

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.02.015

❖ 临床研究 ❖

# 膀胱癌患者癌组织 Fibulin-3、SENP1、NCOA1 表达与疾病进展及复发的关系

秦建文, 张楠, 刘小林, 陈苏杭, 周和平

(中国科学院国科医疗江油医院泌尿外科, 四川 江油 621701)

**【摘要】目的:** 探讨膀胱癌患者癌组织纤蛋白 3 (Fibulin-3)、SUMO 特异性蛋白酶 1 (SENP1)、核受体辅激活因子 1 (NCOA1) 表达与疾病进展及复发的关系。**方法:** 取 104 例膀胱癌患者癌组织和癌旁组织各 104 份, 免疫组化法检测 Fibulin-3、SENP1 及 NCOA1 表达情况, 分析其与患者临床特征的关系; 随访 3 年记录疾病复发情况, 并进行 Kaplan-Meier 生存分析。**结果:** 膀胱癌组织 Fibulin-3、SENP1、NCOA1 表达阳性率高于癌旁组织 ( $P < 0.05$ ); 不同 TNM 分期、病理分级、浸润深度及淋巴结转移情况患者 Fibulin-3、SENP1、NCOA1 阳性率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); Logistic 回归分析显示, Fibulin-3、SENP1、NCOA1 表达情况与 TNM 分期、病理分级、淋巴结转移、浸润深度有关 ( $P < 0.05$ ); Fibulin-3、SENP1、NCOA1 表达阳性患者 3 年无进展生存率低于表达阴性患者 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 膀胱癌患者癌组织 Fibulin-3、SENP1、NCOA1 表达阳性率升高, 且与肿瘤进展及复发密切相关, 可为临床诊治及预后评估提供重要指导。

**【关键词】** 膀胱癌; 纤蛋白 3; SUMO 特异性蛋白酶 1; 核受体辅激活因子 1; 复发

**【中图分类号】** R737.14 **【文献标志码】** A

## Relationship of Fibulin-3, SENP1 and NCOA1 expression in bladder cancer tissues with disease progression and recurrence

QIN Jian-wen, ZHANG Nan, LIU Xiao-lin, CHEN Su-hang, ZHOU He-ping

(Department of Urology Urology Surgery, Jianguyou Hospital of Chinese Academy of Sciences, Jianguyou 621701, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To observe the relationship of the expression of fibulin-3, small ubiquitin-like modifier protein-specific protease 1 (SENP1) and nuclear receptor coactivator 1 (NCOA1) in bladder cancer tissues with disease progression and recurrence. **Methods:** A total of 104 bladder cancer patients were enrolled. 104 samples of bladder cancer tissues and 104 samples of paracancerous tissues were collected to detect the expression of fibulin-3, SENP1 and NCOA1 by immunohistochemistry, and the relationship between them and the patients' clinical characteristics was analyzed. The patients were followed up for 3 years, and recurrence was recorded. Meanwhile, Kaplan-Meier survival analysis was performed. **Results:** The positive expression rates of fibulin-3, SENP1 and NCOA1 in bladder cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). There were statistically significant differences in the positive rates of fibulin-3, SENP1 and NCOA1 between patients with different TNM stages, pathological grades, depths of invasion and lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the expression of fibulin-3, SENP1 and NCOA1 was related to TNM staging, pathological grade, lymph node metastasis, and depth of invasion ( $P < 0.05$ ). Fibulin-3, SENP1 and NCOA1 positive patients had significantly lower 3-year progression-free survival rates than negative ones ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The positive expression rates of Fibulin-3, SENP1 and NCOA1 in bladder cancer tissues are significantly increased. The above indicators are closely related to tumor progression and recurrence, which provides important guidance for clinical diagnosis, treatment and prognosis evaluation.

