

血清TRAIL-R2和IL-35在胎盘植入性疾病中的表达和临床意义



李美意^{1#}, 胡科^{1#}, 李文霞¹, 李华¹, 赵俐婧¹, 施隽²

1. 长沙市妇幼保健院产科 (长沙 410007)

2. 长沙市妇幼保健院医学科 (长沙 410007)

【摘要】目的 探究血清肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 2 (TRAIL-R2) 和白细胞介素-35 (IL-35) 在胎盘植入性疾病 (PAS) 中的表达和临床意义。**方法** 回顾性选取 2021 年 4 月至 2024 年 4 月长沙市妇幼保健院诊治的 PAS 患者为观察组, 另选同期健康孕妇为对照组。收集研究对象临床资料并测定血清 TRAIL-R2 和 IL-35 水平。采用相关性分析探讨血清 TRAIL-R2、IL-35 水平与 PAS 的相关性。行多因素 Logistic 回归分析筛选 PAS 发生的独立危险因素, 受试者操作特征 (ROC) 曲线及其曲线下面积 (AUC) 评估血清 TRAIL-R2、IL-35 水平单独及联合检测对 PAS 的诊断效能。**结果** 共纳入 160 例研究对象, 观察组 100 例, 包括胎盘植入组 63 人、胎盘粘连组 37 人, 对照组 60 例。观察组血清 TRAIL-R2 水平显著低于对照组、IL-35 水平显著高于对照组 ($P < 0.001$); 观察组中, 胎盘植入组 TRAIL-R2 水平显著低于胎盘粘连组, 但 IL-35 水平显著高于胎盘粘连组 ($P < 0.001$)。相关性分析显示, 血清 TRAIL-R2 (Eta 系数 = 0.513)、IL-35 (Eta 系数 = 0.485) 水平均与 PAS 有较高相关性。Logistic 回归分析结果显示, 孕次 > 2 次、剖宫产史、胎盘评分越高、血清 TRAIL-R2 水平降低和 IL-35 水平升高为 PAS 发生的独立危险因素 ($P < 0.01$)。ROC 分析显示, TRAIL-R2 联合 IL-35 诊断 PAS 的 AUC 为 0.887、灵敏度为 0.950、特异度为 0.710, 二者联合诊断效能显著优于单一诊断 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 TRAIL-R2 水平异常降低及 IL-35 水平异常升高是 PAS 发生的独立危险因素, 且二者联合检测对 PAS 具有较高的早期诊断价值。

【关键词】 胎盘植入性疾病; TRAIL-R2; IL-35; ROC; 预测价值

【中图分类号】 R 714.46+2 **【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of serum TRAIL-R2 and IL-35 in placenta accreta spectrum disorders

LI Meiyi^{1#}, HU Ke^{1#}, LI Wenxia¹, LI Hua¹, ZHAO Lijing¹, SHI Jun²

1. Department of Obstetrics, Changsha Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410007, China

2. Department of Medical Affairs, Changsha Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410007, China

[#]Co-first authors: LI Meiyi and HU Ke

Corresponding author: SHI Jun, Email: 13873142499@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411199

[#] 为共同第一作者

基金项目: 湖南省卫生健康委科研计划项目 (202205023515)

通信作者: 施隽, 副主任医师, Email: 13873142499@163.com

【Abstract】Objective To investigate the expression and clinical significance of serum tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2 (TRAIL-R2) and interleukin-35 (IL-35) in placenta accreta spectrum (PAS). **Methods** Retrospectively select PAS patients treated at Changsha Maternal and Child Health Hospital from April 2021 to April 2024 as the observation group, and other healthy pregnant women were selected as control group. The clinical data of the subjects were collected and the serum levels of TRAIL-R2 and IL-35 were measured. Correlation analysis was used to explore the correlation between serum TRAIL-R2, IL-35 levels and PAS. Multivariate Logistic regression analysis was performed to screen the independent risk factors of PAS, and the receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) were used to evaluate the diagnostic efficacy of serum TRAIL-R2 and IL-35 levels alone and in combination for PAS. **Results** A total of 160 subjects were included, 100 cases in the observation group, including 63 cases in the placenta accreta group, 37 cases in the placenta adhesion group, and 60 cases in the control group. The serum TRAIL-R2 of the observation group was lower than that of the control group, and the serum IL-35 of the observation group was higher than that of the control group ($P<0.001$). The serum TRAIL-R2 in the placenta accreta group was lower than that in the placenta adhesion group, and the serum IL-35 in the placenta accreta group was higher than that in placenta adhesion group ($P<0.001$). Correlation test showed that serum TRAIL-R2 (Eta coefficient=0.513), and serum IL-35 (Eta coefficient=0.485) were highly correlated with PAS. Logistic regression analysis showed that pregnancy number >2 , cesarean section history, higher placenta score, lower serum TRAIL-R2 and higher serum IL-35 were independent risk factors for PAS ($P<0.01$). ROC results showed that the AUC of serum TRAIL-R2 combined with IL-35 in the diagnosis of PAS was 0.887 (sensitivity 0.950, specificity 0.710), and the diagnostic efficacy of the combination was significantly better than that of single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** Abnormal decrease of serum TRAIL-R2 level and abnormal increase of IL-35 level are independent risk factors for the occurrence of PAS, and their combined detection has high value for the early diagnosis of PAS.

