

만성고혈압 임신부의 혈장 안지오포이에틴-1과 안지오포이에틴-2의 변화

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김은진·강민지·전종관

Maternal Plasma Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in Pregnant Women with Chronic Hypertension

Eunjin Kim, M.D., Minji Kang, M.D., Jong Kwan Jun, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to investigate whether plasma angiopoietin-1 (Ang-1) and angiopoietin-2 (Ang-2) concentrations in pregnant women with chronic hypertension are different from those of normotensive pregnant women.

Methods: This hospital-based case-control study consisted of 35 pregnant women with chronic hypertension who delivered at Seoul National University Hospital. Normotensive pregnant women (n=70) were selected as controls, matched with maternal age, gestational age at delivery and birthweight. Maternal blood was drawn at the time of admission for delivery and plasma was separated and stored. The plasma Ang-1 and Ang-2 levels were measured by ELISA. Statistical analysis was done with Mann-Whitney *U* test, Fisher's exact test and Spearman rank correlation test using SPSS.

Results: Median (range) maternal age, gestational age and birthweight were 33 years (24-42), 38 weeks (32-41), and 3.08 kg (1.13-4.01). Pregnant women with chronic hypertension had significantly higher median Ang-1 and Ang-2 levels than normotensive pregnant women (for Ang-1 : median 4,111 pg/mL, range 1,415-30,172 vs. median 2,824 pg/mL range 662-14,512, *P*=0.015, for Ang-2 : median 5,637 pg/mL, range 1,131-29,327 vs. median 3,345 pg/mL, range 609-24,467, *P*=0.039).

Conclusion: Maternal plasma Ang-1 and Ang-2 levels were elevated in pregnant women with chronic hypertension compared with normotensive pregnant women. Further study is needed to determine if this change is a cause or a compensatory mechanism to chronic hypertension.

Key Words: Chronic hypertension, Angiopoietin, Vasculogenesis, Angiogenesis

Received: 10 March 2015, Revised: 21 March 2015, Accepted: 23 March 2015

Correspondence to: Jong Kwan Jun, M.D., Ph.D., Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-3744, Fax: +82-2-2072-3599, E-mail: jhs0927@snu.ac.kr

이 논문은 서울대학교병원 연구비 지원에 의해 이루어진 것임(04-2007-0210).

본 연구는 2014년 2월 3일-8일까지 미국 뉴올리안스에서 열린 제 34차 미국산과학회(Society for Maternal Fetal Medicine) 연례 학회에서 발표되었음.

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

최근 전체 연령대에서 만성 고혈압의 빈도가 증가하고 있으며 이와 함께 가임기 여성에서의 빈도도 증가하고 있다. 만 18세에서 39세 여성에서 고혈압의 빈도는 약 7.2%라고 보고 되었다.¹ 만성 고혈압은 임신 중 가장 자주 합병되는 내과적 질환 중 하나로 임신 중 관리가 필요한 질환이다. 만성고혈압 임신부의 약 25-29%에서 자간전증이 합병되어 불량한 임신의 예후를 보인다고 알려져 있다.^{2,3}

만성고혈압의 발생 원인에 대하여 아직 확실히 알려져 있지 않지만 혈관생성과 관련된 요인이 중요한 원인 중 하나라고 추정되고 있다. 혈관생성(vasculogenesis)이란 혈관의 형태가 처음으로 만들어지는 과정이며 신생혈관생성(angiogenesis)은 혈관생성으로 이루어진 혈관의 직경이 변하거나 새로운 분지가 생겨 혈관이 최종 형태를 이루게 한다.⁴ 태아-태반혈관(feto-placental vascular network)이 만들어지고 유지되는 과정에서 혈관형성과 신생혈관생성이 필요하다. 따라서 신생혈관생성은 임신 중 혈관의 리모델링(vascular remodeling)과 직접적인 연관이 있다. 태반의 형성 과정 동안 영양막 세포(trophoblastic cell)의 증식과 이동에는 신생혈관형성인자가 직접 영향을 미친다.⁵ 혈관형성과 신생혈관생성에서 혈관 내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 그 수용체인 VEGFR-1 (Flt-1)과 VEGFR-2 (KDR)의 작용은 상당히 많이 알려져 있었으며 그 외에 angiopoietin-1 (Ang-1), angiopoietin-2 (Ang-2)와 각각의 수용체인 Tie-2 수용체가 이 과정을 촉진한다고 보고되었다.⁴

