

· 短篇论著 ·

# 阴道超声联合血清 ADAM12、HMGB1 检测预测早孕期 孕妇先兆流产的价值研究\*

杨伊斯, 陈倩, 谢佳, 罗玉炜, 季晓黎<sup>△</sup>

成都中医药大学附属医院妇科, 四川成都 610072

**摘要:**目的 探讨经阴道彩色多普勒超声(TVCDS)联合血清金属蛋白酶-12(ADAM-12)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)检测在早孕期孕妇先兆流产诊疗中的应用价值。方法 选取 2021 年 4 月至 2022 年 4 月该院收治的早孕期先兆流产患者 123 例为先兆流产组, 正常妊娠者 123 例为正常妊娠组。先兆流产组患者均给予保胎治疗, 依据治疗结果分为妊娠失败组(57 例)和继续妊娠组(66 例)。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ADAM12、HMGB1 水平; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析阻力指数(RI)、峰值流速(PSV)、血清 ADAM12、HMGB1 水平对先兆流产预后的判断价值; Kappa 检验分析 TVCDS 单独及联合血清 ADAM12、HMGB1 预测先兆流产预后与随访结果的一致性。结果 正常妊娠组雌二醇、孕酮、 $\beta$ 人绒毛促性腺激素( $\beta$ -hCG)水平显著高于先兆流产组, 且继续妊娠组雌二醇、孕酮、 $\beta$ -hCG 水平显著高于妊娠失败组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。正常妊娠组 RI 显著低于先兆流产组, 且继续妊娠组 RI 显著低于妊娠失败组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 正常妊娠组 PSV 显著高于先兆流产组, 且继续妊娠组 PSV 显著高于妊娠失败组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, RI 预测先兆流产预后的最佳截断值为 0.85, PSV 预测先兆流产预后的最佳截断值为 18.15 cm/s。正常妊娠组血清 ADAM12 水平显著高于先兆流产组, 且继续妊娠组血清 ADAM12 显著高于妊娠失败组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 血清 HMGB1 水平显著低于先兆流产组, 且继续妊娠组血清 HMGB1 显著低于妊娠失败组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, ADAM12 预测先兆流产预后的曲线下面积(AUC)为 0.828, 最佳截断值为 246.18 ng/mL, HMGB1 预测先兆流产预后的 AUC 为 0.820, 最佳截断值为 89.34 ng/mL。RI 预测先兆流产预后的 Kappa 值为 0.584, PSV 预测的 Kappa 值为 0.651, ADAM12 预测的 Kappa 值为 0.652, HMGB1 预测的 Kappa 值为 0.602, TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 水平与随访结果一致性较高, Kappa 值为 0.817, 高于各指标分别单独诊断, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 水平预测先兆流产孕妇妊娠失败的灵敏度、准确度及阴性预测值明显高于 TVCDS、血清 ADAM12、HMGB1 单独诊断, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 检测对早孕期先兆流产孕妇妊娠失败的预测结果与随访结果一致性较高, 且具有较高灵敏度、准确度。

**关键词:**早孕期孕妇先兆流产; 阴道超声; 金属蛋白酶-12; 高迁移率族蛋白 B1

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.023

**中图法分类号:**R445.1; R714.21

**文章编号:**1673-4130(2023)21-2674-05

**文献标志码:**A

先兆流产是临床常见的妇产科疾病, 多发于早孕期, 患者通常首先出现阴道少量出血, 继而有阵发性下腹痛, B 超检查显示胎膜完整且无妊娠异物排出<sup>[1]</sup>。先兆流产病因复杂, 胚胎异常、宫内环境异常等均可能与之有关<sup>[2]</sup>。目前临床尚无可靠疗法将流产率降至零, 因此寻找可预测先兆流产预后的指标十分重要。经阴道彩色多普勒超声(TVCDS)是临床常见妊娠状态影像学检查, 该方法具有简便、无创的优

点, 可以较为准确地预测先兆流产<sup>[3]</sup>。金属蛋白酶-12(ADAM-12)主要由绒毛滋养层产生, 其水平在异位妊娠妇女或先兆流产妇女血清中较低<sup>[4]</sup>。高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)为一种高度保守的非组蛋白 DNA 结合蛋白, 在妊娠早期, HMGB1 对胚胎的发育和着床以及子宫蜕膜化至关重要, 但其高水平与妊娠失败有关<sup>[5]</sup>。此外, 母体循环和妊娠组织中 HMGB1 增加导致的慢性炎症也会增加早产或婴儿死亡的风

