

葛根素防治子痫前期作用机制的研究进展

刘 敏, 赵小卫, 胡昌瑜*

重庆市大足区人民医院 产科, 重庆 402360

摘要: 子痫前期是一种严重妊娠并发症, 临床治疗以解痉药物、抗凝药物、降压药物为主。葛根素是由葛根中提取的异黄酮类成分, 具有一系列生物活性, 可通过改善血管内皮功能、减轻氧化应激反应、减轻炎症反应、抑制滋养层细胞过度凋亡、增强抗缺氧能力、改善滋养层细胞运动功能、降低胰岛素抵抗发挥治疗子痫前期的作用。综述了葛根素防治子痫前期的作用机制研究进展, 为子痫前期的药物治疗提供参考。

关键词: 葛根素; 子痫前期; 血管内皮功能; 氧化应激反应; 炎症反应; 滋养层细胞; 缺氧能力; 运动功能; 胰岛素抵抗
中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2025)02 - 0520 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.041

Research progress on mechanism of puerarin in preventing and treating preeclampsia

LIU Min, ZHAO Xiaowei, HU Changyu

Department of Obstetrics, the People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Preeclampsia is a serious complication of pregnancy, and clinical treatment mainly includes antispasmodic drugs, anticoagulants, and antihypertensive drugs. Puerarin is a flavonoid component extracted from *Puerariae Lobatae Radix*, with series of biological activities, and can improve endothelial function of blood vessels, alleviate oxidative stress response, reduce inflammatory response, inhibit excessive apoptosis of trophoblast cells, enhance anti-hypoxia ability, improve trophoblast cell motility, reduce insulin resistance, and exert therapeutic effects on preeclampsia through multiple pathways. This article reviews the research progress of mechanism of puerarin in prevention and treatment of preeclampsia, and provides reference for the drug treatment of preeclampsia.

Key words: puerarin; preeclampsia; endothelial function of blood vessel; oxidative stress response; inflammatory response; trophoblast cell; hypoxic ability; motility; insulin resistance

子痫前期是一种严重妊娠并发症, 其特征是妊娠 20 周后新发高血压和高蛋白尿, 或多器官功能障碍, 是全球孕产妇和胎儿死亡的主要原因^[1]。子痫前期主要体征和症状包括尿蛋白、肝酶升高、剧烈头痛、视力改变、气短、上腹部疼痛、恶心呕吐、血小板减少症等^[2]。同时子痫前期可造成母体胎盘功能障碍, 造成子宫血管重塑、动脉粥样硬化、纤维素样坏死、炎症细胞浸润等病理改变, 威胁母婴健康。临床治疗子痫前期以解痉药物、抗凝药物、降压药物为主, 但是药物作用单一, 难以获得理想疗效^[3]。葛根素是由葛根中提取的异黄酮类成分, 具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、提高免疫力、保护心脑血管和神经细胞等一系列生物活性, 尤其是近年来在临床研究中广泛应用于炎症性疾病(急性扁桃

体炎、慢性支气管炎、溃疡性结肠炎等)的治疗^[4]。葛根素可通过改善血管内皮功能、减轻氧化应激反应、减轻炎症反应、抑制滋养层细胞过度凋亡、增强抗缺氧能力、改善滋养层细胞运动功能、降低胰岛素抵抗发挥治疗子痫前期的作用。本文综述了葛根素防治子痫前期的作用机制研究进展, 为子痫前期的药物治疗提供参考。

1 改善血管内皮功能

1.1 促进内皮相关性血管舒张

内皮相关性舒血管途径通过调节舒血管因子一氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)和环磷酸鸟苷(cGMP)的分泌抑制血管平滑肌收缩, 促使血管舒张^[5]。吴昀等^[6]使用 40、80、120 mg/kg 葛根素治疗高血压大鼠, 可显著降低大鼠的收缩压和舒张压,

收稿日期: 2024-12-23

基金项目: 重庆市大足区科技发展项目(DZKJ2024JSYJ-KWXM1062)

作者简介: 刘 敏(1994—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为产科护理。E-mail: 1242900563@qq.com

