

DOI: 10.13376/j.cblls/2017004

文章编号: 1004-0374(2017)01-0021-10



王雁玲, 博士, 中国科学院动物研究所研究员、博士生导师、国家杰出青年科学基金获得者、国家自然科学基金重大项目负责人。主要从事胎盘发生的分子机制以及妊娠相关重大疾病发病机理的研究。在 *Mol Aspects Med*、*Hypertension*、*J Clin Endocrinol Metab* 等期刊上发表 30 多篇 SCI 收录论文, 并受邀为 *Mol Aspects Med* 和 *Placenta* 等期刊撰写特邀综述。受邀在国际妇产科协会 (SGI) 峰会、国际胎盘协会 (IFPA) 年会、国际生殖免疫学年会、国际生理学年会等国际会议上作大会报告。承担国家自然科学基金重大项目、国家杰出青年科学基金项目、中加健康研究合作计划 (NSFC-CIHR) 项目、国家“973”项目课题、国家自然科学基金重点项目等。曾获北京市科学技术奖一等奖和国家科技进步奖二等奖等奖励。任 *Placenta*、*PLoS ONE* 等国际期刊以及《中华围产医学杂志》、《医学分子生物学杂志》、《生殖医学杂志》、《生殖与避孕》、《现代妇产科进展》等国内期刊编委; 2012 年起担任国际妊娠联合组织 (CoLab) 执行委员会的中方代表。

## 胎盘发育与母胎健康

王雁玲

(中国科学院动物研究所干细胞与生殖生物学国家重点实验室, 北京 100101)

**摘要:** 胎盘是妊娠期保证胎儿正常生长发育的临时性器官, 是胎儿与母体进行营养和气体交换的唯一渠道。胎盘发育异常不仅会造成胎儿发育障碍和多种妊娠疾病, 还可影响母体乃至后代的远期健康。深入了解胎盘发育的生理特征及其调控机理, 阐释胎盘发育障碍在妊娠相关疾病发生过程中的作用机制, 进而探讨靶向胎盘的妊娠疾病的防治策略, 对全面提高人类生殖健康水平、出生人口素质乃至终生的健康水平都具有深远的意义。首先简介胎盘发育过程中滋养层细胞分化及对母体子宫螺旋动脉的改建过程; 分析胎盘发育不良与子痫前期等妊娠疾病的关系; 进而阐述胎盘发育过程中, 母体肝脏、肾脏、循环系统、免疫系统以及凝血系统的妊娠适应性调节; 最后简单阐述胎盘发育不良对母婴远期健康的影响。对上述问题的整体认识会大力推进妊娠维持及母胎健康研究领域产生新的突破。

**关键词:** 胎盘发育; 妊娠适应性; 妊娠相关疾病; 母胎健康

**中图分类号:** R714; R321.4 **文献标志码:** A

## Placental development and maternal-fetal health

WANG Yan-Ling

(State Key Laboratory of Stem Cell and Reproductive Biology, Institute of Zoology, Beijing 100101, China)

**Abstract:** Placenta is a temporary organ to nurse the growing embryo in the uterus. It is the only place where the fetus exchanges nutrients and gases with the mother during pregnancy. Disorders in placentation will not only hamper the fetal development, cause various pregnancy diseases, but also lead to long-term problems in the health

收稿日期: 2016-07-08

基金项目: 国家自然科学基金重大项目(81490740)

\*通信作者: E-mail: wangyl@ioz.ac.cn

of the mother and the offspring. Systematic research in the physiological properties and the regulatory mechanisms of human placenta development is vitally important to explore strategies for predicting and intervening the placenta-origin pregnancy diseases, and therefore to improve the reproductive health as well as the long-term health of human beings. In this article, we briefly introduce the processes of placental trophoblast cell differentiation and the reconstruction of maternal uterine spiral arteries, and summarize the knowledge on the pregnancy adaptation of maternal liver, kidney, circulation system, immune system, and coagulation system. The contribution of placental dysfunctions to pregnancy diseases such as preeclampsia, as well as the long-term effect of these disorders to maternal and fetal health are also discussed. The integral understanding on these aspects will substantially advance the investigations on pregnancy maintenance and maternal-fetal health.

**Key words:** placental development; pregnancy adaptation; pregnancy-associated diseases; maternal-fetal health

胎盘是哺乳动物妊娠期特有的临时性器官,对母体的健康和胎儿的发育具有至关重要的意义。许多在人类/模式动物中的研究表明,胎盘是一个多功能的器官<sup>[1]</sup>,它是母胎间营养交换的场所,承担母胎间的营养物质及代谢废物的交换<sup>[2]</sup>;胎盘还是一个临时的内分泌器官,所分泌的多种激素、生长因子、细胞因子等对妊娠维持有重要作用<sup>[3]</sup>;此外,胎盘是妊娠期胎儿免疫保护的重要屏障,可保护胎儿免受母体免疫系统攻击<sup>[3]</sup>;同时,胎盘是妊娠期母胎之间适应性调节的重要纽带,是母体发生妊娠适应性的调节主体。近年来,越来越多的证据也显示,以胎盘为主体的母胎界面微环境对胎儿出生后远期发育的健康状况还有长期的影响。以下将对人类胎盘的发育进行简要介绍,阐述其与妊娠期母体适应性调节的联系,并介绍胎盘发育与妊娠疾病和母婴远期健康间的关联。

