[文章编号] 1671-587X(2026)04-1108-08 DOI:10.13481/j.1671-587X.20260423

人子痫前期产妇胎盘组织及缺氧、爱拉斯汀处理的人滋养细胞中PCBP1、FTH1和GPX4蛋白表达变化及其机制

刘甜娜，刘 畅，李 阳，吴富菊
（吉林大学第二医院妇产科，吉林 长春 130041）

[摘 要] **目的：**探讨人子痫前期（PE）产妇胎盘组织和缺氧及爱拉斯汀处理的人滋养细胞HTR-8/SVneo中多聚（rC）结合蛋白1（PCBP1）、铁蛋白重链1（FTH1）和谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）蛋白表达变化，并阐明其机制。**方法：**收集PE（PE组）和正常妊娠（正常组）产妇的胎盘组织各12例。采用透射电镜观察胎盘滋养细胞超微结构，免疫组织化学法和Western blotting法检测2组产妇胎盘组织中PCBP1和GPX4蛋白表达水平。采用不同浓度（0、5、10、20、40和80 μmol·L^{-1}）爱拉斯汀处理HTR-8/SVneo细胞，细胞计数盒8（CCK-8）法检测细胞活性以筛选爱拉斯汀浓度。HTR-8/SVneo细胞分别给予正常环境（常氧组）、缺氧（<1% O_2，24 h，缺氧组）和爱拉斯汀（0、20、40 μmol·L^{-1}）处理，采用Western blotting法检测不同处理方式下细胞中PCBP1、FTH1和GPX4蛋白表达水平，Pearson相关分析法分析PE产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平与产妇收缩压和舒张压的相关性。**结果：**与正常组比较，PE组产妇胎盘滋养细胞中线粒体超微结构出现明显损伤；PE组产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平升高（$P<0.01$），而GPX4蛋白表达水平降低（$P<0.01$）。与常氧组比较，缺氧组HTR-8/SVneo细胞中PCBP1和FTH1蛋白表达水平升高（$P<0.05$或$P<0.01$），GPX4蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。与0 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组比较，20和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞活性降低（$P<0.05$），40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞中PCBP1蛋白表达水平及20和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞中FTH1蛋白表达水平升高（$P<0.05$），20和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞中GPX4蛋白表达水平降低（$P<0.01$），但20 μmol·L^{-1}组与40 μmol·L^{-1}组爱拉斯汀组细胞中GPX4蛋白表达水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。Pearson相关分析，PE产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平与产妇收缩压和舒张压均呈正相关关系（$r=0.761\,4$，$P<0.01$；$P=0.623\,9$，$P<0.01$）。**结论：**PE蛋白胎盘组织中PCBP1蛋白表达升高，GPX4蛋白表达降低；缺氧及爱拉斯汀处理可诱导HTR-8/SVneo细胞中PCBP1和FTH1蛋白表达升高，GPX4蛋白表达降低，其机制可能与铁稳态失衡及抗氧化防线受损有关。

[关键词] 子痫前期；多聚(rC)结合蛋白1；铁蛋白重链1；谷胱甘肽过氧化物酶4；铁死亡
[中图分类号] R714.24 [文献标志码] A

[收稿日期] 2025-01-08 [录用日期] 2026-05-06
[基金项目] 吉林省科技厅发展计划项目（20230508077RC）
[作者简介] 刘甜娜（1999－），女，山东省滨州市人，在读博士研究生，主要从事围产医学方面的研究。
[通信作者] 吴富菊，教授，博士研究生导师（E-mail：Wufj@jlu.edu.cn）

©《吉林大学学报（医学版）》编辑部，开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。
© Editorial Board of Journal of Jilin University（Medicine Edition）. Open access under CC BY-NC-ND license.

Expression changes of PCBP1, FTH1, and GPX4 proteins in placental tissue from postpartum women with preeclampsia and human trophoblast cells after treated with hypoxia and erastin and their mechanisms