*通信作者: 胡昌瑜(1991—), 女, 主管护师, 本科, 研究方向为产科护理。E-mail: 840799249@qq.com

提高血清 NO 水平,降低内皮素-1 (ET-1) 水平,通过调节 NO-鸟苷酸环化酶 (sGC)-cGMP 信号通路的内皮相关性舒血管作用发挥降压作用。Shi 等^[7]使用 40 mg/kg 葛根素治疗高血压大鼠,显著降低收缩压、舒张压、心率,降低主动脉内膜中层厚度和炎症细胞浸润,通过靶点上调内皮型 NO 合成酶 (eNOS) 表达,以内皮相关性舒张促进血管舒张,降低血管紧张素 II (Ang II)、丙二醛 (MDA) 水平,提高超氧化歧化酶 (SOD)、NO、cGMP 水平,发挥降压作用。王超等^[8]使用 30 mg/kg 葛根素治疗内毒素建立的子痫前期大鼠,可显著降低大鼠 24 h 尿蛋白和血压,通过提高机体 NO 表达以促使血管扩张,进而发挥防治子痫的作用。郭挺等^[9]使用 40、80 mg/kg 葛根素治疗 L-精氨酸甲酯 (L-NAME) 建立的子痫前期小鼠,可上调血清中 NO 水平,进而提高叶酸水平,降低血压,改善血液流变学。黄帆桢等^[10]使用 25、50、100 mg/kg 葛根素治疗高血压大鼠的厌食症,可通过增加血管内皮相关性舒血管作用提高 NO 水平、降低 ET-1 水平,降低血压,增大胸主动脉舒张程度,保护肾上腺素受体敏感性。

1.2 促进 eNOS 的表达

eNOS 是促进 NO 生成的关键酶,可调节血管内皮张力和维持血管稳态,参与血管内皮功能保护,防治血管炎性损伤^[11]。Li 等^[12]使用 100 mg/kg 葛根素治疗 Ang II 干预高血压大鼠,可显著降低收缩压、左心室质量、主动脉质量,抑制血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 表达,促进 eNOS 磷酸化,改善血管内皮功能。Zhou 等^[13]使用 30 mg/kg 葛根素治疗高血压小鼠,可通过改善肠系膜内皮相关性血管舒张调控瞬时受体电位通道 4-中电导钙激活钾通道/小电导的钙激活钾通道 (TRPV4-ICa/SKCa) 通路以调节细胞内外钙离子水平,促进 eNOS 的表达,促使血管舒张,从而显著降低收缩压和舒张压。

1.3 抑制肾素-血管紧张素系统的表达

肾素-血管紧张素系统激活是诱发高血压的重要原因,肾素可促进血管紧张素形成,造成小动脉收缩,刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,促进肾小管重吸收,促进血压升高^[14]。40、80 mg/kg 葛根素治疗胰岛素抵抗-高血压大鼠,可通过抑制肾素-血管紧张素系统活性以减轻血管收缩,降低高血压^[15]。

1.4 上调胎盘生长因子 (PLGF) 蛋白表达

可溶性 Fms 样酪氨酸激酶-1 (sFlt-1) 为内源性抗血管生长蛋白,能抑制血管内皮生长因子

(VEGF)、PLGF 的信号传递,造成血管壁通透性改变和血管内皮障碍^[16]。何英姿等^[17]使用 50 mg/kg 葛根素治疗 L-NAME 建立的妊娠高血压大鼠,可显著降低精氨酸加压素 (AVP)、Ang II、ET 的表达,下调胎盘组织 sFlt-1 蛋白的表达,上调 PLGF 蛋白表达,有助于减轻肾动脉组织管腔缩小、内膜凹凸不齐、动脉组织受损等病理性改变。Liu 等^[18]使用 10、20、50 $\mu\text{mol/L}$ 葛根素干预人脐静脉内皮细胞,可抑制 Ang II 引起的细胞凋亡,靶向上调 miR-34a 的表达,以促进 PLGF 的分泌,进而保护血管内皮功能。

2 减轻氧化应激反应

2.1 调控环磷酸腺苷反应元件结合蛋白/红素加氧酶-1 (CREB/HO-1) 信号通路

CREB 参与调节细胞内氧化-抗氧化平衡,活化后可通过促进 HO-1 表达促使细胞内氧化应激反应亢盛,诱导滋养细胞铁死亡,加快子痫发生、发展^[19]。庞梦兰^[20]使用 40 mg/kg 葛根素治疗 L-NAME 建立的子痫小鼠,可显著抑制高血压表征,降低血压和尿蛋白,提高平均仔鼠数量和体质量,缓解胎盘滋养细胞死亡,通过调控 CREB/HO-1 信号通路提高血清谷胱甘肽 (GSH) 水平、降低活性氧 (ROS) 水平,促进胎盘细胞中 GSH、谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、溶质载体家族 7 成员 11 (SLC7A11) 表达,减轻氧化应激反应以抑制铁死亡。Yue 等^[21]使用 40 mg/kg 葛根素治疗 L-NAME 建立的子痫前期大鼠,通过调节 CREB/HO-1 信号通路降低子痫症状、收缩压和尿蛋白,阻止胎盘铁死亡,降低 ROS 沉积,以减轻氧化应激引起的损伤。