## 1 胎盘发育过程简介

人类胎盘主要由囊胚外围的滋养外胚层细胞发育而成。这些滋养层细胞在孕早期侵入子宫壁,随后发育成包含丰富血管和绒毛滋养层组织的复杂结构。滋养层细胞是胎盘功能得以实现的重要细胞基础。人类的滋养层祖细胞沿着绒毛滋养层与绒毛外滋养层(EVTs)两条途径分化。绒毛滋养层途径分化特指单核的滋养层(CTBs)细胞融合为多核的合体滋养层细胞,形成覆盖于绒毛外层的合胞体层<sup>[4]</sup>。这些合体滋养层细胞不仅参与母胎界面上的气体、营养物质以及代谢废物的交换,还能通过分泌相关激素和因子促进胎盘建成及维持胎盘的正常功能。在绒毛外滋养层分化途径中,滋养层细胞分化成具有高度浸润性的细胞,其中间质滋养层细胞(iEVTs)侵入子宫蜕膜直至子宫肌层的上三分之一,将胎儿锚定于子宫壁;而血管内滋养层细胞(enEVTs)可侵

入子宫螺旋动脉并沿之逆行,获得血管内皮细胞样的特征并逐渐取代血管内皮细胞,同时使血管平滑肌弹性层被纤维样物质取代,由此将子宫螺旋动脉改建成低阻抗、高容量的血管,保证母体血流对母胎界面的灌注,满足胎儿成长对营养物质的需求<sup>[5]</sup>。

可以说,滋养层细胞的分化是胎盘维持其正常功能的重要基础,向合体化方向分化的过程保证了胎盘的物质交换和内分泌功能,向浸润方向的分化和对子宫血管的改建则保证了胎儿/胎盘的锚定和母胎界面充足的血流灌注,给不断发育的胎盘和胎儿提供充足的血液供应,保证胎儿发育过程中对营养物质和氧的不断需求,确保胎儿的正常发育进程。

胎盘发育过程受到母胎界面上诸多因素的影响,而细胞间互作是这一过程的重要生理基础,这主要包括多种滋养层细胞、子宫蜕膜细胞、子宫血管内皮细胞和血管平滑肌细胞,以及子宫内的多种免疫细胞(子宫NK细胞、巨噬细胞、T细胞、树突状细胞等)之间的动态、精细互作。

## 2 胎盘发育不良与妊娠疾病—子痫前期(preeclampsia)

已有较多的证据显示,胎盘发育障碍会导致胎儿的正常生长受阻,造成流产、胎儿生长受限、早产、死产等;同时,发育不良的胎盘会向母体异常释放多种细胞及免疫因子,造成孕妇多脏器功能受损,这在子痫前期等严重妊娠综合征中表现尤为突出。

子痫前期是发生于妊娠中晚期的一种多脏器功能紊乱的综合征,是导致产妇死亡和围产期胎儿死亡的重要原因之一,影响全世界2%~7%妊娠妇女<sup>[6]</sup>。其主要的临床指征是妊娠20周以后妊娠妇女突然出现高血压( $\geq 160/110$  mmHg),伴随蛋白尿( $\geq 0.3$  g/24 h)或者肝、肾等多脏器功能障碍乃至衰竭,甚至出现持续而严重的中枢神经系统症状,严重者可

危及母婴生命<sup>[7]</sup>。子痫前期的发病率在围产保健不全的发展中国家更高，比如哥伦比亚 42% 的孕妇死亡是由子痫前期导致的<sup>[8]</sup>。尽管子痫前期是发病于妊娠中晚期，但是导致其发病的分子事件却在妊娠早期即开始出现。妊娠期间胎盘，尤其是胎盘滋养层细胞的发育分化障碍，是被广泛接受的子痫前期的发病根源所在。

大量证据表明，子痫前期患者母胎界面上蜕膜中的 EVT 在数量和密度上都有明显减少，且大多情况下子痫前期妊娠比正常妊娠的 EVT 浸润要浅表。更加重要的是，子痫前期患者母胎界面上，子宫深层螺旋动脉，尤其是肌层螺旋动脉被滋养层细胞的改建不完善，例如在大多数早发重度子痫前期病例中，母体子宫螺旋动脉血管中极难找到入侵的 enEVT 细胞；此外，EVT 细胞在向子宫血管迁移过程中不能出现特异性标记分子（如 VE-cadherin、PECAM、NCAM、integrin  $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 1\beta 1$  和  $\alpha V\beta 3$  等）的上调，显示出其向血管内皮表型分化的缺陷<sup>[9-12]</sup>。未被滋养层细胞充分改建的螺旋动脉阻力过高，导致母体向胎盘的血液灌注不足，胎盘源因子分泌异常。已有许多研究发现血管发生相关因子在子痫前期发生中有重要作用，其中 VEGF 和 PlGF 的可溶性受体 sFlt-1 以及 TGF $\beta$  的可溶性辅助受体 sEndoglin 在子痫前期胎盘中表达明显上调；sFlt-1 和 sEndoglin 过量表达的大、小鼠模型也成功模拟了子痫前期的临床表型，有力证实了胎盘发育调节的障碍在子痫前期病理学中的重要角色<sup>[13-15]</sup>。此外，在子痫前期胎盘中螺旋动脉改建不足不仅会导致 GCM-1 转录因子表达水平升高，还会导致绒毛间隙血流速度过高，而过高的血液流速则会增加合体滋养层的脱落；同时，EVT 细胞凋亡和坏死的程度增加，坏死细胞产生的碎片则促进了炎症反应的发生。

当前，学界广泛接受的是子痫前期发病的两阶段模型。第一阶段是妊娠早期，胎盘发育不良以及子宫-胎盘血流灌注不足，但还没有表现出任何的临床症状；第二阶段为妊娠中后期，处于强烈的氧化应激压力下的胎盘释放各种信号分子，导致母体多脏器受损，临床病理症状集中体现<sup>[16-17]</sup>。这一理论认为，胎盘发育不良是在妊娠较早阶段即发生的，甚至早于子宫血管改建时期。然而由于伦理等因素的限制，人们对这一重要病理过程的发生机制的认识还远远不足。另外值得注意的是，来自于母体自身的因素，如遗传背景、行为和环境的影响可能和

