

• 论 著 •

ACE1 通过改善 H₂O₂ 诱导绒毛膜滋养层细胞铁死亡影响妊娠稽留流产发生的机制研究

惠淑宁,董利琴[△]

西安医学院第一附属医院,陕西西安 710003

摘要:**目的** 探讨血管紧张素转换酶 1(ACE1)通过改善过氧化氢(H₂O₂)诱导绒毛膜滋养层细胞铁死亡影响妊娠稽留流产发生的机制。**方法** 使用人绒毛膜滋养层细胞 HTR-8SVneo 进行实验,建立 H₂O₂ 诱导铁死亡模型,转染 ACE1 表达载体(pcDNA3.1-ACE1)、ACE1 抑制剂(ACE1-siRNA)至细胞,使用实时荧光定量 PCR(qPCR)验证转染效果。CCK-8 检测各组细胞的细胞活力,DCFH-DA 荧光探针法检测活性氧(ROS)水平,Ferrozine 法测定细胞中的游离铁离子(Fe²⁺)水平,TBARS 法评估各组细胞的脂质过氧化产物丙二醛(MDA)水平,蛋白印迹法(Western blot)检验谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、铁蛋白重链 1(FTH1)蛋白表达水平。**结果** CCK-8 检测结果显示,H₂O₂+ACE1 处理组的细胞活力较 H₂O₂ 处理组增强($P<0.05$);荧光探针 DCFH-DA 结果显示,H₂O₂+ACE1 处理组的 ROS 水平较 H₂O₂ 处理组降低($P<0.05$);Ferrozine 法测定细胞中的游离 Fe²⁺ 水平结果显示,H₂O₂+ACE1 处理组的游离 Fe²⁺ 水平较 H₂O₂ 处理组降低($P<0.05$);TBARS 法评估脂质过氧化产物 MDA 水平结果显示,H₂O₂+ACE1 处理组的 MDA 水平较 H₂O₂ 处理组降低($P<0.05$);Western blot 结果显示,H₂O₂+ACE1 处理组的 GPX4 和 FTH1 蛋白表达水平较 H₂O₂ 处理组升高($P<0.05$)。**结论** ACE1 通过抑制 H₂O₂ 诱导的铁死亡机制,改善了绒毛膜滋养层细胞的存活率,减少了细胞凋亡和坏死,从而可能在预防和治疗妊娠稽留流产中发挥重要作用。

关键词:血管紧张素转换酶 1; 过氧化氢; 绒毛膜滋养层细胞; 铁死亡; 妊娠稽留流产

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.08.018 **中图分类号:**R714.2

文章编号:1673-4130(2025)08-0992-05 **文献标志码:**A

Mechanism of ACE1 affecting the occurrence of missed pregnancy loss by improving H₂O₂-induced ferroptosis in chorionic trophoblast cells

HUI Shuning, DONG Liqin[△]

The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shannxi 710003, China

Abstract:**Objective** To explore the mechanism of angiotensin-converting enzyme 1(ACE1) affecting the occurrence of missed pregnancy loss by improving H₂O₂-induced ferroptosis in chorionic trophoblast cells.
Methods Human chorionic trophoblast cells HTR-8SVneo were used for experiments, and a H₂O₂-induced ferroptosis model was established. The cells were transfected with ACE1 expression vector (pcDNA3.1-ACE1) and ACE1 inhibitor (ACE1-siRNA), and real time fluorescence quantitative PCR(qPCR) was used to verify the transfection effect. CCK-8 was used to detect the cell viability of cells in each group, the fluorescent probe DCFH-DA was used to detect reactive oxygen species (ROS) levels, the Ferrozine method was used to measure the level of free Fe²⁺ in cells, the TBARS method was used to evaluate the levels of lipid peroxidation product malondialdehyde (MDA) in cells in each group, and Western blot was used to detect the protein expression levels of glutathione peroxidase 4 (GPX4) and ferritin heavy chain 1 (FTH1).
Results CCK-8 results showed that the cell viability of the H₂O₂+ACE1 treatment group was significantly higher than that of the H₂O₂ treatment group ($P<0.05$). The results of the fluorescent probe DCFH-DA showed that the ROS level of the H₂O₂+ACE1 treatment group was significantly lower than that of the H₂O₂ treatment group ($P<0.05$). The Ferrozine method measured the free Fe²⁺ level in cells and the results showed that the level of free Fe²⁺ in the H₂O₂+ACE1 treatment group was decreased when compared with the H₂O₂ treatment group ($P<0.05$). The TBARS method was used to evaluate the MDA levels of lipid peroxidation products, and the results showed that the MDA levels in the H₂O₂+ACE1 treatment group were lower than those in the H₂O₂ treatment group ($P<0.05$); Western blot results showed that the protein expression levels of GPX4 and FTH1 in the H₂O₂+ACE1 treatment group were significantly increased when compared with the

