

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.015

论著 · 临床

妊娠期高血压患者血清 Trx1、褪黑素表达与 NLRP3 炎性小体、病情程度及预后的关系

吴昊旻 梁旭霞 马艳华 张继红



基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2023GXNSFAA026403)

作者单位: 530000 南宁 广西壮族自治区人民医院产科

通信作者: 梁旭霞 ,E-mail: ombere8750@ 163.com

【摘要】 目的 探究分析妊娠期高血压(PIH)患者血清硫氧还蛋白 1(Trx1)、褪黑素表达与含 pyrin 结构域的 NOD 样受体 3(NLRP3)炎性小体、病情程度及预后的关系。方法 选取 2022 年 3 月—2025 年 3 月广西壮族自治区人民医院产科收治的 PIH 患者 130 例,依据病情程度分为轻度组(64 例)、中度组(45 例)、重度组(21 例),根据预后情况分为良好组(98 例)和不良组(32 例)。采用 ELISA 法检测血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平;使用 Spearman 及 Pearson 法分析血清 Trx1、褪黑素水平与 NLRP3 炎性小体、病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 患者预后不良的预测价值。结果 不良组血清 Trx1、褪黑素水平低于良好组($t/P=7.590/<0.001, 7.731/<0.001$);血清 Trx1、褪黑素水平比较 轻度组>中度组>重度组($F/P=10.726/<0.001, 63.283/<0.001$);Spearman 等级相关性分析发现 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平分别与病情程度呈负相关($r/P=-0.502/<0.001, -0.533/<0.001$),Pearson 法分析发现血清 Trx1、褪黑素水平分别与 NLRP3 炎性小体呈负相关($r/P=-0.486/<0.001, -0.473/<0.001$);NLRP3 炎性小体水平高为 PIH 患者预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.869(1.067\sim 3.274)$],Trx1、褪黑素水平高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.798(0.647\sim 0.984), 0.795(0.641\sim 0.986)$];血清 Trx1、褪黑素水平单独及二者联合预测 PIH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.825、0.796、0.907,二者联合的 AUC 高于单指标预测($Z/P=2.241/0.025, 2.902/0.004$)。结论 PIH 预后不良患者血清 Trx1、褪黑素水平降低,二者与患者病情程度及 NLRP3 炎性小体水平均呈负相关,且联合检测对患者妊娠结局具有一定的辅助预测价值。

【关键词】 妊娠期高血压; 硫氧还蛋白 1; 褪黑素; 含 pyrin 结构域的 NOD 样受体 3; 预后; 相关性

【中图分类号】 R714.24⁺6 **【文献标识码】** A

The relationship between serum Trx1 and melatonin expression and NLRP3 inflammasome , severity of the disease and prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension Wu Haomin ,Liang Xuxia ,Ma Yanhua ,Zhang Jihong.

Department of Obstetrics ,Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital ,Guangxi Nanning 530000 ,China

Funding program: Guangxi Natural Science Foundation General Program (2023GXNSFAA026403)

Corresponding author: Liang Xuxia ,E-mail: ombere8750@ 163.com

【Abstract】 Objective To explore and analyze the relationship between the expression of serum thioredoxin-1 (Trx1), melatonin and the NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome, the severity of the disease, and prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension (PIH). **Methods** From March 2022 to March 2025, 130 patients with PIH who were treated and delivered in the Department of Obstetrics, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital were selected and classified into a mild group (64 cases), a moderate group (45 cases), and a severe group (21 cases). According to prognosis, they were assigned into a good prognosis group (98 cases) and an adverse prognosis group (32 cases). General clinical data and serum Trx1 and melatonin levels were collected and analyzed. Multivariate logistic regression was used to explore prognostic factors for patients with PIH. ROC curve analysis was used to evaluate the predictive value of serum Trx1 and melatonin for the prognosis of patients with PIH. Correlations between serum Trx1, melatonin and NLRP3 inflammasome, as well as disease severity, were analyzed using Spearman and Pearson methods. **Results** Patients in the adverse prognosis group exhibited significantly lower serum Trx1 and melatonin levels compared to the good prognosis group ($t/P=7.590/<0.001, 7.731/<0.001$). Serum Trx1 and melatonin levels were significantly higher in the mild group than in the moderate group, and significantly higher in the moderate group than in the severe group ($F/P=10.726/<0.001, 63.283/<0.001$). Trx1 and melatonin levels showed a negative correlation with disease severity ($r/P=-0.502/<0.001, -0.533/<0.001$). Serum

