

文章编号 1006-8147(2022)03-0339-04

综述

胎盘生长因子在早期妊娠中的研究进展

杨冬梅 综述,庞丽红 审校

(广西医科大学第一附属医院妇产科,南宁 530021)

摘要 胎盘生长因子(PIGF)属于血管内皮生长因子家族,是一种多效性血管生成因子。PIGF表达于子宫内、滋养层细胞和子宫自然杀伤(uNK)细胞,除参与血管生成功能外,PIGF还能降低uNK细胞对滋养细胞的毒性,参与胚胎着床期间的免疫调节,在一些情况下PIGF可能使血管生成转化为严重的炎症导致胚胎种植失败。它对滋养层细胞的生长,绒毛血管的生成与侵入以及正常胎盘循环的建立起到重要作用。

关键词 胎盘生长因子;早期妊娠;胚胎植入;血管内皮生长因子

中图分类号 R715.5

文献标志码 A

早期妊娠的滋养细胞及新生血管的发育对于胚胎成功着床以及未来胎盘的结构和功能至关重要,许多妊娠期并发症如流产、子痫前期、妊娠期糖尿病、胎儿宫内生长受限、低出生体重儿等的发生都与胎盘血管的早期发育异常有关^[1-3]。胎盘生长因子(placental growth factor,PIGF)是参与血管生成的重要血管生成因子之一,具有多种作用如诱导血管内皮细胞在不同组织中的生长、增殖、迁徙和存活,是众所周知的维持妊娠的重要因素,其分泌异常可导致妊娠并发症发生。目前的研究多关注于PIGF在子痫前期等中晚期妊娠并发症的作用^[2],而对于PIGF在早期妊娠中发挥的作用知之甚少。本文对近年来PIGF在早期妊娠中的研究进展进行综述如下。

1 PIGF概述

PIGF是从人胎盘中分离的多效性血管生成生长因子^[4],其基因位于染色体14q24~q31上,隶属于血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)家族,是一种分泌型糖蛋白同型二聚体。它具有4种异构体:PIGF-1、PIGF-2、PIGF-3和PIGF-4^[5]。其中以PIGF-1和-2为最主要的亚型。PIGF-1和PIGF-3无肝素结合区,是可扩散的亚型,可能以旁分泌方式影响靶细胞。PIGF-2和PIGF-4具有肝素结合区,与细胞膜相关并以自分泌方式发挥作用。

PIGF和VEGF是负责胎盘生长的主要促血管生成因子。PIGF与VEGF共享受体酪氨酸激酶受体(Flt)-1,PIGF通过占据Flt-1受体使VEGF从Flt-1

上移位,从而引导VEGF激活具有更强酪氨酸激酶活性的VEGFR-2,促进内皮细胞增殖、迁移和存活。PIGF还可增强巨噬细胞的增殖、迁移和存活^[6],并且通过在钙调神经磷酸酶依赖性途径中触发肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-6的产生,对炎症产生直接影响^[7]。神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1,NRP1)主要由树突状细胞(DC)和调节性T(Treg)细胞表达,并主要对免疫反应产生抑制作用。NRP1的天然配体是信号素3A(Sema3A),而PIGF和Sema3A在相同域中结合NRP1时可能存在竞争,因此,PIGF同时可参与免疫抑制的发生^[8]。

PIGF在子宫内膜、蜕膜、胎盘、子宫自然杀伤细胞(uterine nature killer cells,uNK细胞)和滋养层细胞中均有表达,其在血管生成、炎症以及对免疫调节中的良好平衡被认为是妊娠成功的关键因素。任何一环的调节失衡,均可能会对妊娠产生不良影响。

2 PIGF在胚胎着床和早期妊娠中的作用

分泌期子宫内膜、合体滋养层细胞、细胞滋养层细胞和基质细胞中均可表达PIGF,其中胎盘合体滋养细胞是PIGF的主要来源。随着植入部位的血管化,绒毛外滋养层细胞侵入底蜕膜,在蜕膜基质细胞蜕膜化的过程中PIGF的表达也明显增高^[9]。PIGF的另一个重要来源是uNK细胞,uNK细胞和M2巨噬细胞促进滋养层细胞深入子宫肌层,是诱导母胎耐受的重要因子之一。当发生胚胎植入时,子宫内膜NK细胞在IL-15的介导下转换为uNK细胞,这种改变导致它们产生血管生成因子PIGF^[10]。在Bazhenov等^[11]研究中发现,唯一能够在NK细胞存在的情况下降低滋养层细胞死亡率的细胞因子就是PIGF,它增强了血管内皮生长因子的活性,进而通过降低滋养层细胞的细胞毒性,保证了滋养层

