

先兆流产保胎治疗孕妇血清 PCSK9 和 CTRP6 水平对妊娠结局的预测价值研究

段宁娟^{1a}, 刘 燕², 王振威^{1b} (1. 陕西中医药大学第二附属医院 a. 产科; b. 妇科, 陕西咸阳 712000; 2. 西安医学院第一附属医院妇科, 西安 710077)

摘要: **目的** 探究先兆流产保胎治疗孕妇血清前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9), C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 6 (complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 6, CTRP6) 水平对妊娠结局的预测价值。**方法** 选取 2021 年 08 月~2022 年 05 月在陕西中医药大学第二附属医院行保胎治疗的 80 例先兆流产孕妇为研究对象, 根据妊娠结局将其分为良好妊娠结局组 ($n=62$)、不良妊娠结局组 ($n=18$); 另选取同期在该院孕检正常的孕妇 60 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测研究对象血清 PCSK9, CTRP6, 孕酮和 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG) 水平; 采用 Pearson 法分析血清 PCSK9, CTRP6 水平与孕酮, β -HCG 水平的相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析影响先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析先兆流产保胎治疗孕妇血清 PCSK9 和 CTRP6 对妊娠结局的预测价值。**结果** 对照组、良好妊娠结局组和不良妊娠结局组的孕酮 (45.65 ± 3.48 , 38.29 ± 3.54 和 31.56 ± 4.11 nmol/L), β -HCG ($32\ 056.56 \pm 4\ 244.54$, $23\ 642.32 \pm 3\ 897.67$ 和 $11\ 375.56 \pm 3\ 454.35$ mIU/L), CTRP6 (436.53 ± 36.23 , 328.44 ± 31.06 和 277.86 ± 25.56 ng/ml) 水平均呈逐渐降低趋势, PCSK9 (64.22 ± 10.35 , 82.24 ± 13.33 和 114.56 ± 17.67 ng/ml) 表达水平呈逐渐升高趋势, 差异具有统计学意义 ($F=129.231$, 199.334 , 244.007 , 111.297 , 均 $P<0.05$)。Pearson 法分析显示, 血清 PCSK9 与孕酮、 β -HCG 水平呈负相关 ($r=-0.545$, -0.514 , 均 $P<0.05$), 血清 CTRP6 与孕酮、 β -HCG 水平呈正相关 ($r=0.567$, 0.496 , 均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, PCSK9 水平升高为先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的独立危险因素, CTRP6, 孕酮、 β -HCG 水平升高为先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的独立保护因素 ($P<0.05$)。ROC 结果显示, 先兆流产保胎治疗孕妇血清 PCSK9, CTRP6 预测患者发生不良妊娠结局的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.843, 0.849, 两者联合预测的 AUC 为 0.941, 优于两者各自单独预测 ($Z=1.725$, 1.882 , $P<0.05$), 且特异度和敏感度分别为 85.48%, 94.44%。**结论** 先兆流产保胎治疗孕妇血清 PCSK9 水平显著上调, CTRP6 水平显著下调, 两者在预测先兆流产保胎治疗孕妇的妊娠结局中具有重要价值。

关键词: 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 6; 先兆流产; 妊娠结局

中图分类号: R714.21; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-106-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.019

Predictive Value of Serum PCSK9 and CTRP6 in Pregnant Women Undergoing Threatened Abortion and Fetal Protection Treatment on Pregnancy Outcomes

DUAN Ningjuan^{1a}, LIU Yan², WANG Zhenwei^{1b}

(1a. Department of Obstetrics; 1b. Department of Gynaecology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Department of Gynaecology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China)

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (CTRP6) in pregnant women undergoing threatened abortion and fetal protection treatment for pregnancy outcomes. **Methods** Eighty pregnant women with threatened abortion who were treated in the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine from August 2021 to May 2022 were selected as the study subjects. According to the pregnancy outcome, they were grouped into the good pregnancy outcome group ($n=62$) and the bad pregnancy outcome group ($n=18$), while another 60 pregnant women with normal pregnancy tests in the hospital were selected as

