·论　著·

炎症反应调控 HIF-α/VEGF/CD34 轴对子痫前期大鼠子代脑血管的影响

史春波，陈金亮，付先虎，陈安儿

【摘要】**目的**　探讨炎症反应调控缺氧诱导因子（HIF-α）/血管内皮生长因子（VEGF）/CD34 轴对子痫前期（PE）大鼠子代脑血管的影响。**方法**　健康雌性 SPF 级 12 ～ 16 周龄 SD 大鼠 12 只，随机分为对照组和模型组，每组取 6 只子代大鼠在出生的第 16、23 及 30 天进行实验。测量其体质量和头臀径；多普勒超声检测脑血流；HE 染色显微镜观察脑血管病理形态变化；生化及酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测血清中活性氧（ROS）、一氧化氮（NO）及 8 异前列腺素（8-iso-PG）的水平；流式细胞术检测血清中炎症细胞因子和趋化细胞因子水平；Western blot 法检测大脑中动脉组织中 HIF-α、VEGF 及 CD34 蛋白表达。**结果**　与对照组比较，模型组子代大鼠出生后 16 d 时大脑中动脉血管厚度显著增加；出生后 23 及 30 d 体质量及头臀径均显著下降，血清中炎症细胞因子和趋化细胞因子水平显著升高（均 $P < 0.05$）。出生后 16、23 及 30 d 脑部血流量均显著上升（均 $P < 0.05$），血清中 8-iso-PG、ROS 水平均显著升高（均 $P < 0.05$），NO 的含量均显著下降（均 $P < 0.05$），HIF-α、VEGF 及 CD34 蛋白相对表达量显著下降（均 $P < 0.05$）。**结论**　PE 大鼠子代脑血管内皮功能障碍及脑血流量异常增加，其机制可能与诱发氧化应激与炎症反应，抑制脑血管组织中 HIF-α/VEGF/CD34 轴的表达有关。

【关键词】　子痫前期；脑血管；缺氧诱导因子 1-α；血管内皮生长因子
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.08.003
【中图分类号】　R714.24+4；R743　　【文献标志码】　A　　【文章编号】　1671-0800(2026)08-0831-06

Effects of inflammatory response regulation of HIF-α/VEGF/CD34 axis on cerebral blood vessels in offspring of preeclamptic rats

Shi chunbo, Chen Jinliang, Fu Xianhu, Chen Aner (The Affiliated Women and Children's Hospital of Ningbo University, Ningbo 315012, Zhejiang, China)

【**Abstract**】**Objective**　To investigate how inflammation influences the hypoxia inducible factor-α (HIF-α)/vascular endothelial growth factor (VEGF)/CD34 axis and thereby affects cerebral vasculature in offspring of preeclamptic rats. **Methods**　Sprague-Dawley rats were randomly assigned to a control group or a model group. From each group, six offspring were randomly selected for experiments on postnatal days 16, 23 and 30. Body weight and crown-rump length were measured. Cerebral blood flow was assessed by Doppler ultrasound. Cerebral vessel morphology was examined by haematoxylin and eosin staining and light microscopy. Serum levels of reactive oxygen species (ROS), NO and 8-isoprostane (8-iso-PG) were determined by biochemical assays and ELISA. Serum inflammatory cytokines and chemokines were quantified by flow cytometry. Protein expression of HIF-α, VEGF and CD34 in middle cerebral artery tissue was measured by Western blot. **Results**　Compared with the control group, the model group showed a significant increase in middle cerebral artery wall thickness in offspring on day 16. Body weight and crown-rump length were significantly reduced on days 23 and 30, concomitant with significant elevations in serum inflammatory cytokines and chemokines (all $P < 0.05$). Cerebral blood flow was significantly increased on days 16, 23 and 30 (all $P < 0.05$). Serum 8-iso-PG and ROS levels were significantly higher, while NO content was significantly lower (all $P < 0.05$). Relative protein expression of HIF-α, VEGF and CD34 was significantly decreased (all $P < 0.05$). **Conclusions**　Offspring of preeclamptic rats exhibit cerebrovascular

基金项目：　浙江省卫生健康科技计划项目（2022KY1155）；浙江省医药卫生科技项目（2023KY1120）；浙江省卫生健康行业科技计划项目（2025HY1016）；宁波市重点研发计划暨“揭榜挂帅”项目（2023Z183）

作者单位：　315010 宁波，宁波大学附属妇女儿童医院
通信作者：　陈安儿，Email：nbfeyycae@126.com

endothelial dysfunction and abnormally increased cerebral blood flow. These changes may arise from enhanced oxidative stress and inflammatory responses, together with suppression of the HIF-α/VEGF/CD34 axis in cerebrovascular tissue.

