

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.041

血管生长异常与流产的关系研究进展*

王宝菊 黄明莉 刘 骥 宝 磊 孙敬霞[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院产科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 微血管密度异常、血管生长因子(VEGF、PDGF等)及其受体表达异常通过一系列级联反应导致血管异常生长的结果。众多因子均和血管形成有关,在妊娠过程中对胎盘的血管发育有着重要的作用,导致滋养细胞的表型转换障碍、血管结构发育不良、血管生成受阻、血管数目减少,引起胎盘血管重铸障碍,胎儿胎盘单位灌注不足发生流产。研究表明许多自然流产的发生与胎盘组织中血管增生平衡和胎儿血液供应不足有密切关系,从而认为血管生长异常是导致流产的又一重要因素。随着研究的深入进展血管的异常生长与流产的关系是有确定关系的,对于血管生长异常所致的流产,抑制血管各种血管因子的形成、阻止其与受体结合,从而抑制血管的异常生长最终达到克服流产的发展,无异于把幸福带给更多的家庭,不仅是妇产科发展的里程碑,更是人类医学发展史上光辉的一笔。

关键词: 流产; 血管生长异常; VEGF; PDGF

中图分类号: R714.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2015)05-960-03

Blood Vessel Growth Anomaly and Miscarriage Research Progress*

WANG Bao-ju, HUANG Ming-li, LIU Ji, BAO Lei, SUN Jing-xia[△]

(Obstetrics and Gynecology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Abnormal Microvascular density, vascular growth factors(VEGF, PDGF) and its receptor expression, through a series of cascade reactions, lead to vascular growth abnormalities. Many factors are associated with angiogenesis, and play an important role in placental vascular development during pregnancy period. When it happens with trophoblast phenotype conversion disorder, structural vascular dysplasia, the reduction in the number of blood vessels, causing vascular remodeling disorder, fetal placental unit hypoperfusion will induce abortion. It was proved that many natural abortion had relationship with placenta hypoperfusion and fetal blood supply deficiency. Abnormal blood vessel growth is also one of the important factors leading to abortion. Inhibiting vascular abnormal growth ultimately may overcome some abortion development.

Key words: Abortion; Abnormal growth of blood vessels; VEGF; PDGF

Chinese Library Classification(CLC): R714.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-960-03

近年来随着优生优育意识的增强,流产成为困扰育龄期妇女乃至一个家庭的一个重要问题,流产是指妊娠不足28周、胎儿体重不足1000g而终止者,妊娠12周前终止者称为早期流产,妊娠12周至不足28周终止者,称为晚期流产^[1]。流产的病因具体涉及到医学的很多方面其中包括母体全身性疾病,生殖器官畸形、感染、遗传基因缺陷等。但是尽管很多人致力于流产的病因研究,仍有很大一部分流产的病因是暂时还没有明确的。近年来一部分学者研究表明许多自然流产的发生与胎盘组织中血管增生平衡和胎儿血液供应不足有密切关系,从而认为血管生长异常是导致流产的又一重要因素。

胎盘血管生长异常可能是包括微血管密度异常、血管生长因子及其受体表达异常例如VEGF、PDGF等,可能是各种细胞因子通过一系列级联反应导致的结果。本文就血管生长异常的各方面因素及其在流产中所起的作用做一综述。

1 血管生成与正常生理妊娠

胎盘微血管的生成及血管网络的构建是胎儿与母体物质及能量交换的有力保证。一次成功的妊娠要求胎盘构建良好的血管网以满足胎儿与母体间的物质交换。妊娠早期血管生成的主要方式是在妊娠的第19天的胎盘血管生成,随后是胎儿毛细血管网的完整形成。妊娠过程中的胚胎植入、滋养层细胞向子宫内膜侵入、迁移乃至最后在内膜肌层1/3处形成胎儿-胎盘组织连接都离不开新生血管的形成。由此可见,新生血管的生成贯穿与妊娠的全过程。血管内皮生长因子(VEGF)是一种作用于血管内皮细胞的多功能细胞因子,是血管生成的重要调节因子。具有促进微静脉及小静脉通透性增加,血管内皮细胞分裂和增殖,细胞钙聚集,以及诱导血管生成等作用。VEGF是生理性血管生成的主要调节剂,VEGF通过与受体结合发挥

* 基金项目:中国博士后基金项目(20100471000)

