

## 综 述

# 高海拔低氧对孕期胎儿发育的影响及原因分析

刘娟丽<sup>1</sup>, 马四清<sup>1,\*</sup>, 乌仁塔娜<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海省人民医院重症医学科, 西宁 810007; <sup>2</sup>青海大学高原医学中心, 西宁 810001

**摘 要:** 高海拔地区的低氧是造成孕期胎儿低氧的重要因素。环境低氧促使母体通过生理性调节使其能够利用有限的氧来维持母体以及胎儿内环境的相对稳态, 并提供胎儿发育所需要的氧。本文就近年来有关高海拔地区低氧环境对孕期胎儿发育影响的研究进行总结, 并从高海拔地区胎儿出生体重特征、母体生理功能的变化、遗传及胎盘影响因素等方面分析高海拔低氧影响孕期胎儿发育的原因, 以期对生活在高海拔环境下妇女生育保健及由慢性低氧所致胎儿发育生长障碍的治疗以及干预提供参考。

**关键词:** 高海拔; 低氧; 孕期; 胎儿; 影响

**中图分类号:** R363.1+25

## Effect of high altitude hypoxia on fetal development during pregnancy and the reason analysis

LIU Juan-Li<sup>1</sup>, MA Si-Qing<sup>1,\*</sup>, WUREN Ta-Na<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China; <sup>2</sup>Plateau Medical Center of Qinghai University, Xining 810001, China

**Abstract:** High altitude hypoxia is an important factor to affect fetal development during pregnancy. In the special environment, maternal physiological functions are regulated to maintain the maternal and fetal homeostasis, so that limited oxygen is to meet the needs of fetal growth and development. In this review, the literatures about the effects of hypoxic environment on fetal development during pregnancy in recent years were summarized, in which the fetal growth characteristics, maternal physiological regulation, genetic and placental influencing factors in high altitude areas were involved. This may be helpful for the reproductive healthcare of women in high altitude region, and also for the treatment and prevention of fetal growth retardation in the hypoxic environment.

**Key words:** high altitude; hypoxia; fetus during pregnancy; influences

全世界有 140 万人口生活在海拔 2 500 m 以上的高原地区, 而高海拔地区的低压性低氧是造成母体 - 胎儿低氧的重要因素, 同时在海平面也有一部分妊娠妇女因为贫血、心血管疾病等原因处于慢性低氧状态, 继而增加了新生儿疾病以及成年后其他疾病发生的危险因素。因此, 对低氧环境下胎儿期生长以及相关因素进行研究, 不仅可以为低氧导致的低出生体重的机制提供重要的依据, 并对胎儿出生后心血管疾病危险因素以及其他相关疾病危险因

素的评估、预测有着重要的作用。本文旨在对近年来有关高海拔地区低氧环境对孕期胎儿发育影响的研究进行总结, 从高海拔地区胎儿出生体重特征、母体生理调节对胎儿影响、遗传因素以及胎盘影响因素四个方面进行分析和讨论。

### 1 高海拔地区胎儿出生体重特征

上世纪五十年代, 低出生体重被定义为早产, 故高海拔地区早产儿出生率远远高于低海拔地区。

随后研究发现高海拔足月胎儿出生体重也较低,并非所有的低出生体重儿都是不足月,所以研究者得出结论,认为宫内生长受限与海拔的高度密切相关<sup>[1]</sup>,这改变了早产是导致低出生体重的必要原因的这一思考模式。

研究不同人群在高海拔地区的胎儿生长的多样性,排除早产和性别差异等影响因素后,海拔每升高 1 000 m,胎儿出生体重就平均降低 102 g<sup>[2]</sup>,同时,与平原地区相比较,高海拔地区低出生体重的发生率约高出 3 倍<sup>[3,4]</sup>,高海拔相关的胎儿低出生体重与营养状况、社会经济地位没有直接的联系,而是因为高原特殊环境导致的慢性低氧造成的孕晚期胎儿生长缓慢。

