

## 血清 sFlt-1、PLGF 水平及比值变化预测孕妇轻度子痫前期发病的 Meta 分析

洪音<sup>1</sup>, 孟浩<sup>2</sup>, 徐俊<sup>3</sup>, 张桁忠<sup>1</sup>, 潘陈玲<sup>4</sup>, 成佳星<sup>3</sup>, 徐耀<sup>3</sup>, 吕翔<sup>3</sup>

(<sup>1</sup> 苏北人民医院健康管理中心, 江苏扬州 225001; <sup>2</sup> 扬州大学医学院非编码 RNA 研究中心, 江苏扬州 225001; <sup>3</sup> 苏北人民医院神经内科, 江苏扬州 225001; <sup>4</sup> 昆明理工大学生命科学与技术学院, 云南昆明 650000)

**[摘要]** 目的:探讨血清可溶性血管内皮生长因子受体-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)、胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)水平及比值变化与轻度子痫前期发病关系。方法:检索万方、CNKI、PubMed、Embase 和 Cochrane 收集 1994—2016 年国内外公开发表的关于血清 sFlt-1、PLGF 水平及比值变化与轻度子痫前期关系的中英文病例对照研究,剔除不符合标准的文献,对纳入的文章采用 Review Manager 5.3 软件对结果进行统计分析。结果:共纳入文献 17 篇,其中中文文献 14 篇,英文文献 3 篇。血清 sFlt-1 表达水平与轻度子痫前期的关系的异质性检验  $I^2 = 96\%$ ,  $P < 0.000\ 01$ , 存在明显的异质性,合并效应  $SMD=4.89(95\%CI: 3.60\sim 6.17)$ ,  $P < 0.000\ 01$ , 差异有统计学意义。血清 PLGF 表达水平与轻度子痫前期的关系的异质性检验  $I^2 = 93\%$ ,  $P < 0.000\ 01$ , 存在明显的异质性,合并效应  $SMD=-2.32(95\%CI: -2.91\sim -1.72)$ ,  $P < 0.000\ 01$ , 差异有统计学意义。轻度子痫前期组和正常对照组血清 sFlt-1/PLGF 比值异质性检验  $I^2 = 98\%$ ,  $P < 0.000\ 01$ , 合并效应  $SMD=1.95(95\%CI: 0.50\sim 3.40)$ ,  $P < 0.000\ 01$ , 差异有统计学意义。结论:PLGF 与轻度子痫前期的发病具有密切关系,血清 sFlt-1 的表达水平与轻度子痫前期有关,sFlt-1 以及 sFlt-1/PLGF 比值可以作为辅助诊断轻度子痫前期的有效指标。

**[关键词]** 轻度子痫前期;胎盘生长因子;可溶性血管内皮生长因子受体-1;Meta 分析

**[中图分类号]** R714.24

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)10-1270-07

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20161028

## Meta-analysis of the relationship between the serum levels of sFlt-1, PLGF and their ratio for diagnosis of mild preeclampsia in pregnant women

Hong Yin<sup>1</sup>, Meng Hao<sup>2</sup>, Xu Jun<sup>3</sup>, Zhang Hengzhong<sup>1</sup>, Pan Chenling<sup>4</sup>, Chen Jiaxing<sup>3</sup>, Xu Yao<sup>3</sup>, Lv Xiang<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Health Management Center, Northern Jiangsu Province Hospital, Yangzhou University, Yangzhou 225001; <sup>2</sup>Non-coding RNA Center, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001; <sup>3</sup>Department of Neurology, Northern Jiangsu Province Hospital, Yangzhou 225001; <sup>4</sup>Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the relationship between the serum levels of sFlt-1, PLGF and their ratio in mild preeclampsia. **Methods:** We searched Wanfang, CNKI, PubMed, Embase and Cochran, and published domestic and foreign controlled studies about the relationship between the serum levels of sFlt-1, PLGF and their ratio in mild preeclampsia from 1994 to 2014. Then, we excluded non-compliant documents, and statistically analyzed the results of included studies using Review Manager 5.3 software. **Results:** A total of 17 studies were included in this study, including 14 Chinese studies and 3 English studies. Heterogeneity test about the serum levels of sFlt-1 expression and the relationship between mild preeclampsia was  $I^2=96\%$ ,  $P < 0.000\ 01$ , and the heterogeneity was significant. The combined effect of  $SMD=4.89(95\%CI: 3.60\sim 6.17)$ ,  $P < 0.000\ 01$ , the difference was statistically significant. Heterogeneity test about the serum levels of PLGF expression and the relationship between mild preeclampsia was  $I^2=93\%$ ,  $P < 0.000\ 01$ , the heterogeneity was significant. The combined effect of  $SMD=-2.32(95\%CI: -2.91\sim -1.72)$ ,  $P < 0.000\ 01$ , the difference was statis-

