

解整合素金属蛋白酶 19(ADAM19) 与子痫前期的相关性研究

杨玲玲 王 静 原鹏波 赵扬玉 王永清*

(北京大学第三医院妇产科, 北京 100191)

摘要 通过对孕妇胎盘组织和外周血中解整合素金属蛋白酶 19(ADAM19)的检测, 探讨 ADAM19 与子痫前期发病的关系。将病人分为研究组(子痫前期组)和对照组(正常妊娠组), 子痫前期组病人中早发型 50 例, 晚发型 44 例, 对照组病人 50 例。于临近分娩时取静脉血, 分娩后取胎盘组织, 应用免疫组织化学技术和免疫印迹技术对胎盘组织中 ADAM19 蛋白进行检测, 用 ELISA 法检测两组血浆中 ADAM19 的水平。结果显示, 胎盘组织中 ADAM19 分布在多种滋养层细胞中, 包括细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞和一些绒毛间质结缔组织细胞、毛细血管中, 其阳性信号定位于细胞膜上和细胞质中; ADAM19 的蛋白表达正常胎盘中为 0.34 ± 0.03 , 晚发型子痫前期组为 0.53 ± 0.02 , 早发型子痫前期组为 0.82 ± 0.03 , 三者间比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。正常孕妇血浆中 ADAM19 为 $(4.52 \pm 0.10) \mu\text{g/L}$, 晚发型子痫前期为 $(4.32 \pm 0.11) \mu\text{g/L}$, 早发型子痫前期 $(3.78 \pm 0.10) \mu\text{g/L}$ 。早发型子痫前期组与对照组比较有统计学差异($P < 0.001$), 晚发型子痫前期组与对照组比较无统计学差异($P > 0.05$), 早发型与晚发型子痫前期比较有统计学差异($P < 0.001$)。结果表明, 子痫前期胎盘组织中 ADAM19 过度表达可能与子痫前期的发生和发展有关, ADAM19 有可能作为预测子痫前期发病的分子标志。

关键词 解整合素金属蛋白酶 19(ADAM19), 胎盘, 子痫前期

学科分类号 R714.252

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00590

子痫前期(preeclampsia)是一种严重的妊娠并发症, 是导致母婴死亡的主要妊娠并发症之一, 临床发病率约 5%^[1]。关于子痫前期的发病机制, 目前认为是多因素引起的综合征, 胎盘滋养细胞侵入不良与内皮细胞功能障碍^[2-3]是目前比较公认的假说。

解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloproteinase, ADAM)是一类属含锌蛋白酶超家族的跨膜蛋白, 目前已有 30 多个 ADAMs 家族成员^[4]。ADAMs 分子功能广泛, 参与了多种生理和病理过程, 包括精卵识别和融合^[5-7]、神经和上皮组织发育^[8-9]及细胞迁移浸润等^[4]。人 ADAM19 也称为 adamalysin-19 或 meltrin β , 是新近发现的 ADAMs 家族成员, 被认为是免疫系统树突状细胞分化的标志分子^[10]。ADAM19 可以在多种组织和细胞中表达, 有研究发现^[11], 其在孕早期的绒毛组织中表达较高, 在足月胎盘组织中表达明显下调。

适量的 ADAM19 对于妊娠过程是必需的, ADAM19 过量表达时使人绒毛膜癌滋养层细胞(JEG-3)的浸润能力下降, 同时增强细胞间的黏附, 上述结果表明, ADAM19 可能在胎盘发生过程中对滋养细胞发挥非常重要的调节功能^[11]。在子痫前期发病因素的研究中, 滋养细胞侵入不良、胎盘浅着床是主要学说之一。任何能够影响滋养细胞行为和功能的分子都可能与子痫前期的发生和发展有关, 基于上述思想, 本研究就 ADAM19 是否在子痫前期的胎盘组织中有异常的表达以及这种异常表达与子痫前期的临床特点的关系进行了探讨。