【Key words】 Preeclampsia; Cerebro vascular; Hypoxia inducible factor-α; Vascular endothelial growth factor

[Modern Practical Medicine,2026,38(8):831-836]

胚胎源性假说认为，胎儿在关键发育期遭遇不利因素时，会通过表观遗传修饰、器官功能改变或代谢重编程等方式适应环境，使胎儿各脏器的结构和功能出现永久性变化，成年子代心脑血管疾病、代谢性疾病、神经系统疾病及肿瘤的易感性增加[1-2]。子痫前期（preeclampsia，PE）是发生在妊娠期，以高血压为主要临床表现的全身多系统疾病[3]，占妊娠并发症的 5%～ 10%[4-5]。在妊娠早期，子宫螺旋动脉重塑不足，胎盘浅着床，造成胎盘循环不足，使胎儿暴露于过度氧化应激和炎症反应的环境中，造成胎儿宫内缺氧，脑血管发育异常[6]。这种“炎症记忆”可能持续至生后，导致子代脑血管内皮功能障碍，增加远期脑卒中和神经精神系统疾病的发生风险，而且一旦发生，结局将是灾难性的[7]。研究表明，缺氧诱导因子（hypoxia inducible factor-α，HIF-α）作为细胞内氧敏感的关键转录因子，在缺氧条件下稳定性增加，可启动下游血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的表达，进而调控内皮祖细胞表面抗原 CD34 介导的血管内皮增殖与修复过程[8]。HIF-α/VEGF/CD34 信号轴在维持血管结构完整性与功能稳态中发挥核心作用，但其在 PE 子代脑血管发育异常中的作用及调控机制尚缺乏系统研究。基于此，本研究通过构建大鼠 PE 模型，探讨 HIF-α/VEGF/CD34 轴在 PE 大鼠子代脑血管发育中的作用，为 PE 子代远期发生脑血管疾病的发病机制提供新的理论依据，现报道如下。

1　动物与方法

1.1　实验动物　健康雌性 SPF 级 SD 大鼠 12 只，12 ～ 16 周龄，购自浙江维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号：SCXK（浙）2024-0001。研究获得江西中洪博元生物技术有限公司实验动物伦理委员会批准（编号：LL-202410180002），动物实验使用许可证号：SYXK（赣）2020-0001。

1.2　主要试剂和仪器　大鼠 8 异前列腺素（rat 8-iso-prostaglandin，8-iso-PG）定量检测试剂盒及大鼠一氧化氮（NO）酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自（江苏酶免实业有限公司）；活性氧（ROS）试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司；大鼠氧化低密度脂蛋白（Ox-LDL）试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；LEGENDplex™ Rat Inflammation Panel（13-plex）w/VbP V02 购自 Biolegend；一抗 Rabbit Anti HIF-α购自 Affinity；一抗 Rabbit Anti VEGF 购自 Bioss；一抗 Rabbit Anti CD34 购自 Proteintech；二抗 HRP conjugated Goat Anti-Rabbit IgG（H+L）购自 Servicebio；RIPA 细胞裂解液购自北京普利莱基因技术有限公司；BCA 蛋白定量试剂盒购自 Elabscience；30%丙烯酰胺购自 Solarbio；PVDF 膜购自 Millipore；封闭专用脱脂奶粉购自北京普利莱基因技术有限公司；牛血清白蛋白（BSA）购自北京索莱宝科技有限公司；超敏发光液购自赛默飞世尔公司。

NovoCyte™流式细胞仪，型号 NovoCyte 2060R，艾森生物（杭州）有限公司产品；全自动酶标仪，型号 WD-2012B，北京六一生物科技有限公司产品；多普勒超声血流仪，型号 Moor instruments，moorLDI2 产品；显微镜，型号 BX43，OLYMPUS 产品；全自动化学发光图像分析系统，型号 Tanon-5200，上海天能科技有限公司产品。

