

何岑盈, 谢莹莹, 徐梦婷. 关于建立子痫前期大鼠小鼠模型的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(10): 110-116.
He CY, Xie YY, Xu MT. Research progress on the establishment of rat and mouse models for preeclampsia [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(10): 110-116.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020. 10. 016

关于建立子痫前期大鼠小鼠模型的研究进展

何岑盈^{1,2}, 谢莹莹^{1,2*}, 徐梦婷^{1,2}

(1. 青海大学研究生院, 西宁 810016; 2. 青海大学附属医院妇产科, 西宁 810001)

【摘要】 子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠期特有的一种疾病, 是导致孕产妇和围产儿发病和死亡的主要原因之一。其病因不明, 终止妊娠是目前已知的有效治疗方法。随着社会的进步, 人类对妊娠安全的要求逐渐增高, 理想 PE 动物模型的建立无疑能为研究其病因、发病机制从而更好地预防或延缓疾病进展, 降低母胎死亡率提高妊娠安全提供良好的基础和平台。大、小鼠因其经济、易获取、生存力强、妊娠周期短, 所以被广泛应用于临床各大疾病动物实验中。参考国内外文献将 PE 大、小鼠模型归纳为子宫血流量减少、炎症免疫过度激活、血管内皮细胞损伤、血液高凝、基因修饰等模型, 并就这类模型的构建方法及表型做一简要综述。

【关键词】 子痫前期; 大鼠; 小鼠; 动物模型; 研究进展

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 10-0110-07

Research progress on the establishment of rat and mouse models for preeclampsia

HE Cenyi^{1,2}, XIE Yingying^{1,2*}, XU Mengting^{1,2}

(1. Graduate School of Qinghai University, Xining 810016, China.

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001)

【Abstract】 Preeclampsia (PE) is a disease of pregnancy and one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality. Its etiology is unclear, and termination of pregnancy is known to be an effective treatment. However, there is an increasing focus on pregnancy safety. The establishment of an optimal PE animal model would provide a good foundation for the study of PE etiology and pathogenesis. This would help to prevent or delay disease progression, reduce maternal and fetal mortality, and improve pregnancy safety. Because of economy of use, easy access, strong survival ability, and short gestation period, rats and mice are widely used in animal experiments on clinical diseases. Referring to domestic and foreign literature, rat and mouse models of PE are summarized according to pathogenesis or generating method, including decreased uterine blood flow, overactivation of inflammatory immunity, vascular endothelial cell injury, blood hypercoagulability, and genetic modification. The construction method and phenotypes of rat and mouse models of PE are briefly reviewed.

【Keywords】 preeclampsia; rat; mouse; animal model; research progress

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (81760276)。

【作者简介】 何岑盈 (1994—), 女, 研究生在读, 专业: 妇产科, 主要从事子痫前期基础与临床研究。E-mail: hecenyi1124@163.com

【通信作者】 谢莹莹 (1973—), 女, 硕士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事子痫前期基础与临床研究。E-mail: xyy09001@163.com

子痫前期 (Preeclampsia, PE) 在全球的发病率为 2%~8%, 每年可致大约 70 000 孕产妇和 500 000 围产儿死亡^[1]。子痫是妊娠期高血压疾病中最严重的形式, PE 是可以通过早期诊断、治疗达到预防进展为子痫从而改善母体和围产儿预后的一种疾病, 由此可见 PE 的动物模型对产科领域的研究十分重要。虽然啮齿类动物中的大、小鼠胎盘结构比人类简单且胎盘形成机制与人类不一致, 但胎盘结构组成、细胞种类与人类相似, 同时具备滋养细胞浸润、子宫螺旋动脉重塑的特点^[2], 再加上大小鼠因经济、易获取、生存力强、妊娠周期短等特点深受广大研究者的青睐, 故就 PE 大、小鼠模型做一综述。因 PE 的发病机制尚未明确, 大、小鼠 PE 模型的制作和表型参差不齐, 各有其优缺点, 本文可为不同的研究目的选择合适的方法制作模型提供依据, 促进 PE 的病理生理学和潜在治疗措施研究的进步, 从而有效的提高 PE 孕产妇及围生儿存活率。

