分类号： R714.14

UDC： 密级：

**重 庆 医 科 大 学**

**硕 士 学 位 论 文**

论文题目

**VEGF 基因多态性与不明原因复发性自然流产发生风险相关性的 Meta 分析**

作者姓名 **明雪**

指导教师姓名（职称、单位名称） **王佳 教授重庆医科大学附属大学城医院**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 申请学位级别 |  | **硕** | **士** | 学科、专业名称 | **妇产科学** |
| 论文答辩年月 |  |  |  | **2015 年 4 月** |  |

2015 年 4 月

目 录

[英汉缩略语名词对照](#_Toc686745753) 2

[摘要](#_Toc686745754) 4

[结论VEGF基因-634G/C (rs2010963)、+936C/T (rs3025039)位](#_Toc686745755) 4

**[ELIAL GROWTH FACTOR GENE POLYMORPHISMS AND THE RISK OF IDIOPATHIC RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION:A](#_Toc686745756)** 5

**[Abstract](#_Toc686745757)** 5

[前](#_Toc686745758)[言](#_Toc686745758) 6

**[1](#_Toc686745759)** [资料与方法](#_Toc686745759) 7

**[2](#_Toc686745760)** [结果](#_Toc686745760) 8

**[3](#_Toc686745761)** [讨论](#_Toc686745761) 16

[参考文献](#_Toc686745762) 17

[文献综述](#_Toc686745763) 19

[参考文献](#_Toc686745764) 20

[攻读学位期间发表的学术论文](#_Toc686745765) 21

# 英汉缩略语名词对照

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **英文缩写** | **英文全称** |  | **中文全称** |
| CI  RSA HWE | Confidence Intervals  Recurrent spontaneous abortion Hardy-Weinberg Equilibrium |  | 可信区间  复发性自然流产  哈迪-韦因贝格定理 |
|  |  |  | 遗传或基因平衡定理 |
| NOS | Newcastle Ottawa Scale |  | （NOS）文献质量评价量 |
|  |  |  | 表 |
| SNPs OR VEGF PIGF IARC | Single Nucleotide Polymorphisms Odds Ratio  Vascular endothelial growth factor Placenta growth factor  International Agency for Research  Cancer | on | 单核苷酸多态性优势比  血管内皮生长因子胎盘生长因子  国际癌症研究机构 |

FIGO International Federation of Gynecology and Obstetrics

国际妇产科联合会

PCR Polymerase Chain Reaction 聚合酶链反应

WB Western Blot 蛋白质印迹法

1

**VEGF基因多态性与不明原因复发性自然流产发Th风险相关性的meta分析**

摘要

**目的**评价血管内皮生长因子（VEGF）基因的多态位点与不明原因复发性自然流产发生风险的相关性。

**方法**检索中国知网（CNKI）、Pubmed数据库、Medline数据库、

Cochrane图书馆数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库、中国生物医学文献等数据库中有关VEGF基因多态性与不明原因复发性自然流产的病例-对照研究，对纳入的研究进行质量评价，采用RevMan5.3软件进行数据分析。

**结果**对最终纳入11篇文献中VEGF基因的-634G/C(rs2010963)、

+936C/T(rs3025039)、-2578C/A(rs699947)及-1154G/A(rs1570360) 4

个位点进行评价，11篇文献中累计病例组1945例，对照组2074例。

Meta分析结果显示，在VEGF基因的-634G/C位点，基因型CC发生复发性自然流产的风险高于基因型GG[P=0.03 , OR=1.29 , 95%CI(1.03,1.63)]；携带等位基因C妇女的发病风险高于携带等位基因G[P=0.02, OR=1.14,95%CI(1.02, 1.27)]。VEGF基因+936C/T

位点的CT、TT基因型及携带T等位基因发生复发性自然流产的风险高于CC基因型及携带C等位基因的女性[CT vs CC基因型：P＜0.0001，OR=1.40,95%CI(1.18,1.65，TT vs CC基因型：P＝0.02，OR=1.72,95%CI

2

（1.11,2.66），T vs C等位基因：P＜0.00001，OR=1.52,95%CI

（1.30,1.78）]；VEGF基因中-1154G/A、-2578C/A两基因位点的各基因型比较，差异均无统计学意义（P＞0.05）。

结论VEGF基因-634G/C (rs2010963)、+936C/T (rs3025039)位

点的基因多态性与不明原因复发性流产的发生可能相关。

**关键词：**血管内皮生长因子； 复发性自然流产； 基因多态性； Meta 分

析

3

**VASCULAR ENDOTH**

# **ELIAL GROWTH FACTOR GENE POLYMORPHISMS AND THE RISK OF IDIOPATHIC RECURRENT SPONTANEOUS ABORTION: A**

**META-ANALYSIS.**

**Abstract**

**Objective** To analyze the potential association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with the risk of idiopathic recurrent spontaneous abortion by Meta analysis.

**Methods** Published case-control studies about the influence of

VEGF polymorphisms on recurrent spontaneous abortion(RSA) were searched and screened in China National Knowledge Internet(CNKI)、Pubmed、Medline、the Cochrane library、data base of Weipu、data base of Wanfang and Chinese Biological Medicine Disk(CBM)．RevMan 5.3 software was used for meta-analysis.

**Results** There were 11 literatures including 1945 RSA patients and 2074 control cases, which were eligible for the criteria to researching the VEGF polymorphisms about -634G/C (rs2010963)、+936C/T (rs3025039)、

-2578C/A (rs699947) and -1154G/A(rs1570360). The results of meta analysis showed that the risk of RSA was higher in those with -634CC

Genotype than -634GG genotype[P=0.03, OR=1.29, 95%CI(1.03,1.63)], in

4

-634C allele than -634G allele[P=0.02, OR=1.14,95%CI(1.02, 1.27)]. The risk of RSA was higher in those with +936CT and +936TT genotype than

+936CC genotype[CT vs CC genotype: P＜0.0001 ,

OR=1.40,95%CI(1.18,1.65) , TT vs CC genotype: P ＝0.02 ,

OR=1.72,95%CI(1.11,2.66)], and also in allele +936T than +936C[P＜0.00001，OR=1.52,95%CI(1.30,1.78) ]. There were no evidences for association between RSA and the VEGF -2578C/A and -1154G/A gene polymorphisms in the genotype or allele frequencies distribution(P> 0.05).

**Conclusion** The VEGF -634G/C (rs2010963) and +936C/T (rs3025039) gene polymorphisms may be associated with the risk of idiopathic recurrent spontaneous abortion

**Key words:** Vascular endothelial growth factor; Recurrent spontaneous abortion; Gene polymorphism; Meta—analysis

5

**VEGF基因多态性与不明原因复发性自然流产发Th风险相关性的meta分析**

前 **言**

女性正常妊娠时，受精卵须着床于子宫腔内合适部位，并在宫内生长发育，如孕周不足28周，胎儿体重不足1000g而妊娠自行终止者，称为自然流产

（spontaneous abortion），其中自然流产按发展的不同阶段，可分为先兆流产

（threatened abortion）、难免流产（inevitable abortion）、不全流产（incomplete

abortion）、完全流产（complete abortion），而稽留流产（missed abortion）、复发性流产（recurrent spontaneous abortion）及流产合并感染（septic abortion）为流产的3种特殊情况[1]。而近年来国内外关于对复发性自然流产报道逐渐增多，临床及科研学者开始重视关于复发性自然流产的病因、病理、诊断、治疗以及预后研究。

复发性自然流产（Recurrent spontaneous abortion, RSA）是指女性与同一性伴侣妊娠后连续发生3次及3次以上的自然流产；而目前大多数专家认为如妊娠妇

