

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 14. 011

胎儿大脑中动脉血流动力学指标联合孕妇 ACR 和 HIF-1 α 检测在预测胎儿宫内缺氧中的临床价值

沈 晶¹, 陆玲芳², 周志英^{2 Δ}

复旦大学附属中山医院青浦分院:1. 产科;2. 超声科, 上海 201799

摘 要:目的 探讨胎儿大脑中动脉(MCA)血流动力学指标联合孕妇尿微量蛋白肌酐比值(ACR)和血缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)检测在预测胎儿宫内缺氧中的临床价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在该院就诊的疑似胎儿宫内缺氧孕妇 163 例为研究对象,根据胎儿宫内缺氧诊断标准分为宫内缺氧组(98 例)和无宫内缺氧组(65 例)。观察两组胎儿 MCA 的搏动指数(PI)、阻力指数(RI)和收缩期最大血流速度/舒张期最小血流速度(S/D),以及孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平变化,并分析胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D,以及孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平与孕周、新生儿窒息严重程度度的关系,以及其各项指标在预测胎儿宫内缺氧中的临床价值。**结果** 宫内缺氧组胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D 水平较无宫内缺氧组明显降低($P<0.05$),而宫内缺氧组孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平较无宫内缺氧组明显升高($P<0.05$)。宫内缺氧组胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D 水平随着孕周和新生儿窒息严重程度增加而降低($P<0.05$),而孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平随着孕周和新生儿窒息严重程度增加而升高($P<0.05$)。胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D,以及孕妇 ACR 和 HIF-1 α 联合检测预测胎儿宫内缺氧的灵敏度为 95.9%,特异度为 89.2%,曲线下面积(AUC)为 0.959,其 AUC 明显高于 PI、RI、S/D、ACR、HIF-1 α 单项指标检测($P<0.05$),而各单项指标之间 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 胎儿 MCA 血流动力学指标联合孕妇 ACR 和 HIF-1 α 检测在预测胎儿宫内缺氧中具有重要的临床意义,联合检测明显优于单项指标检测,值得在临床上推广应用。

关键词: 大脑中动脉; 微量蛋白肌酐比值; 缺氧诱导因子-1 α ; 宫内缺氧

中图法分类号: R445.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)14-1917-05

Clinical value of fetal middle cerebral artery hemodynamic parameters combined with maternal urinary ACR and HIF-1 α levels in predicting fetal intrauterine hypoxia

SHEN Jing¹, LU Lingfang², ZHOU Zhiying^{2 Δ}

1. Department of Obstetrics; 2. Department of Ultrasound, Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 201799, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of fetal middle cerebral artery (MCA) hemodynamic parameters combined with maternal urinary albumin creatinine ratio (ACR), blood hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) levels in predicting fetal intrauterine hypoxia. **Methods** A total of 163 pregnant women who were diagnosed with suspected fetal intrauterine hypoxia in Qingpu Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University from January 2019 to December 2020 were divided into intrauterine hypoxia group (98 cases) and non-intrauterine hypoxia group (65 cases) according to the diagnostic criteria of fetal intrauterine hypoxia. The RI, PI and S/D of fetal MCA, urinary ACR and serum HIF-1 α in pregnant women were observed in the two groups, the relationships between the RI, PI, S/D of fetal MCA, urinary ACR, serum HIF-1 α in pregnant women and gestational weeks, the severity of neonatal asphyxia were compared, and their clinical value in predicting intrauterine hypoxia was also observed. **Results** The levels of PI, RI and S/D of fetal MCA in intrauterine hypoxia group were significantly lower than those in non-intrauterine hypoxia group ($P<0.05$), and the levels of urinary ACR and blood HIF-1 α of pregnant women were significantly higher than those in non-intrauterine hypoxia group ($P<0.05$). The levels of PI, RI and S/D of fetal MCA in intrauterine hypoxia group decreased with the increase of gestational weeks and the severity of neonatal asphyxia ($P<0.05$), and the levels of urinary ACR and blood HIF-1 α of pregnant women increased with the increase of gestational weeks and the severity of neonatal asphyxia ($P<0.05$). The sensitivity of combined detection of levels of PI, RI and S/D of fetal MCA, urinary ACR and blood HIF-1 α levels of pregnant women in predicting intrauterine hypoxia was 95.9%, the specificity was 89.2%, and the area under the ROC curve (AUC) was 0.959 ($P<0.05$), the AUC

