

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.026

血清 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 与早发型子痫前期患者 子宫动脉血流参数和围产儿不良结局的关系研究 *

黄小缤 崔世红[△] 刘 灵 陈 娟 田昊心

(郑州大学第三附属医院妇产科 河南 郑州 450014)

摘要 目的:探讨血清组织型转谷氨酰胺酶(tTG)、胎盘生长因子(PLGF)、游离脂肪酸(FAA)、T-钙粘蛋白(T-cadherin)与早发型子痫前期(EOPE)患者子宫动脉血流参数的关系,并分析围产儿不良结局的影响因素。**方法:**选择2019年9月~2021年5月在我院接受治疗的116例EOPE患者作为EOPE组,另选取同期80例来我院例行产检的健康志愿者孕妇作为对照组。对比EOPE组、对照组的血清FFA、PLGF、tTG、T-cadherin水平和子宫动脉血流参数。采用Pearson法分析血清FFA、PLGF、tTG、T-cadherin与EOPE患者子宫动脉血流参数的相关性。采用多因素Logistic回归分析围产儿不良结局的危险因素。**结果:**EOPE组的血清FFA、tTG高于对照组,PLGF、T-cadherin则低于对照组($P<0.05$)。EOPE组的阻力指数(RI)、收缩期和舒张期血流流速比值(S/D)、搏动指数(PI)高于对照组($P<0.05$)。Pearson相关性分析结果显示,RI、PI、S/D与FFA、tTG均呈正相关,而与PLGF、T-cadherin均呈负相关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,白蛋白偏低、丙氨酸氨基转移酶偏高、血肌酐偏高、FFA偏高、PLGF偏低、tTG偏高、T-cadherin偏低、RI偏高、PI偏高、S/D偏高均是围产儿不良结局的危险因素($P<0.05$)。**结论:**EOPE患者血清中FFA、tTG表达升高,PLGF、T-cadherin表达下降,且与子宫动脉血流参数具有一定的相关性。白蛋白、丙氨酸氨基转移酶、血肌酐等均是围产儿不良结局的危险因素,应加强对上述指标的监测,尽早进行相关干预,以降低围产儿不良结局的发生率。

关键词:早发型子痫前期; FFA; PLGF; tTG; T-cadherin; 子宫动脉血流参数; 围产儿不良结局

中图分类号: R714.244 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2022)13-2535-05

Relationship Study between Serum FFA, PLGF, tTG, T-cadherin and Uterine Artery Blood Flow Parameters and Adverse Perinatal Outcomes in Patients with Early-Onset Preeclampsia*

HUANG Xiao-bin, CUI Shi-hong[△], LIU Ling, CHEN Juan, TIAN Hao-xin

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, 450014, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum tissue transglutaminase (tTG), placental growth factor (PLGF), free fatty acid (FAA), T-cadherin (T-cadherin) and uterine artery blood flow parameters in patients with early-onset preeclampsia (EOPE), and to analyze the influencing factors of adverse perinatal outcomes. **Methods:** 116 patients with EOPE who were treated in our hospital from September 2019 to May 2021 were selected as the EOPE group, and 80 healthy volunteer pregnant women who came to our hospital for routine prenatal examination in the same period were selected as the control group. The levels of serum FFA, PLGF, tTG, T-cadherin and uterine artery blood flow parameters were compared between EOPE group and control group. Pearson method was used to analyze the correlation between serum FFA, PLGF, tTG, T-cadherin and uterine artery blood flow parameters in patients with EOPE. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of adverse perinatal outcomes. **Results:** Serum FFA and tTG of EOPE group were higher than those of the control group, while PLGF and T-cadherin were lower than those of the control group ($P<0.05$). The resistance index (RI), systolic and diastolic blood flow velocity ratio (S/D), pulsatility index (PI) of EOPE group were higher than those of control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that RI, PI and S/D were positively correlated with FFA and tTG, but negatively correlated with PLGF and T-cadherin ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that low albumin, high alanine aminotransferase, high serum creatinine, high FFA, low PLGF, high tTG, low T-cadherin, high RI, high PI and high S/D were risk factors for adverse perinatal outcomes ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of FFA and tTG in serum of EOPE patients increased, while the expression of PLGF and T-cadherin decreased, which are correlated with uterine artery blood flow parameters. Albumin, alanine aminotransferase and serum creatinine are risk factors for adverse perinatal outcomes. The monitoring of the above indicators should be strengthened and relevant interventions should be carried out as soon as possible to reduce the incidence of adverse perinatal outcomes.

