

过氧化物酶体增植物激活受体 α 对人绒毛滋养层细胞功能的影响

管纯一^{①②} 马旭^{①②*} 夏红飞^{①②*}

① 国家卫生健康委科学技术研究所 北京 100081; ② 北京协和医学院 北京 100005

摘要: 人绒毛膜滋养层细胞 (HTR8/SVneo) 是胎盘建立血液循环的重要组成部分, 过氧化物酶体增植物激活受体 α (PPAR α) 是调节脂代谢的关键转录因子亚型, 本研究旨在研究 PPAR α 对人绒毛滋养层细胞功能的影响。将构建的 PPAR α 表达载体和 PPAR α 小干扰 RNA 分别转染 HTR8/SVneo 细胞, 检测细胞功能的变化。本实验采取 EdU 法和 MTT 法检测细胞增殖, 流式细胞术检测细胞凋亡, transwell 小室法检测细胞迁移和浸润能力。结果显示, PPAR α 过表达能抑制滋养层细胞增殖、迁移和浸润能力, 促进细胞凋亡能力; 敲低 PPAR α 能促进细胞的增殖、迁移和浸润能力, 抑制细胞凋亡能力。PPAR α 表达水平与其对细胞生长和迁移的影响负相关。

关键词: 过氧化物酶体增植物激活受体 α ; 人绒毛滋养层细胞; 细胞增殖; 细胞凋亡; 细胞迁移

中图分类号: Q954 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263 (2020) 02-213-09

Effect of Peroxisome Proliferator Activated Receptor Alpha on the Function of Human Villus Trophoblast Cells

GUAN Chun-Yi^{①②} MA Xu^{①②*} XIA Hong-Fei^{①②*}

① *National Research Institute for Family Planning, Beijing* 100081; ② *Peking Union Medical College, Beijing* 100005, China

Abstract: HTR8/SVneo cells are an important component of the placenta to establish blood circulation. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) is a key factor regulating lipid metabolism. This study aims to clarify the influence of PPAR α on human trophoblast cell function. The constructed PPAR α expression vector and PPAR α small interfering RNA were transfected into HTR8 / SVneo cells, respectively, to detect changes in cell function. EdU method and MTT method were used to detect cell proliferation, flow cytometry was used to detect cell apoptosis, and transwell chamber method was used to detect cell migration and infiltration capacity. The number of samples in each group is not less than three, and the experiment is repeated three times. The experimental data were statistically analyzed using GraphPad Prism 6 software. Data were processed using t test and analysis of variance. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 81771590), 中央国家机关基础科研业务费 (No. 2018GJZ04);

* 通讯作者, E-mail: genetic@263.net.cn, hongfeixia@126.com;

第一作者介绍 管纯一, 女, 博士研究生; 研究方向: 生殖健康; E-mail: guan.chun.yi@163.com。

收稿日期: 2019-10-12, 修回日期: 2020-01-23 DOI: 10.13859/j.cjz.202002010

The results showed that PPAR α overexpression inhibited the proliferation, migration and infiltration of trophoblast cells and promoted apoptosis ($P < 0.05$, Fig. 2a, 3a, c, 4a, b, 5a, b, 6a, b); knockdown of PPAR α promoted cell proliferation, migration and infiltration, and inhibited apoptosis ($P < 0.05$, Fig. 2b, 3b, d, 4c, d, 5c, d, 6c, d). The level of PPAR α expression is negatively correlated with its effect on cell growth and migration.

Key words: PPAR α ; HTR8/SVneo cells; Cell proliferation; Apoptosis; Cell migration

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptors, PPARs) 属于类固醇激素受体超家族, 有三种亚型, 分别为 PPAR α 、PPAR β/δ 和 PPAR γ , 含有用于呼吸以及胆固醇和脂质代谢的酶 (Issemann et al. 1990)。PPAR α 是脂质代谢的关键调节剂, 调节脂肪酸的过氧化物酶体 β -氧化途径, 在肝中高表达, 参与控制脂肪酸的合成、氧化和生酮作用, 在细胞禁食反应中起关键作用 (Kersten et al. 2000)。PPARs 对生物的生长发育至关重要, 实验显示, 敲除 *Pparg* 的小鼠不能成活 (Saez et al. 2003); 破坏小鼠的 *Ppard* 或 *Pparg* 基因会导致胎盘功能障碍 (Barak et al. 2002); 对人的胚胎和滋养细胞/胎盘组织检测, 发现其均表达 PPAR 的三种同工型蛋白 (Bogacka et al. 2015); 在人胎盘组织中, PPAR β/δ 和/或 PPAR γ 参与人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 合成、脂肪酸摄取、脂质代谢以及滋养细胞生长、分化和侵袭 (Tarrade et al. 2001)。有研究显示, PPAR 家族的 PPAR α 在胎盘发育和血管发生中起重要作用 (Schaiff et al. 2006), 但 PPAR α 在胎盘中的作用鲜有报道。人绒毛滋养层细胞 (HTR8/SVneo) 是建立子宫胎盘循环的重要组成部分 (Lurain et al. 2011), 永生化早孕滋养层细胞系 HTR8/SVneo 是常用的滋养层细胞研究工具。研究 PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞功能的影响对了解其对胎盘功能的影响有很大帮助。

