

竹节参总皂苷对妊娠期高血压胎盘滋养细胞氧化应激损伤与过度自噬的影响

关琦¹, 张化莲^{1*}, 张珊珊¹, 秦红娟²

1. 驻马店市中心医院 产科, 河南 驻马店 463000

2. 河南省人民医院 妇产科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨竹节参总皂苷对妊娠期高血压疾病胎盘滋养细胞氧化应激反应与自噬的影响及作用机制。**方法** 采用100 μmol/L 亚硝基左旋精氨酸甲酯 (*N*-nitro-*L*-arginine methylester, *L*-NAME) 处理人胎盘滋养细胞株 HTR-8/SV-neo 48 h, 并给予竹节参总皂苷 (20、40、80 μg/mL) 干预 24 h, 采用 CCK-8 法检测各组细胞活力; 采用流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况; 采用试剂盒检测各组细胞上清液中丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平; 采用 qRT-PCR 和 Western blotting 法检测各组细胞脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, *FABP4*) mRNA 和蛋白表达情况; 采用 Western blotting 法检测各组细胞微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule associated protein 1 light chain 3 II, LC3-II)、LC3-I、p62 和自噬效应蛋白 (Beclin-1) 表达情况; 采用免疫荧光法检测各组细胞 LC3 表达情况。**结果** 与模型组比较, 竹节参总皂苷组细胞活力显著升高 ($P < 0.05$), 细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.01$); 上清液中 SOD 和 GSH 水平显著升高 ($P < 0.01$), MDA 水平显著降低 ($P < 0.01$); *FABP4* mRNA 和蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$); LC3-II 和 Beclin-1 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$), p62 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$); LC3 荧光染色强度降低。**结论** 竹节参总皂苷能够改善妊娠期高血压疾病胎盘滋养细胞中的氧化应激反应, 并抑制过度自噬, 其机制可能与调控 *FABP4* 表达有关。

关键词: 竹节参总皂苷; 妊娠期高血压; 胎盘滋养细胞; 氧化应激; 自噬

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)14-4255-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.14.017

Effect of total saponins from *Panax japonicus* on oxidative stress damage and excessive autophagy in placental trophoblast cells of pregnancy hypertension

GUAN Qi¹, ZHANG Hua-lian¹, ZHANG Shan-shan¹, QIN Hong-juan²

1. Department of Obstetrics, Zhumadian Central Hospital, Zhumadian 463000, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of total saponins from *Panax japonicus* on oxidative stress response and autophagy in placental trophoblast cells of pregnancy-induced hypertension. **Methods** *N*-nitro-*L*-arginine methylester (*L*-NAME, 100 μmol/L) was used to treat human placental trophoblast cell line HTR-8/SV-neo for 48 h, and total saponins from *P. japonicus* (20, 40, 80 μg/mL) were used to intervene for 24 h, cell viability of each group was detected by CCK-8 method; Apoptosis of each group was detected by flow cytometry; Levels of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) in supernatant of each group was detected by kits; qRT-PCR and Western blotting were used to detect fatty acid binding protein 4 (*FABP4*) mRNA and protein expression; Western blotting was used to detect expressions of microtubule associated protein 1 light chain 3 II (LC3-II), LC3-I, p62 and autophagy effector protein (Beclin-1) in each group of cells; Immunofluorescence method was used to detect the LC3 expression in each group of cells. **Results** Compared with model group, cell viability in total saponins from *P. japonicus* group was significantly increased ($P < 0.05$), and apoptosis rate was significantly reduced ($P < 0.01$); Levels of SOD and GSH in supernatant were significantly increased ($P < 0.01$), MDA level was significantly reduced ($P < 0.01$); *FABP4* mRNA and protein expression levels were significantly reduced ($P < 0.05$); LC3-II and Beclin-1 protein expression levels were

收稿日期: 2021-02-02

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20190609)

作者简介: 关琦 (1984—), 主治医师, 研究方向为产科。E-mail: guanqi19840607@163.com

*通信作者: 张化莲, 主任医师, 研究方向为产科。E-mail: 16345852@qq.com

significantly reduced ($P < 0.05$), p62 protein expression levels were significantly increased ($P < 0.05$); Intensity of LC3 fluorescence staining was reduced. **Conclusion** Total saponins from *P. japonicus* can improve the oxidative stress response in placental trophoblasts of hypertensive disorders of pregnancy and inhibit excessive autophagy, mechanism of which may be related to the regulation of FABP4 expression.

