

子痫前期病因及发病机制的研究

杨双燕^{1,2}, 杨琦芳^{1,2}, 李银凤^{1,2}

(1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010000;

2. 呼和浩特市第一医院妇产科, 内蒙古 呼和浩特 010000)

摘要:子痫前期(PE)是妊娠期妇女特有的疾病,是孕产妇病死率升高的主要原因,其病因及发病机制尚未完全阐明。目前公认发病机制仍坚持“两阶段”学说,而对于学说中导致妊娠早期胎盘滋养细胞缺血缺氧的原因及多种活血管物质之间的作用规律仍存在争议,尤其对于缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、内皮素-1(ET-1)及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在子痫前期中的详细表达谱了解较少。针对子痫前期发病的高危因素,处理措施仍为早期规律孕产检,尽量去除发病诱因,研究该病的发病机制有助于早期预防及治疗。因此,本文现对子痫前期的病因和发病机制的研究进展作一综述。

关键词:子痫前期;缺氧诱导因子-1 α ;内皮素-1;诱导型一氧化氮合酶

中图分类号:R714.24+4

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.04.014

文章编号:1006-1959(2021)04-0052-05

Study on the Etiology and Pathogenesis of Preeclampsia

YANG Shuang-yan^{1,2}, YANG Qi-fang^{1,2}, LI Yin-feng^{1,2}

(1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hohhot First Hospital, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

Abstract: Preeclampsia (PE) is a disease specific to women during pregnancy, and is the main reason for the increase in maternal mortality. Its etiology and pathogenesis have not been fully elucidated. The currently recognized pathogenesis still adheres to the "two-stage" theory, and there are still controversies about the reasons for the ischemia and hypoxia of the placental trophoblast cells in early pregnancy and the law of action among various active vascular substances in the theory. Especially the detailed expression profiles of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), endothelin-1 (ET-1) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in preeclampsia are not well understood. In view of the high-risk factors of preeclampsia, the treatment measures are still early regular pregnancy and childbirth examinations, and try to remove the causes of the disease. Studying the pathogenesis of the disease is helpful for early prevention and treatment. Therefore, this article now reviews the research progress of the etiology and pathogenesis of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia; Hypoxia inducible factor-1 α ; Endothelin-1; Inducible nitric oxide synthase

子痫前期(preeclampsia)是妇女妊娠期特有的疾病,全球发病率约为2%-8%^[1],严重威胁母婴健康,是全世界孕产妇和围产儿病死率升高的主要原因。子痫前期一般发生在妊娠第20周以后,主要的临床表现是高血压[收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg]、新发蛋白尿、水肿、头痛、视觉障碍、肝肾功能损害,重者会发展为子痫甚至HELLP综合征。胎盘滋养细胞侵袭减弱和螺旋动脉重构缺陷是子痫前期的病理特征,导致胎盘缺氧和功能障碍^[2]。滋养层细胞功能障碍迁移、侵袭不充分,与浅层植入和螺旋动脉重构缺陷密切相关,被认为是子痫前期发生的主要原因^[3],但该病的病因学及发病机制仍未完全阐明,治疗仅限于对症治疗,尚无公认有效的早期预测方法。目前已知的治疗方式为血压平稳后胎盘的快速分娩及对婴儿进行重症监护。因此,明确该病病因学及潜在的发病机制可提供更好的预防及治疗措施。Maynard SE等^[4]在宫外孕相关的子痫前期患者研究中发现,仅去除胎儿无法缓解子痫前期临床症状,其会一直持续到胎盘娩出之前。此外,在子痫前期患者产后合并胎盘残留碎片的病例中只

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金面上项目(编号:2017MS0873)

