子痫前期患者血清 FN 及 sFlt－1 的水平及临床意义研究

杨铧琦 蒋 红

摘 要 目的 探讨子痫前期(preeclampsia,PE)患者血清纤维连接蛋白(fibronectin,FN)及可溶性 Fms 样酪氨酸激酶－1(soluble Fms－like tyrosine kinase－1,sFlt－1)水平变化及其临床意义。**方法** 回顾性纳入笔者医院 2009 年 6 月～2014 年 12 月就诊的 PE 患者 107 例,分为轻度 PE 组($n=60$)及重度 PE 组($n=47$),纳入健康孕妇($n=40$)作为对照。采集病史资料及实验室指标,检测血清 FN 及 sFlt－1。分析 FN 及 sFlt－1 与临床指标的相关性,以及不良妊娠结局的影响因素。**结果** 重度 PE 组 FN 及 sFlt－1 水平分别为 1225.63±203.89ng/L、863.44±194.90ng/L,显著高于轻度 PE 组(655.85±200.22ng/L、604.72±132.55ng/L)及健康对照组(110.97±44.98ng/L、252.68±83.03ng/L)。轻度及重度 PE 组 FN 与 sFlt－1 呈显著正相关($r=0.561$,$P=0.001$;$r=0.571$,$P=0.000$)。FN(或 sFlt－1)与平均动脉压、24h 尿蛋白、Cr、纤维蛋白原、脐动脉 S/D 值及 RI 值呈显著正相关(P 均 <0.01),与 PT、新生儿体重、胎盘重量呈显著负相关(P 均 <0.05)。高 FN 或 sFlt－1 水平的 PE 患者妊娠不良结局发生率更高。**结论** PE 及 sFlt－1 水平升高反映 PE 患者疾病严重程度加重,且与妊娠不良结局相关。

关键词 子痫前期 纤维连接蛋白 可溶性 Fms 样酪氨酸激酶－1 妊娠 新生儿

中图分类号 R714.252 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.045

Levels of Serum Fibronectin and Soluble Flt－1 and Their Clinical Implication in Patients with Preeclampsia. *Yang Huaqi, Jiang Hong. Department of Gynaecology and Obstetrics, The Central Hospital of Suining, Sichuan 629000, China*

Abstract Objective To investigate the levels of serum fibronectin (FN) and soluble Fms－like tyrosine kinas (sFlt－1) and their clinical implication in patients with preeclampsia (PE). **Methods** One hundred and seven patients with PE were enrolled in our hospital from June 2009 to December 2014, who were divided into mild PE group ($n=60$) and severe PE group ($n=47$), while healthy pregnant women ($n=40$) served as control. The general situation, laboratory testing, serum FN and sFlt－1 were recorded. All patients were regularly followed up with recording of delivery and neonatal situation. **Results** The FN and sFlt－1 levels were highest in the severe PE group (1225.63±203.89ng/L, 863.44±194.90ng/L), in a descending order, followed by mild PE (655.85±200.22ng/L, 604.72±132.55ng/L) and control group (110.97±44.98ng/L, 252.68±83.03ng/L). The levels of FN were significantly correlated with sFlt－1 in mild or severe PE group ($R=0.561$, $P=0.000$; $R=0.571$, $P=0.000$). The FN (or sFlt－1) was significantly positively correlated with mean arterial pressure, urinary protein at 24h, Cr, fibrinogen, umbilical artery S/D value and RI value ($P<0.01$), but negatively correlated with PT, neonatal and placenta weight ($P<0.05$). Patients with high FN and sFlt－1 levels had higher risk of severe complications ($P<0.01$). **Conclusion** Serum levels of FN and sFlt－1 in PE patients indicate the severity of disease and adverse outcomes of pregnancy.

