

血清 IFIP-16、tTG 水平与子痫前期孕妇血压和尿蛋白的关系及其诊断价值

陈艳¹, 杨柳¹, 张云珠², 焦荣红¹

上海市浦东新区人民医院检验科¹、妇产科², 上海 201200

【摘要】 **目的** 探讨血清 γ 干扰素诱导蛋白 16 (IFIP-16)、组织型转谷氨酰胺酶(tTG)水平与子痫前期孕妇血压和尿蛋白的关系,并分析血清 IFIP-16、tTG 对子痫前期的诊断价值。**方法** 随机选择 2015 年 4 月至 2017 年 12 月期间在上海市浦东新区人民医院进行检查的孕妇 200 例为研究对象,根据最终确诊情况选取子痫前期孕妇 108 例,按病情严重程度分为轻度组 49 例、重度组 59 例,再从剩余孕妇中选取健康孕妇 60 例作为对照组,比较孕 12~14 周、孕 20 周时三组孕妇血清 IFIP-16、tTG 水平及收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)、24 h 尿蛋白量,分析子痫前期孕妇血清 IFIP-16、tTG 水平与 SBP、DBP、MAP、24 h 尿蛋白量的关系及血清 IFIP-16 水平与血清 tTG 水平的关系;采用 ROC 曲线分析孕 20 周时血清 IFIP-16、tTG 对子痫前期的诊断价值。**结果** 孕 12~14 周时,重度组和轻度组孕妇的血清 IFIP-16 和 tTG 水平,SBP、DBP、MAP 及 24 h 尿蛋白量均明显高于对照组,重度组以上指标也明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);孕 20 周时,重度组和轻度组孕妇的血清 IFIP-16 和 tTG 水平,SBP、DBP、MAP 及 24 h 尿蛋白量均明显高于对照组,重度组以上指标也明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);子痫前期孕妇血清 IFIP-16、tTG 水平与 SBP、DBP、MAP 及 24 h 尿蛋白量呈正相关($P < 0.05$);血清 IFIP-16 水平与血清 tTG 水平呈正相关($P < 0.05$);孕 20 周时血清 IFIP-16、tTG 诊断子痫前期的 ROC 曲线下面积分别为 0.859、0.796,鉴别轻度与重度子痫前期的 ROC 曲线下面积分别为 0.752、0.714。**结论** 子痫前期孕妇在孕 12~14 周、20 周时血清 IFIP-16、tTG 水平显著升高,与血压、24 h 尿蛋白量呈正相关;孕 20 周时检测血清 IFIP-16、tTG 水平有助于子痫前期的诊断及病情评估。

【关键词】 子痫前期; γ 干扰素诱导蛋白 16;组织型转谷氨酰胺酶;血压;尿蛋白;相关性;诊断价值

【中图分类号】 R714.24⁵ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)05-0593-04

Relationship of serum interferon- γ -inducible protein-16, tissue transglutaminase level with blood pressure and urine protein in preeclampsia pregnant women and its predictive value analysis. CHEN Yan¹, YANG Liu¹, ZHANG Yun-zhu², JIAO Rong-hong¹. Department of Clinical Laboratory¹, Department of Obstetrics and Gynecology², Shanghai Pudong New District People's Hospital, Shanghai 201200, CHINA

