

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.13.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220325.1838.004.html\(2022-03-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220325.1838.004.html(2022-03-28))

冷冻胚胎移植中替代周期致妊娠期高血压的风险增加及可能机制研究进展*

罗星雨¹综述,胥琴²,转黎²,马艳萍^{2△}审校

(1.昆明理工大学附属医院生殖医学科 650093;2.云南省第一人民医院生殖医学科 650032)

[摘要] 冷冻胚胎移植(FET)是人类辅助生殖技术中的重要技术,FET中子宫内膜的准备方法分为自然周期、改良自然周期和替代周期。大量研究发现,使用替代周期孕妇较使用自然周期孕妇发生妊娠期高血压(HDP)的风险增加。目前认为其发生的可能机制与黄体缺失和子宫内膜处于非生理的激素环境有关。该文对替代周期与HDP的相关性及可能机制做一综述。

[关键词] 妊娠期高血压;冷冻胚胎移植;替代周期;黄体缺失;松弛素

[中图分类号] R715.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)13-2316-05

Research progress on risk increase and possible mechanism of hypertensive disorders in pregnancy caused by replacement cycle during frozen embryo transfer*

LUO Xingyu¹, XU Qin², ZHUAN Li², MA Yanping^{2△}

(1. Department of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650093, China; 2. Department of Reproductive Medicine, Yunnan Provincial First People's Hospital, Kunming 650032, China)

[Abstract] Frozen-thawed embryo transfer (FET) is an important technique in human assisted reproductive technology. The endometrial preparation methods in FET are divided into the natural cycle, modified natural cycle and replacement cycle. A large number of studies have found that pregnant women using replacement cycles have the risk increase of hypertensive disorders in pregnancy (HDP) compared with those using natural cycles. At present, it is believed that the possible mechanism of its occurrence is related to the loss of corpus luteum and the non-physiological hormonal environment of the endometrium. In this paper, the correlation between the replacement cycle and HDP and the possible mechanism are reviewed.

[Key words] hypertensive disorders of pregnancy; frozen-thawed embryo transfer; replacement cycle; luteal deficiency; relaxin

人类首次成功的试管婴儿是通过新鲜胚胎移植实现的。随后在试管婴儿实验室中实施了冷冻保存技术,储存由于各种原因而没有选择进行新鲜移植或冷冻保存的多余胚胎。近年来,由于多种因素,尤其是玻璃化技术作为一种冷冻技术的引入,促进了全世界胚胎冷冻保存的发展,冷冻胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)的周期数较前显著上升^[1-2]。FET的子宫内膜准备方法中替代周期较自然周期因时间上可控和周期的低取消率[优势比=0.60,95%可信区间(95% confidence interval, 95% CI):0.44~0.82]而被临床广泛应用^[3]。因此,必须重

视使用替代周期患者导致发生妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)风险升高的问题。最近有研究表明,在替代周期FET中发生HDP的风险增加^[4-6],可能机制与黄体(corpus luteum, CL)缺失和子宫内膜处于非生理激素环境有关^[7]。其中松弛素、雌二醇、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)均参与了HDP发生机制的调控,通过对孕妇心血管系统的调节和胎盘形成的调控而发挥作用。因此,探讨FET的子宫内膜准备方法变得更加重要,并具有重要意义,目前,不仅关注于哪种方法将得到更高的妊娠率,

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81660247、81760470);云南省卫生健康委员会医学学科带头人培养计划项目(D-2019018、D-2017022);云南省卫生健康委员会医学后备人才培养计划项目(H2017025)。 作者简介:罗星雨(1985—),主治医师,硕士,主要从事生殖医学研究。 △ 通信作者,E-mail:mayanpinghome@163.com。

更关注于哪种方法能获得最佳的妊娠率和最好的新生儿及孕产妇结局。现将根据 FET 子宫内膜制备的不同方法的现有数据评估子宫内膜准备方法与 HDP 高风险的相关性及其可能机制综述如下。