**【Key words】** Bladder cancer; Fibrin 3; SUMO-specific protease 1; Nuclear receptor coactivator 1; Recurrence

膀胱癌属于泌尿系统高发恶性肿瘤, 有调查<sup>[1]</sup>显示, 在成人恶性肿瘤中, 膀胱癌约占 8% 左右。研究膀胱癌进展与复发机制, 对指导临床诊治, 降低患者复发率、改善预后具有重要意义。纤蛋白 3 (Fibulin-3) 属于细胞外基质中的糖蛋白, 在人体广泛表

达<sup>[2-3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>表明, 细胞外基质中 Fibulin-3 起着构架作用, 并可作用于下游信号通路, 激活表皮生长因子受体信号通路。多种实体瘤患者肿瘤组织 Fibulin-3 异常表达, 具有肿瘤促进作用<sup>[5]</sup>。SUMO 特异性蛋白酶 1 (SENP1) 可对肿瘤血管形成产生重

要调控作用,参与肿瘤发生与发展<sup>[6]</sup>。核受体辅激活因子 1(NCOA1)为依赖配体的相应转录因子,在多种病理组织中呈现高表达水平,可能参与肥胖、癌症以及糖尿病病理<sup>[7]</sup>。本文旨在探究膀胱癌患者癌组织 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达情况与疾病进展及复发的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 2 月至 2017 年 3 月中国科学院国科医疗江油医院收治的 104 例膀胱癌患者的癌组织和癌旁组织为研究对象。纳入标准:(1)具有手术适应症,并接受根治性全膀胱切除术;(2)病理证实为膀胱癌;(3)临床资料完整;(4)精神、意识正常,签署研究知情同意书。排除标准:(1)合并严重心、肝、肾等疾病;(2)其他恶性肿瘤患者;(3)具有传染病史。本研究经医院医学伦理委员会审批。

### 1.2 方法

1.2.1 资料收集 包括性别、年龄、体重指数(BMI)、肿瘤直径、TNM 分期、病理分级、淋巴结转移、浸润深度及随访 3 年疾病复发情况。

1.2.2 免疫组化检测 取自手术切除的癌组织与相应配对癌旁(与肿瘤间隔 > 5 cm)正常组织。石蜡包埋切片,利用柠檬酸盐修复液进行抗原的修复;以 3% 过氧化氢连续孵育 10 min,同时对内源性过氧化物酶进行封闭处理;以山羊血清封闭。接着分别放入 Fibulin-3 单克隆抗体、SENPI 单克隆抗体及 NCOA1 单克隆抗体,均由 Abcam 公司提供,置于 4℃ 条件下孵育过夜。第 2 天以山羊抗兔免疫球蛋白 G(IgG)二抗(经辣根过氧化物酶进行标记,控制稀释比等于 1:50)处理,室温下连续孵育 30 min。二氨基联苯胺(DAB)显色,并以苏木素复染,利用二甲苯进行透明处理。注意以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗,用于阴性对照。安排两名病理科医师,通过双盲法独立完成阅片过程。结果评估:在各切片之中随机取五个观察视野(400×),进行染色评估,并在 200 个细胞之中,算出阳性细胞所占百分比。染

色评分标准:显示淡黄色为 1 分;显示棕黄色为 2 分;显示棕褐色为 3 分;阳性细胞百分比评分标准:百分比 < 10% 为 1 分;10% < 百分比 ≤ 50% 为 2 分;50% < 百分比 ≤ 80% 为 3 分;百分比 > 80% 为 4 分。染色评分 + 百分比评分 > 3 分提示阳性表达<sup>[8]</sup>。

1.2.3 苏木精-伊红(HE)染色 采用 10% 甲醛固定组织样本,石蜡包埋之后进行 HE 染色。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计数资料以 [n(%)] 表示,采用  $\chi^2$  检验;相关性采用 Logistic 回归模型分析;生存分析采取 Kaplan-Meier 生存曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 膀胱癌与癌旁组织 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达比较

