

经典 Wnt/ β -catenin 信号通路介导子痫前期滋养细胞氧化应激损伤的机制研究

罗 欣¹, 庄白妹¹, 饶海英¹, 李庆姝², 刘西茹¹, 漆洪波¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院产科, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学基础医学院病理学教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究经典 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路参与人滋养细胞氧化应激损伤的机制,探讨其在子痫前期(preeclampsia, PE)发病中的作用。**方法:**(1)采用免疫组化 SP 法和蛋白免疫印迹法(Western blot, WB)检测胎盘组织中 β -catenin 信号分子的表达。(2)将 HTR8/SVneo 分为正常培养对照组、缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)处理组、氯化锂(LiCl)+H/R 处理组、LiCl+正常培养组。利用 WB 法和间接免疫荧光法检测 β -catenin 在各组细胞中的表达。(3)利用流式细胞仪检测各组细胞凋亡指数及细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平。(4)利用 Transwell 小室模型和明胶酶谱法分析检测各组 HTR8/SVneo 的侵袭率及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、9 的活性。**结果:**(1)与正常晚孕比较,子痫前期胎盘组织中 β -catenin 蛋白表达降低($P<0.05$)。(2)与正常培养组相比较,H/R 处理组的 β -catenin 蛋白水平显著下降,经 LiCl 预处理后 H/R 细胞中的 β -catenin 蛋白表达增加($P<0.01$)。(3)与正常对照组相比,H/R 处理可导致 HTR8/SVneo 凋亡率及 ROS 水平增加($P<0.01$);予以 LiCl 预处理可有效抑制 H/R 导致的细胞凋亡及 ROS 聚集($P<0.05, P<0.01$)。(4)H/R 组细胞的体外侵袭能力及 MMP-2、9 的活性均低于正常培养组;经 LiCl 预处理后,H/R 组细胞的体外侵袭能力及清液中 MMP-2、9 的活性显著上升($P<0.01$)。**结论:**LiCl 通过特异性激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,对滋养细胞氧化应激损伤有保护性作用。

【关键词】子痫前期;滋养细胞;氧化应激; β -连环蛋白;氯化锂**【中图分类号】**R714.24**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2015-02-28

Mechanism of classical Wnt/ β -catenin signaling pathway mediated oxidative stress injury of trophoblast cells in preeclampsia

Luo Xin¹, Zhuang Baimei¹, Rao Haiying¹, Li Qingshu², Liu Xiru¹, Qi Hongbo¹

(1. Department of Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Teaching and Research Section of Pathology, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the roles of classic Wnt/ β -catenin signaling pathway in the oxidative stress injury of trophoblasts involved in the development of preeclampsia. **Methods:** (1) Immunohistochemistry and Western blot were utilized to determine the expression of β -catenin in the placental tissues. (2) Cell treatment and classification of each group were as follow: normal culture group, H/R culture group, LiCl+normal culture group, LiCl+H/R culture group. The expressions and localization of β -catenin protein were detected by Western blot and immunofluorescence. (3) Flow cytometry assay was employed to verify the level of reactive oxygen species (ROS) and apoptosis index of HTR8/SVneo. (4) Changes of cell invasion rates were identified by transwell matrigel invasion assay; the activities of matrix metalloproteinase (MMP-2, 9) were measured by gelatin zymography assay. **Results:** (1) The level of β -catenin protein decreased in placental tissues of preeclamptic compared with that in normal third trimester ($P<0.05$). (2) In HTR8/SVneo cells, β -catenin was located in both nucleus and cytoplasm. HTR8/SVneo cells exposed to H/R showed a significant decrease in β -catenin protein levels compared with the normal culture cells ($P<0.01$). Pretreated with LiCl could upregulate the expression of β -catenin in H/R cells ($P<0.01$). (3) Treatment with H/R could increase the level of ROS and apoptosis, and reduce the invasive ability of HTR8/SVneo cells *in vitro* ($P<0.01$). Pretreated with LiCl could inhibit the accumulation of ROS and apoptosis of cells caused by oxidative stress ($P<0.01, P<0.05$). (4) The enzymatic activities of MMP-2, 9 and the invasion rates of cells *in vitro* decreased significantly in HTR8/SVneo cells exposed to

