

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.19.017

妊娠合并甲状腺功能减退患者血清 PAPP-A、RBP-4 水平及其对妊娠结局的预测价值*

李莎¹, 刘能英², 陈莉¹, 段奉菊¹, 曾丽^{1△}

四川省宜宾市第二人民医院:1. 产科;2. 检验科, 四川宜宾 644000

摘要:目的 探讨血清妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)和视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)水平对甲状腺功能减退(简称甲减)患者妊娠结局的预测价值。方法 回顾性选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月在该院产检的 149 例妊娠合并甲减患者作为观察组,另选取同期在该院产检的 50 例产检正常的健康孕妇作为对照组。对观察组患者进行随访,根据患者妊娠结局划分为结局良好组和结局不良组;采用酶联免疫吸附试验检测各组甲状腺激素指标和血清 PAPP-A、RBP-4 水平;采用 Pearson 相关分析妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A 与 RBP-4 水平间的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 PAPP-A、RBP-4 血清水平对妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的预测价值。结果 与对照组比较,观察组患者 PAPP-A、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)水平明显降低($P < 0.05$),RBP-4 和促甲状腺素(TSH)水平明显升高($P < 0.05$)。根据观察组患者妊娠结局分为结局良好组 96 例,结局不良组 53 例。与结局良好组比较,结局不良组患者 TSH、RBP-4 水平明显升高($P < 0.05$),FT4、PAPP-A 水平明显降低($P < 0.05$)。妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A 水平与 RBP-4 水平呈负相关($r = -0.380, P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析表明,血清 FT4、PAPP-A 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的保护因素($P < 0.05$),血清 TSH、RBP-4 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 PAPP-A、RBP-4 水平预测妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.857(95%CI:0.799~0.914)、0.876(95%CI:0.823~0.929),低于 2 项联合预测的 AUC[0.958(95%CI:0.930~0.986)],差异均有统计学意义($Z = 3.136, P = 0.002; Z = 2.696, P = 0.007$)。结论 妊娠合并甲减患者的血清 PAPP-A、RBP-4 水平与妊娠结局密切相关,2 项联合对妊娠合并甲减患者的妊娠结局具有一定的临床预测价值。

关键词:妊娠合并甲状腺功能减退; 妊娠结局; 妊娠相关血浆蛋白 A; 视黄醇结合蛋白 4; 甲状腺功能
中图分类号:R446.11;R714.25 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)19-2866-05

Serum PAPP-A and RBP-4 levels in patients with pregnancy complicating hypothyroidism and their predictive values for pregnancy outcomes*

LI Sha¹, LIU Nengying², Chen Li¹, DUAN Fengju¹, ZENG Li^{1△}

1. Department of Obstetrics; 2. Department of Clinical Laboratory, Yibin Municipal Second People's Hospital, Yibin, Sichuan 644000, China

Abstract: Objective To explore the predictive value of serum pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and retinol binding protein 4 (RBP-4) levels for pregnancy outcomes in the patients with hypothyroidism. **Methods** A total of 149 patients with pregnancy complicating hypothyroidism undergoing prenatal checkups in this hospital from June 2021 to June 2023 were retrospectively selected as the observation group. Other 50 healthy pregnant women with normal prenatal examinations were selected as the control group. The observation group conducted the follow up and was divided into the good outcome group and adverse outcome group according to the pregnancy outcomes; the enzyme linked immunosorbent assay was used to detect the thyroid hormone indicators and serum PAPP-A and RBP-4 levels in the subjects of three groups; the Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum PAPP-A level and RBP-4 level in pregnant women with hypothyroidism; the multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of adverse pregnancy outcomes in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum PAPP-A and RBP-4 levels for adverse pregnancy outcomes in pregnant women with hypothyroidism. **Results** Compared with the control