1 子宫血流量减少模型

降低子宫血流量的手术方法有腹主动脉及双侧子宫血管卵巢支缩窄术^[3]、腹主动脉分支双侧子宫动脉缩窄术^[4]、在大鼠妊娠前进行肾主动脉缩窄术^[5]等。这类动物模型具有很多 PE 的表型特征: 高血压, 蛋白尿, 胎儿宫内生长受限, 脐动脉血流 S/D 值增高, 光镜和电镜下的胎盘组织病理变化^[4], 典型肾组织病理改变^[4], 明显心肌损伤^[6]及胰岛素敏感性降低^[5]。该模型主要模拟了胎盘缺血导致 PE 发生的机制, 在模拟血压升高、氧化应激增强以及胎儿生长受限表型方面与人类最贴近, 避免了用药制作的模型药物本身对实验结果的影响, 简单易行, 缺血部位明确, 可以根据缺血部位的不同导致血压、蛋白尿的不同变化^[7], 但系手术操作, 需暴露子宫及胚胎, 导致流产风险升高。在大鼠妊娠前进行肾主动脉缩窄术, 可解决研究窗口窄的问题, 观察孕鼠整个妊娠期病理及生理变化, 从而研究早期的免疫异常、滋养层细胞浸润、血管改建等发病机制。但无 HELLP 综合征等严重的 PE 并发症。

2 炎症免疫过度激活模型

Toll 样受体 9 (toll-like receptor 9, TLR 9) 是参与先天性免疫反应的关键模式识别受体^[8], 激活后可刺激 Th1 淋巴细胞反应和释放炎症细胞因子^[9]。He 等^[10]研究发见于小鼠妊娠的第 7.5、9.5 和 11.5

天给腹膜内注射 TLR9 激动剂 ODN1826 (5 mg/kg), 孕鼠可出现收缩压升高, 蛋白尿, 肾小球内皮增生, 脾肿大, 胎儿生长受限和胎盘发育异常变化。未妊娠小鼠给予相同处理, 未出现上述表型, 即该模型是妊娠特异性的, 且升高的血压可在分娩后 10 d 恢复正常。

白介素 4 (Interleukin-4, IL-4) 是一种可以促进抗炎性 Th2 淋巴细胞分化并抑制促炎性 Th1 细胞分化的细胞因子。在 Chatterjee 等^[11]研究中, IL-4 缺陷 (基因敲除) C57BL/6J 小鼠妊娠后出现血清中促炎性细胞因子白介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 和白介素 12 (Interleukin-12, IL-12) 水平升高, 胎盘中的炎症标志物细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 表达显著增加, 高血压, 主动脉松弛反应减低 (内皮功能障碍), 蛋白尿, 脾重量/体重比增加, 胎儿发育迟缓及死亡率增加。该方法同样具有妊娠特异性。

抗 AT1 受体自身抗体 (autoantibodies against AT1 receptor, AT1-AAAs) 存在于 PE 患者体内, 可结合并激活血管紧张素 II 受体 1a 型 (AT1 受体)^[12]。通过将总 IgG (大约 800 μ g 来自 PE 妊娠妇女) 或来自 PE 患者的 AT1-AAAs 在眶内注射入妊娠第 13 天的小鼠体内, 可出现高血压, 蛋白尿, 肾小球内皮细胞病, 胎盘异常改变及胎儿生长受限^[12]。该模型可以为 PE 是一种自身免疫性疾病提供实验支持。

3 血管内皮细胞损伤模型

3.1 炎症介质模型

LIGHT (TNFSF14) 是肿瘤坏死因子配体超家族成员^[13]。向妊娠第 13~14 天的 C57/BL6 小鼠经眼球后静脉丛注入药物 LIGHT (用生理盐水稀释, 浓度为 2 ng/100 μ L, 剂量为 2 ng/d), 孕鼠出现了明显的高血压, 蛋白尿, 胎盘和肾组织轻微病理损伤, 胎儿宫内生长发育迟缓, 循环中可溶性 FMS 样酪氨酸激酶-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、内皮素-1 (Endothelin-1, ET-1) 均升高, 但血压及 ET-1 在非妊娠小鼠中也可见升高^[14], 无妊娠特异性。自妊娠第 13 天开始, 通过皮下植入微型渗透泵, 持续释放肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor-alpha, TNF- α), 剂量设置为 500 ng/(kg·d), 直到分娩, C57BL/6JARC 小鼠出现高血压, 蛋白尿, 炎症反应分子/天然免疫系统分子 Toll 样受体 3 (toll-like receptor 3, TLR-3)、Toll 样受体 4 (toll-like

receptor 4, TLR-4) 在胎盘迷路母细胞间隙的滋养细胞膜和蜕膜细胞中表达上调, 以及缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 在胎盘组织中表达上调^[15]。该模型表明肿瘤坏死因子失衡引起的 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 和 HIF-1 α 调节失调可能参与了 PE 的发病机制。

