

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.004

高雌激素暴露对妊娠期高血压孕鼠胎盘损伤和免疫功能的调节作用研究*

时玲玲 吴桂杰 王艳 李彦玲 刘春双

(河北省沧州市人民医院妇产科 河北 沧州 061000)

摘要目的:探讨高雌激素暴露对妊娠期高血压(GH)孕鼠胎盘损伤和免疫功能的调节作用。**方法:**构建GH大鼠模型,将大鼠随机分为对照组(Control组)、GH组、雌激素低剂量组(L-estrogen组)、雌激素中剂量组(M-estrogen组)、雌激素高剂量组(H-estrogen组)。检测孕鼠收缩压、舒张压、24 h尿蛋白、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素(IL)-6、IL-17含量、辅助性T细胞(Th)17/调节性T细胞(Treg)细胞比例;观察孕鼠胎盘组织病理变化和胎盘滋养细胞超微结构。**结果:**GH组孕鼠绒毛数量减少,滋养层细胞核固缩,收缩压、舒张压、24 h尿蛋白、Th17细胞比例、Th17/Treg比值、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-17含量显著增加,FSH、E₂、LH、Treg细胞比例显著降低($P<0.05$);与GH组比较,L-estrogen组、M-estrogen组、H-estrogen组孕鼠胎盘组织损伤、滋养细胞核固缩减轻,收缩压、舒张压、24 h尿蛋白、Th17细胞比例、Th17/Treg比值、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-17含量显著降低,FSH、E₂、LH、Treg细胞比例显著增加,且呈剂量依赖性($P<0.05$)。**结论:**雌激素暴露可降低GH大鼠血压,改善GH孕鼠胎盘损伤和免疫功能,以高剂量雌激素的干预效果更佳。

关键词:高雌激素;妊娠期高血压;孕鼠;胎盘损伤;免疫功能

中图分类号:R-33;R714.246 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4417-04

Study on the Regulatory Effect of High Estrogen Exposure on Placental Damage and Immune Function in Pregnant Rats with Gestational Hypertension*

SHI Ling-ling, WU Gui-jie, WANG Yan, LI Yan-ling, LIU Chun-shuang

(Department of Gynaecology and Obstetrics, Cangzhou People's Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei, 061000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the regulatory effect of high estrogen exposure on placental damage and immune function in pregnant rats with gestational hypertension (GH). **Methods:** GH rat model was constructed, and rats were randomly divided into control group (Control group), GH group, low-dose estrogen group (L-estrogen group), medium-dose estrogen group (M-estrogen group) and high-dose estrogen group (H-estrogen group). The systolic pressure, diastolic pressure, 24 h urine protein, follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E₂) and luteinizing hormone (LH), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interleukin (IL) -6, IL-17 contents, and the proportion of helper T cells (Th) 17/regulatory T cells (Treg) of pregnant rats were detected. The pathological changes of placental tissue and the ultrastructure of placental trophoblast cells in pregnant rats were observed. **Results:** The number of villi in GH group was decreased, the nucleus of trophoblast cells was pyknosis, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, 24 h urine protein, Th17 cell ratio, Th17/Treg ratio, IFN- γ , TNF- α , IL-6 and IL-17 were significantly increased, and the proportion of FSH, E₂, LH and Treg cells was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with GH group, the placental tissue damage and nuclear pyknosis of trophoblast cells were reduced in L-estrogen group, M-estrogen group and H-estrogen group, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, 24 h urine protein, Th17 cell ratio, Th17/Treg ratio, IFN- γ , TNF- α , IL-6 and IL-17 levels were significantly decreased, and the proportion of FSH, E₂, LH and Treg cells was significantly increased in a dose-dependent manner ($P<0.05$). **Conclusion:** Estrogen exposure can reduce the blood pressure of GH rats, improve placental damage and immune function in GH pregnant rats, and the intervention effect of high-dose estrogen is better.

