

# 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 在早期妊娠中的研究进展

郭慧慧,郝晓莹\*,郭烨,贾青青

作者单位:030000 山西 太原,山西医科大学第二医院妇产科

作者简介:郭慧慧,山西医科大学第二医院妇产科生殖与内分泌专业硕士研究生在读,主要研究方向为妇产科临床

\* 通信作者,E-mail:xiaoying65us@163.com

【关键词】缺氧诱导因子-1 $\alpha$ ;蜕膜化;滋养细胞;胚胎植入

【中图分类号】R 714.56 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2021)10-013-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.10.04

人类子宫内膜的损伤与修复、胚胎植入、蜕膜化、滋养细胞的增殖分化与侵袭、胎盘形成、胚胎形成和胚胎发育都是在相对缺氧的环境中进行的。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是机体在缺氧条件下呈指数增长的一种缺氧依赖性的转录因子,广泛参与机体的血管形成、细胞增殖和迁移、胚胎形成和发育。本文就 HIF-1 $\alpha$  在早期妊娠中研究进展做一综述。

## 1 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 的结构、调控及功能

HIF-1 是一种广泛存在于人和哺乳动物细胞内的缺氧应答调控因子,可调节低氧条件下基因的表达。HIF-1 的编码基因位于 14 号染色体(14q21~q24),由 1 个位于细胞质内的氧调节  $\alpha$  亚基(HIF-1 $\alpha$ )和 3 个位于细胞核内组成性表达  $\beta$  亚基(HIF-1 $\beta$ )组成的异二聚体蛋白<sup>[1]</sup>。HIF-1 $\alpha$  包含的碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)和 Per/ARNT/Sim(PAS)结构域参与了 HIF 异源二聚体的形成和特异性结合目标 DNA 序列,此外, HIF-1 $\alpha$  还包含氧依赖性降解(oxygen-dependent degradation, ODD)结构域和两个转录激活结构域。在哺乳动物中,脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)和天冬酰胺基羟化酶抑制 HIF 因子调节 HIF 的稳定性和转录活性<sup>[2]</sup>。

对 HIF-1 的活性起决定作用是 HIF-1 $\alpha$ ,其是一种对缺氧依赖性很强的氧调节蛋白。在常氧条件下,PHD 可以降解其 ODD 结构域中的 Pro<sup>402</sup>和 Pro<sup>564</sup>残基,进而使其羟基化。羟基化的 HIF-1 $\alpha$  进一步与 VHL 肿瘤抑制蛋白(von-Hippel-Lindau tumor suppressor protein, pVHL)结合,募集泛素蛋白形成泛素连接蛋白酶复合体,导致 HIF-1 $\alpha$  经泛素-蛋白酶体途径快速降解。在缺氧条件

下,PHD 活性降低使 HIF-1 $\alpha$  无法通过泛素连接蛋白酶复合体途径降解。降解受阻的 HIF-1 $\alpha$  与 HIF-1 $\beta$  形成二聚体后与缺氧反应原件上的 HIF-1 $\alpha$  结合位点结合,诱导下游 100 多种缺氧反应基因的转录,参与血管生成、细胞能量代谢、细胞增殖和细胞凋亡等<sup>[3]</sup>。

## 2 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 参与子宫内膜的修复

子宫内膜周期性破坏和修复对于正常月经和成功妊娠至关重要<sup>[4]</sup>。子宫内膜组织缺氧是发生在经前的生理事件。Cousins 等<sup>[5]</sup>使用低氧探针™检测系统,检测小鼠月经样模型中子宫内膜破裂和修复时的氧分压,显示月经期子宫内膜中存在着空间和时间上的缺氧梯度。有学者发现 HIF-1 $\alpha$  参与人月经期子宫内膜的修复,在分泌期高表达并在分泌晚期达到高峰<sup>[6]</sup>。Maybin 等<sup>[7]</sup>的进一步研究发现 HIF-1 $\alpha$  参与了缺氧引起的人月经期间子宫内膜血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生,并且 VEGF 在子宫内膜修复期增加。月经期的子宫内膜会出现短暂的生理性缺氧,来稳定子宫内膜中的 HIF-1 $\alpha$ ,诱导 VEGF 产生,从而使剥脱的子宫内膜表面得到及时修复<sup>[8]</sup>。Chen 等<sup>[4]</sup>进一步在小鼠月经样模型中检测 HIF-1 $\alpha$  和 VEGFmRNA,发现 HIF-1 $\alpha$  和 VEGFmRNA 表达在子宫内膜突破性出血期间均显著增加,更深入的研究显示 HIF-1 $\alpha$  的激活和 HIF-1 $\alpha$  与 VEGF 启动子的直接结合也达到峰值,表明 HIF-1 $\alpha$  在月经期间直接调控 VEGFmRNA 表达,并且这种调控在子宫内膜突破性出血时开始并直接达到高峰。此外,Maybin 等<sup>[9]</sup>的体内实验表明 HIF-1 $\alpha$  可诱导子宫内膜修复时肾上腺髓质素的高表达,刺激内皮细胞增殖和管状形成,诱导血管生成和淋巴管生成。也有

