·论著·

槲皮素通过调控HMGB1/TLR4信号通路抑制子痫前期大鼠胎盘炎症和细胞凋亡

边志敏,杨蓉娟,孙江慧,郝丽
(石家庄市第四医院中山院区产一科,石家庄 050000)

摘要 目的 探讨槲皮素对子痫前期(PE)大鼠的胎盘炎症和细胞凋亡的影响及机制。**方法** 将妊娠大鼠随机分为对照组,模型组,槲皮素低、中、高浓度组和阳性对照组。用生化分析仪检测各组大鼠尿蛋白含量;血压测量仪检测各组大鼠尾根部动脉压;苏木素-伊红(HE)染色、缺口末端标记(TUNEL)染色检测胎盘组织病理变化及细胞凋亡程度;酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测白细胞介素(IL)-1β、IL-6、可溶性fms样酪氨酸激酶-1(sFIt-1)、胎盘生长因子(PIGF)水平,Western blotting检测Bcl-2相关X蛋白(Bax)、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、sFIt-1、PIGF、高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、Toll样受体4(TLR4)、核因子κB p65(NF-κB p65)、磷酸化核因子κB p65(p-NF-κB p65)蛋白表达。**结果** 与对照组相比,模型组大鼠妊娠第20天(GD20)尿蛋白含量、动脉压、血清及胎盘组织IL-1β、IL-6水平、细胞凋亡率、胎盘组织Bax、PIGF、TLR4、HMGB1、p-NF-κB p65/NF-κB p65表达均增加($P<0.05$),血清sFIt-1/PIGF值及胎盘组织sFIt-1、Bcl-2蛋白表达降低($P<0.05$)。经槲皮素治疗后上述指标均得到改善,且呈现剂量依赖性($P<0.05$)。**结论** 槲皮素可能通过抑制HMGB1/TLR4信号通路抑制PE大鼠胎盘炎症和滋养层细胞凋亡。

关键词 槲皮素;子痫前期;胎盘炎症;细胞凋亡
中图分类号 R714.24 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)06-0552-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260605.1342.026
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2026.06.013

Quercetin regulates the HMGB1/TLR4 signaling pathway to inhibit placental inflammation and apoptosis in preeclampsia rats

BIAN Zhimin, YANG Rongjuan, SUN Jianghui, HAO Li
(Department of Obstetrics One, Zhongshan Campus, Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract Objective Investigate the effects and mechanisms of action of quercetin on placental inflammation and apoptosis in a rat model of preeclampsia (PE). **Methods** Pregnant rats were randomly divided into control, model, low-concentration quercetin, medium-concentration quercetin, high-concentration quercetin, and positive control groups. A biochemical analyzer was used to detect urine protein content, and a blood pressure meter was used to detect the arterial pressure at the root of the tail of pregnant rats. Hematoxylin and eosin and terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling staining were used to detect the histopathological changes of the placenta and the degree of apoptosis. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used to detect the levels of interleukin (IL)-1β, IL-6, soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFIt-1), and placental growth factor (PIGF). Protein immunoblotting was used to analyze the levels of Bcl-2-associated X protein (Bax), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), sFlt-1, PIGF, high mobility group box 1 (HMGB1), Toll-like receptor 4 (TLR4), nuclear factor-κB p65 (NF-κB p65), and phosphorylated nuclear factor-κB p65 (p-NF-κB p65) protein expression. **Results** Compared with the control group, in the model group rats on gestation day 20 (GD20), urinary protein content, arterial pressure, levels of IL-1β and IL-6 in serum and placental tissue, apoptosis rate, and expression of Bax, PIGF, TLR4, HMGB1, and p-NF-κB p65/NF-κB p65 in placental tissue were all increased ($P<0.05$). In contrast, serum sFIt-1/PIGF values and placental tissue sFIt-1 and Bcl-2 protein expression were reduced ($P<0.05$). All the above indicators improved after treatment with quercetin in a dose-dependent manner ($P<0.05$). **Conclusion** Quercetin may inhibit placental inflammation and trophoblast apoptosis in rats with PE by suppressing the HMGB1/TLR4 signaling pathway.