* 基金项目: 河南省医学科技攻关项目(201503109)

作者简介: 黄小缤(1998-), 女, 本科, 住院医师, 从事妇产方向的研究, E-mail: xiaobinhuang1@126.com

[△] 通讯作者: 崔世红(1961-), 女, 本科, 主任医师, 从事妇产方向的研究, E-mail: shihongcui@126.com

(收稿日期: 2022-01-09 接受日期: 2022-01-31)

Key words: Early-onset preeclampsia; FFA; PLGF; tTG; T-cadherin; Uterine artery blood flow parameters; Adverse perinatal outcomes
Chinese Library Classification(CLC): R714.244 **Document code:** A
Article ID: 1673-6273(2022)13-2535-05

前言

早发型子痫前期(EOPE)是指孕妇在妊娠 28~32 周左右出现以大量蛋白尿、高血压持续升高等为主要特征的一组疾病^[1]。目前,临床对于 EOPE 的早期预测主要集中在超声检测子宫动脉血流参数及血清学指标两个方面^[2]。组织型转谷氨酰胺酶(tTG)能够促进细胞凋亡,同时也有报道证实 tTG 可通过损伤机体血管内皮参与 EOPE 的疾病发生^[3]。胎盘生长因子(PLGF)可增强妊娠早期滋养细胞的增殖和侵袭能力,促进胎盘血管生成^[4]。游离脂肪酸(FAA)是人体血液中本身具有的一种甘油三酯成分,目前研究认为脂质代谢紊乱参与 EOPE 发病^[5]。T-钙粘蛋白(T-cadherin)参与着人体的血管生成过程,而 EOPE 属于血管重塑障碍疾病,故推测 T-cadherin 可能参与了 EOPE 的发生、发展^[6]。本研究通过探讨 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 与 EOPE 患者子宫动脉血流参数和围产儿不良结局关系,旨在为判断围产儿结局,早期预防提供一定参考,从而提高围产儿存活率。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 9 月~2021 年 5 月在我院接受治疗的 116 例 EOPE 患者作为 EOPE 组,纳入标准:① EOPE 的诊断标准参考《妇产科学》^[7];② 孕妇年龄 20~40 岁;③ 孕前无吸烟和酗酒等不良嗜好;④ 于本院首次诊治并接受治疗;⑤ 所有孕妇月经周期均规律、末次月经明确。排除标准:① 伴原发性高血压者;② 孕前存在糖尿病、肿瘤、自身免疫性疾病者;③ 有心、肝、肾及内分泌病史者;④ 精神类疾病无法配合者;⑤ 伴有其他妊娠并发症者。患者签署知情同意书,本研究已经获得我院伦理委员会批准。116 例 EOPE 患者平均年龄(30.76±2.81)岁。另选取 80 例来我院例行产检的健康志愿者孕妇作为对照组,所有孕妇无任何产科并发症及合并症,且末次月经明确、月经周期均规律。对照组平均年龄(31.28±2.97)岁。两组研究对象年龄组间对比无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。

1.2 血清 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 检测

两组研究对象采集标本前均无服药史,EOPE 组于入院次日抽血,对照组于体检当天抽血,于空腹静息状态下抽取肘静脉血 5 mL,静置半小时后,在低温 4℃ 下经 3200 r/min 的速率离心 12 min,分离上清液,置于 -40℃ 低温冰箱中待检测。采用

酶联免疫吸附法测定血清 PLGF、tTG、T-cadherin 水平,应用改良铜试剂比色法检测血清 FFA 水平,试剂盒购自北京协和洛克生物技术有限责任公司。

1.3 子宫动脉血流参数检测

应用南京左右脑医疗科技有限公司生产的彩色多普勒超声诊断仪(型号:Digi-Lite IP)进行检测。选用凸阵探头,C1~5,频率 2.0~5.0 MHz,检测时患者取平卧位,膀胱轻度充盈,当子宫颈处显示子宫动脉彩色血流则开启彩色多普勒功能,检测阻力指数(RI)、收缩期和舒张期血流流速比值(S/D)、搏动指数(PI)等指标,获取连续 3 个形态一致且稳定的血流频谱,取各参数双侧的平均值。