Key words Preeclampsia;Fibronectin;Soluble Fms－like tyrosine kinase－1;Pregnancy;Neonate

子痫前期(preeclampsia,PE)是妊娠期特发性疾病,发生率约为 7%,是导致孕产妇及围生儿死亡的重要原因之一[1]。对 PE 的早期诊断及准确评估有助于临床及时进行干预,降低 PE 相关严重并发症对孕妇及胎儿健康的影响。然而目前对 PE 的诊断主要依靠血压及临床体征,容易受到多种因素的影响。因此,临床上亟需客观准确的诊断及评估 PE 的无创血清学指标。目前认为,胎盘血管内皮损伤及活性因子过度释放是 PE 的最重要的致病原因。部分反映血管内皮损伤的因子在 PE 中存在表达异常,可能作为临床诊断及预后的候选因子[2]。纤维连接蛋白(fibronectin,FN)属于糖蛋白家族,广泛存在于组织及体液中,具有调节网状内皮系统、维持内环境平衡的功能,是内皮细胞损伤的重要标志物之一[3]。既往研究发现 PE 患者血清 FN 较健康对照显著升高,

作者单位:629000 四川省遂宁市中心医院妇产科
通讯作者:杨铧琦,电子信箱:yanghuaqi001@163.com

提示其可能参予了 PE 的致病[4]。可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1(soluble Fms - like tyrosine kinase - 1, sFlt - 1)属于抗血管生长因子,异常妊娠时可显著增高[5]。因此,本研究内容为 FN 及 sFlt - 1 水平在不同严重程度 PE 患者中的改变及其临床意义,旨在为优化临床诊断及预后提供参考。

资料与方法

1. 患者:回顾纳入 2009 年 6 月 ~2014 年 12 月遂宁市中心医院妇产科就诊的 PE 患者 107 例,患者平均年龄 33.13 ±5.23 岁,平均孕周 33.49 ±4.38 周。患者分为轻度 PE 组(n =60)及重度 PE 组(n =47),一般情况及实验室指标见表 1。同时纳入在笔者医院进行常规孕检的健康妊娠女性 40 例作为对照,平均年龄 33.06 ±5.18 岁,平均孕周 31.52 ±3.33 周。轻度及重度 PE 的诊断分别参考最新的临床指南标准[6]。排除标准:①妊娠前存在高血压基础患者;②合并妊娠期胆汁淤积及其他严重疾病;③人工受孕;④妊娠期糖尿病或合并糖尿病;⑤妊娠前有严重基础肝肾疾病;⑥贫血。研究经笔者医院伦理委员会批准,所有孕妇及新生儿进行的临床检查均进行了提前告知,获得患者知情同意。

2. 临床资料、实验室指标、血清 sFlt - 1 及 FN:首次产检时收集临床资料,并定期进行随访。按标准方法检测血压、心率,同时检测实验室指标,如 Cr、24h 尿蛋白定量、PT、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、ALT。并冻存剩余血清于 -20℃冰箱,以备后续检测。血清 sFlt - 1 的检测:使用武汉华美生物工程有限公司生产的 ELISA 试剂盒(sFlt - 1 ELISA kit),操作步骤按相关要求进行,设置 3 个复孔,结果取平均值。FN 的检测:使用上海华壹生物科技有限公司生产的 ELISA 试剂盒(human fibronectin, FN ELISA Kit),操作步骤按相关要求进行,设置 3 个复孔,结果取平均值。

3. 治疗及随访:PE 治疗包括一般及降压治疗,同时防治相关并发症以及对妊娠情况进行观察。降压无效或出现严重并发症时,征求患者及家属同意后终止妊娠。分娩时记录新生儿体重、胎盘重量及严重并发症情况。所有患者在终止妊娠或分娩后随访 1 年(电话或门诊),记录母亲及新生儿健康情况。妊娠不良结局定义为:出现羊水污染(≥Ⅲ度)、胎儿宫内窘迫、孕妇和(或)胎儿死亡、HELLP 综合征、子痫、胎盘早剥、心力衰竭及肺水肿等之一(或上述多种并发症同时存在)。

4. 统计学方法:SPSS 18.0 软件分析数据,GraphPad Prism 5.0 制图。计量资料使用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较应用独立样本 t 检验,组间比较使用 χ^2 检验。相关性分析采用 *Pearson*(正态分布资料)或 *Spearman*(非正态分布资料)相关法。以 P <0.05 为差异有统计学意义。

