

基因多态性与子痫前期的相关性*

王 茹 李建华[△]

(青海大学医学院基础医学部人体解剖学教研室, 西宁 810016)

摘要 妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、轻度子痫前期、重度子痫前期和子痫, 其中子痫前期和子痫是导致全世界孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一。众多研究显示子痫前期是一种多基因遗传性疾病, 与部分基因多态性存在相关性。近年来研究显示, 凝血系统、血管舒缩、血管内皮损伤等相关基因突变可导致基因表达异常, 使表达产物出现数量或功能异常, 最终导致子痫前期的发生。

关键词 基因多态性; 子痫前期; 发病机制; 妊娠高血压疾病

Correlation between genetic polymorphism and preeclampsia*

Wang Ru, Li Jianhua[△]

(Department of Human Anatomy, School of Basic Medicine, Qinghai University School of Medicine, Xining 810016, China)

Abstract Hypertensive disorder complicating pregnancy (HDPC) includes hypertension during pregnancy, mild preeclampsia, severe preeclampsia, and eclampsia. Preeclampsia and eclampsia are the major causes of maternal and perinatal deaths worldwide. Numerous studies have shown that preeclampsia is a polygenic hereditary disease, which is related to some genetic polymorphisms. Recent studies have shown that mutations in related genes such as the coagulation system, vasomotor, and vascular endothelial damage can lead to abnormal gene expression, cause abnormalities in the quantity or function of expression products, and eventually lead to the occurrence of preeclampsia.

Key words gene polymorphism; preeclampsia; pathogenesis; hypertensive disorder complicating pregnancy

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorder complicating pregnancy, HDPC) 包括妊娠期高血压、轻度子痫前期、重度子痫前期和子痫, 其中子痫前期和子痫是导致全世界孕产妇和围产儿死亡的主要原因之一^[1]。

1 子痫前期病因学

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是妊娠20周后出现全身多系统功能紊乱, 胎盘娩出后症状消失, 有可能是胎盘的形或母体对胎盘产生的反应导致了子痫前期的产生。虽然妊娠高血压的症状会在胎盘娩出后得到缓解, 目前有研究显示孕产妇患有心血管疾病及其他并发症与子痫前期的发病也有关系^[2-3]。在胎盘组织中, 有一种特殊的细胞-滋养细胞即绒毛外细胞滋养细胞 (extravillous trophoblast, EVT), 它对子宫螺旋动脉的重塑作用非常重要, 正常情况下滋养细胞浸润到子宫肌层1/3, 这可以保证在正常妊娠时给胎儿的发育提供更多的血液。Naicker等^[4]的研究显示, 正常组

孕子宫肌层中滋养细胞数量显著多于PE组, 这种差异表现为子宫蜕膜>子宫肌层>子宫螺旋动脉的规律, 由此可见, 滋养细胞浸润的数量和深度与PE密切相关。目前很多学者认为是由于滋养细胞浸润不足导致子宫螺旋动脉重塑障碍, 最终引起子痫前期发生。

近期, 关于子痫前期发生3阶段假说得到了许多学者的认同, 该假说认为^[5]: 第1阶段, 胎儿对母体来说是一种半同体移植现象, 在胚胎着床时期, 母体和同种异体胚胎免疫耐受不平衡, 导致免疫功能紊乱; 第2阶段, 胚胎形成时期, 滋养细胞浸润不足导致子宫螺旋动脉重塑障碍和胎盘浅着床; 第3阶段, 孕晚期, 胎盘灌注减少、缺血缺氧、氧化应激增强等因素使得母体释放生物活性因子, 引起母体全身炎症反应和血管内皮损伤, 最终导致子痫前期的发生。

基因多态性是指处于随机婚配的群体中, 同一基因位点可存在2种以上的基因型。在人群中, 个体间基因的核苷酸序列存在着差异性称为DNA基因多态性。这种多态性可以分为两类, 即DNA位点多态性和长度多态性, 目前位点多态性的研究较多。近几年的研究表明, 子痫前期的易感基因与其发生、发展过程中有着重要的作用, 这些易感基因可以调控血管功能和血管重塑、脂质代谢及氧化应激、内皮损伤及免疫炎症等环节^[6]。在白怀等^[7]对单个ACE基因与子