1 FET 子宫内膜准备方法

FET 前子宫内膜准备方法有自然周期、改良自然周期和激素替代周期。自然周期指具有正常卵巢功能且能正常排卵者,不需大剂量外源性雌、孕激素刺激子宫内膜,只需精确监测患者排卵时间,并在排卵后合适的时间进行 FET。改良自然周期指在自然周期基础上加用氯米芬、来曲唑诱导排卵或加用促性腺激素、人绒毛膜促性腺激素帮助卵泡生长或排卵。在自然周期和改良自然周期中往往会有一个甚至多个 CL 形成。替代周期指在月经第 3~5 天给予大剂量雌激素促进子宫内膜生长及抑制卵泡生长,当监测到子宫内膜厚度大于 7 mm 时给予孕激素转化内膜再按合适时间进行 FET。替代周期中没有排卵,故无 CL 形成。

2 HDP 的定义和发生机制

美国妇产科医师大会妊娠高血压特别工作组于 1972 年引入了先兆子痫的分类,并于 2013 年更新了该分类,目前,HDP 定义为妊娠与血压升高并存的一组疾病,分为 4 类,即 HDP、子痫前期-子痫、慢性高血压并发子痫前期和妊娠合并慢性高血压^[8-10]。HDP 的发生机制主要为胎盘缺陷、胎盘缺血、螺旋动脉重塑异常、母胎界面氧化应激、母体循环中血管生成不平衡及随后的内皮和最终器官损伤^[8,11]。

3 替代周期导致发生 HDP 的风险升高

3.1 FET 较新鲜胚胎移植具有更高的 HDP 发生率

2016 年,荷兰研究团队实施了一项前瞻性随机对照试验,纳入 1 032 例患者,结果显示,替代周期组患者发生 HDP 的概率较自然周期组高,差异有统计学意义(相对风险为 0.27,95%CI:0.08~0.94, $P=0.031$)^[12-13]。2016 年,CHEN 等^[14]比较了 1 508 例多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)的不孕妇女,均在进行第一次试管婴儿周期,将患者分为新鲜胚胎移植组和 FET 组,结果显示,FET 组妇女先兆子痫发生率(4.4%)明显高于新鲜胚胎移植组(1.4%),差异有统计学意义(95%CI:1.26~7.73, $P=0.009$)。虽然该研究并未关注 FET 中的自然周期和替代周期后发生 HDP 的风险问题,但该研究纳入的群体均为 PCOS 患者,而 PCOS 患者大多数无法正常排卵,因此,在施行 FET 行子宫内膜准备的过程中绝大多数需实施替代周期。而新鲜胚胎移植类似改良自然周期。提示实行替代周期患者较改良自然周期患者可能具有较高的发生 HDP 的风险。但由于比较的是新鲜胚胎移植和 FET,因此,无法判断最后发生 HDP 的风险不一致是因为子宫内膜的准备方法不同,还是因为胚胎被冷冻后发生的改变所致。

3.2 HDP 发生率与胚胎冷冻保存无关

为了解胚胎低温保存是否与发生先兆子痫的风险有关,2017 年,SITES 等^[15]开展了一项回顾性研究,纳入 15 937 例患者,比较了 FET 与新鲜胚胎移植发生先兆子痫的概率,结果显示,在自体卵导致单胎妊娠的情况下 FET 与新鲜胚胎移植比较,先兆子痫发生率更高(分别为 7.51%、4.29%),差异有统计学意义(调整后优势比为 2.17,95%CI:1.67~2.82, $P=0.0001$)。然而那些采用供体卵进行试管婴儿的患者,FET 与新鲜胚胎移植后发生先兆子痫发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[15]。该研究验证了胚胎保存方法与先兆子痫的发生无关,提示发生先兆子痫风险的相关性因素可能是子宫内膜准备方法的不同。