膀胱癌组织 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达阳性率高于癌旁组织( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 膀胱癌与癌旁组织 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达比较 [n(%)]

组别	Fibulin-3 阳性	SENPI 阳性	NCOA1 阳性
膀胱癌 (n = 104)	73(70.19) *	65(62.50) *	76(73.08) *
癌旁组织 (n = 104)	7(6.73)	9(8.65)	12(11.54)

\*  $P < 0.05$ ,与癌旁组织相比。

### 2.2 不同临床特征患者 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达阳性率比较

不同性别、年龄、BMI、肿瘤直径患者 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 阳性率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );不同 TNM 分期、病理分级、浸润深度及淋巴结转移情况患者 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 阳性率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 Logistic 单因素与多因素回归分析

Logistic 回归分析显示, Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达情况与 TNM 分期、病理分级、淋巴结转移、浸润深度有关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 不同临床特征患者 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达阳性率比较 [n(%)]

临床特征	例数	Fibulin-3 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	SENPI 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	NCOA1 阳性	$\chi^2$ 值	P 值
性别			1.673	0.196		0.518	0.472		1.286	0.257
男	73	54(73.97)			44(60.27)			51(69.86)		
女	31	19(61.29)			21(67.74)			25(80.65)		
年龄(岁)			0.016	0.901		0.842	0.359		1.355	0.244
<60	46	32(69.57)			31(67.39)			31(67.39)		
≥60	58	41(70.69)			34(58.62)			45(77.59)		

续表 2

临床特征	例数	Fibulin-3 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	SENPI 阳性	$\chi^2$ 值	P 值	NCOA1 阳性	$\chi^2$ 值	P 值
BMI(kg/m <sup>2</sup> )			3.294	0.193		2.025	0.363		4.650	0.098
< 18.5	20	17(85.00)			13(65.00)			18(90.00)		
18.5 ~ 24.9	55	35(63.64)			37(67.27)			36(65.45)		
≥ 25	29	21(72.41)			15(51.72)			22(75.86)		
肿瘤直径(cm)			0.371	0.543		0.331	0.565		0.469	0.493
≤ 2	65	47(72.31)			42(64.62)			49(75.38)		
> 2	39	26(66.67)			23(58.97)			27(69.23)		
TNM 分期			8.172	0.043		14.937	0.002		11.277	0.010
I	33	19(57.58)			14(42.42)			18(54.55)		
II	41	28(68.29)			23(56.10)			31(75.61)		
III	18	14(77.78)			14(77.78)			15(83.33)		
IV	12	12(100.00)			12(100.00)			12(100.00)		
病理分级			19.265	<0.001		12.144	0.001		19.411	<0.001
低	60	32(53.33)			29(48.33)			34(56.67)		
高	44	41(93.18)			36(81.82)			42(95.45)		
淋巴结转移			9.244	0.002		9.477	0.002		6.450	0.011
否	86	55(63.95)			48(55.81)			58(67.44)		
是	18	18(100.00)			17(94.44)			18(100.00)		
浸润深度			6.877	0.009		5.778	0.016		5.480	0.019
未侵及肌层	80	51(63.75)			45(56.25)			54(67.50)		
侵及肌层	24	22(91.67)			20(83.33)			22(91.67)		

