

综述

*SIRT1*在不明原因型复发性流产中的潜在作用

刘子维¹, 曹雯雯¹, 王云瑞¹, 冯晓玲²

1. 黑龙江中医药大学研究生院, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇科二科, 哈尔滨 150040

[摘要] 不明原因型复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) 又称为同种免疫型复发性流产, 目前认为其主要的发病机制为母胎界面免疫失衡、滋养细胞侵入异常以及胎盘血管生成异常。现有研究已经揭示了沉默信息调节因子1 (sirtuin 1, *SIRT1*) 基因在生殖领域和调节免疫性疾病方面的重要作用, 然而关于 *SIRT1* 在改善 URSA 中的作用机制, 尚缺乏全面系统的研究。*SIRT1* 可能是通过调节组蛋白和关键转录因子的乙酰化过程, 影响机体氧化应激和细胞自噬, 从而参与 URSA 发生发展的众多反馈回路和网络。最终, *SIRT1* 可起到调节滋养层细胞侵入和母胎界面血管生成的作用; 同时, 可以通过控制促炎细胞因子的产生而改善妊娠期间母体过度的免疫炎症反应。*SIRT1* 的活性决定了其去乙酰化的能力, 对于下游通路和蛋白的稳定性至关重要, 因此提高其活性对于改善 URSA 有重要意义。研究表明, 二甲双胍与白藜芦醇可以激活 *SIRT1*, 对 *SIRT1* 及其下游靶蛋白具有保护作用, 可能是 URSA 潜在的治疗剂。该文基于 *SIRT1* 功能, 综述了 *SIRT1* 在 URSA 发生机制中的潜在作用以及外源性靶向激活 *SIRT1* 的药物, 以期对临床研究中 URSA 的预防和治疗提供参考。

[关键词] 复发性流产; 沉默信息调节因子1; 滋养细胞; 血管生成; 免疫

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.10.013 **[中图分类号]** R714.21 **[文献标志码]** A

Potential role of *SIRT1* in unexplained recurrent spontaneous abortion

LIU Ziwei¹, CAO Wenwen¹, WANG Yunrui¹, FENG Xiaoling²

1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Department Two of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

[Abstract] Unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) is also known as alloimmune recurrent abortion. It is suggested that the main pathogenesis of URSA is immune imbalance at the maternal-fetal interface, abnormal trophoblast invasion and abnormal placental angiogenesis. Existing studies have revealed the important role of *SIRT1* gene in the field of reproduction and the regulation of immune diseases. However, there is still a lack of systematic and comprehensive research overview on the mechanism of *SIRT1* in improving URSA. *SIRT1* may affect oxidative stress and autophagy by regulating the acetylation process of histones and key transcription factors, thus participating in numerous feedback loops and networks of URSA occurrence and development. Finally, *SIRT1* can play a role in regulating trophoblast cell invasion and maternal-fetal interface angiogenesis. At the same time, the production of proinflammatory cytokines is suppressed to improve the excessive maternal immune inflammatory response during pregnancy. The activity of *SIRT1* determines its deacetylation ability, which is crucial for downstream pathways and protein stability. Therefore, improving its activity is of great significance for improving URSA. Studies have shown that metformin and resveratrol can activate *SIRT1* and protect *SIRT1* and its downstream target proteins, which may be potential therapeutic agents for URSA. Based on the function of *SIRT1*, this article reviews the potential role of *SIRT1* in the pathogenesis of URSA and the exogenous drugs targeting *SIRT1* activation, in order to provide reference for the prevention and treatment of URSA in clinical research.

[Key words] unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA); sirtuin 1 (*SIRT1*); trophoblast cell; angiogenesis; immune

[基金项目] 国家自然科学基金 (81973894, 82174421); 黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”项目 (2018RCL12)。

[作者简介] 刘子维 (1994—), 女, 博士生; 电子信箱: 773768395@qq.com。

[通信作者] 冯晓玲, 电子信箱: doctorfxl@163.com。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81973894, 82174421); Heilongjiang University of Chinese Medicine "Excellent Innovative Talents Support Program" Project (2018RCL12).

[Corresponding Author] FENG Xiaoling, E-mail: doctorfxl@163.com.

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指与同一性伴侣在妊娠28周之前, 连续2次或2次以上发生自然流产^[1]。RSA是困扰育龄期女性的重要疾病, 发病率为2%~4%^[2], 给女性身心和家庭造成了巨大的困扰和伤害。研究^[3]显示, RSA的病因主要包括解剖结构异常、遗传性疾病、内分泌疾病、易栓、免疫性疾病、感染性疾病和男性因素等。其中50%的RSA属于不明原因型复发性流产 (unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)^[4]。《自然流产诊治中国专家共识》2020版指出, URSA的发病与母胎免疫耐受失衡有关。因此, URSA亦可称为同种免疫型RSA^[1], 这可能与母胎免疫耐受失衡、滋养细胞侵入异常以及胎盘血管生成异常有关^[5]。