1 材料与方法

1.1 实验材料

HTR8/SVneo 细胞来源于人类孕早期的滋

养层 (Graham et al. 1993), 该细胞系已获得了 Charles Graham 教授的许可使用, 由中国科学院动物研究所王雁玲老师实验室赠送。在 RPMI-1640 培养基 (含 10% 血清) 中培养 HTR8/SVneo 细胞, 将培养皿置于 5% CO₂、37 °C 的细胞培养箱, 当细胞密度为 90% 时, 加入 0.25% 胰蛋白酶消化细胞, 按照 1×10^5 个细胞/培养皿的密度接种, 待细胞生长到对数期进行实验。

1.2 实验方法

1.2.1 pcDNA3.1-PPAR α 载体构建 设计引物进行 PCR 扩增, 引物序列为 pcDNA3.1-F 5'-GGG TAC CCA TGG TGG ACA CGG AAA GCC C-3' 和 pcDNA3.1-R 5'-CGG ATC CGT CAG TAC ATG TCC CTG TAG-3'。将扩增产物和 pcDNA3.1 载体进行 *KpnI* 和 *BamHI* 双酶切, 纯化后进行室温连接 10 min, 随后转化并提取质粒 DNA, 测序验证连接产物序列。

1.2.2 细胞转染 将空载 (pcDNA3.1)、PPAR α 表达载体 (pcDNA3.1-PPAR α)、PPAR α 抑制物 (PPAR α 小干扰 RNA, small interfering RNA, siRNA)、PPAR α 抑制物对照 (scramble siRNA, 吉玛基因, 中国), 按照质粒 DNA 质量 0.8 μ g, siRNA 为 2 nmol, 分别与脂质体 2000 (Invitrogen, 美国, 11668) 按 1:1 混合。加入细胞密度为 80% 的 24 孔板中, 转染 48 h 后观察细胞功能变化。其中, 空载 (pcDNA3.1) 是 PPAR α 表达载体 (pcDNA3.1-PPAR α) 的对照组, PPAR α 抑制物对照 (scramble siRNA) 为 PPAR α 抑制物 (PPAR α siRNA) 的对照组。

1.2.3 细胞增殖 用 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐 [3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide,

MTT]法检测细胞增殖。MTT 为黄色化合物, 是一种接受氢离子的染料, 可作用于活细胞线粒体中的呼吸链, 活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性 MTT 还原为不溶于水的蓝紫色结晶甲贖 (formazan) 并沉积在细胞中, 而死细胞无此功能, 因此甲贖结晶的生成量仅与活细胞数目成正比。二甲基亚砷 (DMSO) 能溶解细胞中的甲贖, 用酶标仪在 562 nm 检测吸光度 (optical density, A), 可间接反映活细胞数量。因此稀释 5 g/L 的 MTT (Sigma, 美国, M2128) 母液至 0.5 g/L, 加入 96 孔板, 避光 2 h 后弃液, 加入 200 μ l 二甲基亚砷 (Sigma, 美国, D2650), 用酶标仪 (Biotek, 美国, Gen5) 检测吸光度, 取 3 孔的吸光度平均数值, 求得细胞增殖率。

用 EdU 试剂盒 (广州锐博生物科技有限公司, 中国, C10310) 检测细胞增殖, 稀释 5-乙炔基-2'-脱氧尿嘧啶核苷 (5-ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU) 溶液, 制备适量 50 μ mol/L EdU 培养基, 每孔加入 100 μ l EdU 培养基, 孵育 2 h 后洗脱, 用 4% 多聚甲醛固定细胞。加入 100 μ l $1 \times$ apollo 染色 30 min, 弃液清洗。使用 $1 \times$ hoechst33342 反应液 100 μ l 进行 DNA 染色, 孵育 30 min 后, 弃液清洗。荧光显微镜下随机选取 5 个视野, 分别计数视野下红色荧光细胞数 (即阳性细胞数) 和细胞核总数 (即细胞总数)。EdU 标记细胞增殖率为阳性细胞数与细胞总数之比。最后计算 5 个阳性率的算术平均值, 即为实验最终的 EdU 标记细胞增殖率。

1.2.4 细胞迁移和浸润 用 transwell 小室法检测细胞迁移和浸润, 将转染 pcDNA3.1、pcDNA3.1-PPAR α 或 scramble siRNA、PPAR α siRNA 48 h 的细胞用含 1% 胎牛血清的培养基重悬, 调整细胞浓度至 0.5×10^9 个细胞/L, 取 100 μ l 细胞悬液, 加入 transwell 小室中, 在小室中加入 600 μ l 含 2.5% 胎牛血清的培养基。其中, 细胞浸润的 transwell 小室中铺有基质胶 (BD, 美国, 354248), 按照 1:3 比例稀, 12 h