Key words: High estrogen; Gestational hypertension; Pregnant rats; Placental damage; Immune function

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R714.246 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)23-4417-04

前言

妊娠期高血压疾病(HDCP)是妊娠20周后,出现血压升高、蛋白尿和水肿,影响胎儿的正常发育的孕妇常见疾病,其发

* 基金项目:2022年度河北省医学科学研究课题计划项目(20220316)

作者简介:时玲玲(1982-),女,本科,副主任医师,研究方向:妊娠期高血压,E-mail: sll1982384@163.com

(收稿日期:2024-07-02 接受日期:2024-07-30)

病率呈不断上升趋势^[1]。妊娠期高血压(GH)是 HDCP 的一种,其发生机制与滋养层细胞侵袭、炎症反应及血管内皮氧化损伤等因素有关^[2]。HDCP 患者存在 Th17/Treg 比例失衡,外周血及胎盘中炎症因子会因 Th17 细胞的增加而大量释放,进而导致体内氧化应激反应产生,造成血管功能受损,母体在妊娠期间对胎儿保护性免疫应答的丧失与 Treg 功能的丧失有关^[3]。雌激素是一种类固醇激素,在妊娠期对胚胎和胎儿的结局有至关重要的作用,雌二醇(E₂)是雌激素的一种,E₂ 参与维持正常的胎盘发育,调节胎盘的发育、分化和代谢^[4]。据报道,而雌激素在母体 GH 拮抗高脂饮食的降压作用中起保护作用,雌激素不仅可维持免疫细胞的稳态,还可调节 Th17/Treg 细胞免疫平衡^[5]。因此,本研究拟探讨雌激素水平对 GH 孕鼠胎盘损伤及 Th17/Treg 细胞免疫平衡的影响,以期 GH 的治疗提供方案。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器

N ω -硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)、四氧化钨(1.24505);二辛可宁酸(BCA);促卵泡激素(FSH)、苏木素-伊红(HE)染色试剂盒,促黄体生成素(LH); β -雌二醇;白细胞介素(IL)-6、IL-17、雌二醇(E₂)试剂盒、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒;CD3-PE、CD4-FITC;CD25-APC;PerCP/Cy5.5-IL-17A;无创尾动脉血压计;JEM-1011 电子显微镜;流式细胞仪。

1.2 实验动物

SD 级雌性大鼠和雄性大鼠,体质量 200~220 g,购自河北医科大学,生产许可证号:SCXK(冀)2020-001。将所有大鼠放置在 12 h 明暗交替、温度 22~24 $^{\circ}$ C,相对湿度 50%~55%的动物房内饲养,期间自由获取食物和水。

1.3 动物模型建立及分组

雌雄大鼠交配后于次日清晨取雌鼠阴道分泌物进行镜检,以发现精子计为妊娠第 0 d。妊娠第 11 d,测量所有大鼠基础血压,并采集 24 h 尿量。妊娠第 11~18 d,给予大鼠腹腔注射 L-NAME 50 mg/kg^[6],1 次/d,连续 8 d,建立大鼠 GH 模型。妊娠第 19d 测量大鼠血压(无创尾动脉血压计),直至造模成功^[7]。将建模成功的大鼠随机分为雌激素低剂量组(L-estrogen 组)、雌激素中剂量组(M-estrogen 组)、雌激素高剂量组(H-estrogen 组)、GH 组,每组 10 只;另取同期受孕成功的 10 只孕鼠尾对照(Control 组)。L-estrogen 组、M-estrogen 组、H-estrogen 组分别给予 10 μ g/kg、50 μ g/kg、100 μ g/kg β -雌二醇^[8],1 天/次,持续 1 周。Control 组和 GH 组给予等量的生理盐水。

1.4 检测方法

1.4.1 孕鼠血压和 24h 尿蛋白测定 妊娠第 21 d 使用大鼠血压计检测所有大鼠尾静脉收缩压、舒张压。收集各组怀孕大鼠 24 h 尿液,取出 50 mL,使用 BCA 法检测尿蛋白含量。

1.4.2 孕鼠雌激素水平测定 麻醉孕鼠并经腹主动脉取血 4 mL 平均分在抗凝管和普通管中,将普通管中血液离心分离血清,使用放射免疫分析法检测 FSH、E₂、LH 含量。