Keywords quercetin; preeclampsia; inflammation of the placenta; cell apoptosis

子痫前期(preeclampsia,PE)是一种妊娠并发症,表现为孕20周后高血压、蛋白尿和水肿,与遗传、免疫异常及血管内皮损伤相关,可导致胎盘持续性缺氧缺血及炎症反应[1]。PE会诱发胎盘滋养

基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20241290)
作者简介:边志敏(1985-),女,主治医师,本科.
通信作者:郝丽,E-mail:503910553@qq.com
收稿日期:2025-06-04
网络出版时间:2026-06-08 11:33:38

层细胞凋亡及血管生成受损，严重威胁孕妇和胎儿健康[2]。胎盘免疫炎症反应失调在PE发病机制中起关键作用，抑制炎症反应是重要的治疗策略。槲皮素为多酚羟基黄酮醇类化合物，具有抗炎、抗氧化作用，可减轻PE大鼠胎盘炎症，改善PE样症状[3]，但其机制尚未完全阐明。高迁移率族蛋白B1（high mobility group box 1，HMGB l）能刺激单核细胞产生白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）等炎性细胞因子[4]。研究[5]证实，HMGB1与其受体RAGE及Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）发生相互作用，激活核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB），从而引发炎症反应。因此，本研究基于HMGB1/TLR4信号通路，探讨槲皮素对PE模型大鼠胎盘炎症和细胞凋亡的影响，以期为PE的治疗提供参考。

1　材料与方法

1.1　实验动物

8~10周龄SPF级雌性及雄性SD大鼠购自河北医科大学实验动物公共服务平台［SYXK（冀）2020-002］。大鼠统一安置在SPF级环境中常规饲养。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2　主要试剂及仪器

槲皮素（纯度≥98%，西安昌岳生物科技有限公司），硫酸镁注射液（规格10 mL，河北天成药业股份有限公司），脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）（北京索莱宝科技有限公司），IL-1β、IL-6 酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒（上海威奥生物科技有限公司），可溶性fms样酪氨酸激酶-1（soluble fms-like tyrosine kinase-1，sFIt-1）ELISA试剂盒（上海江莱生物科技有限公司），胎盘生长因子（placental growth factor，PIGF）ELISA试剂盒（上海科艾博生物有限公司），苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色试剂盒、TUNEL凋亡检测试剂盒（上海碧云天生物科技股份有限公司），兔源抗HMGB1、TLR4、NF-κB p65、p-NF-κB p65、B细胞淋巴瘤-2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）、Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2-associated X protein，Bax）、sFIt-1、PIGF抗体（美国abcam公司）。

AU480全自动生化分析仪（美国Beckman Coulter公司），BX45光学显微镜（日本OLYMPUS公司），U80A血压测量仪（深圳市优瑞恩科技有限公司），iMark 1681130酶标仪、ChemiDoc MP化学发光成像仪（美国Bio-Rad公司），SE260电泳仪（美国Hoefer公司）。

1.3　模型制备、分组及干预方法

将8~10周龄雌性与雄性SD大鼠按1 ∶ 1配对，交配次日阴道有栓塞者视为成功受孕，记为妊娠第1天（gestational day 1，GD1）。随机选取16只大鼠作为对照组，其余妊娠大鼠于妊娠第14天（gestational day 14，GD14）尾静脉注射1 μg/kg LPS溶液（注射速度2 mL/h）构建PE模型[6]。将模型大鼠随机分为模型组，槲皮素低、中、高浓度组，阳性对照组，每组16只。GD14~妊娠第20天（gestational day 20，GD20），槲皮素低、中、高浓度组分别腹腔注射25、50、100 mg/kg槲皮素[7]，阳性对照组腹腔注射100 mg/kg硫酸镁注射液[8]，对照组和模型组注射等量生理盐水，1次/d。

1.4　尿蛋白含量及动脉压测定

分别在GD14和GD20，收集大鼠尿液用于测定尿蛋白含量；通过血压测量仪测量大鼠尾根部动脉压，测量3次取平均值。

1.5　血清IL-1β、IL-6、sFIt-1、PIGF以及胎盘组织IL-1β、IL-6水平测定

妊娠第21天（gestational day 21，GD21）时，各组随机挑选10只大鼠，采集血液（离心取上清）和胎盘组织（匀浆后离心取上清），按照ELISA试剂盒说明书检测IL-1β、IL-6、sFIt-1、PIGF水平。

1.6　胎盘组织病理变化观察

收集各组剩余6只大鼠的胎盘组织，于4%多聚甲醛固定24 h，梯度脱水、透明、浸蜡后，包埋后制作切片（厚5 μm）。脱蜡水化后，取部分切片按照HE染色试剂盒说明进行常规染色，封片，显微镜下观察胎盘组织滋养层病理变化。