研究表明,HIF-1 $\alpha$ 的激活可以通过抑制子宫内质细胞中双特异性磷酸酶2的表达从而导致环氧化酶2过表达,从而增加雌激素的产生和雌激素受体的表达<sup>[10]</sup>,促进子宫内膜的修复。Greenhill<sup>[11]</sup>发现月经过多妇女子宫内膜活检样本中的HIF-1 $\alpha$ 水平低于月经正常的妇女,月经过多妇女的月经持续时间也更长。随后给予切除卵巢的小鼠雌激素和孕激素模拟月经,在这些小鼠的月经期子宫内膜中出现缺氧并导致HIF-1 $\alpha$ 水平升高,在富氧条件下子宫内膜中HIF-1 $\alpha$ 水平降低,子宫内膜修复延迟,在月经期给予抑制HIF-1 $\alpha$ 与靶基因缺氧反应元件结合的棘霉素,导致小鼠子宫内膜延迟修复,而模拟月经前给小鼠注射HIF-1 $\alpha$ 的稳定剂(二甲酰甘氨酸)比给予赋形剂的小鼠子宫内膜修复效果更好,进一步验证HIF-1 $\alpha$ 在促进子宫内膜修复中的重要作用,从而为月经过多患者的治疗提供了新的临床思路。目前关于HIF-1 $\alpha$ 促进子宫内膜修复的研究有限,且HIF-1 $\alpha$ 主要通过上调VEGF、肾上腺髓质素及雌激素的表达促进子宫内膜的修复,但仍可在多方面展开深入研究。

### 3 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 与胚胎植入、蜕膜化

#### 3.1 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 促进胚胎植入

人类胚胎植入是在缺氧环境中进行的,缺氧诱导合成的HIF-1 $\alpha$ 改变了子宫内膜微环境,有助于改善子宫内膜的接受能力<sup>[12]</sup>。Jenog等<sup>[13]</sup>在建立的猪滋养外胚层细胞的体外实验发现慢性低氧诱导的HIF-1 $\alpha$ 通过上调转录因子(p21和p27)的同时,下调细胞周期调节因子(细胞周期素D1和细胞周期素E1)基因的表达,导致G1/S细胞周期短暂停滞,有利于植入前胚胎通过细胞内的反应适应子宫环境中的低氧浓度。Zhao等<sup>[12]</sup>观察到,在植入窗口期子宫内膜中,多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)患者HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的mRNA及蛋白表达水平较正常组明显降低,并且VEGF的低表达使子宫内膜血管密度降低,影响子宫内膜的血管化,最终导致胚胎植入失败。Yu等<sup>[14]</sup>观察到与对照组相比胚胎反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)妇女子宫内膜中的HIF-1 $\alpha$ 表达下调,微血管密度明显低于对照组,表明子宫内膜HIF-1 $\alpha$ 表达和血管生成的降低可能导致植入失败,随后分析RIF和对照组在子宫内膜取样器进行宫腔操作造成子宫内膜机械损伤前后子宫内膜中的HIF-1 $\alpha$ 表达和微血管密度,发现子宫内膜损伤增加了子宫内膜样本中HIF-1 $\alpha$ 的表达和微血管密度,表明子宫内膜机械损伤促进缺氧反应,损伤的子宫内膜产生的HIF-1 $\alpha$ 刺激其他趋化因子和细胞因子的分泌,进而促进子宫内膜血管生成。Gou等<sup>[15]</sup>观察到微管解聚蛋白1(Stathmin 1, Stmn1)在着床第5天的小鼠子宫内膜腺上皮、血管内皮、管腔上皮及底层基质细胞中广泛表达,随后通过一侧宫角宫腔内注入Stmn1-siRNA建立Stmn1敲低的小鼠

