

# 趋化因子 17 与早发型重度子痫前期不良结局的相关性

赵丽娜,戴蕾,董武,何伟红\*

基金项目:新疆维吾尔自治区卫生计生委青年科技人才专项科研项目(项目编号:2016Y16)

作者单位:830011 新疆 乌鲁木齐,乌鲁木齐市第一人民医院产科

作者简介:赵丽娜,毕业于新疆医科大学,本科,副主任医师,主要研究方向为产科急危重症

\* 通信作者,E-mail:649250145@qq.com

**【摘要】目的** 测定早发型重度子痫前期孕产妇血清胸腺活化调节趋化因子 17(thymus and activation-regulated chemokine/CC chemokine ligand 17, CCL 17) 浓度,分析 CCL 17 浓度与孕产妇不良结局的相关性。**方法** 回顾性分析 2015 年 2 月至 2019 年 4 月乌鲁木齐市第一人民医院确诊的早发型重度子痫前期 167 例孕产妇(患病组)临床资料,根据 1:1 的样本量选取方法选择本院完成分娩的健康孕产妇 167 例作为健康对照组,检测并比较两组血清 CCL 17 浓度。再根据早发型重度子痫前期孕产妇是否发生不良结局分为不良结局组与结局良好组,比较两组孕 20~27 周(T1)、28~34 周(T2)血清 CCL 17 浓度,分析 CCL 17 浓度与早发型重度子痫前期孕产妇不良结局的关系。**结果** 健康对照组孕期各时点血清 CCL 17 浓度高于患病组( $P<0.05$ );患病组 167 例孕产妇发生不良结局 52 例(31.14%);不良结局组孕期各时点血清 CCL 17 浓度均低于结局良好组( $P<0.05$ );Logistic 回归分析结果显示,各时点血清 CCL 17 浓度低表达可能是早发型重度子痫前期不良结局的影响因素( $OR>1, P<0.05$ );绘制受试者工作曲线结果显示,T1、T2 各时点血清 CCL 17 浓度预测早发型重度子痫前期孕产妇不良结局的曲线下面积分别为 0.943、0.927,预测价值高,且以 T1 时点预测特异度、敏感度最理想。**结论** 血清 CCL 17 浓度的异常变化可能是预测早发型重度子痫前期孕产妇母婴不良结局的指标,二者之间存在密切联系,在早发型重度子痫前期孕产妇中,一旦发现趋化因子 CCL 17 表达异常,应高度警惕母婴不良结局,及时采取措施,减少不良结局的发生。

**【关键词】** 早发型重度子痫;前期;趋化因子 17;不良结局;相关性

**【中图分类号】**R 714.24<sup>+5</sup> **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2021)02-047-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.02.14

## The correlation between chemokine CCL 17 and adverse outcome of early-onset severe preeclampsia

ZHAO Lina, DAI Lei, DONG Wu, HE Weihong\*

Department of Obstetrics, Urumqi First People's Hospital, Urumqi Xinjiang 830011, P. R. China

\* Corresponding author, E-mail:649250145@qq.com

**【Abstract】Objective** To measure the concentration of serum thymus and activation-regulated chemokine/CC chemokine ligand 17 (CCL 17) in pregnant women with early-onset severe preeclampsia, and to analyze the correlation between CCL 17 concentration and adverse pregnancy outcome. **Methods** The clinical data of 167 pregnant women with early-onset severe preeclampsia (the diseased group) who were confirmed in Urumqi First People's Hospital from February 2015 to April 2019 were retrospectively analyzed. 167 healthy pregnant women who completed the delivery in our hospital were selected as the healthy control group according to the selection method of 1:1 sample size. The concentration of serum CCL 17 in the two groups was detected and compared. According to whether early-