was significantly higher than those of PI, RI, S/D, ACR and HIF-1 α , but there was no significant difference among each single maker ($P > 0.05$). **Conclusion** The fetal MCA hemodynamic parameters combined with maternal urinary ACR and blood HIF-1 α has important clinical significance in predicting fetal intrauterine hypoxia. Combined detection is significantly better than single index, which is worthy of clinical application.

Key words: middle cerebral artery; albumin creatinine ratio; hypoxia inducible factor-1 α ; intrauterine hypoxia

胎儿宫内缺氧是引起胎儿窘迫、新生儿窒息的重要因素,最终导致围生儿神经系统的损伤,甚至死亡^[1]。目前,对胎儿宫内缺氧的判断主要根据胎心和胎动等指标监测,胎儿宫内缺氧没有一个明确定量的指标,无法及时有效评估^[2]。现有研究表明,胎儿大脑中动脉(MCA)的血流动力学监测有助于对胎儿宫内异常进行早期诊断,并及时干预^[3-4]。但 MCA 血流动力学单一指标并不能很好评价胎儿宫内生长情况,因此,多种指标联合检测,相互补充以提高诊断效能,已经是一种趋势^[5]。尿微量蛋白肌酐比值(ACR)最初被用于早期肾功能损伤的监测,后来被应用于胎儿宫内缺氧监测,同样也具有较好的效果^[6-7]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在机体缺氧状态下产生,是一种脑保护因子,胎儿宫内缺氧是否会导致 HIF-1 α 表达升高,从而导致母体 HIF-1 α 升高^[8],是否可用于监测胎儿宫内缺氧状态,需要进一步研究。本研究通过超声监测胎儿 MCA 血流动力学指标,并联合检测母体 ACR 和 HIF-1 α 水平,观察其对胎儿宫内缺氧的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在本院就诊的 163 例疑似胎儿宫内缺氧孕妇为研究对象。纳入标准:均在本院建档,按期产检,并在本院分娩成功;单胎妊娠;无染色体异常;孕期无服用药物史和放射性物质接触史;孕前月经规律。排除标准:多胎妊娠;分娩过程中有胎儿损伤或者窒息;合并糖尿病、高血压和甲状腺功能亢进症;产前胎儿畸形、发育不良等;胎盘植入。根据胎儿宫内缺氧诊断标准将孕妇分为宫内缺氧组(98 例)和无宫内缺氧组(65 例)。宫内缺氧组孕妇年龄 25~38 岁,平均(31.63 $\pm$ 2.78)岁;孕周 27~41 周,平均(34.72 $\pm$ 2.35)周;平均体质指数(BMI)为(23.62 $\pm$ 2.03)kg/m²。无宫内缺氧组孕妇年龄 24~38 岁,平均(32.21 $\pm$ 2.52)岁;孕周 27~41 周,平均(35.16 $\pm$ 2.73)周;平均 BMI 为(23.62 $\pm$ 2.03)kg/m²。两组孕妇年龄、孕周和 BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象自愿参与本研究,均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准和分组 胎儿宫内缺氧诊断标准:羊水 2 度以上胎粪污染;脐动脉血流测定收缩期最大血流速度/舒张期最小血流速度(S/D) ≥ 3 ;胎儿监护

