

妊娠期高血压疾病的预防研究进展

王英梅¹, 芦莉^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海省妇幼保健院妇产科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月16日; 录用日期: 2023年6月13日; 发布日期: 2023年6月20日

摘要

妊娠期高血压疾病(Hypertensive Disorders of Pregnancy, HDP)是妊娠与血压升高并存的一组疾病, 该组疾病包括妊娠期高血压, 子痫前期, 子痫, 以及慢性高血压并发子痫前期和妊娠合并慢性高血压。HDP发生率5.2%~8.2%, 是孕产妇和围产儿病死率升高的主要原因。子痫前期是HDP中最常见的, 由于现阶段子痫前期的治疗方式有限, 且危害较重, 子痫前期的预防显得非常重要, 并且近年来对预防这种疾病的兴趣以及对其病理生理学的更好理解导致了预防此疾病制剂的研究不断增加, 本文综述了该疾病的主要病理生理学机制, 并总结目前正在被用于子痫前期的预防或者有预防子痫前期潜力的药物及方法。

关键词

妊娠期高血压疾病, 子痫前期, 预防

Research Progress on Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy

Yingmei Wang¹, Li Lu^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics and Gynecology, Qinghai Provincial Maternal and Child Health Hospital, Xining Qinghai

Received: May 16th, 2023; accepted: Jun. 13th, 2023; published: Jun. 20th, 2023

Abstract

Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) is a group of diseases in which pregnancy and elevated blood pressure coexist. This group of diseases includes gestational hypertension, preeclampsia, eclampsia, and chronic hypertension complicated with preeclampsia and pregnancy with

*通讯作者。

文章引用: 王英梅, 芦莉. 妊娠期高血压疾病的预防研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 9718-9723.

DOI: 10.12677/acm.2023.1361360

chronic hypertension. The incidence of HDP is 5.2%~8.2%, which is the main cause of maternal and perinatal mortality. Preeclampsia is the most common type of HDP. Due to the limited treatment of preeclampsia at this stage and the serious harm, the prevention of preeclampsia is very important. In recent years, the interest in preventing this disease and the better understanding of its pathophysiology have led to the prevention of this disease. The research on preparations is increasing. This article reviews the main pathophysiological mechanisms of the disease, and summarizes the drugs and methods that are currently being used for the prevention of preeclampsia or have the potential to prevent preeclampsia.

Keywords

Hypertensive Disorders of Pregnancy, Preeclampsia, Prevention

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 妊娠期高血压疾病的病理生理学

关于其病因和发病机制尚未完全阐明, 子宫螺旋动脉重铸障碍使胎盘形成不良, 导致疾病的第二阶段, 即胎盘缺血/再灌注损伤和母体介导免疫反应[1]。以上两阶段学说是目前较为公认的妊娠期高血压疾病的发病机制。

1) 阶段一: 子宫螺旋动脉重铸障碍

在正常的胎盘植入过程中, 细胞滋养层侵入母体子宫螺旋动脉, 并且这种侵入非常深, 不仅侵入了子宫蜕膜, 还侵入了子宫肌层的内 1/3, 重铸后的母体血管内皮细胞被子宫内膜的滋养层细胞所替代, 胎儿的滋养细胞因此能够直接与母体的血液接触, 才能从母体获得更多的营养。而子痫前期的孕妇体内这种滋养细胞的深度侵袭存在缺陷, 细胞滋养层不能从增殖性上皮亚型到侵袭性内皮亚型, 导致螺旋动脉的重塑不足, 形成狭窄的母体血管和相对的胎盘缺血。