结　　果

1. 一般情况、实验室指标、FN 及 sFlt - 1 水平:患者一般资料及临床检测指标结果见表 1。除外年龄、孕次、心率、饮酒、吸烟外,其他检测指标之间差异有统计学意义(P <0.05)。FN 水平由高至低分别为:重度 PE 组(1225.63 ± 203.89ng/L)、轻度 PE 组(655.85 ±200.22ng/L)及健康对照组(110.97 ± 44.98ng/L),差异有统计学意义(P = 0.000)。sFlt - 1水平由高至低分别为:重度 PE 组(863.44 ± 194.90ng/L)、轻度 PE 组(604.72 ±132.55ng/L)及健康对照组(252.68 ±83.03ng/L),差异有统计学意义(P =0.000)。

表 1　患者一般资料及临床检测指标

分组	n	年龄(岁)	BMI (kg/m²)	孕周 (周)	饮酒 [n(%)]	吸烟 [n(%)]	孕次	收缩压 (mmHg)	平均动脉压 (mmHg)
轻度 PE 组	60	32.31 ±5.63	25.10 ±2.17	32.98 ±4.27	10(16.7)	13(21.7)	1.63 ±0.76	145.39 ±3.17	105.18 ±8.04
重度 PE 组	47	34.16 ±4.53	28.05 ±2.64	34.13 ±4.48	12(25.5)	11(23.4)	1.79 ±0.81	160.96 ±7.07	115.63 ±8.63
健康对照组	40	33.06 ±5.18	23.79 ±2.80	31.52 ±3.37	10(25.0)	6(15.0)	1.95 ±0.81	102.19 ±5.85	92.14 ±2.73
t/χ^2		3.059	41.172	10.081	1.031	1.543	4.03	125.012	95.92
P		0.217	0.000	0.006	0.597	0.462	0.133	0.000	0.000

分组	n	心率 (次/分)	尿蛋白定量 (g/24h)	血清 Cr (μmol/L)	脐动脉 S/D	RI	PT (s)	Fib (g/L)	ALT (IU/L)
轻度 PE 组	60	91.33 ±13.18	1.18 ±0.48	92.05 ±15.92	2.03 ±0.13	0.40 ±0.03	11.33 ±1.15	2.88 ±0.41	47.28 ±20.97
重度 PE 组	47	91.33 ±13.18	4.97 ±1.43	135.49 ±18.91	3.28 ±0.75	0.65 ±0.08	9.74 ±1.37	4.37 ±0.65	51.32 ±18.49
健康对照组	40	88.48 ±12.07	–	65.50 ±3.90	1.72 ±0.14	0.32 ±0.03	12.61 ±0.82	2.25 ±0.35	28.36 ±3.20
t/χ^2		1.392	78.333	110.698	122.115	123.894	71.876	111.718	84.636
P		0.498	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

BMI. 体重指数;Cr. 肌酐;PT. 凝血酶原时间;Fib. 纤维蛋白原;ALT. 丙氨酸氨基转移酶

2. FN 及 sFlt－1 与临床指标的相关性分析：轻度 PE 组 FN 及 sFlt－1 呈显著正相关（$r=0.561$，$P=0.000$）；重度 PE 组 FN 及 sFlt－1 也显著相关（$r=0.571$，$P=0.000$，图 1）。健康对照组 FN 及 sFlt－1 无相关性（$r=0.098$，$P=0.548$）。FN 及 sFlt－1 分别与平均动脉压、24h 尿蛋白定量、Cr、Fib、S/D 值、RI 值呈显著正相关（$P<0.01$），与 PT、新生儿体重、胎盘重量呈显著负相关（$P<0.01$，表 2）。

