

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.020

血清 CCL17、CXCR4 与重度子痫前期患者 Th17 细胞的相关性分析及对母婴结局的影响 *

孙白云 蒋 瑶 张 荣 贾素红 凌 莉

(苏州大学附属第二医院妇产科 江苏 苏州 215000)

摘要 目的:探讨血清 C-C 基序趋化因子配体 17(CCL17)、CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)与重度子痫前期(SPE)患者辅助性 T 细胞(Th)17 细胞的相关性分析及对母婴结局的影响。**方法:**选择 2018 年 3 月至 2021 年 3 月苏州大学附属第二医院妇产科收治的 169 例 SPE 患者(SPE 组)和 77 例健康孕产妇(对照组)。检测血清 CCL 17、CXCR4 水平和外周血 Th17 细胞及其细胞因子。Pearson 分析血清 CCL 17、CXCR4 水平与外周血 Th17 细胞及其细胞因子的关系,多因素 Logistic 回归分析 SPE 母婴结局不良的相关因素。**结果:**SPE 组血清 CCL17、CXCR4 水平低于对照组($P<0.05$),外周血 Th17 细胞占比、血清白细胞介素(IL)-17 水平高于对照组($P<0.05$)。血清 CCL17、CXCR4 水平与外周血 Th17 细胞占比、血清 IL-17 水平呈负相关($P<0.05$)。母婴结局不良 53 例,母婴结局良好 116 例,母婴结局不良组血清 CCL 17、CXCR4 水平低于母婴结局良好组($P<0.05$)。高 Th17 细胞占比、年龄大、低水平 CCL17、CXCR4 是 SPE 患者母婴结局不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**SPE 患者血清 CCL17、CXCR4 水平降低,且与外周血 Th17 细胞占比增加,血清 IL-17 水平增高有关,低水平 CCL17、CXCR4 是 SPE 患者母婴结局不良的危险因素。

关键词:重度子痫前期;辅助性 T 细胞 17;C-C 基序趋化因子配体 17;CXC 趋化因子受体 4;母婴结局

中图分类号:R714.244 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)07-1304-05

Correlation Analysis of Serum CCL 17, CXCR4 and Th17 Cell in Patients with Severe Pre-Eclampsia and Their Effects on Maternal and Infant Outcomes*

SUN Bai-yun, JIANG Yao, ZHANG Rong, JIA Su-hong, LING Li

(Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation analysis of serum C-C chemokine ligand 17 (CCL17), CXC chemokine receptor 4 (CXCR4) and helper T cell (Th) 17 in patients with severe pre-eclampsia (SPE) and their effects on maternal and infant outcomes. **Methods:** 169 patients with SPE (SPE group) and 77 healthy pregnant women (control group) who were admitted to the Obstetrics and Gynecology Department of the Second Affiliated Hospital of Soochow University from March 2018 to March 2021 were selected. The serum CCL 17 and CXCR4 levels as well as peripheral blood Th17 cell and their cytokines were detected, and the maternal and infant outcomes were analyzed. The relationship between serum CCL 17 and CXCR4 levels and peripheral blood Th17 cell and their cytokines were analyzed by Pearson, and multivariate Logistic regression was used to analyze the related factors of poor maternal and infant outcomes of SPE. **Results:** The serum CCL17 and CXCR4 levels in the SPE group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the proportion of peripheral blood Th17 cell and the serum interleukin (IL) -17 level were higher than those in the control group($P<0.05$). Serum CCL17 and CXCR4 levels were negatively correlated with the proportion of peripheral blood Th17 cell and serum IL-17 level ($P<0.05$). There were 53 cases with poor maternal and infant outcomes, and 116 cases with good maternal and infant outcomes. The CCL 17 and CXCR4 levels in the poor maternal and infant outcome group were lower than those in the good maternal and infant outcome group($P<0.05$). High proportion of Th17 cell, old age, low CCL17 and CXCR4 level were risk factors for adverse maternal and infant outcomes in patients with SPE ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum CCL17 and CXCR4 levels in patients with SPE are decreased, which are associated with increased proportion of peripheral blood Th17 cell, increased serum IL-17 level, and adverse maternal and infant outcomes. Low levels of CCL17 and CXCR4 are risk factors for adverse maternal and infant outcomes in patients with SPE.

