

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.004

母体缺氧诱导因子-1 α 水平及胎盘血流变化与胎儿生长受限的相关性^{*}

蒋玲玲,陈丽平,鲁晓燕,刘颖蕾,单 峰,曹 杨,刘曼华[△]

(江苏省南通市第一人民医院妇产科 226001)

摘 要:**目的** 研究母体缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)水平和胎盘血流量与胎儿生长受限(FGR)发生和发展的相关性。**方法** 以2014年10月至2017年10月于该院就诊的60例FGR患者作为研究组,另取同期就诊的60例健康孕妇作为对照组,检测两组研究对象孕20、24、28、32、36周和分娩前母体静脉血及分娩时胎儿脐静脉血中HIF-1 α 水平,监测各时间节点胎盘血流搏动指数(PI)、血流阻力指数(RI)和脐动脉收缩期峰值与舒张末期流速比值(S/D)的动态变化,分析胎儿分娩后母体胎盘组织HIF-1 α 表达水平,统计孕妇妊娠不良事件发生情况。**结果** 研究组孕妇孕20、24、28、32、36周和分娩前血清HIF-1 α 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);且研究组孕妇分娩后胎盘组织切片染色HIF-1 α 表达水平光密度值明显高于对照组,胎儿脐静脉血HIF-1 α 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组孕妇胎盘动脉血流PI、RI和S/D均随孕周增加而呈逐渐减小趋势,且研究组孕妇孕20、24、28、32、36周和分娩前母体胎盘动脉血流PI、RI和S/D均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);孕妇静脉血HIF-1 α 水平、胎儿脐静脉血HIF-1 α 水平、分娩后母体胎盘组织HIF-1 α 水平,胎盘血流PI、RI和S/D均与FGR呈正相关($P<0.05$);研究组孕妇妊娠不良反应事件总体发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 孕妇HIF-1 α 水平升高及胎盘血流PI、RI和S/D升高会增加孕妇妊娠并发症和妊娠不良事件发生率。

关键词:缺氧诱导因子-1 α ; 胎盘血流; 胎儿生长受限

中图法分类号:R714.51

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)12-1707-05

Correlation of maternal hypoxia inducible factor-1 α level, placental blood flow and fetal growth restriction^{*}

JIANG Lingling, CHEN Liping, LU Xiaoyan, LIU Yinglei, SHAN Feng, CAO Yang, LIU Manhua[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226001, China)

Abstract:**Objective** To investigate the correlation between maternal hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) level and placental blood flow level and the occurrence and development of fetal growth restriction (FGR). **Methods** A total of 60 cases of FGR treated from October 2014 to October 2017 in the hospital were taken as the study group, and 60 cases of normal pregnant women during the same period were taken as control group. The levels of HIF-1 α in the fetal umbilical vein blood of two groups of subjects at 20, 24, 28, 32, 36 weeks, pre labor and delivery were detected. The dynamic changes in the ratio of the pulsatile index (PI), the blood flow resistance index (RI), the peak systolic peak of the umbilical artery and the end end velocity of the umbilical artery (S/D) were monitored. The expression level of HIF-1 α in maternal placenta after fetal birth was calculated, and the incidence of adverse pregnancy events was recorded. **Results** Serum HIF-1 α levels of the study group were significantly higher than those in the control group at 20, 24, 28, 32, 36 weeks and before delivery, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the HIF-1 α expression level of the placental tissue section of the study group was significantly higher than that of the control group, the HIF-1 α level of fetal umbilical vein blood was significantly higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the blood flow PI, RI and S/D of the two groups of pregnant women gradually decreased with the increase of gestational age, and the maternal placental arterial blood flow PI, RI and S/D were significantly higher than those in the control group at 20, 24, 28, 32, 36, and before delivery, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); HIF-1 α level of venous blood, HIF-1 α level of fetal umbilical vein, HIF-1 α level of placental tissue in maternal body after delivery, PI, RI and S/D of placental blood flow

^{*} 基金项目:江苏省南通市卫生和计划生育委员会青年医学人才科研基金资助项目(WQ2016029)。

作者简介:蒋玲玲,女,主治医师,主要从事围生医学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: liumanhua622@163.com。

were positively correlated with FGR ($P<0.05$); the overall incidence of adverse events in pregnant women in the study group was significantly higher than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The increase of HIF-1 α level and the increase of placental blood flow PI, RI and S/D in pregnant women can increase the incidence of pregnancy complications and adverse pregnancy events.