\* 基金项目:四川省科技计划项目(2022YFS0396);四川中医药文化协同发展研究项目(2020WH036);成都中医药大学资助项目(ZRQN2020016)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:bioum38@163.com。

险<sup>[6]</sup>。关于 TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 在早孕期孕妇先兆流产诊疗中的研究目前较少。因此,本研究检测 ADAM12、HMGB1 在早孕期先兆流产患者血清中的水平,并分析了 TVCDS 联合 ADAM12、HMGB1 对早孕期先兆流产预后的预测价值,以期为先兆流产的临床诊疗提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究为前瞻性研究,选取 2021 年 4 月至 2022 年 4 月本院收治的早孕期先兆流产患者 123 例为研究对象,作为先兆流产组。孕周 3~12 周,平均(7.50±2.29)周,年龄 23~35 岁,平均(29.21±3.06)岁。纳入标准:(1)所有研究对象均符合早孕期先兆流产诊断标准;(2)均为自然受孕;(3)均接受阴道超声检查。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)习惯性流产;(3)心肝肾等脏器严重功能障碍;(4)临床基本资料缺失;(5)宫颈功能不全。另选本院同期正常妊娠者 123 例作为正常妊娠组。孕周 3~12 周,平均(7.31±2.14)周,年龄 22~34 岁,平均(28.68±2.98)岁。先兆流产组与正常妊娠组年龄、孕周、体质量指数(BMI)及停经时间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员批准通过。

## 1.2 方法

**1.2.1 TVCDS 检查** 采用迈瑞 TVCDS 诊断仪,选取型号 resona8,探头频率 8 MHz。所有受试者均进行 TVCDS 二维检查及子宫动脉阻力指数(RI)、脉冲指数(PI)观测。叮嘱孕妇注意事项、平静呼吸、排空膀胱,取截石位,探头套避孕套,于宫颈 2 侧进行子宫动脉探查,利用 TVCDS 及 PW 检查法校正血流方向于超声束之间的夹角,使之 $<60^\circ$ ,观察并记录其黄体血流动力学指标、RI、峰值流速(PSV)。重复 3 次以减小误差。

**1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ADAM12、HMGB1 水平** 取受试者空腹静脉血 5 mL(正常妊娠组孕检当天,先兆流产组入院第 2 天),3 000 r/min 的转速,平衡后离心 15 min,取上层血清于 EP 管,-80 °C 冰箱包装存储、待测。采用化学发光法检测血清雌二醇、孕酮、 $\beta$  人绒毛促性腺激素( $\beta$ -hCG)水平,ELISA 检测血清 ADAM12、HMGB1 水平,试剂盒购自上海昂龙生物科技有限公司,操作依据说明书示步骤进行。

**1.2.3 预后判断** 先兆流产组患者均给予保胎治疗,依据治疗结果分为妊娠失败组(57 例)和继续妊娠组(66 例),其中妊娠失败为预后不良。以孕妇最终妊娠结果为金标准,采用四线格分析 TVCDS、血清 AD-

AM12、HMGB1 单独及联合对先兆流产预后的预测效能,联合预测时 TVCDS、血清 ADAM12、HMGB1 水平任一结果提示妊娠失败即视为预后不良。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析,血清中 ADAM12、HMGB1 水平等计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TVCDS 指标 RI、PSV、血清 ADAM12、HMGB1 水平对先兆流产预后的预测价值;Kappa 检验分析 TVCDS 单独及联合血清 ADAM12、HMGB1 预测先兆流产预后与随访结果的一致性,Kappa $>0.8$  则一致性极高,0.4 $<$ Kappa $\leq$ 0.8 则一致性较高,Kappa $\leq$ 0.4 则一致性较差。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 雌孕激素及 HCG 水平比较** 正常妊娠组雌二醇、孕酮、 $\beta$ -hCG 水平显著高于先兆流产组,且继续妊娠组雌二醇、孕酮、 $\beta$ -hCG 水平显著高于妊娠失败组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 雌孕激素及 HCG 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	雌二醇(pg/mL)	孕酮(ng/mL)	$\beta$ -hCG(mIU/mL)
正常妊娠组	123	996.25±264.71	33.68±9.33	194 613.29±9 258.64
先兆流产组	123	742.32±213.64	29.64±8.22	107 361.37±7 261.22
<i>t</i>		8.279	3.603	58.518
<i>P</i>		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$
妊娠失败组	57	591.96±167.82	27.19±8.14	48 634.96±7 611.33
继续妊娠组	66	872.18±246.81	31.76±8.85	158 079.63±8 806.94
<i>t</i>		7.245	2.963	73.144
<i>P</i>		$<0.001$	0.004	$<0.001$