女连续发生2次流产须立即重视与评估，因为其发生再次流产的风险与已连续发

生3次流产患者相近，甚至更有学者直接将复发性自然流产定义为连续发生2 次

或2次以上的自然流产[2]。复发性自然流产的发病原因非常复杂，包括染色体异常、内分泌功能异常、免疫功能异常（包括自身免疫功能异常及同种免疫功能异常）、生殖道畸形、母体患全身性疾病、环境污染等；此外，吸烟、不良的饮食习惯或生活方式在复发性自然流产的发病中也起到十分重要的作用[3]。虽然目前已知的可能引起复发性自然流产的致病因素如上，但仍有40%~50%的复发性自然流产患者无法明确其病因[4]。

血管内皮细胞生长因子（Vascular endothelial growth factor, VEGF）是一种由血管内皮细胞、滋养细胞和炎性细胞等分泌，作用于血管内皮细胞，促进其有丝分裂的细胞因子。VEGF与卵泡的发育、子宫内膜增生、黄体形成、胚胎着床、胎

6

儿生长发育等生殖过程密切相关[5]。VEGF家族由VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F及胎盘生长因子七个成员组成；VEGF的启动子序列有数十种基因位点，具有单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphisms，

SNPs），并且上述位点在受到不同的外界因素调控或影响下，可发生转录水平的改变从而使体内VEGF蛋白表达量变化，最终引起人体罹患某种疾病的风险增加

[6]. Su等[7]研究显示，妊娠早期VEGF在滋养层细胞间及胎盘血管网络的生成、母胎营养物质交换等起着至关重要的作用。贾建军等[8]研究证实在人胎盘的细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞、绒毛间质细胞和血管内皮细胞VEGF高表达。Ferrara等[9]研究中，如果将VEGF基因从母鼠体内敲除，会导致母鼠妊娠早期胎盘形成障碍，最终致胎鼠发生死亡；故成功妊娠的关键在于胎儿及胎盘良好的血管网络形成以及其充足的血液供应[10]。目前国内外对于不明原因复发性自然流产患者及流产胎儿体内检测VEGF的基因位点较多的有-634G/C (rs2010963)、+936C/T

（rs3025039）、-2578C/A (rs699947)及-1154G/A（rs1570360），研究显示同一种族或是地区的复发性自然流产患者或流产胎儿体内VEGF基因的不同位点其单核苷酸序列表达不一致，但各研究结果比较仍有争议。本研究采用meta分析方法，综合分析国内外多个研究资料，更好地评价VEGF基因多态性与不明原因复发性自然流产发生风险的关系。

# **1** 资料与方法

## **1.1** 文献检索方法

检索中国知网(CNKI)、PUBMED、Medline、Cochrane图书馆、维普中文科技期刊、万方、中国生物医学文献等数据库，检索年限截至2014年5月，检索文种为中、英文。中文检索词：血管内皮生长因子、VEGF、抗血管生成、血管生成，复发性流产，基因多态性，单核苷酸多态性；英文检索词为：VEGF、vascular endothelial growth factor, recurrent abortion、recurrent spontaneous abortion、recurrent pregnancy loss、recurrent pregnancy miscarriages , gene polymorphism、gene 、

Polymorphism、SNP, angiogenesis、antiangiogenesis。

## **1.2** 纳入和排除标准

7

### **1.2.1** 研究类型

病例对照研究

### **1.2.2** 纳入标准

（1）国内外在各类杂志及数据库中公开发表的有关VEGF基因多态性与复发性自然流产的相关文献；

（2）病例对照研究；

（3）文献中给出复发性自然流产的明确定义，并且均在纳入前完善各项检查，排除自身免疫性、生殖道畸形、染色体异常等情况的不能用其他原因解释的特发性复发性自然流产；

（4）将不明原因复发性自然流产诊断明确的妇女设为病例组；有至少一次妊娠或分娩活婴的妇女列为对照组；其中病例组患者至少经2个不同医院均诊断为

特发性复发性流产，对照组为同一时期同一地区的至少成功妊娠1次的妇女，且无不良妊娠史（如：自然流产、死胎、死产等），无内分泌及遗传疾病等。

（5）其他：各研究中的目的、统计学方法相似，提供各相关基因型的数据，或可进行相关数据计算；纳入本研究的各个基因型的相关报道＞3次；纳入文献经

NOS量表评分，为≥5分的高质量研究。

（6）NOS量表评分：1）病例组与对照组的选择（4分）：①病例的定义和诊断是否恰当；②病例的代表性；③对照的选择；④对照的定义。2）病例组与对照组的可比性（2分）。3）病例组与对照组暴露评价（4分）。

### **1.2.3** 排除标准

（1）文献中未给出复发性流产的明确定义，有因可寻的复发性流产的相关研究；

（2）未提供具体方法、具体数据或无法计算病例组与对照组基因频率的研究；

（3）对照组人群的基因型频率分布不符合哈代-温伯克平衡（Hardy-Weinberg

equilibrium，HWE）(P＜0.05)[11]。

### **1.2.4** 结局指标

VEGF基因多态位点的各基因型及等位基因频率在病例组与对照组致不明原因复发性自然流产发生风险的差异性比较。

8

## **1.3** 质量评价

由2名研究人员独立地根据纳入与排除标准，阅读、筛选相关文献，当有意

见分歧时，可通过共同讨论或由第3名研究人员判断是否纳入或排除该研究。对

最终入选的文献，需录入的主要内容包括：第1作者、发表时间、来源国家、论文杂志名称、纳入病例和对照组人数及VEGF基因多态位点等一般情况。

## **1.4** 资料分析

运用RevMan 5.3软件进行meta分析，采用χ2检验对各研究效应量进行统计学异质性分析，若各研究间变异（非抽样误差引起）占总变异的百分比小于等于50%

（即I2≤50%），表明各研究间无明显统计学异质性，则采用固定效应模型合并分析；如I2＞50%，表明各研究结果有明显统计学异质性，采用随机效应模型分析，并且对其可能造成统计学异质性的原因做亚组分析或描述性分析。取优势比（Odds

Ratio，OR）值及其95%可信区间（Confidence Intervals, CI）作为评定发生不明原因复发性流产风险的指标。各研究则通过漏斗图分析、检测是否存在发表偏倚。

# **2** 结果

## **2.1** 文献检索结果

初筛共获得文献287篇，通过进一步阅读与筛选获得15篇研究意义较大的研

究文献，通过2名研究员进一步讨论，排除下列4篇文章，Jeon[12]等研究为流产胎儿VEGF的基因多态性；Galazios[13]等为VEGF基因多态性与妊娠的相关性研究；

Goodman[14]等为VEGF的基因多态性与胚胎植入的研究；Coulam[15]等研究中对照组人群的VEGF基因-1154G/A位点的基因频率不符合HWE。最终纳入文献11篇筛选文献流程见图1，纳入文献的相关数据见表1.2。