沉默信息调节因子1 (sirtuin 1, SIRT1) 位于染色体10q21.3上, 由8个内含子和11个外显子组成, 是一种烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖性组蛋白脱乙酰酶。SIRT1可促进组蛋白的赖氨酸残基去乙酰化, 从而调节许多转录因子的活性^[6], 参与广泛领域的生物调节过程, 如细胞凋亡和增殖、代谢、炎症、免疫功能、肿瘤发生和自噬等^[7]。在免疫性疾病的调节方面有研究表明, SIRT1的靶点和通路可以作用于免疫细胞, 诱导免疫反应^[8], 从而调节炎症性疾病的进展^[9]。Sirt1敲除小鼠的实验表明, Sirt1的缺失会导致胎盘变小和胚胎生长受限等不良妊娠结局^[10], 体现了其在生殖领域中的作用。因此, SIRT1可能成为治疗URSA的新靶点。本文基于SIRT1功能, 综述了SIRT1在URSA发生机制中的潜在作用, 以期对临床研究中URSA的预防和治疗提供参考。

1 SIRT1调节胎盘发育

URSA最常发生于妊娠的前3个月。这一阶段是胎盘发育, 特别是细胞滋养层侵入和胎盘血管生成的关键时期, 任何步骤的失调都可能影响妊娠结局^[11]。

1.1 滋养细胞侵入

1.1.1 滋养层功能与URSA 在正常妊娠的早期阶段, 胎盘滋养层的各项功能直接影响胚胎的存活状态。植入后囊胚的滋养外胚层增殖并分化为合体滋养层 (绒毛的多核上皮, 负责营养交换和激素产生) 和侵入性绒毛外滋养层 (extra-villous trophoblast,

EVT)^[12]。EVT包括2个亚群, 即间质细胞滋养细胞 (侵入蜕膜基质和浅表肌层) 和血管内细胞滋养细胞 (侵入子宫螺旋动脉)^[13]。EVT侵入母体子宫, 使胎盘固定在子宫壁上, 重塑子宫高阻力血管形成低阻力螺旋动脉, 为胎儿生长发育提供营养^[13-14], 因此滋养细胞侵袭异常是URSA发生的主要原因之一^[14-15]。

1.1.2 SIRT1对滋养细胞侵入的影响 SIRT1通常在滋养细胞的细胞核中表达^[10], 其表达与年龄相关^[16]。早期的细胞实验表明, 敲除SIRT1诱导了永生孕早期滋养层细胞系中更具侵袭性的表型出现, 同时强化了滋养层侵袭关键酶——基质金属蛋白酶2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 和MMP9的表达, 从而促进了EVT的入侵和迁移^[17]。然而, 近期研究得出了相反的结论: XIONG等^[16]发现, 当条件性敲除胎盘滋养层细胞中的Sirt1之后, 小鼠的P53和P21表达增强, 同时滋养层侵袭和迁移能力受损。体外实验表明, Sirt1抑制剂可显著抑制Sirt1沉默细胞和野生型 (wild type, WT) 细胞的迁移能力; 反之, Sirt1激活剂则可显著改善WT细胞的迁移能力^[16]。以上结果在人绒毛实验中也得到了验证^[16]。

SIRT1可能通过调节氧化应激和免疫细胞影响滋养层细胞。早期胎盘发育主要发生于低氧环境中, 滋养层细胞的侵袭和增殖受到氧气含量的严格调节^[11]。部分滋养层细胞通过转录因子复合物缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的介导作用^[18], HIF在人和小鼠的胎盘中高度表达^[11]。低氧水平下, HIF可诱导滋养层干细胞和祖细胞发生自我更新、增殖和分化^[11]。

SIRT1对HIF-1 α 具有稳定作用, 可防止其乙酰化而失活^[19]。JOO等^[19]在低氧条件下的宫颈癌细胞实验表明, SIRT1的缺失可引发HIF-1 α 下游靶分子中MMP2表达的明显下降; 而SIRT1的存在则可保证HIF-1 α 诱导侵袭细胞显著增加。进一步研究^[18]发现, SIRT1/HIF信号的中断会损害滋养层干细胞群的低氧反应, 使之难以获得侵袭性表型, 进而影响胎盘发育。

免疫细胞对于控制滋养层的侵袭和增殖至关重要^[13]。动物实验研究表明, 造血干细胞分化的各种终末免疫细胞 (如巨噬细胞) 都受到Sirt1的调控^[20]。Sirt1缺失可以促进M1巨噬细胞的极化, 同时造成M2巨噬细胞的减少^[20], 从而影响滋养细胞

的侵袭与迁移,对妊娠结局产生负面影响^[21]。*Sirt1*还可参与树突状细胞 (dendritic cell, DC) 细胞因子的生成。一方面,DC中*Sirt1*的特异性缺失可以抑制炎症期间辅助性T细胞17 (T helper cell 17, Th17) 分化^[20];另一方面,HIF-1 α 可以促进DC中白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的产生^[22]。作为EVT功能调节剂,IL-1 β 可以直接促进植入阶段绒毛外滋养细胞的侵袭^[23-24]。