【Keywords】 Placenta accreta spectrum disorders; TRAIL-R2; IL-35; ROC; Predictive value

胎盘植入性疾病 (placenta accreta spectrum, PAS), 包括胎盘植入、胎盘粘连及胎盘穿透等, 是一种严重的妊娠并发症, 其发生机制复杂, 涉及胎盘绒毛的异常侵袭及子宫肌层组织的异常反应等^[1-2]。此类疾病不仅显著增加产后出血、子宫切除及围产期母婴死亡风险, 也给临床处理带来了巨大挑战^[3]。因此, 早期识别、准确评估 PAS 的发生风险对于制定合理的治疗策略、改善母婴结局至关重要。

随着分子生物学和免疫学研究的深入, 细胞因子在 PAS 中的作用逐渐受到关注。其中, 肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 2 (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor 2, TRAIL-R2) 作为凋亡调控因子, 其异常表达可能与胎盘滋养细胞的侵袭能力密切相关^[4]; 而白细胞介素-35 (interleukin-35, IL-35) 作为一种新型免疫抑制性细胞因子, 在调节免疫应答、促进组织修复与重塑方面发挥

重要作用^[5]。目前, 关于血清中 TRAIL-R2 和 IL-35 在 PAS 中的表达水平及其临床意义的研究尚显不足。鉴于此, 本研究通过回顾性分析 PAS 患者血清中 TRAIL-R2 和 IL-35 的表达水平, 探讨其在 PAS 中的表达特点及与疾病严重程度的相关性, 评估其作为 PAS 潜在生物标志物的预测价值, 以为 PAS 的早期识别、风险评估及干预治疗提供新的思路与依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取 2021 年 4 月至 2024 年 4 月于长沙市妇幼保健院诊治的 PAS 患者为观察组, 依据胎盘绒毛侵入子宫肌层深度^[6]将其分为胎盘植入组、胎盘粘连组两组。纳入标准: ①符合《胎盘植入诊治指南 (2015)》^[7]诊断标准且经影像学检查及术后病理结果确诊; ②年龄 22~40 岁; ③资料完整。排除标准: ①合并其他妊娠并发

症及合并症，如前置胎盘、胎盘早剥、妊娠高血压综合征等；②患有系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病或接受免疫抑制治疗；③肝肾功能不全；④多胎妊娠；⑤近期接受过手术或有严重创伤史。按年龄匹配另选同期健康孕妇为对照组。纳入标准：①年龄 22~40 岁；②临床资料完整。排除标准：①肝肾功能不全；②多胎妊娠；③近期接受过手术或有严重创伤史。本研究符合《赫尔辛基宣言》，经长沙市妇幼保健院伦理委员会批准（批号：2022034）。

1.2 资料收集

1.2.1 临床基线资料收集

通过查阅电子病历系统收集受试者临床基线资料，包括年龄、体重指数（body mass index, BMI）、孕周、孕次、产次、流产史、剖宫产史、孕期感染史、合并慢性疾病、辅助生殖技术、胎盘评分、吸烟、饮酒等信息。

1.2.2 血清 TRAIL-R2 和 IL-35 水平测定

孕中期 12~14 周，采集研究对象清晨空腹时 3 mL 静脉血。将血液样本置于抗凝管中，静置 30 min 使其自然凝集，随后 3 000 rpm/min 离心 10 min，分离血清并转移至干净的离心管中，标记后储存于 -80 °C 冰箱待测。采用酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay, ELISA）检测血清 TRAIL-R2（上海化邦生物科技有限公司，货号：HBP32775R）和 IL-35（上海轩泽康生物有限公司，货号：XZK-1103）水平，并使用酶标仪（Thermo Fisher Scientific，型号：Multiskan FC）测定各孔的光密度值，根据标准曲线计算血清 TRAIL-R2 和 IL-35 水平。整个实验过程严格遵守无菌操作规范，确保检测结果的准