onset severe preeclampsia pregnant women had adverse outcomes, they were divided into adverse outcome groups and good outcome groups. The serum CCL 17 concentration was compared between the two groups at 20 ~ 27 weeks (T1) and 28 ~ 34 weeks (T2), and the relationship between CCL 17 concentration and early maternal severe preeclampsia adverse maternal outcome was analyzed. **Results** The serum CCL 17 concentration in the healthy control group at each time during pregnancy were higher than those in the diseased group ( $P < 0.05$ ). A total of 52 cases (31.14%) of adverse outcome were detected in 167 pregnant women of the diseased group. The serum CCL 17 concentration in the adverse outcome group at each time during pregnancy were lower than those in the good outcome group ( $P < 0.05$ ). The results of Logistic regression analysis showed that the low expression of serum CCL 17 concentration at each time may be the influencing factors for adverse outcome in pregnant women with early-onset severe preeclampsia ( $OR > 1, P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) obtained by drawing the receiver operating characteristic curve showed that the AUC of serum CCL 17 at T1, T2 in predicting adverse outcome of pregnant women with early-onset severe preeclampsia was 0.943 and 0.927, and the predictive value was high, and the specificity and sensitivity at T1 were the ideal. **Conclusion** The abnormal changes of serum chemokine CCL 17 concentration may be the indicator for predicting the adverse outcome of early-onset severe preeclampsia, and there is close relationship between the two. In pregnant women with early-onset severe preeclampsia, once the abnormal expression of chemokine CCL 17 is found, it is important to be vigilant against adverse outcomes of mothers and infants, and timely measures can be taken to reduce the adverse outcome, which is of great significance for ensuring the safety of mothers and infants.

**[Key words]** early-onset severe preeclampsia; early stage; chemokine CCL 17; adverse outcome; correlation

多年来,国内外一直在探索早期预测与预防子痫前期的理想手段,以降低子痫前期发生率,改善孕产妇分娩结局<sup>[1]</sup>。国外有学者提出了许多可用的预测模型或可以用于预测子痫前期发生的临床指标<sup>[2]</sup>。但这些模型及临床指标的使用有效性与适用性还需要行大样本前瞻性的研究加以验证。胸腺活化调节趋化因子 17 (thymus and activation-regulated chemokine/CC chemokine ligand 17, CCL 17) 参与了母体与胎儿之间特殊免疫微环境的形成,其数量与功能一旦改变会导致胎盘形成异常与胚胎植入,同时还易增加胎儿自然流产及发育异常风险<sup>[3-4]</sup>。因此, CCL 17 在重度子痫前期中的使用价值值得探究,但目前相关研究较少。本研究对比不同分娩结局早发型重度子痫前期孕产妇的 CCL 17 表达,旨在观察 CCL 17 表达与产妇不良结局的关系,以指导临床,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入对象

回顾性分析 2015 年 2 月至 2019 年 4 月乌鲁木齐市第一人民医院常规产检并确诊的重度子痫前期 167 例孕产妇(患病组)临床资料,全部孕产妇均符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中重度子痫前期相关诊断标准<sup>[5]</sup>。孕产妇检出妊娠期高血压疾病孕周 20 ~ 34 周,均为早发型,完成分娩的孕产妇均为单胎妊娠,孕期除妊娠期高血压疾病外,未合并其他疾病。根据 1:1 的样本量选取方法选择本院完成分娩的健康孕产妇 167 例作为健康对照组,该组孕产妇整个孕期未合并其他妊娠期并发症,也无其他慢性病、器质性疾病、血液系统疾病、脏器衰竭等情况,均健康、足月分娩、单胎妊娠。排除标准:原发性高血压、同时合并妊娠期糖尿病、未足月分娩、多胎妊娠、合并其他妊娠期并发症、合并意识障碍

或心理疾患或精神疾病等可能无法配合研究、高龄产妇(年龄 > 35 岁)。167 例早发型重度子痫前期孕产妇年龄 20 ~ 35 岁,平均  $(27.41 \pm 3.21)$  岁;孕期体重增长 12 ~ 25 kg,平均  $(19.24 \pm 3.21)$  kg;分娩孕周 31 ~ 34 周,平均  $(32.50 \pm 0.50)$  周;其中 90 例初产妇,77 例经产妇。167 例健康对照组孕产妇年龄 20 ~ 35 岁,平均  $(27.51 \pm 3.32)$  岁;孕期体重增长 10 ~ 27 kg,平均  $(19.21 \pm 3.41)$  kg;分娩孕周 38 ~ 42 周,平均  $(40.20 \pm 1.09)$  周;其中 94 例初产妇,73 例经产妇。本研究符合医学伦理相关规定,纳入对象均知情同意。