子痫前期发病的第一阶段有着千丝万缕的联系。

事实上，子痫前期是一种复杂的疾病，临床表型具有高度的异质性，而其临床亚型的分类还不够明确，这也阻碍了对其病因学的深刻认识。有学者提出，子痫前期或许可以归为两个大类：胎源子痫前期和母源子痫前期<sup>[16]</sup>。母源子痫前期可能是正常发育的胎盘和异常的母体脏器机能之间不能协调所导致的，后者通常包括代谢异常和微血管疾病，比如长期高血压或糖尿病等。因而，母源子痫前期的临床症状更可能受环境或母体营养状态的影响，通常发病时间较晚。与此相对的，胎源子痫前期则可能是胎盘发育异常为主，通常发病较早，造成的临床危害更大。但是临床研究却显示，母源和胎源的发病因素通常同时存在，大多数患者表现为混合型。

目前临床上治疗子痫前期的有效手段仍然是适时终止妊娠。如何有效地实现疾病的早期预测和/或诊断，发展积极有效的干预措施，仍是这一研究领域非常棘手的问题。应对这些挑战的重要策略还是回归到妊娠维持的生理机制研究。

### 3 母体妊娠适应性调节

妊娠过程中，母体多脏器会发生一系列生理性的变化，如血管阻力下降、血容量上升；凝血系统适度激活；肝脏的生理性增大；免疫平衡向促炎方向的轻微改变；适度的胰岛素抵抗以促进营养的吸收；肠道菌群的种群构成性改变等。妊娠期机体诸多脏器的生理性变化被称作妊娠适应性 (pregnancy adaptation)。机体的上述生理变化是为了适应妊娠压力和胎儿的需求，因而与胎盘发育过程密不可分。

#### 3.1 肝脏的妊娠适应性调节

肝脏是正常代谢的核心，参与血糖的维持、血脂的调节、血浆蛋白的合成，以及毒素和药物代谢等。妊娠期机体为了满足胎儿的营养需求，新陈代谢旺盛，所需的热量较非妊娠期高 20%，铁、钙、各种维生素、糖、脂和蛋白质的需求量大大增加，母体血糖及胆固醇含量在怀孕期间明显上升；同时全身血容量增加 35%~40% 的情况下，肝脏的血流量却无明显增加，致使肝脏处于相对缺血的状态，承受了巨大的压力<sup>[18]</sup>。

多篇报道指出，妊娠过程中母体肝脏出现生理性增大<sup>[19-20]</sup>；在 SD 大鼠中，母体肝细胞增殖始于妊娠 D4.5，在妊娠 D18.5 时达到最高峰，在分娩前



停止<sup>[21]</sup>；大鼠妊娠期肝细胞基因表达谱也发生相应改变<sup>[21]</sup>，如肾胚细胞瘤过表达基因(Nov/Ccn3)、转录因子哺乳动物无刚毛鳞甲同系物-1(Ascl1)、马铃薯糖蛋白样磷脂酶结构物包含蛋白3(Pnpla3)、神经营养酪氨酸激酶I型受体(Ntrk1)、转录因子早期生长响应蛋白1(Egr1)和细胞表面蛋白Prominin(Prom1)等分子表达水平随着妊娠时间的延长而增高。小鼠中的研究也表明，母体肝细胞在妊娠前期增殖活性提高，但细胞体积减小，妊娠后期增殖停滞但细胞体积增大<sup>[22]</sup>；肝细胞中核因子红系细胞相关因子2(Nrf2)缺失会引起肝细胞增殖延迟，同时伴随着细胞周期蛋白Cyclin D1、E1、A2的激活抑制；Nrf2缺失会导致母体在妊娠前期不能生理性减小肝细胞体积，并且mTOR活性异常升高；妊娠后期，Nrf2缺失会导致mTOR上游的AKT1和mTOR的靶基因p70SK6的激活受阻，因此破坏了AKT1/mTOR/p70SK6信号通路<sup>[22]</sup>。因此，mTOR相关通路可能在肝脏妊娠适应性调节中发挥重要作用。

有关人类妊娠过程中肝脏是否也发生上述细胞生长和分化上的改变，尚无直接证据，但妊娠期肝脏功能损伤或不足与多种孕产妇疾病的关联已广为认可，妊娠期肝功能指标的严密监测已经是围产保健的重要内容之一。有报道显示，胎儿宫内发育迟缓(IUGR)患者中，胎盘供应给胎儿的营养物质不充分<sup>[23]</sup>。子痫前期通常伴随有IUGR，推测也可能是由于母体的肝脏和/或胎盘的妊娠期适应改变不良，不能胜任胎儿发育的营养物质交换需求而造成的。

### 3.2 肾脏的妊娠适应性调节

妊娠过程中最早发生的妊娠适应性改变是肾脏和其他非生殖器官中显著的血管舒张。心输出量、肾小球过滤速度及肾血流速度在妊娠期间上升了30%~80%，与此同时，肾血管阻力和血压则有所下降<sup>[24]</sup>。这些改变在妊娠初期出现，在妊娠早期结束或妊娠晚期开始时达到峰值，并一直保持到妊娠结束<sup>[25-26]</sup>。

松弛素(Relaxin)是妊娠期黄体分泌的相对分子质量约 $6 \times 10^3$ 的蛋白。在绒毛膜促性腺激素(hCG)的刺激下，血清中松弛素的水平在妊娠时增加，与肾血流速度及肾小球过滤速度的妊娠适应性改变同时发生<sup>[27]</sup>。月经周期的黄体期血管中也存在低水平的松弛素，与黄体期肾血流速度及肾小球过滤速度增加20%也具有相关性<sup>[28]</sup>。松弛素还和妊娠期渗

