

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2303100

论著·临床研究

## HLA-DRB1 基因多态性与早发型重度子痫前期遗传易感性的研究

赖春池 张璐璐 孙梦雅 孙俊芳 姜红

(青岛大学附属医院新生儿科, 山东青岛 266000)

**[摘要]** **目的** 探讨 HLA-DRB1 基因 rs3135388、rs114293611 和 rs142804168 位点的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与早发型重度子痫前期 (severe preeclampsia, sPE) 的相关性。**方法** 收集 102 例早发型 sPE 产妇及其新生儿 (sPE 组) 和 120 例血压正常产妇及其新生儿 (对照组) 的血液标本进行 Sanger 测序, 比较两组产妇及新生儿 HLA-DRB1 基因 rs3135388、rs114293611 和 rs142804168 位点基因型分布和等位基因频率及母婴配伍后基因型分布的差异。**结果** HLA-DRB1 基因 rs114293611 位点的基因型分布在 sPE 组和对照组产妇及新生儿之间差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ )。sPE 组新生儿 rs114293611 位点 T 等位基因频率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而在两组产妇间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。rs114293611 位点基因型母婴配伍后显示 sPE 组和对照组在基因型分布上差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。HLA-DRB1 基因 rs3135388 和 rs142804168 位点的基因型分布和等位基因频率在两组产妇及新生儿之间差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。**结论** HLA-DRB1 基因 rs114293611 位点 SNP 可能与产妇早发型 sPE 的发生相关。HLA-DRB1 基因 rs114293611 位点母婴基因型配伍异常可能是产妇患早发型 sPE 的易感因素。  
[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (10): 1022-1027]

**[关键词]** 子痫前期; HLA-DRB1 基因; 单核苷酸多态性; 产妇; 新生儿

### Association between HLA-DRB1 gene polymorphisms and genetic susceptibility of early-onset severe preeclampsia

LAI Chun-Chi, ZHANG Lu-Lu, SUN Meng-Ya, SUN Jun-Fang, JIANG Hong. Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China (Jiang H, Email: jianghongbs@163.com)

**Abstract: Objective** To explore the correlation between the single nucleotide polymorphisms (SNP) of rs3135388, rs114293611 and rs142804168 of HLA-DRB1 gene and early-onset severe preeclampsia (sPE). **Methods** Blood samples were collected from 102 early-onset sPE mothers and their neonates (sPE group), as well as 120 normotensive mothers and their neonates (control group). Sanger sequencing was performed to compare the genotype distribution, allele frequencies, and differences in genotype distribution after maternal-infant compatibility between the two groups. **Results** Statistically significant differences in genotype distribution at rs114293611 of HLA-DRB1 gene were observed between sPE and control groups in both mothers and neonates ( $P<0.05$ ). The frequency of the T allele at rs114293611 was higher in the sPE group of neonates than that in the control group ( $P<0.05$ ), while no significant difference was found between the two groups of mothers ( $P>0.05$ ). The maternal-infant genotype compatibility analysis showed significant differences in genotype distribution between sPE and control groups ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in genotype distribution and allele frequencies at rs3135388 and rs142804168 of HLA-DRB1 gene between the two groups of mothers and neonates ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The SNP at rs114293611 of HLA-DRB1 gene may be associated with the development of early-onset sPE in mothers. Maternal-infant genotype compatibility abnormality at rs114293611 of HLA-DRB1 gene may be a predisposition factor for the development of sPE.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(10): 1022-1027]

**Key words:** Preeclampsia; HLA-DRB1 gene; Single nucleotide polymorphism; Pregnant women; Neonate

[收稿日期] 2023-03-22; [接受日期] 2023-08-02

[作者简介] 赖春池, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 姜红, 女, 教授。Email: jianghongbs@163.com。

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是一种常见的妊娠并发症, 重度子痫前期 (severe preeclampsia, sPE) 病情呈持续性进展, 常导致胎儿早产和母亲心血管疾病风险增加, 严重者可伴有多器官功能衰竭, 威胁母婴生命<sup>[1-2]</sup>。大量研究表明, 早发型 PE 产妇围生期不良预后、新生儿严重并发症的发生率和病死率均高于晚发型<sup>[3-4]</sup>。