### 1.2 方法

1.2.1 诊断方法 参照标准,孕产妇检出子痫前期时间为 20 ~ 34 周,出现下列任一不良情况均可以视为重度子痫前期:① 收缩压/舒张压  $\geq 160$  mmHg/110 mmHg;② 蛋白尿  $\geq 2$  g/24 h 或随机蛋白尿结果呈中等阳性或强阳性;③ 血清肌酐水平  $> 1.2$  mg/dL (排除患病前检出血清肌酐水平升高的情况);④ 血小板计数  $< 100 \times 10^9/L$ ;⑤ 微血管病性溶血;⑥ 血清转氨酶表达升高;⑦ 持续头痛或其他视觉障碍或大脑功能障碍;⑧ 持续上腹部疼痛。

1.2.2 分组方法 根据孕产妇、胎儿与新生儿发生的不良结局将其分为不良结局组、结局良好组。不良结局包括:① 孕产妇不良结局:进一步发展为子痫(子痫前期孕产妇发生无法用其他原因解释的抽搐)、HELLP 综合征<sup>[6]</sup>(血管内溶血、肝酶升高、血小板计数减少)、胎盘早剥、脑出血、微血管病性溶血<sup>[7]</sup>、肝肾心肺衰竭、治疗性引产、死亡等;② 胎儿不良结局:胎儿生长受限、死胎、羊水过少等;③ 新生儿不良结局:新生儿窒息(具有面部或全身皮肤青紫、呼吸不规律或浅表等表现,且 Apgar 评分  $\leq 7$  分)、低出生体重(出生体重不足 2 500 g)、新生儿死亡、死产等。孕产妇、胎儿、新生儿中某个个体

发生上述不良结局则纳入不良结局组,若孕产妇、胎儿或孕产妇、新生儿同时发生不良结局,记为 1 例。

1.2.3 治疗方法 全部早发型重度子痫前期孕产妇治疗方案一致,主要包括疾病评估监测、完善各项主要检查并给予胎儿监护。告知孕产妇注意休息、尽量取侧卧位,保证蛋白质与热量摄入充足,保证充足睡眠、必要时可给予地西洋睡前口服,给予孕产妇降压治疗,使用硫酸镁预防子痫,若孕产妇出现严重液体丢失,可根据实际情况给予扩容疗法,适量合理使用镇静药物,判断分娩时机及分娩方式。产后仍需要继续为产妇使用硫酸镁预防产后子痫,持续监测患者血压等水平,酌情给予干预。

1.2.4 血清 CCL 17 浓度检测 分别于孕 20~27 周(T 1)、28~34 周(T 2)时间段内检测所有孕产妇的血清 CCL 17 浓度。晨起抽取孕产妇空腹外周静脉血 4 mL,离心处理后取血清,使用美国 TSZ 公司提供的酶联免疫吸附试剂盒,采用酶联免疫吸附法测定血清 CCL 17 浓度,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料经正态分布检验,符合正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;组间单个指标多个时点比较采用一般线性重复度量方差分析检验;以百分比表示计数资料,采用  $\chi^2$  检验,CCL 17 对不良结局的影响采用 Logistic 回归分析检验,CCL 17 预测不良结局的价值绘制受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve,ROC),根据所得曲线下面积(area under curve,AUC)进行评价:<0.5 无诊断价值,0.5~0.7 诊断价值低,0.7~0.9 诊断价值中等,>0.9 诊断价值高; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组与患病组不同时点的趋化因子 17 浓度比较

健康对照组孕期各时点的血清 CCL 17 浓度均高于患病组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表 1。

2.2 不良结局发生情况

167 例早发型重度子痫前期孕产妇中发生不良结局 52 例,发生率为 31.14%。

2.3 不良结局组与结局良好组孕产妇一般资料比较

不良结局组与结局良好组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表 2。

2.4 不良结局组与结局良好组不同时点血清趋化因子 17 浓度比较

不良结局组孕期各时点血清 CCL 17 浓度均低于结局良好组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表 3。