2) 阶段二: 胎盘缺血导致血管内皮损伤及炎症反应

胎盘功能异常导致胎盘碎片及抗血管生成因子和促血管生成因子的不平衡释放, 这些因子进入母体循环, 使母体出现炎症反应过度激活和血管内皮细胞功能障碍, 导致血小板聚集增强, 凝血系统异常激活, 这种级联反应的总体后果是血压升高、蛋白尿和其他终末器官的损伤。目前研究最多且被认为与疾病有关的胎盘抗血管生成因子是可溶性 fms 样酪氨酸激酶 1 (sFlt-1)和可溶性内皮素(sEng), 被抑制的促血管生成因子包括胎盘生长因子(PlGF)和血管内皮生长因子(VEGF) [2]。这些因子的不平衡释放导致血管收缩和高血压, 同时, 母体的炎症反应激活环氧合酶(COX), 使内皮细胞血栓素 A2 (TXA2)水平升高, 前列环素(PGI2)水平降低, TXA2 增加血小板聚集、血管收缩, 因此炎症反应也是导致此病的原因之一。

2. 妊娠期高血压疾病的药物预防

2.1. 钙

许多研究表明, 钙缺乏可能是先兆子痫的一个危险因素[3], 一些研究表明, 补充钙可以将先兆子痫的风险降低 50% [4] [5]。钙的有益作用在每日钙摄入量较低(<1000 mg/天)的女性和有先兆子痫其他危险因素(如未产妇或先兆子痫家族史)的女性中最为显著[4] [5]。虽然子痫前期的发病机制尚不清楚, 但人们

认为子痫前期的高血压至少部分是由于母体内皮细胞受到胎盘“毒素”的刺激而产生血管收缩。可能的“毒素”包括从胎盘表面流入母体血液的坏死滋养层碎片(Necrotic trophoblastic debris NTD)。滋养细胞碎片的最大组成部分,即多核合胞核聚集体,被困在较小的母体血管中,很可能被母体内皮细胞迅速清除。已经表明,内皮细胞可以吞噬坏死滋养细胞碎片导致内皮细胞活化[6]。来自先兆子痫妊娠的血清也显示诱导内皮细胞活化,可能是因为它含有升高水平的炎性细胞因子,如 IL-6,或者可能是因为它含有较小的 NTD。2013 年 Chen Q [7]等人通过从妊娠早期胎盘外植体中提取 NTD,在暴露于 NTD、IL-6 或子痫前期血清或低水平钙之前,用不同浓度的钙处理内皮细胞,得出的结果表明,补钙可阻止内皮细胞对活化剂的活化,降低循环内皮细胞活化剂的反应来降低子痫前期风险。

2.2. 阿司匹林

目前,阿司匹林是唯一明确被用来预防子痫前期的药物,但是目前国内外关于阿司匹林的具体剂量及用药孕周尚有争议,研究结果不尽相同,阿司匹林预防子痫前期的可能机制:①阿司匹林是 COX 酶的非选择性抑制剂,COX 是前列腺素(促炎)和血栓素(促凝)合成途径中的关键酶,当阿司匹林剂量小于 300 mg 时,可选择性和不可逆地失活 COX-1 酶,从而诱导 TXA₂ 和 PGI₂ 之间的平衡转换,PGI₂ 是一种强效的血管扩张剂,是血小板聚集的抑制剂,由心血管系统的内皮细胞合成并迅速释放,TXA₂ 由止血过程中活化的血小板产生,它的促凝作用表现为血小板的激活、血管收缩和血小板聚集的增加,由于子痫前期的发病机制涉及血管收缩和血小板聚集增加,阿司匹林因其降低 TXA₂ 的形成,但不影响内皮细胞生成 PGI₂ 而成为预防子痫前期的药物。②抗炎作用,通过抑制 COX 活性,减少诸多炎症介质和炎症因子的产生,预防子痫前期发生。③阿司匹林还可通过减少血浆抗凝血酶Ⅲ和抑制纤维结合蛋白生成,发挥降低血液高凝状态的作用,进而达到促进胎盘功能恢复正常、防止子痫前期发生的效果。