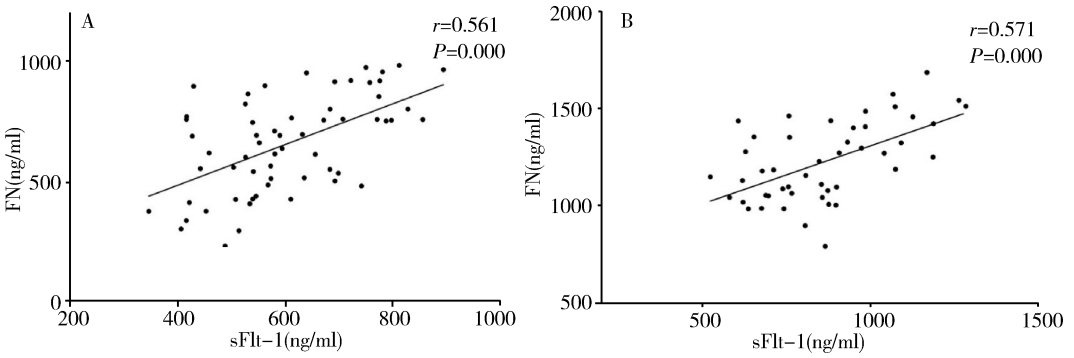

图 1　PE 患者血清 FN 与 sFlt－1 的相关性分析

A. 轻度 PE 组；B. 重度 PE 组

表 2　FN 及 sFlt－1 与临床指标的相关性分析

组别	n		平均动脉压（mm/Hg）	尿蛋白定量（g/24h）	血清 Cr（μmol/L）	脐动脉 S/D	RI
轻度 PE 组	60	FN（ng/L）	$r=0.722$，$P=0.000$	$r=0.656$，$P=0.000$	$r=0.699$，$P=0.000$	$r=0.588$，$P=0.000$	$r=0.461$，$P=0.000$
		sFlit－1（ng/L）	$r=0.398$，$P=0.002$	$r=0.467$，$P=0.000$	$r=0.518$，$P=0.000$	$r=0.485$，$P=0.000$	$r=0.423$，$P=0001$
重度 PE 组	47	FN（ng/L）	$r=0.558$，$P=0.000$	$r=0.424$，$P=0.000$	$r=0.750$，$P=0.000$	$r=0.444$，$P=0.000$	$r=0.343$，$P=0.000$
		sFlit－1（ng/L）	$r=0.442$，$P=0.002$	$r=0.563$，$P=0.000$	$r=0.410$，$P=0.000$	$r=0.406$，$P=0.000$	$r=0.404$，$P=0.005$
组别	n		PT（s）	Fib（g/L）	新生儿体重（g）	胎盘重量（g）	
轻度 PE 组	60	FN（ng/L）	$r=-0.610$，$P=0.000$	$r=0.462$，$P=0.000$	$r=-0.576$，$P=0.000$	$r=-0.494$，$P=0.000$	
		sFlit－1（ng/L）	$r=-0.581$，$P=0.000$	$r=0.351$，$P=0.006$	$r=-0.483$，$P=0.000$	$r=-0.467$，$P=0.000$	
重度 PE 组	47	FN（ng/L）	$r=-0.360$，$P=0.013$	$r=0.655$，$P=0.000$	$r=-0.593$，$P=0.000$	$r=-0.435$，$P=0.002$	
		sFlit－1（ng/L）	$r=-0.396$，$P=0.006$	$r=0.415$，$P=0.004$	$r=-0.354$，$P=0.015$	$r=-0.432$，$P=0.000$	

Cr. 肌酐；PT. 凝血酶原时间；Fib. 纤维蛋白原

3. 孕妇及围生儿情况及危险因素分析：PE 患者（$n=107$）中出现不良妊娠结局 26 例（24.3%），其中合并有两种及两种以上严重并发症的 14 例（13.1%）。重度 PE 组新生儿体重（2554.70 ± 535.09g）及胎盘重量（350.91 ± 33.26g）最低，其次为轻度 PE 组及健康对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$，表 3）。重度 PE 组患者出现羊水污染（34.0%）、胎儿窘迫（27.7%）、胎儿死亡（10.6%）、HELLP 综合征（21.3%）、心力衰竭肺水肿（12.8%）及子痫（10.6%）的比例最高，轻度 PE 及健康对照组无胎儿死亡、HELLP 综合征、胎盘早剥、心力衰竭肺水肿及子痫等严重并发症。实验室指标、FN 及 sFlt－1 水平对不良妊娠结局影响的单因素分析结果见表 4。

