

• 论 著 •

栀子苷调节 HMGB1-RAGE 信号通路对子痫前期大鼠 血管内皮细胞损伤的影响*

杨厚君,程 佳,张水勤

宜宾市第二人民医院产科,四川宜宾 644000

摘 要:**目的** 探究栀子苷调节高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)-晚期糖基化终末产物受体(RAGE)信号通路对子痫前期大鼠胎盘损伤的保护作用。**方法** 将妊娠大鼠分为对照组、模型组、栀子苷低剂量[25 mg/(kg·d)]组、栀子苷高剂量[100 mg/(kg·d)]组、丙酮酸乙酯[EP,HMGB1 抑制剂,40 mg/(kg·d)]组,皮下注射一氧化氮合酶抑制剂 L-NAME 建立子痫前期大鼠模型。在第 14、17、19 天测定各组大鼠收缩压和 24 h 尿蛋白水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清白介素(IL)-1 β 、IL-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平变化,采用试剂盒测定胎盘组织超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)水平,采用 HE 染色观察胎盘组织形态变化,采用 Western blot 检测胎盘组织 HMGB1、RAGE、核转录因子- κ B(NF- κ B)、p-NF- κ B、淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、Bcl-2 相关 x 蛋白(Bax)蛋白水平。**结果** 与对照组相比,模型组大鼠在第 14、17、19 天收缩压和 24 h 尿蛋白水平,血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平、胎盘组织 MDA 水平、HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bax 蛋白水平显著升高,胎盘组织中 SOD、GSH、Bcl-2 蛋白水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,栀子苷低、高剂量组大鼠在第 17、19 天收缩压和 24 h 尿蛋白水平、血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平、胎盘组织中 MDA 水平、HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bax 蛋白水平显著降低,胎盘组织 SOD、GSH 水平、Bcl-2 蛋白水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 栀子苷可缓解子痫前期大鼠胎盘组织损伤,可能是通过抑制 HMGB1-RAGE 信号通路实现的。

关键词: 栀子苷; 高迁移率族蛋白 B1-晚期糖基化终末产物受体信号通路; 子痫前期; 氧化应激; 炎症反应

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.013

中图法分类号:R714.244

文章编号:1673-4130(2024)08-0959-06

文献标志码:A

Impact of geniposide on vascular endothelial cell injury in preeclampsia rats

by regulating HMGB1-RAGE signaling pathway*

YANG Houjun, CHENG Jia, ZHANG Shuiqin

Department of Obstetrics, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin,
Sichuan 644000, China

Abstract: Objective To explore the protective effect of geniposide on placental injury in preeclampsia rats by regulating high mobility group protein B1 (HMGB1)-receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathway. **Methods** Pregnant rats were divided into control group, model group, low dose gardenoside group [25 mg/(kg·d)], high dose gardenoside group [100 mg/(kg·d)], ethyl pyruvate [EP, HMGB1 inhibitor, 40 mg/(kg·d)] group and nitric oxide synthase inhibitor L-NAME was injected subcutaneously to establish a rat model of preeclampsia. Systolic blood pressure and 24 h urinary protein levels were measured on the 14th, 17th and 19th days. Serum levels of interleukin (IL)-1 β , IL-6 and tumor necrosis factor α (TNF- α) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) in placental tissue were determined by the kit. HE staining was applied to observe the morphological changes of placenta. Western blot was applied to detect the levels of HMGB1, RAGE, Nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), p-NF- κ B, B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and Bcl-2-associated x protein (Bax) proteins in placental tissue. **Results** Compared with the control group, the systolic blood pressure, 24h urinary protein levels at the 14th, 17th and 19th days, serum IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels, MDA levels in placental tissue, HMGB1, RAGE, p-NF- κ B/NF- κ B, and Bax protein levels in the model group were increased, the SOD, GSH, and Bcl-2 protein levels in placenta tissue were decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model group, the systolic blood pres-

* 基金项目:宜宾市卫生健康委科研课题(2020YW028)。

作者简介:杨厚君,女,主管护师,主要从事产科方面的研究。

sure and 24 h urinary protein levels at the 17th and 19th days, the serum IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels, MDA levels in placenta tissue, HMGB1, RAGE, p-NF- κ B/NF- κ B, and Bax protein levels in low and high doses of geniposide groups were decreased, the SOD, GSH, and Bcl-2 protein levels in placenta tissue were increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Geniposide could alleviate placental tissue injury in preeclampsia rats, which may be achieved by inhibiting HMGB1-RAGE signaling pathway.

Key words: geniposide; high mobility group protein B1-receptor for advanced glycation end products signaling pathway; preeclampsia; oxidative stress; inflammatory response

子痫前期是一种发源于女性妊娠期间的孕期疾病,该症状一般出现在妊娠 20 周之后^[1],一般表现为高血压、尿蛋白,还会出现全身或局部肿胀,病情严重时还会引起孕妇和胎儿一些并发症,产后还有可能会引发卒中^[2]。有研究表明,炎症和氧化应激是子痫前期从基本的病理改变发展到器官损害的重要环节,子痫前期胎盘局部氧化应激水平显著升高,且胎盘氧化应激可导致促炎细胞因子产生增加,进而导致胎盘功能障碍^[3-4]。目前针对子痫前期尚无有效的预防措施和治疗方法,因此研发新的药物具有重要意义。梔子苷是从茜草科植物梔子果实中提取的一类环烯醚萜苷类化合物,具有抗炎、抗氧化、降血糖、抗动脉粥样硬化等作用^[5]。据报道,梔子苷具有降低氧化应激和降血压的作用,可抑制子痫前期大鼠胎盘组织氧化应激和炎症损伤^[6]。但其作用机制尚不完全明确。高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种普遍存在的核蛋白,在缺氧细胞应激或坏死的情况下, HMGB1 被释放到细胞外环境中,由于各种细胞膜受体的参与,细胞外 HMGB1 具有促炎作用,特别是晚期糖基化终末产物受体 (RAGE), HMGB1 分泌到细胞外与其受体 RAGE 结合,进一步活化核转录因子 κ B (NF- κ B), 激活该信号通路,促进炎症因子的分泌释放。有研究表明, HMGB1 和 RAGE 在子痫前期患者血清和胎盘中呈高表达,且与疾病严重程度呈正相关^[7]。梔子苷可以显著降低 HMGB1 水平^[8]。因此,本研究就梔子苷调节 HMGB1-RAGE 信号通路对子痫前期大鼠血管内皮细胞损伤的影响进行探讨,以期临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取 200~220 g 发情期 SD 雌性大鼠 50 只,雄性大鼠 25 只,均购自四川省实验动物专委会养殖场[合格证号:SCXK(川)2021-037],适应性饲养 7 d,自由取食和饮水,环境温度为 $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$,相对湿度为 $60\% \pm 5\%$,光照为 12 h 光-暗循环。