作者简介:杨双燕(1993.7-),女,内蒙古呼和浩特人,硕士研究生,住院医师,主要从事妊娠期高血压疾病研究

通讯作者:杨琦芳(1974.9-),女,内蒙古呼和浩特人,硕士,主任医师,主要从事围生期医学及妊娠期高血压疾病研究

有进行子宫刮宫后临床症状才能迅速缓解,胎盘完全娩出后绝大多数子痫前期患者临床症状可减轻或消失^[5,6]。因此,胎盘在子痫前期发病机制中起着至关重要的作用。研究胎盘病理改变一直是探讨子痫前期病因及发病机制的方向。研究显示^[7],胎盘活性因子的异常释放及血管生成调节因子失衡在发病机制中起着重要作用,其中缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、内皮素-1(ET-1)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)在胎盘形成和发育、调节滋养细胞浸润及胎盘血管重铸等方面均有一定的作用及联系。因此,HIF-1 α 、ET-1及iNOS与子痫前期发病密切相关。本文着重就子痫前期的病因和发病机制方面的研究进展作一综述。

1 子痫前期的病因

子痫前期的病因与发病机制紧密相关,目前认为与免疫系统同种异体抗原滋养层细胞抗原超负荷及母胎免疫平衡失调、孕早期母体和胎盘间免疫耐受发生改变造成滋养细胞侵袭力减弱、胎盘浅着床胎盘缺血缺氧、血管内皮细胞受损引起一系列病理表现、遗传与基因多态性、多种营养缺乏等导致血管平滑肌细胞过度收缩、胰岛素抵抗等有关。研究显示^[8,9],该病是由多种因素引起的一种复杂的临床综合征,主要高危因素有高血压病史及家族史、生育年龄、孕产次、遗传易感性、体重指数、多胎妊娠、肾病等^[10-15]。另有研究显示^[16],高血压家族史及高血

压病史与子痫前期的关联强度极高,在单因素分析中OR值为4.67(95%CI 1.12~9.53),多因素分析中OR值为16.15(95%CI 3.65~73.80),为其首要危险因素。其次影响因素有羊水异常、母体免疫性疾病、母体营养状况、吸烟、职业及受教育程度等。目前只能通过加强患者健康教育,早期规律孕检筛查,尽早发现危险因素并去除,尽量避免子痫前期的发生。

2 子痫前期的发病机制

研究显示^[17-19],子痫前期发病机制涉及胎盘功能不良、子宫动脉重构障碍、氧化应激反应、炎症反应、血管生成调节因子失衡、内皮细胞和线粒体功能障碍等因素,而胎盘功能不良和血管生成调节因子失衡最近被确定为子痫前期的主要潜在原因^[20-22]。良好的胎盘功能需要胎盘血管生成和母体子宫螺旋小动脉重构正常^[23],当胎盘血管发育异常导致胎盘功能不全时可直接改变血管生成因子的失衡,增加组织氧化应激反应,减少母体和胎儿循环氧和营养物质交换,进而导致内皮功能障碍和子痫前期临床症状的出现^[24]。研究表明^[25],包括适应性免疫和先天性免疫在内的异常免疫反应参与了子痫前期的发生发展。而目前公认子痫前期发病机制为“两阶段”学说。该学说认为是胎盘发育异常功能障碍和胎盘释放多种活性因子进入母体血液循环引起血管内皮细胞受损全身小动脉粥样硬化,从而使血管收缩舒张失衡致血压升高等引发子痫前期一系列临床表现。

2.1 第一阶段 第一阶段主要认为妊娠早期胎盘滋养细胞处于缺氧状态,长时间缺氧导致胎盘滋养细胞增殖增加分化障碍而向子宫螺旋动脉迁移及侵入减弱^[26],使得子宫螺旋动脉不充分重塑血管发育受阻,进而导致胎盘发育异常功能障碍释放多种胎盘活性因子。因胎盘滋养细胞主要介导胎盘血管系统的发育,它可以分泌血管内皮生长因子和胎盘生长因子等^[27],而且胎儿来源的外渗滋养细胞侵入母体蜕膜组织,参与重塑母体螺旋动脉,使得血管阻力降低,增加母体与胎儿循环之间的营养和氧气交换^[28],因此滋养细胞早期的生长环境及其正常功能在子痫前期发病机制第一阶段显得至关重要。体外胎盘缺氧研究表明^[29],胎盘滋养细胞在低氧条件下处于增殖性表型,阻止其向侵袭性表型分化,这使滋养细胞侵袭能力下降导致子痫前期发生。Thompson LP等^[26]通过建立妊娠豚鼠慢性胎盘缺氧模型的实验得出妊娠早中期胎盘慢性缺氧可以导致胎盘滋养细胞对母体子宫螺旋动脉的迁移和侵袭减少、滋养细胞增殖增加。另有研究显示,子痫前期存在缺氧状况。在对低氧高海拔地区居住的妊娠妇女研究中,发现这些妇女患子痫前期的风险增加了3~4倍^[30],且子痫前期患者中子宫胎盘血液循环减少50%,大大增加了胎盘发生梗死的几率。周晓霞等^[31]研究表明在妊娠