内毒素的毒性成分主要为类脂质 A, 作用于机体可引起炎症反应。王志坚等^[16]对妊娠第 15 天的 Wistar 大鼠沿尾静脉缓慢注入内毒素 (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 发现动物出现高血压, 蛋白尿, 肾功能损害, 胎儿生长受限及死胎率升高。后其他研究者发现该方法引起的胎盘慢性炎症表现包括: 迷路带纤维蛋白沉积、组织核碎裂, 基带炎性细胞浸润, 蜕膜带肿胀增厚等, 这些病理变化与人类 PE 胎盘表现类似^[17]。未见肾病理报道。相关试验过程中未发生尾静脉炎, 可考虑 PE 是内毒素引起的广泛炎症导致。

脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的组成成分之一是脂质 A (或内毒素) 的疏水域^[18]。从妊娠的第 13 天开始至第 18 天每天一次给 SD 大鼠腹腔内注射 LPS, 研究表明从 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 剂量开始每天增加 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 是最合适的用 LPS 建立 PE 动物模型的剂量选择, 可保持相对较高的胎儿存活率, 导致母体血清和胎盘炎性细胞因子升高, 胎盘明显的炎症病理变化, 高血压, 蛋白尿, 胎儿生长受限及早产^[19]。据文献报道 LPS 造模对母体无明显影响^[20]。未见肾病理报道。

合体滋养细胞微绒毛膜 (syncytiotrophoblast microvillous membrane, STBM) 是合体滋养细胞凋亡时, 合体滋养细胞微绒毛从细胞表面脱落下来进入到母体循环中形成的囊泡样颗粒^[21], 其可以导致小血管内皮细胞的功能紊乱^[22]。研究者直接采用 PE 孕妇分娩的胎盘制备 STBM, 于 SD 大鼠妊娠的第 7.5 天、第 10.5 天、第 13.5 天通过尾静脉注入生理盐水量+含 STBM 液体量分别为 0.3 mL+0.3 mL、0.3 mL+0.3 mL、0.4 mL+0.4 mL, 孕鼠出现了高血压, 蛋白尿, 肝肾功能损害, 血浆中炎症因子 TNF- α 、IL-6 升高, 胎儿发育迟缓, 血小板减少及肾组织病理损害^[23], 但未见胎盘病理报道。

3.2 一氧化氮合成酶缺乏模型

亚硝基左旋精氨酸甲酯 (N-nitro-arginine methyl ester, L-NAME) 是一种一氧化氮合成酶抑制剂^[24]。过量 sFlt-1 表达可诱导一氧化氮合成酶缺乏^[25]。有研究表明将 Wistar 大鼠在妊娠 2 周后连续 5 d 注

射剂量为 200 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的 L-NAME, 可建立 PE 模型。该模型的 Th1/Th2 发生 Th1 方向偏移, 可模拟 PE 免疫抗炎作用失衡的发病机制^[26]。Feng 等^[27]于妊娠第 0 天开始用 L-NAME, 剂量为 80 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 给 SD 大鼠灌胃 8 d, 也成功建立了 PE 模型。Shu 等^[28]通过实验得出 SD 大鼠从妊娠第 9 天开始, 连续皮下注射 L-NAME, 用量为 75 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 建立的模型是一种最符合人类 PE 表型的模型。根据以上文献及其他相关报道可知, 孕鼠注射 L-NAME 可产生与人类 PE 类似的表型^[29], 涵盖了高血压, 蛋白尿, 肾功能损伤, 肾小球内皮病等典型肾病理, 肝功能损伤并伴有肝小叶周边区域局灶性坏死的肝病理, 胎盘炎性细胞浸润、纤维素样坏死及出血性梗死的胎盘病理, 自然流产死胎, 胎儿发育受限, 仔鼠畸形^[29], 母鼠肾上腺功能受损, 胎鼠脑组织神经细胞损伤及肾上腺、胰腺功能损伤等对后代产生的各种影响^[30]。sFlt-1 具有抗血管生成特性, 通过在妊娠第 8 天或第 9 天给大鼠尾静脉注射编码鼠源 sFlt1 基因产物的重组腺病毒, 报道了明显的高血压, 严重的蛋白尿, 肾小球内皮细胞增生, 无妊娠特异性。有趣的是, 给予抑制 sFlt-1 表达的对照组妊娠小鼠未发生 PE, 未妊娠小鼠却出现了 PE 表型。sFlt1 在胎盘滋养细胞分化和发育中的作用还有待继续探索^[31]。