基金项目 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20210269)

作者简介 杨冬梅(1981-),女,副主任医师,硕士,研究方向:生殖医学、围产医学;通信作者:庞丽红,E-mail:panglihong@stu.gxmu.edu.cn。

细胞在NK细胞存在的情况下存活。

Santi等^[12]研究发现,成功妊娠的良好子宫内膜中PIGF的表达明显高于未成功妊娠的不良子宫内膜。Moldenhauer等^[13]进行的研究发现,与未交配小鼠相比,交配的小鼠引起子宫Treg细胞增加5倍,在引流子宫的淋巴结中有大量Treg增殖,其中包括70%NRP1⁺胸腺来源的Treg细胞和30%NRP1⁻外周Treg细胞。而插入了21个碱性氨基酸的PIGF-2和PIGF-4,能够结合神经纤毛蛋白NRP1和NRP2^[8],表明分泌型PIGF-2和PIGF-4可能参与了胚胎早期植入的NRP1免疫调节。

PIGF在胚胎植入后表达随着胎龄的增加而逐渐增强,在植入部位,如果PIGF水平与VEGF升高一致,笔者推测PIGF水平升高会增加VEGF的产生,并通过占据该受体并将其导向VEGFR-2的激活而导致VEGF从Flt-1移位最终加强血管生成^[14]。然而,明显上调PIGF也可能影响胚胎着床与胎盘发育。Kang等^[15]研究发现胎儿T细胞过表达PIGF可导致生长迟缓、血管生成不足和Treg细胞减少,从而可能导致妊娠丢失;并可激活胎盘中的BRAF、ERK和HIF-1 α 信号转导途径,表明PIGF异常升高可能将血管生成作用转换为炎症,进而导致胚胎发育中血管生成失败,最终引起妊娠丢失。

Chen等^[16]评估了在辅助生殖中注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)当天血清孕酮水平高和低的妇女子宫内膜中PIGF的表达,发现高孕酮水平的妇女子宫内膜腺细胞和间质细胞中PIGF的表达较高。而取卵前高孕酮水平与低着床率有关^[17]。研究者认为,孕酮升高可能通过血管生成因子特别是PIGF的失衡而降低着床率。值得一提的是,有研究发现由人工助孕无论是排卵剂、人工授精还是辅助生殖技术而受孕的妇女,孕11~13周期间,血液中PIGF的均值与正常孕妇相比都较低^[18]。Tocci等^[19]发现取胚外滋养细胞进行植入前产前诊断的胚胎发生妊娠时,其妊娠期并发症与有胎盘PIGF下调的妊娠并发症惊人的相似。由此推测,胚外滋养细胞活检可能导致胎盘中不同基因包括PIGF的持续失调而引起复杂妊娠。

在一些妊娠相关并发症如异位妊娠、稽留流产、流产以及子痫前期中,妊娠早期血清和滋养细胞的PIGF水平均降低。韩瑾等^[20]研究发现,妊娠高血压孕妇孕早期血清PIGF浓度明显降低。推测可能由于孕早期低水平的PIGF影响绒毛血管的生成与侵入,减少螺旋动脉重塑,使血液在更高的压力下流动,导致绒毛间隙压力增加和滋养细胞发育减

少,最终导致妊娠期高血压的发生。但一项对早期妊娠血样和胎盘组织切片的回顾性研究发现,在母体胎盘血管灌注不良的病例中,妊娠早期PIGF和sFlt-1/PIGF比值降低的趋势并不显著^[21],其具体作用机制还有待进一步探讨。