无负荷试验(NST)无反应型,伴随胎心变异减小或者消失;B 超的羊水指数 ≤ 3 。符合上述诊断之一即可诊断为胎儿宫内缺氧。根据新生儿的窒息程度将宫内缺氧组新生儿分为轻度窒息组(40 例)、中度窒息组(33 例)和重度窒息组(25 例)。窒息程度判断标准:羊水污染 2 级,新生儿 Apgar 评分 > 6 分为轻度窒息;羊水污染 3 级,胎心为 100~120 次/分,新生儿 Apgar 评分在 4~6 分为中度窒息;羊水污染 4 级,胎心在 100 次/分以下,新生儿 Apgar 评分 < 4 分为重度窒息。

1.2.2 MCA 的血流动力学监测 采用彩色多普勒超声诊断仪(LOGIQ-7,美国 GE 公司生产)进行 MCA 的血流动力学监测,中心探头频率为 4 MHz。患者取仰卧位,先检测胎儿的发育情况,在胎儿相对安静时,测定 MCA 血流频谱,并记录搏动指数(PI)、阻力指数(RI)和 S/D,连续测定 3 次,计算平均值。

1.2.3 标本检测 采集孕妇清晨空腹静脉血 5 mL,留取中段尿液 5 mL。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HIF-1 α 水平。采用全自动生化分析仪(CX7 型,美国 Beckman 公司生产)测定尿清蛋白和尿肌酐,并计算 ACR。所有试剂盒均为 R&D 公司产品,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 观察指标 观察两组胎儿 MCA 的 RI、PI 和 S/D 水平,以及孕妇 ACR、HIF-1 α 水平,每项指标在孕 27~ < 32 周、孕 32~ < 37 周和孕 37~41 周分别检测 3 次,并求其平均值。观察胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D,孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平与孕周、窒息严重程度的关系,以及其在预测胎儿宫内缺氧中的临床价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;对影响胎儿宫内缺氧的相关因素进行二元 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标在预测胎儿宫内缺氧中的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胎儿和孕妇各项指标比较 宫内缺氧组胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D 水平较无宫内缺氧组明显降低,而宫内缺氧组孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平较无宫内缺氧组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同孕周宫内缺氧胎儿和孕妇各项指标比较

宫内缺氧胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D 水平随着孕周增加而降低,而孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平随着孕周增加而升高,不同孕周各项指标比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组胎儿和孕妇各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	胎儿 MCA			孕妇 ACR (mg/mmol)	孕妇 HIF-1 α (ng/L)
		PI	RI	S/D		
无宫内缺氧组	65	1.64 $\pm$ 0.31	0.77 $\pm$ 0.17	3.75 $\pm$ 0.67	28.12 $\pm$ 3.07	38.55 $\pm$ 4.13
宫内缺氧组	98	1.30 $\pm$ 0.24	0.64 $\pm$ 0.12	3.17 $\pm$ 0.34	31.50 $\pm$ 4.97	43.27 $\pm$ 4.80
<i>t</i>		7.549	5.599	6.412	5.371	6.494
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 不同孕周宫内缺氧胎儿和孕妇各项指标比较 ($\bar{x}\pm s, n=98$)

孕周	胎儿 MCA			孕妇 ACR (mg/mmol)	孕妇 HIF-1 α (ng/L)
	PI	RI	S/D		
27~<32 周	1.40 $\pm$ 0.32	0.72 $\pm$ 0.13	3.35 $\pm$ 0.43	25.76 $\pm$ 4.32	36.74 $\pm$ 4.28
32~<37 周	1.34 $\pm$ 0.26 [*]	0.67 $\pm$ 0.12 [*]	3.21 $\pm$ 0.32 [*]	32.43 $\pm$ 5.02 [*]	42.85 $\pm$ 4.72 [*]
37~41 周	1.16 $\pm$ 0.21 ^{*#}	0.53 $\pm$ 0.11 ^{*#}	2.95 $\pm$ 0.25 ^{*#}	36.31 $\pm$ 5.12 ^{*#}	50.22 $\pm$ 5.23 ^{*#}
<i>F</i>	35.467	66.184	34.689	119.673	198.101
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 27~<32 周比较,^{*} $P<0.05$;与 32~<37 周比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 不同窒息程度胎儿和孕妇各项指标比较 宫内缺氧组胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D 水平随着窒息严重程度增加而降低,而孕妇 ACR 和 HIF-1 α 水平随着窒息严重程度增加而升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 胎儿 MCA 血流动力学指标及孕妇 ACR、HIF-1 α 预测胎儿宫内缺氧的价值 对影响胎儿发生宫内缺氧的相关因素进行二元 Logistic 回归分析,得到方程 $Y=-4.999\times X_{PI}-9.663\times X_{RI}-2.235\times X_{S/D}+$

