

전자간증과 기관지폐 형성 이상

동국대학교 일산병원 소아청소년과
김도현

Maternal Preeclampsia and Bronchopulmonary Dysplasia

Do-Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, Ilsan, Korea

Preeclampsia is one of the most common complications of pregnancy that is prevalent worldwide, resulting in substantial maternal and neonatal morbidity and mortality. Although the cause remains unclear, preeclampsia may be initiated by abnormal placentation and reduced placental perfusion, followed by an imbalance of angiogenic and antiangiogenic factors and subsequent systemic endothelial dysfunction. High level of antiangiogenic factors, such as soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 (sVEGFR-1, also known as sFlt-1) and soluble endoglin, and low levels of angiogenic factors, such as free maternal VEGF and placental growth factor (PlGF), are associated with preeclampsia. Angiogenic and antiangiogenic factors also play an important role during lung angiogenesis, and an imbalance between the two types of factors triggered by inflammation disrupts angiogenesis in bronchopulmonary dysplasia (BPD). Because preeclampsia represents an antiangiogenic state, preterm infants born to mothers with preeclampsia would be at increased risk of developing BPD due to impaired lung development. Recently, preeclampsia has been shown to be independently associated with a high risk for BPD. I have reviewed recent progress in research concerning the correlation between preeclampsia and BPD in aspect of pathophysiology and epidemiology.

Key Words: Preeclampsia, Bronchopulmonary dysplasia, Vascular endothelial growth factor receptor-1

전자간증(preeclampsia)은 전세계적으로 가장 흔한 임신의 합병증으로 전체 임신의 3-5%에서 발생하고, 보다 심한 단계인 중증 전자간증(severe preeclampsia)은 전체 임신의 0.6-1.2%에서 발생한다.^{1,2} 전자간증은 산모뿐 아니라 태아에도 다양한 영향을 끼치고, 발생 당시의 임신 나이(gestational age)와 질병의 중증도에 따라 다양한 임상 양상을 보인다.

경증 전자간증은 대개 예후가 양호하나, 중증이거나 임신 초기에 발생하는 경우, 자간증(eclampsia), 뇌출혈, 신부전, 간부전, 태반 박리, 양수과소증, HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, 및 low platelet count) 증후군과 같은 다양한 산모 측 합병증이 발생할 수 있다.³ 신생아 측면에서 볼 때, 전자간증은 미숙아 분만의 흔한 원인으로 임신 나이 28주 미만 분만의 약 20%를 차지하여, 주산기 및 신생아기 이환율을 크게 증가시킨다.⁴ 그 외에도 감소된 태반 혈류로 인해 자궁 내 발육 제한(restriction)과 태아 사망을 유발할 수 있고, 일시적인 중성구 및 혈소판 감소증의 원인이 되기도 한다. 또한 만성적인 태반 혈류의 감소는 태아의 뇌 발달에 장기적으로 부정적인 영향을 줄 수도 있다.³ 최근에 전자간증과 기관지폐 형성 이상(bronchopulmonary dysplasia)과의 연관성을 제

Received: 6 August 2015

Revised: 18 August 2015

Accepted: 18 August 2015

Correspondence to: Do-Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, Dongguk University Ilsan Hospital, 27, Dongguk-ro, Ilsandong-gu, Goyang-si, Gyeonggi-do 10326, Korea

Tel: +82-31-961-7184, Fax: +82-31-961-7182

E-mail: dayeong1@dumc.or.kr

Copyright© 2015 by The Korean Society of Perinatology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The Korean Journal of Perinatology · pISSN 1229-2605 eISSN 2289-0432 · e-kjp.org

시하는 다양한 연구 결과들이 나오고 있다.⁶⁻¹⁰ 본 종설에서는 태아와 신생아의 예후에 큰 영향을 주는 전자간증의 병태생리를 바탕으로 전자간증과 기관지폐 형성 이상과의 연관성에 대한 최근의 연구 성과들을 소개하고자 한다.