模型,观察到的Stmn1敲低的小鼠植入胚胎数低于正常妊娠小鼠,同时发现在着床第5天着床部位的HIF-1 $\alpha$ 、VEGF和蜕膜生物标志物(催乳素和胰岛素样生长因子)的表达均下调,表明胚胎植入过程中下调Stmn1基因可通过抑制HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的表达来抑制蜕膜化,从而导致胚胎植入受损。目前HIF-1 $\alpha$ /VEGF通路影响子宫内膜血管形成促进胚胎植入为HIF-1 $\alpha$ 参与胚胎植入的主要通路,但HIF-1 $\alpha$ 作为很多蛋白激酶的底物,通过其他途径参与胚胎植入的研究较少,仍有待进一步研究。

有学者就HIF-1 $\alpha$ 与整合素参与胚胎植入进行相关研究,Na等<sup>[16]</sup>通过RT-PCR分析缺氧条件下HTR-8/SVneo滋养细胞中整合素的表达及与暴露时间的依赖性发现,缺氧状态下整合素 $\alpha$ 3和 $\beta$ 1均持续表达,整合素 $\alpha$ 5、 $\alpha$ 6、 $\beta$ 7的表达随着缺氧而逐渐升高,整合素 $\alpha$ 4(integrin  $\alpha$ 4, ITGA4)在缺氧早期表达较弱,但在缺氧条件下表达增加,表明HIF-1 $\alpha$ 的表达可能改变整合素 $\alpha$ 4、 $\alpha$ 5、 $\beta$ 1和 $\beta$ 7的表达,特别在缺氧早期ITGA4的表达可能受到HIF-1 $\alpha$ 表达的负调控,并且ITGA4下调可促进滋养细胞的侵袭,在胚胎植入过程中起重要作用。Köstlin-Gille等<sup>[17]</sup>发现野生型和髓系HIF-1 $\alpha$ 敲低的小鼠脾和子宫骨髓源性抑制细胞(myeloid derived suppressor cells, MDSC)中CXC趋化因子受体1、2、4、5的表达没有差异,但髓系HIF-1 $\alpha$ 基因敲除的小鼠MDSC中ITGA4、整合素 $\beta$ 3(integrin $\beta$ 3, ITGB3)、整合素 $\beta$ 2(integrin $\beta$ 2, ITGB2)表达上调,再次表明HIF-1 $\alpha$ 对ITGA4的负调控,但HIF-1 $\alpha$ 调控ITGA4及ITGA4促进滋养细胞侵袭有利于胚胎植入的具体机制尚未见报道,有待进一步研究。

#### 3.2 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 促进子宫内膜蜕膜化

胚胎着床后,子宫内膜基质细胞转化为蜕膜细胞(蜕膜化)以支持进一步妊娠,成功的蜕膜化是妊娠的先决条件。在小鼠的蜕膜化过程中,孕激素可通过PI3K/AKT信号通路激活HIF-1 $\alpha$ ,使子宫内膜基质细胞依赖有氧糖酵解,同时蜕膜细胞和子宫内膜基质细胞之间的乳酸穿梭使得细胞外液中乳酸增高,导致HIF-1 $\alpha$ 稳定进一步促进未分化子宫内膜基质细胞的增殖<sup>[18]</sup>。HIF-1 $\alpha$ 可以激活缺氧敏感基因葡萄糖转运蛋白1(glucose transporter protein, GLUT1),而GLUT1被证明是对分泌子宫内膜蜕膜化所必须的<sup>[19]</sup>。Zhao等<sup>[12]</sup>进一步研究发现在PCOS患者中,GLUT1小泡转移到细胞膜上的数量减少,阻止子宫内膜细胞对葡萄糖的摄取,从而影响子宫内膜的蜕膜化。此外,Gou等<sup>[15]</sup>的研究表明胚胎植入过程中下调Stmn1基因可通过抑制HIF-1 $\alpha$ 和VEGF的表达来抑制蜕膜化,但VEGF调节内皮蜕膜细胞的机制有待进一步阐明。最后, Ji等<sup>[20]</sup>发现HIF-1 $\alpha$ 和促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)在蜕膜中高表达,尤其高表达于蜕膜基质细胞,其进一步的体外研究显示HIF-1 $\alpha$ 的沉默导致蜕膜基质细胞中EPO的低表达,表明HIF-

