

子痫前期病因学与病理生理变化研究若干进展

谢 幸, 贺 晶, 董旻岳

(浙江大学医学院 附属妇产科医院, 浙江 杭州 310006)

[摘要] 子痫前期是人类妊娠期特有的、严重危害母婴健康的妊娠晚期并发症,其病因不明,发病机制尚未完全阐明。滋养细胞浸润性低下导致子宫螺旋动脉重铸不良是子痫前期的起始性病理变化,滋养细胞基因表达异常和母胎界面不适当的免疫应答,与滋养细胞的分化及功能异常关系密切。血管内皮细胞损伤是病变从子宫-胎盘向全身多系统发展的纽带,而过度的炎症反应是造成血管内皮细胞损伤的介质,以胰岛素抵抗为主要特征的代谢异常可能与子痫前期的易感性增高密切相关。

[关键词] 子痫前期/病因学;先兆子痫/病理生理学;滋养层/细胞学;内皮血管/病理学

[中图分类号] R 714.24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2005)06-0483-05

子痫前期(preeclampsia, PE)是人类妊娠期特有的原因不明的多系统疾病,是导致围产期死亡的主要产科并发症^[1~3]。临床上,子痫前期表现为母体综合征(高血压、蛋白尿,伴或不伴有多系统器官损伤),伴有或不伴有胎儿综合征(胎儿生长受限、羊水过少、宫内窘迫、围产儿病率和死亡率增高)^[1~3]。在过去的几十年中,对子痫前期进行了广泛的观察和研究,对子痫前期的病理生理变化有了一定的认识,疗效显著提高,母、胎预后显著改善,但在预测和预防方面的进展甚微。其主要原因是子痫前期的病因不明、发病机制尚未阐明。目前,我们必须承认,子痫前期的病因和发病机制远未阐明,围产医学界的任务还任重而道远。

子痫前期的病因复杂,可能包括免疫、遗传和胎盘异常。这些因素都参与血管内皮细胞损伤,后者继而引起一系列子痫前期的表现,如血管痉挛、对血管紧张素Ⅱ反应性增强、血小板聚集,继而出现高血压、蛋白尿和其它器官损伤^[1~3]。目前,普遍认为子痫前期不是一种单一病因的疾病,可能是多种因素相互作用的结果,如遗传与环境之间、母体与胎儿的免疫系统之间,而一些易感因素,如胰岛素抵抗、易栓症(thrombophilia)等,显著增加子痫前期的易感性。尽管病因不明,子痫前期的病理生理研究还是取得了一些进展。研究表明,滋养细胞分化异常导致螺旋动脉重铸失败和胎盘浅着床、血管

内皮细胞损伤、过度的炎症反应是子痫前期重要的特征性病理生理变化,在子痫前期发生、发展的不同阶段发挥至关重要的作用。胰岛素抵抗以及相关脂源性激素与子痫前期的关系是近年较受关注的研究方向。此外,随着近足月子痫前期患者疗效的提高及预后的改善,早发型(early-onset)子痫前期的概念得以提出,早发型子痫前期的病因学、病理生理变化、治疗及预后渐受关注。

1 危险因素

系统分析显示,子痫前期病史和抗磷脂抗体阳性是子痫前期最显著的危险因素,相对危险性分别为7.19和9.72。基础性(preexisting,或称前置性)糖尿病、肥胖(孕前体重指数 ≥ 35)的相对危险性接近4;初次妊娠、子痫前期家族史和双胞胎的相对危险性近乎3;孕妇年龄 ≥ 40 岁和初次孕检时体重指数 ≥ 35 的相对危险性均为2。基础性高血压、肾脏疾病和自身免疫性疾病、易栓症(thrombophilia)以及与前次妊娠间隔 ≥ 10 年显著增加子痫前期的危险性,但增加的程度尚不清楚^[4]。令人惊奇的是,吸烟降低子痫前期的发病危险性^[4,5]。

收稿日期:2005-06-30 修回日期:2005-09-02

基金项目:浙江省自然科学基金(X205003)