* 通讯联系人。

Tel: 010-82265617, E-mail: yongqing99999@gmail.com

收稿日期: 2010-11-16, 接受日期: 2011-03-17

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 2009~2010 年在北京大学第三医院住院分娩的患者, 将病人分为研究组(重度子痫前期组)和对照组(正常妊娠组), 研究组病人共 94 例, 分为早发型子痫前期 50 例和晚发型子痫前期 44 例, 对照组 50 例, 分别留取孕妇的血浆和胎盘组织。所有病例均为单胎妊娠, 研究组平均年龄(29.31 ± 3.26)岁, 平均孕周(33.26 ± 2.90)周; 对照组平均年龄(28.22 ± 2.17)岁, 平均孕周(34.10 ± 1.30)周。两组孕妇年龄及孕周比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。重度子痫前期的诊断和分类标准参照文献[12], 除外慢性高血压、肾炎等妊娠合并症, 妊娠 20 周后血压 $\geq (160/110)$ mmHg, 蛋白尿 ≥ 2.0 g/24 h 或定性(++)以上, 将妊娠 ≤ 32 周的子痫前期归为早发型子痫前期, > 32 周的归为晚发型子痫前期^[13]。

1.2 方法

1.2.1 免疫组织化学. 应用免疫组织化学技术检测胎盘组织中 ADAM19 的定位。孕妇分娩后, 立即在近脐带附着部位全层贯穿切取直径约 0.5~1.0 cm 的胎盘组织, 生理盐水漂洗后立即投入 10% 福尔马林溶液中固定。a. 抗体: 兔抗人 ADAM19 多克隆抗体(货号 SRP00390)购于天津博美科生物技术有限公司; 即用型二步法(非生物素)检测试剂盒购于中杉金桥生物有限公司。b. 胎盘组织固定 8 h 后常规逐级脱水、二甲苯透明、浸蜡过夜、包埋后制成 6 μ m 切片。石蜡切片经常规脱蜡、水合, 于枸橼酸钠缓冲液中进行抗原修复, 用 3% H_2O_2 处理后加入兔抗人 ADAM19 抗体(抗体稀释浓度为 1:200), 4℃ 孵育过夜后, 滴加辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG, 室温孵育 20 min, DAB (二氨基联苯胺四盐酸)显色, 苏木素复染, 常规脱水封片, 用免疫前兔血清代替 ADAM19 抗体作为阴性对照。

1.2.2 蛋白质印迹试验. 蛋白质印迹技术(Western blot)分析检测胎盘组织中 ADAM19 蛋白的表达: 近脐带附着部位全层贯穿切取胎盘组织约 1.0 cm $\times$ 1.0 cm $\times$ 1.0 cm, 生理盐水冲洗 3 次, 于 -80℃ 冰箱保存。取 100 μ g 胎盘组织加入 500 μ l RIPA 裂解缓冲液, 置于冰上 20 min 后吸出裂解液, 4℃, 12 000 r/min 离心 20 min, 吸取上清于

-20℃ 保存备用。制备 10% 的 SDS-PAGE, 50 μ g 蛋白质样品与样品缓冲液混合, 100℃ 变性 5 min 后点样并电泳, 电转移过夜。将转移后的膜用 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, 加一抗 4℃ 孵育过夜, 所用抗体为兔抗人 ADAM19 抗体(1:400)、鼠抗人 β -actin 抗体(1:1 000, Neomarker 公司), 用含 0.1% Tween-20 的脱脂奶粉洗膜 3 次, 分别加 IRDye700DX 标记的山羊抗兔 IgG(1:10 000, LI-COR) 37℃ 孵育 1 h, 并在 Odyssey 双色红外荧光扫描成像系统(美国 LI-COR)下扫描并分析。并以 β -actin 的灰度值作为内参进行结果的均一化处理, 得到 ADAM19 的相对灰度值。

