

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230928.1745.004\(2023-10-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230928.1745.004(2023-10-07))细胞焦亡在胎盘早剥患者外周血和胎盘组织
中的表达及临床意义*唐雨帆,宋鹏书,李 英,龙俊青[△]

(广西壮族自治区妇幼保健院新阳院区产二科,南宁 530005)

[摘要] **目的** 探讨妊娠期胎盘早剥孕妇外周血炎症因子及胎盘组织细胞焦亡因子的表达情况及其临床意义。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2023 年 3 月在该院产科诊断为胎盘早剥的孕妇 40 例作为胎盘早剥组,另选取同期健康孕妇 40 例作为对照组,收集两组孕妇的临床资料和妊娠期并发症发生情况。采集孕妇分娩前外周血标本,ELISA 检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 及 IL-18 表达水平;剪取胎盘组织,通过透射电镜观察是否有细胞焦亡现象发生;苏木素-伊红(HE)染色观察胎盘早剥孕妇的胎盘组织病理学特点;Western blot 和实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR)检测 caspase-1、Gasdermin D(GSDMD)和 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3)及其 mRNA 在两组孕妇胎盘组织中的表达差异。**结果** 胎盘早剥组腹痛、出血、胎膜早破、子痫前期发生率均明显高于对照组($P<0.05$)。胎盘早剥组外周血清炎症因子 TNF- α [(36.50 $\pm$ 7.25)pg/mL vs. (15.32 $\pm$ 6.33)pg/mL]、IL-1 β [(53.10 $\pm$ 10.27)pg/mL vs. (24.46 $\pm$ 6.52)pg/mL]和 IL-18[(23.64 $\pm$ 6.82)pg/mL vs. (12.66 $\pm$ 2.75)pg/mL]表达水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在透射电镜观察下发现,胎盘早剥孕妇胎盘组织中有焦亡小体存在;HE 染色结果显示,胎盘早剥孕妇的胎盘组织内部血管堵塞和溶解。胎盘早剥组的胎盘组织中细胞焦亡分子 caspase-1、NLRP3 及其 mRNA(7.26 $\pm$ 1.04 vs. 3.64 $\pm$ 1.57,22.04 $\pm$ 6.63 vs. 5.38 $\pm$ 1.15)表达水平均高于对照组,GSDMD 及其 mRNA(7.83 $\pm$ 1.32 vs. 12.42 $\pm$ 1.74)表达水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胎盘早剥孕妇的外周血清中炎症因子和胎盘组织中细胞焦亡分子的表达水平明显高于妊娠期健康孕妇。

[关键词] 胎盘早剥;妊娠期;细胞焦亡;炎症因子;病理特征**[中图分类号]** R714.433**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)19-2947-06The expression and clinical significance of pyroptosis in peripheral blood and
placental tissues of patients with placental abruption*TANG Yufan, SONG Pengshu, LI Ying, LONG Junqing[△](Department of Obstetrics, Xinyang Hospital, Maternity and Child Health Care of Guangxi
Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530005, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of inflammatory factors in peripheral blood of patients with placental abruption and the expression of pyroptosis in placental tissue and its clinical significance. **Methods** A total of 40 pregnant women diagnosed with placental abruption admitted to the Department of Obstetrics of this hospital from July 2021 to March 2023 were selected and included in the placental abruption group, and 40 healthy pregnant women of the same period were selected and included in the control group. Clinical data and pregnancy complications of the two groups were collected. Peripheral blood samples of the pregnant women were collected before delivery, and the expressions of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β and IL-18 were detected by ELISA. The placental tissue was clipped and the pyrodeath was observed by electron microscopy. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the placental histopathological characteristics of pregnant women with placental abruption. Western blot and real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) were used to detect the expressions of caspase-1, Gasdermin D (GSDMD)

