

血清和糖皮质激素调节激酶 1 与复发性流产关系的研究进展

杨爱仲¹, 梁程程¹, 张婕², 齐聪^{1*}

作者单位: 1. 200120 上海, 上海中医药大学附属曙光医院妇产科; 2. 200032 上海, 上海中医药大学附属龙华医院实验中心

作者简介: 杨爱仲, 上海中医药大学中医妇科学博士在读, 主要研究方向为不孕症

* 通讯作者, E-mail: qicongshuguang@126.com

【关键词】血清和糖皮质激素调节激酶 1; 早期自然流产; 复发性流产

【中图分类号】R 714.21 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2020)12-020-03

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.12.06

早期自然流产(early pregnancy loss, EPL)是指妊娠 13 周末之前的流产, 约 20% 的妊娠以流产为结局, 5% 的女性甚至会经历 2 次或以上的流产, 即复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)^[1]。尽管目前已知胚胎染色体异常是导致流产的主要原因, 但超过 50% 的 RSA 原因不明^[2]。RSA 使患者及家庭蒙受巨大身心伤害和经济损失, 成为当前研究的热点。

血清和糖皮质激素调节激酶 1 (serum-and glucocorticoid-inducible kinases 1, SGK 1) 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶基因家族, 1993 年由 Webster 等^[3]在大鼠乳腺肿瘤细胞中发现, 因受到血清和糖皮质激素转录调控而得名。随后越来越多的研究表明, SGK 1 具有促进细胞存活、调节离子通道等作用, 从而使 SGK 1 在心血管、肿瘤、代谢等诸多领域受到了广泛关注和研究。研究发现, 雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β) 在 SGK 1 启动子上富集, 雌激素通过上调 ER β 直接增加 SGK 1 的转录^[4]。考虑到雌激素水平与流产的相关性及妊娠期间母胎界面存在多种细胞的凋亡和增殖, SGK 1 在 RSA 中的作用成为近年一个新的研究方向, 并得到越来越多的证据支持。本文就 SGK 1 表达的降低与 RSA 的关系及机制进行综述, 并探讨 SGK 1 作为流产预测和治疗靶标的可能性。

1 复发性流产患者母胎界面血清和糖皮质激素调节激酶 1 表达和活性降低

生理状态下, SGK 1 在蜕膜上的表达早于妊娠, 在分泌中期即急剧增加并维持至分泌晚期^[5], 呈周期性动态

表达。随着妊娠的进行, SGK 1 的表达在母胎界面的蜕膜和绒毛组织中进一步增加^[6]。

2012 年 Salker^[7]在博士论文中首次阐述了子宫内膜 SGK 1 表达和活力降低可能导致流产。与健康受试者相比, RSA 患者分泌中期子宫内膜 SGK 1 的转录水平和活性降低, 基质细胞中 p-SGK 1 表达也降低。在动物实验中, SGK 1^{-/-}雌性小鼠和野生型(WT)雄性杂交, WT 雌鼠和 SGK 1^{-/-}雄性杂交以排除胚胎基因型的影响, 发现 SGK 1^{-/-}雌性小鼠表现出一系列类似于人类流产的病理事件, 如平均产仔数显著减少、多数胚胎发育不全并伴有局部出血、中性粒细胞聚集和胎儿死亡。体外实验中, 对来自 RSA 受试者和对照受试者的子宫内膜基质细胞(human endometrial stromal cells, HESC)进行了为期 8 d 的蜕膜分析, 发现两组的 SGK 1 转录水平在未分化的 HESC 中相当, 但 RSA 组随时间推移的增幅明显小于对照组^[8]。随后国内外多项研究证实 EPL 或 RSA 患者母胎界面蜕膜和绒毛组织中 SGK 1 表达均低于正常妊娠者^[4,9-10]。

2 血清和糖皮质激素调节激酶 1 表达和活性降低导致复发性流产的可能机制

2.1 导致宫腔积液过量, 植入异常

上皮钠通道(epithelial Na⁺ channel, ENaC)是一种位于多种上皮顶膜阿米洛利敏感的钠通道, 在人类和小鼠的子宫内膜上皮中均有表达, 是 SGK 1 重要的下游靶标之一。生理情况下, 分泌中期子宫内膜中 SGK 1 表达和活性增加, 抑制 Nedd4-2 介导的泛素化, 激活位于腔上