Trx1 and melatonin levels also exhibited a negative correlation with NLRP3 expression ($t/P = -0.486 / <0.001, -0.473 / <0.001$). Elevated NLRP3 level was an independent risk factor for poor prognosis in PIH patients [OR (95% CI) = 1.869 (1.067–3.274)]. Conversely, elevated Trx1 and elevated melatonin levels were independent protective factors against poor prognosis [OR (95% CI) = 0.798 (0.647–0.984), 0.795 (0.641–0.986)]. The AUC values for predicting poor prognosis in PIH patients using Trx1, melatonin, and their combination were 0.825, 0.796, and 0.907, respectively. The AUC for the combination was significantly higher than that for either single indicator ($Z/P = 2.241 / 0.025, 2.902 / 0.004$). **Conclusion** Serum Trx1 and melatonin levels are decreased in patients with adverse prognosis of PIH. These levels are correlated with disease severity and NLRP3 expression, and have auxiliary predictive value for pregnancy outcomes in these patients.

【Key words】 Pregnancy-induced hypertension; Thioredoxin-1; Melatonin; NOD-like receptor family pyrin domain containing 3; Prognosis; Correlation

妊娠期高血压 (pregnancy-induced hypertension, PIH) 是导致孕产妇发病和死亡、持续性高血压和再住院的主要原因。PIH 的诊断和有效管理对于降低产妇风险至关重要,同时能够平衡潜在的胎儿风险^[1]。除短期风险外,PIH 疾病患者与正常血压妊娠者相比,其心血管疾病的长期风险约高出 2 倍^[2]。因此及时识别和调整相关风险因素对于优化长期孕产妇健康至关重要。硫氧还蛋白 1 (thioredoxin-1, Trx1) 是氧化还原调节的关键成分,对生长促进、炎性反应调节和抗凋亡至关重要^[3]。研究发现,循环中 Trx1 表达情况与新生儿出生体质量呈显著负相关^[4]。褪黑素在生殖系统调节中具有重要作用^[5]。在妊娠期间,褪黑素可通过胎盘传递或由胎盘产生,影响胎儿发育。并且母体经褪黑素治疗,可预防后期慢性疾病的发生^[6]。但目前 Trx1、褪黑素与 PIH 患者的病情程度及预后之间的关系尚不清晰,故进一步分析 Trx1、褪黑素在 PIH 患者中的表达情况及与预后、病情程度的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 3 月—2025 年 3 月广西壮族自治区人民医院产科收治的 PIH 患者 130 例,依据妊娠结局分为不良组 32 例、良好组 98 例。不良组患者含 pyrin 结构域的 NOD 样受体 3 (NLRP3) 炎性小体水平高于良好组 ($P < 0.01$); 2 组其他临床资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (KY-KJT-2022-403 号),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 PIH 诊断标准^[7]; ②临床资料完整; ③年龄 > 18 岁; ④自然受孕; ⑤单胎妊娠。(2) 排除标准: ①合并糖尿病等其他妊娠疾病; ②合并恶性肿瘤疾病; ③肝肾功能障碍; ④既往 PIH 史; ⑤生殖系统手术史; ⑥合并精神类疾病; ⑦免疫系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平检测:

表 1 良好组与不良组 PIH 患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between good group and poor group of PIH patients