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between serum levels of interferon- γ -inducible protein-16 (IFIP-16), tissue transglutaminase (tTG) with blood pressure and urine protein in preeclampsia pregnant women and analyze the predictive value of serum IFIP-16 and tTG on preeclampsia. **Methods** A total of 200 pregnant women who were examined in Shanghai Pudong New District People's Hospital from April 2015 to December 2017 were randomly selected as the research subjects, of which 108 preeclampsia pregnant women were selected according to the final diagnosis. The 108 patients were divided into mild group (49 patients) and severe group (59 patients) according to the severity of illness. Sixty healthy pregnant women were selected as control group. The levels of serum IFIP-16, tTG, and systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MAP), 24 h urinary protein volume in the three groups of pregnant women at 12 to 14 and 20 gestational weeks were compared. The relationship between serum IFIP-16, tTG levels and SBP, DBP, MAP, 24 h urine protein volume and the relationship between serum IFIP-16 level and serum tTG level in preeclampsia pregnant women were analyzed. The diagnostic value of serum IFIP-16, tTG in preeclampsia was analyzed by ROC curve at 20 gestational weeks. **Results** At 12 to 14 gestational weeks, serum IFIP-16 and tTG levels, SBP, DBP, MAP, and 24 h urinary protein volume in pregnant women of severe group and mild group were higher than those in control group, and those in severe group were higher than those in mild group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). At 20 gestational weeks, serum IFIP-16 and tTG levels, SBP, DBP, MAP, and 24 h urinary protein volume in severe group and mild group were higher than those in control group, and those in severe group were higher than those in mild group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The serum levels of IFIP-16, tTG in preeclampsia pregnant women were positively correlated with SBP, DBP, MAP and 24 h urinary protein volume ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum IFIP-16 level and serum tTG level ($P < 0.05$). At 20 gestational weeks, the area under the ROC curve of serum IFIP-16 and tTG in the diagnosis of preeclampsia were 0.859

and 0.796, respectively, and the area under the ROC curve for identify mild and severe preeclampsia were 0.752 and 0.714, respectively. **Conclusion** The serum levels of IFIP-16, tTG in preeclampsia pregnant women increased significantly at 12 to 14 and 20 gestational weeks, and they were positively correlated with blood pressure, 24 h urine protein volume. Detection of serum IFIP-16 and tTG levels at 20 gestational weeks is helpful for the diagnosis and condition assessment of preeclampsia.

【Key words】 Preeclampsia; Interferon- γ -inducible protein-16; Tissue transglutaminase; Blood pressure; Urine protein; Relevance; Diagnostic value

子痫前期是指妊娠20周以后孕妇出现血压升高和尿蛋白情况,是妊娠期特发疾病,其发病原因尚未完全明确^[1-2]。子痫前期在世界范围内的发生率约为5%,其可造成孕产妇及围产期婴儿死亡、医源性早产的发生,并可导致胎儿生长受限,引发妊娠高血压(HELLP)综合征、子痫等^[3-4]。既往研究表明^[5],子痫前期的发病原因主要为内皮细胞损伤,然而目前子痫前期中内皮细胞损伤的确切机制尚不十分明确,有学者认为“毒性因子”在引发子痫前期内皮细胞损伤中发挥着重要作用^[6]。 γ 干扰素诱导蛋白16(interferon- γ -inducible protein-16, IFIP-16)是HIN-200家族成员之一,内皮细胞中IFIP-16过表达可抑制细胞增殖、迁移及导致血管损伤形成^[7]。IFIP-16主要存在于上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞内,而在一些因素的刺激下,IFIP-16可转移到细胞外。组织型转谷氨酰胺酶(tissue Transglutaminase, tTG)是一种多功能蛋白,与阿尔茨海默病、恶性肿瘤及糖尿病等多种疾病具有一定的关系^[8-9]。研究显示,IFIP-16也表达于子痫前期孕妇的胎盘组织中,tTG在胎盘合体滋养层大量表达,但关于子痫前期孕妇血液中是否存在IFIP-16、tTG的报道较少^[10]。本文通过检测108例子痫前期孕妇血清IFIP-16、

tTG的表达水平,分析其对子痫前期的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择2015年4月至2017年12期间在上海市浦东新区人民医院进行检查的孕妇200例为研究对象。纳入标准:(1)单胎妊娠孕妇;(2)孕妇年龄20~40岁;(3)在孕12~14周、孕20周时抽取血样本检查;(4)孕前无糖尿病、血管性疾病、自身免疫性疾病、肝炎、肿瘤、炎症,无吸烟、酗酒等不良嗜好;(5)所有对象均签署知情同意书,同意提供血样本供本次研究。排除标准:(1)伴原发性高血压者;(2)有心、肝、肾及内分泌病史者;(3)胎膜早破、感染者。根据最终的诊断结果纳入子痫前期(诊断标准^[11]:孕20周后出现舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg,尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h或随机尿蛋白阳性)孕妇108例。进一步根据病情严重程度分为轻度组49例和重度组59例,再从剩余孕妇中选取健康孕妇60例作为对照组,三组孕妇的年龄、分娩孕周、分娩前体质指数(body mass index, BMI)、孕产次等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。本研究通过我院伦理委员会审核批准。

