

子痫前期动物模型的研究进展*

肖仲琳^{1,2)} 杨 青^{1)**} 张 键²⁾ 范秀军^{2)**}

(¹⁾ 湖南农业大学动物医学院, 长沙 410128; ²⁾ 中国科学院深圳先进技术研究院生殖健康实验室, 深圳 518055)

摘要 子痫前期是一种非常严重的妊娠疾病, 主要症状有高血压、蛋白尿、内皮功能障碍、肾小球血管内皮细胞增生以及滋养层细胞浸润不足等, 动物模型是研究本病发病机理与开发诊治手段的主要工具。长期以来, 针对子痫前期主要症状已经建立了多种动物模型, 但不同的动物模型各有优缺点, 至今仍没有一个理想的子痫前期动物模型, 这也是子痫前期病因不明和缺乏有效治疗手段的主要原因之一。本文就已有的模型进行了归纳总结, 旨在为不同研究需要而选择合适的模型, 并为开发更为理想的子痫前期动物模型提供参考。

关键词 子痫前期, 动物模型, 高血压, 蛋白尿, 滋养层细胞, 螺旋动脉

学科分类号 R33, R-332

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0011

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种非常严重的妊娠疾病。在全球造成 14%与妊娠相关的孕产妇死亡和 15%的早产^[1-2], 每年大约有 7.6 万孕妇和 50 万名胎儿因子痫前期而死亡。PE 为妊娠 20 周后, 孕妇出现高血压、蛋白尿, 并兼有水肿、头痛、眩晕、呕吐、上腹不适、视力障碍等多种症状的一个症候群^[3]。重型 PE 还包括脑功能及视觉障碍、肺水肿或发绀、肝功能损伤及血小板减少综合征(HELLP syndrome)等临床特征。目前剖腹产取出胎儿与胎盘仍是 PE 现今唯一而有效的治疗手段, 但会导致新生儿的早产, 引发早产儿的发育与健康问题。另外, 子痫前期的影响不仅限于妊娠期, 对产后孕妇的健康也有重大影响。

早在公元前 2200 年就已经对 PE 有了记载, 经过几个世纪的研究, 至今 PE 的病因仍不明确。其病因不明和无有效治疗手段的主要原因之一是没有合适的动物模型。PE 的发生与妊娠相关, 涉及到胎儿、胎盘与子宫和母体的相互作用。具体包括胎盘滋养层细胞行为的变化和它们与母体内皮细胞的相互作用, 母体对胎盘分泌因子的反应和胎盘与胎儿对母体因素变化的反应等。因此, 需要有效的动物模型来模拟 PE 中各种复杂的相互作用。理想的动物模型, 应该呈现 PE 所有的临床特征, 包括

高血压、蛋白尿、内皮功能障碍、肾脏损伤、滋养层细胞浸润不足等。然而, 现今已知的模型均不能完全呈现 PE 的所有症状, 仅可模拟部分典型的症状。下面结合本研究室在子痫前期模型研究中的发现, 分别讨论各类模型的优缺点, 为不同研究需要而选择合适的模型, 以及为开发更为理想的子痫前期动物模型提供参考。

1 自发性子痫前期模型

非人灵长类的胎盘与人类胎盘最为相似, 是最佳的动物模型, 但成本等因素限制了它的应用。在现今子痫前期的标准发布之前^[4-5], 有过狒狒双胞胎^[6]和赤猴^[4]非人灵长类自发性子痫前期的报道, 另外在豚鼠中也有过类似子痫前期的报告。但在过去, 酮症常被诊断为子痫前期^[7], 这表明报道的可能是酮症(或毒血症)而不是 PE^[8-9]。

