

子痫前期孕妇 HIF-1 α 基因 rs11549467G/A 位点多态性和血清 HIF-1 α 及 VEGF 水平表达与病情严重程度的相关性分析

冯 健¹, 凌秀婷², 施俊柱¹, 刘国栋², 钟伟传²

(1. 深圳市龙华区中心医院检验科, 广东深圳 518110; 2. 深圳市龙华区人民医院检验科, 广东深圳 518109)

摘要: 目的 了解子痫前期 (preeclampsia, PE) 孕妇缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 基因 rs11549467 G/A 位点多态性和血清 HIF-1 α 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平表达与病情严重程度的相关性。方法 选取 2020 年 1 月~2021 年 3 月深圳市龙华区中心医院和深圳市龙华区人民医院 103 例 PE 孕妇作为 PE 组, 非 PE 健康孕妇 120 例作为对照组。分别检测血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平, 同时对 HIF-1 α 基因 rs11549467 G/A 位点多态性进行分析。结果 PE 组 HIF-1 α 水平 (23.92 ± 5.06 pg/ml) 明显高于对照组 (4.98 ± 1.32 pg/ml), 而 VEGF 水平 (86.37 ± 20.64 pg/ml) 明显低于对照组 (195.18 ± 35.21 pg/ml), 差异有统计学意义 ($t=13.0542, 9.1475$, 均 $P < 0.05$)。重度 PE 孕妇 HIF-1 α 水平 (40.86 ± 6.25 pg/ml) 明显高于轻度 PE 孕妇 (12.06 ± 2.93 pg/ml), 而 VEGF 水平 (132.84 ± 27.52 pg/ml) 明显低于轻度 PE 孕妇 (285.72 ± 41.37 pg/ml), 不同程度 PE 差异有统计学意义 ($t=10.6315, 7.1943$, 均 $P < 0.05$)。PE 组 HIF-1 α 基因 rs11549467 G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率 (36.89% 和 49.03%) 明显高于对照组 (17.50% 和 30.00%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.3745, 4.8267$, 均 $P < 0.05$)。重度 PE 孕妇 HIF-1 α 基因 rs11549467G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率 (45.24% 和 57.14%) 明显高于轻度 PE 孕妇 (31.15% 和 43.44%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.2086, 4.6197$, 均 $P < 0.05$)。AA 基因型 PE 孕妇 HIF-1 α 水平 (37.96 ± 8.13 pg/ml) 明显高于 GG 和 GA 基因型孕妇 (15.29 ± 2.45 pg/ml, 16.38 ± 2.93 pg/ml), 差异均有统计学意义 ($t=6.9042, 6.1576$, 均 $P < 0.05$), 而 GG 和 GA 基因型比较差异无统计学意义 ($t=0.9145, P=0.0718$)。经 Pearson 相关性分析, HIF-1 α 水平与病情严重程度呈正相关 ($r=0.6174, P=0.0359$), 而 VEGF 水平与病情严重程度呈负相关 ($r=-0.6913, P=0.0311$)。结论 PE 孕妇 HIF-1 α 水平明显升高, 而 VEGF 水平明显降低, 且与病情严重程度有关。同时 HIF-1 α 基因 rs11549467G/A 位点多态性与病情严重程度存在一定相关性, 可能与 PE 发生和发展有密切关系。

关键词: 缺氧诱导因子; 血管内皮生长因子; 单核苷酸多态性; 子痫前期

中图分类号: R714.244; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 03-021-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.005

Correlation of HIF-1 α Gene rs11549467G/A Local Polymorphism and Levels of HIF-1 α and VEGF with the Severity of Preeclampsia in Pregnant Women

FENG Jian¹, LING Xiu-ting², SHI Jun-zhu¹, LIU Guo-dong², ZHONG Wei-chuan²

(1. Department of Clinical Laboratory, Longhua District Central Hospital in Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518110, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Longhua District People's Hospital in Shenzhen, Guangdong Shenzhen 518109, China)