* 基金项目:广西卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z-A20220253)。 作者简介:唐雨帆(1975—),副主任医师,学士,主要从事妊娠期胎盘早剥研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1715702078@qq.com。

and NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) and their mRNA in placental tissues of the two groups. **Results** The incidence of abdominal pain, bleeding, premature rupture of membranes and preeclampsia in the placental abruption group was significantly higher than that in the control group. The expression levels of serum inflammatory factors TNF- α [(36.50 $\pm$ 7.25) pg/mL *vs.* (15.32 $\pm$ 6.33) pg/mL], IL-1 β [(53.10 $\pm$ 10.27) pg/mL *vs.* (24.46 $\pm$ 6.52) pg/mL] and IL-18 [(23.64 $\pm$ 6.82) pg/mL *vs.* (12.66 $\pm$ 2.75) pg/mL] in the placental abruption group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The presence of pyrodead bodies in placental tissue of patients with placental abruption was observed by transmission electron microscopy. HE staining showed blockage and rupture of blood vessels in placental tissues of patients with placental abruption. The expressions of caspase-1 and NLRP3 and their mRNAs (7.26 $\pm$ 1.04 *vs.* 3.64 $\pm$ 1.57, 22.04 $\pm$ 6.63 *vs.* 5.38 $\pm$ 1.15) in placental abruption patients were higher than those in the normal group, and the expressions of GSDMD and its mRNA (7.83 $\pm$ 1.32 *vs.* 12.42 $\pm$ 1.74) were lower than those in the normal group, and the differences between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of inflammatory factors and pyroptosis molecules in peripheral blood of patients with placental abruption were significantly higher than those of healthy pregnant women.

[Key words] placental abruption; trimester of pregnancy; pyroptosis; inflammatory factor; pathological characteristics

胎盘早剥是指孕妇妊娠 20 周后正常位置的胎盘在胎儿娩出前,部分或全部从子宫剥离,发生率约为 2%^[1-2]。胎盘早剥的主要病理变化是底蜕膜螺旋小动脉痉挛或硬化,引起远端毛细血管变性坏死甚至破裂出血,血液在底蜕膜与胎盘之间形成血肿使该处胎盘从子宫壁剥落,造成这种血管破损的原因尚不明确,目前国内外对其机制的研究热点为免疫炎症反应^[3-4]。细胞焦亡是一种促炎的程序性死亡方式,其主要依赖于炎性半胱天冬氨酸蛋白酶的活化,进而介导白细胞介素(IL)-1 β 活化、IL-18 分泌,并诱发炎症反应,最终诱导细胞炎性死亡^[5]。细胞焦亡可促进内皮细胞功能障碍,在心血管疾病的发生、发展中发挥重要作用^[6-7]。血管内皮损伤是众多心血管疾病发生的始动因素,而血管内皮细胞死亡是导致内皮损伤的重要原因^[8]。本研究推测胎盘组织中发生细胞焦亡,进而引起血管破损,最终导致胎盘早剥。通过研究细胞焦亡及其相关因子,探讨胎盘早剥机制,为胎盘早剥症状提供早期的预警标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 7 月至 2023 年 3 月在本院定期产检,并在产检中通过磁共振成像和彩色多普勒超声最终确诊为胎盘早剥的产妇 40 例(胎盘早剥组),以及同时时间段妊娠期健康孕妇 40 例(对照组)。为了防止分娩时阴道污染胎盘,选择剖宫产分娩孕妇,所有同意参加本研究的孕妇都签署《科研知情同意书》。本研究已获广西壮族自治区妇幼保健院伦理委员会批准[桂妇保院医伦快审(2022-2)1 号]。

1.2 方法

1.2.1 外周血采集和炎症因子检测

两组孕妇分娩前抽取 3 mL 外周血,采血管在 4 $^{\circ}\text{C}$, 3 000 r/min 离心 10 min。收集上层血清转移到冻存管保存于-80 $^{\circ}\text{C}$ 。等所有标本收集完毕之后,通过 ELISA 检测细胞焦亡因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-18 的表达水平。检测仪器为美国赛默飞世尔科技公司 Multiskan Sky 紫外可见分光光度计 Cary 100, TNF- α (JM-5141H2)、IL-1 β (JL13662)和 IL-18(JM-1152H1)ELISA 试剂盒均购自深圳市优里生物科技有限公司。