* 国家自然科学基金(81571445)和深圳市基础研究基金(JCYJ20150521094519488)资助项目。

** 通讯联系人。

杨 青. Tel: 0731-84673718, E-mail: qingyanghn@hunau.edu.cn

范秀军. Tel: 0755-86392360, E-mail: xj.fan@siat.ac.cn

收稿日期: 2016-01-14, 接受日期: 2016-04-14

2 血管形成因子平衡失调模型

2.1 血管生成抑制因子过表达模型

血管内皮细胞因子 I 型可溶性受体(sFlt1)和可溶性内皮因子(sENG)在啮齿类动物的过表达都是非常重要的子痫前期动物模型。2003 年, Maynard 等^[10]给妊娠第 8 天的大鼠尾静脉注射表达 sFlt1 的腺病毒, 使妊娠大鼠体内循环中 sFlt1 过表达, 结果孕鼠出现了高血压、蛋白尿、肾功能损害等子痫前期特征。但 sFlt1 在母体循环内过表达的时间较短, 且主要产自母体肝脏, 与病人 sFlt1 的来源不一致。2011 年, Kumasawa 等^[11]用表达人源 sFlt1 的慢病毒转染去透明带的囊胚后移植到假孕的小鼠子宫内, 使人源 sFlt1 在胎盘中特异性过表达, 母鼠出现了高血压、蛋白尿、肾功能损害、胎盘受损、胎儿宫内发育迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 等子痫前期特征, 但没有出现 HELLP 综合征。在胎盘方面, 仅描述了胎盘重量变小, 以及血管的变化, 而滋养层细胞的浸润情况没有展示。另外, Venkatesha 等^[12]发现妊娠大鼠体内循环中 sENG 过表达也会引起高血压和蛋白尿, 并且在妊娠大鼠体内同时过表达 sFlt1 和 sENG 将会导致孕鼠更为严重的症状^[12]。遗憾的是, 这类模型也没有关于滋养层细胞浸润不足的报道, 而滋养层细胞浸润不足是 PE 的一个重要特征。

2.2 血管内皮生长因子过表达模型

与抗血管生成因子类似, 促血管生成因子血管内皮生长因子(VEGF)在啮齿类动物的过表达是子痫前期另一种非常重要的动物模型。2005 年, Murakami 等^[13]通过在 ICR 鼠妊娠 5.5~16.5 天之间持续尾静脉注射 10 ng 重组鼠源 VEGF₁₆₄, 发现胎盘循环中出现血液高凝和孕鼠血管收缩压显著升高类似子痫前期的现象。但却没有从蛋白尿、肾脏损伤和滋养层细胞浸润不足等方面进行研究。本研究组经过多年研究 PE 病人中 VEGF 与 sFlt1 之间的关系发现, VEGF 在 PE 病人胎盘床蜕膜中高表达, 而 sFlt1 在临近的胎盘滋养层细胞中过表达, 类似于一道屏障保护胎盘与胎儿免受过量蜕膜 VEGF 影响^[14]。因此假设, 胎盘 sFlt1 在子痫前期中过表达是对妊娠时蜕膜 VEGF 过表达做出保护胎盘与胎儿的反应。基于此发现, 开发出了子宫内特异性过表达 VEGF 的手段, 来验证这一假设。在这个模型中, 先用植物油注入假孕 4 天的小鼠宫腔内来诱导小鼠子宫蜕膜化。随后, 在假孕第

6 天时给蜕膜化成功的假孕鼠皮下注射 RU486 诱导蜕膜降解。12~18 h 后, 开腹手术在近子宫颈处开口, 用机械方法将宫腔上皮与蜕膜一同挤出。闭合子宫切口后, 在两侧宫腔内注入表达 VEGF 的慢病毒后闭合腹腔。恢复 5 天之后与可育雄鼠交配。妊娠鼠蜕膜中 VEGF 表达上升, 会诱发孕鼠胎盘中 sFlt1 表达上升、孕鼠血液中的 sFlt1 显著升高、高血压、胎盘血管畸形、蛋白尿以及肾脏内皮细胞增生等子痫前期的症状^[14]。并且孕鼠的高血压会在产后恢复到正常水平, 与 PE 病人症状一致。此模型不足之处为, 未发现滋养层细胞浸润不足的情况。并且存在大量的手术操作, 对建模人员技术要求较高, 同时需要高滴度(>10⁸ IFU/ml)的慢病毒。但将此子宫特异性转基因方法与 Tet-On 诱导系统相结合之后, 还可以实现妊娠不同时期诱导性的表达, 可以更好地模拟体内生理与病理变化情况, 与活体成像技术相结合之后, 还能实现无创实时观察转基因表达情况的效果, 为动物模型检测提供了一种新的实验手段。