人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 是主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 的表达产物, HLA-DR 抗原是 HLA 基因系统中的重要抗原之一, 决定其特异性的主要编码基因 DRB1 座位具有高度多态性。既往研究表明, HLA-DRB1 rs3135388 位点的多态性是多发性硬化症的易感因素<sup>[5]</sup>; 另有研究显示, rs3135388 及 rs2308765 位点与高血压疾病可能存在一定相关性<sup>[6]</sup>。本研究通过对母婴 HLA-DRB1 基因 rs3135388 与 rs2308765 位点所在片段进行测序, 筛选单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 位点, 探究 HLA-DRB1 基因多态性与产妇早发型 sPE 遗传易感性的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究共纳入 2016 年 12 月—2017 年 12 月期间在青岛大学附属医院分娩的产妇及其新生儿 222 对, 所有研究对象临床资料完整。选取早发型 sPE

产妇及其新生儿 102 对为 sPE 组, 同期血压正常产妇及其新生儿 120 对为对照组。对照组产妇平均年龄为 (31 ± 4) 岁, 新生儿平均胎龄为 (39.0 ± 2.5) 周。sPE 组产妇平均年龄为 (33 ± 5) 岁, 新生儿平均胎龄为 (32.5 ± 2.6) 周。早发型 sPE 的诊断标准参照有关国际实践管理建议<sup>[7]</sup>。排除标准: (1) 产妇既往有原发性高血压、肾功能不全、肝功能损伤、糖尿病和自身免疫性疾病等病史; (2) 染色体异常; (3) 胎儿为多胎、死胎及严重胎儿畸形等。本研究已获青岛大学附属医院伦理委员会批准 (审批号: QYFY WZLL 27688), 研究对象均已签署相关知情同意书。

### 1.2 方法

抽取产妇清晨空腹外周肘静脉血 2 mL 置于 EDTA 管中, 胎儿娩出后抽取脐带血 2 mL 置于 EDTA 管中。标本保存在 -80°C 冰箱中备用。使用北京天根生化有限公司全血基因组 DNA 提取试剂盒 (离心柱型) 提取 DNA。取 2 μL 样品用微量紫外分光光度计 (美国 Thermo 公司) 对 DNA 进行纯度与浓度测定。HLA-DRB1 基因 rs3135388 和 rs2308765 位点引物序列见表 1, 引物由美国 Applied Biosystems 生物公司合成。1 μL DNA、1 μL 引物溶液 (上游引物 0.5 μL 和下游引物 0.5 μL)、10 μL 去离子水和 7 μL 2 × PCR Mix 混匀, 放入 C1000TM Thermal Cycler (Bio-Rad, USA) 荧光定量 PCR 仪中, 反应条件为: 95°C 5 min, 94°C 45 s, 57°C 1 min, 30 个循环。

表 1 HLA-DRB1 基因相关片段的引物序列

基因片段	上游引物序列	下游引物序列
片段 1	5'-GCACGGTCCCCTTCTTAGTG-3'	5'-CAGCCAAACCAGGAGACTTACTG-3'
片段 2	5'-TTTATGGATTCTTCTGCTTCTCTCTC-3'	5'-TTGATGATCTTGGGTGGAATTTT-3'

采用 Sanger 测序法获得基因分型, 测序结果由 BioEdit Sequence Alignment Editor 直接得出, 统计每个研究对象在各个位点的基因型分布。同一位点 3 种基因型图像如图 1~3 所示。

### 1.3 统计学分析

使用 SPSS 25.0 对数据进行统计学分析。计量资料以均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较

采用成组 *t* 检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。对对照组基因型进行 Hardy-Weinberg 平衡检验, *P* > 0.05 说明该数据具有群体代表性, 遵循遗传规律。采用多因素 logistic 回归模型分析等位基因频率与 sPE 发生的关系。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