1.2 实验试剂 梔子苷购自优利科生命科技有限公司; HMGB1 抑制剂丙酮酸乙酯 (EP) 购自上海古朵生物科技有限公司; 一氧化氮合酶抑制剂 L-NAME 购自南京赛泓瑞生物科技有限公司; 白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司; 超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA) 试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司; BCA 试剂盒购自上海晶风生物科技有限公司; HMGB1、RAGE、NF- κ B、p-

NF- κ B、淋巴瘤-2 (Bcl-2)、Bcl-2 相关 x 蛋白 (Bax) 一抗及二抗均购自英国 Abcam 公司。XR900 大鼠尾动脉无创血压仪 (上海玉研科学仪器有限公司)。

1.3 分组与造模 将发情期 SD 大鼠分别于傍晚 6 时按照雌雄比例 2 : 1 合笼配对,于次日早晨采集阴道分泌物涂片镜检,镜下见精子即认定已受孕,记为第 1 天。将受孕后大鼠随机分为对照组 ($n = 10$) 和造模组 ($n = 40$),造模组大鼠从妊娠第 7 天开始皮下注射 L-NAME 100 mg/(kg · d) 构建子痫前期大鼠模型,对照组注射等体积生理盐水,1 次/天,至妊娠第 13 天。造模组大鼠第 14 天收缩压上升均大于 30 mmHg,且收缩压大于 115 mmHg,提示造模成功^[9]。

将造模成功的大鼠随机分为模型组、梔子苷低剂量组、梔子苷高剂量组、EP 组,每组 10 只。于大鼠妊娠第 14 天开始给药,梔子苷低、高剂量组分别给予梔子苷 25 mg/(kg · d)、100 mg/(kg · d) 灌胃^[10]并腹腔注射等体积格林溶液,EP 组腹腔注射 EP 格林溶液 [40 mg/(kg · d)]^[11]并灌胃等体积生理盐水,对照组和模型组灌胃等体积生理盐水并腹腔注射等体积格林溶液,每天 1 次,至妊娠第 19 天。

1.4 血压测定 所有大鼠于妊娠第 14、17、19 天采用大鼠尾动脉无创血压仪测量尾动脉收缩压。测量前先将孕鼠置于预热箱内 (预热至 36°C),待其安静后测量。每只大鼠测量 3 次,取平均值。

1.5 24 h 尿蛋白检测 用标准代谢笼收集大鼠第 14、17、19 天的 24 h 尿液,按照蛋白试剂盒 (考马斯亮蓝染色) 检测说明书检测尿液中的 24 h 蛋白水平。

1.6 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平测定 采集大鼠主动脉血液,3 500 r/min 离心 10 min 收集上清,严格按照试剂盒说明操作步骤检测 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平。

1.7 SOD、GSH、MDA 水平检测 处死大鼠后收集胎盘组织样本,取部分胎盘组织冰浴研磨匀浆,然后按照试剂盒说明操作步骤检测 SOD、CAT、MDA 水平。

1.8 HE 染色观察胎盘组织形态变化 取 1.7 中新鲜胎盘组织固定后石蜡包埋切片,HE 染色,观察胎盘组织形态变化情况。

1.9 Western blot 检测胎盘组织 HMGB1、RAGE、NF- κ B、p-NF- κ B、Bcl-2、Bax 蛋白水平 取 1.7 中胎盘组织匀浆,提取总蛋白质,BCA 法检测组织中蛋白表达水平,蛋白变性后进行电泳然后转膜,封闭液中封闭后加入 HMGB1、RAGE、NF- κ B、p-NF- κ B、Bcl-

2、Bax(稀释 1 : 1 500)一抗 4 ℃摇床过夜,清洗后再分别添加相应二抗(稀释 1 : 5 000)孵育后,加入 ECL 显色,最后用 Image-Pro Plus 软件进行蛋白定量分析(β -actin 为内参)。

1.10 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠收缩压比较 与对照组相比,模型组大鼠第 14、17、19 天收缩压显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比,栀子苷低、高剂量组大鼠在第 14 天收缩压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),在第 17、19 天大鼠收缩压显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与栀子苷高剂量组相比,EP 组大鼠在第 14、17、19 天收缩压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),栀子苷低剂量组大鼠在第 17、19 天收缩压显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠收缩压比较($\bar{x} \pm s$, mmHg, $n = 10$)			
组别	第 14 天收缩压	第 17 天收缩压	第 19 天收缩压
对照组	106.52 $\pm$ 4.28	107.38 $\pm$ 4.17	109.72 $\pm$ 5.47
模型组	122.32 $\pm$ 4.56 ^a	148.64 $\pm$ 6.48 ^a	147.38 $\pm$ 4.52 ^a
栀子苷低剂量组	120.67 $\pm$ 4.19 ^a	140.57 $\pm$ 5.76 ^{bc}	134.65 $\pm$ 4.83 ^{bc}
栀子苷高剂量组	116.28 $\pm$ 3.87 ^a	121.42 $\pm$ 5.43 ^b	118.86 $\pm$ 3.67 ^b
EP 组	115.16 $\pm$ 4.23 ^a	124.86 $\pm$ 5.66 ^b	116.74 $\pm$ 4.46 ^b

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与栀子苷高剂量组相比,^c $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠 24 h 尿蛋白比较 与对照组相比,模型组在第 14、17、19 天 24 h 尿蛋白水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,栀子苷低、高剂量组在第 14 天 24 h 尿蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);第 17、19 天 24 h 尿蛋白水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与栀子苷高剂量组相比,EP 组大鼠在第 14、17、19 天 24 h 尿蛋白水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),栀子苷低剂量组大鼠在第 17、19 天 24 h 尿蛋白水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平比较 与对照组相比,模型组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,栀子苷低、高剂量组大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与栀子苷高剂量组相比,EP 组血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),栀子苷低剂量组血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 各组大鼠胎盘组织 SOD、GSH、MDA 水平比较 与对照组相比,模型组大鼠胎盘组织中 SOD、GSH 水平显著降低,MDA 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,栀子苷低、高剂