3 供氧失调模型

3.1 减少子宫灌注压(RUPP)模型

1982 年, Abitbol 等^[15]尝试通过外科手术来收缩大鼠卵巢动脉, 从而减弱子宫血液(氧气)流动。氧子宫灌注压(reduced uterine perfusion pressure, RUPP)模型会出现蛋白尿、高血压、提高循环中的 sFlt1 和炎症细胞因子白介素 6 (IL-6)的水平, 并且会减少循环中 PlGF 量, 还会出现 IUGR^[16]。然而, 该模型没有出现滋养层细胞浸润不足的情况。另外, 外科手术阻塞动脉并非 PE 真正的原因^[17]。

3.2 缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)过表达模型

缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α)是一种转录因子, 在介导细胞和全身应答缺氧过程中起着关键的作用。为了评估缺氧与子痫前期发病的关系, 人们尝试了多种使 HIF-1 α 表达过量的实验方法。2010 年, Tal 等^[18]在妊娠第 8 天给小鼠尾静脉注射表达 HIF-1 α 的腺病毒使 HIF-1 α 过表达, 发现孕鼠出现高血压、蛋白尿及肾脏内皮细胞增生的同时, 还发现 sFlt1 和 sEng 在循环中显著上升。除此之外, 还出现了其他妊娠并发症如 IUGR 和类似 HELLP 的症状, 但在此模型中没有发现滋养层细胞浸润的异常。另外, 还有儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT 酶)敲除模型^[19]。COMT 酶可促进 HIF-1 α 抑制剂二甲氧基氢偶素(2-ME)的生

成。故而, 在 COMT 酶敲除模型中, HIF-1 α 活性增强, 孕鼠会出现 IUGR、高血压和蛋白尿等子痫前期症状。并且, 发现此模型中孕鼠子宫蜕膜中动脉出现了血栓的情况, 但是胎盘中迷路层与海绵层中的滋养层细胞和巨滋养层细胞以及其表达的标志分子都没有发生变化。也没有提到滋养层细胞的浸润情况。

4 免疫应答模型

4.1 炎症反应及细胞因子诱导模型

至今, 已经开发多个动物模型来检查免疫反应, 尤其是炎症在子痫前期发病机制中的作用。其中, 给予妊娠大鼠小剂量的内毒素, 会导致高血压和蛋白尿, 但是没有血管形成因子和滋养层细胞浸润的数据^[20]。在子痫前期孕妇的血清中有两种炎症因子含量升高了, 分别是 TNF- α ^[21]和 IL-6^[22]。在妊娠大鼠和狒狒体内注射 TNF- α 将会出现尿蛋白增加、血压以及循环中 sFlt1 水平的升高^[23]。同样的方式用 IL-6 处理, 虽然血液循环中 sFlt1 的水平没有升高, 但出现了蛋白尿和高血压的情况^[24]。反过来, 将 IL-10 敲除的妊娠小鼠置于低氧环境中, 也会出现子痫前期的症状, 如高血压、胎盘血管异常、蛋白尿、肾脏损伤、血液循环中 sFlt1 和 sEng 的水平显著升高以及 IUGR^[25]。而野生型妊娠小鼠在低氧环境下只出现 IUGR。另外, 在狒狒妊娠早期注射 IL-10 的抗体也会引起血压上升^[26]。

IL-11 是 IL-6 型细胞因子成员之一, 作为一种多效的细胞因子, 对许多细胞的细胞周期、迁移和浸润起着重要的调节作用^[27]。IL-11 水平在 PE 病人的蜕膜组织中^[28]和胎盘中均上升^[29], 体外模型中它能抑制人绒毛外细胞滋养层的浸润^[29-31]。研究发现母胎界面上 IL-11 的升高会导致胎盘发育异常, 从而产生 PE^[29]。小鼠妊娠第 8~13 天腹腔注射 IL-11, 会影响滋养层细胞浸润与螺旋动脉重塑, 但没有报道会出现高血压、蛋白尿等症状; 当妊娠第 10~17 天腹腔注射 IL-11 时, 母体循环中 sFlt1 显著升高, 并伴有蛋白尿、血管收缩压过高、肾脏病变和宫内发育迟缓等症状, 但未有滋养层细胞浸润和螺旋动脉重塑情况的报道。在此模型中, 如果妊娠第 14 天停止注射 IL-11, 则收缩压和蛋白尿会下降至正常水平, 并能缓和胎盘迷路层发育的缺陷^[29]。这些结果提示靶向调控胎盘中 IL-11 可作为治疗 PE 的一种潜在手段。不足之处为采用的