基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目 (编号: 2018D085): 陕西咸阳地区妊娠期甲减的流行病学研究。

作者简介: 段宁娟 (1988-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 流产保胎治疗, E-mail: Dnjuan23@163.com。

通讯作者: 王振威 (1991-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 妇产科, E-mail: 314844671@qq.com。

the control group. The serum levels of PCSK9, CTRP6, progesterone and β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was applied to analyze the correlation between serum PCSK9, CTRP6 levels and progesterone and β -HCG levels. Multivariate Logistic regression analysis was applied to analyze the factors affecting the pregnancy outcomes of pregnant women with threatened abortion. The predictive value of serum PCSK9 and CTRP6 on pregnancy outcome of pregnant women with threatened abortion and pregnancy protection treatment was analyzed by the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The level of progesterone (45.65 ± 3.48 , 38.29 ± 3.54 and 31.56 ± 4.11 nmol/L), β -HCG ($32\ 056.56 \pm 4\ 244.54$, $23\ 642.32 \pm 3\ 897.67$ and $11\ 375.56 \pm 3\ 454.35$ mIU/L) and CTRP6 (436.53 ± 36.23 , 328.44 ± 31.06 and 277.86 ± 25.56 ng/ml) in control group, good pregnancy outcome group and bad pregnancy outcome group decreased gradually, while the level of PCSK9 (64.22 ± 10.35 , 82.24 ± 13.33 and 114.56 ± 17.67 ng/ml) in the control group, the good pregnancy outcome group and the bad pregnancy outcome group increased gradually, with statistically significant differences ($F=129.231$, 199.334 , 244.007 , 111.297 , all $P<0.05$). Pearson method showed that serum PCSK9 was negatively correlated with progesterone and β -HCG levels ($r=-0.545$, -0.514 , all $P<0.05$), and serum CTRP6 was positively correlated with progesterone and β -HCG levels ($r=0.567$, 0.496 , all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the high level of PCSK9 was an independent risk factor for pregnancy outcome of threatened abortion and fetal protection treatment, and the high level of CTRP6, progesterone and β -HCG were independent protective factors for pregnancy outcome of threatened abortion and fetal protection treatment ($P<0.05$). ROC results showed that the area under the curve (AUC) of serum PCSK9 and CTRP6 levels for patients with adverse pregnancy outcomes in the prediction of threatened abortion and fetal protection treatment was 0.843 and 0.849 , respectively. The AUC predicted by the combination of the two was 0.941 , which was better than that predicted by each individual ($Z=1.725$, 1.882 , $P<0.05$), with a specificity and a sensitivity of 85.48% , 94.44% , respectively. **Conclusion** The serum PCSK9 level of pregnant women undergoing threatened abortion and fetal protection treatment was obviously increased, and the level of CTRP6 was obviously reduced. This study indicated both have important value in predicting the pregnancy outcomes of pregnant women undergoing threatened abortion and fetal protection treatment.

Keywords: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 6; threatened abortion; pregnancy outcome

先兆流产是指妊娠28周前出现阴道少量出血、阵发性下腹痛或腰痛,伴有未打开的子宫口、完整的胎膜和胎儿存活,是妊娠早期最常见的产科疾病^[1]。随着社会快速发展,生活方式改变,环境污染日益严重,先兆流产的发生率不断增加。统计显示,约25%的妊娠孕妇出现先兆流产,且10%~20%的先兆流产妇女发生流产,如果不及时治疗,会引起感染和休克,严重威胁怀孕期间妇女的身心健康,破坏家庭幸福^[2-3]。目前,临床上尚未有针对先兆流产预后评估的高效指标^[4]。因此,寻找高敏感度、特异度的先兆流产预后评估指标对有效预防或改变先兆流产的妊娠结局显得尤为重要。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一种可溶性蛋白酶,主要由肝细胞分泌,目前已在胆固醇稳态领域和心血管生物学领域进行了广泛研究,还与炎症、心血管疾病、肾病综合征、感染和癌症转移等多种病理生理学过程有关^[5-7]。研究显示,高水平PCSK9与分娩时胎龄较低以及增加分娩时紧急剖宫产的可能性呈正相关^[8]。补体C1q肿瘤坏死因子相关蛋白6(complement C1q tumor necrosis factor-related protein 6, CTRP6)是一种新型脂肪因子,参与葡萄糖和脂质代谢、细胞纤维化、宿主炎