* 基金项目:四川省宜宾市卫生健康委员会科研课题(2020YW028)。

作者简介:李莎,女,副主任医师,主要从事妇产临床方向的研究。△ 通信作者,E-mail:n35izw@163.com。

group, the levels of PAPP-A, free triiodothyronine (FT3) and free thyroxine (FT4) in the observation group were significantly reduced ($P < 0.05$), while the levels of RBP-4 and thyroid stimulating hormone (TSH) were significantly increased ($P < 0.05$). According to the pregnancy outcomes of the observation group, there were 96 cases in the good outcome group and 53 cases in the poor outcome group. Compared with the good outcome group, the TSH and RBP-4 levels in the poor outcome group were significantly increased ($P < 0.05$), while the FT4 and PAPP-A levels were significantly decreased ($P < 0.05$). There was a negative correlation between serum PAPP-A level and RBP-4 level in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism ($r = -0.380, P < 0.001$). The multivariate logistic regression analysis showed that the increase of serum FT4 and PAPP-A levels was the protective factor for poor pregnancy outcomes in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism ($P < 0.05$), while the increase of serum TSH and RBP-4 levels was the risk factor for poor pregnancy outcomes in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the areas under the curves (AUC) of serum PAPP-A and RBP-4 levels for predicting adverse pregnancy outcomes in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism were 0.857 (95%CI: 0.799-0.914) and 0.876 (95%CI: 0.823-0.929) respectively, which were lower than AUC of the two combination prediction [0.958 (95%CI: 0.930-0.986)], and the differences were statistically significant ($Z = 3.136, P = 0.002; Z = 2.696, P = 0.007$). **Conclusion** The serum PAPP-A and RBP-4 levels in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism are closely correlated to the pregnancy outcomes, and the combination detection of the two has certain clinical predictive value for pregnancy outcomes in the patients with pregnancy complicating hypothyroidism.

Key words: pregnancy complicating hypothyroidism; pregnancy outcome; pregnancy associated plasma protein A; retinol binding protein 4; thyroid function

妊娠合并甲状腺功能减退(简称甲减)是妊娠期女性发病率较高的一种疾病,研究发现,1%~2%的妊娠期女性患有甲减^[1-3]。甲状腺激素是胎儿生长发育的关键因素,妊娠合并甲减患者若得不到干预治疗很容易引发妊娠不良结局^[4]。由于妊娠合并甲减患者在发病前期缺少明显症状,容易因忽视而损害自身及胎儿身体健康,因此临床上迫切需要能够评估该病患者病情并预测妊娠结局的特异性生物标志物,以便根据患者病情及时进行干预治疗。妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)主要由蜕膜细胞和胎盘合体滋养层细胞分泌,其水平随着孕期的增长而逐渐升高,在孕早期即可在血清中检出,因此其血清水平常被用来评估孕妇孕期的妊娠情况^[5-6]。视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)是视黄醇结合蛋白家族中重要的分泌型脂肪源性因子,研究发现,RBP-4 主要由肝细胞表达和分泌,可通过与甲状腺素、视黄醇相关蛋白受体结合,参与调节动脉粥样硬化、甲减、代谢综合征等疾病^[7-8]。但目前针对 PAPP-A、RBP-4 在妊娠合并甲减患者的表达及对患者妊娠结局的预测价值尚不清楚,因此,本研究分析了二者血清水平对妊娠合并甲减患者妊娠结局的预测价值,以期对妊娠合并甲减患者的病情诊断及干预治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)妊娠合并甲减患者符合《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)》^[9]中相关诊断标准;(2)单胎妊娠;(3)妊娠期间未经甲状腺激素治疗。排除标准:(1)既往有甲状腺疾病史;

(2)伴有凝血功能障碍或免疫系统疾病;(3)甲状腺功能亢进;(4)存在心、肝等其他重要器官功能异常;(5)临床资料不完整。

回顾性选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月在本院住院产检的 149 例妊娠合并甲减患者(孕周 28~40 周)作为观察组,另选取同期在该院产检的 50 例产检正常的健康孕妇作为对照组。两组的一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准(2021439408)。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书。