9

初筛共获得文献（n=287）

排除文献n=272，其中包括个案报道、动物实验、综述、会议记录及重复文献等

获得文献 n=15，再次重新阅读文题、摘要进行二次筛选

最终获得文献数 n=11

纳入 meta 分析

通过 2 名研究员进一步讨论排除不符合研究 n=4

**图1. 文献筛选流程**

**Figure** **1.** Flow **Chart**

10

**表1** **纳入文献中VEGF基因多态位点各基因型频率分布**

**Table** **1** **Characteristics of Genotype distributions of VEGF gene polymorphisms**

**-1154G/A(rs1570360) -2578C/A (rs699947)** +936C/T **(rs3025039)** -634G/C **(rs2010963) 病例总数** **NOS评分**

基因型

Samli 等

GG GA AA CC CA AA CC CT TT GG GC CC

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 病例组 **16** | **13** | **9** | **20** | **10** | **8** | **27** | **7** | **4** | **-** | **-** | **-** | **38** | **5** |
| 对照组 **17** | **12** | **1** | **16** | **10** | **4** | **23** | **5** | **2** | **-** | **-** | **-** | **30** |  |
| Magdoud 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **155** | **118** | **31** | **104** | **152** | **48** | **207** | **87** | **10** | **131** | **130** | **43** | **304** | **6** |
| 对照组 **230** | **126** | **15** | **122** | **182** | **67** | **299** | **66** | **6** | **154** | **166** | **51** | **371** |  |
| Aggarwal 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **120** | **48** | **32** | **103** | **74** | **23** | **142** | **52** | **6** | **-** | **-** | **-** | **200** | **6** |
| 对照组 **135** | **47** | **18** | **116** | **67** | **17** | **164** | **35** | **1** | **-** | **-** | **-** | **200** |  |
| Eller 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **55** | **27** | **11** | **38** | **43** | **15** | **67** | **29** | **1** | **36** | **45** | **15** | **93/96/97/96b** | **6** |
| 对照组 **85** | **75** | **18** | **44** | **96** | **37** | **126** | **45** | **5** | **88** | **73** | **18** | **178/177/176/179c** |  |
| Traina 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **59** | **20** | **1** | **23** | **37** | **17** | **80/77d** | **5** |
| 对照组 **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **101** | **27** | **1** | **27** | **47** | **11** | **129/85e** |  |
| Xing 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **245** | **89** | **5** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **339** | **5** |
| 对照组 **200** | **81** | **10** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **291** |  |
| Luo 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **126** | **85** | **16** | **127** | **86** | **14** | **128** | **78** | **21** | **72** | **121** | **34** | **227** | **6** |
| 对照组 **145** | **77** | **10** | **146** | **78** | **8** | **159** | **63** | **10** | **73** | **126** | **33** | **232** |  |
| Papazoglou 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **18** | **19** | **15** | **15** | **21** | **16** | **35** | **16** | **1** | **14** | **22** | **16** | **52** | **7** |
| 对照组 **42** | **28** | **12** | **27** | **34** | **21** | **64** | **17** | **1** | **29** | **35** | **18** | **82** |  |
| Almawi 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **162**  病例组 | **93** | **41** | **126** | **117** | **53** | **232** | **59** | **5** | **96** | **137** | **63** | **296** | **5** |
| 对照组 **153** | **119** | **33** | **116** | **135** | **54** | **232** | **65** | **8** | **127** | **127** | **51** | **305** |  |
| Su 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **62** | **32** | **4** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **98** | **6** |
| 对照组 **100** | **35** | **7** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **142** |  |
| Lee 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **130** | **80** | **5** | **107** | **94** | **14** | **149** | **63** | **3** | **67** | **114** | **34** | **215** | **6** |
| 对照组 **81** | **23** | **9** | **60** | **45** | **8** | **82** | **29** | **2** | **38** | **54** | **21** | **113** |  |

病例组

病例组

病例组

病例组

病例组

11

**表2** **纳入文献中VEGF基因多态位点各等位基因频率分布**

**Table** **2** **Characteristics of allele distributions of VEGF gene polymorphisms**

**-1154G/A** Pa **-2578C/A** Pa **+936C/T** Pa **-634G/C** Pa **病例总数**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 等位基因 G | A | C | A | C | T |  | G C |  | |
| Samli 等  **45** | **31** | **50** | **26** | **61** | **15** |  | **- -** | **38** | |
| 对照组 **46** | **14** | **0.518 42** | **18** | **0.258 51** | **9** | **0.058** | **- -** | **- 30** | |
| Magdoud 等  **428** | **180** | **360** | **248** | **501** | **107** |  | **392 216** | **304** | |
| 对照组 **586** | **156** | **0.662 426** | **316** | **0.951 664** | **78** | **0.294** | **474 268** | **0.558 371** | |
| Aggarwal 等  **288**  病例组 | **112** | **280** | **120** | **336** | **64** |  | **- -** | **200** | |
| 对照组 **317** | **83** | **0.000 299** | **101** | **0.111 363** | **37** | **0.549** | **- -** | **-** | **200** |
| Eller 等  **137**  病例组 | **49** | **119** | **73** | **163** | **31** |  | **117 75** |  | **93/96/97/96b** |
| 对照组 **245** | **111** | **0.808 184** | **170** | **0.250 297** | **55** | **0.688** | **249 109** | **0.620** | **178/177/176/179c** |
| Traina 等  **-** | **-** | **-** | **-** | **138** | **22** |  | **83 71** |  | **80/77d** |
| 对照组 **-** | **-** | **- -** | **-** | **- 229** | **29** | **0.578** | **101 69** | **0.177** | **129/85e** |
| Xing 等  **579**  病例组 | **99** | **-** | **-** | **-** | **-** |  | **- -** |  | **339** |
| 对照组 **481** | **101** | **0.613 -** | **-** | **- -** | **-** | **-** | **- -** | **-** | **291** |
| Luo 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **337** | **117** | **340** | **114** | **334** | **120** |  | **265 189** |  | **227** |
| 对照组 **367** | **97** | **0.956 370** | **94** | **0.536 381** | **83** | **0.250** | **272 192** | **0.069** | **232** |
| Papazoglou 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **55** | **49** | **51** | **53** | **86** | **18** |  | **50 54** |  | **52** |
| 对照组 **112** | **52** | **0.055 88** | **76** | **0.132 145** | **19** | **0.914** | **93 71** | **0.237** | **82** |
| Almawi 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **417** | **175** | **369** | **223** | **523** | **69** |  | **329 263** |  | **296** |
| 对照组 **425** | **185** | **0.180 367** | **243** | **0.181 529** | **81** | **0.192** | **381 229** | **0.050** | **305** |
| Su 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **156** | **40** | **-** | **-** | **-** | **-** | **-** | **- -** |  | **98** |
| 对照组 **235** | **49** | **0.103 -** | **-** | **- -** | **-** | **-** | **- -** | **-** | **142** |
| Lee 等 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 病例组 **340** | **90** | **308** | **122** | **361** | **69** |  | **248 182** |  | **215** |
| 对照组 **185** | **41** | **0.001 165** | **61** | **0.912 193** | **33** | **0.757** | **130 96** | **0.814** | **113** |

病例组

病例组

病例组

**注：a: HWE(Hardy weinberg equilibrium), P> 0.05表示符合该定律；b: Eller等的研究中病例组基因型**

**-1154G/A、-2578C/A、+936C/T、-634G/C的人数分别为93、96、97、96; c: Eller等的研究中对照组基因型**

**-1154G/A、-2578C/A、+936C/T、-634G/C的人数分别为178、177、176、179；d: Traina等的研究中病例组基因型+936C/T、-634G/C的人数分别为80、77；e: Traina等的研究中对照组基因型+936C/T、-634G/C 的**

12

**人数分别为129/85。**

**“-”表示该研究中无此项**

## **2.2** **Meta**分析结果

### **2.2.1** **VEGF**基因**-634G/C(rs2010963)**位点的多态性与不明原因复发性流产的发**Th**风险

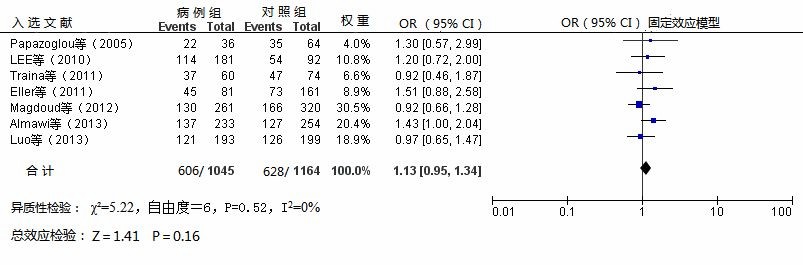
7篇文献[16-17, 19, 21-22, 24-25]研究了VEGF基因-634G/C(rs2010963)位点的多态性与不明原因复发性流产的发生风险，累计病例组1267例，对照组1367例，以GC、

CC基因型及C等位基因为暴露因素，GG基因型、G等位基因为非暴露因素。各研究间无明显统计学异质性（GC vs GG基因型：χ²=5.22，P=0.52，I2=0%；CC vs.

