

杨琪, 李芳芳. 外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4、hCMV-IgM 与动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2024, 52(1): 123-127.

DOI:10.15972/j.cnki.43-1509/r.2024.01.030

· 临床医学 ·

外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4、hCMV-IgM 与动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的关系

杨琪¹, 李芳芳²

1. 松滋市人民医院神经内科, 湖北松滋 434200; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科, 湖北武汉 430030

[摘要] **目的** 探讨外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4、人巨细胞病毒(hCMV)-IgM 与动脉粥样硬化型急性脑梗死(As-ACI)患者颈动脉粥样硬化的关系。**方法** 选取 89 例 As-ACI 患者(脑梗死组),另选取健康体检者 43 例(对照组)。根据颈内动脉超声结果将 As-ACI 患者分为内膜正常组、内膜增厚组、斑块组、狭窄组。比较各组外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平、单个核细胞 TLR4 表达水平、hCMV-IgM 抗体阳性率和内膜中膜厚度(IMT)。分析 As-ACI 患者颈动脉狭窄的危险因素,分析 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 与 IMT 的相关性及其对颈动脉狭窄的预测价值。**结果** 脑梗死组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、HDLc 水平低于对照组,TLR4 表达、hCMV-IgM 抗体阳性率、TC、TG、LDLC、hs-CRP 水平、IMT 高于对照组($P<0.05$)。内膜正常组、内膜增厚组、斑块组、狭窄组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平依次降低,TLR4 表达、hCMV-IgM 抗体阳性率、IMT 依次增高($P<0.05$)。CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平与 IMT 呈负相关,TLR4 表达与 IMT 呈正相关($P<0.05$)。高血压、CD4⁺CD25⁺Treg 表达、TLR4 表达、hCMV-IgM 抗体阳性是 As-ACI 患者颈动脉狭窄的危险因素($P<0.05$)。CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 表达水平联合检测的预测价值高于单独检测($P<0.05$)。**结论** 外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4、hCMV-IgM 抗体阳性率与 As-ACI 患者颈动脉粥样硬化进展有关,外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 联合可以较好预测病变过程。

[关键词] As-ACI; 颈动脉粥样硬化; CD4⁺CD25⁺Treg 细胞; TLR4; hCMV-IgM

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

Relationship between peripheral blood CD4⁺CD25⁺Treg cells, TLR4, hCMV-IgM and carotid atherosclerosis in patients with atherosclerotic acute cerebral infarction

YANG Qi¹, LI Fangfang²

1. Department of Neurology, Songzi People's Hospital, Songzi 434200, Hubei, China; 2. Department of Neurology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between peripheral blood CD4⁺CD25⁺Treg cells, TLR4, human cytomegalovirus (hCMV)-IgM and carotid atherosclerosis in patients with atherosclerotic acute cerebral infarction (As-ACI).

Methods Select 89 As-ACI patients (cerebral infarction group) and 43 healthy individuals (control group) for physical examination. According to the ultrasound results of the internal carotid artery, As-ACI patients were divided into normal endometrial group, endometrial thickening group, plaque group, and stenosis group. Compare the levels of CD4⁺CD25⁺Treg cells in peripheral blood, TLR4 expression in mononuclear cells, hCMV-IgM antibody positivity rate, and intima-media thickness (IMT) among different groups.

Analyze the risk factors for carotid artery stenosis in As-ACI patients, and examine the correlation between CD4⁺CD25⁺Treg cells, TLR4, and IMT, as well as their predictive value for carotid artery stenosis. **Results** The levels of CD4⁺CD25⁺Treg cells and HDLC in the cerebral infarction group were lower than those in the control group, TLR4 expression, hCMV-IgM antibody positivity rate, TC, TG, LDLc, hs-CRP levels, IMT were higher in the cerebral infarction group than in the control group ($P<0.05$).