IL-11 因子特定时间窗口注射方式建模型, 未能模拟体内不同来源 IL-11 在子痫前期病理发生中的作用。如果利用胎盘和 / 或子宫蜕膜特异性和 / 或诱异性过表达手段模拟 PE 病人胎盘和蜕膜组织 IL-11 表达变化, 将会明确 PE 病人胎盘与蜕膜组织中 IL-11 水平上升与子痫前期发病的直接关联。

4.2 血管紧张素 II 1 型(AT₁)受体抗体注射模型

在部分有子痫前期病史妇女身上, 研究发现自身抗体作用在 AT₁ 的受体和磷脂上。因此, 很多研究者运用被动免疫对抗自身抗原来建立子痫前期的动物模型。近期多篇文章^[32-33]报道在大鼠或小鼠妊娠期间注射 AT₁ 受体抗体会出现子痫前期的症状, 包括高血压、蛋白尿和螺旋动脉重塑不足等。另外, 这个模型里 HIF1- α 的水平也升高了。这说明缺氧和免疫因子之间存在潜在的病理生理联系^[33]。也表明了缺氧导致滋养层细胞死亡和脱落, 增加了进入孕鼠循环系统的父系抗原, 从而触发孕鼠的同种异体免疫应答^[34]。

5 慢性高血压和血管损伤模型

肾素 - 血管紧张素系统是调节血压的一个主要内分泌调节器^[35]。上述注射 AT₁ 受体抗体模型出现子痫前期的症状不仅仅是因为免疫应答, 还因为抗体激活了 AT₁ 受体, 而 AT₁ 受体是调节血管紧张素 II 增加血压功能的主要受体^[33]。这表明共注射 AT₁ 受体的拮抗剂和 Anti-AT₁ 受体的自身抗体, 孕鼠体内的 AT₁ 受体拮抗剂会通过抑制 Anti-AT₁ 受体的自身抗体从而缓和子痫前期症状^[33]。此外, 人源血管紧张素原特异性过表达的雌性大、小鼠 (TGR(hAGT) Mother) 与人源肾素特异性过表达的雄性 (TGR(hREN) Father) 交配, F1 雌性子代仅在妊娠期产生类似于子痫前期的症状, 包括高血压、蛋白尿、肾小球纤维蛋白沉积、螺旋动脉粥样硬化和 IUGR^[36]。

6 T 细胞功能障碍模型

众所周知, 吡啶胺 2, 3- 双加氧酶(IDO)与人类疾病子痫前期相关, 它是一种介导色氨酸转换成犬尿氨酸的酶, 并调节 T 细胞活性及内皮源性舒张因子 (endothelial-derived relaxing factor)。2015 年, Santillan 等^[37]发现妊娠的 IDO 敲除小鼠表现出特征性肾小球内皮细胞增生、蛋白尿、妊娠特异性血管内皮功能障碍及 IUGR, 但孕鼠血压却只有轻度升高。

7 一氧化氮合酶抑制模型

研究报道大鼠妊娠期间慢性 NOS 抑制未诱发高血压, 但可导致胎儿畸形和宫内发育迟缓^[38]. 血管内皮细胞内的一氧化氮(NO)是控制血管张力的主要因素之一. 然而, 这些研究者随后确定胎儿畸形(肢体减少)是 NOS 抑制剂(L-NAME)的副作用导致的. 虽然 NOS 抑制没有出现明显的高血压, 但大鼠在妊娠晚期出现了蛋白尿和肾小球滤过率降低等症^[39].

8 遗传缺陷模型

8.1 BPH/5 小鼠模型

BPH/5 小鼠是一种轻度高血压的鼠种. 它本身就具有子痫前期的各种症状, 包括妊娠晚期高血压、蛋白尿、内皮功能障碍、肾小球硬化、胎盘发育不良和孕鼠子宫动脉异常^[40]. 现有通过给 BPH/5 孕鼠子痫模型注射促血管生成因子(VEGF₁₂₁)来防止子痫前期症状发展的研究报道^[40].