본 론

1. 전자간증의 정의와 진단

현재 임신 중 고혈압 질환은 “National Institutes of Health working group on hypertension in pregnancy”의 분류 체계를 따라 나누어 진다.¹¹ 이 분류는 임신 중 고혈압 질환을 네 가지 범주, 즉 전자간증-자간증(preeclampsia-eclampsia), 임신성 고혈압(gestational hypertension), 만성 고혈압(chronic hypertension), 만성 고혈압에 병발된 전자간증(preeclampsia superimposed on chronic hypertension)으로 구분한다. 전자간증은 부종 여부와는 상관없이 단백뇨가 동반된, 임신 20주 이후에 새로 발현된 고혈압으로 정의한다. 여기서 고혈압은 수축기 및 이완기 혈압이 각각 140과 90 mm Hg 이상이거나 평균 동맥압이 105 mm Hg 이상일 경우를 의미한다. 또 단백뇨는 임의 소변(random urine)에서 30 mg/dL 이상, 또는 24시간 소변에서 300 mg 이상의 단백이 배설되는 경우로 정의한다.¹² 진단에 중요한 것은 임신 나이로서, 전자간증은 임신 나이 20주 이후에 발생하므로 20주 이전에

고혈압이 발생하는 경우 다른 질환을 의심해야 한다.³

2. 전자간증의 병태생리

확실하게 알려져 있지는 않으나 전자간증은 비정상적인 태반 착상과 발달로 인한 태반 관류(placental perfusion)의 감소로 인해 태반의 혈관형성 인자(angiogenic factor)와 항혈관형성 인자(antiangiogenic factor)의 불균형이 생기고, 전신적인 혈관내피의 기능 이상이 유발되어 고혈압과 단백뇨 등이 발생하는 질환으로 이해된다(Fig. 1).^{13, 14}

1) 비정상적인 태반 형성으로 인한 태반 관류의 감소

전자간증 발생의 첫 단계는 태반 혈관의 비정상적인 발달로 인한 태반 관류의 감소이다. 정상적인 태반 발달은 태아 유래 세포영양막(cytotrophoblast)이 자궁 탈락막(decidua)과 자궁근층(myometrium)을 거쳐 산모 측 나선 동맥(spiral artery)에 침투하면서 태아에게 혈류를 공급하는 나선 동맥을 확장시켜, 태아의 성장에 필요한 자궁 혈류를 증가시킨다. 이와 달리 전자간증에서는 세포영양막의 침투가 탈락막의 표면에 국한되어 나선 동맥이 제대로 확장되지 않는다. 결과적으로 산모로부터의 혈액 공급이 부족하게 되어 태아의 저산소증이 지속되고 혈관의 내피 세포 증식이 일어나지 않는 등 태반 혈관 조직의 형성에 이상이 생긴다(Fig. 2).¹⁴⁻¹⁶

2) 혈관형성 인자와 항혈관형성 인자 간의 불균형으로 인한 전신 혈관내피의 기능이상

세포영양막이 탈락막과 자궁근층을 침범하면 혈관형성 인자들(vascular endothelial growth factor [VEGF] 및 placental growth factor [PlGF])의 발현이 증가하는데 이는 태반 혈관형성에 중요한 역할을 한다. 이에 반해 세포영양막의 침투가 탈락막의 표면에 국한되어 태반 관류의 이상이 생기면 항혈관형성 인자들의 발현이 증가한다. 혈관형성 인자와 soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)과 soluble endoglin 같은 항혈관형성 인자 간의 불균형은 항혈관형성 상태와 전신적인 혈관내피의 기능 이상을 유발한다.^{1, 15, 16} 이와 같은 태반 인자들 간의 불균형은 비정상적인 태반 형성과 전자간증에 대한 산모의 반응을 매개하는 연결고리로서 전자간증의 발생에 핵심적인 역할을 한다. 산모의 반응은 광범위한 태반의 염증과 전신 혈관 내피 기

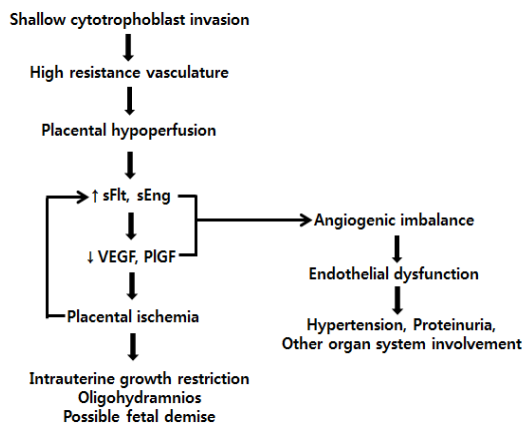


Fig. 1. Summary of the pathogenesis of preeclampsia. Adopted from Neoreviews 2013; 14:e4-12.³

