

复发性流产患者 BNIP3 表达与线粒体损伤相关性的机制研究进展

王世琴, 陈春霞, 冯玉霞, 吴娟玲

甘肃中医药大学附属医院 甘肃兰州

【摘要】 复发性流产 (RM) 为临床中常见的生殖障碍, 病因繁杂且部分机理未明, 极大地影响了女性的身心健康。维持妊娠离不开线粒体功能的完整性, 而 BNIP3 作为线粒体自噬的关键调控蛋白, 其表达异常与线粒体损伤的关联成了研究热点。本文综述发现, BNIP3 过表达能引发线粒体自噬过度, 造成细胞凋亡, 低表达引发受损线粒体清除出现障碍, 进一步加剧氧化应激, 且其与多条信号通路相互间调控。明确 BNIP3-线粒体损伤轴在 RM 中的作用机理, 能够为 RM 提供新的诊断标志物及靶向治疗靶点, 对改善临床治疗相关结局意义重大。

【关键词】 复发性流产; BNIP3; 线粒体损伤; 线粒体自噬; 妊娠维持

【基金项目】 甘肃省自然科学基金 (24JRRA553)

【收稿日期】 2025 年 12 月 27 日

【出刊日期】 2026 年 1 月 27 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20260035

Research progress on the mechanism of the correlation between BNIP3 expression and mitochondrial damage in patients with recurrent miscarriage

Shiqin Wang, Chunxia Chen, Yuxia Feng, Juanling Wu

Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu

【Abstract】 Recurrent miscarriage (RM) is a common reproductive disorder in clinical practice. Its causes are complex and some mechanisms remain unclear, which greatly affects the physical and mental health of women. Maintaining pregnancy is inseparable from the integrity of mitochondrial function. As a key regulatory protein of mitochondrial autophagy, the association between abnormal expression of BNIP3 and mitochondrial damage has become a research hotspot. This review reveals that overexpression of BNIP3 can trigger excessive mitochondrial autophagy, leading to apoptosis, while low expression can cause obstacles in the clearance of damaged mitochondria, further intensifying oxidative stress. Moreover, it interacts with multiple signaling pathways for mutual regulation. Clarifying the mechanism of action of the BNIP3-mitochondrial damage axis in RM can provide new diagnostic markers and targeted therapeutic targets for RM, which is of great significance for improving clinical treatment-related outcomes.

【Keywords】 Recurrent miscarriage; BNIP3; Mitochondrial damage; Mitochondrial autophagy; Maintenance of pregnancy

全球范围内复发性流产发病率为 1%-5%, 表示连续 3 次及以上在妊娠 20 周前出现自然流产, 不仅会给女性带来生理上的伤害, 更可能引起焦虑、抑郁等心理问题。目前已发现遗传异常、免疫紊乱等是 RM 的致病因素, 但病因不明的病例依旧超过 30%, 成为生殖医学领域的研究难点。妊娠的维系依赖母胎界面的稳态, 其中滋养细胞的增殖、侵袭和胎盘能量供应等关键环节都需依靠线粒体功能支撑。线粒体作为“能量工厂”, 其结构遭到损伤或功能出现异常会直接影响细胞代谢与存活。BNIP3 作为归属于 BCL-2 家族的成员, 可借助与自噬相关蛋白结合以介导线粒体选择性降解。

近年研究表明, RM 患者母胎组织当中 BNIP3 表达存在异常, 而且伴有显著的线粒体损伤特征, 但具体的调控机制至今尚未完全阐明。因此, 全面探讨 BNIP3 表达与线粒体损伤的关联及作用机制, 对揭示 RM 发病的实际本质、开发有效的干预手段具有重要理论与临床价值。

1 复发性流产与线粒体功能异常的基础关联

维持妊娠需要母胎界面精准的细胞调控与能量供给, 线粒体作为“细胞能量工厂”, 成为该过程的核心依托。其借助氧化磷酸化生成 ATP, 为滋养细胞增殖、侵袭以及胎盘的发育提供动力, 同时参与调控氧化应

激的平衡以及钙离子稳态,维持母胎免疫耐受体系。从临床角度看,复发性流产以连续 3 次及以上早期流产为特点,病因复杂多变,且 30%以上的机制未明^[1]。近年研究证实, RM 患者滋养细胞与蜕膜细胞的线粒体功能出现明显异常:形态上呈现肿胀、嵴断裂以及空泡化现象;功能方面 ATP 生成量急剧下降,线粒体膜电位崩溃引发细胞能量告急;代谢层面上,氧化呼吸链复合体活性降低,ROS 大量积聚^[2]。此异常直接破坏滋养细胞的侵袭能力,抑制胎盘血管生成,ROS 介导的 DNA 损伤及炎症因子释放,破坏母胎稳态,最终引起流产。线粒体功能异常已成为连接遗传、免疫等传统病因与 RM 发病的关键分子节点,为解读不明原因 RM 开辟了新视角^[3]。

