

Preeclampsia의 최신 지견

계명대학교 의과대학 산부인과학교실

김 종 인

New Trends of Preeclampsia

Jong In Kim, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine Keimyung University, Daegu, Korea

Preeclampsia is a leading cause of death and disability in mothers and infants. It's cause remains unknown. The only effective treatment is delivery. Preeclampsia is currently believed to be a 2-stage disease. The first stage is characterized by shallow cytotrophoblast invasion of maternal spiral arteriole, resulting in placental insufficiency. There are no maternal signs and symptoms during this stage. The hypoxic placenta release soluble factors into maternal circulation, which induce systemic endothelial dysfunction. This cause the second stage of the disease: the maternal syndrome. During this stage, the clinical signs of preeclampsia, are manifested.

We review the evidence that an imbalance of circulating angiogenic factors, the prevention and treatment of preeclampsia including antioxidants for the prevention of preeclampsia, the expectant management and antihypertensive medications to treat mild and severe hypertension in women preeclampsia.

Key Words: Preeclampsia, Angiogenic factors, Antioxidants, Management

서 론

전자간증은 임신부와 영유아 및 장애를 유발하는 주된 원인으로써 임신 20주 이후에 새로이 단백뇨 및 고혈압을 특징으로 하고 있으며, 폐 부종, 경련, 자간증, stroke, 신부전, 간장애, 혈액응고장애 등의 병변으로 진행할 수 있다.

전자간증의 유일한 치료는 분만이며, 임신 30주 이전에 태아의 분만 시 영유아 유병율 및 사망률의 영향을 준다.

전자간증은 일반적으로 2 stage 질환으로 알려져 있으며, 그 임상적 첫 기는 모체의 spiral arterioles의 얇은 세포영양아층 침투에 의한 태반 부전이 발생하는 특

징 소견을 보이며, 이 경우 모체의 특별한 증상이나 징후는 존재하지 않는다.

태반 부전에 의한 허혈성 태반이 모체의 순환 혈류 내로 용해성 인자를 유리하면, 전신적인 endothelial dysfunction을 야기하고, 이로 인하여 전자간증 이차 stage인 모체 증후군 (maternal syndrome)이 나타나며, 이 기간 동안 고혈압, 단백뇨 등의 임상 증상이 나타나게 된다.

본 론

1. Circulating Angiogenetic factors in preeclampsia

1) 전신적 내피 기능부전

(Systemic Endothelial Dysfunction)

전자간증에서 일어나는 가장 중요한 의학적 비정상

접수일 : 2005. 11. 18.
주관책임자 : 김종인
E-mail: k1011@dsmc.or.kr

소견은 일반적으로 내피의 기능부전으로 여겨지고 있다. 혈관 톤의 방해된 내피적 통제에 의한 고혈압, 증가된 사구체 혈관의 투과성에 의한 단백뇨, 반 응고물질의 비정상적 내피작용에 의한 응고장애 그리고 허혈로부터 야기된 간 기능 장애 등은 내피의 상처와 혈관수축에 의해 일어난다. 증가된 순환하는 피브로넥틴, 8번 항원, 트롬보모듈린, 내피 세포상처의 모든 표지들은 전자간증을 가진 환자에게 나타나며, 혈류 흐름에 관여된 혈관 이완의 비정상, 비정상적 내피의 기능은 전자간증을 가진 환자 동맥에서 병적인 상태 이전에조차도 관찰 되고 있다.

프로스타사이클린 같은 내피확장 물질의 생산 감소, 엔도텔린 (endothelin)의 생산 증가, 안지오텐신II에 의한 혈관 재 활동의 증가 또한 비정상적 내피의 기능을 의미하며, 또한 생검시 사구체 내피증이라고 언급하는, 확산된 사구체 내피의 부종의 소견을 보여주고 있다.

또한 전자간증 병변 및 병태 생리학적 원인으로서는 TNF- α , IL-6, IL-1 α , IL-1 β , Fas-Ligand, 산화된 지질 물질 그리고 비균형적인 디메틸 알지닌과 같은 분자에서의 변화에 대한 보고와 전자간증의 제대에서 뉴코키닌-B가 만들어지는 것이 보고되었고, 암쥐에게 뉴코키닌-B를 주사하니 고혈압이 생겼으나 사구체 내피증이나 단백뇨 등의 소견은 보이지 않았다. 최근 전자간증의 병태 생리학적 원인으로서는 태반과 sFlt-1 분비에 대하여 많은 연구 보고가 나오고 있다.

2) sFlt-1 and antiangiogenic state

VEGF는 혈관형성을 촉진하는 내피의 유사분열 촉진체로서, 이들의 활동은 타이로신 키나아제 (tyrosine kinase)에 의하여 선택적으로 혈관 내피세포의 표면에 표현되는 KDR과 Flt-1의 상호작용에 의해 중재된다. 내인적으로 분비된 단백질의 생산에서의 Flt-1의 선택적 봉합의 결과는 사이토플라즈민과 트랜스메브레인 도메인이 부족하나, 리간드 (ligand) 연결 도메인을 보정하는 sFlt-1으로도 작용한다. 이와 같이 sFlt-1는 세포 막에 붙을 수 없고, 모체의 피속으로 분비되며, 그것이 유통하는 VEGF와 길항작용을 할 수 있고 내인적인 리

셉트와의 상호작용을 막을 수 있다. sFlt-1는 또한 태반에서 이전에 만들어진 VEGF의 다른 종류의 PlGF와 길항작용을 하고 붙을 수 있다.

최근 연구는 과도한 태반의 sFlt-1 생산은 외인적인 VEGF와 PlGF에 의해 야기될 수 있는 전자간증의 혈청에 반 혈관형성을 야기할 수 있다고 보고하고 있다. 반에 직접적이고 비 의존적이다.

sFlt-1의 용해 형태는 PlGF를 길항하지 않으며, 외인적으로 주어진 때 임신 쥐 안에서 전자간증의 표현형으로 발현되지 않음으로 보아, 모성 증후군을 일으키기 위해서는 VEGF와 PlGF 양쪽의 길항력이 필요하다는 것을 의미한다. 따라서 전자간증의 태반에서 만들어진 과도한 sFlt-1는 혈관 형성 상태의 창조와 VEGF와 PlGF의 결핍으로 전자간증의 고혈압과 단백뇨의 증상 발현에 원인으로 생각되어진다.