8.2 p57^{Kip2} 基因缺失小鼠模型

在人和小鼠中, p57^{Kip2} 都来源于母系, 是几种细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂复合物^[41]. 2002 年, Kanayama 等^[42]发现, 当 p57^{Kip2} 缺失的雌鼠与雄鼠交配时, 孕鼠会出现类似子痫前期的症状, 包括高血压、蛋白尿、肾脏受损、滋养层细胞浸润不足、血小板减少、抗凝血酶Ⅲ活性减弱和内皮素增多. 这些类似子痫前期的症状是由 p57^{Kip2} 缺失导致不成熟的中间型滋养层细胞(immature intermediate

trophoblast)过度增殖引起的. 但研究者并没有阐明母体循环中 sFlt1 或 sEng 的变化, 以及是否出现 IUGR 的症状.

8.3 RGS5 缺失小鼠模型

RGS5(regulator of G protein signaling 5) 既是癌症中血管重塑的关键调节器, 也是心血管功能的临界调制器^[43-44]. 2015 年, Holobotovskyy 等^[45]在繁殖 RGS5 敲除小鼠时发现, RGS 缺失的孕鼠会出现高血压、蛋白尿、循环中 sFlt1 水平显著上升和胎盘血管异常等子痫前期症状, 另外还出现了 IUGR. 但并没有发现肾脏损伤症状.

9 展 望

上述讨论的各类模型的优缺点总结于表 1. 这些模型提供了很多关于子痫前期发生过程和因素的见解. 在将来, 动物模型的使用将继续加深我们对生理和病理条件下滋养层细胞分化和浸润的认识. 然而, 这些模型并没有完全解释清楚子痫前期疾病复杂的相互作用关系以及对千变万化的组织影响的能力. 目前, 因为没有任何一个模型能模拟子痫前期所有的临床症状, 也没有任何一个模型能准确模拟从开始发展到其最危险的终结点, 即从子痫前期发展成子痫. 相信, 随着胎盘特异性、子宫内膜特异性以及可诱导性的胎盘与子宫内膜基因调控技术的建立, 以及对子痫前期了解的深入, 不久的将来会有更好的动物模型建立, 将大大地推进最终阐明子痫前期的发病原因以及开发有效治疗方法的进程.

Table 1 Advantages and disadvantages of animal models for preeclampsia

表 1 子痫前期各种动物模型优缺点对比表

模型	描述	优点	缺点	文献
自发性先兆子痫模型				
狒狒	自发的先兆子痫的症状	与人类疾病有共通的病因、类似的	有成本和可用性限制, 基于人类	[6]
赤猴		胎盘及相似的病情严重程度	目前的诊断标准无法给这些疾病	[4]
豚鼠			分类	[8-9]
血管形成因子不平衡模型				
sFlt1 (大、小鼠)	利用腺病毒或慢病毒 过表达循环中 sFlt1	高血压、蛋白尿↑、肾功能损害	没有描述滋养层细胞浸润的情况	[10-11]
sENG (大鼠)	利用腺病毒过表达循环 sEng	高血压、蛋白尿↑	没有描述滋养层细胞浸润不足的情况, 比 sFlt1 过表达的程度轻	[12]
VEGF (小鼠)	利用慢病毒特异过表达 子宫内膜 VEGF	高血压、蛋白尿↑、胎盘血管畸形、 肾脏内皮细胞增生、sFlt1↑、可实 时检测目的基因的表达情况	没有描述滋养层细胞浸润 不足的情况	[14]
供氧失调模型				
RUPP (大鼠)	通过外科手术减少 血液(O ₂)供应	高血压、蛋白尿↑、sFlt1 及 IL-6↑、 PLGF↓、IUGR、HELLP	没有出现滋养层细胞浸润不足的情 况, 外科手术不是人类先兆子痫的 发病原因	[15]

