

• 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。

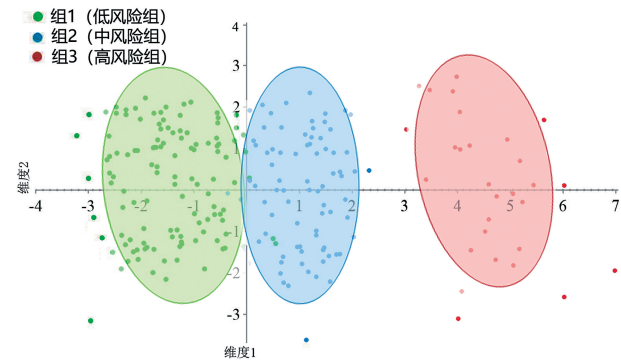


图 1 低、中、高血压风险群的聚类分析

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 LENE P 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-AROZENA 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)