后显微镜观察计数。观察前固定细胞, 用 0.1% 的结晶紫染色, 40 倍物镜下记录 5 个视野下的细胞总数, 计算平均值。

1.2.5 细胞凋亡 用 annexin V/PI 凋亡检测试剂盒 (Invitrogen, 美国, V13242) 流式检测细胞凋亡。收集转染的细胞, 用 $1 \times$ annexin-binding 缓冲液重悬细胞至 1×10^9 个细胞/L, 每个样本准备 100 μ l, 加入 5 μ l alexa fluor 488 annexin V (component A) 和 1 μ l 0.1 g/L 的 PI 工作液, 室温下避光孵育 15 min。加入 400 μ l $1 \times$ annexin-binding buffer, 轻轻混匀, 保持样本于冰上进行检测, 实验结果进行 3 次验证。

1.2.6 蛋白免疫印迹 (Western blot) 检测 用 RIPA 裂解液 (碧云天, 中国, P0013B) 抽提细胞转染后的总蛋白。定量后加入 $5 \times$ 蛋白电泳上样缓冲液, 99 $^{\circ}$ C 变性 10 min。经 10% 十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE) 电泳分离后电转至硝酸纤维素膜, 用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h, 按 1:1 000 稀释一抗 PPAR α (Abcam, 美国, ab45036); 按 1:2 000 稀释一抗 β -ACTIN (MBL, 日本, MBS175084), 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。取出复温 1 h 后洗膜, 加入 1:10 000 稀释辣根过氧化物酶标记的二抗 (中杉金桥, 中国, ZB-2301), 室温孵育 1 h, 洗涤后增强化学发光法显色, 并用 image J 图像分析系统分析条带灰度值。目的蛋白表达值为目的蛋白灰度值与 β -ACTIN 蛋白灰度值之比。在两组结果比较中, 我们将空载 (pcDNA3.1) 和表达载体 (pcDNA3.1-PPAR α) 组中的空载数值进行标准化处理, 即空载灰度值为 $(X - \text{最小值}) / (\text{最大值} - \text{最小值})$, 表达载体灰度值等于表达载体灰度值与标准化空载蛋白灰度值之比。在 PPAR α 抑制物 (PPAR α siRNA) 和 PPAR α 抑制物对照 (scramble siRNA) 中做了相同的处理, 即 PPAR α 抑制物对照为 $(X - \text{最小值}) / (\text{最大值} - \text{最小值})$, PPAR α 抑制物灰度值等于 PPAR α 抑制物灰度值与标准化 PPAR α 抑制物对照灰度值之比。

1.2.7 统计学方法 采用 graphpad prism 6 软件进行统计学分析, 使用 *t* 检验和方差分析进行数据处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体外细胞实验验证 pcDNA3.1-PPAR α 表达载体和 PPAR α siRNA 的效果

为检测细胞中内源性 PPAR α 的表达, 提取蛋白质进行蛋白免疫印迹实验。与转染 pcDNA3.1 的 HTR8/SVneo 细胞中内源性 PPAR α 的表达水平相比, 转染 pcDNA3.1-PPAR α 的 HTR8/SVneo 细胞中 PPAR α 蛋白表达水平明显增高 ($P < 0.05$, 图 1a, b); 与转染 scramble siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞中内源性 PPAR α 的表达水平相比, 转染 PPAR α siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞中 PPAR α 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$, 图 1c, d)。结果显示, 转

染 pcDNA3.1-PPAR α 的 HTR8/SVneo 细胞中 PPAR α 表达上调, 且转染 PPAR α siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞 PPAR α 表达下调。

2.2 PPAR α 在 HTR8/SVneo 细胞增殖中的作用

为研究 PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞的增殖作用, 使用 MTT 和 EdU 两种方法检测细胞的增殖率。MTT 结果表明, 转染 pcDNA3.1-PPAR α 的 HTR8/SVneo 细胞增殖率较转染 pcDNA3.1 的 HTR8/SVneo 细胞显著降低 ($P < 0.05$, 图 2a); 转染 PPAR α siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞增殖率较转染 scramble siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞显著增加 ($P < 0.05$, 图 2b)。在 EdU 实验中, 红色荧光示 EdU 阳性的增殖期细胞, 蓝色示 hocheist 所染的细胞核, 转染 pcDNA3.1-PPAR α 的 HTR8/SVneo 细胞增殖率较转染 pcDNA3.1 的细胞显著降低 ($P < 0.05$, 图 3a, c),