表 1 观察组和对照组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	孕周(周)
对照组	50	26.94±3.26	1.70±0.42	1.34±0.32	33.42±4.72
观察组	149	27.87±3.76	1.76±0.47	1.43±0.36	31.97±4.69
t		-1.562	-0.801	-1.571	1.889
P		0.120	0.424	0.118	0.060

1.2 主要实验试剂 人 PAPP-A 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(货号:TW9231)购自上海通蔚实业有限公司;人 RBP-4 ELISA 检测试剂盒(货号:CB11287-Hu3)购自上海科艾博生物技术有限公司。

1.3 方法 通过查询所有受试者病历收集促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)和游离甲状腺素(FT4)血清水平。并于妊娠 28 周分别抽取所有受试者空腹静脉血 5 mL,离心分离血清后分别检测 PAPP-A、RBP-4 血清水平,按照 ELISA 试剂盒中说明书进行操作。

1.4 妊娠结局统计 对妊娠合并甲减患者进行产后随访,统计其妊娠结局,不良妊娠结局包括胎盘早剥、胎膜早破、早产以及胎儿宫内窘迫等。根据患者妊娠结局划分为结局良好组和结局不良组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 27.0 软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Pearson 相关分析妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A 与 RBP-4 水平间的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PAPP-A、RBP-4 水平对妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 Delong 检验。以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和对照组 PAPP-A、RBP-4、TSH、FT3 和 FT4 水平比较 与对照组比较,观察组 PAPP-A、FT3 和 FT4 水平明显降低($P < 0.05$),RBP-4 和 TSH 水平明显升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 结局良好组和结局不良组一般资料及 TSH、FT3、FT4 水平比较 根据观察组患者妊娠结局分为结局良好组 96 例,结局不良组 53 例。结局良好组和结局不良组患者年龄、孕次、产次、孕周及 FT3 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与结局良好组比较,结局不良组患者 TSH 水平明显升高($P < 0.05$),FT4 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 观察组和对照组 PAPP-A、RBP-4、TSH、FT3、FT4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PAPP-A(ng/mL)	RBP-4(ng/mL)	TSH(mU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
对照组	50	4.23±0.86	20.51±3.77	2.37±0.43	4.76±1.22	13.17±2.55
观察组	149	1.99±0.40	31.19±5.54	4.69±0.97	4.34±1.03	8.38±1.59
<i>t</i>		24.851	-12.672	-16.360	2.379	15.629
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.018	<0.001

表 3 结局良好组和结局不良组一般资料及 TSH、FT3、FT4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	孕周(周)	TSH(mU/L)	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)
结局良好组	96	27.57±3.61	1.75±0.46	1.42±0.36	32.15±4.59	4.16±0.95	4.45±1.05	9.23±1.76
结局不良组	53	28.42±4.03	1.79±0.49	1.45±0.36	31.63±4.86	5.64±1.02	4.15±0.98	6.85±1.28
<i>t</i>		-1.320	-0.496	-0.487	0.648	-8.867	1.709	8.656
<i>P</i>		0.189	0.620	0.627	0.518	<0.001	0.090	<0.001

2.3 结局良好组和结局不良组血清 PAPP-A 和 RBP-4 水平比较 与结局良好组比较,结局不良组患者血清 RBP-4 水平明显升高($P < 0.05$),血清 PAPP-A 水平明显降低($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 结局良好组和结局不良组血清 PAPP-A 和 RBP-4 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	PAPP-A	RBP-4
结局良好组	96	2.18±0.45	28.13±5.14
结局不良组	53	1.65±0.32	36.72±6.25
<i>t</i>		7.577	-9.031
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A、RBP-4 水平之间的相关性分析 妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A 与 RBP-4 水平之间呈负相关($r = -0.380, P < 0.001$)。

2.5 妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的影响因素分析 以妊娠合并甲减患者不同妊娠结局(结局不良=1,结局良好=0)为因变量,以表 3 和表 4 中 $P < 0.05$ 的 TSH、FT4、PAPP-A、RBP-4 作为自变量(均为原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,