2.2 抑制 Gadd45 α -p38 MAPK 信号通路

Gadd45 α 参与细胞 DNA 修复和凋亡,促使下游 p38 MAPK 通路活化,介导 ROS 敏感基因表达,加重氧化应激反应^[22]。王锋等^[23]使用 40、80 mg/kg 葛根素治疗 L-NAME 诱导的子痫前期大鼠,可提高胎盘质量和仔鼠体质量,降低动脉压和 24 h 尿蛋白,降低胎盘 MDA、ROS 水平,通过抑制 Gadd45 α -p38 MAPK 信号通路减轻大鼠氧化应激损伤。

2.3 降低还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶的活性

Ang II 刺激 NADPH 氧化酶激活,导致机体氧自由基清除下降,造成血管内皮氧化应激损伤,导致 p-eNOS/NO 平衡打破,形成高血压病理状态^[24]。李晓洁等^[25]使用 100 mg/kg 葛根素治疗 Ang II 诱导的高血压大鼠,可降低收缩压和血管壁厚度,通过

调节 p-eNOs/NO 平衡以减轻氧化应激状态,降低 NADPH 氧化酶的活性,发挥降压作用。1 项 40 mg/kg 葛根素干预高血压大鼠的研究中,葛根素可显著抑制 ROS 升高,提高 SOD 基因表达,降低 NOX-2、NOX-4 基因表达,显著降低室旁核的氧化应激反应,发挥降压作用^[26]。

2.4 上调 SOD 活性

SOD 可促进机体氧自由基清除,增强机体抗氧化能力,有助于降低胎盘细胞和血管内皮损伤^[27]。阚长利等^[28]使用 80 mg/kg 葛根素治疗 L-NAME 建立的子痫前期大鼠,可显著降低大鼠尾动脉压和尿蛋白水平,提高胎盘组织中 SOD 水平和降低 MDA 水平,发挥抗氧化应激反应。20、40、80 mg/kg 葛根素治疗胰岛素抵抗-高血压大鼠,可显著提高 NO、诱导型 NO 合成酶(iNOS)、eNOS 水平,上调 SOD 活性,降低 MDA 水平,通过抗氧化反应降低胰岛素抵抗,发挥降压作用^[29]。

3 减轻炎症反应

3.1 抑制核因子- κ B (NF- κ B) 的激活

NF- κ B 通过激活下游促炎因子分泌参与子痫前期发生、发展,可加重血管内皮细胞和滋养层细胞炎症损伤^[30]。Liang 等^[31]使用 12.5、25、50 μ g/mL 葛根素干预脂多糖建立的子痫前期细胞 HTR8/SVneo,以浓度相关降低 sFlt、ET-1、组织多肽抗原(tPA)水平,通过下调 NF- κ B 表达降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6、细胞间黏附分子-1、血红素加氧酶 1(HMOX1)、激活转录因子 3(ATF3)水平,抑制胎盘组织上 TNF- α 、IL-6、IL-4 表达,减轻血管内皮功能损伤。Guo 等^[32]使用 100 mg/kg 葛根素治疗子痫前期大鼠,可降低大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平和收缩压、舒张压、尿蛋白,通过减轻炎症反应发挥降压作用。Gao 等^[26]使用 40 mg/kg 葛根素治疗高血压大鼠,可抑制高盐引起的血压升高,通过抑制 Tol 样受体 4(TLR4)/NF- κ B 通路激活显著抑制 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体活化,降低室旁核中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平,提高 IL-10 水平。孙文才等^[33]使用 100 mg/kg 葛根素治疗高血压大鼠,可下调 NF- κ B 活性,进而降低胆固醇,缩小血管管腔面积和内膜面积占有率,进一步降低 Ang II 水平,发挥降压作用。