4 血液高凝模型

Omatsu 等^[32]向 ICR 妊娠小鼠体内注入能提供凝血因子酶促反应表面的磷脂酰丝氨酸/磷脂酰胆碱 (PS/PC) 微团, 孕鼠可出现血压增高、蛋白尿、胎盘绒毛间隙广泛纤维蛋白沉积等, 但血压升高未达到 140 mmHg。张焱等^[33]随后复制并优化了该模型, ICR 小鼠自妊娠第 5.5 天开始经尾静脉给予 0.1 mL PS/PC (1 mg/d) 至妊娠第 16.5 天, 上述表型均出现, 还可见宫内胎儿生长迟缓、死胎, 其中死胎率为 2.10%, 高血压超过 140 mmHg。PE 模型的仔鼠总体表现为匀称性胎儿生长受限与临床 PE 类似, 伴脑发育障碍^[34]。该模型适合从凝血功能和胎盘病理方面研究 PE 发病机制^[33]。

5 基因修饰模型

5.1 基因敲除模型

APOE 是一个多功能蛋白, 在包装和转运脂类中起主要作用。诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 是一

氧化氮合酶(NOS)中的一种类型,激活后能在短时间内产生大量的 NO^[35]。APOE^{-/-}纯合子小鼠于妊娠第 12~16 天出现血压升高,尿蛋白增加,胎儿宫内生长受限,明显的血脂异常,胎盘病理变化,胎盘组织炎症相关蛋白 TNF- α 、IL-6、NF- κ B 表达水平明显升高,但血压未超过 140 mmHg^[35]。APOE^{-/-}iNOS^{-/-}双基因敲除小鼠可使 PE 症状较 APOE^{-/-}单基因敲除组加重,血压可超过 140 mmHg,血清及胎盘中 NO 明显减少^[35]。儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)是一种在人体内广泛存在的细胞内酶,主要作用是通过使雌激素及儿茶酚胺类物质降解而避免心血管疾病发生。有研究发现 COMT 基因缺失的孕鼠可出现高血压,蛋白尿,肾小球血管内皮病变,类似人类胎盘的蜕膜血管病变,血浆中 sFlt1 浓度及胎盘中 HIF-1 α 蛋白表达明显升高^[36]。以上基因敲除模型可让研究人员从先天遗传学及内分泌代谢异常的角度探讨 PE 发病机制。

5.2 *H₁₉X* siRNA 模型

H₁₉X 包括 *H₁₉* 基因和非编码 RNA (non-coding RNA, lncRNA),在胎盘中特异性表达,与胎盘形成及胚胎生长、发育密切相关^[37]。大量证据表明,lncRNA 可以被小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 沉默^[38]。给 C57BL/6 孕鼠注射含 *H₁₉X* siRNA 的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽修饰的聚乙二醇化阳离子脂质体 (arginine-glycine-aspartic acid peptide modified PEGylated cationic liposome, RGD-Lip),*H₁₉X* siRNA 被有效转移到胎盘中,孕鼠可出现血压升高,尿蛋白/肌酐比率显著增加,胎盘血管密度及分支减少,典型肾病理变化,明显的胎儿体重减轻和胎儿吸收^[39]。该模型优点为无需手术即可敲除 *H₁₉X* 导致小鼠出现 PE 样症状,RGD-Lip 载体的毒性和 *H₁₉X* siRNA 诱导的炎症可以忽略,但 *H₁₉X* 和 PE 之间的确切关系有待进一步研究证实。

6 内分泌代谢异常模型

6.1 盐皮质激素模型

醋酸去氧皮质酮 (desoxycorticosterone acetate, DOCA) 是盐皮质激素,有类醛固酮作用,可使细胞外液容积增加。陈雅^[40]将 SD 大鼠整个孕期予以 0.9% 生理盐水(NS) 喂养,然后于妊娠第 1 天、第 8 天、第 15 天经腹腔分别给予 DOCA 12.5 mg、DOCA 6.5 mg、DOCA 6.5 mg,出现了平均动脉压升高,蛋白尿,心率升高,肾交感放电活动 (renal

sympathetic nerve activity, RSNA) 增强。随后有研究者继续复制该模型,证实该模型的平均动脉压、血流的流速和尿蛋白浓度的变化与 PE 患者一致,尿液中去甲肾上腺素排出量增加,脑干交感中枢头端延髓腹外侧区 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) 中的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS) 水平明显升高和氧化应激相关蛋白 NADPH 氧化酶亚型 (NOX4) 表达上调,对照组微量注射超氧化物歧化酶 (SOD) 模拟物 Tempol (5 nmol) 可导致 PE 大鼠的血压,心率和 RSNA 显著降低,表明 RVLM 中氧化应激过度激活与交感神经过度活跃及高血压有关,为 PE 发病机制的研究提供了一种新的思路^[41]。

