

HIF-1 α 及脂质氧化应激标记物对早期妊娠结局的影响研究

闫迪¹, 吴明升¹, 宫桂芳², 胡海燕¹

(1. 青岛市市立医院产科, 山东 青岛 266011; 2. 青岛市市立医院质管部, 山东 青岛 266011)

[摘要]目的 探究早孕期母体缺氧诱导因子 1- α (HIF-1 α)诱导的氧化损伤对早期妊娠结局的影响,并分析脂质氧化应激标记物对氧磷酶-1(PON-1)和 8-异前列腺素 F₂ α (8-iso-PGF₂ α)预测早期妊娠丢失的临床价值。方法 选取 2020 年 9 月至 2021 年 9 月于青岛市市立医院妇产科就诊的早期妊娠孕妇 61 例为研究对象,其中早期先兆流产 19 例、胚胎停育 20 例、正常妊娠 22 例。收集孕妇基本信息,采集血样,通过酶联免疫法(ELISA)检测血清 HIF-1 α 、PON-1 和 8-iso-PGF₂ α 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析本实验中生物指标的灵敏度、特异度并计算曲线下面积(AUC)。结果 先兆流产组和胚胎停育组 HIF-1 α 、8-iso-PGF₂ α 水平均高于正常妊娠组,PON-1 水平均低于正常妊娠组,且胚胎停育组 8-iso-PGF₂ α 水平高于先兆流产组,差异有统计学意义(F 值分别为 16.21、20.65、21.46, $P < 0.01$);Pearson 相关性分析显示血清 HIF-1 α 和 8-iso-PGF₂ α 呈正相关性($r = 0.357, P < 0.05$),血清中 PON-1 与 HIF-1 α 、8-iso-PGF₂ α 均呈负相关性(r 值分别为 -0.420、-0.309, $P < 0.05$);ROC 曲线中 HIF-1 α 、PON-1、8-iso-PGF₂ α 及 HIF-1 α 和 8-iso-PGF₂ α 二者联合指标预测早期妊娠丢失的 AUC 分别为 0.854、0.886、0.815、0.929,灵敏度分别为 79.49%、74.36%、69.23%、84.62%,特异度分别为 81.82%、95.45%、86.36%、95.45%。结论 母体血清 HIF-1 α 、8-iso-PGF₂ α 、PON-1 水平与早期妊娠结局有关,HIF-1 α 和 8-iso-PGF₂ α 水平升高、PON-1 降低者易发生早期妊娠丢失。血清 HIF-1 α 和 8-iso-PGF₂ α 联合对早期妊娠丢失具有较高的临床预测价值。

[关键词]早期妊娠;妊娠丢失;脂质氧化应激;缺氧诱导因子 1- α ;8-异前列腺素 F₂ α ;对氧磷酶

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.12.003

[中图分类号]R173

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)12-0022-06

Study on the effects of HIF-1 α and lipid oxidative stress markers on early pregnancy outcomes

YAN Di¹, WU Mingsheng¹, GONG Guifang², HU Haiyan¹

(1. Department of Obstetrics, Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266011, China;