确性和可靠性。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件行统计分析。计数资料采用例数和百分比（*n*, %）表示，组间比较行 χ^2 检验；等级资料采用曼-惠特尼 *U*（Mann-Whitney *U*）检验。计量资料采用夏皮罗-威尔克（Shapiro-Wilk, S-W）检验验证正态性，符合正态分布的数据采用均数和标准差表示（ $\bar{x} \pm s$ ），组间比较行独立样本 *t* 检验，采用 Pearson 相关性分析探讨指标间的相关性；反之则采用中位数和四分位数表示 [*M*（*P*₂₅, *P*₇₅）]，行 Mann-Whitney *U* 秩和检验，采用 *Eta* 系数分析 PAS 与血清 TRAIL-R2 和 IL-35 的相关性。Logistic 回归分析探讨 PAS 的影响因素，受试者操作特征（receiver operator characteristic, ROC）曲线评估血清 TRAIL-R2 和 IL-35 水平单独或联合对 PAS 的预测价值。DeLong 法检测 ROC 曲线下面积（area under curve, AUC）差异。以双侧 $\alpha=0.05$ 为检验水准，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

纳入 100 例 PAS 患者为观察组，包括胎盘植入组 63 人、胎盘粘连组 37 人，另选 60 例同期健康孕妇为对照组。两组在孕周、孕次、剖宫产史、胎盘评分方面差异均有统计学意义（*P* < 0.05），且观察组血清 TRAIL-R2 水平显著低于对照组、IL-35 水平显著高于对照组，差异均有统计学意义（*P* < 0.001），但在年龄、产次、流产史、孕期感染史等方面差异不显著（*P* > 0.05），见表 1。

表1 观察组与对照组基线资料比较（*n*, %）

Table 1. Comparison of general clinical baseline data between the observation group and the control group (*n*, %)

项目	观察组（ <i>n</i> =100）	对照组（ <i>n</i> =60）	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄（岁）			1.402	0.236
≥35	53（53.00）	26（43.33）		
<35	47（47.00）	34（56.67）		
孕周（周）			4.518	0.034
28~36	59（59.00）	25（41.67）		
≥37	41（41.00）	35（58.33）		
BMI（kg/m ² ）*	27.42 ± 2.44	28.19 ± 3.21	1.585	0.116
孕次（次）			9.415	0.002
>2	68（68.00）	26（43.33）		
≤2	32（32.00）	34（56.67）		

续表1

项目	观察组 (n=100)	对照组 (n=60)	χ^2/t 值	P值
产次 (次)			0.323	0.570
≥1	87 (87.00)	54 (90.00)		
<1	13 (13.00)	6 (10.00)		
流产史			0.572	0.449
有	16 (16.00)	7 (11.67)		
无	84 (84.00)	53 (88.33)		
剖宫产史			8.413	0.004
有	57 (57.00)	20 (33.33)		
无	43 (43.00)	40 (66.67)		
孕期感染史			0.110	0.740
有	17 (17.00)	9 (15.00)		
无	83 (83.00)	51 (85.00)		
合并慢性疾病			2.488	0.115
有	15 (15.00)	4 (6.67)		
无	85 (85.00)	56 (93.33)		
辅助生殖技术			0.711	0.399
是	8 (8.00)	2 (3.33)		
否	92 (92.00)	58 (96.67)		
吸烟			0.531	0.466
有	12 (12.00)	5 (8.33)		
无	88 (88.00)	55 (91.67)		
饮酒			0.522	0.470
有	10 (10.00)	4 (6.67)		
无	90 (90.00)	56 (93.33)		
胎盘评分	5 (5, 6)	4 (3, 5)	6.872	<0.001
TRAIL-R2 (pg/mL) #	31.24 (29.06, 33.42)	37.89 (35.67, 41.23)	7.478	<0.001
IL-35 (pg/mL) *	78.92 ± 28.33	51.75 ± 13.21	6.978	<0.001

注：*为符合正态分布的计量资料，采用平均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；#为不符合正态分布的计量资料，采用中位数和四分位数表示 [$M(P_{25}, P_{75})$]。