续表 1

模型	描述	优点	缺点	文献
HIF1 α 过表达 (小鼠)	利用腺病毒过表达循环中 HIF1 α COMT 敲除	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、sFlt1 及 sEng $\uparrow$ 、螺旋动脉重塑不完全、IUGR 高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、螺旋动脉重塑 不完全、IUGR	没有描述肾脏损伤状况 没有描述肾脏损伤状况	[18] [19]
免疫应答模型				
TNF- α (大鼠、狒狒)	注射 TNF- α	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、sFlt1 $\uparrow$	没有描述滋养层细胞浸润不足、 肾脏损伤等状况	[21, 23]
IL-6 (大鼠、狒狒)	注射 IL-6	高血压、蛋白尿 $\uparrow$	没有描述滋养层细胞浸润不足、 肾脏损伤等状况	[22, 24]
IL-10 (小鼠、狒狒)	IL-10 敲除或注射 IL-10 抗体	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、胎盘损伤、 肾脏病变、sFlt1 $\uparrow$	没有描述滋养层细胞 浸润不足的情况	[25-26]
IL-11 (小鼠)	注射 IL-11	早期注射诱导螺旋动脉重塑不完全、 滋养层细胞浸润不足; 中后期注射 诱导高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、胎盘迷路 异常、sFlt1 $\uparrow$ 、肾脏病变、IUGR	妊娠不同窗口注射作用不一, 没有报道是否诱发子痫	[29]
AT $_1$ 受体抗体 (大、小鼠)	注射 AT $_1$ 受体抗体	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、HIF1 α $\uparrow$ 、 螺旋动脉重塑不完全	并非所有的先兆子痫孕鼠都具有自 身抗体、没有描述滋养层细胞浸润 不足的情况	[32-33]
慢性高血压和血管损伤模型				
肾素-血管紧 张素模型(大鼠)	注射 AT $_1$ 受体抗体	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、肾小球内皮增 生、胎盘发育不良、IUGR	没有描述滋养层细胞浸润 不足的情况	[33]
	TGR(hAGT) Mother $\times$ TGR (hREN) Father	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、肾小球纤维蛋 白沉积、螺旋动脉粥样硬化、IUGR	没有阐明孕鼠循环中抗血管 生成因子的变化	[36]
T 细胞功能障碍模型				
IDO-KO 小鼠	特异性敲除 IDO	肾小球内皮细胞增生、蛋白尿 $\uparrow$ 、 内皮功能障碍、IUGR	血压只有轻度升高、没有描述滋养 层细胞浸润不足的情况	[37]
一氧化氮和酶抑制模型				
L-NAME 大鼠	在饮水中加入 L-NAME	蛋白尿 $\uparrow$ 、肾小球滤过率 $\downarrow$ 、 IUGR	没有出现高血压, 没有描述滋养层 细胞浸润不足的状况	[38-39]
遗传缺陷模型				
BPH/5 小鼠	轻微高血压鼠种	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、血管内皮功能 障碍、胎盘发育不良、肾小球硬化、 子宫动脉异常	本身有轻微高血压	[40-41]
p57 ^{Kip2} 小鼠	p57 ^{Kip2} Mother $\times$ Father	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、肾脏受损、滋 养层细胞浸润不足、血小板 $\downarrow$ 、抗 凝血酶 III 活性 $\downarrow$ 和内皮素 $\uparrow$	没有阐明孕鼠循环中抗血管 生成因子的变化	[42]
RGS5 KO 小鼠	敲除 RGS5 基因	高血压、蛋白尿 $\uparrow$ 、sFlt1 $\uparrow$ 、胎盘 血管异常、IUGR	没有发现肾脏损伤的症状	[45]

参 考 文 献

[1] 张克荣. 先兆子痫发病机制研究进展. 国外医学妇产科学分册, 2003, 3(30): 142-144
Zhang K R. Foreign Medical Sciences(Obstet Gynaecol Fasciaol), 2003, 3(30): 142-144

[2] Young B C, Levine R J, Karumanchi S A. Pathogenesis of preeclampsia. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 173-192

[3] 姬 梅. 血清胎盘生长因子在先兆子痫预测中的价值研究. 中国医药指南, 2011, 31(9): 322-323
Ji M. Guide of China Medicine, 2011, 31(9): 322-323

[4] Gille J H, Moore D G, Sedgwick C J, *et al.* Placental infarction: a sign of pre-eclampsia in a patas monkey (*Erythrocebus patas*). Lab Anim Sci, 1997, 27(1): 119-121

[5] Palmer A E, London W T, Sly D L, *et al.* Spontaneous preeclamptic toxemia of pregnancy in the patas monkey (*Erythrocebus patas*). Lab Anim Sci, 1979, 29(1): 102-106