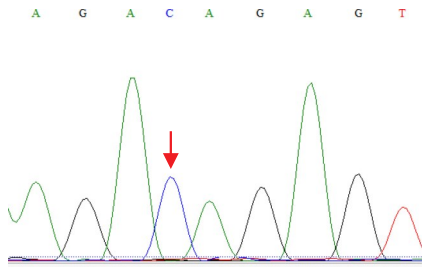


图 1 rs114293611 位点的 Sanger 测序结果 箭头 处表明该位点一代测序结果读取为 CC。

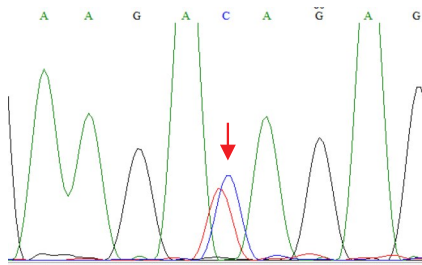


图 2 rs114293611 位点的 Sanger 测序结果 箭头 处表明该位点一代测序结果读取为 CT。

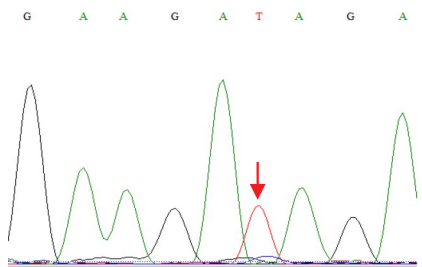


图 3 rs114293611 位点的 Sanger 测序结果 箭头 处表明该位点一代测序结果读取为 TT。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料的比较

sPE 组产妇年龄、生产次数、收缩压和舒张压均高于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；sPE 组新生儿胎龄、出生体重、1 min 及 5 min Apgar 评分均低于对照组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与对照组相比，sPE 组新生儿宫内窘迫和窒息的发生率显著增高，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组产妇的怀孕次数及新生儿性别的比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 HLA-DRB1 基因 SNP 位点

在 2 个基因片段中发现 rs3135388、

rs114293611 和 rs142804168 3 个 SNP 位点，已知的 rs2308765 在本研究所选研究对象中未体现出多态性。上述 3 个 SNP 对照组基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡检验 ( $P > 0.05$ )。

### 2.3 两组 HLA-DRB1 基因 rs114293611 位点基因型分布和等位基因频率比较

sPE 组产妇 rs114293611 位点的 CC、CT、TT 基因型分布与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，而两组产妇在该位点的等位基因频率的比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在新生儿中，rs114293611 位点的基因型分布和等位基因频率分布在两组之间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3~4。

表 2 两组临床资料的比较

项目	对照组 (n=120)	sPE 组 (n=102)	$t/\chi^2$ 值	P 值
产妇资料 ( $\bar{x} \pm s$ )				
年龄 (岁)	31 ± 4	33 ± 5	-4.12	<0.001
怀孕次数 (次)	2.3 ± 1.3	2.5 ± 1.3	-1.11	0.269
生产次数 (次)	1.5 ± 0.6	1.7 ± 0.6	-2.49	0.013
收缩压 (mmHg)	117 ± 9	169 ± 18	-26.17	<0.001
舒张压 (mmHg)	74 ± 9	106 ± 14	-19.73	<0.001
新生儿资料				
胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	39.0 ± 2.5	32.5 ± 2.6	18.82	<0.001
男性 [n(%)]	59(49.2)	41(40.2)	1.79	0.181
出生体重 ( $\bar{x} \pm s$ , g)	3 256 ± 593	1 508 ± 469	24.06	<0.001
Apgar 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)				
1 min	9.8 ± 1.1	8.4 ± 1.9	6.65	<0.001
5 min	9.9 ± 0.9	9.3 ± 1.1	3.94	<0.001
宫内窘迫 [n(%)]	2(1.7)	11(10.8)	8.31	0.004
窒息 [n(%)]	4(3.3)	24(23.5)	20.40	<0.001

表 3 两组 rs114293611 位点基因型比较 [n (%)]

基因型	对照组 (n=120)	sPE 组 (n=102)	$\chi^2$ 值	P 值
产妇				
CC	47(39.2)	26(25.5)	10.870	0.004
CT	63(52.5)	74(72.5)		
TT	10(8.3)	2(2.0)		
新生儿				
CC	59(49.2)	23(22.5)	16.770	<0.001
CT	54(45.0)	70(68.6)		
TT	7(5.8)	9(8.8)		

表 4 两组 rs114293611 位点等位基因频率比较 [n (%)]

等位基因	对照组 (n=120)	sPE 组 (n=102)	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
产妇						
C	157(65.4)	126(61.8)	0.636	0.425	0.854	0.579~1.259
T	83(34.6)	78(38.2)				
新生儿						
C	172(71.7)	116(56.9)	10.487	0.001	1.919	1.293~2.847
T	68(28.3)	88(43.1)				

#### 2.4 两组 HLA-DRB1 rs3135388 和 rs142804168 位点基因型分布和等位基因频率比较

rs3135388 和 rs142804168 位点的基因型分布和等位基因频率在两组产妇及新生儿之间差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 5~6。

表 5 两组 rs3131388 和 rs142804168 位点基因型比较

[n (%)]