2. Department of Quality Management, Qingdao Municipal Hospital, Shandong Qingdao 266011, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of oxidative damage induced by hypoxia-inducible factor 1- α (HIF-1 α) on early pregnancy outcomes and analyze the clinical value of lipid oxidative damage markers, paraoxonase-1 (PON-1) and 8-iso-prostaglandin F₂ α (8-iso-PGF₂ α), in predicting early pregnancy loss. **Methods** A total of 61 early pregnant who visited the department of obstetrics and gynecology at Qingdao Municipal Hospital from September 2020 to September 2021 were selected for the study. Among them, 19 cases were early threatened abortion, 20 cases embryo arrest, and 22 cases normal pregnancy. Basic maternal information was collected, and blood samples were obtained. Serum levels of HIF-1 α , PON-1, and 8-iso-PGF₂ α were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The sensitivity and specificity of these biomarkers were analyzed using the receiver operating characteristic (ROC) curve, and the area under the curve (AUC) was calculated. **Results** The levels of HIF-1 α and 8-iso-PGF₂ α were higher in the threatened abortion and embryonic arrest groups compared to the normal pregnancy group, while PON-1 levels were lower in these groups, and the embryonic arrest group had higher 8-iso-PGF₂ α levels than the threatened abortion group, with statistically significant differences ($F = 16.21, 20.65, \text{ and } 21.46$, respectively, $P < 0.01$). Pearson correlation analysis indicated a positive correlation between serum HIF-1 α and 8-iso-PGF₂ α ($r = 0.357, P < 0.05$), while PON-1 was negatively correlated with both HIF-1 α and 8-iso-PGF₂ α ($r = -0.420$ and -0.309 , respectively, $P < 0.05$). The AUC values for predicting early pregnancy loss using HIF-1 α , PON-1, 8-iso-PGF₂ α , and the combined markers of HIF-1 α and 8-iso-PGF₂ α were 0.854, 0.886, 0.815, and 0.929, with corresponding sensitivities of 79.49%, 74.36%, 69.23% and 84.62%, and specificity of 81.82%, 95.45%,

[收稿日期]2023-12-21

[基金项目]青岛市卫健委基金项目(2020-WJZD010)

[作者简介]闫迪(1994—),女,住院医师,主要从事病理妊娠发病机制及早期预测研究。

[通讯作者]胡海燕,副主任医师。

86.36% and 95.45%, respectively. **Conclusion** Maternal serum levels of HIF-1 α , 8-iso-PGF2 α , and PON-1 are associated with early pregnancy outcomes. Elevated HIF-1 α and 8-iso-PGF2 α levels and reduced PON-1 levels increase the risk of early pregnancy loss. The combination of serum HIF-1 α and 8-iso-PGF2 α has high clinical predictive value for early pregnancy loss.

[Key words] early pregnancy; pregnancy loss; lipid oxidative stress; hypoxia-inducible factors 1- α ; 8-iso-prostaglandin F2 α ; paraoxonase

早期妊娠丢失是指妊娠 12 周前有空孕囊或有胚胎,但无心管搏动的无法存活的宫内妊娠^[1],其发生率高达 10%,是最常见的妊娠丢失形式。早期妊娠丢失的病因复杂,发病机制尚不明确。缺氧诱导因子 1- α (hypoxia-inducible factors 1- α , HIF-1 α) 是一个具有基本螺旋-环-螺旋结构的核转录因子,可以在低氧环境中发挥作用,能够高特异性调控缺氧应答反应^[2]。生理条件下细胞内的氧化——抗氧化系统处于动态平衡状态,而脂质氧化应激是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起不饱和脂肪酸发生的氧化损伤,可以产生一系列代谢产物,其中 8-异前列腺素 F2 α (8-iso-prostaglandin F2 α , 8-iso-PGF2 α) 是公认的一种特异性标记物。在脂质氧化损伤过程中,作为酶系因子的对氧磷酶-1 (paraoxonase-1, PON-1) 具有调节胆固醇逆向转运,参与抗氧化反应等多种内皮细胞功能^[3]。本研究以早孕期孕妇为研究对象,通过病例对照研究,探究 HIF-1 α 诱导的脂质氧化应激损伤参与早期妊娠丢失的可能发病机制,分析 HIF-1 α 、PON-1 和 8-iso-PGF2 α 之间的关系,并进一步探讨 HIF-1 α 、PON-1 及 8-iso-PGF2 α 预测早期妊娠丢失的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 9 月至 2021 年 9 月于青岛市市立医院妇产科就诊的早期妊娠孕妇 61 例为研究对象,其中早期先兆流产 19 例、胚胎停育 20 例、正常妊娠 22 例。纳入标准:①经超声确诊为早期宫内妊娠,无复发性流产史,无胎儿畸形流产或分娩史;②平素月经规律,本次妊娠未服用保胎或激素类药物;③既往体健,无子宫内异位症,无生殖系统畸形,无家族遗传病史;④无甲状腺功能异常、糖尿病、肝病或心血管系统疾病等内科病史;⑤无吸烟、酗酒和吸毒等不良嗜好。本研究经本院医学伦理委员会批准 (2019 临审字第 051 号),且研究对象知情同意参与本研究。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料采集