2.2 血清TRAIL-R2、IL-35与PAS相关性

100 例 PAS 患者中胎盘植入组 63 人、胎盘粘连组 37 人，胎盘植入组 TRAIL-R2 水平显著低于胎盘粘连组，但 IL-35 水平显著高于胎盘粘连组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.001$)，见表 2。相关性分析显示，血清 TRAIL-R2 (Eta 系数 =0.513)、IL-35 (Eta 系数 =0.485) 水平均与 PAS 有较高相关性。

2.3 PAS影响因素分析

将单因素分析中有差异的指标纳入多因素 Logistic 回归分析，结果显示孕次 > 2 次、剖宫产史、胎盘评分越高、血清 TRAIL-R2 水平降低和

IL-35 水平升高为 PAS 发生的独立危险因素 (均 P 值 < 0.01)，见表 3。

2.4 血清TRAIL-R2、IL-35对PAS的诊断效能

ROC 曲线分析显示，血清 TRAIL-R2、IL-35 及联合诊断 PAS 的 AUC 值分别为 0.815、0.797、0.887；DeLong 法检测发现，两项联合的 AUC 值显著高于 TRAIL-R2 ($Z=2.787$)、IL-35 ($Z=3.325$) 单一诊断 AUC 值，差异均达到统计学意义 ($P < 0.05$)，提示联合诊断价值更高，其灵敏度、特异度分别为 0.950、0.710，见表 4。

表2 胎盘植入与胎盘粘连组血清TRAIL-R2、IL-35水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2. Comparison of serum TRAIL-R2 and IL-35 levels between the placental accreta and placental adhesion groups [$M(P_{25}, P_{75})$]				
项目	胎盘植入组 (n=63)	胎盘粘连组 (n=37)	Z值	P值
TRAIL-R2 (pg/mL)	31.08 (28.10, 32.59)	33.22 (31.24, 35.36)	3.536	<0.001
IL-35 (pg/mL)	95.23 (72.44, 106.33)	54.58 (45.81, 64.00)	6.565	<0.001

表3 PAS影响因素分析
Table 3. Analysis of PAS influencing factors

因素	β值	SE值	Waldχ ² 值	OR值 (95%CI)	P值
孕周 (周)					
≥37				Ref.	
28~36	-0.959	0.625	2.353	0.383 (0.113, 1.305)	0.125
孕次 (次)					
≤2				Ref.	
>2	1.820	0.669	7.398	6.172 (1.663, 22.910)	0.007
剖宫产史					
无				Ref.	
有	2.611	0.792	10.870	13.618 (2.883, 64.317)	0.001
胎盘评分	1.721	0.373	21.252	5.592 (2.690, 11.626)	<0.001
TRAIL-R2 (pg/mL)	-0.346	0.082	17.899	0.708 (0.603, 0.831)	<0.001
IL-35 (pg/mL)	0.048	0.016	9.369	1.049 (1.017, 1.082)	0.002

表4 血清TRAIL-R2联合IL-35对PAS的诊断效能
Table 4. Diagnostic efficacy of serum TRAIL-R2 combined with IL-35 for PAS

变量	AUC值 (95%CI)	P值	临界值	约登指数	灵敏度	特异度
TRAIL-R2 (pg/mL)	0.815 (0.744, 0.887)	<0.001	33.480	0.593	0.833	0.760
IL-35 (pg/mL)	0.797 (0.730, 0.865)	<0.001	62.905	0.527	0.710	0.817
两项联合	0.887 (0.836, 0.937)	<0.001	0.233	0.660	0.950	0.710

3 讨论

PAS 是胎盘异常附着于子宫壁深处的复杂妊娠并发症，包括胎盘植入、胎盘穿透以及胎盘粘连等亚型^[8]。近年来，随着全球范围内剖宫产率不断上升，PAS 发病率亦呈现出明显增长趋势，已成为导致母体严重并发症乃至死亡的重要原因之一^[9-10]。该疾病不仅给患者带来严重的生理风险，如大出血、输血需求增加、紧急子宫切除甚至器官功能衰竭等，同时也带来了巨大的心理负担和社会经济成本^[11-12]。因此，探索有效且可靠的生物标志物对于 PAS 的早期识别、风险分层以及个体化管理策略的制定显得尤为重要。TRAIL-R2 是一种重要的凋亡信号转导分子，参与调控多种细胞类型的程序性死亡，而 IL-35 则被认为是一种新型的抗炎和免疫抑制因子，在维持孕期免疫稳态中发挥关键作用^[13-14]。但目前对于血清 TRAIL-R2 和 IL-35 水平与 PAS 之间的关联及其临床应用潜力尚缺乏系统性的探讨，据此，本研究旨在解析血清 TRAIL-R2 和 IL-35 在 PAS 中的表达特征及临床意义，为 PAS 的早期诊断、防治策略提供新的理论依据和实践指导。

