

辅酶 Q10 对子痫前期中氧化应激的防治作用的研究进展

杨欣璐 孙敬霞[△] 蔡丽瑛

(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 :子痫前期是导致全球孕产妇和围生儿发病和死亡的主要原因之一。子痫前期的病因至今尚未明确,但是大量研究已证实多系统的氧化应激与子痫前期发病机制有关。辅酶 Q10 是目前受到广泛关注的一种抗氧化剂,并且已有辅酶 Q10 药品制剂问世。本文从细胞水平简要总结了氧化应激与子痫前期发病机制的关系,并讨论了辅酶 Q10 对子痫前期中氧化应激的防治作用。希望为子痫前期的早期治疗及改善预后提供新的思路。

关键词 辅酶 Q10 ;氧化应激 ;子痫前期

中图分类号 R714.244 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)24-4765-04

The Evolution of the Prevention and Treatment of Coenzyme Q10 Preeclampsia on Oxidative Stress in Preeclampsia

YANG Xin-lu, SUN Jing-xia[△], CAI Li-ying

(Department of gynaecology and obstetrics, the first clinical college of Harbin Medical University, Harbin, 150001, China)

ABSTRACT: Preeclampsia is a major cause of maternal and fetal morbidity in the world. Although the etiology of preeclampsia is still unclear, a large number of researches have confirmed that multi-system oxidative stress (OS) is related to the pathogenesis of preeclampsia. Coenzyme Q10 is an antioxidant that is widely concerned now, and has been made into pharmaceutical products. This article has made a brief summary about relationships between OS and preeclampsia in cellular level, and has discussed the action of CoQ10 on OS in preeclampsia. We hoped for providing the new ideas to the early treatment and the improvement of the prognosis in preeclampsia.

Key words: Coenzyme Q10; Oxidative Stress; Preeclampsia

Chinese Library Classification(CLC): R714.244 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)24-4765-04

子痫前期(preeclampsia)是一种常见的妊娠期特有疾病。发病率在我国占 9.4%~10.4%。该病严重影响母婴健康,是孕产妇和围生儿致残率及死亡率的主要原因^[1]。子痫前期发病初始阶段,由于滋养层对子宫螺旋动脉血管壁的侵入缺陷,子宫螺旋动脉,胎盘血液灌注减少,胎盘发育不良,生成过多的活性氧(ROS),产生大量炎症因子,造成氧化应激,进而血管内皮细胞和白细胞被激活,引起全身小血管痉挛,内皮细胞功能障碍,全身多个系统及脏器灌注减少,发生相应的病理生理变化,主要累及胎盘^[2,3]。有证据表明,子痫前期的一系列临床症状继发于母体全身的血液循环障碍,其表现多样化,包括血管反应性的改变,血管痉挛以及由血管内皮细胞损伤引发的多个脏器系统的各自的病理变化^[4]。这些变化,加重母体缺氧状况和氧化应激反应,引起高血压、蛋白尿、凝血功能异常和肝功能不全等症状。近年来,氧化应激(oxidative stress)成为国内外许多学者研究子痫前期发病机制及预防和治疗途径的一个热点方向。

1 氧化应激与细胞功能损害

作者简介 杨欣璐(1984-),女,硕士研究生,电话:15904605214, E-mail:519950370@qq.com

[△]通讯作者 孙敬霞(1965-),女,硕士生导师,教授,主要研究方向:妊娠期高血压疾病的发病机制,电话:13313617677, E-mail:sjxsw@163.com

(收稿日期 2012-02-05 接受日期 2012-02-28)

1.1 氧化 - 抗氧化失衡诱发细胞毒效应

氧化应激诱导细胞凋亡的分子机制还不十分清楚,在氧化应激等因素的诱导下细胞基因表达和各种蛋白酶的活性通过多种信号通路相互影响而发生变化。正常情况下机体内活性氧和氧自由基的产生和清除处于动态平衡状态,多种有害刺激可打破这种平衡,导致活性氧自由基生成过量,超出机体抗氧化系统的清除能力,使机体形成氧化应激状态^[5],引起细胞水平的 DNA 氧化损伤以及蛋白质表达异常,产生细胞毒效应,最终对人体造成损害。研究发现,活性氧自由基导致氧化应激状态,是造成细胞凋亡的重要环节^[6]。超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)为机体主要的自由基清除酶之一,肝脏有效血流量下降可造成 SOD 下降,同时 SOD 合成减少,氧自由基清除不足,反过来又进一步抑制 SOD 的活性。SOD 活性下降引发脂质过氧化物在金属离子存在下催化裂解产生丙二醛(alondialdehyde, MDA),MDA 对细胞有毒性作用,可与蛋白质分子内和分子间交联,诱发细胞凋亡^[7]。