作者简介:王宝菊(1987-),女,硕士研究生,主要研究方向:妇产科学
电话:13674689642, E-mail: wangbaoju10@163.com

△ 通讯作者:孙敬霞,电话:13313617677, E-mail: sjxsw@163.com

(收稿日期:2014-03-28 接受日期:2014-04-26)

生物学作用, VEGF 的受体以 VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR/Flk-1) 及 VEGFR-3 (Flt-4), 均为跨膜蛋白, 前两者主要分布在组织的血管内皮细胞。VEGFR-1 主要与 VPF 结合存在于子宫内皮与胎盘中。VEGFR-2 则介导 VEGF 促进新生血管生长与增加血管通透性。首先证实 VEGF 存在部位的是动物实验, 实验表明正常妊娠的恒河猴 VEGF 蛋白主要表达于胎盘绒毛和子宫内皮, 并且在母胎界面和子宫内皮血管中显著高表达^[2]。Krussel 等研究证实 VEGF 在人类胚胎种植前的胚胎上表达对于着床过程中的血管形成是必需的。贾建军等研究显示在人体 VEGF 主要表达于人胎盘的细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞、血管内皮细胞和绒毛间质细胞绒毛的滋养细胞和血管内皮细胞胞浆, 和蜕膜中的蜕膜细胞、腺上皮细胞和血管内皮细胞胞浆中以满足组织生长的需要。Shiraishi^[3]等采用免疫组化法对人胎盘的 VEGF 的表达情况进行研究结果显示, 正常胚胎 VEGF 表达量及胎盘绒毛 MVD 随孕周增加逐渐增加随着妊娠的进展。VEGF 在妊娠的全过程中滋养细胞, 绒毛基质细胞, 蜕膜细胞, 均有表达自孕后 10 周内显著增高, 孕 16 周左右达到高峰, 之后表达逐渐下降, VEGF 可能与正常妊娠胎盘的合成及滋养叶细胞的侵入有关, 适量的 VEGF 在胎盘蜕膜部位的合成是妊娠的重要保证。除此之外还有研究表明 VEGF 不仅对胎盘生长发育具有调控作用而且对母体心血管系统对妊娠适应能力的调控机制具有重要的作用。综上, 微血管密度及血管生长因子的适量增高是妊娠的有力保证。

2 血管生长异常与流产

2.1 微血管密度异常与流产

MVD 是评价血管生成的指标, 组织中 MVD 值越高说明新生毛细管越丰富, 血管新生的增多可能在流产发病过程中起重要作用 Vailhe^[4]比较早将血管生长异常将流产联系起来的的研究者之一, 他认为血管密度增高可能是胎盘供血不足的代偿反映。可是陈雷宁^[5]等应用三维超声能量多普勒血管成像内膜及内膜下区域血管血流指数 (VFI) 低于对照组, 提示复发性自然流产患者较正常已婚妇女围床期子宫内膜血管化程度降低。马庆玉等通过彩超同样证实早期自然流产者子宫动脉的 PI (子宫动脉搏动指数)、RI (阻力指数)、S/D (峰值血流速度与最小血流速度之比)、测量值均低于正常早孕妇女。提示血液供应不足可能是影响胚胎着床维持妊娠的重要因素。彭钦^[6,8], 等应用实验方法证实流产患者绒毛蜕膜组织中微血管密度低于正常妊娠妇女。大量实验研究证实 MVD 同血管内皮生长因子的表达成正相关性。

2.2 VEGF 与流产

2.2.1 流产患者血清、绒毛、蜕膜组织中 VEGF 的表达 杜丽荣^[9]等运用免疫组化方法对反复自然流产患者血清、绒毛、蜕膜组织中 VEGF 进行测定, 结果显示绒毛组织中 VEGF 的表达显著高于对照组, 蜕膜组织中 VEGF 表达无明显差异, 血清中 VEGF 的含量同绒毛组织中 VEGF 的含量有相关性。邵岚^[10]等也支持这一结果。许希中^[11]等用酶联免疫吸附试验方法对早期流产患者血液中 VEGF 进行定量研究结果表明血清中 VEGF 含量在早期流产患者组有显著差异且与 β -HCG 负相关, 黄洪玲等也认为血清中 VEGF 的高表达有利于宫内胚胎停育的早期诊断。