表1 三组孕妇的一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄(岁) | 分娩孕周 | 分娩前BMI(kg/m ²) | 孕次 | 产次 |
|-----|----|------------------|------------------|----------------------------|-----------------|-----------------|
| 对照组 | 60 | 29.42 \pm 4.15 | 38.29 \pm 1.63 | 26.12 \pm 2.73 | 2.18 \pm 0.24 | 1.53 \pm 0.22 |
| 轻度组 | 49 | 28.69 \pm 3.56 | 37.85 \pm 1.70 | 26.42 \pm 2.47 | 2.25 \pm 0.33 | 1.47 \pm 0.31 |
| 重度组 | 59 | 30.27 \pm 4.03 | 37.62 \pm 1.90 | 27.24 \pm 3.54 | 2.31 \pm 0.42 | 1.45 \pm 0.32 |
| F值 | | 2.150 | 2.256 | 2.268 | 2.315 | 1.259 |
| P值 | | 0.120 | 0.108 | 0.107 | 0.102 | 0.287 |

1.2 方法

1.2.1 标本采集 于孕12~14周、孕20周时采集所有孕妇清晨空腹外周静脉血5 mL,36℃水浴1 h后以3 000 r/min离心10 min,有效离心半径为6 cm,分离血清后保存于-80℃冰箱待测。采用含甲苯防腐剂的无菌带盖容器收集24 h尿液标本,尿液标本采集后立即送实验室检测24 h尿蛋白量。

1.2.2 各指标测定 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)测定各组血清IFIP-16、tTG水平,ELISA试剂盒购于上海晶抗生物工程公司,严格按照试剂盒说明进行操作,每例均设置3个复孔,以其均值为最终浓度,所有标本均为同人操

作、同批检测。采用免疫比浊法检测24 h尿蛋白量。孕12~14周、孕20周时测量三组孕妇的SBP、DBP及平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。

1.3 统计学方法 研究数据采用SPSS23.0进行统计学分析。IFIP-16、tTG、SBP、DBP、MAP、24 h尿蛋白量等均为计量资料,并通过正态性检验,采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述。多组比较采用方差分析F检验,两组比较采用LSD-t检验,组内比较为配对检验。相关性分析采用Pearson相关性检验。此外,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析孕20周时血清IFIP-16、tTG对子痫前期的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇的血清 IFIP-16、tTG 水平及 24 h 尿蛋白量比较 孕 12~14 周、孕 20 周时,重度组、轻度组孕妇的血清 IFIP-16、tTG 水平及 24 h 尿蛋白量均明显高于对照组,重度组以上指标均明显高于轻度组,差

异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 三组孕妇的 SBP、DBP 和 MAP 水平比较 孕 12~14 周、孕 20 周时,重度组、轻度组孕妇的 SBP、DBP、MAP 水平均明显高于对照组,重度组以上指标均明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 2 三组孕妇的血清 IFIP-16、tTG 水平及 24 h 尿蛋白量比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IFIP-16 (ng/mL) | | tTG (ng/mL) | | 24 h 尿蛋白量(g/24 h) | |
|-----|----|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | 孕 12~14 周 | 孕 20 周 | 孕 12~14 周 | 孕 20 周 | 孕 12~14 周 | 孕 20 周 |
| 对照组 | 60 | 11.19±1.14 | 11.24±1.36 | 7.02±0.51 | 7.05±0.54 | 0.07±0.02 | 0.08±0.02 |
| 轻度组 | 49 | 14.28±2.03 ^a | 16.43±2.46 ^a | 8.42±0.58 ^a | 9.92±0.62 ^a | 1.04±0.73 ^a | 1.74±0.86 ^a |
| 重度组 | 59 | 16.81±3.51 ^{ab} | 20.36±4.61 ^{ab} | 9.27±0.64 ^{ab} | 11.85±1.05 ^{ab} | 2.57±0.88 ^{ab} | 4.62±0.95 ^{ab} |
| F 值 | | 78.629 | 125.737 | 226.883 | 571.740 | 221.471 | 591.122 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 三组孕妇的 SBP、DBP 和 MAP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | IFIP-16 (ng/mL) | | DBP (mmHg) | | MAP (mmHg) | |
|-----|----|---------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 孕 12~14 周 | 孕 20 周 | 孕 12~14 周 | 孕 20 周 | 孕 12~14 周 | 孕 20 周 |
| 对照组 | 60 | 112.34±5.23 | 114.08±8.72 | 72.76±5.41 | 73.84±5.70 | 86.50±4.84 | 87.21±5.29 |
| 轻度组 | 49 | 126.96±4.85 ^a | 148.35±7.43 ^a | 80.61±4.19 ^a | 95.20±4.37 ^a | 98.41±4.65 ^a | 113.56±4.80 ^a |
| 重度组 | 59 | 141.12±6.18 ^{ab} | 167.49±8.09 ^{ab} | 90.20±6.93 ^{ab} | 108.49±7.49 ^{ab} | 110.20±6.42 ^{ab} | 127.25±6.52 ^{ab} |
| F 值 | | 410.823 | 656.763 | 139.515 | 492.575 | 286.921 | 775.727 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 4 子痫前期孕妇血清 IFIP-16、tTG 水平与孕妇血压及 24 h 尿蛋白量的相关性