本研究显示，PAS 患者血清 TRAIL-R2 水平

显著低于对照组，且随胎盘侵入子宫深度增加而降低，可能与细胞凋亡抑制相关；而 IL-35 水平则随病情加重而上升，反映免疫抑制增强，使胎盘逃避母体免疫攻击。据此推测，TRAIL-R2 和 IL-35 水平变化与 PAS 密切相关，或为早期诊断、评估和预后判断的重要标志物。本研究还发现，孕次>2次、剖宫产史、胎盘评分越高、血清 TRAIL-R2 水平降低和 IL-35 水平升高为 PAS 发生的独立危险因素。既往研究亦指出，多次妊娠可导致子宫内膜受到多次损伤和修复，这一过程包括炎症反应的激活、细胞外基质的重塑以及血管生成的异常等，可能促进胎盘绒毛的异常增生和侵袭，导致 PAS 的发生^[15-17]。此外，也有研究发现，多次妊娠还可伴随其他产科并发症，如妊娠期高血压、糖尿病等，从而间接增加 PAS 的发生率^[18]。有报道指出，剖宫产手术会破坏子宫壁的完整性，形成瘢痕组织，在再次妊娠时为胎盘的异常增生和侵袭提供有利条件；且瘢痕组织中的血管和结缔组织可能更容易被胎盘绒毛穿透，进一步增加 PAS 发生风险^[19]。Kuang 等^[20]研究发现，高胎盘评分可能反映胎盘滋养层细胞异常增殖和侵袭能力增强，其可能更容易穿透子宫壁，导致 PAS 的发生。此外，高胎盘评分还与胎盘血

管生成异常、炎症反应等因素有关, 这些因素也可能促进 PAS 的发生。

尽管剖宫产次数、高胎盘评分等已被大量临床数据证实为 PAS 发生的高危因素^[21], 但其诊断效能有限, 且无法全面反映疾病发生的分子机制。近年来, 随着分子生物学和免疫学研究的不断深入, 细胞因子在 PAS 中的作用逐渐突显。TRAIL-R2 是 TRAIL 的关键死亡受体, 参与细胞凋亡调控、组织稳态维持及肿瘤抑制。在健康状态下, TRAIL 与 TRAIL-R2 结合激活凋亡通路, 确保细胞正常死亡。但在 PAS 状态下, TRAIL-R2 水平降低, 抑制了凋亡信号, 导致细胞凋亡减少而增殖增加, 促使胎盘滋养层细胞异常增生和侵袭^[22-23]。此外, 有研究发现, TRAIL-R2 水平下降还可能削弱母体免疫对胎盘滋养层细胞的监视和清除能力, 加剧 PAS 的发展^[24-25]。IL-35 是一种具有免疫抑制功能的细胞因子, 主要由调节性 T 细胞 (Tregs) 产生。研究发现, 高 IL-35 水平可通过抑制母体免疫系统的识别和攻击能力, 促进胎盘组织的异常增生和侵袭^[26-28]。此外, Tregs 的过度激活可能抑制了其他免疫细胞的活性, 使胎盘组织逃避母体的免疫监视, 从而发生 PAS^[29-31]。本研究结果显示, 血清 TRAIL-R2 与 IL-35 联检在预测 PAS 上优势显著, 诊断准确性显著优于单独检测, 对早期识别和管理 PAS 具有重要临床价值。

综上所述, 孕次 > 2 次、剖宫产史、胎盘评分越高、血清 TRAIL-R2 水平降低与 IL-35 水平升高是 PAS 发生的独立危险因素, 且 TRAIL-R2 与 IL-35 联合检测对 PAS 早期诊断有较高临床价值。但本研究样本量较小且为回顾性设计, 未涉及胎盘穿透亚型, 结论适用性受限。未来计划扩大样本进行前瞻性研究, 并探讨 TRAIL-R2、IL-35 在胎盘穿透亚型中的表达及与 PAS 的关系, 同时深入研究其异常机制及在 PAS 中的病理作用, 以验证结论稳定性并深化对 PAS 的认识、优化其临床管理策略。

