

引用本文:付雪莲,臧密密,苗艳,等.信号转导和转录激活因子3和长链非编码RNA肿瘤易感候选基因11在子痫前期胎盘中的表达及与胎盘螺旋动脉重铸的关系[J].安徽医药,2024,28(3):522-525.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.020.



◇临床医学◇

信号转导和转录激活因子3和长链非编码RNA肿瘤易感候选基因11在子痫前期胎盘中的表达及与胎盘螺旋动脉重铸的关系

付雪莲,臧密密,苗艳,孙志敏,李格琳

作者单位:沧州市人民医院产科,河北 沧州 061000

通信作者:李格琳,女,副主任医师,研究方向为炎症介体在妊娠高血压与子痫前期中的作用,Email:85656957@qq.com

基金项目:河北省卫健委医学科学研究计划项目(20210598)

摘要 目的 探究子痫前期(PE)病人胎盘组织中信号转导及转录活化因子3(STAT3)、长链非编码RNA肿瘤易感候选基因11(lncRNA CASC11)表达水平与胎盘螺旋动脉重铸的关系。**方法** 选取2019年1月至2022年4月于沧州市人民医院行剖宫产分娩的68例PE病人为PE组,并选取同期该院行剖宫产分娩的68例健康孕妇为健康组。比较PE组、健康组一般资料及胎盘组织中STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平;分析PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA表达水平与lncRNA CASC11的相关性;比较健康组与PE组胎盘螺旋动脉管壁厚度、管腔面积;分析PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与胎盘螺旋动脉管壁厚度、管腔面积的相关性。**结果** PE组病人舒张压、收缩压高于健康组($P<0.05$),胎盘组织中STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平分别为 0.40 ± 0.14 、 0.46 ± 0.15 ,低于健康组的 1.04 ± 0.35 、 1.01 ± 0.34 ($P<0.05$),胎盘螺旋动脉管壁厚度高于健康组($P<0.05$),管腔面积小于健康组($P<0.05$);PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA表达水平与lncRNA CASC11,及STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与胎盘螺旋动脉管腔面积均呈正相关($P<0.05$),STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与胎盘螺旋动脉管壁厚度呈负相关($P<0.05$)。**结论** PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平均较低,二者均与胎盘螺旋动脉重铸关系密切,可能为临床诊治PE提供新方向。

关键词 先兆子痫; 胎盘螺旋动脉重铸; 子痫前期; 长链非编码RNA肿瘤易感候选基因11; 信号转导及转录活化因子3; 妊娠高血压

Expression of STAT3 and lncRNA CASC11 in the placenta of preeclampsia and their relationship with placental spiral artery remodeling

FU Xuelian, ZANG Mimi, MIAO Yan, SUN Zhimin, LI Gelin

Author Affiliation: Department of Obstetrics, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract Objective To investigate the relationship between the expression levels of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and long non-coding RNA tumor susceptibility candidate gene 11 (lncRNA CASC11) in placental tissue and placental spiral artery remodeling of patients with preeclampsia (PE). **Methods** A total of 68 PE patients who underwent cesarean delivery in Cangzhou People's Hospital from January 2019 to April 2022 were selected as the PE group, and 68 healthy pregnant women who underwent cesarean delivery were taken as the healthy group. The general data and the expression levels of STAT3 mRNA and lncRNA CASC11 in placental tissue of PE group and healthy group were compared; the correlation between STAT3 mRNA expression level and lncRNA CASC11 in placental tissue of PE patients was analyzed; the wall thickness and lumen area of the placental spiral artery were compared between the healthy group and the PE group; the correlation between the expression levels of STAT3 mRNA and lncRNA CASC11 in placental tissue of PE patients and the wall thickness and lumen area of the placental spiral artery was analyzed. **Results** The diastolic blood pressure and systolic blood pressure of the PE group were higher than those of the healthy group ($P<0.05$), the expression levels of STAT3 mRNA and lncRNA CASC11 in the placenta tissue were 0.40 ± 0.14 and 0.46 ± 0.15 , respectively, which were lower than those of the healthy group (1.04 ± 0.35 , 1.01 ± 0.34) ($P<0.05$), and the thickness of the placental spiral artery wall was higher than that of the healthy group ($P<0.05$), the lumen area was smaller than that of the healthy group ($P<0.05$); the expression level of STAT3 mRNA in placental tissue of PE patients was positively correlated with lncRNA CASC11, and the expression levels of STAT3 mRNA and lncRNA CASC11 were positively correlated with the lumen area of placental spiral artery ($P<0.05$), the expression levels of STAT3 mRNA and

lncRNA CASC11 were negatively correlated with the thickness of the placental spiral artery wall ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of STAT3 mRNA and lncRNA CASC11 in the placental tissue of PE patients are lower, both are closely related to the placental spiral artery remodeling, which may provide a new direction for clinical diagnosis and treatment of PE.