LIU Tianna, LIU Chang, LI Yang, WU Fuju

(Department of Gynecology and Obstetrics, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the expression changes of poly(rC)-binding protein 1 (PCBP1), ferritin heavy chain 1 (FTH1), and glutathione peroxidase 4 (GPX4) proteins in placental tissue from the postpartum women with preeclampsia (PE) and the human trophoblast cells HTR-8/SVneo after treated with hypoxia or erastin, and to clarify their mechanisms. Methods: The placental tissues were collected from 12 postpartum women with PE (PE group) and 12 women with normal pregnancy (normal group). Transmission electron microscope was used to observe the ultrastructures of placental trophoblasts; immunohistochemistry and Western blotting methods were used to detect the expression levels of PCBP1 and GPX4 proteins in placental tissue of the women in two groups. The HTR-8/SVneo cells were treated with different concentrations (0, 5, 10, 20, 40 和 80 $\mu mol \cdot L^{-1}$) of erastin, and cell counting kit-8 (CCK-8) method was used to measure the cell viabilities to screen the erastin concentration. The HTR-8/SVneo cells were exposed to normal enulorment(normoxia group), hypoxia (<1% O_2, 24 h, hypoxia group) or erastin (0, 20, 40 $\mu mol \cdot L^{-1}$), and Western blotting method was used to detect the expression levels of PCBP1, FTH1 and GPX4 proteins in the cells under different treatments; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations between the expression level of PCBP1 protein in placental tissue of the postparum with PE and systolic and diastolic blood pressures. Results: Compared with normal group, the placental trophoblasts in PE group showed obvious mitochondrial ultrastructural damage; the expression level of PCBP1 protein in placental tissue of the postpartum women PE group was increased ($P<0.01$), while the expression level of GPX4 protein was decreased ($P<0.01$). Compared with normoxia group, the expression levels of PCBP1 and FTH1 proteins in the HTR-8/SVneo cells in hypoxia group were increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the expression level of GPX4 protein was decreased ($P<0.05$). Compared with 0 $\mu mol \cdot L^{-1}$ erastin group, the cell viabilities in 20 and 40 $\mu mol \cdot L^{-1}$ erastin groups were decreased ($P<0.05$), the expression level of PCBP1, protein in the cells in 40 $\mu mol \cdot L^{-1}$ erastin group and the expression levels of FTH1 proteins in the cells were increased ($P<0.05$), and the expression levels of GPX4 protein in the cells in 20 and 40 $\mu mol \cdot L^{-1}$ erastin groups were decreased ($P<0.01$), but the difference in GPX4 protein expression level between 20 $\mu mol \cdot L^{-1}$ erastin group and 40 $\mu mol \cdot L^{-1}$ erastin group was not statistically significant ($P>0.05$). The Pearson correlation analysis results showed that the expression level of PCBP1 protein in placental tissue of the postparum women was positively correlated with both systolic and diastolic blood pressure ($r=0.761\ 4$, $P<0.01$; $P=0.623\ 9$, $P<0.01$). Conclusion: The PCBP1 protein expression is increased and the GPX4 protein expression is decreased in placental tissue of the postpartum woment with PE; hypoxia and erastin treatment can increase the expressions of PCBP1 and FTH1 protein and decrease the expression of GPX4 protein in the HTR-8/SVneo cells, and their mechanisms may be related to iron homeostasis imbalance and impaired antioxidant defense.

KEYWORDS Preeclampsia; Poly (rC)-binding protein 1; Ferritin heavy chain 1; Glutathione Peroxidase 4; Ferroptosis

子痫前期（preeclampsia，PE）是妊娠20周后发生的、以高血压和多器官功能障碍为主要特征的妊娠期特有并发症，严重威胁孕产妇及围产儿生命健康[1]。目前PE病因学尚未完全阐明，但“胎盘起源”已被广泛接受。经典两阶段模型理论认为：胎盘灌注不足及继发胎盘应激可通过释放多种因子，引发母体全身炎症反应、血管内皮功能障碍及临床综合征；尽管该模型不断更新以解释不同亚型PE的发病原因，但胎盘应激仍被认为是共同病理基础[2-3]。因此，围绕胎盘应激、氧化损伤和细胞功能障碍开展研究，是认识PE发病机制的重要方向。

妊娠期母体铁需求增加，但铁稳态适宜范围较窄，铁缺乏与铁过量均可能带来不良影响[4]。研究[5-6]显示：较高铁储备指标（如血清铁蛋白）与妊娠期高血压疾病风险升高相关，可能与铁催化氧化应激和子宫胎盘血管功能损伤有关，但现有证据主要来自观察性研究，因果关系仍需进一步验证。铁死亡是一种以铁依赖性膜脂过氧化累积为特征的调控性细胞死亡，常伴线粒体体积缩小、膜密度增高和嵴减少等超微结构改变[7-8]。铁死亡发生与铁代谢失衡和脂质过氧化密切相关，其中system Xc^--谷胱甘肽（glutathione，GSH）-谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase 4，GPX4）轴是抑制铁死亡的重要抗氧化防线[9-10]。近年来研究[11-12]提示：PE胎盘缺氧/复氧、氧化应激增强和铁稳态紊乱可能与滋养细胞损伤及铁死亡相关分子异常有关。