1 $\alpha$  在人孕早期蜕膜基质细胞中上调 EPO 的表达促进了蜕膜基质细胞的增殖并抑制其凋亡。

由上可知, HIF-1 $\alpha$  通过上调 VEGF 和 EPO 表达促进子宫内蜕膜化。众所周知, 子宫内蜕膜化是在相对缺氧的环境中进行的, HIF-1 $\alpha$  作为一个关键的缺氧转录调节蛋白, 广泛参与糖代谢、细胞的增殖与分化、血管形成以及免疫调节等途径, 但目前相关途径在子宫内蜕膜化的研究十分有限。

#### 4 缺氧诱导因子-1 $\alpha$ 参与滋养细胞的增殖、分化与侵袭

妊娠早期, 植入后滋养细胞分化为绒毛滋养细胞和绒毛外滋养细胞 (extravillous trophoblasts, EVT)。在此期间, 滋养细胞暴露在一个相对低氧的环境中。低氧被认为是滋养细胞侵袭的主要刺激因子, 也是正常胚胎和胎盘发育的必要条件<sup>[21]</sup>。缺氧转录调节因子 HIF-1 $\alpha$  可通过多种信号通路参与滋养细胞的侵袭。

HIF-1 $\alpha$  可通过调节 VEGF、基质金属蛋白酶 12 (matrix metalloproteinase 12, MMP12) 和趋化因子受体 4 参与滋养细胞的侵袭。Dubinsky 等<sup>[22]</sup> 利用 siRNA 沉默 JEG-3 绒毛膜癌细胞中 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 的表达后发现细胞的增殖、迁移和浸润被显著抑制, 表明 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 参与了滋养细胞的侵袭和迁移。Chakraborty 等<sup>[23]</sup> 的小鼠模型进一步显示 HIF 是赖氨酸脱乙酰酶 3A 表达的关键调控因子, 赖氨酸脱乙酰酶 3A 的靶基因 MMP12 的高表达促进滋养细胞侵袭和滋养细胞引导的子宫螺旋动脉重构, 表明 HIF/赖氨酸脱乙酰酶 3A/MMP12 通路的激活可促进滋养细胞侵袭、滋养细胞引导的子宫螺旋动脉重构和胎盘对缺氧的适应。Hiden 等<sup>[21]</sup> 的进一步研究中应用启动子序列分析发现 HIF-1 上存在 MMP12 启动子的结合位点, 加入 HIF-1 $\alpha$  激活剂去铁胺则上调了 MMP12 蛋白, 表明 HIF-1 $\alpha$  通过直接与 MMP12 启动子结合诱导 EVT 表达, 参与妊娠早期滋养细胞的侵袭。有学者的体外研究发现 siRNA 转染敲低 HIF-1 $\alpha$  暴露于 3% 氧气下的 JEG3 细胞中的趋化因子受体 4 表达明显降低, 同时发现低表达趋化因子受体 4 的 JEG3 细胞的迁移和侵袭能力降低, 表明缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  上调趋化因子受体 4 促进了滋养细胞的迁移和侵袭<sup>[24]</sup>。Fujita 等<sup>[25]</sup> 的进一步研究表明缺氧可通过 PI3K-AKT-mTOR-HIF-1 $\alpha$  和 ERK-HIF-1 $\alpha$  信号通路调节滋养细胞来源 BeWo 细胞的 VEGF 和内皮糖蛋白的表达, 从而诱导滋养细胞血管生成, 促进早期胎盘形成。HIF-1 $\alpha$  作为多种激酶的转录调节因子, 是否通过其他通路 (如整合素、转化生长因子和黏附分子等) 调节滋养细胞尚有待进一步研究。此外, 有研究发现 HIF-1 $\alpha$  参与 EVT 血管内分化, Fukushima 等<sup>[26]</sup> 发现常氧状态下人 EVT 细胞的血管内分化过程中的 HIF-1 $\alpha$  表达上调, 而且抑制 HIF-1 $\alpha$  可抑制 VEGF 表达和整合素  $\alpha$ V (integrin  $\alpha$ v,