VEGF는 전자간증 안에서 감소되어지는 시그널링 분자 (signaling molecules)들, 프로스타사이클린, 질소산화물의 생성 증가에 의한 혈관이완을 촉진할 뿐 아니라 혈관형성을 자극하는 것으로 알려져 있다. 또한 암의 치료로써 VEGF-시그널링 길항제를 받았던 많은 환자에게서 고혈압과 단백뇨의 증상이 나타났다.

그러나 태반에 의해 과도한 sFlt-1 생산기전은 무엇이며, 태반에서 혈관형성과 정상 태반의 발전에서의 sFlt-1의 역할은 무엇이며, sFlt-1의 과다함이 전자간증과 HELLP 증후군의 병리에 중요 원인 유무, 전자간증의 위험요소로 알려진 VEGF, PlGF, sFlt-1, 유통하는 혈관 형성 요인들 사이의 관계에 대하여서는 많은 의문과 연구가 필요하다.

3) Circulating sFlt-1

sFlt-1은 전자간증을 가진 환자의 혈액과 태반에서 증가되는 소견과 태반 기원의 sFlt-1은 임신 중 대부분의 sFlt-1 순환이 분만 후에는 정상이나 전자간증이 있는 여성의 혈장 농도에서 급격히 감소하는 소견을 보여주고 있다.

sFlt-1 농도는 단백뇨에 양성 관계이나 혈소판 수, 신생아 무게, 임신기에 적합한 출생 무게, 분만한 임신 나

이에는 음성 관계이다.

sFlt-1과 임신의 주기 사이에 관계가 있는 소견을 보면, 전자간증이 있는 여성은 임신 20주 뒤 농도가 증가하였으며, 이미 임상적인 전자간증을 지닌 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 의미 있는 높은 sFlt-1 값을, 또한 임상적 진단 이전에, sFlt-1 값은 단지 고혈압이나 단백뇨가 발생한 후 5주 이내에만 증가하는 소견을 보였다. 전자간증이 일어나기 5주일 전에 sFlt-1이 크게 증가하는 것으로 보았을 때, 전자간증 시작 시에 혈청에서 sFlt-1을 관찰할 수 있었다.

4) Circulating PlGF

PlGF의 혈중농도는 조산 시에 감소하는 소견을 보이며, 이는 sFlt-1의 증가에 의한 것이다. 심한 조산이나 전자간증이 발현하기 37주전 출산한 경우에는 PlGF는 무척 낮는데 비해 sFlt-1의 농도는 매우 높다고 보고하고 있다. 산이 발병한 환자에서는 정상혈압보다 PlGF의 양이 더 낮았고, 이 현상은 임신 10-11주에 나타났다.

적절한 체태 연령에서의 PlGF 레벨은 전자간증을 예측할 수 있으나 저체중아나 임신 시 고혈압은 예측하지 못한다.

5) Circulating VEGF

전자간증에서 순환 VEGF 농도에 대한 연구는 상반되는 결과를 보여주고 있다. sFlt-1과 같이 단백질에 부착되어 있는 VEGF가 아닌 free VEGF를 측정 한 연구는 전자간증을 일으킨 경우가 다른 대조군에 비해 낮은 수치를 나타낸다고 보고하고 있으며, 단백질에 부착된 것까지 측정한 연구에서는 전자간증의 경우에서 오히려 높은 결과를 보이는 것으로 나타내고 있다. 그러나 VEGF는 생물학적으로 활성을 가지며, 세포 표면 수용기와 상호작용이 가능하다. 오직 free VEGF (R&D Systems enzyme-linked immunosorbent assay, Minneapolis, MN) 연구만이 혈관기원 활성의 논의와 연관되어 있다.

2. Prevention of preeclampsia with antioxidants

1) Lipid peroxidation and free radical formation

태반과 모체 지방 과산화에 작용하는 산화제와 항산화제의 활성의 불균형의 결과로, 전자간증 임신부에게서 관찰되는 다 장기 내피의 기능이상은 조절되지 않은 free radical 생산으로 야기된 손상과 관계되는 것으로 나타난다. 지방 과산화 중에 생산되는 free radical은 질병의 유도에 중요하다. Free radical은 1개 또는 그 이상의 홀전자를 포함한 분자로 산소 포함 수산화 radical ($\text{HO}\cdot$), 과산화 음이온 radical ($\text{O}_2\cdot^-$), 산화질소 ($\text{NO}\cdot$)로 구분된다. reactive oxygen species (ROS)는 free radical을 포함하고 과산화수소 (H_2O_2), 차아염소산 (HOCl), 과산화아질산 음이온 (ONOO^-) 등의 홀 전자를 가지지 않은 분자들도 포함한다. 지방 과산화물은 내피 세포막에서 지방산과 콜레스테롤에 free radical의 작용으로 형성된 지방과산화의 고반응성 물질로, 내피 세포막을 손상시키고, 결과적인 내피세포 기능 이상을 초래한다. 1983년에 Saeed 등은 인간 자궁과 자궁 내의 조직에 의한 lipoxxygenase 대사물의 생성을 보고하였고, 또한 자궁과 자궁 내 조직은 임신과 출산에서 lipoxxygenase의 잠재적인 출처이며, 비정상적인 lipoxxygenase의 활성은 전자간증의 합병증에 기여한다고 보고하고 있다.

2) Antioxidants

항산화제는 free radical을 청소하고, 손상이 일어나기 전에 조절되지 않은 산화제의 연쇄반응을 막는 분자이다. 몸에는 superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GSHPx), glutathione reductase 등을 포함한 free radical을 제거하는 몇몇의 효소계가 있다. 주요 미세영양 항산화제는 carotenoid (베타 carotene), 비타민 C와 E이다. 또한 glutathione peroxidase의 미량 금속과 보조인자인 selenium은 selenoprotein에 통합될 때 항산화제와 peroxynitrite의 제거자로 작용한다. 아연은 free radical의 제거와 관련된 중요한 미량 원소이다. 아연의 결핍은 세포질 superoxide dismutase의 활성을 감소시키고 항산화제의 잠재성을 고갈시킨다. 이들은 필수 미

세 영양이고 식이를 통해 보충되어야 한다. 또한 조효소 Q, 멜라토닌, 니코틴은 중요한 mitochondrial 항산화제이다. 이들 비타민, 효소, 보조인자들은 다 같이 내피 세포의 reactive oxygen species에 의한 손상을 막는다.