1.2 线粒体功能损害

线粒体是真核生物能量和代谢的中心,为细胞的各种生命活动提供基础能量。许多因素包括死亡受体信号、生长因子抑制剂等,可以损伤线粒体的功能,诱发细胞凋亡^[8]。线粒体是决定细胞生存和死亡的关键因素,其在转导和扩大死亡信号的过程中起着十分重要的作用^[9]。通过检测子痫前期患者和正常妊娠孕妇的胎盘绒毛组织中与氧化磷酸化有关的酶类的活性,可

以看出子痫前期患者氧化磷酸化过程的前段未受明显影响,只是在电子传递链末端的关键酶活性发生障碍,如 CCO、AT-Pase。特别是由线粒体基因编码的酶类呼吸链酶活性与子痫前期的关系^[10],可见在子痫前期发病机制中,线粒体的功能损害是其病理生理演变必经的一个环节。

2 血管内皮的活化

相关研究表明,子痫前期患者机体脂代谢紊乱,脂质过氧化物产率增加,患者血浆中三酰甘油和游离脂肪酸水平相当于正常妊娠的 2 倍,还伴有 LDL 颗粒增加,LDL 更易被氧化,损伤血管内皮细胞,使血管壁内皮细胞通透性增加,并刺激单核细胞进入血管壁,形成巨噬细胞并泡沫化,胆固醇沉积,形成粥样斑块^[11]。同时子痫前期患者血浆中维生素 E、抗坏血酸、 β -胡萝卜素、硒等抗氧化物质水平下降^[12]。上述抗氧化物质已经确认具有抵御机体受脂质过氧化物损害,提高机体免疫功能,维持细胞膜完整性,避免血管壁损伤等生理作用。子痫前期中,血管内皮细胞活化的机制目前尚不完全明确,但是可能与炎症因子、血管活性花生酸类物质、促氧化物质有关,这些物质产自缺血的胎盘组织^[13]。血管活性花生酸类物质参与妊娠期间心血管系统的生理变化,其合成不足可能是子痫前期致病因素之一^[14]。许多研究精确测量了子痫前期患者血清或尿液中血管活性花生酸类物质的浓度,包括 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-keto-PGF $_{1\alpha}$) 和血栓烷 B $_2$ (TXB $_2$),这二者分别是前列环素 2 (PGI $_2$) 和血栓烷 A $_2$ (TXA $_2$) 的代谢产物,性质比较稳定^[15-19]。PGI $_2$ 是一种强效的扩血管物质, TXA $_2$ 是一种强效的缩血管物质。Chavarria 等研究表明,妊娠期间 PGI $_2$ 和 TXA $_2$ 水平随孕周增长下降,已经证明, TXA $_2$ 代谢产物的合成因促氧化的环境而改变^[14]。Walsh 等人通过人类胎盘体外培养研究证实:用 N-乙基马来酰亚胺 (N-ethylmaleimide, 是一种谷胱甘肽过氧化物酶抑制剂) 能够诱导 TXB $_2$ 水平升高^[20]。

鉴于 PGI $_2$ 和 TXA $_2$ 是一对调控血管舒缩的重要血管活性花生酸类物质,考虑二者与子痫前期的发病相关,尤其关系到血压的变化。但是,关于 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 和 TXB $_2$ 血浆水平变化的研究目前不是很多,最近由 L.Roland 等人的一项研究表明,6-keto-PGF $_{1\alpha}$ /TXB $_2$ 比值是氧化应激一项敏感指标,该数值在子痫前期患者组较对照组(正常孕妇组)高,初步表明子痫前期患者心血管系统对血压升高产生了防御机制^[21]。