量组大鼠胎盘组织中 SOD、GSH 水平显著升高,MDA 水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与栀子苷高剂量组相比,EP 组大鼠胎盘组织中 SOD、GSH、MDA 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),栀子苷低剂量组胎盘组织中 SOD、GSH 水平显著降低,MDA 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 各组大鼠尿蛋白比较($\bar{x} \pm s$, mg, $n = 10$)			
组别	第 14 天 24 h 尿蛋白	第 17 天 24 h 尿蛋白	第 19 天 24 h 尿蛋白
对照组	6.48 $\pm$ 0.69	6.37 $\pm$ 0.64	6.37 $\pm$ 0.64
模型组	9.01 $\pm$ 0.83 ^a	12.26 $\pm$ 0.53 ^a	12.14 $\pm$ 0.56 ^a
栀子苷低剂量组	8.94 $\pm$ 0.78 ^a	11.54 $\pm$ 0.46 ^{bc}	11.68 $\pm$ 0.54 ^{bc}
栀子苷高剂量组	8.62 $\pm$ 0.72 ^a	8.14 $\pm$ 0.45 ^b	7.93 $\pm$ 0.48 ^b
EP 组	8.57 $\pm$ 0.64 ^a	7.86 $\pm$ 0.51 ^b	7.72 $\pm$ 0.53 ^b

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与栀子苷高剂量组相比,^c $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL, $n = 10$)			
组别	IL-1 β	IL-6	TNF- α
对照组	156.73 $\pm$ 16.53	38.54 $\pm$ 6.26	98.43 $\pm$ 11.47
模型组	274.34 $\pm$ 24.84 ^a	105.27 $\pm$ 14.38 ^a	206.78 $\pm$ 18.62 ^a
栀子苷低剂量组	233.46 $\pm$ 21.73 ^{bc}	77.48 $\pm$ 11.64 ^{bc}	171.64 $\pm$ 14.35 ^{bc}
栀子苷高剂量组	172.46 $\pm$ 17.42 ^b	51.72 $\pm$ 7.56 ^b	122.60 $\pm$ 13.21 ^b
EP 组	177.46 $\pm$ 13.68 ^b	49.36 $\pm$ 6.35 ^b	123.49 $\pm$ 9.73 ^b

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与栀子苷高剂量组相比,^c $P < 0.05$ 。

表 4 各组大鼠胎盘组织中 SOD、GSH、MDA 水平比较($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)			
组别	GSH (nmol/g)	MDA (μ mol/g)	SOD (U/mg)
对照组	9.73 $\pm$ 1.58	1.46 $\pm$ 0.17	96.72 $\pm$ 10.43
模型组	4.36 $\pm$ 0.47 ^a	3.68 $\pm$ 0.41 ^a	52.58 $\pm$ 6.21 ^a
栀子苷低剂量组	5.74 $\pm$ 0.56 ^{bc}	2.89 $\pm$ 0.26 ^{bc}	64.26 $\pm$ 7.42 ^{bc}
栀子苷高剂量组	7.86 $\pm$ 1.12 ^b	2.04 $\pm$ 0.17 ^b	85.56 $\pm$ 5.98 ^b
EP 组	8.03 $\pm$ 1.35 ^b	1.92 $\pm$ 0.18 ^b	83.42 $\pm$ 6.32 ^b

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与模型组相比,^b $P < 0.05$;与栀子苷高剂量组相比,^c $P < 0.05$ 。

2.5 各组大鼠胎盘组织形态变化 对照组胎盘结构形态正常;与对照组相比,模型组大鼠胎盘绒毛显著减少,可见部分绒毛纤维素样坏死;栀子苷低、高剂量组和 EP 组病理形态改变明显轻于模型组。见图 1。

2.6 各组大鼠胎盘组织 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bcl-2、Bax 蛋白水平比较 与对照组相比,模型组大鼠胎盘组织 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bax 蛋白水平显著升高,Bcl-2 蛋白水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组相比,栀子苷低、高剂量组 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bax 蛋白水平显著降低,Bcl-2 蛋白水平显著升高,差

异有统计学意义($P<0.05$);与栀子苷高剂量组相比,EP 组大鼠胎盘组织 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bax、Bcl-2 蛋白水平差异无统计学意义($P>0.05$),栀子苷低剂量组胎盘组织 HMGB1、RAGE、p-

NF- κ B/NF- κ B、Bax 蛋白水平显著升高,Bcl-2 蛋白水平显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5、图 2。

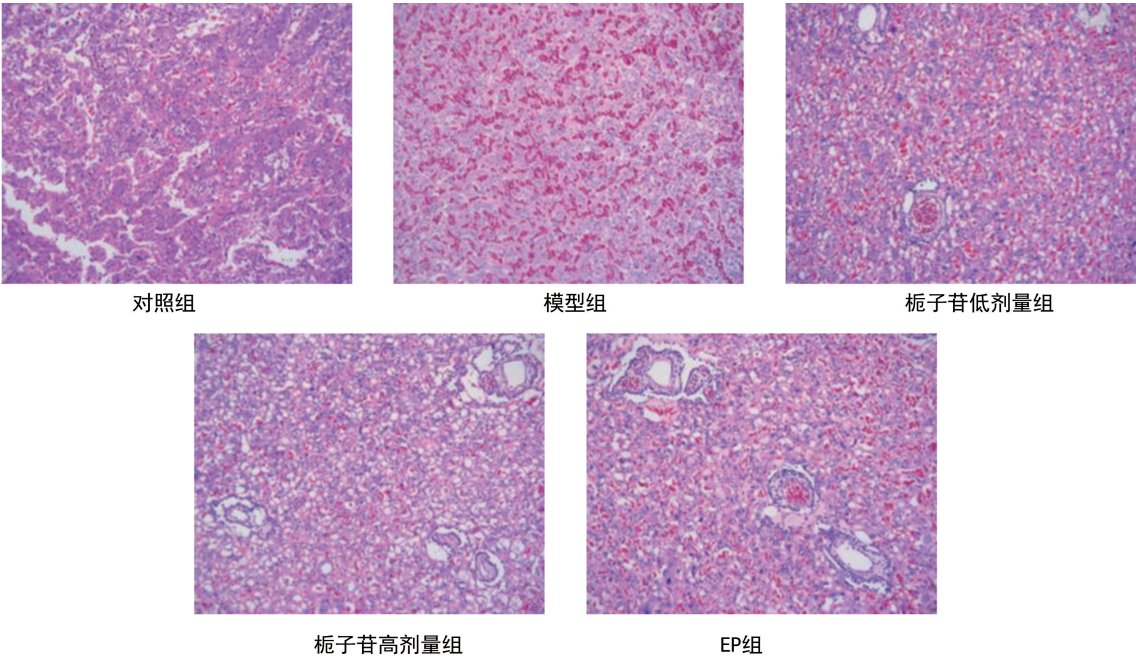
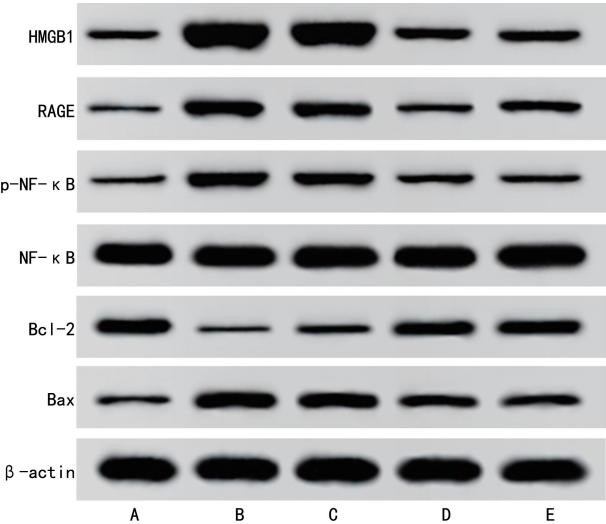