1.4 围产儿结局及临床资料

EOPE 组通过门诊复查、住院观察等随访至妊娠结束,观察围产儿结局情况,具体包括囊性室周白质软化症、III或IV级脑室内出血、死胎、支气管肺发育不良、新生儿死亡、3~5 期早产儿视网膜病变。根据是否发生围产儿不良结局,分为非不良妊娠组和不良妊娠组。通过病例资料整理 EOPE 组孕妇的临床资料,具体如下:24 h 尿蛋白、年龄、孕次、产次、孕前体质量指数、发病孕周、分娩方式、新生儿体重、白蛋白、血肌酐、血尿酸、丙氨酸氨基转氨酶、总胆红素。采用含甲苯防腐剂的无菌带盖容器收集 24 h 尿液标本,24 h 尿蛋白采用终点法(试剂盒购自浙江夸克生物科技有限公司)检测。采集 EOPE 组入院次日清晨空腹血 5 mL,经离心处理后,采用珠海森龙生物科技有限公司生产的全自动生化分析仪(型号:SL120)检测血清白蛋白、血肌酐、血尿酸、丙氨酸氨基转氨酶、总胆红素水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件,经 Kolmogorov-Smirnov 法检验,计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析围产儿结局不良的因素,采用 Pearson 法分析血清 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 与 EOPE 患者子宫动脉血流参数的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 对比 EOPE 组、对照组的血清 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 水平

EOPE 的血清 FFA、tTG 高于对照组,PLGF、T-cadherin 则低于对照组,组间对比有统计学差异($P<0.05$),见表 1。

表 1 对比 EOPE 组、对照组的血清 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the levels of serum FFA, PLGF, tTG and T-cadherin between EOPE group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	FFA($\mu\text{mol/L}$)	PLGF(pg/mL)	tTG(ng/mL)	T-cadherin($\mu\text{g/L}$)
Control group($n=80$)	539.62±83.48	397.28±34.57	11.29±3.08	6.57±1.22
EOPE group($n=116$)	1093.49±114.62	236.94±28.92	23.56±5.12	3.84±0.71
t	-36.972	35.199	-19.167	19.747
P	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 对比 EOPE 组、对照组的子宫动脉血流参数

异($P<0.05$),见表 2。

EOPE 组的 RI、PI、S/D 高于对照组, 组间对比有统计学差

表 2 对比 EOPE 组、对照组的子宫动脉血流参数($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of uterine artery blood flow parameters between EOPE group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	RI	PI	S/D
Control group(n=80)	0.64± 0.13	0.96± 0.18	3.19± 0.34
EOPE group(n=116)	0.81± 0.17	1.24± 0.26	3.92± 0.28
t	-7.549	-8.348	-16.423
P	0.000	0.000	0.000

2.3 血清 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 与子宫动脉血流参数的相关性分析

呈正相关, 而与 PLGF、T-cadherin 均呈负相关($P<0.05$), 见表 3。

Pearson 相关性分析结果显示, RI、PI、S/D 与 FFA、tTG 均

表 3 血清 FFA、PLGF、tTG、T-cadherin 与子宫动脉血流参数的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between serum FFA, PLGF, tTG, T-cadherin and uterine artery blood flow parameters

Indicators	RI		PI		S/D	
	r	P	r	P	r	P
FFA	0.431	0.000	0.428	0.001	0.421	0.003
PLGF	-0.448	0.000	-0.439	0.000	-0.436	0.000
tTG	0.409	0.010	0.392	0.018	0.397	0.017
T-cadherin	-0.452	0.000	-0.434	0.000	-0.431	0.000

2.4 围产儿不良结局的单因素分析

随访期间, 有 38 例围产儿结局不良, 包括死胎 3 例、III 或 IV 级脑室内出血 6 例、新生儿死亡 5 例、支气管肺发育不良 12 例、囊性室周白质软化症 10 例和 3~5 期早产儿视网膜病变 2 例。根据妊娠结局分为非不良妊娠组 (n=78) 和不良妊娠组 (n=38)。非不良妊娠组、不良妊娠组在孕次、产次、分娩方式、年

龄、发病孕周方面对比无统计学差异($P>0.05$)。非不良妊娠组、不良妊娠组在 24 h 尿蛋白、新生儿体重、白蛋白、血肌酐、血尿酸、丙氨酸氨基转氨酶、总胆红素、孕前体质量指数、FFA、PLGF、tTG、T-cadherin、RI、PI、S/D 方面对比差异有统计学意义($P<0.05$), 见表 4。