1.7　胎盘组织滋养层细胞凋亡检测

取剩余部分切片，滴加蛋白酶K工作液（20 μg/mL），37 ℃孵育30 min，滴加TdT酶反应液避光孵育1 h，滴加DAB显色液，苏木素复染、脱水后封片。显微镜下任选3个视野，观察胎盘组织滋养层凋亡细胞（棕色）数量并计算凋亡率。

1.8　胎盘组织中Bax、Bcl-2、sFIt-1、PIGF、HMGB1、TLR4、p-NF-κB p65、NF-κB p65蛋白表达检测

取1.5中胎盘组织，经裂解液裂解后离心取上

清，采用二喹啉酸钾法测定蛋白含量。蛋白经凝胶电泳分离后转膜，5%脱脂奶粉封闭2 h后，与一抗在4 ℃下孵育过夜，次日于室温孵育二抗1 h，经发光液显影后拍照，使用Image J软件量化分析。

1.9　统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行分析。计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较用单因素方差分析，进一步两两比较用LSD-t检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　槲皮素对PE大鼠尿蛋白含量及动脉压的影响

各组大鼠GD14尿蛋白含量、动脉压无明显差异（$P > 0.05$）。与对照组相比，模型组大鼠GD20尿蛋白含量、动脉压增加（$P < 0.05$）。与模型组相比，槲皮素低、中、高浓度组和阳性对照组大鼠GD20尿蛋白含量、动脉压降低（$P < 0.05$）。与槲皮素低浓度组相比，槲皮素中、高浓度组和阳性对照组大鼠GD20尿蛋白含量、动脉压降低（$P < 0.05$）。见表1。

2.2　槲皮素对PE大鼠胎盘组织病理变化的影响

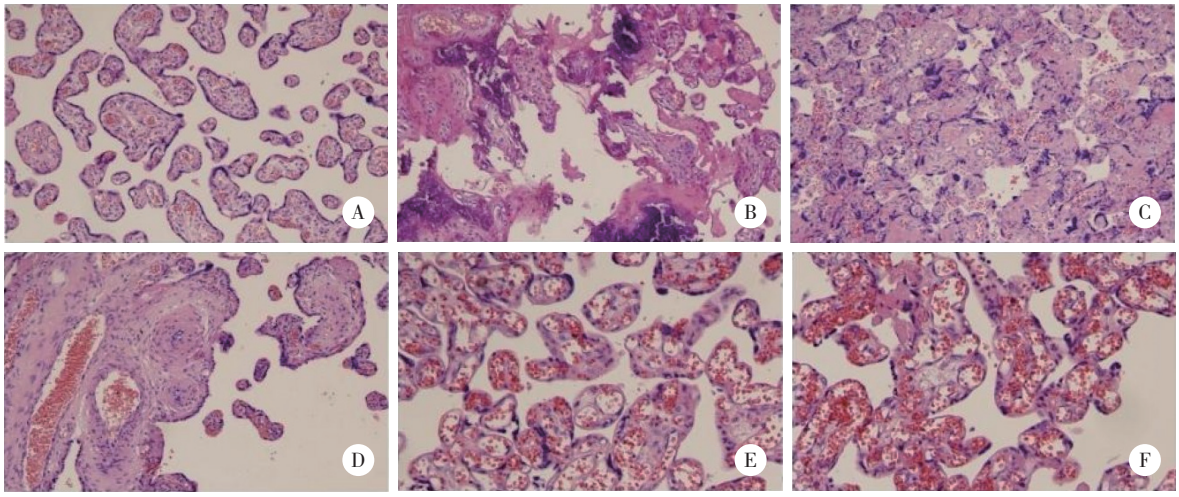
对照组大鼠胎盘组织滋养层细胞形态规则，细胞核清晰，胞质均匀。与对照组相比，模型组滋养层细胞增生或萎缩，部分区域可见纤维素样坏死或钙化，周围有炎症细胞浸润。与模型组相比，槲皮素低、中、高浓度组及阳性对照组的上述病理变化有所改善。见图1。

表1　各组大鼠尿蛋白含量、动脉压的比较

Tab.1　Comparison of urinary protein content and arterial pressure in rats of each group