1.3　方法

1.3.1　动物模型构建　动物在温度 20 ～ 26 ℃，湿度 40%～ 70%条件下饲养，自由饮食饮水。适应性饲养 7 d 后进行合笼，雌鼠在孕第 7 天随机分为对照组、模型组（PE），其中模型组雌鼠在孕 7 ～ 20 d 予高胆固醇饮食（Prolab 3 000 饲料）饲养，构建 PE 大鼠模型。动物成模后等待孕鼠产仔，模型组母鼠继续给予高胆固醇饮食，直至子代大鼠出生 21 d。在子代大鼠出生的第 16、23 及 30 天，每组随机取 6 只子代大鼠，采用多普勒超声血流仪检测脑血流，并测量体质量和头臀径。

1.3.2　多普勒超声检测脑血流　分别于子代大鼠出生的第 16、23、30 天进行麻醉，头部剃毛后备皮，以俯卧位固定大鼠，分离头部皮肤组织，采用多普勒超

声血流仪测定脑部血流速度。

1.3.3　HE 染色　取子代大鼠大脑中动脉（middle cerebral artery，MCA）血管组织石蜡切片，经烤片、脱蜡、水化后，用苏木素染液染色 3 ～ 5 min，流水冲洗后，用 1%盐酸酒精分化，返蓝液返蓝，伊红染色 3 ～ 5 min 后，切片脱水，封片，在显微镜下观察。

1.3.4　生化及 ELISA 检测　采用相应试剂盒检测血清中 ROS、NO 及 8-iso-PG 水平。取血清，1 000×g 离心 20 min，按照说明书进行操作。步骤如下：试剂盒室温平衡，按说明书配制标准品，设置空白孔、标准孔和样本孔，空白孔中不加样本及酶标试剂，其余各孔中加入 50 μL 样本或标准品，加入酶标试剂 100 μL，37 ℃孵育 1 h；洗板 5 次后，加入显色剂，37 ℃孵育 15 min；加入终止液终止反应，于 450 nm 波长处检测各孔吸光度值。

1.3.5　流式细胞术检测　收集各组子代大鼠血清，采用 LEGENDplex™ Rat Inflammation Panel（13-plex）w/VbP V02（Biolegend，货号 741396）检测血清中炎症细胞因子和趋化细胞因子水平。向各样品管中加入 25 μL 检测抗体，用流式细胞仪进行检测。

1.3.6　Western blot 检测　取子代大鼠大脑动脉血管组织，加入 RIPA 裂解液，用组织研磨仪进行研磨，提取组织总蛋白；12 000 r/min、4 ℃离心 10 min，取上清液，采用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。蛋白样品经变性后，行十二烷基硫酸钠凝胶电泳（SDS-PAGE）1.5 h，随后以 300 mA 恒流转膜 1 h。PVDF 膜（millipore）用脱脂奶粉封闭后，分别加入一抗 Rabbit Anti HIF-α（1∶1 000），Rabbit Anti VEGF（1∶1 000），Rabbit Anti CD34（1∶1 000）4 ℃孵育过夜；次日 PVDF 膜室温孵育相应二抗 2 h。用超敏发光液浸湿 PVDF 膜，置于全自动化学发光图像分析系统中显影成像。