2.5 血清趋化因子 17 浓度对早发型重度子痫前期孕产妇不良结局影响的 Logistic 回归分析

将早发型重度子痫前期孕产妇是否发生不良结局

作为因变量(1=发生,0=未发生),将孕产妇孕期各时点的血清 CCL 17 浓度分别作为协变量,行 Logistic 回归分析显示,各时点血清 CCL 17 浓度低表达可能是早发型重度子痫前期不良结局的影响因素( $OR>1,P<0.05$ ),且以 T 1 时点的影响较显著,详见表 4。

2.6 受试者工作曲线检验孕周各时点血清 CCL 17 浓度预测不良结局的价值

分别将各时点血清 CCL 17 浓度作为检验变量,将早发型重度子痫前期孕产妇不良结局作为状态变量,绘制 ROC 曲线得到 T 1、T 2 各时点血清 CCL 17 预测不良结局的 AUC 分别为 0.943、0.927,均>0.9,预测价值高,且以 T 1 时点预测特异度、敏感度最理想。各时点对应最佳截断值、特异度、灵敏度见表 5。ROC 曲线图见图 1(见下页)。

表 1 健康对照组与患病组不同时点 CCL 17 浓度比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	T 1	T 2	$t$ 值	$P$ 值
健康对照组( $n=167$ )	945.77 $\pm$ 40.21	910.22 $\pm$ 25.44	31.089 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>b</sup>
患病组( $n=167$ )	476.41 $\pm$ 35.02	776.93 $\pm$ 40.21	738.996 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>b</sup>
$t$ 值	113.752 <sup>a</sup>	36.201 <sup>a</sup>	-	-
$P$ 值	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>		

注:<sup>a</sup> 采用独立样本  $t$  检验;<sup>b</sup> 采用配对样本  $t$  检验。

表 2 不良结局组与结局良好组孕产妇一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 例(%) ]

项目	不良结局组 ( $n=52$ )	结局良好组 ( $n=115$ )	$\nu/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	27.96 $\pm$ 4.57	27.16 $\pm$ 4.11	1.124	0.263
孕期体重增长(kg)	19.97 $\pm$ 3.57	18.91 $\pm$ 3.37	1.848	0.066
分娩孕周(周)	32.35 $\pm$ 0.25	32.56 $\pm$ 0.74	1.872	0.063
初产妇	25(48.08)	65(56.52)	1.028	0.311
经产妇	27(51.92)	50(43.48)		

表 3 不良结局组与结局良好组不同时点血清趋化因子 CCL 17 浓度比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	T 1	T 2	$t$ 值	$P$ 值
结局良好组( $n=115$ )	501.21 $\pm$ 40.17	895.26 $\pm$ 23.24	248.428 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>b</sup>
不良结局组( $n=52$ )	421.56 $\pm$ 37.42	515.24 $\pm$ 20.21	38.873 <sup>b</sup>	<0.001 <sup>b</sup>
$t$ 值	12.115 <sup>a</sup>	125.859 <sup>a</sup>		
$P$ 值	<0.001 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>		

注:<sup>a</sup> 采用独立样本  $t$  检验;<sup>b</sup> 采用配对样本  $t$  检验。

表 4 线性回归检验血清趋化因子 CCL 17 浓度对孕产妇不良结局影响的结果

项目	$B$	$S.E$	$Wald$	$P$	$OR$	$OR$ 的 95% $CI$
T 1	-2.747	0.451	21.057	<0.001	5.421	4.702-7.544
T 2	-1.196	0.844	17.451	<0.001	2.802	2.064-4.037

表 5 ROC 曲线检验孕周各时点血清 CCL 17 浓度预测孕产妇不良结局的价值

项目	AUC	标准误	AUC 的 95% CI	最佳截断值	特异度	敏感度	约登指数
T 1	0.943	0.025	0.894-0.992	504.535	0.981	0.843	0.734
T 2	0.927	0.023	0.882-0.971	566.515	0.942	0.767	0.709