ITGAV)/ITGB3 聚集, 进而抑制血管的形成, 表明常氧条件下 HIF-1 $\alpha$  主要通过 VEGF/血管内整合素通路在基质诱导的 EVT 血管内分化中发挥重要作用。

Wu 等<sup>[27]</sup> 研究显示 MiR-141 在缺氧条件下可以促进滋养细胞的凋亡, 抑制滋养细胞的侵袭和血管化能力。有学者观察到 miR-362-3p/配对盒 3 (Paired box 3, Pax3) 轴调控缺氧状态下滋养细胞的生存能力、迁移和侵袭能力<sup>[28]</sup>。有研究进一步发现 HIF-1 $\alpha$  通过微小 RNA 参与滋养细胞的侵袭, Anton 等<sup>[29]</sup> 发现 EVT 暴露于氯化钴 (HIF-1 $\alpha$  稳定剂和缺氧模拟物) 中, miR-210 和 HIF-1 $\alpha$  呈剂量和时间依赖性增加, 细胞侵袭降低, 并且转染 miR-210 的 EVT 线粒体呼吸链功能降低, 表明 HIF-1 $\alpha$  稳定时 miR-210 的过表达导致妊娠早期 EVT 线粒体功能障碍, 出现活性氧增多, 滋养细胞损伤使其侵袭能力降低。HIF-1 $\alpha$  是否直接参与缺氧状态下 miRNA 调控滋养细胞侵袭、迁移及生存能力及其具体机制尚不清楚, 仍有待深入研究。

由滋养细胞组成的胎盘在生理性缺氧环境下形成, 而 HIF-1 $\alpha$  作为血管形成过程中缺氧关键调节因子, 促进胎盘血管的发育<sup>[30]</sup>。有研究表明母体的 HIF-1 $\alpha$  是胎盘的形所必需的, 包括滋养细胞进入母体的蜕膜以及其他滋养细胞行为<sup>[31]</sup>。体外研究表明, 低氧可减少滋养细胞的迁移和侵袭, 表明子宫-胎盘低氧张力也可导致子痫前期 (preeclampsia, PE) 的浅层滋养细胞侵袭。相比之下, 其他人的研究表明, 初次分离的人类滋养细胞暴露于低氧环境 (1% 的氧气) 会刺激滋养细胞的入侵, 然而, 这些相互矛盾的观察结果可能是由于使用了不同的细胞分离方法<sup>[32]</sup>。Yu 等<sup>[33]</sup> 观察到 PE 患者胎盘中跨膜融合蛋白 1 (Notch homolog 1, Notch1)、HIF-1 $\alpha$ 、内皮素 B 受体 (endothelin receptor-B, ETBR) 的低表达后进行体外小鼠实验, 发现低氧上调 HIF-1 $\alpha$ 、Notch1/ETBR 的表达, 表明低氧诱导的 HIF-1 $\alpha$  通过激活 Notch1/ETBR 信号通路, 从而促进胎盘发育过程中滋养细胞的侵袭和血管生成。相反, Kosovic 等<sup>[34]</sup> 免疫组化发现妊娠合并 PE 胎盘绒毛滋养细胞和 EVT 中 HIF-1 $\alpha$  的表达较正常妊娠胎盘明显增高。Caniggia 等<sup>[32]</sup> 发现, 与正常妊娠相比, PE 胎盘滋养细胞中 HIF-1 $\alpha$  和其下游的转化生长因子  $\beta$ 3 (transforming growth factor- $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 3) 高表达, 并且下调 TGF- $\beta$ 3 的表达可恢复滋养细胞的侵袭能力, 表明 HIF-1 $\alpha$  通过上调 TGF- $\beta$ 3 的表达维持滋养细胞的未成熟表型导致滋养细胞侵袭不良。Zhao 等<sup>[35]</sup> 观察到早发型和晚发型重度 PE 患者胎盘组织中 HIF-1 $\alpha$  和 toll 样受体 4 的表达较对照组明显升高, 随后在体外细胞实验中发现沉默 HIF-1 $\alpha$  可降低 toll 样受体 4 表达, 从而促进人胎盘微血管内皮细胞增殖、侵袭、迁移和血管生成, 但抑制人胎盘微血管内皮细胞凋亡, 表明 PE 发病过程中 HIF-1 $\alpha$  通过调节 toll 样受体 4 的表达促进人胎盘微血管内皮细胞凋亡。