The levels of CD4⁺CD25⁺Treg cells in the normal endometrial group, endometrial thickening group, plaque group, and stenosis group decreased sequentially, while the expression of TLR4, the positivity rate of hCMV-IgM antibody and IMT increased sequentially ($P<0.05$). The level of CD4⁺CD25⁺Treg cells is negatively correlated with IMT, while the expression of TLR4 is positively correlated with IMT ($P<0.05$). Hypertension, CD4⁺CD25⁺Treg expression, TLR4 expression, and positive hCMV-IgM antibody are risk

[收稿日期] 2023-03-15

[修回日期] 2023-12-10

[作者简介] 杨琪,副主任医师,研究方向为脑血管疾病的诊治,E-mail 为 978628@qq.com。通信作者李芳芳,硕士,主管护师,研究方向为脑血管疾病的护理,E-mail 为 249974843@qq.com。

factors for carotid artery stenosis in As-ACI patients ($P<0.05$). The predictive value of combined detection of CD4⁺CD25⁺Treg cells and TLR4 expression levels was higher than that of individual detection ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CD4⁺CD25⁺Treg cells, TLR4, and hCMV-IgM antibody positivity rate in peripheral blood are related to the progression of carotid atherosclerosis in As-ACI patients. The combination of CD4⁺CD25⁺Treg cells and TLR4 in peripheral blood can better predict the pathological process.

[KEY WORDS] As-ACI; carotid atherosclerosis; CD4⁺CD25⁺Treg cell; TLR4; hCMV-IgM

急性脑梗死是一种突发性的脑血管疾病,动脉粥样硬化型急性脑梗死(atherosclerotic acute cerebral infarction, As-ACI)是急性脑梗死的临床类型之一,其发病原因主要是脑部动脉粥样硬化和血栓形成^[1]。大部分 As-ACI 患者本身存在过度炎症反应,使体内致病性、免疫调节性 T 细胞动态平衡失调,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞属于免疫调节性 T 细胞,参与各种疾病发生的免疫调节过程^[2]。Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)可介导免疫反应和炎症反应,与脂质炎症反应、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化有关^[3]。当机体免疫力降低时,人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, hCMV)激活,对血管内皮损伤产生影响^[4]。颈动脉是血液运输至大脑的主要大血管,颈动脉粥样斑块的形成和颈动脉狭窄程度是引起脑梗死发病的主要原因之一^[5]。因此,本研究探讨外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4、hCMV-IgM 与 As-ACI 患者颈动脉粥样硬化的关系,为临床确定 As-ACI 针对性治疗方案提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院 2021 年 10 月—2022 年 9 月 As-ACI 患者 89 例为脑梗死组。纳入标准:均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6]诊断标准且经影像学检查确诊为 As-ACI;年龄>40 岁;发病至入院时间<24 h;首次发病。排除标准:合并恶性肿瘤、血液疾病、感染性疾病;1 个月内服用免疫功能调节药物、手术史。另选同期体检健康成人 43 例为对照组。两组一般资料(高血压除外)比较差异无显著性($P>0.05$;表 1)。纳入对象及其家属对本研究均知情,自愿签署知情同意书。本研究方案经本院伦理委员会批准(20201121)。

1.2 颈动脉超声检查

受检者取仰卧位,头后仰,使用彩色多普勒超声诊断仪(xMATRIXiE33,飞利浦),探头频率 2~3 MHz,检测颈内动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT),IMT<1.0 mm 为颈内动脉内膜正常,1.0~1.5 mm 为颈内动脉内膜增厚,≥1.5 mm

且伴有内膜向管腔凸出为有粥样硬化斑块形成^[7],当动脉管腔狭窄≥50%为动脉狭窄^[8]。根据颈内动脉超声结果将 As-ACI 患者分为内膜正常组、内膜增厚组、斑块组、狭窄组。

表 1 脑梗死组与对照组一般资料的比较

指标	对照组($n=43$)	脑梗死组($n=89$)
男/[例(%)]	21(48.84)	49(55.06)
年龄/[例(%)]		
≥60 岁	22(51.16)	45(50.56)
<60 岁	21(48.84)	44(49.44)
体质指数/(kg/m ²)	22.36±2.18	22.91±2.06
高血压/[例(%)]	9(20.93)	35(39.33) ^a
糖尿病/[例(%)]	16(37.21)	37(41.57)
饮酒/[例(%)]	18(41.86)	38(42.70)
吸烟/[例(%)]	13(30.23)	31(34.83)