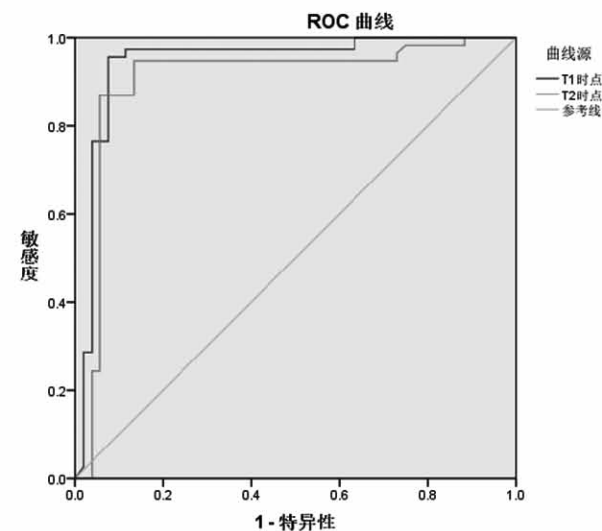


图 1 孕期各时点 CCL 17 浓度预测早发型重度子痫前期孕产妇不良结局的 ROC 曲线图

3 讨论

子痫前期的发病机制与胎盘血管生长因子异常释放、胎盘异常发育、全身大量炎性物质产生等因素有关<sup>[8]</sup>。子痫前期一旦发生,早期干预与救治非常重要,这就要求临床早期预测孕产妇可能存在的母婴不良结局风险,并给予针对性干预,对减少母婴不良结局的发生尤为关键<sup>[9]</sup>。

报道称,对于妊娠期高血压疾病,特别是子痫前期的孕产妇,可用于病情监测的生化指标有多项<sup>[10-11]</sup>。CCL 是一类可以趋化细胞产生定向移动的肽类物质,其相对分子量为 7 000 ~ 12 000,按照氨基酸的两个保守半胱氨酸排列方式存在的差异,可将 CCL 分为 4 个亚型,包括 CXC 类 α CCL、CC 类 β CCL、C 类 γ CCL 及 CX3C 类 δ CCL<sup>[12]</sup>。CCL 17 是常见的趋化因子 CC 类 β CCL 家族成员,曾被认为是 Th 2 细胞特异性 CCL,可以将 Th 2 细胞由血循环外周募集到炎症部位,参加局部炎症反应的发生与发展<sup>[13]</sup>。Jakiela 等<sup>[14]</sup>在研究中发现,CCL 17 可以同时趋化 Th 17 细胞与调节性 T 细胞,增加局部病变免疫调节的复杂程度。CCL 17 可以与其对应的 CCL 受体结合,这一结合过程是实现细胞趋化作用的基础环节,CCL 17 在与其对应的 CCL 受体相结合后,会导致分子构象改变,对偶联 G 蛋白产生激活作用,进而导致磷脂酶 C 的激活,造成大量的胞外钙离子内流与细胞储存的钙离子释放,最终造成胞质内钙离子浓度升高与蛋白激酶 C 的活化,从而诱发靶细胞反应<sup>[15]</sup>。CCL 17 与其对应的 CCL 受体结合后参加了白细胞迁移、炎症调节与免疫细胞分化,故在母-胎免疫耐受中也有着

积极的调节作用<sup>[16]</sup>。研究发现,CCL 17 与其对应受体之间的相互作用,在免疫细胞募集、蜕膜化、滋养层细胞侵入及血管重铸等环节中,起到了建立与维持局部免疫耐受的关键作用,是确保母-胎之间血管交通及物质交换的关键所在,当 CCL 17 与其对应 CCL 受体之间的关系平衡可保证妊娠的进行,反之这种 CCL 及其受体间平衡异常,会引起局部免疫耐受状态失衡,导致胎盘或胚胎发育障碍,从而增加不良结局的发生风险<sup>[17]</sup>。但少有研究分析血清 CCL 17 浓度与早发型子痫前期孕产妇不良结局的关系,较多研究分析该指标在不明原因复发性流产中的表达<sup>[18]</sup>。