* 青海省科技厅计划项目 (2015-ZJ-746); 青海省科技厅计划项目 (2019-SF-134)

第1作者 E-mail: 624193826@qq.com

[△]通信作者, E-mail: lijianhua@qhu.edu.cn

收稿日期: 2019-05-15; 修回日期: 2019-09-23

痫前期的研究中并未发现单一基因和子痫前期发生有关联,之后马雷等^[8]对ACE基因和GNB3两个基因的相互作用的研究中显示,这2个基因的相互作用与患者的血压水平的改变有关。同时,种族背景、生活条件、孕妇营养状况等其他因素也参与到子痫前期的发生中。

2 基因多态性与子痫前期

2.1 凝血系统相关基因

2.1.1 凝血酶原基因(FII) 在凝血酶原基因DNA序列中的非编码区,对基因的表达可能起调控作用,G20210A突变会引起相关位置的核苷酸导入而导致序列发生改变,使得该基因有较高的翻译效率,提高转录的mRNA稳定性,导致血浆凝血酶原水平升高从而进一步导致血栓形成。当胎盘中有血栓形成,会导致胎盘子官螺旋动脉栓塞,导致胎盘局部缺血缺氧,引起妊娠期高血压疾病的发生。Benedetto等^[9]研究显示,妊高症患者的G/A变异明显高于对照。Seremak-Mrozikiewicz等^[10]研究显示凝血酶原基因G20210A多态性与重度子痫前期的发生密切相关。但也有研究未显示凝血酶原基因G20210A多态性与子痫前期有关^[11]。

2.1.2 凝血因子V基因Leiden(FVL) 凝血因子V基因位于1号染色体,有3个位点,506是最主要的一个位点,凝血因子V G1691A基因中第10外显子的第1691位G→A错义突变引起第506位的精氨酸被谷氨酸替换,就会发生有血栓倾向的FVL突变,这个突变会降低凝血因子V对活化蛋白C的敏感性,导致活化蛋白抵抗,这种现象称为蛋白C活化抑制,它是血栓形成危险的因素之一。Rigó等^[12]研究结果显示,妊娠期高血压疾病患者中FVL的发生率明显高于对照组,且FVL突变的患者HELLP综合征的发病率也明显增高。Seremak-Mrozikiewicz等^[10]的研究结果亦显示,凝血因子V基因G1691A多态性可能影响重度子痫前期发展。FVL突变率存在地域差异性,欧洲白种人分布较高,亚洲及非洲裔人群分布罕见^[13-14]。O'Shaughnessy等^[15]的研究结果中未显示FVL基因多态性与子痫前期有明显的关系。

2.1.3 溶酶原激活抑制剂1基因(Plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1) PAI-1基因在启动子上游第675碱基位点上存在鸟嘌呤I/D(插入/缺失)多态性(4G/5G),这种多态性的改变会导致机体中PAI-1表达异常,导致纤溶功能活性下降,造成纤溶蛋白清除障碍,沉淀物在血管沉积形成粥样硬化,会引起子宫绒毛及螺旋小动脉内血栓形成,造成胎盘局部缺血缺氧,最终引起子痫前期的发生。这种多态性与PAI-1的活性水平有着密切联系,其中(PAI-1)5G/5G、(PAI-1)4G/4G两个基因型与子痫前期密切相关^[16]。周三琴^[17]的研究结果显示,妊娠期高血压患者PAI-1水平较正常妊娠孕妇较高,此结果与国内袁祎^[18]研究结果基本一致。表明了患妊娠高血压孕妇血液多处于高凝状态,其纤溶及凝血指标出现了异常,血栓形成的可能性明显增加,是妊娠期高血压发病的危险因素,增加了孕产妇和胎儿的危险性。