皮和腺上皮的 ENaC 并增加其转录,使 Na^+ 大量流入,造成的离子浓度差异使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶将 Na^+ 泵出,同时引发液体顺渗透梯度进入细胞内,导致宫腔积液吸收,子宫腔闭合,胚胎得以粘附于蜕膜化的子宫内膜表面,从而完成植入^[11]。RSA 患者分泌中期子宫内膜 SGK 1 的转录水平和活性降低,使 ENaC 转录和活性降低,导致宫腔积液的吸收减少^[12]。在小鼠模型中证实,过量的宫腔积液影响胚胎植入的时机和位点,导致胚胎植入延迟、胚胎间距异常,从而影响植入并进一步导致流产风险增加^[13]。

值得注意的是,研究发现植入窗口期子宫内膜中 SGK 1 的表达短暂下降,这一现象对于胚胎正常植入是必须的^[7,14]。Salker 等^[8]研究发现,性交后 1.5 d 后向 C 57 BL/6 小鼠的子宫腔注射编码组成性活性 SGK 1 突变体 (SGK-S 422 D) 质粒,将导致小鼠植入失败,并且可见 SGK-S 422 D 选择性抑制或减弱了子宫内膜容受性标志基因 *Lif*、*Hbegf* 和 *Hoxa 10* 的表达。这表明,植入窗口期过高的 SGK 1 可能影响子宫内膜容受性,造成植入失败而致不孕;但过低的 SGK 1 可能影响宫腔积液的吸收,造成植入异常而致流产。

2.2 导致母胎界面形成异常

妊娠早期的母胎界面主要由蜕膜基质细胞、胚胎滋养细胞等组成。首先,HEC 转化为专门的分泌性蜕膜基质细胞 (decidual stromal cells, DSC),随后胎儿来源的胎盘绒毛滋养细胞侵入蜕膜以及子宫内膜的内三分之一,广泛重塑子宫动静脉^[15]。RSA 患者上述过程中母胎界面 SGK 1 表达减少。体外实验证实,SGK 1 敲除或给予 SGK 1 干扰剂使 DSC 和滋养细胞活力下降,蜕膜化标志基因 *PRL* 表达的减少,滋养细胞侵袭能力下降^[4,16]。SGK 1 在母胎界面的低表达可能通过以下途径造成影响:① SGK 1 表达的降低干扰了 GSH-Px 3、SOD 2 等自由基清除分子的诱导,使 HEC 基础氧化状态显著增高,清除外源活性氧的能力减弱,氧化性细胞死亡增多^[17];② SGK 1 的降低减少了促凋亡因子 FOXO 1、FOXO 3a 的磷酸化失活和核质易位,从而导致细胞凋亡和/或细胞周期停滞^[18-19];③ 降低的 SGK 1 使母胎界面自噬减少,蜕膜化和胎盘形成异常^[20];④ 降低的 SGK 1 减少了母胎界面 ENaC 的表达和激活,后者介导的 Na^+ 电流参与细胞的迁移和增殖,从而影响滋养细胞的侵袭和增殖,导致流产发生^[12]。

2.3 影响母胎界面免疫平衡

在妊娠过程中,母体需要调整自身免疫功能,一方面继续发挥防御功能保护母体和胎儿免受感染,另一方面避免对胎儿这种半同种异体“移植物”产生排斥。Th 1/Th 2 免疫平衡是近十余年来最为经典的免疫学范式。Th 1 细胞主要分泌 IFN- γ 和 TNF- α 促进炎症反应;Th 2 细胞分泌 IL-10、IL-4、IL-5、IL-13 等限制炎症反应^[21]。SGK 1 在调节辅助性 T 细胞的极化方面具有双

重作用:充当 Th 2 分化的正调节剂和充当 Th 1 分化的负调节剂。当被刺激分化为 Th 2 谱系时,T-SGK 1-/- 细胞无法正常表达 Th 2 型细胞因子,反而产生 IFN- γ ^[22]。妊娠早期母胎界面 SGK 1 的表达减少了 Th 2 型细胞因子的分泌,增加了 Th 1 型细胞因子的生成,导致母胎界面免疫耐受受损,炎症反应亢进,细胞凋亡增加,最终导致妊娠受损^[16]。