Key words: total saponins from *Panax japonicus*; hypertension in pregnancy; placental trophoblasts; oxidative stress; autophagy

妊娠期高血压疾病 (hypertension disorder complicating pregnancy, HDCP) 是孕妇常见疾病之一, 其发生与先兆子痫、剖宫产、脑血管疾病、胎儿生长受限、早产以及孕产妇和围产儿死亡等密切相关^[1-2]。HDCP 使妊娠复杂化, 严重危及母婴安全^[3]。HDCP 病因和发病机制复杂, 越来越多的研究表明, HDCP 与多种因素引起的母胎代谢或免疫平衡有关, 而胎盘滋养细胞作为妊娠建立和维持的基础, 其功能异常后会导致胎盘形成受阻, 释放大量的炎症因子, 使血管内皮受损, 最终导致子痫前期的发生^[4-5]。

竹节参 *Panax japonicus* (T. Nees) C. A. Mey. 是五加科人参属植物, 竹节参总皂苷是其主要有效成分, 具有镇痛、抗衰老、抗氧化、抗炎、免疫调节以及神经保护效应等作用^[6-7]。竹节参总皂苷对 Triton WR-1339 诱导的高脂血症小鼠具有一定的调血脂作用^[8], 而竹节参总皂苷在 HDCP 中的作用至今却未见报道。人胎盘滋养细胞株 HTR-8/SVneo 是一种永生化的滋养层细胞系, 具有许多与人类原代滋养层细胞相似的特性, 目前已成为研究胎盘功能和妊娠相关疾病的主要细胞系。本研究采用亚硝基左旋精氨酸甲酯 (*N*-nitro-*L*-arginine methylester, *L*-NAME) 干预 HTR-8/SVneo 细胞模拟 HDCP 微环境, 探讨竹节参总皂苷对 HDCP 胎盘滋养细胞氧化应激损伤及自噬的影响, 并初步探究其作用机制, 从而为 HDCP 的研究及诊治提供实验基础。

1 材料

1.1 细胞

HTR-8/SV-neo 细胞购自上海瑞鹿生物技术有限公司。

1.2 药品与试剂

竹节参总皂苷 (质量分数为 85.4%) 由首都医科大学中医药学院中药化学实验室提供; *L*-NAME (批号 1115878) 购自美国 Sigma 公司; 胎牛血清 (批号 2166446)、青霉素-链霉素 (批号 20190909) 购自美国 Gibco 公司; DMEM/F12 培养基 (批号 C11995500CP) 购自美国 Thermo Fisher Scientific

公司; CCK-8 试剂盒 (批号 42022ES34) 和 Annexin V-FITC/碘化丙啶 (PI) 细胞凋亡检测试剂盒 (批号 40302ES20) 购自北京全式金生物科技公司; 丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 检测试剂盒 (批号 A00312)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 检测试剂盒 (批号 A00132)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 检测试剂盒 (批号 A00512) 购自南京建成生物工程研究所; TRIzol 试剂盒 (批号 15596-026)、SYBR® Premix Ex Taq™ II 试剂盒 (批号 RR047A) 购自日本 Takara 公司; 逆转录试剂盒 (批号 050720190702) 购自上海生工生物工程有限公司; 细胞裂解液 (批号 P0013)、BCA 蛋白定量试剂盒 (批号 P0010S)、PVDF 膜 (批号 P0016S) 购自上海碧云天生物技术有限公司; 脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) 抗体 (批号 3579S)、微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule associated protein 1 light chain 3 II, LC3-II) 抗体 (批号 3868S)、LC3-I 抗体 (批号 4599S)、p62 抗体 (批号 3534S)、自噬效应蛋白 (Beclin-1) 抗体 (批号 3495S) 购自美国 CST 公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH) 抗体 (批号 TA-1203)、HRP 标记的山羊抗兔抗体 (批号 ZB-2306) 购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 仪器

BC-J160S 细胞培养箱 (上海博迅实业有限公司医疗设备厂); 低温高速离心机 (德国 Heraeus 公司); MACSQuant Analyzer 流式细胞仪 (德国 Miltenyi 公司); 光学显微镜 (日本 Olympus 公司); DYY-6C 电泳仪 (北京六一仪器厂); PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司); M340651 酶标仪 (北京中西远大科技有限公司)。