透调节有关<sup>[29]</sup>。在孕鼠中，早在妊娠第8天即可检测到主要由黄体分泌的松弛素<sup>[27]</sup>。对妊娠第8~14天的孕鼠注射松弛素特异抗体导致大鼠妊娠期间理应出现的肾血流速度及肾小球过滤速度上升完全消失，且肾血管也没有出现正常生理情况下理应出现的阻力下降<sup>[27]</sup>，提示松弛素在大鼠肾脏妊娠适应性改变中起着至关重要的作用。进一步研究证明，松弛素会导致大鼠肾小血管中金属基质蛋白酶2(MMP-2)和MMP-9的表达增高。有趣的是，短时间松弛素处理(4~6 h)仅会导致MMP-9的表达增高；但长时间处理(数天)则主要是导致MMP-2的增高<sup>[30]</sup>。MMP-2及MMP-9能够将内皮素(endothelin, ETB)水解成具有更强生物学活性的ET1-32，后者则能够通过结合内皮素受体而刺激有促血管舒张效果的NO的生成，继而导致肾血流速度及肾小球过滤速度的上升<sup>[31-32]</sup>。而有关内皮素受体维持生物体肾血管低阻的研究早先已有报道<sup>[33-34]</sup>。

在子痫前期患者中，血管对血管紧张素II和去甲肾上腺素的血管活性反应上升，肾脏乃至全身血管的舒张性有所下降，致使肾小球过滤速度轻微下降，使得滤过速度跟不上肾血管血流速度，继而导致妊娠期高血压的发生。某些胎盘来源的可溶性因子，如sFlt-1等，在子痫前期患者血液中的水平上升，可引起肾小球的屏障功能受损，导致蛋白尿的发生<sup>[24]</sup>。

### 3.3 心血管系统的妊娠适应性调节

妊娠过程中，母体的心血管系统也发生了一些适应性改变，包括血管舒张程度增加、血管收缩程度降低，以及心输出量显著上升，以满足母胎间氧气、营养物质和代谢产物的交换需要<sup>[18]</sup>。血容量在妊娠24周时比妊娠前水平增加40%。妊娠时心输出量一般增加30%~50%。而心脏本身则可在妊娠期间增大30%。在妊娠早期，心输出量的增加主要是由于心博量的增加所造成的；但在妊娠晚期，心率的增加则是主要原因。心率早在妊娠20周即开始增加，一直持续到32周。分娩后2~5 d孕妇的心率仍维持在较高水平。妊娠早期收缩压(SBP)通常是下降的，妊娠中期舒张压(DBP)通常比孕前低10 mmHg。妊娠期血压的改变是由有活性的血管舒张剂所导致的，如环前列腺素和一氧化氮等。在妊娠晚期，舒张压缓慢增加，直至分娩前后达到妊娠前的水平<sup>[18]</sup>。有学者在小鼠模型中发现，孕酮代谢物通过孕烷X受体(PXR)激活细胞色素P450表氧

化酶, 增加血管的舒张程度, 使之适应于妊娠的需求<sup>[35]</sup>。

心血管系统的妊娠适应性调节障碍是子痫前期的主要表征之一。有学者在对妊娠晚期的子痫前期患者进行血液动力学研究时发现, 子痫前期患者在分娩前后脑钠肽含量显著增高, 组织多普勒 Em/Ea 显著升高, 脐动脉阻力显著增加<sup>[36]</sup>。还有学者指出, 和正常孕妇相比, 子痫前期患者显示出心输出量增加、心博量增加, 全身系统性血管阻力增加等表征<sup>[37]</sup>。血管内皮细胞功能的改变是造成子痫前期血液动力学改变的主要原因之一。血管内皮细胞激活的标志物, 如血栓调节蛋白、血管性血友病因子 (von Willebrand factor)、纤连蛋白和纤溶酶激活抑制剂 1 (PAI-1) 在子痫前期患者的血浆中显著升高<sup>[38-39]</sup>。这就提示我们, 若妊娠过程中母体的心血管系统不能适时地发生改变来满足胎盘和胎儿发育的需求, 则会导致子痫前期等多种疾病的发生。

Nakada 等<sup>[40]</sup>认为, 孕妇中高水平的雌激素能够促进造血干细胞的自我更新、增强造血功能。相比男性, 女性的造血干细胞自我更新更快。在非孕女性体内, 正常水平的雌激素虽然增加造血干细胞的更新速度, 但并不能增加骨髓和脾脏中造血干细胞的数量; 而在妊娠状态下, 高水平的雌激素却能够增加骨髓和脾脏中造血干细胞的数量<sup>[40]</sup>。可见, 造血干细胞的自我更新是雌激素剂量依赖的。妊娠中, 胎盘胎儿的发育对母体血液循环的需求增强, 更高水平的雌激素适应性增高以增加母体的造血能力, 以满足胎盘胎儿的需求。有许多报道指出, 子痫前期患者血浆中呈现雌激素显著降低而雄激素显著升高的现象<sup>[41-45]</sup>, 这就提示我们子痫前期患者的造血能力可能会受到一定程度的影响。

### 3.4 免疫系统的妊娠适应性调节

胎儿对于母体来说是同种异体抗原, 母体需要对自身的免疫系统适时做一些改变以正常接纳胎儿, 使之不受母体的免疫排斥而引起生长受限, 甚至流产。T 细胞在免疫调节和免疫激活中起着核心作用。辅助性 T 细胞 (Th) 可以分为 Th1 和 Th2。Th2 表现为合成及分泌 Th2 型细胞因子, 如 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等, 主要参与体液免疫。而 Th1 则表现为合成及分泌 IL-2、干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  和  $\beta$  (TNF- $\alpha$ 、TNF- $\beta$ ) 等, 主要参与细胞免疫<sup>[46]</sup>。和非孕时相比, 分离的孕妇外周血单核细胞呈现出显著的 Th2 倾向, Th2 型免疫强

于 Th1 型免疫, 因此能够保护胎儿免受母体 Th1 型免疫细胞的攻击, 介导胎儿的免疫耐受。若妊娠时 Th1/Th2 的平衡被打破, 则可能造成不良的妊娠后果。