综上,*SIRT1*在绒毛外滋养层侵入和增殖过程中扮演重要角色^[10],可能是孕早期反复流产的潜在靶点^[25]。

1.2 母胎界面血管生成

1.2.1 母胎界面血管生成与URSA 成功的妊娠需要胎盘在特定时间内形成广泛有序的血管系统^[26]。胎盘形成过程中,EVT沿着螺旋动脉的管腔移动至母体蜕膜甚至子宫肌层的前三分之一,取代血管壁的平滑肌和弹性层的母体内皮细胞,重塑母体血管以适当扩大血管腔、增加血流量,以便为胎儿输送氧气和营养物质^[27],该过程称为“螺旋动脉重塑”^[11,17]。ALMASRY等^[28]定量评估了螺旋动脉转化过程中的组织学变化,发现RSA患者蜕膜血管的重塑程度与正常组相比明显降低;相对地,若血管系统成熟过快,杂乱微小血管生成过多,滋养层塞松动过早,母体血液则会过早无序地流入绒毛间隙,同样导致早期母体循环异常。因此,子宫螺旋动脉重塑异常容易导致早期流产^[27]。

1.2.2 *SIRT1*对母胎界面血管生成的影响 血管生长期间,*SIRT1*在血管系统中高度表达,是内皮血管生成的关键调节剂。其功能的丧失会使得血管发育和重塑的相关基因下调,导致内皮细胞分支形态异常,从而抑制血管正常生成^[29]。

研究^[19]显示,*SIRT1*的氧化应激作用可能通过HIF-1 α 影响血管生成过程。低氧状态下,*SIRT1*是HIF-1 α 积累并发挥作用的必需基因。*SIRT1*/HIF-1 α 通路对血管生成具有促进作用^[30]。人宫颈癌细胞的初步半定量RT-PCR分析显示,HIF-1 α 靶标血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) mRNA的水平在*SIRT1*存在时升高,而在*SIRT1*缺失时被抑制^[19]。

同时,*SIRT1*可以通过HIF-1 α 介导调节子宫自然杀伤细胞 (uterine natural killer, uNK) 的分化过

程^[11,19]。KRZYWINSKA等^[31]指出,uNK中HIF-1 α 的缺失会抑制可溶性血管内皮生长因子受体1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) VEGF受体-1的表达,增加VEGF的生物利用度。因此,当HIF-1 α 缺失的uNK浸润至缺氧的实体瘤中时,肿瘤的血管网络呈现高密度且未成熟的特征,同时肿瘤的生长受到抑制^[31]。糖尿病肾病的相关研究同样表明,*SIRT1*表达降低也会导致血管生成素、VEGF和VEGFR1上调,最终导致肾脏中的异常血管生成^[32]。与以上研究结果相一致,孕早期永生滋养层细胞系构建实验表明,*SIRT1*敲除对血管生成起促进作用^[17]。RSA女性在胚胎植入期间子宫内膜中HIF-1 α 的表达程度、微血管的数量和体积相较于正常女性也呈现异常高值^[33]。

以上研究证明,在围床期,高活性的*SIRT1*可以抑制血管过早过快成熟,提高子宫内膜容受性;而在植入后,*SIRT1*/HIF-1 α 通路可促进血管生成因子的表达,使子宫螺旋动脉得以有序地重塑,有利于胎盘发育和成功妊娠^[27]。因此,*SIRT1*可能对血管生成存在双向调节作用,这与胚胎植入时生理和病理的血管生成过程相符^[34]。

综上,对于*SIRT1*表达的调节可能通过调控子宫内膜的血管发育改善异常妊娠。

2 *SIRT1*调节母胎界面免疫平衡

妊娠是同种异型体胚胎的移植过程。正常情况下,母体可通过一系列复杂的机制建立免疫屏障,保护胎儿不受免疫攻击。而母胎界面免疫失衡则会导致RSA发生^[35]。

2.1 细胞自噬异常与URSA

研究表明,URSA患者子宫蜕膜存在明显的炎症微环境,特定免疫细胞和细胞因子的表达和浸润明显高于健康对照组^[4,36]。一般而言,诱导母胎界面炎症微环境的炎症信号主要来源于微生物、受损细胞器、细胞溶质蛋白聚集体和有机或无机晶体等。细胞自噬过程能够通过溶酶体降解清理上述物质^[37],因此具有抗炎作用^[38-39],可以满足如代谢、先天免疫和适应性免疫等多种需要。而当自噬受到干扰时,会影响炎症相关的疾病发生过程^[39-40]。

正常生理条件下,基础水平的自噬对于维持母胎

免疫平衡至关重要。近期研究发现,在妊娠过程中,细胞自噬参与受精和胚胎发育、滋养细胞侵入、胎盘发育、蜕膜化、蜕膜免疫细胞的富集和浸润等过程^[41]。自噬正常有利于蜕膜免疫细胞[包括蜕膜NK细胞(decidual NK, dNK)、蜕膜巨噬细胞、蜕膜T细胞等]调节母胎界面免疫平衡,而自噬异常与自然流产之间存在因果关系^[41]。TAN等^[42]对人绒毛中自噬体数量和分布特征的观察表明,与择期终止妊娠患者相比,RSA患者滋养细胞中的自噬体较少,且其活性显著降低。此外,小鼠滋养细胞自噬过程的抑制可增大dNK的杀伤活性和胚胎吸收率。综上,RSA患者的不良妊娠结局与自噬异常有关。