6.2 雄激素模型

Chinnathambi 等^[42]于 SD 大鼠妊娠的第 15~19 天给予皮下注射丙酸睾丸激素,用量 0.5 mg/(kg·d),可模拟人类 PE 因睾丸激素水平导致的平均动脉压升高。其他研究结果还表明,妊娠期间孕鼠睾丸激素水平升高会导致肾肥大和蛋白尿^[43],子宫动脉的 NO 介导的血管舒张作用减低^[44],胎盘的大小、体重减低及氨基酸向胎鼠的转运减少但不改变葡萄糖转运^[45-46],胎盘氧合减低及胎儿缺氧^[47]。有文献表明在 PE 中观察到的某些血管和胎盘病变可能是睾丸激素介导的^[43]。

6.3 腺苷脱氨酶缺乏模型

在 Iriyama 等^[48]的实验中,通过引入在 α -甲胎蛋白调控下,才能仅在胎儿肝中表达的 ADA 小基因 (*fLi-Tg*) 来产生胎儿肝拯救的腺苷脱氨酶缺陷鼠 (fetal liver rescued adenosine deaminase-deficient mice, *Ada*^{-/-}/*fLi-Tg*+ mice),研究者通过 *Ada*^{-/-}/*fLi-Tg*+ mice 模型评估了整个妊娠期间胎盘腺苷升高的影响。他们设计了一种交配策略,即将雄性 *Ada*^{-/-}/*fLi-Tg*+ mice 与雌性 *Ada*^{+/-}/*fLi-Tg*+ mice 杂交,获得一半胎盘被认为是 ADA 缺陷且腺苷水平升高的怀孕小鼠,发现该模型从胚胎形成的第 15.5 天 (E15.5) 开始表现出平均收缩压持续升高,到产后第 5 天恢复正常,在 E18.5 尿蛋白显著升高到产后第 7 天恢复至未孕状态,胎儿生长受限,胎盘重量减轻、血管系统受损和循环中 *Flt1* (fms-like tyrosine kinase-1) 基因表达增加,典型肾病理变化。因为胎盘腺苷升高发生于胎盘脉管系统受损、胎儿生长受限及母体 PE 特征之前,考虑胎盘腺苷升高可能是上述变化的基础,可以推动 PE 进展。

7 低氧模型

HIF-1 α 在早孕胎盘低氧环境中高表达,在胎盘发育中起着重要作用^[49]。通过给妊娠第 8 天的 C57BL/6 J 孕鼠尾静脉注射稳定表达 HIF-1 α 的腺病毒,孕鼠可出现显著高血压,蛋白尿明显增多,胎儿宫内生长受限,胎盘及肾组织病理损害,HELLP 样综合征以及肺组织的弥漫性炎症、血管损伤和出血^[50]。Albers 等^[51]补充了该模型的 PE 表型调整,包括典型肾病理变化,胎盘血管分支形态减少和螺旋动脉重塑失败,以及妊娠期高血压在分娩后可恢复正常。Lai 等^[52]建立了另一种低氧模型,通过将 C57BL/6 小鼠(野生型或 IL-10^{-/-})在妊娠的第 7.5~17 天暴露于低氧(9.5%)环境中均可引起孕鼠出现高血压,蛋白尿,肾病理损害,胎儿宫内生长受限。HIF-1 α 的腺病毒产生的 HELLP 样综合征在妊娠及非妊娠鼠中均存在,考虑 HELLP 综合征与高血压和肾损害发展之间对于胎盘需求的差异可能在于不同的致病机制^[50]。用 IL-10 基因敲除小鼠或野生型小鼠在低氧环境中建立的模型均为妊娠特异性,IL-10 的缺乏可进一步加重上述 PE 症状及病理变化。该模型可以为研究 IL-10 与低氧之间的相互作用及对 PE 的影响提供研究基础。