3) 정상 임신에서의 항산화 작용

정상 임신의 일부에서 지방의 과산화가 증가되는 것이 관찰되었다.

Takehara 등은 지방과산화물 집중, 항산화제 활성, 정상 임신 동안에 태반 조직에서의 시험관내 지방과산화물의 생성에 관해 조사 결과, 지방과산화물의 집중도는 임신 5-11주의 태반조직에서 보다 임신 40주의 조직에서 50% 정도 낮았으며, 태반 조직에서의 catalase와 superoxide dismutase 활성은 임신이 진행됨에 따라 증가하였고, 반면에 glutathione peroxidase 활성과 알파 tocopherol의 집중도는 임신기간 동안에 의미 있는 변화를 보이지 않았으며, 태반 조직에서의 생체 외 지방과산화물 생산은 임신이 진행됨에 따라 감소하였다. 고 보고하였다. 이 결과는 정상임신에서의 태반 조직은 임신 후기에 지방 과산화물의 생성을 억제하고, 혈액에서의 지방과산화물의 농도를 낮추고 모체와 태아를 산소 독성으로부터 보호한다는 것을 보여준다. 이 의견에 뒷받침하여, Burlingame 등은 총 항산화제 용량은 적어도 임신 2기의 양수에서 나타나고 임신이 진행될수록 늘어난다고 밝혔다. 정상 임신의 3기에서 증가된 항산화제 용량은 다양한 기술을 사용하여 밝혀졌다. 반면에 다른 연구들은 정상 임신 3기에서 지방과산화물의 증가와 항산화제 용량의 감소의 가능성을 제시하였다. 비타민 E의 수치는 정상임신에서 증가한다. 반면에 selenium은 감소함이 보고되었다. 총 triglycerides, cholesterol, low density lipoprotein cholesterol은 임신에서 증가하였고, 임신 3기에 최고에 도달한다.

4) 전자간증에서의 항산화 작용

전자간증을 가진 임신부군에서는 지방 과산화물의

증가, 증가된 지방 이용능력, alpha tocopherol, ascorbate, beta carotene, selenium 같은 항산화제의 감소가 있었다.

전자간증에서의 SOD와 glutathione peroxidase의 감소된 수치는 질병의 발생에 부분적으로 중요하다. 태반에서 중요한 SOD 결핍은 감소된 superoxide radical의 불활성, 산화적 stress, 지방 과산화 등을 초래한다.

전자간증에서 과도한 태반의 지방 과산화는 tumor necrosis factor alpha (alpha-TNF), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6)의 태반 생산과 연관되어 왔다. 태반에 의한 alpha-TNF의 과생산은 지방의 과산화를 자극하고 혈장 수치의 증가, 백혈구의 활성화, 그 후의 내피 기능 이상의 생산을 자극하는 것으로 보이며, 가정적인 기전은 vascular cellular adhesion molecule (VCAM), cytokine, 다른 vasoactive substance와 관련된다. alpha-TNF와 지방과산화의 관계에서의 명백한 원인과 효과는 아직 밝혀져야 할 것이다.

5) Renovascular disease에서의 연구

Bartter's syndrome (renal juxtaglomerular hyperplasia)은 정상혈압성의 과레닌증과 이차성 고알도스테로니즘으로 특징지어지는 정상 임신과 유사점을 가진 드문 renal tubular disorder로서 1) classic Bartter syndrome; 2) the hypocalciuric-hypomagnesemic Gitelman variant; 3) the antenatal hypercalciuric variant (hyperprostaglandin E syndrome이라고도 불림) 등 3개의 임상적인 표현형으로 나타나며, 눈에 띄는 renin, angiotensin I, angiotensin II의 증가와 prostaglandin E₂의 수치 상승은 이 syndrome의 공통된 특징이다.

고혈압에서 혈관과 신장의 oxidative stress는 nitric oxide 합성의 차단과 angiotensin II type 1 수용체와 thromboxane 수용체의 활성을 포함한 다양한 혈관 수축기전에 의해 유도될 수 있다. Nitric oxide의 생물학적 비활성화와 endothelin-1의 생산증가와 혈관 근육에 대한 superoxide anion과 hydrogen peroxide의 영향을 포함한 nitric oxide synthase-independent

mechanism에 의해 혈관수축이 생길 수 있다.

Bartter's syndrome에서의 발병 기전은 전자간증의 발전에 연관된 발병기전과 유사하다.

Leung 등은 전자간증을 가진 환자에서 AT(1) 수용체 아형을 위한 태반 mRNA의 발현이 상향 조절됨을 증명하였으며, 전자간증을 가진 환자에서 있어서 angiotensinogen mRNA의 태반 발현의 의미 있는 활성화를 보고하였다. 특히 syncytiotrophoblast에서의 AT(1) 수용체 같은 태반 renin-angiotensin 요소의 상향조절이 Bartter's syndrome에서 관찰되었던 것과 같은 방식으로 전자간증을 가진 환자에서 병태생리학적 역할을 할 수 있음을 보여주고 있다. 전자간증에서 처음의 사건은 spiral arteriole의 비정상 세포영양아층의 침윤의 결과로 인한 자궁태반간 관류의 저하로 생각된다. 태반 허혈과 저산소증은 endothelin, thromboxane, superoxide의 생산, angiotensin II 감수성의 감소, nitric oxide와 prostacyclin과 같은 혈관확장제의 생산 감소 등의 결과를 가져오는 모체 혈관 내피의 광범위한 기능 이상을 야기한다고 생각된다.

6) 임상에서의 항산화제 이용

(1) Vitamin C and vitamin E

Pressman 등은 매일 비타민 E를 복용하고 양수의 비타민 C 수치를 측정한 결과, 모체의 혈장 비타민 E 수치는 보충을 한 여성에서는 증가하였지만 그렇지 않은 대조군에서는 증가하지 않았다. 모체의 비타민 C 수치는 변화가 없었다. 분만 시 모체의 혈장 비타민 C 농도는 양수의 비타민 C 수치와 연관이 있다. 비슷하게 분만 시 모체의 혈장 비타민 E 수치는 양수와 용모 막양막의 비타민 E의 농도와 관계가 있다.