3 血清和糖皮质激素调节激酶 1 作为复发性流产预测指标和治疗靶标的可能性

在肿瘤学领域,多项研究发现组织 SGK 1 升高与癌细胞的放化疗耐药性相关,SGK 1 可以作为癌症不良预后的预测指标,抑制 SGK 1 的表达可以降低癌细胞对放化疗的耐药性^[23-24]。尽管目前的研究表明,蜕膜或绒毛组织中 SGK 1 水平的下降可能导致 RSA 的发生,但将其作为预测指标仍需解决两个问题:① 考虑到蜕膜或绒毛组织取材的困难,血清 SGK 1 是潜在的预测指标。顾文婷等^[25]在 1 项小样本的临床对照实验中发现,血清 SGK 1 蛋白水平在稽留流产患者中下降,但 SGK 1 在血清和母胎界面表达的相关度以及血清 SGK 1 在 RSA 患者中的变化仍需进一步的研究。② SGK 1 广泛受到各类因素的调控,包括胰岛素、细胞体积收缩等^[26],当将其作为 RSA 的预测指标时,如何排除如孕周、饥饿等生理因素对该指标的影响,预测其作为预测指标的特异性。

在治疗方面,以 SGK 1 为靶标治疗 RSA 同样面临几个问题:① 研究发现 SGK 1 表达增高与不孕症、子宫内膜异位症等疾病相关^[27]。因此 SGK 1 在女性生殖系统及母胎界面的表达规律有待进一步的研究,以避免过度诱导 SGK 1 表达导致相关疾病的发生。② SGK 1 敲除的成年小鼠并未发生严重的功能障碍^[7],但 SGK 1 基因缺陷的小鼠胚胎则因血管生成障碍死亡^[28],表明胚胎相比成年动物可能对 SGK 1 的表达变化更为敏感。因此,遗传毒理学研究在 SGK 1 的应用中非常重要。

4 结论

SGK 1 受到包括雌激素在内的多种激素的调控,具有促进细胞生存、调节离子通道等重要生理功能,母胎界面 SGK 1 表达和活性的降低与 RSA 的发生相关,其机制包括导致宫腔积液过量,植入异常;蜕膜和滋养细胞活力下降,母胎界面形成异常;影响母胎界面免疫平衡等。SGK 1 有望成为 RSA 预测和治疗的新靶标,但其特异性、安全性有待进一步研究证实。

【参考文献】

- [1] Webster K, Eadon H, Fishburn S, et al. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management: summary of updated NICE guidance [J]. BMJ (Clinical Research ed.), 2019, 367: 16283.

