

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.01371

• 综述 •

内分泌激素与妊娠期高血压疾病

梁燕^{1,2△}, 郝璠^{1△}, 徐明娟^{1*}

1. 第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433

2. 青海省红十字医院妇产科, 西宁 810000

[摘要] 妊娠期高血压疾病(hypertension disorder complicating pregnancy, HDCP)是妊娠期特有的疾病,发病时可导致多器官功能损害或功能衰竭,严重时可出现抽搐、昏迷甚至死亡。该病严重威胁母亲和胎儿健康,是导致孕产妇和围生儿病死的重要原因之一,其病因至今尚未阐明。近年来诸多研究发现 HDCP 发生时常常伴随某些激素水平的变化,如孕激素、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、甲状腺激素、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)等。本文就 HDCP 孕妇体内上述4种常见激素的变化情况及其与 HDCP 的相关性进行综述,为 HDCP 的病因研究及预测提供新思路。

[关键词] 妊娠期高血压疾病;先兆子痫;孕激素类;绒毛膜促性腺激素;甲状腺激素类;促肾上腺皮质激素释放激素

[中图分类号] R 714.252 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)12-1371-05

Endocrine hormones and hypertension disorder complicating pregnancy: a review

LIANG Yan^{1,2△}, HAO Fan^{1△}, XU Ming-juan^{1*}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai, China

[Abstract] Hypertension disorder complicating pregnancy (HDCP) can be associated with multiple organ dysfunction or failure, even convulsions, coma and death in severe cases. HDCP poses a serious threat to maternal and fetal health, and is one of the important reasons for maternal and perinatal infant mortality. However, the etiology of HDCP remains largely unknown. Recently many studies have found HDCP is accompanied by changes of some hormones, including progesterone, human chorionic gonadotropin, thyroid hormone and corticotropin-releasing hormone. In this review we delineated the fluctuations of the above four common hormones in HDCP patients and their relation with HDCP, hoping to cast new sights for its etiology and prediction.

[Key words] hypertension disorder complicating pregnancy; pre-eclampsia; progestins; chorionic gonadotropin; thyroid hormones; corticotropin-releasing hormone

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(12):1371-1375]

妊娠期高血压疾病(hypertension disorder complicating pregnancy, HDCP)是妊娠期特有的疾病,它是一种以滋养细胞浸润不足、胎盘缺血、螺旋动脉重塑为特点的疾病,其临床症状主要为高血压、蛋白尿和水肿。我国 HDCP 的发病率为 9.4%,全球平均发病率为 5%~7%^[1]。该病严重影响母亲和胎儿健康,是孕产妇和围生儿发病及死亡的主要原因之一。目前 HDCP 主要通过高血压、蛋白尿、水肿等临床症状来诊断,从诊断到临床医生采取干预的时间窗较短且方法有限。因此,如何在妊娠早期通过血清学指标来预测 HDCP 是临床医生日益关注的问题。近年来研究发现某些激素的变化与 HDCP 的发生相关,如孕激

素、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、甲状腺激素、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)等。通过分析 HDCP 患者内分泌激素变化情况,阐明内分泌激素在 HDCP 的发病机制中所起的作用,在激素水平寻找可用于早期预测 HDCP 发生的血清学指标,对于 HDCP 临床诊治将有重要指导意义。本文复习近年相关文献报道,对 HDCP 患者内分泌激素变化作一综述。

1 孕激素与 HDCP

孕激素是内分泌系统和免疫系统相互作用的重要因素,它可调节月经周期,诱导子宫内膜增殖、分化,促进血管生成、囊胚植入和白细胞的运输。孕激

[收稿日期] 2013-08-06

[接受日期] 2013-12-05

[作者简介] 梁燕,主管护师。E-mail: 1064445053@qq.com; 郝璠,硕士。E-mail: syhfg512006@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162041, E-mail: mingjuanxu68@yahoo.com