2.2 血管舒缩相关基因

2.2.1 内皮素-1基因(EDN1) EDN1位于第6号染色体上,长度为12464bp,由5个外显子和3个内含子组成,EDN1

基因的表达决定于基因中的特异转录调节因子和其本身的结构。这些调控位点除存在于EDN1基因启动子区结构中外,也存在于EDN1基因的3'端侧翼序列。有许多因素调控着EDN1基因的表达,各种因素通过与其受体结合,影响一种或多种调控因子的表达,最后作用于EDN1基因的顺式调控元件,促进或抑制EDN1基因的表达。其中GATA和API位点的调控元件是EDN1基因调控的主要途径。由于功能异常的血管内皮产生较少的舒血管物质,而分泌较多的缩血管物质,导致血管通透性增高,导致妊娠期高血压疾病的发生,并造成肾血流动力学的改变^[19]。在重度子痫前期患者的血浆、胎盘绒毛组织中内皮素-1水平和mRNA表达显著高于轻度子痫前期患者和对照组^[20],由此可见内皮素-1水平的增高和妊娠期高血压疾病严重程度成正比。Aggarwal等^[21]报道编码内皮素-1的EDN1基因可能是妊娠期高血压疾病的易感基因,研究显示EDN1基因在5665位点的变异和内皮素-1水平有关联。

2.2.2 内皮型一氧化氮合酶基因(endothelial nitric oxide synthases-eNOS) 位于7q35-36,有26个外显子,长度为21kb。NOS是合成NO的一组酶,共有3种亚型,这3种亚型存在遗传变异位点,这些变异位点会对NO的合成造成影响。而NO是正常妊娠中对血压调节的重要因子之一,具有强烈的舒血管作用,NO也是有体内重要的内皮细胞释放因子,而内皮细胞会产生大量的活性氧(oxygen species ROS),会启动一系列氧化反应,会破坏细胞结构、损伤细胞功能,而子痫前期患者胎盘局部出现异常氧化应激反应,则加重细胞损伤^[22-23]。当发生血管收缩作用加强、血管内皮受损、血管内皮功能障碍、血管通透性增强这一系列级联反应,最终会引起妊娠期高血压疾病的发生。研究表明子痫前期轻度及重度患者血浆中NO浓度均低于正常组^[24],其原因在于患者的血管内皮细胞受损,产生NO的酶活性受到抑制,NO合成减少。有研究对eNOS多个多态性位点进行了分析,显示eNOS基因第7外显子上298位点上,天冬氨酸置换该位点谷氨酸的Glu298Asp突变可能与子痫前期发病相关,该变异会导致合成eNOS不足或酶活性降低,导致NO含量减少,该研究还显示携带Asp298等位基因的子痫前期孕妇比携带Glu298的孕妇高4.6倍^[25]。Lucia^[26]的研究显示Glu298Asp多态性与子痫前期的易感性相关,其中T等位基因是易感基因,携带TT型基因的孕妇患病风险是正常孕妇的1.88倍,产妇及胎儿均为TT型,则患病风险增加5.09倍。

2.2.3 血管紧张素转换酶基因(angiotensin converting enzyme, ACE)与血管紧张素原基因(angiotensinogen, AGT) ACE基因位于染色体17q23,长度为21kb,由26个外显子和25个内含子组成。AGT基因位于染色体1q42-43,长度为12kb,由5个外显子和4个内含子组成。这2个基因包含多个多态性位点,其中ACE基因16内含子区有一段287bp片段插入或缺失与ACE水平密切相关,外显子2区编码235氨基酸C4027T位点即M235T多态性与AGT水平密切相关。研究显示ACE I/D多态性控制血浆和胎盘中ACE的活性,或通过ACE基因调控元件的连锁不平衡改变ACE活性水平,ACE I/D与子痫前期的发生有关,DD型子痫前期

患者风险明显增加^[27]。AGT基因M235T变异与妊娠期高血压疾病有关，M235T基因型与子宫螺旋动脉的滋养层的侵入不充分及早孕期间子宫螺旋动脉狭窄相关^[28]。M235T可提高AGT基因的转录活性，加快转录速度，使AGT基因在血浆中高表达，使AGT的水平增高。Kobashi等^[29-30]研究显示AGT M235T基因多态性与子痫前期相关，TT基因型与子宫螺旋动脉的滋养层的侵入不充分及早孕期间子宫螺旋动脉狭窄相关。但也有研究未显示ACE ID、AGT M235T基因多态性与子痫前期相关，RAS系统基因多态性与子痫前期相关性仍有很大的争议，需要更多的研究证明。

