

• 论 著 •

血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 对早发型重度子痫前期的预测价值*

罗 敏¹, 徐晓都¹, 王 维², 周 隽^{3△}

1. 成都市龙泉驿区第一人民医院/四川大学华西医院龙泉医院检验科, 四川成都 610100; 2. 成都市龙泉驿区妇幼保健院检验科, 四川成都 610100; 3. 成都市龙泉驿区第一人民医院/四川大学华西医院龙泉医院产科, 四川成都 610100

摘要:目的 探讨血清血小板反应蛋白 1(TSP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及 TSP-1/VEGF 对早发型重度子痫前期(EOSP)的预测价值。**方法** 选取 2019 年 8 月至 2020 年 8 月成都市龙泉驿区第一人民医院/四川大学华西医院龙泉医院收治的孕 28~33⁺ 周 EOSP 孕妇 38 例作为病例组, 同期门诊正常产检的孕 28~33⁺ 周健康孕妇 40 例作为对照组, 以及行孕中期唐氏筛查(孕 15~20⁺ 周)并分娩的孕妇 90 例为验证组。分析 TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 对 EOSP 的预测价值及其与不良妊娠结局的相关性。**结果** 病例组血清 TSP-1 水平及 TSP-1/VEGF 均高于对照组($P<0.001$), 血清 VEGF 水平低于对照组($P<0.001$); 受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, 血清 TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 均对 EOSP 有一定预测价值, 截断值分别为 2.44 ng/mL、319.21 pg/mL、9.13, TSP-1/VEGF 预测 EOSP 的曲线下面积(AUC)最大, 为 0.750。相关性分析显示, 血清 TSP-1 水平与 VEGF 水平呈负相关($r=-0.265$, $P<0.001$), TSP-1 水平与不良妊娠结局(新生儿出生体重、Apgar 1 min 评分、Apgar 5 min 评分)呈负相关($r=-0.588$ 、 -0.621 、 -0.593 , 均 $P<0.001$), 而血清 VEGF 水平与不良妊娠结局呈正相关($r=0.728$ 、 0.700 、 0.712 , 均 $P<0.001$), TSP-1/VEGF 与不良妊娠结局呈负相关($r=-0.817$ 、 -0.834 、 -0.823 , 均 $P<0.001$)。验证组中, EOSP 组 TSP-1 水平及 TSP-1/VEGF 高于非 EOSP 组, VEGF 水平低于非 EOSP 组, 差异均有统计学意义($P<0.001$)。**结论** TSP-1/VEGF 对 EOSP 有较高的预测价值, TSP-1/VEGF 与不良妊娠结局呈负相关。

关键词: 血小板反应蛋白; 血管内皮生长因子; 血小板反应蛋白/血管内皮生长因子; 早发型重度子痫前期; 孕中期

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.16.010

中图法分类号: R714.24+4

文章编号: 1673-4130(2022)16-1965-05

文献标志码: A

Predictive value of serum TSP-1, VEGF and TSP-1/VEGF in early onset severe preeclampsia*

LUO Min¹, XU Xiaodu¹, WANG Wei², ZHOU Jun^{3△}

1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu/West China Longquan Hospital Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Longquanyi District of Chengdu Maternal and Child Health Care Hospital, Chengdu, Sichuan 610100, China; 3. Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu/West China Longquan Hospital Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610100, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of serum thrombospondin-1 (TSP-1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and TSP-1/VEGF in early onset severe preeclampsia (EOSP). **Methods** From August 2019 to August 2020, 38 pregnant women with EOSP at 28—33⁺ weeks of pregnancy in the First People's Hospital of Longquanyi District, Chengdu/West China Longquan Hospital Sichuan University were selected as the case group, and 40 healthy pregnant women at 28—33⁺ weeks of pregnancy in the outpatient department during the same period were selected as the control group. Meanwhile, 90 pregnant women who underwent the second trimester of pregnancy Down's screening (15—20⁺ weeks of pregnancy) and delivered were included in the