素通过上调人类白细胞抗原 G (human leukocyte antigen G, HLA-G) 的表达,防止滋养层细胞受到自然杀伤(NK)细胞主导的细胞杀伤作用。在月经周期中卵泡期孕激素水平为 1~2 nmol/L,早、中、后黄体期孕激素水平分别升高到 15~20、35~50、20~40 nmol/L。早期孕激素由卵巢黄体分泌,从 8~10 周到妊娠末期均由胎盘持续分泌,它可诱导 T 细胞产生巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)、白血病抑制因子(LIF,必不可少的胎盘着床因子)及辅助性 T 细胞(Th2)型细胞因子^[2],以维持正常的妊娠环境。

1.1 HDCP 患者孕激素合成减少 现代医学通过遗传关联分析研究提出数百种 HDCP 候选易感基因,通过基因芯片筛选,发现 CYP11A(胆固醇侧链裂解酶)是类固醇激素合成与代谢的关键酶,它能催化胆固醇侧链分解,从而转化成类固醇激素前体。He 等^[3]研究发现,在妊娠早期胚胎植入时,HDCP 患者滋养层细胞出现的异常增殖和凋亡与 CYP11A 的过表达有关;在 HDCP 患者胚胎中 CYP11A 表达增加,激活 caspase-3 通路,导致滋养层细胞过度凋亡,从而使胎盘来源的孕激素合成减少。

1.2 孕激素减少可能促进 HDCP 的发生 Veillon 等^[4]研究发现胎盘缺血可刺激肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6 (IL-6) 增加,这些增加的炎症因子导致血管通透性增强和血容量增加,从而引起血压升高。Keiser 等^[5]进一步研究发现:HDCP 孕鼠 TNF- α 水平明显升高,TNF- α 刺激肾皮质和胎盘组织中内皮素(endothelin 1, ET-1)分泌。而 ET-1 主要通过作用于血管内皮素 A 型受体引起血管收缩,使胎盘缺血和子宫灌注压下降,进而导致高血压。在子宫灌注压下降的模型鼠中,孕激素可显著抑制炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 的释放,下调肾皮质和胎盘 ET-1 的转录水平,从而减少 ET-1 的合成,抑制炎症细胞激活内皮系统,减轻内皮细胞活化及血管收缩,使血压下降,改善胎盘缺血状况^[5-6]。

妊娠期间子宫血管张力减小,血流增加,以满足母儿代谢的需求。孕激素可以通过上调信号调节激酶(ERK1/2)和下调蛋白激酶 C(PKC),而减少妊娠子宫动脉的肌源性紧张,增加胎盘的灌注^[7]。如果孕妇体内缺钙,可使细胞内外钙离子交换功能降低,导致钙大量进入细胞内,引起血管平滑肌收缩,导致高血压^[8]。当孕激素含量减少,可下调钙离子通道 β_1 亚基的表达和减弱钙通道在子宫动脉中的活性^[9],导致细胞内钙离子增加,从而诱发 HDCP。

1.3 补充孕激素可以改善 HDCP 症状 有文献表明,补充孕激素可以改善 HDCP 症状。Sammour 等^[10]对 19 例轻度、16 例重度和 5 例极重的子痫前期患者予以每天肌注孕激素 4 次,每次 50 mg,给药 1~6 周;另取一组怀孕 34~38 周的正常孕妇,给予相同的治疗方案。结果发现患 HDCP 的孕妇血压明显下降、尿量减少、水肿减轻,而正常孕妇在使用孕激素后,血压未见明显变化。Robson 等^[11]选择子痫前期孕妇,每天肌注 5 mg 孕激素,结果发现患者症状和体征逐步改善,表现为血压下降、尿蛋白减少,有些孕妇肾功能完全恢复。以上结果进一步提示孕激素的减少可能与 HDCP 发生相关。

2 HCG 与 HDCP

血清和尿液中具有生物活性的 HCG 在妊娠早期成倍增加,在妊娠 10 周左右达高峰。在 10~16 周 HCG 浓度会逐渐下降,约为峰值浓度的 1/5,并维持此浓度直至妊娠结束^[12]。HCG 调节妊娠囊发育、着床、血管重塑、胎盘侵袭、妊娠早期母体免疫及胎儿发育^[13]。HCG 由 α 和 β 两个亚单位组成,其中 α 亚单位与其他激素共有,如黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)以及促甲状腺激素(TSH)。所以 HCG 可与细胞表面的黄体生成素或人绒毛膜促性腺激素受体(LHCGR)结合。LHCGR 作为一种 G 蛋白偶联受体,它有 6 个跨膜蛋白域和短 C 尾端,表达于胎盘、生殖腺等其他组织中,另外,在卵泡液和生殖细胞培养基中可检测到可溶性 LHCGR(sLHCGR)以及 HCG-sLHCGR 复合物,在体内 sLHCGR 以囊泡的形式从胎盘释放。