Abstract: Objective To understand hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) in pregnant women with preeclampsia (PE) correlation between HIF-1 α gene rs11549467 G/A polymorphism and serum HIF-1 α and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression with disease severity. **Methods** 103 pregnant women with PE from Longhua District Central Hospital and Longhua District People's Hospital in Shenzhen from January 2020 to March 2021 were selected as PE group, and 120 cases of non-PE healthy pregnant women were selected as control group. The levels of HIF-1 α and VEGF in serum were detected respectively, and polymorphism of HIF-1 α gene rs11549467G/A was analyzed. **Results** The level of HIF-1 α in PE group (23.92 ± 5.06 pg/ml) was significantly higher than that of control group (4.98 ± 1.32 pg/ml), while the level of VEGF (86.37 ± 20.64 pg/ml) was significantly lower than that of control group (195.18 ± 35.21 pg/ml), the differences were statistically significant ($t=13.0542, 9.1475$, all $P < 0.05$). The level of HIF-1 α in pregnant women with severe PE (40.86 ± 6.25 pg/ml) was significantly higher than that in pregnant women with mild PE (12.06 ± 2.93 pg/ml), while the level of VEGF (132.84 ± 27.52 pg/ml) was significantly lower than that in pregnant women with mild PE (285.72 ± 41.37 pg/ml), and there were statistically significant differences

among different degrees of PE($t=10.631\ 5, 7.194\ 3$, all $P < 0.05$). The frequency of AA genotype and A allele of HIF-1 α rs11549467G/A locus in PE group(36.89% and 49.03%) was significantly higher than that in control group (17.50% and 30.00%), and the differences were statistically significant($\chi^2=7.374\ 5, 4.826\ 7$, all $P < 0.05$). The frequency of AA genotype and A allele of HIF-1 α gene rs11549467G/A locus in severe PE pregnant women (45.24% and 57.14%) was significantly higher than that in mild PE pregnant women(31.15% and 43.44%), the differences were statistically significant($\chi^2=4.208\ 6, 4.619\ 7$, all $P < 0.05$). The level of HIF-1 α in PE women with AA genotype (37.96 ± 8.13 pg/ml) was significantly higher than that of GG and GA women(15.29 ± 2.45 pg/ml, 16.38 ± 2.93 pg/ml), and the differences were statistically significant($t=6.904\ 2, 6.157\ 6$, all $P < 0.05$), but there was no statistically significant difference between GG and GA genotypes ($t=0.914\ 5, P=0.071\ 8$). According to pearson correlation analysis, the level of HIF-1 α was positively correlated with disease severity($r=0.617\ 4, P=0.035\ 9$), while level of VEGF was negatively correlated with disease severity($r=-0.691\ 3, P=0.031\ 1$). **Conclusion** The level of HIF-1 α was significantly increased and level of VEGF was significantly decreased in pregnant women with PE, and it was related to with disease severity. At the same time, the polymorphism of HIF-1 α rs11549467G/A was correlated with disease severity, which may be closely related to the occurrence and development of PE.

Keywords: hypoxia inducible factor; vascular endothelial growth factor; single nucleic acid polymorphism; preeclampsia

子痫前期(Preeclampsia, PE)是妊娠期特有的一种疾病,主要表现为高血压和蛋白尿,其病因和发病机制目前尚未完全阐明,有研究认为,可能与胎盘微血管缺氧有关^[1-2]。缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)是存在于多种细胞内的一种转录因子,缺氧情况下可上调促红细胞生成素、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种靶基因的转录。有研究表明,HIF-1 α 基因多个位点存在多态性,且与多种疾病的发生、发展有密切关系^[3],但与PE的发生是否有关未见报道。而VEGF是HIF-1 α 调节的一种下游因子,主要由滋养细胞分泌的一种促血管生成因子。有研究表明,VEGF在促进血管生成和维持血管内皮功能等方面发挥着重要的作用,但其在PE孕妇中的表达仍存在很大争议^[4-6]。为此,本研究对深圳市龙华区PE孕妇和非PE健康孕妇HIF-1 α 基因rs11549467G/A位点多态性和HIF-1 α 及VEGF水平表达与病情严重程度的相关性进行了对比分析,探讨其在PE发病中的作用机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年1月~2021年3月在深圳市龙华区中心医院和人民医院妇产科确诊的PE孕妇103例作为PE组,年龄22~45(31.65 ± 9.72)岁;孕周21~36(28.01 ± 6.34)周。其中轻度PE孕妇61例,重度PE孕妇42例。纳入标准:①符合美国妇产科医师学会(American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)发布的《妊娠期高血压和子痫前期指南(2019版)》中PE诊断标准^[7];②孕周 ≥ 20 周;③产检规律及资料完整者;④单胎者;⑤自愿参与并积极配合者;⑥患者及家属知情同意者;⑦经医院伦理委员会同意批准。排除标准:①伴有实质器官性、免疫性及血液性等基础疾病者;②伴有慢性高血压、心脏病、肝病、