作者介绍: 罗 欣, Email: mimikoko1982@163.com,

研究方向: 妊娠期高血压疾病的诊断与治疗。

通信作者: 漆洪波, Email: qihongbo@sina.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81300509、81300508、81471472)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150518.2340.003.html>
(2015-05-18)

H/R ($P < 0.01$), while pretreated with LiCl could increase the enzymatic activities of MMP-2, 9 and enhance the invasion rates of HTR8/SVneo cells exposed to H/R ($P < 0.01$). **Conclusion:** LiCl via activate the classical wnt/ β -catenin signaling pathway to inhibit the injury of oxidative stress on trophoblast.

[Key words] preeclampsia; trophoblast; oxidative stress; β -catenin; LiCl

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是一种以高血压、蛋白尿为主要特征的妊娠期特发性疾病, 亦是导致我国孕产妇及围生儿死亡的重要原因之一。胎盘在着床的关键时期因局部过度的氧化应激导致滋养细胞凋亡增加、侵袭能力下降造成胎盘浅着床是其发病的关键环节。经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路在调节胚胎着床、组织发育和其他细胞功能的维持, 如增殖、死亡、上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 等方面发挥重要作用^[1]。其中 β -连环蛋白 (β -catenin) 活性的改变, 胞浆积蓄, 转导胞核激活通路下游靶基因, 与调节细胞的生长、分化、增殖、凋亡密切相关^[2]。但其在人类滋养细胞生物学功能中的作用及其调控机制如何, 尚不清楚。本研究通过滋养细胞缺氧/复氧 (hypoxia/reoxygenation, H/R) 培养模型, 观察经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路激动剂氯化锂 (LiCl) 对氧化应激触发的滋养细胞损伤有无保护性作用, 从而为 PE 的治疗提供新的靶点和理论依据。

1 材料与方法

1.1 胎盘标本来源

收集 2014 年 3 月至 2014 年 12 月在我院产科住院行选择性剖宫产术的子痫前期孕妇 ($n=18$) (诊断标准参照《妇产科学》第 8 版全国统编教材) 和正常足月妊娠行择期剖宫产术的孕妇的胎盘组织 ($n=18$)。本研究经重庆医科大学伦理委员会审批, 所有孕妇均签署知情同意书。所有研究对象均为单胎; 既往无高血压、心脏病、肾脏病、糖尿病及甲状腺功能异常等病史; 无复发性自然流产、畸胎、死胎等不良孕产史; 无吸烟、长期服用药物史。

1.2 细胞及主要试剂

人早孕期绒毛外滋养细胞株 (HTR8/SVneo) 由加拿大 Graham 教授惠赠。细胞培养相关耗材购自美国 GIBCO 公司; 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 试剂盒购自江苏碧云天生物技术有限公司; LiCl、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 探针 DCFH-DA 及基质胶 (Matrigel) 购自美国 Sigma 公司; 兔抗人 β -catenin、 β -actin 单克隆抗体均购自美国 Santa Cruz 公司; FITC 标记的羊抗兔荧光二抗购自美国 Earthox 公司; 免疫组化试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司; Annexin V/PI

细胞凋亡检测试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 标本采集 胎盘娩出后 5 min 内, 避开肉眼可见的梗死灶及坏死区域, 收集大小约 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ 的胎盘组织共 3 份, 用无菌生理盐水漂洗干净。1 份置于 4% 多聚甲醛中固定后行石蜡包埋切片, 剩下 2 份置于灭菌灭酶冻存管并迅速放入液氮中, 过夜后转入 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存待测。

1.3.2 免疫组织化学染色 实验步骤按 SP 法试剂盒说明书进行。兔抗人 β -catenin 单克隆抗体用 PBS 缓冲液 1:50 稀释。用兔血清 IgG 代替一抗作为阴性对照, 二氨基联苯胺染色。以细胞胞核和 (或) 胞质出现棕黄色颗粒视为阳性染色。