期高血压疾病患者胎盘组织中肿瘤坏死因子(TNF- α)表达较正常妊娠妇女组明显增高。因此,缺氧缺血可能是导致子痫前期机制发生的起因,胎盘梗死可能是其常见的病理改变。有待进一步明确子痫前期患者孕早期引起胎盘缺氧缺血的原因。而针对具有高危因素的妇女孕早期给予常规吸氧是否可以预防胎盘缺氧,值得研究。目前对于发病机制的第一阶段仍存有争议。Yang X等^[32]研究表明胎盘滋养细胞的迁移和侵袭能力降低的原因是由于胎盘过表达miR-431及诱导HTR-8/SVneo细胞凋亡造成的,从而参与了妊娠期高血压疾病的发病机制,但miR-431在妊娠期高血压疾病中的作用机制仍尚不清楚。Cerdeira AS等^[32]认为,子痫前期的发病机制是母体心血管系统起更重要的作用,并非因子宫螺旋动脉重铸不足所致,是由于胎盘的生长和胎儿及绒毛间低氧血症的增加造成的绒毛空间的弥漫性压迫和母体心血管系统的易感性。而在哺乳动物的研究中^[33],已明确证明了妊娠早期缺氧胎盘血管发育异常致胎盘灌注不良,促进母体外周血管阻力增加,提高了母体的心脏后负荷,与母体动脉血压升高直接相关,这充分证明妊娠早期胎盘缺氧确实是子痫前期发病的始动因素^[34]。

2.2 第二阶段 第二阶段认为胎盘功能异常释放多种胎盘活性因子及抗血管生成因子进入母体血液循环,使母体出现炎症反应过度激活和血管内皮受损致血压升高^[17]。Sircar M等^[35]研究认为妊娠早期胎盘缺氧缺血触发了血管活性因子的释放,引起血管收缩舒张失衡及新生血管生成障碍,导致全身循环血管内皮细胞受损,小动脉粥样硬化,血压升高。研究子痫前期患者的血清,发现了一些与血管内皮细胞功能障碍导致表达升高的标志物,其中有HIF-1 α 、ET-1、iNOS、细胞纤连蛋白、胎盘生长因子、转化生长因子- β 、血小板衍生生长因子、抗血管生成蛋白、血管内皮生长因子等^[36]。在正常妊娠大鼠体内注入这些因子会使血压升高,这也证实了这些因素在妊娠期血压升高中的直接作用^[35]。Spradley FT等^[15]通过在老鼠和狒狒身上建立胎盘缺氧模型(减少子宫灌注压力)实验表明胎盘缺氧缺血会使得某些强烈刺激的可溶性胎盘因子释放进入母体血液循环,引起母体血管内皮功能障碍致血压升高。Ali SM等^[7]的研究表明在这些因子中HIF-1 α 、ET-1和iNOS起着至关重要的作用,HIF-1 α 、ET-1和iNOS在胎盘形成和发育、调节滋养细胞浸润及胎盘血管重铸等方面均有一定的作用及联系。因此,HIF-1 α 、ET-1及iNOS与子痫前期发病密切相关。