Chappell 등은 전자간증의 발전을 예방하기 위한 항산화 비타민에 대한 연구에서 고위험 군으로 분류된 집단은 무작위로 비타민 E (400 mIU per day), 비타민 C (1000 µg per day), 또는 위약을 투여한 결과 항산화제를 받는 사람 중에 17%, 위약을 받는 사람 중에 8%로 전자간증의 발병에서 60%의 감소를 보였다. 계속 지속

된 실험에서 얻은 데이터의 분석에서는 항산화제의 보호적 효과는 유지되었고, 이들 위험 군에서 전자간증의 비율이 76% 감소함을 보였다.

(2) Lycopene

Lycopene은 항산화 활성작용을 가진 식이 carotenoid로서, Sharma 등은 251명의 초임부에게 경구 lycopene (2 mg twice daily beginning at 16-20 wks)이나 위약을 복용하게 하는 임상적인 실험을 시행하여, 위약을 받은 여성보다 lycopene을 받은 여성에게서 전자간증의 발병이 적었다고 보고하고 있다.

(3) Zinc

Mohomed 등은 저 위험군의 여성에게 아연 (44 mg per day)과 위약을 복용케 하였다. 아연을 받은 그룹과 그렇지 않은 그룹에서 전자간증의 발생은 차이가 없었다.

(4) Selenium

Selenium은 glutathion peroxidase 경로에서 손상된 세포 peroxidase를 제거하고 항산화활성을 증가시키는 역할에 있어서 중요하다. 혈청 selenium 농도는 전자간증을 가진 여성에서 정상혈압을 가진 여성보다 감소되어 있다. Rayman 등은 전자간증을 가졌던 여성과 대조군에서 toe nail clipping을 통해 selenium 농도를 측정하여 전자간증으로 발전하는 임상적인 질병의 발병 이전에 selenium의 감소를 보임을 밝혔다.

(5) Magnesium

Magnesium sulfate는 자간증의 주 치료이다. Magnesium은 내피세포에 보호적인 효과가 있다. 이 보호의 정확한 기전은 아직 명확하지 않지만, 지방 과산화의 경로에 관여하는 것으로 보고되고 있다.

(6) Mitochondrial antioxidants

(a) Nicotine

최근의 전자간증의 발전에 대한 흡연의 강한 보호 효

과, 즉 흡연의 중독성에 기인하는 nicotine은 내피세포에서 nitric oxide 생산을 자극하고 free radical을 제거함으로써 잠재적인 항산화 활성을 가지고 있다. 전자간증의 예방을 위한 nicotine 사용의 임상적인 실험은 발표되지 않았고, 담배의 자궁내 성장 제한의 위험의 잠재적인 악화는 그런 실험을 금지한다.

(b) Coenzyme Q

조효소 Q는 역시 항고혈압 효능을 가진 강력한 mitochondrial 항산화제이다. 임신여성에서 조효소 Q 보충에 대한 prospective, randomized trial은 발표되지 않았다.

(c) Melatonin

Melatonin은 강력한 oxygen free radical의 제거제이고, NADPH 의존 지방 과산화를 저해함으로써 태반의 oxidative mitochondrial 손상으로부터 보호한다. melatonin의 혈청 농도는 정상혈압의 여성에 비해 중증 전자간증의 여성에서 감소되어 있으며, 인간의 임신 후기에 melatonin의 태반 주입은 glutathion peroxidase activity를 감소시키고, 이는 melatonin 보충이 태반의 항산화 활성과 직결된다는 것을 보여준다.

3. Expectant management of severe preeclampsia:

Proper candidates and pregnancy outcome

전자간증은 임신의 3%에서 합병되고 심한 전자간증은 태아와 산모의 이환률에 중요한 원인이 되고 있다. 수축기 혈압>160 mmHg 또는 이완기 혈압 >110 mmHg, 자간증, 폐부종, 중요한 end-organ에 영향을 준 임상 소견 (지속적 두통, 시력장애, 상복부나 우상복부 통증), 희발뇨 <500 mL/24 hours, 미세혈관병증 용혈, 혈소판 감소증, 심각한 자궁 내 성장 지연, 양수 과소증 등의 소견을 보이는 경우 중증 전자간증으로 진단하며, 분만이 유일한 확실한 치료법이다.

1) Non-randomized trial

Sibaie 등은 임신 18-27주 사이의 임신초기 제태연령의 심한 전자간증 임신부의 보존적 처치의 산모와 분만 중의 경과에 대한 보고에서 안정, 이완기 혈압을 100 이하로 유지하기 위한 항고혈압 치료, 24-72시간 동안의 황산마그네슘 투여와 같은 치료를 시행하여 산모의 사망은 없었지만 태반조기 박리증 (22%), 자간증 (17%), 응고병증 (8%)과 같은 산모의 높은 유병율과 분만 중 사망률은 전자간증의 심각도보다 분만 시 제태 연령과 더욱 관계있는 것을 보고하고 있다.

Pattinson 등은 보존적 치료를 받은 제태연령 28주 전에 심한 전자간증으로 진단된 임신부에서 안정, 이완기 혈압을 90-100 사이로 유지하기 위한 항고혈압제, 26주 후의 betamethasone 투여, 태아, 산모의 집중적 모니터링을 시행한 결과, 입원에서부터 분만까지의 기간은 평균 14일이었다. 분만이 사망률은 24주 전과 24-28주 사이에 expectant 치료를 받은 여성들의 경우에 각각 100%, 62%였다. 이 연구는 임신 24주 전의 심각한 전자간증 여성의 경우엔 expectant 치료보다는 임신의 종료에 중점을 강조하고 있다

2) Proper candidates for expectant management

내피 세포의 손상은 전자간증을 일으키는 주된 기전으로 생각되며, 몇몇 장기의 내피세포 (뇌, 신장, 간, 태반)가 포함된다. 결론적으로 병의 심각도는 장기의 침범 정도에 의존한다. 대부분의 경우에는 자간증, 조기 박리, HELLP, 혈소판 10만 이하와 같은 합병증의 임신주의 경우 기대 치료의 적응증이 될 수 없다고 보고하고 있다.

