

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.07.019

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240229.1605.015\(2024-03-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240229.1605.015(2024-03-01))

## POF1B 在自然流产孕妇绒毛膜中的表达及其相关作用机制研究\*

盛丛<sup>1</sup>, 张鑫<sup>2</sup>, 黄慧<sup>1</sup>, 陈曼诗<sup>1</sup>, 何春容<sup>1</sup>, 范涛<sup>1△</sup>

[1. 中山大学附属第八医院(深圳福田)妇产科, 广东深圳 518033;

2. 深圳市福田区妇幼保健院妇科, 广东深圳 518045]

**[摘要]** **目的** 分析 POF1B 在自然流产孕妇绒毛膜中的表达及其相关作用机制。**方法** 收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月中山大学附属第八医院(深圳福田)收治的 60 例自然流产孕妇(自然流产组)的临床资料,同期行人工流产的孕妇 60 例为正常对照组。Western blot 检测两组孕妇血清及绒毛膜 POF1B 蛋白表达,ELISA 检测孕妇血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)、孕酮、雌激素水平,Pearson 进行相关性分析。培养人绒毛膜滋养层细胞,分为对照组及 POF1B 过表达组,对照组不给予处理,POF1B 过表达组转染过表达 POF1B 质粒,比较两组细胞增殖及凋亡等生物学行为,Western blot 检测两组细胞半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(Caspase3)、Jun 二聚化蛋白 2(JDP2)、分泌性磷蛋白 1(SPP1)的蛋白表达。**结果** 自然流产组孕妇血清及绒毛膜 POF1B 蛋白表达明显高于正常对照组( $P < 0.05$ ),血清  $\beta$ -HCG、孕酮、雌激素水平明显低于正常对照组( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,血清 POF1B 与  $\beta$ -HCG、孕酮、雌激素均呈负相关( $r = -0.516, -0.481, -0.618, P < 0.05$ ),绒毛膜 POF1B 与  $\beta$ -HCG、孕酮、雌激素均呈负相关( $r = -0.438, -0.468, -0.521, P < 0.05$ )。POF1B 过表达组凋亡细胞比例、Caspase3 蛋白表达明显高于对照组( $P < 0.05$ )。0 h 时,两组细胞的相对数量比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );12、24、48 h 时,POF1B 过表达组细胞的相对数量明显低于对照组( $P < 0.05$ )。POF1B 过表达组细胞 JDP2、SPP1 蛋白表达明显高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** POF1B 在自然流产孕妇血清及绒毛膜高表达与孕妇相关激素呈负相关。

**[关键词]** POF1B; 自然流产; 孕妇; 绒毛膜; 表达; 机制

**[中图分类号]** R714.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2024)07-1059-05

## Expression of POF1B in chorionic villi of pregnant women with spontaneous abortion and its related action mechanism\*

SHENG Cong<sup>1</sup>, ZHANG Xin<sup>2</sup>, HUANG Hui<sup>1</sup>, CHEN Manshi<sup>1</sup>, HE Chunrong<sup>1</sup>, FAN Tao<sup>1△</sup>

[1. Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Eighth Hospital, Sun Yat sen University

(Futian, Shenzhen), Shenzhen, Guangdong 518033, China; 2. Department of Gynecology,

Futian District Maternal and Child Health Care Hospital, Shenzhen, Guangdong 518045, China]

**[Abstract]** **Objective** To analyze the expression level of POF1B in the chorionic villi of pregnant women with spontaneous abortion and its related action mechanism. **Methods** The clinical data of 60 pregnant women with spontaneous abortion admitted and treated in the Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University (Futian, Shenzhen) from January 2021 to January 2023 were collected and 60 pregnant women with induced abortion during the same period served as the normal control group. The serum and chorionic villus POF1B protein expression levels in the two groups were detected by Western blot. The levels of serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG), progesterone and estrogen were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and Pearson correlation was used to conduct the correlation analysis. Human chorionic trophoblast cells were cultured and divided into the control group and POF1B overexpression group, the control group was not treated, and the POF1B overexpression group was transfected with overexpression POF1B plasmid. The biological behaviors such as cellular proliferation and apoptosis were compared between the two groups, and the Western blot was used to detect the expression levels of cellular cysteine aspartate protease 3 (Caspase3), Jun