2.2.1 HIF-1 α 在子痫前期发病机制中的作用 HIF-1 α 是一种细胞在缺氧条件下作为缺氧信号转导途径中起关键性调节作用的因子,参与机体氧稳态的

调节。在子痫前期胎盘中,血管痉挛会减少血供,引起局部组织缺氧,增加 HIF-1 α 水平,提高组织对缺氧条件的耐受程度^[37,38]。Mahdiyeh HS 等^[39,40]研究证明 HIF-1 α 在妊娠早期低氧环境下的胎盘中明显高表达,且 HIF-1 α 在重度子痫前期患者胎盘的表达明显高于轻度子痫前期患者。而在探讨其表达异常增高的机制时,有结论认为是缺氧条件下 HIF-1 α 降解途径受阻导致了 HIF-1 α 的升高^[38],也有结论认为 HIF-1 α 在缺氧条件下过度诱导导致高表达结果,形成一个“缺氧→HIF-1 α 升高→缺氧加重”的恶性循环^[35]。目前在子痫前期发病机制的研究中,明确表明 HIF-1 α 的高表达会直接影响胎盘滋养细胞对子宫肌壁的深度侵袭及对某些血管活性因子的影响,认为其在子痫前期发病早期起核心作用,是胎盘缺氧与子痫前期下游介质之间的重要分子链接^[35]。因此 HIF-1 α 拮抗剂的发明及临床应用或许可以成为研究子痫前期治疗的前沿课题。

2.2.2 ET-1 在子痫前期发病机制中的作用 ET-1 是我们迄今为止所知的最强内源性缩血管肽类物质,其缩血管作用远远大于血管紧张素及去甲肾上腺素。ET-1 在子痫前期的病理生理中被证实是一个关键的下游有效因子,ET-1 激活血管平滑肌内的内皮素 A 型受体(ETAR)诱导血管收缩,而 ET-1 主要激活内皮内的内皮素 B 型受体(ETBR)诱导血管扩张剂的释放^[41]。研究表明^[13,42,43],子痫前期患者的血浆及胎盘组织内 ET-1 的表达较正常妊娠妇女明显升高,且病情越重升高越明显。在使用 ET-1 拮抗剂后,实验模型出现明显血压下降效果,这表明 ET-1 在胎盘缺氧时介导高血压发生起重要作用^[44]。进一步研究发现 ET-1 导致高血压的机制是缺氧条件下 HIF-1 α 的过度表达引起下游的 ET-1 的异常积累及其他活血管物质的产生,而后 ET-1 直接作用于血管壁引起血管收缩作用远大于舒张作用,或者 ET-1“中和”了扩血管物质后造成血压升高^[42]。也有证据表明扩血管物质 NO 合成受抑制后可增加 ET-1 的分泌;另有结论认为子痫前期的高抗血管生成状态诱导了 ET-1 的活化,同时,其具有明显的旁分泌作用^[45]。石紫云等^[46]研究表明,激活 PPAR- γ 可通过抑制 ET-1/ETAR 信号通路来降低血管收缩作用,从而抑制妊娠高血压的疾病进展,得出 ET-1 主要起介导血管收缩舒张失衡引起血压升高的作用。就目前研究来看,ET-1 在子痫前期发病机制的通路机制复杂多样,仍有待进一步全面阐明。

2.2.3 iNOS 在子痫前期发病机制中的作用 iNOS 是 NO 合成酶(NOS)的一种,NOS 还包括神经元 NOS(sNOS)、内皮 NOS(eNOS),催化 L-精氨酸转化为 NO,是调节血管内皮松弛因子 NO 生成的重要物质,主要在妊娠期胎盘合体滋养细胞和内皮细胞上