H₂O₂ treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** ACE1 improves the survival rate of chorionic trophoblast cells and reduces cell apoptosis and necrosis by inhibiting the ferroptosis mechanism induced by H₂O₂, and thus may play an important role in the prevention and treatment of missed pregnancy loss.

Key words: angiotensin-converting enzyme 1; H₂O₂; chorionic trophoblast cells; ferroptosis; missed pregnancy loss

妊娠稽留流产是一种常见的妊娠异常状态,主要表现为胚胎或胎儿在子宫内死亡,但未能自然排出体外。近年来,随着研究的深入,氧化应激和细胞凋亡在妊娠稽留流产中的作用逐渐受到重视。氧化应激是指机体内活性氧(ROS)和抗氧化系统之间的失衡,导致细胞和组织损伤。过量的 ROS 不仅能够直接损伤细胞膜、蛋白质和 DNA,还能通过激活多种细胞信号通路,引发细胞凋亡和坏死^[1]。已有研究表明,氧化应激在妊娠稽留流产的病理过程中起到了重要作用^[2]。然而,ROS 不仅引发细胞凋亡,还能诱导一种新型的程序性细胞死亡形式,即铁死亡。铁死亡是一种铁依赖性的非凋亡性细胞死亡形式,其特征是细胞膜上磷脂过氧化物的积累。铁死亡与多种疾病相关,包括神经退行性疾病、心血管疾病和肿瘤等^[3]。

在妊娠稽留流产中,绒毛膜滋养层细胞的健康状态对于维持正常妊娠至关重要。绒毛膜滋养层细胞功能障碍可导致胎盘发育异常,进而引发胚胎或胎儿死亡。有研究表明,过氧化氢(H₂O₂)诱导的氧化应激可以引发绒毛膜滋养层细胞的铁死亡,进一步导致妊娠稽留流产的发生^[4]。因此,探索如何抑制 H₂O₂ 诱导的绒毛膜滋养层细胞铁死亡,对于预防和治疗妊娠稽留流产具有重要意义。

血管紧张素转换酶 1(ACE1)是一种重要的血管紧张素系统成分,主要通过转换血管紧张素 I(Ang I)为血管紧张素 II(Ang II),在调节血压和液体平衡中起关键作用^[5]。近年来,ACE1 在细胞保护中的作用逐渐受到关注。有研究发现,ACE1 通过多种机制可以减轻氧化应激对细胞的损伤,包括抑制 ROS 生成、提升抗氧化能力及改善线粒体功能等^[6]。基于上述背景,笔者推测 ACE1 可能通过改善 H₂O₂ 诱导的绒毛膜滋养层细胞铁死亡,进而影响妊娠稽留流产的发生。

本研究旨在探讨 ACE1 在 H₂O₂ 诱导的绒毛膜滋养层细胞铁死亡中的保护作用及其机制。本研究通过体外试验建立 H₂O₂ 诱导的绒毛膜滋养层细胞铁死亡模型,观察 ACE1 的干预效果,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料来源 细胞株:人绒毛膜滋养层细胞 HTR-8SVneo 购自中国科学院上海细胞库。RPMI-1640 培养基、胎牛血清(FBS)、青霉素、链霉素均购自美国 Gibco 公司。H₂O₂、蛋白酶抑制剂、铁离子(Fe²⁺, Ferrozone 法)测定试剂购自美国 Sigma 公司,Trizol 试剂、逆转录试剂盒、实时荧光定量 PCR(qPCR)试剂