2.1 HDCP 患者 HCG 水平升高 Chambers 等^[14]用 ELISA 方法研究发现,HDCP 患者 HCG-sLHCGR 浓度显著增高(≥ 170 pmol/mL)。妊娠早期,HDCP 患者血浆中 sLHCGR 及 HCG-sLHCGR 复合物明显升高。因此 sLHCGR 可作为早期预测 HDCP 的一个血清学指标。意大利孕产妇和儿童健康研究所通过对 2 118 名妊娠 11~13 周孕妇进行普查,发现 HDCP 孕妇中,血清中游离的 β -HCG 水平显著升高,提示母体血清中游离的 β -HCG 有助于预测先兆子痫,尤其是早发性先兆子痫^[15]。Tang 等^[16]通过对 762 名孕妇进行筛查,发现妊娠中期 HDCP 孕妇尿液和血清中 β -HCG 分别为 (61.75 \pm 9.78) IU/L 和 (304.56 \pm 54.17) ng/mg,显著高于正常孕妇[分别为 (20.56 \pm 7.61) IU/L 和

(146.34±47.81) ng/mg]。

2.2 HCG 升高可能促进 HDCP 的发生 Tang 等^[16]研究发现,当母体血清、尿 β -HCG 水平 \geq 正常值 2 倍时, HDCP 发生率显著升高。绒毛膜合体滋养层细胞(hST)是由细胞滋养层细胞分化而来,在整个孕期中,胎盘的物质交换、类固醇激素合成主要依赖于 hST。HCG 可促进 hST 中水通道蛋白 9 (AQP9)表达增高, AQP9 是一种中性水通道,不仅可以通透水分子,还可以通透甘油、尿素、甘露醇等代谢产物,其中囊纤维跨膜转导调节蛋白(CFTR)是维持 AQP9 功能必不可少的调节蛋白。HDCP 孕妇体内 CFTR 表达减少,导致 AQP9 通透性下降,因此代谢产物无法及时清除,而导致胎盘发生病理变化^[17]。

3 甲状腺激素与 HDCP

甲状腺是第一个在器官形成期形成的内分泌腺体,它所分泌的甲状腺激素是一种胺类激素。妊娠 10~12 周时,胎儿能够合成微量甲状腺激素,大量的甲状腺激素则来自于母体循环^[18]。

妊娠时体内雌激素分泌增加,引起甲状腺结合球蛋白(TBG)合成增多(比非妊娠期增加 2~3 倍),血清总甲状腺素(TT4)水平是非妊娠时的 1.5~2 倍^[19-20]。因此,妊娠女性血清中 T4 和 TSH 水平存在生理性上调。 β -HCG 与 TSH 的 β 亚基有 85% 的结构相似,可作用于 TSH 受体,刺激甲状腺激素分泌增加,从而抑制垂体 TSH 分泌。妊娠期 HCG 由胎盘持续分泌,HCG 增加主要发生于妊娠早期,导致在妊娠早期血清 TSH 水平降低^[19]。El Baba 等^[20]研究表明:正常人 TSH 参考范围 0.45~4.5 mIU/L,妊娠早期 TSH 参考范围应该低于非妊娠,95% 以上的人 TSH 小于 2.5 mIU/L。Negro 等^[21]研究发现以 2.5 mIU/L 作为妊娠早期 TSH 正常范围上限,若 TSH 水平在 2.5~5.0 mIU/L 之间,则孕妇流产率明显增加。

3.1 HDCP 患者甲状腺激素水平降低 Kharb 等^[22]通过对 50 例轻度子痫前期患者和 100 例重度子痫前期患者及正常孕妇进行研究,发现 HDCP 患者血清内 TT3 含量显著降低,而 TSH 水平显著增加。甲状腺滤泡上皮细胞是甲状腺激素合成和分泌的场所。通过甲状腺病理检查发现,HDCP 患者滤泡上皮细胞核变得扁平内陷,粗面内质网增生,有的呈囊性扩张,滤泡上皮顶端的微绒毛大量减少或消