Keywords Pre-eclampsia; Placental spiral artery remodeling; Preeclampsia; Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 11; Signal transducer and activator of transcription 3; Gestational hypertension

子痫前期(preeclampsia, PE)是女性妊娠期特有的一种疾病,多发生于妊娠中晚期,可表现为蛋白尿、高血压,严重影响母婴结局^[1-2]。既往研究显示,胎盘螺旋动脉重铸不足是诱发PE的主要因素^[3]。因此,寻找与胎盘螺旋动脉重铸有关的指标,对及时干预,改善病人生存结局尤其重要。研究发现,在胎盘发育进程中,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)对螺旋动脉重铸、滋养层细胞分化、血管形成起重要调控作用^[4-5]。lncRNA肿瘤易感候选基因11(lncRNA cancer susceptibility candidate 11, lncRNA CASC11)属于lncRNA的一员,其可调控上皮间质转化、细胞侵袭、迁移,与动脉粥样硬化、癌症进程相关^[6-7];信号转导及转录活化因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是一种转录因子,其可通过影响滋养层细胞增殖分化进而参与PE发生发展^[8];且Han等^[9]研究发现,STAT3可激活lncRNA CASC11进而影响肝细胞癌发展过程。但STAT3、lncRNA CASC11与PE病人胎盘螺旋动脉重铸的关系尚不明确。基于此,本研究通过测定STAT3 mRNA、lncRNA CASC11在PE中的水平,分析二者与胎盘螺旋动脉重铸的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年4月于沧州市人民医院行剖宫产分娩的PE病人68例为PE组,孕妇年龄范围为21~35岁,分娩孕周范围为36~41周。并纳入同期该院行剖宫产分娩的健康孕妇68例为健康组,孕妇年龄范围为21~35岁,分娩孕周范围为36~41周;孕妇因胎位异常、狭窄骨盆行剖宫产手术,自然受孕、单胎,妊娠顺利,无蛋白尿,血压 $<140/90$ mmHg,无糖尿病、心脏病或其他妊娠相关疾病。另收集健康组、PE组孕妇分娩前1 d舒张压、收缩压、孕前身体质量指数等资料。本研究经沧州市人民医院伦理委员会批准(批号k2020-075)。PE病人诊断标准:(1)符合《妇产科学》(第8版)^[10]中PE的判定标准;(2)自然受孕且单胎妊娠;(3)临床资料完整,自愿参与本研究。排除标准:(1)有糖尿病、高血压、心脏病病史者;(2)有肾脏病、甲状腺功能亢进等病史者;(3)合并其他妊娠疾病者;(4)合并胆囊炎、凝血功能异常、严重肝损伤、肿瘤者;(5)有先天性遗传性疾病者;(6)有胎盘早

剥、胎儿畸形等其他产科并发症者。

1.2 方法

1.2.1 样本收集 所有胎盘娩出15 min内,于胎盘母体面中央位置剪取5块胎盘组织(1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 1 cm大小,避开钙化、出血区域),生理盐水漂洗3次,其中一块胎盘组织立即置于液氮罐中保存1夜,转移至 -80°C 冰箱;另外4块胎盘组织利用戊二醛脱水, -4°C 冰箱中保存。

1.2.2 胎盘螺旋动脉管壁厚度、管腔面积检测 从 -4°C 冰箱取出同一胎盘的4块组织(0.5 cm $\times$ 0.5 cm $\times$ 0.2 cm),梯度脱水,染色,利用扫描电子显微镜(青岛浩正科仪智能技术有限公司, EmCrafts)随机扫描螺旋动脉,每块组织各取10条,检测其管壁厚度、管腔面积。