1.2.3 血浆 ADAM19 测定. 上述病人分别在分娩前取外周血, 放入 EDTA 抗凝采血管内静置, 3 000 r/min, 离心 10 min, 取血浆置于 -80℃ 冰箱保存备用。应用上海蓝基生物科技有限公司生产的 Human A Disintegrin And Metalloprotease ELISA 试剂盒检测各血浆中 ADAM19 水平。

1.2.4 统计分析. 免疫组化、Western blot 印迹分析和 ELISA 结果均采用不同实验批次的标本重复 3 次。Western blot 印迹结果经 β -actin 校正进行检验统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 SPSS13.0 统计软件分析, 数值变量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对各组数据先采用 shapiro-wilk 法和 Levene 法分别进行正态性检验和方差齐性检验, 采用单因素方差分析(one-way ANOVA)比较各组资料差异的显著性, 多组间两两比较采用 q 检验(student newman keuls test, SNK)。

2 结 果

2.1 ADAM19 在胎盘组织中的表达

免疫组化结果表明, ADAM19 主要分布在多种滋养层细胞中, 包括细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞和滋养层细胞柱, 两组表达的阳性信号强度明显不同(图 1)。

2.2 ADAM19 在两组胎盘组织中的定量表达

Western blot 蛋白质印迹分析可见, 两组 ADAM19 的表达量有明显差异: 正常胎盘组中 ADAM19 的蛋白质表达量为 0.34 ± 0.03 , 晚发型子痫前期组 ADAM19 蛋白质定量为 0.53 ± 0.02 , 早发型子痫前期组 ADAM19 蛋白质定量为 0.82 ± 0.03 , 三者间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$, 图 2)。

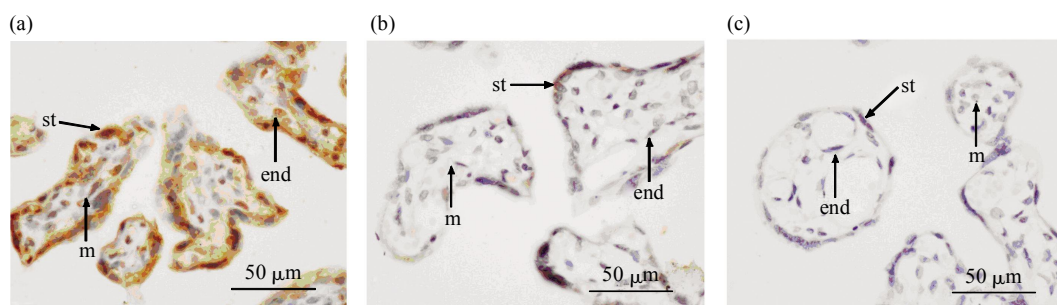


Fig. 1 The expression of ADAM19 protein in the placenta of the preeclampsia group and the normal group by the immunohistochemistry assay

(a) Strongly positive granules of ADAM19 protein can be mainly seen in the preeclampsia placental trophoblast cells. (b) Weakly positive granules of ADAM19 protein can be seen in the normal placental trophoblast cells. (c) Negative control. st: Syncytiotrophoblast; end: Vascular endothelial cells, m: Villous mesenchymal cells. Original magnification $\times 400$.

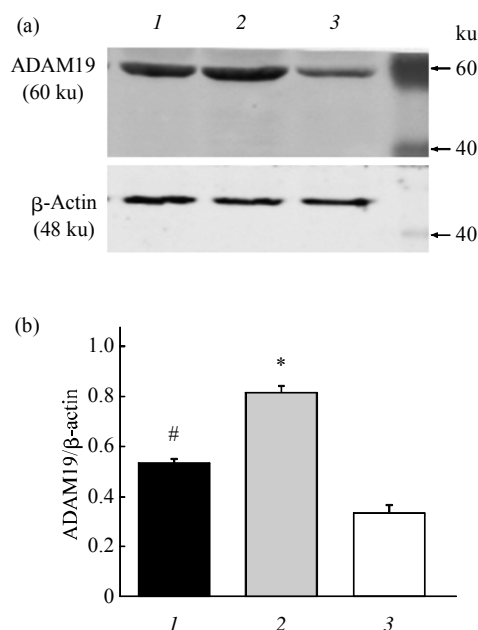


Fig. 2 Western blot to show the expression of ADAM19 protein in the placenta of the preeclampsia group and the normal group