图 1 各组大鼠胎盘组织病理学变化(HE 染色,×400)

表 5 各组大鼠胎盘组织 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bcl-2、Bax 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	HMGB1	RAGE	p-NF- κ B/NF- κ B	Bcl-2	Bax
对照组	0.43±0.03	0.28±0.02	0.31±0.02	0.78±0.07	0.31±0.02
模型组	1.46±0.18 ^a	0.84±0.06 ^a	0.76±0.04 ^a	0.26±0.02 ^a	0.86±0.07 ^a
栀子苷低剂量组	1.17±0.11 ^{bc}	0.68±0.05 ^{bc}	0.63±0.03 ^{bc}	0.38±0.03 ^{bc}	0.72±0.04 ^{bc}
栀子苷高剂量组	0.62±0.06 ^b	0.41±0.04 ^b	0.42±0.05 ^b	0.67±0.04 ^b	0.45±0.03 ^b
EP 组	0.58±0.06 ^b	0.45±0.03 ^b	0.38±0.04 ^b	0.65±0.03 ^b	0.43±0.04 ^b

注:与对照组相比,^a $P<0.05$;与模型组相比,^b $P<0.05$;与栀子苷高剂量组相比,^c $P<0.05$ 。



注:A 为对照组;B 为模型组;C 为栀子苷低剂量组;D 为栀子苷高剂量组;E 为 EP 组。

图 2 各组大鼠胎盘组织 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bcl-2、Bax 蛋白水平比较

3 讨论

子痫前期是孕妇妊娠期 20 周以后出现的一种特有疾病,临床表现为高血压、尿蛋白^[12]。有研究表明,子痫前期患者还会伴随出现血管功能障碍、氧化应激和炎症反应等^[13],会对孕妇和胎儿造成严重损害,甚至会危及孕妇和胎儿的生命^[14]。目前,子痫前期的发病机制尚不明确,没有有效的治疗手段。因此探究其发病机制和探寻新的药物对治疗子痫前期具有重要意义。

栀子苷是中药栀子发挥药效的主要成分,是一种天然的抗氧化剂和抗炎产品,对多种疾病具有生物学活性^[15]。DUSABIMANA 等^[16]研究发现,栀子苷通过增强自噬并激活 AMPK 来减少氧化应激对糖尿病引起的肾损伤。TU 等^[17]研究发现,栀子苷可通过激活糖尿病视网膜病变中的 Nrf2 信号通路来减轻高血糖诱导的氧化应激和炎症。此外,栀子苷被报道可降

低子痫前期大鼠平均尾动脉压和 24 h 尿蛋白水平,抑制胎盘组织氧化应激和炎症损伤^[6]。本研究结果显示,栀子苷干预后的第 17、19 天子痫前期大鼠收缩压、24 h 尿蛋白水平,血清炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平、胎盘组织 MDA 水平、Bax 蛋白显著降低,SOD 活性、GSH、Bcl-2 蛋白水平升高,表明栀子苷可降低炎症反应,抑制子痫前期大鼠胎盘组织氧化应激损伤;HE 染色结果也表明栀子苷处理可改善子痫前期大鼠胎盘组织病理形态改变,这与既往的研究结果一致^[6],再次证实了栀子苷对子痫前期大鼠胎盘损伤的改善作用。

HMGB1 是一种促炎因子,在内皮细胞损伤、组织损伤和细胞死亡过程中均发挥重要作用^[18]。其分泌到细胞质和细胞外后与糖基化终产物受体 RAGE 结合发挥促炎作用,通过进一步激活 NF- κ B,增加炎症因子的分泌释放,引起细胞氧化应激和炎症损伤^[19]。因此 HMGB1-RAGE 信号通路在氧化应激、炎症反应中发挥重要作用。WANG 等^[20]研究表明,抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路可减轻海马神经炎症从而缓解神经认知障碍。ZOU 等^[21]研究表明,抑制 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路可以改善血栓闭塞性血管炎。据报道,滋养细胞中 HMGB1 水平升高可能是子痫前期胎盘释放的毒性因素之一,可促进子痫前期的发展^[22]。本研究结果显示,子痫前期大鼠胎盘组织中 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B 蛋白水平显著升高,表明 HMGB1-RAGE 通路被激活。栀子苷可降低子痫前期大鼠胎盘组织中 HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B 蛋白水平;EP 是 HMGB1-RAGE 信号通路抑制剂,经 EP 处理后,大鼠第 17、19 天收缩压、24 h 尿蛋白水平、血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平、胎盘组织中 MDA 水平、HMGB1、RAGE、p-NF- κ B/NF- κ B、Bax 蛋白水平均降低,胎盘组织 SOD、GSH 水平、Bcl-2 蛋白水平升高,与栀子苷高剂量处理结果一致;提示栀子苷可能通过抑制 HMGB1-RAGE 信号通路改善子痫前期大鼠胎盘损伤。

综上所述,栀子苷可能通过抑制 HMGB1-RAGE 信号通路来缓解子痫前期大鼠胎盘损伤。下一步课题组将对 HMGB1-RAGE 信号通路进行干预,进一步验证栀子苷的作用机制。此外,中药成分对机体作用靶点较多,栀子苷能否通过其他途径发挥作用还需深入研究。

参考文献

[1] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020,76(14):1690-1702.

[2] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. Circ Res, 2019,124(7):1094-1112.

[3] 刘颖,彭威,漆洪波. 糖代谢来源的 NADPH 含量变化在晚发型子痫前期胎盘氧化应激失衡中的研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2022,53(6):1028-1032.

[4] NEGRE-SALVAYRE A, SWIADER A, SALVAYRE R, et al. Oxidative stress, lipid peroxidation and premature placental senescence in preeclampsia [J]. Arch Biochem Biophys, 2022,730:109416.

[5] ZHENG M, LI K, CHEN T, et al. Geniposide protects depression through BTK/JAK2/STAT1 signaling pathway in lipopolysaccharide-induced depressive mice [J]. Brain Res Bull, 2021,170:65-73.