失。甲状腺这一系列病理改变导致甲状腺球蛋白合成减少、脱碘功能下降;线粒体数目减少、肿胀,部分基质及嵴溶解、断裂,严重影响线粒体内呼吸及氧化磷酸化的能力,使 ATP 生成减少,导致甲状腺激素合成受阻^[23]。

Squires 等^[24]发现微量元素硒含量与甲状腺素代谢有关,硒与硒蛋白脱碘酶(D1、D2 和 D3)中的胱氨酸结合转化为硒代胱氨酸;脱碘酶 D1、D2 从酚醛外环催化脱碘,使 T4 向 T3 转化。D3 催化 T3、T4 分别脱碘为无活性的 rT3 和 3,3'-甲状腺原氨酸。在胎盘细胞膜上有高浓度的 D3^[25]。血压正常时,硒含量较高,但在先兆子痫时,血清中硒含量减低,使 D3 的活性减低,从而影响甲状腺激素的合成^[26]。

3.2 甲状腺功能异常与 HDCP 的关系 如前所述,HDCP 患者存在甲状腺激素水平降低现象,但甲状腺功能异常是 HDCP 的发病因素还是其病理结果,目前尚不明确。循环中过量的抗血管生成因子如可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1,可抑制血管内皮生长因子,导致肾小球内皮细胞损伤、循环肝酶的浓度增加,造成蛋白尿、高血压等^[27-28]。Levine 等^[29]通过对 141 名孕妇研究发现:血液中高浓度的可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 增加了妊娠期间甲状腺功能减退的风险,而甲状腺功能减退的孕妇发生 HDCP 的风险较甲状腺功能正常的孕妇明显增加,并且甲状腺功能越低下 HDCP 病情越严重。

Gulaboglu 等^[30]通过对 40 例重度子痫前期患者和 18 名健康孕妇的尿液进行研究,发现重度子痫前期患者尿碘水平为(4.25±2.7) μ g/dL,健康孕妇尿碘水平为(20.89±6.4) μ g/dL,说明 HDCP 孕妇存在明显的碘缺乏。提示通过尿碘测定,可预测 HDCP 的发生,也可为子痫前期患者补碘治疗提供客观依据。

4 CRH 与 HDCP

CRH 在下丘脑合成,参与组成下丘脑-垂体-肾上腺轴。下丘脑-垂体-肾上腺轴是一个重要的神经内分泌系统,参与应激、消化、免疫和情绪反应等。妊娠期 CRH 主要来自于妊娠组织,如胎盘、胎膜和蜕膜等。CRH 在妊娠早期影响蜕膜化、胚胎植入、滋养层细胞生长,在妊娠中晚期,CRH 可扩张胎盘血管,调节子宫肌层收缩力^[31]。孕妇 CRH 血浆含量在妊娠早期开始有显著增高,在妊娠末期达到峰值。

4.1 HDCP 患者 CRH 水平升高 Ng 等^[32]发现在

有先兆子痫孕妇血浆中 CRH 的 mRNA 水平显著高于正常孕妇,提示血浆中 CRH 的 mRNA 水平可作为预测 HDCP 的一项生物学指标。在转录和翻译水平,子痫前期患者体内 CRH 基因表达升高可能与下面两个因素有关。首先,核受体亚家族 3C 组成员 1 (NR3C1) 作为 CRH 基因的启动序列,在 HDCP 患者体内其甲基化增强,开启 CRH 基因的表达,导致 CRH 浓度增加^[33]。其次,微小 RNA (miRNA) 在 CRH 基因表达调控中起着重要的调节作用。Mayor-Lynn 等^[34] 研究发现:CRH 基因是 miRNA-181 的靶基因,miRNA-181 在 HDCP 患者体内表达上调,也可进一步上调 CRH 基因的表达。