表 4 围产儿不良结局的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of adverse perinatal outcomes

Factors		Adverse pregnancy group(n=38)	Non-adverse pregnancy group(n=78)	t/χ^2	P
Pregnancy times(n)	1	16(42.11%)	31(39.74%)	0.509	0.808
	≥ 2	22(57.89%)	47(60.26%)		
Times of birth(n)	1	11(28.95%)	25(32.05%)	0.115	0.735
	≥ 2	27(71.05%)	53(67.95%)		
Mode of delivery	Spontaneous labor	18(47.37%)	37(47.44%)	4.283	0.117
	Cesarean section	16(42.11%)	30(38.46%)		
	Mid term induced labor	4(10.53%)	11(14.10%)		
24 h urinary protein(g/L)		4.26± 0.38	3.41± 0.29	13.344	0.000
Neonatal weight(g)		2228.69± 45.17	2572.19± 44.28	-27.595	0.000
Albumin(g/L)		21.62± 3.49	29.75± 3.56	-11.617	0.000
Serum creatinine(μmol/L)		71.39± 6.82	63.72± 7.09	5.536	0.000
Blood uric acid(μmol/L)		4.16± 0.28	3.47± 0.19	15.625	0.000

Alanine aminotransferase(IU/L)	51.68± 4.39	19.84± 3.12	11.286	0.000
Total bilirubin(μmol/L)	11.37± 2.46	7.36± 1.94	9.549	0.000
Age(years)	30.34± 2.37	30.96± 2.15	-1.409	0.161
Progestational mass index(kg/m ²)	26.38± 1.46	22.57± 1.37	13.758	0.000
Onset gestational week(weeks)	29.68± 1.35	29.27± 1.26	1.590	0.115
FFA(μmol/L)	1345.91± 126.73	970.52± 114.38	16.852	0.000
PLGF(pg/mL)	186.43± 15.92	261.55± 13.26	-15.347	0.000
tTG(ng/mL)	35.69± 7.61	17.65± 3.25	19.824	0.000
T-cadherin(μg/L)	1.79± 0.37	4.84± 0.86	-20.346	0.000
RI	0.97± 0.12	0.73± 0.13	13.528	0.000
PI	1.67± 0.28	1.03± 0.26	16.934	0.000
S/D	4.85± 0.58	3.47± 0.43	13.405	0.000

2.5 围产儿不良结局的多因素 Logistic 回归分析

以围产儿结局是否不良作为因变量(良好=0,不良=1),以24 h 尿蛋白、新生儿体重、白蛋白、血肌酐、血尿酸、丙氨酸氨基转氨酶、总胆红素、孕前体质量指数、FFA、PLGF、tTG、T-cadherin、RI、PI、S/D 作为自变量,均为连续性变量,原值输入,纳入

多因素 Logistic 回归分析,结果显示,白蛋白偏低、丙氨酸氨基转氨酶偏高、血肌酐偏高、FFA 偏高、PLGF 偏低、tTG 偏高、T-cadherin 偏低、RI 偏高、PI 偏高、S/D 偏高均是围产儿不良结局的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 围产儿不良结局的多因素 Logistic 回归分析
Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of adverse perinatal outcomes

Variable	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	4.962	1.347	12.529	-	0.000
Low albumin	0.492	0.335	9.615	1.836(1.358~2.163)	0.000
High alanine aminotransferase	0.397	0.298	10.364	1.726(1.284~1.993)	0.000
High serum creatinine	0.406	0.316	11.383	1.967(1.368~2.345)	0.000
High FFA	0.381	0.264	8.345	1.654(1.339~1.984)	0.001
Low PLGF	0.453	0.367	12.617	1.834(1.416~2.257)	0.000
High tTG	0.438	0.391	11.627	1.968(1.526~2.341)	0.000
Low T-cadherin	0.343	0.231	9.634	1.752(1.409~1.994)	0.000
High RI	0.328	0.246	10.635	1.842(1.567~2.167)	0.000
High PI	0.361	0.282	11.291	1.883(1.594~2.236)	0.000
High S/D	0.379	0.263	11.728	1.906(1.635~2.318)	0.000