8 自发性高血压并发 PE 模型

Dahl 盐敏感性大鼠和 BPH/5 小鼠都是自发性高血压的遗传模型动物^[53-54]。SHRSP 大鼠(stroke-prone spontaneously hypertensive rat)是脑卒中易发性高血压症模型动物^[55],妊娠后存在异常子宫动脉重构病变^[56]。Dahl 盐敏感性大鼠在妊娠晚期出现的变化包括血压较前升高,蛋白尿,胎盘组织及肾组织病理损害,胎儿生长受限,胎盘中 HIF-1 α 和 TNF- α 表达升高,血浆中 TNF- α 、sFlt-1 浓度升高^[53]。BPH/5 小鼠怀孕期间观察到的表型与 Dahl 盐敏感性大鼠的 PE 表型相似^[53]。用微型泵给 SHRSP 大鼠于妊娠的第 10.5 天起至足月止持续输注血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II) 500 ng/(kg·min) 或 1000 ng/(kg·min),妊娠期间出现血压显著升高,蛋白尿,心输出量降低,子宫动脉直径减小,子宫动脉僵硬增加,胎儿生长受限等 PE 表型^[56]。Dahl 盐敏感性大鼠和 BPH/5 小鼠可为心血管疾病合并 PE 的遗传方面的研究提供造模对象,而 SHRSP 大鼠适用于后天获得性与心血管疾病相关的 PE 研究。

9 小结及展望

目前虽有手术、生物制剂诱导、基因敲除、物理治疗等方法建立 PE 模型,但国内仍以生物制剂诱导造模的应用更为广泛,该方法易操作,过程简单,成功率高。本文章综述的造模机制之间具有相关性,尤其在炎症免疫过度激活与血管内皮损伤模型中,一系列的炎症反应可以引起血管内皮损伤,反之亦然,这也很好地证实了 PE 发病是多因素相互作用的结果。不同的方法都可以成功建立 PE 模型也可为 PE 的发病机制及预防治疗提供多种可能性,因造模方式中的生物制剂或基因相关信号过程与 PE 发病相关,可考虑通过其激动(或阻断)剂,以及对相关信号过程的修饰来减轻 PE 症状从而提高妊娠安全性。国内也有少量将两种造模方法组合而成功建立 PE 模型的研究报道,一种 PE 模型的表型有限,将两种或者更多方法组合起来则有望研究出更完善的 PE 模型。另外,在胎盘植入过程中,大鼠的滋养层浸润比小鼠模仿人的胎盘更好^[57],因此可能更适用于 PE 造模。总而言之,PE 的发生发展是一个复杂的过程,目前没有一种动物模型能完全复制疾病的自然进程,每种造模方法都有其自身的优势和局限性,实验者应根据自己的研究方向和实验需求选择合适的 PE 模型,从而推进人类攻克 PE 这类疾病的历史进程。

参考文献:

- [1] Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, et al. Moving beyond essential interventions for reduction of maternal mortality (the WHO multicountry survey on maternal and newborn health): a cross-sectional study [J]. Lancet, 2013, 381 (9879): 1747-1755.
- [2] Silva JF, Serakides R. Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans and rodents [J]. Cell Adhes Migr, 2016, 10(1-2): 88-110.
- [3] 王成书. Apelin 改善 RUPP 大鼠模型妊娠结局的作用机制探讨 [D]. 石家庄: 河北医科大学; 2016.
- [4] 孟亚宁, 李来传, 李清华, 等. 子痫前期大鼠模型的建立及相关指标监测 [J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(4): 245-248, 254.
- [5] Rosas P, Tufiño C, Valdes IB, et al. Time course of angiotensin II dependent vascular and metabolic effects of preeclampsia [J]. Pregnancy Hypertens, 2017, 10: 51-56.
- [6] Ding L, Bai C, Liu Y. Interleukin-6 contributes to myocardial damage in pregnant rats with reduced uterine perfusion pressure [J]. Braz J Med Biol Res, 2018, 51(8): e6921.
- [7] Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in

- rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(1): H1-H8.
- [8] 徐鑫, 杨星宇, 何碧薇, 等. TLR9 激动剂诱导建立小鼠子痫前期动物模型的研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(4): 266-268, 272.
- [9] Krieg AM. CpG motifs in bacterial DNA and their immune effects [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20(1): 709-760.
- [10] He B, Yang X, Li Y, et al. TLR9 (toll-like receptor 9) agonist suppresses angiogenesis by differentially regulating VEGFA (vascular endothelial growth factor a) and sFLT1 (soluble vascular endothelial growth factor receptor 1) in preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2018, 71(4): 671-680.
- [11] Chatterjee P, Kopriva SE, Chiasson VL, et al. Interleukin-4 deficiency induces mild preeclampsia in mice [J]. *Hypertension*, 2013, 31(7): 1414-1423.
- [12] Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice [J]. *Nat Med*, 2008, 14(8): 855-862.
- [13] Rooney IA, Butrovich KD, Glass AA, et al. The lymphotoxin- β receptor is necessary and sufficient for LIGHT-mediated apoptosis of tumor cells [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(19): 14307-14315.
- [14] 王维. LIGHT 在子痫前期中的作用及机制研究 [D]. 长沙: 中南大学; 2013.
- [15] Bobek G, Surmon L, Mirabito KM, et al. Placental regulation of inflammation and hypoxia after TNF- α infusion in mice [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2015, 74(5): 407-418.
- [16] 王志坚, 余艳红. 抗细胞间黏附分子-1 单克隆抗体对大鼠子痫前期的治疗作用 [J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16(9): 661-663, 666.
- [17] Hawfield A, Freedman BI. Pre-eclampsia: the pivotal role of the placenta in its pathophysiology and markers for early detection [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2009, 3(1): 65-73.
- [18] Raetz Christian RH, Whitfield C. Lipopolysaccharide endotoxins [J]. *Annu Rev Biochem*, 2002, 71(1): 635-700.
- [19] Hu J, Zhang J, Chan Y, et al. A rat model of placental inflammation explains the unexplained elevated maternal serum alpha - fetoprotein associated with adverse pregnancy outcomes [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(10): 1980-1988.
- [20] 杨永康, 张森芳, 杨静, 等. 柴胡皂苷 A 对内毒素诱导子痫前期大鼠模型的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(14): 1494-1496.
- [21] 李怡琳. 合体滋养细胞微绒毛膜制备子痫前期动物模型的研究 [D]. 重庆: 第三军医大学; 2013.
- [22] Dokras A, Hoffmann DS, Eastvold JS, et al. Severe fetoplacental abnormalities precede the onset of hypertension and proteinuria in a mouse model of preeclampsia [J]. *Biol Reprod*, 2006, 75(6): 899-907.
- [23] 顾航超. 人合体滋养细胞微粒对妊娠 SD 大鼠的影响 [D]. 上海: 上海交通大学; 2014.
- [24] Tsukimori K, Komatsu H, Fukushima K, et al. Inhibition of nitric oxide synthetase at mid-gestation in rats is associated with increases in arterial pressure, serum tumor necrosis factor- α , and placental apoptosis [J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(4): 477-481.
- [25] Bridges JP, Gilbert JS, Colson D, et al. Oxidative stress contributes to soluble fms-like tyrosine kinase-1 induced vascular dysfunction in pregnant rats [J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22(5): 564-568.
- [26] 李彦东, 董怀民, 张宏伟. 低分子肝素钙对子痫前期大鼠炎症细胞因子的影响 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(9): 4192-4199.
- [27] Feng J, Wang X, Li H, et al. Silencing of Annexin A1 suppressed the apoptosis and inflammatory response of preeclampsia rat trophoblasts [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(6): 3125-3134.
- [28] Shu W, Li H, Gong H, et al. Evaluation of blood vessel injury, oxidative stress and circulating inflammatory factors in an LNAME-induced preeclampsialike rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 585-594.
- [29] 卢敏, 龚护民, 施蕾, 等. 大鼠子痫前期动物模型的建立 [J]. *海南医学*, 2012, 23(16): 21-23.
- [30] 朱蔚敏. 子痫前期对子代远期影响的动物模型建立及机制研究 [D]. 上海: 复旦大学; 2009.
- [31] Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(5): 649-658.
- [32] Omatsu K, Kobayashi T, Murakami Y, et al. Phosphatidylserine/phosphatidylcholine microvesicles can induce preeclampsia-like changes in pregnant mice [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2005, 31(3): 314-320.
- [33] 张焱, 胡娅莉, 孟奎, 等. 胎盘广泛性微血栓在子痫前期发病中的作用——一种新的子痫前期动物模型评价 [J]. *现代妇产科进展*, 2007, 16(9): 679-683.
- [34] 沈杨, 胡娅莉, 张焱, 等. 丹参素改善子痫前期模型小鼠仔代发育的实验评价 [J]. *南京中医药大学学报*, 2011, 27(5): 459-462.
- [35] 毛路一. ApoE 和 iNOS 敲除小鼠子痫前期动物模型的建立和胎盘功能异常的研究 [D]. 上海: 复旦大学; 2011.
- [36] Lee SB, Wong AP, Kanasaki K, et al. Preeclampsia: 2-methoxyestradiol induces cytotrophoblast invasion and vascular development specifically under hypoxic conditions [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176(2): 710-720.
- [37] Wang F, Liang R, Tandon N, et al. H19X-encoded miR-424 (322)/-503 cluster: emerging roles in cell differentiation, proliferation, plasticity and metabolism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(5): 903-920.
- [38] Kim SS, Harford JB, Moghe M, et al. Targeted nanocomplex carrying siRNA against MALAT1 sensitizes glioblastoma to temozolomide [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 46(3): 1424-1440.
- [39] Yu Q, Qiu Y, Wang X, et al. Efficient siRNA transfer to knockdown a placenta specific lncRNA using RGD-modified