2.3 血管内皮损伤基因

2.3.1 亚甲基四氢叶酸还原酶基因（methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR）MTHFR基因是Hcy甲基化代谢途径和转硫代谢途径中的关键酶，其多态性能引起酶活性降低，使机体叶酸代谢障碍，导致Hcy在体内表达水平增高，高浓度的Hcy可以促使氧化应激因子生成，可引起微循环障碍，影响血管内皮细胞功能，同时它还可以参与NO介导的内皮血管舒张功能受损，导致血管舒张收缩功能失调，最终导致子痫前期的发生。研究显示MTHFR基因存在多个多态性位点，这些变异会降低MTHFR基因活性，引起叶酸代谢异常，导致体内同型半胱氨酸浓度增高，研究发现现子痫前期患者MTHFR G1793A 突变位点明显高于对照组，该研究还显示MTHFR G1793A 基因的AA基因型比GG基因型发生子痫前期风险明显增加。还有研究表明子痫前期患者MTHFR基因A1298C 位点的突变明显高于对照组，基因型CC是子痫前期发病的高风险因子，并且CC基因型与血浆中同型半胱氨酸水平的升高存在密切联系^[31]。

2.3.2 炎症因子相关基因 妊娠的各个时期中均可见炎症因子，在正常妊娠中抗炎因子和促炎因子处于平衡状态，而子痫前期则是两方失衡状态下的过度炎症反应。妊娠早期，滋养细胞浸润不足导致子宫螺旋动脉重铸障碍和胎盘浅着床；孕晚期，胎盘灌注减少、缺血缺氧、氧化应激增强等因素使大量血浆蛋白A、血管细胞黏附分子1、血管内皮生长因子、肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、IL-6等炎症因子释放。这些炎症因子会加重血管内皮损伤，一方面TNF- α 作为促炎因子引起炎症反应对血管内皮造成损伤，另一方面在对自发性高血压大鼠的研究中发现，TNF- α 可以促进交感神经过度兴奋引起血压增高^[32]。薛美等^[33]的研究显示TNF- α 水平与血压成正相关。目前大部分研究认为TNF- α 启动子基因多态性与子痫前期有关系，有研究发现^[34]TNF- α 启动子C850T多态性与子痫前期相关，其中T等位基因在子痫前期组明显减少，该基因型可能为子痫前期的保护基因。

2.3.3 血管内皮生长因子基因（vascular endothelial growth factor, VEGF）VEGF基因位于染色体6q21.3，由8个外显子和7个内含子构成。VEGF基因存在多个位点多态性，VEGF基因在启动子的一些位点，如-2578C/A、-460T/C、5'-末端+405G/C和3'-末端+936C/T的单核苷酸基因多态性与VEGF的表达水平有关。在正常妊娠中，VEGF在滋养细胞浸润、胎盘生长发育以及子宫血流调节上起到重要的作用^[35]，这些基因多态性的改变可能使VEGF水平下降，造成滋

养细胞浸润障碍，使胎盘浅着床，胎盘血流灌注不足，引起子宫动脉痉挛，导致子痫前期发生。现有很多研究结果显示VEGF与子痫前期发生有密切的关系^[36]。据目前研究统计VEGF有大约30个单核苷酸多态性位点，并普遍存在于各种族人群^[37-38]。其中VEGF基因936C/T多态性与子痫前期的关系研究的比较多，在Meta分析中显示，VEGF基因936C/T多态性与亚洲人群子痫前期有关^[39]。在张竑卉等^[40]报道，VEGF基因单核苷酸多态性位点+936C/T、-634G/C与子痫前期的发生密切相关。