2.2 SIRT1对母胎界面免疫平衡的影响

2.2.1 SIRT1在自噬中的作用 SIRT1可以通过诱导如自噬基因(autophagy gene, ATG)5、7和8及其产物等关键组分去乙酰化,从而直接影响自噬过程。同时ATG蛋白也是连接由腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of the rapamycin, mTOR)调节的自噬信号的上游效应物^[43],mTOR的激活可以促进哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和mTORC2的形成。mTORC1的抑制可以增强自噬,而其激活则导致自噬停止。细胞分子实验显示,鼠伤寒沙门菌会破坏mTOR的Sirt1/AMPK检查点控制从而损害自噬^[44]。纳入306名RSA患者和127名健康女性的病例对照试验表明,RSA患者血液中的mTOR mRNA水平较低($P=0.020$);且对于经历了不少于3次自然流产的患者,其mTOR基因启动子区单核苷酸多态性rs17027478与RSA风险显著相关($P=0.043$)^[45]。

动物实验表明,Sirt1可以通过抑制mTOR磷酸化而改善系统性硬化症小鼠的皮肤炎症和纤维化^[46]。Sirt1的抑制亦可以明显下调自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)小鼠胸腺中自噬相关蛋白的表达;而Sirt1的激活则可抑制mTOR信号通路从而促进胸腺细胞的自噬,防止EAE小鼠受到持续损伤^[47]。

自噬功能失调会引起炎症小体过度激活从而诱导炎症反应^[48]。而在人滋养层细胞中,SIRT1可以减弱

氧化应激从而抑制炎症小体NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)活化,并减少IL-1 β 分泌^[49]。SIRT1还可通过去乙酰化激活叉头框转录因子O(forkhead box group O, FoxO)和核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)诱导自噬途径成分的表达,而FoxO和NF- κ B与RSA显著相关^[43,50]。在人类单核细胞白血病细胞系THP-1中,SIRT1的抑制可活化NF- κ B而诱导炎症,并通过AMPK/mTOR途径诱导自噬失调^[51],表明SIRT1对炎症反应的调节作用与其调节自噬有关,揭示了SIRT1发挥抗炎作用的新机制。

2.2.2 SIRT1控制促炎细胞因子的产生 SIRT1是炎症的关键调节剂。现有研究^[52]显示,SIRT1在诱导如巨噬细胞和DC等先天免疫细胞产生抗炎表型方面发挥重要作用,同时可以抑制转录因子(如NF- κ B)活性和炎症细胞因子产生。另有研究^[53]表明,乳腺癌-1蛋白的缺失可以增强Sirt1活性,并使小鼠对高脂饮食诱导的肝脂肪变性和炎症具有抵抗力。众所周知,肥胖是反复流产的独立风险因素^[54]。高脂饮食和肥胖产生由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)介导的促炎因子,可以影响子宫免疫细胞环境而导致母胎免疫耐受性受损^[55-56]。当摄取高脂饮食时,Sirt1过表达的转基因小鼠显示了较低的促炎细胞因子[如IL-6和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]水平^[57]。反之,骨髓细胞特异性Sirt1敲除的小鼠在受到LPS刺激时表现了较高的促炎细胞因子水平,并且当摄取高脂饮食时容易发生胰岛素抵抗和代谢紊乱^[57]。

另一方面,免疫细胞的异常激活和Th细胞亚群的不平衡分化可以在子宫内产生细胞毒性环境从而导致母体过度的炎症反应^[58],而SIRT1可调节免疫反应中T细胞的分化和增殖^[20]。LIU等^[59]发现,DCs中的SIRT1缺失导致IL-12水平升高,转化生长因子 β 1(transforming growth factor, TGF- β 1)的表达和调节性T细胞(T regulatory cell, Treg)的产生受到抑制,从而加剧效应T细胞对胎儿父本抗原的免疫排斥和炎症反应^[60]。另外,SIRT1缺失促进了Th1细胞的分化和发育^[20,61]。虽然胚胎植入时促炎性Th1免疫反应是促进组织重塑和血管生成所必需的,但不受控制的Th1免疫会导致Th1/Th2失衡,影响孕期母体免疫耐受而导致反复着床失败和早期流产^[62]。此外,

SIRT1 激动剂可阻断 Th17 细胞分化和信号转导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 乙酰化水平, 可能具有直接靶向 IL-17 的功能从而减少慢性炎症^[63-64]。该过程与 URSA 高度相关^[36]。