盒、CCK-8 试剂盒、ROS 检测试剂盒(DCFH-DA 荧光探针法)、硫代巴比妥酸(TBA, TBARS 法)试剂盒均购自美国 Abcam 公司,ACE1 表达载体(pcDNA3.1-ACE1)、ACE1 抑制剂(ACE1-siRNA)、阴性对照(si-NC)购自上海吉玛生物技术有限公司,Lipofectamine 3000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司,一抗抗小鼠谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4, 1:1 000)、一抗抗兔铁蛋白重链 1(FTH1, 1:1 000)、HRP 标记的二抗(1:5 000)购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 使用人绒毛膜滋养层细胞 HTR-8SVneo 进行实验,细胞培养于含 10% FBS、100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素的 RPMI-1640 培养基中,在 37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养,待细胞生长至 70%~80% 汇合度时进行传代,每隔 2~3 d 传代 1 次,确保其在对数生长期用于后续实验。

1.2.2 建立 H₂O₂ 诱导铁死亡模型 细胞达到 70%~80% 的汇合度后,准备不同浓度的 H₂O₂ 溶液(50、100、150、200 μmol/L)。在细胞培养基中加入适量的 H₂O₂,使最终浓度达到目标浓度。处理细胞培养皿中的细胞,确保每组均有相同的细胞密度。将处理后的细胞继续培养 24 h,以确保 H₂O₂ 的效应充分发挥,建立铁死亡模型。

1.2.3 ACE1 的转染 将 ACE1 表达载体(pcDNA3.1-ACE1)、ACE1-siRNA 分别与适量的转染试剂(Lipofectamine 3000)混合在 Opti-MEM 无血清培养基中,静置片刻形成转染复合物。以此得到 pcDNA3.1-ACE1 组、ACE1-siRNA 组,si-NC 组作为阴性对照,不做任何处理的作为对照组。将转染复合物加入细胞培养皿中,均匀分布于细胞表面。按照制造商说明书中的推荐条件,进行培养基的更换和细胞的培养。转染后细胞继续培养 48 h,以确保 ACE1 充分表达。转染 48 h 后采用 qPCR 进行转染效果验证。

1.2.4 qPCR 检测细胞中 ACE1 表达 转染 48 h 后,收集各组细胞,使用 qPCR 验证 ACE1 水平,确认过表达或抑制效果。加入 Trizol 试剂提取细胞总 RNA,以紫外分光光度计测定 RNA 纯度和浓度。按照逆转录试剂盒说明书将 RNA 逆转录成 cDNA。引物序列如下:ACE1 上游引物序列为 5'-AGCTGGTGTGGCTGGAAGAA-3',ACE1 下游引物序列为 5'-TTGAGCCTCTTGCCACTGGA-3',GAPDH 作为内参基因,GAPDH 上游引物序列为 5'-AGAAGGCTGGGGCTCATTG-3',GAPDH 下游引物序列为 5'-

AGGGGCCATCCACAGTCTTC-3'。根据标准曲线法或相对定量法(如 $\Delta\Delta C_t$ 法),分析 ACE1 水平的变化。

1.2.5 CCK-8 检测细胞活力 用 ACE1 处理滋养层细胞 HTR-8SVneo 24 h。处理 24 h 后,将培养基加入 10 μ L CCK-8 试剂,在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 培养箱中孵育 1 h。根据 H_2O_2 浓度分组(50、100、150、200 μ mol/L),不作 H_2O_2 处理的为对照组,通过检测 450 nm 处的光学吸光度来确定不同组别的细胞活力。细胞活力(%)=(实验组吸光度-空白组吸光度)/(对照组吸光度-空白组吸光度) $\times$ 100%。

1.2.6 实验分组设计 (1)对照组:HTR-8SVneo 细胞仅使用含 10% FBS 的 RPMI-1640 完全培养基培养,未进行任何处理;(2) H_2O_2 处理组:细胞经预实验确定的 100 μ mol/L H_2O_2 处理 24 h 以诱导铁死亡;(3) H_2O_2 +ACE1 处理组:细胞通过脂质体转染 pcDNA3.1-ACE1 过表达 ACE1(方法见 1.2.3),转染 48 h 后加入 100 μ mol/L H_2O_2 处理 24 h。

1.2.7 ROS 水平测量 使用 ROS 检测试剂盒测量细胞 ROS 水平。将处理过的细胞洗涤 1 次以去除培养基和 H_2O_2 残留物,然后加入含有 10 μ mol/L DCFH-DA 的 PBS 缓冲液中,在 37 $^{\circ}$ C 的培养箱中孵育 30 min,孵育后,用 PBS 缓冲液洗涤细胞 3 次,以去除未反应的 DCFH-DA。将细胞置于荧光显微镜下,使用适当的滤光片(525 nm)观察和拍摄荧光图像。使用图像分析软件 Image J 测量并量化每个细胞或视野的荧光强度。