Ang-1과 Ang-2는 신생혈관생성의 후기에 작용하는 것으로 알려져 있다. Ang-1이 혈관내피세포의 세포사멸(apoptosis)을 억제하며,⁵ Ang-2는 Ang-1의 이러한 작용을 Tie-2 수용체에 길항적으로 작용하여 혈관 형성의 불안정상태를 일으키고 VEGF와 같은 신생혈관형성인자의 활성을 촉진하는 역할을 한다고 알려져 있다.⁴ 즉, 신생혈관생성이 일어나기 위해서 이미 형성된 혈관을 불안정한 상태로 만들어 새로운 혈관이 생기거나 분지할 수 있도록 Ang-2가 작용하고 이후에 새로운 혈관의 생성에는 Ang-1과 VEGF 등이 관여하여 안정화 시킨다. 신생혈관형성의 길항제인 Ang-2와 혈관형성인자인 Ang-1, VEGF 등의 발현이 혈관의 성장과 쇠퇴에 결정적인 인자로

고 생각된다.⁷

태반의 형성은 어른에서 생길 수 있는 혈관형성과 신생혈관생성의 대표적인 예이며 임신에 따라 신생혈관형성인자의 변화도 나타날 수 있을 것으로 생각된다. 하지만 만성고혈압 임신부의 혈액에서 신생혈관형성인자의 변화에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았다. 본 연구에서는 만성고혈압 임신부와 정상 대조군 임신부의 혈장 내 Ang-1과 Ang-2를 비교하여 만성고혈압의 발생에 신생혈관형성인자가 관련이 있는지를 밝히고자 시작하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원 산부인과에서 만성고혈압이 합병되었고 임신 제 3 삼분기에 분만한 환자를 대상으로 하여 후향적 환자대조군 연구를 수행하였다. 만성고혈압의 기준은 미국산부인과학회에서 제시한 기준을 준용하였다.⁸ 임신 20주 이전에 고혈압이 확인된 임신부를 대상으로 하였으며 자간전증 혹은 자간증이 합병된 임신은 제외하였다. 2002년 2월부터 2012년 2월까지 검체가 확보된 35명의 만성고혈압 임신부를 확인하였으며 대조군은 임신 중 고혈압의 합병증이 없었던 정상 혈압군 임신부들 중 나이, 임신 주수 신생아체중을 동일하게 맞추어 환자군의 2배인 70명을 추출하였다. 검사 대상물의 수집 및 본 연구의 수행은 서울대학교병원 기관윤리위원회의 승인을 얻었다.

2. 검체의 수집 및 준비

임신부는 입원 시 EDTA가 든 용기에 혈액을 받았으며 4℃ 672 g에서 10분간 원심 분리하여 혈장을 분석할 때까지 영하 70℃ 에 보관하였다.

3. 임신부 혈장 Ang-1 및 Ang-2의 측정

임신부 혈장의 Ang-1 및 Ang-2의 측정은 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (DAng10 and DAng20, R&D systems, Minneapolis, MN, USA)으로 하였으며 두 번 측정하여 평균으로 하였다. kit의 최소 검출 농도는 Ang-1은 1.36-10.3 pg/mL (mean MDD:

3.45 pg/mL), Ang-2는 1.20–21.3 pg/mL (mean MDD: 8.29 pg/mL)이다.