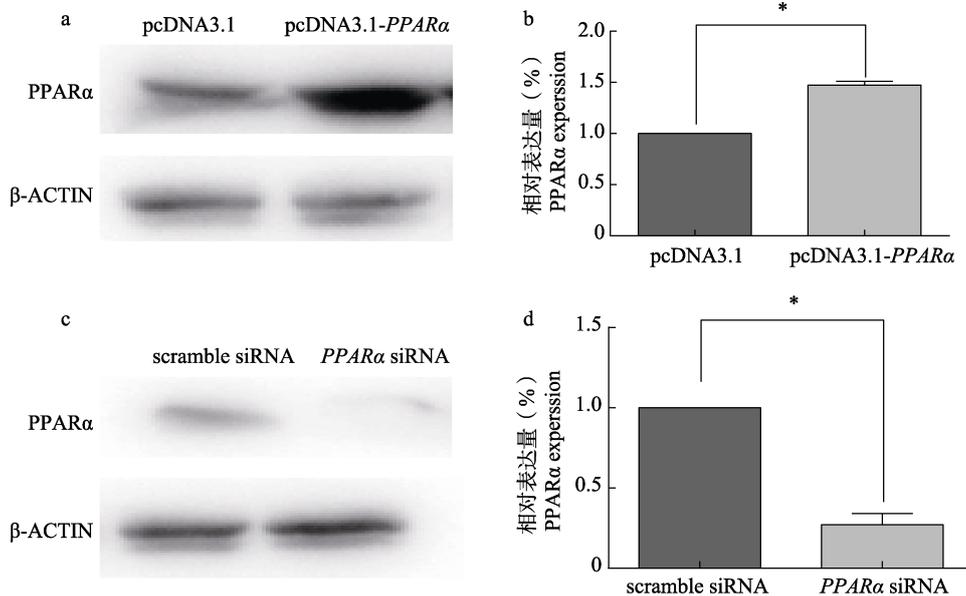


图 1 蛋白免疫印迹法鉴定 PPAR α 的表达量变化

Fig. 1 Identification of PPAR α expression by Western Blot

a, b. 转染 pcDNA3.1-PPAR α 的 HTR8/SVneo 细胞 PPAR α 的表达量; c, d. 转染 PPAR α siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞 PPAR α 表达量。其中, 对 b 和 d 组数据为对照组进行标准化处理后结果。* $P < 0.05$ 。

a, b. The expression level of PPAR α in HTR8/SVneo cells transfected with pcDNA3.1-PPAR α ; c, d. The expression level of PPAR α in HTR8/SVneo cells transfected with PPAR α siRNA. Among them, the data of groups b and d are the results of normalization to the control group. * $P < 0.05$.

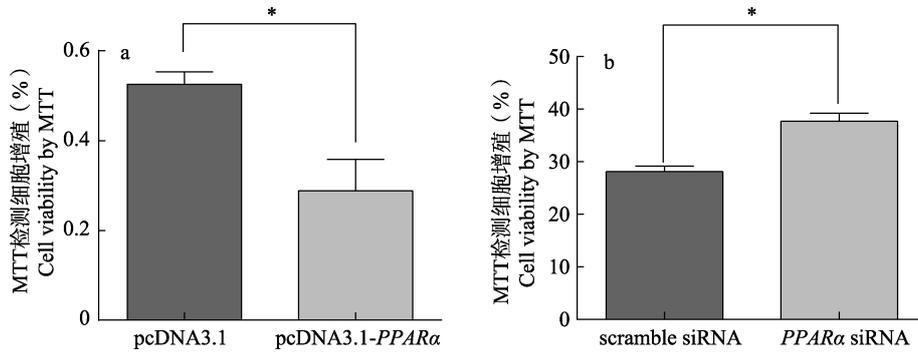


图 2 MTT 法检测 PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞增殖的影响

Fig. 2 Effect of PPAR α on proliferation of HTR8/SVneo cells as revealed by MTT assay

a. 检测 pcDNA-PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞增殖的作用; b. 检测 PPAR α siRNA 对 HTR8/SVneo 细胞增殖的作用。与对照组相比, * $P < 0.05$ 。
a. Detection of the effect of pcDNA-PPAR α on the proliferation of HTR8/SVneo cells; b. Detection of the effect of PPAR α siRNA on the proliferation of HTR8/SVneo cells. * $P < 0.05$.

