

[文章编号] 1674-8115(2011)05-0676-05

· 综述 ·

子痫前期 - 子痫并发症发生机制的研究

乐怡平, 林建华

(上海交通大学医学院附属仁济医院妇产科, 上海 200127)

[摘要] 子痫前期是妊娠期特有疾病之一,以妊娠期高血压和蛋白尿为主要临床表现,如不进行有效治疗,可进一步发展为子痫,并可产生心血管、肾脏、脑、血液、消化等各系统的严重并发症,严重威胁孕产妇及新生儿的生命。子痫前期发病机制尚未完全明确,目前认为胎盘低灌注是其病理基础,引起母体血管内皮细胞损伤,从而导致全身各系统功能障碍。文章主要对子痫前期 - 子痫并发症的发生机制、发病率以及研究进展进行综述。

[关键词] 子痫前期; 子痫; 并发症

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.05.032

[中国分类号] R714.24

[文献标志码] A

Pathogenesis of complications of pre-eclampsia and eclampsia

LE Yi-ping, LIN Jian-hua

(Department of Obstetrics and Gynecology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

[Abstract] Pre-eclampsia is a disorder that is unique to pregnancy, with gestational hypertension and proteinuria as main clinical manifestations. Without proper management, pre-eclampsia may develop to eclampsia and cause a series of complications involving cardiovascular, renal, neurologic, hematologic and gastrointestinal systems, which may threaten lives of mothers and infants. The pathogenesis of pre-eclampsia is still unclear, and reduced placental perfusion is considered to be the pathological mechanism, which may result in endothelial cell injury and further aggravate dysfunction of maternal systems. This paper reviews the pathogenesis, incidence and research progress of complications of pre-eclampsia and eclampsia.

[Key words] pre-eclampsia; eclampsia; complication

子痫前期(pre-eclampsia)是妊娠期常见疾病,以妊娠期高血压和蛋白尿为主要临床表现,如不进行及时、有效的治疗,可进一步发展为子痫(eclampsia),并可能产生一系列严重并发症,累及心血管、肾脏、脑、血液、消化等各系统,并可引起胎盘早剥、胎儿生长受限、早产、死产等。调查^[1-2]显示,在发展中国家,10%~15%的孕产妇死亡^[1]以及25%的死产和新生儿死亡是由子痫前期或子痫引起的。子痫是孕产妇和围生期发病率和病死率的重要影响因素之一,严重威胁孕产妇及新生儿的生命。

目前,对子痫前期的病因及发病机制尚不十分明确,但可以明确子痫前期病理生理改变可分为两个阶段:第一阶段为胎盘灌注减少,第二阶段为孕产妇多系统器官损伤。本文主要对子痫前期 - 子痫母体并发症的发生机制、发生率以及最新研究进展进行综述。

1 胎盘低灌注及血管内皮损伤

70余年前,Page^[3]最早提出子痫前期胎盘灌注异常的理论。动物实验证实,减少子宫胎盘灌注可引起孕期特异性的子痫样综合征^[4]。正常妊娠者在妊娠中期阶段胎盘对母体血液供应需要量增加,绒毛外细胞滋养层细胞侵入子宫螺旋动脉,血管发生重塑变形,血管管腔增大,阻力减小,血流量增加。孕期子宫螺旋动脉重塑包括子宫肌层内1/3的血管,血管腔直径增大至非孕期4倍,血管壁平滑肌细胞及中层肌弹力纤维减少,使得合体滋养层细胞更易浸润重塑血管。在子痫前期 - 子痫患者中,通常不发生血管重塑或重塑仅发生于浅表层蜕膜组织,血管重塑失败导致胎盘浅着床。

胎盘浅着床导致胎盘缺血、缺氧,母体氧化/抗氧化状态失衡,发生氧化应激^[5],胎盘合成并释放过

[作者简介] 乐怡平(1986—),女,硕士生;电子信箱:leyiping_0@163.com。

多的毒性因子和炎症介质。这些因素共同作用,通过直接或间接的方式对母体内皮细胞造成损伤。损伤的血管内皮细胞屏障功能及内分泌功能遭到破坏,血管内皮源性舒张因子减少,血小板激活,缩血管物质释放增加,并影响血管对舒张/收缩因子的反应性,对缩血管物质(如血管紧张素Ⅱ)敏感度增大,对舒血管物质敏感度减小,导致全身小动脉痉挛及母体凝血功能异常,最终引起全身多系统功能障碍,产生一系列并发症。