多聚（rC）结合蛋白1［poly（rC）-binding protein 1，PCBP1］是PCBP家族重要的RNA结合蛋白，除参与转录后调控外，还具有胞质铁伴侣功能，可结合Fe（Ⅱ）并参与细胞内铁的转运与分配[13-14]。研究[13]显示：PCBP1可促进铁装载进入铁蛋白储存库；其缺失可导致铁蛋白装载受损并增加胞质中游离铁含量，提高氧化损伤风险。此外，PCBP1还参与非血红素铁酶及Fe-S簇相关体系的铁递送，在维持细胞铁稳态中发挥重要作用[14-15]。铁蛋白重链1（ferritin heavy chain 1，FTH1）具有亚铁氧化酶活性，在限制游离铁反应性和缓冲铁依赖性氧化应激中具有重要作用[9]。因此，PCBP1和FTH1等铁稳态分子在PE胎盘应激及滋养细胞损伤中的表达变化值得关注。

基于此，本研究观察PE胎盘组织和缺氧及铁死亡诱导剂爱拉斯汀处理人绒毛膜滋养细胞HTR-8/SVneo中PCBP1、FTH1和GPX4表达变化，并初步分析PCBP1与缺氧及铁死亡诱导刺激的潜在关联。

1 资料与方法

1.1 临床资料和胎盘样本 本研究经本院伦理委员会批准（伦理审批号：2024研审第365号），获取患者知情同意后，收集2024年9月—2025年3月本科PE产妇胎盘组织12例（PE组），对照组为正常且无并发妊娠胎盘组织12例（正常组）。PE诊断参照《妊娠期高血压疾病诊治指南（2020）》，排除并发肾病、糖尿病、自身免疫病和多胎妊娠等情况。分娩后30 min内于胎盘母体面、距脐带插入点2～3 cm处避开肉眼梗死/钙化区取材；每例样本取同一解剖区域组织，部分置于2.5%戊二醛固定液［含0.1 mol·L^{-1}磷酸盐缓冲液（phosphate-buffered saline，PBS），pH 7.4］4 ℃固定，用于透射电镜观察；部分置于4%多聚甲醛固定，用于免疫组织化学检测；剩余组织液氮速冻后－80 ℃保存，用于蛋白检测。

1.2 细胞、主要试剂和仪器 人绒毛膜滋养细胞HTR-8/SVneo购自上海酶研生物科技有限公司（中国）。胎牛血清（fetal bovine serum，FBS）购自美国Clarkbio公司，1%青-链霉素双抗和RPMI-1640培养基购自美国HyClone公司，铁死亡诱导剂爱拉斯汀购自美国MedChemExpress公司，细胞计数试剂盒8（cell counting kit-8，CCK-8）检测试剂盒购自美国Invigentech公司，电镜固定液购自武汉赛维尔生物科技有限公司，GPX4抗体和山羊抗兔免疫球蛋白G二抗购自杭州华安生物技术有限公司，α-微管蛋白（anti-alpha-tubulin，α-Tubulin）抗体和山羊抗小鼠免疫球蛋白G二抗购自美国Signalway Antibody公司，FTH1抗体、PCBP1抗体和山羊抗兔免疫球蛋白G二抗购自深圳优品生物科技有限公司。多功能酶标仪购自美国Thermo Fisher Scientific公司，厌氧产气袋购自日本三菱瓦斯化学株式会社，Western blotting像系统购自上海勤翔科学仪器有限公司。

1.3 CCK-8法筛选爱拉斯汀处理浓度 采用CCK-8法检测HTR-8/SVneo细胞活性，以筛选爱拉斯汀处理浓度。分别以0、5、10、20、40和80 μmol·L^{-1}爱拉斯汀处理细胞24 h。处理结束后，每孔加入10 μL CCK-8试剂，37 ℃孵育2～3 h，于450 nm波长处测定各孔吸光度（A）值。每组设≥3个复孔，并设空白孔（培养基＋CCK-8试剂），计算细胞活性。细胞活性＝（实验组A值－空白组A值）/（对照组A值－空白组A值）×100%。

1.4 滋养层细胞缺氧模型和铁死亡模型的制备及分组 HTR-8/SVneo细胞采用含10% FBS和1%青-链霉素的RPMI-1640培养基，于37 ℃、5% CO_2条件下常规培养。①缺氧刺激模型[16]：细胞常规培养24 h后，置于厌氧罐（<1% O_2，5% CO_2）中继续培养24 h，设为缺氧组；对照细胞在常规条件下连续培养48 h，设为常氧组。②铁死亡诱导刺激模型[17]：根据CCK-8法检测结果选择20和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀作为处理浓度。细胞分别给予终浓度为0、20和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀处理24 h，设为对照组、20 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组。