表达^[47]。有学者在对 PE 患者胎盘中 eNOS、iNOS 蛋白表达及内质网应激相关标志物的整体详细表达谱进行研究^[48],发现 iNOS 在子痫前期患者胎盘滋养细胞中的表达较对照组明显升高,且其表达上调与 PE 胎盘凋亡一致,在接受硫酸镁治疗后,胎盘内 iNOS 蛋白表达仍高于对照组。有研究显示,iNOS 所控制的一氧化氮通路与内质网应激反应相关联,且发现子痫前期患者胎盘组织内质网应激反应升高与一氧化氮合酶的上调一致,二者上调均与胎盘细胞凋亡的增加有关,认为诱导胎盘滋养细胞凋亡可能是子痫前期的一个病理生理的重要特征^[48,49]。iNOS 易在促炎或炎症状态下受到刺激产生短暂且过量的 NO,而在没有促炎分子的刺激下,单次缺失 iNOS 并不会影响 NO 的产生量,推测其主要是在炎症反应基础上参与子痫前期的发生机制^[50]。许多疾病的发病机制都不是单一因素作用的结果,因子痫前期的复杂性,参与其发病机制的是多条分子通路机制共同作用所导致病理改变。有研究在先天性心脏病实验中得出了缺氧条件下 HIF-1 α 、ET-1 和 iNOS 表达均较对照组升高,且三因子表达强度与血管重塑指标呈正相关,参与了血管重塑机制^[51]。王乐等^[52]在研究缺氧性肺动脉高压发病机制中结论表明缺氧条件使得 HIF-1 α 表达升高,其作为缺氧反应的核心因子对 ET-1 及 iNOS 起上调作用。而截至目前,因 iNOS 与其他血管活性因子、活性氧(ROS)及炎症反应存在相互影响^[7,8,53-55],iNOS 在子痫前期发病机制中的作用有待进一步阐明。

3 总结

目前,子痫前期的病因学及发病机制研究主要集中于多分子通路,而对于 HIF-1 α 、ET-1、iNOS 三者共同在子痫前期患者胎盘组织的详细表达规律未见明确阐明。因此,进一步研究 HIF-1 α 、ET-1 及 iNOS 三者的协同作用可以增加对子痫前期发病机制的认识和理解,可为早期预测、诊断和个性化治疗该病创造一个机会窗口或提供可靠的理论依据。子痫前期发病率高,病情进展迅速,尤其早发型子痫前期,围产儿死亡、早产、胎盘早剥、胎儿生长受限、产后出血发生率明显增高。近 30 年内对子痫前期的病因及发病机制的研究、共识很多,但仍存在争议。特别是针对多方面的因素以及因素之间相互作用的研究不透彻不全面,有待进一步更加精准深入的研究。

参考文献:

- [1]漆洪波,童超.从母胎界面着眼探究子痫前期的发病机制[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):61-64.
- [2]Esteve-Valverde E,Ferrer-Oliveras R,Gil-Aliberas N,et al. Pravastatin for preventing and treating preeclampsia:a systematic review[J].Obstet Gynecol Surv,2018,73(1):40-55.
- [3]Sircar M,Thadhani R,Karumanchi SA.Pathogenesis of preeclampsia[J].Curr Opin Nephrol Hypertens,2015,24(2):131-

138.