表 3　不良妊娠结局及新生儿情况［$\bar{x}\pm s$，n（%）］

组别	n	新生儿体重（g）	胎盘重量（g）	羊水污染	胎儿窘迫	胎儿死亡	HELLP 综合征	心力衰竭肺水肿	胎盘早剥	子痫
轻度 PE	60	2809.05 ± 483.56	394.38 ± 34.60	9（15.0%）	3（5.0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
重度 PE	47	2554.70 ± 535.09	358.70 ± 43.22	16（34.0）	13（27.7）	5（10.6）	10（21.3）	6（12.8）	4（8.5）	5（10.6）
健康对照	40	3229.42 ± 220.08	513.59 ± 34.19	4（10.0）	2（5.0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）	0（0）
t/χ^2		63.858	96.922	9.255	15.174	－	－	－	－	－
P		0.000	0.000	0.010	0.001	－	－	－	－	－

表 4　影响妊娠结局的单因素分析

指标		不良妊娠结局 [n(%)]	χ^2	P
平均动脉压 (mmHg)	<105(n=39)	3(7.7)	9.201	0.002
	≥105(n=68)	23(33.8)		
尿蛋白定量 (g/24h)	<2.0(n=57)	8(14.0)	8.684	0.003
	≥2.0(n=50)	18(36.0)		
脐动脉 S/D	<3(n=78)	12(15.4)	12.433	0.000
	≥3(n=29)	14(48.3)		
PT(s)	<11(n=60)	20(33.3)	6.061	0.014
	≥11(n=47)	6(12.8)		
FN(ng/L)	<1000(n=65)	9(13.8)	9.836	0.002
	≥1000(n=42)	17(40.5)		
sFlt-1(ng/L)	<700(n=56)	8(14.3)	6.404	0.011
	≥700(n=51)	18(35.3)		

PT. 凝血酶原时间

讨　　论

PE 是妊娠期常见疾病之一，如不及时诊断及治疗，可危及孕妇与胎儿生命。PE 是孕妇、胎儿及胎盘之间多因素相互作用的结果，致病机制尚未完全阐明。目前的研究认为，胎盘缺氧及血管内皮损伤在 PE 致病中具有重要作用[7]。临床上仍主要依靠血压及尿蛋白定量来诊断 PE，而这些症状的出现往往晚于 PE 发生，因此迫切需要特异的无创生物学指标来改进 PE 的早期诊断及预后[8]。本研究通过回顾性分析 PE 患者临床指标与血清 FN 及 sFlt-1 变化的情况，探讨了 FN 及 sFlt-1 作为 PE 诊断及预后指标的可能性。

本研究发现，PE 患者血清 FN 及 sFlt-1 水平较健康对照更高，重度 PE 较轻度 PE 患者更高。对于不同严重程度 PE 患者而言，FN 及 sFlt-1 水平与经典的临床指标存在显著的相关性，提示 FN 与 sFlt-1 可随疾病严重程度的改变出现变化。对 PE 患者的基因表达芯片分析显示，FN、内皮生长因子 C、Ⅰ型胶原蛋白等与健康对照相比存在异常表达，这些蛋白可能与细胞外基质受体存在相互作用来参与 PE 致病[2]。FN 在细胞黏附、生长、迁移及分化中发挥重要作用，也参与创伤修复及胚胎发育[3]。FN 的表达升高是内皮损伤的重要标志，且在如急性心肌梗死、早产、严重创伤等疾病中 FN 水平均可出现显著升高[9]。Ramma 等[10]发现，PE 的发生与血清 FN 升高呈正相关，而 PE 时胎盘内炎性激活可能是致病的最重要原因。如 Rasanen 等[11]的研究显示，PE 患者在第 1 产程就可以出现血清 FN 的升高，同时 FN 用于诊断 PE 的 AUC 可达 0.99(95% CI:0.98～1.00)。这也证实了 FN 与 PE 的相关性及用于 PE 诊断的价值。也有研究也显示，FN 联合 1 型纤溶酶原抑制剂用于诊断 PE 的 AUC 达 0.753，有着良好的诊断价值[12]。sFlt-1 是内源性抗血管生成蛋白，可与血管内皮生长因子及胎盘生长因子竞争性结合 Flt-1 受体，抑制血管内皮生长因子及胎盘生长因子功能，导致血管内皮完整性及通透性改变，引起血压升高及 PE 发生[13,14]。如 Gurnadi 等[15]的研究也显示，PE 患者妊娠晚期 sFlt-1 水平较健康对照组更高，提示 sFlt-1 高表达 PE 致病中发挥了重要作用。这些研究结果与本研究具有一致性，证实了 PE 患者在早期即可存在着 FN 及 sFlt-1 的异常表达。