1.2.3 实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR) 检测胎盘组织中STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平 将 -80°C 冰箱中的胎盘组织取出,利用TRIzol Reagent (Invitrogen公司, 15596-026)提取胎盘组织总RNA;使用RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (OMEGA公司, TQ2501-01)制备互补DNA(cDNA);最终,采用SYBR Green Realtime PCR Master Mix (北京华越洋生物科技有限公司, CAL412)及qRT-PCR仪(IT-IS公司, MyGo Pro)扩增cDNA、确定循环阈值(Ct)。扩增参数:98.8 $^{\circ}\text{C}$ 预变性7 min;97.2 $^{\circ}\text{C}$ 变性30 s, 70.5 $^{\circ}\text{C}$ 退火15 s, 64.5 $^{\circ}\text{C}$ 延伸15 s, 循环40次。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为STAT3、lncRNA CASC11的内参基因(其引物序列见表1)。利用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算STAT3、lncRNA CASC11相对表达量。

1.3 统计学方法 SPSS 22.0软件分析数据。计量数据经Kolmogorov-Smirnov检验,均符合正态分布,行两独立样本 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 描述;采用Pearson相关性分析检验两变量间的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组与PE组一般资料比较 与健康组相比,PE组病人舒张压、收缩压升高($P<0.05$),年龄、分娩孕周、身体质量指数差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表2。

2.2 健康组与PE组胎盘组织STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平比较 与健康组相比,PE

表1 qRT-PCR检测胎盘组织中STAT3、lncRNA CASC11、GAPDH引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
STAT3	CTTTGAGACCGAGGTGTATCACC	GGTCAGCATGTTGTACCACAGG
lncRNA CASC11	CGACCCCAACACCTTCTTTG	GCAGGCCAGGGATCGAATGAT
GAPDH	AGAGAGCAGGCTCATTGTG	GCCCAATACGACCAAATCC

注:qRT-PCR为实时荧光定量逆转录聚合酶链反应,STAT3为信号转导及转录活化因子3,lncRNA CASC11为长链非编码RNA肿瘤易感候选基因11,GAPDH为甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

表2 健康组与子痫前期(PE)组一般资料比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	分娩孕周/周	身体质量指数/(kg/m ²)	舒张压/mmHg	收缩压/mmHg
健康组	68	27.87±5.24	37.94±1.21	23.75±1.69	72.24±9.58	110.05±9.82
PE组	68	28.96±5.35	38.15±0.89	24.09±1.83	99.67±11.23	148.32±13.66
<i>t</i> 值		1.20	1.15	1.13	15.32	18.76
<i>P</i> 值		0.232	0.251	0.262	<0.001	<0.001

组病人胎盘组织中STAT3 mRNA (0.40±0.14 比 1.04±0.35)、lncRNA CASC11 (0.46±0.15 比 1.01±0.34)表达水平降低($t=14.00, 12.21$, 均 $P<0.001$)。

2.3 PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA表达水平与lncRNA CASC11的相关性 Pearson法分析显示,PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA表达水平与lncRNA CASC11呈正相关($r=0.57, P<0.05$)。

2.4 健康组与PE组胎盘螺旋动脉管壁厚度、管腔面积比较 与健康组相比,PE组病人胎盘螺旋动脉管壁厚度增加[(119.04±8.03)μm 比 (101.78±6.95)μm, $t=13.40, P<0.001$],管腔面积减小[(140.62±17.59)μm 比 (193.30±24.16)μm, $t=14.54, P<0.001$]。

2.5 PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与胎盘螺旋动脉管壁厚度、管腔面积的相关性 Pearson法分析显示,PE病人胎盘组织STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与胎盘螺旋动脉管壁厚度呈负相关($P<0.05$),与管腔面积呈正相关($P<0.05$)。详见表3。

表3 PE病人胎盘组织STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与胎盘螺旋动脉管壁厚度、管腔面积的相关性

指标	管壁厚度		管腔面积	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
STAT3 mRNA	-0.58	<0.001	0.59	<0.001
lncRNA CASC11	-0.54	<0.001	0.47	<0.001

注:PE为子痫前期,STAT3为信号转导及转录活化因子3,lncRNA CASC11为长链非编码RNA肿瘤易感候选基因11。

3 讨论

PE是一种发生于妊娠中后期的多器官功能障碍性疾病,是造成孕产妇、胎儿死亡的重要因素^[11-12]。研究表明,滋养细胞增殖、侵袭能力降低、滋养细胞过度凋亡,可造成胎盘螺旋动脉重铸不足,导致胎盘再灌注损伤及母胎循环障碍,引发