一般资料包括年龄、孕周、身高、体重、体质指数 (body mass index, BMI)、既往病史;超声指标包括胎芽、孕囊大小、顶臀长,并核实孕周。

1.2.2 血样指标的检测

收集空腹静脉血 5mL,避免试管震荡,静置 30min,离心机 3 000r/min,5min,取上清液置于灭菌的 EP 管内封存,于 -80℃ 超低温冰箱中保存,集中检测。采用酶联免疫法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 HIF-1 α 、8-iso-PGF2 α 和 PON-1 水平,试剂盒购自江苏晶美生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

数据采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计数资料用例数 (n) 和百分比 (%) 表示。所有计量参数检验后皆符合正态分布,数据采用均数士标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD-*t* 检验法。采用 Logistic 回归分析建立联合预测模型。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线及曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分析本实验中生物指标对妊娠丢失的预测价值,并计算灵敏度、特异度,各指标 AUC 之间的比较采用 Delong's 检验。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

正常妊娠组、先兆流产组、胚胎停育组之间的年龄、BMI、孕周比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

2.2 血清 HIF-1 α 、PON-1、8-iso-PGF2 α 水平的比较

先兆流产组和胚胎停育组 HIF-1 α 、8-iso-PGF2 α 水平均高于正常妊娠组, PON-1 水平均低于正常妊娠组,且胚胎停育组 8-iso-PGF2 α 水平高于先兆流产

组,差异有统计学意义(F 值分别为 16.21、20.65、21.46, $P<0.01$),见表 2。

表 1 三组一般资料比较情况 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of general data ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	孕周(周)
正常妊娠	22	29.54±3.88	22.88±3.40	10.99±0.95
先兆流产	19	30.21±5.50	24.93±3.79	10.96±1.21
胚胎停育	20	31.55±3.55	24.53±3.23	11.05±1.10
F		1.594	2.046	0.026
P		0.093	0.959	0.974

表 2 血清 HIF-1 α 、PON-1、8-iso-PGF2 α 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of serum HIF-1 α , PON-1, 8-iso-PGF2 α levels ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	HIF-1 α (ng/L)	PON-1 (nmol/L)	8-iso-PGF2 α (pg/mL)
正常妊娠	22	34.78±7.80	53.70±5.67	32.83±11.32
先兆流产	19	44.70±6.80*	44.20±6.06*	42.22±9.73*
胚胎停育	20	47.65±8.38*	40.06±8.76*	54.00±10.83*#
F		16.21	21.46	20.65
P		<0.001	<0.001	<0.001

注：* 与正常妊娠组比较差异有统计学意义；# 与先兆流产组比较差异有统计学意义。

2.3 血清 HIF-1 α 、PON-1、8-iso-PGF2 α 的相关性分析

Pearson 相关性分析显示血清 HIF-1 α 和 8-iso-PGF2 α 呈正相关性($r = 0.357, P < 0.05$), 血清中 PON-1 与 HIF-1 α 、8-iso-PGF2 α 均呈负相关性(r 值分别为 -0.420 、 $-0.309, P < 0.05$), 见表 3。

