

王 攀, 赵永聚. 胎盘血管形成机制及其对动物繁殖性能的影响[J]. 江苏农业学报, 2019, 35(4): 986-995.

doi: 10.3969/j.issn.1000-4440.2019.04.034

## 胎盘血管形成机制及其对动物繁殖性能的影响

王 攀, 赵永聚

(西南大学动物科技学院/重庆市牧草与草食家畜重点实验室/重庆市草食动物资源保护与利用工程技术研究中心, 重庆 400715)

**摘要:** 胎盘是哺乳动物妊娠期间形成的母胎之间用于物质交换的临时性器官。胎盘血液循环是物质交换的载体, 影响着母体正常妊娠和宫内胎儿发育。胎盘血管形成对胎儿的正常生长发育十分重要, 其调控机制非常复杂, 且胎盘血管形成与动物繁殖性能的发挥有关联。本文综述了胎盘血管形成过程、调控机制及其对动物繁殖性能的影响, 为进一步解析动物繁殖性能差异的遗传机制、胎盘血管形成的分子机制提供研究方向。

**关键词:** 胎盘; 血管形成; 信号通路; 繁殖性能

**中图分类号:** S814 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-4440(2019)04-0986-10

## Mechanism of placental angiogenesis and its effect on animal reproductive performance

WANG Pan, ZHAO Yong-ju

(College of Animal Science and Technology, Southwest University/Chongqing Key Laboratory of Forage & Herbivore/Chongqing Engineering Research Center for Herbivores Resource Protection and Utilization, Chongqing 400715, China)

**Abstract:** Placenta is a temporary organ, which plays important role in exchanging substance between the mother and fetus during the pregnancy period in mammals. Placental blood circulation is the carrier of material exchange, which affects successful gestation and fetal development. Placental angiogenesis is very important for the normal growth and development of the fetus, and its regulatory mechanism is very complex. Placental angiogenesis is related to the reproductive performance of animals. This article reviews the process and mechanism of placental angiogenesis and its significance for animal reproductive performance, aiming to provide a research direction for further understanding the genetic mechanism of animal reproductive performance differences and the molecular mechanism of placental angiogenesis.

**Key words:** placenta; angiogenesis; signal pathway; reproductive performance

胎盘是哺乳动物妊娠期间母体和胎儿间联系的一种重要的暂时性器官, 胎儿主要通过胎盘血液循

环系统与母体进行气体交换, 获得营养物质以及排泄代谢废物。胎盘血管发生在妊娠初期, 主要起始于血管床的生长和发育, 而血管床的生长发育包括血小管新生和血管生成 2 个过程。调节胎盘血管形成的因素有很多, 主要包括细胞因子、激素、非编码 RNA 等。它们通过各种信号通路, 如 MAPK、PI3K/Akt、eNOS-NO 等影响血管内皮细胞增殖、迁移、血管腔形成及血管扩张。近年来研究人员发现, 一些非编码 RNA 也可以通过影响血管内皮生长因子(VEGF)的表达调控胎盘血管形成。胎盘血管的正常发育保证了营养物质的供应及气体交换, 满足了

收稿日期: 2018-11-05

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(31772564); 中央高校基本业务费专项(XDJK2017A003); 重庆市社会民生科技创新专项(cstc2016shmszx80064、cstc2017shms-zdyfX0045); 国家重点研发计划课题(2018YFD0502003); 重庆高校创新团队建设计划项目(CXTDC201602004)

**作者简介:** 王 攀(1994-), 男, 重庆开州人, 硕士研究生, 研究方向为动物分子遗传育种。(E-mail) 1179795012@qq.com

**通讯作者:** 赵永聚, (E-mail) zyongju@163.com

胎儿存活及生长发育需求。而血管形成障碍会造成胎盘功能逐渐衰退,引起胎儿宫内生长受限,引发自然流产,早产,母胎死亡等妊娠期疾病。为了提高动物的产仔数,就需要增加胎盘的血管密度或胎盘的大小,而高度血管化的胎盘可以克服子宫容积对多胎的限制。因此,胎盘血管形成过程的顺利进行有利于维持宫内胎儿发育,提高动物的产仔数以及保证仔畜初生质量,从而提高动物的繁殖性能。

## 1 胎盘血管的形成

### 1.1 胎盘血管形成过程

在哺乳动物体内,血管形成主要包括如下过程:①血管基底膜的降解;②内皮祖细胞迁移;③内皮细胞增生;④内皮细胞形成管腔;⑤管腔相互融合成管状结构;⑥血管周细胞构成血管结构;⑦血管基底膜的形成。对人类的研究结果表明,胎盘血管形成包括血小管新生和血管生成2个过程。妊娠初期,血小管新生起始于中胚层的细胞形态变化。由多能间质细胞分化的血液血管干细胞是形成毛细血管的原始细胞,可进一步分化成血管内皮祖细胞和造血前体细胞,细胞相连形成最初的毛细血管管腔及血液<sup>[1-3]</sup>。而血管生成主要指在原有的毛细血管及微动脉和微静脉的基础上以分支型和非分支型的方式生成新的毛细血管的过程,包括出芽、内填、延长3个步骤<sup>[1,3-4]</sup>。

研究人员发现,动物胎盘血管形成过程与人类胎盘相似。Grazul-bilska等<sup>[5]</sup>以绵羊为动物模型,在妊娠18 d时可见子宫内腔管腔上皮细胞由柱状变成立方或鳞片状,皮下的血管丛开始形成,到28 d时,血管丛发育完善,微观上可明显看见绒毛。但也有报道指出绵羊胎盘血小管形成开始于妊娠12~30 d(相当于人类妊娠的22~45 d)<sup>[6]</sup>。基本的血管床形成后,血管的数量就开始增加。在绵羊上的研究发现,随着妊娠的进行,妊娠40~140 d子宫阜血管分布增加,血管直径增加了2~3倍,但是数量增加不明显,而子叶血管数量增加约12倍(主要是由血管分支增加引起的),直径增加了约2倍<sup>[7]</sup>,这直接导致毛细血管面积大幅度的增加。毛细血管的面积在很大程度上决定了胎盘功能,即胎盘血流量的最大限度以及向胎儿输送营养物质的多少<sup>[6]</sup>。在这一复杂过程中,绒毛滋养层细胞、Hofbauer细胞和内皮细胞等分泌的血管形成相关因子发挥了重要的调

