

早发型重度子痫前期患者血清 SPA,SPD 及 Hcy 表达及临床意义

杨超, 苗丽, 马建彩, 郑路路, 李瑞雪, 杨丽萍

(邯郸市中心医院妇产科, 河北邯郸 056000)

摘要:目的 探讨早发型重度子痫前期 (early onset severe pre-eclampsia, EOSP) 患者血清表面活性蛋白 A (surfactant associated protein A, SPA)、表面活性蛋白 D (surfactant associated protein D, SPD) 及同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 表达及临床意义。方法 选取 2020 年 8 月~2021 年 8 月期间邯郸市中心医院诊治的 124 例 EOSP 患者为研究对象, 以同期 60 例健康体检孕妇为对照组。酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测各组血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平。比较两组一般资料及血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平的差异。Pearson 相关分析血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平与临床参数的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响 EOSP 发生的影响因素。受试者工作曲线 (ROC) 分析血清 SPA, SPD 及 Hcy 对 EOSP 的诊断价值。结果 相比于对照组, EOSP 组血清 SPA(13.27 ± 5.14 ng/ml vs 22.14 ± 6.04 ng/ml), SPD(8.73 ± 2.38 ng/ml vs 19.34 ± 3.46 ng/ml) 水平明显降低, Hcy(15.27 ± 3.13 μ mol/L vs 8.35 ± 2.32 μ mol/L) 水平明显升高, 差异具有统计学意义 ($t=10.353, 24.299, 15.214$, 均 $P < 0.05$)。EOSP 组患者血清 SPA, SPD 水平与新生儿出生体质量呈正相关 ($r=0.515, 0.447$, 均 $P < 0.05$), 与体质量指数、舒张压、收缩压和 24h 尿蛋白定量呈负相关 ($r=-0.604 \sim -0.413$, 均 $P < 0.05$); 血清 Hcy 水平与新生儿出生体质量呈负相关 ($r=-0.538, P < 0.05$), 与体质量指数、舒张压、收缩压和 24h 尿蛋白定量呈正相关 ($r=0.420 \sim 0.610$, 均 $P < 0.05$)。24h 尿蛋白定量 [1.266 (1.110~1.444)]、舒张压 [1.270 (1.071~1.506)]、SPA [0.865 (0.778~0.962)]、SPD [0.877 (0.781~0.985)] 及 Hcy [1.347 (1.084~1.675)] 是影响 EOSP 发生的独立因素。血清 SPA, SPD 和 Hcy 联合检测对 EOSP 诊断的曲线下面积 (95%CI) 为 0.909(0.877~0.945), 显著高于 SPA, SPD 和 Hcy 各指标单独检测 0.780(0.726~0.836), 0.758(0.705~0.810), 0.740(0.692~0.789), 差异具有统计学意义 ($Z=4.370, 5.567, 7.702$, 均 $P < 0.05$)。结论 子痫前期患者血清 SPA 和 SPD 降低, Hcy 升高, 三者共同参与 EOSP 疾病发生发展, 是影响 ES-PE 发生的独立危险因素。

关键词: 早期重度子痫前期; 表面活性蛋白 A; 表面活性蛋白 D; 同型半胱氨酸

中图分类号: R714.245; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 01-186-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.035

Expression and Clinical Significance of Serum SPA, SPD and Hcy in Patients with Early-onset Severe Preeclampsia