Key words: hypoxia inducible factor-1 α ; placental blood flow; fetal growth restriction

胎儿生长受限(FGR)是指胎儿出生时体质量低于同胎龄应有体质量的第 10 百分位数以下或低于其平均体质量的 2 个标准差,为妇产科临床常见妊娠期并发症之一,具有发病机制复杂、治愈难度大和妊娠结局差等特点。FGR 孕妇易出现早产、胎儿死亡及胎儿发育不良等不良预后,给母体及胎儿的生命健康带来极大威胁^[1-3]。及早对 FGR 病情加以诊断,并采取相应的干预治疗,对改善妊娠结局有重要意义。然而,由于目前临床对于 FGR 的发病机制尚不确切,因此缺乏指导临床对 FGR 病情进行诊断和监测的生理生化指标。近年来,部分临床学者认为,胎盘缺血缺氧是 FGR 的重要诱因,且缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、搏动指数(PI)、血流阻力指数(RI)和脐动脉收缩期峰值及舒张末期流速比值(S/D)均为表征胎盘血流及胎盘组织氧供应状况的重要指标^[4-6]。本研究以 60 例 FGR 患者和 60 例健康孕妇作为研究对象,探讨 HIF-1 α 水平和胎盘血流量与 FGR 发生和发展的相关性,为临床妇产科提供借鉴,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2014 年 10 月至 2017 年 10 月于本院就诊的 60 例 FGR 患者作为研究组,另选取同期就诊的 60 例健康孕妇作为对照组。所有孕妇及其家属均被详细告知本研究的内容及目的,自愿参与本研究并签署知情同意书。本研究获本院伦理委员会审核通过。两组孕妇年龄、诊断孕周、分娩孕周、孕次和体质量指数等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组孕妇基本资料比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	分娩孕周 (周)	孕次 (次)	体质量指数 (kg/m ²)
研究组	60	26.95±4.92	37.15±1.93	1.53±0.57	22.19±2.26
对照组	60	27.36±5.07	39.26±1.42	1.52±0.60	21.87±2.31
<i>t</i>		0.826	0.925	0.719	0.753
<i>P</i>		0.272	0.193	0.392	0.347

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)符合 FGR 的诊断标准。①根据末次月经、月经史及早孕期超声检查等正确推算孕龄,连续 3 周测量宫高、腹围均在第 10 百分位数以下者;②测量双顶径(BPD)及股骨长(FL)2 项指标均在该孕周均值的 1 个标准差以下,或其中 1 项在该孕周

均值 2 个标准差以下;③胎儿头围与腹围比值(HC/AC)在同孕周均值第 10 百分位数以下;④孕晚期孕妇体质量每周增加 <0.5 kg^[7]。符合以上任意 1 项均应考虑 FGR 可能。(2)月经周期正常,且末次月经日期明确。(3)孕前无吸烟酗酒、长期服药及营养不良史。(4)自愿参与本研究。

1.2.2 排除标准 (1)孕前患有先天性心脏病、糖尿病、高血压、贫血、肝病、肾炎等慢性疾病者;(2)孕期出现生殖系统感染或先兆流产者;(3)严重精神疾病患者。

1.3 研究方法

1.3.1 母体静脉血和胎儿脐血 HIF-1 α 水平检测 两组孕妇均于孕 20、24、28、32、36 周和分娩前抽取晨起空腹肘静脉血 4 mL,为减少红细胞破坏,避免试管震荡,静置 30 min,以 4 000 r/min 离心 5 min,取血清置于试管中,−70 ℃保存待测。胎儿娩出后立即抽取脐静脉血 4 mL,静置 30 min,以 4 000 r/min 离心 5 min,取血清置于试管中,−70 ℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)对母体静脉血和胎儿脐血 HIF-1 α 水平进行检测。