3 不同效应因子对PIGF表达的调节及对早期妊娠的影响

一氧化氮合酶3(NOS3)位于VEGF/VEGFR-2信号通路的下游^[22],并与该信号通路有明显的相关性。在对羊的辅助生殖研究中发现,其早孕绒毛中PIGF和NOS3的mRNA表达均降低,且与胎盘血管发育不良有关,故此推测在着床受阻部位和妊娠丢失病例中,PIGF和NOS3的联系被破坏,导致血管生成不足^[23]。肾上腺髓质素2(ADM2)在子宫和胎盘中表达,其血浆水平在怀孕期间升高。在妊娠早期,ADM2可能上调植入部位的PIGF、VEGF和NOS3,并增强血管生成。在大鼠植入部位应用ADM2拮抗剂可降低胎盘中PIGF、NOS3和VEGF的表达,并降低血清雌二醇和孕酮的水平^[24]。因此,ADM2可能在植入初期上调PIGF、VEGF和NOS3并增强妊娠早期的血管生成。Kato等^[25]分别用IFN- γ 和TNF- α 处理人早期原代滋养细胞后,发现人早期滋养细胞PIGF mRNA的表达均增加,表明TNF- α 和IFN- γ 可促进原代滋养细胞中PIGF的产生。角蛋白调节蜕膜和胎盘的血管重塑,它的缺失可能导致绒毛外滋养细胞严重缺氧,降低PIGF信号转导^[26]。此外,角蛋白缺乏会导致uNK细胞水平升高,这些细胞的异常升高可能会导致氧化应激,最终导致复发性流产^[27]。在反复流产患者血清中已观察到抗 β 2-糖蛋白I(抗 β 2-GPI)抗体,其对滋养层细胞有抑制作用。Ichikawa等^[28]认为抗 β 2-GPI抗体与滋养层细胞表面的磷脂酰丝氨酸结合,抑制这些细胞产生PIGF,从而可能导致妊娠失败。孤儿核受体(NUR77)可以直接结合到PIGF启动子区域并激活PIGF表达,促进妊娠早期的滋养细胞侵袭^[29]。与健康对照组相比,反复流产组合体滋养层中NUR77的表达显著降低。在泼尼松龙作用下,人子宫内膜基质成纤维细胞蜕膜化的过程中滋养层细胞显著生长和滋养层细胞运动基因PLCG1的mRNA表达显著增强,同时滋养层PIGF的产生减少。在妊娠早期,泼尼松龙治疗可能改变蜕膜与其他细胞的相互作用,包括侵袭性滋养层细胞^[30]。细胞因子IL-36可以上调HTR-8/SVneo细胞VEGF和PIGF mRNA的表达和蛋白翻译,从而调节滋养层细胞的迁移和内皮细胞的相互作用^[31]。低氧培养可以增加HTR-8/SVneo细胞

PlGF mRNA 表达,并降低抗血管生成的内皮糖蛋白和可溶性 fms 样酪氨酸激酶-e15a(sFlt-e15a) mRNA 水平^[32]。最新的研究发现,在妊娠早期孕妇暴露于空气污染环境中,空气污染物 NO 与 sFlt1/PlGF 比值升高和 PlGF 水平降低呈显著正相关,这可能反映了空气污染暴露所产生的抗血管生成状态^[33]。有研究发现,有吸烟史的妇女其早孕期滋养细胞 PlGF 的表达高于不吸烟的妇女。母亲吸烟史可能刺激了有氧条件下侵袭性滋养细胞中 PlGF 的表达^[34]。

4 PlGF 的临床应用前景

妊娠早期 PlGF 水平与异位妊娠密切相关。在对 120 例早期宫内妊娠妇女和 120 例异位妊娠妇女的研究中发现,异位妊娠 PlGF 水平低于宫内妊娠。以 PlGF15.5 pg/mL 为临界值诊断异位妊娠,其敏感性为 92.5%,特异性为 82.5%,阳性预测值为 91.8%。血清 PlGF 水平可能是诊断异位妊娠的一项有前途的生物标志物^[35]。妊娠早期 PlGF 水平与子痫前期密切相关^[36]。在妊娠 11~13 周应用 PlGF 与其他因素一起联合预测早发型子痫前期的研究中发现,早发型子痫前期孕妇有更低的 PlGF 均值^[37]。PlGF<100 pg/mL 的妇女有更明显的高血压,进而导致不良孕产妇结局,且早产率增加,小于胎龄儿的比率更高。低水平的 PlGF 可能预示着更严重的子痫前期。按照针对高危人群的管理办法的建议,可以通过更快的诊断和严密的监测来减少严重不良孕产妇结局^[38]。目前,尚无关于 PlGF 在胚胎植入和早孕中的治疗作用的研究。而 Spradley 等^[39]设计了降低子宫灌注压的小鼠模型来拟先兆子痫状态,再为模型小鼠输注重组人 PlGF,结论是 PlGF 治疗可以抑制高血压的进展,并能够降低 sFlt-1 水平。PlGF 治疗可能比 VEGF 治疗的不良反应小,因为 VEGF 除了 FLT-1 外,还与 VEGFR-2 结合,可能导致更高的血管通透性和水肿。与 VEGF 相比,PlGF 只与 Flt-1 结合,其给药更安全,脱靶效应更少^[39]。可以推测 PlGF 治疗似乎是一个治疗缺血诱导的早孕失败的新机会,并将可能适用于临床,但尚需更多的研究来阐明其临床价值。