综上所述, *SIRT1* 在调节免疫反应中起关键作用, 可能是引起 URSA 患者母胎界面免疫失衡的潜在靶点, 在维持妊娠期母胎免疫耐受性方面扮演重要角色。

3 *SIRT1* 药理激活

基于 *SIRT1* 对妊娠过程的显著影响, *SIRT1* 的活性对于改善 URSA 具有重要意义。从分子生物学角度而言, *SIRT1* 的活性决定了其去乙酰化能力, 对于下游通路和蛋白的稳定性至关重要^[19]。从药理学角度而言: 一方面, 内源性激活剂 (active regulator of *SIRT1*, AROS)、抑制剂、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 可以直接调节 *SIRT1* 的活性; 另一方面, 临床前研究显示, 外源性靶向 *SIRT1* 的合成药物和天然化合物对 *SIRT1* 及其下游靶蛋白具有保护作用^[32], 可能是 URSA 潜在的治疗剂。两种重要的外源性药物简述如下。

3.1 白藜芦醇

白藜芦醇 (resveratrol, RES) 是一种植物来源的多酚, 具有抗炎、抗氧化、抗癌、延缓衰老、促血管生成等作用, 可以通过生化方式激活 *SIRT1*^[65-66]。临床试验中, RES 与泼尼松龙、茶碱、姜黄素联合治疗可增强 *SIRT1* 的表达, 抑制促炎细胞因子的产生^[52]。HANNAN 等^[67] 发现, 在原代细胞滋养细胞和人脐静脉内皮细胞中, RES 可以显著降低抗血管生成因子——可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, SFLT-1) 和可溶性内皮糖蛋白 (soluble endoglin, SENG) 的分泌, 同时降低滋养细胞中侵袭关键酶 MMP14 和促炎因子 NF- κ B、IL-6 和 IL-1 β 的 mRNA 表达水平。以上研究结果表明, RES 对于治疗 URSA 具有较大潜力。

然而, RES 可能通过干扰子宫内膜的蜕膜化过程而对胚胎植入产生不利影响^[65, 68]。研究^[69] 显示, 胚胎植入窗口期间蜕膜化不良、蜕膜过度炎症和老化可以导致 RSA。研究^[70] 显示, 相较于不补充 RES, 在

胚胎移植周期中以 200 mg/d 的剂量连续补充 RES 可以显著降低临床妊娠率, 增加流产率。值得关注的是, RES 对子宫内膜的影响程度取决于给药阶段。在胚胎增殖期, RES 可以通过抑制蜕膜老化而促进蜕膜化, 不影响胚胎植入或蜕膜化过程; 而当蜕膜化开始时, RES 会抑制初始促炎反应, 从而拮抗蜕膜化。因此, 若女性在黄体期开始时停止 RES 摄入, 则不会显著影响胚胎的着床过程^[69]。

3.2 二甲双胍

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的首选药物。近 20 年的大量研究^[71] 表明, 除了降糖活性之外, 二甲双胍亦可对机体产生其他有利影响。在体内和体外实验中, 二甲双胍均可以上调 *SIRT1* 的表达, 从而通过抑制 M1 巨噬细胞极化^[72] 和介导细胞自噬^[73] 缓解脂肪性肝炎。在动脉粥样硬化模型中, 二甲双胍通过调节 AMPK α 来增加 *SIRT1* 的表达, 减少血管内皮细胞的氧化应激并抑制其凋亡^[74]。在生殖领域, 二甲双胍通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号转导进而抑制 NLRP3 炎症小体诱导的滋养细胞焦亡, 使其恢复氧化还原稳态^[75]; 抑制内质网应激诱导的细胞凋亡过程, 从而促进大鼠子宫内膜机械损伤后细胞增殖和血管生成^[76]。同时, 二甲双胍可以降低 IL-17 和与 Th17 分化相关的细胞因子 (如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α) 水平, 从而在系统性硬化症中发挥抗炎作用。其机制可能是通过调节 *Sirt1* 降低皮肤成纤维细胞中磷酸化的 mTOR 和 STAT3 蛋白的表达水平, 从而抑制 mTOR-STAT3 信号介导的促炎细胞因子表达^[46, 77]。综上, 二甲双胍可能对 URSA 具有潜在的治疗效果。

4 展望

URSA 可由滋养细胞侵入障碍、异常血管生成以及母胎界面免疫失衡所导致, 而 *SIRT1* 可以参与调节以上病理过程, 从而改善 URSA。具体而言, *SIRT1* 可以通过调节组蛋白和关键转录因子 (如 HIF-1 α 和 NF- κ B) 的乙酰化过程, 影响机体氧化应激和细胞自噬, 从而参与 URSA 发展的众多反馈回路和网络, 或可能成为预防和治疗 URSA 的重要目标靶点。

在文献调研中, 多数研究表明 *SIRT1* 具有促进妊娠正常发展的正向作用。然而迄今为止, 关于 *SIRT1*

基因影响URSA发生发展的研究未见详细报道。RES和二甲双胍可以起到激活SIRT1的作用。研究表明,它们可以阻断上述发病机制。因此可能对URSA起到治疗作用,但目前缺乏直接试验验证,尚需要更多SIRT1的相关临床和药理研究,以期为URSA预防和治疗提供指导。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

