parenchyma: study in a transthyretin-null mouse model[J]. Endocrinology, 2000, 141(9): 3267 - 3272.
[18] Trajkovic M, Visser T J, Mittag J, *et al*. Abnormal thyroid hormone metabolism in mice lacking the monocarboxylate transporter 8[J]. J Clin Invest, 2007, 117(3): 627 - 635.
[19] Ahmed O M, El-Gareib A W, El-Bakry A M, *et al*. Thyroid hormones states and brain development interactions[J]. Int J Dev Neurosci, 2008, 26(2): 147 - 209.
[20] Sugiyama D, Kusuhara H, Taniguchi H, *et al*. Functional characterization of rat brain-specific organic anion transporter (Oatp14) at the blood-brain barrier: high affinity transporter for thyroxine[J]. J Biol Chem, 2003, 278(44): 43489 - 43495.
[21] Alzoubi K H, Gerges N Z, Aleisa A M, *et al*. Levothyroxin restores hypothyroidism-induced impairment of hippocampus-dependent learning and memory: Behavioral, electrophysiological, and molecular studies[J]. Hippocampus, 2009, 19(1): 66 - 78.
[22] Pedraza P E, Obregon M J, Escobar-Morreale H F, *et al*. Mechanisms of adaptation to iodine deficiency in rats: thyroid status is tissue specific. Its relevance for man[J]. Endocrinology, 2006, 147(5): 2098 - 2108.
[23] 黄文, 朱佩芳, 王正国. 下丘脑-垂体-甲状腺轴内分泌激素的变化及其临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(4): 367 - 368.

(**收稿**:2011-10-10;**修回**:2011-12-19)
(编辑 王小寒)

文章编号:1000-5404(2012)06-0521-01

个案与短篇

子痫前期患者胎盘中 p38MAPK 及 COX-2 的表达及意义

陈丽红[1],邱中原[2],胡继芬[1] (350005 福州,福建医科大学:附属第一医院妇产科[1],附属第三医院妇产科[2])

[**关键词**] 子痫前期;环氧合酶-2;丝裂原活化蛋白激酶
[**中图法分类号**] R714.245 [**文献标志码**] B

子痫前期是妊娠期特有疾病,目前其病因及发病机制尚未明确。本研究通过检测子痫前期患者胎盘组织中 p38MAPK 及 COX-2 的表达及其关系,探讨它们在子痫前期的病理生理过程中,特别是胎盘血管炎症反应中发挥的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2007 年 8 月至 2009 年 10 月在福建医科大学附属第一医院妇产科住院分娩的孕妇 60 例,分 2 组。①试验组 30 例:重度子痫前期 18 例,年龄(28.94 ± 3.98)岁,孕(36.56 ± 2.94)周;轻度子痫前期 12 例,年龄(27.50 ± 3.61)岁,孕(36.67 ± 3.25)周。诊断标准参照乐杰主编的《妇产科学》第 6 版。② 对照组 30 例:正常孕妇。年龄(28.53 ± 4.01)岁,孕(38.97 ± 3.03)周。研究对象均无其他妊娠合并症,既往健康,未进入产程,均以选择性剖宫产结束分娩。2 组孕妇的年龄、孕周比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但实验组收缩压、舒张压、平均动脉压均显著高于对照组($P < 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 胎盘娩出后立即剪取其母体面中央的组织约 100 mg 装入 RNA 酶灭活的 EP 管内,-70 ℃保存。取胎盘母体面中央 1.0 cm × 1.0 cm × 1.0 cm 大小组织,10% 甲醛固定 12 h,石蜡包埋,制成 4 μg 厚切片。

1.2.2 RT-PCR 方法 取胎盘组织约 100 mg,抽提胎盘组织总 RNA,-20 ℃冻存备用。采用 cDNA 合成试剂盒(Promega 公司),将 mRNA 反转录为 cDNA。PCR 仪扩增,以 β-actin 为内参照。引物由上海生工公司合成。制备含 EB 的 1.0% 琼脂糖凝胶,取 10 μl PCR 产物加适量载样缓冲液点样电泳,电泳后采用凝胶成像及分析系统自带扫描软件,扫描 p38MAPK、COX-2、β-actin 条带,求其实际灰度值。

1.2.3 免疫组织化学方法 采用 S-P 法,一抗为鼠抗人单克隆抗体 p-p38MAPK 浓缩液,使用 1∶100 的工作浓度;兔抗人单克隆抗体 COX-2 工作液;按 PV-9000 试剂盒操作。采用 Image8000彩色图像分析,每张切片随机选取 5 个高倍视野(×100),以阳性区进行平均光密度分析,取其平均值作为结果。

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 统计软件,组间比较采用单因素方差分析,并进行直线相关分析。