综上所述,PlGF 参与了胚胎植入和早孕状态的维持。它的功能可以归类为血管生成、炎症转换以及免疫调节。然而,人们对这些机制仍知之甚少,还需要进一步的研究来了解 PlGF 如何以及何时沿着其血管生成功能转变为严重的炎症状态,如何参与早孕特别是胚胎着床期间子宫内膜的免疫调节。如果能够阐明这些机制,就可能在不同的条件下实施 PlGF 治疗,并验证其在胎盘良好发育、预防妊娠失败、预防和治疗妊娠并发症方面的临床价值。

参考文献:

- [1] GU W, LIN J, HOU Y Y, et al. Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: a randomized controlled trial from Shanghai, China[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 248: 156-163.
- [2] CHAU K, HENNESSY A, MAKRI S A. Placental growth factor and pre-eclampsia[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(12): 782-786.
- [3] CORNEJO M, FUENTES G, VALERO P, et al. Gestational diabetes and foetoplacental vascular dysfunction[J]. *Acta Physiol(Oxf)*, 2021, 232(4): e13671.
- [4] MAGLIONE D, GUERRIERO V, VIGLIETTO G, et al. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(20): 9267-9271.
- [5] FALCO S D. The discovery of placenta growth factor and its biological activity[J]. *Exp Mol Med*, 2012, 44(1): 1-9.
- [6] ADINI A, KORNAGA T, FIROOZBAKHT F, et al. Placental growth factor is a survival factor for tumor endothelial cells and macrophages[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(10): 2749-2752.
- [7] SELVARAJ S, KGIRI R, KPERELMAN N, et al. Mechanism of monocyte activation and expression of proinflammatory cytokines by placenta growth factor [J]. *Blood*, 2003, 102(4): 1515-1524.
- [8] MAMLUK R, GECHTMAN Z, KUTCHER M E, et al. Neuropilin-1 binds vascular endothelial growth factor 165, placenta growth factor-2, and heparin via its b1b2 domain[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(27): 24818-24825.
- [9] RUIZ-MAGANA M J, MARTINEZ-AGUILAR R, LLORCA T, et al. Decidualization modulates the mesenchymal stromal/stem cell and pericyte characteristics of human decidual stromal cells. Effects on antigen expression, chemotactic activity on monocytes and antitumoral activity[J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 145: 103326.
- [10] JIA N, LI J. Human Uterine Decidual NK cells in women with a history of early pregnancy enhance angiogenesis and trophoblast invasion[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6247526.
- [11] BAZHENOV D, MIKHAILOVA V, NIKOLAENKOV I, et al. The uteroplacental contact zone cytokine influence on NK cell cytotoxicity to trophoblasts [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(Sup1): 1-6.
- [12] SANTI A, FELSER R, MUELLER M, et al. Increased endometrial placenta growth factor (PLGF) gene expression in women with successful implantation[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(3): 663-668.
- [13] MOLDENHAUER L M, SCHJENKEN J E, HOPE C M, et al. Thymus-derived regulatory T cells exhibit foxp3 epigenetic modification and phenotype attenuation after mating in mice[J]. *J Immunol*, 2019, 203(3): 647-657.
- [14] TAYADE C, FANG Y, HILCHIE D, et al. Lymphocyte contributions to altered endometrial angiogenesis during early and midgestation fetal loss[J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(4): 877-886.
- [15] KANG M C, PARK S J, KIM H J, et al. Gestational loss and growth restriction by angiogenic defects in placental growth factor transgenic mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(10): 2276-2282.
- [16] CHEN X, JIN X, LIU L, et al. Differential expression of vascular endothelial growth factor angiogenic factors in different endometrial compartments in women who have an elevated progesterone level be-