$0.255\times X_{ACR}+0.226\times X_{HIF-1\alpha}+5.221$ 。联合检测的灵敏度为 95.9%,特异度为 89.2%,曲线下面积(AUC)为 0.959。联合检测的 AUC 明显大于 PI($Z=4.433, P<0.05$)、RI($Z=5.464, P<0.05$)、S/D($Z=5.042, P<0.05$)、ACR($Z=5.920, P<0.05$)和 HIF-1 α ($Z=5.656, P<0.05$)单项指标检测。而各单项指标的 AUC 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4 和图 1。

表 3 不同窒息程度胎儿和孕妇各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

窒息程度	<i>n</i>	胎儿 MCA			孕妇 ACR (mg/mmol)	孕妇 HIF-1 α (ng/L)
		PI	RI	S/D		
轻度窒息	40	1.52 $\pm$ 0.13	0.75 $\pm$ 0.08	3.49 $\pm$ 0.19	26.89 $\pm$ 3.13	38.54 $\pm$ 2.21
中度窒息	33	1.27 $\pm$ 0.07 [*]	0.62 $\pm$ 0.03 [*]	3.10 $\pm$ 0.09 [*]	32.41 $\pm$ 0.92 [*]	44.44 $\pm$ 1.47 [*]
重度窒息	25	0.99 $\pm$ 0.10 ^{*#}	0.48 $\pm$ 0.05 ^{*#}	2.74 $\pm$ 0.14 ^{*#}	37.68 $\pm$ 2.52 ^{*#}	49.28 $\pm$ 2.30 ^{*#}
<i>F</i>		199.023	163.256	195.597	155.135	225.869
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与轻度窒息胎儿比较,^{*} $P<0.05$;与中度窒息胎儿比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 胎儿 MCA 血流动力学指标及孕妇 ACR、HIF-1 α 预测胎儿宫内缺氧的价值

项目	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
PI	1.49	81.6	67.7	0.807	0.738~0.865
RI	0.71	78.6	64.6	0.752	0.678~0.816
S/D	3.56	89.8	60.0	0.778	0.706~0.839
ACR	29.86 mg/mmol	66.3	76.9	0.727	0.652~0.794
HIF-1 α	43.25 ng/L	51.0	90.8	0.760	0.687~0.824
联合检测	—	95.9	89.2	0.959	0.916~0.984