3 讨论

EOPE 的发病机制较为复杂,涉及到凝血功能障碍、遗传、免疫、内皮细胞功能紊乱、氧化应激、炎症等多方面^[8]。此外,子宫动脉血流在 EOPE 的病情进展中发挥的作用也逐渐引起大学者的关注^[9]。相比于正常妊娠孕妇,EOPE 患者滋养细胞的侵袭力减弱,血管重铸不良,促使血管收缩,血流阻力增加,容易引起灌注不足,导致胎盘局部缺氧缺血,不利于胎儿的正常生长发育^[10]。现临床已经开始应用多普勒超声监测子宫动脉血流参数来预测 EOPE 的疾病进展^[11],本次研究结果显示,EOPE 组的 RI、PI、S/D 高于对照组,提示 EOPE 患者存在循环阻力增

高情况。但子宫动脉血流参数对于胎儿器官运行不良或不同发育异常的筛查存在限制,进而影响对围产儿结局的预测,因此,有关 EOPE 血清学检测指标的挖掘也成了临床的研究热点。

妊娠期伴随糖、脂肪、蛋白的摄入量增加,孕妇体内营养物质的代谢水平产生了一定的变化^[12]。而脂质代谢异常既往就已被证实与妊娠并发症相关^[13]。FFA 主要由皮下和内脏组织中的中性脂肪分解产生,孕中期胎盘分泌激素敏感的脂肪酶且胰岛素抵抗增加,导致血中 FFA 水平升高^[14]。本次研究就发现,EOPE 患者中血清 FFA 水平异常升高,且本次观察结果还显示 FFA 与子宫动脉血流参数呈正相关,且 FFA 偏高也是围产儿不良结局的危险因素,提示 EOPE 患者可能存在脂肪酸氧化

障碍,且这一障碍还参与着围产儿不良结局的发生过程。FAA可通过损害线粒体功能、诱导产生炎性细胞因子等作用方式,参与着EOPE的疾病进展^[15]。此外,过度升高的FAA可加重内质网应激及脂毒性,导致子宫胎盘缺血,最终引起胎儿发育不良^[16]。

tTG在人体内的作用相当广泛,相关研究认为炎症因子如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6等可能诱导tTG的表达^[17]。本次研究发现,EOPE的tTG高于对照组,且与子宫动脉血流参数呈正相关,同时高水平的tTG是围产儿不良结局的危险因素。表明tTG在EOPE的病情进展中发挥着重要作用。可能与tTG进一步促进炎症细胞聚集并导致血管内皮细胞损伤有关,而血管内皮细胞损伤是EOPE病情进展的主要机制之一^[18]。相关研究也显示tTG水平差异性变化能反映EOPE的血管内皮损伤及病情进展的程度^[19]。

PLGF的主要生物学功能为激活血管内皮细胞,有利于胎盘血管的重铸,维持胎盘的正常血供^[20]。本次研究表明,EOPE患者PLGF表达下降,其与子宫动脉血流参数呈负相关,且PLGF偏低会导致围产儿不良结局。目前的研究已经证实PLGF属于血管内皮生长因子家族,故其与子宫动脉血流参数具有一定的同源性^[21]。低水平的PLGF会导致胎盘血管重铸障碍,进而影响子宫动脉血流频谱,促使疾病进展,导致分娩提前,极易引起胎儿不良结局^[22,23]。

T-cadherin是一种钙依赖性的细胞跨膜糖蛋白,属于钙粘蛋白家族。钙粘蛋白家族具有维持血管壁正常结构方面发挥的重要作用^[24]。不少报道证实^[25,26],其在血管生成、保护血管内皮细胞方面发挥着重要作用。本研究发现,EOPE患者T-cadherin表达下降,与子宫动脉血流参数呈负相关,持续下降的T-cadherin还易导致围产儿结局不良。考虑主要是因为T-cadherin水平下降,可引起严重的内皮功能障碍,血小板聚集,血管通透性异常,局部炎症反应,从而不利于胎儿的生长发育^[27]。

多因素分析结果显示,导致围产儿结局不良的因素还包括白蛋白、丙氨酸氨基转氨酶、血肌酐等,分析原因:其中白蛋白、丙氨酸氨基转氨酶、血肌酐均是是肝肾功能共同受损的结果,符合EOPE的基础病变,胎盘和肾脏具有相同的抗原,滋养层细胞抗体与肾脏发生交叉反应,导致血管内皮损伤,引起尿蛋白大量丧失、胎盘微循环障碍、胎儿生长受限等病理反应^[28-30]。因此,孕期需严密监测肾功能变化,加强预防和治疗双重方式。