1.2.8 细胞内游离 Fe^{2+} 测定 收集处理后的细胞,使用 PBS 洗涤去除培养基和外部 Fe^{2+} 。使用含有 0.1 mol/L 盐酸的冰冷 PBS 缓冲液裂解细胞,并通过轻微振荡促进细胞溶解。Ferrozine 法测定样品中的游离 Fe^{2+} 水平。

1.2.9 脂质过氧化产物评估 收集处理后的细胞,并使用 PBS 缓冲液洗涤,去除培养基和外部反应物。使用 TBARS 法:将细胞样品在热硫酸和 TBA 反应物中孵育,并在 90~100 $^{\circ}$ C 的水浴中加热 30 min,以促进脂质过氧化产物的形成。通过离心沉淀后,使用分光光度计测量上清液中的 TBARS 的吸光度,反映细胞膜脂质过氧化产物丙二醛(MDA)水平。将吸光度读数与标准曲线对照,并标准化到样品的蛋白水平或细胞数。比较各组脂质过氧化产物 MDA 水平的变化。

1.2.10 蛋白印迹法(Western blot)检测 GPX4、FTH1 蛋白水平 收集处理后的细胞,用冰冷的 PBS 洗涤两次。添加裂解缓冲液和蛋白酶抑制剂,冰上孵育 30 min。离心收集上清液,测定 GPX4、FTH1 蛋白水平。使用 10% SDS-PAGE 分离滋养层细胞蛋白,以 5% 脱脂奶粉封闭膜 1 h。用一抗抗小鼠 GPX4(1:1 000)、抗兔 FTH1(1:1 000)孵育过夜,次日用

TBST 洗膜。用 HRP 标记的二抗(1:5 000)孵育 1 h,再洗膜。用 ECL 发光试剂进行化学发光检测,Image J 软件进行条带密度分析,并用内参蛋白标准化。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8 软件进行统计学分析。正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析,所有试验均重复至少 3 次以确保结果的可靠性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCK-8 检测 HTR-8SVneo 在不同浓度 H_2O_2 中的细胞活力 随着 H_2O_2 浓度的增加,HTR-8SVneo 的细胞活力逐渐下降,高浓度 H_2O_2 可有效诱导细胞的铁死亡,后续实验可使用 H_2O_2 浓度为 100 μ mol/L。见图 1。

H_2O_2 溶液 (μ mol/L)	细胞活力 (%)
0	100.00 $\pm$ 5.00
50	85.00 $\pm$ 3.00
100	85.00 $\pm$ 3.00
150	70.00 $\pm$ 4.00
200	45.00 $\pm$ 3.00

图 1 不同浓度 H_2O_2 对 HTR-8SVneo 细胞活力的影响

2.2 qPCR 检测 ACE1 水平 转染 pcDNA3.1-ACE1、ACE1-siRNA 后,对照组 ACE1 水平(1.10 $\pm$ 0.05)与 si-NC 组(0.95 $\pm$ 0.06)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),pcDNA3.1-ACE1 组 ACE1 水平(2.50 $\pm$ 0.04)明显高于 si-NC 组、对照组($P<0.05$),而 ACE1-siRNA 组 ACE1 水平(2.50 $\pm$ 0.40)明显低于 si-NC 组、对照组($P<0.05$),pcDNA3.1-ACE1、ACE1-siRNA 的转染效果显著。

2.3 ACE1 通过改善 H_2O_2 诱导绒毛膜滋养层细胞铁死亡

2.3.1 CCK-8 测定 ACE1 对绒毛膜滋养层细胞 HTR-8SVneo 细胞活力的影响 与对照组[(100.00 $\pm$ 5.00)%]比较, H_2O_2 处理组[(41.45 $\pm$ 3.00)%]、 H_2O_2 +ACE1 处理组[(65.10 $\pm$ 4.00)%]的细胞活力降低($P<0.05$),与 H_2O_2 处理组比较, H_2O_2 +ACE1 处理组的细胞活力升高($P<0.05$)。