**2.2 B 超检查情况** 正常妊娠组 RI 显著低于先兆流产组,且继续妊娠组 RI 显著低于妊娠失败组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );正常妊娠组 PSV 显著高于先兆流产组,且继续妊娠组 PSV 显著高于妊娠失败组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 B 超检查情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	RI	PSV(cm/s)
正常妊娠组	123	0.74±0.09	24.65±5.23
先兆流产组	123	0.84±0.12	17.23±3.38
<i>t</i>		7.394	13.216
<i>P</i>		$<0.001$	$<0.001$
妊娠失败组	57	0.89±0.14	14.75±3.23
继续妊娠组	66	0.80±0.11	19.37±3.51
<i>t</i>		3.989	7.552
<i>P</i>		$<0.001$	$<0.001$

**2.3 RI、PSV 预测先兆流产预后的情况** ROC 曲线显示,RI 预测先兆流产预后的 AUC 为 0.743,最佳截断值为 0.850,其灵敏度、特异度分别为 64.91%、92.42%,PSV 预测先兆流产预后的 AUC 为 0.826,最佳截断值为 18.15 cm/s,其灵敏度特异度分别为 70.18%、93.94%。见图 1。

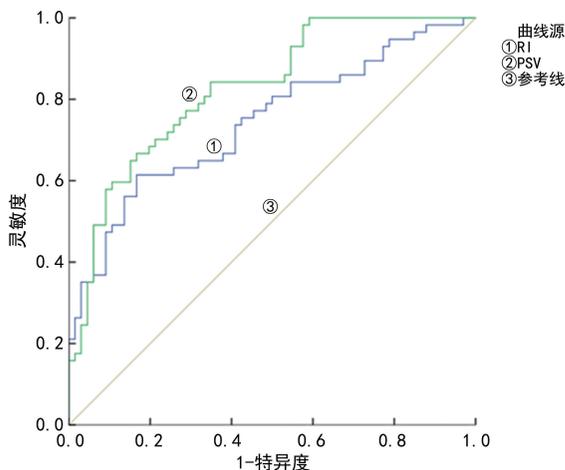


图 1 RI、PSV 的 ROC 曲线分析

**2.4 血清 ADAM12、HMGB1 水平比较** 正常妊娠组血清 ADAM12 水平显著高于先兆流产组,且继续妊娠组血清 ADAM12 显著高于妊娠失败组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );正常妊娠组血清 HMGB1 水平显著低于先兆流产组,且继续妊娠组血清 HMGB1 显著低于妊娠失败组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 血清 ADAM12、HMGB1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	n	ADAM12	HMGB1
正常妊娠组	123	386.91 ± 92.83	67.31 ± 12.61
先兆流产组	123	258.15 ± 67.91	86.72 ± 17.97
t		12.416	9.805
P		<0.001	<0.001
妊娠失败组	57	203.24 ± 63.54	102.21 ± 25.74
继续妊娠组	66	305.57 ± 71.68	73.34 ± 11.26
t		8.318	8.248
P		<0.001	<0.001

**2.5 血清 ADAM12、HMGB1 水平预测先兆流产预后的情况** ROC 曲线显示,血清 ADAM12 水平预测先兆流产预后的 AUC 为 0.828,最佳截断值为 246.18 ng/mL,其灵敏度、特异度分别为 68.42%、90.91%,血清 HMGB1 水平预测先兆流产预后的 AUC 为 0.820,最佳截断值为 89.34 ng/mL,其灵敏度、特异度分别为 71.93%、92.42%。见图 2。