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81471215, 81271211); 江苏省社会发展重点病种规范化诊疗项目(BE2015665); 江苏省自然科学基金(BK20151592); 江苏省“333”高层次人才(2013-III-0077); 江苏省“六大人才高峰”(2012-ws-002); 扬州市绿扬金凤领军人才(yzlyjfh2013CX056)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: neurojun@126.com

tically significant. Heterogeneity test about the serum levels of sFlt-1/PLGF ratio expression and the relationship between preeclampsia was  $I^2=98\%$ ,  $P < 0.000 01$ , the heterogeneity was significant, the combined effect of  $SMD=1.95$  (95%CI:0.50~3.40),  $P < 0.000 01$ , the difference was statistically significant. **Conclusion:** PLGF is highly correlated with the occurrence and development of mild preeclampsia; the serum levels of sFlt-1 expression associated with mild preeclampsia; sFlt-1 and sFlt-1/PLGF ratio can be used as an effective index for diagnosis of mild preeclampsia.

[Key words] mild-preeclampsia; PLGF; sFlt-1; Meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(10): 1270-1276]

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP), 是孕产妇在围生期发生的特有的疾病症候群, 临床主要表现高血压、水肿、蛋白尿 3 个主要症状, 可造成多器官功能损伤甚至衰竭<sup>[1-2]</sup>。子痫前期 (pre-eclampsia, PE) 是在 HDCP 基础上出现了蛋白尿, 随着疾病的发展, 这些所出现的严重并发症将会导致孕妇较高的病死率<sup>[3]</sup>。调查显示, 全球每年大约有 6 万孕妇死于该病, PE 发生的早晚也影响到疾病的发展及预后<sup>[4]</sup>。当妊娠 20 周以后出现  $BP \geq 140/90$  mmHg, 尿蛋白  $\geq 0.3$  g/24 h 或随机尿蛋白阳性; 可伴有上腹不适/头痛等为轻度子痫前期 (mild preeclampsia, MPE)<sup>[5]</sup>。MPE 的发病机制尚不清楚, 尽管有多种学说, 但胎盘缺血及氧化应激学说和血管内皮受损学说被广泛接受。研究表明, 可溶性血管内皮生长因子受体-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1) 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 在内的血管生成因子之间的平衡与 MPE 的发生发展有关<sup>[6-7]</sup>。有学者认为 sFlt-1 和 PLGF 可以作为 MPE 的预测因子, 提示临床表现发生的时间<sup>[8]</sup>; 血清 sFlt-1/PLGF 比值则可以作为辅助诊断 MPE 的有效指标<sup>[9]</sup>。根据患者的发病时间, 将妊娠 34 周之前发病的 MPE 称为早发型; 妊娠 34 周之后发病者为晚发型。本文收集 1994—2016 年国内外公开发表的关于血清 sFlt-1、PLGF 水平及比值变化与 MPE 关系的中英文病例对照研究, 剔除不符合标准的文献, 采用 Review Manager 5.3 软件对纳入的文章结果进行定量分析, 希望为探索 MPE 的发病机制提供线索, 对 MPE 的诊断及治疗带来帮助。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

文献纳入和排除标准应该在数据提取前确定, 纳入的标准包括: ①病例-对照研究, 样本量充分; ②病例组和对照组纳入有相似的纳入标准; ③各文献的研究方法相似; ④文中提到“妊娠 20 周以后出

现  $BP \geq 140/90$  mmHg, 尿蛋白  $\geq 0.3$  g/24 h 或随机尿蛋白阳性, 可伴有上腹不适/头痛”或确诊为轻度子痫患者; ⑤内容涉及早发型 MPE 和晚发型 MPE 患者和相同孕周的正常对照组患者的血清 sFlt-1、PLGF 表达水平及比值的数据相关文献。

排除标准包括: ①文献数据不完整; ②以不同的形式重复发表的研究结果; ③非病例-对照研究或研究方法不恰当; ④未发表的文献、摘要、综述、会议报告等文献; ⑤研究对象为非单胎妊娠或有其他并发症。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 检索策略

通过检索万方数据库、CNKI、PubMed、Embase 和 Cochrane 收集 1994—2016 年国内外公开发表的关于血清中 sFlt-1、PLGF 水平及比值变化与 MPE 关系的中英文病例对照研究, 并追溯引文及引证文献进行全面的文献搜索。中文检索词为“妊娠期高血压疾病”、“轻度子痫前期”、“可溶性血管内皮生长因子受体-1”、“胎盘生长因子”; 英文检索词为“hypertensive disorder complicating pregnancy”、“hypertensive disorders in pregnancy”、“pregnancy-induced hypertension”、“gestational hypertension”、“placental growth factor”、“soluble fms-like tyrosine kinase-1”、“mild preeclampsia”、“eclampsism”、“PE”、“sFlt-1”、“PLGF”, 按不同的组合进行检索。结合手工检索, 依照预先制定的纳入和排除标准, 尽量获取目的文献的全文。为了避免遗漏相关文章, 同时检索符合纳入文献的参考文献作为补充。