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)也参与内皮损伤机制中。当机体发生血管内皮损伤时,EPCs被动员进入循环,对损伤部位进行血管内皮修复。但子痫前期患者体内EPCs数量明显少于正常妊娠者,并且细胞寿命明显缩短^[6]。

正常妊娠时,母体免疫系统呈低水平激活,子痫前期患者免疫系统则会进一步被激活。子痫前期患者Th1/Th2失衡,出现Th1型免疫应答漂移。无论是正常妊娠还是子痫前期患者,胎盘滋养细胞Fas基因表达增加,配体FasL减少;但子痫前期患者体内FasL表达减少更明显,免疫耐受机制遭到破坏。子痫前期患者体内滋养层细胞HLA-C、HLA-G表达减弱,对蜕膜组织uNK抑制作用减弱,母体防御性免疫反应下降,排斥反应增加。

子痫前期发生具有明显的遗传易感性,子痫前期-子痫患者的一级和二级亲属发病率分别是正常人的5倍和2倍。

2 循环及呼吸系统并发症

子痫前期患者血管痉挛,外周阻力增加,血压升高,心脏后负荷增大,心脏搏出量减少,左室射血分数下降,循环血量减少,心血管处于低排高阻状态。重度子痫前期患者合并心力衰竭、肺水肿及心肌梗死等心肺相关并发症的发生率约为7.6%^[7]。

2.1 高血压

肾素-血管紧张素系统对动脉血压改变有重要影响^[8]。子痫前期患者肾素、血管紧张素和醛固酮水平虽下降,但对血管紧张素Ⅱ敏感度增高,这与血管紧张素Ⅱ1型受体(AT1)活化有关。Wallukat等^[9]首次发现,在子痫前期患者体内可检测出抗AT1自身抗体(AT1-AA),而正常妊娠者体内未检测到此类抗体。AT1-AA可以识别并激活AT1^[10],使血管紧张素Ⅱ敏感度增加。对孕鼠注射AT1-AA后可诱发高血压和蛋白尿等子痫前期样症状^[11]。

2.2 急性心力衰竭/肺水肿

国内研究^[12]显示,子痫前期-子痫并发症心力衰竭/肺水肿的发生率约为0.34%;国外Tuffnell等^[13]报道发生率为2.3%;有70%~80%的心力衰竭/肺水肿发生于产后^[14]。心力衰竭/肺水肿的发生与以下因素有关:子痫前期患者心脏前后负荷均增加,尤其是左心室后负荷增加,导致心肌肥厚和重构,引起心脏功能失代偿;肺动脉痉挛和肺动脉高压;血管内皮细胞被激活及损伤导致血管通透性增加,体液及蛋白渗漏;血浆胶体渗透压降低;治疗时扩容过度;合并肺部感染或贫血,心力衰竭或肺水肿极易发生。

血管内皮损伤与肺水肿的发生有密切关系。除了氧化应激,可溶性类酪氨酸激酶-1(soluble fms-like tyrosine kinase 1,sFlt-1)也起到十分重要的作用。子痫前期因胎盘缺血、缺氧,促进胎盘组织sFlt-1表达增多^[15],低氧张力刺激sFlt-1释放入血,与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)结合,拮抗VEGF的促血管发生作用。Maynard等^[16]的动物实验证实,对妊娠小鼠注射sFlt-1后,可产生高血压、蛋白尿等子痫前期样表现。通过对sFlt-1的检测可早期预测子痫前期的发生,敏感度高达100%,特异度可达93.3%^[17]。

急性心力衰竭或肺水肿患者常出现劳力性呼吸困难和端坐呼吸等左心衰竭症状。双肺底部出现啰音,血氧饱和度下降,心电图非特异性改变,25%的患者心脏彩色超声可发现左室收缩功能异常。

2.3 心肌梗死

妊娠期心肌梗死发生率极低^[18]。子痫前期患者心肌梗死的发病率是正常妊娠者的3倍^[19]。由于子痫前期血液呈高凝状态,冠状动脉痉挛,内皮损伤、微血栓形成引起心肌供血不足,心肌缺血、缺氧,严重时导致心肌点状出血甚至坏死。Fleming等^[20]发现,子痫前期患者肌钙蛋白水平明显高于正常妊娠者。另有研究^[21]发现:子痫前期-子痫患者日后发生高血压、心肌梗死及其他心血管疾病的危险度升高,既往高血压患者发生子痫前期-子痫的危险度也升高。

3 肾脏并发症

正常妊娠时,肾脏体积增大^[22],肾脏长度增加约1cm,体积增大30%,肾血浆流量及肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)均升高,肾脏清除率升高,血尿素氮、肌酐、尿酸浓度下降。子痫前期患