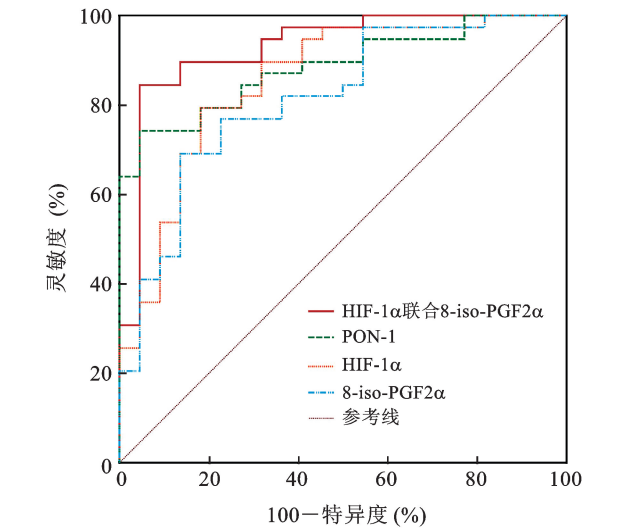
2.4 生物指标的预测价值分析

ROC 曲线中,各指标预测早期妊娠丢失的价值分析如下: HIF-1 α 、PON-1、8-iso-PGF2 α 及 HIF-1 α

和 8-iso-PGF2 α 二者联合指标的 AUC 分别为 0.854、0.886、0.815、0.929,灵敏度分别为 79.49%、74.36%、69.23%、84.62%,特异度分别为 81.82%、95.45%、86.36%、95.45%; HIF-1 α 和 8-iso-PGF2 α 联合指标的 AUC 高于单独指标,但 Delong's 检验显示差异均无统计学意义($P > 0.05$),见图 1 和表 4。

表 3 血清 HIF-1 α 、PON-1、8-iso-PGF2 α 的相关性分析
Table 3 Correlation analysis of serum HIF-1 α , PON-1 and 8-iso-PGF2 α

项目	浓度	HIF-1 α	PON-1	8-iso-PGF2 α
HIF-1 α (ng/L)	42.09±9.46	1		
PON-1(nmol/L)	46.28±9.00	-0.420	1	
8-iso-PGF2 α (pg/mL)	42.71±13.75	0.357	-0.309	1



注:变量 PON-1 取浓度的倒数,采用 Logistic 回归分析建立 HIF-1 α 联合 8-iso-PGF2 α 预测模型。

图 1 ROC 曲线分析 HIF-1 α 、PON-1、8-iso-PGF2 α 和 HIF-1 α 联合 8-iso-PGF2 α 对妊娠丢失的预测价值
Fig.1 ROC curve analysis of the predictive value of HIF-1 α , PON-1, 8-iso-PGF2 α , and HIF-1 α and 8-iso-PGF2 α combined indicators for pregnancy loss

表 4 各指标预测早期妊娠丢失的 ROC 曲线分析
Table 4 ROC curve analysis of each index predicting early pregnancy loss

变量	AUC	SE	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Z	P
HIF-1 α	0.854	0.052	0.752~0.957	79.49	81.82	1.186	0.236
PON-1	0.886	0.041	0.805~0.966	74.36	95.45	0.788	0.431
8-iso-PGF2 α	0.815	0.057	0.703~0.926	69.23	86.36	1.691	0.091
HIF-1 α 联合 8-iso-PGF2 α	0.929	0.036	0.857~1.000	84.62	95.45		

3 讨论

3.1 早期妊娠丢失

早期妊娠丢失也被称作胚胎停育流产或者自然流产,妊娠丢失中约 80% 发生在早孕期。妊娠作为特殊的生命周期,能量需求不仅限于孕妇本身,且包含胎儿生长所需,妊娠期的糖脂代谢因此发生适应性改变。但在缺氧状态下,母体发生的氧化应激损伤可以引起滋养细胞凋亡和功能障碍,导致胎盘血管挛缩、硬化狭窄及栓塞,进而对胚胎发育产生影响。有学者认为,复发性流产妇女蜕膜中的脂质过氧化物浓度升高^[4]。HIF-1 α 是诱导氧化应激的特异性因子,正常早孕期可与靶基因结合以抑制滋养细胞凋亡,协调滋养细胞对低氧环境的耐受力,促进胚胎正常发育。作为脂质氧化应激产物,8-iso-PGF2 α 可反映机体脂质氧化损伤致病的严重程度,且具有高度的稳定性、特异性和灵敏度,以及不受饮食影响等特性,目前已成为临床监测疾病的热点指标。PON-1 作为活性氧消除系统酶,在脂质氧化应激反应中具有重要作用^[5]。鉴于脂质氧化应激损伤中各生物因子的作用,我们以早期妊娠作为时间界点,进行氧化应激标记物量化测定,尝试探讨 HIF-1 α 诱导的脂质氧化损伤对早期妊娠丢失的影响。

