

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.16.001

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220424.1212.002.html\(2022-04-24\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220424.1212.002.html(2022-04-24))

新疆地区子痫前期筛查不同风险人群特征及影响因素分析*

张璐涵¹,段茉莉²,严丽²,丁桂凤^{2△}

(1.新疆医科大学公共卫生学院,乌鲁木齐 830000;2.乌鲁木齐市妇幼保健院 830000)

[摘要] **目的** 探索胎盘生长因子(PLGF)水平在子痫前期不同风险人群中随孕期的变化趋势。**方法** 选取2017年1月至2021年5月在新疆维吾尔自治区妇幼保健院、伊犁哈萨克自治州妇幼保健院、阿克苏地区妇幼保健院、昌吉州人民医院、阜康市妇幼保健院接受孕期子痫前期风险评估检测孕妇27 624例。记录一般人口学特征、既往史、孕产史等信息,采集2 mL外周静脉血检测PLGF及基因分型。**结果** 27 624例孕妇中评估结果高风险2 459例(8.90%),低风险25 165例(91.10%)。高、低风险人群年龄、民族、孕前体重指数(BMI)、子痫前期病史、慢性高血压病史、吸烟史、孕次、产次比较,差异均有统计学意义($t/\chi^2/z=2.702、34.529、8.066、98.781、66.871、17.350、25.510、51.133,P<0.05$ 或 $P<0.001$);年龄、孕前BMI、有子痫前期病史、有吸烟史、有慢性高血压史、哈萨克族相比于维吾尔族是子痫前期预测高风险的危险因素(优势比 $OR=1.021、1.062、3.236、2.322、4.478、1.347,95\%CI:1.010\sim 1.033、1.049\sim 1.075、2.469\sim 4.242、1.602\sim 3.368、3.075\sim 6.522、1.062\sim 1.708$);高、低风险人群PLGF水平在孕12周开始出现变化,并随孕期增加变化越明显;风险人群基因数据具有良好的群体代表性。**结论** 子痫前期高、低风险人群特征分布差异明显且影响因素较多。

[关键词] 子痫前期;风险预测;早期筛查;基因多态性;阿司匹林

[中图分类号] R714.24+4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)16-2701-06

Analysis on characteristics and influencing factors among different risks of populations for preeclampsia screening in Xinjiang area*

ZHANG Luhan¹, DUAN Moli², YAN Li², DING Guifeng^{2△}

(1. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China;

2. Urumqi Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the change trend of placental growth factor (PLGF) level among different risks of populations of preeclampsia with pregnant stages. **Methods** The pregnant women receiving pregnant stage risk assessment tests for preeclampsia from January 2017 to May 2021 in Xinjiang Uygur Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital, Yili Kazak Autonomous Prefecture Maternal and Child Health Care Hospital, Aksu Regional Maternal and Child Health Care Hospital, Changji Prefecture People's Hospital and Fukang Municipal Maternal and Child Health Care Hospital were selected, and the information such as general demographic characteristics, past-history and pregnancy history were recorded, and 2 mL of peripheral venous blood was collected for detecting the PLGF level and genotyping. **Results** Among 27 624 pregnant women, the evaluation results showed that 2 459 cases (8.90%) were at high risk and 25 165 cases (91.10%) were at low risk. Statistical differences were found in the age, nationality, pre-pregnancy BMI, history of pre-eclampsia, history of smoking, history of chronic hypertension, gravidity and parity history between the high risk populations and low risk populations ($t/\chi^2/z=2.702、34.529、8.066、98.781、66.871、17.350、25.510、51.133,P<0.05,P<0.001$); the age, pre-pregnancy BMI, history of pre-eclampsia, history of smoking, history of chronic hypertension and Kazakh ethnicity compared to Uygur ethnicity were the risk factors for predicting the high risk of preeclampsia ($OR=1.021、1.062、3.236、2.322、4.478、1.347,95\%CI:1.010\sim 1.033、1.049\sim 1.075、2.469\sim 4.242、1.602\sim 3.368、3.075\sim 6.522、1.062\sim 1.708$); the PLGF levels in

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960285);“天山创新团队”计划(2020D14010)。 作者简介:张璐涵(1996-),在读硕士研究生,主要从事妇幼保健研究。 △ 通信作者,E-mail:dinggufeng123@126.com。

high and low risk populations began to change in 12 weeks of gestation and became more obvious with the gestation increase; the genetic data of risk populations possessed well population representative. **Conclusion** The difference in the characteristics distribution between the high and low risk populations for preeclampsia is significant, moreover there are many influencing factors.