(a) A representative result of Western blot. (b) Statistical analysis according to the three independent experiments. The density of ADAM19 was normalized by that of β -actin in the same blot, and the relative density was shown as $\bar{x} \pm s$. * Indicates that there was significant difference between the early-onset preeclampsia group and the control group ($P < 0.01$). # Indicates there was significant difference between the late-onset preeclampsia group and the control group ($P < 0.01$). 1: Late-onset preeclampsia group; 2: Early-onset preeclampsia group; 3: The normal group.

2.3 ADAM19 在血浆中的定量表达

正常孕妇血浆 ADAM19 为 $(4.52 \pm 0.10) \mu\text{g/L}$, 晚发型子痫前期为 $(4.32 \pm 0.11) \mu\text{g/L}$, 早发型子痫前期 $(3.78 \pm 0.10) \mu\text{g/L}$. 晚发型子痫前期组与正常组血浆 ADAM19 表达无统计学差异 ($P = 0.1641$, $P > 0.05$). 早发型子痫前期组与正常组相比, 血浆 ADAM19 表达明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$). 早发型子痫前期组与晚发型子痫前期组相比, 血浆 ADAM19 表达降低, 差异有统计学意义 ($P = 0.0004$, $P < 0.05$, 图 3).

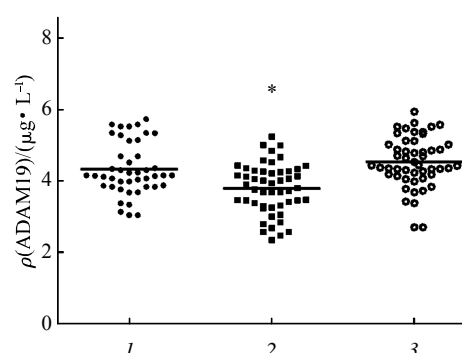


Fig. 3 The expression of ADAM19 protein in the maternal plasma in the late-onset, early-onset preeclampsia groups and the normal group

The points were corresponding to each maternal plasma protein concentration, and the horizontal line indicated the average level. *Indicates there was significant difference between the early-onset preeclampsia group and the control group ($P < 0.001$). 1: Late-onset preeclampsia group; 2: Early-onset preeclampsia group; 3: The normal group.

3 讨 论

近年来, ADAM19 在各个领域的研究逐渐增多, 并且发现 ADAM19 分子包含信号肽、前导肽 MMPs 结构域、去整合素结构域、富含半胱氨酸结构域、表皮生长因子样结构域、跨膜结构域和细胞内结构域. 在其前导肽中含有一个半胱氨酸开关^[6], 作为跨膜蛋白, ADAM19 分子结构的复杂性也说明其功能的复杂性, ADAMs 分子功能广泛, 参与了多种生理和病理过程, 包括精卵识别和融合^[5,7]、神经和上皮组织发育^[8-9]及细胞迁移浸润等^[4]. 在 ADAM19 与生殖功能的研究中, 人们已经发现一定量 ADAM19 对于正常妊娠的维持和发展是必需的, 而 ADAM19 与病理性妊娠关系的研究还比较少, 本研究对 ADAM19 与子痫前期的相关性进行了探讨.

本研究发现, ADAM19 在早发型、晚发型子痫前期胎盘组织中的表达具有差异性. ADAM19 在早发型子痫前期胎盘组织中的表达明显高于其在晚发型子痫前期胎盘组织中的表达, 在晚发型子痫前期胎盘组织中的表达也显著高于其在正常胎盘组织中的表达. 子痫前期胎盘组织中 ADAM19 过表达, 尤其在细胞滋养细胞中表达丰富, 提示在胚胎植入的早期, 可能过表达的 ADAM19 抑制胎盘滋养细胞浸润导致胎盘浅着床.