GG基因型：χ²=6.11，P=0.41，I2=2%；C等位基因vs. G等位基因：χ²=7.8，P=0.25，

I2=23%），采用固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示，GC基因型较GG基因型发生复发性自然流产的发病风险无明显增加[P=0.16，OR=1.13, 95%CI（0.95，

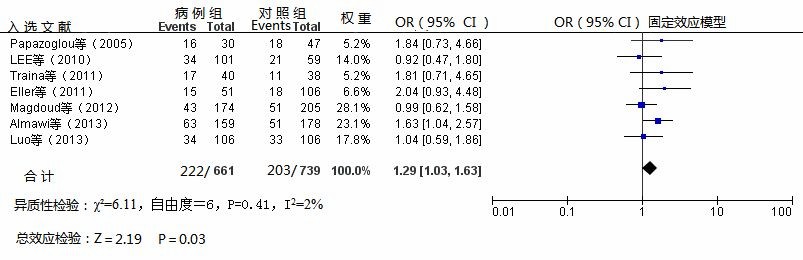
1.34）]；CC基因型女性较GG基因型女性的发病风险可能有所增加[P=0.03, OR=1.29, 95%CI(1.03, 1.63)]。携带等位基因C较携带等位基因G的发病风险可能升高[P=0.02，OR=1.14, 95%CI（1.02, 1.27）。见图1.2.3。



**图1. -634** **G/C位点GC vs. GG基因型森林图**

**Figure** **1. The forest for association between VEGF−634G/C（GC genotype vs. GG genotype）**

13



**图2. -634** **G/C位点CC vs. GG基因型森林图**

**Figure** **2. The forest for association between VEGF−634G/C（CC genotype vs. GG genotype）**



**图3** **-634G/C位点C等位基因vs. G等位基因森林图Figure3. The forest for association between VEGF−634G/C（C allele vs. G allele）**

### **2.2.2** **VEGF**基因**+936C/T (rs3025039)位点的多态性与不明原因复发性流产的发Th**风险

9篇文献[16-11, 19-25]分析了VEGF基因+936C/T (rs3025039)位点的多态性与不明原因复发性流产的发生风险，累计病例组1213例，对照组1333例，以CT、TT基因型及T等位基因为暴露因素，CC基因型、C等位基因为非暴露因素。各研究间无明显统计学异质性（CT vs. CC基因型: χ²=9.21, P=0.32, I2=13%; TT vs CC基因型: χ²=8.73, P=0.37, I2=8%），采用固定效应模型合并分析。各研究间T vs. C等位基因存在统计学异质性（χ²=15.88, P=0.04, I2=50%），通过森林图及漏斗图分析后发现，Almawi等研究存在明显的统计学异质性及发表偏倚，排除Almawi等研究后重新合并分析，最终纳入文献8篇[15-16,18-23]。各研究间比较无统计学异质性（CT vs CC基因型: χ²=9.21, P=0.32, I2=13%; TT vs. CC基因型: χ²=8.73, P=0.37, I2=8%; T vs C等位基因: χ²=7.18, P=0.41, I2=3%），采用固定效应模型合并分

14

析。Meta分析结果显示，病例-对照组间比较CT、TT基因型及较CC基因型妇女发生复发性自然流产的风险可能增加[CT vs CC基因型: P＜0.0001, OR=1.40, 95%CI(1.18, 1.65)]；TT vs CC基因型：P＝0.02，OR=1.72, 95%CI（1.11, 2.66）；

携带等位基因T较携带等等位基因C的妇女发病风险可能升高（P＜0.00001，

OR=1.52，95%CI[1.30, 1.78]。见图4.5.6.



**图4** **+936C/T位点CT vs. CC基因型森林图**

**Figure** **4. The forest for association between VEGF +936C/T（CT genotype vs. CC genotype）**



**图5** **+936C/T位点TT vs. CC基因型森林图**

**Figure** **5. The forest for association between VEGF +936C/T（TT genotype vs. CC genotype）**

15



**图6. +936C/T位点C等位基因vs. T等位基因森林图**

**Figure** **6. The forest for association between VEGF +936C/T（T allele vs. C allele）**

### **2.2.3** **VEGF**基因**-2578C/A-(rs699947)位点的多态性与不明原因复发性流产的发Th**风险

8篇文献[16-17,20-25]研究了VEGF基因-2578C/A-(rs699947)位点的多态性与不明原因复发性流产的发生风险，累计病例组1428例，对照组1510例，以CA、AA基因型及A等位基因为暴露因素，CC基因型、C等位基因为非暴露因素。各研究间无明显统计学异质性（CA vs. CC基因型: χ²=9.86, P=0.20, I2=29%; AA vs. CC基因型: χ²=6.82, P=0.22, I2=26%; A vs. C等位基因: χ²=12.32, P=0.09, I2=43%），采用固定效应模型合并分析。Meta分析结果显示，CA、AA基因型较CC基因型及携带A等位基因较携带C等位基因的妇女发生复发性自然流产的风险可能相当[CA vs. CC基因型：P＝0.85，OR=0.98，95%CI(0.84, 1.16)；AA vs. CC基因型：P＝0.88，OR=0.98，95%CI(0.78, 1.24)；A vs. C等位基因：P＝0.91，OR=1.01，

95%CI(0.90, 1.12)]。见图7.8.9.



**图7** **-2578C/A位点CA vs. CC基因型森林图**

**Figure** **7. The forest for association between VEGF -2578C/A（CA genotype vs. CC genotype）**

16



**图8** **-2578C/A位点AA vs. CC基因型森林图**

**Figure** **8. The forest for association between VEGF -2578C/A（AA genotype vs. CC genotype）**



**图9** **-2578C/A位点A等位基因vs. C等位基因森林图**

**Figure** **9. The forest for association between VEGF -2578C/A（A allele vs. C allele）**

### **2.2.4** **VEGF**基因**-1154G/A(rs1570360)** 位点的多态性与不明原因复发性流产的发

**Th风险**

8篇文献[16,18,21-26]研究了VEGF基因-1154G/A(rs1570360)位点的多态性与不明原因复发性流产的发生风险，累计病例组1447例，对照组1631例，以GA、AA基因型及A等位基因为暴露因素，GG基因型、G等位基因为非暴露因素。各研究间有明显统计学异质性（GA vs GG基因型: χ²=15.84, P=0.03, I2=56%; AA vs. GG基因型: χ²=17.77, P=0.01, I2=61%; A vs G等位基因: χ²=24.51, P=0.0009, I2=71%）；在地区的基础上进行亚洲-非亚洲的亚组分析：亚洲人群各研究间GA vs. GG基因型无明显的统计学异质性（χ²=6.5, P=0.16, I2=38%），采用固定效应模型，分析结果显示GA基因型较GG基因型妇女发生复发性自然流产的风险可能相当[P＝

17

0.86，OR＝0.98, 95%CI(0.81, 1.19)]；亚洲人群各研究间AA vs. GG基因型及等位基因A vs. 等位基因G有明显统计学异质性（AA vs. GG基因型: χ²=8.49, P=0.08, I2=53%; A vs G等位基因: χ²=9.65, P=0.05, I2=59%），采用随机效应模型。Meta分析显示，病例组与对照组比较，AA基因型妇女较GG基因型妇女发病风险可能相当[P＝0.58, OR＝1.20, 95%CI(0.63, 2.30)]；携带等位基因A较携带等位基因G发病风险可能相当[P=0.39, OR=1.12, 95%CI(0.87, 1.44)]。非亚洲人群各研究间有明显统计学异质性（GA vs. GG基因型：χ²=8.49, P=0.01，I2=76%；AA vs GG基因型：χ²=5.39，P=0.07，I2=63%；A vs G等位基因：χ²=10.42，

P=0.005, I2=81%），采用随机效应模型。Meta分析结果显示，对照组及病例组

-1154G/A(rs1570360)位点GA基因型较GG基因型，AA基因型较GG基因型以及携带A等位基因较携带G等位基因的妇女在发生复发性自然流产的风险比较上，并无统计学意义。[GA vs. GG基因型：P=0.33，OR=1.14, 95%CI(0.88, 1.48)；A vs. G等位基因：P=0.26，OR=1.33，95%CI(0.81, 2.18)；AA vs. GG基因型：

P=0.06，OR=2.06, 95%CI(0.97, 4.38)]。见图10.11.12.