3.2 HIF-1 α 诱导的氧化应激损伤对早期妊娠结局的影响

正常母胎血液循环刚建立时,氧浓度增加,胎盘处于氧化应激状态,同时抗氧化系统如对超氧化物趋化酶及谷胱甘肽过氧化物酶等活性升高,从而能够及时清除 ROS,使滋养细胞免受氧化应激的损伤,避免妊娠相关疾病的发生。当滋养细胞受到损伤或功能障碍时,子宫螺旋动脉栓塞不全或螺旋动脉功能转化不完全,这种早期建立的病理血循环状态致使绒毛组织过早与母体血液循环进行信息接触,这种过早接触的母胎信息沟通诱发的氧化应激(包括 ROS 的攻击)可造成胚胎氧化损伤,进而发生早期妊娠丢失^[6]。

本研究采用 ELISA 法检测母体血清 HIF-1 α 水平,发现正常妊娠 HIF-1 α 水平低于先兆流产组且低于胚胎停育组,差异具有统计学意义。一定程度上推测,胚胎停育结局的早期妊娠孕妇发生的氧化应激程度高于其他两组。同时 HIF-1 α 也是一种参与

组织缺氧和氧传感的核转录因子,低氧条件下的 HIF-1 α 被激活而大量表达,以增强机体的耐受力,此时也是母体为应对氧化损伤而做出的一种积极反映。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是血管形成过程中的重要调节因子,具有靶向性。研究发现稽留流产绒毛组织中 HIF-1 α 可以导致 VEGF 表达降低,造成胎盘血管形成障碍,母胎血液循环异常而引起早期妊娠丢失^[7]。因此,本研究中不同的早期妊娠结局可能与 HIF-1 α 水平差异影响早期胎盘的血液循环建立有关。早期妊娠是母胎免疫对话强烈的时期,早期滋养细胞的调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg 细胞)是一种具有免疫抑制作用的 T 淋巴细胞,持续表达以维持妊娠期免疫稳态,是预防母胎免疫排斥的关键。HIF-1 α 与 Treg 细胞的主要调节因子叉头框蛋白 P3 结合后可以减弱 Treg 细胞的作用,过高水平的 HIF-1 α 可以使 Treg 细胞的功能缺失,胎儿暴露在较强的免疫排斥反应中,最终发生流产^[8-9]。

3.3 脂质氧化应激损伤标记物 8-iso-PGF2 α 和 PON-1 对早期妊娠结局的影响

在正常妊娠期,炎症细胞因子和抗炎细胞因子之间存在微妙的动态平衡。8-iso-PGF2 α 是非酶催化花生四烯酸裂解而产生的前列腺素异构体,结构和化学性质稳定,可以在体液中稳定存在,是目前公认的评价脂质氧化应激损伤的一个特异性标记物。当孕妇体内脂质受到 ROS“攻击”时,生物膜磷脂中的多不饱和脂肪酸酯化形成 8-iso-PGF2 α 的过程遭到破坏,细胞膜流动性与完整性受损,细胞结构异常和功能障碍增加了细胞的通透性,最终导致细胞衰老和死亡^[10]。本研究发现,血清 HIF-1 α 和 8-iso-PGF2 α 水平呈正相关性,而胚胎停育母体血清 8-iso-PGF2 α 水平明显高于先兆流产组和正常妊娠组。有报道在早孕期发生脂质氧化损伤的孕妇,其外周血 8-iso-PGF2 α 水平升高且随孕周持续升高,这与中孕期发生妊娠期糖尿病的风险明显相关^[11],可见外周血 8-iso-PGF2 α 一定程度上可以反映脂质氧化损伤影响糖代谢异常并致病的过程。而且 Turpin 等^[12]也发现孕妇的外周血 8-iso-PGF2 α 水平升高与不良妊娠结局的严重程度相关。由此推测胚胎停育孕妇