[Key words] preeclampsia; risk prediction; early screening; gene polymorphism; aspirin

子痫前期孕妇常表现为高血压、蛋白尿或其他终末器官受累等症状,常伴有脑、肾、肝功能受损,其子代还会出现生长受限、呼吸窘迫、死亡等不良结局,发病原因、病情复杂多样还未被完全阐明^[1]。全国范围内子痫前期发病率为 4.2%^[2],新疆地区由于不同民族独特的饮食习惯、生活方式等导致子痫前期发病率高于全国水平^[3]。各国指南指出需尽早实现子痫前期的早期筛查提前干预,避免病情进一步发展,降低母婴发病率和死亡率^[4-6]。大量文献指明胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)可在预测子痫前期方面具有一定作用^[7]。MTHFR C677T、AGT M235T 基因多态性可能诱发子痫前期,是子痫前期的易感基因^[8-9]。本研究根据母体的体征结合生物学标志物——PLGF 及基因检测筛查子痫前期风险人群,探讨新疆地区子痫前期不同风险人群特征,以及 PLGF 水平在不同风险人群中随孕期的变化趋势,便于今后开展更为细致的子痫前期预测工作,同时针对性指导子痫前期高风险人群服用小剂量肠溶阿司匹林延后或预防子痫前期的发生。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2021 年 5 月在新疆维吾尔自治区妇幼保健院、伊犁哈萨克自治州妇幼保健院、阿克苏地区妇幼保健院、昌吉州人民医院、阜康市妇幼保健院接受孕期子痫前期风险评估检测的孕妇 29 391 例,孕周 11~33⁺6 周。排除重复及检测值缺失孕妇 1 767 例,最终纳入孕妇 27 624 例。本研究已获得患者知情同意并得到乌鲁木齐市妇幼保健院伦理委员会批准(批准号:XJFYLL2019005)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

记录其姓名、门诊号、民族、年龄、末次月经、受检时间、检测孕周、身高、孕前体重、孕次、产次、子痫前期病史、吸烟史、慢性高血压史、联系电话等信息。

1.2.2 检测方法

采集孕妇外周静脉血 2 mL, 3 000 r/min 离心 10 min。检测 PLGF 使用时间分辨荧光免疫分析仪(芬兰 PerkinElmer Wallac 公司)和 Simoa HD-1 数字式单分子免疫阵列分析仪(美国 Quanterix 公司)。使用自动化核酸提取仪 QIA cube HT(德国 QIAGEN 公司)提取 DNA,用 NanoDrop 2000C 微量分光光度计(美国 Thermo Scientific 公司)检测 DNA 浓度和纯度,采用上海生工生物有限公司合成的测序引物扩

增,使用 3500DX 基因分析仪(美国 Applied Biosystems 公司)进行一代测序,检测 MTHFR C677T(rs1801133)和 AGT M235T(rs699)基因多态性。

1.2.3 风险评估

根据“国家微检测系统工程技术研究中心(陕西佰美基因股份有限公司)”提供的包含身高、体重、血压、检测孕周、PLGF 水平及 MTHFR C677T(rs1801133)、AGT M235T(rs699)基因多因素构建的子痫前期风险预测模型评估高、低风险孕妇。

1.3 统计学处理

采用 JMP 14.0(SAS Institute Inc, USA)进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两组独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料采用中位数及四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。基因型频率、等位基因频率采用直接计数法,Hardy-Weinberg(*H-W*)平衡检验对基因分型结果进行检验,以确保其具有群体代表性。以筛查子痫前期高风险人群高危因素风险评估结果作为因变量,以高、低风险($Y=1$)作为事件,将单因素分析中 $P < 0.10$ 及文献报道中可能对子痫前期筛查有影响的因素作为自变量,纳入 logistic 回归模型分析,使用条件向前的方法输出 logistic 回归方程、优势比 OR 及 95% 可信区间(95% CI),纳入 logistic 回归方程的有年龄、孕前 BMI、民族(维吾尔族)、子痫前期病史(否)、慢性高血压病史(否)、吸烟史(否)、产次,括号中为对照组。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

27 624 例孕妇中评估结果高风险 2 459 例(8.90%),低风险 25 165 例(91.10%)。27 624 例孕妇年龄 16~59 岁。根据中国体重指数(BMI)参考标准将孕前 BMI 分为体重过低($< 18.5 \text{ kg/m}^2$)、标准($18.5 \sim 24.0 \text{ kg/m}^2$)、超重($> 24.0 \text{ kg/m}^2$)。高、低风险组孕妇年龄、孕前 BMI、民族比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 既往史及孕产次