基因型	对照组 (n=120)	sPE 组 (n=102)	$\chi^2$ 值	P 值
产妇				
rs3131388				
CC	115(95.8)	95(93.1)	1.546	0.462
CT	5(4.2)	6(5.9)		
TT	0(0)	1(1.0)		
rs142804168				
AA	8(6.7)	5(4.9)	4.991	0.082
AG	61(50.8)	67(65.7)		
GG	51(42.5)	30(29.4)		
新生儿				
rs3131388				
CC	114(95.0)	97(95.1)	0.001	0.973
CT	6(5.0)	5(4.9)		
TT	0(0)	0(0)		
rs142804168				
AA	14(11.7)	7(6.9)	5.364	0.068
AG	57(47.5)	64(62.7)		
GG	49(40.8)	31(30.4)		

#### 2.5 rs114293611 位点基因型母婴配伍分析

选择产妇与新生儿差异均有统计学意义的 rs114293611 位点进行母婴配伍, 结果显示 sPE 组和对照组在基因型相容性上差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 7。

表 6 两组 rs3131388 和 rs142804168 位点等位基因频率比较 [n (%)]

等位基因	对照组 (n=120)	sPE 组 (n=102)	$\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
产妇						
rs3131388						
C	235 (97.9)	196 (96.1)	1.269	0.260	0.521	0.168~1.619
T	5(2.1)	8(3.9)				
rs142804168						
A	77 (32.1)	77 (37.7)	1.558	0.212	0.779	0.527~1.153
G	163 (67.9)	127 (62.3)				
新生儿						
rs3131388						
C	234 (97.5)	199 (97.5)	0.001	0.974	1.021	0.307~3.394
T	6(2.5)	5(2.5)				
rs142804168						
A	85 (35.4)	78 (38.2)	0.377	0.539	0.886	0.602~1.304
G	155 (64.6)	126 (61.8)				

表 7 两组母婴携带的 rs114293611 位点基因型的相容性比较 [n (%)]

母婴配对类型	对照组 (n=120)	sPE 组 (n=102)	$\chi^2$ 值	P 值
CC-CC/TT-TT	31(25.8)	15(14.7)	26.122	<0.001
CC-CT/TT-CT	62(51.7)	30(29.4)		
CT-CT	27(22.5)	57(55.9)		

### 3 讨论

PE 的发病机制尚未完全阐明。目前公认的 PE 两阶段模型指出, 第一阶段胎盘灌注不足或异常胎盘触发临床表现出现, 第二阶段母亲个体因素(环境、遗传或行为)与之相互作用而加剧导致孕产妇综合征<sup>[8-9]</sup>。研究表明, 胎儿携带的 HLA 基因一半来自母亲, 一半来自父亲<sup>[10]</sup>。在妊娠过程中, HLA 的产物在正常的胎儿滋养层细胞上表达, 与母体子宫自然杀伤细胞上表达的杀伤 IgG 样受体相互作用, 维持母胎之间免疫平衡<sup>[11]</sup>。

在正常妊娠中, 绒毛细胞滋养层和合体体滋



养层不表达HLA I类和II类分子,侵袭性绒毛外滋养层仅表达I类分子(HLA-C、HLA-G、HLA-E和HLA-F)<sup>[12-13]</sup>。这一机制对于母胎免疫耐受平衡至关重要,其有效阻止了母体T细胞针对父源性MHC抗原的同种免疫反应,使妊娠顺利继续。一旦这种免疫平衡被打破,就可能出现母胎间免疫耐受失衡,抑制自然杀伤细胞产生参与血管生成和血管稳定的细胞因子,影响外滋养层浸润和母体胎盘床血管重塑,从而导致滋养细胞浸润不足、胎盘螺旋动脉生理转化异常,引起胎盘功能失调、胎盘灌注障碍继而发展为PE<sup>[11, 14]</sup>。HLA-DR属HLA II类,表达于专业抗原递呈细胞上,向T细胞呈递外源性抗原,引起特异性免疫应答。研究发现,PE孕妇的胎盘和合体滋养层细胞来源的细胞外囊泡中HLA-DR分子异常表达,而正常妊娠的孕妇未检测到HLA-DR分子表达<sup>[15-16]</sup>,这一发现为探索PE发病机制提供了新思路。