고위험 임신의 치료에 도플러 flow velocity waveform의 사용은 주산기 사망률을 낮추었다. Karsdorp 등은 umbilical artery의 도플러 상태에 따라 positive end diastolic velocity, absent end diastolic velocities, reversed end diastolic velocities. 3그룹으로 나눠서 주산기 결과를 평가하였으며, positive end diastolic velocity, absent end diastolic velocities, reversed end diastolic velocities. 전체적 주산기 사망률은 28%이며, 주산기

사망률은 4%, 41%, 75%로 세 그룹이 각각 달랐다. 주산기 사망률에 대한 odds는 absent, reversed 각각 4와 10.6였다.

Yoon 등은 72명의 전자간증 환자를 대상으로 비정상적인 제대 동맥의 도플러 파형과 주산기 부정적 결과 사이의 관계를 평가한 결과, 비정상적인 제대동맥 velocimetry를 가진 사람은 cesarean section 시 태아 곤란증, 조산, 낮은 아프가 점수, 중요한 신생아 이환률, 주산기 사망과 같은 합병증을 동반할 확률이 훨씬 높았다.

분만 전 태아 심박동 모니터는 태아 평가에 중요한 부분을 차지한다. Guzman 등은 태아심박수의 효용성을 연구했다. 이는 성장이 제한된 태아에서 출생 시 태아 산증 (제대동맥 pH <7.2)을 알아내는 방법으로 태아 심박동수를 컴퓨터 분석으로 추적함으로써 가능하였다.

3) Specific Management

(1) Corticosteroid prophylaxis

Schiff 등은 전자간증 임신부 미숙한 태아에서 폐 성숙도의 증가가 있는지에 대한 연구에서 127명의 폐 성숙도 측정을 위해 양막 천자를 한 전자간증 여성과 같은 시술을 한 조산의 고혈압이 아닌 여성이 비교하였다. 연구자들은 이 두 그룹 간에는 (39.4% vs 38.6%) 이런 미성숙한 결과가 차이가 없다고 밝혔다. Amorim 등은 심한 전자간증 여성에서 호흡곤란 증후군 예방을 위한 스테로이드 치료의 효용성을 평가하였다. 이 연구에서 호흡곤란 증후군의 빈도는 스테로이드 치료를 받은 그룹에서 월등히 낮았다. 또 뇌실내 출혈, 동맥관 개존증, 주산기 감염의 상대적 위험은 스테로이드를 사용하는 그룹에서 월등히 감소되었다. 스테로이드 사용 후 임신성 당뇨 외에는 다른 산모 합병증은 없었다. 또 평균 혈압은 두 그룹에서 유사하였다. 심각한 전자간증 여성에서 분만일이 아직 먼 경우에 태아 폐 성숙을 증진시키기 위해 스테로이드 치료를 받는 것이 지금은 추천되고 있다.

(2) Proteinuria

Schiff 등은 심한 전자간증의 급속 분만동안의 단백뇨의 양은 입원부터 분만까지의 기간, 산모와 주산기 결과와 관계가 없다고 보고하고 있으며, Redman 등은 기대 치료를 하고 5 gm 이상의 단백뇨를 가진 여성에서 남은 신장의 기능장애는 없었다고 보고했다. 최근 Newman 등은 경, 중등도의 단백뇨를 가진 산모와 신생아 이환률을 비교하여, 대량의 단백뇨는 전자간증의 이른 시작, 이른 분만, 미숙아의 높은 위험률과 관계하며, 미숙아를 교정한 후에는 대량의 단백뇨는 신생아에 어떤 심각한 영향을 끼치지 않았다고 보고하고 있다.

(3) 기대 치료에 대한 지침

(guidelines for expectant management)

입원 후 임신부는 임상적 심각도와 생물학적 결과에 따라 분만실에서 치료된다.

태아 폐성숙을 위한 베타메타손은 바로 사용되며, 항 고혈압제는 수축기 혈압을 130-150, 이완기 혈압을 80-100 사이로 유지하기 위해 투여된다. 일반적으로는 경구용 nicardipine이나 labetalol을 초기 치료로 사용하고 수축기 혈압이 160 이상이거나 이완기 혈압이 110 이상일 때 nicardipine을 bolus로 정맥 주사한다. 헤모글로빈과 혈소판, 크레아티닌 수치, aminotrasferase, LDH, bilirubin, fibrinogen, D-dimer, prothrombin, PTT, total proteinuria를 위한 24시간 요수집과 검사를 시행한다.

관찰 기간 동안에 IV Ringer's lactate solution을 5% dextrose와 함께 한 시간에 100 mL 주입한다. 태아 상태는 태아 생물학적 프로파일, 태아 심박동 모니터의 평가, 태아 성장, 양수량 측정, 제대 동맥 도플러 파형에 의해 평가된다. 만약 임신부나 태아가 안정된 상태이고, Table 1, 2에 맞는 기대 치료에 적합하다고 판단되면 그녀는 산전 방으로 들어가서 치료받는다.

Table 1. Maternal Indication for Expeditious Delivery Within 48 Hours in Women With Severe Preeclampsia

Uncontrolled severe hypertension (≥ 160 mmHg systolic or ≥ 110 mm Hg diastolic) despite maximum doses recommended of at least 2 antihypertensive agents
Eclampsia
Pulmonary edema
Abruptio placentae
Oliguria (<0.5 mL/kg/hr) that does not resolve with fluid intake
Signs of imminent eclampsia (persistent severe headache or visual disturbance)
Persistent epigastric pain or right upper quadrant tenderness
HELLP syndrome or platelet counts $<100,000/\mu\text{L}$
Deterioration of renal function (serum creatinine >1.4 mg/dL)

Table 2. Fetal Indication for Expeditious Delivery Within 48 Hours in Women With Severe Preeclampsia

Repetitive late decelerations
Severe variable decelerations
Short-term variability <3 ms
Biophysical profile ≤ 4 on 2 occasions at 4 hours apart
Estimated fetal weight <5 th percentile
Reversed end diastolic flow
Severe oligohydramnios