肾病及糖尿病者;③多胎者;④甲状腺功能异常者;⑤有免疫治疗史者。同时选取非PE健康孕妇120例作为对照组,年龄20~47(30.92 ± 10.25)岁;孕周20~38(28.76 ± 7.05)周,体检均未见明显异常。两组年龄、孕周差异无统计学意义($P > 0.05$)。1.2 仪器与试剂 HIF-1 α 和VEGF酶联免疫吸附试验试剂盒(上海科顺生物科技有限公司),DNA提取试剂盒(深圳亚能生物科技有限公司),ABI7500 PCR基因扩增仪(美国ABI公司),AE275酶联免疫吸附仪(深圳爱康公司)。

1.3 方法

1.3.1 HIF-1 α 和VEGF水平检测:采集静脉血3.0~5.0ml,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)对HIF-1 α 和VEGF水平进行检测,操作按仪器及试剂盒说明书进行。

1.3.2 DNA提取:抽取2.0~3.0ml静脉血于EDTA-K₂抗凝管内,上下颠倒充分混匀后,采用DNA提取试剂盒提取全血组DNA,并将合格的DNA提取物置于-20℃冰箱内保存备用。

1.3.3 HIF-1 α 基因rs11549467 G/A位点多态性分析:利用限制性片段长度多态性-聚合酶链反应(restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction, RFLP-PCR)技术对HIF-1 α 基因第12外显子rs11549467 G/A位点单核苷酸多态性进行分析,具体操作参照文献[8]。①引物设计:上游引物:5'-AAGGTGTGCCATTGTA AAACTC-3',下游引物:5'-TGA CTCAAAGCGAC AGATAAC ACG-3';②反应体系:总体积50 μ l,其中10 \times 缓冲液5.0 μ l, dNTP 1.0 μ l,上、下游引物各0.5 μ l, 0.1 μ g/ μ l DNA模板1.0 μ l, 1U/ μ l Taq DNA聚合酶0.5 μ l,加双蒸水至50.0 μ l;③扩增:94℃预变性2 min,然后以94℃变性30s \rightarrow 56℃

退火 1.0min → 72℃ 延伸 1min, 反复循环 30 次, 最后 72℃ 延伸 10min; ④ 酶切: 取聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 扩增产物 10.0μl, Aci I 内切酶液 2.0μl 及去离子水 7.5μl, 60℃ 酶切 1.0h; ⑤ 电泳: 取扩增产物于 2g/dl 琼脂糖凝胶上电泳分离, 凝胶成像系统观察分析电泳结果。

1.4 统计学分析 数据采用统计软件 SPSS20.0 进行分析。计量结果以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验比较两组间差异; 计数结果以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验比较两组间差异; 遗传平衡采用 Hardy-Weinberg 检验; 采用 Pearson 进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