作者简介:谢 幸(1955—),男,教授,博士生导师,从事妇产科学研究;E-mail:xiex@mail.hz.zj.cn

2 滋养细胞分化异常、螺旋动脉重铸失败与胎盘浅着床

子痫前期由于胎儿-胎盘的存在而引起,随着胎儿-胎盘的娩出而缓解。换言之,子痫前期是母体对胎盘植入不适当的反应所致^[1~3]。生理妊娠时,绒毛外滋养细胞(extra-villous cytotrophoblast, EVCT),也称中间型滋养细胞(interstitial trophoblast),浸润子宫螺旋动脉,取代血管内皮细胞,形成血管内皮细胞样滋养细胞(endovascular cytotrophoblast)侵犯管壁,毁坏血管壁弹力纤维、平滑肌纤维和神经组织,使螺旋动脉扩张、失去弹性和对缩血管物质的反应性,发生螺旋动脉的生理性变化,此即螺旋动脉重铸(remodeling)。重铸后的螺旋动脉管径大、阻力小,成为低阻抗、高流量的血管,保证子宫-胎盘充足的血流灌注。螺旋动脉重铸发生在蜕膜段和部分子宫肌层段。但在子痫前期, EVCT 的浸润表浅,子宫胎盘床蜕膜和浅肌层段螺旋动脉仍可见完整的弹力层、平滑肌组织和神经组织,子宫螺旋动脉的管径狭小,血流阻力增加,子宫-胎盘血供不足。胎盘滋养细胞浸润表浅使螺旋动脉重铸不良是子痫前期起始性的病理生理变化^[1~3]。Zhou 等^[6]的研究发现,正常妊娠子宫胎盘床活检标本中的细胞滋养细胞表达浸润型黏附分子,即 E-cadherin 与 $\alpha 6\beta 4$ 整合素低表达, VCAM-1、VE-cadherin、PECAM-1 和 $\alpha V \beta 3$ 整合素高表达。相反,子痫前期患者绒毛外细胞滋养细胞表达黏附型黏附分子,即 E-cadherin 与 $\alpha 6\beta 4$ 整合素持续高表达, VE-cadherin 与 $\alpha V \beta 3$ 整合素低表达或不表达。因此,该文作者认为子痫前期胎盘细胞滋养细胞在分子水平上发生分化异常,滋养细胞浸润性降低,导致螺旋动脉重铸不良和胎盘着床浅表,是子痫前期发生的起始性原因。

新近的研究提示,滋养细胞与蜕膜免疫细胞间信号传递异常与滋养细胞的浸润异常、胎盘浅着床有关^[7]。EVCT 表达人类白细胞抗原(HLA)-C、G,其中 HLA-C 表现为有限多态性。蜕膜富含与经典自然杀伤(NK)细胞不同的 CD56^{bright} 自然杀伤(NK)细胞。蜕膜 NK 细胞表达杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer

immunoglobulin-like receptors, KIRs),是识别 HLA-C 的受体。KIRs 有多种亚型,对 NK 细胞的作用(抑制作用或刺激作用)取决于 KIRs 的表型和其配体 HLA-C 表型的组合。由于 KIRs 和 HLA-C 的多态性, KIRs 与 HLA-C 表型的组合有多种可能,但 HLA-C 可粗分为 C1 和 C2 两种单体型(haplotype),其中 C2 与 KIRs 的亲合力强于 C1;而 KIRs 的单体型可粗分为简单的 A 组和复杂的 B 组, A 组为抑制性, B 组为刺激性。研究发现,纯合子的抑制性 KIRs(表型为 AA 型)妇女发生子痫前期的危险性显著高于纯合子的刺激性 KIRs(表型为 BB 型)者;而且,当胎儿为 HLA-C2 纯合子时,发生子痫前期的危险性更高。由此认为,对蜕膜 CD56^{bright} NK 细胞的过度抑制作用与滋养细胞浸润性降低有关,这可能是子痫前期最早的病理性病理变化^[7]。

滋养细胞浸润表浅与螺旋动脉重铸不良的直接后果是子宫胎盘血流灌注不足和缺血、缺氧,这进一步造成了胎盘滋养细胞的损伤并释放一些尚未明确的因子,导致血管内皮细胞受损、炎症介质释放和中性粒细胞活化,使子痫前期的病理变化从子宫-胎盘局部发展到全身各系统^[1~3]。