1.5 产妇胎盘组织超薄切片的制备和透射电镜观察产妇胎盘组织形态表现 取新鲜胎盘组织块（约1 mm×1 mm×1 mm）置于2.5%戊二醛固定液（含0.1 mol·L^{-1} PBS，pH 7.4）中，4 ℃固定24 h，PBS漂洗后，以1%锇酸后固定，梯度乙醇脱水，环氧树脂包埋，制备超薄切片，醋酸铀及枸橼酸铅双染后，于透射电镜下观察并拍照。

1.6 免疫组织化学法检测产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平 石蜡切片经脱蜡、水化、抗原修复、阻断内源性过氧化物酶及封闭后，加入一抗，4℃孵育过夜。次日孵育酶标二抗，DAB显色，苏木素复染，脱水、透明后中性树脂封片。每例切片随机选取3个视野，采用Image J软件分析切片中PCBP1阳性表达区域（褐色或棕褐色）的累积光密度（integrated optical density，IOD）及其面积，计算平均光密度（average optical density，AOD）值，AOD=IOD/Area，以AOD值代表产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平。

1.7 Western blotting法检测产妇胎盘组织和滋养层细胞模型中PCBP1、GPX4及FTH1蛋白表达水平 采用含蛋白酶磷酸酶抑制剂的细胞裂解液提取蛋白质。采用BCA法测定蛋白质浓度。取等量蛋白进行10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳（sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis，SDS-PAGE），转移至0.45 μm聚偏二氟乙烯膜（polyvinylidene fluoride，PVDF）。膜经5%脱脂牛奶室温封闭2 h后，分别加入一抗于4 ℃孵育过夜：α-Tubulin（1∶10 000）、PCBP1（1∶2 000）、GPX4（1∶1 000）和FTH1（1∶2 000）。次日TBST洗膜后，加入相应二抗室温孵育：山羊抗鼠IgG二抗（1∶10 000）、优品生物山羊抗兔IgG二抗（1∶6 000）及华安生物山羊抗兔IgG二抗（1∶50 000）。采用增强化学发光法（enhanced chemiluminescence，ECL）试剂显色，并用蛋白印迹成像系统采集图像。采用Image J软件分析蛋白条带灰度值，计算目的蛋白表达水平。目的蛋白表达水平=目的蛋白条带灰度值/内参α-Tubulin条带灰度值。实验均独立重复3次。

1.8 统计学分析 采用GraphPad Prism 9.0和SPSS 26.0软件进行统计学分析。各组产妇年龄、孕前体质量指数（body mass index，BMI）、分娩孕周、收缩压、舒张压和新生儿出生体质量，爱拉斯汀处理后各组细胞活性，各组细胞中PCBP1、FTH1和GPX4蛋白表达水平均符合正态分布，以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验。产妇24 h尿蛋白不符合正态分布，以$M(P_{25}, P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。PE产妇胎盘组织中PCBP1表达水平与产妇收缩压、舒张压的相关性分析采用Pearson相关分析。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组产妇一般临床资料 PE组和正常组产妇平均年龄比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。与正常组比较，PE组产妇孕前BMI、收缩压、舒张压及24 h尿蛋白均升高（$P<0.01$），分娩孕周及新生儿出生体质量均降低（$P<0.01$）。见表1。

2.2 2组产妇胎盘组织中滋养细胞超微结构 透射电镜观察显示：正常组和PE组产妇胎盘滋养细胞均可见胞膜结构及微绒毛。与正常组比较，PE组

表1 2组产妇基线资料

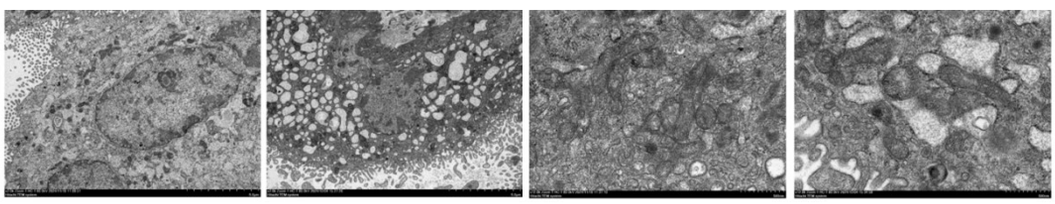
Tab. 1 Baseline characteristics of postpartum women in two groups ($n=12$)

Group	Age (year)	Pre-pregnancy BMI (kg·m^{-2})	Gestational age at delivery (week)	Systolic blood pressure (p/mmHg)	Diastolic blood pressure (p/mmHg)	24 h urine protein (g·d^{-1})	Birth body weight at delivery(m/g)
Normal	30.33±3.58	21.17±2.66	39.26±0.59	117.50±8.23	76.75±7.18	0.00(0.00,0.00)	3 354.00±267.20
PE	32.75±4.75	24.96±2.31*	36.02±2.67*	153.80±12.71*	98.58±8.76*	1.94(0.63,3.15)*	2 628.00±719.70*

*$P<0.01$ *vs* normal group.