症和器官发生^[9-10]。研究显示,CTRP6低表达可能降低多囊卵巢综合征患者妊娠成功率^[11],通过补充CTRP6可改善宫内胎儿生长受阻,预防流产^[12]。本研究通过检测血清PCSK9和CTRP6水平,探究两者在预测先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局中的价值,望能够为先兆流产保胎治疗孕妇良好妊娠结局的转变提供一定依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2021年8月~2022年5月在陕西中医药大学第二附属医院进行保胎治疗的80例先兆流产孕妇为研究对象,年龄22~45(29.46 ± 6.82)岁;根据妊娠结局将其分为良好妊娠结局组($n=62$),年龄 29.15 ± 6.73 岁,体质指数 $24.62 \pm 4.03\text{kg/m}^2$,孕周 8.53 ± 1.97 周,孕次 2.17 ± 0.39 次,产次 1.91 ± 0.33 次;不良妊娠结局组($n=18$),年龄 29.84 ± 6.81 岁,体质指数 $24.67 \pm 3.75\text{kg/m}^2$,孕周 8.84 ± 1.14 周,孕次 2.26 ± 0.46 次,产次 1.87 ± 0.37 次。另选取在本院孕检正常孕妇60例作为对照组,年龄22~43(28.75 ± 6.34)岁,体质指数 $23.94 \pm 3.87\text{kg/m}^2$,孕周 8.14 ± 1.35 周,孕次 2.04 ± 0.35 次,产次 1.84 ± 0.31 次。对照组、良好妊娠结局组、不良妊娠结局组的年龄、体质指数、孕周、孕次、产次

差异均无统计学意义 ($F=0.199, 0.532, 1.606, 3.022, 0.701$, 均 $P>0.05$)。

纳入标准: ①先兆流产符合相关诊疗标准^[13]; ②均为单胎妊娠; ③均为自然受孕; ④孕囊完整; ⑤孕周小于 28 周; ⑥临床资料完整; ⑦患者及家属知情且同意。排除标准: ①患有心脏病、肾脏疾病、恶性肿瘤等疾病者; ②并发高血压、高血糖等妊娠期疾病者; ③患有免疫系统、血液系统疾病者; ④生殖道畸形者; ⑤夫妻任意一方染色体异常者。本研究经医院伦理委员会批准同意。

1.2 仪器与试剂 PCSK9 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒检测 (美国 Cygnus 公司); CTRP6 ELISA 试剂盒, β -人绒毛膜促性腺激素 (β -human chorionic gonadotropin, β -HCG) ELISA 试剂盒 (上海美轩生物); 孕酮 (Progesterone, PROG) ELISA 试剂盒检测 (上海易汇生物); 德国 Eppendorf 公司多功能离心机分离静脉血血清, 德国 BMG 公司酶标仪检测血清样本 PCSK9, CTRP6, 孕酮、 β -HCG 水平。

1.3 方法

1.3.1 血清 PCSK9, CTRP6, 孕酮、 β -HCG 水平测定: 采集孕妇清晨空腹静脉血 3ml, 5 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, -80°C 冰箱保存, 采用 ELISA 方法检测血清 PCSK9 和 CTRP6 水平, 具体操作严格按照试剂说明书进行; 孕酮、 β -HCG 水平由检验科人员通过化学发光法检测, 所有检测均由同一人进行。