3 血管内皮细胞损伤

血管内皮细胞受损或功能失调是子痫前期特征性的病理变化之一,发生在出现临床症状前 2~4 周,是子痫前期多器官损伤的病理基础。临床表现为血管通透性增高、血小板聚集以及标志物增高[细胞型纤连蛋白、Ⅷ因子相关抗原、内皮素、血栓素 A₂(TXA₂)、血栓调节素]或降低[一氧化氮代谢物、前列环素(PGI₂)]。血管内皮细胞损伤使血管内皮源性血管舒张因子(PGI₂、一氧化氮等)减少和血小板激活,后者释放多种缩血管物质(TXA₂ 等),使舒血管物质与缩血管物质,特别是 PGI₂/TXA₂ 平衡失调。此外,血管内皮细胞受损使血管对血管舒缩因子的反应性改变,特别使对血管紧张素Ⅱ的敏感性增高,而对一氧化氮(以前称血管内皮细胞源性血管舒张因子)反应性减弱,导致全身小动脉痉挛,血小板聚集、激活,凝血功能亢进,多器

官缺血、缺氧和功能障碍。血管内皮细胞损伤是导致子痫前期多系统损伤的病理基础,是子痫前期病理变化从胎盘局部向全身扩散的载体^[1~3]。

血管内皮细胞损伤的原因尚未完全阐明,多数学者推测与母体循环中的炎性因子和自由基增高及单核细胞、粒细胞的激活有关,因为子痫前期患者的血清可损伤培养的人脐静脉内皮细胞,但这一损伤作用在产后很快消失,提示母体循环中致血管内皮细胞损伤的因子是一种短半衰期的物质,其来源可能与胎盘有关。

可溶性血管内皮生长因子(VEGF)受体,又称可溶性fms样氨酸激酶1(soluble fms-like tyrosine kinase 1,sFlt-1)与血管内皮细胞损伤的关系是近年关注的热点之一^[8,9]。sFlt-1与VEGF及胎盘生长因子(PlGF)结合,具有抗血管生成和损伤血管内皮细胞的作用。观察发现,子痫前期妇女循环sFlt-1显著增高,其血清也具有更强的抗血管生成作用。输注sFlt-1可引起实验大鼠肾小球出现与子痫前期类似的血管内皮细胞病变。sFlt-1由胎盘滋养细胞分泌入血,缺氧可刺激sFlt-1合成、分泌。因此,sFlt-1被认为是由胎盘释放的,介导血管内皮细胞损伤,在子痫前期的发病中起了重要作用的^[8,9]。

4 过度炎症反应

正常妊娠时,母体免疫系统低水平激活,类似于轻度的炎症反应,这一变化可能与妊娠免疫的建立与维持有关^[1~3,10]。其表现为白细胞总数增高,血沉加快,凝血功能亢进,C反应蛋白增高,固有免疫系统(单核-巨噬细胞、粒细胞)、特异免疫系统(淋巴细胞)和补体系统不同程度激活,多种炎性细胞因子增高。这种低水平的血管内炎症反应在妊娠晚期变得更加显著。子痫前期患者的免疫系统在妊娠晚期变化的基础上进一步激活,出现免疫系统的过度激活。子痫前期患者的白细胞和中性粒细胞计数增加,中性粒细胞活化,表达CD11b和CD18,血浆弹性蛋白酶增高;单核-巨噬细胞活化,使血浆新蝶呤水平增高;淋巴细胞激活,表达白介素(IL)-2及其受体,血液IL-2和可溶性IL-2受体浓度增高;循环炎性因子肿瘤坏死因子(TNF)

- α 及其可溶性受体、IL-6、磷脂酶A2增高。多种炎性细胞因子浓度增高,包括IL-12、MCSF、巨噬细胞移动抑制因子、Calprotectin等^[11]。此外,凝血系统和补体系统也激活^[11]。我们的研究提示,子痫前期患者血清和胎盘炎性细胞因子IL-18水平显著高于正常妊娠妇女,血清MCSF也显著增高,这进一步验证了过度炎症反应与子痫前期的关系^[12,13]。