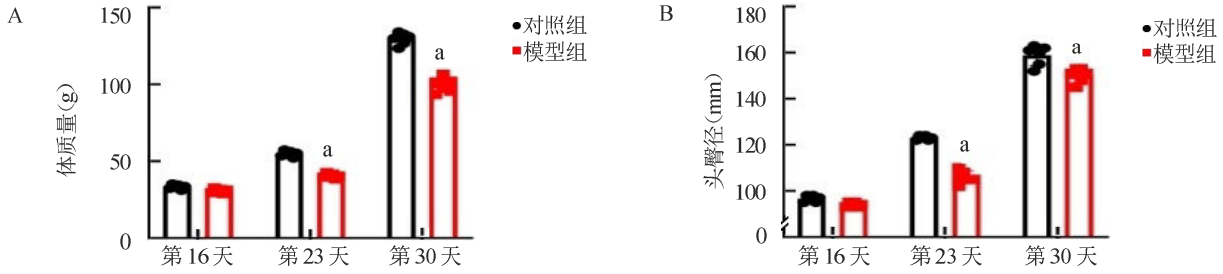
1.4　统计方法　数据采用 SPSS 19.0 软件分析，采用 GraphPad Prism 9.0.0 软件作图，计量资料采用均数±标准差表示，采用 F 检验或 t 检验。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　PE 对大鼠子代体质量和头臀径的影响　相较于对照组，模型组子代大鼠于出生后 23、30 d 体质量及头臀径均显著下降（均 $P < 0.05$），见图 1。

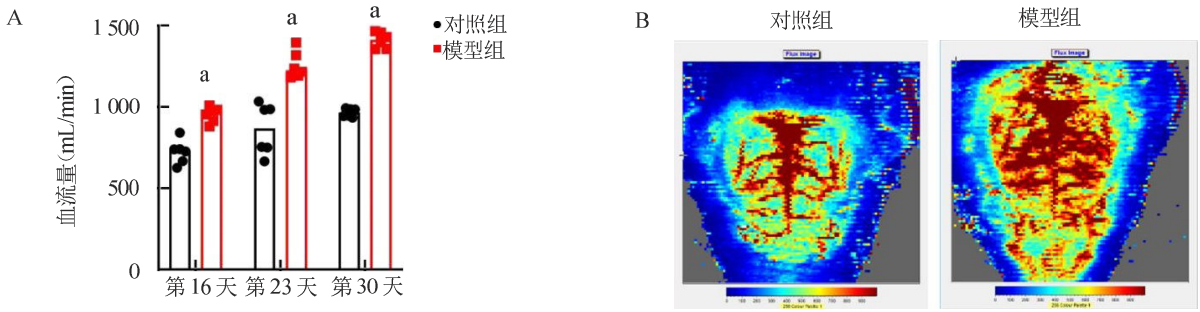
2.2　PE 对大鼠子代脑血流量的影响　相较于对照组，模型组子代大鼠于出生后 16、23 及 30 d 脑部血流量均显著上升（均 $P < 0.05$），见图 2。

2.3　PE 对大鼠子代 MCA 血管的影响　相较于对照组，模型组子代大鼠于出生后 16 d 时 MCA 血管



注：A 为两组子代大鼠体质量测量值比较，B 为两组子代大鼠头臀径测量值比较；与对照组比较，a$P < 0.05$

图 1　两组子代大鼠体质量和头臀径比较



注：A 为两组子代大鼠脑血流测量值比较，与对照组比较，a$P < 0.05$；B 为两组子代大鼠多普勒脑血流图像

图 2　两组子代大鼠脑血流测量结果

厚度显著增加(均$P<0.05$)，两组 23 及 30 d 时 MCA 血管厚度差异无统计学意义(均$P>0.05$)，见图 3。

2.4　PE 对大鼠子代全身氧化应激反应的影响　相较于对照组，模型组子代大鼠于出生后 16、23 及 30 d 时血清中 8-iso-PG、ROS 水平均显著升高，NO 含量均显著下降(均$P<0.05$)，见图 4。

2.5　PE 对大鼠子代全身炎症反应性的影响　相较于对照组，模型组母鼠子代大鼠于出生后 23 d 时血清中干扰素-γ(IFN-γ)、趋化因子配体 1(CXCL1)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素(IL)-18、IL-12p70、IL-17A 及 IL-33 平均荧光强度均显著上升，于出生后 30 d 时血清中 MCP-1、IL-6 平均荧光强度显著上升(均$P<0.05$)，见封三图 1。