2.3. 叶酸

叶酸(folic acid, FA)是体内重要生化反应中一碳单位的运载体,其生物活性依赖于肝脏产生的二氢叶酸还原酶(DHFR),叶酸首先通过 DHFR 还原为二氢叶酸,再还原为四氢叶酸(FH₄),FH₄ 是人体内一碳单位(如甲基,亚甲基)转移酶的辅酶,在核酸的生成过程中发挥重要作用。FH₄ 可进一步转化为 5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-MTHF),后者在亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的作用下可被还原为 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF),5-MTHF 是同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸过程的甲基供体,因此叶酸是同型半胱氨酸代谢途径的必需,其代谢异常可导致同型半胱氨酸水平升高,而有研究表明血浆同型半胱氨酸升高是子痫前期的独立危险因素[8]。高同型半胱氨酸血症诱导促炎因子,包括黏附分子的表达、白细胞黏附和内皮细胞损伤,内皮损伤促进氧化应激,增加血管凝血激活物的产生,此外,高同型半胱氨酸还可以刺激血管平滑肌细胞增生,使血管狭窄[9],这些因素共同导致子痫前期的发生。

子宫螺旋动脉重铸障碍是子痫前期发病的重要机制,胎盘的发育和循环需要血管生成,这对于生理性胎盘血流的发育和胎儿的正常发育至关重要。子痫前期的孕妇体内这种滋养细胞的深度侵袭存在缺陷,而有研究证明叶酸能够增加绒毛外滋养细胞(EVT)侵袭能力[10]。

基于以上叶酸在妊娠过程中的病理生理机制,理论上补充叶酸能够预防子痫前期的发生,但目前关于叶酸补充对子痫前期预防作用的报道存在争议,因此,需要更多的病例对照研究来明确叶酸补充在子痫前期预防中的作用。

2.4. 二甲双胍

二甲双胍在心血管并发症预防方面临床证据明确,已经成为全球控制糖尿病的核心药物。近年来,二甲双胍的许多独立于降糖之外的作用不断被发现。近期研究提示,二甲双胍有抑制保护血管内皮、调

节线粒体功能、抗炎等作用[2]。这些作用在 PE 的“两阶段”病理生理中发挥作用, 显示了其在预防 HDP 中的潜力。

二甲双胍在预防 HDP 中的病理生理基础: 1) 对滋养细胞的保护作用: 滋养细胞侵袭障碍, 导致子宫螺旋动脉重塑受限和胎盘浅着床是子痫前期的重要发病机制, 因此, 一种能够保护滋养细胞功能的药物是预防子痫前期的一个有吸引力的候选药物。Wang 等[11]研究发现, 在滋养层细胞系 HTR-8/SVneo 细胞中人补体 C1q 球状头部受体(gC1qR)的上调可诱导细胞凋亡和线粒体功能障碍, 而二甲双胍可稳定线粒体功能并消除 gC1qR 过表达引起的细胞凋亡增加, 保护滋养细胞。除此之外, 基质金属蛋白酶(MMP)参与细胞外基质的降解, 可增强滋养细胞的侵袭能力, 其中, MMP-2 和 MMP-9 的作用尤为突出。据报道[12], 二甲双胍可升高高脂饮食诱导的子痫前期小鼠胎盘 MMP-2 水平, 改善胎盘浅着床, 最终改善子痫前期小鼠的母儿结局。2) 促血管生成作用: 二甲双胍是有心血管获益的降糖药物, 其良好的心脏保护作用在众多临床试验中[13]均有报道。研究发现, 二甲双胍可增加缺氧和高糖环境下细胞 VEGF 的表达[14], 发挥促血管生成作用, 改善胎盘迷路和胎儿血管的发育, 从而改善子痫前期模型中母体高血压和尿蛋白等子痫前期症状, 改善妊娠结局。有研究报道[15], 子痫前期胎盘中线粒体电子传递链活性增加, 而二甲双胍可能通过抑制线粒体电子传递链减少组织中 sFit-1 和 sEng 的分泌, 改善抗血管生成因子和促血管生成因子的不平衡释放。并将从大网膜分离的母体血管加二甲双胍诱导实验发现二甲双胍可减轻内皮功能障碍, 增强大网膜动脉的血管舒张, 并诱导血管生成。以上均提示二甲双胍具有预防或治疗子痫前期的潜力。3) 抗炎作用: 子痫前期疾病在局部胎儿胎盘单位和母体血浆中具有低水平的抗炎因子和高水平的促炎因子以及各种炎症相关信号通路的激活。此外, 异常的母体炎症引起胎盘局部释放自由基, 从而导致胎盘源性氧化/亚硝化应激[16]。最近的临床研究指出, 二甲双胍有直接的抗炎作用, 其直接抗炎作用的潜在机制可能与抑制 NF-KB 通路[17]有关, 二甲双胍在体外浓度依赖性地抑制内皮细胞和血管平滑肌细胞中 NF-KB 的活化, 从而抑制 IL-1 β 诱导的炎症因子的分泌。此外, 二甲双胍对 NF-KB 通路的抑制作用与 AMPK 通路[18]密切相关。研究[19]表明, 二甲双胍通过 AMPK 依赖的 IKK/I κ B α /NF-KB 通路抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞炎症, 从而下调 TNF- α 诱导的 VCAM-11、E-选择素、ICAM-1 和 MCP1 基因表达, 而这些基因是子痫前期中过度表达的典型炎症细胞因子和黏附分子。子痫前期还通过 AMPK/PPAR δ 途径抑制内质网应激和 ROS 生成, 增加 NO 生物利用度, 有助于改善内皮依赖性舒张, 显示内皮保护作用。在脂多糖(LPS)诱导的子痫前期大鼠模型[20]的胎盘中二甲双胍抑制 NF-KB 通路的激活, 减少 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的释放, 增加超氧化物歧化酶(SOD)含量, 减少 ONOO-的生成。因此, 二甲双胍抑制胎盘氧化应激和亚硝化应激, 降低子痫前期大鼠的高血压和蛋白尿, 改善胎鼠生长受限和死胎率。这些结果表明二甲双胍可能通过抗炎和抑制氧化应激对子痫前期具有一定的治疗作用。