同时，PE 患者可出现子痫、心力衰竭、肺水肿、HELLP 综合征等并发症，严重危及孕妇及胎儿的安全[16]。本研究中，不同 FN 及 sFlt-1 水平的 PE 不良妊娠结局发生率有着显著差异，提示 FN 及 sFlt-1 用于评估 PE 及其相关不良妊娠结局具有一定的临床价值。FN 是细胞外基质中的重要黏附分子，不仅可促进及调节细胞增殖，而且是连接及维持组织正常形态结构的重要物质[17]。如 Roman 等[18]发现，在子宫出现收缩或胎盘、羊膜等结构受到炎性损伤时，FN 可释放入血液及羊水中，出现水平的升高，而且 PE 及其相关严重并发症的发生与胎盘、羊膜的病理生理改变有着密切关系。Han 等[19]也发现，FN 在羊膜间质细胞中对基质金属蛋白酶及环氧合酶-2 存在激活作用，可上调 MMP-1、MMP-9 及 COX-2 的表达，从而激活 NF-κB 及 ERK1/2 信号通途，促进胎盘炎症的发生，参予 PE 发生及发展。另一方面，Palmer 等的研究发现，PE 患者外周血及胎盘中 sFlt-1的表达均显著升高，抗血管内皮生成信号通路激活，从而参与致病及影响胎盘功能。Fan 等[20]基于孕鼠 PE 模型的研究也显示，升高的 sFlt-1 与孕鼠严重并发症比例存在显著相关性，其中胎鼠滋养层细胞在母体蜕膜细胞过度生成的 VEGF 刺激下可高表达 sFlt-1，也是血清中升高 sFlt-1 的主要来源。从机制上来讲，sFlt-1 可以减少具有舒张血管作用的 NO 水平并刺激血管内皮素及活性氧的产生，从而导致血管内皮细胞功能紊乱，参与 PE 的致病。这些结果也提示了 FN 及 sFlt-1 作为 PE 及相关不良妊娠结局评估指标的价值。

综上所述，本研究发现 FN 及 sFlt-1 在不同严重程度 PE 患者中存在差异性表达，与临床常用诊断指标存在显著的相关性，可作为反映 PE 严重程度的

血清生物学指标。同时高 FN 及 sFlt－1 水平与 PE 患者妊娠不良结局存在相关性。但是,本研究也存在不足之处,主要是只检测了孕妇外周血 FN 及 sFlt－1 水平,未进行脐带血及胎盘中的表达研究,还缺少对临床相关性的更深入探讨。

参考文献

1 Hladunewich M, Karumanchi SA, Lafayette R. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007, 2(3):543－549

2 He P, Shao D, Ye M, *et al*. Analysis of gene expression identifies candidate markers and pathways in pre－eclampsia[J]. J Obstet Gynaecol, 2015, 35(6):578－584

3 Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 802:31－47

4 Dogan E, Demir SC, Gulec UK. Maternal soluble vascular cytoplasmic adhesion molecule－1 and fibronectin levels in early－ and late－onset preeclamptic pregnancies[J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(6):681－684

5 Verdonk K, Visser W, Van Den Meiracker AH, *et al*. The renin－angiotensin－aldosterone system in pre－eclampsia: the delicate balance between good and bad[J]. Clin Sci: Lond, 2014, 126(8): 537－544

6 中华医学会妇产科分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊疗指南(2012)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(6):476－480

7 Lambert G, Brichant JF, Hartstein G, *et al*. Preeclampsia: an update[J]. Acta Anaesthesiol Belg, 2014, 65(4):137－149

8 Polsani S, Phipps E, Jim B. Emerging new biomarkers of preeclampsia[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2013, 20(3):271－279