血清 FT4、PAPP-A 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的保护因素($P < 0.05$),血清 TSH、RBP-4 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
TSH	0.594	0.175	11.538	0.001	1.812	1.286~2.553
FT4	-0.567	0.173	10.757	0.001	0.567	0.404~0.796
PAPP-A	-0.644	0.164	15.437	<0.001	0.525	0.381~0.724
RBP-4	0.545	0.170	10.286	0.001	1.725	1.236~2.407

2.6 血清 PAPP-A、RBP-4 水平对妊娠合并甲减患者妊娠结局的预测价值 以妊娠合并甲减患者妊娠结局良好组为阴性样本、结局不良组为阳性样本,绘制 ROC 曲线,分析血清 PAPP-A、RBP-4 水平对妊娠合并甲减患者结局不良的预测效能。分析结果显示,血清 PAPP-A、RBP-4 水平单项预测妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的 AUC 分别为 0.857(95%CI: 0.799~0.914)、0.876(95%CI: 0.823~0.929),低于 2 项联合预测的 AUC [0.958(95%CI: 0.930~

0.986)], 差异均有统计学意义 ($Z = 3.136, P = 0.002; Z = 2.696, P = 0.007$)。见表 6。

表 6 血清 PAPP-A、RBP-4 水平对妊娠合并甲减患者结局不良的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
PAPP-A	0.857	0.799~0.914	2.02 ng/mL	96.23	64.58	0.608	<0.001
RBP-4	0.876	0.823~0.929	29.23 ng/mL	92.45	66.67	0.591	<0.001
2 项联合	0.958	0.930~0.986	—	84.34	85.42	0.698	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

孕妇在妊娠期间甲状腺会根据妊娠阶段的甲状腺激素需求而发生相应的生理变化,妊娠期甲减通常伴随着血清 TSH 升高与 FT4 降低,若不及时治疗容易出现早产、流产、胎膜早破等妊娠不良结局^[10-12]。妊娠合并甲减患者在经左甲状腺素治疗后病情可大幅改善,但部分患者由于缺乏明显临床表现而延误治疗会导致不良妊娠结局的发生^[13-16]。因此,寻找相关生物指标用于评估妊娠合并甲减患者妊娠结局具有重要的临床意义。

PAPP-A 可反映胎盘滋养细胞的活性状态以及胎儿的生长情况,体内 PAPP-A 水平下降可提示妊娠状态的变化及滋养层细胞功能异常,因此 PAPP-A 常被用作筛查不良妊娠的标志物,如根据先兆流产保胎治疗孕妇的血清 PAPP-A 水平预测其是否流产^[17-18]。程华英等^[19]研究发现,血清 PAPP-A 与 RBP-4 水平与妊娠期高血压疾病孕妇的病情严重程度密切相关,通过检测二者血清水平有助于评估该疾病的严重程度。RBP-4 参与体内维生素 A 视黄醇类活性代谢物的转运,并能参与调节胰岛素敏感性,与妊娠期孕妇的多种疾病如高血压、糖尿病的疾病密切相关^[20-21]。另外,有研究发现甲减患者 RBP-4 水平明显高于甲状腺功能正常受试者,且对甲减患者具有一定的预测价值^[22]。本研究通过检测妊娠合并甲减患者及健康孕妇的 PAPP-A、RBP-4 血清水平,结合一般临床资料,探讨了二者对妊娠合并甲减患者妊娠结局的预测价值。

本研究结果显示观察组患者血清 PAPP-A 水平明显降低,RBP-4 水平明显升高,提示 PAPP-A 和 RBP-4 可能参与妊娠期孕妇甲减的发生。且本研究发现妊娠结局不良患者的血清 PAPP-A 水平低于妊娠结局良好患者,RBP-4 水平高于妊娠结局良好患者,提示二者水平与患者妊娠结局密切相关,推测妊娠期孕妇 PAPP-A 水平异常降低可能会引起孕妇滋养层细胞功能异常,并导致孕妇发生甲减,影响孕妇 FT4、TSH 等甲状腺功能指标,PAPP-A 水平持续性降低将进一步影响孕妇妊娠结局,导致胎盘早剥、胎膜早破、早产以及胎儿宫内窘迫等不良妊娠结局出现^[23]。而妊娠期孕妇 RBP-4 水平异常升高可能会影响孕妇的胰岛素敏感性,导致孕妇血糖升高而影响患