控作用<sup>[8]</sup>。

### 1.2 胎盘血管形成调控因子

**1.2.1 VEGF 家族分子及 VEGF 受体** 胎盘血管形成调节因子中研究最多的是 VEGF 及其受体 FLT1 (Fms-related tyrosine kinase 1) 和 KDR (Kinase insert domain receptor), VEGF 能够促进内皮细胞有丝分裂,产生内皮细胞水解酶,刺激血管的渗透作用<sup>[9]</sup>。胎盘生长因子 (Placental growth factor, PGF) 是 VEGF 家族的一个成员,能促进妊娠初期滋养层细胞增殖与分化,诱导内皮细胞增殖、迁移以及抗内皮细胞凋亡<sup>[10]</sup>。研究结果表明, KDR 是内皮细胞 VEGFA 信号传导通路的主要受体,但 KDR 与 VEGFA 的亲和力不及 FLT1<sup>[11]</sup>。FLT1 是 PGF 的特异性受体<sup>[12]</sup>,它们的结合可以使 FLT1 与 VEGFA 分离,从而增加 VEGFA 与 KDR 结合的机率来促进胎盘血管形成<sup>[13]</sup>。猪在妊娠早期 VEGF 与 FLT1 结合发挥作用,这表明 FLT1 也起着重要作用<sup>[14-15]</sup>。研究发现,妊娠早期的绵羊与空怀的绵羊相比,其母体胎盘子宫阜的 PGF、FLT1 和 KDR 的 mRNA 表达上调<sup>[5, 16]</sup>。妊娠后期(妊娠50~140 d) VEGF 的 mRNA 水平在子宫阜和子叶上都呈二次方增长,但子宫阜在130 d 达到峰值,而子叶在90~130 d 达到峰值<sup>[17]</sup>。这些基因表达上调是为了满足子宫内皮下血管床的形成。

**1.2.2 ANGPT1/2 及其受体 TEK** 血管生成素-TIE 系统是一种血管特异性配体/受体系统,参与胎盘血管形成的主要有血管生成素 1/2 (Angiopoietins 1/2, ANGPT1/2) 及其受体 TEK (Tyrosine kinase receptor)。ANGPT1/2 不是促有丝分裂因子,但可以增强内皮细胞活性以及维持血管结构,辅助 VEGF 以促进血管形成<sup>[18-19]</sup>。研究结果表明,当 VEGF 存在时,ANGPT2 可辅助 VEGF 诱导内皮细胞迁移和增殖以促进血管形成;若 VEGF 被抑制,ANGPT2 则会导致内皮细胞死亡和血管衰退<sup>[20-21]</sup>,且这种作用在 VEGF 失去作用时变得更加明显<sup>[18]</sup>。在人类的研究上发现,ANGPT1 与 TEK 蛋白在胎盘边缘表达较中央区域高,而 ANGPT2 在中央区域表达较高<sup>[22]</sup>。绵羊上的研究结果表明,妊娠期间胎盘 ANGPT1/2 的表达量呈逐渐增加的趋势,但其受体 TEK 在妊娠早期逐渐增加,而中后期基本保持不变<sup>[5, 7, 16]</sup>。但猪胎盘 ANGPT1 的表达量呈逐渐增加趋势,而 ANGPT2 和 TEK 的表达量随着妊娠的进行显著降低<sup>[23]</sup>。另外,小鼠胎盘 ANGPT2

基因位点特异性转移导致胎盘质量和胎儿质量增加,这表明 ANGPT2 在胎盘血管形成和血管发育过程中起着重要作用<sup>[24]</sup>。

**1.2.3 FGF2 及 GUCY1B3** 成纤维细胞生长因子 2 (Fibroblast growth factor 2, FGF2) 在妊娠子宫内既可以促进血管形成,也可以促进胚胎发育分化,并且还具有协调这 2 个过程的作用。绵羊上研究发现,胎儿胎盘 FGF2 的 mRNA 表达量在整个妊娠过程中呈逐渐增加的趋势,而母体胎盘子宫阜在中后期的表达逐渐降低<sup>[7,16]</sup>。在人类胎盘上的研究证实上调 FGF2 信号通路有助于血管内皮细胞增殖和血管形成<sup>[25-27]</sup>。FGF2 通过与其受体结合发挥作用,FGFR2 (Fibroblast growth factor receptor 2) 是 FGF2 的高亲和受体,研究发现 FGFR2 在人和动物的胎膜中表达<sup>[28-29]</sup>。然而,抑制 FGFR2 表达将导致滋养层细胞减少,并且会延缓体外滋养层细胞生长<sup>[30]</sup>。此外,还有调节血管功能的内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和可溶性鸟苷环化酶 (Soluble guanylate cyclase, GUCY1B3), GUCY1B3 是迄今为止所知的唯一 NO 受体,具有参与血管收缩、抑制血小板凝集等作用<sup>[16,31]</sup>。

**1.2.4 激素** 雌激素和孕酮是胎盘分泌的 2 种主要妊娠维持激素,它们与受体结合后影响胎盘血管形成。雌激素能增加血管通透性,促进内皮细胞增殖,并且可以舒张血管,从而提高胎盘血流量<sup>[32]</sup>。研究人员发现,进行卵巢切除的绵羊口服生理剂量的雌二醇 (E2) 后,VEGF, PLGF, ANGPT 及 eNOS 表达水平会出现不同程度的上调,同时伴随子宫内膜毛细血管床及微血管面积的增加<sup>[16,33-34]</sup>,从而促进胎盘血管形成及血管扩张。在灵长类动物中,随着雌激素水平的增加,妊娠早期胎盘绒毛滋养细胞 VEGF 表达升高<sup>[35]</sup>,而整个妊娠过程中绒毛滋养细胞和合体滋养细胞 ANGPT1 mRNA 水平呈持续性下降<sup>[36]</sup>。妊娠期间,孕酮 (P) 通过刺激子宫内膜的生长和分化参与胚胎附植,还可以诱导胎儿免疫耐受反应以及维持妊娠<sup>[37]</sup>。研究结果表明,在妊娠过程中,孕酮可以通过降低血管对血管收缩剂的反应性和诱导血管舒张来增强血管的适应性<sup>[38]</sup>。此外,促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 和其受体的高亲和配体可以抑制绒毛外滋养层细胞 VEGF mRNA 表达,这提示促肾上腺皮质激素释放激素受体可能介导血管形成的抑制作用<sup>[39]</sup>。泌乳素、胎盘催乳素、糖

皮质激素和生长激素等一些肽类激素也可以促进胎盘血管形成<sup>[40-41]</sup>。

**1.2.5 非编码 RNA** 非编码 RNA (ncRNA),即不作为蛋白质翻译模板 (mRNA) 的各种 RNA,主要包括长链非编码 RNA (lncRNA),微小 RNA (miRNA) 和环状 RNA (circRNA)。近年来研究发现,ncRNA 是许多生理和病理过程中的重要调节因子,但对于胎盘血管形成的相关研究主要集中于子痫前期各种 ncRNA 表达水平的差异及其对滋养细胞功能的影响上。lncRNA 广泛参与个体的生长发育以及细胞生长、增殖、分化、凋亡等生命活动的调控<sup>[42]</sup>。研究证实,子痫前期胎盘组织中 lncRNA SPRY4-IT1 存在差异表达,并且发现 SPRY4-IT1 可以调节滋养细胞增殖、迁移、凋亡及血管腔形成功能<sup>[43]</sup>。另外, lncRNA uc.187 的表达存在明显上调,且沉默 uc.187 可以促进细胞增殖和侵袭,减少细胞凋亡<sup>[44]</sup>。研究者发现,下调 lncRNA MEG-3 表达后可明显抑制滋养细胞迁移、促进其凋亡<sup>[45]</sup>。过表达 lncRNA MVIH 后,VEGF 及 ANGPT1/2 表达升高,进一步研究发现 MVIH 可以通过 Jun-B 蛋白调节滋养细胞及血管内皮细胞增殖、迁移、侵袭及血管腔形成<sup>[46]</sup>。