者肾脏血流量及 GFR 与正常妊娠者相比,减少近 30%~40%^[23]。通过肾脏活检,显微镜观察可见患者肾小球体积增大,肾小球毛细血管腔直径缩小甚至闭塞,由于肾小球毛细血管内皮细胞损伤,通透性增加,细胞肿胀,导致毛细血管管腔缩小,血流量减少^[24]。肾脏动脉痉挛最终导致 GFR 下降,肾小球缺血,屏障功能受损,通透性增加,大分子蛋白滤过形成蛋白尿;因此,蛋白尿量反映了子痫前期疾病严重程度,血尿酸检测可用于子痫前期并发症的预测^[25]。多数患者在分娩后 8 周内,肾功能可逐渐恢复正常,蛋白尿逐渐消失,肾脏损伤可逆;当肾脏血流灌注不足持续存在,可发展为肾皮质或肾小管坏死,导致肾功能不可逆性损伤即急性肾功能衰竭。

子痫前期急性肾功能衰竭较少见,其发生率尚不明确^[26]。有报道^[12]显示:上海市子痫前期并发急性肾功能衰竭的发生率为 0.20%。另有研究^[27]显示:重度子痫前期并发急性肾功能衰竭的发生率为 1.4%,子痫并发急性肾功能衰竭的发生率为 11.3%。Naqvi 等^[28]对 43 例妊娠期伴急性肾功能衰竭病例的研究发现,其中 9 例(20.9%)为子痫前期患者。

4 消化系统并发症

4.1 肝功能异常

由于肝脏小动脉痉挛引起肝细胞缺血、肿胀、受损,肝细胞通透性增加,肝酶由细胞中释放,患者可能出现肝酶异常和胆红素升高;同时,脂质代谢受到影响,血中极低密度脂蛋白水平升高,导致脂类在血管内堆积,加重血管内皮损伤;患者可出现乏力、右上腹疼痛不适、呕吐和黄疸等症状。

4.2 HELLP 综合征

当肝酶升高合并溶血及血小板减少时,即发生 HELLP 综合征(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome)。由于子痫前期血管内皮细胞损伤,血管腔内纤维蛋白沉积,红细胞高速通过时发生变形、破坏,导致微血管溶血性贫血;同时,血管内皮损伤,血小板激活、黏附与聚集,血小板消耗增加,导致血小板计数减少。

妊娠期间 HELLP 综合征的发病率为 0.5%~0.9%,重度子痫前期患者为 10%~20%^[29~30]。当子痫前期患者出现乏力、右上腹或中上腹疼痛不适、恶心呕吐、血尿、黄疸等症状时,就应高度怀疑 HELLP 综合征。有报道^[31]显示:HELLP 综合征的病死率可达 1.1%,不及时治疗会引起一系列并发症,如肝脏

破裂、弥散性血管内凝血等。

4.3 肝包膜下血肿及肝脏破裂

肝脏小动脉痉挛引起肝细胞缺血,自肝窦开始,可扩展至邻近的静脉血管;严重者发生血管破裂,肝实质出血,肝包膜下血肿,甚至肝脏破裂,多继发于 HELLP 综合征。HELLP 综合征患者中,0.9%~2% 的患者出现肝包膜下血肿^[32],1.8% 可进一步发展为肝脏破裂^[33]。

当子痫前期患者出现右上腹疼痛、恶心、呕吐、肩部放射痛及血小板减少加重时,需考虑肝包膜下血肿。通过腹部 B 超、CT 或 MRI 检查,一旦证实血肿存在,需及时对症处理,若发生肝脏破裂,将严重威胁孕产妇生命,病死率高达 80%^[34]。

5 血液系统并发症

正常妊娠者血容量增加,血液相对稀释。子痫前期患者由于血管痉挛及血管内皮损伤,血管通透性增加,血浆胶体渗透压下降,出现血液浓缩,血容量相对不足;同时,血管内皮细胞损伤,血小板激活,微血栓形成,胎盘释放纤溶酶原激活抑制剂-1、组织因子等增加,40% 的重度子痫前期患者存在血栓形成倾向^[35],血液处于高凝状态。患者可伴有血管内溶血表现(HELLP 综合征),导致出凝血功能异常,严重时发生弥散性血管内凝血。子痫前期患者弥散性血管内凝血一般不独立存在,常伴有其他并发症,如 HELLP 综合征、胎盘早剥等。Osmanagaoglu 等^[36]认为,HELLP 综合征并发弥散性血管内凝血的发生率为 5%。