者甲状腺功能,增加孕妇合并甲减的风险,进而增加妊娠合并甲减患者发生不良妊娠结局风险^[19]。本研究进一步通过相关性分析发现血清 PAPP-A 与 RBP-4 水平之间呈负相关,提示二者可能存在潜在的相互作用共同参与妊娠合并甲减的发生及影响患者妊娠结局,针对二者具体作用机制后续还需深入研究。另外本研究多因素 Logistic 回归分析结果表明,FT4、PAPP-A 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的保护因素,TSH、RBP-4 水平升高是妊娠合并甲减患者妊娠结局不良的危险因素;且 ROC 曲线分析表明,血清 PAPP-A 和 RBP-4 水平可以作为妊娠合并甲减患者妊娠结局的预测指标,2 项联合的预测价值更高。

综上所述,妊娠合并甲减患者血清 PAPP-A 水平降低,RBP-4 水平升高,二者与患者妊娠结局联系紧密,且二者联合检测对妊娠合并甲减患者妊娠结局具有更高的预测价值。但本研究样本量较少,后续本研究将继续扩大样本量,并通过检测受试者不同孕期血清水平进一步对本研究结果进行验证。

参考文献

- [1] 刘文,尹鑫,董益明. 碘营养与左甲状腺素在妊娠期甲状腺功能减退症患者中的应用价值及临床效果观察[J]. 沈阳药科大学学报,2021,38(增刊 2):48.
- [2] LI S W, CHAN S Y. Management of overt hypothyroidism during pregnancy[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2020,34(4):101439.
- [3] DONG A C, MORGAN J, KANE M N A, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and Meta-analysis [J]. Fertil Steril,2020,113(3):587-600. e1.
- [4] 刘春晓,范建霞. 妊娠合并甲状腺功能减退的妊娠期监测和处理[J]. 实用妇产科杂志,2023,39(5):336-339.
- [5] HIERSCH L, SHAH B R, BERGER H, et al. Oral glucose tolerance test results in pregnancy can be used to individualize the risk of future maternal type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care,2021,44(8):1860-1867.
- [6] 张颖,段红蕾,李洁. 早孕期母血清 PAPP-A 水平与不良妊娠结局的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2022,30(11):1972-1975.
- [7] 陈丹燕,甘华,李里,等. RBP-4 对妊娠期甲状腺功能减退子代肾线粒体功能的影响[J]. 重庆医学,2021,50(11):

1812-1816.