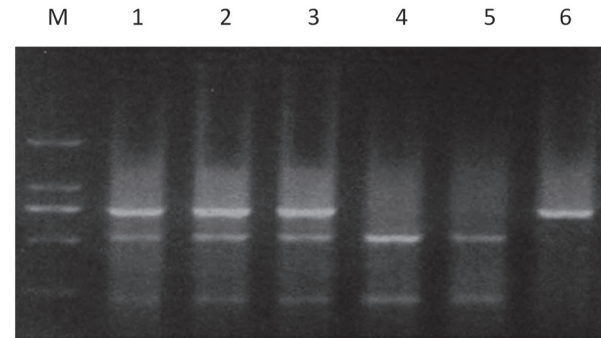
2 结果

2.1 两组 HIF-1α 和 VEGF 水平比较 PE 组 HIF-1α 水平 ($23.92 \pm 5.06\text{pg/ml}$) 明显高于对照组 ($4.98 \pm 1.32\text{pg/ml}$), 而 VEGF 水平 ($86.37 \pm 20.64\text{pg/ml}$) 明显低于对照组 ($195.18 \pm 35.21\text{pg/ml}$), 差异均有统计学意义 ($t=13.054\ 2$, $P=0.013\ 7$; $t=9.147\ 5$, $P=0.028\ 1$)。

2.2 不同程度 PE 孕妇 HIF-1α 和 VEGF 水平比较 重度 PE 孕妇 HIF-1α 水平 ($40.86 \pm 6.25\text{pg/ml}$) 明显高于轻度 PE 孕妇 ($12.06 \pm 2.93\text{pg/ml}$), 而 VEGF 水平 ($132.84 \pm 27.52\text{pg/ml}$) 明显低于轻度 PE 孕妇

($285.72 \pm 41.37\text{pg/ml}$), 不同程度 PE 孕妇差异均有统计学意义 ($t=10.631\ 5$, $P=0.031\ 9$; $t=7.194\ 3$, $P=0.025\ 2$)。

2.3 电泳图 见图 1。PE 组和对照组 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点 SNP 均出现 GG, GA 和 AA 三种基因型, 经 Hardy-Weinberg 平衡检验, 两组差异无统计学意义 ($\chi^2=1.049\ 2$, $P=0.069\ 5$), 表明抽样具有代表性。



1, 2, 3 为 GA 基因型; 4, 5 为 GG 基因型; 6 为 AA 基因型; M 为分子量标准。

图 1 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点电泳图

2.4 两组 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点多态性比较 见表 1。PE 组 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=7.374\ 5$, $4.826\ 7$, 均 $P < 0.05$)。

表 1 两组 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点多态性比较 [n (%)]

基因类型	PE 组 ($n=103$)	对照组 ($n=120$)	χ^2	P
基因型	GG	40 (38.84)	69 (57.50)	4.914 3
	GA	25 (24.27)	30 (25.00)	1.061 2
	AA	38 (36.89)	21 (17.50)	7.374 5
等位基因	G	105 (50.97)	168 (70.00)	5.695 1
	A	101 (49.03)	72 (30.00)	4.826 7

2.5 不同程度 PE 孕妇 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点多态性比较 见表 2。重度 PE 孕妇 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基

因频率明显高于轻度 PE 孕妇, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.208\ 6$, $4.619\ 7$, 均 $P < 0.05$)。

表 2 不同程度 PE 孕妇 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点多态性比较 [n (%)]

基因类型	重度 PE 孕妇 ($n=42$)	轻度 PE 孕妇 ($n=61$)	χ^2	P
基因型	GG	13 (30.95)	27 (44.26)	3.4105
	GA	10 (23.81)	15 (24.59)	1.0932
	AA	19 (45.24)	19 (31.15)	4.2086
等位基因	G	36 (42.86)	69 (56.56)	3.7490
	A	48 (57.14)	53 (43.44)	4.6197

2.6 不同基因型 PE 孕妇 HIF-1α 水平比较 HIF-1α 基因 rs11549467G/A 位点 AA 基因型 PE 孕妇 HIF-

1α 水平 ($37.96 \pm 8.13\text{pg/ml}$) 明显高于 GG 和 GA 基因型 ($15.29 \pm 2.45\text{pg/ml}$ 和 $16.38 \pm 2.93\text{pg/ml}$),

差异均有统计学意义($t=6.904\ 2, 6.157\ 6, P=0.032\ 4, 0.034\ 1$), 而 GG 和 GA 基因型差异无统计学意义($t=0.914\ 5, P=0.071\ 8$)。