3.2 调控 IL-33/生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2) 信号通路

IL-33 的高表达可增强 Th2 型细胞活性,而高

表达 ST2 可增强 Th1 免疫反应,IL-33/ST2 信号通路失衡可造成机体免疫功能失衡,参与子痫的病理进程^[34]。李格琳等^[35]使用 40、80 mg/kg 葛根素治疗子痫前期大鼠,二抗显著降低尾动脉血压和尿蛋白水平,提高仔鼠的存活率和胎盘组织治疗,减轻胎盘组织结构紊乱、毛细血管减少、排列输送、炎症浸润、细胞凋亡等病理改变,通过调控 IL-33/ST2 信号通路纠正机体免疫评估,降低大鼠血清 ST2、 γ -干扰素(IFN- γ)、TNF- α 的水平,提高血清 IL-33、IL-10、IL-4 的水平,发挥降压作用。

4 抑制滋养层细胞过度凋亡

4.1 抑制滋养细胞中 X 连锁凋亡抑制蛋白(XIAP) 蛋白的表达

XIAP 蛋白为线粒体凋亡途径的凋亡蛋白,胎盘在缺氧条件下可显著促进 XIAP 的表达,造成胎盘滋养细胞过度凋亡^[36]。80 mg/kg 葛根素治疗子痫前期大鼠的研究中发现,葛根素可通过抑制滋养细胞中 XIAP 蛋白的表达显著降低滋养层细胞的过度凋亡,在防治子痫前期发挥积极效应^[28]。

4.2 调控凋亡相关蛋白的表达

多种凋亡相关蛋白 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bax)、B 淋巴细胞瘤 2(Bcl-2)、半胱天冬酶(Caspase)-3 参与滋养层细胞凋亡,造成胎盘发育不良或动脉畸形,参与子痫的发生、发展^[37]。1 项 12.5、25、50 mg/kg 葛根素治疗脂多糖建立的子痫前期大鼠的研究中,葛根素可显著减轻大鼠的临床症状,降低收缩压、平均动脉压、舒张压,通过降低 Bax/Bcl-2 的比值和 Caspase-3 凋亡相关蛋白的表达有效降低胎盘组织细胞凋亡^[31]。

4.3 调节 miR-20a-5p/血管内皮生长因子 A(VEGFA)/蛋白激酶 B(Akt) 轴

miR-20a-5p 参与子痫的发生、发展,靶向调控基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、VEGFA 表达,激活 Akt 凋亡路径,促使 Caspase 激活,加快组织细胞凋亡^[38]。He 等^[39]使用 25、50、100 μ mol/L 葛根素干预滋养层细胞 HTR-8/SVneo 细胞,可调节 miR-20a-5p/VEGFA/Akt 轴以减轻过氧化氢引起的细胞线粒体膜电位降低,抑制 Caspase-3 表达,上调 Bcl-2、VEGFA、MMP-2、p-Akt 表达,阻止细胞凋亡,促进滋养层细胞生长。

5 增强抗缺氧能力

低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 在子痫前期胎盘病理过程中呈高表达,可调控低氧反应基因表达,与

胎盘缺血缺氧相关^[40]。李彦玲等^[41]使用 40、60、80 mg/kg 葛根素治疗内毒素建立的子痫前期大鼠，可通过上调 NO 表达抑制胎盘组织中 HIF-1 α 蛋白表达，以剂量相关降低收缩压和尿蛋白，提高仔鼠体质量、身长和胎盘质量。

6 改善滋养层细胞运动功能

胎盘运动功能障碍是造成子痫前期重要原因，滋养层细胞运动功能受损可造成动脉血管重塑，引起高血压，miR-181b-5p 的高表达可抑制 RBAK 表达，继而影响滋养层细胞的迁移^[42]。Guo 等^[32]使用 50 μ g/mL 葛根素干预滋养层细胞 HTR-8/SVneo 细胞，通过抑制 miR-181b-5p 的表达降低 RBAK 水平，进而提高滋养层细胞的迁移率，改善滋养层运动功能，发挥降活活性。

7 降低胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是导致妊娠高血压的重要原因，高血糖可刺激机体产生大量胰岛素，胰岛素抵抗可造成高胰岛素血症，参与高血压的发生、发展^[43]。庆方等^[15]使用 40、80 mg/kg 葛根素治疗胰岛素抵抗-高血压大鼠，可显著降低胰岛素抵抗，增强对胰岛素的敏感性，继而降低大鼠血压，减轻高胰岛素血症症状。韩超等^[29]使用 20、40、80 mg/kg 葛根素治疗胰岛素抵抗-高血压大鼠，可显著降低大鼠收缩压，提高胰岛素的敏感性，因此葛根素可通过降低胰岛素抵抗发挥抗高血压作用。