既往临床报道对早发型子痫前期孕产妇发生不良妊娠结局与外周血标志物的相关性进行分析,结果显示,早发型子痫前期孕产妇不良结局与血清胱抑素过表达、肌酐浓度过高、血尿酸浓度过高等有关<sup>[19-20]</sup>。但这些研究并未对各外周血标志物预测早发型子痫前期孕产妇发生不良妊娠结局风险的价值进行分析,各标志物的风险取值范围也未能明确,具体的价值未突出,对临床的指导意义较差;加之血清胱抑素、肌酐、血尿酸等指标均为常规检测内容,患者基础疾病易对检测结果产生干扰,结果的准确性可能受到影响,研究的可靠性不高。而 CCL 17 是主要的免疫性指标,可以维持并调节个体免疫耐受,且不易受患者合并基础疾病等因素影响,检测结果更为准确。本研究结合 CCL 17 在妊娠过程中的作用与机制,回顾分析医院早发型重度子痫前期孕产妇资料,根据母婴不良结局分组,比较各组的 CCL 17 浓度,结果显示,健康对照组 CCL 17 浓度均高于患病组,且以不良结局组最低,该结果初步表明血清 CCL 17 浓度可能与早发型重度子痫前期孕产妇不良结局有关;进一步将不良结局作为状态变量,孕期各时点血清 CCL 17 浓度作为检验变量,绘制 ROC 曲线结果显示,各时点血清 CCL 17 浓度预测早发型重度子痫前期不良结局风险的 AUC 分别为 0.943、0.927,均 > 0.9,均有较高预测价值,尤其 T 1 时点,即孕 20 ~ 27 周检查预测价值更好,提示对于存在子痫前期患病风险的孕产妇,早期检测其血清 CCL 17 浓度,预测孕产妇不良结局价值高。因本次研究属于回顾分析类,加之国内外相关的报道不多见,结果的真实性与准确性无较多循证依据可支持,关于该结果是否符合临床实际还需要继续进行前瞻性、大样本、长时间的研究加以验证。

综上所述,血清 CCL 17 浓度与早发型重度子痫前期孕产妇母婴结局密切相关,其浓度异常改变可能预示着不良结局风险,可考虑将该指标用于子痫前期乃至整个妊娠期高血压疾病孕产妇不良结局的预测,这对提高早期预测准确度、制定早期干预计划、减少不良结局发生意义重大。