项目	良好组 (n=98)	不良组 (n=32)	χ^2/t 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	30.58 ± 3.51	31.22 ± 3.62	0.889	0.376
孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.65 ± 2.43	22.71 ± 2.46	0.121	0.904
初产 [例(%)]	32(32.65)	12(37.50)	0.253	0.615
流产 [例(%)]	22(22.45)	8(25.00)	0.088	0.766
分娩方式				
自然分娩 [例(%)]	51(52.04)	18(56.25)	0.172	0.679
剖宫产 [例(%)]	47(47.96)	14(43.75)		
吸烟史 [例(%)]	12(12.24)	6(18.75)	0.856	0.355
饮酒史 [例(%)]	10(10.20)	5(15.63)	0.265	0.607
家族遗传史 [例(%)]	8(8.16)	5(15.63)	0.778	0.378
病情程度				
轻度 [例(%)]	48(48.98)	16(50.00)	1.382	0.501
中度 [例(%)]	36(36.73)	9(28.13)		
重度 [例(%)]	14(14.29)	7(21.88)		
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	153.89 ± 16.89	148.85 ± 15.32	1.498	0.137
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	103.05 ± 11.52	98.94 ± 10.75	1.780	0.077
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.25 ± 0.48	4.36 ± 0.49	1.120	0.265
NLRP3 ($\bar{x} \pm s$, μg/L)	16.95 ± 1.86	20.65 ± 2.71	8.663	<0.001

于患者入院次日采集空腹肘静脉血 5 ml,离心收集上清液,采用 ELISA 试剂盒检测 Trx1 (联科生物有限公司,货号 70-EK1222-48)、褪黑素 (上海帛科生物有限公司,货号 BKE7518)、NLRP3 炎性小体 (上海梵态生物有限公司,货号 FT-P37678R) 水平。

1.3.2 病情程度及预后评估: 依据病情程度将患者分为轻度组 (妊娠期高血压: 血压 $\geq 140/90$ mmHg, 64 例)、中度组 [轻度子痫前期: 血压 $\geq 140/90$ mmHg; 尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h 或随机尿蛋白 (+) 45 例]、重度组 [重度子痫前期: 收缩压 ≥ 160 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg 或尿蛋白 ≥ 2.0 g/24 h 或随机尿蛋白 \geq (++) , 21 例]^[8]。预后不良包括新生儿窒息、胎儿窘迫、胎盘早剥、产妇产后出血、围产期胎儿死亡等不良妊娠结局,否则视为预后良好。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或构成比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表

示 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验 ,多组间比较采用 *F* 检验 ,进一步两两比较采用 SNK-*Q* 检验;使用 Spearman 及 Pearson 法分析血清 Trx1、褪黑素水平与 NLRP3 炎性小体、病情程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 患者预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同预后 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较
不良组血清 Trx1、褪黑素水平低于良好组,差异均有统计学意义($P < 0.01$) ,见表 2。

表 2 良好组与不良组 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较 ($\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of serum Trx1 and melatonin levels between favorable group and unfavorable group of PIH patients

组 别	例数	Trx1	褪黑素
良好组	98	236.84±27.82	256.95±28.41
不良组	32	195.41±23.36	213.51±24.88
<i>t</i> 值		7.590	7.731
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较
血清 Trx1、褪黑素水平比较,轻度组>中度组>重度组,差异均有统计学意义($P < 0.01$) ,见表 3。

表 3 不同病情程度 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平比较 ($\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$)

Tab.3 Comparison of serum Trx1 and melatonin levels in PIH patients with different disease severity levels

组 别	例数	Trx1	褪黑素
轻度组	64	236.03±29.02	269.20±29.70
中度组	45	223.12±26.20	238.76±27.02
重度组	21	205.56±20.85	192.40±22.10
<i>F</i> 值		10.726	63.283
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平与 NLRP3 炎性小体、病情程度的相关性分析
将病情程度进行赋值(轻度=1,中度=2,重度=3),Spearman 等级相关性分析发现 PIH 患者血清 Trx1、褪黑素水平分别与病情程度呈负相关($r/P = -0.502 / < 0.001, -0.533 / < 0.001$) ,Pearson 法分析发现,血清 Trx1、褪黑素水平分别与 NLRP3 炎性小体呈负相关($r/P = -0.486 / < 0.001, -0.473 / < 0.001$) 。