- [4]Maynard SE,Karumanchi SA.Angiogenic factors and preeclampsia[J].Semin Nephrol,2011,31(1):33-46.
- [5]Mohini K,Bellary N,Chandra R,et al.Late postpartum pre-eclampsia with posterior reversible encephalopathy syndrome[J].J Adv Med Dent Sci Res,2017,5(9):102-103.
- [6]Giwa AI,Nguyen M.Late onset postpartum preeclampsia 3 months after delivery[J].Am J Emerg Med,2017,35(10):1582.
- [7]Ali SM,Khalil RA.Genetic,immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy[J].Expert Opin Ther Tar,2015,19(11):1495-1515.
- [8]Yang X,Meng T.MicroRNA -431 affects trophoblast migration and invasion by targeting ZEB1 in preeclampsia [J].Gene, 2018(683):225-232.
- [9]El-Sayed AAF.Preeclampsia:a review of the pathogenesis and possible management strategies based on its pathophysiological derangements[J].Taiwan J Obstet Gyne,2017,56(5):593-598.
- [10]李雪芳,侯文杰.重度子痫前期患者再次妊娠血压状态及相关危险因素分析[J].新医学,2020,51(12):943-946.
- [11]何敏敏,唐雅兵.再发子痫前期危险因素分析[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(4):57-59.
- [12]张超,韩洁,苏妍,等.妊娠期高血压疾病的相关危险因素[J].实用临床医药杂志,2016,20(9):193-194.
- [13]巴哈尔古丽·阿不来提,玛依拉·买买提,祖丽皮亚·依明,等.妊娠期高血压疾病的相关危险因素及其严重程度对母婴结局的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(19):4380-4383.
- [14]刘亚静.重度子痫前期相关高危因素分析[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(13):24-25.
- [15]Spradley FT,Palei AC,Granger JP.Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies:weighing in on the mechanisms[J].Am J Physiol-Reg I,2015,309(11):1326-1343.
- [16]甘冰,杨燕嫣,李敏,等.子痫前期发病危险因素分析[J].中国妇产科临床杂志,2013,14(6):64-66.
- [17]Jim B,Karumanchi SA.Preeclampsia:pathogenesis,prevention, and long-term complications[J].Semin Nephrol,2017,37(4):386-397.
- [18]Falco ML,Sivanathan J,Laoreti A,et al.Placental histopathology associated with pre-eclampsia:systematic review and meta-analysis[J].Ultrasound Obstet Gyn,2017,50(3):295-301.
- [19]Gathiram P,Moodley J.Pre-eclampsia:its pathogenesis and pathophysiology:review articles[J].Cardiovasc J Afr,2016,27(2):71-78.
- [20]Pereira RD,Nicole E,Wang RC,et al.Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling[J].Biomed Res Int,2015(2015):1-12.
- [21]Karumanchi SA.Angiogenic factors in preeclampsia from diagnosis to therapy[J].Hypertension,2016,67(6):1072-1079.
- [22]Sultana Z,Maiti K,Aitken J,et al.Oxidative stress,placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes[J].Am J Reprod Immunol,2017,77(5):12653.
- [23]Tomimatsu T,Mimura K,Endo M,et al.Pathophysiology of preeclampsia:an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction[J].Hypertens Res,2017,40(4):305-310.
- [24]Anto EO,Roberts P,Turpin CA,et al.Oxidative stress as a key

- signaling pathway in placental angiogenesis changes in preeclampsia:updates in pathogenesis,novel biomarkers and therapeutics [J].Current Pharmacogenomics Personalized Medicine, 2018,(16):167-181.
- [25]Lu HQ,Hu R.The role of immunity in the pathogenesis and development of preeclampsia[J].Scand J Immunol,2019,90(5):1-12.
- [26]Thompson LP,Pence L,Pinkas G,et al.Placental hypoxia during early pregnancy causes maternal hypertension and placental insufficiency in the hypoxic guinea pig model [J].Biol Reprod, 2016,95(6):1-10.
- [27]Yusuf AM,Kahane A,Ray JG.First and second trimester serum sFlt-1/PlGF ratio and subsequent preeclampsia:a systematic review[J].J Obstet Gynaecol Can,2018,40(5):618-626.
- [28]Malshe AK,Sibai BM.Angiogenic and antiangiogenic markers for prediction and risk classification of preeclampsia[J].Clin Obstet Gynaecol,2017,60(1):134-140.
- [29]Li H,Ohta H,Tahara Y,et al.Artificial oxygen carriers rescue placental hypoxia and improve fetal development in the rat pre-eclampsia model[J].Sci Rep-UK,2015(5):15271.
- [30]Zamudio S,Wu Y,Ietta F,et al.Human placental hypoxia-inducible factor -1alpha expression correlates with clinical outcomes in chronic hypoxia in vivo [J].Am J Pathol 2007,170(6): 2171-2179.
- [31]周晓霞,刘晓颖.11β-HSD2 与 TNF-α 在妊娠期高血压疾病病人胎盘组织中的表达及意义 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2017,39(5):402-407
- [32]Cerdeira AS,Agrawal A,Staff AC,et al.Angiogenic factors: potential to change clinical practice in pre-eclampsia[J].BJOG-Int J Obstet Gy,2018,125(11):1389-1395
- [33]Tong W,Giussani DA.Preeclampsia link to gestational hypoxia[J].J Dev Orig Hlth Dis,2019,10(3):1-12.
- [34]Schoots MH,Gordijn SJ,Scherjon SA,et al.Oxidative stress in placental pathology[J].Placenta,2018(69):153-161.
- [35]Sircar M,Thadhani R,Karumanchi SA.Pathogenesis of preeclampsia[J].Curr Opin Nephrol Hy,2015,24(2):131-138.
- [36]Reshef T.The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis [J].Biol Reprod,2012,87(6): 134.
- [37]Lai H,Liu H.Expression and meaning analysis of HIF-1α and HSP70 in preeclamptic placenta[J].Biomed Res-India,2018,29(6): 1240-1243.
- [38]Yu N,Wu JL,Xiao J,et al.HIF-1α regulates angiogenesis via Notch1/STAT3/ETBR pathway in trophoblastic cells [J].Cell Cycle,2019,18(24):3502-3512.
- [39]Mahdihyeh HS,Leila K,Batool T,et al.The association of the placental,hypoxia-inducible factor1-α,polymorphisms and HIF1-α mRNA expression with preeclampsia [J].Placenta,2018 (67):31-37.
- [40]Albers R,Kaufman MR,Natale B,et al.Trophoblast-specific expression of Hif-1α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction[J].Sci Rep-UK,2019,9(1):2742.
- [41]Saleh L,Danser JA,van den Meiracker AH.Role of endothelin in preeclampsia and hypertension following antiangiogenesis

