



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



ORIGINAL

Factor de crecimiento de hepatocitos plasmático en preeclampsia y eclampsia



Eduardo Reyna-Villasmil*, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Joel Santos-Bolívar, Jhoan Aragón-Charry e Ismael Suárez-Torres

Servicio de Obstetricia y Ginecología-Maternidad «Dr. Nerio Beloso», Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 2 de julio de 2013; aceptado el 23 de septiembre de 2013

Disponible en Internet el 2 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Factor de crecimiento de hepatocitos;
Preeclampsia;
Eclampsia

Resumen

Objetivo: Comparar las concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento de hepatocitos en eclámpticas, preeclámpticas y embarazadas normotensas.

Materiales y método: Se incluyó a 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia grave (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad e índice de masa corporal similares a los de los grupos en estudio y consistió en 30 embarazadas sanas (grupo D). Solo se incluyó a pacientes nulíparas. Las muestras de sangre se recolectaron antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico para la determinación del factor de crecimiento de hepatocitos.

Resultados: Los valores más altos del factor de crecimiento de hepatocitos se observaron en el grupo de pacientes eclámpticas junto con las preeclámpticas graves. Se encontraron valores más bajos en las preeclámpticas leves. Los grupos en estudio presentaron valores de factor de crecimiento de hepatocitos significativamente superiores que los controles ($p < 0,05$). El análisis de regresión lineal mostró que los factores que afectaban significativamente la concentración plasmática del factor de crecimiento de hepatocitos fue la proteinuria en 24 h ($p < 0,05$).

Conclusión: Las pacientes eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones plasmáticas de factor de crecimiento de hepatocitos más altas que las embarazadas normotensas.

© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatocyte growth factor;
Preeclampsia;
Eclampsia

Hepatocyte growth factor in preeclampsia and eclampsia

Abstract

Objective: To compare plasma hepatocyte growth factor concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive pregnant women.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

Materials and method: We included 30 patients with mild preeclampsia (group A), 30 patients with severe preeclampsia (group B) and 30 patients with eclampsia (group C). A control group of 30 healthy pregnant women (group D) was selected with a similar age and body mass index to participants in the study groups. Only nulliparous patients were included. Blood samples were collected for plasma hepatocyte growth factor determination in all patients before delivery and in the study groups immediately after diagnosis.

Results: Plasma hepatocyte growth factor values were highest in eclamptic patients and in severe preeclamptic patients and were lowest in mild preeclamptic patients. Hepatocyte growth factor values were significantly higher in the study groups than in controls ($P < .05$). Linear regression analysis revealed that 24-hour proteinuria significantly affected plasma hepatocyte growth factor concentrations ($P < .05$).

Conclusion: The findings of this research showed that plasma hepatocyte growth factor concentrations were higher in eclamptic and preeclamptic patients than in normotensive pregnant women.

© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La preeclampsia es una afección exclusiva del embarazo, que afecta aproximadamente al 7-10% de las mujeres y produce un aumento significativo en la morbilidad materna y fetal. La etiología de la preeclampsia es desconocida; Sin embargo, una característica de la enfermedad es la alteración de la invasión trofoblástica en las arterias deciduales maternas¹. Se considera que la disminución de la invasión de las arterias trofoblásticas es el producto de la hipoxemia placentaria con producción de factores que llevan al desarrollo del síndrome². Aunque no se conoce el mecanismo por el cual se produce, la expresión anormal de integrinas en el trofoblasto, los factores de crecimiento similar a la insulina y la hipoxia están involucrados en este proceso³. Además, Se ha demostrado que una variedad de citocinas, incluyendo el factor de crecimiento beta, factor de crecimiento epidérmico e interleucina 1, regulan la invasión del trofoblasto in vitro⁴.

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) es una citocina pluripotencial con una variedad de efectos paracrinos y endocrinos⁵, que fue originalmente identificada como un factor que estimulaba la mitogénesis de los hepatocitos⁶ y, posteriormente, como un potente mitógeno de los queratinocitos, los melanocitos y las células epiteliales de los túbulos renales⁷. En el embarazo, el HGF es producido por células derivadas del mesénquima, como los fibroblastos, las células de Kupffer, los macrófagos y las células endoteliales⁸. La expresión de HGF está implicada en la regulación de la función y el crecimiento placentario y, por lo tanto, en el desarrollo y el crecimiento fetal. Su distribución espacial en la placenta humana indica acciones fisiológicas potenciales, incluyendo la angiogénesis y el crecimiento del trofoblasto⁹. Existe evidencia sustancial que en la vida embrionaria tiene un papel importante en las interacciones mesenquimales-epiteliales durante la organogénesis¹⁰. Debido a que esas funciones son importantes para el desarrollo y el bienestar fetal, existen controversias sobre las concentraciones de esta citocina en complicaciones del embarazo como la preeclampsia.

El objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones plasmáticas del HGF en eclámpticas, preeclámpticas y embarazadas normotensas.

Materiales y método

Este estudio de casos y controles se realizó en el servicio de Obstetricia del Hospital Central «Dr. Urquinaona» en Maracaibo, Venezuela, de enero del 2006 a febrero del 2012. El comité de ética del hospital aprobó el estudio. Se incluyó a 30 pacientes con preeclampsia leve (grupo A), 30 pacientes con preeclampsia grave (grupo B) y 30 pacientes con eclampsia (grupo C). El grupo control fue seleccionado por tener edad materna e índice de masa corporal similares a los de los grupos en estudio y consistió en 30 embarazadas sanas, sin enfermedades obstétricas o sistémicas (grupo D). Solo se incluyó a pacientes nulíparas en la investigación.