Group	n	Urine protein (mg)		Arterial pressure (mmHg)	
		GD14	GD20	GD14	GD20
Control	16	6.57 ± 0.54	6.39 ± 0.61	107.63 ± 5.87	108.72 ± 6.91
Model	16	6.72 ± 0.62	13.04 ± 1.10[1)]	106.75 ± 6.22	143.08 ± 12.33[1)]
Low-concentration quercetin	16	6.36 ± 0.57	10.51 ± 0.77[1),2)]	108.42 ± 6.89	128.60 ± 8.47[1),2)]
Medium-concentration quercetin	16	6.21 ± 0.41	8.18 ± 0.82[1),2),3)]	107.65 ± 5.07	119.67 ± 7.61[1),2),3)]
High-concentration quercetin	16	6.51 ± 0.60	7.34 ± 0.71[2),3),4)]	107.48 ± 7.13	110.02 ± 6.51[2),3),4)]
Positive control	16	6.49 ± 0.63	7.93 ± 0.74[1),2),3)]	107.94 ± 5.62	116.25 ± 7.91[2),3)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group; 3) $P < 0.05$ vs. low-concentration quercetin group; 4) $P < 0.05$ vs. medium-concentration quercetin group.



A, control group; B, model group; C, low-concentration quercetin group; D, medium-concentration quercetin group; E, high-concentration quercetin group; F, positive control group.

图1　各组大鼠胎盘组织病理变化观察　HE × 200

Fig.1　Histopathological changes in placental tissues of rats in each group　HE × 200

2.3　槲皮素对PE大鼠血清和胎盘组织IL-1β、IL-6水平的影响

与对照组相比，模型组大鼠血清和胎盘组织IL-1β、IL-6水平增加（$P<0.05$）。与模型组相比，槲皮素低、中、高浓度组和阳性对照组的IL-1β、IL-6水平降低（$P<0.05$）。与槲皮素低浓度组相比，槲皮素中、高浓度组和阳性对照组的IL-1β、IL-6水平降低（$P<0.05$）。见表2。

表2　各组大鼠血清和胎盘组织IL-1β、IL-6水平的比较（ng/L）

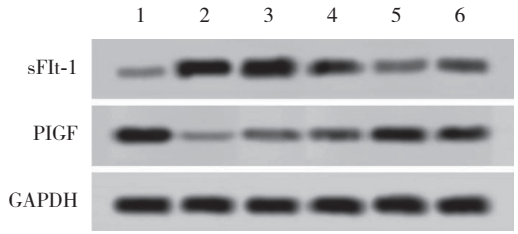
Tab.2　Comparison of IL-1β and IL-6 levels in serum and placental tissue of rats in each group (ng/L)

Group	n	Serum		Placental tissue	
		IL-1β	IL-6	IL-1β	IL-6
Control	10	46.53 ± 5.31	58.42 ± 4.36	65.27 ± 4.13	54.28 ± 5.02
Model	10	183.05 ± 10.66[1)]	169.23 ± 13.81[1)]	172.46 ± 12.25[1)]	180.41 ± 14.20[1)]
Low-concentration quercetin	10	112.24 ± 9.56[1),2)]	104.36 ± 10.21[1),2)]	131.61 ± 10.34[1),2)]	125.83 ± 9.37[1),2)]
Medium-concentration quercetin	10	83.20 ± 6.25[1),2),3)]	80.14 ± 5.43[1),2),3)]	100.22 ± 7.10[1),2),3)]	86.32 ± 5.31[1),2),3)]
High-concentration quercetin	10	60.44 ± 5.21[1),2),3),4)]	63.86 ± 5.11[2),3),4)]	79.18 ± 6.33[1),2),3),4)]	64.42 ± 4.23[2),3),4)]
Positive control	10	65.08 ± 4.82[1),2),3),4)]	60.55 ± 6.59[2),3),4)]	75.69 ± 9.73[2),3),4)]	70.91 ± 5.28[1),2),3),4)]

1）$P<0.05$ vs. control group；2）$P<0.05$ vs. model group；3）$P<0.05$ vs. low-concentration quercetin group；4）$P<0.05$ vs. medium-concentration quercetin group.

2.4　槲皮素对PE大鼠血清和胎盘组织sFlt-1、PlGF表达的影响

与对照组相比，模型组大鼠血清sFlt-1/PlGF值及胎盘组织sFlt-1蛋白表达升高，PlGF蛋白表达降低（$P<0.05$）。与模型组相比，槲皮素低、中、高浓度组血清sFlt-1/PlGF值及胎盘组织sFlt-1蛋白表达降低，PlGF蛋白表达升高（$P<0.05$）。与槲皮素低浓度组相比，槲皮素中、高浓度组和阳性对照组血清sFlt-1/PlGF值及胎盘组织sFlt-1蛋白表达降低，PlGF蛋白表达升高（$P<0.05$）。见图2、表3。



1，control group；2，model group；3，low-concentration quercetin group；4，medium-concentration quercetin group；5，high-concentration quercetin group；6，positive control group.