PE^[3,8]。因此,探究与PE发病、胎盘螺旋动脉重铸不足的相关因素,对临床防治PE,改善母婴结局有积极意义。

STAT3被细胞外信号激活后进到细胞核内,其可通过与靶基因结合,进而调节血管内皮细胞增殖,参与细胞有丝分裂、侵袭,影响胚胎发育及血管生成,与高血压、PE等病理发展有关^[13-14]。研究发现,STAT3在PE中呈低表达,其可能通过影响氧化应激损伤,抑制滋养细胞迁移、侵袭,促进滋养细胞凋亡进而影响PE发生发展^[15-16];另外,张晓丽、赵晓勇^[17]通过比较PE产妇与正常产妇胎盘组织STAT3 mRNA水平,发现与正常产妇相比,PE产妇胎盘组织STAT3 mRNA水平较低,STAT3可能是治疗PE的潜在靶点。qRT-PCR具有用样少、灵敏度高、可重复检测的优点,能用于各种组织基因水平检测。本研究利用qRT-PCR法测定胎盘组织中STAT3 mRNA的表达水平,结果显示,PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA表达水平降低,与张晓丽、赵晓勇^[17]研究结果相似,提示STAT3 mRNA表达水平较低可能与PE发生发展相关,推测STAT3可能通过与靶基因结合,进而影响滋养细胞凋亡、侵袭及胎盘血管新生,从而在PE中发挥抑制作用。lncRNA是一类可稳定存在于胎盘组织中的非编码RNA分子,其可通过影响滋养细胞迁移、侵袭,进而在PE中起调控作用,lncRNA具有诊断PE、评估PE妊娠结局的潜在价值^[5,18]。研究发现,lncRNA LINC00922在PE中呈高表达,其可通过影响胎盘滋养层细胞增殖、侵袭能力,进而在PE中发挥促进作用,lncRNA LINC00922可能是PE的诊治靶点^[19];另外,lncRNA T细胞白血病/淋巴瘤6在PE中表达上调,其可辅助评估PE病人妊娠结局^[20]。以上研究证实,PE发生发展可能与lncRNA表达失调密切相关。lncRNA CASC11是lncRNA的一员,位于8q24.21染色体区

域,目前,关于其研究多涉及前列腺癌^[21]、神经母细胞瘤^[22]等多种癌症,其与PE的关系尚不可知。另外,Han等^[9]研究发现,STAT3作为一种转录因子,其可通过影响lncRNA CASC11表达,从而影响肝细胞癌病理变化。故本研究探究了lncRNA CASC11在PE中的表达情况,结果显示,PE病人胎盘组织中lncRNA CASC11表达水平较低,提示lncRNA CASC11可能参与PE发病过程,分析可能原因,lncRNA CASC11作为lncRNA的一员,其可能通过影响滋养细胞增殖、迁移、侵袭,进而促进PE发生发展。

此外,本研究通过Pearson相关性分析发现,PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA表达水平与lncRNA CASC11呈正相关,提示STAT3 mRNA可能与lncRNA CASC11共同影响PE病理过程。胎盘螺旋动脉重铸不足,可使螺旋动脉管壁较厚、管腔狭窄。本研究中,PE病人胎盘螺旋动脉管壁较厚,管腔面积较小,且PE病人胎盘组织STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与胎盘螺旋动脉管壁厚度呈负相关,与管腔面积呈正相关,提示PE病人存在胎盘螺旋动脉重铸不足现象,且STAT3 mRNA、lncRNA CASC11与PE病人胎盘螺旋动脉重铸显著相关,推测低表达STAT3 mRNA、lncRNA CASC11可能通过影响滋养细胞氧化损伤,促进滋养细胞凋亡,抑制滋养细胞侵袭,进而影响胎盘螺旋动脉重铸,影响PE病变过程。

综上所述,PE病人胎盘组织中STAT3 mRNA、lncRNA CASC11均表达下调,二者均与胎盘螺旋动脉重铸密切相关,STAT3 mRNA、lncRNA CASC11可能为临床诊治PE提供新靶标。但由于时间限制,缺少PE病人的随访资料,后期将分析STAT3 mRNA、lncRNA CASC11表达水平与PE妊娠结局的关系。