李妹燕^[14]等实验结果显示血清中 VEGF 的含量降低是致使早期自然流产的重要原因。而郑大有等应用逆转录聚合酶链反应得出 VEGF 在复发流产组蜕膜组织的表达显著低于正常妊娠组的结论。与杜丽荣等研究结果不一致。刘海莉等对反复自然流产组患者和要求人工流产患者组进行比较研究结果显示反复流产组绒毛组织中 VEGF, MVD 表达强度低于对照组。王珺等研究得出的结果同样是不明原因的复发流产患者绒毛的 VEGF 低于人工流产组。谭兵兵等对早期自然流产患者胎盘绒毛 VEGF 含量进行研究得出相同的结论。彭钦等研究结果也与此结论相符, 提示胎盘绒毛内 VEGF 低表达所致的血管生长障碍可能参与了流产的发生发展过程。郑颖、刘俊霞等也认为 VEGF 表达水平降低导致的血管生长异常是习惯性流产的重要原因。国外也有学者研究发现发生自然流产时的子宫内膜 VEGF 蛋白含量减少。

2.2.2 VEGF 受体表达异常与流产 最初 Fong^[12]等使 VEGF-R 在小鼠胚胎干细胞中不表达导致胚胎内血管生成不足, 胎死宫内。提示我们 VEGF 受体的异常表达会导致胚胎停育。随后有学者发现流产的发生是患者血清及绒毛组织中 VEGF 受体表达异常的结果, 组织中 VEGF 受体表达增加, 游离的 VEGF 降低, 继而影响血管生成, 致使胎盘和绒毛血供不足最终形成流产这一病理生理过程。庞丽红等实验猜测可能由于可溶性 VEGF-R1 含量升高影响绒毛血管的生成最终导致流产的病理生理过程形成。王珺等认为 VEGF-R2 表达降低导致的血管生成减少, 母胎物质交换不足是影响胎儿发育乃至导致胚胎停止发育的重要因素, 与 Vuorela^[13]发现自然流产患者与正常妊娠妇女相比, 胎盘滋养细胞 VEGF 免疫活性下降, 蜕膜血管的 VEGFR-1 和 VEGFR-2 活性显著下降, 提示自然流产可能是 VEGF 或 VEGFR 功能异常引起绒毛或胚胎血管生成障碍的结果。

2.2.3 VEGF 基因多态性与流产 VEGF 基因的多态性可导致 VEGF 表达的变化, 从而影响妊娠过程中血管的生成和浸润, 诱发自然流产。将小鼠 VEGF 的等位基因敲除可导致胚胎血管完全确如, 敲除一个基因可致使胚胎血管严重畸形, 导致胚胎生长异常。最先指出人类 VEGF 等位基因与流产相关的是 Papazoglou^[14], 他指出人的 VEGF-1154A 等位基因跟复发性自然流产密切相关。此后有一系列研究证实此结果的正确性^[15,16]。李珠玉等对复发流产夫妻双方绒毛血管内皮因子基因多态性进行研究结果显示女方 VEGF 基因多态与自然流产发病风险有关。提示我们女方可通过改变基因的转录活性导致蛋白的表达异常, 从而影响绒毛和子宫蜕膜局部的血管生长而导致胚胎停育。徐静等研究结果显示通过调节 VEGF 基因转录进而影响滋养细胞浸润和胎盘血管重塑。谭兵兵研究显示自然流产组组 VEGF121mRNA 的相对表达量低于人工流产组。可见由于 VEGF 及其受体表达的异常, 干扰血管正常发育, 最终影响了胎儿或胎盘的发育, 引发了流产这一病理性妊娠。

对于 VEGF 及其受体表达异常导致流产的机理目前还没有明确的理论:

(1) 黄体形成的不同时期, VEGF 在黄体中的表达水平与黄体周期性的血管变化一致。排卵后, 随着颗粒细胞向黄体细胞转变, VEGF 进一步增加, 微血管增生更加活跃。当黄体细胞产

生 VEGF 不足时,可能影响黄体血管化,这可能是 VEGF 表达异常通过导致黄体功能不足的最终导致流产病理基础。

(2)流产中 VEGF 的表达明显升高,VEGF 与 HCG 呈负相关,HCG 是妊娠期重要的激素。可能 VEGF 及其受体的表达升高影响 HCG 的表达导致流产。