[6] 徐敏,廉法英,邵欢. 栀子苷调节 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路对子痫前期大鼠氧化应激和炎症损伤的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2023,31(8):1593-1598.

[7] 王蕊,魏莉,卢洪涛,等. HMGB1-RAGE 信号通路和子痫前期发病机制相关性分析 [J]. 河北医学, 2021,27(10):1612-1615.

[8] LIU X, QIAN N, ZHU L, et al. Geniposide ameliorates acute kidney injury via enhancing the phagocytic ability of macrophages towards neutrophil extracellular traps [J]. Eur J Pharmacol, 2023,957:176018.

[9] 禹蕾,张彩霞,白雁飞. 高效抗氧化剂线粒体辅酶 Q 对子痫前期大鼠血压及胎盘线粒体功能障碍的作用研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2021,31(22):67-72.

[10] 庞欣,张建伟,庞欣欣,等. 栀子苷通过调节 NLRP3 减轻 IgA 肾病模型小鼠炎症反应和氧化应激 [J]. 免疫学杂志, 2020,36(10):870-876.

[11] 尚立芝,李耀洋,季书,等. 二陈汤加味通过 HMGB1/RAGE/NF- κ B 信号通路对 COPD 大鼠细支气管炎的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023,29(6):44-54.

[12] 罗金友,李霖,莫雪冰. IL-27 基因多态性与子痫前期发病风险的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2023,44(10):1224-1228.

[13] CHANDRASEKARAN S, SIMON R. Hepatic complications in preeclampsia [J]. Clin Obstet Gynecol, 2020,63(1):165-174.

[14] CHOUDAKIS E, OIKONOMOU N, FOUZAS S, et al. Preeclampsia emerging as a risk factor of cardiovascular disease in women [J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2021,28(2):103-114.

[15] CHEN X Y, JIANG W W, LIU Y L, et al. Anti-inflammatory action of geniposide promotes wound healing in diabetic rats [J]. Pharm Biol, 2022,60(1):294-299.

[16] DUSABIMANA T, PARK E J, JE J, et al. Geniposide improves diabetic nephropathy by enhancing ULK1-mediated autophagy and reducing oxidative stress through AMPK activation [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(4):1651-1662.

[17] TU Y, LI L, ZHU L, et al. Geniposide attenuates hyperglycemia-induced oxidative stress and (下转第 968 页)

• 论 著 •

妊娠期高血压疾病孕早期风险因素的主成分、聚类及预测价值分析*

韦 唯¹, 汤 晶¹, 杜薇娜^{2△}

1. 黄石市第二医院检验科, 湖北黄石 435000; 2. 华中科技大学同济医学院
武汉市中心医院妇科, 湖北武汉 430014

摘要:**目的** 评估孕早期孕妇临床特征、血流动力学和循环血管生成蛋白指标对妊娠期高血压疾病(HDCP)的预测价值。**方法** 选取 2022 年 1—6 月于华中科技大学同济医学院武汉市中心医院行产前检查、孕 12~13 周、血压正常的单胎孕妇共 252 例为研究对象,剔除失访病例,根据在妊娠期间新发高血压的风险将其分为观察组(136 例,新发高血压风险较高)和对照组(103 例,新发高血压风险较低)。收集两组孕早期基础信息[体重指数(BMI)、心率(HR)、平均动脉压(MAP)],血流动力学指标[每搏输出量(SV)、子宫动脉搏动指数(PI)、心输出量(CO)、总外周阻力(TPR)]和循环血管生成蛋白[胎盘生长因子(PLGF)、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)、可溶性内皮糖蛋白(s-Eng)、髓过氧化物酶(MPO)和内皮素(ET)]等,评估上述指标对 HDCP 的预测价值。**结果** 观察组 BMI、MAP、HR、TPR、PI 和 s-Eng 均高于对照组($P<0.05$),观察组 SV、CO、PLGF 均低于对照组($P<0.05$)。主成分分析表明,3 个主成分占队列变异性的 61%,第一主成分主要受 TPR(22%)、s-Eng(16%)和 CO(12%)的影响,第二主成分主要受 BMI(33%)和 MAP(19%)的影响,而 MPO(18%)则主要影响第三主成分。对队列进行聚类分析识别出 3 个组:低风险组(127 例)、中风险组(81 例)和高风险组(31 例)。预测 HDCP 效果较高的 4 个变量依次是 TPR[曲线下面积(AUC)=0.96]、s-Eng(AUC=0.84)、MAP(AUC=0.92)和 PLGF(AUC=0.89)。**结论** TPR、s-Eng、MAP 和 PLGF 对孕期发生 HDCP 有较高的预测价值,确定 HDCP 发生的风险因素对开发针对性的预防和抗高血压治疗方案具有重要意义。

关键词:妊娠期高血压疾病; 血流动力学; 主成分分析; 聚类分析; 预测分析

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.014 **中图法分类号:**R715.3;R714.24

文章编号:1673-4130(2024)08-0964-05 **文献标志码:**A

Principal component analysis, cluster analysis and predictive value of risk factors
for hypertensive disorder complicating pregnancy in early pregnancy*

WEI Wei¹, TANG Jing¹, DU Weina^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Huangshi Second Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China;
2. Department of Gynecology, the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430014, China

Abstract:**Objective** To evaluate the predictive value of clinical features, hemodynamics and circulating angiogenic protein indicators for hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) in early pregnancy.
Methods A total of 252 single pregnant women with normal blood pressure who underwent prenatal examination at 12—13 weeks of gestation in the Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January to June 2022 were selected as the study subjects. The missing cases were divided into observation group (136 cases with high risk of new hypertension) and control group (103 cases with high risk of new hypertension) according to the risk of new hypertension during pregnancy. Basic information [body mass index (BMI), heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP)], hemodynamic parameters [stroke output (SV), uterine artery pulse index (PI), cardiac output (CO), total peripheral resistance (TPR)] and circulating angiogenic protein [placental growth factor (PLGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)] were collected from the two groups in early pregnancy. **Results** BMI, MAP, HR, TPR, PI and s-Eng in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$), and SV, CO and PLGF in ob-

* 基金项目:武汉市中心医院护理类科研资助项目(H202014)。
作者简介:韦唯,女,主管技师,主要从事临床检验研究。 △ 通信作者, E-mail:690585533@qq.com。
网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1705.r.20240408.1853.004.html\(2024-04-11\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1705.r.20240408.1853.004.html(2024-04-11))

servation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Principal component analysis showed that the three dimensions accounted for 61% of the cohort variability. Dimension 1 was mainly affected by total peripheral resistance (TPR, 22%), soluble endoglin (s-Eng, 16%) and cardiac output (CO, 12%). Dimension 2 was mainly affected by body mass index (BMI, 33%) and mean arterial pressure (MAP, 19%), while myeloperoxidase (MPO, 18%) was mainly affected by dimension 3. TPR [area under the curve (AUC)=0.96], s-Eng (AUC=0.84), MAP (AUC=0.92) and PLGF (AUC=0.89) were the four variables with high predictive effect on hypertensive disease in pregnancy. **Conclusion** This study is of great significance for identifying high-risk factors for HDCP during pregnancy and developing specific prevention and antihypertensive treatment plans. TPR, s-Eng, MAP and PLGF have high predictive value for HDCP during pregnancy, and determining the risk factors for HDCP is of great significance for developing targeted prevention and antihypertensive treatment.