3.3 替代周期较自然周期具有更高的 HDP 发生率

SAITO 等^[16]开展了一项大样本回顾性队列研究,比较了自然周期 FET(29 760 例)和激素替代周期 FET(75 474 例)患者的妊娠结局,多元 logistic 回归模型分析结果显示,激素替代周期 FET 组患者发生 HDP 的概率增加(调整后优势比为 1.43,95%CI:1.14~1.80)。2019 年,GINTRÖM 等^[6]设计了一项研究,将 FET 患者分为自然周期组(6 297 例)、改良自然周期组(1 983 例)和激素替代周期组(1 446 例),结果显示,激素替代组与 HDP 高风险相关(调整后优势比为 1.78、1.61,95%CI:1.43~2.21、1.22~2.10);另外,该研究纳入了 PCOS 患者,其中自然周期组 PCOS 患者占 11.9%,改良自然周期组 PCOS 患者占 15.3%,激素替代周期组 PCOS 患者占 34.1%。PCOS 患者不能正常排卵,更多的选择替代周期,故激素替代周期患者中 PCOS 患者较另外两组多,由于未进行归因性分析,故无法排除发生 HDP 的高风险与 PCOS 疾病本身有关。同年 VON VERSEN-HÖYNCK 等^[5]进行的一项研究纳入 683 例患者,按 CL 数量分为改良自然周期组($CL\geq 1$)和替代周期组($CL=0$)。与改良自然周期组比较,替代周期组患者先兆子痫发病率较高(分别为 12.8%、3.9%),差异有统计学意义($P=0.02$)。WANG 等^[17]进行的一项研究的 logistic 回归模型分析结果显示,在替代周期中,先兆子痫发生率明显高于自然周期(相对风险为 2.55,95%CI:2.06~3.16),推测与 CL 功能不足有关,考虑替代周期是先兆子痫的独立危险因素。ZHANG 等^[18]设计了一项研究,首次均选用 PCOS 患者(2 427 例)分析了改良自然周期和替代周期后 FET 患者发生 HDP 的差异,结果显示,在单胎妊娠中,改良自然周期组患者比替代周期组发生 HDP 的风险低(调整后优势比为 0.63,95%CI:0.40~0.98),双胎妊娠中改良自然周期发生 HDP 的风险也较低(调整后优势比为 0.52,95%CI:0.30~0.87)。该研究均为 PCOS 患者,可排除 HDP 的高风险是 PCOS 疾病

本身所致,故考虑 FET 前的子宫内膜准备方法才是发生 HDP 风险不同的主要因素。支持替代周期是孕妇发生 HDP 的危险因素这一结论。

4 替代周期致 HDP 风险增加的可能机制

4.1 松弛素缺乏

替代周期与自然周期的区别是前者无排卵,故无 CL 形成,而自然周期有一个或多个 CL。CL 在妊娠期间,尤其是妊娠前 3 个月发挥了极其重要的作用。妊娠早期 CL 主要分泌雌激素、孕激素、松弛素、VEGF 等。在替代周期中会外源性补充雌、孕激素,但并未补充松弛素及其相关因子。VON VERSEN-HÖYNCK 等^[19]根据 CL 数量将患者分为 CL=0 组,CL=1 组,CL>3 组,结果显示,CL=0 组与 CL=1 组比较,前者血清松弛素水平明显降低(分别为 213.0、517.0 pg/mL),差异有统计学意义(95%CI: 12.0~15.5、293.6~625.2, $P=0.001$)。与自然周期 FET 比较,在替代周期中松弛素水平也较低(分别为 13.0、489.7 pg/mL),差异有统计学意义(95%CI: 12.0~15.5、251.5~864.2, $P=0.001$),但自然周期 FET 与自然受孕(分别为 489.7、517.0 pg/mL)比较,差异无统计学意义(95%CI: 251.5~864.2、293.6~607.1, $P=0.98$)。CL 缺失导致松弛素缺乏,而松弛素主要具有血管舒张的作用^[20-22],可能是其导致替代周期组患者发生先兆子痫风险较高的主要原因。DEBRAH 等^[23]给未怀孕雌性大鼠服用松弛素发现,未怀孕服用松弛素大鼠出现与正常大鼠怀孕期间观察到的相似全身血流动力学和动脉机械特性改变。该研究通过用抗体中和循环松弛素证明松弛素的参与增加了妊娠中期大鼠总体动脉的顺应性,参与了总心输出量的调控,并降低了全身血管外周阻力,证明松弛素参与了妊娠心血管适应的调控。另一项研究也证明,在没有 CL 的情况下 FET 子痫前期发病率增加,并且中枢动脉顺应性的妊娠增加受损^[5]。此外,松弛素缺乏也可导致孕妇肾脏功能受损,血浆渗透压改变,从而导致子痫前期高风险。SMITH 等^[24]通过对卵巢功能正常妇女(9 例)和接受赠卵妇女(无循环松弛素,9 例)在妊娠前 3 个月 24 h 估计肌酐清除率(CrCl)和血浆渗透压对肾脏功能进行一系列测量,结果显示,所有妊娠均与 CrCl 升高和血浆渗透压降低有关,但卵巢功能正常女性血浆渗透压降低幅度更大,且 CrCl 升高更明显,差异均有统计学意义($P=0.017、0.005$)。证明松弛素在人类妊娠中可引发肾血流动力学增强和血浆渗透压降低,而这些改变又可导致 HDP 发病风险升高。MARSHALL 等^[25]进行的一项研究表明,松弛素通过减少肌源性张力和增加血流介导血管舒张,在介导怀孕期间正常母体肾血管适应中具有重要作用。VON VERSEN-HÖYNCK 等^[26]发现,实行替代周期缺乏 CL 且循环血清松弛素无法检测患者与存在松弛素患者比较,血清肌酐、钠、