27 624 例孕妇中记录了子痫前期病史 27 386 例,452 例(1.65%)孕妇有子痫前期病史,其中 111 例(24.56%)孕妇评估为高风险,341 例(75.44%)孕妇评估为低风险孕妇。记录了慢性高血压病史 26 980 例,167 例(0.62%)孕妇确认有慢性高血压病史,其中高风险 52 例(31.14%),低风险 115 例(68.86%)。

记录了吸烟史 27 007 例, 确认吸烟史 226 例 (0.84%), 其中高风险 40 例 (17.70%), 低风险 186 例 (82.30%)。27 300 例记录了孕次的孕妇中孕 1 次人数最多 [11 026 例 (40.39%)], 27 299 例记录了产次的孕妇中产 1 次人数最多 [10 806 例 (39.58%)]。高、低风险组孕妇产前病史、慢性高血压病史、吸烟史、孕产次比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 高危因素 logistic 回归模型分析

孕妇年龄每增加 1 岁, 导致子痫前期患病风险提升 2.10%, 有子痫前期病史的孕妇产前预测高风

险的可能性是没有子痫前期病史的 3.263 倍 (95% $CI: 2.469 \sim 4.242$); 有吸烟史的孕妇产前预测高风险的可能性是不吸烟孕妇的 2.322 倍 (95% $CI: 1.602 \sim 3.368$); 有慢性高血压病史的孕妇产前预测高风险的可能性是无慢性高血压病史的 4.478 倍 (95% $CI: 3.075 \sim 6.522$); 哈萨克民族孕妇产前预测高风险的可能性是维吾尔族孕妇的 1.347 倍 (95% $CI: 1.062 \sim 1.708$)。年龄、孕前 BMI、子痫前期病史、吸烟史、慢性高血压史及哈萨克族相比于维吾尔族是子痫前期预测高风险的危险因素, 见表 3。

表 1 高、低风险组孕妇一般资料比较

项目	高风险组 (n=2 459)	低风险组 (n=25 165)	合计 (n=27 624)	t/ χ^2 /z	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.82 ± 4.63	29.56 ± 4.35	29.59 ± 4.38	2.702	0.007
分组 [n(%)]					
<20 岁	25 (10.20)	220 (89.80)	245 (0.89)	23.944	<0.001
20~<25 岁	333 (8.22)	3 717 (91.78)	4 050 (14.66)		
25~<30 岁	1 177 (8.90)	12 048 (91.10)	13 225 (47.88)		
30~<35 岁	611 (8.38)	6 680 (91.62)	7 291 (26.39)		
35~<40 岁	248 (10.68)	2 074 (89.32)	2 322 (8.41)		
≥40 岁	65 (13.24)	426 (86.76)	491 (1.78)		
孕前 BMI [M(P_{25}, P_{75}), kg/m ²]	22.22 (19.98, 24.94)	21.48 (19.57, 23.81)	21.48 (19.61, 23.88)	8.066	<0.001
分组 [n(%)]				85.577	<0.001
<18.5 kg/m ²	281 (8.29)	3 110 (91.71)	3 391 (12.28)		
18.5~24.0 kg/m ²	1 384 (7.92)	16 097 (92.08)	17 481 (63.28)		
>24.0 kg/m ²	794 (11.76)	5 958 (88.24)	6 752 (24.44)		
民族 [n(%)] ^a				34.529	<0.001
汉族	1 435 (8.12)	16 246 (91.88)	17 681 (74.74)		
维吾尔族	209 (9.47)	1 999 (90.53)	2 208 (9.33)		
回族	154 (7.83)	1 814 (92.17)	1 968 (8.32)		
哈萨克族	144 (13.26)	942 (86.74)	1 086 (4.59)		
其他	61 (8.56)	652 (91.44)	713 (3.01)		