Key words: Severe pre-eclampsia; Helper T cell 17; C-C chemokine ligand 17; CXC chemokine receptor 4; Maternal and infant outcomes

Chinese Library Classification(CLC): R714.244 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)07-1304-05

* 基金项目:省部共建放射医学与辐射防护国家重点实验室开放课题(GZK1202212)

作者简介:孙白云(1991-),女,硕士,住院医师,从事妇产医学方向的研究,E-mail: sby18260290962@163.com

(收稿日期:2022-10-06 接受日期:2022-10-30)

前言

子痫前期(PE)被定义为血压正常的妇女在妊娠 20 周后首次出现的高血压、蛋白尿以及终末器官损害,在世界范围内,PE 所致妊娠并发症占有妊娠的 2-8%^[1],重度子痫前期(SPE) 是 PE 最严重的表现形式,易引发抽搐和昏迷,病情若不能控制可导致严重的孕产妇并发症或胎儿并发症,死亡风险较大^[2],是围产期孕产妇发病和死亡的主要原因^[3]。子痫前期发病机制复杂,目前认为与滋养细胞异常侵入子宫血管,母体和胎儿胎盘组织之间的免疫耐受,内皮细胞激活和功能障碍等有关^[4]。辅助性 T 细胞(Th)17 与调节性 T 细胞之间免疫失衡,以 Th17 为主的免疫炎症反应与子痫前期发病密切相关^[5]。趋化因子和趋化因子受体是调节免疫细胞迁移和维持免疫稳态的重要组成部分,C-C 基序趋化因子配体 17(CCL17)通过与 C-C 趋化因子受体 4(CCR4)结合,对 T 淋巴细胞发挥趋化活性,参与炎症反应以及血管损伤反应的所有阶段^[6],还参与母婴之间免疫微环境的形成,与胎儿发育异常有关^[7]。CXC 趋化因子受体 4(CXCR4)是通过与其配体趋化因子 C-X-C 基序配体 12(CXCL12)结合参与免疫细胞募集过程^[8]。妊娠期间可检测到 CXCR4 在绒毛膜绒毛组织中表达,被证实参与妊娠期高血压疾病的发病机制^[9]。本研究拟检测重度子痫前期(SPE)患者血清 CCL17、CXCR4 水平,分析其与 Th17 细胞以及母婴结局的关系,旨在为改善临床 SPE 母婴结局提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 3 月至 2021 年 3 月苏州大学附属第二医院妇产科收治的 169 例 SPE 患者(SPE 组)。年龄 25~39 岁,平均(30.58±6.59)岁,体质量指数 22~27 kg/m²,平均(24.18±2.03);孕次 0~4 次,平均(3.01±0.65)次,产次 0~2 次,平均(1.31±0.42)次;分娩孕周 35~41 周,平均(38.1±2.65)周;收缩压 161~172 mmHg,平均(167.47±6.02)mmHg,舒张压 110~120 mmHg,平均(115.73±4.12)mmHg。纳入标准:①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中重度子痫前期相关诊断标准^[10];②单活胎妊娠;③既往无高血压病史。④所有受试者均书面知情同意。排除标准:①合并胎盘前置、胎盘早剥、流产等;②严重肝、肾、心、肺功能障碍;③感染或免疫性疾病。另选择同期于我院妇产科完成分娩的健康孕产妇 77 例为对照组,均排除妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病等疾病。对照组:年龄 26~38 岁,平均(30.12±6.42)岁,体质量指数 21~26 kg/m²,平均(24.02±2.11);孕次 0~4 次,平均(2.96±0.57)次,产次 0~3 次,平均(1.28±0.41)次;分娩孕周 37~41 周,平均(39.02±1.87)周。两组年龄、体质量指数、既往孕产史比较差异无统计学意义($P>0.05$),SPE 组分娩孕周低于对照组($P<0.05$),本研究获得苏州大学附属第二医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 CCL17、CXCR4、IL-17 检测 所有受试者入院次日采集空腹静脉血 3 mL 注入真空试管,室温静置,待血液自然凝固后取上层液离心获得血清样本,采用 Multiskan FC 全自动