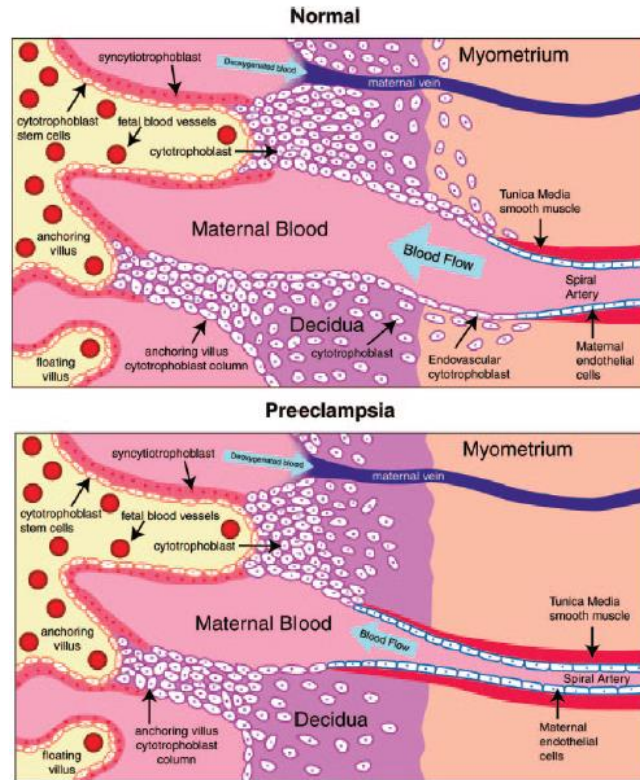


Fig. 2. Abnormal placentation in preeclampsia. In normal placental development, invasive cytotrophoblasts of fetal origin invade the maternal spiral arteries, transforming them from small-caliber resistance vessels to high-caliber capacitance vessels capable of providing placental perfusion adequate to sustain the growing fetus. In preeclampsia, invasion of the spiral arteries is shallow, and they remain small-caliber, resistance vessels (lower panel). Adopted from Hypertension 2005;46:1077-85.¹⁴

능이상, 산화 스트레스 표지자(marker)의 증가, 인슐린 저항성 증가, 면역 기능 감소 및 이상지질혈증(dyslipidemia) 등으로 나타난다.¹⁷ 결국 전신의 기관과 혈관에 영향을 주어 고혈압과 단백뇨, 뇌 부종, 응고 이상 등이 나타나고, 미숙아 분만, 자궁 내 발육 제한, 자궁 내 사망 등과 같은 태아 및 신생아 합병증을 유발할 수 있다.^{3, 13, 14}

3) sFlt-1와 PlGF

VEGF는 강력한 혈관형성 인자로서 Flt-1으로 알려진 VEGFR-1과 kinase domain region (Flk/KDR)으로 알려진 VEGFR-2의 두 수용체를 통해 주로 작용한다.¹⁸ 항혈관형성 인자인 sFlt-1은 soluble VEGFR-1으로서, 전자간증을 보이는 산모의 태반과,^{13, 19} 혈액^{13, 20, 21}에서 증가한다. sFlt-1의 농도는 임상적 질환 발생 2-5주 전과 발생 시

에 전자간증 산모의 태반에서 상승되는데, 초기 및 중증 전자간증, 그리고 태아의 자궁 내 발육 제한이 동반된 전자간증에서 더 많이 상승한다.¹⁶ 이렇게 산모의 혈청 sFlt-1 농도는 전자간증의 중증도에 비례할 뿐 아니라, 임신 나이 및 출생 체중과 반비례한다고 알려졌다.²² sFlt-1은 혈관형성 인자인 유리(free) VEGF 뿐 아니라, 태반에 의해 주로 생성되는 성장 인자 중 VEGF family의 하나인 PlGF를 포착(trapping)하여 혈관내피 표면 위의 내피 수용체와의 상호반응을 억제하고 내피의 기능 이상을 유도한다. 이에 따라 임상적 전자간증에서는 혈중 유리 PlGF와 VEGF 농도가 감소하며,¹³ 이 현상은 심지어 증상 발현 전에도 관찰된다.^{23, 24}