有文献报道, 习惯性自发流产患者体内常见 Th1 型倾向<sup>[47-48]</sup>。另外, 子痫前期患者中, Th1 型倾向不仅表现在患者的外周血中, 还表现在母—胎界面上<sup>[49]</sup>。作为 Th1 细胞所分泌的众多促炎细胞因子中的重要一员, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 在母胎界面上主要由单核细胞和活化的巨噬细胞所产生, 这些细胞在子痫前期患者改建中的螺旋动脉中大量存在<sup>[50-52]</sup>。TNF- $\alpha$  除了全身系统性地影响细胞存活、血管通透性、中性粒细胞活化和许多下游的细胞因子级联反应之外, 还介导绒毛外滋养层细胞分泌单核细胞趋化因子, 由此更进一步加重促炎级联反应<sup>[53]</sup>。Cotechini 等<sup>[54]</sup>还指出, 巨噬细胞来源的 TNF- $\alpha$  能够在体内、体外抑制滋养层细胞的浸润。所以, TNF- $\alpha$  在免疫失衡和不良妊娠结局的关联中起着十分关键的桥梁作用。当然, 可能不只有 TNF- $\alpha$  一种免疫因子与妊娠适应相关, 其异常产生会导致不良妊娠结局的出现。更多免疫调节因子的参与有待深入阐释。

### 3.5 凝血纤溶级联系统的妊娠适应性调节

人体内凝血系统和与其相对的纤溶系统维持着一个相对平衡的状态。凝血级联反应是由凝血因子组成的凝血酶原酶复合物将凝血酶原 (prothrombin) 转化为凝血酶 (thrombin) 而起始的。凝血酶将纤维蛋白原 (fibrinogen) 转化为纤维蛋白 (fibrin), 后者和聚集的血小板共同形成血栓。在生理情况下, 血栓的降解需要与凝血系统相对的纤溶系统来完成。纤溶酶原 (plasminogen) 由组织纤溶酶激活剂 (tPA) 转化为纤溶酶 (plasmin), 后者可以将血栓降解。

妊娠会引起凝血系统的生理性改变, 包括血浆中凝血因子 VII 和 X 的含量活性增加, 纤维蛋白原、D 二聚体浓度增加, 血小板黏附性增强。而对于凝血系统的内源抑制剂来说, 蛋白 C (PrC) 和总蛋白 S (TPrS) 的含量显著降低而促凝血的肝素辅因子 II (HC II) 含量显著升高。这些证据提示我们, 正常妊娠过程中存在着高凝血状态。同时, 凝血系统激活伴随着与此相对的纤溶过程的降低, 如纤溶酶原含量升高, PAI-1 和  $\alpha 2$ -纤溶酶抑制剂 (SerpinF2) 升高等<sup>[55]</sup>。这些适应性改变可以使母体满足胎盘形成和分娩时止血的需要<sup>[56]</sup>。

有血栓形成倾向遗传背景的孕妇和一系列的妊



娠疾病相关,包括流产、子痫前期、胎儿宫内发育迟缓等<sup>[57-58]</sup>。相比正常妊娠,子痫前期患者的凝血处于更为严重的水平<sup>[59]</sup>。胎盘绒毛间隙的纤维蛋白沉积和胎盘梗塞是子痫前期的显著病理改变<sup>[60]</sup>。有证据显示,D二聚体、PAI-1、组织纤溶酶原激活剂(t-PA)和凝血酶激活的纤溶酶抑制剂(TAFI)在子痫前期患者中均升高<sup>[61-63]</sup>。这就提示我们,和正常孕妇相比,子痫前期是更加倾向于凝血的。一旦凝血纤溶的正常平衡被打破,则有可能导致类似子痫前期这样的妊娠疾病的发生。

大量证据表明,凝血-纤溶级联系统的失衡是子痫前期的重要病理变化之一。在正常妊娠中,凝血系统适度激活,孕妇体内逐渐建立起促凝血状态<sup>[55-56,64]</sup>。但是子痫前期患者体内则处于凝血系统过度激活的超凝血状态<sup>[59-60,65]</sup>。譬如,子痫前期患者体内纤溶系统的最主要的抑制剂纤溶酶原激活I型抑制剂(PAI-1)<sup>[55,61,64,66-69]</sup>和凝血酶活化纤溶抑制剂(TAFI)<sup>[62,69]</sup>均显著增加,表明子痫前期患者处于低纤溶、高凝血状态;血浆中的 $\alpha$ 2-抗纤溶酶( $\alpha$ 2AP或SerpF2)在血浆中主要以纤溶酶-抗纤溶酶(PAP)复合物的形式存在,在子痫前期患者体内PAP显著升高<sup>[68,70]</sup>;先天缺乏SerpF2导致Miyasato氏疾病,该病的特征为反复流血<sup>[71]</sup>,获得性SerpF2缺乏可在严重肝脏疾病的患者中见到,其血浆中SerpF2水平可以降低至8%<sup>[72]</sup>;肾脏疾病、弥散性血管内凝血,以及溶血栓治疗的患者中也报道有SerpF2的水平降低<sup>[73]</sup>。以上证据清楚地显示,SerpF2在疾病中起着不同的作用,但其与妊娠期疾病的关系尚未见报道。相关研究可能是该领域新的增长点。

总之,母体多脏器在妊娠过程中的适应变化是和发育中的胎盘和胎儿高度协调的,成功的协调对正常妊娠的建立和维持至关重要。近10年来一些跨学科的证据显示,胎盘源性妊娠疾病,如妊娠失败和子痫前期的发生必然伴随着相关适应性变化的失调。这集中体现了妊娠过程中机体机能整体水平上的母胎对话。相关的机制的深入阐明需要生殖生理和病理领域与能量代谢、心血管、凝血等领域的深度合作。