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组 ($n=60$)	良好妊娠结局组 ($n=62$)	不良妊娠结局组 ($n=18$)	F	P
孕酮 (nmol/L)	45.65 \pm 3.48	38.29 \pm 3.54 ^a	31.56 \pm 4.11 ^{ab}	129.231	0.000
β -HCG (mIU/L)	32 056.56 \pm 4 244.54	23 642.32 \pm 3 897.67 ^a	11 375.56 \pm 3 454.35 ^{ab}	199.334	0.000
PCSK9 (ng/ml)	64.22 \pm 10.35	82.24 \pm 13.33 ^a	114.56 \pm 17.67 ^{ab}	111.297	0.000
CTRP6 (ng/ml)	436.53 \pm 36.23	328.44 \pm 31.06 ^a	277.86 \pm 25.56 ^{ab}	244.007	0.000

注: ^a 表示与对照组比较, $t=16.008, 20.651, 16.425, 27.205; 10.989, 20.686, 25.734, 25.456$, 均 $P<0.01$; ^b 表示与良好妊娠结局组比较, $t=9.901, 16.197, 13.331, 8.145$, 均 $P<0.01$ 。

2.2 血清 PCSK9, CTRP6 水平与孕酮、 β -HCG 水平相关性分析 见表 2。Pearson 相关分析结果显示, 血清 PCSK9 与孕酮、 β -HCG 水平呈负相关 ($r=-0.545, -0.514$, 均 $P<0.05$); 血清 CTRP6 与孕酮、 β -HCG 水平呈正相关 ($r=0.567, 0.496$, 均 $P<0.05$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的影响因素 以先兆流产保胎治疗孕妇是否发生不良妊娠结局 (是=1, 否=0) 为因变量, 以血清 PCSK9, CTRP6, 孕酮、 β -HCG (具体值) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, PCSK9 水平升高为先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局

1.3.2 一般资料收集: 收集所有孕妇的年龄、体脂指数、孕周、孕次、产次等临床资料。

1.3.3 治疗方法: 对研究对象进行常规保胎治疗, 包括注射黄体酮, 口服叶酸、维生素 E 等, 嘱咐孕妇放松心情、减少活动、卧床休息、定期孕检。治疗周期为 4 周。

1.3.4 妊娠结局评定: 不良妊娠结局包括胎盘前置、胎盘早剥、分娩后需要人工取出胎盘、剖宫产、早产胎膜早破、早产、低出生体重儿、胎儿生长受限以及胎儿或新生儿死亡等。良好妊娠结局指孕妇妊娠满 28 周、胎儿体重达 1kg, 顺利生产。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验, 计数资料以例 (n) 表示; 采用 Pearson 法分析影响因素间相关性; 采用多因素 Logistic 回归分析先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的影响因素; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价血清 PCSK9, CTRP6 水平在预测先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局中的价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料比较 见表 1。对照组、良好妊娠结局组、不良妊娠结局组孕酮、 β -HCG, CTRP6 水平均依次降低, PCSK9 表达水平依次升高, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

的独立危险因素, CTRP6, 孕酮、 β -HCG 水平升高为先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的独立保护因素 ($P<0.05$)。

表 2 多因素 Logistic 回归分析先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的影响因素

因 素	β	SE	Wald	OR	95%CI	P 值
PCSK9	0.856	0.305	7.871	2.353	1.294 ~ 4.278	0.005
CTRP6	-0.726	0.245	8.773	0.484	0.299 ~ 0.782	0.003
孕酮	-1.532	0.483	10.067	0.216	0.084 ~ 0.557	0.002
β -HCG	-1.720	0.493	12.177	0.179	0.068 ~ 0.470	0.000

2.4 血清 PCSK9, CTRP6 在预测先兆流产保胎治

孕妇女妊娠结局中的价值 见图1。以血清 PCSK9 和 CTRP6 水平为检验变量,以先兆流产保胎治疗孕妇是否发生不良妊娠结局为状态变量(是=1,否=0)绘制 ROC 曲线。结果显示:血清 PCSK9 水平预测先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.843 (95 %CI: 0.743 ~ 0.944),截断值为 98.17 ng/ml,特异度和敏感度分别为 85.48 %, 66.67 %;血清 CTRP6 水平预测先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的 AUC 为 0.849 (95 % CI: 0.766 ~ 0.933),截断值为 297.62 ng/ml,特异度和敏感度分别为 82.26 %, 83.33 %。血清 PCSK9, CTRP6 联合预测先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的 AUC 为 0.941 (95 % CI: 0.892 ~ 0.990),均优于各自单独预测($Z=1.725, 1.882$, 均 $P<0.05$),特异度和敏感度分别为 85.48 %, 94.44 %。