图2　Western blotting检测各组大鼠胎盘组织sFlt-1、PlGF蛋白表达

Fig.2　Protein expression of sFlt-1 and PlGF in placental tissues of rats in each group by Western blotting

表3　各组大鼠血清和胎盘组织中sFlt-1、PlGF表达的比较

Tab.3　Comparison of sFlt-1 and PlGF expression in the serum and placental tissues of rats in each group

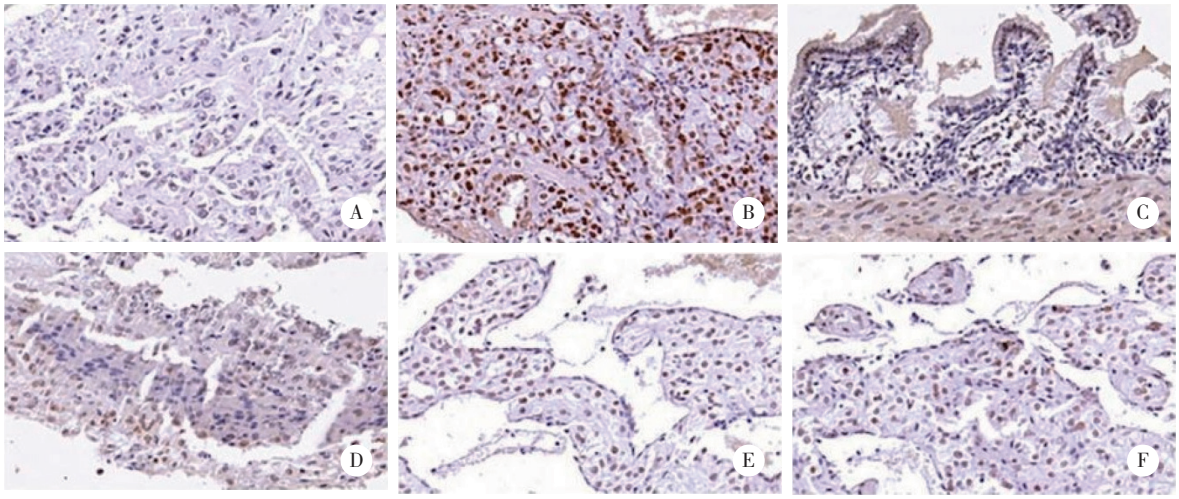
Group	n	sFlt-1/PlGF in serum	Placental tissue	
			sFlt-1/GAPDH	PlGF/GAPDH
Control	10	23.56 ± 2.10	0.30 ± 0.05	1.02 ± 0.04
Model	10	97.16 ± 10.33[1)]	1.12 ± 0.13[1)]	0.22 ± 0.05[1)]
Low-concentration quercetin	10	68.25 ± 5.45[1),2)]	0.91 ± 0.08[1),2)]	0.48 ± 0.06[1),2)]
Medium-concentration quercetin	10	52.84 ± 6.14[1),2),3)]	0.76 ± 0.10[1) 2) 3)]	0.62 ± 0.06[1),2),3)]
High-concentration quercetin	10	37.67 ± 4.01[1),2),3),4)]	0.54 ± 0.06[1),2),3),4)]	0.92 ± 0.10[2),3),4)]
Positive control	10	35.93 ± 4.99[1),2),3),4)]	0.59 ± 0.08[1),2),3),4)]	0.85 ± 0.08[1),2),3),4)]

1）$P<0.05$ vs. control group；2）$P<0.05$ vs. model group；3）$P<0.05$ vs. low-concentration quercetin group；4）$P<0.05$ vs. medium-concentration quercetin group.

2.5　槲皮素对模型大鼠胎盘组织细胞凋亡的影响

与对照组相比，模型组大鼠胎盘组织细胞凋亡率、Bax蛋白表达升高，Bcl-2蛋白表达降低（$P<0.05$）。与模型组相比，槲皮素低、中、高浓度组细胞

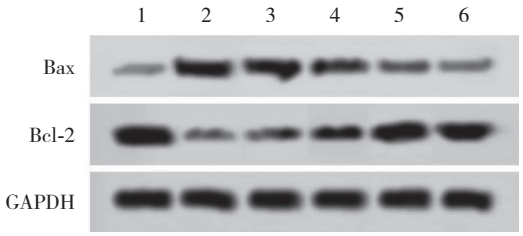
凋亡率、Bax蛋白表达降低，Bcl-2蛋白表达升高（$P<0.05$）。与槲皮素低浓度组相比，槲皮素中、高浓度组和阳性对照组细胞凋亡率、Bax蛋白表达降低，Bcl-2蛋白表达升高（$P<0.05$）。见图3、4，表4。



A，control group；B，model group；C，low-concentration quercetin group；D，medium-concentration quercetin group；E，high-concentration quercetin group；F，positive control group.