* 基金项目: 四川省成都市卫生健康委员会科研项目(2020191)。

作者简介: 罗敏, 女, 主管技师, 主要从事临床检验方向研究。△ 通信作者, E-mail: ll93407672@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1100.002.html\(2022-08-09\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220808.1100.002.html(2022-08-09))

validation group. The predictive value of TSP-1, VEGF and TSP-1/VEGF for EOSP and their correlation with adverse neonatal pregnancy outcomes were analyzed. **Results** The serum TSP-1 level and TSP-1/VEGF in case group was higher than those in control group ($P < 0.001$), and the serum VEGF level was lower than that of the control group ($P < 0.001$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that serum TSP-1, VEGF and TSP-1/VEGF had certain predictive value for EOSP, with cut-off values of 2.44 ng/mL, 319.21 pg/mL and 9.13 respectively. The area under the curve (AUC) of TSP-1/VEGF in predicting EOSP was the largest (0.750). Correlation analysis showed that serum TSP-1 level negatively correlated with VEGF level ($r = -0.265, P < 0.001$); there was a negative correlation between TSP-1 level and adverse pregnancy outcome, including newborn birth weight, Apgar 1 min score, Apgar 5 min score ($r = -0.588, -0.621, -0.593$, all $P < 0.001$). Serum VEGF levels positively correlated with adverse pregnancy outcomes ($r = 0.728, 0.700, 0.712$, all $P < 0.001$), while TSP-1/VEGF negatively correlated with adverse pregnancy outcomes ($r = -0.817, -0.834, -0.823$, all $P < 0.001$). In the validation group, TSP-1 level and TSP-1/VEGF level in the EOSP group were higher than those in the non-EOSP group, while VEGF level was lower than those in the non-EOSP group, with statistical significance ($P < 0.001$). **Conclusion** TSP-1/VEGF has a high predictive value for EOSP, and TSP-1/VEGF negatively correlates with adverse neonatal pregnancy outcomes.

Key words: thrombospondin-1; vascular endothelial growth factor; thrombospondin-1/vascular endothelial growth factor; early onset severe preeclampsia; second trimester of pregnancy

早发型重度子痫前期(EOSP)可反映孕周与妊娠结局的关系,以及胎盘存在的分子水平的差异,EOSP发病越早,病情越严重,母婴并发症越多,预后越差^[1]。既往研究显示,孕早期胎盘功能受损会引起子痫前期,而EOSP作为严重的表型之一,多因胎盘源性的大量损伤因子进入血液而导致^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可诱导新生血管的生成,在胎盘血管生成、分化等方面起着重要作用。血小板反应蛋白(TSP-1)可作用于胚胎发育及血管形成。目前研究表明,子痫前期孕妇的TSP-1及VEGF水平均存在异常变化,即TSP-1水平升高^[3-4],VEGF水平降低^[5-6];但也有部分研究显示,TSP-1水平降低,VEGF水平升高,且与缺氧刺激有关^[7-8]。本研究通过分析TSP-1、VEGF水平及TSP-1/VEGF对EOSP的预测价值,以期对EOSP的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年8月至2020年8月成都市龙泉驿区第一人民医院/四川大学华西医院龙泉医院(下称本院)收治的38例EOSP孕妇作为病例组,同期门诊产检的40例孕28~33⁺₆周健康孕妇为对照组,收集病例组不良妊娠结局相关指标(新生儿出生体重、Apgar 1 min评分等)。另选取同期在本院行孕中期唐氏筛查并最终在本院分娩的90例孕妇为验证组,其中妊娠结局为EOSP的30例孕妇为EOSP组,正常分娩的60例孕妇为非EOSP组。纳入标准:(1)年龄20~45岁;(2)孕28~33⁺₆周;(3)单活胎妊娠;(3)病例组符合谢幸等主编的《妇产科学》第9版

EOSP的诊断标准。排除标准:(1)双胞胎或多胎妊娠;(2)有糖尿病、高血压、肾病、冠心病等并发症,以及研究外其他产科并发症;(3)孕期曾服用阿司匹林、钙离子拮抗剂、抗菌药物。病例组与对照组年龄、孕周、孕次等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);病例组体质指数(BMI)高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 病例组和对照组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	BMI(kg/m ²)
病例组	38	31.00±4.42	31.45±1.72	2.84±1.44	30.54±4.93
对照组	40	29.75±4.95	31.20±1.83	2.79±1.38	27.20±2.99
t		1.174	0.621	0.157	3.595
P		0.244	0.537	0.876	<0.001