1.2.2 胎盘病理学形态分析

剪取娩出胎盘母体面组织块,置于 4% 甲醛溶液。组织经过脱水和石蜡包埋,切片机切成 2 μm 膜片。高温烘片之后依次浸泡二甲苯和梯度乙醇,流水冲洗,苏木素液染色 5 min,流水清洗膜片,1% 盐酸乙醇浸泡 1 s,流水冲洗返蓝,0.5% 伊红液染色 5 min,80% 乙醇、95% 乙醇、无水乙醇 I、无水乙醇 II,各浸泡 1 s,晾干膜片用中性树胶封片。

1.2.3 电子显微镜观察胎盘早剥患者胎盘组织中细胞焦亡情况

胎盘组织娩出后快速剪取 1 mm $\times$ 1 mm 大小组织块若干放在 3% 戊二醛中固定 12 h,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗 3 次,每次 15 min,之后浸泡在 1% 锇酸固定 2 h, PBS 清洗 3 次,每次 15 min。然后乙醇-丙酮逐级脱水,丙酮和包埋剂(体积比 2:1)渗透 2 h,丙酮和包埋剂(体积比 1:3)渗透过夜。环氧树脂包埋组织块,聚合过程需要的温度和时间依次为 40 $^{\circ}\text{C}$ 15 h, 48 $^{\circ}\text{C}$ 12 h, 60 $^{\circ}\text{C}$ 48 h,修整组织块,徕卡 UC7 超薄切片机切片,醋酸铀-柠檬酸铅双重染色,透射电镜(日本

日立公司,型号:H-7650)观察细胞内部形态结构。

1.2.4 Western blot 检测胎盘早剥孕妇胎盘组织细胞焦亡标志蛋白表达

剪取小块胎盘组织(避免钙化区域),用冷 PBS 冲洗组织表面的血迹,使用组织研磨机将胎盘组织在冰上制成匀浆,加入 1 mL RIPA 裂解缓冲液(含 1%蛋白酶抑制剂)。二喹啉甲酸(BCA)法测定提取蛋白水平。蛋白质样品在高温变性之后通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,100 mA 电流持续 120 min 将凝胶上的蛋白转移到聚偏氟乙烯(PVDF)膜上。5%脱脂奶粉室温封闭孵育 30 min, TBST 漂洗 3 次,每次 10 min。加入单克隆一抗 caspase-1(稀释比 1 : 1 000,货号:ab207802)、Gas-dermin D (GSDMD, 稀释比 1 : 1 000, 货号: ab219800)和 NOD 样受体蛋白 3(NLRP3,稀释比 1 : 1 000,货号:ab263899),置入 4 ℃ 摇晃孵育 12 h,再次 TBST 漂洗 3 次,每次 10 min,加入二抗(稀释比 1 : 8 000,货号:ab205718)室温孵育 1 h,PVDF 膜添加显色剂孵育 5 min,上机检测。结果用凝胶分析软件处理,Image-Lab 软件计算标志蛋白相对表达水平。

1.2.5 实时荧光定量逆转录 PCR(RT-qPCR)检测胎盘早剥孕妇胎盘组织中焦亡因子 mRNA 的表达水平

收集胎盘标本,100 μg 胎盘组织碎块加入 800 μL TRIzol 提取 RNA,采用美国赛默飞世尔科技公司 Nandrop NOE 仪器测定 RNA 水平;按照 cDNA 逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA;参照美国赛默飞公司设计的反应程序加入 cDNA、上下游引物、反应酶和水进行 RT-qPCR。反应程序设置:85 ℃ 预变性 3 min;95 ℃ 变性 20 s;65 ℃ 退火 40 s;75 ℃ 延伸 35 s;40 个循环,甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)基因作为管家基因进行 PCR 反应。根据 PCR 扩增曲线,得到两组标本的循环阈值(Ct 值),使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算两组胎盘组织中 caspase-1、GSDMD 和 NLRP3 mRNA 表达水平。