尽管上述与高海拔相关低出生体重特征在所有人群中普遍存在,但是在不同人群中出生体重降低程度是有差异的。高海拔适应相关的研究将藏族与安第斯人称为高原适应人群,与其他移居人群相比存在不同的生理以及遗传学特征,同样,在高海拔环境下的妊娠期妇女也与其他移居人群有着不同的特征,例如,与汉族和欧洲人相比,高原适应人群高海拔相关出生体重的降低较为不明显。对所有已发表的关于安第斯人、欧洲人、中国汉族和藏族新生儿出生体重的研究进行总结,发现在海拔 4 000 m 的藏族人和安第斯人的新生儿出生体重与低海拔新生儿相比大约降低了 300 g,而在海拔 4 000 m 的欧洲人和汉族人的新生儿出生体重与低海拔新生儿相比分别降低了 400 g 多和 700 g 多。人群之间进行比较时,在海拔 4 000 m,藏族人和安第斯人的新生儿出生体重相近,而欧洲人和安第斯人、汉族人与藏族人的新生儿出生体重相比分别降低了 100 g 和 400 g。从而可以确定高海拔相关的新生儿低出生体重这一特性与亲代的人群属性有关。但是,完整的人口统计资料的缺乏和高原地区产前检查不完善等因素限制了高原低氧环境对胎儿生长的影响和妊娠合并症的研究<sup>[5,6]</sup>。

## 2 母体生理调节对胎儿影响

高海拔环境下,大气氧分压的降低导致了可对机体器官、组织、细胞供氧的来源减少,在这种环境下机体通过一系列生理调节比如改变呼吸方式:深快呼吸增加每分钟通气量,增加心率,从而增加心输出量,增加红细胞的数量来增加血液携氧量等来维持身体的正常代谢。而孕期母体除了自身机体

的高原适应外,还需通过生理调节来保证对胎儿的营养、能量以及氧的供给。这一双重的压力使生活在高海拔地区的妇女面临更多的挑战。在低海拔地区,孕期母体通过增加通气反应来应对日益增加的代谢需求,同时孕激素和雌激素分泌的增加也提高了低氧化学感受器的灵敏性<sup>[4]</sup>。孕期母体血容量和心输出量会明显增加,但是因为血浆量的增加导致的血液稀释现象,总携氧量未见增加<sup>[7]</sup>,并且与海拔的变化没有相关性<sup>[8]</sup>。高海拔地区孕期母体也通过上述生理调节来为胎儿提供足够的营养、能量以及氧。在海拔 4 300 m 进行的研究显示<sup>[9]</sup>,大气氧分压只有海平面一半的条件下,孕期母体除了有较高的潮气量和每分钟通气量之外,动脉血氧分压与二氧化碳分压低于海平面对照组约 50%。

而对相同海拔的不同人群进行对比发现,与移居人群相比较,藏族孕妇与安第斯孕妇的血氧饱和度和氧分压水平并没有明显的优势<sup>[10]</sup>。高海拔地区慢性环境低氧可导致机体血红蛋白浓度增加,红细胞压积增高,这样可以提高机体的携氧量,但也会引起血液粘稠度的增加<sup>[11]</sup>。在低海拔地区,血液粘稠度增加以及红细胞压积增加与胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)和子痫前期有关<sup>[12]</sup>。高海拔地区的研究显示母体子宫动脉(uterine artery, UA)血流对胎儿生长发育有着重要的影响,慢性低氧可以影响高原移居孕产妇妊娠和胎儿生长<sup>[5,13,14]</sup>。所以在高原低氧环境下胎盘经过蛋白合成抑制来限制呼吸链复合体不同亚基的形成,继而降低了胎盘氧化代谢,最终导致了胎盘体积与重量减少以及胎儿出生体重的降低。

总之,高海拔低氧环境诱导孕期母体通气量和循环系统的变化都有一个极限,机体在这样的一个复杂环境下需要找到一个平衡以维持孕体以及胎儿的稳态,为胎儿传递生长发育所需要的氧。

## 3 遗传因素

从人群之间出生体重下降的差异性和孕期母体不同表现,我们推测,在高海拔低氧环境下胎儿的出生体重也必然受到遗传因素的影响。近年来有关藏族以及安第斯人高原适应遗传基础研究受到了广泛的关注。