1.3.3 细胞处理和实验分组 细胞缺氧/复氧 (H/R) 处理按参考文献[3]进行: 先缺氧培养 8 h 后再常氧培养 16 h, 2 个循环共计 48 h。实验分组如下: ①正常对照组; ②H/R 处理组; ③LiCl+H/R 处理组: LiCl 预处理按参考文献[4]进行, 加入 50 mmol/L LiCl 孵育 2 h 后, 再进行 H/R 处理; ④LiCl+正常培养组: LiCl 预处理后, 再正常培养。各组共计培养时间均为 48 h。

1.3.4 Western blot 检测 β -catenin 蛋白的表达 分别提取胎盘组织和 HTR8/SVneo 细胞蛋白, BCA 法检测蛋白浓度。蛋白上样量为 30 μg 。依次进行电泳分离、转膜、封闭、一抗孵育过夜 (β -catenin 1:1 000; β -actin 1:1 000)、二抗孵育 1 h (羊抗兔 IgG 1:1 000), 最后用 ECL 化学发光试剂盒显色。在 ChemiDoc XRS 化学发光成像系统上检测蛋白质印记条带灰度, 用 Quantity One 4.6.2 版图像分析软件进行分析。

1.3.5 细胞免疫荧光检测 β -catenin 蛋白的定位 各组细胞结束培养后, 分别行固定、1% TritonX100 透化、封闭后, 滴加兔抗人 β -catenin 单克隆抗体 (1:100), 置于湿盒, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。滴加 FITC 标记的羊抗兔荧光二抗 (1:50), $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h, 碘化丙啶 (PI) 染细胞核, 甘油封片, 于激光共聚焦显微镜下观察着色部位及荧光强度。

1.3.6 流式细胞仪检测细胞凋亡率及 ROS 水平 实验终止时用胰酶消化收集各组细胞; 流式细胞仪检测分析 Annexin V (+)/PI (-); Annexin V (+)/PI (+) 的细胞百分率, 即早期凋亡与晚期凋亡细胞之和。

实验结束时吸弃培养液, 以 PBS 缓冲液清洗 3 次, 加荧光探针 DCFH-DA 至终浓度 10 $\mu\text{mol/L}$, 在 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 细胞培养箱内孵育 30 min, 再以 PBS 漂洗 3 遍, 于流式细胞仪上检测其荧光强度代表细胞内 ROS 水平。

1.3.7 Transwell 小室检测 HTR8/SVneo 侵袭率 将 Transwell 小室放入 24 孔板中, 小室上层用 50 μL 基质胶包被 (以无血清培养基 1:9 稀释) 并凝化。细胞按上述分组完成 LiCl 预处理后, 上室中加入 1×10^4 个细胞, 下室加入含 20% 胎牛血清

的培养基进行诱导。按不同的培养条件(正常培养或 H/R 培养)24 h 后去除小室上层侧未穿透的细胞,行 HE 染色。显微镜下选取细胞分布较均匀的 5 个视野($\times 400$ 倍)进行拍摄、计数。

1.3.8 明胶酶谱法检测细胞中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2、9 的活性 培养结束后收集各组细胞培养上清液。配制含 0.1%明胶的 SDS 聚丙烯酰胺凝胶行 SDS-PAGE 电泳。将凝胶置于洗脱液中震荡洗涤,明胶缓冲液 37 ℃孵育 20 h。考马斯亮蓝溶液染色,脱色液脱色。Chemidoc XRS 凝胶成像分析读取各条带面积,宽度和灰度值,并分析积分光密度值(integral optical density, IOD)进行统计分析。以上实验均重复 3 次。

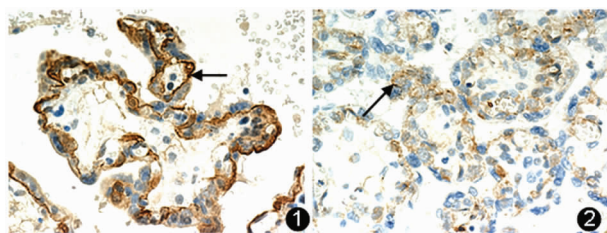
1.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,所有数据均用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。组间差异比较多组间采用单因素方差分析,如果差异有统计学意义则进一步采用 LSD-*t* 检验进行组间两两比较;2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