[6] Hennessy A, Gillin A G, Painter D M, *et al.* Evidence for preeclampsia in a baboon pregnancy with twins. Hypertens Pregnancy, 1997, 16(2): 223-228

[7] Brozos C, Mavrogianni V S, Fthenakis G C, *et al.* Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 2011, 27(1): 105-113

[8] Rogers J B, Klein R, Blumenthal H T, *et al.* Placental permeability in a toxemia-susceptible strain of guinea pigs. Am J Obstet

- Gynecol, 1964, **88**(4): 495–501
- [9] Ganaway J R, Allen A M. Obesity predisposes to pregnancy toxemia (ketosis) of guinea pigs. *Lab Anim Sci*, 1971, **21**(1): 40–44
- [10] Maynard S E, Min J Y, Merchan J, *et al.* Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003, **111**(5): 649–658
- [11] Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, *et al.* Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, **108**(4): 1451–1455
- [12] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, *et al.* Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 2006, **12**(6): 642–649
- [13] Murakami Y, Kobayashi T, Omatsu K, *et al.* Exogenous vascular endothelial growth factor can induce preeclampsia-like symptoms in pregnant mice. *Semin Thromb Hemost*, 2005, **31**(3): 307–313
- [14] Fan X, Rai A, Kambham N, *et al.* Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications. *J Clin Invest*, 2014, **124**(11): 4941–4952
- [15] Abitbol M M. Simplified technique to produce toxemia in the rat: considerations on cause of toxemia. *Clin Exp Hypertens*, 1982, **B1**: 93–103
- [16] Gadonski G, LaMarca B B, Sullivan E, *et al.* Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of interleukin 6. *Hypertension*, 2006, **48**(4): 711–716
- [17] McCarthy F P, Drewlo S, Kingdom J, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia. *Hypertension*, 2011, **58**(2): 280–286
- [18] 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. *Am J Pathol*, 2010, **177**(6): 2950–2962
- [19] Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, *et al.* Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*, 2008, **453** (7198): 1117–1121
- [20] Faas M M, Schuiling G A, Baller J F, *et al.* A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, **171**(1): 158–164
- [21] Kupferminc M J, Peaceman A M, Wigton T R, *et al.* Tumor necrosis factor- α is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, **170**(6): 1752–1757; discussion 1757–1759
- [22] Vince G S, Starkey P M, Austgulen R, *et al.* Interleukin-6, tumour necrosis factor and soluble tumour necrosis factor receptors in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*, 1995, **102**(10): 20–25
- [23] LaMarca B B, Bennet W A, Alexander B T, *et al.* Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor- α . *Hypertension*, 2005, **46**(4): 1022–1025
- [24] Orshal J M, Khalil R A. Interleukin-6 impairs endothelium-dependent NO-cGMP-mediated relaxation and enhances contraction in systemic vessels of pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, **286**(6): R1013–1023
- [25] Lai Z, Kalkunte S, Sharma S, *et al.* A critical role of interleukin-10 in modulating hypoxia-induced preeclampsia-like disease in mice. *Hypertension*, 2011, **57**(3): 505–514
- [26] Orange S, Rasko J E, Thompson J F, *et al.* Interleukin-10 regulates arterial pressure in early primate pregnancy. *Cytokine*, 2005, **29**(4): 176–185
- [27] Winship A, Menkhurst E, Van Sinderen M, *et al.* Interleukin 11: similar or opposite roles in female reproduction and reproductive cancer? *Reprod Fertil Dev*, 2014, **28**(4): 395–405
- [28] Basar M, Yen C F, Buchwalder L F, *et al.* Preeclampsia-related increase of interleukin-11 expression in human decidual cells. *Reproduction*, 2010, **140**(4): 605–612
- [29] Winship A L, Koga K, Menkhurst E, *et al.* Interleukin-11 alters placentation and causes preeclampsia features in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(52): 15928–15933
- [30] Paiva P, Salamonsen L A, Manuelpillai U, *et al.* Interleukin 11 inhibits human trophoblast invasion indicating a likely role in the decidual restraint of trophoblast invasion during placentation. *Biol Reprod*, 2009, **80**(2): 302–310
- [31] Sonderegger S, Yap J, Menkhurst E, *et al.* Interleukin (IL)11 mediates protein secretion and modification in human extravillous trophoblasts. *Hum Reprod*, 2011, **26**(10): 2841–2849
- [32] Zhou C C, Zhang Y, Irani R A, *et al.* Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med*, 2008, **14**(8): 855–862
- [33] Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension*, 2011, **58**(1): 77–84
- [34] Johansen M, Redman C W, Wilkins T, *et al.* Trophoblast deportation in human pregnancy-its relevance for pre-eclampsia. *Placenta*, 1999, **20**(7): 531–539
- [35] Luft F C. The pre-eclampsia enigma and the renin-angiotensin system. *J Mol Med (Berl)*, 2000, **78**(2): 63–65
- [36] Takimoto-Ohnishi E, Saito T, Ishida J, *et al.* Differential roles of renin and angiotensinogen in the feto-maternal interface in the development of complications of pregnancy. *Mol Endocrinol*, 1996, **19**(5): 1361–1372
- [37] Santillan M K, Pelham C J, Ketsawatsomkron P, *et al.* Pregnant mice lacking indoleamine 2,3-dioxygenase exhibit preeclampsia phenotypes. *Physiol Rep*, 2015, **3**(1): pii: e12257
- [38] Diket A L, Pierce M R, Munshi U K, *et al.* Nitric oxide inhibition causes intrauterine growth retardation and hind-limb disruptions in rats. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, **171**(5): 1243–1250
- [39] Greenberg S S, Lancaster J R, Xie J, *et al.* Effects of NO synthase inhibitors, arginine deficient diet, and amiloride in pregnant rats. *Am J Physiol*, 1997, **273**(3 pt 2): R1031–1045
- [40] Woods A K, Hoffmann D S, Weydert C J, *et al.* Adenoviral delivery of VEGF121 early in pregnancy prevents spontaneous development