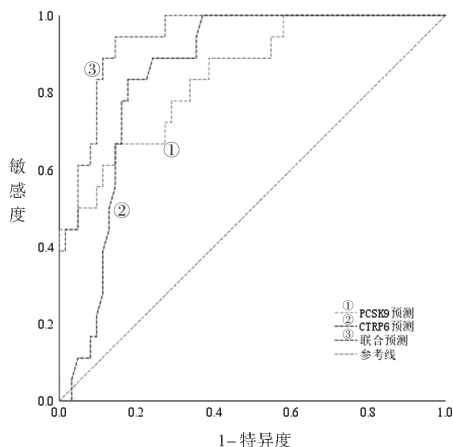


图1 血清 PCSK9, CTRP6 预测先兆流产保胎治疗孕妇是否发生不良妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

先兆流产的影响因素较为复杂多样,遗传、胚胎质量及母体健康状况等均为影响先兆流产的常见因素^[14]。在怀孕前优化孕产妇健康,纠正子宫结构异常,并尽量减少怀孕早期接触致畸物或感染,可以降低自然流产的风险^[15]。但绝大多数自然流产仍旧无法预防或改变,这可能是由于染色体异常引起^[16]。研究显示,孕酮由胎盘滋养细胞分泌,具有保护胚胎正常发育的功能,且 β -HCG 水平也与先兆流产密切相关^[17-18]。本研究发现,不良妊娠结局的先兆流产保胎治疗孕妇血清孕酮、 β -HCG 水平显著下调,是先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的独立保护因素,与 COOMARASAMY 等^[17-18]研究结果相似。

前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 可招募炎症细胞并诱导局部炎症,在心血管疾病、癌症等多种疾病的发病机制中起着至关重要的作用^[19]。

研究显示,循环 PCSK9 总水平与性别相关,女性 PCSK9 水平高于男性,雌激素等激素参与调控 PCSK9 的表达和分泌^[20-21]。在孕妇中,PCSK9 水平与分娩时发生的妊娠结局有关,PCSK9 水平较高的女性需要紧急剖宫产的风险显著增加,可能与 PCSK9 驱动的多效性促炎作用有关^[8]。本研究发现,PCSK9 在不良妊娠结局先兆流产保胎治疗孕妇中表达水平升高,提示 PCSK9 高表达可能与先兆流产保胎治疗孕妇不良妊娠结局有关,相关性分析结果表明,不良妊娠结局孕妇 PCSK9 水平与孕酮、 β -HCG 水平呈负相关,进一步说明 PCSK9 水平与孕酮、 β -HCG 水平密切相关,其水平升高可能预示妊娠不良结局,此外,多因素分析结果表明,PCSK9 水平升高为先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的独立危险因素,与 MACCHI 等^[8]研究结果相似,提示,可密切关注先兆流产保胎治疗孕妇的血清 PCSK9 水平,以及时发现不良妊娠结局出现的可能,PCSK9 可能通过促炎作用影响先兆流产孕妇的妊娠结局。进一步 ROC 分析显示,PCSK9 预测先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的 AUC 为 0.843,表明 PCSK9 表达水平在临床预测先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局中具有一定价值。