dimerization protein 2 (JDP2) and secretory phosphoprotein 1 (SPP1) in the two groups. **Results** The serum and chorionic villus POF1B protein expression levels of pregnant women in the spontaneous abortion group were significantly higher than those in the normal control group ( $P < 0.05$ ), and the serum  $\beta$ -HCG, progesterone and estrogen levels were significantly lower than those in the normal control group ( $P < 0.05$ ). The Pearson correlation analysis showed that serum POF1B level was negatively correlated with  $\beta$ -HCG, progesterone and estrogen ( $r = -0.516, -0.481, -0.618, P < 0.05$ ), and chorionic villus POF1B level was negatively correlated with  $\beta$ -HCG, progesterone and estrogen ( $r = -0.438, -0.468, -0.521, P < 0.05$ ). The proportion of apoptotic cells in human chorionic villous trophoblast cells and Caspase3 protein expression in the POF1B overexpression group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). At 0 h, there was no significant difference in the relative number of the cells between the two groups ( $P > 0.05$ ). At 12, 24, 48 h, the relative number of the cells in the POF1B overexpression group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The expression levels of JDP2 protein and SPP1 protein in the POF1B overexpression group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high expression of POF1B in serum and chorionic villi of pregnant women with spontaneous abortion is negatively correlated with pregnant women related hormones.

**[Key words]** POF1B; spontaneous abortion; pregnant women; chorionic villi; expression; mechanism

自然流产是指在妊娠 28 周内出现胚胎停育、生化妊娠及空孕囊等妊娠结局失败的情况,是人类妊娠最常见的并发症,发病率较高(10%~15%)<sup>[1-2]</sup>。近年来,随着我国晚婚晚育人群的增多,高龄孕产妇的比例明显增加,自然流产的发病率逐年升高,既往统计发现,自然流产患者出现反复性流产的概率较高,严重影响生育计划及生活质量,还可导致出现抑郁、焦虑等负性情绪,给心理带来负面影响<sup>[3-4]</sup>。因此分析其发病机制,对于自然流产高危孕妇给予早期预防及干预对改善妊娠结局具有重要意义。目前研究认为,自然流产病因复杂,其中遗传因素、免疫因素及内分泌失调等均参与其发生<sup>[5-6]</sup>。POF1B 是一种胞质蛋白,作为卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)的候选基因,其主要在极化上皮组织中表达,可通过干扰连接处 F-肌动蛋白表达和诱导组织有丝分裂定向错误等参与纤毛发生、囊肿缺陷等病理学改变;还可通过人肠道 Caco-2 细胞中内源蛋白的 shRNA 表达调节肌动蛋白细胞骨架紧密连接情况。既往动物实验发现,POF1B 在成年小鼠卵巢中表达极低,可在产前小鼠卵巢中微量表达<sup>[7]</sup>,POF1B 是否参与自然流产的发生及发展,以及具体作用机制目前尚不完全明确。本研究旨在分析 POF1B 在自然流产孕妇绒毛膜中的表达及其相关作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2021 年 1 月至 2023 年 1 月中山大学附属第八医院(深圳福田)收治的 60 例自然流产孕妇(自然流产组)的临床资料。纳入标准:(1)妊娠时间 < 12 周,均为单胎妊娠,B 超诊断出现自然流产;(2)妇产

科门诊就诊;(3)孕妇及家属知情,依从性良好,可配合检查及治疗,均签署知情同意书。排除标准:(1)合并神经系统或精神方面疾病;(2)孕妇染色体异常诊断阳性;(3)子宫发育异常;(4)因弓形虫等感染导致胚胎停育。同期收集行人工流产的孕妇 60 例为自然对照组,具有完整病例,均为单胎妊娠。自然流产组年龄( $33.23 \pm 4.01$ )岁,BMI( $23.27 \pm 2.06$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,孕龄( $49.07 \pm 4.98$ )d。正常对照组年龄( $32.80 \pm 3.78$ )岁,BMI( $23.26 \pm 1.74$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,孕龄( $49.25 \pm 5.82$ )d。两组年龄、BMI 及孕龄等临床资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准(2021d082)。