国内外不同研究小组通过高通量全基因组单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)芯片以及外显子捕获等技术发现,参与低氧调控以及低

氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 调控通路的一系列候选基因可能参与了藏族以及安第斯人的高原适应<sup>[15-17]</sup>。脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD2)、腺苷酸活化蛋白激酶  $\alpha 1$  (AMP-activated protein kinase catalytic subunit  $\alpha 1$ , PRKAA1)、NOS2A 都参与母体在妊娠期间的生理调节和氧感受过程。EGLN1 参与常氧条件下 HIF 的降解。诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 是可诱导状态下的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 重要的来源。在低氧条件下, 这一系列候选基因的  $\alpha$  亚基与  $\beta$  亚基结合成二聚体转录调控 HIF- 下游相关基因<sup>[18]</sup>。参与 HIF 通路的基因突变, 例如 VHL、EGLN1/PHD2 和 EPAS1/HIF2A 均与遗传性红细胞增多症、肺动脉高压等低氧相关疾病有着重要的联系<sup>[19]</sup>。PRKAA1 通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 通路来抑制蛋白的合成, 近来有研究<sup>[20]</sup> 证明可能与子痫前期和 FGR 有关。对已发现的高原适应相关基因的研究以及高通量基因芯片和新一代基因组测序的应用, 将为高原妊娠以及高原低氧环境下成功孕育下一代的机制研究提供更多的可能性。

#### 4 胎盘因素

近年的研究证明, 在高海拔环境低氧状态下胎盘通过代谢重构来降低对氧的需求, 维持胎儿所需的能量与物质供应<sup>[21,22]</sup>, 但具体分子机制以及遗传学机制尚未明晰。在高海拔地区妊娠时, 低体重儿、小于胎龄儿及子痫前期的发病率将增加, 可能归因于高海拔低氧环境影响胎盘邻近 UA 和末梢子宫小动脉的循环, 导致胎盘组织低氧和子宫胎盘血量的降低<sup>[23]</sup>。通常细胞通过 HIF 转录激活下游基因表达, 调节改变氧化还原电势、激活应激反应信号通路产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、改变氧敏感离子通道以及通过不同代谢通路的重构来调节 ATP 的产生, 应对并适应机体内环境和外环境的低氧<sup>[24]</sup>。胎盘功能异常可导致 FGR 和子痫前期等异常妊娠, FGR 被定义为胎儿没有达到特定胎龄的生物增长潜能的病理状态<sup>[25,26]</sup>, 这些异常妊娠均可影响母体及胎儿健康状态, 胎盘异常导致的出生体重低于 1 000 g 的胎儿 1 年生存率不超过 60%<sup>[27,28]</sup>。虽然对 FGR、子痫前期引起胎儿低出生体重机制尚未明确, 但研究发现这一类异常妊娠都存在母体供血和供氧缺乏从而影响胎儿氧供、营养物质的获取与

代谢等特征<sup>[2]</sup>, 低氧导致的氧化应激也是子痫前期等异常妊娠的重要病理生理学特征之一<sup>[29-31]</sup>, 子痫前期胎盘组织处于氧化应激状态, 诱导了线粒体呼吸链复合体 I 和 III 产生大量的 ROS, 并且线粒体本身也是重要的氧化应激作用靶点<sup>[32]</sup>。对代谢旺盛的组织如心肌、骨骼肌的研究证明, 氧化应激以及环境氧浓度的改变均可改变线粒体功能<sup>[33]</sup>, 低氧条件下, 骨骼肌通过下调电子传递呼吸链复合体 I 和 IV, 导致 ROS 的产生受限和氧耗受限<sup>[34]</sup>。