## 4 胎盘发育不良对母体及子代远期健康的影响

### 4.1 胎盘发育不良对母体健康的远期影响

胎盘发育不良不仅会在妊娠期间带来多种妊娠

疾病,危害孕产妇安全和健康,还会对她们产后的远期健康构成威胁<sup>[74]</sup>。流行病学研究显示子痫前期患者产后10~20年间,发生高血压、缺血性心脏病以及中风的风险分别是正常妊娠妇女的3.7、2.6和1.8倍<sup>[75]</sup>,糖尿病发病风险是正常妊娠妇女的2倍<sup>[76]</sup>。2014年的一项研究也表明,复发性流产患者远期患动脉粥样硬化的风险是正常人群的1.6倍<sup>[77]</sup>,子痫前期患者或具早产生育史的妇女远期患心血管疾病的风险则是正常人群的1.4倍<sup>[78]</sup>,而重度子痫前期患者远期发生动脉粥样硬化的风险甚至为正常人群的2倍以上<sup>[79]</sup>。这表明胎盘发育不良是母体远期罹患心血管疾病及糖尿病等慢性疾病的重要风险因素之一。

目前,对于胎盘发育不良影响母体远期健康的具体机制尚不清楚。一些学者认为,胎盘发育受限以及母体妊娠期适应性调整不足可能会导致过高的氧化应激以及胎盘源因子的释放,这些因素作用于循环系统,使心脏/动脉的结构出现永久性微小变化,进而导致患者远期发生心血管问题<sup>[80]</sup>。另一方面,妊娠过程本身对于母体是一个巨大的生理压力,母体妊娠期适应性调整不足也是导致母体症状出现的重要原因之一;同时,妊娠适应性不完善也可能是体现了患者机体存在某些亚临床性机能不足,在妊娠压力存在时显现出临床指征。因此,妊娠期罹患相关疾病的孕产妇是多种慢性疾病的高危人群,需要适时进行疾病的预防和干预。

### 4.2 胎盘发育不良对子代健康的远期影响

随着David Barker的“胎源性成人疾病”理论的发展<sup>[81]</sup>,人们已经更加深刻地认识到以胎盘为主的母胎界面是胎儿编程的重要微环境,在胎儿出生后远期发育的健康与疾病易感性编码中扮演极其重要的角色。研究表明,子痫前期患者的后代在13~15岁时肺动脉血压比正常妊娠后代高约30%,而肺动脉舒张血流则比正常妊娠后代低约30%,提示他们具有较高的心血管疾病风险<sup>[82]</sup>;另有研究表明,子痫前期及早产患者后代罹患高血压的风险也显著升高<sup>[83]</sup>;2014年的流行病学调查还发现,子痫前期可能会对后代的在学龄时的认知能力产生不良影响<sup>[84]</sup>。另一方面,胎盘发育缺陷相关的妊娠疾病常会伴有胎儿宫内生长受限(IUGR),低出生体重会影响新生儿的进一步发育。IUGR新生儿出生后最初的一周内生长发育较正常新生儿快,但之后生长速度则会减慢,至5岁时,可比正常儿体重低

20%~25%,且智力发育显著较差。最新的报道表明,IUGR 新生儿 1.5 岁时的认识能力显著低于正常新生儿<sup>[85]</sup>,且 6~10 岁时发生高血压的风险显著高于正常对照<sup>[86]</sup>。

近年来“胎源成年疾病发育起源”学说得到了进一步拓展,妊娠期孕体生存环境与基因互作决定妊娠结局和子代健康的理念日益受到青睐。但相关实验证据仍十分有限,一个重要的瓶颈就是我们对人类胎盘发育调控规律的认识还远不够深入。

## 5 展望

生命科学研究的的发展趋势决定了对生命奥秘的研究需要更加重视生理过程的复杂性和整体性。因此,妊娠调节领域的总体发展趋势是更加注重机制与功能的整合性研究,将妊娠疾病的病理机制回归到母胎多层次对话的生理事件中,系统地阐明母胎发育过程的调控机理。成功妊娠所经历的胎盘发育以及妊娠适应是非常复杂的发育过程,涉及一系列精细的细胞和器官相互作用。在此过程中,时间或者空间上的调节失误都将导致不良的妊娠后果。因此,生理过程的复杂性决定了这一领域的研究需基于“从局部到整体并回归应用”的理念,将胎盘发育过程与母体的适应性变化系统地联系起来,开展深入的基础研究,在临床实践中对基础研究的进展加以应用和改进,并指导进一步的基础研究方向。

2015 年美国 NIH 启动的“人类胎盘研究计划”充分显示了学者们对胎盘研究的重视,通过多学科交叉协作,对生理和病理状况下胎盘结构、发育、功能的实时动态描述,鉴定妊娠疾病早期预测和诊断的分子标志,发展靶向胎盘的妊娠疾病干预策略,这些方面的研究布局对全面提高人类生殖健康水平、出生人口素质乃至终生的健康水平都具有深远的意义。

### [参 考 文 献]

- [1] Rossant J, Cross JC. Placental development: lessons from mouse mutants. *Nat Rev Genet*, 2001, 2: 538-48
- [2] Cross JC. Formation of the placenta and extraembryonic membranes. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 857: 23-32
- [3] Regnault TR, Galan HL, Parker TA, et al. Placental development in normal and compromised pregnancies-- a review. *Placenta*, 2002, 23 Suppl A: S119-29
- [4] Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*, 2003, 69: 1-7
- [5] Lyall F. Mechanisms regulating cytotrophoblast invasion in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006, 46: 266-73
- [6] Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, et al. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders. *Reproduction*, 2010, 140: 803-13
- [7] Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2003, 102: 181-92
- [8] Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2005, 1: 98-114; quiz 120
- [9] Lala PK, Chakraborty C. Factors regulating trophoblast migration and invasiveness: possible derangements contributing to pre-eclampsia and fetal injury. *Placenta*, 2003, 24: 575-87
- [10] Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, et al. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*, 2004, 114: 744-54
- [11] Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology: Bethesda*, 2009, 24: 147-58
- [12] Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*, 1997, 99: 2152-64
- [13] Kumasawa K, Ikawa M, Kidoya H, et al. Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 1451-5
- [14] Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*, 2003, 111: 649-58
- [15] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*, 2006, 12: 642-9
- [16] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 2005, 308: 1592-4
- [17] Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*, 2009, 30 Suppl A: S32-7
- [18] European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), et al. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force on the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011, 32: 3147-97
- [19] Hollister A, Okubara P, Watson JG, et al. Reproduction in mice: liver enlargement in mice during pregnancy and lactation. *Life Sci*, 1987, 40: 11-8