1.3 统计学处理

所有数据均采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组妊娠期临床特征比较

两组身高、体重、BMI、年龄均无明显差异($P > 0.05$)。胎盘早剥组孕周属于孕中期,较对照组明显

缩短($P < 0.05$);且有疤痕子宫史者占比明显高于对照组($P < 0.05$)。统计两组妊娠期并发症发生情况,胎盘早剥组腹痛、出血、胎膜早破、子痫前期发生率均明显高于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组妊娠期临床资料比较

项目	对照组 (<i>n</i> =40)	胎盘早剥组 (<i>n</i> =40)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
身高($\bar{x} \pm s$,cm)	157.20±4.53	159.37±2.88	1.206	6.681
体重($\bar{x} \pm s$,kg)	60.81±9.18	62.58±7.72	0.487	13.440
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.99±2.73	24.05±3.14	0.717	6.433
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	28.21±7.32	27.44±6.16	-0.675	3.856
孕周($\bar{x} \pm s$,周)	38.40±1.52	34.20±1.75	-6.849	0.032
疤痕子宫[<i>n</i> (%)]	3(7.5)	17(42.5)	13.067	<0.001
妊娠期并发症[<i>n</i> (%)]				
腹痛	6(15.0)	32(80.0)	33.885	<0.001
出血	2(5.0)	35(87.5)	54.758	<0.001
胎膜早破	2(5.0)	21(52.5)	22.029	<0.001
妊娠期糖尿病	9(22.5)	7(17.5)	0.313	0.576
子痫前期	3(7.5)	23(57.5)	28.810	<0.001

2.2 两组外周血炎症因子表达水平比较

胎盘早剥组外周血 TNF-α、IL-1β、IL-18 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组外周血炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)

组别	<i>n</i>	TNF-α	IL-1β	IL-18
对照组	40	15.32±6.33	24.46±6.52	12.66±2.75
胎盘早剥组	40	36.50±7.25	53.10±10.27	23.64±6.82
<i>t</i>		-4.820	-6.114	-3.051
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.041

2.3 两组胎盘组织的大体及苏木素-伊红(HE)染色病理学特征

对比妊娠期健康孕妇分娩的胎盘组织,可以发现胎盘早剥孕妇胎盘组织的母体面有黑褐色血液肿块,胎儿面血管出现血栓;病理学染色结果显示,胎盘早剥孕妇的胎盘组织内部血管破裂和血管溶解,见图 1。

2.4 电子显微镜观察胎盘早剥孕妇胎盘组织细胞焦亡情况

在透射电子显微镜下,可以观察到细胞形态不完整,细胞出现溶解,同时观察到焦亡小体的出现,见图 2。

2.5 两组胎盘组织细胞焦亡蛋白表达水平比较

与对照组比较,胎盘早剥组的胎盘组织中 caspase-1 和 NLRP3 表达水平升高,GSDMD 表达水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.001$),见图 3、4。