#### 1.2.2 质量评价

采用 Newcastle-Ottawa 质量评价标准 (the Newcastle-Ottawa scale for assessing the quality of non-randomized studies in meta-analysis) 进行文献质量评价。评价内容包括病例组和对照组的选择方法、可比性和接触暴露评估方法 3 个方面; 3 个方面又包括若干个小项目, 如病例的诊断和定义是否恰当、病例的代表性和对照性的定义等。评价结果用分值

表示,1~2 分为低质量文献,大于 5 分为高质量研究,最佳质量文献为 10 分。

1.2.3 资料提取

由 2 名研究员独立对纳入的文献进行资料提取,有争议的地方通过协商解决或询问第三方解决问题。主要提取的内容是病例组和对照组的人数,各组血清中 sFlt-1、PLGF 表达水平及比值的均数和标准差的数值,各组孕妇的平均年龄和平均孕周。其他提取的内容包括:作者和文章发表的时间、MPE 的诊断标准。对获取的有用数据进行适当转换,利用表格的形式录入数据进行统计分析。

1.3 统计学方法

采用 Cochrane 协作网所提供的 RevMan5.3 软件,对血清 sFlt-1、PLGF 表达水平及比值变化与妊娠期高血压疾病关系进行 Meta 分析。首先对纳入的文献进行异质性检验,按  $I^2$  评估异质性大小, $I^2 < 25\%$  时研究间异质性较小,若  $25\% \leq I^2 < 50\%$  则为中度异质性,当  $I^2 \geq 50\%$  提示存在实质性的异质性。若异质性不明显(即  $P > 0.05, I^2 < 50\%$ ),则可以采用固定效应模型(fixed effect model)来分析;若异质性明显(即  $P < 0.05, I^2 \geq 50\%$ ),但临床判断有合并意义,仍然需要进行合并时,则采用随机效应模型(randon effect model)进行合并;若异质性较大不宜进行 Meta 分析时,则可以采用描述性系统评价、亚组分析或 Meta 回归分析等方法探讨异质性来源。

统计模型使用连续性数值变量模型,效应量采用标准化标准差(standardized mean difference, SMD)及其 95%CI,对纳入的文献所提供的数据进行 Meta 分析。Meta 分析的结果采取森林图进行相对直观的展现。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

通过检索万方数据库、CNKI、PubMed、Embase 和 Cochrane,对全文进行阅读后共搜集关于血清中 sFlt-1、PLGF 表达水平及比值与 MPE 关系的文献共 106 篇,其中中文文献 85 篇,英文文献 21 篇。按照纳入和排除标准,共纳入 17 篇,其中英文文献 3 篇,中文文献 14 篇。文献筛选流程图见图 1,纳入文献的具体情况见表 1。

2.2 纳入文献的方法学质量评估

对 PE 的定义和诊断正确,病例具有较好的代表性,研究对象无高血压病史。病例组和对照组具有可比性,均有可靠的病史记录,但未采用盲法;病例组和对照组的调查方法和无应答率相同,对照组