图3　各组大鼠胎盘组织细胞凋亡情况　TUNEL × 400

Fig.3　Cell apoptosis in placental tissue of rats in each group　TUNEL × 400



1，control group；2，model group；3，low-concentration quercetin group；4，medium-concentration quercetin group；5，high-concentration quercetin group；6，positive control group.

图4　Western blotting检测各组大鼠胎盘组织Bax、Bcl-2蛋白表达

Fig.4　Protein expression of Bax and Bcl-2 in placental tissues of rats in each group by Western blotting

2.6　槲皮素对模型大鼠胎盘组织HMGB1/TLR4信号通路相关蛋白表达的影响

与对照组相比，模型组大鼠胎盘组织TLR4、HMGB1蛋白表达及p-NF-κb p65/NF-κb p65值升高（$P<0.05$）。与模型组相比，槲皮素低、中、高浓度组TLR4、HMGB1蛋白表达及p-NF-κb p65/NF-κb p65值降低（$P<0.05$）。与槲皮素低浓度组相比，槲皮素中、高浓度组和阳性对照组TLR4、HMGB1蛋白表达及p-NF-κb p65/NF-κb p65值降低，（$P<0.05$）。见表5、图5。

表4　各组大鼠胎盘组织细胞凋亡和Bax、Bcl-2蛋白表达的比较

Tab.4　Comparison of apoptosis and Bax and Bcl-2 protein expression in placental tissue of rats in each group

Group	n	Apoptosis rate (%)	Bax/GAPDH	Bcl-2/GAPDH
Control	10	4.59 ± 0.23	0.19 ± 0.05	1.13 ± 0.23
Model	10	33.25 ± 3.57[1)]	1.20 ± 0.12[1)]	0.24 ± 0.05[1)]
Low-concentration quercetin	10	20.67 ± 0.42[1),2)]	0.98 ± 0.17[1),2)]	0.51 ± 0.07[1),2)]
Medium-concentration quercetin	10	11.51 ± 0.84[1),2),3)]	0.74 ± 0.11[1),2),3)]	0.72 ± 0.09[1),2),3)]
High-concentration quercetin	10	5.44 ± 0.27[2),3),4)]	0.53 ± 0.06[1),2),3),4)]	0.93 ± 0.10[1),2),3),4)]
Positive control	10	5.67 ± 0.23[2),3),4)]	0.46 ± 0.09[1),2),3),4)]	0.90 ± 0.08[1),2),3),4)]

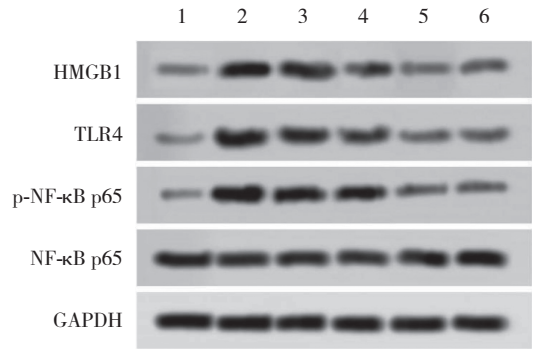
1) $P<0.05$ vs. control group；2) $P<0.05$ vs. model group；3) $P<0.05$ vs. low-concentration quercetin group；4) $P<0.05$ vs. medium-concentration quercetin group.

表5　各组大鼠胎盘组织HMGB1/TLR4信号通路相关蛋白表达的比较

Tab.5　Comparison of HMGB1/TLR4 signaling pathway-related protein expression in the placental tissues of rats in each group

Group	n	HMGB1/GAPDH	TLR4/GAPDH	p-NF-κB p65/NF-κB p65
Control	10	0.29 ± 0.03	0.18 ± 0.04	0.31 ± 0.06
Model	10	1.03 ± 0.12[1)]	1.06 ± 0.13[1)]	1.38 ± 0.14[1)]
Low-concentration quercetin	10	0.82 ± 0.09[1),2)]	0.89 ± 0.15[1),2)]	1.14 ± 0.16[1),2)]
Medium-concentration quercetin	10	0.66 ± 0.15[1),2),3)]	0.61 ± 0.06[1),2),3)]	0.98 ± 0.09[1),2),3)]
High-concentration quercetin	10	0.40 ± 0.09[2),3),4)]	0.30 ± 0.04[2),3),4)]	0.42 ± 0.07[2),3),4)]
Positive control	10	0.45 ± 0.07[1),2),3),4)]	0.36 ± 0.04[1),2),3),4)]	0.49 ± 0.05[1),2),3),4)]

1) $P < 0.05$ vs. control group; 2) $P < 0.05$ vs. model group; 3) $P < 0.05$ vs. low-concentration quercetin group; 4) $P < 0.05$ vs. medium-concentration quercetin group.