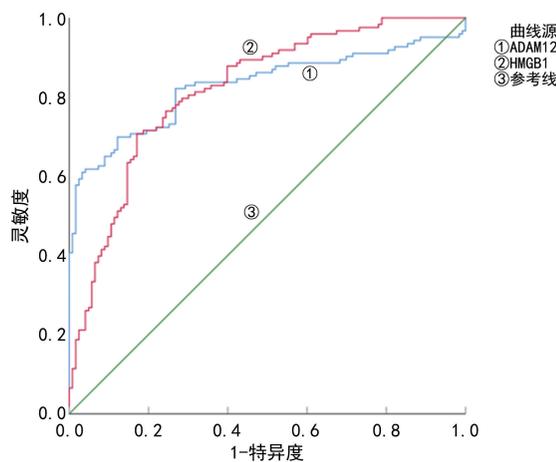


图 2 血清 ADAM12、HMGB1 水平 ROC 曲线分析

**2.6 TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 预测先兆流产预后的结果** 以随访结果为金标准进行分析。RI 预测先兆流产预后的 Kappa 值为 0.584,PSV 预测的 Kappa 值为 0.651,ADAM12 预测的 Kappa 值为 0.652,HMGB1 预测的 Kappa 值为 0.602,TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 水平与随访结果一致性较高,Kappa 值为 0.817,高于各指标分别单独诊断,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 预测先兆流产预后的结果

项目	金标准		Kappa 值	P
	阳性(n)	阴性(n)		
RI				
阳性	37	5	0.584	<0.001
阴性	20	61		
PSV				
阳性	40	4	0.651	<0.001
阴性	17	62		
ADAM12				
阳性	41	5	0.652	<0.001
阴性	16	61		
HMGB1				
阳性	39	6	0.602	<0.001
阴性	18	60		
联合				
阳性	50	6	0.817	<0.001
阴性	5	60		

**2.7 TVCDS 单独及联合血清 ADAM12、HMGB1 水平预测先兆流产孕妇妊娠失败的价值分析** TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 水平预测先兆流产孕妇妊娠失败的灵敏度、准确度及阴性预测值明显高于 TVCDS、血清 ADAM12、HMGB1 水平单独诊

断,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 TVCDS 单独及联合血清 ADAM12、HMGB1 水平预测先兆流产预后的价值分析[% (n/n)]

指标	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
RI	64.91(37/57)	92.42(61/66)	79.67(98/123)	88.10(37/42)	75.31(61/81)
PSV	70.18(40/57)	93.94(62/66)	82.93(102/123)	90.91(40/44)	78.48(62/79)
ADAM12	71.93(41/57)	92.42(61/66)	82.93(102/123)	89.13(41/46)	79.22(61/77)
HMGB1	68.42(39/57)	90.91(60/66)	80.49(99/123)	86.67(39/45)	76.92(60/78)
联合	90.91(50/57)	90.91(60/66)	90.91(110/123)	89.29(50/56)	92.31(60/65)

### 3 讨 论

先兆流产被定义为妊娠 20 周之前的阴道出血,尿和/或血妊娠试验阳性,宫颈口闭合,无妊娠产物排出,无胎儿或胚胎死亡的证据<sup>[8]</sup>。先兆流产期间的出血通常为轻度至中度,腹痛可能表现为间歇性痉挛、耻骨上疼痛、骨盆压力或下背部疼痛。如果在妊娠的前 3 个月有阴道出血,妊娠后期不良结局的风险会明显增加,例如前置胎盘、胎盘早剥、早产、胎儿生长受限等<sup>[9]</sup>。因此寻找可以及时有效预测先兆流产患者诊疗情况的指标非常重要。有研究称先兆流产患者最终流产的概率约为 50.00%<sup>[10]</sup>,在本研究中此概率为 46.34%,略低于该研究结果,这可能与个体差异及地区差异有关。此外本研究中正常妊娠组雌二醇、孕酮、 $\beta$ -hCG 水平高于先兆流产组,且继续妊娠组高于妊娠失败组,雌二醇能够反映胚胎质量,孕酮与滋养细胞分泌有关<sup>[11]</sup>, $\beta$ -hCG 可刺激妊娠黄体产生雌孕激素<sup>[12]</sup>,因此三者均与妊娠状态紧密相关。