2 BNIP3 表达异常介导线粒体损伤参与复发性流产的核心机制

2.1 BNIP3 过表达引发线粒体自噬过度导致细胞凋亡

BNIP3 借助 BH3 结构域跟线粒体膜蛋白 VDAC1 结合起来,同时依靠 LC3 互作区域锚定自噬体 LC3,介导线粒体的靶向性降解,其过度表达是复发性流产关键的病理环节^[4]。临床研究证实,与正常妊娠组相比,不明原因 RM 患者绒毛组织内 BNIP3 mRNA 和蛋白水平升高达 2.3 倍,自噬标志物 LC3-II 和 LC3-I 比值同步上升^[5]。体外实验证实,滋养细胞实现 BNIP3 过表达之后,线粒体自噬体数量增加至 4 倍的水平,线粒体 DNA 拷贝数出现 50% 的下降,ATP 生成量减少 38%^[6]。能量短缺激活了 AMPK 通路,让促凋亡蛋白 BAD 磷酸化后与 BCL-2 分开,引发线粒体凋亡程序,细胞凋亡率较对照组升高 62%,绒毛外滋养细胞的侵袭能力下降至初始水平的 55%。动物模型中,胎盘特异性使 BNIP3 过表达的小鼠流产率为 60%,明显比对照组高^[7]。此过程把“BNIP3 过表达-过度自噬-能量耗竭-细胞凋亡”作为核心链条,对胎盘形成与功能造成破坏,最终引起 RM。

2.2 BNIP3 低表达导致线粒体清除障碍加剧氧化应激

生理状态下 BNIP3 介导受损线粒体的清除,维持 ROS 平衡,其低表达会阻断该通路并引发氧化应激紊乱。临床数据显示,部分 RM 患者蜕膜组织中 BNIP3 的表达量仅达正常组的 30%,且与线粒体损伤标志物 8-OHdG 呈现负相关态势^[8]。BNIP3 低表达让膜电位降低的异常线粒体出现堆积,氧化呼吸链功能紊乱引起 ROS 大量生成。体外沉默滋养细胞 BNIP3 基因后,ROS

水平升高至初始的 2.1 倍,MDA 含量增长了 1.8 倍,DNA 氧化损伤引起细胞周期停滞于 G2/M 期,增殖能力下降达 50%^[9]。过量 ROS 可激活 NLRP3 炎症小体,IL-1 β 、TNF- α 的分泌量增至 3 倍,造成母胎免疫耐受的破坏^[10]。BNIP3 低表达状态的小鼠模型中,胎盘出现了明显的 ROS 蓄积,绒毛的血管生成被阻碍,出现流产现象的比例是 55%,可见 BNIP3 低表达经“清除障碍-ROS 蓄积-损伤-炎症”恶性循环参与 RM 发病^[11]。

2.3 BNIP3 与其他信号通路的交互调控作用

BNIP3 通过与多条信号通路交互,加剧线粒体损伤的病理后果。HIF-1 α /BNIP3 通路组成了核心网络:RM 母胎界面的缺氧可激活 HIF-1 α ,其与 BNIP3 启动子结合,从而上调 BNIP3 的表达,当滋养细胞中 HIF-1 α 过表达,BNIP3 水平升高至 2.5 倍,自噬过度伴随凋亡率同步上升,而 HIF-1 α 被敲除后,线粒体功能出现显著改善^[12]。PI3K/Akt 通路凭借磷酸化调控 BNIP3 活性,该通路活性降低引发 BNIP3 去磷酸化激活,采用 PI3K 激动剂之后,BNIP3 的磷酸化水平升高,滋养细胞的凋亡率下降 40%^[13]。NF- κ B 通路与 BNIP3 呈现出双向调节模式:BNIP3 过表达借助线粒体损伤激活 NF- κ B,推动炎症因子释放,NF- κ B 反向对 BNIP3 转录进行调控,形成正反馈。RM 小鼠模型中,抑制 NF- κ B 可令 BNIP3 表达下调达 35%,ROS 水平减低,流产率降至 20%^[14]。这些通路彼此交互形成复杂分子网络,共同引导线粒体损伤与 RM 的形成,为靶向治疗提供多靶点的用药思路。