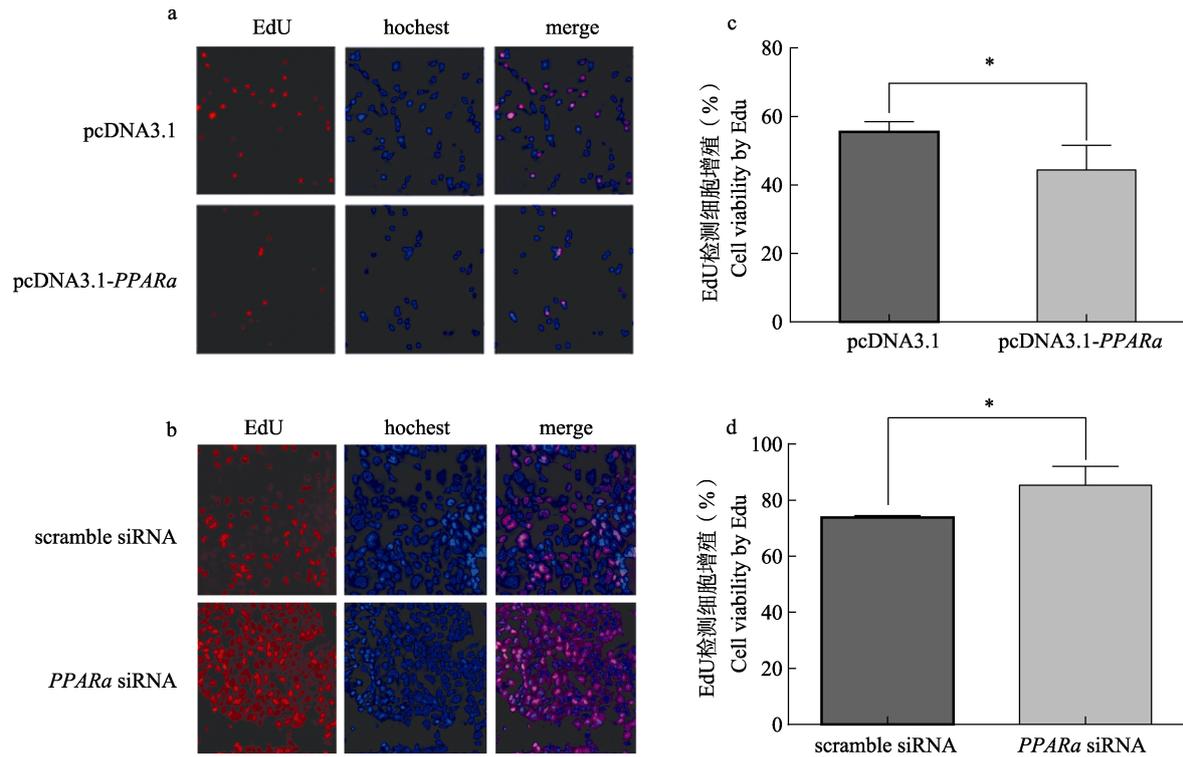


图 3 EdU 法检测 PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞增殖的影响

Fig. 3 Effect of PPAR α on proliferation of HTR8/SVneo cells by as revealed by EdU assay

a, c. 检测 pcDNA-PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞增殖的作用; b, d. 检测 PPAR α siRNA 对 HTR8/SVneo 细胞增殖的作用。与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

a, c. Detection of the effect of pcDNA-PPAR α on the proliferation of HTR8/SVneo cells; b, d. Detection of the effect of PPAR α siRNA on the proliferation of HTR8/SVneo cells. * $P < 0.05$.

转染 *PPARα* siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞增殖率较转染 scramble siRNA 的细胞显著增加 ($P < 0.05$, 图 3b, d), 与 MTT 实验结果具有一致性。因此结合转染 pcDNA3.1-*PPARα* 和 *PPARα* siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞 *PPARα* 表达量的结果, *PPARα* 表达量增加抑制细胞增殖, 抑制 *PPARα* 表达则促进细胞增殖。

2.3 *PPARα* 对 HTR8/SVneo 细胞凋亡的影响

为验证 *PPARα* 对 HTR8/SVneo 细胞凋亡的作用, 使用流式实验检测细胞凋亡。将凋亡细胞分为凋亡早期和凋亡晚期两部分进行观察, 其中流式实验结果图中的第四象限为早期凋亡, 第一象限为晚期凋亡。结果发现, 转染 pcDNA3.1-*PPARα* 的 HTR8/SVneo 细胞与转染 pcDNA3.1 的细胞相比, 细胞晚期凋亡率升高 ($P < 0.05$, 图 4a, b); 转染 *PPARα* siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞晚期凋亡率较转染 scramble

siRNA 的细胞显著降低 ($P < 0.05$, 图 4c, d)。结果显示, *PPARα* 表达量增加对细胞凋亡有促进作用, 抑制 *PPARα* 的表达对细胞凋亡有抑制作用。

2.4 *PPARα* 对 HTR8/SVneo 细胞迁移和浸润作用

为验证 *PPARα* 对 HTR8/SVneo 细胞迁移和浸润的作用, 使用 transwell 小室法进行检测。转染 pcDNA3.1-*PPARα* 的 HTR8/SVneo 细胞与转染 pcDNA3.1 的细胞相比, 细胞迁移数目和浸润数目显著减少 ($P < 0.05$, 图 5a, b 和图 6a, b); 转染 *PPARα* siRNA 的 HTR8/SVneo 细胞与转染 scramble siRNA 的细胞相比, 细胞迁移和浸润数目显著增加 ($P < 0.05$, 图 5c, d 和图 6c, d)。结果显示, *PPARα* 表达量增加抑制细胞迁移和浸润, *PPARα* 表达量降低促进细胞迁移和浸润。