1, control group; 2, model group; 3, low-concentration quercetin group; 4, medium-concentration quercetin group; 5, high-concentration quercetin group; 6, positive control group.

图5　Western blotting检测各组大鼠胎盘组织HMGB1/TLR4信号通路相关蛋白表达

Fig.5　Protein expression of HMGB1/TLR4 signaling pathway-related proteins in placental tissues of rats in each group by Western blotting

3　讨论

PE是孕晚期并发症，由母体血管功能异常及内皮损伤导致胎盘供血不足、缺氧及炎症，引发滋养层细胞凋亡失衡[9]。目前PE治疗以降压、减轻水肿及综合干预（限盐、休息、监测）为主，但存在早期诊断难、药物反应差异及不良反应等问题，亟需新的治疗策略。槲皮素作为天然黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化特性。研究[3,10]表明，槲皮素可通过上调SIRT1减轻PE大鼠胎盘炎症，或激活Nrf2/ARE通路缓解PE大鼠氧化应激及血管内皮损伤，提示其对PE的潜在治疗价值。PIGF是具有调节滋养层细胞功能和血管生长的作用，PIGF及其衍生物sFlt-1与PE的发生密切相关，可以预测疾病进展[11]。本研究结果显示，模型组大鼠尿蛋白、血压及sFlt-1表达升高，PIGF表达降低，胎盘组织病理损伤严重，经槲皮素干预后上述指标均有明显改善，提示其可能通过调节血管生成因子表达缓解PE症状。

胎盘滋养层细胞是维持胎盘正常功能和支持胎儿营养的关键组织，PE时会发生严重凋亡，影响胎儿发育，炎症是导致该过程的主要因素之一[12]。此外，抗凋亡蛋白Bcl-2能够阻止和延缓细胞凋亡，而促凋亡蛋白Bax则会激活细胞的自我毁灭机制[13]。本研究发现，槲皮素可降低血清和胎盘组织IL-1β、IL-6水平，抑制Bax并提高Bcl-2表达，提示槲皮素可抑制PE大鼠的胎盘组织炎症反应和滋养层细胞凋亡。

HMGB1是核内非组蛋白，参与DNA修复。在各种应激条件下，HMGB1从细胞核释放至细胞外，与髓样分化因子2（TLR4信号体组分）结合，激活TLR4/NF-κB信号通路，诱导促炎性细胞因子产生[14]。研究[15]表明，HMGB1可通过激活TLR4/NF-κB/MMP-9信号通路调控细胞的增殖和侵袭从而参与PE发病。本研究结果显示，PE大鼠胎盘组织中HMGB1、TLR4、p-NF-κB p65/NF-κB p65的表达上调，提示HMGB1/TLR4信号通路可能参与了PE大鼠发病过程。而槲皮素治疗后，该信号通路相关蛋白表达均下降，提示槲皮素可能通过抑制HMGB1/TLR4信号通路抑制炎症和滋养层细胞凋亡，从而改善大鼠PE症状。