子痫前期的发生不是单因素引起的，而是多因素、多因子相互作用而产生的，例如年龄、环境、种族、家族病史等因素对子痫前期的发生均会造成一定的影响，已有多篇研究发现单基因与子痫前期没有关系但多基因之间的联合作用与其发生有密切联系。但目前对单基因的研究比较多，即便发现有一定相关性，但不足以揭示子痫前期发病的主要机制，而对多基因的联合影响作用研究较少，在许多研究中并没有考虑到年龄及环境等因素对结果的影响，得出相关性的结论还有待验证。目前基因多态性主要有对母体基因和胎儿基因多态性的研究两方面，但目前可能由于样本采集困难，对母体基因多态性的研究高于胎儿基因多态性，而在国内外很多的研究中发现，胎盘-胎儿因素是妊高症发病的主要原因，妊娠高血压孕妇在分娩后可恢复正常也可加以作证，但目前基因多态性的研究主要以孕产妇血液为主，缺少对胎盘、脐带血的研究分析。在今后的研究中应着重对多基因之间的相互作用关系的研究，同时增加对孕产妇、胎盘、脐带血样本的基因进行研究比较。关于子痫前期的易感基因的研究还需要涉及不同地区、不同种族的大量样本的研究，更加深入地了解遗传因素在子痫前期发生发展中的作用。

参考文献

- [1] 崔世红, 高亚南, 张琳琳, 等. 不同类型子痫前期患者胎盘组织内NFAT5、MCP-1的表达[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2017, 52(2): 183-187.
- [2] Wu P, Haththotuwa R, Kwok C S, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: A systematic review and Meta-analysis[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2017, 10(2): e003497.
- [3] Auger N, Fraser W D, Schnitzer M, et al. Recurrent pre-eclampsia and subsequent cardiovascular risk[J]. Heart, 2017, 103(3): 235-243.
- [4] Naicker T, Khedun S M, Moodley J, et al. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003, 82(8): 722-729.
- [5] Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology[J]. Nat Rev Nephrol, 2014, 10(8): 466-480.
- [6] He G, Liu X, Fan P, et al. The C825T polymorphism in the G-protein beta 3 subunit gene in chinese patients with preeclampsia[J]. Clin Exp Hypertens, 2009, 44(3): 156-167.
- [7] 白怀, 刘兴会, 刘瑞, 等. 中国人妊娠高血压综合征患者血管紧张素原及血管紧张素1转化酶基因变异的研究[J]. 华西医科大学学报, 2002, 33(2): 233-237.
- [8] 马蕾, 范平, 刘兴会, 等. GNB3 C825T和ACE I/D多态性相互