3 常见抗氧化剂对子痫前期的防治意义

3.1 抗氧化维生素的研究进展

L.Roland 等人还认为血浆中主要的脂质抗氧化剂--维生素 E 和辅酶 Q10--和 TXA $_2$ 和 PGI $_2$ 等血管活性花生酸类物质的生成之间存在关系。上文提到的他们的研究结果还表明,子痫前期患者血浆辅酶 Q10 的氧化态与还原态浓度比值较正常妊娠妇女升高,血浆中还原态的维生素 E 的水平和辅酶 Q10 明显相关,证实了辅酶 Q10 是先兆子痫的氧化应激的一个敏感指标,也证实了维生素 E 和辅酶 Q10 之间的相关性,表明了子痫前期中,维生素 E 和辅酶 Q10 协同参与抗氧化防御机制^[21]。研究证实^[22-23],子痫前期发病过程中氧化-抗氧化失衡和血管作用类花生酸物质的生成,这二者间存在关系。类花生酸

物质的合成与氧自由基的作用有关。而且,子痫前期发病和脂代谢异常相关^[24-25]。近年来,越来越多的研究提出了有力的证据,证实了活性氧及氧自由基与子痫前期发病的关系^[26-29]。活性氧和氧自由基有其原本的生理功能,例如通过调节 NO 生成从而控制血管舒缩功能。同时,活性氧和氧自由基过量生成参与很多疾病的病理生理过程。氧化应激就是由于氧自由基生成与代谢失衡所致。

由于子痫前期和氧化应激相关,临床试验尝试联合使用维生素 C 和维生素 E 这两种抗氧化维生素来预防子痫前期起初的试验结果都表明抗氧化维生素的摄入有助于降低高危孕产妇发生子痫前期的风险^[30,31]。但是,后来的研究并不支持早先的结论,而且还发现抗氧化维生素可能导致新生儿出生体重下降^[32,33]。维生素 E 或辅酶 Q10 的氧化/还原比率是反映氧化应激程度的可靠指标,但是对氧化刺激的反应是有区别的^[13,34]。维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂,主要存在于血浆、膜结构和组织中,可有效预防自由基过多生成。然而,维生素 E 的氧化形式-- α -托可醌(α -tocopherylquinone)有促进自由基生成的作用^[35]。

3.2 辅酶 Q10 的研究进展

辅酶 Q10 (CoQ10) 又名癸烯醌、泛醌 (ubiquinone), 化学名称为 2,3-二甲氧基-5-甲基-6-癸烯基苯醌, 是一种广泛存在于各类细胞中的醌类化合物。作为呼吸链中一种必需的辅酶,在人体内 CoQ10 主要与线粒体内膜结合,是线粒体水平氧化磷酸化,合成 ATP 的必要成分,是电子传递链中的递氢体。同时,在人体中,辅酶 Q10 作为一种重要而有效的脂溶性抗氧化剂,也与血浆脂蛋白和细胞膜结合,起到稳定细胞膜的作用^[36]。人体血浆中辅酶 Q10 的正常浓度范围为 0.75~1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,其中 75% 以还原形式存在。体内 CoQ10 总量在 1.0~1.5g,一般男性高于女性,且多半储存在肌细胞中^[37]。妊娠期间血浆 CoQ10 正常浓度从妊娠 18 周起提高,孕期前三个月时母体 CoQ10 的平均血浆浓度为 $0.61 \pm 0.16 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$,至孕中期(妊娠 4-6 月)末升至 $0.68 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$,孕末期升至 $1.02 \pm 0.15 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ ^[38]。

目前我们了解到,脂溶性抗氧化剂,如辅酶 Q10、维生素 E 和 β -胡萝卜素等,都存在氧化和还原两种形式,与 LDL 微粒结合并被其转运,在血浆中循环^[39]。由于脂溶性抗氧化维生素由 LDL 微粒转运,反式脂肪酸的水平被证实和子痫前期发病风险是正相关的^[40]。泛醇-10 (Ubiquinol-10) 是辅酶 Q10 的还原形式,是在体外研究中发现的对 LDL 氧化反应最有效的抑制剂^[27,41,42]。除了对脂质过氧化起到抑制作用以外,辅酶 Q10 也参与线粒体水平的氧化磷酸化过程,并且在超氧阴离子 ($\text{O}_2^{\cdot-}$) 对机体的氧化损伤中,起到了保护维生素 E 的作用^[43,44]。