2.4 多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响
以 PIH 患者预后不良为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”) ,以上述结果中 $P < 0.05$ 项目(连续变量,原值代

入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:NLRP3 炎性小体水平高为 PIH 患者预后不良的独立危险因素,Trx1、褪黑素水平高为独立保护因素($P < 0.05$) ,见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析血清 Trx1、褪黑素、NLRP3 炎性小体水平对 PIH 患者预后的影响

Tab.4 Multifactorial Logistic regression analysis of the impact of serum Trx1 and melatonin levels on poor prognosis in patients with postpartum hyperpigmentation

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
Trx1 高	-0.226	0.107	4.447	0.035	0.798	0.647~0.984
褪黑素高	-0.229	0.110	4.350	0.037	0.795	0.641~0.986
NLRP3 高	0.625	0.286	4.782	0.029	1.869	1.067~3.274

2.5 血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 患者预后不良的预测价值
绘制血清 Trx1、褪黑素水平预测 PIH 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 Trx1、褪黑素水平单独及二者联合预测 PIH 患者预后不良的 AUC 分别为 0.825、0.796、0.907,二者联合高于单指标预测的 AUC($Z/P = 2.241 / 0.025, 2.902 / 0.004$) ,见表 5、图 1。

表 5 血清 Trx1、褪黑素水平对 PIH 患者预后不良的预测价值
Tab.5 Predictive value of serum Trx1 and melatonin levels for poor prognosis in patients with postpartum hyperpigmentation

指 标	截断值 (ng/L)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
Trx1	215.69	0.825	0.749~0.886	0.781	0.755	0.536
褪黑素	237.45	0.796	0.717~0.862	0.750	0.765	0.515
二者联合		0.907	0.843~0.951	0.812	0.816	0.629

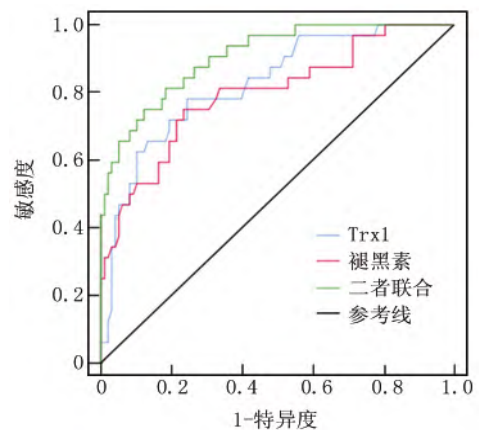


图 1 血清 Trx1、褪黑素水平预测 PIH 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in PIH patients based on serum Trx1 and melatonin levels

3 讨论

PIH 占妊娠并发症的 5%~10% ,会导致严重的母

婴健康后果,与既往高血压不同,PIH 以新发妊娠期高血压疾病为特征,可发生于妊娠 20 周后任何时间点,若出现蛋白尿,则认为该疾病已发展为子痫前期^[9-10]。与未发生 PIH 的孕妇相比,患有 PIH 的孕妇以后患慢性高血压的可能性高 11 倍,而与妊娠高血压相关的内皮功能障碍和炎症反应也可能对免疫系统产生长期影响,进一步增加自身免疫疾病的风险^[11-12]。据报道,高血压易诱发特定母胎并发症、胎儿并发症如宫内胎儿死亡、死产、早产及低出生体质量、新生儿重症监护室入住率上升、新生儿发病率及病死率均更高。尽管医学不断进步,妊娠诱发高血压仍是导致孕产妇及围产期死亡和发病的首要病因,在本研究所纳入的 130 例患者中,共计有 32 例患者发生妊娠不良结局,故早期识别 PIH 对母婴妊娠结局的影响至关重要^[13]。