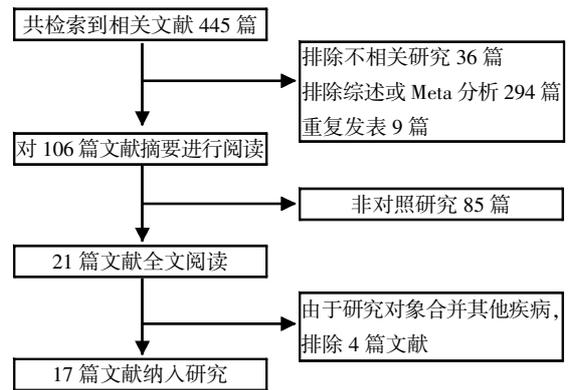


图 1 资料提取流程图

Figure 1 Flow diagram of data extraction

表 1 纳入研究的文献概况

Table 1 Studies included in the research

参考文献	年龄(岁)	孕周(周)	样本数	
			MPE	对照
Ouyang <sup>[10]</sup>	29.5 ± 2.6	35.7 ± 1.2	83	50
Aggarwal <sup>[11]</sup>	25.9 ± 3.9	33.1 ± 2.6	110	108
Hassan MF <sup>[12]</sup>	26.0 ± 9.0	36.5 ± 1.8	83	250
王芳 <sup>[13]</sup>	28.0 ± 3.2	37.0 ± 2.7	19	22
沈晶 <sup>[14]</sup>	30.62 ± 3.94	35.00 ± 0.92	23	29
刘群香 <sup>[15]</sup>	-	-	20	35
苑洪菲 <sup>[16]</sup>	27.8 ± 4.2	37.9 ± 2.6	16	38
朱丽丹 <sup>[17]</sup>	31.0 ± 3.3	38.4 ± 2.3	30	30
张海芬 <sup>[18]</sup>	27~28	>30	30	30
曹士红 <sup>[19]</sup>	27.00 ± 6.40	38.25 ± 1.11	22	48
范立叶 <sup>[20]</sup>	27.63 ± 1.81	37.45 ± 0.89	15	40
黄凤凤 <sup>[21]</sup>	28.2 ± 2.2	26.8 ± 0.5	40	35
钟继兴 <sup>[22]</sup>	27.22 ± 3.5	38.36 ± 1.36	19	20
姚念玲 <sup>[23]</sup>	31.96 ± 11.24	28.82 ± 5.11	45	42
杨丽萍 <sup>[24]</sup>	27.8 ± 2.6	14.2 ± 2.8	30	30
李新菊 <sup>[25]</sup>	26.7 ± 4.3	36.5 ± 1.4	30	30
徐郁 <sup>[26]</sup>	31.2 ± 3.9	32.5 ± 2.9	28	40

未采用社区对照。所纳入文献分值在 6~8 分,属于质量较高的文献。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血清 sFlt-1 在 MPE 表达情况

经筛选有 11 篇文献符合入选标准,对 MPE 孕妇的血清 sFlt-1 表达水平进行数据分析。血清 sFlt-1 表达水平与 MPE 的关系的异质性检验  $I^2=96\%, P < 0.000 01$ ,存在明显的异质性,合并效应  $SMD=4.89$  (95%CI: 3.60~6.17,  $P < 0.000 01$ ),差异有统计学意义。亚组分析早发型  $I^2=51\%, P=0.13$  和晚发型  $I^2=97\%, P < 0.000 01$ ,均存在明显的异质性,所以用随机效应模型,Meta 分析结果见图 2。结果显示,早发型 MPE 组和正常对照组血清 sFlt-1 的表达水平合并效应  $SMD=4.89$  (95%CI: 4.11~5.66,  $P < 0.000 01$ ),

有统计学差异。晚发型 MPE 组和正常对照组血清 sFlt-1 的表达水平合并效应 SMD=4.90 (95%CI: 3.82~6.51,  $P < 0.000 01$ ),有统计学差异。说明在早

发型轻度子痫还是晚发型轻度子痫孕妇中, sFlt-1 在血清中的表达量比正常孕妇要高,而且会随着病程而增加。

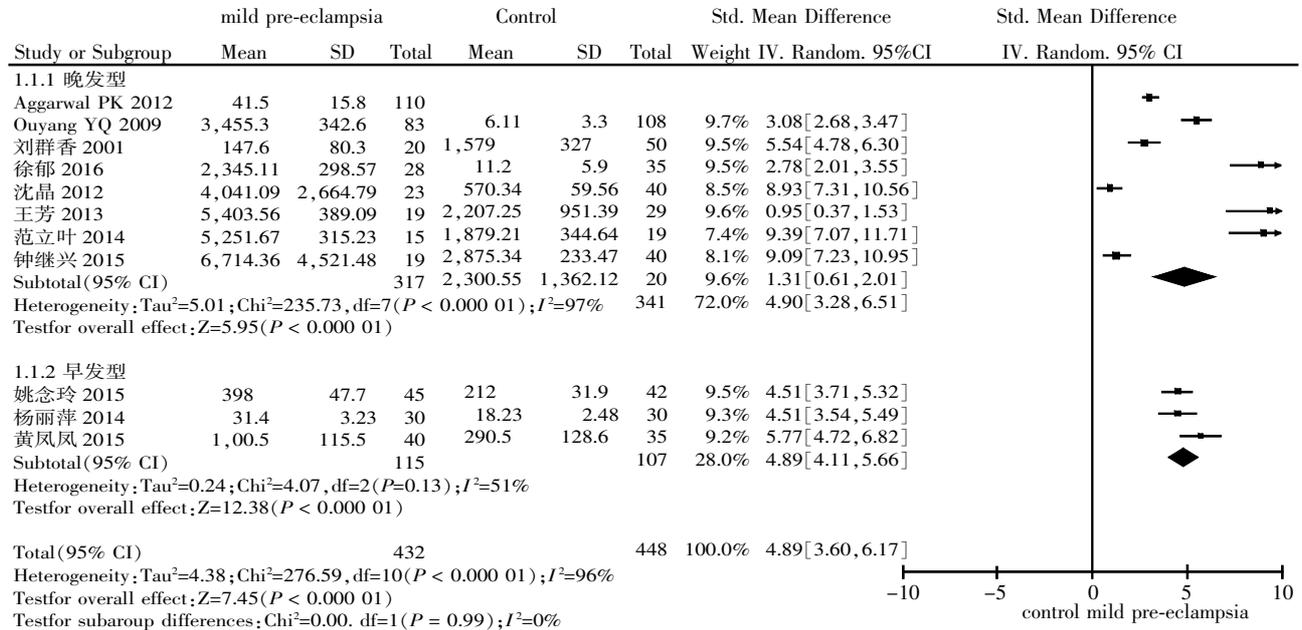


图 2 血清 sFlt-1 表达水平与早发型和晚发型 MPE 关系的 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis of the relationship between serum sFlt-1 expression level and the early and late onset MPE