1.4.3 HE 染色观察孕鼠胎盘组织 取血完成后处死孕鼠,打开孕鼠腹部,取出胎盘组织并分为两部分,一部分切成 1 mm³ 小块用戊二醛固定,另一部分在 4%多聚甲醛中固定后,石蜡包

埋、切片,脱蜡后,HE 染色,显微镜观察。

1.4.4 透射显微镜观察孕鼠胎盘滋养细胞超微结构 将胎盘组织切成 1 mm³ 块固定后,PBS 冲洗,1%四氧化钨固定后脱水,加入醋酸铀、柠檬酸双染色 30 min,使用 JEM-1011 电子显微镜观察胎盘滋养细胞超细胞核微结构。

1.4.5 流式细胞仪检测辅助性 T 细胞(Th)17 细胞和调节性 T 细胞(Treg)细胞 Th17 细胞:取各组孕鼠抗凝血,加入淋巴细胞分离液分离外周单个核细胞。加入 RPMI1640 培养基,置于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 6 h,离心 5 min(1000 r/min),弃上清。加入 CD3-PE 和 CD4-FITC 抗体,避光孵育 20 min。冲洗细胞沉淀,加入固定缓冲液,37 $^{\circ}$ C 孵育 20 min,离心,弃上清。加入破膜试剂,涡旋振荡,37 $^{\circ}$ C 孵育 5 min,离心,弃上清。重悬细胞后,加入 PerCP/Cy5.5 标记的 IL-17A,37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min,离心,弃上清,冲洗后,加入 cell staining buffer,流式细胞仪检测。Treg 细胞:取各组孕鼠抗凝血,加入 CD4-FITC 和 CD25-APC 抗体,避光孵育 20 min。cell staining buffer 冲洗,离心后弃上清。加红细胞裂解液,37 $^{\circ}$ C 孵育 10 min,1000 r/min 离心 5 min,弃上清。加入 Transcription Factor 1 \times Fix solution,涡旋振荡,37 $^{\circ}$ C 避光孵育 40 min。加入 Transcription Factor 1 \times Perm Buffer 离心后,弃上清,冲洗,重悬细胞,加入 Foxp3-PE,避光孵育 30 min,冲洗后,加入 cell staining buffer,流式细胞仪检测。

1.4.6 炎症因子检测 使用 ELISA 试剂盒检测孕鼠血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-17 含量。

1.5 统计学分析

SPSS 25.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 SNK-q。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕鼠血压、尿蛋白和雌激素水平比较

与 Control 组比较,GH 组收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白显著增加,FSH、E₂、LH 显著降低($P < 0.05$);与 GH 组比较,L-estrogen 组、M-estrogen 组、H-estrogen 组收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白显著降低,FSH、E₂、LH 显著增加($P < 0.05$);H-estrogen 组 24 h 尿蛋白、舒张压、收缩压显著低于 M-estrogen 组、L-estrogen 组($P < 0.05$);H-estrogen 组 FSH、E₂、LH 显著增加,且 H-estrogen 组 FSH、E₂、LH 水平显著高于 L-estrogen 组、M-estrogen 组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组孕鼠胎盘组织病理变化

与 Control 组比较,GH 组孕鼠胎盘组织中绒毛数量减少,胎盘绒毛结构萎缩,部分绒毛呈纤维蛋白样坏死,滋养层细胞代偿性增殖,空泡增多;与 GH 组比较,L-estrogen 组、M-estrogen 组、H-estrogen 组绒毛纤维蛋白样坏死和胎盘绒毛合体滋养层细胞结节明显减少,且 H-estrogen 组上述病理损伤的改善程度优于 L-estrogen 组、M-estrogen 组,见图 1。

2.3 各组孕鼠胎盘滋养细胞超微结构

透射显微镜观察 Control 组孕鼠胎盘滋养细胞核饱满、呈球形,核质通透性好,无染色质凝集;GH 组孕鼠胎盘滋养细胞核固缩,染色加深,核膜或中央染色质区形成浓缩的染色质块,