- [20] Dickmann LJ, Tay S, Senn TD, et al. Changes in maternal liver Cyp2c and Cyp2d expression and activity during rat pregnancy. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75: 1677-87
- [21] Bustamante JJ, Copple BL, Soares MJ, et al. Gene profiling of maternal hepatic adaptations to pregnancy. *Liver Int*, 2010, 30: 406-15
- [22] Zou Y, Hu M, Bao Q, et al. Nrf2 participates in regulating maternal hepatic adaptations to pregnancy. *J Cell Sci*, 2013, 126: 1618-25
- [23] Street ME, Viani I, Ziveri MA, et al. Impairment of insulin receptor signal transduction in placentas of intra-uterine growth-restricted newborns and its relationship with fetal growth. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164: 45-52
- [24] Conrad KP, Davison JM. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306: F1121-35
- [25] Bader RA, Bader ME, Rose DF, et al. Hemodynamics at rest and during exercise in normal pregnancy as studied by cardiac catheterization. *J Clin Invest*, 1955, 34: 1524-36
- [26] Sims EA, Krantz KE. Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal women. *J Clin Invest*, 1958, 37: 1764-74
- [27] Novak J, Danielson LA, Kerchner LJ, et al. Relaxin is essential for renal vasodilation during pregnancy in conscious rats. *J Clin Invest*, 2001, 107: 1469-75
- [28] Chapman AB, Zamudio S, Woodmansee W, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol*, 1997, 273: F777-82
- [29] Davison JM, Valloton MB, Lindheimer MD. Plasma osmolality and urinary concentration and dilution during and after pregnancy: evidence that lateral recumbency inhibits maximal urinary concentrating ability. *Br J Obstet Gynaecol*, 1981, 88: 472-9
- [30] Jeyabalan A, Novak J, Doty KD, et al. Vascular matrix metalloproteinase-9 mediates the inhibition of myogenic reactivity in small arteries isolated from rats after short-term administration of relaxin. *Endocrinology*, 2007, 148: 189-97
- [31] Fernandez-Patron C, Radomski MW, Davidge ST. Role of matrix metalloproteinase-2 in thrombin-induced vasorelaxation of rat mesenteric arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 278: H1473-9
- [32] Fernandez-Patron C, Radomski MW, Davidge ST. Vascular matrix metalloproteinase-2 cleaves big endothelin-1 yielding a novel vasoconstrictor. *Circ Res*, 1999, 85: 906-11
- [33] Gellai M. Physiological role of endothelin in cardiovascular and renal hemodynamics: studies in animals. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1997, 6: 64-8
- [34] Gellai M, Fletcher T, Pullen M, et al. Evidence for the existence of endothelin-B receptor subtypes and their physiological roles in the rat. *Am J Physiol*, 1996, 271: R254-61
- [35] Hagedorn KA, Cooke CL, Falck JR, et al. Regulation of vascular tone during pregnancy: a novel role for the pregnane X receptor. *Hypertension*, 2007, 49: 328-33
- [36] Fayers S, Moodley J, Naidoo DP. Cardiovascular haemodynamics in pre-eclampsia using brain natriuretic peptide and tissue Doppler studies. *Cardiovasc J Afr*, 2013, 24: 130-6
- [37] Dennis AT, Castro J, Carr C, et al. Haemodynamics in women with untreated pre-eclampsia. *Anaesthesia*, 2012, 67: 1105-18
- [38] Deng L, Bremme K, Hansson LO, et al. Plasma levels of von Willebrand factor and fibronectin as markers of persisting endothelial damage in preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 1994, 84: 941-5
- [39] Shaarawy M, Diddy HE. Thrombomodulin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and fibronectin as biomarkers of endothelial damage in preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996, 55: 135-9
- [40] Nakada D, Oguro H, Levi BP, et al. Oestrogen increases haematopoietic stem-cell self-renewal in females and during pregnancy. *Nature*, 2014, 505: 555-8
- [41] Sathishkumar K, Balakrishnan M, Chinnathambi V, et al. Fetal sex-related dysregulation in testosterone production and their receptor expression in the human placenta with preeclampsia. *J Perinatol*, 2012, 32: 328-35
- [42] Ghorashi V, Sheikhatan M. The relationship between serum concentration of free testosterone and preeclampsia. *Endokrynol Pol*, 2008, 59: 390-2
- [43] Hertig A, Liere P, Chabbert-Buffet N, et al. Steroid profiling in preeclamptic women: evidence for aromatase deficiency. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203: 477. e1-9
- [44] Sharifzadeh F, Kashanian M, Fatemi F. A comparison of serum androgens in pre-eclamptic and normotensive pregnant women during the third trimester of pregnancy. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28: 834-6
- [45] Troisi R, Potischman N, Roberts JM, et al. Maternal serum oestrogen and androgen concentrations in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Int J Epidemiol*, 2003, 32: 455-60
- [46] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol*, 1986, 136: 2348-57
- [47] Piccinni MP, Beloni L, Livi C, et al. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med*, 1998, 4: 1020-4
- [48] Raghupathy R. Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today*, 1997, 18: 478-82
- [49] Saito S, Sakai M. Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol*, 2003, 59: 161-73
- [50] Hunt JS. Macrophages in human uteroplacental tissues: a review. *Am J Reprod Immunol*, 1989, 21: 119-22
- [51] Reister F, Frank HG, Kingdom JC, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab*