2.7 HIF-1 α 和 VEGF 水平与病情严重程度相关性分析 经 Pearson 相关性分析, PE 组 HIF-1 α 水平与病情严重程度呈正相关($r=0.617\ 4, P=0.035\ 9$), 而 VEGF 水平与病情严重程度呈负相关($r=-0.691\ 3, P=0.0311$)。

3 讨论

子痫前期(PE)的基本病理变化为血管内皮细胞受损、全身细小动脉痉挛, 全身各系统灌注减少, 从而导致全身多器官功能损伤, 严重威胁母婴健康, 其发病率约为 2.0% ~ 8.0%, 且约 15% 的早产是由 PE 引起, 约有 10.0% ~ 15.0% 的孕产妇死于 PE, 是导致早产、新生儿患病及孕产妇死亡的主要原因之一^[9-10]。但 PE 病因和发病机制十分复杂, 至今仍未阐明, 同时 PE 的发生和进展毫无先兆, 且不同患者的临床表现、进展及结局各异, 给早期诊断、治疗及预防造成很大困难。因此, 及早预测和识别高危者, 并及时采取干预措施, 对有效降低其发病率和死亡率有重要的临床意义是缺氧情况下缺氧信号转录过程中的一个关键性调节转录因子, 在调节机体氧稳态中发挥着重要的作用。有研究表明, PE 患者胎盘血管发生不同程度痉挛, 导致其血流减少, 造成胎盘局部组织缺血和缺氧, 从而增加细胞内 HIF-1 α 表达水平, 以便提高组织对缺氧的耐受能力^[11-13]。本研究结果显示, PE 孕妇血清 HIF-1 α 水平明显升高, 以重度 PE 孕妇升高更为明显, 且与 PE 病情严重程度呈正相关, 这表明 HIF-1 α 表达与 PE 的发生及病情严重程度有关。同时也说明了 PE 发生和发展过程中孕妇胎盘组织可能存在不同程度缺血、缺氧情况, 这对 PE 的病因及发病机制的研究提供重要的参考依据。

VEGF 是 HIF-1 α 调节的一种下游因子, 其基因转录受 HIF-1 α 水平的调节, 其在 PE 孕妇中的水平表达虽存在很大争议, 但可通过不同途径诱导和促进 PE 甚至高血压的发生。有研究认为, PE 患者胎盘缺血、缺氧可引起 HIF-1 α 表达水平上调, 导致 VEGF 水平增加, 从而促进血管内皮细胞活化, 增加血管通透性, 导致高血压。但也有研究表明, VEGF 主要由胎盘滋养细胞分泌, 胎盘组织缺血、缺氧可引起炎症因子及其代谢产物释放增加, 血管内皮细胞功能受损, 导致其水平降低, 影响滋养细胞分化、内皮细胞增殖和侵袭能力下降及发育受阻, 从而进一步加重胎盘缺血缺氧性损伤, 诱导和促进 PE 的发生和发展进程^[14-16]。本研究结果显示,

PE 孕妇血清中 VEGF 水平明显降低, 以重度 PE 孕妇降低更为明显, 且与 PE 病情严重程度呈负相关, 这可能与 PE 发病中炎症细胞因子及其产物释放增加导致 VEGF 浓度降低的作用大于 HIF-1 α 对 VEGF 水平表达上调的作用有关, 从而互相作用进一步促进 PE 发生和发展。

有研究表明, PE 发病与滋养细胞侵袭异常、免疫异常、血管内皮损伤、营养及遗传等多种因素有关, 是一种多因素、多基因性疾病, 其中基因突变在其发生中发挥了重要的作用。HIF-1 α 是在特异性缺氧状态下发挥活性的一种转录因子, 其基因位于 14q21 ~ 24, 由 15 个外显子和 14 个内含子组成, 其基因多个位点存在多态性, 且与多种疾病的发生有密切关系^[17-19]。本研究结果显示, PE 孕妇 HIF-1 α 基因 rs11549467 G/A 位点 AA 基因型和 A 等位基因频率明显升高, 且以重度 PE 孕妇升高更为明显, 这表明 PE 的发生和发展与 HIF-1 α 基因 rs11549467 G/A 位点多态性有一定的相关性, 其中 AA 基因型可能是深圳地区 PE 发病的易感基因。另外, AA 基因型 PE 孕妇 HIF-1 α 水平明显高于其它基因型, 这表明其基因多态性可能通过影响其蛋白水平表达而在 PE 中发挥作用的。