treatment[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25(2): 94-99.

[42] 彭志清, 史秋兰, 董春艳, 等. 妊娠高血压患者 TNF- α 、IL-6、ET、NO 水平变化及意义[J]. *医学信息*, 2014, 27(3): 140-141.

[43] George EM, Granger JP. Endothelin: key mediator of hypertension in preeclampsia[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(9): 964-949.

[44] Wang YP, Alexander JS. Placental pathophysiology in preeclampsia[J]. *Pathophysiology*, 2000, 6(4): 261-270.

[45] Saleh L, Verdonk K, Danser AHJ, et al. Sflt-1 and plgf measurements and their ratio for the diagnosis and prognosis of preeclampsia in a high-risk cohort[J]. *J Hypertens*, 2015(33): 110.

[46] 石紫云, 张雅, 赵静, 等. 激活 PPAR- γ 对妊娠高血压大鼠模型 ET-1/ETAR 信号通路的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(2): 158-164.

[47] Kakui K, Sagawa N, Itoh H, et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the human placenta is not altered by labor[J]. *Endocr J*, 2003, 50(5): 535-544.

[48] Du L, He F, Kuang L, et al. eNOS/iNOS and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in the placenta of patients with preeclampsia[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(1): 49-55.

[49] Zou Y, Jiang Z, Yu X, et al. MiR-101 regulates apoptosis of trophoblast HTR-8/SVneo cells by targeting endoplasmic reticulum(ER) protein 44 during preeclampsia[J]. *J Hum Hypertens*, 2014, 28(10): 610-616.

[50] Mao L, Zhou Q, Zhou S, et al. Roles of apolipoprotein E (ApoE) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in inflammation and apoptosis in preeclampsia pathogenesis and progression[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): 58168.

[51] Yin HL, Luo CW, Dai ZK, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, inducible nitric oxide synthase, and endothelin-1 expression correlates with angiogenesis in congenital heart disease[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2016, 32(7): 348-355.

[52] 王乐, 巴依尔才次克, 李明霞. 热休克蛋白 70 对缺氧性肺动脉高压新生大鼠肺的保护作用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(6): 451-456.

[53] Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, et al. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 4600-4614.

[54] Zheng L, Huang J, Su Y, et al. Overexpression of tissue factor pathway inhibitor 2 attenuates trophoblast proliferation and invasion in preeclampsia[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(3): 512-520.

[55] Sheridan MA, Yang Y, Jain A, et al. Early onset preeclampsia in a model for human placental trophoblast[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(10): 4336-4345.

收稿日期: 2020-12-08; 修回日期: 2021-01-15

编辑/宋伟