6 中枢神经系统并发症

子痫前期脑部小动脉痉挛引起细胞缺血、缺氧,乳酸、腺苷等代谢产物增加,血管扩张,通透性增大,出现脑水肿;当血管痉挛加重,微血栓形成,脑缺血持续存在,可发展为脑梗死。由于子痫前期血液呈高凝状态、血管内皮功能异常,导致出凝血机制紊乱、血管痉挛、血流动力学改变,脑静脉窦血栓易形成,且多发于上矢状窦。同时,血管痉挛、脑水肿、颅内压升高可导致血管破裂,发生脑出血,甚至脑疝;血压控制不佳则加速脑出血发生。脑部缺血、缺氧,血管痉挛、渗出、水肿均可引起神经系统功能紊乱,出现头晕、头痛、恶心、呕吐、意识障碍及抽搐等现象。

每 10 000 名孕妇中,有 2~3 名患者出现子

痫^[37]。早期有报道^[38]显示:75%子痫前期孕产妇死亡由急性中枢神经系统并发症(包括脑水肿、子痫、脑出血等)引起。目前,通过及时诊断及有效治疗,病死率已显著下降。有报道^[39]显示:37%的围生期脑出血是由子痫前期-子痫引起的,而在围生期脑梗死患者中仅占4%。

通过脑电图检查,患者子痫发作时可出现癫痫样放电表现,但缺乏特异性。临幊上主要采用影像学检查,头颅CT证实子痫患者有脑水肿表现,多表现为双侧顶叶及枕叶(主要为后循环分布区)皮层或皮质下白质内基本对称性斑片状低密度。这些改变通常是可逆的,在发作间期或治疗后,CT影像可恢复正常;但当进一步发展为脑梗死、静脉血栓形成或脑出血时,则出现特征性影像学改变。CT可用于动态观察疾病发展、评价疗效及预后判断。

7 对胎盘/胎儿的影响

底蜕膜螺旋小动脉痉挛或硬化,胎盘低灌注、缺血、缺氧,引起远端毛细血管缺血坏死,破裂出血,血流至底蜕膜层积聚而形成血肿,导致胎盘早剥。胎盘灌注持续减少,易发生胎盘梗死。胎盘缺血、缺氧,滋养层细胞合成胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)能力减弱^[40],子痫前期患者体内sFlt-1与PLGF结合阻断其生物活性,同时滋养层细胞分泌功能受损,导致胎盘内分泌激素(如胎盘生长激素、人胎盘催乳素等)分泌能力下降,可引起胎儿发育异常,导致胎儿生长受限,甚至胎儿窘迫、早产,严重时发生死产。

子痫前期胎盘早剥的发生率约为0.52%^[12];如并发HELLP综合征,发生率约为11%^[41]。一旦发生胎盘早剥,如处理不及时,可进一步发展为弥散性血管内凝血,严重威胁孕产妇及胎儿生命。约20%早产、1/7的胎儿生长受限由子痫前期引起^[42]。在发展中国家,25%的死产及新生儿死亡与子痫前期相关^[2]。

8 结语

综上所述,子痫前期胎盘浅着床,引起母体血管内皮细胞损伤,导致母体各系统功能障碍,产生各系统严重并发症,威胁母胎生命。孕期应加强产前检查,做到子痫前期的早期预防和诊断,一旦确诊,应加强产前监护和治疗,以减少并发症,降低孕产妇、胎儿及新生儿死亡率。

【参考文献】

- [1] Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review [J]. Lancet, 2006, 367(9516): 1066-1074.
- [2] Ngoc NT, Meraialdi M, Abdel-Aleem H, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths: data from 7993 pregnancies in six developing countries[J]. Bull WHO, 2006, 84(9): 699-705.
- [3] Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus, and the placental origin of eclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 1939, 37: 291-293.
- [4] Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models[J]. Am J Physiol, 2002, 283(1): R29-R45.
- [5] Rajmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials[J]. Hypertension, 2004, 44(4): 374-380.
- [6] Sugawara J, Mitsui-Saito M, Hayashi G, et al. Decrease and senescence of endothelial progenitor cells in patients with preeclampsia [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(9): 5329-5332.
- [7] Terrone DA, Isler CM, May WL, et al. Cardiopulmonary morbidity as a complication of severe preeclampsia HELLP syndrome[J]. J Perinatol, 2000, 20(2): 78-81.
- [8] Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 294(2): 541-550.
- [9] Wallukat G, Hornuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor [J]. Clin Invest, 1999, 103(7): 945-952.
- [10] Zhou CC, Ahmad S, Mi T, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling[J]. Hypertension, 2008, 51(4): 1010-1019.
- [11] Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice [J]. Nat Med, 2008, 14(8): 855-862.
- [12] 上海市妊娠高血压综合症调查协作组.上海市10年妊娠高血压综合症发病的研究[J].中华妇产科杂志,2001,36(3):137-139.
- [13] Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003 [J]. BJOG, 2005, 112(7): 875-880.
- [14] Bauer ST, Cleary KL. Cardiopulmonary complications of pre-eclampsia[J]. Semin Perinatol, 2009, 33(3): 158-165.
- [15] Leviner J, Maynard S, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and risk of preeclampsia[J]. New Engl J Med, 2004, 350(7): 672-683.
- [16] Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia [J]. J

