exosomes: potential biomarkers of preeclampsia. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 8009-23
- [6] Yamaleyeva LM, Lindsey SH. Potential for miRNAs as biomarkers and therapeutic targets in preeclampsia. *Hypertension*, 2017, 69: 580-1

- [7] Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, et al. Preeclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10: 466-80
- [8] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76: 1690-702
- [9] Aggarwal R, Jain AK, Mittal P, et al. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33: e22834
- [10] Salvany-Celades M, Van Der Zwan A, Benner M, et al. Three types of functional regulatory T cells control T cell responses at the human maternal-fetal interface. *Cell Rep*, 2019, 27: 2537-47.e5
- [11] Lv Y, Lu C, Ji X, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 1052-61
- [12] Escudero CA, Herlitz K, Troncoso F, et al. Role of extracellular vesicles and microRNAs on dysfunctional angiogenesis during preeclamptic pregnancies. *Front Physiol*, 2016, 7: 98
- [13] Shen L, Li Y, Li R, et al. Placenta-associated serum exosomal miR-155 derived from patients with preeclampsia inhibits eNOS expression in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 1731-9
- [14] Salomon C, Guanzon D, Scholz-Romero K, et al. Placental exosomes as early biomarker of preeclampsia: potential role of exosomal microRNAs across gestation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102: 3182-94
- [15] Van Niel G, D'angelo G, Raposo G. Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 213-28
- [16] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 654-9
- [17] Lee Y, El Andaloussi S, Wood MJ. Exosomes and microvesicles: extracellular vesicles for genetic information transfer and gene therapy. *Hum Mol Genet*, 2012, 21: R125-34
- [18] Zomer A, Vendrig T, Hopmans ES, et al. Exosomes: fit to deliver small RNA. *Commun Integr Biol*, 2010, 3: 447-50
- [19] Chiarello DI, Salsoso R, Toledo F, et al. Foetoplacental communication via extracellular vesicles in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Aspects Med*, 2018, 60: 69-80
- [20] Li H, Ouyang Y, Sadovsky E, et al. Unique microRNA signals in plasma exosomes from pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertension*, 2020, 75: 762-71
- [21] Devor E, Santillan D, Scroggins S, et al. Trimester-specific plasma exosome microRNA expression profiles in preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33: 3116-24
- [22] Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, et al. The prediction of gestational hypertension, preeclampsia and fetal growth restriction via the first trimester screening of plasma exosomal C19MC microRNAs. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2972
- [23] Pillay P, Vatish M, Duarte R, et al. Exosomal microRNA profiling in early and late onset preeclamptic pregnant women reflects pathophysiology. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5637-57
- [24] Pineles BL, Romero R, Montenegro D, et al. Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 196: 261.e1-6
- [25] Enquobahrie DA, Abetew DF, Sorensen TK, et al. Placental microRNA expression in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 204: 178.e12-21
- [26] Wang Z, Zhao G, Zeng M, et al. Overview of extracellular vesicles in the pathogenesis of preeclampsia. *Biol Reprod*, 2021, 105: 32-9
- [27] Czernek L, Döchler M. Exosomes as messengers between mother and fetus in pregnancy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 4264
- [28] Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*, 2008, 29 Suppl A: S73-7
- [29] Petrozella L, Mahendroo M, Timmons B, et al. Endothelial microparticles and the antiangiogenic state in preeclampsia and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol*, 2012, 207: 140.e20-6
- [30] Fitzpatrick G, Nader D, Watkin R, et al. Human endothelial cell-derived exosomal microRNA-99a/b drives a sustained inflammatory response during sepsis by inhibiting mTOR expression. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 854126
- [31] Carter N, Mathiesen AH, Miller N, et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles impair the angiogenic response of coronary artery endothelial cells. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 923081
- [32] Wang YC, Xie H, Zhang YC, et al. Exosomal miR-107 antagonizes profibrotic phenotypes of pericytes by targeting a pathway involving HIF-1 α /Notch1/PDGFR β /YAP1/Twist1 axis *in vitro*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320: H520-34
- [33] Collier MEW, Ambrose AR, Goodall AH. Does hsa-miR-223-3p from platelet-derived extracellular vesicles regulate tissue factor expression in monocytic cells? *Platelets*, 2022, 33: 1031-42
- [34] Bordin A, Chirivì M, Pagano F, et al. Human platelet lysate-derived extracellular vesicles enhance angiogenesis through miR-126. *Cell Prolif*, 2022, 55: e13312
- [35] Khandagale A, Corcoran P, Nikpour M, et al. MicroRNA in extracellular vesicles from patients with pulmonary arterial hypertension alters endothelial angiogenic response. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 11964
- [36] Kovács ÁF, Láng O, Turiák L, et al. The impact of circulating preeclampsia-associated extracellular vesicles on the migratory activity and phenotype of THP-1 monocytic cells. *Sci Rep*, 2018, 8: 5426
- [37] Lok CA, Jebbink J, Nieuwland R, et al. Leukocyte activation and circulating leukocyte-derived microparticles in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 2009, 61: 346-59