注: BMI为孕28~33⁺₆周时未分娩孕妇的BMI。

1.2 方法 病例组在入院当天抽取空腹肘静脉血5 mL,室温静置1 h后3 000 r/min离心10 min,分离血清,标记后放入-80℃冰箱保存。对照组在门诊采血中心收集当天离心后的空腹静脉血血清500 μL放入-80℃冰箱低温保存。验证组为本院产前诊断中心实验室保存的行孕中期唐氏筛查孕妇的血清。用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组VEGF及TSP-1水平。试剂盒购自Bio-Swamp公司(货号: HM10057、HM100868)。

1.3 统计学处理 应用SPSS26.0统计软件进行数据分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析TSP-1、VEGF的诊断价值,采用Pearson相关分析

各指标间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 TSP-1、VEGF 水平及 TSP-1/VEGF 比较 病例组血清 TSP-1 水平、TSP-1/VEGF 高于对照组,病例组血清 VEGF 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

2.2 血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 对 EOSP 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 均对 EOSP 有一定预测价

值,对应截断值分别为 2.44 ng/mL、319.21 pg/mL、9.13,且 TSP-1/VEGF 比 VEGF、TSP-1 单独检测预测价值稍高。见表 3 和图 1。

表 2 病例组和对对照组血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSP-1(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	TSP-1/VEGF
病例组	38	3.00±0.58	297.74±36.55	10.09±1.93
对照组	40	1.95±0.69	341.19±44.13	5.68±1.69
<i>t</i>		7.270	4.722	12.213
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 对 EOSP 的诊断价值

指标	截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
TSP-1	2.44 ng/mL	0.736(0.627~0.845)	55.30	82.50	0.378
VEGF	319.21 pg/mL	0.727(0.616~0.838)	68.40	67.50	0.354
TSP-1/VEGF	9.13	0.750(0.641~0.859)	71.10	75.00	0.461

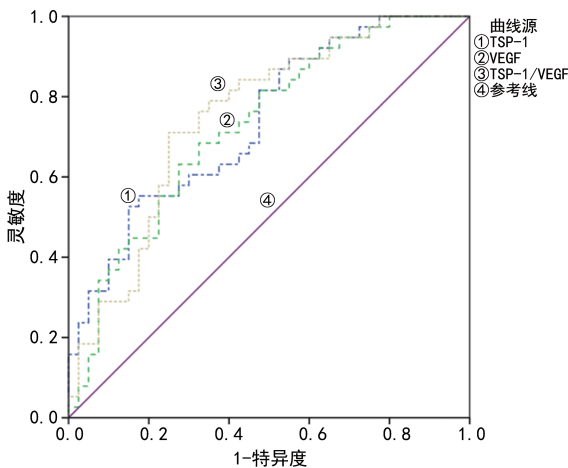


图 1 血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 诊断 EOSP 的 ROC 曲线

2.3 血清 TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 与不良妊娠结局的相关性分析 相关性分析显示,血清 TSP-1 与 VEGF 呈负相关($r = -0.265, P < 0.001$),与新生儿出生体重、Apgar 1 min 评分、Apgar 5 min 评分呈负相关($r = -0.588, -0.621, -0.593$,均 $P < 0.001$),血清 VEGF 与新生儿出生体重、Apgar 1 min 评分、Apgar 5 min 评分呈正相关($r = 0.728, 0.700, 0.712$,均 $P < 0.001$),血清 TSP-1/VEGF 与新生儿出生体重、Apgar 1 min 评分、Apgar 5 min 评分呈负相关($r = -0.817, -0.834, -0.823$,均 $P < 0.001$)。

2.4 EOSP 组与非 EOSP 组血清 TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 比较 验证组中,EOSP 组 TSP-1 水平高于非 EOSP 组,VEGF 水平低于非 EOSP 组,TSP-1/VEGF 高于非 EOSP 组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 4。

表 4 EOSP 组与非 EOSP 组血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TSP-1(ng/mL)	VEGF(pg/mL)	TSP-1/VEGF
EOSP 组	30	3.12±0.76	237.20±74.23	12.69±2.53
非 EOSP 组	60	2.58±0.62	317.61±56.45	8.27±3.49
<i>t</i>		3.608	-5.225	6.166
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