成功的妊娠有赖于母胎之间的相互协调, 滋养层细胞和子宫内膜细胞及细胞外基质的黏附和浸润是胚胎植入和胎盘发生的重要事件, 有多种蛋白酶和黏附分子直接或间接地参与了滋养层细胞的浸润和黏附过程^[14]. Wang 等^[15]研究表明, ADAM19 在恒河猴孕早期的母胎界面上有时空特异性的表达, 恒河猴孕 12 天时 ADAM19 mRNA 主要位于腺上皮管腔, 推测 ADAM19 在妊娠早期与分泌功能有关; 孕 18 天和 28 天 ADAM19 位于绒毛和滋养层细胞和近子宫肌层的腺上皮, 并且于孕 18 天其表达量达到最高峰. 妊娠 18 天是滋养层细胞浸润的关键时期, 而妊娠 28 天是胎盘形成的关键时期, 这一研究提示, ADAM19 可能参与灵长类动物胎盘发生过程中滋养层细胞功能的调节. Zhao 等^[11]首次就 ADAM19 在人母胎界面的特异性时空表达进行了报道, ADAM19 在细胞滋养层细胞、合体滋养层细胞、滋养层细胞柱中都有表达. ADAM19 的 mRNA 和蛋白质水平于妊娠早期的胎盘中表达水平较高, 孕 8~9 周达到高峰, 在妊娠 26 周的胎

盘中仅在滋养层细胞和绒毛毛细血管的内皮细胞中发现弱阳性信号, 至足月妊娠的胎盘组织中几乎测不到. 人类妊娠的前 3 个月是胚胎植入的关键时期, 也是滋养层细胞进行增殖、分化和浸润的活跃时期, 正常妊娠时, 一定浓度的 ADAM19 对维持妊娠有重要作用. 这个时期, 如果由于某种原因 ADAM19 表达不足, 则滋养细胞过度浸润, 形成绒毛膜细胞癌或胎盘植入. 如果某种原因使 ADAM19 过度表达, 则滋养细胞侵入不足致胎盘浅着床.

与 ADAMs 家族的其他分子一样, ADAM19 基因编码一个跨膜蛋白, 具有基质金属蛋白酶结构域和整合素受体结合的结构域, 在其胞内段结构域中有一个 SH3 配体结合位点, 可以进行信号转导. ADAM19 结构的复杂性说明它可能是一个多功能的分子, 参与多种细胞行为的调节. 体外实验发现, 过量表达的 ADAM19 使 JEG-3 细胞的浸润能力下降^[16], 本研究的结果进一步证实, ADAM19 表达过度时导致的胎盘浅着床构成了子痫前期的发病基础.

本研究发现, 血浆中 ADAM19 的表达在早发型子痫前期患者中比对照组降低, 差异有统计学意义($P<0.05$). 目前, 对于血浆中 ADAM19 的研究还比较少, Laigaard 等^[17]通过前瞻性研究发现, ADAMs 家族的其他成员 ADAM12 在子痫前期患者血浆中显著减少, 推测妊娠早期孕妇血浆中 ADAM12 水平的降低与妊娠中晚期子痫前期的发生具有相关性. 已证实人 ADAM12 存在两种形式: ADAM12-L (long) 和 ADAM12-S(short)^[18]. ADAM12-L 主要存在于局部组织胎盘中, ADAM12-S 是 ADAM12 的分泌型, 主要存在于血浆中, 其在血中浓度随妊娠周数的增加而增多. 子痫前期患者妊娠早期 ADAM12-S 是降低的, 血浆中 ADAM12-S 表达异常, 通过影响下游 IGFBP-3、IGFBP-5 和 IGF- I、IGF- II^[19-20]而促进子痫前期全身炎症反应的发生. 本试验 ELISA 结果支持子痫前期血浆中 ADAM19 存在降低趋势, ADAM19 在体外可以加工多种表皮生长因子受体 EGFR 的配体分子(如 neuregulin β 1)^[21], 在胚胎植入和胎盘发生过程中, 血浆中大量生长因子和细胞因子参与了调节滋养层细胞的功能, 其中多种 EGFR 配体^[22](如蜕膜来源的 EGF、TGF- α 和 HB-EGF 等)发挥关键的作用. 血浆中 ADAM19 减少将影响生长因子和细胞因子对滋养层细胞的调节. 因此我们考虑, ADAM19