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

1.3 外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 的检测

取入院次日清晨空腹静脉血 5 mL 置于抗凝管中,取两支流式试管分别标为对照管和实验管,分别加入 100 μL 抗凝血,实验管中加入 10 μL CD4-PE、10 μL CD25-FITC,对照管中加入 10 μL CD4-PE、10 μL IgG1-FITC,加入 500 μL PBS 重悬后用于流式细胞仪(BD FACSCanto II,埃克森北京科技有限公司)上样,采用 Cellques 软件对 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞构成百分比进行统计。TLR4 表达水平检测同上,实验管中加入 5 μL TLR4-PE、10 μL CD14-FITC,对照管中加入 5 μL IgG1-PE、10 μL CD14-FITC,Cellques 软件统计 CD14⁺TLR4⁺细胞构成百分比。

1.4 hCMV 感染诊断

取 2 mL 清晨空腹静脉血,室温放置 10 min,3 500 r/min 离心 20 min,收集上清液,采用 ELISA 法检测血清 hCMV-IgM 抗体阳性率,试剂盒购于武汉纯度生物科技有限公司,使用酶标仪(美国 Muihiskun 公司)在 450 nm 波长检测光密度值。临界值=校正对照光密度值×相关系数,Index 值=样本光密度值/临界值,Index 值≥1 为阳性^[9]。分析各组 hCMV 感染阳性率变化。

1.5 生物化学指标的检测

患者入院后次日,取 3 mL 空腹静脉血,日立

7170A/AU2700 全自动生化分析仪检测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平。取 1.4 中上清液, 使用美谷 SpectraMax M5 多功能酶标仪酶联免疫吸附法检测超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 水平, 试剂盒购于武汉益普生物科技有限公司。

1.6 统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验和单因素方差分析; 计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。Spearman 相关性分析外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 与 IMT 的

相关性; ROC、Logistic 回归分析预测价值和危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 各组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 等指标的比较

脑梗死组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、HDLC 水平低于对照组, TLR4 表达、hCMV-IgM 抗体阳性率、TC、TG、LDLC、hs-CRP 水平和 IMT 高于对照组 ($P < 0.05$; 表 2)。狭窄组 hs-CRP 水平高于内膜正常组、内膜增厚组 ($P < 0.05$; 表 2)。内膜正常组、内膜增厚组、斑块组、狭窄组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平依次降低, TLR4 表达、hCMV-IgM 抗体阳性率和 IMT 依次增高 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2 各组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 等指标的比较

分组	<i>n</i>	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	LDLC/ (mmol/L)	HDLC/ (mmol/L)	hs-CRP/ (mmol/L)	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg/%	TLR4 表达/%	hCMV-IgM 抗体阳性/ [例(%)]	IMT/ mm
对照组	43	4.50±0.56	1.26±0.21	2.51±0.41	1.39±0.21	3.65±1.02	12.68±1.33	11.74±2.16	5(11.63)	0.65±0.17
脑梗死组	89	5.13±0.85 ^a	1.71±0.23 ^a	3.69±0.58 ^a	1.06±0.22 ^a	6.41±1.28 ^a	9.69±1.06 ^a	16.74±1.95 ^a	26(29.21) ^a	1.67±0.16 ^a
内膜正常组	16	4.87±0.84	1.58±0.21	3.46±0.52	1.16±0.21	5.81±1.31	11.69±1.02	13.65±2.01	2(12.50)	0.70±0.13
内膜增厚组	21	5.01±0.55	1.69±0.31	3.57±0.49	1.08±0.20	6.04±1.16	10.23±1.11 ^b	15.24±1.95 ^b	3(14.29) ^b	1.38±0.18 ^b
斑块组	28	5.16±0.65	1.72±0.21	3.74±0.62	1.02±0.19	6.52±1.32	9.58±1.06 ^{bc}	17.33±1.79 ^{bc}	7(25.00) ^{bc}	1.87±0.17 ^{bc}
狭窄组	24	5.36±0.64	1.79±0.18	3.88±0.71	1.01±0.23	7.01±1.41 ^{bc}	8.01±1.12 ^{bcd}	19.41±2.03 ^{bcd}	14(58.33) ^{bcd}	2.34±0.22 ^{bcd}