伦理声明: 本研究已获得长沙市妇幼保健院伦理委员会审核批准 (批号: 2022034)

作者贡献: 研究设计: 李美意、胡科、施隽; 数据采集: 李文霞、李华; 数据分析: 李华、赵俐婧; 论文撰写与修改: 李美意、胡科; 论文审定: 施

隽、赵俐婧、李华

数据获取: 本研究中使用和 (或) 分析的数据可联系通信作者获取

利益冲突声明: 无

致谢: 不适用

参考文献

- 1 王珊珊, 王莉, 吴青青, 等. 子宫动脉血流联合多参数对胎盘植入性疾病的诊断价值研究 [J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 862-866. [Wang SS, Wang L, Wu QQ, et al. Value of uterine artery blood flow associated with multiple parameters in the diagnosis of placenta accreta spectrum disorders[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2024, 15(4): 862-866.] DOI: [10.12290/xhyxzz.2024-0171](https://doi.org/10.12290/xhyxzz.2024-0171).
- 2 曾浩扬, 李俊凯, 刘伟豪, 等. 基于临床-MRI 形态学指标预测胎盘植入性疾病不良临床结局模型的构建与验证 [J]. 临床放射学杂志, 2024, 43(6): 977-982. [Zeng HY, Li JK, Liu WH, et al. A model predictive for adverse clinical outcomes based on Clinical-MRI morphological indicators in placenta accreta spectrum disorders[J]. Journal of Clinical Radiology, 2024, 43(6): 977-982.] DOI: [10.13437/j.cnki.jcr.2024.06.021](https://doi.org/10.13437/j.cnki.jcr.2024.06.021).
- 3 Kobyakova MI, Senotov AS, Krasnov KS, et al. Pro-inflammatory activation suppresses TRAIL-induced apoptosis of acute myeloid leukemia cells[J]. Biochemistry (Moscow), 2024, 89(3): 431-440. DOI: [10.1134/S0006297924030040](https://doi.org/10.1134/S0006297924030040).
- 4 甘艳萍, 黄丽芸, 唐娜, 等. GNA13 在侵入性胎盘植入性疾病中的表达及临床价值 [J]. 广西医科大学学报, 2024, 41(7): 1070-1075. [Gan YP, Huang LY, Tang N, et al. The expression and clinical value of GNA13 in invasive placenta accreta spectrum disorders[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2024, 41(7): 1070-1075.] DOI: [10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.017](https://doi.org/10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.07.017).
- 5 Bao Y, Wu X, Kanematsu YYS. Celastrol enhances TRAIL-R2-mediated apoptosis and cytotoxicity in human renal cell carcinoma cells in caspase-dependent manner[J]. Oncol Rep, 2024, 51(1): 12. DOI: [10.3892/or.2023.8671](https://doi.org/10.3892/or.2023.8671).
- 6 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 (第 9 版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 248. [Xie X, Kong BH, Duan T. Obstetrics and gynecology (9th edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 248.]
- 7 中华医学会围产医学分会, 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘植入诊治指南 (2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 970-972. [The Perinatal Medicine Branch of the Chinese Medical Association, and the Obstetrics Group of the Chinese Medical Association's Gynecology Branch. Guidelines for the diagnosis and treatment of placenta accreta (2015)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 50(12): 970-972.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.12.020](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.12.020).
- 8 Chen S, Xia J, Zhang Y, et al. IL35 attenuated LPS-induced acute lung injury by regulating macrophage polarization[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(7): 5811-5820. DOI: [10.1007/s11033-022-07293-5](https://doi.org/10.1007/s11033-022-07293-5).