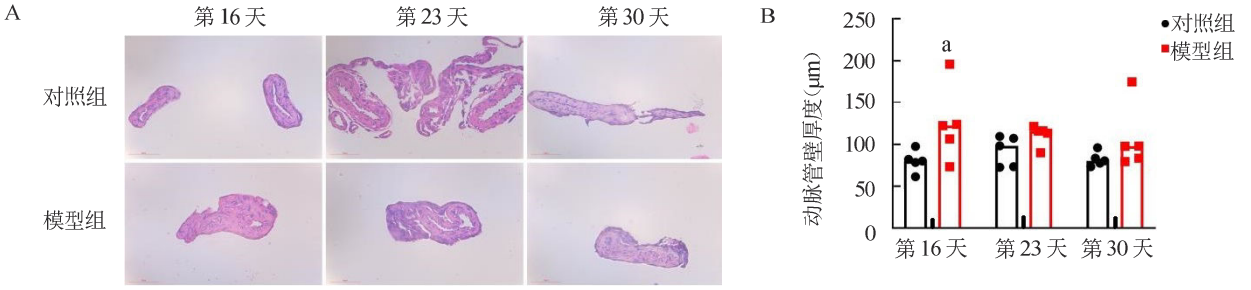
2.6　PE 对大鼠子代 MCAHIF-α/VEGF/CD34 轴的影响　相较于对照组，模型组大鼠 MCA 组织中 HIF-α、VEGF 及 CD34 蛋白相对表达量显著下降（均$P<0.05$)，见图 5。

3　讨论

近年来，氧化应激与炎症通路的激活已被证实是 PE 发生、发展的关键病理环节[9-10]。研究认为，该病理状态下母-胎免疫耐受失衡，致使滋养细胞浸润能力下降及功能受损，进而导致胎盘着床过浅。这一过程加剧了胎盘的缺血与缺氧状态，诱导氧化应激反应增强，产生大量氧自由基。与此同时，异常的免疫应答触发促炎因子的级联释放，这些炎症介质与氧化产物可通过胎盘屏障进入胎儿循环。这种宫内不良暴露不仅可能干扰胎儿脑血管形态的正常发育，还可损伤血管内皮功能及脑血流自动调节机制，且该影响可持续至出生后。

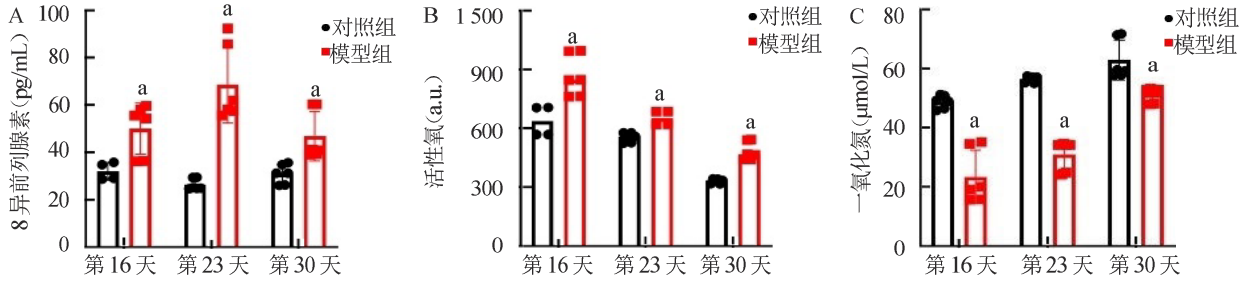
本研究发现，PE 子代大鼠存在系统性的氧化应激状态。模型组子代外周血中氧化应激标志物 8-iso-PG 及 ROS 水平在出生后第 16、23 及 30 天均显著升高。生理状态下，机体的促氧化与抗氧化系统维持动态平衡以限制过量 ROS 生成，而在 PE 子代中，该平衡被打破，抗氧化防御机制受抑制，无法有效中和促氧化因子，从而导致氧化应激的持续存在[11]。这种氧化应可激触发炎症级联反应，表现为炎性细胞因子的产生及免疫细胞的募集活化，这些细胞反过来又释放更多氧化应激分子，形成恶性循环，最终导致血管内皮功能障碍[12]。

PE 被认为是一种促炎性病理状态。既往研究证实，PE 母体循环中多种炎性细胞因子水平显著升高，如 IFN-γ、CXCL1、IL-33 及 IL-6 等[13]。IFN-γ与 IL-6 的过度表达不仅破坏内皮细胞间紧密连接，损害血管屏障完整性并增加通透性，还能上调黏附分