染色质边缘化, 凋亡细胞碎裂; L-estrogen 组、M-estrogen 组、改善, 且 H-estrogen 组胎盘滋养细胞上述损伤的改善程度优于 H-estrogen 组细胞核固缩, 染色质凝集及色质边缘化现象明显 L-estrogen 组、M-estrogen 组, 见图 2。

表 1 各组孕鼠血压、尿蛋白和雌激素水平比较($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1 Comparison of blood pressure, urinary protein and Estrogen levels in pregnant rats of each group ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Groups	Systolic pressure (mmHg)	Diastolic pressure (mmHg)	24h urine protein (mg)	FSH(U/L)	E ₂ (pmol/L)	LH(U/L)
Control group	96.34±4.11	80.30±3.21	63.21±2.37	15.43±1.26	260.38±12.47	19.45±1.68
GH group	149.78±12.05 ^a	107.47±4.65	186.48±15.16 ^a	5.19±0.42 ^a	53.31±2.34 ^a	4.32±0.69 ^a
L-estrogen group	135.27±10.23 ^b	101.24±4.12	165.67±14.54 ^b	6.23±0.53 ^b	112.73±6.15 ^b	8.79±0.74 ^b
M-estrogen group	122.46±8.27 ^{bc}	93.52±3.71	128.93±7.64 ^{bc}	9.78±0.64 ^{bc}	169.48±8.42 ^{bc}	12.36±1.02 ^{bc}
H-estrogen group	109.19±7.17 ^{bcd}	85.15±3.42	81.32±3.23 ^{bcd}	12.05±0.79 ^{bcd}	209.82±9.17 ^{bcd}	16.13±1.11 ^{bcd}
<i>F</i>	57.196	83.885	270.896	143.605	463.890	144.799
<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the control group, ^a*P*<0.05; compared with the GH group, ^b*P*<0.05; compared with the L-estrogen group, ^c*P*<0.05; compared with the M-estrogen group, ^d*P*<0.05.