注: a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与内膜正常组比较; c 为 $P < 0.05$, 与内膜增厚组比较; d 为 $P < 0.05$, 与斑块组比较。

2.2 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 与 IMT 的相关性

CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平与 IMT 呈负相关 ($r = -0.243, P = 0.022$), TLR4 表达与 IMT 呈正相关 ($r = 0.239, P = 0.024$; 图 1)。

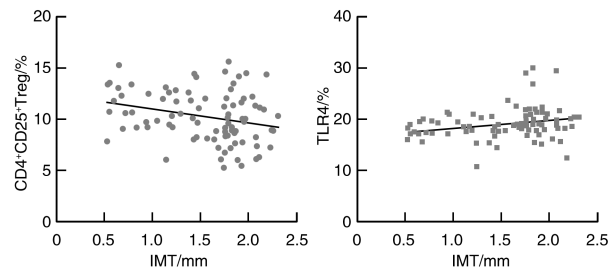


图 1 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 表达水平与 IMT 的相关性

2.3 As-ACI 患者颈动脉狭窄的危险因素分析

以颈动脉狭窄为因变量, 以上述有差异的因素为自变量, Logistic 回归分析显示, 高血压、CD4⁺CD25⁺Treg、TLR4、hCMV-IgM 抗体阳性是 As-ACI 患者颈动脉狭窄的危险因素 ($P < 0.05$; 表 3)。

表 3 As-ACI 患者颈动脉狭窄危险因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wals χ^2	OR(95% CI)	<i>P</i>
高血压	0.426	0.206	4.276	1.531(1.022 ~ 2.293)	0.039
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg	0.512	0.247	4.297	1.669(1.028 ~ 2.708)	0.039
TLR4	0.489	0.201	5.919	1.631(1.100 ~ 2.418)	0.015
hCMV-IgM 抗体阳性	0.531	0.261	4.139	1.701(1.020 ~ 2.836)	0.043

2.4 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 对颈动脉狭窄的预测价值

CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 联合检测的预测价值高于其单独检测 ($P < 0.001$; 表 4 和图 2)。

表 4 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、TLR4 表达对颈动脉狭窄的预测价值

指标	AUC	95% CI	SE	Cut-off/%	<i>P</i>
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg	0.816	0.722 ~ 0.921	0.051	9.91	<0.001
TLR4	0.785	0.685 ~ 0.885	0.052	18.87	<0.001
联合	0.882	0.804 ~ 0.960	0.040	-	<0.001