临床研究还发现,孕妇亚临床感染,如尿道感染(仅表现为无症状性菌尿)、牙周疾病、衣原体和巨细胞病毒感染等,使子痫前期的发病危险性显著增高,因为这些亚临床感染患者循环炎性细胞因子IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子显著增高。这表明亚临床感染引起的炎症反应可能诱发子痫前期,动物实验证实了这种可能性。伴随着过度的炎症反应,多种炎性因子增高,显著增高的炎性因子以及由此引起的氧化应急产物可能是导致血管内皮细胞损伤的介质^[11]。

5 胰岛素抵抗与瘦素抵抗

正常妊娠及子痫前期代谢变化的研究是近年的热点之一。临床观察发现,子痫前期患者日后发生冠心病的危险性显著增高,有学者认为代谢综合征可能是联系子痫前期与冠心病的纽带^[14]。有些情况,如妊娠期糖尿病、多囊卵巢综合征、孕前肥胖、孕期体重增加过多,使子痫前期发病危险性显著增加。高胰岛素血症和胰岛素抵抗是正常妊娠的重要的特征性变化之一,在妊娠晚期达到高峰,表现为糖耐量降低,高血糖、血脂紊乱、瘦素和抵抗素增高等。研究表明,子痫前期的胰岛素抵抗进一步加剧,糖耐量较正常妊娠进一步降低,空腹胰岛素水平增高,甘油三酯和低密度脂蛋白增高,性激素结合球蛋白降低。与胰岛素抵抗关联的TNF- α 、CRP也增高,提示胰岛素抵抗与炎症反应间存在密切的关系^[14]。

然而,新近的一些研究提出不同的观点。资料显示,正常妊娠晚期血液三种新近发现的脂源性激素瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)和抵抗素(resistin)均显著高于年龄、体重指数相仿的非孕妇女。重度子痫前期患者血浆瘦素水

平是同孕龄正常孕妇的2~3倍,也显著高于轻度子痫前期患者。因此,有学者认为子痫前期是一种瘦素抵抗。还有学者报道子痫前期患者血浆脂联素水平显著增高,而且与子痫前期病情相关。我们的研究则显示,血清抵抗素水平较孕龄匹配的正常妊娠妇女显著降低^[15]。瘦素、脂联素增加胰岛素的敏感性,而抵抗素降低胰岛素的敏感性。考虑到三种脂源性激素与胰岛素敏感性的关系,子痫前期时瘦素、脂联素与抵抗素的变化与胰岛素抵抗是矛盾的,而与瘦素抵抗相一致。因为研究子痫前期时这些激素水平都是分别进行的,所以同时观察这些激素水平的变化与子痫前期的关系将是有益的,也有助于阐明代谢变化与子痫前期的关系^[14~16]。

6 母体免疫适应不当

虽然胎盘滋养细胞分化异常导致浸润表浅、螺旋动脉重铸失败被认为是子痫前期起始性的病理生理变化,但引起滋养细胞分化异常的原因和机制尚不清楚。这也是子痫前期的病因长期得不到明确的主要原因。学者们推测,导致滋养细胞分化异常的原因可能为母胎界面不适当的免疫反应(母体免疫系统不适当的免疫应答)或滋养细胞基因的异常表达,或者不适当的免疫反应导致滋养细胞基因异常表达^[1~3]。

胎儿携带父源性抗原和遗传物质,是与母体不同的遗传个体。相对于母体的免疫系统,胎儿是非己抗原,是一种半同种移植物(semi-allograft)。现代生殖免疫学认为,母体通过多种途径,以主动的方式在母胎界面局部建立起了针对胎盘-胎儿的妊娠免疫耐受,妊娠免疫耐受机制缺失会导致妊娠丢失,而妊娠免疫耐受机制缺陷可能导致子痫前期、胎儿生长受限等妊娠并发症的发生^[1~3]。