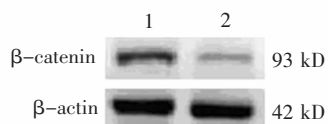
2 结果

2.1 正常妊娠晚期及子痫前期胎盘组织中 β -catenin 蛋白的表达

2 组胎盘组织中均可见 β -catenin 蛋白的表达,主要定位于滋养细胞胞核中,胞浆亦有少量表达。与正常妊娠相比,子痫前期胎盘中 β -catenin 的阳性染色明显减弱(图 1A)。Western blot 的条带结果如图 1B 所示;定量分析结果见表 1, β -catenin 蛋白的表达水平在正常晚期妊娠和子痫前期中分别为 0.53 ± 0.13 , 0.26 ± 0.09 。2 组比较差异有统计学意义($t=7.593$, $P=0.033$)。



A. 免疫组化染色结果



B. Western blot 结果

1. 正常妊娠晚期;2. 子痫前期(箭头所示为滋养层细胞阳性染色)

图 1 胎盘组织中 β -catenin 蛋白的表达 (SP, 400 $\times$)

Fig.1 Localization of β -catenin protein in placental tissues (SP, 400 $\times$)

表 1 2 组胎盘组织中 β -catenin 蛋白水平的定量分析 ($\bar{x} \pm s$)

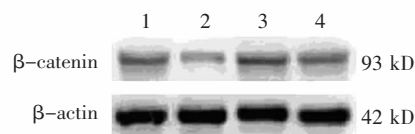
Tab.1 Quantitative analysis of β -catenin protein in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -catenin 蛋白水平
正常晚期妊娠组	18	0.53 ± 0.13
子痫前期组	18	0.26 ± 0.09^a

注:a,与正常晚期妊娠组比较, $t=7.593$, $P=0.033$

2.2 β -catenin 在 HTR8/SVneo 细胞中的表达

WB 结果见图 2, H/R 培养组中的 β -catenin 蛋白表达水平较正常对照组明显下降($P=0.000$)。加入 LiCl 预处理后,对正常培养条件下细胞内的 β -catenin 水平无影响($P=0.683$),但可明显上调 H/R 培养组 β -catenin 的表达水平,与 H/R 培养组相比较差异有统计学意义($P=0.000$)。各组细胞中 β -catenin 蛋白水平的定量分析结果见表 2。



1. 正常对照组;2. H/R 处理组;3. LiCl + H/R 处理组;4. LiCl + 正常培养组

图 2 各组 HTR8/SVneo 细胞中 β -catenin 蛋白的表达水平

Fig.2 Expression of β -catenin protein in HTR8/SVneo of each group

表 2 各组细胞中 β -catenin 蛋白水平的定量分析 ($\bar{x} \pm s$)

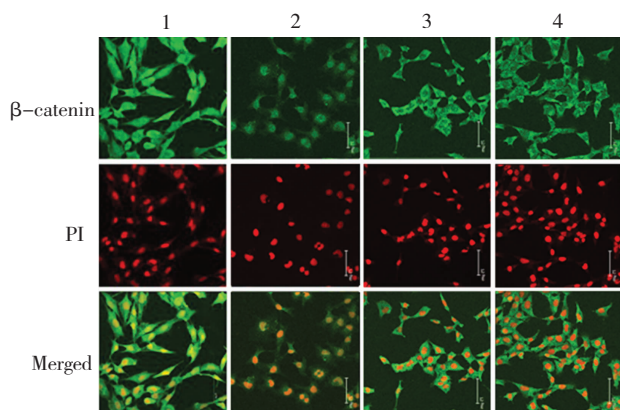
Tab.2 Quantitative analysis of β -catenin protein in HTR8/SVneo of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	β -catenin 蛋白水平
正常对照组	0.75 ± 0.04
H/R处理组	0.46 ± 0.04
LiCl+H/R处理组	0.68 ± 0.05
LiCl+正常培养组	0.74 ± 0.03
F 值	100.355
P 值	0.000

如图 3 所示, FITC 标记的荧光二抗结合 β -catenin 蛋白呈绿色荧光;PI 标记的细胞核呈红色荧光。 β -catenin 在 HTR8/SVneo 细胞核胞浆中均有表达,而 H/R 处理组荧光强度较正常培养组减弱,胞核的荧光强度减弱,提示 β -catenin 的核转位水平下降,活性降低。而经 LiCl 预处理后的 H/R 细胞, β -catenin 蛋白的绿色荧光显著增强。而单纯的 LiCl 预处理与正常培养组相比,绿色荧光强度无明显变化。

2.3 流式细胞仪检测细胞凋亡率及 ROS 水平

流式细胞仪结果如表 3 所示, H/R 培养组细胞的总凋亡率明显增加,与正常对照组相比较差异有统计学意义($P=0.001$)。加入 LiCl 预处理后,可有效降低 HTR8/SVneo 的凋亡率,与 H/R 处理组相比较差异有统计学意义($P=0.027$)。而 LiCl 预处理对正常培养的 HTR8/SVneo 的凋亡率无明显影响($P=0.496$)。



1. 正常对照组;2. H/R 处理组;3. LiCl + H/R 处理组;
4. LiCl + 正常培养组

图 3 β-catenin 蛋白在 HTR8/SVneo 细胞中的表达定位
(400 ×)

Fig.3 Immunofluorescence staining of β-catenin in
HTR8/SVneo cells (400 ×)

在氧化应激诱导的细胞损伤过程中,胞内 ROS 发挥着关键作用,本研究通过检测细胞中 DCFH 荧光强度的变化来检测各细胞内的 ROS 水平。结果见表 3,缺氧/复氧处理可导致 HTR8/SVneo 的 ROS 积聚明显增加($P=0.000$),而使用 LiCl 预处理可显著降低缺氧/复氧诱导的 ROS 产生($P=0.000$)。同时 LiCl 预处理对正常培养的 HTR8/SVneo 的细胞内 ROS 水平无影响。

表 3 各组细胞凋亡率及 ROS 水平($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Apoptotic rates and ROS level in HTR8/SVneo of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	凋亡率	ROS 荧光强度
正常对照组	5.25 ± 0.81	109.81 ± 15.4
H/R 处理组	14.12 ± 2.58^a	279.53 ± 19.73^d
LiCl + H/R 处理组	9.77 ± 2.56^b	169.94 ± 12.09^e
LiCl + 正常培养组	6.40 ± 1.31^c	117.93 ± 13.77^f
F 值	12.205	76.196
P 值	0.002	0.000

注:a,与正常对照组比较, $P=0.001$;b,与 H/R 处理组比较, $P=0.027$;
c,与正常对照组比较, $P=0.496$;d,与正常对照组比较, $P=0.000$;e,与
H/R 处理组比较, $P=0.000$;f,与正常对照组比较, $P=0.539$

2.4 各组细胞的体外侵袭率及 MMP-2、9 活性

细胞侵袭结果见图 4。H/R 培养可导致 HTR8/SVneo 侵袭率下降,明显低于正常对照组(16.52 ± 3.26 vs. 50.03 ± 4.45 ; $P=0.000$);加入 LiCl 预处理后,与 H/R 处理组相比,可有效增加 HTR8/SVneo 的体外侵袭力,表现为穿过滤膜的细胞数增加(40.41 ± 6.28 ; $P=0.001$);而 LiCl 预处理对正常培养的细胞侵袭率无影响(45.08 ± 7.53 ; $P=0.313$)。

如表 4 所示,H/R 培养的 HTR8/SVneo 细胞中,MMP-2、9 活性较正常对照组明显下降($P=0.001$; $P=0.003$)。而加入

LiCl 预处理后再进行 H/R 培养,与单纯的 H/R 处理组相比,其 MMP-2、9 的活性明显增加($P=0.005$; $P=0.006$)。LiCl 预处理对正常培养细胞的酶活性无影响($P=0.830$; $P=0.461$)。

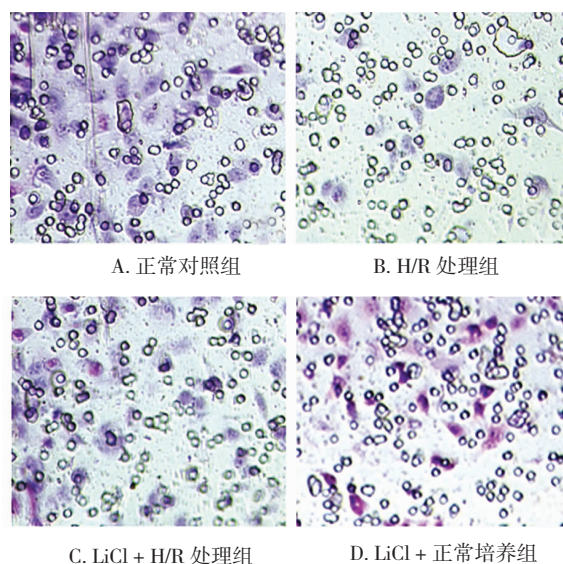


图 4 Transwell 侵袭力检测 (HE,400 ×)

Fig.4 Representative images of the transwell invasion assay
(HE,400 ×)

表 4 各组细胞中 MMP-2、9 活性($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Activities of gelatinases in cells of each group ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-2	MMP-9
正常对照组	0.85 ± 0.12	0.62 ± 0.09
H/R 处理组	0.46 ± 0.06^a	0.30 ± 0.09^d
LiCl + H/R 处理组	0.74 ± 0.04^b	0.59 ± 0.12^e
LiCl + 正常培养组	0.83 ± 0.12^c	0.56 ± 0.07^f
F 值	11.636	7.303
P 值	0.003	0.000

注:a,与正常对照组比较, $P=0.001$;b,与 H/R 处理组比较, $P=0.005$;
c,与正常对照组比较, $P=0.83$;d,与正常对照组比较, $P=0.003$;e,与
H/R 处理组比较, $P=0.006$;f,与正常培养对照组比较, $P=0.461$

3 讨论

3.1 经典的 Wnt/β-catenin 信号通路与生殖医学

β-catenin 又称为 β-连环蛋白,作为 Wnt 信号通路激活的标志性分子,包含 781 个氨基酸,是重要的黏附因子和转录复合子。其基因定位于人染色体 3p21.3~p22,由 16 个外显子组成,编码一种分子量约为 92~95 kD 的蛋白。发育生物学家通过小鼠外胎盘锥(ectoplacental cone,EPC)体外扩展实验模拟早期滋养层细胞侵袭子宫内膜过程,证实 β-catenin 在从体外培养的 EPC 侵袭出的滋养层细胞核中有

强烈表达,用经典 Wnt 信号通路的抑制因子 Dickkopf-1(DKK-1)处理 EPC 后,滋养层细胞扩展直径明显减小^[9]。另有学者利用 Dkk-1 处理绒毛膜 JAR 细胞株,可导致其黏附于子宫内膜样细胞的能力减弱^[6]。在人类胎盘组织中,也有研究证实 Wnt/ β -catenin 信号通路在完全性葡萄胎,复发性流产和绒毛膜癌的发病机制中起关键性调控作用^[7]。

3.2 β -catenin 信号分子与滋养细胞氧化应激损伤及凋亡

子痫前期患者在妊娠早中期,由于其螺旋小动脉痉挛,发生重铸障碍和胎盘局部的低血流量灌注,胎盘组织发生缺血再灌注病理改变,引起过多的 ROS 聚积^[8]。在既往研究中,已证实 H/R 处理可以诱发 HTR8/SVneo 细胞发生过度的氧化应激,表现为细胞内 ROS 水平上调,与子痫前期胎盘组织类似^[9-10]。本研究利用此模型证实缺氧/复氧组的 HTR8/SVneo 细胞中 β -catenin 信号分子的表达明显低于正常培养组,伴随细胞内 ROS 水平的显著增加,而经 LiCl 预处理后, β -catenin 蛋白在胞核的表达上调以及 ROS 水平下降,这也佐证了氧化应激可以触发 β -catenin 在滋养细胞中的抑制性表达。

本研究还证实,H/R 处理可诱导 HTR8/SVneo 细胞的显著凋亡,这与本课题既往的研究结果一致^[9-10]。同时经 LiCl 预处理后,可有效降低因 H/R 培养诱发的滋养细胞凋亡,伴随 β -catenin 蛋白的表达增加,提示 H/R 触发的滋养细胞凋亡可能通过抑制 β -catenin 信号分子的活性发挥效能。

3.3 β -catenin 信号分子的表达与滋养细胞侵袭能力

2009 年,Redman 和 Sargent^[8]提出了以氧化应激损伤为核心的子痫前期发病“二阶段”模式(the two-stage model of PE)。在这个二阶段过程中,滋养细胞侵袭能力的异常减弱,导致子宫螺旋动脉重铸障碍,无疑是 PE 发病的关键环节。而滋养细胞具有侵袭能力是由于自身能分泌基质金属蛋白酶 MMPs。MMPs 是一类锌离子依赖性蛋白水解酶,可降解细胞外基质,在滋养细胞对母体子宫内膜侵袭过程中发挥着关键作用。本研究通过明胶酶谱分析证实通过 LiCl 预处理,可激活 β -catenin 的胞核内表达,同步提升 H/R 刺激下的滋养细胞 MMP-2、9 的活性,增强细胞的体外侵袭能力。此研究结果有力证实 β -catenin 信号分子受抑可能是引起滋养细胞侵袭能力下降的关键环节,因此激活 Wnt/ β -catenin 信号通路有望成为改善滋养细胞侵袭能力的潜能手段。

氯化锂目前作为一种新型生物制剂已被广泛应用于经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路介导的多种疾病的实验室治疗研究^[11-12]。本文初步探讨了 β -catenin 信号分子在子痫前期胎盘组织及 HTR8/SVneo 中的表达以及 LiCl 对氧化应激下的滋养细胞生物学功能的保护性作用。在后期的研究中,拟通过胎盘外植体(placental explant)联合子痫前期动物模型,进一步明确经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路调控子痫前期发病的精细机制,为子痫前期的治疗提供新的思路和方向。

参 考 文 献

- [1] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases[J]. Dev Cell, 2009, 17(1): 9-26.
- [2] Cruciat CM. Casein kinase 1 and Wnt/ β -catenin signaling[J]. Curr Opin Cell Biol, 2014, 31: 46-55.
- [3] Li J, Luo X, Xiao X, et al. Decreased expression of Wiskott-Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein 2 may be involved in the development of pre-eclampsia[J]. Reprod Biomed Online, 2014, 28(1): 70-79.
- [4] Chiang MH, Liang FY, Chen CP, et al. Mechanism of hypoxia-induced GCM1 degradation: implications for the pathogenesis of preeclampsia[J]. J Biol Chem, 2009, 284(26): 17411-17419.
- [5] Peng S, Li J, Miao C, et al. Dickkopf-1 secreted by decidual cells promotes trophoblast cell invasion during murine placentation[J]. Reproduction, 2008, 135(3): 367-375.
- [6] Liu Y, Kodithuwakku SP, Ng PY, et al. Excessive ovarian stimulation up-regulates the Wnt-signaling molecule DKK1 in human endometrium and may affect implantation: an in vitro co-culture study[J]. Hum Reprod, 2010, 25(2): 479-490.
- [7] Knöfler M, Pollheimer J. Human placental trophoblast invasion and differentiation: a particular focus on Wnt signaling[J]. Front Genet, 2013, 26(4): 190.
- [8] Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view[J]. Placenta, 2009, 30 (Suppl A): S38-S42.
- [9] Yin N, Zhang H, Luo X, et al. IL-27 activates human trophoblasts to express IP-10 and IL-6: implications in the immunopathophysiology of preeclampsia[J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 926875.
- [10] Liu X, Mu H, Luo X, et al. Expression of Gadd45 α in human early placenta and its role in trophoblast invasion[J]. Placenta, 2014, 35(6): 370-377.
- [11] 张 建, 顾 茵, 罗学胜, 等. 氯化锂通过激活 Wnt 信号通路促进神经干细胞增殖[J]. 济宁医学院学报, 2013, 36(6): 387-392.
- [12] Fan M, Song C, Wang T, et al. Protective effects of lithium chloride treatment on repeated cerebral ischemia-reperfusion injury in mice[J]. Neurol Sci, 2015, 36(2): 315-321.

(责任编辑: 关蕴良)