NLRP3 炎性小体是 NOD 样受体家族中的一种蛋白复合物,与炎症疾病的发作密切相关。在 NLRP3 激活期间,受损的内皮细胞分泌各种炎症介质,持续的 NLRP3 激活加速了细胞焦亡,导致显著的内皮细胞损失和随后的内皮功能障碍。线粒体自噬通过抑制 NLRP3 介导的焦亡,能有效缓解 PIH 疾病相关的血管内皮细胞损伤,该发现为 PIH 疾病的治疗提供了新的理论依据,并提示了潜在的干预靶点^[14]。在本研究中,预后不良患者的 NLRP3 炎性小体水平升高,是影响 PIH 患者预后不良的危险因素,提示 NLRP3 炎性小体水平变化与 PIH 患者预后不良有关。经分析 PIH 患者体内免疫平衡紊乱,激活 NLRP3,而活化的 NLRP3 炎性小体会促进炎症因子释放,这些因子进一步破坏血管内皮屏障,导致血管通透性增加、血压升高,同时加重胎盘血流灌注不足,影响胎儿发育。Wu 等^[15]研究发现,活化的 NLRP3 炎性小体可产生更多趋化因子,与高血压风险升高相关。并且子痫前期患者常出现胆固醇异常、尿酸结晶、细胞外 DNA、细胞外碎片、晚期糖基化终末产物及游离脂肪酸异常,这些异常均可激活 NLRP3 炎性小体。

Trx1 是最重要的细胞抗氧化分子之一,主要功能是维持细胞内介质处于还原状态,对氧化应激起着关键的保护作用,Trx1 不仅作为主要的抗氧化酶,而且与重要的信号分子和转录因子相互作用,从而调节各种细胞功能^[16]。Trx1 可介导活性位点的再生、ROS 清除、还原性生物合成和其他生物过程,与患者的肿瘤生长、侵袭、转移、抗凋亡、化疗耐药和不良预后相关^[17]。在本研究中,妊娠不良患者的 Trx1 水平降低,是影响 PIH 患者预后不良的危险因素,提示低水平的 Trx1 可能促进 PIH 患者预后不良的风险增加,并且 Trx1 水平

随病情程度加重而降低。经分析,妊娠高血压患者胎盘及血管组织中 ROS 大量堆积,而 Trx1 表达显著降低,导致氧化应激与抗氧化能力失衡,进一步加重血管内皮损伤、胎盘缺血,推动病情进展,并且低水平的 Trx1 可以促进炎症反应增强、血管舒张功能受损,会加剧血压升高和靶器官损害^[16]。此外,Trx1 与 NLRP3 炎性小体呈负相关,推测 Trx1 可能参与调节 NLRP3 信号通路,NLRP3 炎性小体水平增加,促进炎症反应,进一步抑制 Trx1 的表达,进而影响患者预后。