是否也存在和 ADAM12 一样的分泌形式? 如果在进一步的试验中得到证实, 将对于子痫前期的早期预测有重要意义。

晚发型子痫前期患者中 ADAM19 的表达与对照组比较, 差异无统计学意义, 一方面, 可能是由于病例数量小带来一定的误差, 另一方面, 可能是由于早发型与晚发型子痫前期的发病机制不一致, 即在子痫前期发病的多种学说中, 该研究结果更支持早发型子痫前期中胎盘缺血学说的理论。

本研究发现, 在早发型子痫前期患者胎盘组织中 ADAM19 的过度表达, ADAM19 在子痫前期患者血浆中的表达下降, 临床中有可能将血 ADAM19 水平作为子痫前期发生的预测指标。

参 考 文 献

- [1] Fabry I G, Richart T, Chengz X, *et al.* Diagnosis and treatment of hypertensive disorders during pregnancy. *Acta Clin Belg*, 2010, **65**(4): 229-236
- [2] Silasi M, Cohen B, Karumanchi S A, *et al.* Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2010, **37**(2): 239-253
- [3] Wang A, Rana S, Karumanchi S A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*, 2009, **24**(3): 147-158
- [4] Seals D F, Courtneidge S A. The ADAMs family of metalloproteases: multidomain proteins with multiple functions. *Genes Dev*, 2003, **17**(1): 7-30
- [5] Vjugina U, Evans J P. New insights into the molecular basis of mammalian sperm-egg membrane interactions. *Front Biosci*, 2008, **13**(5): 462-476
- [6] Stone A L, Kroeger M, Sang Q X. Structure-function analysis of the ADAM family of disintegrin-like and metalloproteinase-containing proteins (review). *J Protein Chem*, 1999, **18**(4): 447-465
- [7] Marcello M R, Evans J P. Multivariate analysis of male reproductive function in *Inpp5b*^{-/-} mice reveals heterogeneity in defects in fertility, sperm-egg membrane interaction and proteolytic cleavage of sperm ADAMs. *Mol Hum Reprod*, 2010, **16**(7): 492-505
- [8] Udolph G, Rath P, Tio M, *et al.* On the roles of Notch, Delta, kuzbanian, and inscuteable during the development of *Drosophila* embryonic neuroblast lineages. *Dev Biol*, 2009, **336**(2): 156-168
- [9] Zhang L, Postina R, Wang Y. Ectodomain shedding of the receptor for advanced glycation end products: a novel therapeutic target for Alzheimer's disease. *Cell Mol Life Sci*, 2009, **66**(24): 3923-3935
- [10] Fritsche J, Moser M, Faust S, *et al.* Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase and production of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 by human dendritic cells. *Blood*, 2000, **96**(2): 732-739
- [11] Zhao M, Qiu W, Li Y, *et al.* Dynamic change of Adamalysin 19 (ADAM19) in human placentas and its effects on cell invasion and adhesion in human trophoblastic cells. *Sci China C Life Sci*, 2009, **52**(8): 710-718
- [12] Cunningham F, Leveno K, Bloom S, *et al.* *William Obstetrics*. 23rd. New York: McGraw-Hill, 2009: 569-576
- [13] Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2005, **365**(9461): 785-799
- [14] Luo Y, Radice G L. N-cadherin acts upstream of VE-cadherin in controlling vascular morphogenesis. *J Cell Biol*, 2005 **11**, **169**(1): 29-34
- [15] Wang H X, Zhao Y G, Wang H M, *et al.* Expression of adamalysin 19/ADAM19 in the endometrium and placenta of rhesus monkey (*Macaca mulatta*) during early pregnancy. *Mol Hum Repro*, 2005, **11**(6): 429-435
- [16] Wildeboer D, Naus S, Sang Q X, *et al.* Metalloproteinase disintegrins ADAM8 and ADAM19 are highly regulated in human primary brain tumors and their expression levels and activities are associated with invasiveness. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, **65**(5): 516-527
- [17] Laigaard J, Sørensen T, Placing S, *et al.* Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia obstet gynecol. *Obstet Gynecol*, 2005, **106**(1): 144-149
- [18] Wewer U M, Mörgelin M, Holck P, *et al.* ADAM12 is a four-leafed clover: the excised prodomain remains bound to the mature enzyme. *J Biol Chem*, 2006, **281**(14): 9418-9422
- [19] Loechel F, Fox J W, Murphy G, *et al.* ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **278**(3): 511-515
- [20] Shi Z, Xu W, Loechel F, *et al.* ADAM 12, a disintegrin metalloprotease, interacts with insulin-like growth factor-binding protein-3. *J Biol Chem*, 2000, **275**(24): 18574-18580
- [21] Xu P, Wang Y L, Piao Y S, *et al.* Effects of matrix proteins on the expression of matrix metalloproteinase-2, -9, and -14 and tissue inhibitors of metalloproteinases in human cytotrophoblast cells during the first trimester. *Biol Reprod*, 2001, **65**(1): 240-246
- [22] Blobel C P. ADAMs: key components in EGFR signalling and development. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, **6**(1): 32-43