冯晓玲提供了论文课题支持与指导,刘子维负责论文的写作和修改,曹雯雯、王云瑞参与了资料收集。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The thesis topic and guidance were provided by FENG Xiaoling. The manuscript was drafted and revised by LIU Ziwei. The data were collected by CAO Wenwen and WANG Yunrui. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-04-18
- Accepted: 2022-09-06
- Published online: 2022-10-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识(2020年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090.
Consensus of Chinese Experts on the Diagnosis and Treatment of Spontaneous Abortion (2020 Edition) [J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [2] POPESCU F, JASLOW C R, KUTTEH W H. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients[J]. Hum Reprod, 2018, 33(4): 579-587.
- [3] HOU Y, LI J P, LIU Q, et al. The optimal timing of immunotherapy may improve pregnancy outcome in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a perspective follow-up study in northeastern China[J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 83(4): e13225.
- [4] YU L, ZHANG Y, XIONG J F, et al. Activated $\gamma\delta$ T cells with higher CD107a expression and inflammatory potential during early pregnancy in patients with recurrent spontaneous abortion[J]. Front Immunol, 2021, 12: 724662.
- [5] LIU Y F, GAO S J, ZHAO Y J, et al. Decidual natural killer cells: a good nanny at the maternal-fetal interface during early pregnancy[J]. Front Immunol, 2021, 12: 663660.
- [6] KARBASFOROOSHAN H, ROOHBAKHSH A, KARIMI G. SIRT1 and microRNAs: the role in breast, lung and prostate cancers[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(1): 1-6.
- [7] QIU Y Q, ZHOU X Y, LIU Y, et al. The role of sirtuin-1 in immune response and systemic lupus erythematosus[J]. Front Immunol, 2021, 12: 632383.
- [8] SHEN P, DENG X, CHEN Z, et al. SIRT1: a potential therapeutic target in autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2021, 12: 779177.
- [9] LIU Y, ZHANG M Q, ZHANG H J, et al. Anthocyanins inhibit airway inflammation by downregulating the NF- κ B pathway via the miR-138-5p/SIRT1 axis in asthmatic mice[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2022, 183(5): 539-551.
- [10] ARUL NAMBI RAJAN K, KHATER M, SONCIN F, et al. Sirtuin1 is required for proper trophoblast differentiation and placental development in mice[J]. Placenta, 2018, 62: 1-8.
- [11] ZHAO H, WONG R J, STEVENSON D K. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9675.
- [12] KNÖFLER M, HAIDER S, SALEH L, et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(18): 3479-3496.
- [13] POLLHEIMER J, VONDRA S, BALTAYEVA J, et al. Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2597.
- [14] SUN X H, TONG X M, HAO Y Q, et al. Abnormal Cullin1 neddylation-mediated p21 accumulation participates in the pathogenesis of recurrent spontaneous abortion by regulating trophoblast cell proliferation and differentiation[J]. Mol Hum Reprod, 2020, 26(5): 327-339.
- [15] ZHANG S N, DING J L, WANG J Y, et al. CXCL5 downregulation in villous tissue is correlated with recurrent spontaneous abortion[J]. Front Immunol, 2021, 12: 717483.
- [16] XIONG L L, YE X, CHEN Z, et al. Advanced maternal age-associated SIRT1 deficiency compromises trophoblast epithelial-mesenchymal transition through an increase in vimentin acetylation[J]. Aging Cell, 2021, 20(10): e13491.
- [17] LEE K M, SEO H W, KWON M S, et al. SIRT1 negatively regulates invasive and angiogenic activities of the extravillous trophoblast[J]. Am J Reprod Immunol, 2019, 82(4): e13167.
- [18] CHAKRABORTY D, RUMI M A K, SOARES M J. NK cells, hypoxia and trophoblast cell differentiation[J]. Cell Cycle, 2012, 11(13): 2427-2430.
- [19] JOO H Y, YUN M Y, JEONG J, et al. SIRT1 deacetylates and stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) via direct interactions during hypoxia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 462(4): 294-300.
- [20] CHEN X, LU Y, ZHANG Z G, et al. Intercellular interplay between Sirt1 signalling and cell metabolism in immune cell biology[J]. Immunology, 2015, 145(4): 455-467.
- [21] DING J L, ZHANG Y, CAI X P, et al. Crosstalk between trophoblast and macrophage at the maternal-fetal interface: current status and future perspectives[J]. Front Immunol, 2021, 12: 758281.
- [22] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. Nature, 2013, 496(7444): 238-242.
- [23] PRUTSCH N, FOCK V, HASLINGER P, et al. The role of interleukin-1 β in human trophoblast motility[J]. Placenta, 2012, 33(9): 696-703.
- [24] GONZALEZ M, NEUFELD J, REIMANN K, et al. Expansion of human trophoblastic spheroids is promoted by decidualized endometrial stromal cells and enhanced by heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and interleukin-1 β [J]. Mol Hum Reprod, 2011, 17(7): 421-433.
- [25] WANG X H, XU S, ZHOU X Y, et al. Low chorionic villous succinate accumulation associates with recurrent spontaneous abortion risk[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3428.
- [26] SINGH M, ACHARYA N, SHUKLA S, et al. Comparative study of endometrial & subendometrial angiogenesis in unexplained infertile versus normal fertile women[J]. Indian J Med Res, 2021, 154(1): 99-107.