表 3 Logistic 单因素与多因素回归分析

因素	单因素					
	Fibulin-3		SENPI		NCOA1	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
TNM 分期	5.314(1.653 ~ 11.978)	<0.001	6.178(1.852 ~ 13.765)	<0.001	8.047(2.063 ~ 16.748)	<0.001
病理分级	5.982(1.851 ~ 12.436)	<0.001	5.360(3.856 ~ 7.450)	<0.001	5.669(4.258 ~ 7.547)	<0.001
淋巴结转移	4.773(3.361 ~ 6.779)	<0.001	6.449(4.911 ~ 8.469)	<0.001	7.791(5.605 ~ 10.830)	<0.001
浸润深度	3.550(2.682 ~ 4.699)	<0.001	3.983(3.093 ~ 5.129)	<0.001	4.375(3.479 ~ 5.503)	<0.001
因素	多因素					
	Fibulin-3		SENPI		NCOA1	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
TNM 分期	4.028(1.275 ~ 12.624)	0.019	5.072(2.953 ~ 9.902)	<0.001	6.817(2.653 ~ 18.194)	<0.001
病理分级	4.125(1.203 ~ 13.148)	0.013	4.617(1.358 ~ 10.023)	0.007	6.492(2.438 ~ 14.371)	<0.001
淋巴结转移	5.174(2.968 ~ 12.994)	<0.001	6.268(2.439 ~ 13.178)	<0.001	4.043(1.187 ~ 9.736)	0.015
浸润深度	6.195(2.042 ~ 13.054)	<0.001	5.298(2.843 ~ 13.175)	<0.001	6.374(2.365 ~ 14.354)	<0.001

## 2.4 Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达与疾病复发的关系

随访发现,104 例患者共复发 46 例(肾盂肿瘤 6 例、盆腔复发 5 例、尿道复发 3 例、远处转移 32 例,其中远处转移包括肺 9 例、骨 10 例、肝 6 例、腹膜后盆腔淋巴结 7 例),中位随访时间 29(28 ~ 31)个月。Fibulin-3、SENPI、NCOA1 表达阳性患者 3 年无进展生存率低于表达阴性患者( $\chi^2 = 12.793、35.840、12.558, P < 0.05$ )。见表 4、图 1-图 3。

表 4 复发情况[n(%)]

项目	例数	复发率
Fibulin-3 阳性	73	41(56.16)
Fibulin-3 阴性	31	5(16.13)
SENPI 阳性	65	44(67.69)
SENPI 阴性	39	2(5.13)
NCOA1 阳性	76	42(55.26)
NCOA1 阴性	28	4(14.29)