2 方法

2.1 细胞培养

HTR-8/SV-neo 细胞用含 10% 胎牛血清、青霉素 (100 U/mL)、链霉素 (100 μg/mL) 的 DMEM/F12 培养基, 于 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养, 每 2

天换液 1 次,待细胞融合度达到 80%~90%时进行传代,使用第 3~5 代细胞进行后续实验。

2.2 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞活力的影响

取处于对数生长期的 HTR-8/SV-neo 细胞,以 4×10^4 /mL 接种至 96 孔板,培养 12 h。设置对照组、模型组和竹节参总皂苷 (20、40、80 $\mu\text{g}/\text{mL}$)^[9]组,模型组和各给药组加入 L-NAME (100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 处理 48 h;各给药组再加入相应药物,对照组加入不含药物的培养基,培养 24 h,加入 10 μL CCK-8 试剂,孵育 1 h,采用酶标仪测定 450 nm 处的吸光度 (A) 值。

2.3 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞凋亡的影响

按“2.2”项下方法处理细胞和分组,收集细胞,以 PBS 洗涤 2 次,加入 500 μL 1×Binding Buffer 重悬,加入 5 μL Annexin V-FITC 和 PI 试剂,室温避光孵育 15 min,采用流式细胞仪检测细胞凋亡情况。

2.4 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞上清液中 MDA、SOD 和 GSH 的影响

按“2.2”项下方法处理细胞和分组,收集上清液,按试剂盒说明书检测细胞上清液中 MDA、SOD 和 GSH 水平。

2.5 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 FABP4、LC3-II、LC3-I、p62 和 Beclin-1 蛋白表达的影响

按“2.2”项下方法处理细胞和分组,收集细胞,加入裂解液,10 000×g 离心 20 min,取上清,采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白质质量浓度。蛋白样品经 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF 膜,加入 5% 脱脂牛奶于室温封闭 2 h,分别加入 FABP4、LC3-II、LC3-I、p62、Beclin-1 和 GAPDH 抗体 (1:1000),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;TBST 洗涤后,加入 HRP 标记的山羊抗兔抗体 (1:5000),室温孵育 2 h,加入 ECL 化学发光液,采用凝胶成像仪曝光成像,BandScan5.0 软件分析条带灰度值。

2.6 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 FABP4 mRNA 表达的影响

按“2.2”项下方法处理细胞和分组,收集细胞,按照试剂盒说明书提取细胞总 RNA 并合成 cDNA,进行 qRT-PCR 分析。引物序列: FABP4 上游引物 5'-AAGAGAAAACGAGAGGATGATAAAC-3',下游引物 5'-ATGCGAACTTCAGTCCAGGTC-3'; GAPDH 上游引物 5'-AGGGGTCTACATGGCAA-CTG-3',下游引物 5'-CGACCACTTTGTCAAG-CTCA-3'。

2.7 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 LC3 表达影响

取处于对数生长期的 HTR-8/SV-neo 细胞,以 1×10^4 /孔接种至 24 孔板内的无菌玻片上,培养 12 h。按“2.2”项下方法分组,收集细胞,PBS 洗涤,于 4% 多聚甲醛中室温固定 20 min,加入 0.5% TritonX-100 透膜 15 min,加入 10% 山羊血清室温封闭 2 h,加入 LC3 抗体 (1:150),4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜;PBS 洗涤,滴加 Alexa Fluor 488 标记的山羊抗兔 IgG 抗体,室温避光孵育 1 h;PBS 洗涤,滴加 DAPI 染色 10 min;PBS 洗涤,封片,于荧光显微镜下观察细胞 LC3 表达情况。

2.8 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。

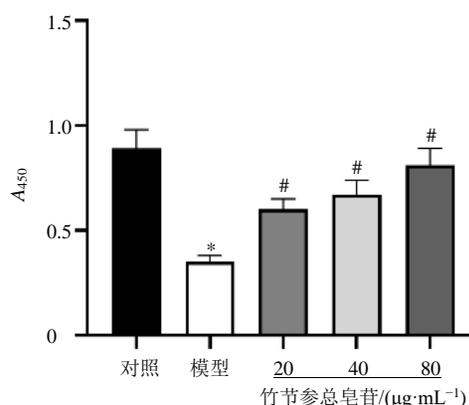
3 结果

3.1 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞活力的影响

如图 1 所示,与对照组比较,模型组细胞活力显著降低 ($P < 0.05$);与模型组比较,各给药组细胞活力显著升高 ($P < 0.05$)。

3.2 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞凋亡的影响

如图 2 所示,与对照组比较,模型组细胞凋亡率显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组细胞凋亡率显著降低 ($P < 0.01$)。