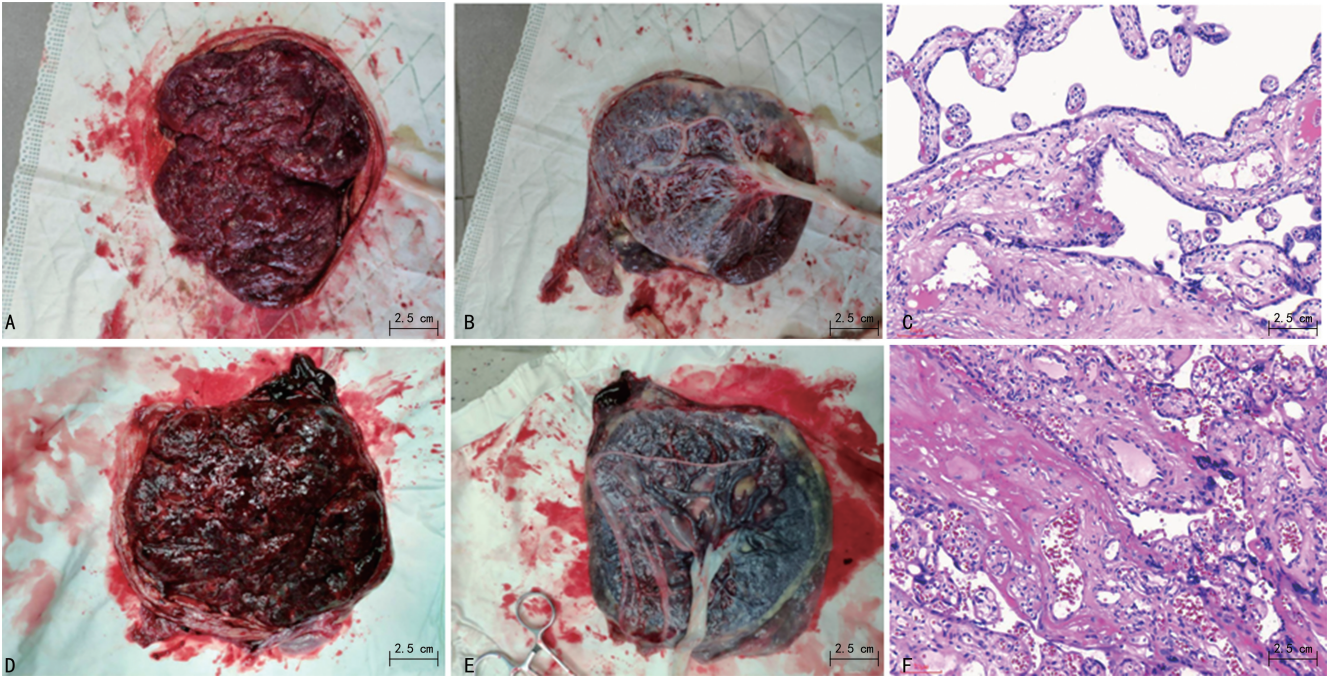


图 1 两组胎盘组织大体及 HE 染色病理学检测结果

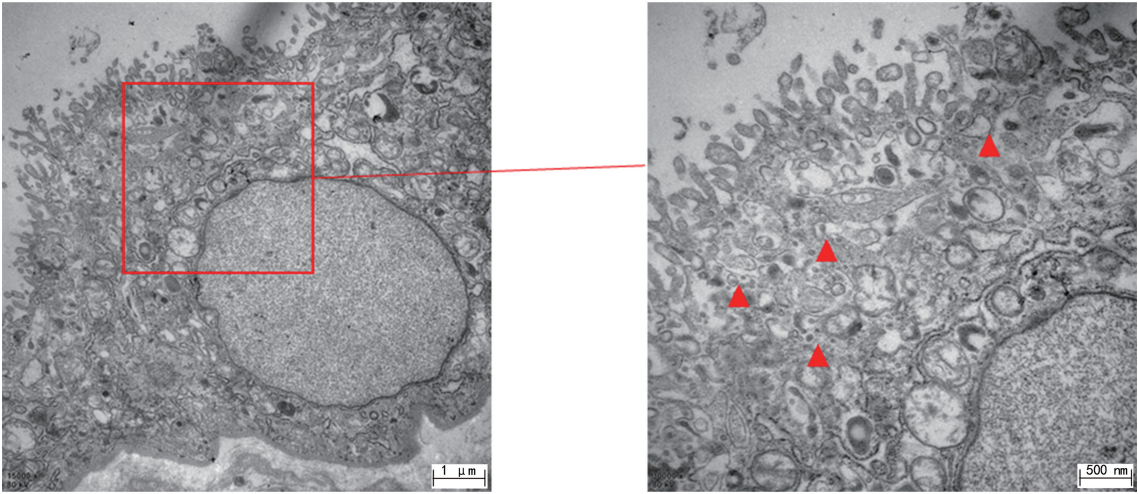


图 2 电子显微镜观察胎盘早剥孕妇胎盘组织中的细胞形态

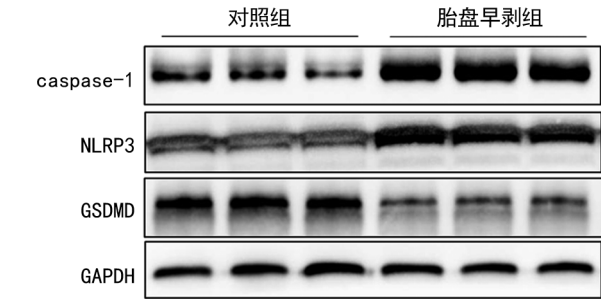
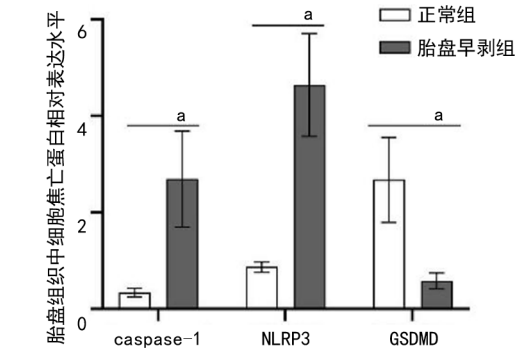


图 3 两组胎盘组织细胞焦亡蛋白灰度图

2.6 两组胎盘组织焦亡基因表达水平比较

与对照组比较, 胎盘早剥组的胎盘组织中 caspase-1、NLRP3 mRNA 表达水平升高, GSDMD mRNA 表达水平降低, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表 3。



^a: $P < 0.001$ 。

图 4 两组胎盘组织细胞焦亡蛋白相对表达水平差异柱状图

表 3 两组胎盘组织细胞焦亡基因相对表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	caspase-1	NLRP3	GSDMD
		mRNA	mRNA	mRNA
对照组	40	3.64±1.57	5.38±1.15	12.42±1.74
胎盘早剥组	40	7.26±1.04	22.04±6.63	7.83±1.32