动物研究显示了辅酶 Q10 对改善血管功能有益处,特别是用辅酶 Q10 预处理可以改善内皮依赖性血管舒张功能^[45,46]。Tiano 等研究证实 CoQ10 对内皮功能的保护起到了积极的作用^[47]。

Palan, Teran 等人研究证明,先兆子痫的孕妇血浆中的辅酶 Q10 水平明显下降^[43,48]。与正常孕妇相比,虽然子痫前期患者的血浆辅酶 Q10 水平下降,但是胎盘组织辅酶 Q10 含量增加^[49]。Starzyk 分别对子痫前期患者和正常孕妇的胎盘进行活组织检查,发现前者较后者的胎盘血管床有更多的子宫胎盘动脉生成^[50]。

Teran, Hernandez 等人针对具有子痫前期高危因素的孕妇进行了一项随机双盲对照试验, 志愿者随机分为三组, 自妊娠 20 周起每日分别摄入 200mgCoQ10、安慰剂以及不加干涉(空白对照组), 并跟踪随访, 结果 CoQ10 组子痫前期发病率较安慰剂组和空白对照组下降, 其结果有统计学意义。从而证实了, 妊娠期间适当补充 CoQ10 制剂可以减少子痫前期的发病几率。Teran 在其中还提到, 试验选择的 CoQ10 摄入量是基于妊娠期间营养需求设计的, 而且接受 CoQ10 补充的妇女在妊娠 24 周后血浆 CoQ10 水平未见继续增加。Teran 推测, 适当增加 CoQ10 的摄入量可能对降低子痫前期发病风险的作用会更明显^[51]。

4 结语

目前基本可以明确 CoQ10 在子痫前期发病过程中, 通过清除自由基独立起到了防御氧化应激损伤的作用, 同时也与维生素 E 协同发挥较强的抗氧化功能, 是体内主要的脂溶性抗氧化剂。但其作用并不十分确切。CoQ10 在子痫前期发病中抗氧化应激作用的有效及最佳浓度, 以及其分子生物水平上的作用机制的研究有待开展。

参考文献(References)