8 结语

目前临床治疗子痫前期的药物有限，对其预测、预防是主要的临床应对手段，研发安全有效的治疗药物对改善母婴预后具有重要意义。葛根素可通过多种作用机制发挥治疗子痫前期的作用。目前葛根素用于子痫前期的研究以基础研究为主，在人体内的作用机制还需进行多样本临床试验来验证。研究人员还应多关注葛根素的安全性，为临床安全用药提供参考。为克服葛根素生物利用度低的缺点，研究人员还需加大对药物新型传递系统的探索，提高葛根素在机体的药物浓度，以发挥治疗效果。总之，葛根素在子痫前期具有良好的应用前景，有望使更多的患者获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 叶云贞, 周琼洁, 肖喜荣, 等. 子痫前期预测和预防的研究进展 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2022, 53(6): 1012-1015.

- [2] 蒋荣珍, 钱智敏. 子痫前期的预测、预防研究现状及进展 [J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(6): 605-612.
- [3] 林建华, 乐怡平, 庄旭. 子痫前期相关指南对解痉及抗凝治疗的推荐及临床困惑 [J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(6): 414-417
- [4] Wang D, Bu T, Li Y, et al. Pharmacological activity, pharmacokinetics, and clinical research progress of puerarin [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2121.
- [5] Kenny L C, Baker P N, Kendall D A, et al. Differential mechanisms of endothelium-dependent vasodilator responses in human myometrial small arteries in normal pregnancy and pre-eclampsia [J]. *Clin Sci*, 2002, 103(1): 67-73.
- [6] 吴昫, 许云飞, 贺细菊, 等. 葛根素对自发性高血压大鼠肠系膜动脉舒张功能的影响 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2019, 37(2): 142-147.
- [7] Shi W L, Yuan R, Chen X, et al. Puerarin reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats by targeting eNOS [J]. *Am J Chinese Med*, 2019, 47(1): 19-38.
- [8] 王超, 汪雪雁, 周淑, 等. 葛根素治疗子痫前期大鼠的疗效观察 [J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(2): 118-120.
- [9] 郭挺, 王毅, 甘宗仁, 等. 葛根素对子痫前期大鼠脑保护作用 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2014, 13(3): 224-227.
- [10] 黄帧桢, 张年宝, 崔卫东, 等. 葛根素对自发性高血压大鼠胸主动脉结构和功能的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(5): 595-601.
- [11] Singh A, Sharma D, Raghunandan C, et al. Role of inflammatory cytokines and eNOS gene polymorphism in pathophysiology of pre-eclampsia [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(3): 244-251.
- [12] Li X J, Lin Y H, Zhou H Y, et al. Puerarin protects against endothelial dysfunction and end-organ damage in Ang II-induced hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(1): 58-64.
- [13] Zhou T T, Wang Z W, Guo M T, et al. Puerarin induces mouse mesenteric vasodilation and ameliorates hypertension involving endothelial TRPV4 channels [J]. *Food Funct*, 2020, 11(11): 10137-10148.
- [14] Mistry H D, Ogalde M V H, Pipkin F B, et al. Maternal, fetal, and placental selectins in women with pre-eclampsia; association with the renin-angiotensin-system [J]. *Front Med*, 2020, 7: 270.
- [15] 庆方, 潘竞镛, 肖柳英, 等. 葛根素拮抗胰岛素抵抗-高血压大鼠肿瘤坏死因子- α 及肾素-血管紧张素的作用 [J]. 中国实用医药, 2006, 1(1): 98-101.
- [16] Verlohren S, Brennecke S P, Galindo A, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 27: 42-50.
- [17] 何英姿, 黄承飞. 葛根素对妊娠高血压模型大鼠血管活性物质及胎盘组织的影响 [J]. 中国临床药理学杂志