- [27] LI D, ZHENG L W, ZHAO D H, et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(12): 3303-3315.
- [28] ALMASRY S M, ELMANSY R A, ELFAYOMY A K, et al. Ultrastructure alteration of decidual natural killer cells in women with unexplained recurrent miscarriage: a possible association with impaired decidual vascular remodelling[J]. *J Mol Histol*, 2015, 46(1): 67-78.
- [29] POTENTE M, GHAENI L, BALDESSARI D, et al. SIRT1 controls endothelial angiogenic functions during vascular growth[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(20): 2644-2658.
- [30] HUANG Y J, NAN G X. Oxidative stress-induced angiogenesis[J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 13-16.
- [31] KRZYWINSKA E, KANTARI-MIMOUN C, KERDILES Y, et al. Loss of HIF-1 α in natural killer cells inhibits tumour growth by stimulating non-productive angiogenesis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1597.
- [32] WANG W N, SUN W X, CHENG Y L, et al. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(3): 291-309.
- [33] CHEN X Y, JIANG L M, WANG C C, et al. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium of women with recurrent miscarriage[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6): 1496-1502. e4.
- [34] CHEN X, MAN G, LIU Y, et al. Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(2). doi: 10.1111/aji.12693.
- [35] TICCONI C, PIETROPOLLI A, DI SIMONE N, et al. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5332.
- [36] EHSANI M, MOHAMMADNIA-AFROUZI M, MIRZAKHANI M, et al. Female unexplained infertility: a disease with imbalanced adaptive immunity[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(4): 274-282.
- [37] PIRES DA SILVA J, MONCEAUX K, GUILBERT A, et al. SIRT1 protects the heart from ER stress-induced injury by promoting eEF2K/eEF2-dependent autophagy[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 426.
- [38] GERMIC N, FRANGEZ Z, YOUSEFI S, et al. Regulation of the innate immune system by autophagy: monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 715-727.
- [39] DERETIC V. Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism[J]. *Immunity*, 2021, 54(3): 437-453.
- [40] MATSUZAWA-ISHIMOTO Y, HWANG S, CADWELL K. Autophagy and inflammation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 73-101.
- [41] QIN X Y, SHEN H H, ZHOU W J, et al. Insight of autophagy in spontaneous miscarriage[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(3): 1150-1170.
- [42] TAN H X, YANG S L, LI M Q, et al. Autophagy suppression of trophoblast cells induces pregnancy loss by activating decidual NK cytotoxicity and inhibiting trophoblast invasion[J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 73.
- [43] NG F, TANG B L. Sirtuins' modulation of autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(12): 2262-2270.
- [44] GANESAN R, HOS N J, GUTIERREZ S, et al. Salmonella typhimurium disrupts Sirt1/AMPK checkpoint control of mTOR to impair autophagy[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(2): e1006227.
- [45] XIANG H, LIU S, ZONG C, et al. A single nucleotide polymorphism in the MTOR gene is associated with recurrent spontaneous abortion in the Chinese female population[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2015, 61(4): 205-210.
- [46] ZHU X X, CHU H Y, JIANG S, et al. Sirt1 ameliorates systemic sclerosis by targeting the mTOR pathway[J]. *J Dermatol Sci*, 2017, 87(2): 149-158.
- [47] WANG J L, SONG X Q, TAN G J, et al. NAD⁺ improved experimental autoimmune encephalomyelitis by regulating SIRT1 to inhibit PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Aging*, 2021, 13(24): 25931-25943.
- [48] CHUNG C, SEO W, SILWAL P, et al. Crosstalks between inflammasome and autophagy in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 100.
- [49] PARK S, SHIN J, BAE J, et al. SIRT1 alleviates LPS-induced IL-1 β production by suppressing NLRP3 inflammasome activation and ROS production in trophoblasts[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 728.
- [50] BAHIA W, SOLTANI I, ABIDI A, et al. Identification of genes and miRNA associated with idiopathic recurrent pregnancy loss: an exploratory data mining study[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1): 75.
- [51] TAKEDA-WATANABE A, KITADA M, KANASAKI K, et al. SIRT1 inactivation induces inflammation through the dysregulation of autophagy in human THP-1 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(1): 191-196.
- [52] HODGE G, TRAN H B, REYNOLDS P N, et al. Lymphocyte senescence in COPD is associated with decreased sirtuin 1 expression in steroid resistant pro-inflammatory lymphocytes[J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2020, 14: 1753466620905280.
- [53] ESCANDE C, CHINI C C S, NIN V, et al. Deleted in breast cancer-1 regulates SIRT1 activity and contributes to high-fat diet-induced liver steatosis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(2): 545-558.
- [54] Guideline Group on Rpl ESHRE, ATIK R B, CHRISTIANSEN O B, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod Open*, 2018, 2018(2): hoy004.
- [55] ST-GERMAIN L E, CASTELLANA B, BALTAYEVA J, et al. Maternal obesity and the uterine immune cell landscape: the shaping role of inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3776.
- [56] GONZÁLEZ F, CONSIDINE R V, ABDELHADI O A, et al. Saturated fat ingestion promotes lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(3): 934-946.
- [57] PFLUGER P T, HERRANZ D, VELASCO-MIGUEL S, et al. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(28): 9793-9798.
- [58] THAN N G, HAHN S, ROSSI S W, et al. Editorial: fetal-maternal immune interactions in pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2729.
- [59] LIU G W, BI Y J, XUE L X, et al. Dendritic cell SIRT1-HIF1 α axis programs the differentiation of CD4⁺ T cells through IL-12 and TGF- β 1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(9): E957-E965.
- [60] ROBERTSON S A, CARE A S, MOLDENHAUER L M. Regulatory T cells in embryo implantation and the immune response to pregnancy[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(10): 4224-4235.
- [61] LUO J, WANG Y Q, QI Q R, et al. Sinomenine improves embryo survival by regulating Th1/Th2 balance in a mouse model of recurrent spontaneous abortion[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e927709.
- [62] WANG W J, SUNG N, GILMAN-SACHS A, et al. T helper (Th) cell profiles in pregnancy and recurrent pregnancy losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/tfh cells[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 2025.
- [63] LIMAGNE E, THIBAUDIN M, EUVRARD R, et al. Sirtuin-1 activation controls tumor growth by impeding Th17 differentiation via STAT3 deacetylation[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(4): 746-759.
- [64] MARQUES H S, DE BRITO B B, DA SILVA F A F, et al. Relationship between Th17 immune response and cancer[J]. *World J Clin Oncol*, 2021, 12(10): 845-867.
- [65] NOVAKOVIC R, RAJKOVIC J, GOSTIMIROVIC M, et al. Resveratrol and reproductive health[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(2): 294.
- [66] HUANG X Z, SUN J, CHEN G, et al. Resveratrol promotes diabetic wound healing via SIRT1-FOXO1-c-myc signaling pathway-mediated angiogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 421.
- [67] HANNAN N J, BROWNFOOT F C, CANNON P, et al. Resveratrol inhibits release of soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin and improves vascular dysfunction-implications as a preeclampsia treatment[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1819.
- [68] OCHIAI A, KURODA K, OZAKI R, et al. Resveratrol inhibits decidualization by accelerating downregulation of the CRABP2-RAR pathway in differentiating human endometrial stromal cells[J].