酶标仪(美国赛默飞世尔科技公司)运用酶联免疫吸附试验检测血清 CCL17、CXCR4、IL-17 水平,CCL17、CXCR4、IL-17 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2.2 外周血 Th17 细胞检测 采集所有受试者入院次日空腹外周肘静脉血 2 mL 注入含肝素抗凝试管混匀,置于平皿中冰上剪碎,加入红细胞裂解液,离心洗涤,加入固定破膜剂,室温下避光孵育 30 min,再次离心洗涤,加入荧光标记的鼠抗人 CD4 抗体,APC 标记的鼠抗人 IL-7 抗体,PE 标记的鼠抗人 ROR γ t 抗体(购自武汉艾美捷科技有限公司),500 μ L 磷酸盐缓冲液重悬细胞,EPICS-XL 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)检测 Th17 细胞占比(即 CD4⁺IL17⁺ROR γ tTh17 比率,为 Th17 细胞占 CD4⁺细胞的百分比)。

1.3 临床资料收集

收集患者孕产妇年龄、孕前体重指数、孕次、产次、是否定期产检、是否体外受精胚胎移植、妊娠期并发症(妊娠期肝内胆汁淤积症、妊娠期糖尿病)、既往子痫前期史、高血压家族史。

1.4 母婴结局

统计 SPE 母婴结局,分为不良结局与良好结局,包括孕产妇不良结局(子痫、HELLP 综合征^[11]、胎盘早剥、脑出血、治疗性引产、死亡等)和胎儿不良结局(胎儿生长受限、死胎、羊水过少、新生儿窒息、早产、低出生体重、死亡等)^[12],孕产妇、胎儿同时发生不良结局视为 1 例。根据母婴结局分为母婴结局不良组(53 例)和母婴结局良好组(116 例),母婴结局良好为未发生上述不良母婴结局。

1.5 统计学分析

SPSS 25.00 录入和分析数据,连续性变量经 Kolmogorov-Smirnov 法检验符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 Student-t 检验。以率(%)表示计数资料采用 χ^2 检验。Pearson 分析血清 CCL17、CXCR4 水平与外周血 Th17 细胞及其细胞因子的关系,多因素 Logistic 回归分析 SPE 母婴结局不良的相关因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 SPE 组、对照组血清 CCL17、CXCR4、外周血 Th17 细胞及其细胞因子

SPE 组血清 CCL17、CXCR4 水平低于对照组($P<0.05$),外周血 Th17 细胞占比、血清 IL-17 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 血清 CCL17、CXCR4 与外周血 Th17 细胞及其细胞因子的相关性

SPE 组血清 CCL17、CXCR4 水平与外周血 Th17 细胞占比、血清 IL-17 水平呈负相关,($P<0.05$),见表 2。

2.3 母婴结局不良组和母婴结局良好组血清 CCL17、CXCR4 比较

共发生 53 例母婴结局不良,其中孕产妇子痫 10 例、HELLP 综合征 4 例、胎盘早剥 4 例、脑出血 2 例、治疗性引产 2 例;胎儿生长受限 7 例、死胎 1 例、羊水过少 7 例、新生儿窒息 2 例、早产 10 例、低出生体重 4 例。母婴结局不良组血清 CCL17、CXCR4 水平低于母婴结局良好组($P<0.05$),见表 3。