在低氧条件下, HIF 的稳定表达可以下调线粒体氧化代谢<sup>[34,35]</sup>, 同时有研究证明 HIF 反应性 miR-210 参与了 HIF 调节线粒体功能的过程<sup>[36]</sup>。miR-210 抑制铁-硫簇组装蛋白质 (iron-sulfur cluster assembly proteins, ISCU1/2)<sup>[36]</sup>, ISCU1/2 是 E26 转录因子 (E26 transformation-specific, ETS) 复合体 I、II 和 III 的重要功能基团, 同时 miR-210 也抑制细胞色素 c 氧化酶 10 (cytochrome c oxidase 10, COX10) 蛋白组装, 继而阻碍了线粒体呼吸链复合体 I 和 IV 的功能。诸多子痫前期引起胎盘低氧的研究也证实 miR-210 的上调参与了氧化应激导致的胎盘功能改变以及重构过程<sup>[37]</sup>, 从而可以推测 HIF 调节诱导的 miR-210 可能作为一个重要的成分参与了在高原低氧环境下胎盘的代谢适应性重塑机制。

研究证实在子痫前期状态下, 氧化应激使胎盘组织细胞内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 处于应激状态, 从而使蛋白合成功能受限, 同样在高海拔低氧环境下, 胎盘以外的其他代谢旺盛组织也存在氧化应激, 从而导致 ER 蛋白合成减少, 功能受限等改变<sup>[38]</sup>。在正常情况下, 胎盘组织中约 30% 的氧消耗用于蛋白合成<sup>[39]</sup>, 所以蛋白合成在胎盘组织中是一个重要的耗氧过程, 而在低氧环境下减少蛋白合成可能是一个有利于机体应对低氧的过程。剑桥大学滋养层细胞研究中心的研究证明, 在高原低氧环境下移居人群胎盘存在 ER 功能抑制<sup>[29]</sup>, 推测在高原低氧环境下胎盘通过蛋白合成抑制来限制呼吸链复合体不同亚基的形成, 继而降低胎盘氧化代谢, 最终导致胎盘体积与重量减少以及胎儿出生体重的降低。

到目前为止, 对世居人群胎盘的分子结构以及孕期应对环境低氧所发生改变的分子机制尚未明晰, 还需要进一步进行研究。这方面的研究不仅可以对高海拔低氧适应的机制研究提供更多层次的证据, 也可为孕期其他低氧相关疾病的研究提供理论

基础。

## 5 总结

高海拔地区低氧环境对孕期胎儿发育及影响的研究, 为人类在低氧环境和寒冷条件下成功孕育下一代提供了重要的理论以及实验的根据。慢性低氧环境影响并改变了母体的生理功能以及各脏器功能, 继而导致了胎儿生长缓慢, 但是高海拔世居人群在慢性低氧环境下的孕期受到了相应的保护。这种高海拔世居人群孕期保护机制目前尚未明晰, 可能与胎盘代谢重构、蛋白质合成受限、线粒体呼吸链功能受抑制等机制相关。

关于高海拔地区孕期胎儿发育的特点以及保护机制的研究可以为生活在高海拔环境下妇女生育保健及由慢性低氧所致胎儿发育生长障碍的治疗以及干预提供参考。因此需要从不同层面对高海拔地区世居人群和移居人群胎盘形态结构、代谢特征、物质交换功能等方面进行研究, 同时对基因组学、表观遗传学等领域的研究也将提示孕期母体及胎儿本身的差异, 对不同人群、不同居住时间导致的不同生理调节反应以及妊娠提供重要的证据。对高海拔地区世居孕期妇女的相关研究, 将为人类如何从妊娠期生理功能改变、遗传因素、相关基因等方面来适应高海拔环境低氧补充重要的数据, 同时这些研究也将为低海拔地区慢性低氧相关的异常妊娠提供重要的治疗、预防、预测等方面参考。