母体 HIF-1 α 诱导的氧化应激损伤中的脂质氧化损伤程度最重。作为 HIF-1 α 诱导的氧化应激经典通路之一,核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路可以促进一系列炎症反应基因的转录,包括白介素等;在氧化应激过程中,NF- κ B 通路被激活后,炎症反应加剧,同时 8-iso-PGF2 α 也可间接影响白介素-17 水平,以诱导炎症损伤加重,导致妊娠丢失^[13]。此外,8-iso-PGF2 α 亦具有选择性收缩血管的作用,可以影响氧化型低密度脂蛋白与血管内膜中巨噬细胞的清道夫受体识别和结合,促进巨噬源性泡沫细胞对血管壁的硬化作用,引起子宫螺旋动脉栓塞断流,同时选择性收缩胎盘形成过程中的血管系统,造成胎盘血供减少,以致胚胎缺血缺氧而丢失。因此,HIF-1 α 诱导的氧化应激与 8-iso-PGF2 α 反映的脂质氧化损伤具有协同作用,从本研究各组 8-iso-PGF2 α 水平的差异性变化可以推测:8-iso-PGF2 α 诱导的脂质氧化损伤导致了不同的早期妊娠结局。

PON-1 是由肝细胞产生的一种锚定在高密度脂蛋白分子上的钙依赖性功能酶,PON-1 的抗氧化活性在 PON 家族中最强,对血管内皮损伤具有保护作用^[14]。本研究结果显示,与正常妊娠相比,胚胎停育孕妇的血清 PON-1 水平明显降低,而 HIF-1 α 水平却与 PON-1 呈负相关性。PON-1 具有抗氧化作用,能促进高密度脂蛋白颗粒的抗炎活性,以减缓斑块的进展,对机体动脉粥样硬化发展具有延缓作用,以此来减轻冠脉病变。本研究中胚胎停育孕妇的 HIF-1 α 水平升高,潜在诱发的氧化损伤程度较重,此时 PON-1 水平却明显降低,对血管内皮的保护作用减弱。由此,在高水平 HIF-1 α 和低水平 PON-1 的相互作用下,支持胚胎发育的早期血管网建立受到 ROS 攻击,导致妊娠丢失的发生。此外,相关动物研究亦发现,敲除 PON 基因后的小鼠,其动脉血管内皮细胞损伤加重^[15]。我们可以推测,早期妊娠 HIF-1 α 诱导的氧化损伤过程中,PON-1 水平一定程度上可以反映脂质氧化损伤的程度,并影响胚胎发育的结局。

3.4 HIF-1 α 、8-iso-PGF2 α 和 PON-1 预测早期妊娠丢失的临床意义

与对照组相比,胚胎停育孕妇血清 HIF-1 α 、

PON-1 和 8-iso-PGF2 α 水平存在差异性,为了实现临床指导意义,ROC 曲线分析后发现:单一指标预测早期妊娠丢失的准确性虽然超过 80%,但血清 HIF-1 α 联合 8-iso-PGF2 α 的预测价值最高(高达 0.929),一定程度上可反映早期妊娠丢失孕妇母体发生脂质氧化损伤的严重程度。进行各生物指标灵敏度和特异度的分析后发现,尽管 Delong's 检验显示无统计学差异,但 HIF-1 α 和 8-iso-PGF2 α 指标联合预测早期妊娠丢失的灵敏性也达到了 84.62%;且 PON-1 单指标、HIF-1 α 和 8-iso-PGF2 α 联合指标预测的特异性更高,均达 95.45%。相对来说,血清 HIF-1 α 和 8-iso-PGF2 α 两项指标对早期妊娠丢失的预测可能具有较高的临床意义。