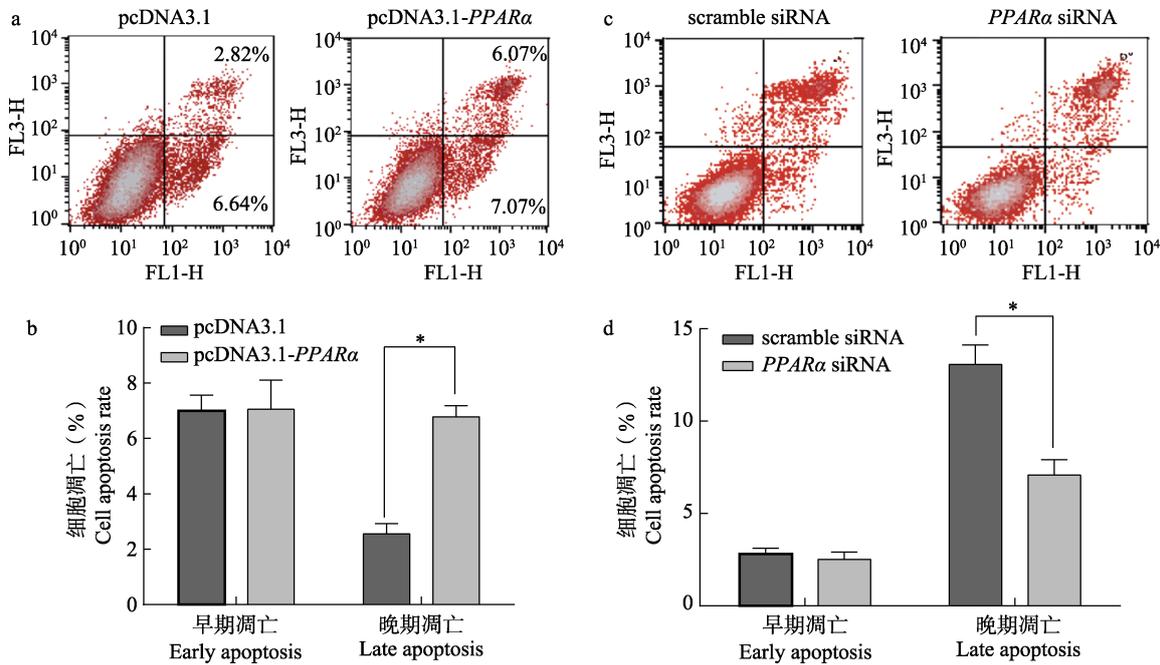


图 4 流式实验检测 *PPARα* 对 HTR8/SVneo 细胞凋亡的影响

Fig. 4 Flow cytometry to detect the effect of *PPARα* on apoptosis of HTR8/SVneo cells

a, b. 检测 pcDNA-*PPARα* 对 HTR8/SVneo 细胞凋亡的作用; c, d. 检测 *PPARα* siRNA 对 HTR8/SVneo 细胞凋亡的作用。与对照组比较, $*P < 0.05$ 。

a, b. Detection of the effect of pcDNA-*PPARα* on the apoptosis of HTR8/SVneo cells; c, d. Detection of the effect of *PPARα* siRNA on the apoptosis of HTR8/SVneo cells. $*P < 0.05$.

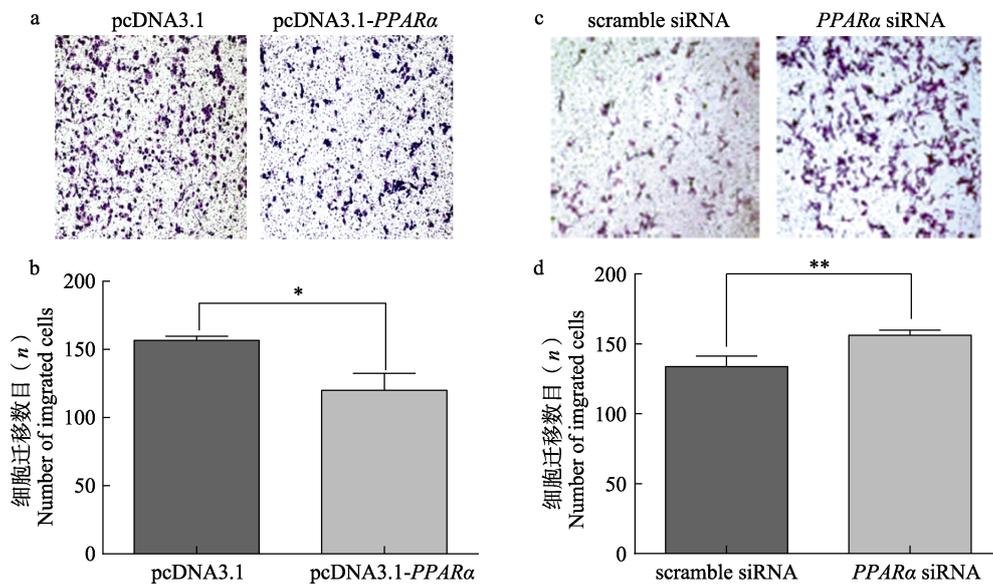


图5 transwell 小室法检测 PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞迁移的影响

Fig. 5 Effect of PPAR α on migration of HTR8/SVneo cells as revealed by transwell chamber method

a、b. 检测 pcDNA-PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞迁移的作用；c、d. 检测 PPAR α siRNA 对 HTR8/SVneo 细胞迁移的作用。与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

a, b. Detection of the effect of pcDNA-PPAR α on the migration of HTR8/SVneo cells; c, d. Detection of the effect of PPAR α siRNA on the migration of HTR8/SVneo cells. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