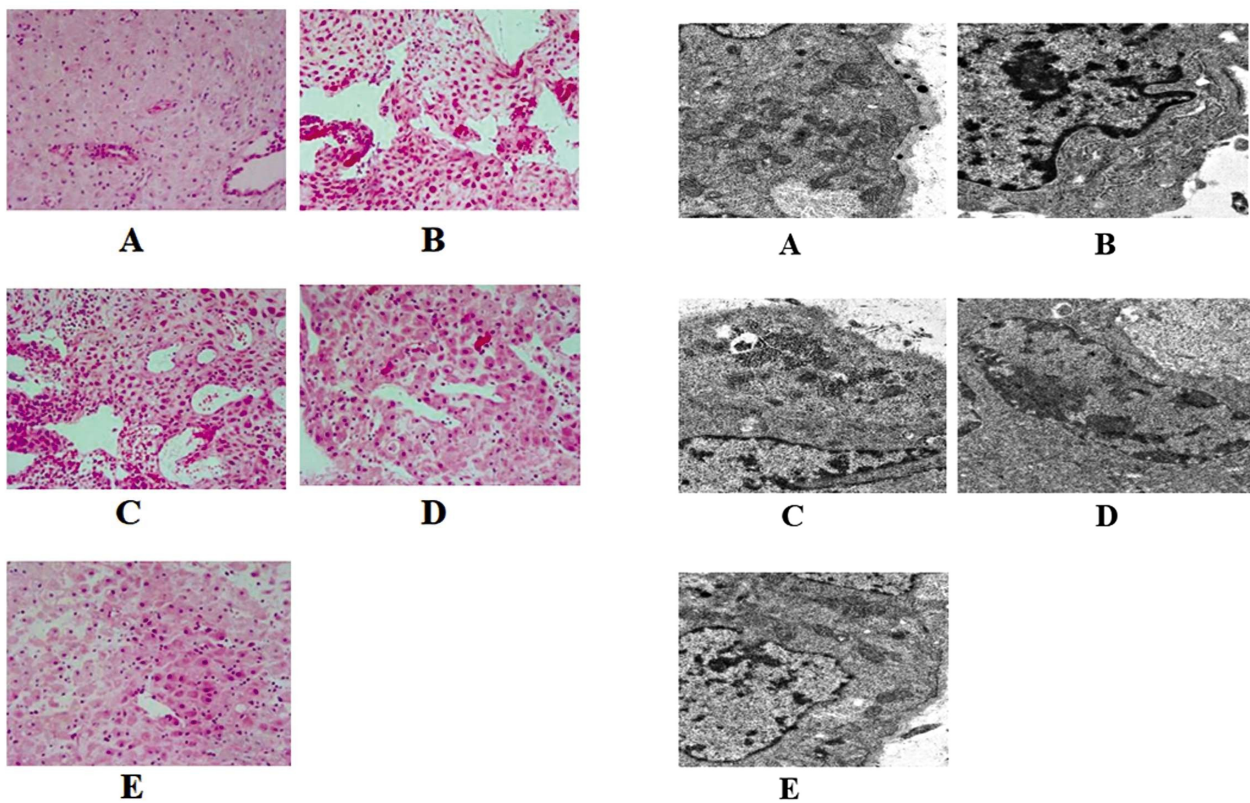


图 1 HE 染色观察胎盘组织($\times 200$)

Fig. 1 HE staining observation of placental tissue ($\times 200$)

Note: A: Control group; B:GH group; C: L-estrogen group;

D: M-estrogen group; E: H-estrogen group.

图 2 透射显微镜观察胎盘滋养细胞超微结构图像($\times 15000$)

Fig.2 Ultrastructural images of placental trophoblast cells observed under transmission microscope ($\times 15000$)

2.4 各组孕鼠 Th17、Treg 细胞比例、Th17/Treg 比值和炎症因子比较

与 Control 组比较, GH 组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-17 含量显著增加, Treg 细胞比例显著降低(*P*<0.05); 与 GH 组比较, L-estrogen 组、M-estrogen 组、H-estrogen 组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-17 含量显著降低, Treg 细胞比例显著增加, 且 H-estro-

gen 组 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值、IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-17 含量显著低于 L-estrogen 组、M-estrogen 组, Treg 细胞比例显著高于 L-estrogen 组、M-estrogen 组(*P*<0.05), 见表 2。

3 讨论

GH 不仅可导致母胎界面缺血缺氧、血管重塑异常, 同时在缺氧、缺血微环境下可激活过度的炎症反应, 加剧 GH 病情, 长

表 2 各组孕鼠 Th17、Treg 细胞比例、Th17/Treg 比值和炎症因子比较($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 2 Percentage of Th17, Treg, Th17/Treg ratio and inflammatory factors in each group of pregnant rats ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Groups	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg	IFN- γ (ng/mL)	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-17(pg/mL)
Control group	1.41 \pm 0.32	6.17 \pm 0.36	0.23 \pm 0.04	124.63 \pm 7.86	138.96 \pm 8.13	151.47 \pm 8.06	38.96 \pm 3.63
GH group	9.12 \pm 0.79 ^a	3.02 \pm 0.11 ^a	3.02 \pm 0.13 ^a	418.28 \pm 16.79 ^a	372.43 \pm 14.19 ^a	314.64 \pm 12.35 ^a	159.48 \pm 9.71 ^a
L-estrogen group	7.69 \pm 0.61 ^b	3.83 \pm 0.14 ^b	2.01 \pm 0.11 ^b	364.33 \pm 12.58 ^b	329.61 \pm 12.25 ^b	281.38 \pm 10.47 ^b	128.75 \pm 7.17 ^b
M-estrogen group	5.74 \pm 0.52 ^{bc}	4.71 \pm 0.23 ^{bc}	1.22 \pm 0.07 ^{bc}	285.72 \pm 10.25 ^{bc}	261.57 \pm 10.34 ^{bc}	234.69 \pm 9.56 ^{bc}	105.64 \pm 5.62 ^{bc}
H-estrogen group	3.02 \pm 0.37 ^{bcd}	5.49 \pm 0.28 ^{bcd}	0.55 \pm 0.05 ^{bcd}	194.36 \pm 8.16 ^{bcd}	193.82 \pm 9.54 ^{bcd}	178.53 \pm 8.79 ^{bcd}	67.39 \pm 4.33 ^{bcd}
F	169.261	135.61	842.125	535.449	370.835	234.726	274.420
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Same as table 1.