EOSP 通常在孕 34 周前发病,易引起严重的并发症,如胎盘早剥、肺水肿及心力衰竭等,从而造成胎儿宫内窘迫、死亡和低出生体重儿等情况,严重威胁母婴生命安全。为了改善母婴结局,在整个妊娠期对患者进行有效识别、管理及干预等尤为重要^[9-10]。因抗血管生成因子与促血管生成因子比值失衡会导致子痫前期的发生,其中 TSP-1 可发挥抗血管新生、调节内皮细胞功能的作用^[11],VEGF 可参与血管重构、滋养细胞浸润等过程,有助于刺激内皮细胞的增殖、迁移^[12]。本研究中,孕妇血清 TSP-1 水平与 VEGF 水平呈负相关($r = -0.265, P < 0.001$)。REDMAN^[13]研究提出,孕 8~18 周是胎盘形成的关键时期,HOFFMAN 等^[14]研究表明,在孕早中期给予小剂量阿司匹林,可有效改善孕妇胎盘病理、生理情况,预防 EOSP 的发生。

TSP-1 是 TSPs 家族的 5 个成员之一,可调节 VEGF 生物活性,通过 CD36 和 Fyn 诱导细胞凋亡,抑制血管内皮细胞迁移和增殖,通过 CD36 和 CD47 抑制一氧化氮(NO)通路^[15],起到抗血管新生作用。

本研究结果显示,病例组血清 TSP-1 水平高于对照组,提示 EOSP 患者血清 TSP-1 升高可加重 EOSP 的发生和发展,与范徐妃等^[4]研究中早发型子痫前期(EOSP)患者血清及胎盘组织 TSP-1 水平升高一致。而 ULU 等^[7]研究显示,PE 患者血清 TSP-1 水平明显降低。本研究认为,EOSP 组和非 EOSP 组血清 TSP-1 水平存在差异的可能原因有:(1)TSP-1 的相对分子质量较大,结构功能复杂,其受体多样化,使之在不同状态及结构下与不同受体结合,发挥不同的作用;(2)妊娠发病机制的内在差异较大。VEGF 有助于发挥诱导抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达、抑制血管内皮细胞凋亡、上调促衰变因子表达及保护血管内皮细胞的作用^[16]。本研究中,EOSP 组患者血清 VEGF 水平明显低于非 EOSP 组($P < 0.001$),这与 ADU-BONSAFFOH 等^[5]研究结果类似,提示血清 VEGF 水平的降低可能会促进 EOSP 的发生、发展。但刘晓丹^[17]的研究结果显示,在缺氧的情况下 VEGF 水平也会升高。此种差异的原因可能在于:(1)游离 VEGF 能更准确地反映有效循环 VEGF,因检测方法的差异导致了结果的不同;(2)不同研究中妊娠病理发生机制的差异性导致了研究结果的差异;(3)机体在缺氧状态下会引起代偿性 VEGF 水平的升高。

本研究结果显示,TSP-1/VEGF 对 EOSP 的预测价值比 VEGF 或 TSP-1 单独检测稍高,分析作用机制可能是:TSP-1-CD47 信号轴抑制 VEGF 和 VEGF 受体 2(VEGFR2)的活化,抑制 VEGF 介导的血管内皮细胞的增殖,以及 VEGFR2 下游的 AKT 或 Src 蛋白激酶,从而抑制了新生血管的形成。

目前关于 TSP-1 水平与妊娠不良结局的相关性的研究较少。SOUZA 等^[18]研究表明,通过改善循环中 NO 和 VEGF 水平可减轻对低出生体重新生儿内皮祖细胞数量和功能的不利影响。本研究结果显示,TSP-1 与新生儿出生体重、Apgar 1 min 和 Apgar 5 min 评分呈负相关($r = -0.588$ 、 -0.621 、 -0.593 ,均 $P < 0.001$),而血清 VEGF 与新生儿出生体重、Apgar 1 min 和 Apgar 5 min 评分则呈正相关($r = 0.728$ 、 0.700 、 0.712 ,均 $P < 0.001$),血清 TSP-1/VEGF 与新生儿出生体重、Apgar 1 min 评分、Apgar 5 min 评分呈负相关($r = -0.817$ 、 -0.834 、 -0.823 ,均 $P < 0.001$),提示血管生成因子与抗血管生成因子的失衡可造成严重的围生结局,TSP-1 水平升高可能是胎儿生长发育的危险因子,VEGF 水平升高可能是胎儿生长发育的促进因子。同时,本研究还发现,随着 BMI 增加,孕妇患 EOSP 的风险可能升高。