1.3.2 胎盘血流动态监测 于孕 20、24、28、32、36 周和分娩前使用 Philipsiu22 多普勒超声诊断仪对孕妇胎盘血流动力学情况进行彩色多普勒血流显像(CDFI)监测,CDFI 测定在孕妇屏住呼吸且胎儿处于静息状态下完成,检测探头取经胎盘根部发出的与脐动脉对应的小动脉采集,检测频率为 3.0~5.0 MHz,确保血流波采集线平行于靶动脉血管方向,且声束与血流夹角 $<15^\circ$,波形稳定后停顿,分析测得 PI、RI、S/D。每次取样至少获取 5 个以上波形,每次胎盘血流动态监测平行测定 3 次,取平均值。

1.3.3 分娩后母体胎盘组织 HIF-1 α 水平检测 两组孕妇均于胎盘娩出后 5 min 内在胎盘母体面中央部位避开钙化坏死区取胎盘组织块约 1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 1 cm,灭菌生理盐水冲洗数次后置入 10%甲醛溶液中固定,采用组织芯片技术,德国 Leica 切片机连续切片,切片厚度约 4 μ m,捞片烤片后备用做常规 HE 染色和免疫组织化学染色。

1.4 观察指标 比较两组研究对象孕 20、24、28、32、36 周和分娩前母体静脉血及分娩时胎儿脐静脉血中 HIF-1 α 水平差异,监测两组孕妇各时间节点胎盘血流 PI、RI 和 S/D 动态变化,分析胎儿分娩后母体胎盘组织 HIF-1 α 表达水平,观察并统计孕妇妊娠不良事

件发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据比较采用单因素方差分析,方差齐性时,使用 LSD-*t* 检验法进行分析;方差非齐性时,使用 Tamhane's *T*² 检验法进行分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 检验进行不同指标间相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组孕妇不同时间点血清 HIF-1 α 水平比较 见表 2。研究组孕妇孕 20、24、28、32、36 周和分娩前血清 HIF-1 α 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组孕妇不同时间点血清 HIF-1 α 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/L)

组别	<i>n</i>	孕 20 周	孕 24 周	孕 28 周	孕 32 周	孕 36 周	分娩前
研究组	60	119.07 $\pm$ 13.26	114.28 $\pm$ 11.84	116.59 $\pm$ 13.04	120.18 $\pm$ 12.97	118.02 $\pm$ 13.26	117.25 $\pm$ 13.02
对照组	60	49.08 $\pm$ 8.27	48.71 $\pm$ 9.07	50.23 $\pm$ 10.02	48.06 $\pm$ 9.93	47.99 $\pm$ 7.98	49.20 $\pm$ 9.31
<i>t</i>		24.259	26.301	25.417	24.036	24.925	26.194
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组孕妇不同时间点 PI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	孕 20 周	孕 24 周	孕 28 周	孕 32 周	孕 36 周	分娩前
研究组	60	1.24 $\pm$ 0.10	1.18 $\pm$ 0.09	1.06 $\pm$ 0.15	1.00 $\pm$ 0.11	0.96 $\pm$ 0.10	0.89 $\pm$ 0.09
对照组	60	0.71 $\pm$ 0.08	0.65 $\pm$ 0.10	0.59 $\pm$ 0.10	0.56 $\pm$ 0.08	0.51 $\pm$ 0.10	0.47 $\pm$ 0.08
<i>t</i>		13.792	11.984	13.025	12.386	13.172	11.816
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 两组孕妇不同时间点 RI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	孕 20 周	孕 24 周	孕 28 周	孕 32 周	孕 36 周	分娩前
研究组	60	1.04 $\pm$ 0.10	0.98 $\pm$ 0.09	0.92 $\pm$ 0.11	0.86 $\pm$ 0.08	0.79 $\pm$ 0.10	0.74 $\pm$ 0.09
对照组	60	0.58 $\pm$ 0.09	0.54 $\pm$ 0.10	0.49 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.07	0.42 $\pm$ 0.08	0.39 $\pm$ 0.08
<i>t</i>		13.963	15.217	14.509	13.618	13.037	12.825
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 5 两组孕妇不同时间点 S/D 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	孕 20 周	孕 24 周	孕 28 周	孕 32 周	孕 36 周	分娩前
研究组	60	5.75 $\pm$ 1.28	5.52 $\pm$ 1.19	5.32 $\pm$ 0.97	5.10 $\pm$ 1.02	4.88 $\pm$ 1.16	4.62 $\pm$ 0.85
对照组	60	2.92 $\pm$ 0.31	2.71 $\pm$ 0.29	2.51 $\pm$ 0.30	2.29 $\pm$ 0.27	2.07 $\pm$ 0.28	1.84 $\pm$ 0.26
<i>t</i>		10.095	10.980	11.617	12.594	13.850	15.029
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 孕妇及胎儿脐静脉血、分娩后母体胎盘组织 HIF-1 α 及胎盘血流 PI、RI 和 S/D 与 FGR 的相关性分析 经相关性分析,孕妇静脉血 HIF-1 α 水平,胎儿脐静脉血 HIF-1 α 水平、分娩后母体胎盘组织 HIF-1 α 水平,胎盘血流 PI、RI 和 S/D 均与 FGR 呈正相关($r=0.818、0.640、0.725、0.601、0.598、0.614, P=$