- of preeclampsia in BPH/5 mice. *Hypertension*, 2010, **57**(1): 94–102
- [41] Matsuo S, Edwards M C, Bai C, *et al.* p57KIP2, a structurally distinct member of the p21CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev*, 1995, **9**(6): 650–662
- [42] Kanayama N, Takahashi K, Matsuura T, *et al.* Deficiency in p57Kip2 expression induces preeclampsia-like symptoms in mice. *Mol Hum Reprod*, 2002, **11**(8): 1129–1135
- [43] Holobotovskyy V, Manzur M, Tare M, *et al.* Regulator of G-protein signaling 5 controls blood pressure homeostasis and vessel wall remodeling. *Circ Res*, 2013, **112**(5): 781–791
- [44] Hamzah J, Jugold M, Kiessling F, *et al.* Vascular normalization in Rgs5-deficient tumours promotes immune destruction. *Nature*, 2008, **453**(7193): 410–414
- [45] Holobotovskyy V, Chong Y S, Burchell J, *et al.* Regulator of G protein signaling 5 is a determinant of gestational hypertension and preeclampsia. *Sci Transl Med*, 2015, **7**(290): 290ra88

Advance of Animal Models for Preeclampsia*

XIAO Zhong-Lin^{1,2)}, YANG Qing^{1)**}, ZHANG Jian²⁾, FAN Xiu-Jun^{2)**}

⁽¹⁾ College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China;

²⁾ Laboratory for Reproductive Health, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

Abstract Preeclampsia (PE) is a severe pregnancy syndrome with multi-organ vascular dysfunction and classical symptoms, such as, maternal hypertension, proteinuria, glomerular endotheliosis and insufficient trophoblastic invasion. Although quite bit of animal models have been established for PE study, different animal models have both advantages and disadvantages. To date, there is still no one ideal animal model for PE study. This is also the reason that the etiology of PE is still unknown, and no effective treatments are available for PE. In the light of providing references for selecting the right animal model for investigations and establishing ideal animal models, we summarized the characteristic of different animal models for PE in this review.

Key words preeclampsia, animal model, hypertension, proteinuria, trophoblast, spiral artery

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0011

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81571445) and Shenzhen Research Foundation for Basic Research (JCYJ20150521094519488).

**Corresponding author.

YANG Qing. Tel: 86-731-84673718, E-mail: qingyanghn@hunau.edu.cn

FAN Xiu-Jun. Tel: 0755-86392360, E-mail: xj.fan@siat.ac.cn

Received: January 14, 2016 Accepted: April 14, 2016