- [8] SUN H X, JI H H, CHEN X L, et al. Serum retinol-binding protein 4 is associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with subclinical hypothyroidism[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(13): 4510-4520.
- [9] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版)编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(8): 636-665.
- [10] 王玥, 马地, 黄明莉. 促甲状腺激素的升高对辅助生殖技术妊娠结局的影响: 一项荟萃分析[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(12): 1612-1626.
- [11] 郝晓宇, 孙丽聪, 庄太凤. 双酚 A 对孕妇及新生儿甲状腺功能的影响及作用机制研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(4): 638-643.
- [12] 李淑英, 葛晓春, 刘锐, 等. 妊娠期糖尿病合并甲状腺功能减退症的危险因素及对妊娠结局的影响[J]. *河北医学*, 2022, 28(10): 1640-1644.
- [13] LIU Y D, GUO F, ZHOU Y L, et al. The interactive effect of prepregnancy overweight/obesity and isolated maternal hypothyroxinemia on macrosomia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): e2639-e2646.
- [14] LEE S Y, CABRAL H J, ASCHENGRAU A, et al. Associations between maternal thyroid function in pregnancy and obstetric and perinatal outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(5): e2015-e2023.
- [15] 黄亚平. 左甲状腺素钠片对妊娠期亚临床甲减患者甲状腺功能与妊娠结局的影响[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(26): 146-149.
- [16] 李艳艳, 赵旭敏. 妊娠期亚临床甲减 TPOAb 阴性孕妇不
- 同时间左甲状腺素钠片治疗对妊娠结局及幼儿神经功能影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(7): 1383-1387.
- [17] 李桂花, 廖丹, 王玲, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 PAPP-A、SHBG 水平与膳食抗炎指数和产后血糖转归关系[J]. *中国计划生育学杂志*, 2023, 31(8): 1931-1934.
- [18] 宋晓艳. 血清 PAPP-A、CA125 在先兆流产保胎治疗孕妇难免流产中的预测价值[J]. *中国民康医学*, 2023, 35(15): 134-136.
- [19] 程华英, 胡娅萍, 郑璇, 等. 妊娠期高血压疾病孕妇血清 AGEs、TGF- β 1、PAPP-A 及 RBP4 变化及临床意义[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2022, 14(4): 631-634.
- [20] 汤海华, 朱景明, 凌玲. 妊娠相关血浆蛋白-A 对妊娠期高血压疾病孕妇胎盘病理改变的影响研究[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(6): 108-110.
- [21] MOUSAVI S N, BAHRAMFARD T, RAD E Y, et al. Association of leptin and retinol binding protein 4 with the risk of gestational diabetes: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2023, 27(2): 96-104.
- [22] AZO NAJEEB H, AHMAD QASIM B, AHMAD MOHAMMED A. Parental history of coronary artery disease among adults with hypothyroidism: case controlled study [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2020, 60: 92-101.
- [23] PASIŃSKA M, BALCEREK E, REPCZYŃSKA A, et al. The levels of pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) and chorionic gonadotropin (β -hCG) in the blood serum of women with hypothyroidism in the 1st trimester of pregnancy[J]. *Int J Womens Health*, 2023, 15: 167-176.

(收稿日期: 2023-12-11 修回日期: 2024-07-30)

(上接第 2865 页)

- [19] SONG B N, KIM S K, CHU I S. Bioinformatic identification of prognostic signature defined by copy number alteration and expression of CCNE1 in non-muscle invasive bladder cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(1): e282.
- [20] SANCHEZ-VEGA F, MINA M, ARMENIA J, et al. Oncogenic signaling pathways in the cancer genome Atlas [J]. *Cell*, 2018, 173(2): 321-337. e10.
- [21] LEPAGE C C, PALMER M C L, FARRELL A C, et al. Reduced SKP1 and CUL1 expression underlies increases in Cyclin E1 and chromosome instability in cellular precursors of high-grade serous ovarian cancer [J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(10): 1699-1710.
- [22] YANG L, FANG D D, CHEN H J, et al. Cyclin-dependent kinase 2 is an ideal target for ovary tumors with elevated cyclin E1 expression[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(25): 20801-20812.
- [23] XU H N, GEORGE E, KINOSE Y, et al. CCNE1 copy number is a biomarker for response to combination WEE1-ATR inhibition in ovarian and endometrial cancer models[J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9): 100394.
- [24] 张维维, 张正伟, 何朗. 342 例卵巢癌手术患者预后影响因素分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2019, 26(17): 1288-1295.
- [25] WANG X, QI X R, MING X, et al. Prognostic value of cyclin E expression in patients with ovarian cancer: a Meta-analysis[J]. *J BUON*, 2017, 22(1): 64-71.
- [26] PETERSEN S, WILSON A J, HIRST J, et al. CCNE1 and BRD4 co-amplification in high-grade serous ovarian cancer is associated with poor clinical outcomes[J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 405-410.
- [27] YAO S E, TRIPCONY L, SANDAY K, et al. Survival outcomes after delayed cytoreduction surgery following neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2020, 30(12): 1935-1942.
- [28] ALEXANDER A, KARAKAS C, CHEN X, et al. Cyclin E overexpression as a biomarker for combination treatment strategies in inflammatory breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14897-14911.

(收稿日期: 2023-12-01 修回日期: 2024-07-29)