表 1 SPE 组、对照组血清 CCL17、CXCR4、外周血 Th17 细胞及其细胞因子($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Serum CCL17, CXCR4, peripheral blood Th17 cell and their cytokines in the SPE group and control group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CCL17(ng/L)	CXCR4(pg/mL)	Proportion of Th17 cell(%)	IL-17(ng/L)
SPE group	169	421.03± 76.35	1821.05± 262.06	3.62± 1.32	395.12± 42.65
Control group	77	863.05± 104.24	2305.65± 366.09	1.65± 0.39	102.35± 25.46
t		37.377	11.812	12.831	55.836
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 血清 CCL17、CXCR4 与外周血 Th17 细胞及其细胞因子的相关系数(r, P)

Table 2 Correlation coefficients between serum CCL17, CXCR4 and peripheral blood Th17 cell and their cytokines(r, P)

Indexes	CCL17		CXCR4	
	r	P	r	P
Proportion of Th17 cell	-0.502	0.000	-0.526	0.000
IL-17	-0.411	0.000	-0.407	0.000

表 3 母婴结局不良组和母婴结局良好组血清 CCL17、CXCR4 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum CCL17 and CXCR4 between the poor maternal and infant outcome group and the good maternal and infant outcome group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	CCL17(ng/L)	CXCR4(pg/mL)
Poor maternal and infant outcome group	53	391.65± 35.09	1656.35± 49.35
Good maternal and infant outcome group	116	434.45± 40.12	1896.30± 77.42
t		6.684	20.705
P		0.000	0.000

2.4 SPE 患者母婴结局不良的单因素分析

母婴结局不良组年龄、体质量指数大于母婴结局良好组($P < 0.05$),分娩孕周小于母婴结局良好组,妊娠期糖尿病、既往子痫前期史比例,外周血 Th17 细胞占比、血清 IL-17 水平高于母婴结局良好组($P < 0.05$),两组孕次、产次、收缩压、舒张压、定期产检、体外受精胚胎移植、妊娠期肝内胆汁淤积症、高血压家族史比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

2.5 SPE 患者母婴结局不良的 Logistic 回归分析

以年龄、孕前体质量指数、分娩孕周、妊娠期糖尿病(赋值:0=否,1=是)、既往子痫前期史(赋值:0=否,1=是),外周血 Th17 细胞占比、血清 IL-17、CCL17、CXCR4 为自变量,以 SPE 患者母婴结局为因变量(赋值:0=否,1=是),最终高 Th17 细胞占比、年龄大,低水平 CCL17、CXCR4 是 SPE 患者母婴结局不良的危险因素($P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

SPE 的病理生理学复杂,目前认为滋养细胞侵袭不良和螺旋动脉重塑缺陷导致胎盘缺血-再灌注损伤,血管生成、氧化和炎症介质释放到母体循环中,促进内皮功能紊乱,血管反应性增强,并激活凝血级联导致^[13]。研究显示免疫调控异常与 SPE 发病有关^[14],Th17 细胞是 CD4⁺T 辅助细胞的一个子集,由 CD4⁺T 原始淋巴细胞分化而来,Th17 过度活化分泌促炎因子白细胞介素(IL)-17,IL-17 与 Th17 受体结合促进中性粒细胞

招募,并进一步诱导肿瘤坏死因子(TNF)- α 、IL-1、IL-6 和 IL-8 等多种炎症细胞因子产生,加剧胎盘小血管炎症,释放血管活性物质,导致螺旋小动脉重塑和血管狭窄,继而引起 SPE 的发生^[15]。确定妊娠早期的预防措施,对改善母婴结局至关重要。