**图10** **-1154G/A位点GA vs. GG基因型森林图**

**Figure** **10. The forest for association between VEGF -1154G/A（GA genotype vs. GG genotype）**

18



**图11** **-1154G/A位点AA vs. GG基因型森林图**

**Figure** **11. The forest for association between VEGF -1154G/A（AA genotype vs. GG genotype）**



**图12** **-1154G/A位点A等位基因vs. G等位基因森林图**

**Figure** **12. The forest for association between VEGF -1154G/A（A allele vs. G allele）**

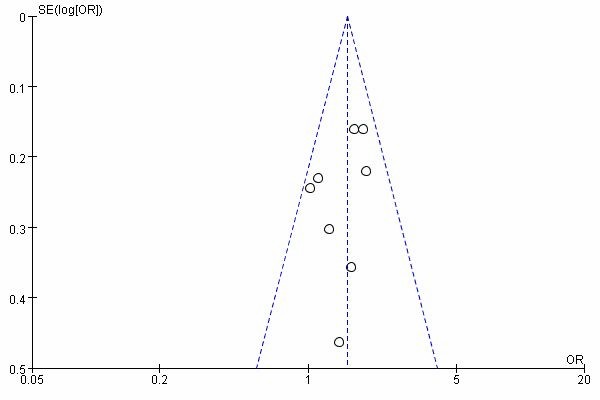
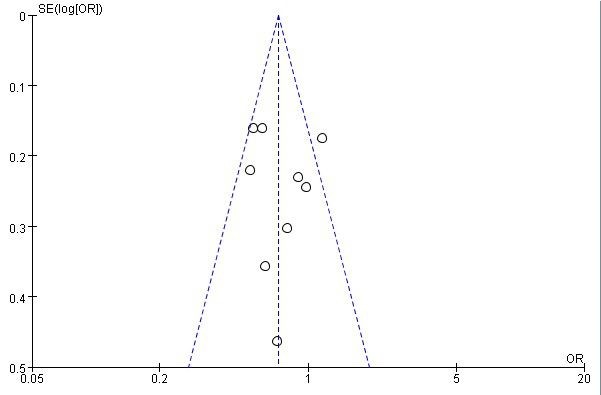
## 2.3. 发表偏倚

对纳入研究以OR值为横坐标，logOR为纵坐标进行漏斗分析，其中VEGF各基因位点的漏斗图基本对称，其中+936C/T中T vs. C等位基因存在统计学异质性，其中一个研究落在漏斗图“倒三角形”之外，提示其可能存在发表偏倚，经排除

Almawi等[25]研究后，重新分析所得的漏斗图基本对称，且病例组与对照组比较，

19

差异均有统计学意义。因本研究纳入文献的数量不多，且部分基因位点在各研究间存在统计学异质性，故而漏斗图仅能作为一种定性判断，只有随着关于此方面研究的不断进展，通过加大样本量，才能获得准确性及稳定性更高的研究结果；见图13。



a b

**图13** **a：排除Almawi等这项研究前+936C/T中T vs. C等位基因漏斗图**

**b: 排除Almawi等这项研究后+936C/T中T vs. C等位基因漏斗图**

**Figure13 a：Funnel plot of the VEGF +936C/T（C allele vs. T allele）before excluding the study of Almawi b：Funnel plot of the VEGF +936C/T（C allele vs. T allele）after excluding the study of Almawi**

# **3** 讨论

正常妊娠时，子宫螺旋小动脉管壁平滑肌细胞、内皮细胞凋亡，继而被滋养细胞代替，而VEGF在妊娠期间主要由合体滋养细胞及血管内皮细胞分泌，同时

VEGF也可促进滋养细胞的生长和分化，并在胎盘的形成过程中参与血管的形成与重铸[27]。多个研究证实，VEGF基因多态性影响VEGF蛋白水平表达[28-29]. Vuorela等[30]研究中也可发现，在妇女早期妊娠阶段，胎盘绒毛血管的状态与胚胎发育密切相关，如果发生胎盘滋养细胞层VEGF缺失或减少，则可能导致早期自然流产；然而过度的VEGF的表达也可导致不良的妊娠结局，例如发生自然流产或是胚胎发育异常[31]。然而，目前国内外关于VEGF的相关基因位点的多态性（-634G/C、

+936C/T、-2578C/A、-1154G/A）与复发性自然流产的之间的相关性的结果不尽相同。所以，我们综合国内外的相关研究进行meta分析，期望对VEGF基因位点的多态性（-634G/C、+936C/T、-2578C/A、-1154G/A）与复发性自然流产的相关性做一个较为全面的评估。

20

VEGF基因-634G/C位点中CC基因型较GG基因型妇女发生复发性自然流产的风险可能高1.29倍，携带等位基因C较携带等位基因G的女性的发病风险约高

1.14倍。VEGF基因的+936C/T基因位点的相关研究中存在统计学异质性，且进行亚组分析仍无法避免，通过进一步分析漏斗图及森林图后发现，Almawi等[25]的研究存在明显统计学异质性及发表偏倚，故而在排除此研究后，其中CT、TT基因型及T等位基因在病例组与对照组间比较，相较于CC基因型及C等位基因妇女更容易发生复发性自然流产（P＜0.05）。在meta分析中若将存在明显统计学有异质性的研究排除，然后再分析可能产生选择性偏倚[32]，故而对于+936C/T位点的

SNP与不明原因复发性自然流产发生风险的相关性研究，需要更多大样本、高质量的研究论证。VEGF基因的-2578C/A与复发性自然流产的相关性分析表明，该多态位点与不明原因复发性自然流产的发生相关性可能不高，与目前国内外多数研究结果一致，各研究同质性较好，结果较可靠。VEGF基因的-1154G/A位点在各研究间存在明显统计学异质性，经过亚组分析后该异质性不能消除，且经分析后均无无统计学意义，因此推断是否由于因本研究所纳入的文献中未明确地进行种族分类，其异质性的来源于不同种族之间基因频率分布的差异，且各研究间地区跨域较大，因此出现明显的统计学异质性有可能源于以及其他未知的因素，因此需要将来综合更多的研究成果来论证。

与此同时，Jeon等[12]的研究对复发性流产胎儿体内的VEGF基因多态性进行分析，发现-2578CA+AA/-634CC、-1154GA+AA/-634CC较正常组表达明显升高；在Lee等[17]的研究中显示，单倍体A-A-G-T与C-A-G-T在不明原因复发性自然流产与正常妇女中比较，差异有统计学意义；Su等[33]的研究中也表明VEGF(单倍体A-T-G)与其激酶插入嵌合受体（单倍体A-C-A-T-G）在病例与对照组比较有差异。这些研究结果表明，不明原因复发性自然流产是一个非常复杂的疾病，它的病因可能是由一个基因型或是多个基因型有关，因而将来会更多的关注复发性自然流产患者及正常妊娠妇女基因或是基因交联方面的研究。

然而，在这项meta分析存在一定的局限性，首先，对VEGF基因位点−1154G/A多态性在整体或亚群研究获得的研究具有高度的异质性，虽然我们通过亚组分析，但仍不能消除；其次，在筛选文献时仅搜索中、英文两种语种，可能会限制的此