参考文献

- [1] 苏瑞芬,吴小莉,柯凤梅.子痫前期患者胎盘组织miR-373、PDCD4表达与胎盘螺旋动脉重铸的关系[J].中国性科学,2021,30(12):94-97
- [2] 崔丽峰.子痫前期胎盘组织中差异蛋白质的表达及血清学标志物水平变化的研究[D].长春:吉林大学,2018.
- [3] 苏瑞芬,吴小莉,柯凤梅.子痫前期患者胎盘组织miR-373、PDCD4表达与胎盘螺旋动脉重铸的关系[J].中国性科学,2021,30(12):94-97.
- [4] ZHANG Q, WANG ZZ, CHENG XH, et al. lncRNA DANCER promotes the migration and invasion of trophoblast cells through microRNA-214-5p in preeclampsia [J]. Bioengineered, 2021, 12(2):9424-9434.
- [5] YU Z, ZHANG Y, ZHENG H, et al. lncRNA SNHG16 regulates trophoblast functions by the miR-218-5p/LASP1 axis [J]. J Mol Histol, 2021, 52(5):1021-1033.
- [6] TAO K, HU Z, ZHANG Y, et al. lncRNA CASC11 improves atherosclerosis by downregulating IL-9 and regulating vascular smooth muscle cell apoptosis and proliferation [J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(7):1284-1288.
- [7] WANG B, XU W, HU C, et al. Critical roles of the lncRNA CASC11 in tumor progression and cancer metastasis: the biomarker and therapeutic target potential [J]. Genes Dis, 2020, 9(2):325-333.
- [8] 王婧,张玲莉.miR-92a-3p和STAT3在正常孕妇和子痫前期患者胎盘中的表达[J].中国妇幼保健,2021,36(23):5553-5556.
- [9] HAN Y, CHEN M, WANG A, et al. STAT3-induced upregulation of lncRNA CASC11 promotes the cell migration, invasion and epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by epigenetically silencing PTEN and activating PI3K/AKT signaling pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 508(2):472-479.
- [10] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:83-85.
- [11] GÜRALP O, GÖK K, TÜTEN N, et al. Serum survivin is decreased in women with preeclampsia [J]. Hypertens Pregnancy, 2021, 40(2):144-151.
- [12] DUAN S, JIANG Y, MOU K, et al. Correlation of serum vitamin A and vitamin E levels with the occurrence and severity of preeclampsia [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(12):14203-14210.
- [13] 杨长香, 韩自旺, 史天云. 长链非编码RNA PCGEM1及信号传导转录激活因子3在卵巢巢瘤中的表达及意义 [J]. 安徽医药, 2021, 25(11):2256-2260.
- [14] ZHANG X, WANG G, LI H, et al. STAT3-mediated effects of methyltransferase inhibitor 5-aza-2'-deoxycytidine on preeclampsia [J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5):4103-4119.
- [15] YANG HY. MiR-133b regulates oxidative stress injury of trophoblasts in preeclampsia by mediating the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. J Mol Histol, 2021, 52(6):1177-1188.
- [16] TANG J, WANG D, LU J, et al. MiR-125b participates in the occurrence of preeclampsia by regulating the migration and invasion of extravillous trophoblastic cells through STAT3 signaling pathway [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2021, 41(2):202-208.
- [17] 张晓丽, 赵晓勇. STAT3基因介导表观遗传学调控对子痫前期发病的影响机制 [J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(2):121-126.
- [18] SU S, YANG F, ZHONG L, et al. Circulating noncoding RNAs as early predictive biomarkers in preeclampsia: a diagnostic meta-analysis [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2021, 19(1):177-184.
- [19] GAO CZ, YANG H, XIA F. Increased LINC00922 in preeclampsia regulates the proliferation, invasion, and migration of placental trophoblast cells [J]. Ann Transl Med, 2021, 9(20):1553.
- [20] 曾带娣, 李仲均, 萧丽娟, 等. 子痫前期患者胎盘中微小RNA-34a的表达及相关机制 [J/CD]. 发育医学电子杂志, 2020, 8(4):329-332. DOI:10.3969/j.issn.2095-5340.2020.04.008.
- [21] CAPIK O, SANLI F, KURT A, et al. CASC11 promotes aggressiveness of prostate cancer cells through miR-145/IGF1R axis [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2021, 24(3):891-902.
- [22] YU Z, ZHANG J, HAN J. Silencing CASC11 curbs neonatal neuroblastoma progression through modulating microRNA-676-3p/nucleolar protein 4 like (NOL4L) axis [J]. Pediatr Res, 2020, 87(4):662-668.

(收稿日期:2022-08-20,修回日期:2022-11-17)