Dicer 是 miRNA 生物合成相关的关键分子之一,研究证实妊娠小鼠进行 Dicer 敲除后,小鼠胎盘血管形成严重受损,甚至出现胚胎死亡<sup>[47]</sup>。也有研究者发现,在不同妊娠时期的原代滋养层细胞中,许多 miRNA 的表达水平存在显著差异<sup>[48]</sup>,这些研究结果提示 miRNA 在胎盘血管形成过程中起重要调控作用,并且在胚胎发育的不同时期发挥不同的功能。研究者发现,miR-16 可以通过下调 VEGF 的表达,从而降低滋养层细胞迁移和内皮细胞形成血管腔的能力<sup>[49]</sup>。同样,miR-29b 也可以抑制 VEGF 的表达来抑制滋养层细胞侵袭和血管形成<sup>[50]</sup>。另外,研究证实 Flt1 和 sFlt1 是 miR-10 的直接靶点,抑制 miR-10 的表达后,FLT1 和 sFLT1 的表达量均增高并与 VEGF 结合,这就降低了 KDR 与 VEGF 的结合率,从而抑制血管形成<sup>[51]</sup>。circRNA 广泛存在于生物细胞中,具有稳定的环状结构和高度组织特异性。circRNA 主要通过 miRNA 的海绵作用,竞争性抑制 mRNA 剪接以及通过吸附蛋白质因子影响蛋白质功能从而调节基因表达<sup>[52-54]</sup>。研究者发现,miRNA-17 在人类子痫前期胎盘组织中高度表达,并且可以通过影响靶基因 VEGFA 等调控血管形成<sup>[55]</sup>。另外,



许多 circRNA 都存在 miRNA-17 结合位点,这表明这些 circRNA 可以通过 miRNA-17 间接调控血管形

成<sup>[56]</sup>。因此,多种血管形成相关调控因子参与胎盘血管的形成(表 1)。

表 1 胎盘血管形成相关调控因子

Table 1 Regulatory factors related to placental angiogenesis

胎盘血管形成调控因子	作用及功能	参考文献
VEGF	促进内皮细胞有丝分裂,刺激血管的渗透作用	[9]
PGF	诱导滋养细胞增殖、分化、迁移,抗内皮细胞凋亡	[10]
KDR	VEGF 信号通路主要受体,与 VEGF 结合促进血管形成	[11]、[13]
FLT1	PGF 的特异性受体,与 VEGF 结合后降低 KDR 与 VEGF 结合的机率	[12]、[13]
ANGPT1/2	增强内皮细胞活性及维持血管结构,辅助 VEGF 参与血管形成	[18]、[19]
TEK	ANGPT1/2 的特异性受体	[5]
FGF2	促进内皮细胞增殖及血管形成,参与胚胎发育分化	[25]、[26]、[27]
FGFR2	FGF2 的特异性受体,促进滋养细胞生长	[30]
GUCY1B3	NO 的受体,参与血管收缩,抑制血小板凝集	[16]、[31]
E2	促进内皮细胞增殖,增加血管通透性,并且可以上调 VEGF,PLGF,ANGPT 及 eNOS 表达水平	[16]、[32]、[34]
P	增加血管适应性,参与胚胎附植,诱导胎儿免疫耐受及维持妊娠	[37]、[38]
CRH	通过抑制绒毛外滋养层细胞 VEGF 的表达抑制血管形成	[39]
lncRNA SPRY4-IT1	调节滋养细胞增殖、迁移、凋亡及血管腔形成	[43]
lncRNA uc.187	抑制细胞增殖和侵袭,促进细胞凋亡	[44]
lncRNA MEG-3	促进滋养细胞迁移、抑制其凋亡	[45]
lncRNA MVIH	通过 Jun-B 蛋白调节滋养细胞及血管内皮细胞增殖、迁移、侵袭及血管腔形成	[46]
miR-16	通过下调 VEGF 影响滋养细胞迁移和内皮细胞形成血管腔的能力	[49]
miR-29b	通过抑制 VEGF 的表达抑制滋养层细胞侵袭和血管形成	[50]
miR-10	通过下调 FLT1 和 sFLT1 的表达量,进而促进 VEGF 与 KDR 结合来促进血管形成	[51]
miR-17	通过调节靶基因 VEGFA 的作用影响血管形成,并且许多 circRNA 可以与其结合调控血管形成	[55]、[56]

### 1.3 调控胎盘血管形成的关键信号通路

1.3.1 MAPK 信号传导通路 促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)是一类广泛存在于哺乳动物细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是 MAPK 信号通路的枢纽。MAPK 通路主要包括细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)通路、C-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路和 p38MAPK(MAPK 家族中的重要成员)通路。这些通路的主要酶被细胞外的分子信号激活,参与上下游信号传导,从而将刺激信号传导至细胞内,引起细胞发生增殖、分化、转化及凋亡等生物学效应<sup>[57]</sup>。p38MAPK 是介导细胞反应的重要信号系统,目前共发现 4 种亚型,p38a/MAPK14、p38b/MAPK11、p38c/MAPK12 和 p38d/MAPK13<sup>[58]</sup>。研究发现,p38a 基因缺失后会引引起滋养层细胞减少及滋养层膜缺失,从而导致胚胎致死<sup>[59]</sup>。如果将 p38a

基因特异性植入 p38a 基因缺失小鼠后,该突变体小鼠又恢复正常胎盘的血管形成功能<sup>[60]</sup>。这表明 p38a 对于胎盘血管形成具有不可或缺的作用。