## 【参考文献】

- [1] Bibbinsdomingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. JAMA, 2017, 317(16):1661-1667.
  - [2] Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, et al. High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia [J]. Hypertension in Pregnancy, 2012, 31(3):307-315.
  - [3] 张伟,汪宏良,柏晶妹,等. 不明原因复发性自然流产患者 CCL17 和 CCR4 水平的变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(25):69-70.
  - [4] Fülle L, Steiner N, Funke M, et al. RNA aptamers recognizing murine CCL17 inhibit T cell chemotaxis and reduce contact hypersensitivity in vivo [J]. Mol Ther, 2018, 26(1):95-104.
  - [5] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华产科急救电子杂志, 2015, 50(10):721-728.
  - [6] 庄艳艳,刘彩霞. HELLP 综合征和 HUS-TTP 的诊断和鉴别诊断[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(11):807-809.
  - [7] 李炎,张金巧,杨志霞,等. 血液内科疾病诊断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2009:42.
  - [8] Mohseni Z, Spaanderman ME, Oben J, et al. Cardiac remodelling and preeclampsia: an overview of overlapping circulating miRNAs [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 52(3):310-317.
  - [9] Montagnana M, Danese E, Lippi G, et al. Blood laboratory testing for early prediction of preeclampsia: chasing the finish line or at the starting blocks? [J]. Ann Med, 2017, 49(3):240-253.
  - [10] 林楠,陈慧,吴小盈,等. 可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 与胎盘生长因子的比值用于前瞻性预测子痫前期的荟萃分析[J]. 中华高血压杂志, 2019, 27(5):443-447.
  - [11] 郭进京. 孕中期母血 PAPPa 与 PIGF 在预测子痫前期发生的作用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(5):115-117.
  - [12] Tiberio L, Prete AD, Schioppa T, et al. Chemokine and chemotactic signals in dendritic cell migration [J]. Cell mol immunol, 2018, 15(4):346-352.
  - [13] Mommert S, Gregor K, Rossbach K, et al. Histamine H2 receptor stimulation upregulates TH2 chemokine CCL17 production in human M2a macrophages [J]. J All Clin Immunol, 2017, 141(2):782-785.
  - [14] Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, et al. Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome [J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(1 Suppl 64):S23-34.
  - [15] 寇敬,谌天娇,邵红伟. 人趋化因子 CCL17 和 CCL22 对 CD4 及 CD8 T 淋巴细胞亚群的趋化能力比较研究[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(9):737-742.
  - [16] 万江帆. 趋化因子 CCL17 在绒毛滋养细胞的表达及对外周血 CCR4<sup>+</sup>T 细胞的趋化作用[D]. 南宁:广西医科大学, 2016.
  - [17] 郭培奋. 人胸腺基质淋巴细胞生成素在母-胎界面的表达及其在母-胎免疫耐受中的调节作用[D]. 上海:复旦大学, 2008.
  - [18] 张伟,汪宏良,柏晶妹,等. 胸腺活化调节趋化因子 17 和 CC 趋化因子受体 4 与不明原因复发性流产的相关性研究[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4):237-240.
  - [19] 毛艳红. 早发型重度子痫前期血清白蛋白水平对母胎结局的影响[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(10):31-35.
  - [20] 任艳芳. 早发型子痫前期孕妇出现不良妊娠结局与血清胱抑素 C 水平的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(26):4446-4448.
- (收稿日期:2020-04-01 编辑:向晓莉)
- 
- (上接第 46 页)
- [6] Andrade LJ, Cruz T, Dahro C, et al. Detection of subclinical hypothyroidism in pregnant women with different gestational ages [J]. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, 2005, 49(6):923-929.
  - [7] Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum [J]. Thyroid, 2017, 27(3):315-389.
  - [8] 虞斌,王秋伟,黄瑞萍,等. 妊娠期甲状腺功能检测指标参考区间的初步探讨[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(6):499-501.
  - [9] Larijani B, Marsoosi V, Aghakhani S, et al. Thyroid hormone alteration in pre-eclamptic women [J]. Gynecological Endocrinology: the Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 2004, 18(2):97-100.
  - [10] Purohit P, Mathur R. Hypertension association with serum lipoproteins, insulin, insulin resistance and C-peptide: unexplored forte of cardiovascular risk in hypothyroidism [J]. North American Journal of Medical Sciences, 2013, 5(3):195-201.
  - [11] 柳宇,孟斌,尹志敏,等. 子痫前期患者甲状腺功能减退对血流动力学影响的临床分析[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(1):84-87.
  - [12] 崔张霞. 重度子痫前期合并甲状腺功能减退症患者的甲状腺激素水平与肾功能的相关性[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(4):29-31.
  - [13] Mariani L H, Berns J S. The renal manifestations of thyroid disease [J]. JASN, 2012, 23(1):22-26.
  - [14] Stockigt JR. Case finding and screening strategies for thyroid dysfunction [J]. Clinica Chimica acta: International Journal of Clinical Chemistry, 2002, 315(1/2):111-124.
  - [15] 蔡云飞,时景璞. 亚临床甲状腺功能减退与收缩压水平的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2011, 32(1):55-59.
  - [16] 姜凤伟,凌彩虹,单忠艳,等. 亚临床甲减患者及正常人群血清促甲状腺激素与血压的相关性研究[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(10):906-909.
  - [17] Wilson K L, Casey B M, Melutire D D, et al. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy [J]. Obstetrics and Gynecology, 2012, 119(2 Pt 1):315-320.
  - [18] Abdi H, Gharibzadeh S, Tasdighi E, et al. Associations between thyroid and blood pressure in euthyroid adults: a 9-Year longitudinal study [J]. Hormone and Metabolic Research = Hormon-und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme, 2018, 50(3):236-241.
  - [19] Gumieniak O, Perlstein T S, Hopkins P N, et al. Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects [J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2004, 89(7):3455-3461.
- (收稿日期:2020-07-17 编辑:舒晓)