### 1.2 方法

**1.2.1 ELISA 检测血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG)、孕酮、雌激素水平**

采集两组孕妇清晨空腹静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,于  $-80\text{ }^\circ\text{C}$  保存,避免反复冻融。ELISA 检测血清  $\beta$ -HCG、孕酮、雌激素水平。

### 1.2.2 Western blot 检测相关蛋白表达

取孕妇血清、细胞及子宫绒毛膜样本,加入十二烷基硫酸钠(sodium dodecyl sulfate, SDS)裂解液进行裂解,4  $^\circ\text{C}$  3 000 r/min 离心 15 min,取沉淀物进行风干,加入四乙基溴化铵(tetraethyl ammonium bromide, TEAB)后 4  $^\circ\text{C}$  3 000 r/min 离心 15 min。采用二喹啉甲酸(diquinoline carboxylic acid, BCA)法检测蛋白质浓度,制备 SDS 聚丙烯酰胺凝胶后混合沸水浴 5 min,电泳后将蛋白转印到聚偏氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,室温下封闭液封闭 1 h,与

不同抗体按比例孵育,4℃摇床过夜,三羟甲基氨基甲烷缓冲盐溶液及聚山梨酯-20(TBS with Tween-20, TBST)缓冲液清洗 3 次,每次 10 min,暗室中增强型化学发光(enhanced chemiluminescence,ECL)超敏发光液孵育,室温反应 1~2 min,检测各样本中 POF1B 蛋白表达。

1.2.3 细胞实验

选择人绒毛膜滋养层细胞 HTR-8/Svneo 于高糖型细胞培养基(dulbecco's modified eagle medium, DMEM)中进行培养、传代。将 HTR-8/Svneo 细胞分为对照组及 POF1B 过表达组,POF1B 过表达组采用过表达 POF1B 质粒构建 pHS-AVC-1021 慢病毒载体,对照组不予处理。(1)采用流式细胞仪检测细胞凋亡情况:两组细胞转染 48 h 后去除培养基,磷酸缓冲盐溶液(phosphate buffer salt solution,PBS)清洗 2 次,制作细胞悬液,取 100 μL 细胞悬液转移至 5 mL 培养管中,与 5 μL 膜联蛋白-V-PE(Annexin-V-PE)/7-氨基放线菌素(7-aminoactinomycin,7-AAD)混合均匀后于暗室孵育 15 min,加入 400 μL 混合缓冲液,流式细胞仪检测细胞凋亡情况。(2)采用细胞增殖检测试剂盒(cell counting Kit-8,CCK-8)检测细胞增殖情况:分别于细胞转染 0、12、24、48 h 时加入适量 CCK-8 试剂,37℃环境下孵育 2 h,采用酶标仪检测 HTR-8/Svneo 细胞 450 nm 波长的吸光度值,计算两组细胞的相对数量。(3)采用 1.2.2 方法检测两组细胞半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(cysteine aspartate protease 3,Caspase3)、Jun 二聚化蛋白 2(Jun dimerization protein 2,JDP2)、分泌性磷蛋白 1(secretory phosphoprotein 1,SPP1)的蛋白表达。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验。采用 Pearson 进行相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇血清激素水平比较

自然流产组孕妇血清 β-HCG、孕酮、雌激素水平明显低于正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

2.2 两组孕妇血清及绒毛膜 POF1B 蛋白表达比较

自然流产组孕妇血清及绒毛膜 POF1B 蛋白表达明显高于正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 相关性分析

Pearson 相关性分析显示,血清及绒毛膜 POF1B 与 β-HCG、孕酮、雌激素均呈明显负相关( $P < 0.05$ ),

见表 3。

表 1 两组孕妇血清激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	β-HCG(mU/L)	孕酮(μg/L)	雌激素(ng/L)
正常对照组	60	10 235.85±1 268.78	19.86±4.85	901.24±28.10
自然流产组	60	4 752.13±1 235.85	10.45±2.27	336.45±20.13
<i>t</i>		23.016	14.703	130.360
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组孕妇血清及绒毛膜 POF1B 蛋白表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	血清	绒毛膜
正常对照组	60	0.86±0.15	1.53±0.23
自然流产组	60	1.63±0.24	2.73±0.51
<i>t</i>		21.074	16.614
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 3 血清及绒毛膜 POF1B 与激素的相关性分析