4. 통계분석

통계분석은 SPSS version 21.1 (SPSS Institute, Chicago, IL, USA)을 사용하였으며, Mann-Whitney *U* test, Fisher's exact test, Spearman rank correlation test를 적절히 적용하였으며 양측 검정을 하여 *P*값이 0.05 미만을 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 임상 양상

임신부의 나이, 분만 주수 및 신생아 출생 체중의 중간 값(범위)은 33세(24–42), 38주(32–41), 3.08 kg (1.13–4.01) 이었다. 만성고혈압 임신부와 대조군의 기본적 특성은 다음과 같다(Table 1). 두 군 사이에 임신부의 연령, 분만력, 자연분만 시도 비율, 제왕절개 빈도, 분만 주수, 분만

시 태아체중, 성별 등은 두 군 사이에 차이가 없었다. 수축기 및 이완기 혈압은 만성고혈압군에서 대조군에 비하여 높았다($P<0.001$). 자연분만 시도 비율은 두 군 사이에 차이가 없었지만 유도분만의 비율은 만성고혈압군에서 더 높았다. 21명의 만성고혈압 임신부가 항고혈압제를 복용하고 있었으며 항고혈압제로는 칼슘경로 차단제는 9명(43%), 베타차단제 6명(29%)이 복용하고 있었다.

2. 혈장 Ang-1과 Ang-2 농도

만성고혈압 임신부의 혈장 내 Ang-1과 Ang-2의 농도가 대조군에 비하여 의미 있게 높은 것을 확인하였다 [Ang-1, median 4,111 pg/mL (1,415–30,172) vs. median 2,824 pg/mL (662–14,512), $P=0.015$; Ang-2 median 5,637 pg/mL (1,131–29,327) vs. median 3,345 pg/mL (609–24,467), $P=0.039$]. 고혈압 약제를 투여하는 만성고혈압 임신부와 그렇지 않은 만성고혈압 임신부의 혈장 내 Ang-1 농도는 두 군 사이에 의미있는 차이를 보이지 않았다[약제 투여군, median 3,945 pg/mL

Table 1. Characteristics of study population

	Chronic hypertension (n=35)	Control (n=70)	<i>P</i> -value
Maternal age (year)	33.5 (25-42)	34.0 (24-42)	0.482
Nullipara (%)	18 (51.4)	34 (48.6)	0.838
Pregestational body weight (kg)	61 (41-98)	54 (41-83)	0.006
Body weight at admission (kg)	71 (54-112)	67 (52-110)	0.45
Systolic blood pressure (mmHg)	141 (100-220)	114 (92-140)	<0.001
Diastolic blood pressure (mmHg)	91 (70-120)	71 (43-96)	<0.001
Trial of labor (%)	24 (68.6)	48 (68.6)	1.000
Induction of labor (%)	20 (57.1)	13 (18.6)	<0.001
Cesarean section (%)	14 (40.0)	25 (35.7)	0.675
Gestational at delivery (week)	38 (33-41)	38 (31-41)	0.969
Birth weight (kg)	3.08 (1.13-4.01)	3.12 (1.64-3.88)	0.842
Sex (male, %)	18 (51.4)	38 (54.3)	0.837

Data presented as median (range) or number (%) as appropriate.

Table 2. Ang-1 & Ang-2 in pregnant women with chronic hypertension vs. control

	Chronic hypertension (n=35)	Control (n=70)	<i>P</i> -value
Ang-1 (pg/mL)	4,111 (1,415-30,172)	2,824 (662-14,512)	0.015
Ang-2 (pg/mL)	5,637 (1,131-29,327)	3,345 (609-24,467)	0.039

Data presented as median (range).

Abbreviations: Ang-1, angiotensin-1; Ang-2, angiotensin-2.