2.2 两组孕妇分娩后胎盘组织和胎儿脐血 HIF-1 α 表达水平比较 研究组孕妇分娩后胎盘组织切片染色 HIF-1 α 光密度值为(150.26 $\pm$ 12.05),明显高于对照组的(101.95 $\pm$ 10.18),胎儿脐静脉血 HIF-1 α 水平为(109.85 $\pm$ 10.62) pg/L,明显高于对照组的(45.62 $\pm$ 9.65) pg/L,差异均有统计学意义($t=3.952、25.038; P < 0.05$)。

2.3 两组孕妇不同时间点胎盘动脉血流情况比较 见表 3~5。两组孕妇胎盘动脉血流 PI、RI 和 S/D 均随孕周增加而呈逐渐减小趋势,且研究组孕妇孕 20、24、28、32、36 周和分娩前母体胎盘动脉血流 PI、RI 和 S/D 均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

0.000、0.012、0.009、0.019、0.021、0.016)。
2.5 两组孕妇妊娠不良事件发生情况比较 妊娠结束后,研究组出现胎儿宫内窘迫 7 例、早产 12 例、胎儿死亡 1 例、产后感染 4 例、产后出血 5 例;对照组出现胎儿宫内窘迫 2 例、早产 3 例、产后感染 1 例、产后出血 1 例,研究组孕妇妊娠不良反应事件总体发生率

为 48.33%, 明显高于对照组的 13.33%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

FGR 是妇女妊娠期较为严重的并发症之一, 由于胎儿在母体子宫内发育环境不佳, 使胎儿各组织器官的生理机能存在缺陷和低下状况, 分娩时胎儿对外界环境的适应能力不足, 易出现呼吸窘迫、窒息及死亡。临床研究表明, FGR 孕妇围生期胎儿病死率较健康孕妇高 3~5 倍, 且会造成新生儿先天性疾病发病率升高和后续成长过程中智力发育迟缓^[8-9]。近年来, FGR 呈逐年增加趋势, 成为威胁孕妇及新生儿生命健康的重要产科疾病之一, 在我国基层医院临床产前诊断中, FGR 发病率高达 6%^[10]。由于导致 FGR 的因素复杂多样, 目前临床对 FGR 的明确发病机制认知尚不完善, 通过大规模临床经验总结, 普遍认为, 胎儿遗传因素和母体营养状况可能是造成 FGR 的重要因素^[11]。近年来, 医学界在胎盘血氧状况诱发 FGR 的机制研究方面取得了一定成果, 引起临床工作者的高度关注^[12-13]。HIF-1 α 在介导胎盘血管生成及调节胎盘氧代谢平衡中发挥重要作用。正常状态下, 母体胎盘 HIF-1 α 表达水平很低, 当胎盘处于持续缺氧状态时, 机体通过上调 HIF-1 α 表达水平使胎儿适应和平衡缺氧的发育环境, HIF-1 α 是表征胎盘供氧状况的重要指标。PI、RI 和 S/D 亦为产科临床监测胎盘血流状况的核心参数, 多普特彩色超声技术在临床测定胎盘血流参数中得到了广泛应用^[14-18]。由于目前临床对于 FGR 的诊断主要依据超声检测得出宫高、胎儿股骨长度和腹围等生理指标和体质量预估, 缺乏对 FGR 进行早期诊断的生化指标, 大多数 FGR 患者确诊时, 胎儿已经发育成型, 错过了早期干预治疗的最佳时机。因此, 探索 HIF-1 α 水平、胎盘血流 PI、RI 和 S/D 在 FGR 孕妇和健康孕妇不同妊娠阶段的差异, 对进一步明确 FGR 的发病机制, 找到早期诊断和监测 FGR 发生和发展的相关生理、生化指标有重要意义。