Key words: hypertensive disorder complicating pregnancy; hemodynamics; principal component analysis; cluster analysis; forecast analysis

妊娠期高血压疾病(HDCP)是指妊娠 20 周后特有的以高血压、水肿、蛋白尿等为主的一类产科常见危急重症,可造成全身多器官损伤,HDCP 占全世界孕产妇死亡原因的 14%^[1-2]。根据发病基础的不同和脏器损害的程度,临床上将 HDCP 分为妊娠高血压、子痫前期-子痫、妊娠合并慢性高血压、慢性高血压伴发子痫前期 4 类,其中妊娠高血压、子痫前期为 HD-CP 主要类型。妊娠期间高血压的预防和治疗非常重要,患有高血压的孕妇可能会恶化为危及母体和胎儿生命的高血压危象^[3],有 HDCP 病史的女性将来患心血管疾病的风险也明显增高^[4]。

有研究显示,大多数 HDPC 孕妇在发生高血压前就可能存在母体血流动力学异常,表现为在妊娠早期调节血管功能的循环血管生成蛋白异常^[5-6]。因此,评估临床特征、母体血流动力学等指标对 HDCP 的预测、鉴别、分类和治疗均十分重要^[7]。本研究对母体临床特征、血流动力学和血管生成蛋白循环等 HDCP 发生的风险因素进行主成分、聚类及预测价值分析,以期临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—6 月于华中科技大学同济医学院武汉市中心医院(以下简称本院)行产前检查、孕 12~13 周、血压正常的单胎孕妇共 252 例作为研究对象,根据在妊娠期间新发高血压的风险,分为观察组(142 例,新发高血压风险较高)和对照组(110 例,新发高血压风险较低),研究期间观察组失访 6 例,对照组失访 7 例,最终纳入 239 例孕妇,其中观察组 136 例,对照组 103 例。纳入标准:观察组为孕妇在妊娠期间发生新发高血压的风险较高,孕 12~13 周的单胎妊娠,伴有以下至少两种情况。(1)胎盘生长因子等胎盘生化异常;(2)胎盘形状或质地异常,多普勒超声回声不均匀或伴有强回声;(3)子宫动脉多普勒超声异常,出现子宫动脉舒张早期切迹等病理波形;(4)临床危险因素评分异常。

对照组为孕 12~13 周单胎妊娠孕妇,无临床危险因素或胎儿异常。排除标准:(1)合并高血压、糖尿病、恶性肿瘤、免疫系统疾病等基础疾病的孕妇;(2)子痫、慢性高血压伴子痫前期、慢性高血压的孕妇。本研究方案获得本院医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意文件。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 为每例研究对象建立个人档案以记录基本信息,测量身高和体重并计算体重指数(BMI)。分娩信息均通过电子病历收集,包括分娩时的孕周、分娩方式、新生儿出生体重、胎盘病理报告和孕期子痫前期及妊娠高血压的发生率。

1.2.2 血流动力学评估 孕 12~13 周测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率(HR)。计算平均动脉压(MAP), $MAP = (SBP + 2 \times DBP) / 3$ 。采用多普勒超声无创心功能监测仪测量母体每搏输出量(SV)和子宫动脉搏动指数(PI),计算心输出量($CO = SV \times HR$),总外周阻力($TPR = MAP \times 80 / CO$),取连续 3 个心动周期求平均值^[12]。

1.2.3 循环血管生成蛋白特征分析 孕 12~13 周采集孕妇空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血液样本中胎盘生长因子(PLGF)、可溶性内皮糖蛋白(s-Eng)、可溶性 fms 样酪氨酸激酶-1(sFlt-1)、髓过氧化物酶(MPO)和内皮素(ET)水平。

1.2.4 HDCP 的判断 根据《妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)》,HDCP 是指在妊娠 20 周后首次出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg。子痫前期是指妊娠 20 周后,出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,伴有下列任意一项:尿蛋白定量 ≥ 0.3 g/24 h,或尿蛋白/肌酐比值 ≥ 0.3 ,或随机尿蛋白 $\geq +$;无蛋白尿,但伴有以下任何一种器官或系统受累:心、肺、肝、肾等重要器官,或血液系统、消化系统、神经系统的异常改变,胎盘-胎儿受累等。在妊娠

34 周前因子痫前期终止妊娠者定义为早发型子痫前期,大于 34 周分娩者定义为晚发型子痫前期^[8-9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验。主成分分析数据结构采用 Kaiser-Meyer-Olkin(KMO),聚类分析根据临床特征分为低风险组、中风险组、高风险组。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 人口统计学特征和生化指标水平比较 两组孕

妇的年龄、sFlt-1、MPO 及 ET 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与对照组比较,观察组 BMI、MAP、HR、TPR、PI 和 s-Eng 升高,SV、CO、PLGF 水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 发生 HDCP 及妊娠结局比较 观察组最终发展成 HDCP 的孕妇比例高于对照组($P < 0.05$),其中早发型子痫前期、晚发型子痫前期及妊娠高血压的孕妇比例均高于对照组($P < 0.05$)。妊娠结局中,观察组的剖宫产比例高于对照组($P < 0.05$),且新生儿出生体重低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组队列的人口统计学特征和生化指标($\bar{x} \pm s$)				
项目	观察组($n=136$)	对照组($n=103$)	t	P
年龄(岁)	32.12±4.83	31.55±4.41	0.992	0.322
BMI(kg/m ²)	24.32±2.85	23.52±2.60	2.255	0.025
血流动力学指标				
MAP(mmHg)	82.22±7.14	75.52±6.22	7.625	<0.001
HR(bmp)	76.0±9.12	73.33±7.22	2.452	0.015
SV(mL)	87.3±12.17	92.52±11.02	3.306	0.001
CO(L/min)	7.08±1.15	7.51±0.82	2.338	<0.001
TPR(mmHg·min/L)	18.90±2.56	16.82±2.64	6.137	<0.001
PI	0.91±0.13	0.86±0.12	3.043	0.003
循环血管生成蛋白指标				
PlGF(pg/mL)	395.66±102.50	431.54±98.12	2.729	0.007
sFlt-1(pg/mL)	1032.47±368.55	953.88±335.64	1.696	0.091
s-Eng(ng/mL)	7.06±1.25	6.65±1.16	2.590	0.010
MPO(ng/mL)	22.67±6.55	23.55±5.38	1.109	0.269
ET(pg/mL)	0.76±0.21	0.72±0.25	0.343	0.181