4.2 CRH 水平升高可能促进 HDCP 的发生 CRH 通过 CRH-R1 和 CRH-R2 两种受体发挥生物学作用。CRH-R1 在中枢神经系统中主要分布于皮质、小脑、海马、杏仁核、嗅球和垂体。在外周少量分布于皮肤、卵巢、睾丸和肾上腺。CRH-R2 大量表达于外周组织,如心脏、骨骼肌、血管、胃肠道。在正常妊娠中,CRH 表达量升高,与这两种受体结合后激活 NO/cGMP 信号通路,从而介导血管扩张作用,维持低阻力血管尤其是绒毛动脉的兴奋性,这对于在妊娠与分娩过程中维持胎儿胎盘的脉管系统低压有重要作用。HDCP 孕妇体内 CRH 水平升高,而 CRH-R1 和 CRH-R2 表达下降,cGMP 对 CRH 的反应性降低,抑制了 NO/cGMP 信号转导途径,使血管阻力平衡的控制失调,从而导致 HDCP 的发生^[35]。

5 小结

HDCP 的病因与发病机制十分复杂。在 HDCP 患者中,孕激素、HCG、甲状腺激素以及 CRH 等激素水平发生了变化,这 4 种激素有望成为预测 HDCP 发生的血清生物学指标;同时这些激素水平的变化与 HDCP 的发生相关,但 4 种激素对 HDCP 发生的作用机制和相关程度尚不明确,有待进一步研究。

6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis[J]. *Hypertension*, 2008, 51: 970-975.
[2] Arck P, Hansen P J, Mulac Jericevic B, Piccinni M P, Szek-

eres-Bartho J. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2007, 58: 268-279.

- [3] He G, Xu W, Chen Y, Liu X, Xi M. Abnormal apoptosis of trophoblastic cells is related to the up-regulation of CYP11A gene in placenta of preeclampsia patients[J]. *PLoS One*, 2013, 8: e59609.
[4] Veillon E W Jr, Keiser S D, Parrish M R, Bennett W, Cockrell K, Ray L F, et al. 17-Hydroxyprogesterone blunts the hypertensive response associated with reductions in uterine perfusion pressure in pregnant rats[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201: 324. e1-324. e6.
[5] Keiser S D, Veillon E W, Parrish M R, Bennett W, Cockrell K, Fournier L, et al. Effects of 17-hydroxyprogesterone on tumor necrosis factor-alpha-induced hypertension during pregnancy [J]. *Am J Hypertension*, 2009, 22: 1120-1125.
[6] Kiprono L V, Wallace K, Moseley J, Martin J Jr, Lamarca B. Progesterone blunts vascular endothelial cell secretion of endothelin-1 in response to placental ischemia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209: 44. e1-44. e6.
[7] Chang K, Xiao D, Huang X, Xue Z, Yang S, Longo L D, et al. Chronic hypoxia inhibits sex steroid hormone-mediated attenuation of ovine uterine arterial myogenic tone in pregnancy [J]. *Hypertension*, 2010, 56: 750-757.
[8] 郭俏璇, 王晨红. 妊娠期高血压疾病病因相关因子研究概况[J]. *医学综述*, 2013, 19: 2318-2321.
[9] Hu X Q, Xiao D, Zhu R, Huang X, Yang S, Wilson S M, et al. Chronic hypoxia suppresses pregnancy-induced upregulation of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel activity in uterine arteries [J]. *Hypertension*, 2012, 60: 214-222.
[10] Sammour M B, el-Kabarity H, Fawzy M M, Schindler A E. Prevention and treatment of pregnancy-induced hypertension (preeclampsia) with progestogens [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97: 439-440.
[11] Robson J M, Paterson S J. Progesterone in pre-eclamptic toxemia[J]. *Br Med J*, 1937, 1: 311-314.
[12] Cole L A. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites [J]. *Clin Chem*, 1997, 43: 2233-2243.
[13] Cole L A. Biological functions of hCG and hCG-related molecule [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8: 102.
[14] Chambers A E, Griffin C, Naif S A, Mills I, Mills W E, Syngelaki A, et al. Quantitative ELISAs for serum soluble LHCG and hCG-LHCG complex: potential diagnostics in first trimester pregnancy screening for still-