YANG Chao, MIAO Li, MA Jian-cai, ZHENG Lu-lu, LI Rui-xue, YANG Li-ping

(Department of Obstetrics and Gynecology, Handan Central Hospital, Hebei Handan 056000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of serum surfactant protein A (SPA), surfactant protein D (SPD) and homocysteine (Hcy) in patients with early-onset severe preeclampsia (EOSP). **Methods** A total of 124 patients with EOSP diagnosed and treated in Handan Central Hospital from August 2020 to August 2021 were selected as the research objects, and 60 healthy pregnant women during the same period were selected as the control group. The serum levels of SPA, SPD and Hcy in each group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analysis was performed to compare the general data and serum levels of SPA, SPD and Hcy between the two groups. The correlation between serum SPA, SPD and Hcy levels and clinical indicators were analyzed by Pearson correlation analysis. Factors for the occurrence of EOSP were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. Serum SPA, SPD and Hcy in the diagnosis of EOSP were analyzed by receiver operating curve (ROC) analysis. **Results** Compared with the control group, SPA (13.27 ± 5.14 ng/ml vs 22.14 ± 6.04 ng/ml), and SPD (8.73 ± 2.38 ng/ml vs 19.34 ± 3.46 ng/ml) were significantly decreased, while Hcy (15.27 ± 3.13 μ mol/L vs 8.35 ± 2.32 μ mol/L) was significantly increased, the differences were statistically significant ($t=10.353$,

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (编号: 20220553)。

作者简介: 杨超 (1985-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事子痫前期工作, E-mail: yangchaoyc1985@126.com。

通讯作者: 杨丽萍 (1980-), 女, 硕士, 主任医师, 主要从事子痫前期工作, E-mail: 1119673794@qq.com。

24.299, 15.214, all $P < 0.05$). The serum SPA and SPD levels in the EOSP group were positively correlated with newborn birth weight ($r=0.515, 0.447$, all $P < 0.05$), and negatively correlated with body mass index, diastolic blood pressure, systolic blood pressure and 24-hour urine protein quantification ($r=-0.604 \sim -0.413$, all $P < 0.05$). Serum Hcy level was negatively correlated with newborn birth weight ($r=-0.538, P < 0.05$), and was positively correlated with body mass index, diastolic blood pressure, systolic blood pressure, and 24h urinary protein quantification ($r=0.420 \sim 0.610$, all $P < 0.05$). 24h urine protein quantification [1.266(1.110~1.444)], diastolic blood pressure [1.270(1.071~1.506)], SPA [0.865(0.778~0.962)], SPD [0.877(0.781~0.985)] and Hcy [1.347(1.084~1.675)] would be independent factors affecting the occurrence of EOSP. The area under the curve (95% CI) of combined detection of serum SPA, SPD and Hcy for diagnosis of EOSP was 0.909 (0.877~0.945), which was significantly higher than that of SPA, SPD and Hcy separately detected by 0.780 (0.726~0.836), 0.758 (0.705~0.810) and 0.740 (0.692~0.789) ($Z=4.370, 5.567, 7.702$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of SPA, SPD were decreased, while Hcy increased in patients with preeclampsia increase. They were involved in the occurrence and development of EOSP, and are independent risk factors for the occurrence of EOSP.

Keywords: early severe preeclampsia; surfactant protein A; surfactant protein D; homocysteine; clinical significance

子痫前期是妊娠期高血压疾病, 全球范围内孕产妇产前发病率达 4.6%^[1]。早发型重度子痫前期 (early onset severe pre-eclampsia, EOSP) 是子痫前期中较严重的类型, 可导致胎儿生长发育受限甚至死亡^[2]。目前 EOSP 的临床治疗除终止妊娠外, 无有效的治疗方案。EOSP 的发生与胎盘源性细胞因子分泌失常、免疫平衡失调等因素有关, 但目前尚无有效早期诊断 EOSP 的血清标志物。深入研究 EOSP 的疾病机制, 寻找能够早期诊断 EOSP 的血清标志物, 对于早期疾病预防和治疗意义重大。表面活性蛋白 A (surfactant protein A, SPA) 和表面活性蛋白 D (surfactant protein D, SPD) 是凝集素家族重要成员, 作为先天免疫系统的可溶性模式识别蛋白, 在宿主防御和免疫调节中发挥重要作用^[3-4]。研究表明, 绒毛和绒毛外滋养层能表达 SPA 和 SPD, 两者参与羊水中病原体的非抗体依赖性识别和清除, 抑制宫内炎症反应^[5]。近年来发现, 子痫前期患者羊水和外周血中存在 SPA, SPD 表达失调的现象, 参与子痫前期疾病进展^[6]。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是含巯基的氨基酸, 是甲硫氨酸代谢产物。研究表明, 血 Hcy 水平升高能直接损伤血管内皮细胞, 促进血小板凝聚, 导致凝血和纤溶系统平衡失调, 参与子痫前期的发生^[7-8]。本研究通过检测 EOSP 患者血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平, 探讨三者与其他指标的相关性及对 EOSP 的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 8 月~2021 年 8 月邯郸市中心医院诊治的 124 例 EOSP 患者为研究对象 (EOSP 组)。纳入标准: ① EOSP 诊断符合中华医学会妇产科学会 2020 年制定的《妊娠期高血压疾病诊治指南》中的诊断标准, 20 周<孕周<34 周; ②自然受孕, 初产妇且为单胎妊娠; ③临床及实验室检查资料完整, 家属对本研究知情理解并签