综上,在早期妊娠中,胎盘血液循环的正常建立是成功妊娠的关键,也是病理妊娠早期的触发点。早期妊娠丢失的影响因素复杂,发病机制尚需进一步探究,但氧化应激损伤对早期妊娠的影响不仅可以为临床提供诊疗思路,氧化应激生物标记物也可以作为预测因子指导临床评估妊娠结局。

[参考文献]

- [1]American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. ACOG practice bulletin No.200:early pregnancy loss[J].Obstet Gynecol,2018,132(5):e197-e207.
- [2]Chen X Y, Jiang L M, Wang C C, et al. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium of women with recurrent miscarriage[J]. Fertil Steril, 2016, 105(6):1496-1502.
- [3]Jelena V, Aleksandra S, Aleksandra Z, et al. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases [J]. Biofactors, 2020, 46(2):193-205.
- [4]Azizi R, Soltani-Zangbar M S, Sheikhsari G, et al. Metabolic syndrome mediates inflammatory and oxidative stress responses in patients with recurrent pregnancy loss[J]. J Reprod Immunol, 2019, 133(6):18-26.
- [5]Van 't Erve T J, Lih F B, Kadiiska M B, et al. Reinterpreting the best biomarker of oxidative stress: the 8-iso-PGF(2 α)/PGF(2 α) ratio distinguishes chemical from enzymatic lipid peroxidation[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 83(6):245-251.

- [6] Domingo-Gonzalez R, Das S, Griffiths K L, et al. Interleukin-17 limits hypoxia-inducible factor 1 α and development of hypoxic granulomas during tuberculosis[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(19): e92973.
- [7] 王银芳. HIF-1 α /BNIP3 诱导自噬与稽留流产关系的研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [8] Chang R Q, Zhou W J, Li D J, et al. Innate lymphoid cells at the maternal-fetal interface in human pregnancy[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(6): 957-969.
- [9] Dang E V, Barbi J, Yang H Y, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cell*, 2021, 146(5): 772-784.
- [10] Chu K O, Wang C C, Rogers M S, et al. Quantifying F2-isoprostanes in umbilical cord blood of newborn by gas chromatography-mass spectrometry[J]. *Anal Biochem*, 2003, 316(1): 111-117.
- [11] 余俊, 贾静, 曾宇, 等. 妊娠期糖尿病孕妇孕期氧化应激水平分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2020, 31(2): 203-208.
- [12] Turpin C A, Sakyi S A, Owiredun W K, et al. Association between adverse pregnancy outcome and imbalance in angiogenic regulators and oxidative stress biomarkers in gestational hypertension and preeclampsia[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2015, 15(8): 189.
- [13] Liang F, Huo X, Wang W, et al. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women[J]. *Chemosphere*, 2020, 257(10): 127035.
- [14] Bednarsz-Misa I, Mierchala-Pasierb M, Lesnik P, et al. Cardiovascular insufficiency, abdominal sepsis, and patients' age are associated with decreased paraoxonase-1 (PON1) activity in critically ill patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[J]. *Dis Markers*, 2019, 11(2): 1314623.
- [15] Ikhlef S, Berrougui H, Kamtchueng Simo O, et al. Paraoxonase 1-treated oxLDL promotes cholesterol efflux from macrophages by stimulating the PPAR γ -LXR α -ABCA1 pathway[J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(11): 1614-1629.
- [专业责任编辑: 王 丽]
[中文编辑: 郭乐倩; 英文编辑: 方 柳]