此外,HIF-1 $\alpha$ 参与了人脐静脉内皮细胞的生存迁移能力与人羊膜间充质干细胞的增殖。Li等<sup>[36]</sup>将 miR-376b-5p 模拟物或 miR-376b-5p 抑制剂转染低氧条件下人脐静脉内皮细胞,检测其增殖、迁移和管形成情况,并且将 shRNA 转染到细胞中来抑制 HIF-1 $\alpha$  表达比较各组间的血管生成和相关分子[包括 HIF-1 $\alpha$ 、血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 和 Notch1] 的表达,表明 miR-376b-5p 通过靶向 HIF-1 $\alpha$  介导的 VEGFA/Notch1 信号通路抑制低氧人脐静脉内皮细胞中的血管生成。有学者研究发现 miR-153-3p 下调促进 HIF-1 $\alpha$ /VEGFA/Notch1 级联的激活,促进人脐静脉内皮细胞生存能力、迁移能力和血管形成<sup>[37]</sup>。HIF-1 $\alpha$  是一种调节间充质干细胞增殖、凋亡和耐缺氧的核转录因子。缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  的过表达提高了人羊膜间充质干细胞的增殖活性和抗凋亡能力<sup>[38]</sup>,人羊膜间充质干细胞来源于人废弃胎盘表层的多潜能干细胞,具有良好的血管生成能力。

## 5 展望

HIF-1 $\alpha$  作为一种氧依赖性转录因子,在促进子宫内膜的损伤修复、子宫接受态的建立、蜕膜细胞增殖、滋养细胞分化增殖侵袭、胎盘形成的过程中起重要作用,由此可见 HIF-1 $\alpha$  可作为自然流产、RIF、胚胎停育和重度 PE 等疾病新切入点。HIF-1 $\alpha$  目前是国内外研究的热点,但大都是回顾性研究,且其具体病机制尚不清楚,有待对子宫内膜或血液进行前瞻性研究,为疾病的预防及治疗提供新的理论依据。