Table 3. Relationship of Ang-1 & Ang-2 with baseline characteristics

	Ang-1		Ang-2	
	R	P-value	R	P-value
Maternal age	-0.017	0.866	-0.123	0.213
Gestational age at delivery	-0.057	0.569	-0.310	0.001
Birthweight	-0.083	0.398	-0.241	0.013
Pregestational body weight	0.164	0.116	0.028	0.793
Body weight at admission	0.048	0.634	-0.050	0.621
Systolic blood pressure	0.179	0.068	0.183	0.061
Diastolic blood pressure	0.103	0.295	0.147	0.134

Abbreviations: Ang-1, angiotensin-1; Ang-2, angiotensin-2; R, regression coefficient.

(1,584–14,558) vs. 약제 투여하지 않은 군, median 6,352 pg/mL (1,415–30,172), $P=0.474$]. Ang-2 농도도 의미 있는 차이를 보이지 않았으나 약물을 복용하는 만성 고혈압 임신부에서 더 낮아지는 경향을 보였다 [약제 투여 군, median 4,015 pg/mL (1,131–15,405) vs. 약제 투여하지 않은 군, median 9,120 pg/mL (1,473–29,327), $P=0.077$].

3. 혈장 Ang-1 and Ang-2 농도의 상관관계

Ang-1과 Ang-2의 임상적 조건과의 상관관계를 알아 보았다(Table 3). Ang-1 농도는 임신부의 나이, 분만 주수, 신생아의 출생체중, 임신부의 체중(임신 전, 분만시), 수축기 혈압, 이완기 혈압 등과 관련이 없었으나 Ang-2는 분만 주수($r=-0.310$, $P=0.001$), 신생아 출생체중($r=-0.241$, $P=0.013$)과 의미있는 음의 상관관계를 보였다. Ang-1과 Ang-2는 수축기 혈압과 유의한 상관관계를 보이지는 못했지만 경향은 보여주었다(Ang-1, $r=0.179$, $P=0.068$; Ang-2, $r=0.183$, $P=0.061$).

고 찰

임신 제 3 삼분기에 단태아를 출산한 만성고혈압 임신부에서 혈장내 Ang-1과 Ang-2의 농도를 대조군과 비교하여 만성고혈압 임신부의 발생에 혈관형성(vasculogenesis)과 신생혈관생성(angiogenesis)이 관여하는 지를 확인하기 위하여 연구를 시행하였다. 연구 결과 임신부 혈장 Ang-1과 Ang-2의 농도가 대조군에 비하여 높아져 있음

을 확인하였으며 Ang-2의 농도가 분만 주수 및 분만 시 신생아 체중과 음의 상관관계를 보임을 확인하였다. 하지만 수축기 혈압과 Ang-1 및 Ang-2의 농도는 의미 있는 상관관계를 보이지 못했다.

신생혈관생성에 대한 관심은 종양세포의 증식 및 전이와 관련된 연구로 시작되었으며 어른에서 새롭게 신생혈관이 생성되는 분야는 최근에 관심을 가지게 되었다.^{4,7} 하지만 어른에서 나타날 수 있는 경우로 상처의 치유 과정과 시신경에서 새로운 혈관의 형성, 배란 시 난소에서 새로운 혈관이 생성되는 것으로 우리 주변에서 높은 빈도로 나타난다.⁴ 또한 임신과 관련하여 태반의 발달은 임신부의 입장에서 보면 새로운 혈관의 생성이지만 태아의 입장에서는 생존과 관련된 생명의 시작과 동시에 진행되는 변화이다.

Ang-1과 Ang-2의 혈중 농도가 고혈압을 비롯한 심혈관계 질환과 관련이 있다는 보고가 있었으며 고혈압 환자에서 Ang-1과 Ang-2 뿐만 아니라 Tie-2 수용체 및 VEGF의 농도도 의미 있게 높았으며 말단 기관 손상이 있을 경우 특히 관련이 높았다.⁹ 또한 Ang-2는 혈액투석을 하는 환자에서 투석 시기, 수축기 혈압 및 경동맥 내중막 두께(carotid artery intima media thickness)와 양의 상관관계를 보인다고 보고하였다.¹⁰ 이 연구들은 Ang-1과 Ang-2가 고혈압 및 혈관 합병증과 관련을 보여준다고 하겠다.