综上所述,EOPE患者中血清FFA、tTG表达升高,PLGF、T-cadherin表达下降,且与子宫动脉血流参数具有一定的相关性。24h尿蛋白、白蛋白、丙氨酸氨基转氨酶等均是围产儿不良结局的危险因素,应加强对上述指标的监测,尽早进行相关干预,以降低围产儿不良结局的发生率。

参考文献(References)

[1] Marín R, Pujol FH, Rojas D, et al. SARS-CoV-2 infection and oxidative stress in early-onset preeclampsia[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2022, 1868(3): 166321

[2] 李倩,雷磊,常贝,等. 子宫螺旋动脉超声联合血清TGF- β 1、IGF-1水平预测早发型子痫前期的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(15): 39-43

[3] 薛伟,易福凌,王苗,等. 孕妇血清亲环素A和组织型转谷氨酰胺酶水平检测与子痫前期发生不良妊娠的相关性研究[J]. *现代检验医*

学杂志, 2021, 36(6): 78-82

[4] Hurrell A, Beardmore-Gray A, Duhig K, et al. Placental growth factor in suspected preterm pre-eclampsia: a review of the evidence and practicalities of implementation[J]. *BJOG*, 2020, 127(13): 1590-1597

[5] 张瑞晴,徐光明,张佳荣. 游离脂肪酸与子痫前期和妊娠期糖尿病发生的相关性[J]. *中国临床医学*, 2018, 25(5): 720-723

[6] 王晓明,王珺. 早发子痫前期血清T-钙粘蛋白水平与子宫动脉血流关系研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(9): 1038-1041

[7] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9版.北京:人民卫生出版社, 2018: 83

[8] Marín R, Chiarello DI, Abad C, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in early-onset and late-onset preeclampsia [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165961

[9] Arishe OO, Ebeigbe AB, Webb RC. Mechanotransduction and Uterine Blood Flow in Preeclampsia: The Role of Mechanosensing Piezo 1 Ion Channels[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(1): 1-9

[10] Masturzo B, Di Martino D, Prefumo F, et al. Higher rate of early-onset preeclampsia in pregnancies following oocyte donation according to increasing maternal age [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(4): 861-867

[11] 薛卉,蒋丽,张冶,等. 彩色多普勒超声联合监测胎儿脐动脉及大脑中动脉对重度子痫前期患者的临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(19): 3746-3749

[12] Stern C, Schwarz S, Moser G, et al. Placental Endocrine Activity: Adaptation and Disruption of Maternal Glucose Metabolism in Pregnancy and the Influence of Fetal Sex [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12722

[13] 刘成程,田丽,李健美. 妊娠期甲状腺功能减退症与母体糖脂代谢紊乱的相关性和对妊娠结局的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(17): 3947-3949

[14] Moran ET. Dietary free fatty acids complex with amylose creating another form of resistant starch: Gastrointestinal formation with fowl and swine[J]. *Anim Nutr*, 2021, 7(4): 1124-1132

[15] Martchenko A, Brubaker PL. Effects of Obesogenic Feeding and Free Fatty Acids on Circadian Secretion of Metabolic Hormones: Implications for the Development of Type 2 Diabetes [J]. *Cells*, 2021, 10(9): 2297

[16] Lindberg R, Lindqvist M, Trupp M, et al. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Metabolites in Hyperemesis Gravidarum [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3384

[17] 何平,程咪,石磊. 循环tTG、sFlt-1、sEng及VEGF与子痫前期的关系[J]. *广东医学*, 2017, 38(5): 742-744

[18] 陈艳,杨柳,张云珠,等. 血清IFIP-16、tTG水平与子痫前期孕妇血压和尿蛋白的关系及其诊断价值 [J]. *海南医学*, 2020, 31(5): 593-596

[19] 赵招凤,朱礼鑫. 血清 γ 干扰素诱导蛋白16、组织型转谷氨酰胺酶和内皮素水平与子痫前期的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(12): 2667-2669

[20] Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, et al. PLGF Immunological Impact during Pregnancy[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8714

[21] 景艳辉,向瑛,谢睦星. 子痫前期患者血清AFP、D-二聚体、PLGF水平对母体及妊娠结局影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(1): 55-60