## 参考文献

- 1 Savu O, Jurcuț R, Giuscă S, van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, Ginghină C, Rademakers F, Deprest J, Voigt JU. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(3): 289–297.
- 2 Van Patot MC, Ebensperger G, Gassmann M, Llanos AJ. The hypoxic placenta. *High Alt Med Biol* 2012; 13(3): 176–184.
- 3 Huang JM (黄俊敏), NiMa QZ. Analysis of ultrasonic diagnosis of fetal distress in high altitude area. *Hebei Med J (河北医药)* 2010; 32(23): 3356–3357 (in Chinese).
- 4 Li CH (李传红), Zhu JN, Luo YJ, Liu YS. Effect of high altitude hypoxia environment on fetal growth. *Med J Natl Defend Forces Southwest Chin (西南国防医药)* 2014; 24(4): 435–437 (in Chinese).
- 5 Moore LG, Charles SM, Julian CG. Humans at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 178(1): 181–190.
- 6 Julian CG, Wilson MJ, Moore LG. Evolutionary adaptation to high altitude: a view from in utero. *Am J Hum Biol* 2009; 21(5): 614–622.
- 7 Murphy MM, Fernandez-Ballart JD. Homocysteine in pregnancy. *Adv Clin Chem* 2011; 53(53): 105–137.
- 8 Julian CG, Wilson MJ, Lopez M, Yamashiro H, Tellez W, Rodriguez A, Bigham AW, Shriver MD, Rodriguez C, Vargas E, Moore LG. Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 296(296): R1564–R1575.
- 9 Moore LG, Zamudio S, Zhuang J, Sun S, Droma T. Oxygen transport in Tibetan women during pregnancy at 3,658 m. *Am J Phys Anthropol* 2001; 114(1): 42–53.
- 10 Julian CG. High altitude during pregnancy. *Clin Chest Med* 2011; 32(1): 21–31.
- 11 Foley RN. Erythropoietin: physiology and molecular mechanisms. *Heart Fail Rev* 2008; 13(4): 405–414.
- 12 Matias DS, Costa RF, Matias BS, Cláudio Lemos Correia L. Doppler velocimetry of the orbital vessels in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Clin Ultrasound* 2012; 40(9): 576–585.
- 13 Luo Y, Gao W, Zhao X, Suo L, Chen L, Liu F, Song T, Chen J, Gao Y. Altered expression of mitochondrial related genes in the native Tibetan placentas by mitochondrial cDNA array analysis. *J Med Coll PLA* 2009; 24(1): 10–17.
- 14 Liu FY (刘福玉), Luo YJ, Gao WX, Zhao XX, Song TL, Suo L, Gao YQ. Differences of placenta gene expression between immigrated Han women and Han ones in plain. *Med J Natl Defend Forces Southwest Chin (西南国防医药)* 2011; 21(12): 1347–1349 (in Chinese with English abstract).
- 15 Beall CM, Cavalleri GL, Deng L, Elston RC, Gao Y, Knight J, Li C, Li JC, Liang Y, McCormack M, Montgomery HE, Pan H, Robbins PA, Shianna KV, Tam SC, Tsering N, Veeramah KR, Wang W, Wangdui P, Weale ME, Xu Y, Xu Z, Yang L, Zaman MJ, Zeng C, Zhang L, Zhang X, Zhaxi P, Zheng YT. Natural selection on EPAS1 (HIF2alpha) associated with low hemoglobin concentration in Tibetan highlanders. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(25): 11459–11464.
- 16 Scheinfeldt LB, Soi S, Thompson S, Ranciaro A, Wolde-meskel D, Beggs W, Lambert C, Jarvis JP, Abate D, Belay G, Tishkoff SA. Genetic adaptation to high altitude in the Ethiopian highlands. *Genome Biol* 2012; 13(1): 1–9.
- 17 Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, Bai Z, Lorenzo FR, Xing J, Jorde LB, Prchal JT, Ge R. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science* 2010; 329(5987): 72–75.
- 18 Toyoda H, Hirayama J, Sugimoto Y, Uchida K, Ohishi K,