21

项meta分析的结果。因此对于VEGF基因位点与不明原因复发性自然流产的相关性研究，需要不断的探索与研究，期望能够总结出更为可靠、准确的研究成果。

综上，VEGF基因+936C/T、-634G/C位点的单核苷酸多态性与不明原因复发性自然流产相关，其中携带位点-634G/C的CC基因型及C等位基因与+936C/T位点的CT、TT基因型及T等位基因妇女发生不明原因复发性自然流产的风险较正常妊娠妇女增高，而携带-634G/C的G等位基因及位点+936C/T的CC基因型及C等位基因妇女发生不明原因复发性自然流产的风险较低。那么随着现代分子生物学技术的不断提高，研究DNA的多态位点以了解不明原因复发性自然流产的发病机制，临床在针对不明原因复发性自然流产患者的病因诊断中，我们则可检测其

VEGF基因类型，通过基因靶向治疗，在妊娠早、中期增加或是降低VEGF基因的复制、转录、翻译等以改变曾有复发性自然流产病史的妊娠妇女体内VEGF蛋白表达水平，以促进妊娠期滋养细胞及新生血管的形成，从而改善胎盘及胎儿体内的血液循环，从而成为治疗复发性流产的新型手段。

22

**全文总结**

复发性自然流产是一种病因十分复杂的疾病，给育龄期妇女及其家人带来了沉重的心理负担，虽然大多自然流产的患者病因尚可询证，但仍有近半数的复发性自然流产目前无法明确病因。本文就近年世界范围内公开发表对VEGF基因多态性与复发性自然流产相关研究进行合并分析，排除有明显统计学异质性的研究，以探寻VEGF基因不同基因位点的单核苷酸多态性与不明原因复发性自然流产的发病风险；在本文的合并分析中可以得出，VEGF基因-634G/C (rs2010963)位点、

+936C/T (rs3025039)位点的单核苷酸多态性与不明原因复发性自然流产发生可能相关，即携带-634G/C的位点CC基因型及C等位基因与+936C/T位点的CT、TT基因型及T等位基因可能增加不明原因复发性自然流产的发生风险。但将此项meta分析中存在高度异质性的研究进行亚组分析，终不能消除其异质性，说明不同区域、国家，不同种族间的部分研究结果大相径庭，并且目前关于VEGF基因位点与复发性自然流产的相关性研究数量相对较少，而在筛选文献限制语种等因素，在一定程度上可能会限制此项meta分析的结果。因此我们仍需要不断的发现、探索与研究，期望能够得到样本量大，质量更的研究结果，以进一步的阐明不明原因复发性自然流产与遗传基因的关系，力争在以后的医疗水平支撑下通过在妊娠期增加或是降低该基因位点的复制、转录、翻译等，改变其目标蛋白在体内的表达水平，从而改变妊娠结局，增加妊娠成功率。

23

参考文献

[1] 谢幸, 苟文丽等. 第八版妇产科学[M]. 人民卫生出版社. 2014. P47-50.

[2] Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, et al. REVIEW ARTICLE: immunological modes of pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immunol, 2010, 63(6): 611-623.

[3] Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, et al. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage[J]. Fertil Steril, 2010, 94(1): 290-295.

[4] Christiansen OB, Steffensen R, Nielsen HS, et al. Multifactoria etiology of recurrentmiscarriageanditsscientificandclinicalimplications[J]. GynecolObstet Invest, 2008, 66(4): 257-267.

[5] 叶俊英, 谢建渝. 异位妊娠早期诊断标志物的进展[J ]. 检验医学与临床, 2006, 3(8): 378-380.

[6] Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, et a1. Identification of polymorphisms within the vascular end othelial growth factor(VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. Cytokine, 2000, 12: 1232-1235.

[7] Su MT, Lin SH, Chen YC. Genetic association studies of angiogenesis and vasoconstriction related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17(6): 803-812.

[8] 贾建军, 王自能, 罗新, 等. 血管内皮因子在胎盘绒毛滋养层表达与绒毛血管生成[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(4): 505-508.

[9] Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress[J]. Endocr Rev, 2004, 25(4): 581-611.

[10] Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, et al. Uteroplacental vascular development andpla-centalfunction: an update[J]. IntJ Dev Biol, 2010, 54(2-3): 355-366.

[11] Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss[J]. [Semin Reprod Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16418974) 2006; 24(1): 17-24.

[[12] Jeon YJ](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Jeon%20YJ%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21902756), [Kim JH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Kim%20JH%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21902756), [Rah H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Rah%20H%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21902756), et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in spontaneously aborted fetuses[J]. [Am J Reprod Immunol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21902756) 2011; 66(6): 544-553.24

[[13] Galazios G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Galazios%20G%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19529993), [Papazoglou D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Papazoglou%20D%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19529993), [Tsikouras P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Tsikouras%20P%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=19529993), et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and pregnancy[J]. [J Matern Fetal Neonatal Med.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19529993) 2009 May; 22(5): 371-8.

[14] Goodman C, Jeyendran RS, Coulam CB. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism and implantation failure[J]. Reprod Biomed Online, 2008, 16(5): 720-723.

[15] Coulam CB, Jeyendran RS. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss[J]. Am J Reprod Immun, 2008, 59(4): 301-305.

[16] Papazoglou D, Galazios G, Papatheodorou K, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and idiopathic recurrent pregnancy loss[J]. Fertil Steril, 2005, 83(4): 959-963.

[17] Lee HH, Hong SH, Shin SJ, et al. Association study of vascular endothelial growth factor polymorphisms with the risk of recurrent spontaneous abortion. [J]. Fertil Steril. 2010, 93(4): 1244-1247.

[18] Xing X, Yan J, Zhao Y, et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms with recurrent spontaneous abortion in Chinese Han women[J]. Am J Reprod Immunol2011; 65(5): 521-525.

[19] Traina E, Daher S, Moron AF, et al. Polymorphisms in VEGF, progesterone receptor and IL-1receptor genes in women with recurrent spontaneous abortion[J]. J Reprod Immunol, 2011, 88(1): 53-57.

[20] Aggarwal S, Parveen F, Faridi RM, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in North Indian patients with recurrent miscarriages[J]. Reprod Biomed Online, 2011, 22(1): 59-64.

[21] Eller AG, Branch DW, Nelson L, et al. Vascular endothelial growth factor-A gene polymorphisms in women with recurrent pregnancy Loss[J]. J Reprod Immunol, 2011, 88(1): 48-52.

[22] Magdoud K, Dendana V, Herbepin S, et al. Identification of specific vascular endothelial growth factor susceptible and protective haplotypes associated with recurrent spontaneous miscarriages[J]. Hum Reprod, 2012, 27(5): 1536-1541.25

[23] Samli H, Demir BC, Ozgoz A, et al. Vascular endothelial growth factor gene 1154 G/A, 2578 C/A, 460 C/T, 936 C/T polymorphisms and association with recurrent pregnancy losses[J]. Genet Mol Res, 2012, 11(4): 4739-4745.

[24] Luo Li, Li DD, Wei SG, et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene associated with recurrent spontaneous miscarriage[J]. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013, 26(7): 2628-2635.

[25] Almawi WY, Almawi WY, Saldanha FL, Mahmood NA, et al. Relationship between VEGFA polymorphisms and serum VEGF protein levels and recurrent spontaneous miscarriage[J]. Hum Reprod, 2013, 28(10): 2628-2635.

[26] Su MT, Lin SH, Chen YC, et al. Gene-gene interactions and gene polymorphisms of VEGFA and EG-VEGF gene systems in recurrent pregnancy loss[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(6): 699-705.

[27] Anteby EY, Greenfield C, Natanson-Yaron S, et al. Vascular endothelial growthfactor, epidermal growth factor and fibroblast growth factor-4 and-10 stimulate trophoblast plasminogen activator system and metalloproteinase-9[J]. Mol Hum Reprod. 2004, 10(4) : 229-235.

[28] Renner W, Kotschan S, Hoffmann C, Obermayer-Pietsch B, Pilger E. A common 936 C/T mutation in the gene for vascular endothelial growth factor is associated with vascular endothelial growth factor plasma levels. J Vasc Res 2000, 37: 443-448.