期 GH 易诱发子痫前期、早产及胎盘早剥等情况^[9]。因此,如何防治 GH 是目前急需解决的问题之一。

Th17 和 Treg 亚细胞群失衡与 GH 的发展密切相关, Th17 是一种 CD4⁺T 淋巴细胞亚型,其主要分泌 IL-17,具有促炎作用。研究显示,将 Th17 细胞转移到健康怀孕小鼠体内,可促进胎儿排斥反应、胎儿生长受损并导致子宫螺旋动脉重塑不足和血流速度异常^[10]。Treg 细胞免疫抑制作用显著,通过各种机制控制不必要的免疫应答^[11]。本研究显示, GH 组 Th17 细胞比例增多, Treg 细胞比例下降, Th17/Treg 比值升高,提示 GH 大鼠存在免疫失衡现象。炎症反应在 GH 中也发挥重要作用, IFN- γ 、TNF- α 等细胞因子主要由 Th1 分泌,具有促炎的作用,在 GH 孕鼠中, TNF- α 、IL-6 mRNA 表达显著增多,且 TNF- α 、IL-6 与血压和尿蛋白呈正相关^[12]。IFN- γ 可依赖绒毛外滋养层细胞(EVT)凋亡的增加和基质金属蛋白酶(MMP)的减少抑制 EVT 侵袭^[13]。IL-17 是 Th17 产生的主要细胞因子之一,在妊娠大鼠中, IL-17 已被证实可引发高血压,致使胎儿生长受限和多器官功能障碍^[14]。本研究结果显示, GH 组孕鼠 IFN- γ 、TNF- α 、IL-17、IL-6、收缩压、舒张压和 24h 尿蛋白明显增多,提示炎症因子的增多,可能导致 GH 的发生。

E₂ 是主要由 β - 人绒毛膜促性腺激素刺激卵泡转变生成的雌激素,其正常水平对早期妊娠的维持有重要作用^[15]。相关研究显示, E₂ 通过刺激特异性受体胱硫醚- β 合酶和胱硫醚- γ 裂解酶的产生,促进女性子宫内膜血管生成^[16],并通过激活 SGK1 促进滋养细胞的活力和侵袭^[17]。另外,包含 E₂ 在内的雌激素水平的改变可导致妊娠失败和引起高血压的风险增加^[18]。本研究显示, GH 组的胎盘组织中绒毛数量减少,胎盘绒毛结构萎缩,滋养细胞核固缩,染色加深。通过不同剂量 β - 雌二醇干预后,各组孕鼠胎盘绒毛合体滋养层细胞结节、细胞核固缩减少,染色质凝集现象明显改善,且高剂量改善效果最明显,说明雌激素可改善 GH 孕鼠胎盘病理损伤和滋养细胞的超微结构。本研究还显示, β - 雌二醇能增加 FSH、E₂、LH、Treg 细胞比例,降低收缩压、舒张压和 24 h 尿蛋白、Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值及炎症因子释放,提示 β - 雌二醇可降低妊娠期大鼠高血压,促进 Th17/Treg 细胞免疫平衡,原因可能是雌激素可作用于不同的受体进而影响心血管活动调控核团内肾素-血管紧张素系统(RAS)组分的功能,对心血管起到保护作用,延缓高血压的发生。雌激素还可降低 Th17 细胞高表达所诱发的过度全身炎

症反应、氧化应激水平和血管内皮功能障碍等机制降低血压^[19]。

综上所述, 雌激素可减轻 GH 孕鼠的胎盘损伤, 促进 Th17/Treg 细胞免疫平衡, 以高剂量雌激素的干预效果更佳。

参考文献(References)