目前针对HLA基因多态性与PE的关系已有大量研究报道。研究显示,PE组孕产妇HLA-DRB1\*06和HLA-DRB1\*07基因频率显著高于对照组,提示其可能是PE发生的易感因素<sup>[17]</sup>。HLA-G基因29799440位点的SNP与产妇PE的易感性存在联系<sup>[18]</sup>。Mohammadi等<sup>[19]</sup>研究发现,HLA-DQB1基因多态性与PE的发生有关,HLA-DQB1\*0602位点的缺乏可能是PE的危险因素。另外,有研究发现,配偶间HLA II类基因相容性与sPE的发生有关<sup>[20]</sup>。Zheng等<sup>[21]</sup>发现母胎间HLA-A基因相容有利于母胎对妊娠的免疫耐受。

本研究根据HLA-DRB1基因rs3135388位点与多发性硬化症的发生相关文献查询结果,获得其上下游引物片段<sup>[6]</sup>。本研究通过基因测序发现了新的SNP位点rs114293611和rs142804168。在102对sPE组母婴和120对对照组母婴之间进行Sanger测序基因分型分析中,结果显示,rs114293611位点基因型分布在sPE组和对照组产妇之间的差异有统计学意义;同时,在两组新生儿间的比较中,rs114293611位点的基因型分布差异也具有统计学意义。这表明HLA-DRB1基因rs114293611位点的SNP可能与早发型sPE发生有关。此外,在sPE组新生儿中,rs114293611位点的T等位基因频率高于对照组,提示携带T等位基因的新生儿其母亲患早发型sPE的概率是携带C等位基因的1.919倍( $OR=1.919, P<0.05$ ),表明HLA-DRB1 rs114293611位点T等位基因可能是sPE的危险基因。其发病机

制可能是该位点等位基因由C变为T时,相应氨基酸表达由色氨酸变为亮氨酸,从而影响蛋白功能表达,并进一步导致sPE的发生,但具体机制尚不清楚,有待进一步研究。然而,对于rs3135388和rs142804168位点而言,两组母婴之间的基因型分布和等位基因频率差异均无统计学意义,尚不能认为这两个位点的SNP与sPE的发生相关。为进一步探讨HLA-DRB1基因在sPE组和对照组的母婴传递上是否存在差异,我们将母婴按rs114293611位点的基因型分布进行配伍统计,结果显示sPE组和对照组在基因型相容性上存在显著差异,表明rs114293611位点在母婴双方基因型多态性不相容,可能与胎儿来源于父系基因导致母胎之间免疫紊乱有关,从而参与sPE的发病过程,然而具体发病机制还需要进一步研究。

综上所述,HLA-DRB1基因rs114293611位点SNP可能与产妇早发型sPE的发生相关。HLA-DRB1基因rs114293611位点母婴基因型配伍异常可能是产妇患早发型sPE的易感因素。然而,本研究的研究对象局限于中国北方女性,样本量小。此外,sPE是一种复杂的多基因遗传病,本研究仅选取了1个基因的3个SNP位点,对于不同位点间是否存在相互作用未进行研究。今后还需进行扩大范围及样本量、涉及不同基因和多个位点的研究,进一步加深对sPE发病机制的认知,以便更好地指导临床诊断和治疗。

利益冲突声明:所有作者声明不存在任何利益冲突。

#### [参 考 文 献]

- [1] Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia[J]. Lancet, 2021, 398(10297): 341-354. PMID: 34051884. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7.
- [2] Benny P, Yamasato K, Yunits B, et al. Maternal cardiovascular-related single nucleotide polymorphisms, genes, and pathways associated with early-onset preeclampsia[J]. PLoS One, 2019, 14(9): e0222672. PMID: 31557190. PMCID: PMC6762142. DOI: 10.1371/journal.pone.0222672.
- [3] Wójtowicz A, Zembala-Szczerba M, Babczyk D, et al. Early- and late-onset preeclampsia: a comprehensive cohort study of laboratory and clinical findings according to the new ISHHP criteria[J]. Int J Hypertens, 2019, 2019: 4108271. PMID: 31637053. PMCID: PMC6766116. DOI: 10.1155/2019/4108271.
- [4] Teka H, Yemane A, Abraha HE, et al. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late

- onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2023, 18(2): e0281952. PMID: 36848332. PMCID: PMC9970097. DOI: [10.1371/journal.pone.0281952](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281952).
- [5] Benešová Y, Vašků A, Stourač P, et al. Association of HLA-DRB1\*1501 tagging rs3135388 gene polymorphism with multiple sclerosis[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 255(1-2): 92-96. PMID: 23186557. DOI: [10.1016/j.jneuroim.2012.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2012.10.014).
- [6] Li QM, Li B, Sun YF, et al. Association of HLA-DRB1 single nucleotide polymorphisms with left ventricular remodelling in elderly patients with essential hypertension[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(6): 2152-2159. PMID: 23321172. DOI: [10.1177/030006051204000613](https://doi.org/10.1177/030006051204000613).
- [7] Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice[J]. *Hypertension*, 2018, 72(1): 24-43. PMID: 29899139. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803).
- [8] Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme[J]. *Placenta*, 2009, 30 (Suppl A): S32-S37. PMID: 19070896. PMCID: PMC2680383. DOI: [10.1016/j.placenta.2008.11.009](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2008.11.009).
- [9] Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, et al. The pivotal role of the placenta in normal and pathological pregnancies: a focus on preeclampsia, fetal growth restriction, and maternal chronic venous disease[J]. *Cells*, 2022, 11(3): 568. PMID: 35159377. PMCID: PMC8833914. DOI: [10.3390/cells11030568](https://doi.org/10.3390/cells11030568).
- [10] Galaviz-Hernandez C, Sosa-Macias M, Teran E, et al. Paternal determinants in preeclampsia[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1870. PMID: 30666213. PMCID: PMC6330890. DOI: [10.3389/fphys.2018.01870](https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01870).
- [11] Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The etiology of preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S844-S866. PMID: 35177222. PMCID: PMC8988238. DOI: [10.1016/j.ajog.2021.11.1356](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.1356).
- [12] Nilsson LL, Hviid TVF. HLA class II-receptor interactions during embryo implantation and early pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 2022, 28(3): 435-454. PMID: 35234898. DOI: [10.1093/humupd/dmac007](https://doi.org/10.1093/humupd/dmac007).
- [13] Moffett A, Chazara O, Colucci F. Maternal allo-recognition of the fetus[J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(6): 1269-1272. PMID: 28577615. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2017.05.001](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.05.001).
- [14] Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, et al. Progress in the understanding of the pathophysiology of immunologic maladaptation related to early-onset preeclampsia and metabolic syndrome related to late-onset preeclampsia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2S): S867-S875. PMID: 35177223. DOI: [10.1016/j.ajog.2021.11.019](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.019).
- [15] Tersigni C, Redman CW, Dragovic R, et al. HLA-DR is aberrantly expressed at feto-maternal interface in pre-eclampsia[J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 129: 48-52. PMID: 29941324. DOI: [10.1016/j.jri.2018.06.024](https://doi.org/10.1016/j.jri.2018.06.024).
- [16] Tersigni C, Lucchetti D, Franco R, et al. Circulating placental vesicles carry HLA-DR in pre-eclampsia: a new potential marker of the syndrome[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 717879. PMID: 34539654. PMCID: PMC8446281. DOI: [10.3389/fimmu.2021.717879](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.717879).
- [17] Hayward C, Livingstone J, Holloway S, et al. An exclusion map for pre-eclampsia: assuming autosomal recessive inheritance[J]. *Am J Hum Genet*, 1992, 50(4): 749-757. PMID: 1550119. PMCID: PMC1682648.
- [18] Ma C, Zheng Y, Liu X, et al. Association between maternal single-nucleotide polymorphisms in HLA-G gene and risk of preeclampsia[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 9195-9200. PMID: 34961407. DOI: [10.1080/14767058.2021.2020240](https://doi.org/10.1080/14767058.2021.2020240).
- [19] Mohammadi M, Farazmandfar T, Shahbazi M. Relationship between human leukocyte antigen (HLA) -DQA1\*0102/HLA-DQB1\*0602 polymorphism and preeclampsia[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2017, 15(9): 569-574. PMID: 29662965. PMCID: PMC5893932.
- [20] Ooki I, Takakuwa K, Akashi M, et al. Studies on the compatibility of HLA-Class II alleles in patient couples with severe pre-eclampsia using PCR-RFLP methods[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 60(1): 75-84. PMID: 18593440. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2008.00592.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2008.00592.x).
- [21] Zheng Y, Ma C, Liu X, et al. Association between HLA-A gene polymorphism and early-onset preeclampsia in Chinese pregnant women early-onset[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 656. PMID: 33126849. PMCID: PMC7602355. DOI: [10.1186/s12884-020-03340-w](https://doi.org/10.1186/s12884-020-03340-w).

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)