有研究显示,妊娠期高血压孕妇的血清 TSP-1 水平高于健康孕妇,且 TSP-1 水平越高,不良妊娠结局

风险越大^[19]。胡建文等^[20]结果发现,子痫前期与健康产妇孕早期、孕中期的血清 TSP-1 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究结果发现,在验证组中,EOSP 组血清 TSP-1 水平高于非 EOSP 组($P < 0.05$),提示血清 TSP-1 水平在孕中期可用于预测 EOSP 的发生。本研究结论与胡建文等^[20]研究的结论存在差异,因此,TSP-1 在 EOSP 孕妇与同孕周健康孕妇的表达情况是否存在差异仍需进行大样本、前瞻性研究证实。

综上所述,TSP-1/VEGF 对预测 EOSP 具有较高的诊断价值,在孕中期可能对预测 EOSP 有一定的意义,但此结论仍需大数据、多中心、前瞻性研究进一步验证。

参考文献

- [1] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia; a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 145(Suppl 1): S1-S33.
- [2] RAYMOND D, PETERSON E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia[J]. Obstet Gynecol Surv, 2011, 66(8): 497-506.
- [3] 刘果, 薛秀珍. 早发型重度子痫前期胎盘中 TSP1 及 ADAMTS1 表达的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1902-1904.
- [4] 范徐妃, 廖志梅, 郑秀娟, 等. 血清和胎盘组织 TSP-1、Endoglin 表达与早发型子痫前期血管生成的相关性[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(2): 186-189.
- [5] ADU-BONSAFFOH K, ANTWI D A, GYAN B, et al. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre-eclampsia in Ghanaian women[J]. BMC Physiol, 2017, 17(1): 5.
- [6] DUAN W, XIA C, WANG K, et al. A meta-analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of pre-eclampsia[J]. Biosci Rep, 2020, 40(5): BSR20190209.
- [7] ULU I, ÇEKMEZ Y, YILDIRIM K S, et al. Maternal serum thrombospondin-1 is significantly altered in cases with established preeclampsia[J]. Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(15): 2543-2546.
- [8] SAHAY A S, JADHAV A T, SUNDRANI D P, et al. VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 438(1/2): 141-152.
- [9] LISONKOVA S, JOSEPH K S. Incidence of preeclampsia; risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease[J]. Am J Obstet Gynecol, 2013, 209(6): 544.

(下转第 1974 页)