褪黑素除了对昼夜节律和睡眠倾向有影响外,还与青春期和衰老过程有关,如血压控制、自由基清除,以及抗氧化过程的调节^[18]。在妊娠和胎儿发育的病理生理学中,褪黑素与妊娠前 3 个月的母体血浆抗氧化状态相关,并且褪黑素水平的降低可能与先兆子痫的发展相关^[19]。褪黑素异常分泌与多种人类生殖相关的疾病有关。据报道,患有先兆子痫、多囊卵巢综合征或子宫内膜异位症的孕妇的血清或组织中的褪黑素水平异常,在正常妊娠期间,褪黑素水平逐渐增加。有报道称先兆子痫中褪黑素水平下降,下降程度与病情的严重性相关。在胎儿生长受限的情况下,胎盘组织中褪黑素受体表达减少^[20-21]。在本研究中,妊娠不良患者的褪黑素水平降低,是影响 PIH 患者预后不良的危险因素,褪黑素水平还随病情程度增加而降低,提示褪黑素分泌异常可能与 PIH 患者病情加剧及预后不良有关。经分析褪黑素与妊娠母体血浆抗氧化状态相关,水平降低时,ROS 大量堆积,可能直接损伤血管内皮细胞和胎盘细胞,并且应激反应增加会进一步放大氧化应激反应,推动血压升高;此外,低水平的褪黑素会抑制母体孕激素等激素的合成与分泌,增加胎儿生长受限、早产的风险。Li 等^[21]研究也发现,在先兆子痫患者中褪黑素水平下降,当下降程度与疾病的严重性相关时,以及在胎儿生长受限的情况下,胎盘组织中褪黑素受体表达减少。简生燕等^[22]研究也表明口服褪黑素可以提高其在体内卵泡液的水平,在改善子宫内膜容受性中是有益的,对改善体外受精结局有一定积极的作用。褪黑素与 NLRP3 炎性小体呈负相关,表明褪黑素也可能通过氧化应激参与调控炎症反应,影响 NLRP3 炎性小体水平表达,褪黑素也可能通过调节炎症反应影响患者预后情况。

进一步构建 ROC 曲线预测模型发现,Trx1、褪黑素单独预测患者预后结局的 AUC 分别为 0.825、0.796,表明 Trx1、褪黑素单独检测对患者预后具有一定预测价值,Trx1、褪黑素联合预测患者预后情况的 AUC 显著高于单指标预测,推测 Trx1、褪黑素可能协

同调控患者机体氧化应激情况,共同作用于孕妇,影响患者妊娠情况,多指标联合预测可能提高患者预后预测价值的准确性。

4 结 论

综上所述,本研究发现 PIH 预后不良患者的血清 Trx1、褪黑素水平降低,且血清 Trx1、褪黑素水平与 PIH 患者病情程度、NLRP3 表达密切相关,还可作为 PIH 患者妊娠结局的潜在辅助指标,具有一定辅助预测价值,并且血清 Trx1、褪黑素联合对 PIH 患者妊娠结局的预测价值更高。但是本研究仍存在一定局限性,缺乏对各指标的动态监测,不能根据指标的变化趋势进行评估,并且样本量较小,均来自同一医院,临床普适性受到一定限制,后续研究将扩大样本量,开展多中心、大样本的临床研究,同时增加指标动态监测环节,为临床制定个性化诊疗方案提供依据。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴昊旻: 研究构思与设计,论文撰写;梁旭霞: 论文审校;马艳华: 研究的实施与可行性分析,论文修改;张继红: 数据收集、整理与分析

参考文献

[1] Countouris M, Mahmoud Z, Cohen JB, et al. Hypertension in pregnancy and postpartum: Current standards and opportunities to improve care [J]. *Circulation*, 2025, 151(7): 490-507. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073302.

[2] Honigberg MC, Truong B, Khan RR, et al. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension [J]. *Nat Med*, 2023, 29(6): 1540-1549. DOI: 10.1038/s41591-023-02374-9.

[3] Guo NK, Si LN, Li PQ, et al. Nano acacetin mitigates intestinal mucosal injury in sepsis rats by protecting mitochondrial function and regulating TRX1 to inhibit the NLRP3 pyroptosis pathway [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19(1): 14125-14141. DOI: 10.2147/IJN.S497081.

[4] Alasztics B, Kovács AF, Pállinger E, et al. Upregulation of exofacial peroxiredoxin-thioredoxin system of lymphocytes and monocytes in preeclampsia [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2023, 31(1): 54-59. DOI: 10.1016/j.preghy.2022.12.002.

[5] Zhong J, Lu Z, Zhou Z, et al. Melatonin biosynthesis and regulation in reproduction [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, (16): 1630164. DOI: 10.3389/fendo.2025.1630164.

[6] Tain YL, Hsu CN. Developmental and early life origins of hypertension: Preventive aspects of melatonin [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 924-932. DOI: 10.3390/antiox11050924.