[29] Blumberg HP, Wang F, Chepenik LG, Kalmar JH, Edmiston E, Duman RS, et al. Influence of Vascular Endothelial Growth Factor Variation on Human Hippocampus Morphology. Biol Psychiatry 2008; 64: 901-903.

[30] Vuorela P, Carpen O, Tulppala M, et al. VEGF, its receptors and the tie receptors in recurrent miscarriage[J]. Mol Hum Reprod, 2000, 6(3): 276-282.

[31] Pang LH, Li MJ, Li MQ, Yang DM, Shi L. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and the VEGF soluble receptor-1 (sFlt-1) in chorionic villus tissue from Chinese women with early recurrent spontaneous abortion. J Int Med Res 2011; 39: 830-837.26

[32] Colditz GA, Burdick E, Mosteller F. Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary[J]. Am J Epidemiol, 1995, 142: 371-382.

[[33] Su MT](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Su%20MT%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21257617), [Lin SH](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lin%20SH%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21257617), [Lee IW](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Lee%20IW%5bAuthor%5d&amp;cauthor=true&amp;cauthor_uid=21257617), et al. Association of polymorphisms/haplotypes of the genes encoding vascular endothelial growth factor and its KDR receptor with recurrent pregnancy loss[J]. [Hum Reprod](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Association%2Bof%2Bpolymorphisms_haplotypes%2Bof%2Bthe%2Bgenes%2Bencoding%2Bvascular%2Bendothelial%2Bgrowth%2Bfactor%2Band%2Bits%2BKDR%2Breceptor%2Bwith%2Brecurrent%2Bpregnancy%2Bloss), 2011, 26(4): 758-764.

27

# 文献综述

**VEGF在妇科常见肿瘤中的研究进展**

血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前最强有力的血管生成因子，VEGF是由血管内皮细胞、滋养细胞和炎性巨噬细胞等分泌，作用于血管内皮细胞促进其有丝分裂的细胞因子，在肿瘤的侵袭、转移中起着十分重要的作用。

宫颈癌、子宫内膜癌及卵巢癌是妇产科最常见的三大肿瘤，它们严重的威胁着女性的生殖健康，随着肿瘤发病的年轻化，近年来国内外对妇科肿瘤的发生、发展机制以及新型的治疗手段有较多的研究。肿瘤细胞的生存主要依靠丰富的血流供给，故而肿瘤血管生成与肿瘤侵袭和转移密切相关，VEGF是目前已知的参与血管形成作用最强、特异性最高的络氨酸激酶受体蛋白[1]，在胚胎发育、创伤愈合、肿瘤生长和转移过程中起着重要的作用。本文就VEGF与妇科常见肿瘤的关系作一简要综述。

一、**VEGF的基因结构及功能**

VEGF基因位于染色体的6p21，由7个内含子和8个外显子组成，编码基因长

14kb，分子量约为34～45kD，而8个外显子按不同的拼剪方式可产生不同的VEGF

表现形式，现目前已发现的VEGF家族成员包括主要包括VEGF-A、B、C、D、E、

F和胎盘生长因子( placenta growth factor, PIGF). VEGF由成纤维细胞血管内皮细胞、滋养细胞和巨噬细胞等分泌，作用于血管内皮细胞，促进血管内皮细胞进行有丝分裂，增加微、小静脉的通透性，利于纤维蛋白原以及其他血浆蛋白渗出，形成肿瘤基质和新生毛细血管网络的基础；同时VEGF还可诱导丝氨酸蛋白酶和间质胶原酶表达，促进细胞质钙聚集，从而诱导新生血管生成。

**二、VEGF与宫颈癌**

根据国际癌症研究机构（International Agency for Research on Cancer, IARC）

2011年发表的数据中显示，全球每年宫颈癌的新发病例大概为529800例，而每年

28

死于宫颈癌的患者数大概为275100例，这样的发病率占女性恶性肿瘤中的第三位

[2]. 虽然按照国际妇产科联合会（International Federation of Gynecology and

Obstetrics，FIGO）制定有统一的宫颈癌临床分期、病理类型等，但处于相同阶段的不同的宫颈癌患者其病情严重程度不尽相同。近期Ke Du等[3]的研究中，对已经组织病理学确诊的37名宫颈癌患者中，检测治疗前血清VEGF水平中位数为

647.15 (393.35~1125.16) pg/mL,而宫颈癌处于Ⅲa~Ⅳa，或有淋巴结转移、肿瘤直径

＞4cm、年龄＜50岁的患者，血清VEGF水平显著升高（P＜0.05），有差异统计学意义。国内外已有较多研究显示VEGF在宫颈癌Ⅲ-Ⅳ期患者血清中的含量较Ⅰ-Ⅱ期患者明显升高，在经过手术治疗或是放化疗后VEGF的水平明显下降，而检测再次复发患者血清中VEGF水平发现其表达再次升高，这说明VEGF表达水平的高低对于评估宫颈癌患者的病情演变及远期预后的起着非常重要的作用[4-6]。这些研究均表明VEGF对宫颈癌的恶性繁殖及侵袭具有促进作用，但是对于如何界定早期或是中晚期宫颈癌，以及如何判定治疗效果及预后的血清VEGF水平尚缺乏具体的数据。

**三、VEGF与子宫内膜癌**

VEGF在子宫内膜癌的发生、发展中所起的作用目前仍存在争议，在Kamat[7]、

Ozbudak[8]等的研究中表明在早期转移的子宫内膜癌患者的血清中VEGF的表达升高，且检测血清VEGF的表达水平，可判断子宫内膜癌，结直肠癌的预后[9]；而部分研究却显示相反的结果[10-11]。目前国内有学者[12]应用免疫组化方法研究证实

VEGF及其中期因子在子宫内膜腺癌中高表达，并且有助于判断其预后水平。最近在Sami K[13]等的研究中，采用酶联免疫吸附测定法及免疫组化测定子宫内膜癌患者术前的血清VEGF水平，发现在已经存在转移、浸润深度≥50%及组织分化程度低的子宫内膜癌患者血清中VEGF表达升高（P＜0.001）。国内外对于这种在子宫内膜癌患者血清中检测到的VEGF表达水平与疾病严重程度及预后不一致性的研究结果尚无法解释，进而需要更大样本及更深入的研究，以求能够达到更为一致的研究成果，对于运用于临床治疗子宫内膜癌有突破性的进展。

**四、VEGF与卵巢癌**

29

卵巢癌可发生于任何年龄，其组织学类型繁多，但在不同年龄其分布有所变化，青春期女性发生生殖细胞类恶性肿瘤多见，而围绝经期妇女多发卵巢上皮性癌。由于卵巢位于盆腔深部，早期病变缺乏显著的临床表现及敏感性、特异性高的肿瘤标志物，大多数患者发现患有卵巢癌时已进入癌症晚期，而晚期卵巢的5年生存率＜30%[14]；2013年国外学者研究显示，在发达地区妇女新发的22240例妇科肿瘤中，有14030例是死于卵巢癌[15]。因此卵巢癌致死率居妇科恶性肿瘤首位。Fujimoto[16]等研究发现VEGF在正常卵巢组织及卵巢肿瘤组织中均有表达，但在卵巢恶性肿瘤中的VEGF的表达水平显著高于卵巢交界性肿瘤及正常卵巢组织。国内外研究发现，在手术治疗前晚期卵巢癌并伴有淋巴结转移、手术治疗后复发性卵巢癌患者的血清VEGF表达水平明显高于卵巢癌手术治疗后患者血清VEGF含量，由此推断，我们可根据血清VEGF的含量来判断卵巢癌患者的预后及监测术后复发情况[17]。在Juanni[18]等的研究中应用聚合酶链反应（Polymerase Chain

Reaction，PCR）、蛋白质印迹法(Western Blot, WB)以及细胞免疫实验技术证实VEG在卵巢癌组织中高表达，并从分子层面分析是由于卵巢癌组织中miR-205表达升高，使VEGF含量增多，从而降低Ezrin蛋白及层粘蛋白A/C的表达，最终增强肿瘤细胞的侵袭性与转移能力。