임신 중 고혈압 질환 특히 자간전증에서 angiotensin에 대한 연구는 일부 보고되고 있다. 자간전증이 발생한 임신부의 임신 중기 혈중 Ang-1과 Ang-2의 농도가 정상 임신부에 비하여 낮아져 있다는 연구 결과도 있으나¹¹ 유의한

차이를 보이지 않았다는 연구도 있다.¹² 두 번째 연구의 경우 대상이 전자간증 임신부가 13명밖에 되지 않았으며 임신성 고혈압(gestational hypertension)을 같이 포함하였다는 문제가 있었다. 한 등의 연구에서 자간전증이 발생한 임신부에서 혈중 Ang-1과 Ang-2의 농도는 의미 있게 증가하였고, placental growth factor의 농도는 낮았으며 태반의 Ang-2의 발현 정도와 임신부 혈중 Ang-2가 양의 상관관계를 보였다고 보고하였으며¹³ 임신 16주에서 20주 사이의 임신부에서 자간전증이 발생한 환자에서 혈중 Ang-2가 높았다는 연구도 있다.¹⁴ 임신 중기의 Ang-2의 농도가 낮아졌다는 연구 결과도 있으나¹⁵ 이 연구에서는 임신 제 3 삼분기 자간전증이 발생한 임신부를 대상으로 한 연구여서 다른 결과를 보일 수도 있다고 생각된다.

Angiopoietin이 불량한 주산기 예후와 관련이 있다는 연구 결과들도 있다. 임신 초기 Ang-2의 혈중 농도가 조기 분만한 군에서 대조군에 비하여 높게 나타났다는 연구도 있으며,¹⁶ 이러한 영향이 조기 분만 뿐 만 아니라 자궁 내 발육부전, 자간전증, 유산, 자궁 내 사망과도 연관이 있다는 연구들이 발표되었다.¹⁷

자간전증을 비롯한 임신 중 합병증과 Ang-1과 Ang-2의 변화에 대한 연구는 비교적 많이 발표되어 있지만 만성 고혈압 임신부의 임신 중 Ang-1과 Ang-2에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 태반의 발달은 곧 혈관의 발달이며 가장 중요한 부분이기 때문에 만성 고혈압 임신부에서 직접적인 영향을 받을 수 있으며 태반 발달에 angiopoietin이 직접 관여한다는 연구 결과도 보고되었다.^{4,5} 따라서 만성 고혈압 임신부에서 혈관의 발달과 관련된 angiopoietin의 변화를 확인하는 것은 만성 고혈압의 발생 기전을 이해하는데 매우 중요한 과정이라고 생각된다.

연구 결과 만성 고혈압군은 나이, 임신 주수 신생아 체중을 맞추어 두 군 사이에 차이가 없었으며 분만력, 입원 시 임신부 체중도 차이가 없었다. 수축기 및 이완기 혈압은 연구군에서 모두 유의하게 높았다. 자연분만 시도는 차이가 없었으나 만성 고혈압군에서 유도분만의 빈도는 높았으며 이는 임신 중 고혈압이 유지되어 자간증이 합병되는 것을 염려한 결과로 생각된다. 하지만 대조군과 제왕절개분만의 빈도에서 차이가 없었으며 성비도 차이가 없었다.