项目	β-HCG	孕酮	雌激素
血清 POF1B			
<i>r</i>	-0.516	-0.481	-0.618
<i>P</i>	0.003	0.006	<0.001
绒毛膜 POF1B			
<i>r</i>	-0.438	-0.468	-0.521
<i>P</i>	0.018	0.012	<0.001

2.4 POF1B 过表达对人绒毛膜滋养层细胞凋亡及 Caspase3 蛋白表达的影响

POF1B 过表达组凋亡细胞比例、Caspase3 蛋白表达明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4、图 1。

表 4 两组细胞凋亡及 Caspase3 蛋白表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	凋亡细胞(%)	Caspase3
对照组	6	6.15±1.51	0.96±0.20
POF1B 过表达组	6	8.64±1.36	1.34±0.26
<i>t</i>		3.001	2.838
<i>P</i>		0.013	0.018

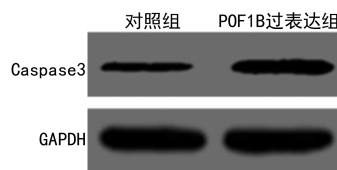


图 1 Western blot 检测 Caspase3 蛋白表达情况

2.5 POF1B 过表达对人绒毛膜滋养层细胞增殖的影响

0 h 时,两组细胞的相对数量比较差异无统计学

意义( $P>0.05$ )。12、24、48 h 时,POF1B 过表达组细胞的相对数量明显少于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

表 5 两组细胞相对数量比较( $\bar{x}\pm s, \%$ )

组别	n	细胞的相对数量			
		0 h	12 h	24 h	48 h
对照组	6	0.82±0.12	1.26±0.20	1.79±0.28	2.68±0.74
POF1B 过表达组	6	0.84±0.09	1.01±0.16	1.28±0.34	1.73±0.45
t		0.327	2.391	2.836	2.687
P		0.751	0.038	0.018	0.023

## 2.6 POF1B 过表达影响人绒毛膜滋养层细胞生物学行为的相关机制分析

POF1B 过表达组细胞 JDP2、SPP1 蛋白表达明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 6、图 2。

表 6 两组细胞 JDP2、SPP1 蛋白表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	JDP2	SPP1
对照组	6	1.02±0.12	1.86±0.31
POF1B 过表达组	6	2.68±0.37	3.72±0.61
t		10.454	6.658
P		<0.001	<0.001

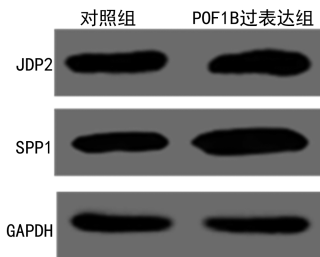


图 2 Western blot 检测 JDP2、SPP1 蛋白表达情况

## 3 讨论

自然流产是妊娠结局失败较为常见的类型,是妇产科尚未解决的问题<sup>[8-9]</sup>。目前自然流产发生机制尚不明确,但多数研究认为自然流产的发生与内分泌、遗传、免疫、凝血、感染等多因素密切相关,相关调控基因可参与自然流产的发生<sup>[10-11]</sup>。刘彩等<sup>[12]</sup>研究认为,子宫蜕膜组织中免疫调控蛋白 FOXO3 的高表达可提高脾脏 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞比例,调节小鼠的免疫平衡,从而能降低胚胎吸收率,减少自然流产发生风险。此外,非特异性基因、非编码 RNA 的表达也可能参与自然流产的发生。

POF1B 是位于性染色体的基因之一,POF1B 主要在极化上皮组织中表达,POF1B 的异常表达与皮肤鳞状细胞癌、肺腺癌等恶性肿瘤的发生、发展过程密切相关,可能成为潜在的治疗靶点或生物标志物。