TVCDS 作为一种无创性的检查方法在临床妇产科广泛使用,可准确判断子宫内外孕囊存在情况及位置,直接显示盆腔宫腔的出血量,还可观测胚囊、胚芽、卵黄囊的大小以及是否出现原始的心管搏动等。妊娠黄体对妊娠过程中孕酮的维持十分重要,TVCDS 可以检测黄体功能,主要观察指标为血流动力学指标,如 RI、PSV<sup>[10]</sup>。有报道称,血供对黄体功能非常重要,妊娠孕妇的血流丰富,PSV 增大、RI 降低,一旦缺乏血流,妊娠可能失败<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,先兆流产孕妇 RI 明显高于正常妊娠孕妇,PSV 低于正常妊娠孕妇,提示先兆流产患者血流异常,黄体缺乏供血。另外,妊娠失败患者 RI 显著高于继续妊娠患者,而 PSV 较继续妊娠患者低,可能是因为,妊娠失败患者黄体供血缺乏更严重,体内孕酮量更少,不能满足正常妊娠基本需求,导致胚胎发育异常,最终诱发流产<sup>[14]</sup>。且本研究结果显示,RI 预测先兆流产预后的准确度为 79.67%,PSV 预测先兆流产预后

的准确度为 82.93%,提示 TVCDS 对先兆流产预后预测具有一定价值,但其灵敏度、特异度均需提高,考虑结合血清因子进行联合诊断。

ZHU 等<sup>[15]</sup>称在怀孕期间,母体血液中 ADAM12-S 水平显著增加,而母体血液中的 ADAM12-S 主要来源于胎盘。有研究发现,第 10 号染色体上的 ADAM12 位点周围有一个与妊娠有关的潜在适应信号<sup>[16]</sup>。在本研究中,正常妊娠组血清 ADAM12 水平显著高于先兆流产组,且妊娠失败患者血清 ADAM12 水平较继续妊娠患者明显降低,说明血清 ADAM12 水平的降低与先兆流产的出现及妊娠失败有关。推测,ADAM12 的降低导致滋养细胞浸润能力下降、胎盘浅着床,最终导致妊娠失败<sup>[15]</sup>。为验证其在先兆流产预后中的应用价值,进行了 ROC 曲线分析,结果显示其预测预后的 AUC 为 0.828,准确度为 82.93%,Kappa 值为 0.652,但其灵敏度较低。有研究显示,低水平的 HMGB1 可募集免疫细胞,并促进正常妊娠所需的蜕膜基质细胞的增殖和分化,然而高水平的 HMGB1 与妊娠失败有关<sup>[6,17]</sup>。有研究报道,不明原因早期流产患者绒毛组织中 HMGB1 表达水平明显高于正常妊娠组<sup>[18]</sup>。在本研究中,正常妊娠组血清 HMGB1 水平显著低于先兆流产组,且妊娠失败患者血清 HMGB1 水平较继续妊娠患者明显升高,提示 HMGB1 可能参与先兆流产的发生并与不良结局有关。究其原因,HMGB1 促进 Th17 细胞分泌促炎因子并抑制抗炎因子释放,从而放大先兆流产患者体内炎症、最终诱发流产<sup>[19]</sup>。本研究还发现,血清 HMGB1 水平预测先兆流产预后的 AUC 为 0.820,准确度为 80.49%,Kappa 值为 0.602,但其灵敏度较低。

目前,TVCDS 联合血液因子预测先兆流产预后的应用越来越广泛,如何秀群等<sup>[14]</sup>表示,TVCDS 联合  $\beta$ -HCG、孕酮、雌二醇、糖类抗原-125 检查对先兆流产患者妊娠结局有预测效果;谷美玉等<sup>[10]</sup>报道称,

TVCDS 联合血浆 D-二聚体在先兆流产孕妇的诊疗中具有一定价值。在本研究中, TVCDS 联合血清因子预测先兆流产预后的准确度为 90.91%, Kappa 值为 0.817, 与随访结果一致性较高, 为 TVCDS 联合血液因子用于先兆流产预后的预测提供了新的依据。

综上所述, TVCDS 联合血清 ADAM12、HMGB1 检测在早孕期孕妇先兆流产诊疗中应用价值较高, 提示临床应重视对先兆流产孕妇血清 ADAM12、HMGB1 水平变化的检测, 并结合 TVCDS 检查结果给予先兆流产患者进行及时、针对性治疗, 以改善妊娠结局。但本研究缺乏动态实时监测数据, 后期将继续进行研究。