- nano-liposome: A new preeclampsia-like mouse model [J]. *Int J Pharm*, 2018, 546(1-2): 115-124.
- [40] 陈雅. 孕酮降低子痫前期大鼠交感中枢氧化应激水平的作用机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学; 2016.
- [41] Yan JQ, Huang F, Hao F, et al. Oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla contributes to cardiovascular regulation in preeclampsia [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 772.
- [42] Chinnathambi V, Balakrishnan M, Ramadoss J, et al. Testosterone alters maternal vascular adaptations: role of the endothelial NO system [J]. *Hypertension*, 2013, 61(3): 647-654.
- [43] Kumar S, Gordon GH, Abbott DH, et al. Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis [J]. *Reproduction*, 2018, 156(5): R155-R167.
- [44] Chinnathambi V, Blesson CS, Vincent KL, et al. Elevated testosterone levels during rat pregnancy cause hypersensitivity to angiotensin II and attenuation of endothelium-dependent vasodilation in uterine arteries [J]. *Hypertension*, 2014, 64(2): 405-414.
- [45] Sathishkumar K, Elkins R, Chinnathambi V, et al. Prenatal testosterone-induced fetal growth restriction is associated with down-regulation of rat placental amino acid transport [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(1): 110.
- [46] Sun M, Maliqueo M, Benrick A, et al. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303(11): E1373-E1385.
- [47] Gopalakrishnan K, Mishra JS, Chinnathambi V, et al. Elevated testosterone reduces uterine blood flow, spiral artery elongation, and placental oxygenation in pregnant rats [J]. *Hypertension*, 2016, 67(3): 630-639.
- [48] Iriyama T, Sun K, Parchim NF, et al. Elevated placental adenosine signaling contributes to the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Circulation*, 2015, 131(8): 730-741.
- [49] Rajakumar A, Conrad KP. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta [J]. *Biol Reprod*, 2000, 63(2): 559-569.
- [50] Tal R, Shaish A, Barshack I, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 α overexpression in pregnant mice: possible implications for preeclampsia and intrauterine growth restriction [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(6): 2950-2962.
- [51] Albers RE, Kaufman MR, Natale BV, et al. Trophoblast-specific expression of hif-1 α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2742.
- [52] Lai Z, Kalkunte S, Sharma S. A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice [J]. *Hypertension*, 2011, 57(3): 505-514.
- [53] Gillis EE, Williams JM, Garrett MR, et al. The Dahl salt-sensitive rat is a spontaneous model of superimposed preeclampsia [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 309(1): R62-R70.
- [54] Davisson RL, Hoffmann DS, Butz G M, et al. Discovery of a spontaneous genetic mouse model of preeclampsia [J]. *Hypertension*, 2002, 39(2): 337-342.
- [55] 方厚华, 仇志华. SHRSP 大鼠的脑肾病理学变化 [J]. *中国比较医学杂志*, 2003, 13(2): 121-124.
- [56] Morgan HL, Butler E, Ritchie S, et al. Modeling superimposed preeclampsia using Ang II (Angiotensin II) infusion in pregnant stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Hypertension*, 2018, 72(1): 208-218.
- [57] Ain R, Konno T, Canham LN, et al. Phenotypic analysis of the rat placenta [J]. *Methods Mol Med*, 2006, 121: 295-313.

[收稿日期]2020-02-27