产妇滋养细胞超微结构异常较明显，表现为胞内电子密度增高、细胞核不规则固缩、异染色质增多，线粒体外膜破裂、嵴减少或断裂，粗面内质网增多并扩张，部分可见空泡样改变及脱颗粒见图1。

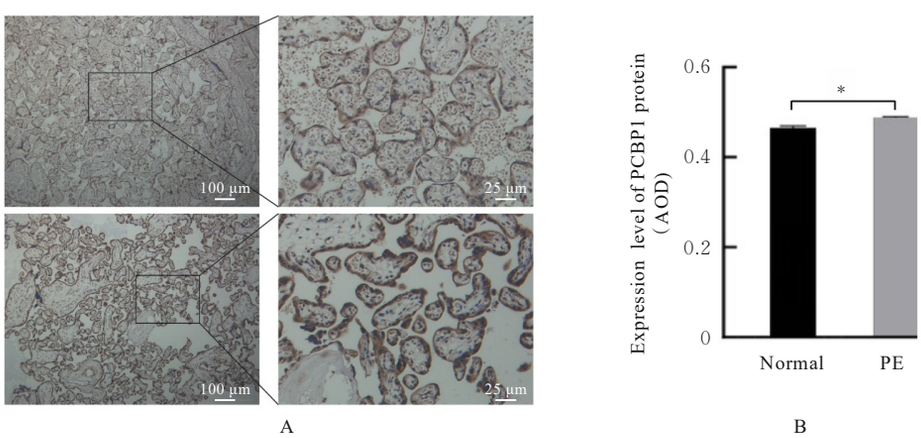
2.3　2组产妇胎盘组织中PCBP1和GPX4蛋白表达水平　免疫组织化学染色结果显示：PCBP1主要表达于合体滋养细胞胞质中。与正常组比较，PE组产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平升高（$P<0.01$）（图2）。Western blotting检测结果显示：与正常组比较，PE组产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平升高（$P<0.01$），而GPX4蛋白表达水平降低（$P<0.01$）。见图3。



A,C:Normal group; B,D:PE group; A,B: ×2 000; C,D: ×12 000.

图1　2组产妇胎盘组织滋养细胞超微结构

Fig. 1　Ultrastructures of trophoblast cells in placental tissue of postpartum women in two groups



A:Morphology; B:Histogram (*$P<0.01$ *vs* normal group).

图2　免疫组织化学法检测2组产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达

Fig. 2　Expressions of PCBP1 protein in placental tissue of postpartum women in two groups detected by immunohistochemical staining

2.4　缺氧处理后HTR-8/SVneo细胞中PCBP1、FTH1和GPX4蛋白表达水平　Western blotting法检测结果显示：与常氧组比较，缺氧组细胞中PCBP1和FTH1蛋白表达水平升高（$P<0.05$或$P<0.01$），GPX4蛋白表达水平降低（$P<0.05$）。见图4。

2.5　爱拉斯汀处理后各组细胞活性　CCK-8法检测结果显示：爱拉斯汀对HTR-8/SVneo细胞活性具有浓度依赖性抑制作用。与0 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组比较，5、10、20、40和80 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞活性降低（$P<0.05$）；随着爱拉斯汀浓度升高，细胞活性进一步下降。20和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞活性降低，80 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞活性明显降低，综合考虑诱导效应与细胞存活率，选取20和40 μmol·L^{-1}作为后续爱拉斯汀处理浓度。见表2。