- [4] 王桂云,张静,刘曼.血清 CA125、SCCAg、IGF-Ⅱ及 CY-FRA21-1 联合检测在宫颈癌早期诊断中的价值分析[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(8):1168-1171.
- [5] 刘佩佩,杨冬梅,夏琼,等.转铁蛋白受体 1 与早期生长反应因子 4 在宫颈癌组织中的表达及其临床意义[J]. 现代免疫学,2019,39(4):302-306.
- [6] RERUCHA C M, CARO R J, WHEELER V L. Cervical cancer screening[J]. Am Fam Physician, 2018, 97(7): 441-448.
- [7] VARMA K R, DABBS D J. Cervical carcinoma with divergent neuroendocrine and gastrointestinal differentiation[J]. Int J Gynecol Pathol, 2018, 37(5): 488-491.
- [8] 樊文莉,邢艳丽,刘晓晖.实时超声弹性成像及其参数对宫颈癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志,2020,35(3):468-471.
- [9] 马珊.宫颈癌超声弹性成像参数与癌细胞恶性生物学行为的相关性研究[J]. 海南医学院学报,2018,24(2):262-265.
- [10] ZHANG Y, YAN Y, YANG Y. Study on value of ultrasonic elastography in diagnosis of clinical staging of cervical cancer and efficacy evaluation of radiotherapy[J]. Oncol Lett, 2019, 17(6): 4901-4906.
- [11] DUDEA-SIMON M, DUDEA S M, BURDE A, et al. Usefulness of real time elastography strain ratio in the assessment of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer using a reference material[J]. Med Ultrason, 2020, 22(2): 145-151.
- [12] ABUDULA A, ROUZI N, XU L, et al. Tissue-based metabolomics reveals potential biomarkers for cervical carcinoma and HPV infection[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(1): 78-87.
- [13] 刘永强,汪小玲.肿瘤标志物和 HPV 检测在宫颈癌诊断中的价值及相互关系[J]. 中国肿瘤临床与康复,2020,27(8):956-958.
- [14] LIU C Z, ZENG H X, ZHAO J J, et al. The validity of using human squamous cell carcinoma associated antigen and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 to predict post-operative adjuvant radiotherapy for nonbulky Early-Stage squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(5): 994-1000.
- [15] 汪晓峰,魏仙凤,唐春妍.宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的临床分析[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(1):63-65.
- [16] HU Z, WANG L, HAN Y, et al. Ferritin: a potential serum marker for lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 314-322.
- [17] 赵靓,夏春军,孙晓奕,等.热疗联合同步放化疗对中晚期宫颈癌患者血清 leptin、IGF2 及 T 细胞亚群水平的影响[J]. 癌症进展,2018,16(15):1900-1902.
- [18] ZHANG X M, MENG Q H, KONG F F, et al. SLC5A8 regulates the biological behaviors of cervical cancer cells through mediating the Wnt signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(9): 4679-4686.
- [19] 童扬,姜静,陈小华,等. miR-224 在宫颈癌组织中的表达及对宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移的调控作用[J]. 山西医科大学学报,2019,50(3):301-305.
- [20] 章家青. 宫颈癌患者血清中 SCC-Ag 含量与肿瘤恶性生物学行为的关系[J]. 实用预防医学,2019,26(2):238-241.

(收稿日期:2021-12-13 修回日期:2022-05-29)

(上接第 1968 页)

- [10] NDWIGA C, ODWE G, POOJA S, et al. Clinical presentation and outcomes of pre-eclampsia and eclampsia at a national hospital, Kenya: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2020, 15(6): e0233323.
- [11] ZHANG K, LI M, YIN L, et al. Role of thrombospondin-1 and thrombospondin-2 in cardiovascular diseases[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(5): 1275-1293.
- [12] XIAO Z, LI S, YU Y, et al. VEGF-A regulates sFlt-1 production in trophoblasts through both Flt-1 and KDR receptors[J]. Mol Cell Biochem, 2018, 449(1/2): 1-8.
- [13] REDMAN C. The six stages of pre-eclampsia[J]. Pregnancy Hypertens, 2014, 4(3): 246.
- [14] HOFFMAN M K, GOUDAR S S, KODKANY B S, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2020, 395(10220): 285-293.
- [15] 张永兴. 血小板反应蛋白 1/2 及其类似物调节血管化的分子基础和临床应用进展[J]. 医学综述, 2016, 22(9): 1669-1673.
- [16] 夏裕银,包楠迪,樊荣,等. VEGF 对血管内皮细胞损伤的拮抗作用及作用机制[J]. 心脏杂志, 2012, 24(6): 767-768.
- [17] 刘晓丹. 血管内皮生长因子及雌激素受体在子痫前期胎盘组织中的表达及相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [18] SOUZA L V, DE MENECK F, FERNANDES T, et al. Physical activity intervention improved the number and functionality of endothelial progenitor cells in low birth weight children[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020, 30(1): 60-70.
- [19] 路艳辉,韩连菊,张蕾,等. 子痫前期患者血清和胎盘组织中 IL-10 和 TSP-1 的表达及意义[J]. 河北医药, 2016, 38(13): 2022-2024.
- [20] 胡建文,杨娜. 孕早、中期血清 TSP-1 表达对预测子痫前期发生的价值研究[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2014, 5(3): 45-46.

(收稿日期:2021-11-26 修回日期:2022-06-05)