sFlt-1과 같은 항혈관형성 인자와 전자간증 발생 간의

연관성을 증명하는 여러 연구가 있었다. In vitro에서, 태반에서의 sFlt-1의 과다한 생성에 의한 전자간증의 항혈관형성 상태가 VEGF와 PlGF를 투여함으로써 호전될 수 있었다.¹³ Adenoviral vector를 통해 임신한 쥐에게 sFlt-1를 유전자 전달(gene transfer)하였을 때, 전자간증의 전형적인 병리학적 신장 병변인 고혈압, 단백뇨, 사구체 내피증(endotheliosis)이 발생하였다.¹³ 또한, VEGF 신호 전달 억제제로 치료한 암 환자에서 고혈압과 단백뇨가 발견되었다.^{25, 26} 한편, 임신한 쥐에게 PlGF를 억제하지 않는 VEGFR-2의 soluble form인 sFlk-1을 투여하였을 때, 전자간증의 표현형(phenotype)이 발생하지 않았다. 이는 산모에서 전자간증 증상을 유발하기 위해서는 VEGF와 PlGF를 모두 억제하는 것이 필요하다는 것을 시사하는 소견이다.^{1, 3} 요약하자면, 전자간증에서 태반 내 sFlt-1 과다 생성은 VEGF와 PlGF의 감소를 통한 항혈관형성 상태를 유도해 산모 전신 혈관내피의 기능 이상을 일으키고, 결과적으로 전자간증의 특징적 증상인 고혈압과 단백뇨를 유발하게 된다.

4) Soluble endogrin

Transforming growth factor $\beta 1$ 및 $\beta 3$ (TGF- $\beta 1$ 및 TGF- $\beta 3$)의 co-receptor인 endoglin은 혈관내피와 융합세포영양막(syncytiotrophoblast)의 세포막에서 높은 농도로 발현된다.^{27, 28} 태반의 endoglin은 전자간증에서 상향조절(up-regulation)되어 soluble endoglin 형태로 산모의 혈중으로 분비된다.²⁹ Soluble endoglin은 혈관 조직에서 TGF- $\beta 1$ 신호전달을 억제하는 항혈관형성 인자이다.²⁹ 따라서 soluble endoglin과 sFlt-1의 두 항혈관형성 인자는 별도의 기전을 통해 함께 혈관내피 기능 이상과 중증 전자간증을 유발한다.

2. 전자간증과 기관지폐 형성 이상의 연관성

1) 병태생리학적 근거

전자간증 산모의 항혈관형성 상태는 태아에서도 공유되어, 제대혈의 VEGF와 PlGF 농도가 감소하면서 sFlt-1 농도는 증가한다.³⁰ 충분한 혈관형성 상태가 정상적인 폐혈관 발달과 기도 분지형성(airway branching)에 필요하고, 정상적인 폐혈관 발달과 기도 분지형성은 정상적인 폐 발달

에 필수적이다. 또한 충분한 VEGF 신호 전달이 폐포 구조를 유지하는데 필요하다.^{31, 32} 기관지폐 형성 이상을 보이는 미숙아 기도 흡인액의 VEGF 농도가 낮았고,³³ 제대혈의 항혈관형성 인자인 endostatin의 농도는 높았다.³⁴ 앞에서 기술했듯이 임신 중에 태반에서 생성되는 sFlt-1은 VEGF와 PlGF를 포획하여 혈관형성을 억제하는 역할을 하고, 전자간증이 있을 때 크게 증가하여 산모와 태아의 VEGF와 PlGF를 감소시킨다. 이와 같이 전자간증이 항혈관형성 상태를 보이기 때문에 전자간증이 있는 산모로부터 태어난 신생아의 경우 폐 혈관 발달 저해로 인해 향후 기관지폐 형성 이상이 발생할 위험이 증가할 것이라고 추정할 수 있다.