署知情同意书。排除标准: ①既往有高血压、肾病综合征或肾小球肾炎; ②并发急性感染性疾病、自身免疫性疾病; ③接受激素或免疫抑制药物治疗者。EOSP 组中孕妇年龄 22 ~ 39(29.08±4.19) 岁; 发病孕周 22 ~ 34(31.98±2.72) 周; 体质量指数 21 ~ 29 (25.12±2.34) kg/m²; 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 102 ~ 128 (113.70±12.08) mmHg; 收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 142 ~ 188 (155.30±17.66) mmHg; 24h 尿蛋白定量 1.5 ~ 7.6(5.17±0.66) g/24h; 新生儿出生体质量 1.6 ~ 3.1(2.16±0.34)kg。以同期 60 例健康体检孕妇为对照组, 其中孕妇年龄 24 ~ 38(28.51±4.46) 岁; 孕周 22 ~ 35(31.60±2.46) 周; 体质量指数 20 ~ 28 (22.41±2.15) kg/m²; 舒张压 72 ~ 90 (84.41±9.29) mmHg; 收缩压 112 ~ 138(120.37±12.25)mmHg; 24h 尿蛋白定量 0 ~ 0.15 (0.20±0.06) g/24h; 新生儿出生体质量 2.1 ~ 4.3 (3.41±0.75)kg。两组孕妇在年龄和孕周之间, 差异无统计学意义 ($t=0.847, 0.916$, 均 $P > 0.05$); 与对照组相比, EOSP 组体质量指数、舒张压、收缩压、24h 尿蛋白量明显升高, 新生儿出生体质量明显较低, 差异具有统计学意义 ($t=7.558, 16.553, 13.790, 58.132, 15.574$, 均 $P < 0.05$)。本院伦理委员会审核、批准后进行该项研究 (批准号: M2019089)。

1.2 仪器与试剂 Multiscan MK3 型全自动酶标仪 (美国 BioX 科技有限公司); 人 SPA, SPD 酶联免疫吸附试剂盒 (上海初态生物科技有限公司, 货号 QT1304, QT1145); AU5800 全自动生化分析仪 (美国贝克曼公司)。SPA, SPD 酶联免疫吸附试剂盒 (临沂艾泽拉斯生物科技有限公司, 货号 EK-647, EK-678)。

1.3 方法

1.3.1 检测方法: 取 EOSP 组入院即刻、对照组健康体检时空腹静脉血 5ml, 3 500r/min 离心 10 min

吸取上层血清, -20°C 冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 SPA, SPD 水平, 实验步骤严格按照试剂盒说明书进行。采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)检测血清 Hcy 水平。每个样品重复三次, 结果取平均值。