(3)VEGF 表达量下降可能导致胎盘绒毛血管形成障碍,影响胎盘着床及胎儿与母体物质能量交换,进一步导致自然流产。缺氧导致的胚胎停育可能引起 VEGF 的反馈性表达增高。目前对 VEGF 的表达异常与流产的因果关系还没有明确的定论,有待于进一步研究证实^[17-20]。

2.3 血管生成素与流产

血管生成素(Ang)同 VEGF 一样是血管生成的重要调节因子。Ang-1 促进血管网形成、血管管腔增粗及血流量增加,并能维持这种结构的稳定而 Ang-2 则启动血管降解的信号促进血管退化。研究认为在正常子宫内膜和自然流产蜕膜中的表达均低于人工流产蜕膜提示。提示 Ang 的协同作用促进胚泡着床及胚胎发育,其降低可能是自然流产发生的分子生物学基础。

2.4 其他生长因子与 VEGF 及流产的关系

与流产相关的因子除 VEGF、Ang 外还有其他因子如:表皮生长因子家族(EGF)、(HIF-1 α),白介素-6(IL-6),基质金属蛋白酶(MMPs),有学者认为 MMP-2 和 MMP-9 表达失调可能共同参与了早期自然流产的发生发展过程。其中缺氧诱导因子(HIF-1 α)的表达,可诱导下游靶基因 VEGF 的转录和翻译,从而参与胎盘滋养细胞的浸润和胎盘血管网的形成。众多因子均和血管形成有关,在妊娠过程中对胎盘的血管发育有着重要的作用,导致滋养细胞的表型转换障碍、血管结构发育不良、血管生成受阻、血管数目减少,引起胎盘血管重铸障碍,胎儿胎盘单位灌注不足发生流产。

3 血管生长异常与人类流产关系的研究与医学的发展

研究血管生长异常与流产的关系可能为流产的诊治带来便利条件。孕前检查中我们可以利用辅助手段检测育龄期妇女的子宫内膜及内膜下血供情况,以保障母体子宫的血供正常。某些生长因子的浓度可以间接反应血管生长情况,将其检测作为流产高危孕妇的常规体检范围内,做到早诊断早治疗。试想可以提高或降低某些血管生长因子在母体组织的含量来抑制某些异常生长的血管,防范于未然,在异常血管生长的最初遏制其发展,如用 VEGF 拮抗剂来治疗流产。对于某些原发性生长因子降低所致的流产的治疗我们可以应用基因重组技术促进胎盘血管发育,增加胎盘灌注量和胎儿供氧,防止流产发生。

在流产的病因及诊治方面我们还面临着一些尚未解决的问题,血管生长异常在流产的发展中扮演的是什么角色?是血管生长异常导致的流产,还是停育的胚胎内活组织代偿性生长诱发的血管异常生长;如何能准确的确定妊娠者组织内的血管是生理性或是病理性生长?治疗胚胎停育的最佳时间?胚胎停育这一结果的发生很多时候是一个相对慢性的过程,在这个过程中的哪一点上施于人工的干预能起到最佳的效果而又不至于带给孕妇及家庭更多的身心损害及经济负担。

综上所述,在流产患者的组织内一定存在微血管密度或各种因子异常所致的血管异常生长,从而致使胎儿与母体的血供

失去平衡,影响妊娠的继续发展,导致流产这一病理生理结果。但是目前对于导致血管生长异常的各种初始因素还没有明确的定位,有待于进一步的深入研究。对于血管生长异常所致的流产克服流产的发展无异于把幸福带给更多的家庭,不仅是妇产科发展的里程碑,更是人类医学发展史上光辉的一笔。

参考文献(References)