CCL17 是 CCR4 的特定配体,CCR4 属于 G 蛋白偶联受体,有 7 个跨膜片段,与 CCL17 具有较高的亲和力,CCL17 在人类嗜碱性细胞、自然杀伤细胞、调节性 T 细胞、单核细胞、小胶质细胞、神经元和星形胶质细胞中大量表达,CCL17 通过 CCL17/CCR4 轴广泛参与调节免疫和炎症反应过程^[16,17]。CCL17 在母-胎免疫耐受调节中也发挥关键的作用,CCL17 与受体结合后驱使白细胞迁移、免疫细胞募集和炎症调节,参与蜕膜化、滋养层细胞侵入、血管重塑等,有助于建立与维持母-胎局部免疫耐受,保证母-胎物质交换和正常妊娠顺利进行,当 CCL17 表达缺失时可导致母-胎局部免疫失衡,影响胚胎发育,引起不良妊娠结局^[18]。本研究发现 CCL17 下降与 SPE 患者 Th17 细胞占比增高有关,血清 CCL17 水平与 Th17 细胞占比呈负相关。CCL17 参与 Th17 细胞分化的机制尚不清楚,研究显示 Th17 细胞表达 CCL17 的受体-CCR4,CCR4 在区域淋巴结中调控 Th17 细胞增殖和分化^[19],参与 Th17 细胞介导的免疫和炎症反应过程^[20],推测 CCL17 可能通过 CCL17/CCR4 轴参与促使 Th17 细胞分化过程,进而参与 Th17 细胞介导的免疫失调和胎盘小血管炎症反应,导致 SPE 发生和进展。Jakiela 等^[21]发现 CCL17 可同时趋化 Th17 细胞和调节性 T 细胞,参与

局部免疫稳态调节。本研究发现 CCL17 与 SPE 母婴结局有关, IL-17 等炎症因子,破坏母-胎免疫耐受机制^[22],导致胎儿发育低水平 CCL17 是 SPE 患者母婴结局不良的危险因素,分析原因不良以及胎盘小血管炎症,引起 SPE 不良母婴结局发生。因,CCL17 缺失可能通过促使 Th17 细胞分化,促使其分泌

表 4 SPE 患者母婴结局不良的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of adverse maternal and infant outcomes in patients with SPE

Factors	Poor maternal and infant outcome group(n=53)	Good maternal and infant outcome group(n=116)	t/ χ^2	P
Age(years)	33.12± 4.09	29.42± 3.78	5.753	0.000
Body mass index(kg/m ²)	25.35± 1.30	23.65± 1.24	8.144	0.000
Pregnancy times (times)	3.06± 0.71	2.98± 0.68	0.700	0.485
Yield times(times)	1.32± 0.26	1.30± 0.27	0.452	0.652
Gestational weeks(weeks)	37.12± 1.05	39.51± 0.43	3.403	0.001
Systolic blood pressure(mmHg)	168.23± 6.05	167.12± 5.43	1.189	0.236
Diastolic blood pressure(mmHg)	116.35± 3.49	115.45± 3.07	1.693	0.092
Regular production inspection [n(%)]				
Yes	31(58.49)	69(59.48)	0.015	0.903
No	22(41.51)	47(40.52)		
In vitro fertilization and embryo transfer[n(%)]				
Yes	10(18.87)	19(16.38)	0.159	0.691
No	43(81.13)	97(83.62)		
Intrahepatic cholestasis of pregnancy[n(%)]				
Yes	9(16.98)	13(11.21)	1.071	0.301
No	44(83.02)	103(88.79)		
Gestational diabetes[n(%)]				
Yes	21(39.62)	20(17.24)	9.917	0.002
No	32(60.38)	96(82.76)		
Previous pre-eclampsia history [n(%)]				
Yes	18(33.96)	19(16.38)	6.577	0.010
No	35(66.04)	97(83.62)		
Family history of hypertension [n(%)]				
Yes	10(18.87)	18(15.52)	0.296	0.587
No	43(81.13)	98(84.48)		
Proportion of Th17 cell(%)	4.21± 0.56	3.35± 0.69	7.952	0.000
IL-17(ng/L)	421.35± 10.51	383.14± 16.71	15.307	0.000