- Cell Death Dis, 2019, 10(4): 276.
- [69] KURODA K, OCHIAI A, BROSENS J J. The actions of resveratrol in decidualizing endometrium: acceleration or inhibition? [J]. Biol Reprod, 2020, 103(6): 1152-1156.
- [70] OCHIAI A, KURODA K, IKEMOTO Y, et al. Influence of resveratrol supplementation on IVF-embryo transfer cycle outcomes[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39(2): 205-210.
- [71] TULIPANO G. Integrated or independent actions of metformin in target tissues underlying its current use and new possible applications in the endocrine and metabolic disorder area[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 13068.
- [72] GUO W R, LIU J, CHENG L D, et al. Metformin alleviates steatohepatitis in diet-induced obese mice in a SIRT1-dependent way[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 704112.
- [73] SONG Y M, LEE Y H, KIM J W, et al. Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction via an AMP-activated protein kinase-independent pathway[J]. Autophagy, 2015, 11(1): 46-59.
- [74] HUNG C H, CHAN S H, CHU P M, et al. Metformin regulates oxLDL-facilitated endothelial dysfunction by modulation of SIRT1 through repressing LOX-1-modulated oxidative signaling[J]. Oncotarget, 2016, 7(10): 10773-10787.
- [75] ZHANG Y, LIU W F, ZHONG Y Q, et al. Metformin corrects glucose metabolism reprogramming and NLRP3 inflammasome-induced pyroptosis via inhibiting the TLR4/NFκB/PFKFB3 signaling in trophoblasts: implication for a potential therapy of preeclampsia[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 1806344.
- [76] XU X X, ZHANG S S, LIN H L, et al. Metformin promotes regeneration of the injured endometrium via inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. Reprod Sci, 2019, 26(4): 560-568.
- [77] MOON J, LEE S Y, CHOI J W, et al. Metformin ameliorates Scleroderma via inhibiting Th17 cells and reducing mTOR-STAT3 signaling in skin fibroblasts[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 192.

[本文编辑] 徐 敏

学术快讯

上海交通大学公共卫生学院郑黎强与合作团队 发表经济激励对我国高血压控制影响的随机对照临床试验报道

2022年7月,上海交通大学公共卫生学院郑黎强教授联合中国医科大学附属盛京医院孙兆青研究团队,在 *Hypertension* 杂志发表题为 *Effect of financial incentives on hypertension control: a multicenter randomized controlled trial in China* 的研究论文。该研究通过随机对照临床试验开展了一项关于高血压控制的实施研究,探索经济激励能否改善我国未控制高血压患者的血压水平。结果显示,给予高血压患者一定的经济奖励,在短期内对高血压的控制有一定效果,但长期效果欠佳。该结果为我国的高血压防治与管理提供了新的思路和策略。