- [1] 乐杰. 妇产科学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 83-86
Yue J, ed. Obstetrics and gynecology, 7th ed [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008: 83-86
- [2] 高红军, 代解杰. 血管新生调节因子 VEGF 及其受体在恒河猴正常妊娠和药物流产胎盘中的表达 [J]. 中国计划生育学杂志, 2005, 6(116): 356-359
Gao Hong-jun, Dai Jie-jie, Wang Hong-xing, et al. The Expression of VEGF, Flt-1 and KDR Proteins in the Placenta of Rhesus Monkey during Normal Pregnancy and Abortion [J]. Chin J Family Planning, 2005, 6(116): 356-359
- [3] Shirashi S, Nakagawa K, Kinukawa N, et al. Immunohistochemical localization of vascular endothelial growth factor in the human placenta [J]. Placenta, 1996, 17(2-3): 111-121
- [4] Vailhe B, Dietl J, Kapp M, et al. Increased blood vessel density in deciduas parietalis is associated with spontaneous human first trimester abortion [J]. Hum Reprod, 1999, 14: 1628-1634
- [5] 陈雷宁, 李红, 陈翠华, 等. 3-DU-PDA 评价不明原因习惯性流产为着床期子宫内膜血管化状态 [J]. 中华实用妇产科杂志, 2010, 26(10): 781-784
Chen Lei-ning, Li Hong, Chen Cui-hua, et al. Assessment of the endometrial-subendometrial parameters by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography for patients with unexplained recurrent miscarriage [J]. Chin J Pract Gynecol Obstetr, 2010, 26(10): 781-784
- [6] 彭软. 血管内皮生长因子及胎盘微血管密度与自然流产的相关性. [J]. 广东医学, 2009, 30(12): 1870-1872
Peng ruan. Vascular endothelial growth factor and placenta microvascular density and the correlation of spontaneous abortion. [J]. Guangdong Medical Journal, 2009, 30(12): 1870-1872
- [7] 徐静. HIF-1 α 、VEGF 在不明原因反复自然流产患者绒毛组织中的表达及与 MVD 的关系 [J]. 陕西医学杂志, 2007, 12(36): 1620-1627
Xu Jing. Expression of HIF-1 α , VEGF in Villus of Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion and Its Relation with MVD [J]. Shaanxi Med J, 2007, 12(36): 1620-1627
- [8] 刘海莉, 李昭荣, 李晓丽. 不明原因反复自然流产与绒毛组织血管内皮生长因子、微血管密度的相关性. [J]. 生殖医学杂志, 2008, 17(4): 250-253
Liu Hai-li, Li Zhao-rong, Li Xiao-li. The expression of vascular endothelial growth factor and microvessel density in the villi of patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. Journal of Reproductive Medicine, 2008, 17(4): 250-253
- [9] 杜丽荣. 反复自然流产患者绒毛、蜕膜、血清中血管内皮生长因子的表达及绒毛超微结构的研究 [J]. 中国妇幼保健, 2008, 23: 2706-2709
Du Li-Rong. Study on the expression of vascular endothelial growth factor in villus, decidua and villi ultrastructure in women with recurrent spontaneous abortion [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2008, 23: 2706-2709

(下转第 953 页)

- in rural areas [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013,3 (33): 1131-1133
- [10] 何安明,刘华山.农村留守老人自我和谐与幸福感的关系[J].中国老年学杂志,2012,2(32):573-575
He An-ming, Liu Hua-shan. The relationship between rural self harmony and happiness of the elderly[J]. Hinese Journal of Gerontology, 2012,2(32):573-575
- [11] 王福兴,徐菲菲,李卉,等.老年人主观幸福感和孤独感现状[J].中国老年学杂志,2011,7(31):2533-2535
Wang Fu-xing, Xu Fei-fei, Li Hui, et al. SWB and loneliness Situation [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 7(31):2533-2535
- [12] 李德明,陈天勇,吴振云.中国老年人的生活满意度及其影响因素[J].中国心理卫生杂志,2008,7(22): 543-549
Li De-ming, Chen Tian-yong, Wu Zhen-yun. The life satisfaction and its influential factors of the elderly in China[J]. Chinese mental health records, 2008,7(22): 543-549
- [13] 冯辉,袁群,高婧.455 名社区老年人的怀旧功能及相关因素[J].中国心理卫生杂志,2010,7(24):529-535
Feng Hui, Yuan Qun, Gao Jing. Reminiscence functions and related factors in 55 elderly persons in community[J]. Chinese Mental Health Journal, 2010,7(24):529-535
- [14] 李书琴,谭小林,汪波,等.某市农村社区健康老年人主观幸福度评定的相关因素分析[J].重庆医学,2012,34(41):3636-3638
Li Shu-qin, Tan Xiao-lin, Wang Bo, et al. Analysis of related factors in a rural community health assessment of subjective well-being of the elderly[J].medcial chong qing, 2012,34(41):3636-3638
- [15] 周祝平.农村留守老人的收入状况研究[J].人口周刊,2009,(5):32-37
Zhou Zhu-ping. Rural income situation of the elderly left behind [J]. Weekly population, 2009,(5):32-37
- [16] 蒋玉芝,胡昆.长株潭农村留守老人生存状况研究[J].卫生职业教育, 2011,7(29):123-124
Jiang Yu-zhi, Hu Kun. Changsha Zhuzhou Xiangtan life of old people in rural areas[J]. Health occupation education, 2011,7(29):123-124
- [17] 陈春,王大涛.高校老年人幸福度的调查分析 -- 以西部省份某地方高校为例[J].中国老年学杂志,2012,9(32):3980-3982
Chen Chun, Wang Da-tao. Investigation and analysis of the elderly happy Colleges -- the western provinces of a local university as an example Chinese Journal of Gerontology, 2012,9(32):3980-3982
- [18] 李艳玲,张瑞丽,李慧娟.社区老年人身体活动和身体功能与心理幸福感的关系[J].广东医学,2012,19(33):2977-2980
Li Yan-ling, Zhang Rui-li, Li Hui-juan. The relationship between community elderly physical activity and physical function and psychological well-being[J]. Guangdong Medical, 2012,19(33):2977-2980
- [19] 张春林,张国兵,李志伍,等.农村壮族留守老人孤独感及相关因素[J].中华行为医学与脑科学杂志,2012,7(21):650-652
Zhang Chun-lin, Zhang Guo-bing, Li Zhi-wu, et al. Zhuang rural left behind elderly loneliness and related factors [J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2012,7(21):650-652
- [20] 肖存利,李硕,陈博,等.心理干预对社区老年人生活质量的影响研究[J].中国全科医学,2013,4(16):1276-1277
Xiao Cun-li, Li Shuo, Chen Bo, et al. Effect of psychological intervention on the quality of life of the elderly in community [J]. Chinese family medicine, 2013,4(16):1276-1277
- [21] 狄文婧,陈青萍.丧偶老年人主观幸福感及其影响因素[J].中国心理卫生杂志,2009,5(23):372-376
Di Wen-jing, Chen Qing-ping. The widowed elderly subjective well-being and its influencing factors [J]. Chinese Mental Health Journal, 2009,5(23):372-376