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$, 下图同
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group, same as belows

图 1 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞活力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 1 Effect of total saponins from *P. japonicus* on viability of HTR-8/SV-neo cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

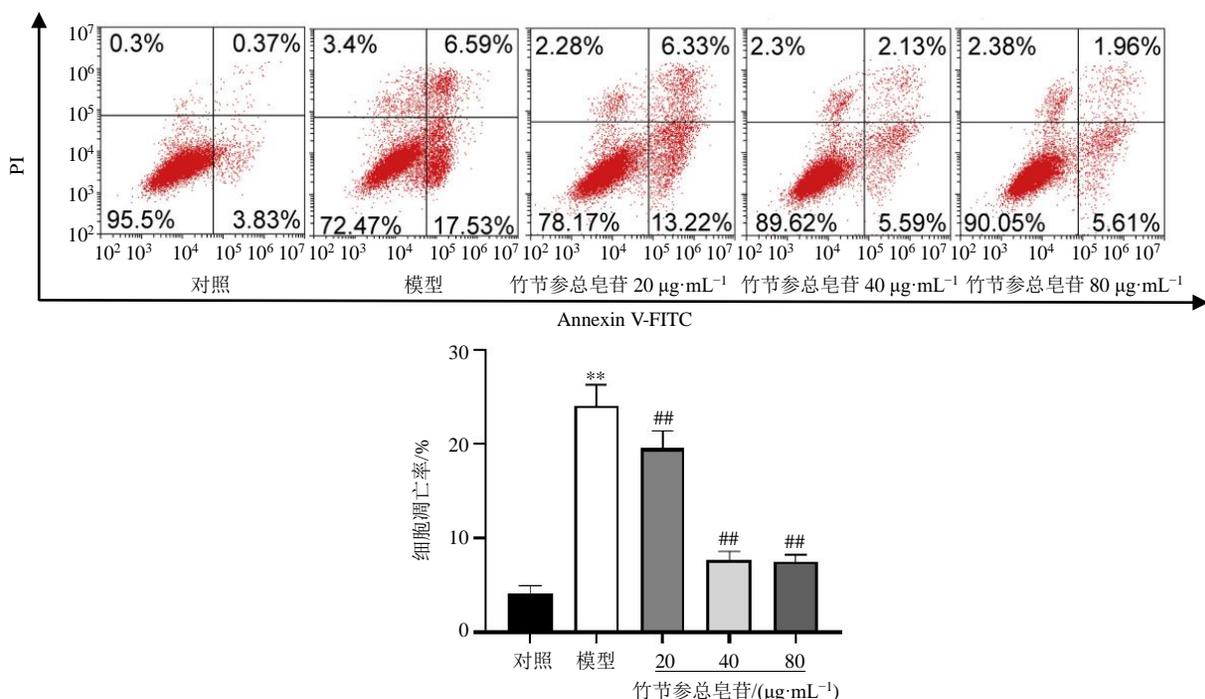


图2 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞凋亡的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 2 Effect of total saponins from *P. japonicus* on apoptosis of HTR-8/SV-neo cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

3.3 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞上清液中 MDA、SOD 和 GSH 的影响

如表 1 所示,与对照组比较,模型组细胞上清液中 SOD 和 GSH 水平显著降低 ($P < 0.01$),MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组细胞上清液中 SOD 和 GSH 水平显著升高 ($P < 0.01$),MDA 水平显著降低 ($P < 0.01$)。

3.4 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 FABP4 mRNA 和蛋白表达的影响

如图 3 所示,与对照组比较,模型组细胞 FABP4 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$);与模型组比较,各给药组细胞 FABP4 mRNA 和蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$)。

3.5 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 LC3-I、LC3-II、p62 和 Beclin-1 蛋白表达的影响