本研究以 60 例 FGR 孕妇和 60 例健康孕妇作为研究对象, 探讨 HIF-1 α 水平和胎盘血流量与 FGR 发生和发展的相关性。结果表明, 研究组孕妇孕 20、24、28、32、36 周和分娩前血清 HIF-1 α 水平均明显高于对照组, 且研究组孕妇分娩后胎盘组织切片染色 HIF-1 α 的光密度值明显高于对照组, 胎儿脐静脉血 HIF-1 α 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义($t = 3.952, 25.038; P < 0.05$), 说明 FGR 孕妇在不同妊娠周期均表现出 HIF-1 α 的高表达水平状态直至分娩, 也在一定程度上预示胎儿体内发育过程中处于持续性缺氧状态。同时, 无论健康孕妇或是 FGR 孕妇, 胎盘血流 PI、RI 和 S/D 均随孕周增加而呈逐渐减小趋势, 且研究组孕妇孕 20、24、28、32、36 周和分娩前母体胎盘脐动脉血流 PI、RI 和 S/D 均明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 说明 FGR 孕妇

在不同妊娠周期胎盘向胎儿供血均处于不畅状态, 在很大程度上影响了胎盘发育环境及生理功能, 阻碍了母体通过胎盘向胎儿供给养分的正常生理功能。通过进一步相关性分析发现, 孕妇静脉血 HIF-1 α 水平、胎儿脐静脉血 HIF-1 α 水平、分娩后母体胎盘组织 HIF-1 α 水平、胎盘血流 PI、RI 和 S/D 均与 FGR 呈正相关($P < 0.05$), 进一步确证了 HIF-1 α 表达水平和胎盘血流 PI、RI 和 S/D 是 FGR 发病的重要相关因素。并且, 研究组孕妇妊娠不良反应事件总体发生率明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明 FGR 会直接导致孕妇各类妊娠不良事件发生率升高。蒋玲玲等^[19]通过研究证实, 孕妇胎盘组织 HIF-1 α 表达水平上调和胎盘血流阻力增加与 FGR 和不良妊娠结局增加密切相关, 本研究结论与之相反。

综上所述, 孕妇 HIF-1 α 水平升高及胎盘血流 PI、RI 和 S/D 升高会增加孕妇妊娠并发症和不良事件的发生率, 妇产科应予以重视。本研究结果预示, 通过监测 HIF-1 α 和胎盘血流 PI、RI 和 S/D, 可对 FGR 的诊断和疗效监测提供帮助。由于纳入研究的样本量较小, 研究对象均为中国人群, 该结论对于世界范围内其他人群的符合程度尚无定论, 而且在 HIF-1 α 和胎盘血流 PI、RI 和 S/D 应用于诊断和监测 FGR 的临床效果方面尚缺乏相关研究, 有待进一步进行多中心、多人种、大样本的临床实践和理论研究进行论证。

参考文献

- [1] NAKAYAMA M. Significance of pathological examination of the placenta, with a focus on intrauterine infection and fetal growth restriction[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(10): 1522-1535.
- [2] XIAO X, ZHAO Y, JIN R, et al. Fetal growth restriction and methylation of growth-related genes in the placenta[J]. Epigenomics, 2016, 8(1): 33-42.
- [3] 尉建霞, 于松银. 胎盘相关因素与 FGR 的研究进展[J]. 中国现代医生, 2015, 53(16): 157-160.
- [4] LURIA O, BAR J, KOVO M, et al. The role of blood flow distribution in the regulation of cerebral oxygen availability in fetal growth restriction[J]. Med Eng Phys, 2012, 34(3): 364-369.
- [5] 张晓茗, 折瑞莲, 高宇, 等. 胎儿生长受限新生儿脐血气分析及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(5): 773-775.
- [6] 崔世红, 刘萍萍, 张婷, 等. HIF-1 α 及 caspase-3 在特发性胎儿生长受限胎盘组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(33): 5243-5245.
- [7] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 340.
- [8] LEAN S C, HEAZELL A E, DILWORTH M R, et al. Placental dysfunction underlies increased risk of fetal growth restriction and stillbirth in advanced maternal age women[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9677-9681. (下转第 1715 页)