2.3.2 ROS 水平结果 各组细胞在荧光显微镜下的荧光图像见图 2。对照组图像显示出低水平的荧光,基础水平的 ROS 较低; H_2O_2 处理组图像显示出明显增强的荧光, H_2O_2 诱导 ROS 增加。 H_2O_2 +ACE1 处理组图像的荧光强度较 H_2O_2 处理组有所减弱,但

仍强于对照组,ACE1 对 H_2O_2 诱导的 ROS 有一定的抑制作用。ROS 荧光强度定量分析结果显示,与对照组(1.50 ± 0.10)比较, H_2O_2 处理组(6.00 ± 0.20)、 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{ACE1}$ 处理组(3.50 ± 0.15)的荧光强度更低($P < 0.05$),但 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{ACE1}$ 处理组的荧光强度低于 H_2O_2 处理组($P < 0.05$)。

2.3.3 Ferrozine 法测定细胞中的游离 Fe^{2+} 水平 与对照组[(1.52 ± 0.21) $\mu\text{mol/L}$]比较, H_2O_2 处理组[(5.01 ± 0.30) $\mu\text{mol/L}$]、 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{ACE1}$ 处理组[(2.80 ± 0.20) $\mu\text{mol/L}$]游离 Fe^{2+} 水平升高($P < 0.05$),与 H_2O_2 处理组比较, $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{ACE1}$ 处理组游离 Fe^{2+} 水平降低($P < 0.05$),ACE1 在一定程度上抑制了 H_2O_2 诱导的游离 Fe^{2+} 水平升高。

2.3.4 TBARS 法评估各组细胞的脂质过氧化产物 MDA 水平 与对照组[(1.20 ± 0.12) nmol/mg]比较, H_2O_2 处理组[(3.80 ± 0.30) nmol/mg]、 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{ACE1}$ 处理组[(2.50 ± 0.20) nmol/mg]MDA 水平增高($P < 0.05$),而 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{ACE1}$ 处理组 MDA 水平低于 H_2O_2 处理组($P < 0.05$)。

2.4 Western blot 检验各组细胞中 GPX4、FTH1 蛋白水平 H_2O_2 组 HTR-8SVneo 中 GPX4 和 FTH1 蛋白水平(0.60 ± 0.20 、 0.70 ± 0.20)较对照组(1.00 ± 0.20 、 0.90 ± 0.20)下降($P < 0.05$); $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{ACE1}$ 处理组中,GPX4 和 FTH1 蛋白水平较 H_2O_2 处理组(1.50 ± 0.30 、 1.00 ± 0.20)升高($P < 0.05$),较对照组低($P < 0.05$)。见图 3。

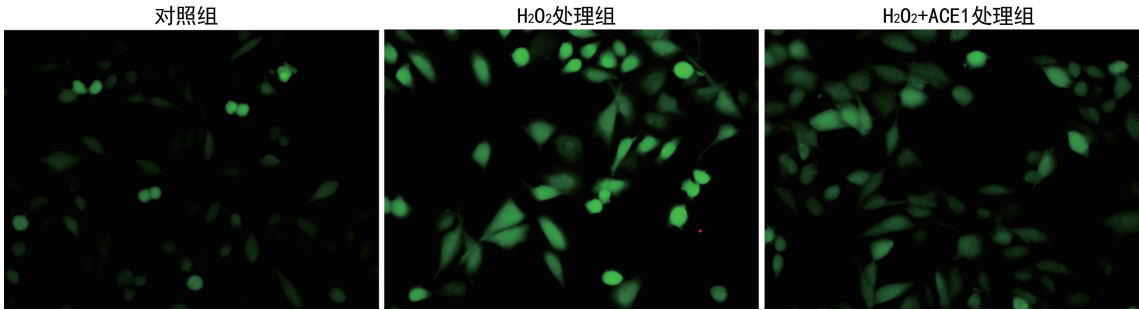


图 2 各组细胞 ROS 水平($\times 400$)