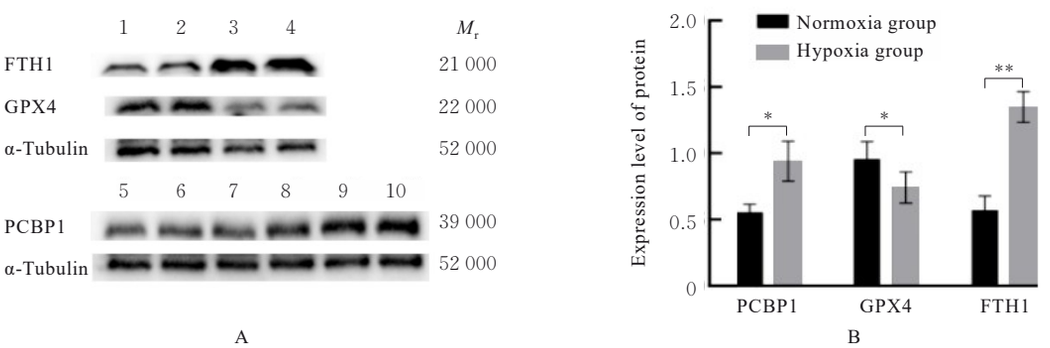
2.6　不同浓度爱拉斯汀处理后HTR-8/SVneo细胞中PCBP1、FTH1和GPX4蛋白表达水平　Western blotting法检测结果显示：随着爱拉斯汀浓度升高，细胞中PCBP1和FTH1蛋白表达水平呈升高趋势；与对照组比较，20和40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞中GPX4蛋白表达水平均降低（$P<0.01$），但20 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组与40 μmol·L^{-1}爱拉斯汀组细胞中GPX4蛋白表达水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）（图5）。



Lane 1－3：Normal group；Lane 4－6：PE group；$^{*}P<0.01$ *vs* normal group.

图3 Western blotting法检测2组产妇胎盘组织中PCBP1和GPX4蛋白表达电泳图(A)及直条图(B)

Fig. 3 Electrophoregram (A) and histogram (B) of expressions of PCBP1 and GPX4 proteins in placental tissue of postpartum women in two groups detected by Western blotting method



Lane 1－2：Normoxia group；Lane 3－4：Hypoxia group；Lane 5－7：Normoxia group；Lane 8－10：Hypoxia group；$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$ *vs* normoxia group.

图4 Western blotting法检测常氧组和缺氧组细胞中PCBP1、GPX4及FTH1蛋白表达电泳图(A)和直条图(B)

Fig. 4 Electrophoregram (A) and histogram (B) of expressions of PCBP1, GPX4 and FTH1 proteins in cells in normixia group and hypoxia group detected by Western blotting method

表2 CCK-8法检测不同爱拉斯汀浓度处理后HTR-8/SVneo细胞活性

Tab. 2 Viabilities of HTR-8/SVneo cells after treated with different concentrations of erastin detected by CCK-8 assay

($n=5$, $\bar{x}\pm s$, $\eta/\%$)

Erastin concentration($\mu mol\cdot L^{-1}$)	Cell viability
0	100.00±2.56
5	91.30±3.33*
10	87.04±4.11**
20	76.22±3.63**
40	59.25±6.43**
80	47.20±6.01**

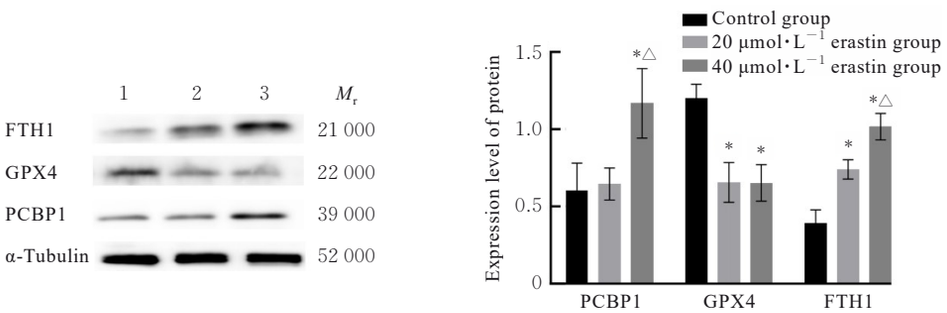
$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$ *vs* 0 $\mu mol\cdot L^{-1}$ erastin group.

2.7 PE产妇胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平与产妇血压的相关性 Pearson相关分析结果显示：胎盘组织中PCBP1蛋白表达水平与收缩压和舒张压均呈正相关关系（$r=0.761\ 4$，$P<0.01$；$P=0.623\ 9$，$P<0.01$）。

3 讨 论

PE是妊娠期特有的系统性疾病，增加孕产妇及围产儿不良结局的发生风险，但其发病机制仍未完全明确[1]。胎盘灌注不足及由此引发的胎盘应激是PE发生发展的重要病理基础[2-3]。近年来，铁死亡作为一种与铁稳态失衡、膜脂过氧化及system Xc^{-}-GSH-GPX4轴异常密切相关的调控性细胞死亡方式，受到广泛关注[18]。已有研究[11, 19-20]提示：铁死亡相关分子异常可能参与PE胎盘损伤过程。基于此，本研究结合PE胎盘组织及体外刺激模型，观察PCBP1、FTH1和GPX4表达变化，并探讨其可能意义。

本研究结果显示：PE组产妇血压及蛋白尿水平均明显高于正常妊娠组，而分娩孕周和新生儿出生体重均低于正常妊娠组，符合PE的典型临床特征[1]。透射电镜结果显示：PE组胎盘滋养细胞存在较明显的超微结构异常，主要表现为线粒体嵴减



Lane 1: Control group; Lane 2: 20 μmol·L^{-1} erastin group; Lane 3: 40 μmol·L^{-1} erastin group; $^{*}P<0.05$ *vs* Control group; $^{\triangle}P<0.05$ *vs* 20 μmol·L^{-1} erastin group.