表 2 两组孕妇发生 HDCP 及妊娠结局比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]				
项目	观察组 ($n=136$)	对照组 ($n=103$)	t/χ^2	P
HDCP	54(39.7)	5(4.9)	38.291	<0.001
分娩方式			11.027	0.001
顺产	69(50.7)	75(72.8)		
剖宫产	67(49.3)	28(27.2)		
新生儿出生体重(kg)	2.93±0.61	3.11±0.51	2.421	0.016

2.3 主成分分析 本组样本数据适合主成分分析(KMO 值=0.818,Bartlett 球形检验 $P < 0.001$,研究数据可以进行主成分分析)。当前队列的主成分可以减少到 3 个占优势的主成分,这 3 个主成分占被评估特征女性变异性的 61%。第一主成分占总方差的 35%。在评估的 13 个变量(年龄、BMI、MAP、HR、SV、CO、TPR、PI、PLGF、sFlt-1、s-Eng、MPO、ET 中,第一主成分的最大贡献者是 TPR(22%)、s-Eng

(16%)和 CO(12%),第二主成分占总方差的 16%,最大贡献者是 BMI(33%)和 MAP(19%),而第三主成分的主要贡献者是 MPO(18%)。

2.4 聚类分析 根据聚类分析分组,低风险组 127 例(观察组 45 例,对照组 82 例),中风险组 81 例(观察组 66 例,对照组 15 例),高风险组 31 例(观察组 25 例,对照组 6 例)。低风险组、中风险组和高风险组 HDCP 的发病率分别为 5%(6/127)、30%(24/81)和 98%(30/31)。各组间母体血流动力学特征(MAP、HR、SV、CO、TPR 和 PI)和循环血管生成蛋白特征(PlGF、s-Eng 和 sFlt-1)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 TPR、PlGF、MAP 和 s-Eng 是差异最显著的变量($P < 0.001$)。见图 1。

2.5 孕早期筛查对高血压发展的预测价值 建立广义线性模型评估孕早期孕妇临床、血流动力学和血管生成蛋白特征 13 个变量对 HDCP 发展的预测价值,预测 HDCP 发生效果最好的 4 个变量依次是 TPR(AUC=0.96)、s-Eng(AUC=0.84)、MAP(AUC=

0.92)及 PLGF(AUC=0.89)。见表 4。

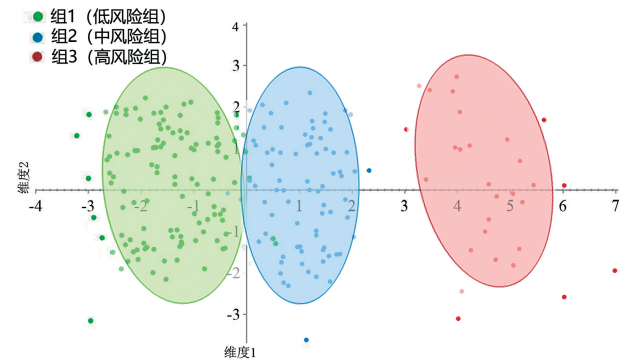


图 1 低、中、高血压风险群的聚类分析

表 4 各变量对 HDCP 的预测价值

变量	AUC	95%CI	特异度	灵敏度
TPR	0.96	0.89~1.00	0.90	1.00
s-Eng	0.94	0.88~1.00	0.85	1.00
MAP	0.92	0.87~1.00	0.82	0.98
PIGF	0.89	0.82~0.96	0.92	0.97
CO	0.84	0.69~0.96	0.77	0.95
PI	0.83	0.72~0.95	0.73	1.00
SV	0.80	0.72~0.95	0.67	1.00
sFlt-1	0.73	0.55~0.93	0.84	0.66
ET	0.68	0.56~0.84	0.93	1.00
BMI	0.60	0.48~0.90	0.45	0.42
HR	0.59	0.37~0.75	0.71	0.84
MPO	0.53	0.38~0.77	0.39	0.92
年龄	0.52	0.36~0.74	0.95	0.31

3 讨 论

HDCP 严重影响母婴健康,是孕产妇和围生儿发病和死亡的主要原因之一。目前,HDCP 病因和发病机制目前尚不明确,可能由孕妇、胎盘和胎儿多种因素共同作用而成。孕早期综合评估产妇的临床、血流动力学和胎盘等指标,对于预测、鉴别、分类和指导 HDCP 治疗十分重要。在本研究中,确定了重要的血流动力学、临床信息和循环蛋白变量,这些变量可以区分 HDCP 的低、中、高风险孕妇。本课题组对孕早期孕妇的表型特征进行了分析,这些孕妇在妊娠期间子痫前期和妊娠高血压的发生率较高。最后,本研究拟定了孕早期评估的最重要的临床心血管和循环蛋白特征,本研究显示了 TPR、PIGF、MAP、s-Eng 预测妊娠高血压发展的潜力。

传统的多元回归分析解释变量时有可能出现多重共线性,而用主成分分析可以消除多重共线性^[10]。聚类分析是把研究对象视作多维空间中的许多点,并合理地分成若干类,能客观地反映这些变量或区域之间的内在组合关系,其优点是直观,结论形式简明^[11]。在本研究中,这一队列中的大部分变异由 3 个主要成

分构成,从而确定了最相关的母体临床、血流动力学和循环血管生成蛋白质参数。第一主成分主要由胎盘介导的高血压临床病例中的异常参数引起,包括 TPR、s-Eng 和 CO 和 PLGF,第二主成分和第三主成分的主要贡献者分别与母体临床特征相关的高血压发生途径一致。这些发现强调了发展通路特异性抗高血压治疗方法的迫切需要。

本研究通过聚类分析发现,低风险组的特点是高容量、低阻力的血流动力学特征,循环中的血管生成蛋白和血压正常,新生儿的出生体重正常,妊娠高血压和子痫前期的发病率低(5%)。与低风险组相比,中风险组的特点是阻力更高,sFlt-1 和血压水平更高,新生儿的出生体重较低,妊娠高血压和子痫前期的发病率为 30%。高风险组表现出低容量、高阻力的血流动力学特征,同时具有较高的抗血管生成蛋白特征和较高的血压水平,新生儿的出生体重较低,孕期高血压发病率为 98%。这一观察结果提示心血管功能异常与胎盘疾病之间相互作用的重要性,胎盘疾病共同促成了妊娠高血压。