然而, 二甲双胍作为子痫前期预防药物有效性的临床数据各不相同[21]。在最近的一项针对 BMI > 35 且无糖尿病的孕妇的随机、双盲、安慰剂对照试验中, 二甲双胍的使用导致子痫前期发病率降低 75% [22]。然而, 最近一项包含 5 项随机试验的荟萃分析得出结论, 二甲双胍的使用并没有导致子痫前期发病率的显著降低[21]。

2.5. 他汀类药物

他汀类药物, 即 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂, 其作用机制是通过竞争性抑制内源性胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶, 阻断细胞内羟甲戊酸代谢途径, 使细胞内胆固醇合成减少, 从而反馈性刺激细胞膜表面低密度脂蛋白(LDL)受体数量增加和活性增加, 使血清胆固醇清除增加、水平降低, 临床上主要用于降低胆固醇, 治疗动脉粥样硬化, 现已成为冠心病预防和治疗的最高效药物, 他汀类药物的特性和作用机制使其成为预防和/或治疗子痫前期的极具潜力的候选药物。动物模型提示他

汀类药物增加 PIGF 的产生, 降低 sFlt 和 TxA2 [23]。他汀类药物的其他多效性作用包括增强滋养细胞侵袭和改善胎盘血流, 抗炎和抗氧化作用, 子宫内膜保护, 抑制血小板粘附和抗凝血作用[24]。这些特性被认为抵消了子痫前期的病理生理途径, 并可能对其产生保护作用或改善其对产妇、胎儿和新生儿的影响。同时, 在子痫前期动物模型中, 他汀类药物被证明可以解决子痫前期的临床表现, 并预防相关的胎儿生长受限[25] [26]。其他发现包括血管中一氧化氮生成增加, 逆转血管生成失衡[27]。然而, 最近的一项随机双盲安慰剂对照试验并没有显示普伐他汀在早期子痫前期患者中使用的益处, 没有证据表明血管生成生物标志物的改善或子痫前期的发生率降低[28]。