综上所述，槲皮素可能通过抑制HMGB1/TLR4信号通路，降低促炎性细胞因子水平，从而改善PE大鼠胎盘炎症和滋养层细胞凋亡。

参考文献：

[1] 陈丽，赵应梅，龚薇，等. STOX1在子痫前期滋养细胞炎症反应

中的作用研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2022,23(2):174-178. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2022.02.018.
[2] 曾克非,夏婷婷,吴小兰,等. 木犀草素通过TLR4/PI3K/AKT通路对子痫前期大鼠胎盘血管生成及细胞凋亡的影响[J]. 中国免疫学杂志,2024,40(2):330-336. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2024.02.019.
[3] 张金环,夏艳秋,孙静莉. 槲皮素通过上调SIRT1减轻子痫前期大鼠胎盘的炎性反应[J]. 解剖科学进展,2023,29(2):127-130,134. DOI:10.16695/j.cnki.1006-2947.2023.02.005.
[4] 乐宁,杨琪,音金萍,等. 健脾益气方通过抑制DEN肝癌大鼠肝组织NLRP3炎性小体的激活影响血清炎症因子水平[J]. 基因组学与应用生物学,2022,41(6):1350-1359. DOI:10.13417/j.gab.041.001350.
[5] MOHAMED KAMEL GA,HARAHSHEH E,HUSSEIN S. Diacerein ameliorates acetaminophen hepatotoxicity in rats via inhibiting HMGB1/TLR4/NF-κB and upregulating PPAR-γ signal[J]. Mol Biol Rep,2022,49(7):5863-5874. DOI:10.1007/s11033-022-07366-5.
[6] FAN MH,LI XB,GAO XL,et al. LPS induces preeclampsia-like phenotype in rats and HTR8/SVneo cells dysfunction through TLR4/p38 MAPK pathway[J]. Front Physiol,2019,10:1030. DOI:10.3389/fphys.2019.01030.
[7] KıZıLASLAN N,AYDıN D,SUMBUL O,et al. The effect of quercetin on absence epilepsy in WAG/Rij rats[J]. Neurol Res,2023,45(8):701-707. DOI:10.1080/01616412.2023.2194182.
[8] WU YY,KANG F,YANG YY,et al. The protective effect of magnesium sulfate on placental inflammation via suppressing the NF-κB pathway in a preeclampsia-like rat model[J]. Pregnancy Hypertens,2023,31:4-13. DOI:10.1016/j.preghy.2022.11.004.
[9] QIN ZM,LONG Y. Immunological dysregulation in preeclampsia:pathogenesis and clinical implications[J]. Int Immunopharmacol,2025,163:115314. DOI:10.1016/j.intimp.2025.115314.
[10] 卢慧华,胡小英. 槲皮素对大鼠子痫前期模型血管内皮损伤及Nrf2/ARE信号通路的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2021,29(2):190-193. DOI:10.13404/j.cnki.cjbhh.20210625.027.
[11] 刘意,何佳佳. 子痫前期并发胎儿生长受限预测研究进展[J]. 临床医学进展,2022,12(3):2334-2340. DOI:10.12677/ACM.2022.123336.
[12] ORABONA R,SCIATTI E,SARTORI E,et al. The impact of preeclampsia on women's health:cardiovascular long-term implications[J]. Obstet Gynecol Surv,2020,75(11):703-709. DOI:10.1097/ogx.0000000000000846.
[13] 彭瑞妮,刘犇,余四九. 运输应激对山羊免疫器官细胞凋亡及Bcl-2和Bax表达的影响[J]. 农业生物技术学报,2022,30(4):676-685. DOI:10.3969/j.issn.1674-7968.2022.04.006.
[14] QI BC,ZHENG Y,GAO WQ,et al. Alpha-lipoic acid impedes myocardial ischemia-reperfusion injury,myocardial apoptosis,and oxidative stress by regulating HMGB1 expression[J]. Eur J Pharmacol,2022,933:175295. DOI:10.1016/j.ejphar.2022.175295.
[15] HE LD,SONG QF,HU JF,et al. Expression of HMGB1-TLR4 in placentas from preeclamptic pregnancies and its effect on proliferation and invasion of HTR-8/SVneo cells[J]. Gynecol Obstet Invest,2023,88(3):159-167. DOI:10.1159/000530006.

(编辑　于　溪)

(上接第551页)

[11] WU ZP,CHEN DM,WANG K,et al. Long non-coding RNA SNHG12 functions as a competing endogenous RNA to regulate MDM4 expression by sponging miR-129-5p in clear cell renal cell carcinoma[J]. Front Oncol,2019,9:1260. DOI:10.3389/fonc.2019.01260.
[12] 李富博,李爱科,饶井芬,等. lncRNA FGD5-AS1靶向miR-512-3p/RAB31抑制膀胱癌细胞增殖、侵袭和上皮–间质转化[J]. 中国医科大学学报,2026,55(1):33-40. DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.01.006.
[13] LU XJ,GAO WW,LI JC,et al. miRNA-381 regulates renal cancer stem cell properties and sunitinib resistance via targeting SOX4[J]. Biochem Biophys Rep,2023,36:101566. DOI:10.1016/j.bbrep.2023.101566.
[14] KIM KB,KABRA A,KIM DW,et al. KIX domain determines a selective tumor-promoting role for EP300 and its vulnerability in small cell lung cancer[J]. Sci Adv,2022,8(7):eabl4618. DOI:10.1126/sciadv.abl4618.

(编辑　于　溪)