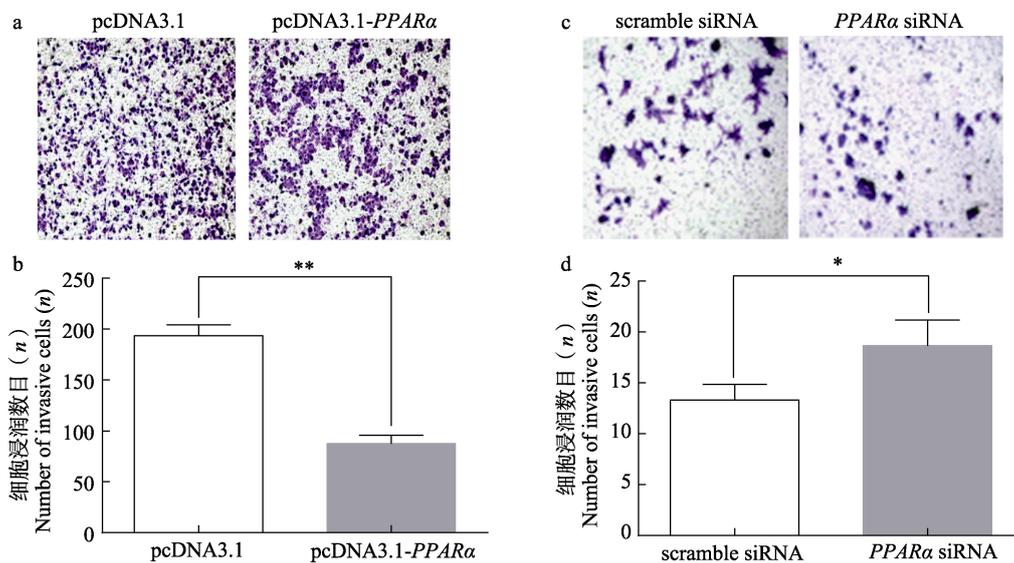


图6 transwell 小室法检测 PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞浸润的影响

Fig. 6 Effect of PPAR α on HTR8/SVneo cell infiltration as revealed by transwell chamber method

a、b. 检测 pcDNA-PPAR α 对 HTR8/SVneo 细胞浸润的作用；c、d. 检测 PPAR α siRNA 对 HTR8/SVneo 细胞浸润的作用。与对照组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

a, b. Detection of the effect of pcDNA-PPAR α on the infiltration of HTR8/SVneo cells; c, d. Detection of the effect of PPAR α siRNA on the infiltration of HTR8/SVneo cells. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 是脂质代谢的重要调控因子。Bernal-Mizrachi 等 (2003) 发现用地塞米松和 PPAR α 激动剂处理的人肝细胞显示出 PPAR α 的诱导和糖异生基因的表达; Michalik (2001) 发现 PPAR α 在 SV129 成年小鼠表皮修复中起作用, 并且主要参与愈合的早期炎症阶段。可见 PPAR α 的影响涉及细胞增殖、细胞分化以及免疫和炎症反应的表达 (Kersten 2014)。在前期实验中, 我们观察到 PPAR α 在妊娠糖尿病患者胎盘中显著升高, 为此对 PPAR α 表达量改变是否会引起 HTR8/SVneo 细胞形态变化进行了实验验证。

实验结果显示, 过表达 PPAR α 的 HTR8/SVneo 细胞的细胞增殖、迁移、浸润能力显著被抑制, 细胞凋亡能力显著增强; 抑制 PPAR α 的表达, HTR8/SVneo 细胞的细胞增殖、迁移、浸润能力显著增强, 细胞凋亡能力显著减弱。这表明 PPAR α 是功能性基因, 直接引起 HTR8/SVneo 细胞功能的改变, 并可能影响胎盘功能的变化。有趣的是, 我们发现 PPAR α 主要调节晚期细胞凋亡, 对早期细胞凋亡没有显著影响。细胞发生凋亡早期, 分布在细胞膜脂质双层内侧的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 翻向外侧, 但细胞仍具备增殖能力。细胞凋亡晚期, DNA 发生断裂, 细胞丧失了增殖能力, 由此我们推测 PPAR α 对晚期细胞凋亡的调控是其影响细胞增殖能力的重要因素。PPAR α 是一种主要参与脂质和能量稳态控制的核受体, 核受体蛋白对高等生物的细胞分化、发育与新陈代谢 (碳水化合物、脂质、蛋白质) 及癌变的发生有着关键的作用 (Belfiore et al. 2009)。Zhao 等 (2014) 报道巢蛋白 (nestin) 沉默时 PPAR α 上调, 并通过抑制 Wnt β -连环蛋白 (Wnt β -catenin) 途径抑制乳腺癌干细胞迁移。Kim 等 (2019) 发现, PPAR α 活化可提高 MYC 表达, 进而增强参与细胞增殖的 PPAR α 靶基因的表达, 抑制肝