二氧化碳总量均明显更高,差异均有统计学意义($P=0.001、0.011、0.001$)。提示在没有 CL 的情况下孕妇肾功能及渗透调节功能受到损害,可能导致发生 HDP 的风险更高。

4.2 内皮祖细胞受损

目前有研究发现,HDP 的发生与内皮祖细胞损伤有关,子痫前期患者脐血促血管生成循环祖细胞和内皮集落形成细胞减少^[27-29]。VON VERSEN-HÖYNCK 等^[19]将患者分为替代周期组 FET 和自然周期组 FET,统计妊娠早期患者血管生成和非血管生成的循环祖细胞数量,结果显示,替代周期组患者血管生成和非血管生成的循环内皮祖细胞数量均降低,差异均有统计学意义($P=0.01、0.03$)。表明 CL 缺失可能参与了子痫前期的发生。

4.3 非生理剂量雌二醇与 HDP 的相关性

在替代周期中会外源性补充雌二醇,且补充的雌激素量比生理剂量大很多。一项为探究雌二醇与子宫螺旋动脉重塑关系的研究应用灵长类动物狒狒作为研究对象,一组不给予特殊治疗,另两组在妊娠第 25~<60 d 用雌二醇或雄烯二酮处理,评估 3 组狒狒妊娠第 60 天(足月为 184 d)滋养细胞侵袭螺旋动脉水平,结果显示,与未经处理狒狒比较,雌二醇或雄烯二酮组狒狒血清雌二醇水平增加 3 倍,差异有统计学意义($P=0.01$),测量雌二醇组、雄烯二酮组和未经处理狒狒被绒毛外细胞滋养层细胞侵入的子宫螺旋动脉直径分别为 26~50 μm 、51~100 μm 、>100 μm ,较药物处理前下降百分比分别为 100%、90%、75%,差异有统计学意义($P=0.001$)。证明在狒狒怀孕早期低水平雌激素能使滋养层血管浸润正常进展,并可使绒毛外滋养层细胞迁移至具有子宫重塑功能的子宫螺旋动脉中,怀孕后期雌二醇水平升高会阻止进一步的重塑^[30]。如雌二醇过早升高,绒毛滋养细胞对螺旋动脉的侵袭就会受到抑制^[31]。螺旋动脉重塑出现异常将导致胎盘灌注不足及局部缺血,并且似乎与子痫前期严重程度相关^[8,11,32]。

4.4 VEGF 的作用

CL 还产生其他血管活性物质,如 VEGF,而在 FET 替代周期中,VEGF 并未被外源性替代^[33]。一项研究设计了从健康孕妇和患有子痫前期孕妇的外周血中通过流式细胞术计数表达 CD34 或 CD133 与 VEGF 受体 2(VEGFR-2)结合的细胞,结果显示,在正常妊娠期母体循环中 CD34⁺ VEGFR-2⁺ 和 CD133⁺ VEGFR-2⁺ 祖细胞均增加,但子痫前期患者相对减少[分别为 0.00(0.00,0.19)、0.00(0.00,0.18)],差异均有统计学意义($P=0.01、0.03$)^[34]。有研究表明,在大鼠、小鼠和人类中存在松弛素舒张血管机制的一致性,并且 VEGF 是松弛素舒张血管机制中必不可少的中间参与者^[35]。当 CL 缺失、VEGF 缺乏时松弛素舒张血管的作用也会受到影响,VEGF