综上所述, PE 孕妇 HIF-1 α 水平明显升高, 而 VEGF 水平明显降低, 与病情严重程度有关。同时 PE 孕妇 HIF-1 α 基因 rs11549467 G/A 位点存在多态性, 且不同基因型孕妇血清 HIF-1 α 水平存在很大差异。因此, HIF-1 α , VEGF 水平表达及 HIF-1 α 基因 rs11549467 G/A 位点多态性可能与 PE 的发生和发展有一定相关性。

参考文献:

- [1] 曹均, 越小丽. 妊娠期凝血功能指标检测在子痫前期诊断治疗中的临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1401-1403, 1408.
CAO Jun, YUE Xiaoli. Clinical significance of blood coagulation function in the diagnosis and treatment of preeclampsia during pregnancy [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(11): 1401-1403, 1408.
- [2] 周蓓, 谢恺俐. 子痫前期发病机制研究进展 [J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(9): 1136-1141.
ZHOU Bei, XIE Kaili. Research progress in the pathogenesis of preeclampsia [J]. Journal of Central South University(Medical Science), 2020, 45(9): 1136-1141.
- [3] 黄朝任, 邹光美. 缺氧诱导因子-1 α 基因多态性与疾病的研究新进展 [J]. 中国医药科学, 2021, 11(3): 25-28.
HUANG Zhaoren, ZOU Guangmei. New progress in the study of hypoxia inducible factor 1 α gene preeclampsia and disease [J]. China Medicine and Pharmacy, 2021, 11(3): 25-28.
- [4] 罗希, 赵锦秀, 田恬. 子痫前期患者血清 sICAM-1,