细胞生长。在肝特异性小鼠 *Ikkb-null* (*IkkbF* / *F-AlbCre*) 模型中, Kim 等 (2017) 发现 PPAR α 激活结合核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 和信号转导和转录激活因子 3 抗体 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 信号传导可以改变 I κ B 激酶 β (inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK β) 衍生的肝细胞凋亡。在本实验中, 我们在 HTR8/SVneo 细胞中也发现了由于 PPAR α 表达量改变而发生的细胞功能改变, 验证了 PPAR α 在胎盘中也对细胞分化、发育发挥关键作用。近年来妊娠滋养细胞引发的疾病越来越受到关注, 这类疾病主要是由滋养细胞异常增殖迁移引起, 产生于怀孕期间生成胎盘的组织, 胎盘中更为常见的是绒毛膜癌 (Huyghe et al. 2003)。

由此我们得出 PPAR α 的表达量变化与 HTR8/SVneo 细胞功能直接相关, 为进一步研究 PPAR α 在胎盘中作用奠定了基础。

参 考 文 献

- Barak Y, Liao D, He W, et al. 2002. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor? on placentation, adiposity, and colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(1): 303–308.
- Belfiore A, Genua M, Malaguarnera R. 2009. Agonists and their effects on IGF-I receptor signaling: Implications for cancer. *PPAR Research*, 7(7): 1–18.
- Bernal-Mizrachi C, Weng S, Feng C, et al. 2003. Dexamethasone induction of hypertension and diabetes is PPAR- α dependent in LDL receptor-null mice. *Nature Medicine*, 9(8): 1069–1075.
- Bogacka I, Kurzynska A, Bogacki M, et al. 2015. Peroxisome proliferator-activated receptors in the regulation of female reproductive functions. *Folia Histochem Cytobiol*, 53(3): 189–200.
- Graham C H, Hawley T S, Hawley R G, et al. 1993. Establishment and characterization of first trimester human trophoblast cells with extended lifespan. *Experimental Cell Research*, 206(2): 204–211.
- Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. 2003. Increasing incidence of

- testicular cancer worldwide: a review. *The Journal of Urology*, 170(1): 5–11.
- Issemann I, Green S. 1990. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators. *Nature*, 347(6294): 645–650.
- Kersten S. 2014. Integrated physiology and systems biology of PPAR α . *Molecular Metabolism*, 3(4): 354–371.
- Kersten S, Desvergne B, Wahli W. 2000. Roles of PPARs in health and disease. *Nature*, 405(6785): 421–424.
- Kim D, Brocker C N, Takahashi S, et al. 2019. Keratin 23 is a PPAR α -dependent, MYC-amplified oncogene that promotes hepatocyte proliferation. *Hepatology*, 70(1): 154–167.
- Kim T, Wahyudi L D, Gonzalez F J, et al. 2017. Nuclear receptor PPAR α agonist Wy-14,643 ameliorates hepatic cell death in hepatic IKK β -deficient mice. *Biomolecules and Therapeutics*, 25(5): 504–510.
- Lurain J R. 2011. Gestational trophoblastic disease II: classification and management of gestational trophoblastic neoplasia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 204(1): 11–18.
- Michalik L. 2001. Impaired skin wound healing in peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha and PPARbeta mutant mice. *The Journal of Cell Biology*, 154(4): 799–814.
- Saez E, Olson P, Evans R M. 2003. Genetic deficiency in Pparg does not alter development of experimental prostate cancer. *Nature Medicine*, 9(10): 1265–1266.
- Schaiff W T, Barak Y, Sadovsky Y, et al. 2006. The pleiotropic function of PPAR gamma in the placenta. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 249(1/2): 10–15.
- Tarrade A, Schoonjans K, Guibourdenche J, et al. 2001. PPAR gamma/RXR alpha heterodimers are involved in human CG beta synthesis and human trophoblast differentiation. *Endocrinology*, 142(45): 4–14.
- Zhao Z, Lu P, Zhang H, et al. 2014. Nestin positively regulates the Wnt/ β -catenin pathway and the proliferation, survival and invasiveness of breast cancer stem cells. *Breast Cancer Research*, 16(4): 408.

《动物学杂志》第十二届编辑委员会

名誉主编: 马 勇

主 编: 宋延龄

副主编: 赵 勇 彭景榭 孙悦华 梁 冰 (常务)

编 委: (以姓氏笔画为序)

丁长青 马 勇 马志军 马建章 王德华 计 翔 石树群 边疆晖 刘迺发

孙青原 孙悦华 宋延龄 宋林生 宋昭彬 张正旺 张明海 张春光 张树义

张堰铭 李 明 李枢强 李保国 李春旺 李新正 杨增明 陈广文 宛新荣

郑光美 费 梁 赵 勇 赵亚辉 夏国良 徐宏发 桂建芳 梁 冰 彭贤锦

彭景榭 曾治高 蒋志刚 蒋学龙 谢 锋 戴家银 魏辅文

编 辑: 梁 冰