## 【参考文献】

- [1] Johnson P, Elsner R, Zenteno-Savín T. Hypoxia-inducible factor 1 proteomics and diving adaptations in ringed seal [J]. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39(2):205-212.
- [2] Wang GS, Yu ZG, Zhen Y, et al. Molecular characterisation, evolution and expression of hypoxia-inducible factor in *Aurelia* sp. 1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e100057.
- [3] Hsu TS, Lai MZ. Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  plays a predominantly negative role in regulatory T cell functions [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(5):911-918.
- [4] Chen XH, Liu JB, He B, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) regulation by hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF1A) starts and peaks during endometrial breakdown, not repair, in a mouse menstrual-like model [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(9):2160-2170.
- [5] Cousins FL, Murray AA, Scanlon JP, et al. Hypoxyprobe<sup>TM</sup> reveals dynamic spatial and temporal changes in hypoxia in a mouse model of endometrial breakdown and repair [J]. *BMC Res Notes*, 2016, 9:30.
- [6] Sadlecki P, Bodnar M, Grabiec M, et al. The role of Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , glucose transporter-1, (GLUT-1) and carbon anhydrase IX in endometrial cancer patients [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:616850.
- [7] Maybin JA, Hirani N, Brown P, et al. The regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia and prostaglandin F2 $\alpha$  during human endometrial repair [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(8):2475-2483.
- [8] Maybin JA, Murray AA, Saunders PTK, et al. Hypoxia and hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  are required for normal endometrial repair during menstruation [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):295.
- [9] Maybin JA, Battersby S, Hirani N, et al. The expression and regulation of adrenomedullin in the human endometrium; a candidate for endometrial repair [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(7):2845-2856.
- [10] Qi QM, Liu XS, Zhang Q, et al. Platelets induce increased estrogen production through NF- $\kappa$ B and TGF- $\beta$ 1 signaling pathways in endometrial stromal cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):1281.
- [11] Greenhill C. Reproductive endocrinology: Hypoxia in endometrial repair [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(3):130.
- [12] Zhao DM, Qu QL, Dai HG, et al. Effects of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  on endometrial receptivity of women with polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):414-421.
- [13] Jeong W, Jung S, Bazer FW, et al. Hypoxia-dependent accumulation of hypoxia-inducible factor-1 alpha induces transient cell cycle arrest in porcine trophoblast cells [J]. *Theriogenology*, 2018, 115:9-15.
- [14] Yu X, Gao C, Dai CF, et al. Endometrial injury increases expression of hypoxia-inducible factor and angiogenesis in the endometrium of women with recurrent implantation failure [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 38(5):761-767.
- [15] Gou JH, Jia J, Feng JT, et al. Stathmin 1 plays a role in endometrial decidualisation by regulating hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor during embryo implantation [J]. *Reprod Fertil Dev*, 2017, 29(8):1530-1537.
- [16] Na KH, Lee HJ, Choi JH, et al. Dynamic alterations in integrin  $\alpha$ 4 expression by hypoxia are involved in trophoblast invasion during early implantation [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(2):685-694.
- [17] Köstlin-Gille N, Dietz S, Schwarz J, et al. HIF-1 $\alpha$ -deficiency in myeloid cells leads to a disturbed accumulation of myeloid derived suppressor cells (MDSC) during pregnancy and to an increased abortion rate in mice [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:161.
- [18] Zuo RJ, Gu XW, Qi QR, et al. Warburg-like glycolysis and lactate shuttle in mouse decidua during early pregnancy [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(35):21280-21291.
- [19] Frolova A, Flessner L, Chi M, et al. Facilitative glucose transporter type 1 is differentially regulated by progesterone and estrogen in murine and human endometrial stromal cells [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(3):1512-1520.
- [20] Ji YQ, Zhang YQ, Li MQ, et al. EPO improves the proliferation and inhibits apoptosis of trophoblast and decidual stromal cells through activating STAT-5 and inactivating p38 signal in human early pregnancy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2011, 4(8):765-774.
- [21] Hiden U, Eyth CP, Majali-Martinez A, et al. Expression of matrix metalloproteinase 12 is highly specific for non-proliferating invasive trophoblasts in the first trimester and temporally regulated by oxygen-dependent mechanisms including HIF-1A [J]. *Histochem Cell Biol*, 2018, 149(1):31-42.