^a: 数据有缺失。

表 2 2017—2021 年子痫前期风险评估孕妇既往史分布

既往史	n	高风险	n	低风险	n	合计	χ^2	P
子痫前期病史	2 441		24 945		27 386			
否		2 330 (8.65)		24 604 (91.34)		26 934 (98.35)	98.781	<0.001
是		111 (24.56)		341 (75.44)		452 (1.65)		
慢性高血压病史	2 391		24 589		26 980			
否		2 339 (8.72)		24 474 (1.28)		26 813 (99.38)	66.871	<0.001
是		52 (31.14)		115 (68.86)		167 (0.62)		
吸烟史	2 406		24 601		27 007			
否		2 366 (8.83)		24 415 (91.17)		26 781 (99.16)	17.350	<0.001
是		40 (17.70)		186 (82.30)		226 (0.84)		
孕次	2 435		24 865		27 300			
0 次		580 (7.68)		6 976 (92.32)		7 556 (27.68)	25.510	<0.001
1 次		1 030 (9.34)		9 996 (90.66)		11 026 (40.39)		
2 次		495 (8.94)		5 044 (91.06)		5 539 (20.29)		

续表 2 2017—2021 年子痫前期风险评估孕妇既往史分布

既往史	<i>n</i>	高风险	<i>n</i>	低风险	<i>n</i>	合计	χ^2	<i>P</i>
3 次		211(10.52)		1 794(89.48)		2 005(7.34)		
≥4 次		119(10.14)		1 055(89.86)		1 174(4.30)		
产次	2 435		24 864		27 299			
0 次		1 060(10.44)		9 097(89.56)		10 157(37.21)	51.133	<0.001
1 次		909(8.41)		9 897(91.59)		10 806(39.58)		
2 次		294(7.37)		3 693(92.63)		3 987(14.60)		
3 次		107(7.24)		1 370(92.76)		1 477(5.41)		
≥4 次		65(7.45)		807(92.55)		872(3.19)		

表 3 高危因素 logistic 回归模型分析

项目	β	SE	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
常量	-2.390	0.256	87.120	<0.001		
年龄	0.021	0.006	12.967	<0.001	1.021	1.010~1.033
孕前 BMI	0.060	0.006	84.841	<0.001	1.062	1.049~1.075
产次	-0.198	0.026	57.376	<0.001	0.821	0.780~0.864
子痫前期病史(否)	-0.587	0.069	72.409	<0.001	3.236	2.469~4.242
吸烟史(否)	-0.421	0.095	19.751	<0.001	2.322	1.602~3.368
慢性高血压史(否)	-0.750	0.096	61.099	<0.001	4.478	3.075~6.522
民族(维吾尔族)			18.922	<0.001	1	
汉族	-0.081	0.047	2.980	0.084	0.898	0.765~1.054
回族	-0.123	0.079	2.400	0.121	0.861	0.686~1.081
哈萨克族	0.324	0.084	14.870	<0.001	1.347	1.062~1.708
其他	-0.147	0.116	1.580	0.208	0.841	0.615~1.151

2.4 PLGF 检测值

以检测孕周为 X 轴,受检人群血样中 PLGF 水平为 Y 轴作不同风险人群散点图。高、低风险人群 PLGF 水平在孕 12 周开始出现变化,并随孕周增加变化越明显,高风险组孕妇血样中 PLGF 水平在孕期内均明显低于低风险组,见图 1。

2.5 MTHFR C677T(rs1801133)、AGT M235T(rs699)基因型

子痫前期风险预测人群 MTHFR C677T(rs1801133)基因型 677CC、677CT 和 677TT 在风险

人群中的基因型频率分别为 30.33%、46.64% 和 23.02%;AGT M235T(rs699)基因型 235CC、235CT 和 235TT 在风险人群中的基因型频率分别为 59.21%、35.47% 和 5.32%;根据基因型结果计算出 MTHFR 677C/T、AGT M235T 等位基因频率。经 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡检验表明子痫前期不同风险人群 MTHFR C677T(rs1801133)、AGT M235T(rs699)基因比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明分析结果均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,数据具有良好的群体代表性。见表 4。

表 4 rs1801133(C677T)、rs699(M235T)基因型、等位基因频率、H-W 遗传平衡检验[n(%)]

项目	<i>n</i>	基因型频率			<i>n</i>	等位基因频率		χ^2	<i>P</i>
		CC	CT	TT		C	T		
rs1801133(C677T)									
高风险	2 459	745(30.30)	1 183(48.11)	531(21.59)	4 918	2 673(54.35)	2 245(45.65)	3.673	0.159
低风险	25 165	7 634(30.34)	11 702(46.50)	5 829(23.16)	50 330	26 970(53.59)	23 360(46.41)		
合计	27 624	8 379(30.33)	12 885(46.64)	6 360(23.02)	55 248	29 643(53.65)	25 605(46.35)		
rs699(M235T)									
高风险	2 459	1 428(58.07)	884(35.95)	147(5.98)	4 918	3 740(76.05)	1 178(23.95)	2.872	0.238
低风险	25 165	14 927(59.32)	8 915(35.43)	1 323(5.26)	50 330	38 769(77.03)	11 561(22.97)		
合计	27 624	16 355(59.21)	9 799(35.47)	1 470(5.32)	55 248	42 509(76.94)	12 739(23.06)		