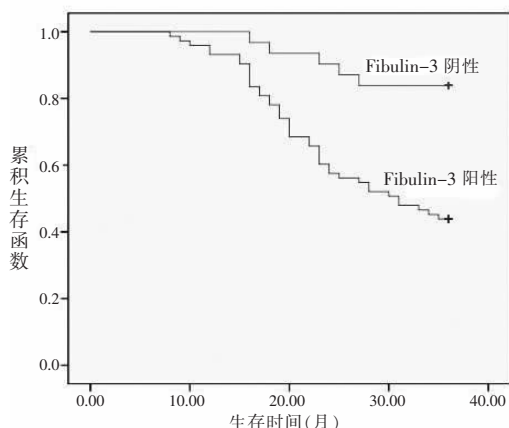


图 1 Fibulin-3 阳性与阴性患者无进展生存分析

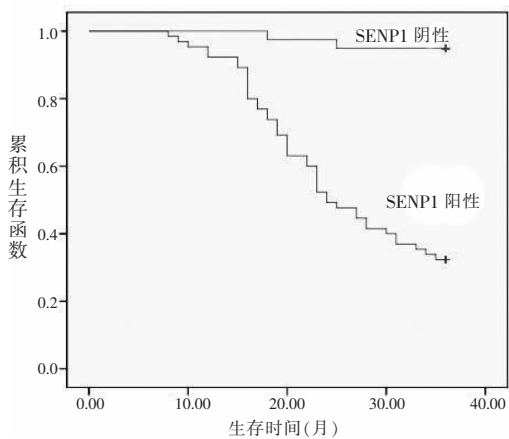


图 2 SENP1 阳性与阴性患者无进展生存分析

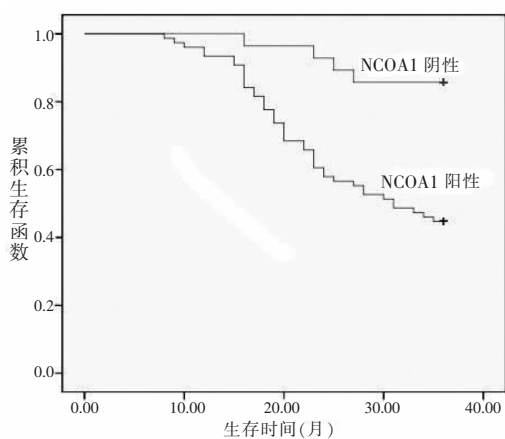


图 3 NCOA1 阳性与阴性患者无进展生存分析

### 3 讨论

Fibulins 与参与构成人体细胞外基质,当前已知包含七个基因型, Fibulin-3 具有调控细胞生长与相关信号转导作用,同时在肿瘤发生及演进中起着重要作用<sup>[9]</sup>。相关研究<sup>[10-11]</sup>表明,卵巢癌、神经胶质瘤、宫颈癌以及胰腺癌中 Fibulin-3 具有过表达表现,且和肿瘤进展、患者不良预后有关,关于作用机制,可能由于 Fibulin-3 启动子区处于超甲基化状态,造成肿瘤恶化。亦有报道<sup>[12]</sup>认为,对于膀胱癌而言, Fibulin-3 属于前侵入因子。本研究中,相较于癌旁正常组织,膀胱癌组织 Fibulin-3 阳性率升高 ( $P < 0.05$ ) 且与肿瘤 TNM 分期、病理分级、淋巴结转移以及浸润深度紧密相关 ( $P < 0.05$ ),与上述研究观点相符。说明 Fibulin-3 可能参与膀胱癌的发生及进展,考虑可能与 Fibulin-3 调控上皮间充质转化、基质金属蛋白酶分泌、血管生成、相关信号通路(包括 NOTCH、MAPK 以及 AKT 等)有关<sup>[13]</sup>。有研究<sup>[14]</sup>表明, SENP1 属于缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 调控靶基因, SENP1 与 HIF-1 $\alpha$  通过正反馈作用可增加肝癌干细胞特性,加快肝癌产生。以往研究以前列腺癌患者为对象,发现病灶组织里面 SENP1 呈

现为高表达,其参与肿瘤侵袭以及复发;通过抑制 SENP1 表达,能够影响 HIF-1 $\alpha$  与相应信号通路中下游部位基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 与基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 骨重构作用,从而起到抑制骨转移效果<sup>[15]</sup>。本研究中,膀胱癌组织 SENP1 阳性率高于癌旁正常组织 ( $P < 0.05$ ); Logistic 分析发现,其与肿瘤浸润深度、分期、淋巴结转移及病理分级有关 ( $P < 0.05$ ),表明 SENP1 可能具有促进膀胱癌进展作用,原因可能和其调控 HIF-1 $\alpha$  活性及其下游血管内皮生长因子 (VEGF) 有关。鉴于 SENP1、Fibulin-3 均能够调控血管生成,故考虑两者在膀胱癌进展中可能具有协同作用。HIF1 $\alpha$  可能通过结合以及激活转录因子 NCOA1 的方式,调控 C-X-C 趋化因子受体 4,从而加快肿瘤转移<sup>[16]</sup>,推测 SENP1 与 NCOA1 共同参与肿瘤侵袭及转移。有报道<sup>[17]</sup>显示,膀胱癌患者 NCOA1 蛋白表达水平和临床分期、是否出现淋巴结转移等存在显著相关性。本研究显示,膀胱癌组织 NCOA1 阳性率异常升高 ( $P < 0.05$ ),并和肿瘤分期、淋巴结转移情况有关 ( $P < 0.05$ ),与上述研究观点一致,并创新性发现 NCOA1 和膀胱癌病理分级及浸润等进展密切相关。NCOA1 能够通过提高雄激素受体 (AR) 活性的方式介导细胞增殖,对其进行敲除,可以减少雄激素依赖的相应细胞(如 LNCap 细胞)增殖,同时对 AR 依赖细胞(如 C4-2 细胞)生长产生抑制作用<sup>[18]</sup>。