| 项目 | SBP | | DBP | | MAP | | 24 h 尿蛋白量 | |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| IFIP-16 | 0.697 | 0.008 | 0.582 | 0.000 | 0.535 | 0.014 | 0.843 | 0.023 |
| tTG | 0.515 | 0.000 | 0.514 | 0.003 | 0.579 | 0.001 | 0.688 | 0.009 |

2.3 子痫前期孕妇血清 IFIP-16、tTG 水平与孕妇血压及 24 h 尿蛋白量的相关性 子痫前期孕妇血清 IFIP-16 水平与血清 tTG 水平呈正相关($r=0.674, P=0.023$)。子痫前期孕妇血清 IFIP-16 水平与 SBP、DBP、MAP 水平及 24 h 尿蛋白量均呈正相关($P < 0.05$);血清 tTG 水平与 SBP、DBP、MAP 水平及 24 h 尿蛋白量均呈正相关($P < 0.05$),见表 4。

2.4 血清 IFIP-16、tTG 对子痫前期的诊断价值 ROC 曲线分析结果:孕 20 周时血清中 IFIP-16 水平为 13.98 ng/mL 时,其诊断子痫前期的灵敏度和特异度最高,分别为 80.14%和 78.67%,ROC 曲线下面积为 0.859;而血清中 tTG 水平为 8.14 ng/mL 时,其诊断子痫前期的灵敏度和特异度最高,分别为 73.42%和 71.68%,ROC 曲线下面积为 0.796,参见图 1A。孕 20 周时血清中 IFIP-16 水平以 16.51 ng/mL 作为临界值,鉴别轻度与重度子痫前期的灵敏度和特异度最高,分别为 73.26%和 72.73%,ROC 曲线下面积为 0.752;而血清中 tTG 水平以 9.94 ng/mL 作为临界值,鉴别轻度与重度子痫前期的灵敏度和特异度最高,分别为 72.43%和 70.52%,ROC 曲线下面积为 0.714,参见图 1B。

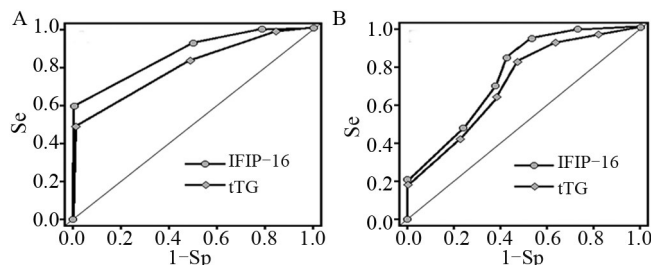


图 1 ROC 曲线分析血清 IFIP-16、tTG 对子痫前期的诊断价值 注:A 为血清 IFIP-16 和 tTG 对子痫前期的预测价值;B 为血清 IFIP-16 和 tTG 鉴别轻度与重度子痫前期的价值。