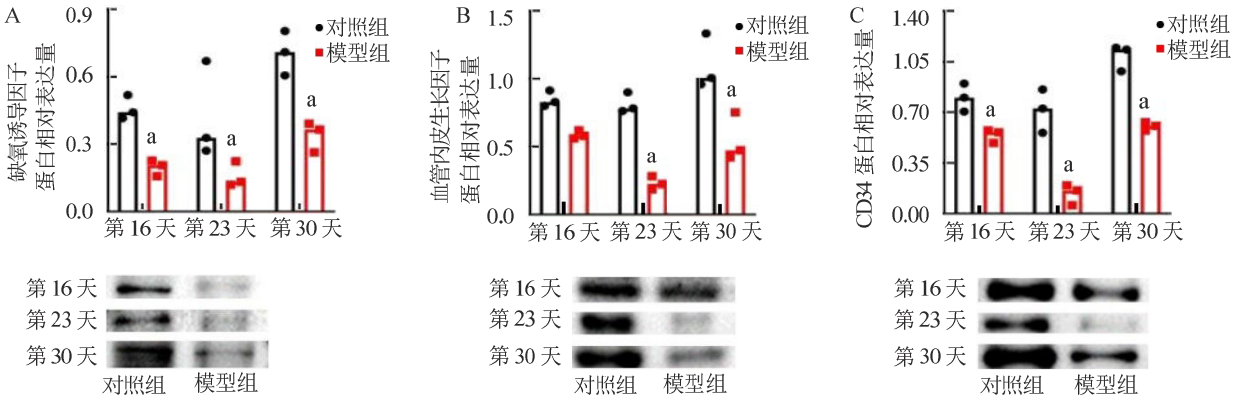
注：A 为两组子代大鼠大脑中动脉(HE 染色，×400)；B 为两组子代大鼠大脑中动脉管壁厚度测量值，与对照组比较，a$P<0.05$

图 3　两组子代大鼠大脑中动脉结果



注：A、B 及 C 分别为两组子代大鼠血清 8 异前列腺素、活性氧及一氧化氮表达水平，与对照组比较，a$P<0.05$

图 4　两组子代大鼠血清及 ELISA 检测结果



注：A、B、C 分别为两组子代大鼠大脑中动脉组织中缺氧诱导因子、血管内皮生长因子及 CD34 蛋白的表达水平，与对照组比较，a$P < 0.05$

图 5　两组子代大鼠大脑中动脉组织 Western blot 检测结果

子表达，促进炎性细胞黏附与局部浸润，从而加速动脉粥样硬化病变进程[14]。本研究发现，PE 子代大鼠在出生后第 23、30 天均呈现系统性炎症特征。这一结果提示，母体妊娠期的炎症状态可能通过某种机制传递给子代，致使炎症反应持续至出生后 30 d，进而对子代血管功能产生深远影响。

胎盘浅着床及其所致的胎盘灌注不足是 PE 关键病理特征之一，这一改变可直接影响胎儿宫内发育，是导致胎儿生长受限（fetal growth restriction，FGR）的主要因素。临床研究显示，PE 孕妇中 FGR 的发生率高达 22.2%[15-16]。本研究中 PE 模型子代大鼠在出生后第 23、30 天的体质量与头臀径均显著低于正常妊娠子代，这提示 PE 所致的宫内不良环境对子代的生长抑制作用可持续至出生后阶段。MCA 作为 Willis 环中最长且管径最粗大的分支，承担着大脑半球半数以上的血液供应[17]。该血管在胎儿期 6 ～ 7 周即已形成，其发育过程易受宫内微环境影响[18]。PE 母体存在炎症、氧化应激及慢性缺氧等病理因素，这些因素可通过胎盘屏障影响胎儿脑血管的发育。本研究发现，与正常妊娠子代相比，PE 子代大鼠 MCA 管壁厚度在出生后第 16 天显著增加；随着血管发育成熟，但两组第 23 及 30 天时管壁厚度差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。长期宫内的缺氧、氧化应激导致未发育成熟的胎儿脑血管形态改变，壁增厚、硬度增加，并持续到出生后。但随着出生后不良宫内环境的解除及血管自身的发育成熟，这种结构性损害可能逐渐减弱。