- [1] 乐杰. 妇产科学(第七版)[M]. 人民卫生出版社, 2010: 92-99
Yue Jie. Obstetrics and Gynecology[M]. People's Medical Publishing House, 2010: 92-99
- [2] Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia[J]. Science, 2005, 308(5728): 1592-1594
- [3] M. Vatish, H.S. Randeve, D.K. Grammatopoulos, Hormonal regulation of placental nitric oxide and pathogenesis of pre-eclampsia[J]. Trends Mol Med, 2006, 12: 223-232
- [4] J P Granger, B T Alexander, M T Llinas, et al. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction[J]. Microcirculation, 2002, 9: 147-160
- [5] Miyamoto H, Doita M, Nishida K, et al. Effect of cyclic mechanical stress on the production of inflammatory agents by nucleus pulposus and annulus fibrosus derived cells in vitro[J]. Spine, 2006, 31(1): 4-9
- [6] 顾达民, 陈宇, 张小宝, 等. 氯胺酮对脂多糖诱导的大鼠肺泡巨噬细胞氧化应激的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(8): 1-7
Gu Da-min, Chen Yu, Zhang Xiao-bao, et al. Effect of ketamine on oxidative stress in Lipopolysaccharide-stimulated rat alveolar macrophage cell line[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2008, 12(8): 1-7
- [7] 张敏, 朱颖, 胡波, 等. α -actinin-4 与多柔比星肾病大鼠氧化应激状态的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(5): 358-360
Zhang Min, Zhu Ying, Hu Bo, et al. Relationship between α -Actinin-4 and Oxidative Stress in Rats with Doxorubicin Nephropathy [J]. Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2009, 24(5): 358-360
- [8] Heath-Engel HM, Shore G C. Mitochondrial membrane dynamics, cristae remodelling and apoptosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2006 (13): 570-576
- [9] Sims N R, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802(1): 80-91
- [10] 肖兵, 熊庆. 呼吸链酶活性与子痫前期的关系[J]. 四川大学学报, 2005, 36(1): 80-82
- Xiao Bing, Xiong Qing. Activities of Respiratory Chain Enzymes in the Etiology of Preeclampsia [J]. Journal of Sichuan University, 2005 36(1): 80-82
- [11] 张为远, 翟桂荣. 妊娠期高血压疾病的诊断与治疗[M]. 人民军医出版社, 2009: 56
Zhang Wei-yuan, Zhai Gui-rong. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Disorders in Pregnancy [M]. People's Military Medical Publishing House, 2009: 56
- [12] J.A. Spinnato and J.C. Livingston. Prevention of preeclampsia with antioxidants: evidence from randomized trials[J]. Clin Obstet Gynecol, 2005, 48: 16-429
- [13] Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1999, 222: 222-235
- [14] Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, et al. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 188: 986-992
- [15] Kaaja RJ, Moore MP, Yandle TG, et al. Blood pressure and vasoactive hormones in mild preeclampsia and normal pregnancy[J]. Hypertens Pregnancy, 1999, 18: 173-187
- [16] Nishimaki S, Seki K. An imbalance between prostacyclin and thromboxane in relation to cerebral blood flow in neonates with maternal preeclampsia[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 1999, 58: 43-49
- [17] Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study[J]. JAMA, 1999, 282: 356-362
- [18] Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, et al. Vasoactive mediators in pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 179: 1559-1564
- [19] Kraayenbrink AA, Dekker GA, van Kamp GJ, et al. Endothelial vasoactive mediators in preeclampsia [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169: 160-165
- [20] Walsh SW, Wang Y. Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides[J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169: 1456-1461
- [21] L. Roland, A. Gagné. Existence of Compensatory Defense Mechanisms Against Oxidative Stress and Hypertension in Preeclampsia [J]. Hypertension in Pregnancy, 2010, 29: 21-37
- [22] Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia[J]. Semin Reprod Endocrinol, 1998, 16: 65-73
- [23] Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2004, 70: 223-232
- [24] Hubel CA. Dyslipidemia, iron, and oxidative stress in preeclampsia: assessment of maternal and feto-placental interactions [J]. Semin Reprod Endocrinol, 1998, 16: 75-92
- [25] Hubel CA, Lyall F, Weissfeld L, et al. Small low-density lipoproteins and vascular cell adhesion molecule-1 are increased in association with hyperlipidemia in preeclampsia [J]. Metabolism, 1998, 47: 1281-1288
- [26] Bilodeau JF, Hubel CA. Current concepts in the use of antioxidants for the treatment of preeclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2003, 25: 742-750
- [27] Luo ZC, Fraser WD, Julien P, et al. Tracing the origins of "fetal ori-