- Invest, 2001, 81: 1143-52
- [52] Renaud SJ, Postovit LM, Macdonald-Goodfellow SK, et al. Activated macrophages inhibit human cytotrophoblast invasiveness *in vitro*. Biol Reprod, 2005, 73: 237-43
- [53] Renaud SJ, Sullivan R, Graham CH. Tumour necrosis factor alpha stimulates the production of monocyte chemoattractants by extravillous trophoblast cells via differential activation of MAPK pathways. Placenta, 2009, 30: 313-9
- [54] Cotechini T, Komisarenko M, Sperou A, et al. Inflammation in rat pregnancy inhibits spiral artery remodeling leading to fetal growth restriction and features of preeclampsia. J Exp Med, 2014, 211: 165-79
- [55] Uchikova EH, Ledjev, II. Changes in haemostasis during normal pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005, 119: 185-8
- [56] Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res, 2004, 114: 409-14
- [57] Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 101: 6-14
- [58] Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. Lancet, 2003, 361: 901-8
- [59] Brown MA. The physiology of pre-eclampsia. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1995, 22: 781-91
- [60] Mc KD, Merrill SJ, Weiner AE, et al. The pathologic anatomy of eclampsia, bilateral renal cortical necrosis, pituitary necrosis, and other acute fatal complications of pregnancy, and its possible relationship to the generalized Shwartzman phenomenon. Am J Obstet Gynecol, 1953, 66: 507-39
- [61] Heilmann L, Rath W, Pollow K. Hemostatic abnormalities in patients with severe preeclampsia. Clin Appl Thromb Hemost, 2007, 13: 285-91
- [62] Martinez-Zamora MA, Tassies D, Carmona F, et al. Clot lysis time and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in severe preeclampsia with or without associated antiphospholipid antibodies. J Reprod Immunol, 2010, 86: 133-40
- [63] Tanjung MT, Siddik HD, Hariman H, et al. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates. Clin Appl Thromb Hemost, 2005, 11: 467-73
- [64] Holmes VA, Wallace JM. Haemostasis in normal pregnancy: a balancing act? Biochem Soc Trans, 2005, 33: 428-32
- [65] Bustamante JJ, Dai G, Soares MJ. Pregnancy and lactation modulate maternal splenic growth and development of the erythroid lineage in the rat and mouse. Reprod Fert Dev, 2008, 20: 303-10
- [66] Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. Blood, 1987, 70: 165-72
- [67] Syrovets T, Lunov O, Simmet T. Plasmin as a proinflammatory cell activator. J Leukoc Biol, 2012, 92: 509-19
- [68] Hayashi M, Hamada Y, Ohkura T. Thrombin-antithrombin complex and alpha2-plasmin inhibitor-plasmin complex levels after cesarean section in normal pregnancies and pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet, 2003, 82: 213-6
- [69] Zhang Y, Hu Y, Guo T, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in preeclampsia and gestational hypertension throughout the gestation. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2008, 28: 140-3
- [70] Higgins JR, Walshe JJ, Darling MR, et al. Hemostasis in the uteroplacental and peripheral circulations in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179: 520-6
- [71] Koie K, Kamiya T, Ogata K, et al. Alpha2-plasmin-inhibitor deficiency (Miyasato disease). Lancet, 1978, 2: 1334-6
- [72] Favier R, Aoki N, de Moerloose P. Congenital alpha(2)-plasmin inhibitor deficiencies: a review. Br J Haematol, 2001, 114: 4-10
- [73] Juhan-Vague I, Alessi MC, Declerck PJ. Pathophysiology of fibrinolysis. Baillieres Clin Haematol, 1995, 8: 329-43
- [74] Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Preeclampsia. Lancet, 2010, 376: 631-44
- [75] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. BMJ, 2007, 335: 974
- [76] Feig DS, Shah BR, Lipscombe LL, et al. Preeclampsia as a risk factor for diabetes: a population-based cohort study. PLoS Med, 2013, 10: e1001425
- [77] Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. Recurrent pregnancy loss: a risk factor for long-term maternal atherosclerotic morbidity? Am J Obstet Gynecol, 2014, 211: 414 e1-11
- [78] Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity. Am J Obstet Gynecol, 2013, 209: 368 e1-8
- [79] Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, et al. Long-term maternal atherosclerotic morbidity in women with pre-eclampsia. Heart, 2015, 101: 442-6
- [80] Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? Curr Hypertens Rep, 2013, 15: 590-9
- [81] Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia, 1992, 35: 595-601
- [82] Jayet PY, Rimoldi SF, Stuber T, et al. Pulmonary and systemic vascular dysfunction in young offspring of mothers with preeclampsia. Circulation, 2010, 122: 488-94
- [83] Lazdam M, de la Horra A, Pitcher A, et al. Elevated blood pressure in offspring born premature to hypertensive pregnancy: is endothelial dysfunction the underlying vascular mechanism? Hypertension, 2010, 56: 159-65

- [84] Morsing E, Marsal K. Pre-eclampsia- an additional risk factor for cognitive impairment at school age after intrauterine growth restriction and very preterm birth. *Early Hum Dev*, 2014, 90: 99-101
- [85] Liu J, Wang XF, Wang Y, et al. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine: Baltimore*, 2014, 93: e210
- [86] Zamecznik A, Niewiadomska-Jarosik K, Wosiak A, et al. Intra-uterine growth restriction as a risk factor for hypertension in children six to 10 years old. *Cardiovasc J Afr*, 2014, 25: 73-7