原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)是由卵巢中的卵泡耗尽决定的,这会导致 40 岁之前的不孕症,具有很强的家族性和异质性遗传背景。既往研究发现,POF1B 基因与综合征性 POI 有关,可能参与卵巢发育和卵母细胞减数分裂/DNA 修复途径等<sup>[13]</sup>。YUAN 等<sup>[14]</sup>研究认为,POF1B 与 POF 存在一定联系。本研究显示,自然流产组孕妇血清及绒毛膜 POF1B 蛋白表达明显高于正常对照组,说明 POF1B 的异常表达与自然流产存在一定联系。激素是内分泌细胞合成并分泌进入血液循环的化学信息物质,妊娠相关激素水平变化与维持妊娠过程及自然流产的发生、发展密切相关<sup>[15-16]</sup>。Pearson 相关性分析显示,血清、绒毛膜 POF1B 与  $\beta$ -HCG、孕酮、雌激素均呈明显负相关。说明 POF1B 与妊娠相关激素水平变化密切相关,可能协同或相互介导参与自然流产的发生。

早期研究认为,细胞增殖、迁移及凋亡均在胚胎发育阶段发挥重要作用,其中胎盘滋养细胞增殖、凋亡的动态平衡决定着胎盘发育及胎儿生长情况,若动态平衡被打破可出现流产情况<sup>[17-18]</sup>。POF1B 是目前发现仅存在脊椎动物表达的新型基因,可介导 POI 及 POF 的发生。本研究进行细胞实验发现,POF1B 过表达组凋亡细胞比例明显高于对照组。12、24、48 h 时,POF1B 过表达组细胞的相对数量明显低于对照组。说明 POF1B 可介导胎盘滋养细胞增殖、凋亡的平衡紊乱导致自然流产的发生。SPP1 是一种子宫内膜蛋白,可通过介导局限性粘连的组装决定子宫内膜的容受性<sup>[19-20]</sup>,早期研究发现,SPP1 可通过调控巨噬细胞功能参与不明原因反复流产的发生<sup>[21-22]</sup>。乌吉斯古楞等<sup>[23]</sup>研究认为,SPP1 可通过介导周期素 D1、P-糖蛋白、细胞色素 c 依赖性半胱氨酸蛋白酶 3 等参与胰腺癌细胞增殖、细胞周期及凋亡等生物学行为改变。JDP2 是一种广泛分布于小脑、睾丸、肺等器官的蛋白,可调控细胞增殖、凋亡等行为<sup>[24-25]</sup>,既往研究发现,过表达 JDP2 可进一步促进创伤性脑损伤诱导的炎症、细胞凋亡和 Caspase3 激活,JDP2 敲除通过阻断 Caspase3 激活,在体内和体外有效减轻创伤性脑损伤<sup>[26]</sup>。本研究发现,POF1B 过表达组细胞 JDP2、SPP1、Caspase3 蛋白表达均明显高于对照组。说明 POF1B 可通过介导 JDP2/SPP1 调控凋亡蛋白的表达参与滋养层细胞的凋亡及增殖过程,POF1B 可能是参与自然流产的新型基因。

综上所述,POF1B 在自然流产孕妇血清及绒毛膜中高表达,与孕妇相关激素呈负相关,可参与人绒毛膜滋养层细胞增殖、凋亡等生物学行为,其机制可

能与 POF1B 调控 JDP2、SPP1 蛋白表达有关。但由于本研究时间较短,尚未分析 POF1B 是否存在参与自然流产的多途径调控方式,未来将扩大实验对象、增加实验时间以此方向进行深入探究,为早期预测自然流产的发生并指导预防治疗提供一种新思路。