2) 역학적 근거

전자간증과 기관지폐 형성 이상의 위험성 간의 상관관계에 관해 다수의 역학적 연구가 있었다. 이중 여러 연구에서 전자간증이 기관지폐 형성 이상의 위험성 증가와 독립적으로 연관이 있었다.^{6-8, 10} 임신 나이 23주에서 32주 사이에 태어난 107명의 미숙아를 대상으로 한 전향적 코호트 연구에서 전자간증이 있을 때 기관지폐 형성 이상의 이변량(bivariate) 교차비(odds ratio)는 2.96 (95% confidence interval [CI] = 1.17-7.51)이었다. 임신 나이, 출생 체중 z-score, 용모양막염, 그리고 다른 교란 변수를 보정하였을 때 기관지폐 형성 이상의 교차비는 18.7 (95% CI = 2.44-144.76)에 달했다.⁷ 또한, 임신 나이 37주 미만의 미숙아 106,339명을 대상으로 한 관찰 코호트 연구에서 전자간증은 기관지폐 형성 이상의 가장 강력한 위험 인자였다(보정 교차비 2.04, 95% CI=1.83-2.29).¹⁰ 임신 나이 32주 미만의 미숙아 332명을 대상으로 한 또 다른 전향적 코호트 연구에서는 전자간증 산모의 신생아에서 정상 산모의 신생아에 비해 중등증 및 중증 기관지폐 형성 이상의 빈도가 유의하게 높았고, 중증 전자간증 산모의 신생아에서도 경증 전자간증 산모의 신생아에 비해 중등증 및 중증 기관지폐 형성 이상의 빈도가 유의하게 높았다. 경증 기관지폐 형성 이상의 빈도는 두 비교에서 모두 유의한 차이가 없었다. 로지스틱 회귀분석을 한 결과 전자간증이 있을 때 기관지폐 형성 이상의 교차비는 1.97 (95% CI = 0.74-2.10)로, 전자간증은 기관지폐 형성 이상의 유의한 위험 인자로 밝혀졌다.⁸ 이와 달리 전자간증이 오히려 기관지폐 형

성 이상의 빈도를 낮추거나,³⁵ 상관 관계를 보이지 않는다는 연구 결과도 있었다.³⁶

3) 실험적 근거

이와 같이 다수의 역학적 연구들에서 전자간증이 기관지폐 형성 이상의 위험 인자라는 것이 밝혀졌지만, 실험적 연구 결과는 아직 매우 부족하다. Tang 등⁹은 태아의 sFlt-1에 의한 과다한 산전 노출이 자궁 내에서 VEGF 신호전달을 손상시켜 폐 발달을 저해함을 밝혀 전자간증과 기관지폐 형성 이상의 연관성을 실험적으로 증명하고자 하였다. 임신한 Sprague-Dawley 쥐의 양막 내로 임신 20일째(탄삭 22일)에 sFlt-1 또는 생리식염수를 주입한 후, 출생한 신생 쥐를 생후 14일까지 관찰하였다. 그 결과, 산전에 과다한 sFlt-1에 노출되었을 때, 신생 쥐의 폐포화 및 폐혈관 성장이 지속적으로 감소하였고(Fig. 3), 폐동맥 및 전신 고혈압을 시사하는 양심실 비대가 발생하였다. 이를 통해, 전자간증에서 양수 내 고농도의 sFlt-1 노출로 인한 자궁 내 VEGF 신호전달의 손상이 신생 쥐의 폐 성장을 억제하여 향후 기관지폐 형성 이상의 발생을 증가시킬 것이라고 추정하였다.

결론

전자간증과 기관지폐 형성 이상은 모두 혈관형성 인자와 항혈관형성 인자의 불균형이 관여하는 혈관형성의 이상에서 비롯되는 질환이라는 공통점이 있다. 이 두 질환의 연관성은 최근에 여러 연구를 통해 역학적, 실험적으로 밝혀지고 있지만 아직 그 연관성에 대한 근거가 부족한 상황이다. 특히 그 기전을 밝히기 위해서는 추가적인 많은 실험적 연구가 필요하다. 앞으로 동물 실험을 넘어 전자간증 산모로부터 태어난 미숙아의 제대혈이나 생후 초기 혈액에서의 혈관형성 인자와 항혈관형성 인자의 불균형과 기관지폐 형성 이상 발생 간의 연관성을 증명한다면, 전자간증이 기관지폐 형성 이상의 위험 요인이라는 또 다른 증거가 될 수 있을 것이다. 또한 항혈관형성 인자인 sFlt-1, soluble endogrin과 혈관형성 인자인 PlGF 등을 전자간증 뿐 아니라 기관지폐 형성 이상 발생 예측을 위한 생물학적 표지자로 사용할 수 있을 지에 대한 추가적인 연구가 기대된다.