[7] 孙宁玲. 2018 年欧洲心脏病学会《妊娠期心血管疾病预防指南》中妊娠期高血压疾病简介及解读 [J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(5): 401-403. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2019.05.001.

[8] 苟文丽, 张为远. 妊娠期高血压疾病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 493.

[9] Yan S, Lyu J, Liu Z, et al. Association of gestational hypertension and preeclampsia with offspring adiposity: A systematic review and

meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13(1): 906781. DOI: 10.3389/fendo.2022.906781.

[10] Magee LA, Kirkham K, Tohill S, et al. Determining optimal timing of birth for women with chronic or gestational hypertension at term: The WILL (when to induce labour to limit risk in pregnancy hypertension) randomised trial [J]. *PLoS Med*, 2024, 21(11): e1004481. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004481.

[11] Shih YH, Yang CY, Lung CC. Pregnancy-induced hypertension and association with future autoimmune diseases [J]. *Obstet Gynecol*, 2025, 145(4): 426-434. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005871.

[12] 段小霞, 冯思思, 周卓, 等. 妊娠高血压综合征患者血清 HMGB1、ApoB/ApoA1 水平变化及其对早期肾损害的诊断价值 [J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(7): 838-842. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.07.013.

[13] Kaur N, Jindal M, Minhas S, et al. Impact of hypertensive pregnancy disorder on pregnancy outcome [J]. *J Family Med Prim Care*, 2025, 14(9): 3799-3803. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_118_25.

[14] Zhang M, Zhang X, Mao L. Mitochondrial autophagy inhibits nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3-mediated pyroptosis and alleviates endothelial cell injury in pregnancy-induced hypertension [J]. *Cytojournal*, 2025, 22(1): 60. DOI: 10.25259/Cytojournal_52_2025.

[15] Wu J, Zhang D, Zhao M, et al. Gut microbiota dysbiosis and increased NLRP3 levels in patients with pregnancy-induced hypertension [J]. *Curr Microbiol*, 2023, 80(5): 168. DOI: 10.1007/s00284-023-03252-w.

[16] Zavala MR, Díaz RG, Villa-Abrielle MC, et al. Thioredoxin 1 (TRX1) overexpression cancels the slow force response (SFR) development [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8(1): 622583. DOI: 10.3389/fcvm.2021.622583.

[17] Jing Q, Wu Y, Li Y, et al. Bi-targeting of thioredoxin 1 and telomerase by thiotert promotes cell death of myelodysplastic syndromes and lymphoma [J]. *Biol Direct*, 2025, 20(1): 7. DOI: 10.1186/s13062-025-00594-2.

[18] Cruz-Sanabria F, Carmassi C, Bruno S, et al. Melatonin as a chronobiotic with sleep-promoting properties [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(4): 951-987. DOI: 10.2174/1570159X20666220217152617.

[19] Valias GR, Gomes PRL, Amaral FG, et al. Urinary angiotensinogen-melatonin ratio in gestational diabetes and preeclampsia [J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9(1): 800638. DOI: 10.3389/fmolb.2022.800638.

[20] Savka RF, Mykolaiovych Berbets A, Mykhailovych Barbe A, et al. Changes in concentrations of melatonin, PlGF, and cytokines in women with preeclampsia [J]. *J Med Life*, 2023, 16(3): 471-476. DOI: 10.25122/jml-2022-0283.

[21] Li Q, Zheng T, Chen J, et al. Exploring melatonin's multifaceted role in female reproductive health: From follicular development to lactation and its therapeutic potential in obstetric syndromes [J]. *J Adv Res*, 2025, 70(1): 223-242. DOI: 10.1016/j.jare.2024.04.025.

[22] 简生燕, 马荣花, 李晓娜, 等. 褪黑素对高龄卵巢储备功能减退不孕患者体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2025, 41(10): 847-851. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6946.2025.10.014.

(收稿日期: 2025-11-28)