### 2.3.2 血清 PLGF 表达水平与 MPE 的关系

共 13 篇文献符合纳入标准,对 MPE 孕妇血清中 PLGF 表达水平进行数据分析。血清 PLGF 表达水平与 MPE 的关系的异质性检验  $I^2=93%$ ,  $P < 0.000 01$ ,存在明显的异质性,合并效应 SMD= -2.32 (95%CI: -2.91~-1.72,  $P < 0.000 01$ ),差异有统计学意义。亚组分析早发型和晚发型 MPE 异质性检验分别为  $I^2=91%$ 、 $P < 0.000 01$ ,  $I^2=94%$ 、 $P < 0.000 01$ ,存在明显的异质性,选择随机效应模型进行 Meta 分析,以 SMD 为合并效应统计量,Meta 分析结果见图 3。结果显示,早发型 MPE 组和正常对照组血清 PLGF 的表达水平合并效应 SMD= -2.30(95%CI: -3.31~-1.29,  $P < 0.000 01$ ),有统计学差异。晚发型 MPE 组和正常对照组血清 sFlt-1 的表达水平合并效应 SMD= -2.33(95%CI: -3.12~-1.55,  $P < 0.000 01$ ),有统计学差异。说明在早发型轻度子痫还是晚发型轻度子痫孕妇中,PLGF 在血清中的表达量比正常孕妇要低,而且会随着病程而较少。由于研究对象来自不同总体及样本量的不同,各研究间存在差异,产生了统计学异质性。

### 2.3.3 血清 sFlt-1/PLGF 比值与 MPE 的关系

对纳入的文献进行筛选,最终确定 5 篇文献符合标准。异质性检验  $I^2=98%$ ,  $P < 0.000 01$ ,存在明

显的异质性,选择随机效应模型进行 Meta 分析,以 SMD 为合并效应统计量,Meta 分析结果见图 4。结果显示,MPE 组和正常对照组血清 sFlt-1/PLGF 比值合并效应 SMD=1.95 (95%CI: 0.50~3.40,  $P < 0.000 01$ ),差异有统计学意义。

### 2.4 文献发表偏倚分析

以上各分析结果的漏斗图见图 5~7,血清 sFlt-1 表达水平与 MPE 的相关性及血清 sFlt-1/PLGF 比值与 MPE 的关系的漏斗图基本对称,偏倚较小,纳入得当。血清 PLGF 表达水平与 MPE 关系分析的漏斗图显示不对称,提示纳入的文献发生偏倚。

## 3 讨论

妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、MPE、子痫、慢性高血压并发 MPE 及妊娠合并慢性高血压等一组疾病,是产科常见的并发症。该病在孕妇和围生儿中有较高的发病率,并且严重影响母婴健康,是死亡率较高的主要原因。MPE 是妊娠期特有的疾病,以高血压、水肿、尿蛋白为主要症状,严重时出现抽搐、昏迷,甚至母婴死亡。MPE 的发病机制目前尚不明确,尽管有多种学说,但胎盘缺血及氧化应激学说和血管内皮受损学说被广泛接受。明确 PE 的发病机制,寻找有效的检测和防治手段一直被人