图5 Western blotting检测各组细胞中PCBP1、GPX4和FTH1蛋白表达电泳图（A）和直条图（B）

Fig. 5 Electrophoregram (A) and histogram (B) of expressions of PCBP1, GPX4 and FTH1 proteins in cells in various groups detected by Western blotting method

少或断裂、外膜受损以及粗面内质网扩张等。这些变化提示PE胎盘处于细胞应激状态，并伴有细胞器损伤。与此同时，本研究还发现PE胎盘中GPX4蛋白表达下降。GPX4是抑制膜脂过氧化、维持抗氧化防线的重要分子，其下调通常被认为与铁死亡相关过程有关[18]。既往研究[11, 19-21]亦提示：PE胎盘中存在铁死亡相关基因异常、脂质过氧化增强、抗氧化能力减弱及铁稳态失衡。因此，本研究观察到的线粒体损伤及GPX4下调，与相关报道[11, 19-21]结果总体一致，提示PE胎盘中可能存在与氧化损伤及铁死亡相关的分子改变。

为模拟PE胎盘可能存在的缺氧/氧化应激环境，本研究建立了HTR-8/SVneo细胞缺氧刺激模型，结果显示：缺氧后GPX4蛋白表达下降，而PCBP1蛋白和FTH1蛋白表达升高。研究[12]显示：缺氧可诱导滋养细胞出现铁死亡相关分子变化，且核因子E2相关因子2（nuclear factor rythroid2-related factor 2，Nrf2）信号激活对这一过程具有一定保护作用；另有研究[16]提示：缺氧相关环境下脂代谢异常与铁死亡之间可能存在潜在联系。本研究结果与上述报道基本一致，提示缺氧/氧化应激可能参与滋养细胞抗氧化能力下降及铁稳态相关分子表达改变。爱拉斯汀是经典的铁死亡诱导剂。本研究经CCK-8法筛选后发现：爱拉斯汀处理可降低HTR-8/SVneo细胞活性，并伴随PCBP1蛋白和FTH1蛋白表达升高、GPX4蛋白表达降低。研究[17]显示：PE相关胎盘滋养细胞对铁死亡刺激具有一定敏感性，且可能受到缺氧相关通路的调节。缺氧与爱拉斯汀处理后细胞中PCBP1和FTH1蛋白表达上调而GPX4蛋白表达下调，提示两种刺激虽然作用机制不同，但可能诱导部分趋同的分子应答。爱拉斯汀主要通过抑制system Xc^-、削弱GSH-GPX4抗氧化防线而触发铁死亡相关变化；缺氧则可能通过加重氧化应激、扰乱铁代谢及降低抗氧化能力，使滋养细胞出现相似的铁稳态相关分子改变。由此推测、缺氧可能是PE胎盘中促发铁稳态紊乱并增加铁死亡相关倾向的上游因素之一。本研究中GPX4蛋白表达虽呈下降趋势，但未显示明确剂量依赖性，提示其变化可能受细胞应激阶段、GSH供给、脂质代谢状态和铁代谢调控等多因素共同影响[18, 20]。因此，现有结果更支持“铁稳态/铁死亡相关分子响应改变”，尚不足以直接判定铁死亡程度。

PCBP1除具有RNA结合功能外，还被认为是重要的胞质铁伴侣，可参与Fe（Ⅱ）转运、细胞内铁分配及铁装载进入铁蛋白储存库[13-15, 22]。本研究结果显示：PCBP1主要定位于合体滋养细胞胞质，且在PE胎盘组织中表达上调，同时其相对表达水平与产妇收缩压、舒张压均呈正相关关系。由于血压水平在一定程度上反映PE的临床严重程度，这一结果提示PCBP1表达变化可能与胎盘应激状态及疾病表型有关。结合母胎铁转运与铁稳态调控在胎盘中的重要性[23-24]，PCBP1表达上调可能代表铁稳态扰动背景下的适应性应答，例如促进铁向储存库转运以降低游离铁反应性。