表 5 SPE 患者母婴结局不良的 Logistic 回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of poor maternal and infant outcomes of patients with SPE

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	8.421	3.056	7.593	-	0.001
Old age	1.054	0.307	11.787	2.869(1.572~5.237)	0.000
High proportion of Th17 cell	0.779	0.214	13.251	2.179(1.433~3.315)	0.000
Low CCL17	-0.506	0.168	9.072	0.603(0.434~0.838)	0.000
Low CXCR4	-0.487	0.196	6.174	0.614(0.418~0.902)	0.003

CXCR4 是 CXCL12 受体,广泛表达于多种细胞和组织中,主要通过 CXCL12 结合激活磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 蛋白激酶 B、细胞外信号调节激酶 1/2、Janus 激酶 / 信号转导与转录激活子等多种信号通路,调节细胞增殖分化、造血和免疫细胞趋化、器官再生、血管生成和代谢,CXCR4 还可结合巨噬细胞迁移抑制因子,参与先天免疫调节^[23,24]。研究发现 CXCR4/CXCL12 信号通路在胚胎着床和胎盘形成过程中被激活,并可能在滋养层细胞与母体子宫内膜之间的通信中发挥作用^[25],CXCR4、CXCL12 在胎盘滋养层细胞中大量表达,调节滋养层细胞分化,侵袭和增殖,可招募外周自然杀伤细胞到蜕膜,促进 Th2 偏移和母胎免疫耐受^[26]。研究显示 CXCR4/CXCL12 轴与母胎免疫失衡引起的全身免疫炎症反应密切相关^[27],CXCR4/CXCL12 轴基因变异与子痫前期发病有关^[28]。本研究发现 CXCR4 水平降低与 SPE 患者 Th17 占比增高以及不良母婴结局有关,有研究显示在 Th17 细胞中也可检测到 CXCR4 表达,并参与 Th17 细胞活化和募集过程^[29],推测 CXCR4 缺失可能促使 Th17 分化和募集,SPE 患者外周血 Th17 占比增高,继而导致母胎免疫失衡和全身免疫炎症反应,引起不良母婴结局。此外 CXCR4/CXCL12 轴可促进蜕膜基质细胞和自然杀伤细胞分泌血管内皮生长因子促血管生成和子宫螺旋动脉重塑^[30]。

综上所述,SPE 患者血清 CCL17、CXCR4 水平均较对照组降低,低 CCL17、CXCR4 与 Th17 细胞占比增高以及母婴结局不良有关。检测血清 CCL17、CXCR4 水平有助于评估 SPE 患者妊娠结局。

参考文献(References)