- 9 薛晶晶, 王莉, 吴青青, 等. 超声联合临床高危因素建立胎盘植入性疾病风险模型的研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2023, 32(5): 431-436. [Xue JJ, Wang L, Wu QQ, et al. Establishment of a risk model of placental accreta spectrum by ultrasound combined with clinical high risk factors[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2023, 32(5): 431-436.] DOI: [10.3760/cma.j.cn131148-20221026-00721](#).
- 10 黄娟娟, 林嘉欣, 叶伟, 等. 胎盘植入性疾病发生大量产后出血的高危因素分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(24): 4224-4229, 4235. [Huang JJ, Lin JX, Ye W, et al. Analysis on high risk factors for massive postpartum hemorrhage occurrence in placenta accreta spectrum[J]. Chongqing Medicine, 2022, 51(24): 4224-4229, 4235.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2022.24.016](#).
- 11 魏芸, 陈洁, 赵青, 等. 胎盘植入性疾病的产前超声图像特征及妊娠结局分析[J]. 中国超声医学杂志, 2024, 40(5): 562-565. [Wei Y, Chen J, Zhao Q, et al. Prenatal ultrasound imaging features and analysis of pregnancy outcomes in patients with placental implantation disorders[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2024, 40(5): 562-565.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-0101.2024.05.024](#).
- 12 Ruiz-Torres SJ, Bourn JR, Benight NM, et al. Macrophage-mediated RON signaling supports breast cancer growth and progression through modulation of IL-35[J]. Oncogene, 2022, 41(3): 321-333. DOI: [10.1038/s41388-021-02091-y](#).
- 13 薛晶晶, 吴青青, 玄英华, 等. 产前超声征象及高危因素对不伴前置胎盘的胎盘植入性疾病的诊断价值[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(10): 776-779. [Xue JJ, Wu QQ, Xuan YH, et al. Diagnostic value of prenatal ultrasound signs and high-risk factors for placenta accreta spectrum without placenta previa[J]. Journal of Clinical Ultrasound in Medicine, 2022, 24(10): 776-779.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-6978.2022.10.014](#).
- 14 师炎敏, 谷小乐, 谷梅兰, 等. 危险因素联合影像学不同诊断模型对产前胎盘植入性疾病的诊断价值[J]. 放射学实践, 2023, 38(3): 322-326. [Shi YM, Gu XL, Gu ML, et al. Risk factors combined with imaging models in diagnosis of prenatal placental implantation diseases[J]. Radiologic Practice, 2023, 38(3): 322-326.] DOI: [10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.03.015](#).
- 15 Sun H, Ge Y, Liu J, et al. Tumor-derived interleukin 35 mediates the dissemination of gemcitabine resistance in pancreatic adenocarcinoma[J]. Oncogene, 2024, 43(11): 776-788. DOI: [10.1038/s41388-024-02938-0](#).
- 16 王玉吉, 谭丽妹, 陈沛然, 等. 胎盘植入性疾病 735 例临床分析[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(5): 156-159. [Wang YJ, Tan LS, Chen PR, et al. Clinical analysis of 735 cases of placenta accreta disease[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2022, 19(5): 156-159.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6170.2022.05.044](#).
- 17 巩鑫, 任芸芸. 超声评分系统对胎盘植入性疾病发生风险的产前评估[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2023, 29(3): 312-315. [Gong X, Ren YY. Prenatal evaluation of the risk of placenta accreta spectrum disorders by using ultrasound scoring system[J]. Chinese Computed Medical Imaging, 2023, 29(3): 312-315.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-5741.2023.03.018](#).
- 18 Harding JJ, Hofheinz RD, Elez E, et al. A phase Ia/b first-in-human, open-label, multicenter study of BI 905711, a bispecific TRAILR2 agonist, in patients with advanced gastrointestinal cancers[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(4): 115. DOI: [10.1200/jco.2023.41.4_suppl.115](#).
- 19 白东燕, 吴玉, 张澍. 产褥感染病原菌和血清 TAC、 α 1-AG、IL-35、IL-6 表达及与感染程度的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(14): 2206-2210. [Bai DY, Wu Y, Zhang S. Pathogens and expressions of serum TAC, α 1-AG, IL-35 and IL-6 in puerpera with puerperal infections and association with severity of infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2024, 34(14): 2206-2210.] DOI: [10.11816/cn.ni.2024-231758](#).
- 20 Kuang N, Shu B, Yang F, et al. TRAIL or TRAIL-R2 as a predictive biomarker for mortality or cardiovascular events: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2023, 81(5): 348-354. DOI: [10.1097/FJC.0000000000001415](#).
- 21 Liu J, Su B, Tao P, et al. Interplay of IL-33 and IL-35 modulates Th2/Th17 responses in cigarette smoke exposure HDM-Induced asthma[J]. Inflammation, 2024, 47(1): 173-190. DOI: [10.1007/s10753-023-01902-6](#).
- 22 龚志平, 高艳飞, 刘秋霞, 等. 血清 IL-33、IL-35 对老年脓毒症患者预后的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(8): 1859-1861. [Gong ZP, Gao YF, Liu QX, et al. Prognostic value of serum IL-33 and IL-35 in elderly patients with sepsis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43(8): 1859-1861.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2023.08.019](#).
- 23 金晓飞, 闫婧, 赵季宇, 等. "秩边透水道" 针法对早发性卵巢功能不全大鼠肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体及其受体表达的影响[J]. 针刺研究, 2023, 48(3): 259-266, 280. [Jin XF, Yan J, Zhao JY, et al. Effect of penetrative needling of "Zhibian" (BL54) through "Shuidao" (ST28) on expression of TRAIL and its receptors in rats with premature ovarian insufficiency[J]. Acupuncture Research, 2023, 48(3): 259-266, 280.] DOI: [10.13702/j.1000-0607.20220251](#).
- 24 赵宇, 何小双, 侯建忠, 等. 靶向 TRAIL 死亡受体 DR5 降低胃肠道间质瘤细胞抗失巢凋亡及免疫抑制因子分泌水平的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(12): 727-735. [Zhao Y, He XS, Hou JZ, et al. Targeting of TRAIL death receptor DR5 reduces anti-anoikis and secretion of immunosuppressive factors in gastrointestinal stromal tumor cells[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2023, 30(12): 727-735.] DOI: [10.16073/j.cnki.cjcp.2023.12.04](#).
- 25 刘红霞, 潘丽霞, 费良. 血清 HSP-70、IL-35 水平对消化性溃疡患者并发上消化道出血的预测价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2023, 30(9): 1521-1526, 1600. [Liu HX, Pan LX, Fei L. The predictive value of serum HSP-70 and IL-35 levels for upper gastrointestinal bleeding in patients with peptic ulcer[J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2023, 30(9): 1521-1526, 1600.] DOI: [10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2023.09.017](#).
- 26 韩慧娟, 郭丽君, 陈晓丹. 血清 MMP-9 和 IL-35 对瘢痕子宫妊娠孕妇妊娠结局的预测价值[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(4): 513-517, 封 3. [Han HJ, Guo LJ, Chen XD. Predictive