Ang-1과 Ang-2 모두 만성 고혈압군에서 대조군에 비하여 높게 나타났으며 이 결과는 이전 본 연구진의 자간전증에서 나타난 연구 결과와 일맥 상통하는 결과이다.^{11,13}

만성 고혈압인 임신부에서 Ang-1과 Ang-2가 정상 혈압군에 비하여 증가되어 있는지 아니면 만성 고혈압에 의한 혈관 생성 및 신생혈관형성의 장애로 인해 보상적인 기전으로 높아진 것인지는 확실하지 않다. 하지만 만성 고혈압 임신부에서 대조군에 비하여 Ang-1과 Ang-2의 변화가 있었다는 것은 인과관계가 아니라고 하더라도 관련이 있음을 시사하는 결과라고 하겠다. 본 연구에서는 임신 주수와 신생아 체중을 동일하게 맞추었기 때문에 만일 두 군에서 차이가 없었다면 이런 상태에서는 Ang-1과 Ang-2의 역할이 없을 수도 있었기 때문이다. 또 다른 가능성으로는 동일한 신생아 체중을 얻기 위해서는 Ang-1과 Ang-2이 증가하여 혈관 형성을 증가하였기 때문에 가능하다는 추론도 할 수 있다.

Ang-1과 Ang-2와 기초적 임상 양상과의 관련을 살펴 본 결과 Ang-1은 모든 임상 양상과 관련이 없었으나 Ang-2는 임신 주수가 증가함에 따라 감소하는 유의한 음의 상관관계를 보여 임신 주수에 따라 감소함을 알 수 있었다.

또한 만성 고혈압 임신부에서 항고혈압제 복용 여부에 따른 Ang-1과 Ang-2의 농도를 비교 분석한 결과 유의한 차이를 발견할 수 없었다. 다만 Ang-2의 경우 P 값이 0.077로 통계적 유의성을 보여주지는 못했지만 약제를 복용하는 군에서 상대적으로 낮은 경향을 보였다. 이는 약제가 Ang-2에 직접 영향을 주는 것인지 아니면 약제를 복용할 정도로 혈압의 조절이 필요한 경우에 Ang-2의 농도가 낮아져 있는지는 확실하지 않으나 본 연구진의 이전 결과에서 중증 자간전증에서 더 높았다는 사실과 연관을 시킨다면 전자의 가능성도 완전히 배제하기는 어렵다. 하지만 임신부들이 사용한 약제가 다양하여 이에 대한 결론을 얻기는 어렵다고 판단된다.

본 연구의 단점으로는 임신부의 수가 적어 결과의 신빙성을 충분히 주장하기 어렵다. 하지만 연구 기간 동안 검체가 확보된 모든 임신부를 대상으로 했기 때문에 오류의 가능성이 떨어지고 적은 수임에도 불구하고 유의한 결과를 얻었기 때문에 나름 의미 있는 결과였다고 생각된다. 또한,

만성고혈압 임신부에서 Ang-1과 Ang-2가 증가하는 것은 확인했지만 이것의 선후 관계는 환자대조군 연구라는 한계점으로 밝히기 어려웠다.

향후 만성고혈압 임신부에서 분만 후의 Ang-1과 Ang-2 농도의 변화와 자간전증이 동반되었던 임신부에 대한 추가적 분석을 한다면 본 연구의 결과를 확장하는데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 또한, 혈관형성과 관련된 VEGF 및 수용체에 대한 연구를 같이 할 경우 만성고혈압 임신부의 임신 중 예후 및 혈관형성과 관련된 발생기전의 이해에 도움이 될 것으로 사료된다.