少,埃克替尼联合化疗是否可以成为一线治疗中更好的选择仍需前瞻性研究。

参考文献

[1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J, et al. Cancer statistics, 2010 [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 133-134.

[2] ZHOU C, WU Y L, CHEN G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.

[3] MITSUDOMI T, MORITA S, YATABE Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128.

[4] SHI Y, ZHANG L, LIU X, et al. Icotinib versus gefitinib in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (ICOGN): a randomised, double-blind phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(10): 953-961.

[5] ACKMAN D, PAO W, RIELY G J, et al. Clinical definition of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(2): 357-360.

[6] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246.

[7] HERBST R S, GIACCONE G, SCHILLER J H, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-IN-

TACT 2 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 785-794.

[8] GIACCONE G, HERBST R S, MANEGOLD C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-IN-TACT 1 [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(5): 777-784.

[9] HERBST R S, PRAGER D, HERMANN R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(25): 5892-5899.

[10] GATZEMEIER U, PLUZANSKA A, SZCZESNA A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12): 1545-1552.

[11] CHENG Y, MURAKAMI H, YANG P C, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(27): 3258-3266.

[12] JÄNNE P A, WANG X, SOCINSKI M A, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(17): 2063-2069.

[13] HIRSCH F R, KABBINAVAR F, EISEN T, et al. A randomized, phase II, biomarker-selected study comparing erlotinib to erlotinib intercalated with chemotherapy in first-line therapy for advanced non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(26): 3567-3573.

(收稿日期: 2017-11-12 修回日期: 2018-02-17)

(上接第 1710 页)

[9] SABRA S, MALMQVIST E, SABORIT A, et al. Heavy metals exposure levels and their correlation with different clinical forms of fetal growth restriction [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185645.

[10] 娄小嫣. 基层医院推广产前超声筛查的临床价值分析 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(3): 386-387.

[11] 符倩莉, 王思灵, 张雯瑶, 等. 围生期孕妇实施孕期营养指导干预的临床效果及对妊娠结局的影响 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(23): 3381-3383.

[12] JONES S, BISCHOF H, LANG I, et al. Dysregulated flow-mediated vasodilatation in the human placenta in fetal growth restriction [J]. J Physiol, 2015, 593(14): 3077-3092.

[13] 秦江霞, 贾金平, 岳玉焕. HIF-1 α , VEGF 在胎儿生长受限患者胎盘组织中的表达及意义 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(12): 47-48.

[14] 姜伟, 邓学东, 章茜, 等. 中孕期静脉导管多普勒血流参数在预测胎儿生长受限中的应用研究 [J]. 医学影像学杂

志, 2015, 25(2): 308-312.

[15] 夏宇. 缺氧诱导因子 HIF-2 α 和 HIF-1 α 在血管生成调控中的差别 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12): 1838-1840.

[16] PATEL N, GONSALVES C S, MALIK P, et al. Placenta growth factor augments endothelin-1 and endothelin-B receptor expression via hypoxia-inducible factor-1 α [J]. Blood, 2008, 112(3): 856-865.

[17] 李伟, 钟素霞, 王玲. 胎儿生长受限预测中应用彩色多普勒超声的价值分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(5): 94-95.

[18] 郑东平, 雷琳, 杨波. 彩色多普勒超声观察不同孕周正常胎儿动脉血流的值 [J]. 检验医学与临床, 2014, 11(15): 2070-2072.

[19] 蒋玲玲, 刘曼华, 乔海凤, 等. 孕妇血清 HIF-1 α 、胎盘血流与胎儿生长受限的相关性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3523-3526.

(收稿日期: 2017-10-12 修回日期: 2018-01-28)