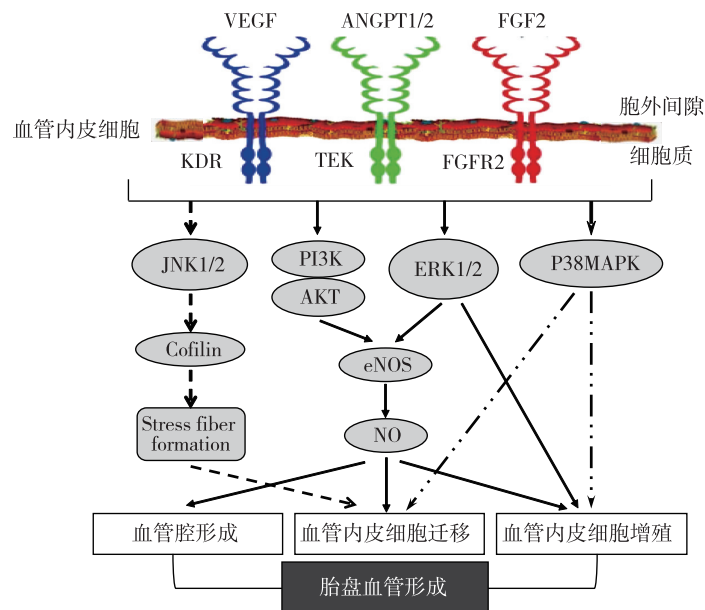
体外的研究结果表明,MAPK 促进胎盘血管内皮细胞增殖、迁移和血管腔形成主要受 VEGF 和 FGF2 的影响<sup>[25-27, 61-62]</sup>,但 ANGPT1/2 也可通过 ERK1/2 激活 eNOS 促进内皮细胞增殖和血管形成(图 1)<sup>[63]</sup>。研究结果证实,抑制 P38MAPK 基因的表达将阻断 FGF2 刺激细胞增殖和迁移,但不影响 VEGF 刺激细胞增殖和迁移<sup>[27, 64]</sup>。抑制 ERK1/2 通路则会减弱 FGF2 刺激细胞增殖的作用,而 VEGF 刺激细胞增殖和 VEGF 及 FGF2 刺激细胞迁移的作用被完全阻断<sup>[25, 27, 61, 64-65]</sup>。抑制 JNK1/2 通路则会阻断 VEGF 刺激细胞迁移作用<sup>[64]</sup>。但是,在胎盘血管内皮细胞中,只有 FGF2 可持续激活 ERK1/2 和

激活蛋白-1 (AP-1) 依赖的转录来刺激 *eNOS* mRNA 和蛋白的表达<sup>[26, 66]</sup>。

1.3.2 PI3K/Akt 信号传导通路 磷酸酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 是一种信号传导酶, 能被酪氨酸激酶受体、G 蛋白偶联受体/细胞因子受体所激活, 从而促进细胞的增殖、分化和细胞骨架形成等<sup>[67-68]</sup>。蛋白激酶 B (PKB, 别名 *Akt*) 是 PI3K 下游的一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 有 *Akt1* (PKBa), *Akt2* (PKBb), *Akt3* (PKBg) 3 个异构体。体内研究表明激活 PI3K/Akt1 通路 (图 1) 需要 VEGF, FGF2 或 ANGPT1/2 的刺激, 从而使 *eNOS* 活化及 NO 的产生<sup>[26, 62, 69]</sup>; 体外血管形成 (包括细胞增殖、迁移及血管腔形成) 也是通过此途径发挥作用<sup>[27, 64]</sup>。抑制 PI3K 基因会引起 NO 的产生量减少, 而 VEGFA 介导细胞增殖和迁移作用则被完全阻止<sup>[27]</sup>。研究结果表明, *Akt1* 基因表达缺失小鼠胎盘新生血管明显减少, 导致胎盘功能不足, 从而引起胎儿生长损伤及

出生高死亡率, 这与 *Akt1* 及 *eNOS* 磷酸化水平降低显著相关<sup>[70-71]</sup>。这些结果表明 *Akt1* 和 *eNOS*-NO 信号通路在胎盘血管形成过程中发挥重要的作用。

1.3.3 *eNOS*-NO 信号通路 具有血管舒张作用的 NO 产生于 NOS 家族 L-精氨酸转变为 L-瓜氨酸的过程中, NOS 家族成员包括 *eNOS*, 诱导型一氧化氮合酶 (*iNOS*) 和神经型一氧化氮合酶 (*nNOS*)<sup>[72]</sup>。*eNOS* 缺乏的动物整个血管树呈现发育缺陷, 这主要与血管成熟的减慢和血管受损有关<sup>[73-74]</sup>。另外, 体内及体外研究结果均表明 *eNOS* 源性的 NO 对于 VEGF 和 FGF2 刺激血管形成都具有重要作用 (图 1)<sup>[64]</sup>。在 *eNOS* 基因表达缺失的小鼠中发现, 妊娠过程中子宫胎盘的重塑受损和血管适应妊娠功能失调<sup>[75-76]</sup>, 从而降低了子宫与胎盘间血流量, 也减少了胎盘血管形成数量<sup>[75, 77]</sup>。这些研究结果表明 *eNOS* 对血管扩张和血管形成都是至关重要的。



→: VEGF, ANGPT1/2 及 FGF2 均能通过此途径发挥调控作用; ----: 仅表示 VEGF 的调控途径; ····: 仅表示 FGF2 的调控途径。

图 1 VEGF、ANGPT1/2 及 FGF2 调控胎盘血管形成的信号通路

Fig.1 The signaling pathways of VEGF, ANGPT1/2, FGF2-induced placental angiogenesis

## 2 胎盘血管形成对动物繁殖性能的影响

### 2.1 胎盘血管分布对胎儿发育的影响

关于评价胎盘血管分布的参数主要有: ①血管直径; ②血管周长; ③切片单位面积血管数<sup>[78]</sup>; ④胎

儿占有的毛细血管体积<sup>[79]</sup>; ⑤CAD (CAD = 毛细血管总面积/单位组织区域面积); ⑥CND (CND = 毛细血管总数/单位组织区域面积); ⑦CSD (CSD = 毛细血管总周长/单位组织区域面积); ⑧APC (APC = 毛细血管总面积/毛细血管根数)<sup>[5, 7]</sup>。在绵羊妊娠早期, CAD、CSD、APC 逐渐增加<sup>[5]</sup>, 这表明胎盘血管在

妊娠过程中逐渐形成。梅山猪在妊娠过程中通过增加母胎界面上皮双分子层(两侧分布着大量微血管)的厚度来扩大胎盘的交换面积,这说明胎儿质量的增加是血管增多所致<sup>[80]</sup>。胎盘血管形成主要发生在妊娠早期,而在后期也可通过相应的途径来满足胎儿的发育需求。如猪在妊娠后期(约 90 d)母胎间绒毛处血管内皮细胞发生重塑,形成大量新生的小血管<sup>[81]</sup>。另外,还可以通过缩小母体血管与胎儿血管间的距离来促进营养物质的交换<sup>[81-82]</sup>。

胎盘血管发育不良会影响母体向胎儿的营养物质转运,进而导致胎儿宫内生长受限(FGR)。近年来,FGR 在哺乳动物中很普遍,如猪、羊,FGR 会导致仔畜的高发病率和高死亡率<sup>[83-85]</sup>,还会影响断奶后仔畜体质量的增长率<sup>[86]</sup>。研究发现,FGR 组的绵羊子叶 *CAD*、*CSD* 及 *APC* 均低于正常组,这不利于胎儿的营养物质交换及代谢废物排泄<sup>[85]</sup>,另外胎儿日增质量妊娠 100 d 开始减少,而胎盘质量增长在妊娠 70 d 就开始减少<sup>[87]</sup>。胡淑君等<sup>[88]</sup>通过血管铸型研究也发现胎儿初生质量与血管网面积呈高度相关。