- [1] 吴桂杰, 时玲玲, 王艳, 等. 孕早期血清雌激素水平与妊娠期高血压疾病发病风险的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2024, 24(4): 796-800.
- [2] 周文哲, 曲洪美. 生物活性因子在妊娠期高血压疾病发病机制中的作用 [J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(4): 361-366.
- [3] 王晓艳, 李莲英. 妊娠期高血压疾病与正常孕妇胎盘和外周血中 Th17、Treg 细胞及相关细胞因子的差异 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5215-5218.
- [4] Kang DH, Kim MJ, Mohamed EA, et al. Regulation of uterus and placenta remodeling under high estradiol levels in gestational diabetes mellitus models [J]. Biol Reprod, 2023, 55(31): ioad059.
- [5] Zhang Y, Chang Y, Han Z, et al. Estrogen Protects against Renal Ischemia-Reperfusion Injury by Regulating Th17/Treg Cell Immune Balance [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 7812099.
- [6] Liu Y, Xiong M, Zhou F, et al. Effect of baicalin on gestational hypertension-induced vascular endothelial cell damage [J]. J Int Med Res, 2020, 48(10): 300060520934288.
- [7] 臧密密, 付雪莲, 李格琳. 柚皮素基于 Th1/Th2 轴对妊娠高血压大鼠症状的改善 [J]. 西北药学杂志, 2023, 38(3): 68-73.
- [8] Pereira ED Jr, Oliveira LM, Coletto-Nunes G, et al. Central angiotensinergic mechanisms in female spontaneously hypertensive rats treated with estradiol [J]. Appetite, 2022, 43(174): 106012.
- [9] 李晓燕, 于姗姗, 王富荣, 等. 妊娠期高血压疾病患者影响因素分析及对妊娠结局和生命质量的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1557-1561.
- [10] Lentz LS, Stutz AJ, Meyer N, et al. Human chorionic gonadotropin promotes murine Treg cells and restricts pregnancy-harmful proinflammatory Th17 responses [J]. Front Immunol, 2022, 13(9): 989247.
- [11] Göschl L, Scheinecker C, Bonelli M. Treg cells in autoimmunity: from identification to Treg-based therapies [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(3): 301-314.
- [12] Jia XQ, Xu S, Tian MR, et al. The relationship between inflammatory factor expression and blood pressure and urinary protein in the placenta of gestational hypertension rats [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(5): 3793-3798.