## 参考文献

- [1] LI D, ZHENG L, ZHAO D, et al. The role of immune cells in recurrent spontaneous abortion [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(12): 3303-3315.
- [2] LI J, FENG D, HE S, et al. Meta-analysis: association of homocysteine with recurrent spontaneous abortion [J]. *Women Health*, 2021, 61(7): 713-720.
- [3] DENG T, LIAO X, ZHU S. Recent advances in treatment of recurrent spontaneous abortion [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2022, 77(6): 355-366.
- [4] ZAUCHE L H, WALLACE B, SMOOTS A N, et al. Receipt of mRNA Covid-19 vaccines and risk of spontaneous abortion [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1533-1535.
- [5] 贾丽媛, 奚永志, 孙玉英. 免疫学因素在原因不明复发性自然流产发病机制中的研究进展 [J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41(4): 404-412.
- [6] 王婧, 周璇, 刘洪倩. 自然流产的遗传因素研究进展 [J]. *山东医药*, 2020, 60(26): 105-108.
- [7] 何啸兰, 王鹏鹏, 周月希, 等. 毓麟珠对卵巢早衰大鼠 SIRT1-FoxO1-自噬通路的调控作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(6): 1091-1104.
- [8] NAKAMURA E, KOBAYASHI K, SEKIZAWA A, et al. Survey on spontaneous miscarriage and induced abortion surgery safety at less than 12 weeks of gestation in Japan [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(12): 4158-4163.
- [9] KASIM S F. The relationship between vitamin D and spontaneous abortion among Iraqi women [J]. *J Med Life*, 2022, 15(6): 757-761.
- [10] HU C Y, YANG X J, HUA X G, et al. Risk factors for spontaneous abortion from a prevention perspective in rural China: a population-based follow-up study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(16): 2583-2591.
- [11] HARRIS L H, GROSSMAN D. Complications of unsafe and self-managed abortion [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(11): 1029-1040.
- [12] 刘彩, 朱君花, 郝莉娜, 等. 重组脂联素对自然流产模型小鼠子宫蜕膜组织中 FOXO3 蛋白表达的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(19): 2048-2051.
- [13] TUCKER E J, BELL K M, ROBEVSKA G, et al. Meiotic genes in premature ovarian insufficiency: variants in HROB and REC8 as likely genetic causes [J]. *Eur J Hum Genet*, 2022, 30(2): 219-228.
- [14] YUAN Z Z, WANG C Y, JIN J Y. A novel POF1B variant in a Chinese patient is associated with premature ovarian failure [J]. *Clin Genet*, 2021, 100(6): 773-774.
- [15] DUAN H, LI X, HAO Y, et al. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation [J]. *Fertil Steril*, 2022, 118(2): 337-346.
- [16] PAULSEN F W, TETENS M M, VOLLMOND C V, et al. Incidence of childbirth, pregnancy, spontaneous abortion, and induced abortion among women with human immunodeficiency virus in a nationwide matched cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(11): 1896-1902.
- [17] QUENBY S, GALLOS I D, DHILLON-SM-ITH R K, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss [J]. *Lancet*, 2021, 397(10285): 1658-1667.
- [18] FOESSLEITNER P, FARR A, DEINSBERGER J. Risk of fetal malformation, spontaneous abortion, and adverse pregnancy outcomes after gestational terbinafine exposure: a systematic review [J]. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33(8): 3073-3079.
- [19] ZHANG L, NAN F, YANG L, et al. Differentially expressed EREG and SPP1 are independent prognostic markers in cervical squamous cell carcinoma [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2022, 48(7): 1848-1858.
- [20] LIU K, HU H, JIANG H, et al. Upregulation of secreted phosphoprotein 1 affects malignant progression, prognosis, and resistance to cetuximab via the KRAS/MEK pathway in head and neck cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(10): 1147-1158.