胎盘滋养细胞不表达经典的人类白细胞抗原I类分子(HLA-A、HLA-B),而高水平表达非经典的HLA分子(HLA-G)。HLA-G可能在人类妊娠免疫耐受建立过程中起了决定性的作用,HLA-G低表达与自然流产、子痫前期的关系密切^[7]。胎盘滋养细胞表达吡啶胺-2,3双脱氧酶(IDO)、FAS配体(FASL),这也是滋养细胞逃避母体免疫系统攻击的机制之一^[17,18]。子

痫前期患者胎盘滋养细胞的IDO、FASL表达均显著降低^[17~19]。母胎界面辅助T细胞(Th)2型免疫应答占优势,即Th1/Th2平衡向Th2漂移,被认为是妊娠免疫耐受的机制之一,而子痫前期患者母胎界面局部和系统的Th1/Th2平衡向Th1型免疫应答漂移,即Th1型免疫应答占优势^[20~22]。此外,子痫前期患者胎盘多种基因表达异常^[23]。

7 早发型子痫前期

子痫前期的病情、转归、预后因子痫前期的发生孕龄而有显著差异,甚至其发病机制也有所不同^[24]。临近足月和分娩期发生的子痫前期病情较轻,经适当治疗,预后较好。子痫前期发病孕龄越早,产科并发症越多,围产期病率和死亡率越高。观察发现,孕龄不满32周发生的子痫前期的孕产妇死亡率是32周以后的子痫前期的20倍。孕龄不满28周发生的子痫前期使再次妊娠发生子痫前期的危险性显著增高,也使以后发生心血管疾病或死于心血管疾病的危险性显著增高。胎儿生长受限、羊水过少的发生率也随着子痫前期发病孕龄的提前而显著增高,围产儿病率和死亡率的变化也是如此。早发型子痫前期(early-onset preeclampsia)的概念由此提出。2003年,von Dadelszen等^[24]提议根据子痫前期的发生孕龄,对子痫前期进行亚型分类,将不满34周发生的子痫前期称为早发型子痫前期。有学者提出早发型子痫前期的发病机制与晚发型是有所不同的,至少在中性粒细胞功能和细胞因子水平等方面是不同的。在近年来的研究中,我们也试图寻找早发型与晚发型子痫前期在病理生理变化的不同,但尚未发现显著差异,至少在血清和胎盘IL-2、IL-4、IL-10、IL-18等细胞因子的变化方面是这样的。我们发现,早发型子痫前期占子痫前期的约10.4%,胎盘早剥、HELLP综合征(溶血-肝酶升高-血小板减少综合征)和死胎是最常见的并发症,经过适当治疗,母婴预后良好^[25]。

目前,存在的问题是,这些体内研究的结果不能鉴别被认为是子痫前期起始性病理生理变化的滋养细胞基因表达和母胎界面免疫应答异常,究竟是子痫前期的原因抑或是疾病的结果。

同时,尚缺乏一种理想的动物模型用于子痫前期的病因学研究。这严重限制了子痫前期病因学研究的突破性进展;因此,建立一种理想的子痫前期的动物模型可能是这一领域未来几年内的重要研究方向。

子痫前期病因学研究任重而道远。

References:

- [1] REDMAN C W G, SARGENT I L. Latest advances in understanding preeclampsia [J]. **Science**, 2005, 308 (5728):1 592—1 594.
- [2] SIBAI B, DEKKER G, KUPHERMINE M. Preeclampsia [J]. **Lancet**, 2005, 365 (9461):785—799.
- [3] MERVIEL P, CARBILLON L, CHALLIER J C, et al. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders [J]. **European J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 2004, 115(2):134—147.
- [4] DUCKITT K, HARRINGTON D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systemic review of controlled studies [J]. **Br Med J**, 2005, 330 (7491):565—572.
- [5] HAMMOUD A O, BUJOLD E, SOROKIN Y, et al. Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study [J]. **Am J Obstet Gynecol**, 2005, 192(6):1 856—1 862.
- [6] ZHOU Y, DAMSKY C H, FISHER S J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype [J]. **J Clin Invest**, 1997, 99(9):2 152—2 164.
- [7] HIBY S E, WALKER J J, O'SHAUGHNESSY K M, et al. Combination of maternal KIR fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success [J]. **J Exp Med**, 2004, 200(8):957—965.
- [8] LEVINE R J, MAYNARD S, QIAN C, et al. Circulating angiogenic factors and risk of preeclampsia [J]. **New Engl J Med**, 2004, 350(7):672—683.
- [9] MCKEEMAN G C, ARDILL J E, CALDWELL C M, et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) is increased throughout gestation in patients who have preeclampsia develop [J]. **Am J Obstet Gynecol**, 2004, 191(4):1 240—1 246.
- [10] REDMAN C W G, SACKS G P, SARGENT I L, et al. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy [J]. **Am J Obstet Gynecol**, 1999, 180(2Pt1):499—506.
- [11] REDMAN C W G, SARGENT I L. Pre-eclampsia, the placenta, and the maternal systemic inflammatory response- a review [J]. **Placenta**, 2003, 24 (Suppl A): S21—S27.
- [12] HUANG X D, HUANG H F, DONG M Y (黄夏娣, 黄荷凤, 董旻岳, 等). Relationship between serum and placental interleukin-18 and preeclampsia [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2005, 34(6):495—498. (in Chinese)
- [13] LIU Q, HE J, DONG M Y, et al (刘 全, 贺 晶, 董旻岳, 等). Significance of increased level of serum macrophage colony-stimulating factor in patients with preeclampsia [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2005, 34 (6):492—494. (in Chinese)
- [14] SEELY E W, SOLOMON C G. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2003, 88(6):2 393—2 398.
- [15] CHENG D Q, SHI Z, DONG M Y, et al (陈丹青, 施政, 董旻岳, 等). Relationship between serum resistin level and preeclampsia [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2005, 34(6):503—505. (in Chinese)
- [16] SAGAWA N, YURA S, ITOH H, et al. Role of leptin in pregnancy [J]. **Placenta**, 2002, 23 (Suppl A):S80—S86.
- [17] SANTOSO D I, ROGERS P, WALLACE E M, et al. Localization of indoleamine 2, 3-dioxygenase and 4-hydroxynonenal in normal and pre-eclamptic placentae [J]. **Placenta**, 2002, 23(5):373—379.
- [18] DARMOCHWAL-KOLARZ D, LESZCZYNSKA-GORZELA K, ROLINSKI J, et al. The expression and concentrations of Fas/APO-1 (CD95) antigen in patients with severe pre-eclampsia [J]. **J Reprod Immunol**, 2001, 49(2):153—164.
- [19] HU W S, WANG Z P, DONG M Y, et al (胡文胜, 王正平, 董旻岳, 等). Expression of Fas and FasL in serum and placenta of preeclamptic pregnancy and its significance [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2005, 34 (6):499—502. (in Chinese)
- [20] DONG M Y, HE J, WANG Z P, et al. Placental imbalance of Th1- and Th2-type cytokines in preeclampsia [J]. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 2005, 84 (8):788—793.
- [21] DONG M Y, SHI X L, HE J, et al (董旻岳, 史晓梁, 贺晶, 等). Imbalance of serum T helper 1- and 2-type cytokines in preeclampsia and gestational hypertension [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2005, 34(6):488—491. (in Chinese)
- [22] SAITO S, SAKAI M. Th1/Th2 balance in preeclampsia [J]. **J Reprod Immunol**, 2003, 59(2):161—173.
- [23] PAGE N M, KEMP C F, BUTLIN D J, et al. Placental peptides as markers of gestational disease [J]. **Reproduction**, 2002, 123(4):487—495.
- [24] VON DADELSZEN P, MAGEE L A, ROBERTS J M. Subclassification of preeclampsia [J]. **Hypertension in Pregnancy**, 2003, 22(2):143—148.
- [25] LIU Q, HE J, DONG M Y, et al (刘 全, 贺 晶, 董旻岳, 等). Clinical features and prognosis of early-onset preeclampsia [J]. **Journal of Zhejiang University: Medical Sciences** (浙江大学学报:医学版), 2005, 34 (6):506—509. (in Chinese)