如图 4 所示,与对照组比较,模型组细胞 LC3-II 和 Beclin-1 蛋白表达水平均显著升高 ($P < 0.05$),p62 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$);与模型组比较,各给药组 LC3-II 和 Beclin-1 蛋白表达水平均显著降低 ($P < 0.05$),竹节参总皂苷 (40、80 μg/mL) 组 p62 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$)。

3.6 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 LC3 表达的影响

如图 5 所示,对照组细胞 LC3 荧光染色弱,模型组细胞 LC3 荧光染色较强,各给药组细胞 LC3 荧光染色较模型组降低。

表 1 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞上清液中 MDA、SOD 和 GSH 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Effect of total saponins from *P. japonicus* on levels of MDA, SOD and GSH in supernatant of HTR-8/SV-neo cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

| 组别 | 剂量/(μg·mL ⁻¹) | MDA/(μmol·L ⁻¹) | SOD/(μmol·L ⁻¹) | GSH/(μmol·L ⁻¹) |
|--------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 对照 | — | 6.56 ± 0.62 | 104.01 ± 9.77 | 112.81 ± 10.21 |
| 模型 | — | 25.87 ± 2.31** | 54.01 ± 5.51** | 64.13 ± 6.76** |
| 竹节参总皂苷 | 20 | 17.06 ± 2.01## | 69.81 ± 6.49## | 72.84 ± 7.62## |
| | 40 | 12.21 ± 1.45## | 78.60 ± 7.33## | 90.61 ± 8.81## |
| | 80 | 10.53 ± 0.91## | 80.41 ± 7.92## | 96.89 ± 9.07## |

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ## $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group; ## $P < 0.01$ vs model group

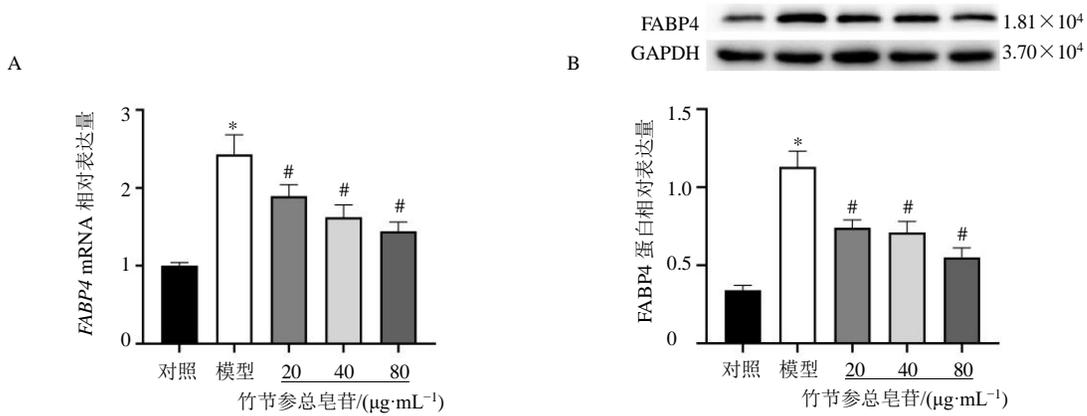


图3 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 FABP4 mRNA (A) 和蛋白 (B) 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Effect of total saponins from *P. japonicus* on expressions of FABP4 mRNA (A) and protein (B) in HTR-8/SV-neo cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