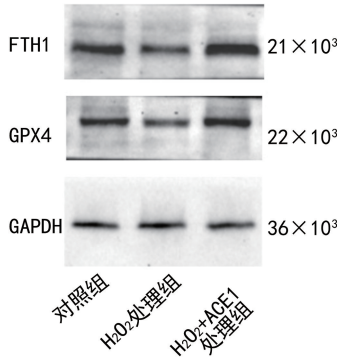


图 3 Western blot 检验各组细胞中 GPX4、FTH1 蛋白水平

3 讨 论

妊娠稽留流产是一种常见的妊娠并发症,其特点是胚胎或胎儿死亡后仍滞留子宫内,严重影响孕妇的身心健康及妊娠结局。尽管妊娠稽留流产的病因复杂多样,但氧化应激和铁死亡在其发病机制中发挥了关键作用。氧化应激导致的 ROS 积累和 Fe^{2+} 过量是铁死亡的主要诱因,这些过程不仅引发细胞膜脂质过氧化,还导致细胞损伤和死亡^[7]。近年来,越来越多的研究关注如何通过调控铁死亡来改善妊娠结局。有研究表明,氧化应激和铁死亡在妊娠高血压和子痫前期的发病过程中发挥重要作用^[8]。ACE1 是一种重要的调控蛋白,在多种生理和病理过程中发挥关键作用,其不仅在血压调控中发挥作用,还具有抗氧化和

抗凋亡功能,能够通过多种机制保护细胞。然而,ACE1 在 H_2O_2 诱导的绒毛膜滋养层细胞铁死亡中的具体作用机制尚不明确。本研究旨在通过一系列细胞实验,探讨 ACE1 在改善 H_2O_2 诱导铁死亡及其在妊娠稽留流产中的潜在保护作用。

首先,CCK-8 检测结果显示,ACE1 的表达提高了 H_2O_2 处理组细胞的活力。这表明 ACE1 在抗氧化和保护细胞方面发挥了关键作用。在妊娠稽留流产中,氧化应激可以导致绒毛膜滋养层细胞的损伤和凋亡,这些细胞的损伤进一步影响胎盘功能和胚胎发育^[1]。 H_2O_2 等氧化剂通过生成 ROS,引发细胞膜的脂质过氧化,损害细胞功能,进而导致胚胎的死亡^[9-10]。本研究通过 DCFH-DA 荧光探针法检测发现,ACE1 降低了 H_2O_2 处理组的 ROS 水平,进一步支持了游离 ACE1 发挥抗氧化作用的结论。具体机制可能为 ACE1 通过激活抗氧化酶系,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等,从而中和 ROS,保护细胞免受氧化损伤^[11]。

铁是铁死亡的重要触发因素。细胞内游离 Fe^{2+} 的过度积累会通过 Fenton 反应生成大量的羟自由基,这些自由基能够诱导脂质过氧化,破坏细胞膜的完整性,从而引发铁死亡。铁死亡的另一个关键特征是脂质过氧化,即细胞膜脂质中的多不饱和脂肪酸在 ROS 的作用下发生氧化反应,形成脂质过氧化产物

(如 MDA)。这些脂质过氧化产物会破坏细胞膜的完整性,导致细胞内容物泄漏和细胞死亡^[12]。在铁死亡方面, Ferrozine 法测定显示, H₂O₂ + ACE1 处理组的游离 Fe²⁺ 水平低于 H₂O₂ 处理组; TBARS 法结果显示, H₂O₂ + ACE1 处理组的 MDA 水平低于 H₂O₂ 处理组, 这表明 ACE1 能够减少细胞内的游离 Fe²⁺ 积累, 减少脂质过氧化, 从而减轻铁死亡, 保护了细胞膜的完整性。这可能是因为 ACE1 的表达能够降低细胞内游离 Fe²⁺ 水平, 这可能通过上调铁蛋白(如 FTH1)或其他铁代谢相关蛋白的表达来实现, 从而减少游离 Fe²⁺ 的积累, 抑制 Fenton 反应的发生。有研究发现, 通过使用铁螯合剂减少细胞内的游离 Fe²⁺ 积累, 可以有效抑制氧化应激引发的细胞死亡^[13], 这与本研究中 ACE1 降低游离 Fe²⁺ 水平从而减轻铁死亡的发现一致, 进一步支持了 Fe²⁺ 在铁死亡中的关键作用。此外, MDA 作为脂质过氧化的终产物, 不仅破坏细胞膜结构, 还可以进一步引发氧化链反应, 加剧细胞损伤^[14]。ACE1 的表达降低了 MDA 水平, 表明其通过减少脂质过氧化保护细胞膜的完整性。