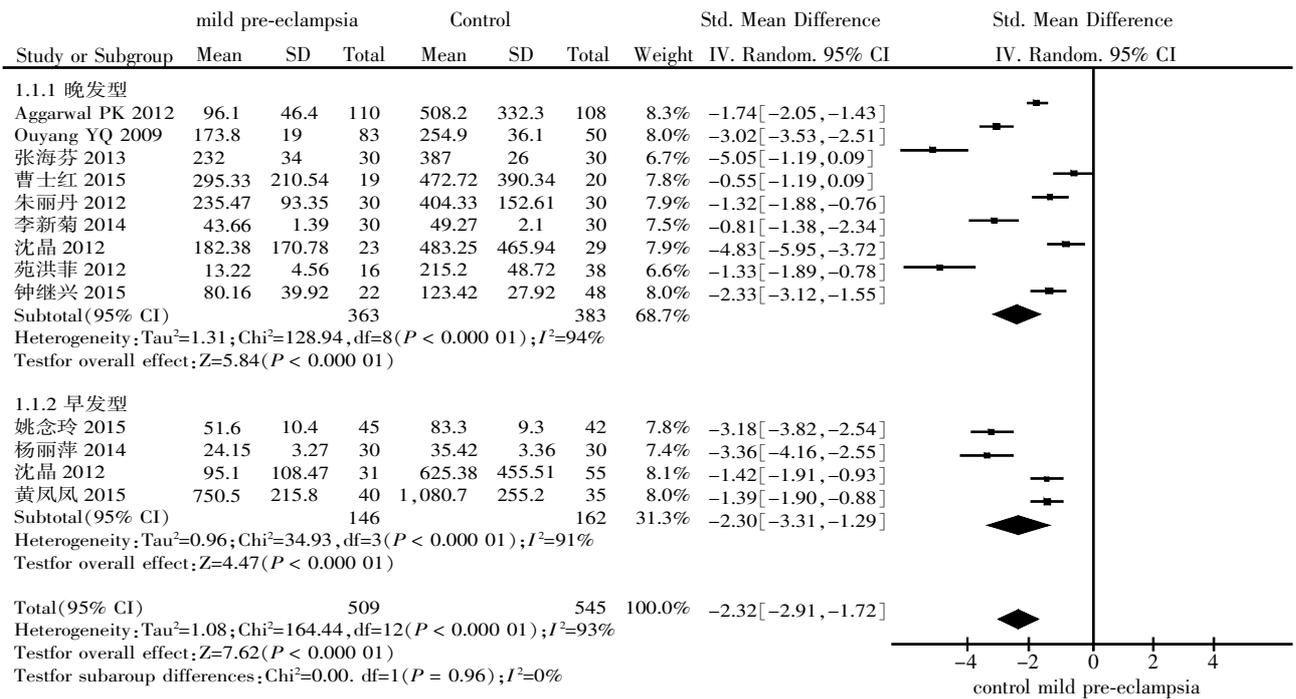


图 3 血清 PLGF 表达水平与 MPE 关系的 Meta 分析

Figure 3 Meta-analysis of the relationship between serum PLGF expression level and MPE

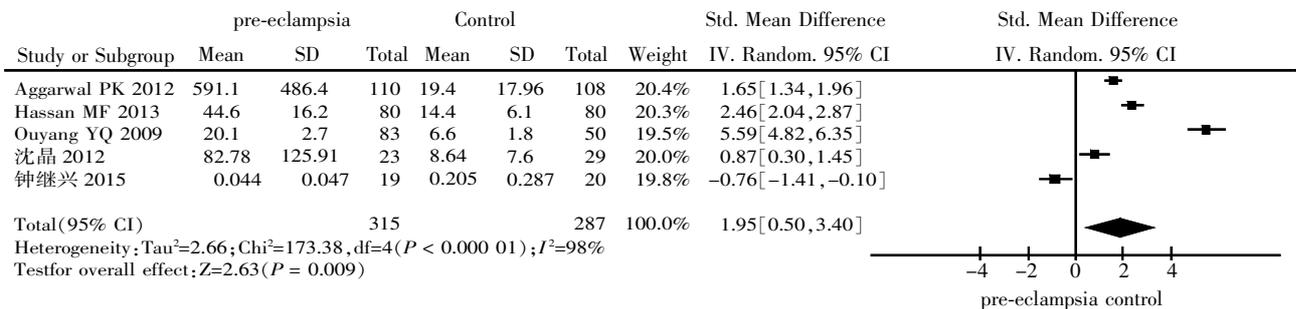


图 4 血清 sFlt-1/PLGF 比值与 MPE 关系的 Meta 分析

Figure 4 Meta-analysis of the relationship between serum sFlt-1/PLGF ratio and MPE

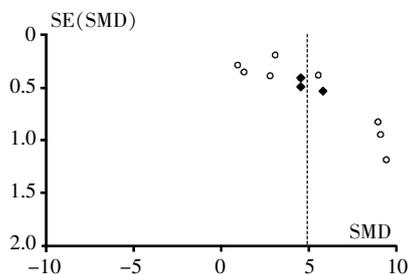


图 5 血清 sFlt-1 表达水平与 MPE 关系的 Meta 分析中 8 篇文献的漏斗图

Figure 5 Funnel plot of the relationship between serum sFlt-1 expression level and MPE in 8 studies

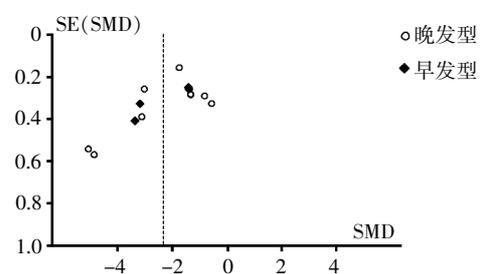


图 6 血清 PLGF 表达水平与 MPE 关系的 Meta 分析 8 篇文献的漏斗图

Figure 6 Funnel plot of the relationship between serum PLGF expression level and MPE in 8 studies