减少可导致患者心血管适应降低,发生 HDP 的风险升高。

综上所述,大量研究表明,使用替代周期患者发生 HDP 的风险较高。可能机制十分复杂,本文主要从 CL 缺失、松弛素缺乏、内皮祖细胞受损,以及非生理剂量雌二醇的应用、VEGF 的参与等方面进行了叙述。松弛素在孕妇孕早期心血管适应方面发挥着极其重要的作用,当 CL 缺失时分泌的松弛素缺乏,从而导致发生 HDP 的风险增加;此外,在替代周期中,非生理剂量性激素的应用会导致子宫螺旋动脉重塑异常,增加 HDP 发病风险;VEGF 是松弛素发挥舒张血管作用机制中的重要中间参与者,VEGF 缺乏会导致患者血管适应性降低,增加 HDP 发病风险。但目前关于使用替代周期患者发生 HDP 风险上升的具体机制并未完全明确,特别是参与的具体信号通路,以及参与的具体细胞因子等仍有待于进一步研究,以明确替代周期导致发生 HDP 风险升高的具体原因,为临床防治寻找靶点。由于替代周期会导致 HDP 发病风险上升,是否可应用改良自然周期代替替代周期仍有待于进一步的临床验证。大量研究表明,松弛素在孕期,尤其是孕早期发挥了不可取代的作用。那么,在使用替代周期患者中外源性补充生理剂量松弛素是否可让患者获益、松弛素的应用能否改善替代周期导致的 HDP 发病风险的上升,仍有待于进一步研究明确。

参考文献

- [1] LIU X, TIAN L, LI P, et al. Clinical outcomes of frozen-thawed embryo transfer in natural cycles with spontaneous or induced ovulation: a retrospective cohort study from 1 937 cycles [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(3): 794-800.
- [2] LIU X, BAI H, SHI W, et al. Frozen-thawed embryo transfer is better than fresh embryo transfer in GnRH antagonist cycle in women with 3-10 oocytes retrieved: a retrospective cohort study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(6): 1791-1796.
- [3] GLUJOVSKY D, PESCE R, SUELDO C, et al. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD006359.
- [4] JING S, LI XF, ZHANG S, et al. Increased pregnancy complications following frozen-thawed embryo transfer during an artificial cycle [J]. *Assist Reprod Genet*, 2019, 36(5): 925-933.
- [5] VON VERSEN-HÖYNCK F, SCHAUB A M, CHI Y Y, et al. Increased preeclampsia risk and reduced aortic compliance with in vitro fertilization cycles in the absence of a corpus luteum [J]. *Hypertension*, 2019, 73(3): 640-649.
- [6] GINTRÖM E, WNNERHOLM U B, KHATIBI A, et al. Neonatal and maternal outcome after frozen embryo transfer: Increased risks in programmed cycles [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(2): 126.
- [7] SEVERINO A I, PÓVOA A M. Frozen embryo transfer and preeclampsia risk [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(9): 102167.
- [8] PHIPPS E A, THADHANI R, BENZING T, et al. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(5): 275-289.
- [9] Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2013, 122(5): 1122-1131.
- [10] WILKERSON R G, OGUNBODEDE A C. Hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2019, 37(2): 301-316.
- [11] RANA S, LEMOINE E, GRANGER J P, et al. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives [J]. *Circ Res*, 2019, 124(7): 1094-1112.
- [12] GROENEWOUD E R, COHLEN B J, ALORAI-BY A, et al. A randomized controlled, non-inferiority trial of modified natural versus artificial cycle for cryo-thawed embryo transfer [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(7): 1483-1492.
- [13] ZAAT T R, BRINK A J, DE BRUIN J P, et al. Increased obstetric and neonatal risks in artificial cycles for frozen embryo transfers? [J]. *Reprod Biomed Online*, 2021, 42(5): 919-929.
- [14] CHEN Z J, SHI Y, SUN Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(6): 523-533.
- [15] SITES C K, WILSON D, BARSKY M, et al. Embryo cryopreservation and preeclampsia risk [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(5): 784-790.
- [16] SAITO K, KUWAAHARA A, ISHIKAWA T, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(8): 1567-1575.