1.3.2 观察指标: 收集所有研究对象年龄、体质量指数、孕周等临床资料, 收集患者入院后第一天收缩压、舒张压、24h 尿蛋白定量及新生儿出生体质量等数据。

1.4 统计学分析 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。经正态性检验符合正态分布的计量数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以率表示, 组间比较采用卡方检验。Pearson 相关分析血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平与临床指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响 EOSP 发生的因素。受试者工作曲线(receiver operating curve, ROC) 分析血清 SPA, SPD 和 Hcy 及联合诊断对 EOSP 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平比较 与对照组相比, EOSP 组血清 SPA($13.27 \pm 5.14\text{ng/ml}$ vs $22.14 \pm 6.04\text{ng/ml}$), SPD($8.73 \pm 2.38\text{ng/ml}$ vs $19.34 \pm 3.46\text{ng/ml}$) 明显降低, Hcy($15.27 \pm 3.13\mu\text{mol/L}$ vs $8.35 \pm 2.32\mu\text{mol/L}$) 明显升高, 差异具有统计学意义 ($t=10.353, 24.299, 15.214$, 均 $P < 0.05$)。

2.2 EOSP 组患者血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平与临床指标的相关性 EOSP 组患者血清 SPA, SPD 水平与体质量指数、舒张压、收缩压、24h 尿蛋白定

量呈负相关 ($r=-0.448, -0.435, -0.514, -0.563; -0.474, -0.413, -0.438, -0.604$, 均 $P < 0.05$), 与新生儿出生体质量呈显著正相关 ($r=0.515, 0.447$, 均 $P < 0.05$); 血清 Hcy 水平与体质量指数、舒张压、收缩压、24h 尿蛋白定量呈正相关 ($r=0.460, 0.479, 0.420, 0.610$, 均 $P < 0.05$), 与胎儿出生体质量呈负相关 ($r=-0.538, P < 0.05$)。

2.3 EOSP 多因素 Logistic 回归分析 见表 1。以是否发生 EOSP 为因变量(赋值: 是=1, 否=0), 以体质量指数、舒张压、收缩压、24h 尿蛋白定量、血清 SPA, SPD 及 Hcy 定量为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果 24h 尿蛋白定量升高、舒张压升高、血清 SPA 降低、SPD 降低及 Hcy 升高是影响 EOSP 发生的独立危险因素。

表 1 EOSP 多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	P	OR (95%CI)
体质量指数	0.113	0.082	1.899	0.802	1.120(0.953 ~ 1.315)
舒张压	0.239	0.087	7.547	0.000	1.270(1.071 ~ 1.506)
收缩压	0.124	0.073	2.885	0.079	1.132(0.981 ~ 1.306)
24h 尿蛋白定量	0.236	0.067	12.407	0.000	1.266(1.110 ~ 1.444)
SPA	-0.145	0.054	7.210	0.000	0.865(0.778 ~ 0.962)
SPD	-0.131	0.059	4.930	0.019	0.877(0.781 ~ 0.985)
Hcy	0.298	0.111	7.208	0.000	1.347(1.084 ~ 1.675)

2.4 血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平对 EOSP 的诊断价值 见表 2, 图 1。ROC 曲线分析结果, 血清 SPA, SPD 及 Hcy 联合检测对 EOSP 诊断的曲线下面积显著高于血清 SPA, SPD 及 Hcy 单一指标检测, 差异具有统计学意义 ($Z=4.370, 5.567, 7.702$, 均 $P < 0.05$)。

表 2 血清 SPA, SPD 及 Hcy 水平对 EOSP 的诊断价值

项目	AUC (95%CI)	约登指数	截断值	敏感度	特异度
SPA	0.780(0.726 ~ 0.836)	0.417	13.05 ng/ml	0.813	0.604
SPD	0.758(0.705 ~ 0.810)	0.408	8.26ng/ml	0.805	0.603
Hcy	0.740(0.692 ~ 0.789)	0.406	15.10 $\mu\text{mol/L}$	0.794	0.612
联合检测	0.909(0.877 ~ 0.945)	0.603	-	0.772	0.831