妊娠中期的母体特征可用来预测妊娠高血压的后续发展。本研究中,主成分分析确定了 4 个最重要的变量,这些变量将孕妇群组分为独立的亚组。这与最近的一项研究相一致^[12],该研究调查了患有高血压、蛋白尿或子痫前期的临床怀疑的孕产妇生化 and 生物物理心血管标志物,TPR、心脏指数和 sFlt-1/PIGF 被确定为妊娠高血压和子痫前期的独立预测因子。有研究表明,使用孕妇的血流动力学来预测患有子宫动脉多普勒双侧切口的孕妇产前子痫前期的发展^[13-14],与本研究结果一致,TPR(AUC=0.96)被确定为孕产妇和胎儿并发症的最佳独立预测指标。

为妊娠高血压开发有效的早期妊娠筛查程序是一项至关重要的临床举措^[15]。非侵入性血流动力学监测可能是目前可用于筛查和管理妊娠高血压的方法的宝贵补充^[16]。这表明尽管需要进行大型筛查试验以验证当前发现的临床效用,但综合筛查方法可能优于局限在孕产妇临床危险因素和胎盘功能的标准筛查工具。与标准治疗相比,针对患有任何类型高血压的孕妇进行血流动力学指导的降压治疗,可将重度产妇高血压的发生率从 18%降至 3.5%^[17-18]。从可行性的角度来看,目前可以使用商业无创血流动力学监测系统来方便、安全地监测孕妇的产妇血流动力学指标。这样的设备在临床上具有很大的实用性,使临床医生可以评估原本无法获得的血流动力学信息,并以安全的方式在妊娠期间提供与高危孕妇的临床护理直接相关的信息。

综上所述,综合评估妊娠中期的预后指标,包括血流动力学、胎盘和临床特征,可能有助于准确地预测妊娠高血压,从而制订针对性的筛查方案及预防方

案。这种方法可能优于目前仅评估产妇临床危险因素和胎盘功能的标准,未来研究的重点应该是在大规模筛查试验中验证这些发现。

参考文献

[1] HUANG C, WEI K, LEE P M Y, et al. Maternal hypertensive disorder of pregnancy and mortality in offspring from birth to young adulthood: national population based cohort study[J]. *BMJ*, 2022, 379: e072157.

[2] DINES V, KATTAH A. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2020, 27(6): 531-539.

[3] BENSCHOP L, DUVEKOT J J, ROETERS VAN LENEPE J E. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy[J]. *Heart*, 2019, 105(16): 1273-1278.

[4] WEI W, WANG X, ZHOU Y, et al. The genetic risk factors for pregnancy-induced hypertension: evidence from genetic polymorphisms[J]. *FASEB J*, 2022, 36(7): e22413.

[5] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1690-1702.

[6] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112.

[7] SINKEY R G, BATTARBEE A N, BELLO N A, et al. Prevention, diagnosis, and management of hypertensive disorders of pregnancy: a comparison of international guidelines[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(9): 66.

[8] METOKI H, IWAMA N, HAMADA H, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: definition, management, and out-of-office blood pressure measurement[J]. *Hypertens Res*, 2022, 45(8): 1298-1309.

[9] 林建华, 吕鑫. 妊娠期高血压疾病的处理难点和困惑: 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)解读[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(6): 1007-1011.

[10] LI P, ZHANG W, LU C, et al. Robust kernel principal component analysis with optimal mean[J]. *Neural Netw*, 2022, 152: 347-352.

[11] FROMBGEN T, BLASIUS J, ALIZADEH V, et al. Cluster analysis in liquids: a novel tool in TRAVIS [J]. *J Chem Inf Model*, 2022, 62(22): 5634-5644.

[12] BELOVIC D K, PLESINAC S, DOTLIC J, et al. Biochemical markers for prediction of hypertensive disorders of pregnancy[J]. *J Med Biochem*, 2019, 38(1): 71-82.

[13] KNOFLER M, HAIDER S, SALEH L, et al. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(18): 3479-3496.

[14] GYSELAERS W. Hemodynamic pathways of gestational hypertension and preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2Suppl): S988-S1005.

[15] BERHE A K, ILESANMI A O, AIMAKHU C O, et al. Effect of pregnancy induced hypertension on adverse perinatal outcomes in Tigray regional state, Ethiopia: a prospective cohort study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2019, 20(1): 7.

[16] LING H Z, GALLARDO-ARZENA M, COMPANY-CALABUIG A M, et al. Clinical validation of bioreactance for the measurement of cardiac output in pregnancy [J]. *Anaesthesia*, 2020, 75(10): 1307-1313.

[17] LOPES PERDIGAO J, LEWEY J, HIRSHBERG A, et al. Furosemide for accelerated recovery of blood pressure postpartum in women with a hypertensive disorder of pregnancy: a randomized controlled trial [J]. *Hypertension*, 2021, 77(5): 1517-1524.

[18] HAUSPURG A, COUNTOURIS M E, CATOV J M. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: how can the evidence guide postpartum management? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(12): 96.

(收稿日期: 2023-10-12 修回日期: 2024-01-19)

(上接第 963 页)

inflammation by activating the Nrf2 signaling pathway in experimental diabetic retinopathy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 9247947.

[18] 刘彩茹, 杨丽萍, 张丽娜, 等. 血清 kallistatin、Netrin-4 与早发型子痫前期患者外周血 HMGB1-RAGE 信号通路的关系及对妊娠结局的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(7): 775-780.

[19] ARAB H H, SAAD M A, EL-SAHAR A E, et al. Mechanistic perspective of morin protection against ketoprofen-induced gastric mucosal injury: targeting HMGB1/RAGE/NF- κ B, DJ-1/Nrf2/HO-1 and PI3K/mTOR pathways[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 693: 108552.

[20] WANG J, XIN Y, CHU T, et al. Dexmedetomidine atten-

uates perioperative neurocognitive disorders by suppressing hippocampal neuroinflammation and HMGB1/RAGE/NF- κ B signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 113006.

[21] ZOU C, LIU L, HUANG C, et al. Baiying qingmai formulation ameliorates thromboangiitis obliterans by inhibiting HMGB1/RAGE/NF- κ B signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1018438.

[22] LIU F, YANG X, XING J, et al. Glycyrrhizin potentially suppresses the inflammatory response in preeclampsia rat model[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2021, 23: 34-40.

(收稿日期: 2023-08-22 修回日期: 2024-01-15)