- Clin Invest, 2003, 111(5): 649–658.
- [17] Stepan H, Jank A. Angiogenic factors and their role in pathogenesis and prediction of preeclampsia [J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2009, 213(3): 101–105.
- [18] Hartel D, Sorges E, Carlsson J, et al. Myocardial infarction and thromboembolism during pregnancy [in German] [J]. Herz, 2003, 28(3): 175–184.
- [19] Croft P, Hannaford PC. Risk factors for acute myocardial infarction in women: Evidence from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study [J]. BMJ, 1989, 298(6667): 165–168.
- [20] Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, et al. Cardiac troponin I in preeclampsia and gestational hypertension [J]. Br J Obstet Gynaecol, 2000, 107(11): 1417–1420.
- [21] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2007, 335(7627): 974.
- [22] Christensen T, Klebe JG, Bertelsen V, et al. Changes in renal volume during normal pregnancy [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1989, 68(6): 541–543.
- [23] Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al. Preeclampsia: A renal perspective [J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2101–2113.
- [24] Greasy RK, Resnick R, Iams J, et al. Maternal-fetal medicine: Principles and practice [M]. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2009.
- [25] Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, et al. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: Bivariate meta-analysis and decision analysis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009, 146(1): 8–14.
- [26] Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney [J]. Semin Perinatol, 2009, 33(3): 173–178.
- [27] 彭登智. 重度妊高征合并急性肾功能衰竭:附19例报告[J]. 中华妇产科杂志, 1993, 28(5): 281–283.
- [28] Nagvi R, Akhtar F, Ahmed E, et al. Acute renal failure of obstetrical origin during 1994 at one center [J]. Ren Fail, 1996, 18(4): 681–683.
- [29] Geary M. The HELLP syndrome [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1997, 104(8): 887–891.
- [30] Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al. Preeclampsia: a renal perspective [J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2101–2113.
- [31] Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center [J]. Arch Gynecol Obstet, 2005, 273(1): 43–49.
- [32] Das CJ, Srivastava DN, Debnath J, et al. Endovascular management of hepatic hemorrhage and subcapsular hematoma in HELLP syndrome [J]. Indian J Gastroenterol, 2007, 26(5): 244–245.
- [33] Pliego Perez AR, Zavala Soto JO, Rodriguez BR, et al. Spontaneous hepatic rupture of pregnancy. A report of four cases and medical literature review [J]. Ginecol Obstet Mex, 2006, 74(4): 224–231.
- [34] Mihu D, Costin N, Mihu CM, et al. HELLP syndrome – a multisystemic disorder [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2007, 16(4): 419–424.
- [35] van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe pre-eclampsia [J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 180(5): 1146–1150.
- [36] Osmanagaoglu MA, Osmanagaoglu S, Ulusoy H, et al. Maternal outcome in HELLP syndrome requiring intensive care management in a Turkish hospital [J]. Sao Paulo Med J, 2006, 124(2): 85–89.
- [37] Knight M. Eclampsia in the United Kingdom 2005 [J]. BJOG, 2007, 114(9): 1072–1078.
- [38] Okanloma KA, Moodley J. Neurological complications associated with the pre-eclampsia/eclampsia syndrome [J]. Int J Gynaecol Obstet, 1989, 71(3): 223–225.
- [39] Jeng JS, Tang SG, Yip PK. Stroke in women of reproductive age: comparison between stroke related and unrelated to pregnancy [J]. J Neurol Sci, 2004, 221(1–2): 25–29.
- [40] Romero R, Nien JK, Espinoza J, et al. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop pre-eclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(1): 9–23.
- [41] Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, et al. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome? [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2007, 86(6): 648–651.
- [42] Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a worldwide health problem for 2000 years [M] // Critchley H, MacLean A, Poston L, et al. Pre-eclampsia. London: RCOG, 2003: 189–207.

[收稿日期] 2010-08-30

[本文编辑] 吴 洋