注:—为无数据。

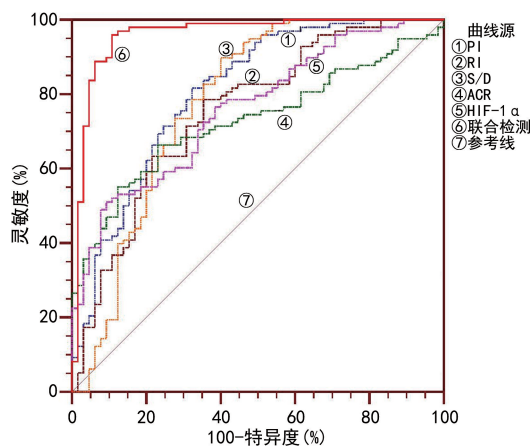


图 1 各项指标预测胎儿宫内缺氧的 ROC 曲线分析

3 讨 论

随着我国二孩和三孩政策的开放,我国高龄孕妇的比例明显升高,而各种妊娠合并症常常会导致胎儿宫内缺氧,由于其危害性极大,可能导致胎儿窒息,甚至死亡。早期诊断宫内缺氧,给予有效治疗措施可降低围生儿病死率,改变妊娠结局^[9]。目前,监测胎儿宫内缺氧主要采用彩色多普勒超声检测脐动脉血流参数,但是脐动脉血流参数受到多种因素的影响,导致整体诊断的准确性不高^[10]。大脑是人体最重要的器官,其血流灌注较丰富,大脑动脉血流参数能够较好地反映宫内血流状态。MAC 是大脑中最重要的血管,能够准确反映大脑血液循环,对诊断胎儿宫内缺氧有着重要的临床价值^[11-12]。本研究结果显示,宫内缺氧组胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D 水平较无宫内缺氧组明显降低,现已知胎儿宫内缺氧会表现出“脑保护效应”,胎儿血管会出现明显扩张,阻力明显降低,超声检查表现为舒张期血流速度明显加快,PI 明显降低。本研究结果显示,随着孕周和窒息严重程度的增加,胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D 水平明显降低,说明随着孕周和缺氧严重程度增加,脑部血流重新分配,所以胎儿缺氧越严重,MCA 会出现明显扩张,血流量会出现明显增大,PI 出现明显降低,同时 MCA 的阻力明显减少。本研究结果显示,PI≤1.49 时,其预测胎儿宫内缺氧的灵敏度为 81.6%,特异度为 67.7%,AUC 为 0.807;RI≤0.71 时,其预测胎儿宫内缺氧的灵敏度为 78.6%,特异度为 64.6%,AUC 为 0.752;S/D≤3.56 时,其预测胎儿宫内缺氧的灵敏度为 89.8%,特异度为 60.0%,说明 3 项指标在预测胎儿宫内缺氧中具有较高的价值。

有研究显示,妊娠高血压患者颈动脉粥样硬化斑块发生的概率明显高于健康对照者,通过多因素 Logistic 回归分析发现 ACR 升高是妊娠高血压患者发生颈动脉粥样硬化的独立危险因素,ACR 是评估妊娠高血压患者发生大血管病变的重要指标,孕妇大血管病变又会影响胎盘血流的灌注^[13]。由于动脉粥样硬化的病理、生理改变就是血流动力学发生改变,与

血管渗透性发生变化、血管收缩功能出现下降等因素相关^[14]。ACR 逐渐被应用到妊娠高血压患者发生胎儿宫内缺氧的预测中,发现发生胎儿宫内缺氧妊娠高血压孕妇 ACR 明显高于无胎儿宫内缺氧孕妇,因此,ACR 可作为预测胎儿发生宫内缺氧的指标^[15]。本研究结果显示,宫内缺氧组孕妇 ACR 明显高于无宫内缺氧组孕妇,并且发现 ACR 随着孕周和窒息严重程度的增加而升高,说明孕妇 ACR 是预测宫内缺氧的重要指标,与文献^[16]报道的结果类似。本研究还显示,当孕妇 ACR≥29.86 mg/mmol 时,其预测发生胎儿宫内缺氧的灵敏度为 66.3%,特异度为 76.9%,AUC 为 0.727,说明 ACR 在预测胎儿宫内缺氧中具有较高的诊断价值。