3 研究转化价值与未来探索方向

BNIP3 和线粒体损伤的关联研究,为复发性流产给出了新的转化思路。诊断层面, RM 患者的绒毛、蜕膜及外周血中, BNIP3 的异常表达具有特异性,可作为联合性诊断标志物,提升不明原因 RM 的检出率。治疗上,靶向调控 BNIP3 成为一种潜在治疗途径,如利用小分子抑制剂抑制 BNIP3 的过表达现象,或依靠基因激活剂提升其低表达的水平,现有的体外实验已验证此类干预可让线粒体功能恢复、降低滋养细胞凋亡率^[15]。未来要攻克三大瓶颈:一是开展多中心、大样本相关队列研究,明确 BNIP3 作为标志物的诊断界限与预后价值;二是深度解析 BNIP3 与 HIF-1 α 、PI3K/Akt 等通路之间的交互机制,探索更精准的干预靶点;三是研发靶向递送体系,增加药物在母胎界面的富集度,减少全身副作用。此外,构建模拟临床 RM 的动物模型,可为成果转化给出更可靠的实验证据。

4 结语

综上所述, BNIP3 表达异常凭借介导线粒体损伤, 在复发性流产发病中发挥核心作用, 其过表达与低表达分别利用过度自噬和清除障碍这两条途径, 破坏了母胎界面稳态。BNIP3 与多条信号通路的相互作用让线粒体损伤的病理效应进一步扩大, 证实该调控网络为 RM 发病机制给出了新视角, BNIP3 作为诊断标志物和靶向治疗靶点的潜在用途值得深入挖掘。未来需开展大样本临床研究并借助特异性动物模型, 健全机制研究并推进成果转化, 为 RM 患者燃起新的治疗希望。

参考文献

- [1] 张梦,李颖,薛海燕,等.复发性流产患者再妊娠过程不确定性感知的影响因素及护理启示[J].中华护理杂志,2025,60(14):1677-1683.
- [2] 赵曼.精准理念下延续性护理对妊娠早期先兆流产患者疾病认知及自我效能感的影响[J].妇儿健康导刊,2025,4(10):159-163.
- [3] 张树云,邹奕洁,谈勇.集束化护理策略对复发性流产再次妊娠孕妇焦虑情绪、心理困扰的影响[J].中国性科学,2024,33(08):95-99.
- [4] 吴迪.个性化心理护理联合家庭护理对复发性流产患者心理健康及生活质量的影响[J].临床医学研究与实践,2024,9(14):173-176.
- [5] 高琴.以微信为基础延续护理在伴有复发性流产史的先兆流产妇女中的应用[J].现代养生,2023,23(22):1733-1735.
- [6] 王娟,韩永梅,毛静,等.中医情志护理在复发性流产患者中的应用效果[J].齐鲁护理杂志,2023,29(22):43-46.
- [7] 张春花,李静,王文第,等.综合护理干预在菟丝子杜仲膏穴位贴敷辅助治疗复发性流产中的应用[J].西部中医药,2023,36(07):134-137.
- [8] 陈娟.复发性流产患者的心理护理探讨[J].名医,2023,(02):93-95.
- [9] 刘光萍.复发性流产行清宫术患者个性化护理的效果[J].黑龙江中医药,2022,51(06):232-234.
- [10] 陶莉,萧肖兰,舒小妹,等.基于网络的长期心理护理干预对复发性流产患者心理健康、家庭功能的影响[J].中国医药科学,2022,12(13):139-142+146.
- [11] 邱萍萍,张德源,宋再兴,等.中医情志护理对复发性流产患者堕胎后情绪的影响[J].中国当代医药,2022,29(06):168-171.
- [12] 严秋月.穴位敷贴联合中医综合调护在肾虚型复发性流产患者中的应用效果观察[J].中国现代医生,2022,60(01):185-188.
- [13] 张迪,姜丹.中药穴位贴敷联合心理护理干预对复发性流产合并糖尿病患者的血糖控制、情绪及生活质量的影响分析[J].糖尿病新世界,2021,24(19):123-127.
- [14] 王笔灵.低分子肝素钙治疗复发性流产的临床护理效果分析[J].北方药学,2021,18(06):173-174.
- [15] 刘雁贞.心理干预对复发性流产患者分娩结局的影响[J].中国医药科学,2021,11(04):131-134.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS