

## · 临床研究 ·

HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 iNOS 在子痫前期胎盘组织中的表达及意义杨双燕<sup>1</sup>, 杨琦芳<sup>2\*</sup>, 李银凤<sup>2</sup>, 叶娟<sup>2</sup>, 潘永岐<sup>3</sup>, 李菲<sup>3</sup>

(1. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院 妇产科, 内蒙古 包头 014010;

2. 呼和浩特市第一医院 妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010030;

3. 呼和浩特市第一医院 病理科, 内蒙古 呼和浩特 010030)

**【摘要】**目的 本研究通过对HIF-1 $\alpha$ 、ET-1与iNOS进行蛋白表达检测,分析HIF-1 $\alpha$ 、ET-1与iNOS三者在子痫前期患者胎盘组织中的表达规律,对目前尚未完全明确的子痫前期发病机制进行完善和补充。方法 通过临床收集正常妊娠产妇(对照组)、子痫前期及重度子痫前期患者胎盘组织各30例,采用SP免疫组化和Western-Blotting检测各组胎盘组织中HIF-1 $\alpha$ 、ET-1及iNOS的蛋白表达部位及表达量。结果 1、免疫组化:HIF-1 $\alpha$ 及ET-1在疾病较重的胎盘组织中阳性率及阳性表达强度更高,三组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );iNOS在各组胎盘组织中阳性率均较低,三组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2、Western-Blotting:(1)重度子痫前期组中HIF-1 $\alpha$ 的表达水平明显高于正常妊娠组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且重度子痫前期组中HIF-1 $\alpha$ 的表达水平明显高于子痫前期组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。(2)与正常妊娠组相比较,ET-1的表达水平在患病组明显增强,且重度子痫前期组ET-1的表达水平明显高于子痫前期组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。(3)iNOS在重度子痫前期组中为高表达水平,与正常妊娠组相比较表达量有明显差异,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),与子痫前期组相比较表达量也有明显差异,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 随着子痫前期严重程度的增加,HIF-1 $\alpha$ 、ET-1及iNOS的表达呈升高趋势,在重度子痫前期组中的表达明显高于正常妊娠组及子痫前期组,三者呈正相关关系,共同参与了子痫前期的发病机制,且与该病严重程度密切相关。

**【关键词】**子痫前期; HIF-1 $\alpha$ ; ET-1; iNOS; 发病机制

中图分类号: R714.7

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)03-0257-06

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种妊娠期并发症,严重威胁着孕产妇及围产儿的健康及生命安全<sup>[1]</sup>。子痫前期发病机制大体可以分为两阶段,首先为滋养细胞在缺氧环境下的侵袭过程出现功能障碍,然后是新生血管的紊乱<sup>[2]</sup>。而与之相关的HIF-1 $\alpha$ 、其下游的调控因子内皮素-1(endothelin-1, ET-1)及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)在子痫前期发病机制中的表达规律一直未被明确阐明,对三者子痫前期发病机制中所发挥的作用及三者之间的相关性进行研究,可为进一步完善子痫前期发病机制和为该病预防及有效治疗提供新思路。

HIF-1 $\alpha$ 是细胞对低氧压力反应的主要调节因子<sup>[3]</sup>。一些研究者<sup>[4]</sup>证实了HIF-1 $\alpha$ 在妊娠早期胎盘的缺氧环境中高表达,在妊娠9周左右,当胎盘氧气

水平升高时,HIF-1 $\alpha$ 水平下降,同时也证实了HIF-1 $\alpha$ 在抑制胎盘滋养细胞侵袭能力及重塑螺旋小动脉中发挥了作用,这与子痫前期的病理生理学有关<sup>[5,6]</sup>。ET-1是我们迄今为止所知的最强内源性缩血管肽类物质。相关研究表明HIF-1 $\alpha$ 是胎盘缺氧和子痫前期下游介质之间的分子联系,其中ET-1被认为是HIF-1 $\alpha$ 在缺氧反应中的一个众所周知的转录靶点<sup>[7]</sup>。在对子痫前期胎盘组织的研究中,通过对ET-1的表达检测,得出ET-1在子痫前期胎盘组织中为高表达,在对HELLP(hemolysis, elevate liver enzymes and low platelets syndrome)综合征患者的研究中比子痫前期患者表现出了更高的ET-1表达水平,故推测ET-1的表达水平与高血压的严重程度呈正相关<sup>[8-10]</sup>。在建立诱导内皮特异性ET-1过表达的小鼠模型实验中<sup>[11]</sup>,ET-1的过表达可使小鼠

收稿日期: 2021-08-28; 修回日期: 2022-12-06

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金面上项目(2017MS0873)

第一作者: 杨双燕(1993—),女,硕士,住院医师。研究方向: 围产医学。E-mail: 1158023412@qq.com

\*通信作者: 杨琦芳,女,硕士,主任医师。研究方向: 妊娠期高血压疾病。E-mail: qifang0471@163.com

血压明显升高,在使用ET-1受体拮抗剂后,血压可明显下降,且蛋白尿可得以缓解。在对子痫前期患者羊水和外周血液的研究中,ET-1同样为高表达水平<sup>[8]</sup>。一氧化氮(nitric oxide, NO)作为ET-1的抑制剂和生理拮抗剂,在子痫前期发病机制中的作用一直被研究,其有强效的血管扩张效应。一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是调节血管内皮松弛因子NO生成的重要物质,在调节NO的表达和活性方面起重要作用。目前已知NOS共包括诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)及神经元型一氧化氮合酶(nNOS)三种。而在研究iNOS与子痫前期发病机制关系中,其中相悖的结果较多<sup>[12]</sup>,同时对于HIF-1 $\alpha$ 、ET-1与iNOS三者于子痫前期发病中是否有相关性也值得研究。

本实验旨在通过研究分析HIF-1 $\alpha$ 、ET-1及iNOS三者于正常妊娠产妇及子痫前期患者胎盘组织中的表达规律及三者之间是否存在相关性,探讨三者与子痫前期发病机制的关系,对目前尚未完全明确子痫前期的发病机制进行完善和补充,同时为该病在预防和治疗方面提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料及分组情况

收集2019年1月至2020年6月于呼和浩特市第一医院产科就诊并住院分娩的产妇胎盘组织共90例(娩出胎盘30 min之内),其中正常妊娠组(对照组)共30例,子痫前期组及重度子痫前期组各30例,各组年龄及孕周比较采用单因素方差分析,差异无统计学意义,有可比性( $P > 0.05$ )(见表1)。

纳入标准:诊断和分类符合人民卫生出版社第九版《妇产科学》;各组病例均为单胎初产妇;分娩方式均为剖宫产术结束妊娠。排除标准:原发性高血压、肝肾疾病、免疫系统疾病、心脏病、糖尿病、急性炎症等内科合并症,包括前置胎盘、胎盘早剥、胎盘梗死、坏死及钙化等病理胎盘。取样方法:排除其他影响因素的差异,于每例样本脐带附着处对应的母体面剪取胎盘组织1 cm<sup>3</sup>数块,用无菌生理盐水漂洗数次至水为清亮,浸泡在10%福尔马林溶液48~72 h后用石蜡包埋,待用。同样剪取该病例一块1 cm<sup>3</sup>胎盘组织漂洗净残余血后置于1.5 mL无菌离心管内冻存于-80℃冰箱,待用。本研究经过医院伦理委员会同意,所有研究对象均签署知情同意书。

表1 各组一般临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | 年龄(岁)            | 分娩孕周(周)          |
|----|----|------------------|------------------|
| ①  | 30 | 29.57 $\pm$ 2.40 | 37.80 $\pm$ 1.27 |
| ②  | 30 | 29.20 $\pm$ 2.28 | 38.01 $\pm$ 1.19 |
| ③  | 30 | 28.54 $\pm$ 2.11 | 38.42 $\pm$ 0.97 |
| F  |    | 1.590            | 2.254            |
| P  |    | 0.210            | 0.111            |

注:①重度子痫前期组;②子痫前期组;③正常妊娠组

### 1.2 方法

#### 1.2.1 实验试剂 实验中主要使用的试剂见表2。

表2 主要实验试剂

| 试剂名称                                   | 生产厂家  |
|--|-------|
| 兔抗人HIF-1 $\alpha$ 单克隆抗体(Cat.# ab51608) | Abcam |
| 鼠抗人ET-1单克隆抗体(Cat.# ab2786)             | Abcam |
| 兔抗人iNOS单克隆抗体(Cat.# ab115819)           | Abcam |

1.2.2 免疫组化 制片、切片脱蜡及水化→灭活内源性活性酶→抗原修复→封闭→滴加I抗(按照HIF-1 $\alpha$ 浓度1:100、ET-1浓度1:200、iNOS浓度1:100每张切片滴加I抗50  $\mu$ L,于4℃冰箱孵育过夜)→滴加II抗→显色→复染→脱水及透明→封片→图像采集及结果分析:OLYMPUS 4X图像采集装置对各组切片随机选取5个10  $\times$  40高倍视野计数细胞总数及阳性细胞数,阳性表达水平以综合计分法进行半定量分析,以胞浆出现明显的棕黄色或者棕褐色颗粒或胞浆呈棕褐色为阳性,无着色或与背景颜色一致为阴性,得出阳性细胞百分比并计分。根据多数细胞的着色强度计算强度得分:细胞内无棕黄色颗粒或呈均匀一致的淡黄色,与背景色一致为0分;细胞浆内可见棕色颗粒明显强于背景色为1分;细胞浆内可见较深棕色颗粒为2分;胞浆内可见大量棕色颗粒为3分。两种计分方法相加,0~1分为阴性(-),2分为(+),3~4分为(++),5~6分为(+++),每组阳性率为“+”、“++”和“+++”之和比总例数。请两位资深病理科专家进行阅片及应用Image-J图像分析软件分析结果,同时测定每个视野的阳性染色的累计光密度(IOD)值,反映蛋白的表达强度。检测iNOS表达情况时,以肺鳞癌组织作为阳性对照,磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗同程序处理作阴性对照。

1.2.3 Western-Blotting 提取总蛋白及检测蛋白含量→SDS-PAGE电泳→转膜→封闭→ECL显色(蛋白显影条带拍照记录保存,Image-J软件进行图像分析)→统计学处理:所有数据均采用SPSS 25.0统计学软件进行分析处理,计数资料采用 $\chi^2$ 检验;等级资料多组间比较采用Kruskal-wallis H等级资料

的非参数秩和检验;计量资料检测结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间差异性比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK-q检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ ,以 $P < 0.05$ 说明组间差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 免疫组化

**2.1.1 HIF-1 $\alpha$ 在各组胎盘组织中的表达情况及表达部位** HIF-1 $\alpha$ 主要表达在胎盘合体滋养细胞的胞浆及胞核中,在血管内皮细胞胞浆及绒毛间质中也可见表达(见图1B),图中呈棕黄色(见图1A)或者深棕色部位为阳性表达部位,且在疾病较重的胎盘组织中阳性率及阳性表达强度更高(见图1)。

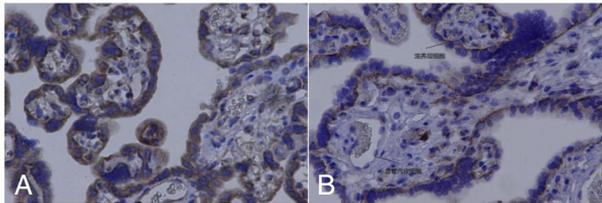


图1 HIF-1 $\alpha$ 在各组胎盘组织中的表达部位及表达强度 (A:HIF-1 $\alpha$ 在重度组胎盘中表达(SP×400);B:HIF-1 $\alpha$ 在重度组滋养层细胞及血管内皮细胞中表达(SP×400))

**2.1.2 HIF-1 $\alpha$ 在各组胎盘组织中的阳性率** 随着疾病严重程度的增加,HIF-1 $\alpha$ 的阳性率逐渐增高,在重度子痫前期组阳性率最高;将重度子痫前期组、子痫前期组及正常妊娠组 HIF-1 $\alpha$ 阳性率的表达强度经 Kruskal-wallis H 等级资料的非参数秩和检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );HIF-1 $\alpha$ 的阳性率经 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表3)。

表3 各组胎盘组织中HIF-1 $\alpha$ 的表达强度及阳性率

| 组别          | 例数 | HIF-1 $\alpha$ |          |         |           | 阳性率 (%)         |
|-------------|----|----------------|----------|---------|-----------|-----------------|
|             |    | 阴性 (-)         | 弱阳性 (+)  | 阳性 (++) | 强阳性 (+++) |                 |
| ①           | 30 | 0              | 7        | 6       | 17        | 100.00          |
| ②           | 30 | 11             | 1        | 10      | 8         | 63.33           |
| ③           | 30 | 24             | 3        | 3       | 0         | 20.00           |
| Z/ $\chi^2$ |    |                | Z=40.667 |         |           | $\chi^2=40.488$ |
| P           |    |                | <0.001   |         |           | <0.001          |

注:①重度子痫前期组;②子痫前期组;③正常妊娠组

**2.1.3 ET-1在各组胎盘组织中的表达情况及表达部位** ET-1主要表达在血管内皮细胞胞浆及胞核中,在胎盘绒毛间质及滋养细胞胞浆中也可见表达(见图2B),图中呈棕黄色或者深棕色(见图2A)部位为阳性表达部位,且在疾病较重的胎盘组织中阳性率及阳性表达强度更高(见图2)。

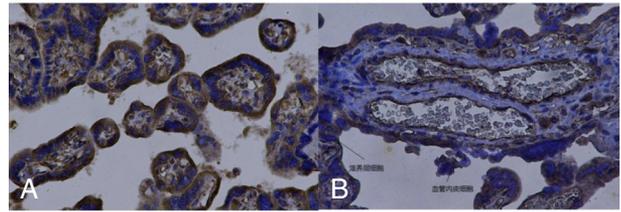


图2 ET-1在各组胎盘组织中的表达部位及表达强度 (C:ET-1在重度组胎盘中表达(SP×400);D:ET-1在重度组滋养层细胞及血管内皮细胞中表达(SP×400))

**2.1.4 ET-1在各组胎盘组织中的阳性率** 随着疾病严重程度的增加,ET-1的阳性率逐渐增高,在重度子痫前期组阳性率最高;将重度子痫前期组、子痫前期组及正常妊娠组 ET-1的表达强度经 Kruskal-wallis H 等级资料的非参数秩和检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );ET-1的阳性率经卡 $\chi^2$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),具体结果见表4。

表4 各组胎盘组织中ET-1的表达强度及阳性率

| 组别          | 例数 | ET-1   |          |         |           | 阳性率 (%)         |
|-------------|----|--------|----------|---------|-----------|-----------------|
|             |    | 阴性 (-) | 弱阳性 (+)  | 阳性 (++) | 强阳性 (+++) |                 |
| ①           | 30 | 0      | 1        | 13      | 16        | 100.00          |
| ②           | 30 | 10     | 5        | 5       | 10        | 66.67           |
| ③           | 30 | 25     | 4        | 1       | 0         | 16.67           |
| Z/ $\chi^2$ |    |        | Z=47.918 |         |           | $\chi^2=44.416$ |
| P           |    |        | <0.001   |         |           | <0.001          |

注:①重度子痫前期组 ②子痫前期组 ③正常妊娠组

**2.1.5 iNOS在各组胎盘组织中的表达情况及表达部位** iNOS在胎盘绒毛间质、滋养细胞胞浆中及血管内皮细胞中均可见表达,图中呈淡黄色(见图3A)或者浅棕黄色(见图3B)部位为阳性表达部位(见图3)。

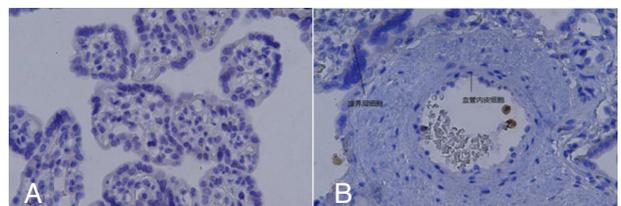


图3 iNOS在各组胎盘组织中的表达部位及表达强度 (E:iNOS在重度组胎盘中表达(SP×400);F:iNOS在重度组滋养层细胞及血管内皮细胞中表达(SP×400))

**2.1.6 iNOS在各组胎盘组织中的阳性率** iNOS在各组胎盘组织中阳性率均较低,阳性较弱即蛋白表达强度较低;将重度子痫前期组、子痫前期组及正常妊娠组 iNOS的表达强度经 Kruskal-wallis H 等级资料的非参数秩和检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );iNOS的阳性率经 $\chi^2$ 检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具体结果见表5。

表5 各组胎盘组织中 iNOS 的表达强度及阳性率

| 组别               | 例数 | iNOS    |         |         |           | 阳性率 (%)               |
|------------------|----|---------|---------|---------|-----------|-----------------------|
|                  |    | 阴性 (-)  | 弱阳性 (+) | 阳性 (++) | 强阳性 (+++) |                       |
| ①                | 30 | 25      | 4       | 1       | 0         | 16.67                 |
| ②                | 30 | 26      | 4       | 0       | 0         | 13.33                 |
| ③                | 30 | 27      | 3       | 0       | 0         | 10.00                 |
| Z/χ <sup>2</sup> |    | Z=0.636 |         |         |           | χ <sup>2</sup> =0.577 |
| P                |    | 0.728   |         |         |           | 0.749                 |

注:①重度子痫前期组 ②子痫前期组 ③正常妊娠组

2.1.7 分别测定 HIF-1α、ET-1 及 iNOS 三者所选每个视野阳性染色的累计光密度 (IOD) 值,反映蛋白的表达强度,然后将每组中三个因子的 IOD 值进行差异性分析比较,HIF-1α 和 ET-1 在重度子痫前期组中表达强度较高,在各组胎盘组织中的表达强度均有差异,三组间差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且经 SNK-q 法两两比较,重度子痫前期组显著高于子痫前期和正常妊娠组,子痫前期组显著高于正常妊娠组;iNOS 在每组胎盘组织中表达量均较低,比较各组表达强度差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 6)。

表6 HIF-1α、ET-1 及 iNOS 三者 在各组胎盘中的 IOD 值 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | 例数 | HIF-1α                    | ET-1                      | iNOS        |
|----|----|---------------------------|---------------------------|-------------|
| ①  | 30 | 39.91 ± 2.19              | 45.06 ± 1.66              | 3.98 ± 3.25 |
| ②  | 30 | 19.61 ± 2.12 <sup>a</sup> | 21.52 ± 1.58 <sup>a</sup> | 3.13 ± 2.07 |
| ③  | 30 | 6.92 ± 1.07 <sup>ab</sup> | 7.99 ± 0.39 <sup>ab</sup> | 2.81 ± 1.69 |
| F  |    | 2388.216                  | 5860.488                  | 1.859       |
| P  |    | <0.001                    | <0.001                    | 0.162       |

注:①重度子痫前期组 ②子痫前期组 ③正常妊娠组 与组①相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与组②相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

## 2.2 Western-Blotting 结果

2.2.1 Western-Blotting 定量分析 HIF-1α 90 例胎盘样本均在 Marker100 kDa 附近可以看到一条特异性条带,正常组样本条带较窄且颜色较浅,重度子痫前期组样本条带颜色变深、宽度变宽,而子痫前期组条带颜色深浅及宽度介于正常组和重度子痫前期组之间。这表明随着疾病严重程度增加,HIF-1α 的表达量逐渐增高。软件分析比较各组该蛋白灰度值,HIF-1α 在重度子痫前期组的表达量明显高于正常妊娠组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且明显高于子痫前期组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。如图 4 所示 ( $\beta$ -actin 分子量 40 kDa)。

2.2.2 Western-Blotting 定量分析 ET-1 90 例胎盘样本均在 Marker24 kDa 附近可以看到一条特异性条带,正常组样本条带较窄且颜色较浅,重度子痫前

期组样本条带颜色变深、宽度变宽,而子痫前期组条带颜色深浅及宽度介于正常组和重度子痫前期组之间。这表明随着疾病严重程度增加,ET-1 的表达量也逐渐增高。软件分析比较各组该蛋白灰度值,ET-1 在重度子痫前期组的表达量明显高于正常妊娠组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且明显高于子痫前期组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。如图 5 所示 ( $\beta$ -actin 分子量 40 kDa)。



图4 HIF-1α 在各组胎盘组织中的表达情况 注:①②为正常妊娠组③④为子痫前期组 ⑤⑥为重度子痫前期组。

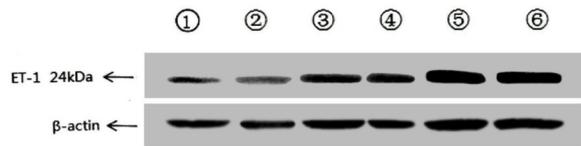


图5 ET-1 在各组胎盘组织中的表达情况 注:①②为正常妊娠组③④为子痫前期组 ⑤⑥为重度子痫前期组。

2.2.3 Western-Blotting 定量分析 iNOS 90 例胎盘样本均在 Marker135~100 kDa 附近可以看到一条特异性条带,正常组样本条带较窄且颜色极浅,重度子痫前期组样本条带颜色变深、宽度变宽,而子痫前期组条带颜色深浅及宽度介于正常组和重度子痫前期组之间。这表明随着疾病严重程度增加,iNOS 的表达量也逐渐增高。软件分析比较各组该蛋白灰度值,iNOS 在重度子痫前期组的表达量明显高于正常妊娠组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),与子痫前期组相比,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。如图 6 所示 ( $\beta$ -actin 分子量 40 kDa)。

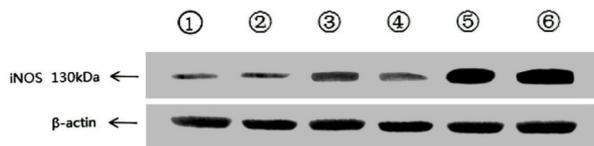


图6 iNOS 在各组胎盘组织中的表达情况 注:①②为正常妊娠组③④为子痫前期组 ⑤⑥为重度子痫前期组。

2.2.4 HIF-1α、ET-1 及 iNOS 在各组胎盘组织中蛋白相对表达量可知随着疾病严重程度的增加,HIF-1α、ET-1 及 iNOS 三者的表达量都逐渐升高,分析重度子痫前期胎盘组织中 HIF-1α、ET-1 及 iNOS 三者

之间的相关性,在重度子痫前期组中 HIF-1 $\alpha$  与 ET-1 表达呈正相关,相关系数  $\gamma=0.542$ ,  $P<0.05$ ; HIF-1 $\alpha$  与 iNOS 表达呈正相关,相关系数  $\gamma=0.496$ ,  $P<0.05$ ; ET-1 与 iNOS 表达也呈正相关,相关系数  $\gamma=0.444$ ,  $P<0.05$ 。因此在重度子痫前期患者胎盘组织中, HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 iNOS 三者呈正相关,共同参与了子痫前期的发病机制。

### 3 讨论

ET-1 作为 HIF-1 $\alpha$  的下游效应物,在子痫前期发病中起着强有力的缩血管作用,被证明是 HIF-1 $\alpha$  在缺氧反应中的一个众所周知的转录靶点。Alexander 等<sup>[13]</sup>在妊娠大鼠子宫胎盘缺血模型研究中得出,在使用 ET-1 拮抗剂后,这些大鼠模型的高血压明显降低。这表明 ET-1 在胎盘缺氧环境下 HIF-1 $\alpha$  升高以后在下游继续参与子痫前期的发病,使用 ET-1 拮抗剂后拮抗了 ET-1 的升压作用,使得大鼠模型血压下降。结合本实验得出的结果,子痫前期发病机制中因缺氧导致胎盘内 HIF-1 $\alpha$  表达增加,从而引起下游 ET-1 高表达的结果,ET-1 高表达引起血管收缩血压升高,加重子痫前期的临床表现。iNOS 作为 NO 合成的主要调控物质,诱导机体产生 NO 从而发挥扩张血管等作用。同时,iNOS 也被认为是 HIF-1 $\alpha$  下游的调控因子,其诱导产生的 NO 可以提高 HIF-1 $\alpha$  的活性<sup>[14]</sup>,继而导致缺氧条件下 HIF-1 $\alpha$  升高致 iNOS 上调产生更高水平 NO 来拮抗 ET-1 的缩血管作用。由本实验结果可知,在子痫前期患者胎盘组织中 iNOS 的上调另一原因可能是由于机体自身代偿反应来产生更高的 NO 拮抗缩血管作用,当扩血管作用不足以抵消缩血管作用时导致出现子痫前期的临床症状。在新生大鼠肺动脉高压疾病研究中<sup>[15]</sup>,证明 iNOS 作为内源性扩血管物质 NO 合成的关键酶,可在低氧条件下 HIF-1 $\alpha$  上调后高度表达,所以 HIF-1 $\alpha$  与 iNOS 之间可能通过缺氧这个条件引起联系。

本实验研究通过 SP 免疫组化及 Western-Blotting 检测正常妊娠产妇、子痫前期及重度子痫前期患者胎盘组织中 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 iNOS 的表达水平,研究该病中三者之间的相关性,得出 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 iNOS 在重度子痫前期组中的表达明显高于正常妊娠组及子痫前期组,且随着疾病严重程度增加,三者的表达呈升高趋势,分析三者呈正相关,共同参与了子痫前期的发病机制,推测三者在于子痫前

期发病机制中起协同作用,且与该病严重程度密切相关。胎盘缺氧导致 HIF-1 $\alpha$  上调,而后调控其下游因子 ET-1 及 iNOS 的表达。在疾病程度加重的情况下,HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 与 iNOS 表达量明显升高,三者可能与该病的严重程度密切相关,故对该病的预防及治疗以 HIF-1 $\alpha$  抑制剂和 ET-1 拮抗剂作为临床药物研究可成为未来的新方向。

### 参考文献

- [1]Situmorang PC, Ilyas S. Study of preeclampsia in placenta, kidney, and hepatic diseases[J]. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2018, 11(11):21-28
- [2]Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, et al. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(3):4600-4614
- [3]Iriyama T, Wang W, Parchim NF, et al. Hypoxia-independent upregulation of placental hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  gene expression contributes to the pathogenesis of preeclampsia[J]. Hypertension, 2015, 65(6):1307-1315
- [4]Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGF $\beta$ 3[J]. Journal of Clinical Investigation, 2000, 105(5):577-587
- [5]Lamarca B, Ryan M, Granger J, et al. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia[J]. Current Hypertension Reports, 2007, 9(6):480-485
- [6]Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension; preeclampsia and beyond[J]. Circulation Research, 2013, 113(1):78-87
- [7]Shah DA, Khalil RA. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in: hypertensive pregnancy and preeclampsia[J]. Biochemical Pharmacology, 2015, 95(4):211-226
- [8]George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia[J]. American Journal of Hypertension, 2011, 24(9):964-969
- [9]黄基崑,宋伟杰,何乐业.慢性疾病对血管性 ED 影响的研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(1):108-112
- [10]Lankhorst S, Danser AH, Meiracker AH. Endothelin-1 and antiangiogenesis[J]. American Journal Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology, 2016, 310(3):230-234
- [11]Saleh L, Verdonk K, Visser W, et al. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia[J]. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2016, 10(5):282-293
- [12]Du L, He F, Kuang L, et al. eNOS/iNOS and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placentas of patients with preeclampsia[J]. Journal of Human Hypertension, 2017, 31(1):49-55