- gins" of adult diseases: programming by oxidativestress?[J]. Med Hypotheses, 2006,66:38-44
- [28] McKinney ET, Shouri R, Hunt RS, et al. Plasma, urinary, and salivary 8-epi-prostaglandin f2alpha levels in normotensive and preeclamptic pregnancies [J]. Am J Obstet Gynecol, 2000, 183: 874-877
- [29] Chappell LC, Seed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial[J]. Lancet, 1999,354:810-816
- [30] Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function [J]. Am J Obstet Gynecol, 2002,187:777-784
- [31] Poston L, Raijmakers M, Kelly F. Vitamin E in preeclampsia[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004,1031:242-248
- [32] Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review[J]. Obstet Gynecol Surv, 2007, 62:202-206
- [33] Poston L, Briley AL, Seed PT, et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebocontrolled trial[J]. Lancet, 2006,367:1145-1154
- [34] Lagendijk J, Ubbink JB, Vermaak WJ. Measurement of the ratio between the reduced and oxidized forms of coenzyme Q10 in human plasma as a possible marker of oxidative stress [J]. J Lipid Res, 1996,37:67-75
- [35] Banerjee S, Chambers AE, Campbell S. Is vitamin E a safe prophylaxis for preeclampsia?[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006,194:1228-1233
- [36] Crane F, Navas P. The diversity of coenzyme Q function [J]. Mol Aspects Med, 1997,18:S1-6
- [37] Karlsson J. Ubiquinone and a-tocopherol in plasma; means of translocation or depot[J]. Clin Invest, 1993, 71(supplement): s84-s91
- [38] Giuseppe Noia, Gian Paolo Littattu. Coenzyme Q10 in Pregnancy[J]. Fetal Diagn Ther,1996,11:264-270
- [39] Yalcin A, Kilinc E, Sagcan A, et al. Coenzyme Q10 concentrations in coronary artery disease[J]. Clin Biochem, 2004, 37:706-709
- [40] Mahomed K, Williams MA, King IB, et al. Erythrocyte omega-3, omega-6 and trans fatty acids in relation to risk of preeclampsia among women delivering at Harare Maternity Hospital, Zimbabwe[J]. Physiol Res, 2007,56:37-50
- [41] Finckh B, Kontush A, Commentz J, et al. Monitoring of ubiquinol-10, ubiquinone-10, carotenoids, and tocopherols in neonatal plasma microsamples using high-performance liquid chromatography with coulometric electrochemical detection [J]. Anal Biochem, 1995,232: 210-216
- [42] Stocker R, Bowry VW, Frei B. Ubiquinol-10 protects human low density lipoprotein more efficiently against lipid peroxidation than does alpha-tocopherol[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991, 88:1646-1650
- [43] Teran E, Racines-Orbe M, Vivero S, et al. Preeclampsia is associated with a decrease in plasma coenzyme Q10 levels [J]. Free Radic Biol Med, 2003, 35:1453-1456
- [44] Stoyanovsky DA, Osipov AN, Quinn PJ, et al. Ubiquinone-dependent recycling of vitamin E radicals by superoxide [J]. Arch Biochem Biophys, 1995,323:343-351
- [45] K. Lonnrot, I. Porsti, H. Alho, et al. Hervonen and J.P. Tolvanen, Control of arterial tone after long-term coenzyme Q (10) supplementation in senescent rats[J]. Brit J Pharmacol, 1998, 124:1500-1506
- [46] H. Yokoyama, D M Lingle, J A Crestanello, et al. Whitman, Coenzyme Q10 protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect [J]. Surgery, 1996, 120: 189-196
- [47] Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P, et al. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study[J]. Eur Heart J, 2007,28(18):2249-2255
- [48] P.R. Palan, D W Shaban, T Martino, et al. Lipid-soluble antioxidants and pregnancy: maternal serum levels of coenzyme Q10, alpha-tocopherol and gammatocopherol in preeclampsia and normal pregnancy [J]. Gynecol Obstet Invest, 2004, 58:8-13
- [49] E. Teran, S.Vivero, M. Racines-Orbe, et al. Coenzyme Q10 is increased in placenta and cord blood during preeclampsia [J]. Biofactors, 2005, 25:153-158
- [50] K.A. Starzyk, C.M. Salafia, J.C. Pezzullo, et al. Pijnenborg, Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia[J]. Human Pathol, 1997,28:353-358
- [51] Enrique Teran. Coenzyme Q10 supplementation during pregnancy reduces the risk of pre-eclampsia [J]. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2009,105: 43-45

(上接第 4724 页)

- Yang Wei-zhong, Xing Hui-xian, Wang Han-zhang, et al. Seven an infectious disease control chart warning technology research [J]. The Chinese journal of epidemiology, 2004,25(2):1034-1041
- [18] 邢慧娴,杨维中,王汉章.传染病预测[J].预防医学情报杂志,2004,20(6) 639-642
- Xing Hui-xian, Yang Wei-zhong, Wang Han-zhang. Infectious disease prediction [J]. Preventive medicine intelligence magazine, 2004, 20(6):639-642
- [19] 施小明,马家奇,杨功焕.我国医疗机构传染病报告管理工作中存在的问题及改进对策[J].疾病监测,2006,21(5) 225-227
- Shi Xiao-ming, Ma Jia-ji, Yang Gong-huan. Chinese medical institution infectious disease report problems existing in the management of the improvement and countermeasures [J]. Disease monitoring, 2006,21(5):225-227
- [20] 王丽萍,郭青,张春曦,等.网络直报下模式传染病发现相关环节探讨[J].疾病监测,2007,22(12) 851-852
- Wang Li-ping, Guo Qing, Zhang Chun-xi, et al. The network for straight under find related link discuss infectious disease model [J]. Disease monitoring, 2007,(12):851-852
- [21] 李鸿瑞,丁羽.同煤集团地区 2005-2007 年度法定传染病疫情分析及防控对策[J].中国卫生监督杂志,2009,16(4) 366-371
- Li Hong-rui, Ding Yu. With the coal group of 2005-2007 in the annual statutory infectious disease prevention and control analysis and countermeasures[J]. China's health supervision, 2009,16(4): 366-371