补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 6 (CTRP6) 是脂联素基因家族成员,参与调节炎症和代谢反应^[22]。研究显示,CTRP6 通过过氧化物酶增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 信号传导调控高糖诱导妊娠滋养层细胞的活力、迁移和侵袭^[23]。CTRP6 在脂肪组织慢性炎症及胰岛素抵抗中的作用对诊断和治疗妊娠期肥胖相关并发症有重要意义^[24]。在多囊卵巢综合征患者中 CTRP6 表达水平降低,且高水平 CTRP6 为多囊卵巢综合征患者妊娠成功的独立保护因素^[11]。本研究发现,CTRP6 表达水平在不良妊娠结局的先兆流产保胎治疗孕妇血清中明显下降,与陈小莉等^[11]研究结果相似,提示 CTRP6 水平的降低可能与先兆流产保胎治疗孕妇发展为不良妊娠结局的过程有关,且相关性分析表明 CTRP6 与孕酮、 β -HCG 水平呈正相关,CTRP6 水平升高为先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的独立保护因素,进一步表明 CTRP6 水平升高可能提高先兆流产孕妇保胎成功率。此外,ROC 分析显示,CTRP6 预测先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的 AUC 为 0.849,表明 CTRP6 表达水平在临床预测先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局中具有一定价值。血清 PCSK9, CTRP6 联合预测先兆流产保胎治疗孕妇发生不良妊娠结局的 AUC 为 0.941,表明 PCSK9, CTRP6 联合预测先兆流产保胎治疗孕妇妊娠结局的

价值较高。

综上所述,先兆流产保胎治疗孕妇血清 PCSK9 水平显著上调,CTRP6 水平显著下调,两者在先兆流产保胎治疗孕妇的妊娠结局中具有重要预测价值。但本研究纳入样本量较少,因此可能出现结果偏差,且本研究为单中心研究,亦未进行 PCSK9,CTRP6 水平变化的动态监测,后续应扩大样本量,并开展多中心动态研究,以进行深入探讨。

参考文献:

- [1] KHAN R I, TAIMOOR A, NAZIR A, et al. Association of subchorionic hematoma with preterm labour in patients with threatened abortion[J]. Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 2021, 33(3): 451-455.
- [2] GREENE M F. Progesterone for threatened abortion[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 380(19): 1867-1868.
- [3] PENG Yao, ZHANG Jiayuan, LAN Tian, et al. Meta analysis of the effect of phloroglucinol combined with progesterone in the treatment of threatened miscarriage before 20 weeks of gestation: a protocol for a systematic review[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(47): e31885.
- [4] 苏震,田昕,洪宇,等. MTHFR, MTRR 基因多态性与不良妊娠结局相关性研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(6): 642-643.
SU Zhen, TIAN Xin, HONG Yu, et al. A study on the correlation between MTHFR, MTRR gene polymorphisms and adverse pregnancy outcomes[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology, 2020, 21(6): 642-643.
- [5] SUNDARARAMAN S S, DÖRING Y, VAN DER VORST E P C. PCSK9: A multi-faceted protein that is involved in cardiovascular biology [J]. Biomedicines, 2021, 9(7): 793.
- [6] PRESSLY J, FORNONI A. The many lives of PCSK9: therapeutic implications[J]. Kidney360, 2022, 3(8): 1296-1298.
- [7] MALIGŁÓWKA M, KOSOWSKI M, HACHUŁA M, et al. Insight into the evolving role of PCSK9[J]. Metabolites, 2022, 12(3): 256.
- [8] MACCHI C, IODICE S, PERSICO N, et al. Maternal exposure to air pollutants, PCSK9 levels, fetal growth and gestational age - an Italian cohort [J]. Environment International, 2021, 149: 106163.
- [9] SADEGHI A, FADAEI R, MORADI N, et al. Circulating levels of C1q/TNF- α -related protein 6 (CTRP6) in polycystic ovary syndrome[J]. IUBMB Life, 2020, 72(7): 1449-1459.
- [10] ZHAO Qian, ZHANG Chenglin, XIANG Ruolan, et al. CTRP15 derived from cardiac myocytes attenuates TGF β 1-induced fibrotic response in cardiac fibroblasts[J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2020, 34(5): 591-604.
- [11] 陈小莉,郭一彪,谢辉奕,等. 血清 SHBG, CTRP6 表达与多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 妊娠成功率的相关性 [J]. 海南医学, 2020, 31(23): 3074-3077.
CHEN Xiaoli, GUO Yibiao, XIE Huiyi, et al. Correlation of serum SHBG, CTRP6 expressions and IVF-ET pregnancy success rate in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Hainan Medical Journal, 2020, 31(23): 3074-3077.
- [12] KUROKAWA M, TAKESHITA A, HASHIMOTO S, et al. Prevention of intrauterine fetal growth restriction by administrating C1q/TNF-related protein 6, a specific inhibitor of the alternative complement pathway[J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2022, 39(9): 2191-2199.
- [13] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 70-73.
XIE Xing, KONG Beihua, DUAN Tao. Obstetrics and Gynecology [M]. 9th edition. Beijing: People's Publishing House, 2018: 70-73.
- [14] 朱峻峰,周文婷,孙丹. 孕激素动态监测在孕早期胚胎发育诊断中的应用价值分析 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 2310-2312.
ZHU Junfeng, ZHOU Wenting, SUN Dan. Analysis of the application value of progesterone dynamic monitoring in early pregnancy embryo development diagnosis[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(10): 2310-2312.
- [15] DEVAL A J, COOMARASAMY A. Sporadic pregnancy loss and recurrent miscarriage [J]. Best Practice Research Clinical Obstetrics Gynaecology, 2020, 69: 30-39.
- [16] YANG Jing, CHEN Min, YE Xiaoqing, et al. A cross-sectional survey of pregnant women's knowledge of chromosomal aneuploidy and microdeletion and microduplication syndromes [J]. European Journal Obstetrics Gynecology Reproductive Biology, 2021, 256: 82-90.
- [17] COOMARASAMY A, DEVAL A J, CHEED V, et al. A randomized trial of progesterone in women with bleeding in early pregnancy[J]. New England Journal of Medicine, 2019, 380(19): 1815-1824.
- [18] 程蓓蕾,王福祥,杨丹蓉. 血清 hs-CRP, β -HCG 和孕酮的联合检测在预测先兆流产中的临床应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 51-54.
CHENG Beilei, WANG Fuxiang, YANG Danrong. Clinical application of combined detection of hs-CRP, β -HCG, and progesterone in predicting threatened abortion[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1): 51-54.
- [19] XIA Xiaodan, PENG Zhongsheng, GU Hongmei, et al. Regulation of PCSK9 expression and function: mechanisms and therapeutic implications[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021, 8: 764038.
- [20] ZHANG Zhong, WEI Tengfei, ZHAO Bei, et al. Sex differences associated with circulating PCSK9 in patients presenting with acute myocardial infarction[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 3113.
- [21] FERRI N, RUSCICA M, COGGI D, et al. Sex-specific predictors of PCSK9 levels in a European population:

- the IMPROVE study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 309: 39-46.
- [22] LAHAV R, HAIM Y, BHANDARKAR N S, et al. CTRP6 rapidly responds to acute nutritional changes, regulating adipose tissue expansion and inflammation in mice [J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2021, 321(5): E702-E713.
- [23] ZHANG Jin, BAI Wenpei. C1q/tumor necrosis factor related protein 6 (CTRP6) regulates the phenotypes of high glucose-induced gestational trophoblast cells via peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) signaling [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 206-216.
- [24] 杨昭, 蒋佳男, 黄佳琪, 等. 高脂饮食和运动影响妊娠中期大鼠皮下和腹膜脂肪组织中 asprosin 和 CTRP6 的表达 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(10): 1406-1414.
- YANG Zhao, JIANG Jianan, HUANG Jiaqi, et al. Effect of high-fat diet and exercise on asprosin and CTRP6 expression in subcutaneous and retroperitoneal adipose tissues in rats during mid-gestation [J]. *Journal of Southern Medical University*, 2020, 40(10): 1406-1414.
- 收稿日期: 2023-03-31
修回日期: 2023-10-07
-
- (上接第82页)
- [12] HANLON M M, RAKOVICH T, CUNNINGHAM C C, et al. STAT3 mediates the differential effects of oncostatin M and TNF α on RA synovial fibroblast and endothelial cell function [J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10:2056.
- [13] 胡鹏刚, 张昌明. 枸杞皂苷通过调控 Suv39H1/JAK2/STAT3 通路对鼻咽癌细胞增殖、侵袭和凋亡的影响 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(6): 27-33, 40.
- HU Penggang, ZHANG Changming. Lycium barbarum baily saponins affect proliferation, invasion and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by regulating the Suv39H1/JAK2/STAT3 pathway [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2021, 36(6):27-33, 40.
- [14] 许全林, 代方科. 血清 Cyclin D, p-STAT3 在胆囊癌患者中的表达水平及手术前、后变化情况 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(25): 50-52, 55.
- XU Quanlin, DAI Fangke. Expression levels of serum Cyclin D and p-STAT3 in patients with gallbladder cancer and the changes before and after operation [J]. *Clinical Research and Practice*, 2019, 5(25): 50-52, 55.
- [15] MENG Jia, YANG Xin, HUANG Xuetao, et al. Long non-coding RNA GAS5 knockdown attenuates H₂O₂-induced human trabecular meshwork cell apoptosis and promotes extracellular matrix deposition by suppressing miR-29b-3p and upregulating STAT3 [J]. *Journal of Molecular Neuroscience*, 2022, 72(3):516-526.
- [16] 陈曦, 刘遵峰. 黄酮类天然化合物对年龄相关性黄斑变性的防治作用研究进展 [J]. *中国药房*, 2021, 32(9): 1131-1137.
- CHEN Xi, LIU Zunfeng. Research progress on the prevention and treatment of age-related macular degeneration by natural flavonoids [J]. *China Pharmacy*, 2021, 32(9):1131-1137.
- [17] 霍斌亮, 田有伏, 祝旭龙, 等. 女性血清 sIL-6R, JAK2, STAT3 水平与乳腺癌发生的关联性 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(6): 576-581.
- HUO Binliang, TIAN Youfu, ZHU Xulong, et al. Correlation between serum sIL-6R, JAK2, STAT3 levels and breast cancer in women [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2022, 21(6):576-581.
- [18] LI Jing, ZHANG Jinsong, ZHAO Jiangyue, et al. Role of Smad4 from ocular surface ectoderm in retinal vasculature development [J]. *International Journal of Ophthalmology*, 2020, 13(2):231-238.
- [19] CRIST A M, ZHOU Xingyan, GARAI J, et al. Angiopoietin-2 inhibition rescues arteriovenous malformation in a Smad4 hereditary hemorrhagic telangiectasia mouse model [J]. *Circulation*, 2019, 139(17):2049-2063.
- [20] PAO S I, LIN L T, CHEN Y H, et al. Repression of Smad4 by microRNA-1285 moderates TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy [J]. *PLoS One*, 2021, 16(8):e0254873.
- [21] 金向宇, 李晖. 老年肝癌患者血清 TGF- β 1, Smad4 水平及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39 (11): 2655-2657.
- JIN Xiangyu, LI Hui. Serum levels of TGF- β 1 and Smad4 in elderly patients with liver cancer and their clinical significance [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2019, 39(11):2655-2657.
- [22] 史玲玲, 董林. 血清 Smad4, TK1, Wnt3a 联合检测对原发性肝癌诊断及预后评估的临床价值分析 [J]. *医学检验与临床*, 2022, 33(1):50-52.
- SHI Lingling, DONG Lin. Clinical value of serum Smad4, TK1 and Wnt3a combined detection in the diagnosis and prognosis of primary liver cancer [J]. *Medical Laboratory Science and Clinics*, 2022, 33(1):50-52.
- [23] 王晓庚, 刘林, 左健, 等. 血清中 IL-8, Smad4 水平与口腔癌患者预后转归的关系 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(12): 1941-1943.
- WANG Xiaogeng, LIU Lin, ZUO Jian, et al. Relationship between serum IL-8 and Smad4 levels and prognosis in patients with oral cancer [J]. *Practical Journal of Cancer*, 2019, 34(12):1941-1943
- 收稿日期: 2023-05-30
修回日期: 2023-08-18