他汀类药物最初被 FDA 列为 X 类药物。这是由于设计不良的、小型的、回顾性的研究表明他汀类药物的使用会增加致畸作用, 此外在妊娠期间没有任何使用他汀类药物的指征。更多的现代研究和系统评价表明, 他汀类药物, 特别是普伐他汀, 不会增加胎儿畸形、死胎、自然流产的风险, 也不会影响胎儿胆固醇水平或胎儿体重[24]。为观察普伐他汀用于预防先兆子痫的安全性而进行的一项随机对照试验 [29], 观察对象为妊娠 12~16 周有先兆子痫高危因素的妇女, 实验组给予普伐他汀, 对照组给予安慰剂, 观察两组在药物副作用、先天性异常或其他严重不良事件的发生率方面没有差异, 虽然普伐他汀组降低了母体胆固醇浓度, 但两组的脐带血胆固醇浓度和婴儿出生体重没有差异。综上所述, 普伐他汀是预防 PE 的潜在药物。尽管其在子痫前期的预防中很有希望, 必须通过更多的 RCT 进行研究。

3. 总结

当前对子痫前期预防的研究正在提供新的可能。对这一课题的研究仍然需要努力, 随着我们对疾病的理解不断发展, 研究将继续为妊娠期高血压疾病的有效预防铺平道路。

参考文献

- [1] Ma'ayeh, M. and Costantine, M.M. (2020) Prevention of Preeclampsia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, **25**, Article ID: 101123. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2020.101123>
- [2] Poniedziałek-Czajkowska, E., Mierzyński, R., Dłuski, D. and Leszczyńska-Gorzelak, B. (2021) Prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy—Is There a Place for Metformin? *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 2805. <https://doi.org/10.3390/jcm10132805>
- [3] Broughton, P.F. (2001) Risk Factors for Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, **344**, 925-926.
- [4] Villar, J. and Belizán, J.M. (2000) Same Nutrient, Different Hypotheses: Disparities in Trials of Calcium Supplementation during Pregnancy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **71**, 1375S-1379S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.5.1375s>
- [5] Hofmeyr, G., Atallah, A. and Duley, L. (2002) Calcium Supplementation during Pregnancy for Preventing Hypertensive Disorders and Related Problems. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 1, CD001059. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001059>
- [6] Chen, Q., Stone, P.R., McCowan, L.M.E. and Chamley, L.W. (2006) Phagocytosis of Necrotic but Not Apoptotic Trophoblasts Induces Endothelial Cell Activation. *Hypertension*, **47**, 116-121. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000196731.56062.7c>
- [7] Chen, Q., et al. (2013) Pre-Treatment with Calcium Prevents Endothelial Cell Activation Induced by Multiple Activators, Necrotic Trophoblastic Debris or IL-6 or Preeclamptic Sera: Possible Relevance to the Pathogenesis of Preeclampsia. *Placenta*, **34**, 1196-1201. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2013.09.014>
- [8] Cotter, A.M., Molloy, A.M., Scott, J.M. and Daly, S.F. (2001) Elevated Plasma Homocysteine in Early Pregnancy: A Risk Factor for the Development of severe Preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **185**, 781-785. <https://doi.org/10.1067/mob.2001.117304>
- [9] Schini-Kerth, V.B. (2003) Homocysteine, a Proinflammatory and Proatherosclerotic Factor: Role of Intracellular Reactive Oxygen Species. *Circulation Research*, **93**, 271-273. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000089561.87997.CF>
- [10] Williams, P.J., Bulmer, J.N., Innes, B.A. and Broughton, P.F. (2011) Possible Roles for Folic Acid in the Regulation of Trophoblast Invasion and Placental Development in Normal Early Human Pregnancy. *Biology of Reproduction*, **84**, 1148-1153. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.088351>