- birth, Down's syndrome, preterm delivery and pre-eclampsia[J]. *Reprod Biol Endocrin*,2012,10:113.
- [15] Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia[J]. *Placenta*,2012,33:495-501.
- [16] Tang L Y, Chen Q, Zuo W X, Sun T W, Wang T S, Jin H. Second-trimester maternal β -human chorionic gonadotropin level associated with subsequent development of pregnancy-induced hypertension[J]. *J Med Colleges PLA*,2010,25:293-297.
- [17] Marino G I, Castro-Parodi M, Dietrich V, Damiano A E. High levels of human chorionic gonadotropin (hCG) correlate with increased aquaporin-9 (AQP9) expression in explants from human preeclamptic placenta[J]. *Reprod Sci*,2010,17:444-453.
- [18] Ruchała M, Zybek A, Bromińska B, Szczepanek-Parulska E. Thyroid autoimmunity in pregnancy—a problem of mother and child[J]. *Arch Perinat Med*,2012,18:86-91.
- [19] La'ulu S L, Roberts W L. Second-trimester reference intervals for thyroid tests; the role of ethnicity[J]. *Clin Chem*,2007,53:1658-1664.
- [20] El Baba K A, Azar S T. Thyroid dysfunction in pregnancy[J]. *Int J Gen Med*,2012,5:227-230.
- [21] Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2010,95:E44-E48.
- [22] Kharb S, Sardana D, Nanda S. Correlation of thyroid functions with severity and outcome of pregnancy[J]. *Ann Med Health Sci Res*,2013,3:43-46.
- [23] 许欢,张延丽,杨春燕. 妊娠期高血压疾病大鼠甲状腺超微结构和功能变化的联系[J]. *中国优生与遗传杂志*,2013,21:36-38.
- [24] Squires J E, Stoytchev I, Forry E P, Berry M J. SBP2 binding affinity is a major determinant in differential selenoprotein mRNA translation and sensitivity to nonsense-mediated decay[J]. *Mol Cell Biol*,2007,27:7848-7855.
- [25] Papp L V, Lu J, Holmgren A, Khanna K K. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health [J]. *Antioxid Redox Signal*,2007,9:775-806.
- [26] Kurlak L O, Mistry H D, Kaptein E, Visser T J, Broughton Pipkin F. Thyroid hormones and their placental deiodination in normal and pre-eclamptic pregnancy[J]. *Placenta*,2013,34:395-400.
- [27] Eremina V, Jefferson J A, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy[J]. *N Engl J Med*,2008,358:1129-1136.
- [28] Kamba T, McDonald D M. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer[J]. *Br J Cancer*,2007,96:1788-1795.
- [29] Levine R J, Vatten L J, Horowitz G L, Qian C, Romundstad P R, Yu K F, et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function; nested case-control and population based study[J]. *BMJ*,2009,339:b4336.
- [30] Gulaboglu M, Borekci B, Delibas I. Urine iodine levels in preeclamptic and normal pregnant women [J]. *Biol Trace Elem Res*,2010,136:249-257.
- [31] Chen Y, Holzman C, Chung H, Senagore P, Talge N M, Siler-Khodr T. Levels of maternal serum corticotropin-releasing hormone (CRH) at midpregnancy in relation to maternal characteristics [J]. *Psychoneuroendocrinology*,2010,35:820-832.
- [32] Ng E K, Leung T N, Tsui N B, Lau T K, Panesar N S, Chiu R W, et al. The concentration of circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma is increased in preeclampsia [J]. *Clin Chem*,2003,49:727-731.
- [33] Hogg K, Blair J D, McFadden D E, von Dadelszen P, Robinson W P. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta [J]. *PLoS One*,2013,8:e62969.
- [34] Mayor-Lynn K, Toloubeydokhti T, Cruz A C, Chegini N. Expression profile of microRNAs and mRNAs in human placentas from pregnancies complicated by preeclampsia and preterm labor[J]. *Reprod Sci*,2011,18:46-56.
- [35] Karteris E, Vatish M, Hillhouse E W, Grammatopoulos D K. Preeclampsia is associated with impaired regulation of the placental nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway by corticotropin-releasing hormone (CRH) and CRH-related peptides[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2005,90:3680-3687.