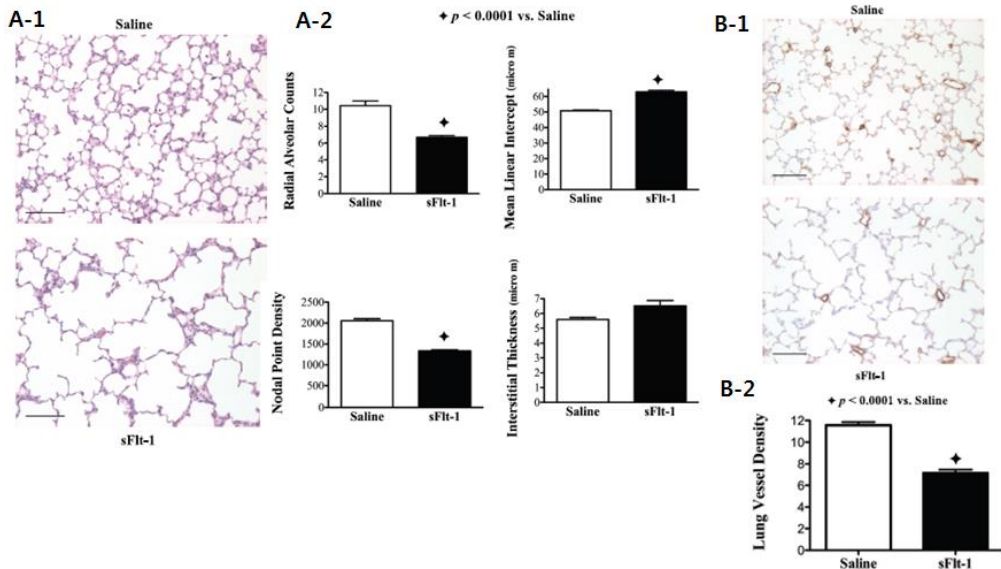


Fig. 3. (A) Effects of intra-amniotic sFlt-1 treatment on distal lung growth in 14-day-old rats; lung histology was stained with hematoxylin and eosin. sFlt-1 rats demonstrated simplified alveoli (A-1), decreased radial alveolar counts, increased mean linear intercept, and reduced nodal point density (A-2), compared with the control. (B) Effects of intra-amniotic sFlt-1 treatment on pulmonary vessel density in lung histology stained with von Willebrand Factor (vWF) from 14-day-old rats. Pulmonary vessel density was reduced in sFlt-1 rats as shown by histology (B-1) and documented by morphometric analysis (B-2). Adopted from Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2012;302:L36-46.⁹

References

- 1) Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:33-46.
- 2) Sibai BM: Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:191-8.
- 3) McDonnold M, Olson G. Preeclampsia: pathophysiology, management, and maternal and fetal sequelae, *Neoreviews* 2013;14:e4-12.
- 4) Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA* 2006;296:1357-62.
- 5) McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol* 2008;168:980-9.
- 6) Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* 2009;124:e450-8.
- 7) Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2010;156:532-6.
- 8) Ozkan H, Cetinkaya M, Koksall N. Increased incidence of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants exposed to preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:2681-5.
- 9) Tang JR, Karumanchi SA, Seedorf G, Markham N, Abman SH. Excess soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in amniotic fluid impairs lung growth in rats: linking preeclampsia with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012;302:L36-46.
- 10) Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Kieler H. Prenatal inflammatory risk factors for development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:665-72.
- 11) National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-712.
- 12) Shah DM. Hypertensive disorders of pregnancy. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Neonatal-perinatal medicine*. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2011. p277.
- 13) Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
- 14) Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005;46:1077-85.
- 15) Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H541-50.
- 16) Silasi M, Cohen B, Karumanchi S, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2010;37:239-53.
- 17) Zavalza-Gómez AB. Obesity and oxidative stress: a direct link to preeclampsia? *Arch Gynecol Obstet* 2011;283:415-22.
- 18) Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C1358-66.
- 19) Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpanen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002;160:1405-23.
- 20) Koga K, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Ruimeng X, Hirata T, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2348-51.
- 21) Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, Brichant JF, Pignon MR, Noel A, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5555-63.
- 22) Veas CJ, Aguilera VC, Muñoz IJ, Gallardo VI, Miguel PL, González MA, et al. Fetal endothelium dysfunction is associated with circulating maternal levels of sE-selectin, sVCAM1, and sFlt-1 during pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1371-7.
- 23) Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, Mooney RA, Cox C, Miller RK. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;101:1266-74.
- 24) Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, Mc-Master MT, Fisher SJ, North RA. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*