2 结果

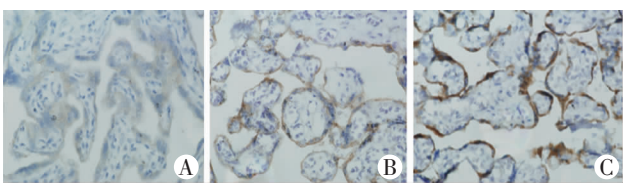
2.1 胎盘组织 p38MAPK、COX-2 mRNA 和蛋白的表达

与对照组比较,试验组 p38MAPK、COX-2 mRNA 和蛋白表达明显增强($P < 0.05$),重度子痫前期 COX-2 mRNA 和蛋白表达较轻度子痫前期增强($P < 0.05$),见表 1。试验组胎盘 p38MAPK、COX-2 细胞质染色均较对照组明显增强,见图 1、2。

表 1 2 组胎盘组织 p38MAPK、COX-2 mRNA 和蛋白的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	p38MAPK mRNA	COX-2 mRNA	p38MAPK 蛋白	COX-2 蛋白
对照组	30	0.51 ± 0.01	0.76 ± 0.04	203.29 ± 13.38	181.07 ± 13.80
试验组					
轻度子痫前期	12	0.82 ± 0.02[a]	0.83 ± 0.04[a]	305.51 ± 85.66[a]	232.09 ± 54.20[a]
重度子痫前期	18	0.83 ± 0.02[a]	0.92 ± 0.04[ab]	371.25 ± 85.07[ab]	298.13 ± 146.11[ab]

a:$P < 0.05$,与对照组比较,b:$P < 0.05$,与轻度子痫前期比较



A:对照组; B:试验组轻度子痫前期; C:试验组重度子痫前期
图 1 免疫组化检测各组胎盘组织中 p38MAPK 的表达 (S-P ×100)

[**通信作者**] 胡继芬,E-mail:hujifen@yahoo.com.cn

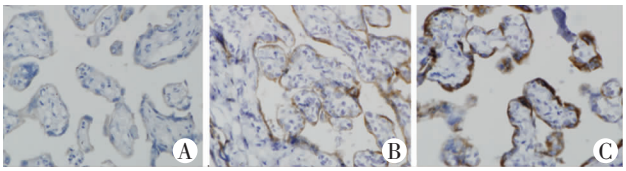
(下转 525 页)

参考文献：

[1] Jemal A, Siegel R, Xu J, *et al*. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(5): 277 – 300.
[2] Coradini D, Speranza A. Histone deacetylase inhibitors for treatment of hepatocellular carcinoma[J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(9): 1025 – 1033.
[3] Gewirtz D A. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin[J]. Biochem Pharmacol, 1999, 57(7): 727 – 741.
[4] Puhlmann U, Ziemann C, Ruedell G, *et al*. Impact of the cyclooxygenase system on doxorubicin-induced functional multidrug resistance 1 overexpression and doxorubicin sensitivity in acute myeloid leukemic HL-60 cells[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312(1): 346 – 354.
[5] Hart M E, Chamberlin A R, Walkom C, *et al*. Modified norcantharidins; synthesis, protein phosphatases 1 and 2A inhibition, and anticancer activity[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2004, 14(8): 1969 – 1973.
[6] Liu D, Chen Z. The effects of cantharidin and cantharidin derivates on tumour cells[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2009, 9(4): 392 – 396.
[7] Lu J, Kovach J S, Johnson F, *et al*. Inhibition of serine/threonine phosphatase PP2A enhances cancer chemotherapy by blocking DNA damage induced defense mechanisms[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(28): 11697 – 11702.
[8] Martiniova L, Lu J, Chiang J, *et al*. Pharmacologic modulation of serine/threonine phosphorylation highly sensitizes PHEO in a MPC cell and mouse model to conventional chemotherapy[J]. PLoS One, 2011, 6(2): e14678.
[9] Zhang C, Peng Y, Wang F, *et al*. A synthetic cantharidin analog for the enhancement of doxorubicin suppression of stem cell-derived aggressive sarcoma[J]. Biomaterials, 2010, 31(36): 9535 – 9543.
[10] Liu N, Fang H, Li Y, *et al*. Recent research in selective cyclin-dependent kinase 4 inhibitors for anti-cancer treatment[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(36): 4869 – 4888.
[11] Noteborn M H. Proteins selectively killing tumor cells[J]. Eur J Pharmacol, 2009, 625(1/3): 165 – 173.
[12] Gascoigne K E, Taylor S S. How do anti-mitotic drugs kill cancer cells?[J]. J Cell Sci, 2009, 122(Pt 15): 2579 – 2585.
[13] Aguirre-Ghiso J A. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy[J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(11): 834 – 846.
[14] Eichhorn P J, Creyghton M P, Bernards R. Protein phosphatase 2A regulatory subunits and cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1795(1): 1 – 15.
[15] Zhuang Z, Lu J, Lonser R, *et al*. Enhancement of cancer chemotherapy by simultaneously altering cell cycle progression and DNA-damage defenses through global modification of the serine/threonine phosphoproteome[J]. Cell Cycle, 2009, 8(20): 3303 – 3306.