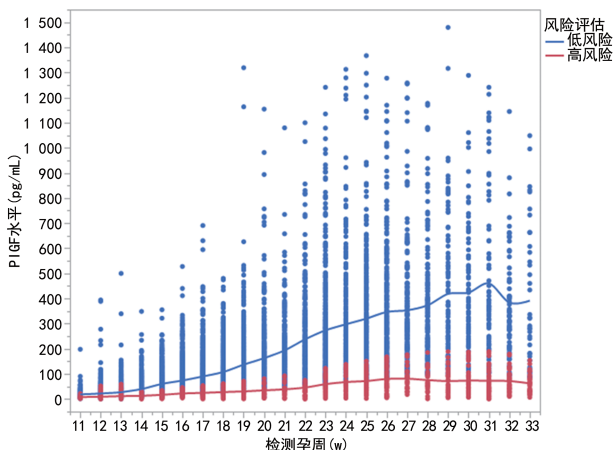


图1 高、低风险人群 PLGF 水平在不同孕周的变化

3 讨 论

3.1 子痫前期风险因素的早期筛查

目前,存在的困难和挑战是子痫前期诊断依据患者症候群,所有临床表现都缺乏特异性;虽然对于高血压和蛋白尿有界定阈值,但依然无法准确识别患者,只有基于子痫前期患者人群独特的病理生理特点,才能解决现有的不确定状况^[10]。

3.2 子痫前期的危险因素

本研究通过对新疆地区孕妇进行子痫前期风险预测的早期筛查发现, MTHFR C677T(rs1801133)、AGT M235T(rs699)基因数据具有良好的群体代表性,子痫前期高、低风险人群特征分布差异明显且影响因素较多。

虽然慢性高血压史导致患子痫前期的风险增高(OR=4.478,95%CI:3.075~6.522),但从团队数据可见高风险人群中慢性高血压的比例并不高(31.14%),与REDDY等^[11]研究结论类似,慢性高血压在子痫前期病例中的情况并不多见,子痫前期患者的诊断不只限于血压超过140/90 mm Hg,血压与子痫前期的发生可能存在剂量-反应关系,随着孕期血压升高子痫前期发生率也进一步增高。提示孕期控制血压的重要性。

即使有子痫前期病史的孕妇再次妊娠时仍可能再发子痫前期,且复发率与子痫前期严重程度呈正相关^[4]。本研究结果显示子痫前期病史是发生子痫前期高风险的因素(OR=3.236,95%CI:2.469~4.242),高风险人群中24.56%存在子痫前期病史。提示有子痫前期病史的孕妇再次妊娠时需格外注意复发子痫前期。

对于吸烟是否是子痫前期发生的危险因素仍存在争议^[12-13]。本研究结果显示吸烟是子痫前期高风险因素(OR=2.322,95%CI:1.602~3.368),可能原因是吸烟孕妇体内可溶性Fas水平较高与子痫前期的发生有关^[14]。孕妇为了胎儿发育和自身健康应该避免主动、被动吸烟。

子痫前期风险因素筛查由于地理环境、种族特征

等存在一定的差异^[15]。本研究结果显示哈萨克族相比于维吾尔族子痫前期风险因素较高(OR=1.347,95%CI:1.062~1.708)。有研究表明哈萨克族孕妇产前发病率高于维吾尔族孕妇^[3]。哈萨克族为高血压高发人群,可能由于喜食腌制肉食及奶制品,少食蔬菜和水果,低钙饮食等引发高钠血症引起钠水潴留,导致血压升高^[16]。维吾尔族饮食偏向面食,喜食甜食,故超重及肥胖人群较多^[17]。本研究发现孕期超重或肥胖也会增加子痫前期高风险的发生(OR=1.062,95%CI:1.049~1.075)。提示新疆各民族应该注意饮食的均衡性和合理性。同时子痫前期的高风险因素也包括年龄(OR=1.021,95%CI:1.010~1.033),年龄较大的孕妇多存在基础疾病,从而增加了子痫前期患病率。