## 2.2 胎盘血管形成因子对胎儿发育的影响

血管变化的直接调节者是血管形成相关因子,许多 ncRNA 也可以通过 VEGF 间接影响胎盘血管形成。研究者发现,双胎的绵羊子叶部位 *VEGF* 及其受体 *FLT1* 和 *KDR*、*FGF2* 受体表达均显著高于单胎和 triple,而在子宫阜的表达量没有差异,但是胎盘突(子宫阜和子叶合称胎盘突) *VEGF* 的表达量随着胎儿数量增加而增加,*FGF2* 的表达量随着胎儿数量增加而减少,而 *VEGF* 及 *FGF2* 受体基因 mRNA 表达变化不明显<sup>[78,89]</sup>。这种研究结果可能与双胎和 triple 的平均胎儿质量没有差异有关,双胎和 triple 胎儿均质量一样,需要的血液量也相似,导致血管舒张程度也相似,故其表达量无差异<sup>[90]</sup>。

Grazul-bilska 等<sup>[91-92]</sup>比较了自然交配(NAT)、胚胎移植(ET)、体外受精(IVF)、体外激活(IVA)等 4 组绵羊的胎盘早期发育,研究发现 NAT 组子宫阜和胎膜部位的血管密度以及一些血管形成相关基因(如 *VEGF*、*PGF*、*ANGPT1*、*TEK*)的表达量比其他 3 组高。此外,FGR 的绵羊子叶 *ANGPT2* 的表达量与正常组相比有明显差异,这说明 *ANGPT2* 在胎儿胎盘血管形成过程中发挥重要的调控作用<sup>[85,93]</sup>。在猪的妊娠过程中,胎儿损失通常发生在胚胎附植期

和妊娠中期,研究发现心跳停止的胎儿子宫内膜上血管数量明显减少,且 *VEGF* 及其受体 *FLT1*、*KDR* 的表达量均显著降低<sup>[94-95]</sup>。但 *FGF2* 及其受体 *FGFR2* 的表达量升高,这可能是 *VEGF* 家族基因表达降低时胎儿存活的一种补救措施<sup>[96]</sup>。由此可以看出胎盘血管形成相关因子与妊娠胎儿数量和质量有一定关系,并且影响胎儿的生长发育。

## 2.3 胎盘血管形成对动物产仔数的影响

研究结果表明,动物的产仔数与胎盘效率(即初生质量/胎盘质量)呈正相关,而胎盘效率又与胎儿营养物质的供应有关<sup>[97]</sup>,这就需要增加胎盘的血管密度或胎盘的大小。研究结果表明,胎盘高度血管化可以提高动物的胎盘效率,还可以在在一定程度上克服子宫容积对多胎的限制<sup>[83,98]</sup>。因此,增加胎盘的血管密度有利于提高动物的产仔数。在猪和羊上的研究结果证实,胎盘性状和子叶性状是筛选产仔数的重要指标<sup>[79,99]</sup>。在猪上研究发现,胎盘效率高的胎盘大小较效率低的小,但小胎盘却分布着更多的血管,从而使母胎血液交换的面积增大以满足胎儿营养供应<sup>[99]</sup>。另外,山羊单胎子叶数量是双胎的 2 倍,但双胎子叶质量和表面积是单胎的 2 倍<sup>[100]</sup>。胎盘子叶的表面积增大,会造成血管化程度增加,从而满足更多的羔羊发育<sup>[6,101]</sup>。

胎盘血管数量也会随着子宫内胎儿数量的增加而增加<sup>[102]</sup>。子宫内胎儿数量的增加会导致胎儿总质量和胎盘总质量增加,但平均胎儿质量和平均胎盘质量均显著下降<sup>[79,87]</sup>。研究发现,多胎中每个胎儿占有的毛细血管体积随着胎儿数量增加而减少(子宫阜和子叶情况相似),这是因为胎儿的数量并不会影响子宫阜和子叶的毛细血管密度<sup>[79]</sup>。因此,胎盘血管形成通过胎盘效率间接影响宫内胎儿数量和动物产仔数。

## 3 结 语

胎盘血液循环是胎儿和母体之间进行物质交换的载体,早期胎盘血管形成正常与否会影响动物繁殖性能的发挥和后代的正常发育。胎盘血管形成主要发生在妊娠早期(如绵羊妊娠 12~16 d)<sup>[5]</sup>,受多种因素调控,如激素、ncRNA、细胞因子等,细胞因子(*VEGF*、*ANGPT1/2* 及 *FGF2*)可通过 *MAPK*、*PI3K/Akt*、*eNOS-NO* 等调控通路发挥作用。但妊娠后期为了满足胎儿的发育,也可以通过血管重塑生成大

量小血管和缩小母体血管与胎儿血管间的距离来增加营养物质交换<sup>[81-82]</sup>。研究发现,胎盘血管形成异常会引起 FGR,进而导致仔猪低增长率、高发病率以及高死亡率<sup>[83-86]</sup>。此外,血管分布也会影响母体与胎儿胎盘的交换效率,并且和胎儿数量有一定联系<sup>[79,89]</sup>。诸多研究结果表明,妊娠后期 ANGPT2 可能是维持胎盘血管异常时胎儿存活的重要调控因子<sup>[24,85,93]</sup>。也有研究结果提示孤雌生殖的猪胎膜 *FLT1* 差异甲基化区呈现高甲基化水平,这可能导致孤雌生殖胎盘发育缺陷<sup>[103]</sup>。但这些研究结果并不能充分阐明胎盘血管调控因子是如何调控血管形成的,特别是 ncRNA 的作用机制。