The Correlation Between ADAM19 and Preeclampsia

YANG Ling-Ling, WANG Jing, YUAN Peng-Bo, ZHAO Yang-Yu, WANG Yong-Qing*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract To detect the expression of ADAM19 (a disintegrin metalloproteinase 19) in the placenta and peripheral blood and study the correlation between ADAM19 and the pathology of preeclampsia. The patients were divided into the study group (preeclampsia group) and the control group (normal group), and there were 50 cases in the early-onset preeclampsia group, 44 cases in the late-onset group and 50 cases in control group. Venous blood was obtained before childbirth, placental tissues were obtained after delivery. The expression of ADAM19 protein in the placental tissues was detected by immunohistochemistry and Western blot, and that of the plasma was detected by ELISA. ADAM19 protein was detected in the cytotrophoblast cells, syncytiotrophoblast cells, villous stromal cells and capillaries, and the positive signals were localized in the cell membrane and cytoplasm. The expression of ADAM19 protein in the normal placenta was 0.34 ± 0.03 , while that of the late-onset preeclampsia group was 0.53 ± 0.02 , and that of the early-onset group was 0.82 ± 0.03 . And there were significant differences among the three groups ($P < 0.01$). The expression of ADAM19 protein in the plasma of the normal group was $(4.52 \pm 0.10) \mu\text{g/L}$, while that of the late-onset preeclampsia group was $(4.32 \pm 0.11) \mu\text{g/L}$ and that of the early-onset group was $(3.78 \pm 0.10) \mu\text{g/L}$. There was significant difference between the early-onset group and the control group ($P < 0.001$), also between the early-onset group and the late-onset group ($P < 0.001$), while there was no significant difference between the late-onset and the control group ($P > 0.05$). The over-expression of ADAM19 in the placenta of preeclampsia patients may be associated with the occurrence and development of preeclampsia, and ADAM19 may be a marker used for predicting preeclampsia.

Key words ADAM19, placenta, preeclampsia

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00590

*Corresponding author.

Tel: 86-10-82265617, E-mail: yongqing99999@gmail.com

Received: November 16, 2010 Accepted: March 17, 2011