t		-5.771	-13.485	3.657
P		0.046	<0.001	0.032

3 讨 论

胎盘早剥是指在分娩第 2 阶段完成之前胎盘从子宫内膜分离,连接子宫内膜和胎盘母体侧的血管网络被撕裂^[9-10]。目前,胎盘早剥的确切原因尚不清楚,一种普遍的假说认为,胎盘早剥继发于血管畸形和脆弱的血管系统,形成胎盘血管血肿,最终导致胎盘分离^[11]。子宫是一种含有肌肉的弹性组织,而胎盘的弹性不如子宫。当子宫组织突然拉伸时,胎盘保持稳定,连接子宫壁和胎盘的血管结构被撕裂^[12-13]。本研究收集胎盘早剥孕妇的胎盘组织发现,胎盘娩出后,胎盘表面出现几处血凝块。

最新版《妇产科学》教材上对于胎盘早剥的病因学没有明确定义,不过有文献阐述胎盘滋养层细胞通过释放炎症因子,诱导免疫细胞聚集,炎症反应被过度激活,血管内皮细胞损伤,产生血管破裂出血,进而导致胎盘与子宫壁发生剥离^[11,14]。本研究检测胎盘早剥孕妇外周血清炎症因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-18 表达水平均高于妊娠期健康孕妇,同时胎盘早剥孕妇的胎盘组织病理学结果显示胎盘组织内部出现血栓和血管破裂现象,说明炎症因子可能与血管内皮细胞相互干预导致蜕膜血管收缩,以及血栓形成伴蜕膜坏死和静脉出血。血管内皮细胞是覆盖在血管腔内的单层细胞,为血液和血管壁间的重要物理屏障,其通过产生大量强效血管活性物质调节血管张力^[15-16]。