另外, 本研究 Western blot 结果显示, H₂O₂ + ACE1 处理组的 GPX4 和 FTH1 蛋白水平高于 H₂O₂ 处理组。铁死亡的核心特征之一是脂质过氧化产物的过度积累, 而 GPX4 通过还原这些脂质过氧化产物防止其对细胞膜的破坏。有研究表明, GPX4 的缺失或功能失调会增加铁死亡的发生^[15]。ACE1 通过上调 GPX4 的表达, 提高了细胞对脂质过氧化的耐受性, 从而有效减轻了铁死亡。而 FTH1 在铁储存和铁稳态中发挥作用, 通过减少游离 Fe²⁺ 水平, 减少 Fenton 反应的发生, 从而保护细胞免受铁死亡的影响^[16]。

本研究仍存在局限性, 此次研究主要在细胞水平上进行, 尚未在动物模型或临床样本中验证, 因此未来需要在体内试验中进一步验证。此外, 本研究仅探讨了 ACE1 在 H₂O₂ 诱导的铁死亡中的作用, 未来还需研究其他氧化应激和铁死亡诱导剂对绒毛膜滋养层细胞的影响, 以全面了解 ACE1 在妊娠相关病理中的作用。

综上所述, 本研究证实了 ACE1 通过抑制 H₂O₂ 诱导的铁死亡, 提高绒毛膜滋养层细胞存活率的机制。这一发现为妊娠稽留流产的病理机制研究及其治疗提供了新的思路和潜在的靶点。

参考文献

[1] 李慧敏, 杨琳. 稽留流产绒毛组织中 APPL1、Nrf2 和 HO-1 的水平表达与氧化应激的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 33-38.

[2] TANG Y, ZHANG X, ZHANG Y, et al. Senescent chan-

ges and endoplasmic reticulum stress may be involved in the pathogenesis of missed miscarriage[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 17(9): 656549.

[3] 张凤, 覃颖, 廖玉萍, 等. 不明原因复发性流产中铁死亡的生物信息学分析及验证[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(5): 843-849.

[4] 何玥, 崔红梅. 铁死亡在产科疾病中的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2023, 42(5): 414-418.

[5] 陈张军, 王占黎, 于慧. 血管紧张素转换酶 2-血管紧张素(1-7)-Mas 受体轴抗炎机制研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2023, 44(1): 91-94.

[6] SUN M, WU C, LIU L, et al. Interplay between the renin angiotensin system and oxidative stress contributes to alcohol addiction by stimulating dopamine accumulation in the mesolimbic pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 6: 115578.

[7] 王小兰, 张海东, 周惠芳. 氧化应激与不孕症研究进展[J]. 河南中医, 2024, 44(7): 1121-1127.

[8] 屈春丽, 蔡雁. 硒、氧化应激与子痫前期发生发展相关性研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(3): 654-658.

[9] 裴娇娇, 黄超林, 陈蛟. 铁死亡与胎盘源性疾病的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2022, 41(5): 425-429.

[10] JOÓ J G, SULYOK E, BÓ DIS J, et al. Disrupted balance of the oxidant-antioxidant system in the pathophysiology of female reproduction: oxidative stress and adverse pregnancy outcomes[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(10): 8091-8111.

[11] HU L, HUANG B, BAI S, et al. SO₂ derivatives induce dysfunction in human trophoblasts via inhibiting ROS/IL-6/STAT3 pathway[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 210(1): 111872.

[12] 彭佩轩, 王莉. 铁死亡在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2022, 49(5): 481-485.

[13] ZHU X, JIANG R, YING X, et al. The role of ferritin and iron dextran in exacerbating preeclampsia in an L-NAME-treated rat model[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(6): 889.

[14] 宋鹏书, 张奕梅, 彭振仁, 等. 氧化应激因子和铁死亡标志物在子痫前期孕妇中的表达情况及其临床意义[J]. 广西医学, 2023, 45(4): 382-385.

[15] YAN Y D, JI W X, ZHAO N, et al. Association between ACE1 and missed abortion: ACE1 promotes H₂O₂-induced trophoblast cell injury in vitro[J]. Biol Reprod, 2024, 8(1): 49.

[16] LUAN X, YAN Y, ZHENG Q, et al. Excessive reactive oxygen species induce apoptosis via the APPL1-Nrf2/HO-1 antioxidant signalling pathway in trophoblasts with missed abortion[J]. Life Sci, 2020, 254(1): 117781.