PE胎盘及相关刺激条件下PCBP1表达上调，并伴随FTH1和GPX4表达变化，提示PE胎盘应激背景下可能存在与铁稳态失衡及抗氧化防线受损

相关的分子应答。本研究仍缺乏直接功能学证据，且未进行PCBP1功能干预及其与FTH1关系验证，后续仍需进一步研究其在PE中的作用及机制。

利益冲突声明：

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：

刘甜娜参与实验设计、文献检索、实验操作和论文撰写，刘畅参与实验设计、数据分析及论文撰写，李阳参与数据收集和及整理和论文修改，吴富菊参与实验设计、论文写作指导和审校。

[参考文献]

[1] COUNTOURIS M E, BELLO N A. Advances in our understanding of cardiovascular diseases after preeclampsia[J]. Circ Res, 2025, 136(6): 583-593.

[2] ROBERTS J M, HUBEL C A. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme [J]. Placenta, 2009, 30(Suppl A): S32-S37.

[3] DIMITRIADIS E, ROLNIK D L, ZHOU W, et al. Pre-eclampsia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 8.

[4] GEORGIEFF M K, KREBS N F, CUSICK S E. The benefits and risks of iron supplementation in pregnancy and childhood[J]. Annu Rev Nutr, 2019, 39: 121-146.

[5] MO H Q, WANG Z J, QU C C, et al. The associations of maternal serum ferritin levels with hypertensive disorders of pregnancy: a longitudinal cohort study[J]. Front Nutr, 2025, 12: 1639068.

[6] LI P S, WANG H Y, CHEN T, et al. Association between iron status, preeclampsia and gestational hypertension: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. J Trace Elem Med Biol, 2024, 86: 127528.

[7] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[8] LI J, CAO F, YIN H L, et al. Ferroptosis: past, present and future[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(2): 88.

[9] CHEN X, YU C H, KANG R, et al. Iron metabolism in ferroptosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 590226.

[10] YANG W S, STOCKWELL B R. Ferroptosis: death by lipid peroxidation[J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(3): 165-176.

[11] CHEN Z X, GAN J F, ZHANG M, et al. Ferroptosis and its emerging role in pre-eclampsia[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(7): 1282.

[12] WANG Y, ZHANG L, ZHOU X X. Activation of Nrf2 signaling protects hypoxia-induced HTR-8/SVneo cells against ferroptosis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(11): 3797-3806.

[13] SHI H F, BENCZE K Z, STEMMLER T L, et al. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin[J]. Science, 2008, 320(5880): 1207-1210.

[14] PATEL S J, FREY A G, PALENCHAR D J, et al. A PCBP1-BolA2 chaperone complex delivers iron for cytosolic [2Fe-2S] cluster assembly [J]. Nat Chem Biol, 2019, 15(9): 872-881.

[15] FREY A G, NANDAL A, PARK J H, et al. Iron chaperones PCBP1 and PCBP2 mediate the metallation of the dinuclear iron enzyme deoxyhypusine hydroxylase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(22): 8031-8036.

[16] LAI W S, YU L, DENG Y L. PPARγ alleviates preeclampsia development by regulating lipid metabolism and ferroptosis[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 429.

[17] WANG Q H, YANG N N, CHEN H J, et al. HIF-2α/HILPDA promotes ferroptosis sensitivity in placenta trophoblast cells of early-onset preeclampsia [J]. Placenta, 2026, 174: 126-137.

[18] JIANG X J, STOCKWELL B R, CONRAD M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.

[19] DING Y Z, YANG X F, HAN X X, et al. Ferroptosis-related gene expression in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Front Genet, 2022, 13: 927869.

[20] NG S W, NORWITZ S G, NORWITZ E R. The impact of iron overload and ferroptosis on reproductive disorders in humans: implications for preeclampsia[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3283.

[21] ZHANG H, HE Y, WANG J X, et al. miR-30-5p-mediated ferroptosis of trophoblasts is implicated in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Redox Biol, 2020, 29: 101402.

[22] LEIDGENS S, BULLOUGH K Z, SHI H F, et al. Each member of the poly-r (C) -binding protein 1 (PCBP) family exhibits iron chaperone activity toward ferritin[J]. J Biol Chem, 2013, 288(24): 17791-17802.

[23] ZAUGG J, SOLENTHALER F, ALBRECHT C. Materno-fetal iron transfer and the emerging role of ferroptosis pathways [J]. Biochem Pharmacol, 2022, 202: 115141.

[24] GALY B, CONRAD M, MUCKENTHALER M. Mechanisms controlling cellular and systemic iron homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25(2): 133-155.