(上接第 962 页)

- [10] 邵岚.反复流产患者绒毛及蜕膜组织中血管内皮生长因子的表达[J].河北医药,2009,31(9):1096-1097
Shao Lan. Repeated abortion patients villi and decidua organization in the expression of vascular endothelial growth factor [J]. Hebei Medical Journal, 2009, 31(9): 1096-1097
- [11] 许希中.先兆流产及异位妊娠血清血管内皮生长因子水平的改变[J].中国妇幼保健,2006,21(22):3134-3136
Xu Xi-Zhong. Serum levels of vascular endothelial growth factor in ectopic pregnancy and threatened abortion [J]. China maternal and child health care, 2006,21(22): 3134-3136
- [12] Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, et al. Role of the Flt- 1 receptor tyosinekinase in regulating the assem bly of vascu larendoth elium[J]. Nature, 1995, 376: 66
- [13] Vuorela P, CarpenO, Tulppala M, et al. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage [J]. Mol Hum Reprod, 2000, 6 (3):276-282
- [14] Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, et al. Vascular endot-helial growth factor gene polymorphismsand idiopathic recurrent pregnancy loss [J]. FertilSteril, 2005, 83(4):959-963
- [15] Lee HH, Hong SH, Shin SJ. Association study ofvascular endothelial growth factor polymorphisms withthe risk of recurrent spontaneous abortion [J]. Fertil Steril, 2010, 93(4):1244-1247
- [16] Goodman C, Jeyendran RS, Coulam CB. P53 tumorsuppressor factor plasminogen activator inhibitor, andvascular endothelial growth factor gene polymorphismsand recurrent implantation failure [J]. Fertil Steril, 2009, 92(2):494-498
- [17] Plaisier M, Dennert I, Rost E, et al. Decidual vascularization and the expression of angiogenic growth factors and proteases in first trimester spontaneous abortions [J]. Hum Reprod, 2009, 24 (1): 185-197
- [18] Dendrinis S, Grigoriou O, Sakkas EG, et al. Hysteroscopy in the evaluation of habitual abortions [J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2008, 13(2): 198-200
- [19] Lee H H, Hong S H, Shin S J, et al. Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion [J]. Fert Sterilit, 2010, 93 (4): 1244-1247
- [20] Mohammadi M, Bazrafshani MR, Day PJ, et al. Vascular endothelial growth factor production is regulated by gene polymorphisms[J]. Iran J Immunol, 2009, 6(3):119-129