们所关注。

PLGF 是血管内皮生长因子(VEGF)家族成员之一,与 VEGF 具有高度的同源性。PLGF 丰富表达于胎盘,主要由滋养细胞和血管内皮细胞分泌,其

特异性结合的受体(sFlt-1)位于血管内皮细胞和滋养细胞,这些特点使 PLGF 对滋养细胞功能和胎盘血管生长有一定的调节作用<sup>[27]</sup>。目前研究认为 PLGF 可能参与 MPE 的发生、发展,Levine 等<sup>[28-29]</sup>研

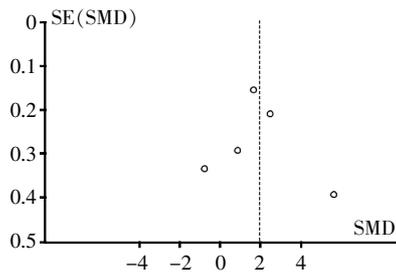


图7 血清sFlt-1/PLGF比值与MPE关系的Meta分析中5篇文献的漏斗图

Figure 7 Funnel plot of the relationship between serum sFlt-1/PLGF ratio and MPE in 5 studies

究发现轻度子痫患者的PLGF水平显著低于同孕龄正常组。本文关于PLGF与MPE发生发展的Meta分析结果显示,MPE组患者血清PLGF的表达水平显著低于正常妊娠的健康妇女,晚发型MPE患者血清PLGF表达水平要比早发型MPE患者要低,其差异有统计学意义,与Levine得出的结果相同。提示PLGF与MPE的发生、发展具有密切关系。MPE患者血清PLGF表达水平的测定,对及时了解胎盘情况、指导临床诊断和治疗具有重要意义。

sFlt-1作为与PE有直接关系的因子,与PE的关系一直被广泛研究。在正常妊娠情况下,sFlt-1宜保持一个较低水平,可允许“假性血管形成”的过程。早期研究显示:对于患有MPE的孕妇,在孕中期时,其血清中sFlt-1指标即会出现升高。其中位水平是对照组的2倍,在严重子痫前患者中更加明显<sup>[30]</sup>。本文结果表明,MPE组患者血清sFlt-1的表达水平高于正常妊娠的健康妇女,提示血清sFlt-1的表达水平与MPE有关,sFlt-1可以作为诊断MPE的一个重要指标。

sFlt-1属于血管内皮生长受体,能够阻断VEGF和PLGF的生物活性。sFlt-1/PLGF比值受到各孕周sFlt-1及PLGF的影响,其值越大,表明抗血管生成的效力越大,推测其在正常孕期各孕周水平宜保持在相对稳定的水平。本文关于sFlt-1/PLGF比值对MPE发生发展影响的分析显示,MPE患者sFlt-1/PLGF比值明显高于正常妊娠组,差异有统计学意义。推测血清sFlt-1/PLGF比值与MPE有关,sFlt-1/PLGF比值可以作为诊断MPE的一个重要指标。

然而,本研究纳入的文献存在一定的发表偏倚,纳入的文献研究结果异质性较大。纳入的文献数量及患者数量较少,这可能是造成异质性较大的因素之一。还有其他因素可能导致发表偏倚,如:①纳入文献中病例组和对照组的孕妇,年龄和地域可

能存在差异;②判定轻度子痫和重度子痫的标准可能存在偏差;③由于研究数据的约束,本文无法对患者的生活质量评分进行分析,也无法对其他可能存在的混杂因素进行分层分析。只有通过更多、更大样本及更长随访时间的随机对照研究才能得出更可信的结果。

[参考文献]

- [1] 王莹. 妊娠期高血压疾病的相关因素研究进展[J]. 包头医学院学报, 2014, 30(1): 147-148
- [2] 张海芬, 贾永森, 李晓林, 等. 子痫前期患者胎盘组织中胰岛素样生长因子-1和胎盘生长因子的表达分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2013, 16(5): 725-728
- [3] 陈云霞, 孙丽洲. sEng、sFlt-1在子痫前期患者血清表达的意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(8): 1149-1151
- [4] Genest DS, Falcao S, Gutkowska J, et al. Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms[J]. Hypertension, 2012, 60(5): 725-728
- [5] 何慧, 蔡怡琦, 周冬梅, 等. 子痫前期患者血清中基质金属蛋白酶2和9及其抑制因子的水平研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(2): 246-248
- [6] 张一鸣, 袁小松, 蒋雅琴, 等. 胎盘生长因子及可溶性血管内皮生长因子受体1的水平变化与子痫前期发病的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2010, 30(10): 1475-1477
- [7] Baltajian K, Bajracharya S, Salahuddin S, et al. Sequential plasma angiogenic factors levels in women with suspected preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(1): 89.e1-89.e10
- [8] Lapaire O, Shennan A, Stepan H. The preeclampsia biomarkers soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge, clinical implications and future application[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010, 151(2): 122-129
- [9] Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PLGF ratio in the assessment of preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2010, 202(2): 161.e1-161.e11
- [10] Ouyang YQ, Li SJ, Zhang Q, et al. Plasma sFlt-1-to-PLGF ratio is correlated with inflammatory but not with oxidative stress in Chinese preeclamptic women[J]. Arch Gynecol Obstet, 2009, 280(1): 91-97
- [11] Aggarwal PK, Chandel N, Jain V, et al. The relationship between circulating endothelin-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia[J]. J Hum Hypertens, 2012, 26(4): 236-241
- [12] Hassan MF, Rund NM, Salama AH. An elevated maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental

growth factor ratio at midtrimester is a useful predictor for preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol Int*, 2013, 2013: 202346

[13] 王芳, 郭凤婵. PLGF、Flt-1 与妊娠期高血压疾病的相关性研究[J]. *医学综述*, 2014, 20(4): 704-706

[14] 沈晶. sFlt-1、PlGF、sFlt-1/PlGF 在妊娠期高血压疾病中的诊断及预测价值[D]. 北京协和医学院, 2012

[15] 刘群香, 杜玉琴. 妊娠期高血压疾病患者血清白细胞介素-18 和胎盘生长因子水平变化及意义 [J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(5): 861-862

[16] 苑洪菲, 王晓蓉, 于波, 等. 血管内皮生长因子与胎盘生长因子在妊娠期高血压患者血清中的表达[J]. *中华保健医学杂志*, 2012, 14(4): 292-293

[17] 朱丽丹, 江明华, 张小芬, 等. 血清肝细胞生长因子和胎盘生长因子在妊娠高血压疾病中的检测意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2012, 22(10): 2410-2411, 2414

[18] 张海芬, 贾永森, 李晓林, 等. 子痫前期患者血清中 IGF-1 和 PLGF 的表达及临床意义 [J]. *河北联合大学学报 (医学版)*, 2013, 15(3): 307-308

[19] 曹士红, 刘伟靓, 秦川. 妊娠中晚期血清 PLGF、PP13、 $\beta$ -hCG、IL-18 的联合检测对子痫前期的预测价值[J]. *实用妇科内分泌电子杂志*, 2015, 20(4): 3-4, 6

[20] 范立叶, 代秀云, 张兰芹, 等. 血清 VEGF, sFlt-1, NO 在妊娠期高血压疾病患者中的表达水平及意义[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(7): 85-87

[21] 黄凤凤, 张东妹. 孕妇血清 sEng、sFlt-1 及 PLGF 浓度变化对子痫前期的预测价值 [J]. *广东医学*, 2015, 36(4): 597-598

[22] 钟继兴. 患者血清 PLGF/sFlt-1 比值对于子痫前期的诊断价值[J]. *首都食品与医药*, 2015, 22(18): 85-86

[23] 姚念玲, 白洁, 燕凤, 等. sFlt-1、P LGF 与早发型子痫前期的相关性研究[J]. *福建医药杂志*, 2015, 37(5): 71-75

[24] 杨丽萍, 侯俊德, 冯海芹, 等. 血清及胎盘中 PLGF、sEng 的表达与早发型子痫前期的研究 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(22): 3697-3698

[25] 李新菊. 子痫前期发病及其严重程度与 NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  及 PLGF 相关性研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(12): 1849-1851

[26] 徐郁. 子痫前期患者血清 sEng 与 sFlt-1 的表达水平及意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(5): 174-175

[27] Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4895-4903

[28] Unal ER, Robinson CJ, Johnson DD, et al. Second-trimester angiogenic factors as biomarkers for future-onset preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(2): 211.e1-211.e4

[29] Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 992-1005

[30] Zeisler H, Llorca E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 13-22

[收稿日期] 2016-03-14

(下转第 1269 页)

tion inskeletal Class I, II, and III malocclusions assessed with cone-beam computed tomography[J]. *Angle Orthod*, 2012, 82(1): 67-74

[10] 孙良葵, 王博, 房兵. 错颌畸形伴牙槽骨缺损及其治疗方式[J]. *北京口腔医学*, 2013, 21(3): 176-177

[11] 王文芳. 骨性 I 类、II 类错颌不同垂直骨型成人切牙区牙槽骨形态特征的 CBCT 研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2014

[12] Sarikaya S, Haydar B, Ciger S, et al. Changes in alveolar bone thickness due to retraction of anterior teeth [J]. *Am J Orthod Dentofacial*, 2002, 122(1): 15

[13] 许净雯. 骨性 III 类错颌畸形下中切牙区牙槽骨形态与垂直骨面型相关性研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014

[14] 袁为, 崔淑霞. 锥体束 CT 重建在口腔正畸中的应用进展[J]. *口腔医学*, 2013, 33(10): 715-717

[收稿日期] 2015-12-13