산모 감시에 속하는 혈압 조절, 임박한 자간증 증후 (지속되는 심한 두통, 시력 장애)를 4시간마다, 헤모글로빈, 혈소판수치, 간효소, 크레아티닌, LDH, fibrinogen, D-dimer, prothrombin, PTT, 검사를 하루에 한번 또는 이틀에 한번 씩 한다. 24시간 요의 단백뇨는 처음 시행한 후 심각한 전자간증이라는 진단이 내려지기 전에는 시행하지 않는다. 24시간 요 용량과 산모의 체중은 매일 측정된다. 기대 치료 도중의 태아 감시에는 태아 심박동 모니터링을 하루에 적어도 한번은 한다. 양수 용량과 제대 도플러를 평가하기 위해 매주 초음파 검사를 시행한다. 자궁 내 지연이 있는 경우에는 하루에 두 번씩 산전 태아 심박동 모니터링을 시행하고 매주 제대 동맥 도플러 파형검사를 2번씩 시행한다. 이 기간 동안 환자는 병원에 입원을 권하게 된다.

다.

일반적으로 마그네슘을 간질 예방으로 입원 시 주고 만약 환자가 기대 치료에 적합하다고 평가되면 마그네슘을 중지하며, 급속 분만이 결정되는 경우에 마그네슘을 투여한다.

기대 치료의 제태 연령 제한은 신생아 집중 치료 시설의 이용능력, 신생아 합병증, 산모와 태아 감시 가능성에 따라 달라진다.

만약 조산이 되었다면 어떤 tocolysis도 사용하지 않으며, 마그네슘은 주입되고 금기가 없다면 질식 분만이 허락된다. 기대 치료동안 언제라도 Table 1, 2에 서술된 어떤 증후가 생기더라도 분만을 해야 한다. 제왕절개로 분만이 보통 시행되며, 질식 분만에 대한 보고는 매우 낮아 18.5–27% 정도된다.

결론적으로 우리는 34주에 도달하는 심각한 전자간증 여성은 34주를 넘겨서까지 기대 치료를 해선 안되며, 이는 왜냐면 산모의 위험이 주산기의 이익보다 높기 때문이다. 게다가 분만일에 멀리 떨어진 선택된 심각한 전자간증 산모의 기대 치료는 3차 의료 기관에서 시행되어야 한다.

4. Antihypertensive Medications in Management of Gestational Hypertension–Preeclampsia

고혈압 (이완기 혈압이 90 mmHg나 그 이상)은 임신에서 7%에서 9% 정도에 동반된다. 일반적으로 1%는 고혈압 기왕력을 가지고 있고, 5–6%는 50%에서 만삭 전에 나타나는 단백뇨 없는 임신성 고혈압이다. 이전에 고혈압이 있는 것은 임신 전이나 임신 20주 이전에 나타나는 것이고, 비 단백뇨성 임신성 고혈압은 임신 20주 혹은 그 이상의 주수에 단백뇨 없이 나타나는 고혈압이다. 임신에서 중증 고혈압은 (이완기 혈압이 110 mmHg 이상) 임신성 고혈압과 관련되어 산모의 위험 (죽음이나 stroke)이 증가된다.

1) 임신 중 중등도의 고혈압

일반적으로 임신성 고혈압, 특히 전자간증에서 중증

고혈압에 연관된 모성 사망에 대한 보고에 의하면, 임신 모의 위험은 매우 높은 혈압을 급격히 내리게 하는 항고혈압제의 사용으로 인하여 줄어든다는 것이 일반적이다.

세 가지 short-acting 항 고혈압제 (hydralazine, labetalol, and nifedipine)는 출산과 MgSO₄ 치료를 받은 임신성 중증 고혈압을 가진 임산부의 치료를 위하여 사용되어 왔다.

Hydralazine은 중증 임신성 고혈압의 첫 선택약제로서 두통, 오심, 구토 등의 부작용과 전자간증을 악화시키는 mimetic 증상, 저혈압의 발생 등의 부작용 overshoot이 발생할 수 있음에도 불구하고 전자간증의 중증고혈압에서 사용되어 왔다. 임상적 연구에서 산모의 저혈압이 partenteral hydralazine에 의해 더 일반적으로 일어날 수 있고, 이것으로 인하여, 제왕절개의 빈도 증가, 태반 조기박리, 5분의 Apgar score 낮음과 연관이 있음을 보고하고 있다.

Labetalol은 임신에서 광범위하게 사용되어 왔고, 다른 부작용이 더 낮다. 그러나 parenteral labetalol은 신생아 서맥의 위험이 높아지는 것과 특이적인 관련이 있다.

2) 모체의 부작용 (Side effects)

Hydralazine은 labetalol, ketanserin의 약제보다 더 많은 산모 부작용과 연관 있고, 다른 항고혈압제보다 더 많은 두통, 심계항진, 모체 tachycardia와 연관이 있다. hydralazine이 nifedipine보다 더 많은 부작용과 연관이 있는지는 확실치 않다.

3) Adverse Effect on Fetal Heart Rate

태아 심박동의 부작용은 fetal distress으로 인한 C-section이 필요한 acute fetal distress과 deterioration in the cardiotocographic tracings, 치료 후 6시간 내에서 이상 태아 심박동의 패턴, 분만 중 태아 심박동의 이상, 태아 심박동의 deceleration, 태아 심박동 monitoring에서 높은 deceleration나 CTG abnormalities 등 hydralazine은 다른 항고혈압제 보

다 태아 심박동에서의 부작용을 보고하고 있다.

4) Perinatal Outcomes

Hydralazine은 다른 항고혈압제 보다 더 낮은 1분 Apgar score와 stillbirth의 증가하는 경향과 연관이 있으며, hydralazine은 labetalol 보다 더 적은 neonatal bradycardia와 연관이 있음을 보고하고 있다.

5) 임신성 고혈압에는 어떤 항고혈압제를 사용할 것인가?