- delivery has a stronger impact than mode of delivery on bifidobacterial colonization in infants; a pilot study [J]. *Perinatol*, 2018, 38(9):1174-1181.
- [28] Coker M, Hoen A, Dade E, et al. Specific class of intrapartum antibiotics relates to maturation of the infant gut microbiota: a prospective cohort study [J]. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2020, 127(2):217-227.
- [29] Azad MB, Konya T, Persaud RR, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of Life: a prospective cohort study [J]. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2016, 123(6):983-993.
- [30] Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, et al. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome [J]. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2019, 18(1):18.
- [31] Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner [J]. *Microbiome*, 2018, 6(1):109.
- [32] Chu DM, Antony KM, Ma J, et al. The early infant gut microbiome varies in association with a maternal high-fat diet [J]. *Genome Medicine*, 2016, 8(1):77.
- [33] Sonnenburg ED, Smits S, Tikhonov M, et al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations [J]. *Nature*, 2016, 529(7585):212-215.
- [34] Chernikova DA, Madan JC, Housman ML, et al. The premature infant gut microbiome during the first 6 weeks of Life differs based on gestational maturity at birth [J]. *Pediatric Research*, 2018, 84(1):71-79.
- [35] Butel MJ, Suau A, Campeotto F, et al. Conditions of bifidobacterial colonization in preterm infants: a prospective analysis [J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2007, 44(5):577-582.
- [36] Willis KA, Purvis JH, Myers ED, et al. Fungi form interkingdom microbial communities in the primordial human gut that develop with gestational age [J]. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33(11):12825-12837.
- (收稿日期:2021-01-06 编辑:吕永胜)
- 
- (上接第 16 页)
- [22] Dubinsky V, Poehlmann TG, Suman P, et al. Role of regulatory and angiogenic cytokines in invasion of trophoblastic cells [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(3):193-199.
- [23] Chakraborty D, Cui W, Rosario GX, et al. HIF-KDM3A-MMP12 regulatory circuit ensures trophoblast plasticity and placental adaptations to hypoxia [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(46):E7212-E7221.
- [24] Zhang Z, Li PY, Wang Y, et al. Hypoxia-induced expression of CXCR4 favors trophoblast cell migration and invasion via the activation of HIF-1 $\alpha$  [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3):1508-1516.
- [25] Fujita D, Tanabe A, Sekijima T, et al. Role of extracellular signal-regulated kinase and AKT cascades in regulating hypoxia-induced angiogenic factors produced by a trophoblast-derived cell line [J]. *J Endocrinol*, 2010, 206(1):131-140.
- [26] Fukushima K, Murata M, Hachisuga M, et al. Hypoxia inducible factor 1 alpha regulates matrigel-induced endovascular differentiation under normoxia in a human extravillous trophoblast cell line [J]. *Placenta*, 2008, 29(4):324-331.
- [27] Wu DC, Chen XJ, Wang L, et al. Hypoxia-induced microRNA-141 regulates trophoblast apoptosis, invasion, and vascularization by blocking CXCL12 $\beta$ /CXCR2/4 signal transduction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116:108836.
- [28] Wang N, Feng YL, Xu JJ, et al. miR-362-3p regulates cell proliferation, migration and invasion of trophoblastic cells under hypoxia through targeting Pax3 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99:462-468.
- [29] Anton L, Dev A, Polyak E, et al. HIF-1 $\alpha$  stabilization increases mir-210 eliciting first trimester extravillous trophoblast mitochondrial dysfunction [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:699.
- [30] Zhao Hui, Narasimhan P, Kalish F, et al. Dysregulation of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (Hif1 $\alpha$ ) expression in the Hmox1-deficient placenta [J]. *Placenta*, 2020, 99:108-116.
- [31] Kenchegowda D, Natale B, Lemus MA, et al. Inactivation of maternal Hif-1 $\alpha$  at mid-pregnancy causes placental defects and deficits in oxygen delivery to the fetal organs under hypoxic stress [J]. *Dev Biol*, 2017, 422(2):171-185.
- [32] Caniggia I, Winter JL. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies--a review [J]. *Placenta*, 2002, 23(suppl A):S47-57.
- [33] Yu N, Wu JL, Xiao J, et al. HIF-1 $\alpha$  regulates angiogenesis via Notch1/STAT3/ETBR pathway in trophoblastic cells [J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(24):3502-3512.
- [34] Kosovic I, Prusac I K, Mestrovic Z, et al. HIF-1 $\alpha$  immunohistochemical expression in decidual cells, villous and extravillous trophoblast in placentas from pregnancies complicated with preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 21:176-178.
- [35] Zhao LN, Ma RX, Zhang L, et al. Inhibition of HIF-1 $\alpha$ -mediated TLR4 activation decreases apoptosis and promotes angiogenesis of placental microvascular endothelial cells during severe pre-eclampsia pathogenesis [J]. *Placenta*, 2019, 83:8-16.
- [36] Li LJ, Huang Q, Zhang N, et al. miR-376b-5p regulates angiogenesis in cerebral ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(1):527-535.
- [37] Li LJ, Wang MY, Mei ZJ, et al. lncRNAs HIF1A-AS2 facilitates the up-regulation of HIF-1 $\alpha$  by sponging to miR-153-3p, whereby promoting angiogenesis in HUVECs in hypoxia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96:165-172.
- [38] Ge LH, Wang YY, Cao Y, et al. MiR-429 improved the hypoxia tolerance of human amniotic cells by targeting HIF-1 $\alpha$  [J]. *Biotechnol Lett*, 2018, 40(11-12):1477-1486.
- (收稿日期:2020-11-03 编辑:杨叶)