3 讨论

子痫前期作为妊娠期特发的全身性疾病,通常会出现头痛、眼花、恶心、呕吐、上腹不适等症状,严重威胁母婴健康,更有甚者造成孕产妇及围生儿死亡,其中全身小血管痉挛、内皮损伤等是其基本病理生理变化^[12]。现今关于子痫前期的发病机制尚不十分明确,子宫螺旋小动脉重铸不足学说认为,子痫前期发病的中心环节为滋养细胞侵袭子宫内膜不充分和子宫螺旋动脉重铸障碍;血管内皮细胞损伤学说认为,缺血缺氧的胎盘可导致“毒性因子”合成和释放过多并进入血循环,造成母体血管内皮细胞损伤,进而引发子痫前期,抗血管生成因子和可溶性内皮因子在子痫前期的发病过程中发挥了关键作用^[13-14]。IFIP-16 可能是血管性疾病中的一个重要调控因子,已有研究表明在子痫前期孕妇胎盘组织中其免疫活性和蛋白水平显著升高^[15],而组织中的 IFIP-16 在病毒来源的 DNA 或紫外线等因素的刺激下,可由胞内转移至胞外到达

外周血中,但关于外周血中IFIP-16表达情况的研究较少。tTG是一种具有多功能的蛋白质,属于转谷氨酰胺酶(Transglutaminase, TG)家族成员,可促进蛋白质赖氨酸残基与谷氨酰胺残基交联,并具有水解和结合三磷酸鸟苷的作用。CHENG等^[16]的研究结果表明,呈高表达的tTG在子痫前期孕妇血清中与可溶性血管内皮生长因子受体-1(sFlt-1)、可溶性内皮因子(sEng)和血管内皮生长因子(VEGF)有关,提示tTG在子痫前期发病机制中发挥着重要作用。

本研究显示,孕12~14周、孕20周时,子痫前期孕妇血清IFIP-16、血清tTG、SBP、DBP、MAP水平及24h尿蛋白量等指标均明显高于对照组,重度组以上指标均明显高于轻度组,说明血清IFIP-16、tTG可能参与了子痫前期的发生和发展过程,且升高程度与病情严重程度有关,病情越严重,血清IFIP-16和tTG浓度越高。其原因可能是:第一,受细胞坏死或凋亡、紫外线等因素的刺激,子痫前期患者胎盘组织中高表达的IFIP-16可能作为“毒性因子”释放进入母体血液循环,导致外周血中IFIP-16浓度增高^[17-18];第二,IFIP-16可能造成内皮细胞损伤,释放内皮细胞中的IFIP-16进入血液循环,从而导致外周血中IFIP-16浓度增加^[19-20];第三,tTG基因表达受特异性结合转生长因子、肿瘤坏死因子等诱导,其转录受低氧诱导因子1 α 和核因子 κ B介导,这些诱导因子和介导因子高表达于子痫前期胎盘组织中,使胎盘组织中tTG表达增高,脱落进入母体循环导致外周血中tTG浓度升高^[21-22]。本研究相关性分析结果显示,子痫前期孕妇血清IFIP-16、tTG水平与SBP、DBP、MAP水平及24h尿蛋白量均呈正相关,血清IFIP-16水平与血清tTG水平呈正相关,进一步说明血清IFIP-16、tTG可能与子痫前期的发生、发展联系紧密,检测血清IFIP-16、tTG水平对子痫前期具有重要的预测价值。本文采用ROC曲线进一步分析显示,孕20周时血清中IFIP-16诊断子痫前期的ROC曲线下面积为0.859,鉴别轻度与重度子痫前期的ROC曲线下面积为0.752;血清中tTG诊断子痫前期的ROC曲线下面积为0.796,鉴别轻度与重度子痫前期的ROC曲线下面积为0.714,说明孕20周时检测血清中IFIP-16、tTG水平在子痫前期诊断及病情严重程度评估方面具有较高的价值。然而本研究中样本含量较小,可能影响研究结果,日后的工作中将注意收集病例资料,采用大样本含量的研究予以补充证实。

综上所述,在子痫前期发病的早期,IFIP-16、tTG在患病孕妇血清中表达明显升高,升高程度与病情严重程度呈正相关,且血清中IFIP-16、tTG水平与患病孕妇SBP、DBP、MAP水平及24h尿蛋白量呈正相关,检测孕妇血清IFIP-16、tTG水平有助于预测子痫前期的发生与发展,为早期防治提供依据;孕20周时检测血清IFIP-16、tTG水平有助于子痫前期的诊断及病情评估。

参考文献

[1] HENDERSON JT, THOMPSON JH, BURDA BU, et al. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Pre-

ventive Services Task Force [J]. JAMA, 2017, 317(16): 1668-1683.