- [17] WANG Z, LIU H, SONG H, et al. Increased risk of pre-eclampsia after frozen-thawed embryo transfer in programming cycles[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7:104.
- [18] ZHANG J, WEI M, BIAN X, et al. Letrozole-induced frozen embryo transfer cycles are associated with a lower risk of hypertensive disorders of pregnancy among women with polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(1):59.
- [19] VON VERSEN-HÖYNCK F, NARASIMHAN P, SELAMET TIEMEY E S, et al. Absent or excessive corpus luteum number is associated with altered maternal vascular health in early pregnancy[J]. *Hypertension*, 2019, 73(3):680-690.
- [20] MARTIN B, ROMERO G, SALAMA G. Cardioprotective actions of relaxin[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 487:45-53.
- [21] LEO C H, JELINIC M, NG H H, et al. Vascular actions of relaxin: nitric oxide and beyond[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(10):1002-1014.
- [22] SARWAR M, DU X J, DSCHIETZIG T B, et al. The actions of relaxin on the human cardiovascular system[J]. *Br J Pharmacol*, 2017, 174(10):933-949.
- [23] DEBRAH D O, NOVAK J, MATTHEWS J E, et al. Relaxin is essential for systemic vasodilation and increased global arterial compliance during early pregnancy in conscious rats[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(11):5126-5131.
- [24] SMITH M C, MURDOCH A P, DANIELSON L A, et al. Relaxin has a role in establishing a renal response in pregnancy[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(1):253-255.
- [25] MARSHALL S A, SENADHEERA S N, JELINIC M, et al. Relaxin deficiency leads to uterine artery dysfunction during pregnancy in mice[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:255.
- [26] VON VERSEN-HÖYNCK F, STRAUCH N K, LIU J, et al. Effect of mode of conception on maternal serum relaxin, creatinine, and sodium concentrations in an infertile population[J]. *Reprod Sci*, 2019, 26(3):412-419.
- [27] GUMINA D L, BLACK C P, BALASUBRAMANIAM V, et al. Umbilical cord blood circulating progenitor cells and endothelial colony-forming cells are decreased in preeclampsia[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(7):1088-1096.
- [28] ATTAR A, MONABATI A, PARSANEZHAD M E. Endothelial progenitor cell subsets and preeclampsia: findings and controversies[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(10):615-622.
- [29] BRODOWSKI L, SCHRÖDER-HEURIVH B, HUBEL C A, et al. Role of vitamin D in cell-cell interaction of fetal endothelial progenitor cells and umbilical cord endothelial cells in a preeclampsia-like model[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(2):C348-357.
- [30] ALBRECHT E D, BONAGURA T W, BURLEIGH D W, et al. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy[J]. *Placenta*, 2006, 27(4/5):483-490.
- [31] BONAGURA T W, BABISCHKIN J S, ABERDEEN G W, et al. Prematurely elevating estradiol in early baboon pregnancy suppresses uterine artery remodeling and expression of extravillous placental vascular endothelial growth factor and $\alpha 1\beta 1$ and $\alpha 5\beta 1$ integrins[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(6):2897-2906.
- [32] ADUGYAMFI E A, FONDJO L A, OWIREDU W K B A, et al. The role of adiponectin in placentation and preeclampsia[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(1):106-117.
- [33] SINGH B, RESCHKE L, SEGARS J, et al. Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications [J]. *Fertil Steril*, 2020, 113(2):252-257.
- [34] LUPPI P, POWERS R W, VERMA V, et al. Maternal circulating CD34⁺ VEGFR-2⁺ and CD133⁺ VEGFR-2⁺ progenitor cells increase during normal pregnancy but are reduced in women with preeclampsia [J]. *Reprod Sci*, 2010, 17(7):643-652.
- [35] MCGUANE J T, DANIELSON L A, DEBRAH J E, et al. Angiogenic growth factors are new and essential players in the sustained relaxin vasodilatory pathway in rodents and humans [J]. *Hypertension*, 2011, 57(6):1151-1160.