- [11] Wang, Y., *et al.* (2014) The Globular Heads of the C1q Receptor Regulate Apoptosis in Human Extravillous Cytotrophoblast-Derived Transformed Cells via a Mitochondria-Dependent pathway. *American Journal of Reproductive Immunology*, **71**, 73-85. <https://doi.org/10.1111/aji.12160>
- [12] Wang, F., Cao, G., Yi, W., Li, L. and Cao, X. (2019) Effect of Metformin on a Preeclampsia-Like Mouse Model Induced by High-Fat Diet. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 6547019. <https://doi.org/10.1155/2019/6547019>
- [13] Luo, F., *et al.* (2019) Metformin in Patients with and without Diabetes: A Paradigm Shift in Cardiovascular Disease Management. *Cardiovascular Diabetology*, **18**, Article No. 54. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0860-y>
- [14] Bakhshab, S., *et al.* (2016) Metformin Improves the Angiogenic Potential of Human CD34⁺ Cells Co-Incident with Downregulating CXCL10 and TIMP1 Gene Expression and Increasing VEGFA under Hyperglycemia and Hypoxia within a Therapeutic Window for Myocardial Infarction. *Cardiovascular Diabetology*, **15**, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0344-2>
- [15] Brownfoot, F.C., *et al.* (2016) Metformin as a Prevention and Treatment for Preeclampsia: Effects on Soluble Fms-LIKE Tyrosine Kinase 1 and Soluble Endoglin Secretion and Endothelial Dysfunction. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **214**, e1-e356. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.019>
- [16] Cotechini, T. and Graham, C.H. (2015) Aberrant Maternal Inflammation as a Cause of Pregnancy Complications: A Potential Therapeutic Target? *Placenta*, **36**, 960-966. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.05.016>
- [17] Li, S.-N., *et al.* (2009) Metformin Inhibits Nuclear Factor κ B Activation and Decreases Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein Level in Experimental Atherogenesis of Rabbits. *Heart & Vessels*, **24**, 446-453. <https://doi.org/10.1007/s00380-008-1137-7>
- [18] Kim, J., *et al.* (2014) Metformin Suppresses Lipopolysaccharide (LPS)-Induced Inflammatory Response in Murine Macrophages via Activating Transcription Factor-3 (ATF-3) Induction. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 23246-23255. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.577908>
- [19] Hattori, Y., Suzuki, K., Hattori, S. and Kasai, K. (2006) Metformin Inhibits Cytokine-Induced Nuclear Factor κ B Activation Via AMP-Activated Protein Kinase Activation in Vascular Endothelial Cells. *Hypertension*, **47**, 1183-1188. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000221429.94591.72>
- [20] Hu, J., Zhang, J. and Zhu, B. (2019) Protective Effect of Metformin on a Rat Model of Lipopolysaccharide-Induced Preeclampsia. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, **33**, 649-658. <https://doi.org/10.1111/fcp.12501>
- [21] Alqudah, A., *et al.* (2018) Risk of Pre-Eclampsia in Women Taking Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetic Medicine*, **35**, 160-172. <https://doi.org/10.1111/dme.13523>
- [22] Syngelaki, A., *et al.* (2016) Metformin versus Placebo in Obese Pregnant Women without Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine*, **374**, 434-443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509819>
- [23] Costantine, M.M., *et al.* (2010) Using Pravastatin to Improve the Vascular Reactivity in a Mouse Model of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1-Induced Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, **116**, 114-120. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e10ebd>
- [24] Esteve-Valverde, E., *et al.* (2018) Pravastatin for Preventing and Treating Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology Survy*, **73**, 40-55. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000522>
- [25] Kumasawa, K., *et al.* (2011) Pravastatin Induces Placental Growth Factor (PGF) and Ameliorates Preeclampsia in a Mouse Model. *PNAS*, **108**, 1451-1455. <https://doi.org/10.1073/pnas.1011293108>
- [26] Bauer, A.J. *et al.* (2013) Pravastatin Attenuates Hypertension, Oxidative Stress and Angiogenic Imbalance in Rat Model of Placental Ischemia-Induced Hypertension. *Hypertension*, **61**, 1103-1110. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00226>
- [27] Ma' Ayeh, M., Rood, K.M., Kniss, D. and Costantine, M.M. (2020) Novel Interventions for the Prevention of preeclampsia. *Current Hypertension Reports*, **22**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1026-8>
- [28] Ahmed, A., *et al.* (2020) Pravastatin for Early-Onset Pre-Eclampsia: A Randomised, Blinded, Placebo-Controlled Trial. *BJOG*, **127**, 478-488. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16013>
- [29] Costantine, M.M., *et al.* (2016) Safety and Pharmacokinetics of Pravastatin Used for the Prevention of Preeclampsia in High-Risk Pregnant Women: A Pilot Randomized Controlled Trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **214**, e1-e720. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.12.038>