- [2] 毛陇萍, 杨红, 程娟, 等. 子痫前期发病相关高危因素的Logistic回归分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(10): 1982-1985.
- [3] 郑东颖, 乔宠. 子痫前期导致死胎预测方法的研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(11): 1137-1141.
- [4] 李金凤, 黄立锋, 张震宇. 预测子痫前期相关生物标志物的研究进展[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2017, 3(3): 183-186.
- [5] 薛峰, 颜源, 何攀, 等. 血浆sCD40L、sICAM-1及血管内皮损伤相关细胞因子与子痫前期严重程度的相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(3): 464-467.
- [6] ZHAO J, PENG W, RAN Y, et al. Dysregulated expression of ACTN4 contributes to endothelial cell injury via the activation of the p38-MAPK/p53 apoptosis pathway in preeclampsia [J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(4): 475-487.
- [7] HAO B, XIAO Y, SONG F, et al. Metformin-induced activation of AMPK inhibits the proliferation and migration of human aortic smooth muscle cells through upregulation of p53 and IFI16 [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(3): 1365-1376.
- [8] ZHANG J, WANG S, HUANG W, et al. Tissue Transglutaminase and Its Product Isopeptide Are Increased in Alzheimer's Disease and AP-PSwe/PS1dE9 Double Transgenic Mice Brains [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(8): 5066-5078.
- [9] CERQUEIRO BYBRANT M, GRAHNQUIST L, ÖRTQVIST E, et al. Tissue transglutaminase autoantibodies in children with newly diagnosed type 1 diabetes are related to human leukocyte antigen but not to islet autoantibodies: A Swedish nationwide prospective population-based cohort study [J]. Autoimmunity, 2018, 51(5): 221-227.
- [10] CHENG M, HE P, FU J. The relationship between circulating tissue transglutaminase, soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and vascular endothelial growth factor in pre-eclampsia [J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(12): 788-793.
- [11] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [12] 梅铃. 早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限的妊娠结局探讨[J]. 实用医技杂志, 2018, 25(10): 1151-1152.
- [13] 胡静, 陈沂, 高劲松, 等. 早孕期联合筛查预测子痫前期[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(1): 2-6.
- [14] 张美华, 王谢桐. 内皮祖细胞在子痫前期发生中的作用[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(6): 614-617.
- [15] 张展, 王会平, 石瑛, 等. IFI16在子痫前期孕妇胎盘组织和血清中的表达及其与子痫前期发病的相关性[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(1): 11-14.
- [16] CHENG M, HE P, FU J. The relationship between circulating tissue transglutaminase, soluble fms-like tyrosine kinase-1, soluble endoglin and vascular endothelial growth factor in pre-eclampsia [J]. J Hum Hypertens, 2016, 30(12): 788-793.
- [17] 叶耀群, 郑松柏, 龙健灵, 等. γ 干扰素诱导蛋白16与子痫前期发病的关系[J]. 中国医药导报, 2018, 15(12): 94-97.
- [18] 张展, 袁恩武, 张琳琳, 等. 血清 γ 干扰素诱导蛋白16水平与子痫前期发病的相关性研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(20): 2774-2776.
- [19] 赵招凤, 朱礼鑫. 血清 γ 干扰素诱导蛋白16、组织型转谷氨酰胺酶和内皮素水平与子痫前期的关系[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(12): 2667-2669.
- [20] 方颖. 干扰素诱导蛋白16在子痫前期孕妇胎盘组织中表达水平及其与滋养细胞侵袭和胎盘缺氧的相关性分析[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(11): 63-66.
- [21] HARMON AC, CORNELIUS DC, AMARAL LM, et al. The role of inflammation in the pathology of preeclampsia [J]. Clin Sci (Lond), 2016, 130(6): 409-419.
- [22] 何平, 程咪, 石磊. 循环tTG、sFlt-1、sEng及VEGF与子痫前期的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(5): 742-744.

(收稿日期:2019-09-03)