- CT-guided microwave ablation for patients with malignant lung tumors[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(6): 1669-1674.
- [13] 王伟, 张彬, 刘勇志, 等. 胸腔镜下肺叶切除、解剖性肺段切除、肺楔形切除治疗非小细胞肺癌的疗效分析 [J]. *临床外科杂志*, 2024, 32(03): 266-270.
- [14] 武强, 孔浩, 张博友, 等. 早期非小细胞肺癌外科手术方式的争议 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2022, 29(08): 1066-1072.
- [15] Chockalingam A, Konstantinidis M, Koo B, et al. Surgical resection, radiotherapy and percutaneous thermal ablation for treatment of stage 1 non-small cell lung cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ open*, 2022, 12(6): e057638.
- [16] Ni Y, Xu H, Ye X. Image-guided percutaneous microwave ablation of early-stage non-small cell lung cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2020, 16(6): 320-325.
- [17] 史景云, 孙奋勇, 刘海鹏, 等. 肺部多发磨玻璃结节中西医结合防治一体化专家共识[J]. *肿瘤*, 2022, 42(07): 451-465.
- [18] 王英虎, 马超, 王娟, 等. 二陈汤加减联合微波消融术对晚期非小细胞肺癌患者 Th17/Treg 失衡和血管生成因子的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(23): 4564-4568.
- [19] Videtic GM, Paulus R, Singh AK, et al. Long-term Follow-up on NRG Oncology RTOG 0915 (NCCTG N0927): A Randomized Phase 2 Study Comparing 2 Stereotactic Body Radiation Therapy Schedules for Medically Inoperable Patients With Stage I Peripheral Non-Small Cell Lung Cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 103(5): 1077-1084.
- [20] Laeseke P, Ng C, Ferko N, et al. Stereotactic body radiation therapy and thermal ablation for treatment of NSCLC: A systematic literature review and meta-analysis[J]. *Lung Cancer*, 2023, 182: 107259.
- [21] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017 [J]. *Radiology*, 2017, 284(1): 228-243.
- [22] 孟祥熙, 陶蓉. 早期小肺癌微波消融治疗临床分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2024, 31(05): 300-304.
- [23] Yang X, Jin Y, Lin Z, et al. Microwave ablation for the treatment of peripheral ground-glass nodule-like lung cancer: Long-term results from a multi-center study[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(4): 1001-1010.
- [24] 任茂玲, 孙晓容, 何晓丽. CT 引导下微波消融术在肺部结节治疗中的应用及术后并发症的危险因素分析[J]. *中华肺部疾病杂志(电子版)*, 2023, 16(05): 718-720.
- [25] 冯东斌, 时延龙, 王强, 等. 微波消融治疗肺肿瘤的相关预后因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2024, 32(03): 466-471.
- [26] 周坚, 谈谈. 局部麻醉下肺肿瘤微波消融术中疼痛的影响因素分析[J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2023, 15(04): 386-390.
- [27] 宋鹏远, 庞敏, 安玉姬, 等. 超声辅助人工气胸下近壁层胸膜肺肿瘤微波消融的有效性及其安全性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(05): 806-810.
- [28] Zhou W, Yu X, Song Y, et al. Risk of pneumothorax caused by computerized tomography-guided percutaneous core needle biopsy of the lung in elderly and young patients[J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(5): 1186-1191.
- [29] Nakamura K, Matsumoto K, Inoue C, et al. Computed Tomography-guided Lung Biopsy: A Review of Techniques for Reducing the Incidence of Complications [J]. *Interv Radiol (Higashimatsuyama)*, 2021, 6(3): 83-92.
- [30] 乔元岗, 刘现闯, 鲍志宇, 等. 活检同步微波消融治疗肋胸膜下肺结节的安全性及有效性 [J]. *医学影像学杂志*, 2023, 33(08): 1386-1389.
- [31] 高翔, 陈仕林, 刘静纨, 等. 基于 CT 的兔肺肿瘤微波消融的温度场研究[J]. *北京生物医学工程*, 2020, 39(4): 372-379.
- [32] 胡昊, 南群. 离体猪肺充气状态下的微波消融热场研究[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 245.

(上接第 4420 页)

- [13] Nurzadeh M, Ghalandarpoor-Attar SM, Ghalandarpoor-Attar SN, et al. The Role of Interferon (IFN)- γ in Extravillous Trophoblast Cell (EVT) Invasion and Preeclampsia Progression [J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(5): 1462-1469.
- [14] Duncan JW, Nemeth Z, Hildebrandt E, et al. Interleukin-17 induces hypertension but does not impair cerebrovascular function in pregnant rats[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2021, 11(24): 50-57.
- [15] Kumar A, Banerjee A, Singh D, et al. Estradiol: A Steroid with Multiple Facets[J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(5): 359-374.
- [16] Qi QR, Lechuga TJ, Patel B, et al. Enhanced Stromal Cell CBS-H2S Production Promotes Estrogen-Stimulated Human Endometrial Angiogenesis[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(11): bqaa176.
- [17] He WH, Jin MM, Liu AP, et al. Estradiol promotes trophoblast viability and invasion by activating SGK1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 38(117): 109092.
- [18] Parisi F, Fenizia C, Introini A, et al. The pathophysiological role of estrogens in the initial stages of pregnancy: molecular mechanisms and clinical implications for pregnancy outcome from the periconceptional period to end of the first trimester [J]. *Hum Reprod Update*, 2023, 29(23): dmad016.
- [19] Visniauskas B, Kilanowski-Doroh I, Ogola BO, et al. Estrogen-mediated mechanisms in hypertension and other cardiovascular diseases[J]. *J Hum Hypertens*, 2023, 37(8): 609-618.