以往关于不同 Fibulin-3、SENP1、NCOA1 表达膀胱癌患者生存分析的研究极少。本研究经生存分析创新性发现, Fibulin-3、SENP1、NCOA1 表达阳性患者 3 年无进展生存率明显更低 ( $P < 0.05$ ),提示 Fibulin-3、SENP1、NCOA1 阳性膀胱癌患者存在更高疾病进展与复发风险。

综上,相较于正常组织,膀胱癌组织 Fibulin-3、SENP1、NCOA1 阳性率更高,且和疾病进展与复发紧密相关,其检测对患者疾病诊治及预后评估具有重要指导价值。但本研究具有一定局限性,比如样本量较少,为单中心研究,且仅采用免疫组化分析法,方法有限,关于 Fibulin-3、SENP1 与 NCOA1 参与膀胱癌进展与复发具体分子机制,有待后续大样本、多检测方式及多中心研究进一步探究、补充与完善。

### 参考文献

- [1] DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment [J]. Am Fam Physician, 2017, 96 (8) : 507 - 514.
- [2] Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder Cancer: A Review [J]. JAMA, 2020, 324 (19) : 1980 - 1991.
- [3] Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends [J].

- Eur Urol,2017,71(1):96-108.
- [4] Ledda C,Caltabiano R,Vella F, *et al.* Fibulin-3 as biomarker of malignant mesothelioma[J]. *Biomark Med*,2019,13(10):875-886.
- [5] Jiang Z,Shen W,Ying S, *et al.* Overexpression of fibulin-3 in tumor tissue predicts poor survival of malignant mesothelioma patients from hand-spinning asbestos exposed area in eastern China[J]. *Sci Rep*,2020,10(1):20373.
- [6] Wang C,Tao W,Ni S, *et al.* SENPI Interacts with HIF1 $\alpha$  to Regulate Glycolysis of Prostatic Carcinoma Cells[J]. *Int J Biol Sci*,2019,15(2):395-403.
- [7] Goebel EA,Hernandez Bonilla S,Dong F, *et al.* Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex Cord Tumor (UTROSCT): A Morphologic and Molecular Study of 26 Cases Confirms Recurrent NCOA1-3 Rearrangement[J]. *Am J Surg Pathol*,2020,44(1):30-42.
- [8] 苏宏伟,李婷,刘军超,等. Tiam1 在膀胱癌组织中的表达及其与膀胱癌进展和复发的关系[J]. *临床泌尿外科杂志*,2019,34(5):382-384.
- [9] Nandhu MS,Behera P,Bhaskaran V, *et al.* Development of a Function-Blocking Antibody Against Fibulin-3 as a Targeted Reagent for Glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*,2018,24(4):821-833.
- [10] Ke C,Luo JR,Cen ZW, *et al.* Dual antivascular function of human fibulin-3 variant, a potential new drug discovery strategy for glioblastoma[J]. *Cancer Sci*,2020,111(3):940-950.
- [11] Katz SI,Roshkovan L,Berger I, *et al.* Serum soluble mesothelin-related protein (SMRP) and fibulin-3 levels correlate with baseline malignant pleural mesothelioma (MPM) tumor volumes but are not useful as biomarkers of response in an immunotherapy trial[J]. *Lung Cancer*,2021,154:5-12.
- [12] Han AL,Veeneman BA,El-Sawy L, *et al.* Fibulin-3 promotes muscle-invasive bladder cancer[J]. *Oncogene*,2017,36(37):5243-5251.
- [13] Noonan MM,Dragan M,Mehta MM, *et al.* The matrix protein Fibulin-3 promotes KISS1R induced triple negative breast cancer cell invasion[J]. *Oncotarget*,2018,9(53):30034-30052.
- [14] 孙雅静,张立东,张春艳,等. SUMO 特异性蛋白酶在原发性肝癌中的表达及意义[J]. *广东医学*,2020,41(2):113-117.
- [15] Bawa-Khalfe T,Yang FM,Ritho J, *et al.* SENPI regulates PTEN stability to dictate prostate cancer development[J]. *Oncotarget*,2017,8(11):17651-17664.
- [16] 刘文,张玉青. 低氧诱导因子 1 $\alpha$  通过调控 CXCR4 表达促进结肠癌转移[J]. *肿瘤*,2019,39(11):908-915,923.
- [17] Boorjian SA,Heemers HV,Frank I, *et al.* Expression and significance of androgen receptor coactivators in urothelial carcinoma of the bladder[J]. *Endocr Relat Cancer*,2009,16(1):123-137.
- [18] Culig Z,Santer FR. Studies on Steroid Receptor Coactivators in Prostate Cancer[J]. *Methods Mol Biol*,2018,1786:259-262.
- (收稿日期:2021-08-19 修回日期:2021-09-29)