### 参考文献:

- [1] DEMIR R, SEVAL Y, HUPPERTZ B. Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta [J]. *Acta Histochemical*, 2007, 109(4): 257-265.
- [2] RIBATTI D, VACCA A, NICO B, et al. Cross-talk between hematopoiesis and angiogenesis signaling pathways [J]. *Current Molecular Medicine*, 2002, 2(6): 537-543.
- [3] BURTON G, CHARNOCK-JONES D, JAUNIAUX E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta [J]. *Reproduction*, 2009, 138(6): 895-902.
- [4] CHARNOCK-JONES D S, KAUFMANN P, MAYHEW T M. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis I molecular regulation [J]. *Placenta*, 2004, 25(2): 103-113.
- [5] GRAZUL-BILSKA A, BOROWICZ P, JOHNSON M, et al. Placental development during early pregnancy in sheep: vascular growth and expression of angiogenic factors in maternal placenta [J]. *Reproduction*, 2010, 140(1): 165-174.
- [6] REYNOLDS L, BOROWICZ P, CATON J, et al. Uteroplacental vascular development and placental function: an update [J]. *International Journal of Developmental Biology*, 2010, 54(2/3): 355-365.
- [7] BOROWICZ P P, ARNOLD D R, JOHNSON M L, et al. Placental growth throughout the last two thirds of pregnancy in sheep: vascular development and angiogenic factor expression [J]. *Biology of Reproduction*, 2007, 76(2): 259-267.
- [8] GIRLING J, ROGERS P. Regulation of endometrial vascular remodeling: role of the vascular endothelial growth factor family and the angiopoietin-TIE signaling system [J]. *Reproduction*, 2009, 138(6): 883-893.
- [9] FERRARA N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress [J]. *Endocrine Reviews*, 2004, 25(4): 581-611.
- [10] VRACHNIS N, KALAMPOKAS E, SIFAKIS S, et al. Placental growth factor (PlGF): a key to optimizing fetal growth [J]. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2013, 26(10): 995-1002.
- [11] CÉBE-SUAREZ S, ZEHNDER-FJÄLLMAN A, BALLMER-HOFER K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships [J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2006, 63(5): 601-615.
- [12] ROSKOSKI R. VEGF receptor protein-tyrosine kinases: structure and regulation [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2008, 375(3): 287-291.
- [13] RIBATTI D. The discovery of the placental growth factor and its role in angiogenesis: a historical review [J]. *Angiogenesis*, 2008, 11(3): 215-221.
- [14] KACZMAREK M M, KIEWISZ J, SCHAMS D, et al. Expression of VEGF-receptor system in conceptus during peri-implantation period and endometrial and luteal expression of soluble VEGFR-1 in the pig [J]. *Theriogenology*, 2009, 71(8): 1298-1306.
- [15] SANCHIS E, CRISTOFOLINI A, MERKIS C. Porcine placental immunoexpression of vascular endothelial growth factor, placenta growth factor, flt-1 and flk-1 [J]. *Biotechnic & Histochemistry*, 2015, 90(7): 486-494.
- [16] GRAZUL-BILSKA A, JOHNSON M, BOROWICZ P, et al. Placental development during early pregnancy in sheep: cell proliferation, global methylation, and angiogenesis in the fetal placenta [J]. *Reproduction*, 2011, 141(4): 529-540.
- [17] BURTON G J, FOWDEN A L. Review: the placenta and developmental programming: balancing fetal nutrient demands with maternal resource allocation [J]. *Placenta*, 2012, 33 (suppl): 23-27.
- [18] FEARNLEY G W, SMITH G A, ODELL A F, et al. Vascular endothelial growth factor A-stimulated signaling from endosomes in primary endothelial cells [J]. *Methods Enzymol*, 2014, 535(1): 265-292.
- [19] WANG Q, LASH G E. Angiopoietin 2 in placentation and tumor biology: the yin and yang of vascular biology [J]. *Placenta*, 2017, 56: 73-78.
- [20] YOUNG KOH G, AUGUSTIN H G, THURSTON G, et al. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-tie system [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009, 10(3): 165-177.
- [21] GALE N W, THURSTON G, HACKETT S F, et al. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by angiopoietin-1 [J]. *Developmental Cell*, 2002, 3(3): 411-423.
- [22] DE A, MAULIK D, LANKACHANDRA K, et al. Fetoplacental regional variations in the expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and Tie2 in normal-term and near-term pregnancies [J]. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 29(21): 3421-3428.
- [23] FIORIMANTI M R, RABAGLINO M B, CRISTOFOLINI A L, et al. Immunohistochemical determination of ang-1, ang-2 and tie-2



- in placentas of sows at 30, 60 and 114 days of gestation and validation through a bioinformatic approach [J]. *Animal Reproduction Science*, 2018, 195: 242-250.
- [24] KATZ A B, KESWANI S G, HABLI M, et al. Placental gene transfer: transgene screening in mice for trophic effects on the placenta [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009, 201(5): 499.
- [25] FENG L, LIAO W, LUO Q, et al. Caveolin-1 orchestrates fibroblast growth factor 2 signaling control of angiogenesis in placental artery endothelial cell caveolae [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2012, 227(6): 2480-2491.
- [26] MATA-GREENWOOD E, LIAO W, ZHENG J, et al. Differential activation of multiple signaling pathways dictates *eNOS* upregulation by FGF2 but not VEGF in placental artery endothelial cells [J]. *Placenta*, 2008, 29(8): 708-717.
- [27] ZHENG J, WEN Y, SONG Y, et al. Activation of multiple signaling pathways is critical for fibroblast growth factor2- and vascular endothelial growth factor-stimulated ovine fetoplacental endothelial cell proliferation [J]. *Biology of Reproduction*, 2008, 78(1): 143-150.
- [28] KUNATH T, YAMANAKA Y, DETMAR J, et al. Developmental differences in the expression of FGF receptors between human and mouse embryos [J]. *Placenta*, 2014, 35(12): 1079-1088.
- [29] PFARRER C, WEISE S, BERISHA B, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-1, FGF2, FGF7 and FGF receptors are uniformly expressed in trophoblast giant cells during restricted trophoblast invasion in cows [J]. *Placenta*, 2006, 27(6): 758-770.
- [30] OZAWA M, YANG Q, EALY A. The expression of fibroblast growth factor receptors during early bovine conceptus development and pharmacological analysis of their actions on trophoblast growth *in vitro* [J]. *Reproduction*, 2013, 145(2): 191-201.
- [31] AMPEY B, MORSCHAUSER T, LAMPE P, et al. Gap junction regulation of vascular tone: implications of modulatory intercellular communication during gestation [M]. New York: Springer, 2014.
- [32] ALBRECHT E, PEPE G. Estrogen regulation of placental angiogenesis and fetal ovarian development during primate pregnancy [J]. *International Journal of Developmental Biology*, 2010, 54(2/3): 397-407.
- [33] REYNOLDS L, KIRSCH J, KRAFT K, et al. Time-course of the uterine response to estradiol-17 beta in ovariectomized ewes: expression of angiogenic factors [J]. *Biology of Reproduction*, 1998, 59(3): 613-620.
- [34] JOHNSON M L, GRAZUL-BILSKA A T, REDMER D A, et al. Effects of estradiol-17 $\beta$  on expression of mRNA for seven angiogenic factors and their receptors in the endometrium of ovariectomized (OVX) ewes [J]. *Endocrine*, 2006, 30(3): 333-342.
- [35] BONAGURA T W, PEPE G J, ENDERS A C, et al. Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(10): 5078-5087.
- [36] BABISCHKIN J S, SURESCH D L, PEPE G J, et al. Differential expression of placental villous angiopoietin-1 and -2 during early, mid, and late baboon pregnancy [J]. *Placenta*, 2007, 28: 212-218.
- [37] SZEKERESBARTHO J, VARGA P, KINSKY R, et al. Progesterone-mediated immunosuppression and the maintenance of pregnancy [J]. *Research in Immunology*, 1990, 141(2): 175-181.
- [38] LIAO Q, BUHIMSCHI I, SAADE G, et al. Regulation of vascular adaptation during pregnancy and post-partum: effects of nitric oxide inhibition and steroid hormones [J]. *Human Reproduction*, 1996, 11(12): 2777-2784.
- [39] WAKAHASHI S, NAKABAYASHI K, MARUO N, et al. Effects of corticotropin-releasing hormone and stresscopin on vascular endothelial growth factor mRNA expression in cultured early human extravillous trophoblasts [J]. *Endocrine*, 2008, 33(2): 144-151.
- [40] CLAPP C, THEBAULT S, JEZORSKI M, et al. Peptide hormone regulation of angiogenesis [J]. *Physiological Reviews*, 2009, 89(4): 1177-1215.
- [41] OZMEN A, UNEK G, KORGUN E T. Effect of glucocorticoids on mechanisms of placental angiogenesis [J]. *Placenta*, 2017, 52: 41-48.
- [42] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629-641.
- [43] ZOU Y, JIANG Z, YU X, et al. Upregulation of long noncoding RNA SPRY4-IT1 modulates proliferation, migration, apoptosis, and network formation in trophoblast cells HTR-8SV/neo [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(11): 79598.
- [44] CAO C, LI J, LI J, et al. Long non-coding RNA Ucn.187 is upregulated in preeclampsia and modulates proliferation, apoptosis, and invasion of HTR-8/SVneo trophoblast cells [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2017, 118(6): 1462-1470.
- [45] ZHANG Y, ZOU Y, WANG W, et al. Down-regulated long non-coding RNA MEG3 and its effect on promoting apoptosis and suppressing migration of trophoblast cells [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2015, 116(4): 542-550.
- [46] ZOU Y, LI Q, XU Y, et al. Promotion of trophoblast invasion by lncRNA MVIH through inducing Jun-B [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2018, 22(2): 1214-1223.
- [47] FORBES K, FARROKHNI F, APLIN J D, et al. Dicer-dependent miRNAs provide an endogenous restraint on cytotrophoblast proliferation [J]. *Placenta*, 2012, 33(7): 581-585.
- [48] MORALES-PRIETO D M, CHAIWANGYEN W, OSPINA-PRIETO S, et al. MicroRNA expression profiles of trophoblastic cells [J]. *Placenta*, 2012, 33(9): 725-734.
- [49] WANG Y, FAN H, ZHAO G, et al. miR-16 inhibits the proliferation and angiogenesis-regulating potential of mesenchymal stem cells in severe pre-eclampsia [J]. *FEBS Journal*, 2012, 279(24): 4510-4524.
- [50] LI P, GUO W, DU L, et al. MicroRNA-29b contributes to pre-ec-