- 志, 2020, 36(14): 2042-2044.
- [18] Liu C, Zhao Y, Xu X T, *et al.* Puerarin reduces radiation-induced vascular endothelial cell damage via miR-34a/placental growth factor [J]. *Dose Response*, 2022, 20(1): 15593258211068649.
- [19] Li J, Zhou J, Ye Y, *et al.* Increased heme oxygenase-1 and nuclear factor erythroid 2-related factor-2 in the placenta have a cooperative action on preeclampsia [J]. *Gynecol Obstet Inves*, 2016, 81(6): 543-551.
- [20] 庞梦兰. 葛根素抑制滋养细胞铁死亡影响子痫前期发病的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [21] Yue X J, Pang M L, Chen Y, *et al.* Puerarin alleviates symptoms of preeclampsia through the repression of trophoblast ferroptosis via the CREB/HO-1 pathway [J]. *Placenta*, 2024, 158: 145-155.
- [22] Li F H, Han N, Wang Y, *et al.* Gadd45a knockdown alleviates oxidative stress through suppressing the p38 MAPK signaling pathway in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Placenta*, 2018, 65: 20-28.
- [23] 王锋, 徐静, 刘晴, 等. 基于 Gadd45 α -p38MAPK 通路研究葛根素对子痫前期大鼠胎盘氧化应激的影响及作用机制 [J]. 中国现代应用药理学, 2022, 39(16): 2090-2095.
- [24] Guerby P, Tasta O, Swiader A, *et al.* Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia [J]. *Redox Biol*, 2021, 40: 101861.
- [25] 李晓洁, 林宇涵, 刘彦彬, 等. 葛根素对高血压大鼠内皮功能障碍的影响 [J]. 中国现代应用药理学, 2016, 33(7): 841-844.
- [26] Gao H L, Yang Y, Tian H, *et al.* Puerarin alleviates blood pressure via inhibition of ROS/TLR4/NLRP3 inflammasome signaling pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus of salt-Induced prehypertensive rats [J]. *Nutrients*, 2024, 16(16): 2580.
- [27] Sharma J B, Sharma A, Bahadur A, *et al.* Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia [J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2006, 94(1): 23-27.
- [28] 阚长利, 李久民, 侯敬, 等. 葛根素对子痫前期大鼠模型胎盘氧化应激及免疫状态的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(8): 801-803.
- [29] 韩超, 庆方, 潘竞铨, 等. 葛根素对胰岛素抵抗-高血压大鼠自由基损伤的拮抗作用 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(11): 71-73.
- [30] Wu J B, Wu X Y, Hu J F. Increase of HMGB1, TLR4 and NF- κ B in placenta tissue and serum in patients with preeclampsia [J]. *Basic Clin Pharmacol*, 2015, 35(1): 33.
- [31] Liang X, Liu Y, Chen L, *et al.* The natural compound puerarin alleviates inflammation and apoptosis in experimental cell and rat preeclampsia models [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108001
- [32] Guo J, Bian W, Jiang H. Puerarin attenuates preeclampsia-induced trophoblast mobility loss and inflammation by modulating miR-181b-5p/RBAK axis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2022, 87(2): e13510.
- [33] 孙文才, 周和平. 葛根素对自发性高血压大鼠肾血管核因子- κ B 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(7): 965-966.
- [34] Wang X, Shields C, Tardo G, *et al.* IL-33 supplementation improves uterine artery resistance and maternal hypertension in response to placental ischemia [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 326(4): H1006-H1016.
- [35] 李格琳, 臧密密, 付雪莲. 葛根素基于 IL-33/ST2 通路对 PE 大鼠胎盘组织损伤的作用 [J]. 西北药理学杂志, 2023, 38(5): 71-77.
- [36] Arroyo J, Price M, Straszewski-Chavez S, *et al.* XIAP protein is induced by placenta growth factor (PLGF) and decreased during preeclampsia in trophoblast cells [J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2014, 60(5): 263-273.
- [37] Zhang L, Jia L, Cui S, *et al.* AP-2 α -dependent regulation of Bcl-2/Bax expression affects apoptosis in the trophoblast [J]. *J Mol Histol*, 2012, 43: 681-689.
- [38] Timofeeva A V, Fedorov I S, Sukhova Y V, *et al.* Prediction of early-and late-onset pre-eclampsia in the preclinical stage via placenta-specific extracellular miRNA profiling [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8006.
- [39] He L, Wu X, Zhang X, *et al.* Puerarin protects against H₂O₂-induced apoptosis of HTR-8/SVneo cells by regulating the miR-20a-5p/VEGFA/Akt axis [J]. *Placenta*, 2022, 126: 202-208.
- [40] Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α in preeclampsia pathogenesis [J]. *Biol Reprod*, 2012, 87(6): 134.
- [41] 李彦玲, 赵纯. 葛根素对子痫前期样大鼠胎盘组织中 HIF-1 α 表达的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 31-33.
- [42] Huang X, Wu L, Zhang G, *et al.* Elevated MicroRNA-181a-5p contributes to trophoblast dysfunction and preeclampsia [J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(8): 1121-1129.
- [43] Anim-Nyame N, Ghosh A, Freestone N, *et al.* Relationship between insulin resistance and circulating endothelial cells in pre-eclampsia [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2015, 31(10): 788-791.