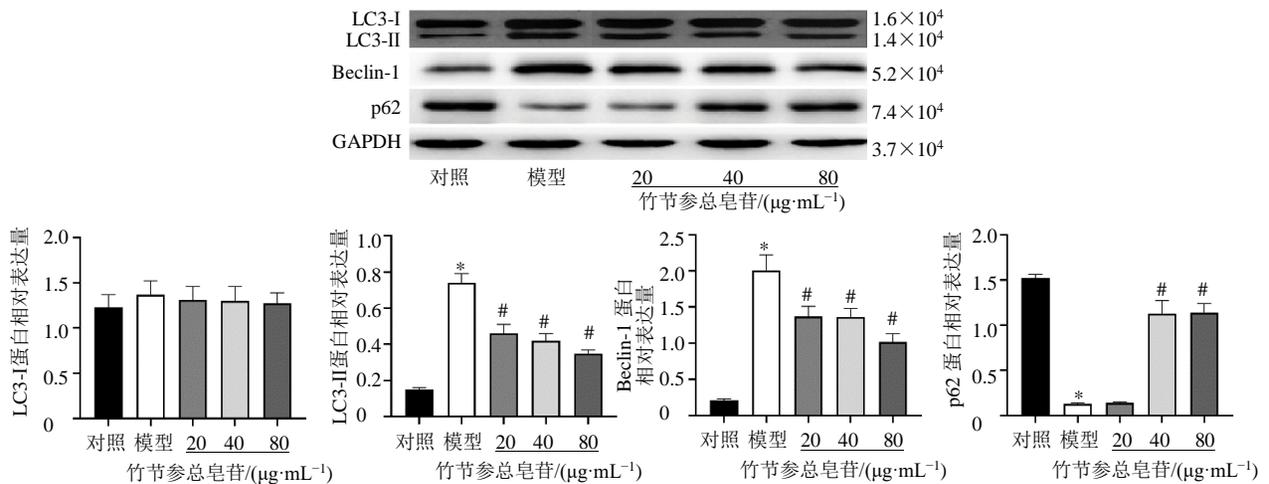


图4 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 LC3-I、LC3-II、p62 和 Beclin-1 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of total saponins from *P. japonicus* on expressions of LC3-I, LC3-II, p62 and Beclin-1 in HTR-8/SV-neo cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

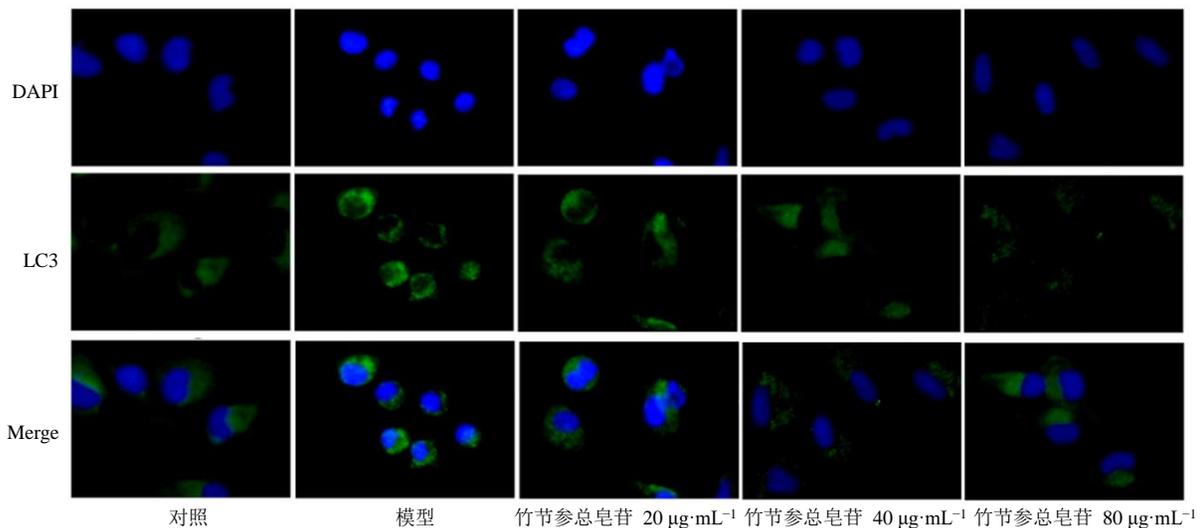


图5 竹节参总皂苷对 HTR-8/SV-neo 细胞 LC3 表达的影响 ($\times 100$)

Fig. 5 Effect of total saponins from *P. japonicus* on LC3 expression in HTR-8/SV-neo cells ($\times 100$)

4 讨论

近年来 HDPC 约占妊娠的 10%，尽管目前关于 HDPC 已开展了大量的研究，但 HDPC 仍然是妇产科中最棘手的难题^[2]。HDPC 的发病机制起源于胎盘异常，其中心环节是滋养细胞功能异常所致的胎盘生理性障碍。胎盘发挥着母体与胎儿之间营养物和氧气交换的作用，从而使胎儿能够正常生长和发育。当胎盘功能受损时，胎儿的生长受到影响，从而导致胎儿生长受限^[10]。因此，胎盘滋养细胞在 HDPC 发病中起着关键作用。以一氧化氮合酶抑制剂 *L-NAME* 干预人胎盘滋养细胞，可以模拟 HDPC 的微环境，从而开展 HDPC 的相关研究^[11-12]。本研究结果显示，经 *L-NAME* 处理后，HTR-8/SV-neo 细胞活力明显降低，细胞出现大量的凋亡，表明 HDPC 中可能会引发胎盘滋养细胞的生物学功能异常；竹节参总皂苷能够提高 HTR-8/SV-neo 细胞活力，并抑制细胞的异常凋亡现象，表明竹节参总皂苷对 HDPC 中的胎盘滋养细胞可能发挥一定作用。