- lampsia through its effects on apoptosis, invasion and angiogenesis of trophoblast cells [J]. *Clinical Science*, 2013, 124 (1/2): 27-40.
- [51] HASSEL D, CHENG P, WHITE M, et al. MicroRNA-10 regulates the angiogenic behavior of zebrafish and human endothelial cells by promoting vascular endothelial growth factor signaling [J]. *Circulation Research*, 2012, 111(11): 1421.
- [52] MEMCZAK S, JENS M, ELEFSINIOTI A, et al. Circular RNAs are a large class of animal RNAs with regulatory potency [J]. *Nature*, 2013, 495(7441): 333-338.
- [53] ZHANG Y, ZHANG X, CHEN T, et al. Circular intronic long noncoding RNAs [J]. *Molecular Cell*, 2013, 51(6): 792-806.
- [54] CHEN L. The biogenesis and emerging roles of circular RNAs [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2016, 17(4): 205-211.
- [55] WANG W, FENG L, ZHANG H, et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated MicroRNA (i.e., miR-17, -20a, and -20b) that target Ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(6): 1051-1059.
- [56] QIAN Y, LU Y, RUI C, et al. Potential significance of circular RNA in human placental tissue for patients with preeclampsia [J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2016, 39(4): 1380-1390.
- [57] CHENG C, QIN Y, SHAO X, et al. Induction of TNF- $\alpha$  by LPS in schwann cell is regulated by MAPK activation signals [J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2007, 27(7): 909-921.
- [58] CARGNELLO M, ROUX P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2011, 75(1): 50-83.
- [59] ADAMS R H, PORRAS A, ALONSO G, et al. Essential role of p38 $\alpha$  MAP kinase in placental but not embryonic cardiovascular development [J]. *Molecular Cell*, 2000, 6(1): 109-116.
- [60] IKAWA M, NAKASHIMA H, OKABE M, et al. Complementation of placental defects and embryonic lethality by trophoblast-specific lentiviral gene transfer [J]. *Nature Biotechnology*, 2007, 25(2): 233-237.
- [61] FENG L, ZHANG H, WANG W, et al. Compartmentalizing proximal FGFR1 signaling in ovine placental artery endothelial cell caveolae [J]. *Biology of Reproduction*, 2012, 87(2): 40.
- [62] LIM W, BAE H, BAZER F W, et al. Fibroblast growth factor 2 induces proliferation and distribution of G2/M phase of bovine endometrial cells involving activation of PI3K/AKT and MAPK cell signaling and prevention of effects of ER stress [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2018, 233(4): 3295-3305.
- [63] URANO T, ITO Y, AKAO M, et al. Angiopoietin-related growth factor enhances blood flow via activation of the ERK1/2-eNOS-NO pathway in a mouse hind-limb ischemia model [J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2008, 28(5): 827-834.
- [64] LIAO W, FENG L, ZHENG J, et al. Deciphering mechanisms controlling placental artery endothelial cell migration stimulated by vascular endothelial growth factor [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7): 3432-3444.
- [65] LIAO W, FENG L, ZHANG H, et al. Compartmentalizing VEGF-induced ERK2/1 signaling in placental artery endothelial cell caveolae; a paradoxical role of caveolin-1 in placental angiogenesis in vitro [J]. *Molecular Endocrinology*, 2009, 23(9): 1428-1444.
- [66] MATA-GREENWOOD E, LIAO W, WANG W, et al. Activation of AP-1 transcription factors differentiates FGF2 and vascular endothelial growth factor regulation of endothelial nitric-oxide synthase expression in placental artery endothelial cells [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(23): 17348-17358.
- [67] FRUMAN D A, CHIU H, HOPKINS B D, et al. The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [68] SPANGLE J M, ROBERTS T M, ZHAO J J. The emerging role of PI3K/AKT-mediated epigenetic regulation in cancer [J]. *BBA - Reviews on Cancer*, 2017, 1868(1): 123-131.
- [69] CHEN J, LAWRENCE M, CUNNINGHAM G, et al. HSP90 and akt modulate ang-1-induced angiogenesis via NO in coronary artery endothelium [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2004, 96(2): 612-620.
- [70] LEE M Y, LUCIANO A K, ACKAH E, et al. Endothelial Akt1 mediates angiogenesis by phosphorylating multiple angiogenic substrates [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(35): 12865-12870.
- [71] YANG Z, TSCHOPP O, HEMMINGS-MIESZCZAK M, et al. Protein kinase B  $\alpha$ /Akt1 regulates placental development and fetal growth [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, 278(34): 32124-32131.
- [72] SEARLES C. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression [J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2006, 291(5): 803-816.
- [73] HAN R N N, STEWART D J. Defective lung vascular development in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice [J]. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2006, 16(1): 29-34.
- [74] TSUTSUI M, SHIMOKAWA H, OTSUJI Y, et al. Nitric oxide synthases and cardiovascular diseases insights from genetically modified mice [J]. *Circulation Journal*, 2009, 73(6): 986-993.
- [75] KULANDAVELU S, WHITELEY K, BAINBRIDGE S, et al. Endothelial NO synthase augments fetoplacental blood flow, placental vascularization, and fetal growth in mice [J]. *Hypertension*, 2013, 61(1): 259.
- [76] OLIVIER W H, ESSERS Y P G, FAZZI G, et al. Uterine artery remodeling and reproductive performance are impaired in endothelial nitric oxide synthase-deficient mice [J]. *Biology of Reproduction*, 2005, 72(5): 1161-1168.
- [77] KULANDAVELU S, WHITELEY K, QU D, et al. Endothelial nitric oxide synthase deficiency reduces uterine blood flow, spiral artery elongation, and placental oxygenation in pregnant mice [J]. *Hypertension*, 2012, 60(1): 231-238.