- [1] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1690-1702
- [2] 王伽略, 林雪燕, 杨孜, 等. 单一三级医疗转诊中心的重度子痫前期临床特点分析[J]. *中华妇产科杂志*, 2021, 56(11): 774-781
- [3] 范丽. 不同孕周早发型重度子痫前期对母婴及围生结局的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(21): 5229-5230
- [4] Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(5): 275-289
- [5] Eghbal-Fard S, Yousefi M, Heydarlou H, et al. The imbalance of Th17/Treg axis involved in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 5106-5116
- [6] Feng G, Bajpai G, Ma P, et al. CCL17 Aggravates Myocardial Injury by Suppressing Recruitment of Regulatory T Cells [J]. *Circulation*, 2022, 145(10): 765-782
- [7] 张伟, 汪宏良, 柏晶妹, 等. 不明原因复发性自然流产患者 CCL17 和 CCR4 水平的变化及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(25): 69-70
- [8] Zhao F, Lu Y, Li Z, et al. The CXCR4-CXCL12 axis promotes T cell reconstitution via efficient hematopoietic immigration [J]. *J Genet Genomics*, 2022, 49(12): 1138-1150
- [9] Zheng Z, Chen H, Zhu S, et al. CXCR4/CXCR7 Protein Expression Levels in Placentas of Patients with Preeclampsia [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27(7): e931192
- [10] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(10): 721-728
- [11] 庄艳艳, 刘彩霞. HELLP 综合征和 HUS-TTP 的诊断和鉴别诊断[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(11): 807-809
- [12] 李超华, 方丽丽. 妊娠高血压疾病的发病因素与母婴不良结局的关系[J]. *安徽医学*, 2016, 37(1): 31-34
- [13] Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, et al. Preeclampsia: Pathophysiology and management[J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(2): 101975
- [14] Fu B, Tian Z, Wei H. TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia[J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11(6): 564-570
- [15] Hosseini A, Dolati S, Hashemi V, et al. Regulatory T and T helper 17 cells: Their roles in preeclampsia [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6561-6573
- [16] Deng S, Jin P, Sherchan P, et al. Recombinant CCL17-dependent CCR4 activation alleviates neuroinflammation and neuronal apoptosis through the PI3K/AKT/Foxo1 signaling pathway after ICH in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 62
- [17] Lee KM, Jamicki A, Achuthan A, et al. CCL17 in Inflammation and Pain[J]. *J Immunol*, 2020, 205(1): 213-222
- [18] 刘玉昆, 刘梅兰, 王蕴慧, 等. 母胎界面树突状细胞 CCL17 和 CCL22 表达在母胎免疫耐受中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(6): 1061-1065
- [19] Honzawa T, Matsuo K, Hosokawa S, et al. CCR4 plays a pivotal role in Th17 cell recruitment and expansion in a mouse model of rheumatoid arthritis[J]. *Int Immunol*, 2022, 34(12): 635-642
- [20] Matsuo K, Kitahata K, Kaibori Y, et al. CCR4 Involvement in the Expansion of T Helper Type 17 Cells in a Mouse Model of Psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(8): 1985-1994
- [21] Jakiela B, Sanak M, Szczeklik W, et al. Both Th2 and Th17 responses are involved in the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(1 Suppl 64): S23-S34
- [22] Bianchi ME, Mezzapelle R. The Chemokine Receptor CXCR4 in Cell Proliferation and Tissue Regeneration [J]. *Front Immunol*, 2020, 11(8): 2109
- [23] 刘彤, 银维谋, 蓝娇, 等. 哮喘小鼠 CCR4/TARC 信号轴对 Treg/Th17 细胞平衡的调控研究[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(19): 2621-2624, 2629
- [24] 曹学良, 付鹏, 栾厦, 等. CXCR4/CXCL12 在肿瘤中的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(3): 577-579, 514
- [25] Ashley RL, Antoniazzi AQ, Anthony RV, et al. The chemokine receptor CXCR4 and its ligand CXCL12 are activated during implantation and placentation in sheep [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9(11): 148
- [26] 王亮, 陈胜, 吴振彪, 等. CXCL12/CXCR4/CXCR7 轴在胎盘滋养细胞中作用机制的探讨[J]. *国际免疫学杂志*, 2014, 37(5): 376-380
- [27] Lei GQ, Wu ZY, Jiang WB, et al. Effect of CXCL12/CXCR4 on migration of decidua-derived mesenchymal stem cells from pregnancies with preeclampsia [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 82(5): e13180
- [28] Karakus S, Bagci B, Bagci G, et al. SDF-1/CXCL12 and CXCR4 gene variants, and elevated serum SDF-1 levels are associated with preeclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2017, 36(2): 124-130
- [29] Burska AN, Thu A, Parmar R, et al. Quantifying circulating Th17 cells by qPCR: potential as diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(11): 2015-2024
- [30] Tao Y, Li YH, Zhang D, et al. Decidual CXCR4+ CD56bright NK cells as a novel NK subset in maternal-foetal immune tolerance to alleviate early pregnancy failure [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(10): e540