临床证实,炎症或感染与胎盘早剥风险增加有关,在许多胎盘早剥病例中都发现了无菌炎性改变的特征^[17]。ABINAHED 等^[18]发现,NOD 样受体蛋白 7(NLRP7)由滋养细胞表达,受缺氧调节,NLRP7 的失调被认为可能与胎盘早剥有关。炎症变化可能在妊娠前几周甚至妊娠前就已经发生,潜伏数周或数月。细胞焦亡是由某些炎性小体引发的细胞死亡的炎症形式,导致 GSDMD 的分裂和非活性细胞因子如 IL-18 和 IL-1β 的激活^[19]。细胞焦亡是血管内皮细胞死亡的一种形式,参与包括动脉粥样硬化、心力衰竭及心肌梗死等血管损伤性疾病^[20-21]。胎盘早剥属于螺旋动脉重构不完全和由此引起的胎盘功能障碍导致的妊娠期并发症^[22]。QIU 等^[23]发现,高血糖诱导的 NLRP3 炎症小体激活可能是一个活性氧(ROS)依赖的细胞焦亡过程,NLRP3 炎症小体诱导的焦亡加

重了糖尿病大鼠心肌缺血/再灌注损伤。然而,目前尚不清楚胎盘早剥孕妇静脉内皮细胞损伤是否与细胞焦亡有关。本研究收集胎盘早剥孕妇的胎盘组织,经过电镜观察到胎盘组织内部细胞含有少量的焦亡小体。同时检测细胞焦亡的标志性分子 caspase-1、NLRP3、GSDMD 及其 mRNA 表达水平,结果显示:与妊娠期健康孕妇的胎盘组织相比,胎盘早剥孕妇的胎盘组织中 caspase-1、NLRP3 及其 mRNA 表达水平升高,GSDMD 及其 mRNA 表达水平降低。结合外周血清炎症因子检测结果和胎盘组织病理学染色结果,表明胎盘早剥孕妇的胎盘组织中发生细胞焦亡程序反应。发生在胎盘早剥的免疫学改变尚不明确,蜕膜组织中 NK 细胞和 T 淋巴细胞都有促进子宫胎盘螺旋动脉重构的作用,目前学界认为免疫细胞(NK 细胞和 T 淋巴细胞)平衡破坏可能导致胎盘早剥^[24]。根据现有资料,观察到胎盘早剥发生的同时,子宫内膜免疫细胞的浸润增加,介导血管成熟、稳定过程,启动血管重塑^[25]。根据本研究结果,作者推测血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-18 等炎症因子水平升高抑制血管重塑,造成子宫螺旋动脉滋养细胞无法重铸,同时胎盘滋养层细胞的分化和增殖被抑制,侵袭能力降低,促使胎盘血管发育不良,引发血管内皮细胞焦亡,导致胎盘早剥发生。

综上所述,胎盘早剥孕妇外周血炎症因子表达水平升高,胎盘组织中存在细胞焦亡小体,细胞焦亡标志性分子的表达水平也高于健康孕妇。妊娠期胎盘疾病与血管和免疫系统的异常有关,这种异常使得胎盘内部血管损伤和坏死等问题发生,并最终导致胎盘早剥。

参考文献

[1] 孙艺涵. 三维彩色多普勒超声在胎盘早剥诊断中的应用意义[J]. 当代医学, 2022, 28(11): 131-133.

[2] QIU Y, WU L, XIAO Y, et al. Clinical analysis and classification of placental abruption[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(18): 2952-2956.

[3] 韦绚, 姚军, 秦秀妹, 等. E-选择素、血管黏附分子 1 在生殖道沙眼衣原体感染患者阴道上皮组织中的表达及临床意义[J]. 广西医学, 2016, 38(3): 332-334.

[4] DE MOREUIL C, HANNIGSBERG J, CHAU-VET J, et al. Factors associated with poor fetal outcome in placental abruption[J]. Pregnancy Hypertens, 2021, 23: 59-65.