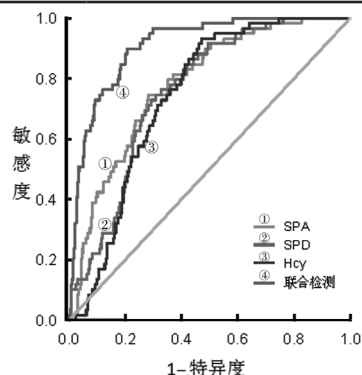


图 1 ROC 曲线分析 SPA, SPD 及 Hcy 水平对 EOSP 的诊断价值

3 讨论

子痫前期是妊娠期特有的疾病, 表现为高血压、蛋白尿及心肝肾等多器官损害, 严重威胁母婴健康。EOSP 发生在 34 周以前, 病程进展较快, 脏器功能受损较为严重, 孕产妇和围生儿死亡率较高。目前 EOSP 的病因和机制尚不清楚, 目前认为 EOSP 的发生与血管内皮细胞功能障碍、胎盘绒毛浅着床、胎盘发育异常、螺旋动脉异常重塑及滋养细胞的分化缺陷等因素有关。多种因素均能导致胎盘持续缺血缺氧, 组织凋亡碎片进入母体循环, 导致母体全身炎症反应, 促进 EOSP 的发生发展^[9]。

正常妊娠过程中母体全身炎症反应较轻,而 EOSP 的疾病过程中存在先天免疫反应系统过度激活及严重的全身炎症反应^[10-11]。SPA 和 SPD 作为可溶性模式识别蛋白,是机体先天性免疫防御系统重要因子,能识别中和病原体并参与机体免疫调节。正常胎盘绒毛、绒毛外胎盘滋养层、蜕膜基质细胞中均能够表达 SPA 和 SPD,参与正常胎盘组织的发育、免疫防御及免疫耐受的形成^[12]。本研究中,EOSP 患者血清 SPA、SPD 水平明显降低,提示血清 SPA、SPD 作为 EOSP 的保护因子,两者表达水平降低参与 EOSP 的疾病发生。EOSP 发生时 SPA、SPD 表达降低的原因与缺氧表达调控有关。研究表明,EOSP 发生时血管内皮细胞损伤加重组织缺氧,缺氧导致组蛋白 H3 乙酰化修饰增加,抑制核因子 κB 结合到 SPA、SPD 基因启动子区域,进而抑制 SPA、SPD 的表达^[13]。正常条件下,SPA 和 SPD 能够促进免疫细胞如巨噬细胞等吞噬坏死凋亡细胞,抑制机体过度炎症反应,当病理条件下 SPA 和 SPD 水平降低时,巨噬细胞不能有效清除坏死凋亡细胞,大量坏死凋亡细胞碎片激活母体产生肿瘤坏死因子 α 等炎症因子和活性氧,引起严重的全身炎症反应,损伤血管内皮细胞,导致 EOSP 的发生^[13-14]。本研究中,EOSP 患者血清 SPA、SPD 水平与患者舒张压、收缩压、24h 尿蛋白定量呈负相关,表明 SPA、SPD 水平降低参与促进 EOSP 的疾病进展。研究发现,EOSP 患者胎盘组织中 SPA、SPD 的表达明显下调,同时伴有组织中白介素 6,白介素 1β 等炎症因子的过度释放,在 SPA 和 SPD 基因敲除小鼠胎盘组织中促血管收缩因子如内皮素的表达显著升高,导致实验动物孕早期流产的发生^[15]。此外,SPA 和 SPD 可调节子宫环境中细胞因子的产生,调节的滋养层免疫功能,在预防宫内感染以及维持妊娠方面发挥着重要作用。研究发现,SPA 在肺巨噬细胞中抑制促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α 的产生,抑制前列腺素级联反应的过早激活,进而调节分娩的发动^[16]。因此,SPA 和 SPD 作为 EOSP 中的保护因子,能够抑制胎盘炎症免疫反应,抑制 EOSP 的发生发展。