- value of serum MMP-9 and IL-35 on the pregnancy outcome of pregnant women with scar uterus pregnancy[J]. *Journal of Tropical Medicine*, 2024, 24(4): 513-517, F3.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3619.2024.04.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3619.2024.04.013).
- 27 Lombardelli L, Logiodice F, Kullolli O, et al. At embryo implantation site IL-35 secreted by trophoblast, polarizing T cells towards IL-35+ IL-10+ IL-4+ Th2-type cells, could favour fetal allograft tolerance and pregnancy success[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4926. DOI: [10.3390/ijms23094926](https://doi.org/10.3390/ijms23094926).
- 28 Rekowska AK, Obuchowska K, Bartosik M, et al. Biomolecules involved in both metastasis and placenta accreta spectrum—does the common pathophysiological pathway exist[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(9): 2618. DOI: [10.3390/cancers15092618](https://doi.org/10.3390/cancers15092618).
- 29 王晓亮, 郑伟, 赵娜, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-35, MMP-3, Gal-1 水平及其与免疫功能指标的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 71-75. [Wang XL, Zhen W, Zhao N, et al. Study on the changes of serum IL-35, MMP-3, Gal-1 levels and their correlation with immune function indexes in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 71-75.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.015).
- 30 李吉明, 艾克帕尔·阿布都热合曼, 殷富康, 等. 基于决策曲线分析血清 Ang-2、IL-35 与重症脓毒症患者合并急性肾损伤的相关性[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 404-409. [Li JM, Akbar A, Yin FK, et al. Correlation analysis of serum Ang-2, IL-35 and acute kidney injury in severe sepsis patients based on decision curve[J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2022, 21(4): 404-409.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.014).
- 31 Li Y, Yao L, Lu J. IL-35 inhibits adipogenesis via PPAR γ -Wnt/ β -catenin signaling pathway by targeting Axin2[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110615. DOI: [10.1016/j.intimp.2023.110615](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110615).
- 收稿日期: 2024 年 11 月 25 日 修回日期: 2025 年 02 月 12 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 李美意, 胡科, 李文霞, 等. 血清 TRAIL-R2 和 IL-35 在胎盘植入性疾病中的表达和临床意义[J]. *医学新知*, 2025, 35(8): 910-917. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411199](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411199).

Li MY, Hu K, Li WX, et al. Expression and clinical significance of serum TRAIL-R2 and IL-35 in placenta accreta spectrum disorders[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(8): 910-917. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411199](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411199).