## 参考文献

- [1]杨美英,马丽波,李莉,等.本体感觉神经肌肉促进疗法结合盆底肌电刺激对脊髓损伤后神经源性膀胱的临床研究[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(S1):105-108
- [2]Todd C, Woodward S. Experience of nurses caring for patients with neurogenic bowel dysfunction: a qualitative study[J]. *J wound ostomy continence nurs*, 2018,45(2):163-167
- [3]Deng Y, Dong Y, Liu Y, et al. A systematic review of clinical studies on electrical stimulation therapy for patients with neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury[J]. *Medicine*, 2018, 97(41):e12778
- [4]Inskip JA, Lucci VM, Mcgrath MS, et al. A community perspective on bowel management and quality of life after spinal cord injury: the influence of autonomic dysreflexia [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(9):1091-1105
- [5]Johns J, Krogh K, Korsten M, et al. Management of neurogenic bowel dysfunction in adults after spinal cord injury: clinical practice guideline for health care providers[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2021, 27(2):75-151
- [6]Liu CW, Huang CC, Yang YH, et al. Relationship between neurogenic bowel dysfunction and health-related quality of life in persons with spinal cord injury[J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41(1):35-40
- [7]Ture SD, Ozkaya G, Sivrioglu K. Relationship between neurogenic bowel dysfunction severity and functional status, depression, and quality of life in individuals with spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2023, 46(3):424-432
- [8]Allen GM, Palermo AE, McNaughton KMD, et al. Effectiveness of abdominal functional electrical stimulation for improving bowel function in people with a spinal cord injury: a study protocol for a double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2022, 28(4):22-31
- [9]Juul T, Bazzocchi G, Krogh P, et al. Reliability of the international spinal cord injury bowel function basic and extended data sets[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(8):886-891
- [10]Krogh K, Emmanuel A, Mulcahey F, et al. International spinal cord injury bowel function basic data set (Version 2.0) [J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(7):692-698
- [11]Krogh K, Perkash I, Stiens SA, et al. International bowel function extended spinal cord injury data set[J]. *Spinal Cord*, 2009, 47(3):235-241
- [12]Studsgaard SD, Baunwall SMD, Emmanuel A, et al. The monitoring efficacy of neurogenic bowel dysfunction treatment on response (MENTOR) in a non-hospital setting[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2):263
- [13]Yuan S, Shi Z, Cao F, et al. Epidemiological features of spinal cord injury in china: a systematic review[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9:683
- [14]Durney P, Stillman M, Montero W, et al. A primary care provider's guide to neurogenic bowel dysfunction in spinal cord injury[J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2020, 26(3):172-176
- [15]Kurze I, Geng V, Böhlig R. Guideline for the management of neurogenic bowel dysfunction in spinal cord injury/disease[J]. *Spinal Cord*, 2022, 60(5):435-443
- [16]Ginkel FV, Post M, Faber V, et al. Spinal cord injuries and bowel stomas: timing and satisfaction with stoma formation and alterations in quality of life.[J]. *Spinal Cord Series and Cases*, 2021, 7(1):10
- [17]Adriaansen J, Asbeck VAN, Floris W, et al. Outcomes of neurogenic bowel management in individuals living with a spinal cord injury for at least 10 years[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2015, 96(5):905-912
- [18]Pryor J, Haylen D, Fisher M. Problems people with spinal cord injury experience accessing help with bowel care when hospitalised outside a specialist spinal injury service[J]. *J Clin Nurs*, 2021, 30(11):1633-1644
- [19]Cotterill N, Madersbacher H, Wyndaele JJ, et al. Neurogenic bowel dysfunction: clinical management recommendations of the neurologic incontinence committee of the fifth international consultation on incontinence 2013[J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(1):46-53
- [20]Yin Q, Wang C, YU J, et al. Quantitative assessment-based nursing intervention improves bowel function in patients with neurogenic bowel dysfunction after spinal cord injury: Study protocol for a randomized controlled study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(51):e23354
- [21]庄维崧,彭娟娟,白子荣,等.脊髓损伤神经源性肠道功能障碍康复干预进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(6):743-747
- [13]Alexander BT, Rinewalt AN, Cockrell KL, et al. Endothelin type a receptor blockade attenuates the hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion pressure[J]. *Hypertension*, 2001, 37(2):485-489
- [14]陶莉,陈克正.缺氧诱导因子-1及其与内皮素-1、诱生型一氧化氮合酶关系的研究[J]. *医学综述*, 2004, 10(3):133-135
- [15]王建荣,周英,桑葵,等.缺氧性肺动脉高压新生大鼠肺血管重塑与肺血管HIF-1 $\alpha$ 、ET-1、iNOS表达的相关性研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(2):138-144

(上接第261页)