- 作用与子痫前期关系的研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2014, 46(1): 108-112.
- [9] Benedetto C, Marozio L, Salton L, et al. Factor V Leiden and factor IIIG20210A in pre-eclampsia and HELLP syndrome[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(12): 1095-1100.
- [10] Seremak -Mrozikiewicz A, Drews K, Wender -Ozegowska E, et al. The significance of genetic polymorphisms of factor V Leiden and prothrombin in the preeclamptic Polish women [J]. J Thromb Thrombol, 2010, 30(1): 97-104.
- [11] Livingston J C, Barton J R, Park V, et al. Maternal and fetal inherited thrombophilias are not related to the development of severe preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2001, 185(1): 153-157.
- [12] Rigó J, Nagy B, Fintor L, et al. Maternal and neonatal outcome of preeclamptic pregnancies: the potential roles of factor v leiden mutation and 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase[J]. Hypertens Pregnancy, 2000, 19(2): 163-172.
- [13] Dzimiri N, Meyer B. World distribution of factor V Leiden[J]. Lancet (North American Edition), 1996, 347(8999): 481-482.
- [14] Gérard L, Géraldine M. Population Genetics of Factor V Leiden in Europe[J]. Blood Cells Mol Dis, 2001, 27(2): 362-367.
- [15] O' Shaughnessy K M, Fu B, Ferraro F, et al. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East anglian preeclampsia cohort[J]. Hypertension, 1999, 33(6): 1338-1341.
- [16] Gerhardt A, Goecke T W, Beckmann M W, et al. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia [J]. J Thromb Haemost, 2010, 3(4): 686-691.
- [17] 周三琴. 妊娠高血压疾病纤溶及凝血指标的变化及临床意义[J]. 中国妇幼健康研究, 8(36): 1009-1011.
- [18] 袁祎. 妊娠期高血压疾病化验指标的临床意义[D]. 河北医科大学, 2013.
- [19] Tinsley J H, Chiasson V L, South S, et al. Immunosuppression improves blood pressure and endothelial function in a rat model of pregnancy-induced hypertension [J]. Am J Hypertens, 2009, 22(10): 1107-1114.
- [20] 肖贤, 张恒, 王勇, 等. 妊娠高血压疾病患者肾血流动力学与血管内皮功能的相关性研究[J]. 海南医学, 2014, 497(9): 1286-1289
- [21] Aggarwal P K, Jain V, Srinivasan R, et al. Maternal EDN1 G5665T polymorphism influences circulating endothelin-1 levels and plays a role in determination of preeclampsia phenotype[J]. J Hypertens, 2009, 27(10): 2044-2050.
- [22] 周小波, 石书明, 张华. 线粒体自噬受损引起的ROS清除障碍导致子痫前期患者滋养细胞过度凋亡[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(3): 73-76.
- [23] Almasry S M, Elfayomy A K, Hashem H E. Ultrastructure and histomorphometric analysis of human umbilical cord vessels in preeclampsia: a potential role of VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2[J]. Rom J Morphol Embryol, 2016, 57(2 Suppl): 681-689.
- [24] Sircar M, Thadhani R, Karumanchi S A. Pathogenesis of preeclampsia[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24(2): 131-138.
- [25] Serrano N C, Casas J P, Diaz L A, et al. Endothelial NO synthase genotype and risk of preeclampsia: A multicenter case-control study[J]. Hypertension, 2004, 44(5): 702-707.
- [26] Procopciuc L M, Caracostea G, Hazi G M, et al. Maternal/fetal eNOS-Glu298Asp genotypes and their influence on the severity, prognosis, and lipid profile of preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 31(13): 1-8.
- [27] 黄燕, 李燕雄, 邵剑春, 等. 子痫前期肾素血管紧张素系统基因多态性及其相互作用的相关性研究[J]. 云南医药, 2007, 7(1): 8-11.
- [28] 蔡艳, 龚瑶琴, 李江夏, 等. 血管紧张素原基因变异与妊娠高血压综合征相关性探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2003, 19(5): 288-289
- [29] Kobashi G, Shido K, Hata A, et al. Multivariate analysis of genetic and acquired factors; T235 variant of the angiotensinogen gene is a potent independent risk factor for preeclampsia[J]. Semin Thromb Hemost, 2001, 27(2): 143-148.
- [30] Levesque S, Moutquin J M, Lindsay C, et al. Implication of an AGT haplotype in a multigene association study with pregnancy hypertension[J]. Hypertension, 2004, 43(1): 71-78.
- [31] 岳红云, 雒雪, 黄娟娟, 等. MTHFR基因(C677T和A1298C)多态性对初产妇合并子痫前期的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 1(2): 14-17.
- [32] 张华, 刘利祥, 刘智. 糖尿病合并高血压患者血清IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 19(30): 79-80.
- [33] 薛美, 闫庆新. 妊娠期高血压、子痫前期孕妇血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-6水平及临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(9): 102-104.
- [34] Lim J H, Kim S Y, Park S Y, et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphism (C-850T) in korean patients with preeclampsia[J]. J Genet Med, 2009, 6(2): 155-160.
- [35] Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications[J]. Lancet Oncol, 2001, 2(11): 667-673.
- [36] Odibo A O, Rada C C, Cahill A G, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia[J]. J Perinatol, 2013, 33(9): 670-674.
- [37] 陈宝丽, 王燕云, 李桂荣, 等. 血管内皮生长因子基因多态性与重度子痫前期易感性[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(32): 5052-5055.
- [38] Leng W D, He M N, Chen Q L, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene polymorphisms and risk of head and neck cancer: a meta-analysis involving 2, 444 individuals[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40 (10): 5987-5992.
- [39] 贺艺, 何子奇, 刘菊芳, 等. 血管内皮生长因子基因936C/T多态性与子痫前期相关性的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 6(5): 639-645.
- [40] 张竑卉, 何云, 张彩媚. 血管内皮生长因子单核苷酸多态性与子痫前期易感性的相关研究[J]. 现代医学, 2014, 4(2): 353-357.