- col 2003;188:177-82.
- 25) Kabbinar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/ leucovorin (LV) and FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60-5.
 - 26) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:427-34.
 - 27) Cheifetz S, Bellon T, Cales C, Vera S, Bernabeu C, Massagué J, et al. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J Biol Chem* 1992;267:19027-30.
 - 28) Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Bühring HJ, et al. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol* 1992;4:83-92.
 - 29) Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-9.
 - 30) Tsao PN, Wei SC, Su YN, Chou HC, Chen CY, Hsieh WS. Excess soluble fms-like tyrosine kinase 1 and low platelet counts in premature neonates of preeclamptic mothers. *Pediatrics* 2005;116:468-72.
 - 31) Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000;106:1311-9.
 - 32) Kasahara Y, Tudor RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:737-44.
 - 33) Lassus P, Ristimäki A, Ylikorkala O, Viinikka L, Andersson S. Endothelial growth factor in human preterm lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1429-33.
 - 34) Janer J, Andersson S, Kajantie E, Lassus P. Endostatin concentration in cord plasma predicts the development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:1142-6.
 - 35) Yen TA, Yang HI, Hsieh WS, Chou HC, Chen CY, Tsou KI, et al.; Taiwan Premature Infant Developmental Collaborative Study Group. Preeclampsia and the risk of bronchopulmonary dysplasia in VLBW infants: a population based study. *PLoS One* 2013;8:e75168.
 - 36) O'Shea JE, Davis PG, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Maternal preeclampsia and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Res* 2012;71:210-4.

= 국 문 초 록 =

전자간증은 산모와 신생아의 유병률과 사망률에 중대한 영향을 주는, 전 세계적으로 가장 흔한 임신 합병증의 하나이다. 아직 정확한 기전이 밝혀지지는 않았지만, 비정상적인 태반 착상과 발달로 인한 태반 관류의 감소로 인해 태반의 혈관형성 인자와 항혈관형성 인자의 불균형이 생기고, 전신적인 혈관내피의 기능 이상이 유발되어 고혈압과 단백뇨 등이 발생하는 질환으로 이해되고 있다. 전자간증에서는 산모의 혈액과 태반에서 soluble vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 1 (sVEGFR-1, 또는 sFlt-1)과 soluble endoglin과 같은 항혈관형성 인자가 증가하고 유리 VEGF와 placental growth factor (PlGF)와 같은 혈관형성 인자는 감소한다. 혈관형성 및 항혈관형성 인자는 폐 혈관형성에도 중요한 역할을 하여, 염증에 의해 유발되는 이 두 인자들 사이의 불균형은 혈관형성을 저해해 폐 발달을 손상시켜 기관지폐 형성 이상을 유발한다. 전자간증은 항혈관형성 상태를 보이기 때문에 전자간증이 있는 산모로부터 태어난 신생아의 경우 폐 혈관 발달 저해로 인해 향후 기관지폐 형성 이상이 발생할 위험이 높아질 수 있다. 최근에 전자간증이 기관지폐 형성 이상의 위험성 증가와 독립적으로 연관이 있다고 밝혀지고 있다. 저자는 주로 병태생리학적, 역학적 측면에서 전자간증과 기관지폐 형성 이상 간의 연관성에 관한 최근 연구 성과들을 소개하였다.

중심 단어: 전자간증, 기관지폐 형성 이상, 혈관내피세포 성장인자 수용체-1