## (上接第 196 页)

- [3] Chaiworapongsa T,Chaemsaitong P,Yeo L, *et al.* Pre-eclampsia part 1:current understanding of its pathophysiology[J]. *Nat Rev Nephrol*,2014,10(8):466-480.
- [4] Phipps EA,Thadhani R,Thingz T, *et al.* Pre-eclampsia:pathogenesis,novel diagnostics and therapies[J]. *Nat Rev Nephrol*,2019,15(5):275-289.
- [5] Burton GJ,Redman CW,Roberts JM, *et al.* Pre-eclampsia:pathophysiology and clinical implications[J]. *BMJ*,2019,7(15):12381-12389.
- [6] Giannakou K,Evangelou E,Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia:umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies[J]. *Ultrasound ObstetGynecol*,2018,51(6):720-730.
- [7] Bartsch E,Medcalf KE,Park AL, *et al.* Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy:systematic review and meta-analysis of large cohort studies[J]. *BMJ*,2016,4(19):1753-1758.
- [8] Lewandowska M,Więckowska B,Sajdak S, *et al.* Pre-Pregnancy Obesity vs. Other Risk Factors in Probability Models of Preeclampsia and Gestational Hypertension[J]. *Nutrients*,2020,12(9):2681-2689.
- [9] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行)[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:3-5.
- [10] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. *中华妇产科杂志*,2020,55(4):227-238.
- [11] 刘文萃,翟斯文,刘丽. 不同严重程度妊娠期高血压疾病患者孕晚期血清 TSH、FT4 和 TPO-Ab 水平差异[J]. *中国妇幼健康研究*,2017,28(9):132-135.
- [12] Umesawa M,Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy:prevalence,risk factors,predictors and prognosis[J]. *Hypertens Res*,2017,40(3):213-220.
- [13] 王小绒. 孕前体质指数与妊娠不良结局的相关性研究[J]. *临床和实验医学杂志*,2014,15(17):23-25.
- [14] 刘颖,魏军. 3395 例高龄孕产妇的临床结局分析[J]. *临床与病理杂志*,2019,39(4):764-768.
- [15] 杨昱,钟群英. 自然妊娠和辅助生殖技术妊娠母体不良结局及其危险因素分析[J]. *现代诊断与治疗*,2016,27(2):197-200.
- [16] 吴琳琳,陈艺璇,管小念,等. 妊娠前 BMI 与子痫前期发生及临床特征的关系[J]. *中华妇产科杂志*,2021,56(2):96-101.
- [17] Toother J,Thornton C,Makris A, *et al.* All Hypertensive Disorders of Pregnancy Increase the Risk of Future Cardiovascular Disease[J]. *Hypertension*,2017,70(4):798-803.
- (收稿日期:2021-09-15 修回日期:2021-10-11)