9 Schwarzbauer JE, DeSimone DW. Fibronectins, their fibrillogenesis, and in vivo functions[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2011, 3(7): doi: 10.1101/cshperspect.a005041

10 Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre－eclampsia?[J]. Biochem Soc Trans, 2011, 39(6):1619－1627

11 Rasanen J, Quinn MJ, Laurie A, *et al*. Maternal serum glycosylated fibronectin as a point－of－care biomarker for assessment of preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 212(1):82 e81－89

12 Bodova KB, Biringer K, Dokus K, *et al*. Fibronectin, plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI－1) and uterine artery Doppler velocimetry as markers of preeclampsia[J]. Disease Markers, 2011, 30(4):191－196

13 Paasche Roland MC, Lorentzen B, Godang K, *et al*. Uteroplacental arterio－venous difference in soluble VEGFR－1 (sFlt－1), but not in soluble endoglin concentrations in preeclampsia[J]. Placenta, 2012, 33(3):224－226

14 Carney EF. Hypertension: sFlt－1 removal seems to be beneficial in women with pre－eclampsia[J]. Nat Rev Nephrol, 2015, doi: 10.1038/nrneph.2015,168

15 Gurnadi JI, Mose J, Handono B, *et al*. Difference of concentration of placental soluble fms－like tyrosine kinase－1(sFlt－1), placental growth factor (PlGF), and sFlt－1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy[J]. BMC Res Notes, 2015, 8:534

16 Lin S, Leonard D, Co MA, *et al*. Pre－eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health[J]. Transl Res, 2015, 165(4): 449－463

17 Lin HY, Tsai CC, Chen LL, *et al*. Fibronectin and laminin promote differentiation of human mesenchymal stem cells into insulin producing cells through activating Akt and ERK[J]. J Biomed Sci, 2010, 17: 56

18 Roman AS, Rebarber A, Lipkind H, *et al*. Vaginal fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm delivery after multifetal pregnancy reduction[J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(1):142－146

19 Han S, Ritzenthaler JD, Sitaraman SV, *et al*. Fibronectin increases matrix metalloproteinase 9 expression through activation of c－Fos via extracellular－regulated kinase and phosphatidylinositol 3－kinase pathways in human lung carcinoma cells[J]. J Biol Chem, 2006, 281(40):29614－29624

20 Fan X, Rai A, Kambham N, *et al*. Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications[J]. J Clin Invest, 2014, 124(11):4941－4952

(收稿日期:2015－11－03)
(修回日期:2015－11－23)

(接第 114 页)

5 Schubert C, Hui－Chou HG, See AP, *et al*. Corticosteroid injection therapy for trigger finger or thumb: a retrospective review of 577 digits[J]. Hand, 2013,8(4):439－444

6 朱国文,姚新苗,吕一,等.弯形针刀经皮松解术治疗屈指肌腱狭窄性腱鞘炎的临床研究[J].中医正骨,2014,26(1):31－37

7 焦玉生,王瑞芬.小针刀微创手术与传统手术治疗狭窄性腱鞘炎的疗效对比研究[J].中医药学报,2014,42(2):78－80

8 欧阳洁,李义凯,岳永斌.针刀治疗扳机指操作方法对手指掌侧面局部解剖结构损伤情况的研究[J].中国康复医学杂志,2010,25(6):523－526

9 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].4 版.北京:人民军医出版社,2012:1885－1888

10 陈彩,杨柳,贾永恒,等.高频超声在手部狭窄性腱鞘炎诊断中的应用[J].中国中西医结合影像学杂志,2013,11(2):178－179

11 周广军,宓士军,马秀清,等.手指屈肌腱狭窄性腱鞘炎的超声诊断与导引下治疗[J].中华手外科杂志,2009,25(5):316－317

12 Rojo－Manaute JM, Rodríguez－Maruri G, Capa－Grasa A, *et al*. Sonographically guided intrasheath percutaneous release of the first annular pulley for trigger digits, part 1: clinical efficacy and safety[J]. J Ultrasound Med, 2012,31(3):417－424

(收稿日期:2015－11－05)
(修回日期:2015－11－20)