- live births following very short ovarian stimulation of incidentally observed big antral follicles in oligoamenorrheic patients with extremely decreased ovarian reserve [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2021, 25 (2): 324-327
- [18] Wang G, Zhang S, Lu H, et al. Therapeutic Angiogenesis for Ovarian Transplantation through Ultrasound-Targeted Microbubble Destruction[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(7): 1868-1880
- [19] Wei C, Xiang S, Yu Y, et al. miR-221-3p regulates apoptosis of ovarian granulosa cells via targeting FOXO1 in older women with diminished ovarian reserve (DOR) [J]. *Mol Reprod Dev*, 2021, 88 (4): 251-260
- [20] Wen J, Huang K, Du X, et al. Can Inhibin B Reflect Ovarian Reserve of Healthy Reproductive Age Women Effectively?[J]. *Trials*, 2021, 12 (9): 6534-6539
- [21] Tavana Z, Askary E, Poordast T, et al. Does laparoscopic hysterectomy + bilateral salpingectomy decrease the ovarian reserve more than total abdominal hysterectomy? A cohort study, measuring anti-Müllerian hormone before and after surgery [J]. *BMC Womens Health*, 2021, 21(1): 329-333
- [22] 梁如碧. 补肾活血调经汤对多囊卵巢综合征不孕症患者卵巢储备功能的影响[J]. *河北中医*, 2019, 41(3): 5
- [23] Hullender Rubin L, Marx BL. Diminished Ovarian Reserve, Clomid, and Traditional Chinese Medicine: A Case Study [J]. *Med Acupunct*, 2012, 24(4): 273-280
- [24] Panda S R, Sachan S, Hota S. A Systematic Review Evaluating the Efficacy of Intra-Ovarian Infusion of Autologous Platelet-Rich Plasma in Patients with Poor Ovarian Reserve or Ovarian Insufficiency[J]. *Cureus*, 2020, 12(12): e12037
- [25] Chen J, Huang D, Zhang J, et al. The effect of laparoscopic excisional and ablative surgery on ovarian reserve in patients with endometriomas: A retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e24362
- [26] Cirstoiu M, Bratila E, Plotogea M, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells improved the reproductive function of age-related diminished ovarian reserve in mice through Ampk/FoxO3a signaling pathway[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 12(1): 317-334
- [27] Denis-Laroque L, Drouet Y, Ploton I, et al. Anti-müllerian hormone levels and antral follicle count in women with a BRCA1 or BRCA2 germline pathogenic variant: A retrospective cohort study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 59(9): 239-247
- [28] Li N, Fu S, Zhu F, et al. Alcohol intake induces diminished ovarian reserve in childbearing age women [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2013, 39(2): 516-21
- [29] 李文梅. 经阴道彩色多普勒超声在不孕女性卵巢储备功能评价中的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(21): 2
- [30] Lin Y, Chen Q, Zhu J, et al. Progesterin-Primed Ovarian Stimulation with Clomiphene Citrate Supplementation May Be More Feasible for Young Women with Diminished Ovarian Reserve Compared with Standard Progesterin-Primed Ovarian Stimulation: A Retrospective Study[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15(2): 5087-5097

(上接第 2539 页)

- [22] 肖喜荣, 李笑天. sFlt-1/PlGF 预测子痫前期的临床局限性和实践探索方向[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(5): 515-519
- [23] Sherrell H, Dunn L, Clifton V, et al. Systematic review of maternal Placental Growth Factor levels in late pregnancy as a predictor of adverse intrapartum and perinatal outcomes [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 225(7): 26-34
- [24] Rubina KA, Semina EV, Kalinina NI, et al. Revisiting the multiple roles of T-cadherin in health and disease [J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7-8): 151183
- [25] Cavallaro U, Liebner S, Dejana E. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(5): 659-667
- [26] Clark JL, Taylor CG, Zahradka P. Exploring the Cardio-metabolic Relevance of T-cadherin: A Pleiotropic Adiponectin Receptor[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2017, 17(3): 200-206
- [27] 王春晓, 邢荣煊, 张雪, 等. 早发型子痫前期患者血清 T-cadherin、Syncytin-1 检测的临床意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(15): 1900-1903
- [28] Sun X, Shen J, Wang L. Insights into the role of placenta thickness as a predictive marker of perinatal outcome [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49 (2): 300060521990969
- [29] Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S1019-S1034
- [30] 白素娟. 子痫前期孕妇尿白蛋白 / 肌酐比值及血清 AT1-AA 水平与疾病严重程度和预后的关系[J]. *感染、炎症、修复*, 2021, 22(2): 90-93