本研究发现，PE 子代大鼠 MCA 中 HIF-α/VEGF/CD34 信号轴呈抑制状态。结合本研究前述结果，PE 子代存在全身性炎症反应。持续存在的炎症因子通过转录上调脯氨酰羟化酶 2（PHD2）表达，加速 HIF-α降解，导致 HIF-α表达水平下降[19]。这与本研究中 PE 子代 MCA HIF-α表达下调的结果一致。HIF-α表达下调可削弱其对下游 VEGF 的转录激活能力。VEGF 通常由内皮细胞分泌，对维持内皮存活与血管稳态至关重要[20]。血清中升高的炎性因子一方面可直接攻击血管内皮细胞；另一方面可通过激活血管壁免疫受体诱导氧化应激，产生过量氧自由基，造成内皮损伤[21]。内皮损伤也可致 VEGF 合成减少，进而降低血管通透性。本研究中 VEGF 的下调可能是一种代偿性保护反应，通过降低血管通透性以维持血脑屏障的完整性。VEGF 表达下调可直接导致内皮细胞修复能力受损。CD34 作为血管内皮细胞的标志物，参与内皮损伤后的修复过程[22]。本研究中，PE MCA CD34 表达下调，提示血管内皮层存在结构性损伤，且局部自我修复能力受损。

本研究发现，PE 子代大鼠在出生后第 16、23 及 30 天的脑血流量均显著高于正常妊娠子代。完整的脑血管内皮结构与功能是维持脑血流自动调节功能的基础[20]。生理状态下，血管内皮细胞通过旁分泌方式释放血管舒张因子（如 NO）与收缩因子（如血栓素 A2、内皮素 1），共同维持血管的正常张力[23]。本研究中，PE 子代内皮细胞受损，舒张与收缩因子释放失衡，导致血管对血压波动的缓冲能力下降，脑血流量被动性增加。此外，本研究结果显示血管组织中 CD34 及 VEGF 表达下调，提示毛细血管生成减少，外周血管阻力降低，进一步加剧了脑血流的被动性增加。脑血流量增加可导致血管壁剪切力急剧升高，

局部氧分压随之增加，进而通过负反馈机制抑制HIF-α的表达。因此，HIF-α的表达下降与本研究发现的 PE 大鼠子代脑血流过度灌注现象是相符合。值得注意的是，这种病理性过度灌注并未改善脑组织的缺氧状态，反而伴随血管内皮损伤与血脑屏障破坏，引发脑组织水肿与缺氧。脆弱的血管在高血流冲击下极易破裂出血，最终导致脑卒中。

综上所述，炎症反应与氧化应激可能是连接PE宫内不良环境与子代脑血管损伤的核心枢纽。PE引发的胎盘源性炎症因子通过循环作用于子代发育中的脑血管，诱导局部氧化应激爆发。长期炎症暴露可抑制 HIF-α/VEGF/CD34 信号轴，破坏 MCA 血管内皮完整性，导致血管结构异常，进而引发脑血流自主调节功能丧失，表现为病理性过度灌注及脑组织氧合障碍，最终加剧围产期脑损伤。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　史春波：酝酿和设计实验，实施研究，起草文章，获取研究经费；陈金亮：采集数据，对文章的知识性内容作批评性审阅，统计分析；付先虎：分析/解释数据，对文章的知识性内容作批评性审阅，指导；陈安儿：酝酿和设计实验，对文章的知识性内容作批评性审阅，获取研究经费，指导

参　考　文　献

[1] Barker D J. The origins of the developmental origins theory[J]. J Intern Med, 2007, 261(5): 412-417.

[2] Visentin S, Grumolato F, Nardelli G B, et al. Early origins of adult disease: Low birth weight and vascular remodeling[J]. Atherosclerosis, 2014, 237(2): 391-399.

[3] Sanjanwala A R, Jauk V C, Cozzi G D, et al. Outcomes before and after adopting guidelines for expectant management of severe preeclampsia[J]. Am J Perinatol, 2022, 39(2): 172-179.

[4] Tsakiridis I, Giouleka S, Arvanitaki A, et al. Gestational hypertension and preeclampsia: An overview of national and international guidelines[J]. Obstet Gynecol Surv, 2021, 76(10): 613-633.