在胎儿宫内缺氧状态下,HIF-1α 在胎儿肝脏的形成过程中具有重要的作用,基础研究发现在缺氧状态下 HIF-1α 具有促进红细胞的转录和表达的作用^[17]。现已知 HIF-1 有 HIF-1α 和 HIF-1β 两个亚基,其中 HIF-1β 在细胞内稳定表达,而 HIF-1α 的表达依赖于细胞内氧气的含量,在常氧状态下 HIF-1α 易被泛素-蛋白酶体系降解,故几乎不表达,在缺氧环境下 HIF-1α 的泛素化降解被抑制,从而导致 HIF-1α 水平升高^[18-19]。本研究结果显示,宫内缺氧组 HIF-1α 水平明显高于无宫内缺氧组,并且发现随着孕周和窒息严重程度的增加,孕妇 HIF-1α 水平出现明显升高,说明孕妇 HIF-1α 水平是能够反映宫内缺氧的重要指标。本研究表明,当 HIF-1α≥43.25 ng/L 时,其预测宫内缺氧的灵敏度为 51.0%,特异度为 90.8%,AUC 为 0.760,说明 HIF-1α 在预测宫内缺氧中具有较高的价值,其特异度较高,而灵敏度较低。本研究发现联合检测胎儿 MCA 的 PI、RI 和 S/D,以及孕妇 ACR 和 HIF-1α 能够明显提高预测宫内缺氧的效能,联合检测的灵敏度为 95.9%,特异度为 89.2%,AUC 为 0.959,其 AUC 明显大于 PI、RI、S/D、ACR 和 HIF-1α 单项指标检测的 AUC,说明来源于胎儿、孕妇的指标之间具有一定的互补性,联合检测能够提高胎儿宫内缺氧的诊断效能。

综上所述,MCA 血流动力学指标及孕妇 ACR 和 HIF-1α 水平联合检测在预测胎儿宫内缺氧中具有重要的临床意义,联合检测明显优于单项指标检测,值得在临床上推广应用。

参考文献

[1] 王鑫,姜泓. 新生儿缺氧缺血性脑病的病因和发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2019,36(2):194-197.
[2] 柴国楠,张昊,李玲旭,等. 宫内缺氧对胎儿、新生儿及成年子代心脏功能的影响及相关研究进展[J]. 心血管病学进展,2016,37(4):401-404.
[3] KOLSUZ L D, TOPCUOGLU S, GURSOY T, et al. Amplitude-integrated electroencephalographic activity and

middle cerebral artery Doppler flow measurements in preterm small for gestational age infants[J]. J Child Neurol, 2015,30(4):412-416.

[4] TOPCUOGLU S, KOLSUZ L D, GURSOY T, et al. Effects of preeclampsia on the amplitude integrated electroencephalography activity in preterm infants[J]. J Perinat Med, 2016,44(3):345-349.

[5] 黄嘉诚,杨瑞敏,罗兵. 超声检查胎儿大脑中动脉及脐动脉血流宫内缺氧和围生机的价值[J]. 医学影像学杂志, 2020,30(12):2317-2320.

[6] WANG J, YE S. Up-regulation of hypoxia inducible factor-1alpha in patients with diabetic nephropathy[J]. Niger J Clin Pract, 2019,22(6):750-753.

[7] ZHANG L, CHEN S, LIU Y, et al. P-selectin blockade ameliorates lupus nephritis in MRL/lpr mice through improving renal hypoxia and evaluation using BOLD-MRI[J]. J Transl Med, 2020,18(1):116.

[8] KANG Y, ROH M R, RAJADURAI S, et al. Hypoxia and HIF-1alpha regulate collagen production in keloids[J]. J Invest Dermatol, 2020,140(11):2157-2165.

[9] HUTTER D, KINGDOM J, JAEGGI E. Causes and mechanisms of intrauterine hypoxia and its impact on the fetal cardiovascular system: a review[J]. Int J Pediatr, 2010, 2010: 401323.

[10] 廖明华. 彩超检测胎儿大脑中动脉、脐动脉及联合胎心监护在预测胎儿宫内缺氧中的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2017,1(16):126-127.

[11] WANG L, HUANG H, CAI H, et al. Maternal hypoxia increases hippocampal cell susceptibility to ischemia after middle cerebral artery occlusion in rat offspring[J]. Folia Neuropathol, 2017,55(4):317-324.