3.3 子痫前期高风险人群的干预措施

新疆多民族聚居形成多样的饮食习惯。孕期肥胖女性可以通过健康饮食孕前减轻体重降低子痫前期发生的风险^[18]。有研究表明早发型子痫前期孕妇年龄大于或等于35岁会增加早产的风险^[19]。随着国家三孩政策的推行,预期会有更多的高龄产妇,伴子痫前期病史、慢性高血压史等既往史的孕妇也需要医师谨慎监督严格监测血压。倡导女性备孕期间控制体重及孕期BMI变化,进行个体化健康管理,养成良好的生活作息习惯,规律产检做好孕期保健^[20]。子痫前期患者可能在怀孕初期就已经显露出某些疾病症状,但由于医疗条件和人们自身意识的缺乏,很难早期筛查识别子痫前期患者^[21]。对于子痫前期风险预测评估高风险孕妇,建议医师根据孕前BMI指导孕早期孕妇每晚服用小剂量肠溶阿司匹林,同时监测孕妇用药期间不良反应的发生^[22],以减缓或避免子痫前期的发生^[23]。

3.4 子痫前期早期预测的应用

本研究依据孕妇个人信息、生物标志物——PLGF及基因多因素模型预测新疆地区子痫前期风险人群,对于高、低风险人群特征进行分析并探讨了子痫前期高、低风险的影响因素,临床医师应重视少数民族高危人群的动态管理。接下来开展研究阿司匹林对高风险人群干预效果安全性和有效性等相关科学问题,逐步实现对子痫前期风险人群的风险认知和分级管理。

参考文献

[1] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.
 [2] 庄彩霞, 刘俊涛, 高劲松. 中国人群子痫前期发病率和临床危险因素分析[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(4): 336-341.

- [3] 邵芳. 新疆哈萨克族和维吾尔族早发型子痫前期孕妇发病特点及其高危因素[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(6): 711-713.
- [4] Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(6): e237-260.
- [5] POON L C, SHENNAN A, HYETT J A, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: a pragmatic guide for first-trimester screening and prevention [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145 Suppl 1 (Suppl 1): 1-33.
- [6] WEBSTER K, FISHBURN S, MARESH M, et al. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated Nice guidance[J]. *BMJ*, 2019, 366: i5119.
- [7] AGRAWAL S, SHINAR S, CERDEIRA A S, et al. Predictive performance of PlGF (placental growth factor) for screening preeclampsia in asymptomatic women: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Hypertension*, 2019, 74(5): 1124-1135.
- [8] WU X, YANG K, TANG X, et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(5): 797-805.
- [9] NI S, ZHANG Y, DENG Y, et al. AGT M235T polymorphism contributes to risk of preeclampsia: evidence from a meta-analysis[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012, 13(3): 379-386.
- [10] 李笑天. 子痫前期的定义、分类及其循证依据[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(5): 471-474.
- [11] REDDY M, ROLNIK D L, HARRIS K, et al. Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(6): 606. e1-606. e21.
- [12] LEWANDOWSKA M, WIECKOWSKA B. The influence of various smoking categories on the risk of gestational hypertension and Pre-Eclampsia[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1743.
- [13] WEI J, LIU C X, GONG T T, et al. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(41): 43667-43678.
- [14] HASAN S, ALSHAIKH B, YUSUF K. Serum levels of soluble Fas and Fas ligand in pregnant women who smoke[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(6): e13382.
- [15] FOX R, KITT J, LEESON P, et al. Preeclampsia: risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10): 1625.
- [16] TANG R, TANG I C, HENRY A, et al. Limited evidence for Calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2015, 34(2): 181-203.
- [17] 王佳丽, 陈祚, 张林峰, 等. 新疆地区居民代谢健康型肥胖的患病率及影响因素[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(3): 164-168, 178.
- [18] DUDE A M, KOMINIAREK M A, HAAS D M, et al. Weight gain in early, mid, and late pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2020, 20: 50-55.
- [19] LI X, ZHANG W, LIN J, et al. Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 13: 260-266.
- [20] BARTSCH E, MEDCALF K E, PARK A L, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1753.
- [21] MALIK A, JEE B, GUPTA S K. Preeclampsia: disease biology and burden, its management strategies with reference to India[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2019, 15: 23-31.
- [22] ROBERGE S, NICOLAIDES K, DEMERS S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 216(2): 110-120.
- [23] ROLNIK D L, WRIGHT D, POON L C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7): 613-622.