[5] Lyu X, Zhang W Y, Zhang J X, et al. Morbidity and maternal and infant outcomes of hypertensive disorder in pregnancy in China in 2018[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021, 23(6): 1194-1204.

[6] Gumusoglu S B, Chilukuri A S S, Santillan D A, et al. Neurodevelopmental outcomes of prenatal preeclampsia exposure[J]. Trends Neurosci, 2020, 43(4): 253-268.

[7] Odukoya S A, Moodley J, Naicker T. Current Updates on Pre-eclampsia: Maternal and Foetal Cardiovascular Diseases Predilection, Science or Myth : Future cardiovascular disease risks in mother and child following pre-eclampsia[J]. Curr Hypertens Rep, 2021, 23(3): 16.

[8] Syukri A, Budu, Hatta M, et al. Doxorubicin induced immune abnormalities and inflammatory responses *via* HMGB1, HIF1-α and VEGF pathway in progressive of cardiovascular damage[J]. Ann Med Surg, 2022, 76: 103501.

[9] Godhamgaonkar A, Dangat K, Randhir K, et al. Longitudinal assessment of oxidative stress markers in women with preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2024, 31(9): 2731-2740.

[10] Lv Y, Lu C, Ji X H, et al. Roles of microRNAs in preeclampsia[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(2): 1052-1061.

[11] Xing B X, Dai X, Gao G Q, et al. Magnesium sulfate improves blood flow of uterine, umbilical, and fetal middle cerebral arteries in women with severe preeclampsia at 30-34 gestational weeks[J]. Hypertens Pregnancy, 2024, 43(1): 2404459.

[12] Matias M L, Gomes V J, Romao-Veiga M, et al. Silibinin down-regulates the NF-κB pathway and NLRP1/NLRP3 inflammasomes in monocytes from pregnant women with preeclampsia[J]. Molecules, 2019, 24(8): 1548.

[13] Li X S, Chen X, Zheng L B, et al. Non-canonical STING-PERK pathway dependent epigenetic regulation of vascular endothelial dysfunction via integrating IRF3 and NF-κB in inflammatory response[J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(12): 4765-4784.

[14] 陈娟娟,孙雯,苏春宏,等.子痫前期并发胎儿生长受限的临床特征及妊娠结局分析[J].中华产科急救电子杂志,2021,10(2):89-95.

[15] Roberts L N, Perkins H, Craig W Y, et al. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by prenatally resolved fetal growth restriction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2024, 230(5): e84-e85.

[16] Degani S. Evaluation of fetal cerebrovascular circulation and brain development: The role of ultrasound and Doppler[J]. Semin Perinatology, 2009, 33(4): 259-269.

[17] 胡洪涛,张振馨,温洪波,等.胎儿宫内发育与成年期脑血管病患病风险的相关性[J].中华神经科杂志,2009,42(9):619-624.

[18] Chen J, Meng X J. Aronia melanocarpa anthocyanin extracts improve hepatic structure and function in high-fat diet-/ streptozotocin-induced T2DM mice[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(37): 11531-11543.

[19] Ma J H, Wang J, Wang J Q, et al. Araloside A alleviates sepsis-induced acute lung injury via PHD2/HIF-1α in macrophages[J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156089.

[20] Ding G F, Li Y, Gao J R, et al. Associations between AGT MTHFR and VEGF gene polymorphisms and preeclampsia in the Chinese population[J]. Placenta, 2022, 118: 38-45.

[21] Chen J X, Zhang J, Chen Y J, et al. Knockout of Sirtuin 3 in endothelial cells impairs endothelial-dependent relaxation and myogenic response in mice[J]. Physiol Rep, 2024, 12(20): e70060.

[22] Wu S H, He H, Liu G X, et al. Elevated GTP cyclohydrolase I pathway in endothelial progenitor cells of overweight premenopausal women[J]. Cardiol Res Pract, 2020, 2020: 5914916.

[23] Llwyd O, Fan J L, Müller M. Effect of drug interventions on cerebral hemodynamics in ischemic stroke patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2022, 42(3): 471-485.

收稿日期：2026-03-16

（本文编辑：钟美春）