[5] YU P, ZHANG X, LIU N, et al. Pyroptosis: mech-

- anisms and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):128.
- [6] DU T, GAO J, LI P, et al. Pyroptosis, metabolism, and tumor immune microenvironment[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(8):e492.
- [7] 杨阳, 姚智超, 霍丽蓉. 程序性细胞死亡相关途径调控血管钙化[J/OL]. *中国动脉硬化杂志*. (2023-04-20) [2023-05-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1262.r.20230419.1001.002.html>.
- [8] 胡梦婷, 王永红. 微粒诱导中性粒细胞活化导致血管内皮损伤的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(4):369-372, 383.
- [9] WORKALEMAHU T, ENQUOBAHRIE D A, GELAYE B, et al. Abruptio placentae risk and genetic variations in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation: replication of a candidate gene association study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(6):617. e1-617. e17.
- [10] MARTINELLI K G, GARCIA É M, SANTOS NETO E T D, et al. Advanced maternal age and its association with placenta praevia and placental abruption: a meta-analysis[J]. *Cad Saude Publica*, 2018, 34(2):e00206116.
- [11] TIKKANEN M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(2):140-149.
- [12] WORKALEMAHU T, ENQUOBAHRIE D A, GELAYE B, et al. Genetic variations and risk of placental abruption: a genome-wide association study and meta-analysis of genome-wide association studies[J]. *Placenta*, 2018, 66:8-16.
- [13] SYLVESTER H C, STRINGER M. Placental abruption leading to hysterectomy[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017:bcr2016218349.
- [14] 王焕焕, 吕勃. 细胞焦亡以及其在心血管疾病中的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(22):3834-3836.
- [15] 王熹芝, 袁佳莹, 张剑, 等. 炎症反应在细胞焦亡和动脉粥样硬化之间的作用[J]. *解剖学报*, 2019, 50(4):543-548.
- [16] GUIPAUD O, JAILLET C, CLÉMENT-COLMOU K, et al. The importance of the vascular endothelial barrier in the immune-inflammatory response induced by radiotherapy[J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1089):20170762.
- [17] KOVO M, GONEN N, SCHREIBER L, et al. Histologic chorioamnionitis concomitant placental abruption and its effects on pregnancy outcome[J]. *Placenta*, 2020, 94:39-43.
- [18] ABINAHED R, ELKHOURY MIKHAEL M, REYNAUD D, et al. Role of NLRP7 in normal and malignant trophoblast cells[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2):252.
- [19] 张姣姣, 孙俊楠, 王海嵘. 磷酸氯喹对双链 RNA 诱导的血管内皮细胞焦亡的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(10):1404-1412.
- [20] FANG Y, TIAN S, PAN Y, et al. Pyroptosis: a new frontier in cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109595.
- [21] LI P, HONG J, LIANG C, et al. Endothelial cell-released extracellular vesicles trigger pyroptosis and vascular inflammation to induce atherosclerosis through the delivery of HIF1A-AS2[J]. *FASEB J*, 2023, 37(6):e22942.
- [22] AVAGLIANO L, BULFAMANTE G P, MORABITO A, et al. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during pregnancy: from histology to clinical correlation[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(12):1064-1068.
- [23] QIU Z, LEI S, ZHAO B, et al. NLRP3 inflammasome activation-mediated pyroptosis aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:9743280.
- [24] GELDENHUYS J, ROSSOUW T M, LOMBAARD H A, et al. Disruption in the regulation of immune responses in the placental subtype of preeclampsia[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1659.
- [25] DUTSCH-WICHEREK M, NOWAKOWSKI B, FARYNA J, et al. FOXP3-positive cell infiltration in the chorionic villi is increased in the placenta accreta and decreased in the placental abruption[J/OL]. *Ginek Pol*. (2023-08-11) [2023-09-20]. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/95458.

(收稿日期:2023-02-22 修回日期:2023-06-17)

(编辑:冯甜)