- [2] Kirshenbaum M, Orvieto R. Should we offer in vitro fertilization to couples with unexplained recurrent pregnancy loss? [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(11): 2001.
- [3] M K, Goya L, Ge Y, et al. Characterization of sgk, a novel member of the serine/threonine protein kinase gene family which is transcriptionally induced by glucocorticoids and serum [J]. *Molecular and Cellular Biology*, 1993, 13(4): 2031-2040.
- [4] HE Weihua, JIN Mengmeng, Liu Aiping, et al. Estradiol promotes trophoblast viability and invasion by activating SGK1 [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 117: 109092.
- [5] Schmidt S, Schneider S, Yang W, et al. TGF β 1 and SGK1-sensitive store-operated Ca²⁺ entry and Orai1 expression in endometrial Ishikawa cells [J]. *Molecular Human Reproduction*, 2014, 20(2): 139-147.
- [6] Lv Yang, Gao Shujun, Zhang Yuanyuan, et al. miRNA and target gene expression in menstrual endometria and early pregnancy decidua [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2016, 197: 27-30.
- [7] Ms S. Characterization of the endometrium of women with reproductive failure [D]. Imperial College London, 2012.
- [8] Salker M S, Christian M, Steel J H, et al. Deregulation of the serum- and glucocorticoid-inducible kinase SGK1 in the endometrium causes reproductive failure [J]. *Nature Medicine*, 2011, 17(11): 1509-1513.
- [9] Zhao Wei, Shen Weiwei, Cao Xiaomei, et al. Novel mechanism of miRNA-365-regulated trophoblast apoptosis in recurrent miscarriage [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2017, 21(10): 2412-2425.
- [10] 楼毅云. 血清和糖皮质激素调节蛋白激酶1在早期自然流产中的机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [11] Salker M S, Hosseinzadeh Z, Alowayed N, et al. LEFTYA activates the epithelial Na⁺ Channel (ENaC) in endometrial cells via serum and glucocorticoid inducible kinase SGK1 [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, 39(4): 1295-1306.
- [12] Yu Tiantian, Feng Chun, Lv Pingping, et al. Decreased decidual epithelial sodium channel (ENaC) alpha and gamma subunits in recurrent pregnancy loss (RPL) [J]. *Science China. Life Sciences*, 2019, 62(7): 988-990.
- [13] Zhang Ying, Chen Qi, Zhang He, et al. Aquaporin-dependent excessive intrauterine fluid accumulation is a major contributor in hyper-estrogen induced aberrant embryo implantation [J]. *Cell Research*, 2015, 25(1): 139-142.
- [14] Shariati M B, Niknafs B, Seghinsara A M, et al. Administration of dexamethasone disrupts endometrial receptivity by alteration of expression of miRNA 223, 200a, LIF, Muc1, SGK1, and ENaC via the ERK1/2-mTOR pathway [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(11): 19629-19639.
- [15] Prabhudas M, Bonney E, Caron K, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges [J]. *Nature Immunology*, 2015, 16(4): 328-334.
- [16] Lou Yiyun, Hu Minhao, Wang Qijing, et al. Estradiol suppresses TLR4-triggered apoptosis of decidual stromal cells and drives an anti-inflammatory T (H) 2 shift by activating SGK1 [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2017, 13(4): 434-448.
- [17] Wang M, Xue Y, Shen L, et al. Inhibition of SGK1 confers vulnerability to redox dysregulation in cervical cancer [J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101225.
- [18] Feroze-Zaidi F, Fusi L, Takano M, et al. Role and regulation of the serum-and glucocorticoid-regulated kinase 1 in fertile and infertile human endometrium [J]. *Endocrinology*, 2007, 148(10): 5020-5029.
- [19] Monsivais D, Dyson M T, Yin Ping, et al. Estrogen receptor β regulates endometriotic cell survival through serum and glucocorticoid-regulated kinase activation [J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 105(5): 1266-1273.
- [20] Chen Qitong, Gao Rufe, Geng Yanqing, et al. Decreased autophagy was implicated in the decreased apoptosis during decidualization in early pregnant mice [J]. *Journal of Molecular Histology*, 2018, 49(6): 589-597.
- [21] Berger A. Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they? [J]. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 2000, 321(7258): 424.
- [22] Norton M, Screaton R A. SGK1: master and commander of the fate of helper T cells [J]. *Nature Immunology*, 2014, 15(5): 411-413.
- [23] Conza D, Mirra P, Cah G, et al. The SGK1 inhibitor SI113 induces autophagy, apoptosis, and endoplasmic reticulum stress in endometrial cancer cells [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2017, 232(12): 3735-3743.
- [24] Tang Zhiyuan, Shen Qin, Xie Hao, et al. Serum and glucocorticoid-regulated kinase 1 (SGK1) is a predictor of poor prognosis in non-small cell lung cancer, and its dynamic pattern following treatment with SGK1 inhibitor and γ -ray irradiation was elucidated [J]. *Oncology Reports*, 2018, 39(3): 1505-1515.
- [25] 顾文婷, 刘福民, 韩秋峪. SGK1在血清和母胎界面的表达及其与稽留流产的关系 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2018, 29(3): 288-292.
- [26] He Jing, Qi Di, Wang Daoxin, et al. Insulin upregulates the expression of epithelial Sodium Channel in vitro and in a mouse model of acute lung injury: role of mTORC2/SGK1 pathway [J]. *Experimental Cell Research*, 2015, 331(1): 164-175.
- [27] Lou Yiyun, Hu Minhao, Mao Luna, et al. Involvement of serum glucocorticoid-regulated kinase 1 in reproductive success [J]. *The FASEB Journal*, 2017, 31(2): 447-456.
- [28] Catela C, Kratsios P, Hede M, et al. Serum and glucocorticoid-inducible kinase 1 (SGK1) is necessary for vascular remodeling during angiogenesis [J]. *Developmental Dynamics: an Official Publication of the American Association of Anatomists*, 2010, 239(8): 2149-2160.

(收稿日期: 2020-01-09 编辑: 吕永胜)