[12] ALSALAH S E, JUNEJO R T, BRADLEY C, et al. The middle cerebral artery blood velocity response to acute normobaric hypoxia occurs independently of changes in ventilation in humans[J]. Exp Physiol, 2021,106(4):861-867.

[13] FENG Y Z, YE Y J, CHENG Z Y, et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI[J]. Br J Radiol, 2020,93(1105):20190562.

[14] BONDEVA T, SCHINDLER C, SCHINDLER K, et al. MORG1(+/-) mice are protected from histological renal damage and inflammation in a murine model of endotoxemia[J]. BMC Nephrol, 2018,19(1):29.

[15] 杨亮,唐兴凯,任彦颖. 大脑中动脉、静脉导管超声指标联合尿微量清蛋白肌酐比值预测妊娠期高血压疾病孕妇胎儿宫内缺氧价值研究[J]. 中国计划生育和妇产科, 2020, 12(12):65-68.

[16] 孟菲,杨柳,杨娜,等. 大脑中动脉与静脉导管血流指数联合随机尿蛋白/肌酐比值预测妊娠高血压孕妇胎儿宫内缺氧的价值[J]. 中国医药, 2020,15(11):1761-1764.

[17] TAM S Y, WU V, LAW H. Hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in cancers: HIF-1α and beyond[J]. Front Oncol, 2020,10:486.

[18] LIU P, XIE X, SHI X, et al. Oxygen-self-supplying and hif-1alpha-inhibiting core-shell nanosystem for hypoxia-resistant photodynamic therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019,11(51):48261-48270.

[19] WU D, CAO W, XIANG D, et al. Exercise induces tissue hypoxia and HIF-1alpha redistribution in the small intestine[J]. J Sport Health Sci, 2020,9(1):82-89.

(收稿日期:2021-12-08 修回日期:2022-03-27)

(上接第 1916 页)

[15] MASON R P, JACOB R F, KUBANT R, et al. Effect of enhanced glycemic control with saxagliptin on endothelial nitric oxide release and CD40 levels in obese rats[J]. J Atheroscler Thromb, 2011,18(9):774-783.

[16] 王国印. Sema3A/Nrp1 信号轴在慢性牙周炎牙周组织中的表达及在牙周骨质破坏中的作用[J]. 解放军预防医学杂志, 2018,36(5):650-653.

[17] ZHANG Y, ZHUANG D, ZHANG Y, et al. Super activated platelet lysate, a novel autologous platelet lysate, regulates the expression of inflammasome and cytokine in the experimental periodontitis in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2020,14:5535-5543.

[18] 刘云涛,胡斌,简磊,等. 血清 CXC 趋化因子配体 16 水平与 2 型糖尿病大血管病变的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2014,32(17):4788-4790.

[19] 张瑜,谢倩倩,汤凯洪,等. 米诺环素辅助治疗对老年慢性牙周炎患者血清、龈沟液骨代谢及相关炎症因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020,38(10):2131-2134.

[20] MOHAN R, SRIRANGARAJAN, RAO R J, et al. Utility of procalcitonin as an early diagnostic marker of bacteremia in individuals with periodontitis Stage II and III[J]. J Periodontol, 2021,92(7):968-974.

[21] REDMAN R S, KERR G S, PAYNE J B, et al. Salivary and serum procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers of periodontitis in United States veterans with osteoarthritis or rheumatoid arthritis[J]. Biotech Histochem, 2016,91(2):77-85.

[22] RENJITH A, SUJATHA L. Estimation and correlation of procalcitonin in saliva and serum of chronic periodontitis patients before and after nonsurgical periodontal therapy: an analytical comparative study[J]. J Indian Soc Periodontol, 2021,25(1):29-33.

(收稿日期:2021-12-03 修回日期:2022-04-08)