- Hirayama M, Komada Y. Polycythemia and paraganglioma with a novel somatic HIF2A mutation in a male. *Pediatrics* 2014; 133(6): 1787–1791.
- 19 Shi YC (史雨晨), Liu CY, Li JF. Research advance on the role of miRNA210 in the ischemic/hypoxic pathogenesis. *Basic Clin Med (基础医学与临床)* 2013; 33(2): 227–230 (in Chinese with English abstract).
- 20 Lanikova L1, Lorenzo F, Yang C, Vankayalapati H, Drachtman R, Divoky V, Prchal JT. Novel homozygous VHL mutation in exon 2 is associated with congenital polycythemia but not with cancer. *Blood* 2013; 121(19): 3918–3924.
- 21 Illsley NP, Caniggia I, Zamudio S. Placental metabolic reprogramming: do changes in the mix of energy-generating substrates modulate fetal growth? *Int J Dev Biol* 2010; 54(2–3): 409–419.
- 22 Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Hum Reprod Update* 2009; 16(4): 415–431.
- 23 Xie YY (谢莹莹), Zhao HN, Xie SX, Pei QQ, Zhang ZP, Qu XX. A study on HLA-G in maternal placentas with intrauterine growth retardation at plateau area. *J Pract Obst Gynecol (实用妇产科杂志)* 2016; 32(6): 469–471 (in Chinese with English abstract).
- 24 Semenza G. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012; 148(3): 399–408.
- 25 Yuasa K, Kondo T, Nagai H, Mino M, Takeshita A, Okada T. Maternal protein restriction that does not have an influence on the birth weight of the offspring induces morphological changes in kidneys reminiscent of phenotypes exhibited by intrauterine growth retardation rats. *Congenit Anom (Kyoto)* 2016; 56(2): 79–85.
- 26 Tagliaferri S, Fanelli A, Esposito G, Esposito FG, Magenes G, Signorini MG, Campanile M, Martinelli P. Evaluation of the acceleration and deceleration phase-rectified slope to detect and improve IUGR clinical management. *Comput Math Methods Med* 2015; 2015(2): 1–9.
- 27 Zamudio S, Torricos T, Fik E, Oyala M, Echalar L, Pullockaran J, Tutino E, Martin B, Belliappa S, Balanza E, Illsley NP. Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS One* 2009; 5(1): 927–940.
- 28 Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med* 2012; 18(12): 1754–1767.
- 29 Liu LY (刘玲艳), Zhang XQ. Relationship between the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Int Obstet Gynecol (国际妇产科志)* 2015; 42(1): 65–68 (in Chinese with English abstract).
- 30 van Uiter EM, Exalto N, Burton GJ, Willemsen SP, Koning AH, Eilers PH, Laven JS, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Human embryonic growth trajectories and associations with fetal growth and birthweight. *Hum Reprod* 2013; 28(7): 1753–1761.
- 31 Yung HW, Hemberger M, Watson ED, Senner CE, Jones CP, Kaufman RJ, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Endoplasmic reticulum stress disrupts placental morphogenesis: implications for human intrauterine growth restriction. *J Pathol* 2012; 228(4): 554–564.
- 32 Mailloux RJ, Harper ME. Mitochondrial proticity and ROS signaling: lessons from the uncoupling proteins. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(9): 451–458.
- 33 Jopling C, Suñé G, Faucherre A, Fabregat C, Izpisua Belmonte JC. Hypoxia induces myocardial regeneration in zebrafish. *Circulation* 2012; 126(25): 3017–3027.
- 34 Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging* 2011; 3(3): 304–310.
- 35 Kluza J, Corazao-Rozas P, Touil Y, Jendoubi M, Maire C, Guerreschi P, Jonneaux A, Ballot C, Balaýssac S, Valable S, Corroyer-Dulmont A, Bernaudin M, Malet-Martino M, de Lassalle EM, Maboudou P, Formstecher P, Polakowska R, Mortier L, Marchetti P. Inactivation of the HIF-1 $\alpha$ /PDK3 signaling axis drives melanoma toward mitochondrial oxidative metabolism and potentiates the therapeutic activity of pro-oxidants. *Cancer Res* 2012; 72(19): 5035–5047.
- 36 Chan SY, Zhang YY, Hemann C, Mahoney CE, Zweier JL, Loscalzo J. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by repressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2. *Cell Met* 2009; 10(4): 273–284.
- 37 Muralimanoharan S, Maloyan A, Mele J, Guo C, Myatt LG, Myatt L. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta* 2012; 33(10): 816–823.
- 38 Yung HW, Cox M, Tissot van Patot M, Burton GJ. Evidence of endoplasmic reticulum stress and protein synthesis inhibition in the placenta of non-native women at high altitude. *FASEB J* 2012; 26(5): 1970–1981.
- 39 Murray AJ. Oxygen delivery and fetal-placental growth: Beyond a question of supply and demand? *Placenta* 2012; 33 Suppl 2: e16–e22.