References

- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003;290:199-206.
- Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-5.
- Yanit KE, Snowden JM, Cheng YW, Caughey AB. The impact of chronic hypertension and pregestational diabetes in pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:333.e1-6.
- Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55-60.
- Dunk C, Shams M, Nijjar S, Rhaman M, Qiu Y, Bussolati B, et al. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol* 2000;156:2185-99.
- Papapetropoulos A, García-Cardena G, Dengler TJ, Maisonpierre PC, Yancopoulos GD, Sessa WC. Direct actions of angiopoietin-1 on human endothelium: evidence for network stabilization, cell survival, and interaction with other angiogenic growth factors. *Lab Invest* 1999;79:213-23.
- Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999;284:1994-8.
- ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
- Nadar SK, Karalis I, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. Plasma markers of angiogenesis in pregnancy induced hypertension. *Thromb Haemost* 2005;94:1071-6.
- Shroff RC, Price KL, Kolatsi-Joannou M, Todd AF, Wells D, Deanfield J, et al. Circulating angiopoietin-2 is a marker for early cardiovascular disease in children on chronic dialysis. *PLoS One* 2013;8:e56273.
- Shim SS, Lee CH, Jun JK. Midtrimester maternal plasma concentrations of angiopoietin 1, angiopoietin 2, and placental growth factor in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58:10-6.
- Khalil A, Maiz N, Garcia-Mandujano R, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in maternal soluble endoglin and angiopoietin-2 in women at risk for preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:402-10.
- Han SY, Jun JK, Lee CH, Park JS, Syn HC. Angiopoietin-2: a promising indicator for the occurrence of severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012;31:189-99.
- Leinonen E, Wathen KA, Alfthan H, Ylikorkala O, Andersson S, Stenman UH, et al. Maternal serum angiopoietin-1 and -2 and tie-2 in early pregnancy ending in preeclampsia or intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:126-33.
- Hirokoshi K, Maeshima Y, Kobayashi K, Matsuura E, Sugiyama H, Yamasaki Y, et al. Increase of serum angiopoietin-2 during pregnancy is suppressed in women with preeclampsia. *Am J Hypertens* 2005;18:1181-8.
- Polyzou EN, Evangelinakis NE, Pistiki A, Kotsaki A, Siristatidis CS, Chrelias CG et al. Angiopoietin-2 primes infection-induced preterm delivery. *PLoS One* 2014; 9:e86523.
- Schneuer FJ, Roberts CL, Ashton AW, Guilbert C, Tasevski V, Morris JM. Angiopoietin 1 and 2 serum concentrations in first trimester of pregnancy as biomarkers of adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210:345.e1-9.

= 국 문 초 록 =

목적: 이 연구는 안지오펜이오티 1 (Ang-1)과 안지오펜이오티 2 (Ang-2)가 만성고혈압 임신부에서 정상 대조군과 비교하여 나타나는 변화를 알아보기 위하여 시작하였다.

방법: 만성고혈압 임신부 35명과 임신부의 나이, 제태주령, 분만 시 태아의 체중을 보정한 2배수인 70명의 대조군을 대상으로 연구하였다. 분만을 위해 입원한 임신부의 혈액을 채취해 혈장만 분리하여 냉동 보관하였다. 혈장 Ang-1과 Ang-2의 측정은 효소결합 면역흡수 분석법(enzyme-linked immunosorbent assay)을 사용하였다. 통계 분석은 Mann-Whitney *U* test, Fisher's exact test와 Spearman rank correlation test를 필요에 따라 적용하였으며 분석은 SPSS를 이용하였다.

결과: 임신부 나이, 제태 주령, 및 분만 시 신생아 체중의 중앙값은(범위) 각각 33세(24-42), 38주(32-41), 3.08 kg (1.13-4.01) 였다. 만성고혈압 임신부의 Ang-1과 Ang-2는 대조군에 비하여 의미있게 높았다. 만성고혈압 임신부의 Ang-1은 중앙값(범위) 4,111 pg/mL (1,415-30,172)으로 대조군의 중앙값 2,824 pg/mL (662-14,512)과 유의한 차이를 보였다($P=0.015$). 만성고혈압 임신부의 Ang-2는 중앙값 5,637 pg/mL (1,131-29,327)으로 대조군의 중앙값 3,345 pg/mL (609-24,467)과 유의한 차이를 보였다($P=0.039$).

결론: 만성고혈압 임신부 혈장에서 Ang-1 및 Ang-2가 대조군과 비교하여 유의하게 높아져 있었다. 이러한 변화는 Ang-1과 Ang-2가 만성고혈압 발생과 관련이 있음을 시사하는 소견이다.

중심 단어: 만성고혈압, 안지오펜이오티, 혈관형성, 신생혈관생성