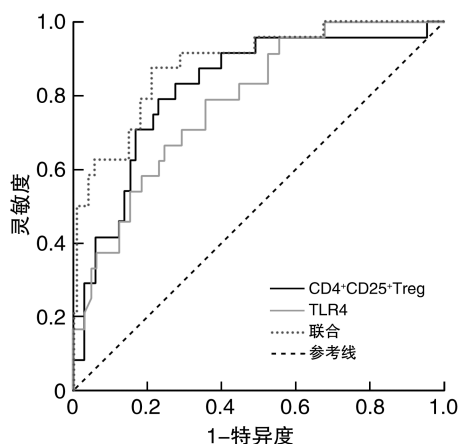


图2 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞、TLR4 预测颈动脉狭窄的 ROC 曲线

3 讨论

近年来急性脑梗死发病呈年轻化趋势,动脉粥样硬化发病过程存在炎症免疫性反应,过度炎症反应所致脑组织损伤程度比脑组织本身缺血引起的脑损伤更严重,抑制脑组织过度炎症反应有助于调节性 T 细胞和致病性 T 细胞动态平衡恢复^[10]。 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞是经 Th1 细胞分化形成的免疫细胞,能够通过分泌炎症相关因子调节机体炎症/抗炎平衡、自身免疫耐受和免疫抑制作用^[11]。本研究表明,As-ACI 患者外周血 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞水平低于健康体检成人,随着颈动脉粥样硬化病变程度加重呈减低趋势,可能是因为急性脑梗死早期炎症反应主要表现为局部组织促炎反应,单核巨噬细胞、树突细胞以及辅助性 T 细胞等致病性细胞含量增加,导致趋化性细胞分子等促炎因子表达水平升高,由损伤血脑屏障进入损伤炎症区域加重局部炎症反应,从而导致 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞水平降低。

TLR4 在动脉粥样硬化斑块中呈高表达水平,通过氧化型低密度脂蛋白刺激单核细胞向巨噬细胞和泡沫细胞分化,而通过阻断 TLR4 疾病表达可以降低巨噬细胞脂质沉积、泡沫细胞分化和斑块炎症因子高表达^[12]。有学者认为,TLR4 水平升高不利于急性脑梗死患者静脉溶栓后侧支循环开放,影响患者溶栓治疗效果^[13]。本研究表明,As-ACI 患者外周血单个核细胞 TLR4 表达水平显著高于健康体检成人,并且随着颈动脉粥样硬化病变程度加重呈增长趋势,说明 TLR4 可能参与 As-ACI 发病过程。本研究表明,As-ACI 患者外周血 hCMV-

IgM 阳性率明显升高,可能是因为 hCMV 感染可抑制一氧化氮合成分泌,诱导血液促凝状态形成,增加血栓形成率;hCMV 感染还可引起机体炎症反应增强,增加脂质沉积现象,促进血管平滑肌细胞增殖,导致动脉粥样硬化并发动脉狭窄。

本研究表明, $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞水平与 IMT 呈负相关,而单个核细胞 TLR4 表达水平与 IMT 呈正相关,同时发现 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞和单个核细胞 TLR4 表达水平对脑梗死颈动脉狭窄具有良好的预测效能,两者联合检测高于其单独预测效能,高血压、 $CD4^+CD25^+$ Treg、TLR4、hCMV-IgM 抗体阳性是其危险因素。毛可适等^[14]研究表明,颈动脉狭窄老年 As-ACI 患者外周血 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞百分比与 IMT 呈负相关,还能作为脑缺血和血管内皮功能的非侵入性指标。还有学者认为, $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞水平可以作为老年 As-ACI 的独立影响因素,对疾病严重程度具有预测效能^[15]。本研究表明也具有相似趋势,说明外周血 $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞水平降低、单个核细胞 TLR4 表达水平增加和 hCMV 感染可能会加重脑梗死颈动脉粥样硬化病变严重程度。

综上所述, $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞水平在动脉粥样硬化性脑梗死患者外周血呈降低趋势,而外周血单个核细胞 TLR4 表达水平和 hCMV 感染阳性率呈升高趋势,随颈动脉粥样硬化严重程度增加而趋势更明显, $CD4^+CD25^+$ Treg 细胞和单个核细胞 TLR4 表达水平联合检测可提高脑梗死颈动脉狭窄预测效能。但本研究纳入病例不足,有待大样本研究验证。

[参考文献]

- [1] CUI B, YANG D D, ZHENG W M, et al. Plaque enhancement in multi-cerebrovascular beds associates with acute cerebral infarction [J]. Acta radiol, 2021, 62(1): 102-112.
- [2] XIAN M, FENG M L, DONG Y, et al. Changes in $CD4^+CD25^+$ FoxP3⁺ regulatory T cells and serum cytokines in sublingual and subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis with or without asthma[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2020, 181(1): 71-80.
- [3] ROGERO M M, CALDER P C. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids[J]. Nutrients, 2018, 10(4): 432.
- [4] CHEN L I, YANG Q H, DING R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6): 5253-5257.
- [5] KUAN M I, JAEGER H K, BALEMBA O B, et al. Human cytomegalovirus interactions with the basement membrane protein nidogen 1[J]. J Virol, 2021, 95(3): e01506-e01520.

- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC)[J]. J Hypertens, 2007, 25(6): 1105-1187.
- [8] KARLSSON L, KANGEFJÄRD E, HERMANSSON S, et al. Risk of recurrent stroke in patients with symptomatic mild (20% ~ 49% NASCET) carotid artery stenosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016, 52(3): 287-294.
- [9] 张勇, 孙丽婷, 冯乐, 等. 3 种方法在孕妇 HCM V-IgG、IgM 抗体检测中的临床评价[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(15): 2107-2108.
- [10] ZHANG Y M, QU X Y, TAO L N, et al. Xingnaojing injection ameliorates cerebral ischaemia/reperfusion injury via SIRT1-mediated inflammatory response inhibition[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 16-24.
- [11] FUSS P, BAL K, JERZYŃSKA J, et al. Association between environmental exposure and CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells [J]. Allergol Immunopathol (Madr), 2019, 47(1): 43-46.
- [12] FERRONATO S, SCURO A, FOCHI S, et al. Expression of TLR4-PTGE2 signaling genes in atherosclerotic carotid plaques and peripheral blood[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(1): 1317-1321.
- [13] 季正香, 方琪, 俞立强. 静脉溶栓后急性脑梗死患者侧支循环代偿与 TLR4 水平的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2019, 39(5): 621-626.
- [14] 毛可适, 王正阁, 任艳玲, 等. CD4⁺CD25⁺Treg 细胞比例与老年动脉粥样硬化性脑梗死的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 58-60.
- [15] 陈寒艳, 孙炜. 外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞与老年动脉粥样硬化性脑梗死颈动脉内中膜厚度及预后的相关性分析[J]. 国际老年医学杂志, 2020, 41(2): 80-82.
- (此文编辑 朱雯霞)

(上接第 112 页)

- [3] 刘兆董, 颜建英, 郭美妹. 妊娠晚期胎儿生长受限的相关影响因素及妊娠结局分析[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(3): 361-364.
- [4] 朱栋梁, 颜红霞, 岳健军, 等. 抑制 miR-204 表达对宫内发育迟缓新生大鼠学习记忆能力的影响及相关机制[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(12): 1376-1383.
- [5] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019 版)[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2019, 11(4): 78-98.
- [6] 中华医学会围产医学分会新生儿复苏学组. 新生儿窒息诊断的专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(1): 3-6.
- [7] 吕奎, 李振兴, 梁理娟, 等. 晚孕期胎儿大脑中动脉与子宫动脉的血流参数对胎儿宫内窘迫的临床诊断意义[J]. 现代医用影像学, 2021, 30(2): 383-385.
- [8] 何黎. 多普勒超声在检测妊娠征孕子宫动脉及脐动脉血流中的价值[J]. 中国医药科学, 2019, 9(1): 156-158.
- [9] WU X Q, HE S Q, LI Y, et al. Fetal genetic findings by chromosomal microarray analysis and karyotyping for fetal growth restriction without structural malformations at a territory referral center: 10-year experience[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2023, 23(1): 73.
- [10] 崔照领, 马丽静, 殷欣欣, 等. 胎儿生长受限孕妇血清 microRNA-424、sFlt-1 mRNA 相对表达量对叶酸、维生素 B12 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(9): 1-7.
- [11] 李宗龙, 李英, 白文辉, 等. 血清微小 RNA-424 联合血清人胎球蛋白 A 抗体、精子相关抗原 9 抗体诊断乳腺癌的价值[J]. 广西医学, 2020, 42(24): 3191-3196.
- [12] MISAN N, MICHALAK S, KAPSKA K, et al. Does the blood-brain barrier integrity change in regard to the onset of fetal growth restriction? [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 1965.
- (此文编辑 朱雯霞)