임신의 고혈압 질환들은 그 자체로 SGA 등과 같은 불량한 임신의 합병증의 위험요소가 된다. 이러한 것들에는 주요 기형의 1-5% (약물치료를 고려하지 않는다면), SGA 영아 출산의 높은 비율, 신경발달의 장애 등이 포함된다. 모든 항고혈압 제제들은 태반을 통과하여 태아 순환으로 들어간다. 일반적으로 사용되는 계통의 항고혈압약도 임신 초기에 사용 시에는 기형유발을 일으키지 않는다. 임신 후기에 사용한 ACEi (안지오텐신 수용체 길항제)는 특징적인 태아병변과 관련이 있고 임신 시에 적응 금기인 유일한 항고혈압 제제이다. 낮은 혈압과 아마도 낮은 태반 순환으로 인한 항고혈압제의 사용에 따른 SGA 영아 출산의 위험의 증가는 나타날 것이다.

모든 항고혈압 약제들에서 주요 기형을 포함하는 생식의 위험은 이미 존재하는 자료로 제외시킬 수 있다. “해로움의 증거는 없다”와 “무해하다”가 같다고는 할 수 없고, 임상가는 반드시 임신시의 치료를 시작할 때는 명확한 치료의 목표를 세워야 한다. 임신 초기에 혈압이 떨어지고, 대부분의 젊은 여성이 다른 주요 심혈관계 질환의 위험 요소가 없고, 고혈압과 관련된 주요 장기의 손상이 없거나 다른 연관된 질환이 없을 시에는 임상가는 임신 초기에 항고혈압제의 사용을 중단해야 한다. 임신 후기에 경구용 제제를 사용하는 것에 대해서는 그 효용이 불확실하고 자궁 내 태아의 성장에 부정적인 영향을 미칠지도 모른다.

임신 시 경구용 항 고혈압제는 표준 용량으로 사용되어야 한다. 전자간증의 급성 중증 고혈압시의 약제 사용은 저용량으로 시작하고, 고혈압의 위험이 높을 시에는 혈관내 용적을 줄여주어야 한다. Labetalol,

methyldopa, nifedipine, captopril 등의 일반적으로 사용되는 모든 항 고혈압제제들은 그들의 약리학적 기전과 그리고 모유에서의 저농도로 발견되기 때문에 모유수유와 함께 할 수 있다.

결론

전자간증 (preeclampsia)은 임상적으로 2 stage를 가지는 병증이며 비정상적 태반형성으로 시작하고 뒤이어 2 stage의 임상적 증상이 나타난다. 그 증상은 모성 (maternal) 고혈압 증후군이다. 모성 증후군은 과도한 양의 순환 항내피인자 (circulating anti-endothelial factor) 즉 sFlt와 같은 것을 병든 태반에서 분비하며, 이와 같이 일반화된 내피 기능이상을 보인다.

전자간증에서 태반의 기능이상의 메카니즘을 이해하기 위해서는 그 병인을 명백히 알아내어야 한다.

비록 산과 (obstetric)에서 출산 전 후의 치료에 있어서의 진보는 특히 선진국에서 병적증세나 사망률을 극적으로 줄여왔지만, 지난 40년간 전자간증 치료법에 있어서 혁신적인 발전은 없었다. 초기 결과가 촉망받던 아스피린과 칼슘과 같은 예방물질의 보충법은 랜덤하게 뽑은 집단에서의 조절된 실험에서 확립되지 않고 있다. 전자간증의 내피기능이상을 치료하는 것을 목적으로 하는, VEGF와 PlGF, prostacyclin을 사용하는 전략적 화학요법은 반드시 심각한 상태의 환자들을 통해 안전한 임신 지속을 위하여 실험, 연구되어야 한다.

Oxidative stress가 reactive oxygen substance의 과다의 결과로 인해 전자간증의 병발생에 중요한 인자라는 증거는 증가하고 있다. 전자간증에 의해 영향을 받는 임신부는 내피의 기능 이상과 전자간증의 다 장기 병리에 기여하는 비정상 ROS 생산, 비정상 항산화 방어, 태반 지방과산화의 소견을 가진다.

지금 이 시점에서, 전자간증의 빈도를 낮추기 위한 시도로 전자간증의 발생 이전에 사용되던 항산화 치료의 실험은 안전한 임신을 생각하여야 한다.

분만일이 많이 남은 심한 전자간증 여성의 주된 기대 치료의 목적은 신생아의 결과를 호전시키는 것이다. 그

러나 산모 상태는 이 치료 중에 악화될 수 있다. 산모와 주산기 결과 사이의 위험률을 잘 맞추는 것이 중요한 과제로서 전통적으로 분만일이 먼 심각한 전자간증 여성은 제태연령에 관계없이 급속 분만을 시행하고 있다.

이미 존재하는 경증에서 중증까지의 비 단백뇨성 고혈압이나 임신성 고혈압을 어떻게 조절하는 것에 대한 최선의 치료는 확실하지 않다.

참고문헌

1. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What have learned about preeclampsia? Semin Perinatol 2003; 27: 239-46.
2. Walker JJ. Pre-eclampsia. Lancet 2000; 356: 1260-5.
3. Karumanchi SA, Lim KH, Sukhatme VP, et al, eds. Pathogenesis of Preeclampsia. Wellesley, MA: UpToDate; 2004.
4. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. Lancet 2001; 357: 53-6.
5. Roberts JM. Preeclampsia: what we know and what we know and what we do not know. Semin Perinatol 2000; 24: 24-8.
6. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol 1998; 16: 5-15.
7. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1200-4.
8. Ferris TF. Pregnancy, preeclampsia, and the endothelial cell. N Engl J Med 1991; 325: 1439-40.
9. Page EW. The relation between hydatid moles, relative ischemia of the gravid uterus and the placental origin of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1939; 37: 291-3.
10. De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1975; 123: 164-74.
11. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 1986; 93: 1049-59.
12. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. J Pathol Bacteriol 1967; 93: 581-92.
13. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88: 876-81.
14. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 422-35.
15. Casper FW, Seufert RJ. Atrial natriuretic peptide (ANP) in preeclampsia-like syndrome in a rat model. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1995; 103: 292-6.
16. Kumar D. Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy. A preliminary report. Am J Obstet Gynecol 1962; 84: 1323-9.
17. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries

- in the pathogenesis of preeclampsia. *Bstet Gynecol Annu* 1972; 1: 177-91.
18. Genbacev O, Joslin R, Damsky CH, et al. Hypoxia alters early gestation human cyto-trophoblast differentiation/invasion in vitro and models the placental defects that occur in preeclampsia. *J Clin Invest* 1996; 97: 540-50.
19. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, et al. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997; 277: 1669-72.
20. Damsky CH, Fitzgerald ML, Fisher SJ. Distribution patterns of extracellular matrix components and adhesion receptors are intricately modulated during first trimester cytotrophoblast differentiation along the invasive pathway, in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 210-22.
21. Damsky CH, Librach C, Lim KH, et al. integrin switching regulates normal tropho-blastinvasion. *Development* 1994; 120: 3657-66.
22. Fisher SJ, Damsky CH. Human cytotrophoblast invasion. *Semin Cell Biol* 1993; 4: 183-8.
23. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99: 2139-51.
24. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-64.
25. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Pre-eclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91: 950-60.
26. Zhou Y, Genbacev O, Fisher SJ. The human placenta remodels the uterus by using a combination of molecules that govern vasculogenesis or leukocyte extravasation. *Ann NY Acad Sci* 2003; 995: 73-83.
27. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe pre-eclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.
28. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, et al. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 202-3.
29. Hsu CD, Iriye B, Johnson TR, et al. Elevated circulating thrombomodulin in severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 148-9.
30. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, et al. High plasma cellular bro-nectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 895-901.
31. Cockell AP, Poston L. Flow-mediated vaso-dilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 1997; 30: 247-51.
32. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, et al. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1323-30.
33. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; 361: 1511-7.
34. Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, et al. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA* 1999; 282: 356-62.
35. Gant NF, Daley GL, Chand S, et al. A study of angiotensin II pressor response through-out primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 1973; 52: 2682-9.
36. Clark BA, Halvorson L, Sachs B, et al. Plasma endothelin levels in preeclampsia: elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 962-8.
37. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, et al. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 267-76.
38. Roberts JM, Edep ME, Goldfien A, et al. Sera from preeclamptic women specifically activate human umbilical vein endothelial cells in vitro: morphological and biochemical evidence. *Am J Reprod Immunol* 1992; 27: 101-8.
39. Benyo DF, Smarason A, Redman CW, et al. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2505-12.
40. Conran KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40: 102-11.
41. Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, et al. Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes preeclampsia. *Nature* 2000; 405: 797-800.
42. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AII receptor. *J Clin Invest* 1999; 103: 945-52.
43. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, et al. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation* 2000; 101: 2382-7.
44. Dechend R, Viedt C, Muller DN, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation* 2003; 107: 1632-9.
45. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
46. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4368-80.
47. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10705-9.
48. He Y, Smith SK, Day KA, et al. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (VEGF)-R1 (FLT-1) pre-mRNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol Endocrinol* 1999; 13: 537-45.
49. He H, Venema VJ, Gu X, et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation of c-Src. *J Biol Chem* 1999; 274: 25130-5.
50. Kabbavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal

- cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
51. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427-34.
52. Erenina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111: 707-16.
53. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Over-expression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5555-63.
54. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2348-51.
55. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83.
56. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, et al. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem* 2004; 50: 1702-3.
57. Schlenbach D, Beinder E. Angiogenic factors in preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10(Suppl): 316A. Abstract 682.
58. Powers RW, Cooper KM, Gallaher MJ, et al. Longitudinal analysis of serum sFlt-1 concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(Suppl): 187A. Abstract 341.
59. Shibata E, Powers RW, Larkin RW, et al. Serum level of soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt1) is increased in preeclampsia but not in small for gestational age pregnancies. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11(Suppl): 266A. Abstract 573.
60. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for block-ade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1541-7: discussion 1547-50.
61. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 770-5.
62. Torry DS, Mukherjee D, Arroyo J, et al. Expression and function of placenta growth factor: implications for abnormal placentation. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 178-88.
63. Torry DS, Wang HS, Wang TH, et al. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1539-44.
64. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177-82.
65. Reuvekamp A, Velsing-Aarts FV, Poulina IE, et al. Selective deficit of angiogenic growth factors characterises pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1019-22.
66. Livingston JC, Chin R, Haddad B, et al. Reductions of vascular endothelial growth factor and placental growth factor concentrations in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1554-7.
67. Livingston JC, Haddad B, Gorski LA, et al. Placenta growth factor is not an early marker for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1218-20.
68. Tidwell SC, Ho HN, Chiu WH, et al. Low maternal serum levels of placenta growth factor as an antecedent of clinical preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1267-72.
69. Bersinger NA, Odegard RA. Second- and third-trimester serum levels of placental proteins in preeclampsia and small-for-gestational age pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 37-45.
70. Chappell LC, Seed PT, Briley A, et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 127-36.
71. Krauss T, Pauer HU, Augustin HG. Prospective analysis of placenta growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 101-11.
72. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1266-74.
73. Su YN, Lee CN, Cheng WF, et al. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 898-904.
74. Ong CY, Liao AW, Cacho AM, et al. First-trimester maternal serum levels of placenta growth factor as predictor of preeclampsia and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 608-11.
75. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43: 988-92.
76. Waite LL, Atwood AK, Taylor RN. Preeclampsia, an implantation disorder. *Rev Endocr Metab Disord* 2002; 3: 151-8.
77. Lyall F, Greer IA, Boswell F, et al. Suppression of serum vascular endothelial growth factor immunoreactivity in normal pregnancy and in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 223-8.
78. Baker PN, Krasnow J, Roberts JM, et al. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 815-21.
79. Kupferminc MJ, Daniel Y, Englender T, et al. Vascular endothelial growth factor is increased in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 302-6.
80. Bosio PM, Wheeler T, Anthony F, et al. Maternal plasma vascular endothelial growth factor concentrations in normal and hypertensive pregnancies and their relationship to peripheral vascular resistance. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 146-52.
81. Sharkey AM, Cooper JC, Balmforth JR, et al. Maternal plasma levels of vascular endothelial growth factor in normotensive pregnancies and in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 1182-5.
82. Kolben M, Blaser J, Ulm K, et al. Angiogenic plasma levels during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 37-41.
83. Hirtenlehner K, Pollheimer J, Lichtenberger C, et al. Elevated serum concentrations of the angiogenesis inhibitor endostatin in preeclamptic women. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 412-7.