- [38] Zhang R, Niu S, Rong Z, et al. A potential target for

- diabetic vascular damage: high glucose-induced monocyte extracellular vesicles impair endothelial cells by delivering miR-142-5p. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 913791
- [39] Zou X, Wang J, Chen C, et al. Secreted monocyte miR-27a, via mesenteric arterial Mas receptor-eNOS pathway, causes hypertension. *Am J Hypertens*, 2020, 33: 31-42
- [40] Wang D, Na Q, Song GY, et al. 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*, 2020, 19: 1869-83
- [41] Jiang Y, Luo T, Xia Q, et al. MicroRNA-140-5p from human umbilical cord mesenchymal stem cells-released exosomes suppresses preeclampsia development. *Funct Integr Genomics*, 2022, 22: 813-24
- [42] Yang Z, Shan N, Deng Q, et al. Extracellular vesicle-derived microRNA-18b ameliorates preeclampsia by enhancing trophoblast proliferation and migration via Notch2/Tim3/mTORC1 axis. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 4583-95
- [43] Cui J, Chen X, Lin S, et al. MiR-101-containing extracellular vesicles bind to BRD4 and enhance proliferation and migration of trophoblasts in preeclampsia. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 231
- [44] Liu H, Wang F, Zhang Y, et al. Exosomal microRNA-139-5p from mesenchymal stem cells accelerates trophoblast cell invasion and migration by motivation of the ERK/MMP-2 pathway via downregulation of protein tyrosine phosphatase. *J Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46: 2561-72
- [45] Tan Q, Shi S, Liang J, et al. Endometrial cell-derived small extracellular vesicle miR-100-5p promotes functions of trophoblast during embryo implantation. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 217-31
- [46] Hua R, Liu Q, Lian W, et al. Extracellular vesicles derived from endometrial epithelial cells deliver exogenous miR-92b-3p to affect the function of embryonic trophoblast cells via targeting TSC1 and DKK3. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20: 152
- [47] Wang Y, Du X, Wang J. Transfer of miR-15a-5p by placental exosomes promotes pre-eclampsia progression by regulating PI3K/AKT signaling pathway via CDK1. *Mol Immunol*, 2020, 128: 277-86
- [48] Ma R, Liang Z, Shi X, et al. Exosomal miR-486-5p derived from human placental microvascular endothelial cells regulates proliferation and invasion of trophoblasts via targeting IGF1. *Hum Cell*, 2021, 34: 1310-23
- [49] Zhao X, Li Y, Chen S, et al. Exosomal encapsulation of miR-125a-5p inhibited trophoblast cell migration and proliferation by regulating the expression of VEGFA in preeclampsia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525: 646-53
- [50] Ospina-Prieto S, Chaiwangyen W, Herrmann J, et al. MicroRNA-141 is upregulated in preeclamptic placenta and regulates trophoblast invasion and intercellular communication. *Transl Res*, 2016, 172: 61-72
- [51] Murugesan S, Hussey H, Saravanakumar L, et al. Extracellular vesicles from women with severe preeclampsia impair vascular endothelial function. *Anesth Analg*, 2022, 134: 713-23
- [52] Sha M, Zhang S, Beejadhursing R, et al. Extracellular vesicles derived from hypoxic HTR-8/SVneo trophoblast inhibit endothelial cell functions through the miR-150-3p / CHPF pathway. *Placenta*, 2023, 138: 21-32
- [53] Sandrim VC, Dias MC, Bovolato AL, et al. Plasma from pre-eclamptic patients induces the expression of the anti-angiogenic miR-195-5p in endothelial cells. *J Cell Mol Med*, 2016, 20: 1198-200
- [54] 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. *Mol Med Rep*, 2021, 24: 864
- [55] Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, et al. Innate immune system and preeclampsia. *Front Immunol*, 2014, 5: 244
- [56] Cornelius DC. Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clin Med Insights Blood Disord*, 2018, 11: 1179545X17752325
- [57] Bai K, Li X, Zhong J, et al. Placenta-derived exosomes as a modulator in maternal immune tolerance during pregnancy. *Front Immunol*, 2021, 12: 671093
- [58] Bai K, Lee CL, Liu X, et al. Human placental exosomes induce maternal systemic immune tolerance by reprogramming circulating monocytes. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20: 86
- [59] Bai K, Li J, Lin L, et al. Placenta exosomal miRNA-30d-5p facilitates decidual macrophage polarization by targeting HDAC9. *J Leukoc Biol*, 2023, 113: 434-44
- [60] Wang Z, Wang P, Wang Z, et al. MiRNA-548c-5p downregulates inflammatory response in preeclampsia via targeting PTPRO. *J Cell Physiol*, 2019, 234: 11149-55
- [61] Ma HY, Cu W, Sun YH, et al. MiRNA-203a-3p inhibits inflammatory response in preeclampsia through regulating IL24. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24: 5223-30
- [62] Jadli A, Ghosh K, Satoskar P, et al. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10-14 weeks of gestation. *Placenta*, 2017, 58: 67-73
- [63] Tan KH, Tan SS, Ng MJ, et al. Extracellular vesicles yield predictive pre-eclampsia biomarkers. *J Extracell Vesicles*, 2017, 6: 1408390
- [64] Motawi TMK, Sabry D, Maurice NW, et al. Role of mesenchymal stem cells exosomes derived microRNA; miR-136, miR-494 and miR-495 in pre-eclampsia diagnosis and evaluation. *Arch Biochem Biophys*, 2018, 659: 13-21
- [65] Ng YH, Rome S, Jalabert A, et al. Endometrial exosomes/microvesicles in the uterine microenvironment: a new paradigm for embryo-endometrial cross talk at implantation. *PLoS One*, 2013, 8: e58502