氧化剂与抗氧化剂的产生以及能力之间的不平衡会导致氧化应激反应。活性氧在组织和器官中的积累会诱发心血管疾病、神经系统并发症、癌症、呼吸系统疾病、类风湿性关节炎以及与妊娠相关疾病的发生^[13-14]。与正常孕妇相比，患有 HDPC 的孕妇体内氧化应激反应增加。SOD 和 GSH 具有抗氧化酶性质，能够通过协同清除活性氧和自由基来减轻氧化性损伤；MDA 是脂质过氧化产物，其含量的高低可以体现氧化反应的状态^[15]。本研究结果显示，*L-NAME* 干预后 HTR-8/SV-neo 细胞上清液中 SOD 和 GSH 水平降低，MDA 水平升高，表明 HTR-8/SV-neo 细胞发生了氧化应激反应；竹节参总皂苷组细胞上清液中 SOD 和 GSH 水平升高，MDA 水平降低，表明氧化应激反应被抑制。

自噬是细胞内分解代谢的稳态机制，可以将细胞内组分转移至溶酶体进行降解和氨基酸循环。Beclin-1 是自噬的关键调节剂，在其启动和进程中均起着重要作用，可以通过激活各种细胞信号通路调控自噬发生；存在于细胞质中的 p62 能够与经泛素化蛋白结合，并与 LC3-II 结合形成复合物，在溶酶体内发生降解。自噬是维持细胞应激反应稳态的重要机制之一，能够在早期胎盘缺氧和营养受限的环境中对滋养层细胞起到重要的保护作用，但过度的自噬可能会破坏细胞结构并诱导细胞发生异常死亡^[16-17]。然而，自噬是否与妊娠相关疾病的胎盘功

能障碍的病理过程有关，是否存在由于氧化应激损伤而导致滋养细胞过度自噬，以及这些过程发生的潜在机制尚待证实。本研究结果显示，经 *L-NAME* 干预后，HTR-8/SV-neo 细胞 LC3 荧光染色增强，LC3-II、Beclin-1 蛋白表达水平平均升高，p62 蛋白表达水平降低，表明 HTR-8/SV-neo 细胞发生过度自噬；竹节参总皂苷组 LC3-II、Beclin-1 蛋白表达水平降低，p62 蛋白表达水平升高，表明竹节参总皂苷能够改善 HDPC 中胎盘滋养细胞的过度自噬现象。

FABPs 是脂质分子伴侣的家族成员，能够通过调节几种脂质信号通路来促进系统性代谢。FABP4 在细胞和组织中的异常表达与疾病的发病机制密切相关，通过特异性抑制剂、中和抗体或未知受体拮抗剂对 FABP4 功能的药理修饰将是针对肥胖症、糖尿病、动脉粥样硬化等多种疾病的新型治疗策略^[18-19]。Tu 等^[20]通过检测妊娠期前 3 个月患者血浆中 FABP4 水平发现，妊娠早期较高的 FABP4 水平与妊娠期糖尿病风险增加有关。在肥胖诱发的非酒精性脂肪肝中，FABP4 表达显著增加，过氧化酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 具有抑癌基因的作用，而 FABP4 能够促进疾病的发生^[21]。本研究结果显示，经 *L-NAME* 干预后，HTR-8/SV-neo 细胞中 FABP4 mRNA 和蛋白表达水平明显升高；竹节参总皂苷显著抑制 FABP4 mRNA 和蛋白表达水平，表明竹节参总皂苷可能通过调控 FABP4 表达来改善 HDPC 中胎盘滋养细胞损伤。

综上所述，竹节参总皂苷能够抑制 *L-NAME* 干预的胎盘滋养细胞活力降低以及细胞凋亡，并改善细胞的氧化应激损伤与过度自噬，其机制可能与调控 FABP4 表达有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Razak A, Patel W, Durrani N, et al. Neonatal respiratory outcomes in pregnancy induced hypertension: Introducing a novel index [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 33(4): 625-632.
- [2] 丁岚, 刘影, 白传明, 等. 妊娠期高血压疾病不同分期患者左心室功能水平变化研究 [J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(1): 68-72.
- [3] Yang R, Luo D, Zhang Y M, et al. Adverse effects of exposure to fine particulate matters and ozone on gestational hypertension [J]. *Curr Med Sci*, 2019, 39(6): 1019-1028.