Hcy 是一种含硫氨基酸,结构式为 $\text{HSCH}_2(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{H}$,是蛋氨酸去甲基形成的代谢产物。近年来发现,血 Hcy 水平升高与心脑血管疾病及血栓性疾病有关,其能够通过直接损伤血管内皮细胞,诱导血小板凝聚促进血栓形成^[17]。本研究中,EOSP 患者血清 Hcy 水平升高,并与 EOSP 疾病严重程度有关,表明 Hcy 参与 EOSP 的疾病发生发展。其机制与 Hcy 引起血管内皮层功能障碍有关。研究表明,

Hcy 的表达升高能够导致氧自由基过度积累,一方面,氧自由基损伤血管内皮细胞,导致缩血管因子内皮素表达增加,另一方面,氧自由基能够抑制内皮型一氧化氮合酶的活性,导致舒血管因子一氧化氮明显减少,血管舒缩功能平衡失调,促进 EOSP 的发生^[18]。因此,血清 Hcy 可作为评估 EOSP 疾病程度的新的血清学指标,指导临床诊治。此外,本研究中血清 Hcy 与新生儿出生体质量呈负相关,提示血清 Hcy 水平升高可导致胎儿生长受限的发生。研究表明,Hcy 能够通过促进活性氧的产生,促进滋养细胞凋亡,降低胎盘血流灌注,胎儿与母体之间的营养交换障碍,胎儿处于缺血缺氧的状态,导致胎儿发育速度降低,增加胎儿生长受限的发生率^[19]。同时,Hcy 代谢异常能够影响机体叶酸、维生素 B12 等的水平,Hcy 表达升高往往导致叶酸及 B 族维生素的水平降低,不仅导致孕妇预期贫血,还可通过影响机体糖和蛋白质代谢过程,影响胎儿神经系统,造成胎儿生长发育受限^[20]。

本研究中,血清 SPA、SPD 降低及 Hcy 水平升高是影响 EOSP 发生的独立危险因素,提示血清 SPA、SPD 降低及 Hcy 升高可增加 EOSP 的发生风险。临床上通过检测血清 SPA、SPD 及 Hcy 水平,对 EOSP 的发生风险进行评估,对于 EOSP 发生风险较高的孕产妇,早期应及时进行诊治,以改善 EOSP 患者的临床预后。ROC 曲线分析发现,血清 SPA、SPD 及 Hcy 水平联合检测对 EOSP 诊断的曲线下面积显著高于单一指标检测,联合检测诊断 EOSP 的敏感度为 0.772,特异度为 0.831,表明三者联合检测可提高 EOSP 的诊断效能,具有较高的诊断价值。

综上所述,EOSP 患者血清 SPA、SPD 及 Hcy 水平升高,三者表达与孕产妇体质量指数、舒张压、收缩压、24h 尿蛋白定量及胎儿体质量有关,共同参与 EOSP 疾病的发生发展。血清 SPA、SPD 降低,Hcy 水平升高是影响 EOSP 发生的独立危险因素,三者联合检测对 EOSP 具有较高的诊断价值,有助于指导临床医生能够早期诊断 EOSP,有利于 EOSP 的疾病防治。但本研究存在一定的局限性,一方面是样本含量较少,今后将扩大样本量深入研究,另一方面是未对 EOSP 患者在治疗过程中血清 SPA、SPD 及 Hcy 水平的动态变化进行监测,有待今后进一步研究。

参考文献:

- [1] BURTON G J, REDMAN C W, ROBERTS J M, et al. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications[J]. BMJ, 2019, 366: 12381.
- [2] 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.
- XUE Wei, YI Fuling, WANG Miao, et al. Correlation research between serum levels of cyclophilin A as well as tissue transglutaminase in pregnant women and adverse pregnancy in preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6):78-82.
- [3] WATSON A, MADSEN J, CLARK H W. SP-A and SP-D: Dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties[J]. Front Immunol, 2021, 11:622598.
- [4] KISHORE U, BULLA R, MADAN T. Editorial: Odyssey of surfactant proteins SP-A and SP-D: Innate immune surveillance molecules[J]. Frontiers in Immunology, 2020, 11:394.
- [5] SORENSEN G L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases [J]. Frontiers in Medicine (Lausanne), 2018,5:18.
- [6] KALE K, VISHWEKAR P, BALSARKAR G, et al. Differential levels of surfactant protein A, surfactant protein D, and progesterone to estradiol ratio in maternal serum before and after the onset of severe early - onset preeclampsia[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2020, 83(2):13208-13214.
- [7] ESSE R, BARROSO M, TAVARES DE ALMEIDA I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(4):867.
- [8] 潘婕, 胡伟, 徐志晔, 等. 子痫前期孕妇血清同型半胱氨酸、胱抑素C、一氧化氮水平变化及临床应用[J]. 山东医药, 2020, 60(24): 63-65.
- PAN Jie, HU Wei, XU Zhiye, et al. Changes and clinical application of serum homocysteine, cystatin C and nitric oxide in pregnant women with preeclampsia [J]. Shandong Medical Journal, 2020,60(24):63- 65.
- [9] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives [J]. Circulation Research, 2019, 124(7):1094-1112.
- [10] GIERMAN L M, SILVA G B, PERVAIZ Z, et al. TLR3 expression by maternal and fetal cells at the maternal-fetal interface in normal and preeclamptic pregnancies[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2021, 109(1):173-183.
- [11] CHENG Shibin, NAKASHIMA A, HUBER W J, et al. Pyroptosis is a critical inflammatory pathway in the placenta from early onset preeclampsia and in human trophoblasts exposed to hypoxia and endoplasmic reticulum stressors [J]. Cell Death Disease, 2019, 10(12):927.
- [12] KALE K, VISHWEKAR P, BALSARKAR G, et al. Serum levels of collectins are sustained during pregnancy: surfactant protein D levels are dysregulated prior to missed abortion [J]. Reproductive Sciences, 2020, 27(10):1894-1908.
- [13] FLOROS J, TSOTAKOS N. Differential regulation of human surfactant protein A genes, SFTPA1 and SFTPA2, and their corresponding variants[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:766719. .
- [14] WANG Qiqi, WANG Qiong, ZHAO Ziyue, et al. Surfactant proteins A/D-CD14 on alveolar macrophages is a common pathway associated with phagocytosis of nanomaterials and cytokine production[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12:758941.
- [15] ARAKI M, OHTAKI T, KIMURA J, et al. Presence of surfactant proteins in the uteri and placentae of pregnant mares.[J]. The Journal of Veterinary Medical Science, 2021, 83(7):1167-1172.
- [16] KAY S, MADAN T. Fertility defects in Surfactant associated protein D knockout female mice: altered ovarian hormone profile[J]. Molecular Immunology, 2016, 71:87-97.
- [17] 郝苗, 罗开宏, 李丽媛, 等. 肿瘤患者同型半胱氨酸与静脉血栓及凝血功能的相关性研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(7):1241-1243.
- HAO Miao, LUO Kaihong, LI Liyuan, et al. The relation of plasma homocysteine levels to venous thrombosis and coagulation function in tumor patients [J]. Journal of Modern Oncology, 2021,29(7):1241-1243.
- [18] JI Xiaowei, LÜ Hangji, ZHOU Guanghai, et al. Physcion, a tetra-substituted 9,10-anthraquinone, prevents homocysteine-induced endothelial dysfunction by activating Ca^{2+} - and Akt-eNOS-NO signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2021, 81:153410.
- [19] GAIDAY A, BALASH L, TUSSUPKALIYEV A. The role of high concentrations of homocysteine for the development of fetal growth restriction[J]. RBGO Gynecology and Obstetrics, 2022, 44(4):352-359.
- [20] KAYE A D, JEHA G M, PHAM A D, et al. Folic acid supplementation in patients with elevated homocysteine Levels[J]. Advances in Therapy, 2020, 37(10): 4149-4164.

收稿日期: 2022-08-05

修回日期: 2022-10-20

欢迎来稿 欢迎订阅