**五、结语**

综上所述，VEGF是促进肿瘤血管生成最重要的细胞因子，目前国内外许多研究也已证实，在宫颈癌及卵巢癌患者的血清及癌组织中的表达水平明显增高，且检测VEGF的表达水平可作为判断是否合并盆腹腔淋巴结转移、肿瘤浸润及监测远期复发情况的重要措施之一。而关于VEGF与子宫内膜癌的相关性研究结果尚未统一，但目前大部分学者认为，监测VEGF表达水平对于评估子宫内膜癌患者的愈合仍有意义。目前也已有新型的血管抑制素运用于临床，如贝伐单抗对于难治性、复发性卵巢癌的治疗，且已经取得较为可观的疗效成果。但VEGF仅是影响肿瘤生长的主要因子之一，而肿瘤的形成机制非常复杂，且它的发生是多基因、多因素、多阶段，因此需要我们更多的科研以及临床工作者进行更多、更好、更全的研究，从而对妇科肿瘤的发生、发展机制、恶性肿瘤的治疗以及提高患者生活质量有创新性、突破性的进展。

30

参考文献

[1] Weng CJ and Yen GC. Chemopreventive effects of dietary phytochemicals against cancer invasion and metastasis: phenolic acids, monophenol, polyphenol, and their derivatives. Cancer Treat Rev. 2012.38: 76-87.

[2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011.61: 69-90.

[3] Ke Du1, Hong-Ying Gong, Zhi-Min Gong. Influence of Serum VEGF Levels on Therapeutic Outcome and Diagnosis/Prognostic Value in Patients with Cervical Cancer. Asian Pac J Cancer Prev,. 2014.15 (20): 8793-8796.

[4] Stepan D, Simionescu C, Stepan A, et al. VEGF and CD105 immunoexpression in squamous cervical carcinomas and associated precancerous lesions. Rom J Morphol Embryol. 2012. 53: 585-9.

[5] Barbu I, Crăiţoiu S, Simionescu CE, et al. CD105 microvessels density, VEGF, EGFR-1 and c-erbB-2 and their prognostic correlation in different subtypes of cervical adenocarcinoma. Rom J Morphol Embryol,. 2013.54,: 519-30.

[6] Salomon-Perzyńska M, Perzyński A, Rembielak-Stawecka B, et al. VEGF--targeted therapy for the treatment of cervical cancer --literature review. Ginekol Pol. 2014. 85: 461-5.

[7] Kamat AA, Merritt WM, Coffey D, et al. Clinical and biological significance of vascular endothelial growth factor in endometrial cancer. Clin Cancer Res. 2007; 13: 7487-95.

[8] Ozbudak IH, Karaveli S, Simsek T, et al. Neoangiogenesis and expression of hypoxia-inducible factor 1alpha, vascular endothelial growth factor, and glucose transporter-1 in endometrioid type endometrium adenocarcinomas. Gynecol Oncol. 2008; 108: 603-8.

[9] Bozas G, Terpos E, Gika D, et al. Prechemotherapy serum levels of CD105, transforming growth factorbeta2, and vascular endothelial growth factor are associated with prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer

31

Treated with cytoreductive surgery and platinumbased chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2010;20:248-54.

[10] Talvensaari-Mattila A, Soini Y, Santala M. VEGF and its receptors(flt-1 and KDR/flk-1) as prognostic indicators in endometrial carcinoma. Tumour Biol. 2005; 26: 81-7.

[11] Yokoyama Y, Sato S, Futagami M, et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor and its receptors in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 2000; 77: 413-8.

[12] 王雅丽, 范秀华, 刘淳. 血管内皮生长因子及中期因子在子宫内膜腺癌中的表达及其意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(11): 1696-1698.

[13] Sami K. Saarelainen&Synnöve Staff&Nina Peltonen&Terho Lehtimäki. Endoglin, VEGF, and its receptors in predicting metastases in endometrial carcinoma. Tumor Biol. 2014.35: 4651-4657.

[14] Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin 2011; 61: 183–203.

[15] Siegel R, Naishadham D and Jemal A: Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013.63: 11-30.

[16] FujimotoJ, Sakaguchi H, Aoki I, et al. Clinical implicationsof expressionof vascularendothelial growthfactorin metastaticlesions of ovariancancers[J]. Br J Cancer, 2001.85( 3): 313-316.

[17] Zhang F, Li C, Liu H, Wang Y, Chen Y, Wu X. The functional proteomics analysis of VEGF-treated human epithelial ovarian cancer cells. Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med 2014; 35: 12379-87.

[18] Juanni Li, Long Li, ZexiaLi, Guanghui Gong et al. The role of miR-205 in the VEGF-mediated promotion of human ovarian cancer cell invasion[DB/OL]. [http: //www. sciencedirect. com/science/article/pii/S0090825815005351. html, 2015-0](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825815005351.html%2C2015-0) 1-15/2015-04-03.

32

致**谢**

2012年的我怀着对医学的热爱与梦想走进重医殿堂，2015年的我怀着神圣的

职责离开重医怀抱，回首3年的时光，有憧憬、有彷徨、有失落、也有希望，在

这3年的时光里我逐渐成长，增加了几分成熟与冷静，更好的理解了作为一名医者的光荣与神圣。我的这些成长与理解也意味着时间的流逝，在这即将告别各位老师、朋友之际，我百感交集。

首先我要感谢我的导师王佳教授，师恩如母，永刻于心，有一种老师，总是在告诉我们一些东西，我们忘记；有一种老师，总是在演示给我们一些东西，然后我们理解。我的导师王佳教授就是用她的一言一行在感染着我，看着她对工作的兢兢业业，对患者的无微不至，对同事的悉心关怀都在诠释着一名医者的高尚医德与医风，她严于律己，宽以待人。在我攻读妇产科硕士期间，王老师是良师，是益友，在学习与工作期间王老师总是孜孜不倦的传授我们临床知识与技能，教会我们如何将理论知识更好地与临床相结合，循循善诱，告诉我们要知其然，必知其所以然，并利用她的空余时间一步一步地教会我们如何查阅与撰写医学论文；同时她也关心着我们的生活与心理，待人如亲。正是由于王老师在工作与生活中给我的帮助，让我的临床实践能力与对临床论文的撰写能力飞快的进步，研究生阶段发表文章及本论文如期顺利的完成，都要感谢王老师在方法及思维上给予我的莫大帮助。而在我心中，“感谢”远远不能表达学生心底对老师那份最真挚的情意。

我还要感谢在我临床工作期间，科室的各位老师们对我的指导、帮助与教诲，你们严以律己、严谨治学、一丝不苟的工作态度都是我学习的榜样与目标。

其次我要感谢我的爸妈及一直以来鼓励我的家人们，是你们无私的奉献与关怀，让我拥有勇往直前的动力，你们辛苦了。

再次我要感谢我亲爱的朋友们，我的世界因为有你们而绚烂、精彩。

最后，非常感谢答辩委员会的老师们，感谢你们在百忙中挤出时间来指导我完成论文答辩工作，谢谢你们！

无论以后前方是否荆棘密布，我都将怀揣着我的梦想及老师们的厚望勇往直前，用我的双手去完成一名“白衣天使”的身负着的光荣而神圣使命。

33

# 攻读学位期间发表的学术论文

1.明雪，王佳，蒋艳，潘凉泽，周宜洁．VEGF基因多态性与不明原因复发性自然流产发生风险相关性的meta分析.现代妇产科进展．2014年第23卷第11期：889-894.

2.王佳，唐良萏，石全红，明雪.雌、孕激素对子宫内膜异位症裸鼠模型异位病灶中间隙连接蛋白26、32、43表达的影响.重庆医科大学学报.2013年第38卷第9期：1012-1017.

34