- [4] Aouache R, Biquard L, Vaiman D, *et al.* Oxidative stress in preeclampsia and placental diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1496.
- [5] Pereira R D, De Long N E, Wang R C, *et al.* Angiogenesis in the placenta: The role of reactive oxygen species signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 814543.
- [6] Li S N, Tang Y, Liu C M, *et al.* Development of a method to screen and isolate potential α -glucosidase inhibitors from *Panax japonicus* C. A. Meyer by ultrafiltration, liquid chromatography, and counter-current chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(12): 2014-2023.
- [7] Deng L L, Yuan D, Zhou Z Y, *et al.* Saponins from *Panax japonicus* attenuate age-related neuroinflammation via regulation of the mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappa B signaling pathways [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(11): 1877-1884.
- [8] 贾银芝, 杨中林. 竹节参总皂苷对 Triton WR-1339 诱发的高脂血症小鼠降血脂作用研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(12): 9-11.
- [9] 覃玉娥, 孙志伟, 张长城, 等. 竹节参皂苷不同浓度乙醇洗脱物对肝细胞损伤的保护作用 [J]. *广东医学*, 2016, 37(11): 1618-1622.
- [10] Sudharshana Murthy K A, Bhandiwada A, Chandan S L, *et al.* Evaluation of oxidative stress and proinflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus and their correlation with pregnancy outcome [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(1): 79-84.
- [11] 张莉, 李治, 王景, 等. 人胎盘来源间充质干细胞对妊娠期高血压病细胞滋养细胞凋亡的影响: 随机对照实验方案 [J]. *中国组织工程研究*, 2015, 19(50): 8190-8194.
- [12] 曲新霞, 谢莹莺, 赵海宁, 等. 低氧对 JEG-3 细胞 HLA-G 表达及滋养细胞生物学行为的影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2019, 35(3): 218-222.
- [13] Mannaerts D, Faes E, Cos P, *et al.* Oxidative stress in healthy pregnancy and preeclampsia is linked to chronic inflammation, iron status and vascular function [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0202919.
- [14] 张瑞, 蒋丽君, 李秀兰, 等. 围术期胎儿宫内缺氧对产妇氧化应激损伤的影响 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2014, 49(6): 894-895.
- [15] 王春霞, 庞义存. 氧化应激、JNK 信号转导通路在妊娠期高血压疾病中的作用 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(17): 4078-4080.
- [16] 闫广伟, 丁燕子, 邢金芳, 等. 低氧对滋养细胞 HIF-1 α 、BNIP3 表达及自噬和侵袭能力的影响 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2018, 53(2): 198-202.
- [17] 雷思雨, 陈曼曼, 陈斌, 等. 细胞自噬与肿瘤微环境的关系研究进展 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2018, 43(7): 979-981.
- [18] Zeng J, Sauter E R, Li B. FABP4: A new player in obesity-associated breast cancer [J]. *Trends Mol Med*, 2020, 26(5): 437-440.
- [19] Jurek S, Sandhu M A, Trappe S, *et al.* Optimizing adipogenic transdifferentiation of bovine mesenchymal stem cells: A prominent role of ascorbic acid in *FABP4* induction [J]. *Adipocyte*, 2020, 9(1): 35-50.
- [20] Tu W J, Guo M, Shi X D, *et al.* First-trimester serum fatty acid-binding protein 4 and subsequent gestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 130(5): 1011-1016.
- [21] Thompson B R, Mazurkiewicz-Muñoz A M, Suttles J, *et al.* Interaction of adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP) and JAK2: AFABP/aP2 as a regulator of JAK2 signaling [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(20): 13473-13480.

[责任编辑 李亚楠]