（收稿：2011-11-09；修回：2011-12-20）
（编辑 邓强庭）

（上接 521 页）



A：对照组；B：试验组轻度子痫前期；C：试验组重度子痫前期

图 2 免疫组化检测各组胎盘组织中 COX-2 的表达 （S-P ×100）

2.2 胎盘组织 p38MAPK 与 COX-2 表达的相关性

试验组轻、重度子痫前期 p38MAPK 与 COX-2 表达强度均呈正相关（$r=0.838$，$P<0.05$；$r=0.728$，$P<0.05$）。

3 讨论

p38MAPK 主要表达于胎盘滋养层细胞、血管内皮细胞的细胞质，可由细胞外的多种应急反应活化。Fujita 等[1]发现，与细胞外信号相关的酶及级联反应在低氧诱导的子痫前期发病中起重要作用。Mata-Greenwood 等[2]发现，通过 p38MAPK 信号通路改变 VEGF 等因子的表达，使胎盘螺旋动脉发生重塑。本研究发现，子痫前期组胎盘 p38MAPK mRNA 较正常妊娠组明显增多，重度子痫前期组胎盘 p38MAPK 的表达强于轻度子痫前期组。提示子痫前期患者胎盘中 p38MAPK 基因转录、翻译增加，导致血管内皮细胞损伤及功能障碍；促进滋养细胞凋亡，使其浸润不足，发生子痫前期。

COX-2 为动脉粥样硬化的独立危险因子，可因细胞因子等炎症介质诱导产生。Burdon 等[3]通过研究大鼠胎盘发现，氧化应激可导致 COX-2 的表达增加及凋亡加速，与子痫前期发病密切相关。欧阳艳琼等[4]研究发现子痫前期患者子宫胎盘螺旋小动脉呈急性粥样硬化，其胎盘组织中 COX-2 阳性着色细胞数明显高于对照组。本研究结果显示，子痫前期患者胎盘 COX-2 表达高于正常孕妇，且重度子痫前期表达高于轻度子痫前期。表明 COX-2 参与子痫前期动脉粥样硬化病变的炎症过程。

Yamakawa 等[5]研究发现，注射脂多糖的大鼠血管平滑肌细胞 COX-2 和 PGs 的蛋白和 mRNA 表达增多，而使用 p38MAPK 抑制剂 SB203580 预注射的大鼠 COX-2 和 PGs 的表达明显受抑制。魏倩萍等[6]在糖尿病肾病的研究中发现 COX-2 表达增加是依赖于 p38MAPK 的激活。本研究发现子痫前期胎盘中 p38MAPK 与 COX-2 表达强度程正相关，提示 COX-2 表达受 p38MAPK 调控，p38MAPK 是 COX-2 的上游激酶之一。

参考文献：

[1] Fujita D, Tanabe A, Sekijima T, *et al*. Role of extracellular signal-regulated kinase and AKT cascades in regulating hypoxia-induced angiogenic factors produced by a trophoblast-derived cell line[J]. J Endocrinol, 2010, 206(1): 131 – 140.
[2] Mata-Greenwood E, Liao W X, Zheng J, *et al*. Differential activation of multiple signalling pathways dictates eNOS upregulation by FGF2 but not VEGF in placental artery endothelial cells[J]. Placenta, 2008, 29(8): 708 – 717.
[3] Burdon C, Mann C, Cindrova-Davies T, *et al*. Oxidative stress and the induction of cyclooxygenase enzymes and apoptosis in the murine placenta[J]. Placenta, 2007, 28(7): 724 – 733.
[4] 欧阳艳琼，陈汉平，沈红玲. 环氧合酶-2 在子痫前期患者胎盘组织中的表达[J]. 中国优生与遗传杂志，2007，15(4)：38 – 40.
[5] Yamakawa T, Ohnaka K, Tanaka S, *et al*. Cyclooxygenase-2 induction by lysophosphatidylcholine in cultured rat vascular smooth muscle cells: involvement of the p38MAPK pathway[J]. Biomed Res, 2008, 29(1): 1 – 8.
[6] 魏倩萍，邓华聪，赵劼. p38MAPK 对大鼠肾小球系膜细胞表达 COX-2 的影响[J]. 中国糖尿病杂志，2007，15(9)：558 – 561.

（收稿：2011-12-15；修回：2012-01-11）
（编辑 汪勤俭）