- fore oocyte retrieval,during *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment[J]. *Fertil Steril*,2015,104(4):1030-1036.
- [17] LIU L,ZHAO L,LI T,et al. Comparison of progesterone measurement on day of,and day after,HCG administration in IVF-embryo transfer cycles[J]. *Reprod Biomed Online*,2015,30(2):157-165.
- [18] CÔTÉ A,MAHEUX-LACROIX S,SABR Y,et al. Association between fertility treatments and early placentation markers[J]. *Placenta*,2019,82:35-41.
- [19] TOCCI A. The unknown human trophoctoderm:implication for biopsy at the blastocyst stage[J]. *J Assist Reprod Genet*,2020,37(11):2699-2711.
- [20] 韩瑾,张蒙,许遵鹏,等.孕早期血清胎盘生长因子在妊娠期高血压疾病筛查中的应用[J]. *中国妇幼健康研究*,2016,27(6):698-701.
- [21] SCHIFFER V M M,BORCHANS C W J,ARTS N,et al. The association between first trimester placental biomarkers and placental lesions of maternal vascular malperfusion[J]. *Placenta*,2021,103:206-213.
- [22] GIGANTE B,MORLINO G,GENTILE M T,et al. Plgf/eNos^{-/-} mice show defective angiogenesis associated with increased oxidative stress in response to tissue ischemia[J]. *Faseb J*,2006,20(7):970-972.
- [23] GRAZUL-BILSKA A,JOHNSON M,BOROWICZ P,et al. Placental development during early pregnancy in sheep:effects of embryo origin on vascularization[J]. *Reproduction*,2014,147(5):639-648.
- [24] CHAUHAN M,ELKINS R,BALAKRISHNAN M,et al. Potential role of intermedin/adrenomedullin 2 in early embryonic development in rats-science direct[J]. *Regul Pept*,2011,170(1/3):65-71.
- [25] KATO E,YAMAMOTO T,CHISHIMA F. Effects of cytokines and TLR ligands on the production of PlGF and sVEGFR1 in Primary trophoblasts[J]. *Gynecol Obstet Invest*,2017,82(1):39-46.
- [26] KRÖGER C,VIJAYARAJ P,REUTER U,et al. Placental vasculogenesis is regulated by keratin-mediated hyperoxia in murine decidua tissues[J]. *Am J Pathol*,2011,178(4):1578-1590.
- [27] RATSEP M T,FELKER A M,KAY V R,et al. Uterine natural killer cells:supervisors of vasculature construction in early decidua basalis[J]. *Reproduction*,2015,149(2):R91-102.
- [28] ICHIKAWA G,YAMAMOTO T,CHISHIMA F,et al. Effects of anti- β 2-glycoprotein I antibody on PlGF,VEGF and sVEGFR1 production from cultured choriocarcinoma cell line[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2011,37(8):1076-1083.
- [29] LI X C,YIN X J,HONG W,et al. The orphan nuclear receptor NUR77 promotes trophoblast invasion at early pregnancy through paracrine placental growth factor[J]. *J Mol Med (Berl)*,2019,97(9):1359-1373.
- [30] GRBAC E,SO T,VARSHNEY S,et al. Prednisolone alters endometrial decidual cells and affects decidual-trophoblast interactions[J]. *Front Cell Dev Biol*,2021,9(9):647496.
- [31] MURRIETA-COXCA J M,GUTIÉRREZ-SAMUDIO R,EL-SHO-RAFA H M,et al. Role of IL-36 cytokines in the regulation of angiogenesis potential of trophoblast cells[J]. *Int J Mol Sci*,2020,22(1):285.
- [32] DELFORCE S J,LUMBERS E R,MOROSIN S K,et al. The angiotensin II type 1 receptor mediates the effects of low oxygen on early placental angiogenesis[J]. *Placenta*,2019,75:54-61.
- [33] KAWASHIMA A,KOIDE K,HASEGAWA J,et al. Maternal smoking history enhances the expression of placental growth factor in invasive trophoblasts at early gestation despite cessation of smoking[J]. *PLoS One*,2015,10(7):e0134181.
- [34] HETTFLEISCH K,CARVALHO M A,HOSHIDA M S,et al. Individual exposure to urban air pollution and its correlation with placental angiogenic markers in the first trimester of pregnancy,in Sao Paulo,Brazil[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*,2021,28(22):28656-28665.
- [35] AL ZUBAIDI A,EID M M. The diagnostic utility of placental growth factor in ectopic pregnancy [J]. *Arch Gynecol Obstet*,2022,36(2):184-191.
- [36] CHEN Y,WANG X,HU W,et al. A risk model that combines MAP,PlGF,and PAPP-A in the first trimester of pregnancy to predict hypertensive disorders of pregnancy[J]. *J Hum Hypertens*,2022,36(2):184-191.
- [37] CHEN Y T,LIN T Y,CHENG P J,et al. Taiwanese new direction in prediction of early pregnancy preeclampsia[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*,2021,60(1):66-69.
- [38] DUHIG K E,MYERS J E,GALE C,et al. Placental growth factor measurements in the assessment of women with suspected Preeclampsia:a stratified analysis of the PARROT trial[J]. *Pregnancy Hypertens*,2020,23:41-47.
- [39] SPRADLEY F T,TAN A Y,JOO W S,et al. Placental growth factor administration abolishes placental ischemia-induced hypertension [J]. *Hypertension*,2016,67(4):740-747.

(2021-10-13 收稿)