## 参考文献

- [1] KANMAZ AG, INAN AH, BEYAN E, et al. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes [J]. *Ginekol Pol*, 2019, 90(4):195-200.
- [2] 刘超, 方亚平, 李斌, 等. 早孕期经阴道超声联合孕酮、 $\beta$ -绒毛膜促性腺激素检测诊断先兆流产发生价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6):1311-1314.
- [3] HENDRIKS E, MACNAUGHTON H, MACKENZIE M C. First trimester bleeding: evaluation and management [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 99(3):166-174.
- [4] MEMTSA M, JURKOVIC D, JAUNIAUX E. Royal College of obstetricians and gynaecologists. diagnostic biomarkers for predicting adverse early pregnancy outcomes: scientific impact paper No. 58 [J]. *BJOG*, 2019, 126(3): e107-e113.
- [5] YUAN S, LIU Z, XU Z, et al. High mobility group box 1 (HMGB1): a pivotal regulator of hematopoietic malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):91.
- [6] SAITO-REIS C A, PADRON J G, NORMAN ING N D, et al. High-mobility group box 1 is a driver of inflammation throughout pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(1):e13328.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013:168-169.
- [8] PARVEEN R, KHAKWANI M, TABASSUM S, et al. Oral versus vaginal micronized progesterone for the treatment of threatened miscarriage [J]. *Pak J Med Sci*, 2021, 37(3):628-632.
- [9] COOMARASAMY A, HARB H M, DEVALL A J, et al. Progesterone to prevent miscarriage in women with early pregnancy bleeding: the PRISM RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2020, 24(33):1-70.
- [10] 谷美玉, 马晓棠, 刘丽萍. 超声联合 D-二聚体及凝血功能检测在早孕期先兆流产诊疗中的应用价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(23):4551-4553.
- [11] 韦卉, 李烨华, 潘珏蓉, 等. 孕早期先兆流产患者抗滋养层细胞膜抗体、糖类抗原 12-5、雌孕激素水平及其对保胎失败的预测效能 [J]. *广西医学*, 2022, 44(18):2085-2089.
- [12] 熊荣勤, 袁国敏, 吴俊莉, 等. 孕 5~8 周血清孕酮 (P)、 $\beta$ -hCG 联合 B 超对先兆流产患者安胎结局的预测价值 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(5):483-485.
- [13] 朱兴容, 李小娅, 杨建英, 等. 经阴道彩色多普勒超声检测妊娠黄体在诊断早期不明位置妊娠中的应用价值 [J]. *中国急救医学*, 2018, 38(z2):204.
- [14] 何秀群, 钟瑞雪, 黄斯琳. 血清人绒毛膜促性腺激素、孕酮、雌二醇、糖类抗原-125 检测联合阴道超声检测对先兆流产患者的应用价值分析 [J]. *影像研究与医学应用*, 2021, 5(22):56-57, 59.
- [15] ZHU Y N, GAN X W, PAN F, et al. Role of EZH2-mediated H3K27me3 in placental ADAM12-S expression: implications for fetoplacental growth [J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):189.
- [16] NIEVES-COLÓN M A, BADILLO-RIVERA K M, SANDOVAL K, et al. Clotting factor genes are associated with preeclampsia in high-altitude pregnant women in the Peruvian Andes [J]. *Am J Hum Genet*, 2022, 109(6):1117-1139.
- [17] AIKAWA S, DENG W, LIANG X, et al. Uterine deficiency of high-mobility group box-1 (HMGB1) protein causes implantation defects and adverse pregnancy outcomes [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(5):1489-1504.
- [18] ZHOU F, WANG Y, TAN Y, et al. HMGB1 regulates lipopolysaccharide-induced cellular dysfunction in HTR8/SVneo cells: implications for the role of HMGB1 in unexplained spontaneous miscarriage [J]. *Placenta*, 2021, 112(1):16-22.
- [19] 郝荣, 赵富清, 刘清秀. 不明复发性流产者血清 HMGB1、IL-33 与免疫指标关系 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28(10):1632-1635.

(收稿日期:2023-01-19 修回日期:2023-04-26)