- PAPP-A, VEGF 表达及预测价值 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(4): 815-818.
- LUO Xi, ZHAO Jinxiu, TIAN Tian. Expression and predictive value of serum sICAM-1, PAPP-A and VEGF levels in preeclampsia [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2021, 29(4): 815-818.
- [5] 刘庆, 李蓓, 周雪飞. 子痫前期孕妇血清 VEGF, CRP, STOX1, sFlt-1 水平变化及妊娠结局分析 [J]. 海南医学, 2021, 32(11): 1418-1421.
- LIU Qing, LI Bei, ZHOU Xuefei. Changes of serum VEGF, CRP, STOX1, sFlt-1 levels in pregnant women with preeclampsia and analysis of pregnancy outcome [J]. Hainan Medical Journal, 2021, 32(11): 1418-1421.
- [6] 程其军, 刘意, 许剑利. 子痫前期患者血清 miR-16、VEGF 表达及临床意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(12): 1440-1443, 1476.
- CHENG Qijun, LIU Yi, XU Jianli. Expression and clinical significance of serum miR-16 and VEGF in patients with preeclampsia [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2020, 28(12): 1440-1443, 1476.
- [7] 杨怡珂, 漆洪波. 美国妇产科医师学会 (ACOG) “妊娠期高血压和子痫前期指南 2019 版” 要点解读 (第一部分) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2019, 35(08): 895-899.
- YANG Yike, QI Hongbo. Interpretation of the main points of ACOG guidelines for gestational hypertension and preeclampsia (2019) [J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2019, 35(8): 895-899.
- [8] 李冰, 贾晔然, 魏文婷, 等. 缺氧诱导因子 -1 α 基因多态性与慢性阻塞性肺疾病易感性的关系 [J]. 广东医学, 2013, 34(11): 1691-1695.
- LI Bing, JIA Yeran, WEI Wenting, et al. The correlation between polymorphism of hypoxia inducible factor-1 α gene and susceptibility to chronic obstructive pulmonary diseases [J]. Guangdong Medical Journal, 2013, 34(11): 1691-1695.
- [9] 徐晓锋, 郭历琛, 徐玲, 等. 孕妇血清 PLGF, sFlt-1, Ca²⁺, 25-(OH)-D 水平检测及其他危险因素分析对预测子痫前期的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 35-39.
- XU Xiaofeng, GUO Lichen, XU Ling, et al. Clinical significance of serum PLGF, sFlt-1, Ca²⁺, 25-(OH)-D levels and other risk factors in pregnant women in predicting preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 35-39.
- [10] 范明林, 韦惠, 陈丽萍, 等. 孕中期血清 sFlt-1/PLGF 联合高危因素在预测子痫前期发生中的应用价值 [J]. 湖南师范大学学报 (医学版), 2021, 18(3): 91-94.
- FAN Minglin, WEI Hui, CHEN Liping, et al. Application value of serum sFlt-1/PLGF combined with high risk factors in the prediction of preeclampsia in the second trimester [J]. Journal of Hunan Normal University (Medical Sciences), 2021, 18(3): 91-94.
- [11] LAI Hua, LIU Huai. Expression and meaning analysis of HIF-1 α and HSP70 in preeclamptic placenta [J]. Biomedical Research, 2018, 29(6): 1240-1243.
- [12] 杨双燕, 杨琦芳, 李银凤. 子痫前期病因及发病机制的研究 [J]. 医学信息, 2021, 34(4): 52-56.
- YANG Shuangyan, YANG Qifang, LI Yinfeng. Study on the etiology and pathogenesis of preeclampsia [J]. Journal of Medical Information, 2021, 34(4): 52-56.
- [13] YU Nan, WU Jianli, XIAO Juan, et al. HIF-1 α regulates angiogenesis via Notch1/STAT3/ETBR Pathway in trophoblastic cells [J]. Cell Cycle (Georgetown, Tex.), 2019, 18(24): 3502-3512.
- [14] 胡凤丽. 子痫前期孕妇动脉弹性与氧化应激损伤、血管内皮功能的相关性 [J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(6): 1282-1285.
- HU Fengli. Correlation between arterial elasticity of pregnant women with preeclampsia and their oxidative stress injury and vascular endothelial function [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2021, 29(6): 1282-1285.
- [15] 王丽婷. HIF-1 α , VEGF, sFlt-1 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及临床意义 [J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(3): 366-369.
- WANG Liting. Expression of HIF-1 α , VEGF and sFlt-1 mRNA in placenta tissue of patients with preeclampsia and their clinical significance [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2020, 28(3): 366-369.
- [16] 杨娟, 谢莹莹. miR-182 调控 HIF-2 α 通路对低氧诱导子痫前期滋养细胞侵袭的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(6): 876-881.
- YANG Juan, XIE Yingying. Effect of miR-182 regulating HIF-2 α pathway on hypoxia-induced invasion of preeclampsia trophoblasts [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2020, 55(6): 876-881.
- [17] 赵雪娅, 陈莎, 程蔚蔚. 孕早期血清同型半胱氨酸水平和亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与子痫前期发病的相关性研究 [J]. 上海医学, 2021, 44(6): 416-420.
- ZHAO Xueya, CHEN Sha, CHENG Weiwei. Correlation between serum homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and preeclampsia in early pregnancy [J]. Shanghai Medical Journal, 2021, 44(6): 416-420.
- [18] LI Hunian, HE Ting, ZHA Yongjiu, et al. HIF-1 α rs11549465 C>T preeclampsia contributes to increased cancer susceptibility: Evidence from 49 studies [J]. Journal of Cancer, 2019, 10(24): 5955-5963.
- [19] 艾芳, 董旭东, 周凤仙, 等. sFlt-1 基因 rs4769613 位点多态性与云南地区不同海拔子痫前期的相关性研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(4): 394-400.
- AI Fang, DONG Xudong, ZHOU Fengxian, et al. Association of sFlt-1 gene rs4769613 loci polymorphism with pre-eclampsia at different altitudes in Yunnan Province [J]. Journal of Chongqing Medical University, 2021, 46(4): 394-400.

收稿日期: 2021-07-21

修回日期: 2021-08-17