- [78] 张兆旺. 牦牛胎儿胎盘解剖和组织学研究[J]. 中国草食动物科学, 1999(6): 10-12.
- [79] VONNAHME K A, EVONIUK J, JOHNSON M L, et al. Placental vascularity and growth factor expression in singleton, twin, and triplet pregnancies in the sheep [J]. *Endocrine*, 2008, 33(1): 53-61.
- [80] HONG L, HOU C, LI X, et al. Expression of heparanase is associated with breed-specific morphological characters of placental folded bilayer between Yorkshire and meishan pigs [J]. *Biology of Reproduction*, 2014, 90(3): 56.
- [81] CRISTOFOLINI A, FIORIMANTI M, CAMPOS M, et al. Morphometric study of the porcine placental vascularization [J]. *Reproduction in Domestic Animals*, 2018, 53(1): 217-225.
- [82] ROBERTS R, GREEN J, SCHULZ L. The evolution of the placenta [J]. *Reproduction*, 2016, 152(5): 179-189.
- [83] VALLET J, MCNEEL A, JOHNSON G, et al. Triennial Reproduction Symposium: limitations in uterine and conceptus physiology that lead to fetal losses [J]. *Journal of Animal Science*, 2013, 91(7): 3030-3040.
- [84] CHEN F, WANG T, FENG C, et al. Proteome differences in placenta and endometrium between normal and intrauterine growth restricted pig fetuses [J]. *PLoS ONE*, 2015, 10(11): e0142396.
- [85] CARR D J, DAVID A L, AITKEN R P, et al. Placental vascularity and markers of angiogenesis in relation to prenatal growth status in overnourished adolescent ewes [J]. *Placenta*, 2016, 46: 79-86.
- [86] TILLEY R E, MCNEIL C J, ASHWORTH C J, et al. Altered muscle development and expression of the insulin-like growth factor system in growth retarded fetal pigs [J]. *Domestic Animal Endocrinology*, 2007, 32(3): 167-177.
- [87] GOOTWINE E, SPENCER T E, BAZER F W. Litter-size-dependent intrauterine growth restriction in sheep [J]. *Animal*, 2007, 1(4): 547-564.
- [88] 胡淑君, 孙红, 邓宇, 等. 双绒毛膜双胎胎盘血管结构与胎儿体重的关系[J]. 中国生育健康杂志, 2011, 22(2): 80-82.
- [89] WIRRENGA J, BOROWICZ P, LUTHER J, et al. Vascular development, of fetal placental cotyledons (COT) in single, twin and triplet pregnancies in sheep [J]. *Journal of Animal Science*, 2004, 82: 106-107.
- [90] VONNAHME K A, WILSON M E, LI Y, et al. Circulating levels of nitric oxide and vascular endothelial growth factor throughout ovine pregnancy [J]. *The Journal of Physiology*, 2005, 565(1): 101-109.
- [91] GRAZUL-BILSKA A T, JOHNSON M L, BOROWICZ P P, et al. Placental development during early pregnancy in sheep: effects of embryo origin on fetal and placental growth and global methylation [J]. *Theriogenology*, 2013, 79(1): 94-102.
- [92] GRAZUL-BILSKA A, JOHNSON M, BOROWICZ P, et al. Placental development during early pregnancy in sheep: effects of embryo origin on vascularization [J]. *Reproduction*, 2014, 147(5): 639-648.
- [93] HAGEN A, ORBUS R, WILKENING R, et al. Placental expression of angiopoietin-1, angiopoietin-2 and tie-2 during placental development in an ovine model of placental insufficiency-fetal growth restriction [J]. *Pediatric Research*, 2005, 58(6): 1228-1232.
- [94] TAYADE C, FANG Y, HILCHIE D, et al. Lymphocyte contributions to altered endometrial angiogenesis during early and midgestation fetal loss [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2007, 82(4): 877-886.
- [95] LINTON N F, WESSELS J M, CNOSSEN S A, et al. Angiogenic DC-SIGN cells are present at the attachment sites of epitheliochorial placentae [J]. *Immunology and Cell Biology*, 2010, 88(1): 63-71.
- [96] EDWARDS A, VAN DEN HEUVEL M, WESSELS J, et al. Expression of angiogenic basic fibroblast growth factor, platelet derived growth factor, thrombospondin-1 and their receptors at the porcine maternal-fetal interface [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2011, 9(1): 5.
- [97] WILSON M E, BIENSEN N J, FORD S P. Novel insight into the control of litter size in pigs, using placental efficiency as a selection tool [J]. *Journal of Animal Science*, 1999, 77(7): 1654-1658.
- [98] VALLET J, MCNEEL A, MILES J, et al. Placental accommodations for transport and metabolism during intra-uterine crowding in pigs [J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2014, 5(1): 55.
- [99] MESA H, CAMMACK K, SAFRANSKI T, et al. Selection for placental efficiency in swine: conceptus development [J]. *Journal of Animal Science*, 2012, 90(12): 4217-4222.
- [100] OCAK S, OGUN S, GUNDUZ Z, et al. Relationship between placental traits and birth related factors in Damascus goats [J]. *Livestock Science*, 2014, 161: 218-223.
- [101] HAFEZ S, BOROWICZ P, REYNOLDS L, et al. Maternal and fetal microvasculature in sheep placenta at several stages of gestation [J]. *Journal of Anatomy*, 2010, 216(3): 292-300.
- [102] VONNAHME K A, WILSON M E, FORD S P. Relationship between placental vascular endothelial growth factor expression and Placental/Endometrial vascularity in the pig [J]. *Biology of Reproduction*, 2001, 64(6): 1821-1825.
- [103] SONG Y, LIU Z, HAN Y, et al. DNA methylation-mediated silencing of FLT1 in parthenogenetic porcine placentas [J]. *Placenta*, 2017, 58: 86-89.

(责任编辑:陈海霞)