- 分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(24): 4246-4251, 4257.
- [15] GUDMUNDSSON M, PERSSON P, PERCHIAZZI G, et al. Transpulmonary driving pressure during mechanical ventilation: validation of a non-invasive measurement method[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 64(2): 211-215.
- [16] 吴新顺, 田冶, 范博士, 等. 不同水平呼气末正压通气在肥胖患者全麻手术中的应用研究[J]. *人民军医*, 2020, 63(1): 47-50.
- [17] 吕慧直, 刘静. 肺保护性通气在老年患者腹腔镜子宫内膜癌根治术中的应用[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(7): 732-735.
- [18] 沈珀, 沈亚南, 张晨, 等. 肺超声评分评价肺保护性通气策略对老年开腹手术患者肺损伤的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2021, 37(9): 901-905.
- [19] 肖暨艳, 邝鹰, 赖一民, 等. 肺保护性通气联合静吸复合麻醉对胸外科手术患者氧化应激反应、T 淋巴细胞亚群及血清血小板活化因子、 $\gamma$  干扰素水平的影响[J]. *广西医学*, 2022, 44(16): 1821-1826.
- [20] 闭玉华, 黄俊萍. 以驱动压为导向个体化滴定式呼气末正压通气在老年腹腔镜结肠癌患者中的应用效果[J]. *重庆医学*, 2023, 52(3): 348-352, 356.
- [21] 卓恩挺, 王连臣, 陈旭. 老年腹腔镜结直肠癌手术肺保护性通气策略对氧合功能及血清炎症介质的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(17): 3659-3662.
- [22] 周建伟, 王传光, 黄燕, 等. 最佳呼吸末正压肺保护通气策略对腹腔镜下结直肠癌根治术患者氧合功能的影响[J]. *临床麻醉学杂志*, 2020, 36(6): 548-551.
- [23] 王鑫姝, 付艳, 王洪波. ICU 机械通气患者呼吸机相关性肺炎血清 IL-6、IL-8、PSP 水平变化及发病危险因素分析[J]. *实用预防医学*, 2021, 28(2): 216-218.
- [24] 赵明娟, 李庆伟, 邢双丽. 血清 miR-146a 及-155 与呼吸机相关性肺炎患者炎症程度的相关性分析[J]. *心肺血管病杂志*, 2021, 40(7): 694-698.
- [25] 曹鹏. 驱动压导向的个体化 PEEP 设置对腹腔镜手术患者肺损伤的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [26] 宋轶, 路晓光, 陈龙翊, 等. AQP5 和 CC16 蛋白在大鼠失血性休克复苏后肺损伤中的表达及意义[J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(12): 1397-1401.
- [27] 陈胜阳, 张永强, 刘俊, 等. 右美托咪定对行非体外循环冠状动脉旁路移植术患者肺损伤及血清白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和克拉拉细胞蛋白 16 水平的影响[J]. *新乡医学院学报*, 2021, 38(9): 828-833.
- [28] SERPA N A, CAMPOS P P, HEMMES S N, et al. Kinetics of plasma biomarkers of inflammation and lung injury in surgical patients with or without postoperative pulmonary complications [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4): 229-238.

(收稿日期: 2023-09-23 修回日期: 2023-12-22)

(编辑: 石 芸)

(上接第 1063 页)

- [21] BAO S, CHEN Z, QIN D, et al. Single-cell profiling reveals mechanisms of uncontrolled inflammation and glycolysis in decidual stromal cell subtypes in recurrent miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2023, 38(1): 57-74.
- [22] LIU L, ZHANG R, DENG J, et al. Construction of TME and Identification of crosstalk between malignant cells and macrophages by SPP1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Immunol Immun*, 2022, 71(1): 121-136.
- [23] 乌吉斯古楞, 张彤. 沉默 SPP1 联合吉西他滨对胰腺癌细胞增殖、细胞周期、凋亡的影响[J]. *河北医药*, 2021, 43(13): 1940-1944.
- [24] ENGLER M J, MIMURA J, YAMAZAKI S, et al. JDP2 is directly regulated by ATF4 and modulates TRAIL sensitivity by suppressing the ATF4-DR5 axis[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(12): 2771-2779.
- [25] LEVINSON A L, TJOA K, HUANG B, et al. Opposing effects of KDM6A and JDP2 on glucocorticoid sensitivity in T-ALL[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(14): 3479-3484.
- [26] XU Y, XIA X, JIANG Y, et al. Down-regulated lncRNA AGAP2-AS1 contributes to pre-eclampsia as a competing endogenous RNA for JDP2 by impairing trophoblastic phenotype[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8): 4557-4568.

(收稿日期: 2023-10-11 修回日期: 2024-01-12)

(编辑: 唐 璞)