La preeclampsia leve se definió como la presión arterial sistólica de 140 mmHg o más o presión arterial diastólica de 90 mmHg o más confirmada por 6 o más horas de diferencia, mientras que la proteinuria se definió como 300 mg o más de proteína en una muestra de 24 h, o 1 a 2 cruces de proteinuria en un examen cualitativo después de las 20 semanas de gestación. La preeclampsia grave se definió por presión arterial diastólica por encima de 110 mmHg o la presión arterial sistólica de 160 mmHg o más, junto con 3 cruces de proteinuria en un examen cualitativo o 5 g en una muestra de orina de 24 h, presencia de cefalea, alteraciones visuales, dolor abdominal, oliguria (menos de 500 ml/24 h), hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones séricas de creatinina (mayor de 1,0 mg/dl), trombocitopenia (menos de 150.000 mm³) y elevación de las concentraciones de las transaminasas después de las 20 semanas de gestación. La eclampsia se definió como la aparición de convulsiones o coma en pacientes con signos y síntomas de preeclampsia. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 min de descanso.

Se excluyó a las embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa), sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia con confirmación posnatal de peso menor al percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica (antes de las

20 semanas de embarazo), tratamiento con antihipertensivos, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico. También se excluyó a las pacientes que se negaron a participar en la investigación.

Las muestras de sangre se recolectaron en un tubo libre de pirógenos en todas las pacientes antes del parto y en los grupos en estudio inmediatamente después del diagnóstico y antes de cualquier intervención. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 4 °C inmediatamente después de la toma y las muestras de plasma se preservaron a -70 °C. La concentración del HGF se midió utilizando una prueba de ELISA (R&D Systems, Inc., EE. UU.). Todas las mediciones fueron hechas por duplicado y el promedio fue utilizado como resultado final. La sensibilidad fue de 40 pg/ml. El coeficiente de variación intra e interensayo fue menor del 8% y el 6, respectivamente.

Los datos se presentan como valores promedios \pm desviación estándar. El análisis estadístico entre los grupos se realizó con la prueba de ANOVA con posprueba de Dunnett para comparar las características demográficas, el promedio de presión arterial y las concentraciones del HGF entre los grupos, tomando como controles a las normotensas sanas (grupo D). Los coeficientes de correlación entre el HGF y los parámetros de laboratorio en las preeclámpticas y eclámpticas se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Las características generales de las pacientes de los 4 grupos se muestran en la [tabla 1](#). No hubo diferencias significativas en la edad materna y el índice de masa corporal entre los controles y los grupos en estudio. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional al momento del parto entre los grupos B y C comparado con los controles ($p < 0,05$). También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los controles y los 3 grupos de estudio con respecto al peso de los recién nacidos ($p < 0,05$). Se observaron diferencias estadísticas en los valores promedio de presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la proteinuria de los 3 grupos en estudio comparados con los controles ($p < 0,05$).

Las pacientes con preeclampsia grave presentaron las mayores concentraciones de hemoglobina de los 4 grupos estudiados, siendo esta diferencia estadísticamente

significativa comparada con los controles ($p < 0,05$). Las preeclámpticas graves y las eclámpticas presentaron valores más altos de transaminasas, deshidrogenasa láctica y ácido úrico comparados con los controles ($p < 0,05$; [tabla 2](#)). Los niveles promedio de plaquetas fueron significativamente menores en los 3 grupos de estudio comparados con los controles ($p < 0,05$).

Las concentraciones de HGF en cada uno de los grupos se muestran en la [tabla 2](#). Los valores más elevados se observaron en el grupo de pacientes eclámpticas ($153,1 \pm 32,2$ pg/ml) junto con las preeclámpticas graves ($146,7 \pm 44,4$ pg/ml). También se encontraron valores elevados en las preeclámpticas leves ($146,3 \pm 32,3$ pg/ml). Los grupos en estudio presentaron valores de HGF significativamente superiores que los controles ($119,9 \pm 34,6$ pg/ml; $p < 0,05$).

Al correlacionar las concentraciones de HGF con los diferentes parámetros de laboratorio, se observó una correlación positiva y significativa con los valores de proteinuria en 24 h ($r = 0,250$; $p < 0,05$), ALT ($r = 0,194$; $p < 0,05$) y ácido úrico ($r = 0,187$; $p < 0,05$). El análisis de regresión lineal mostró que los factores que modificaban significativamente la concentración plasmática del HGF fue el valor de la proteinuria en 24 h ($p < 0,05$).

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpticas y preeclámpticas tienen concentraciones plasmáticas de HGF más altas comparadas con las pacientes normotensas. También se demostró que las concentraciones de HGF se correlacionan en forma positiva con la proteinuria en 24 h.

Las concentraciones de HGF se incrementan en pacientes que son sometidos a cirugías mayores, con procesos inflamatorios, con síndrome de reacción inflamatoria sistémica o pancreatitis^{11,12}. Tiene el potencial de estimular directamente la migración de las células endoteliales, angiogénesis de la córnea, crecimiento de las células gástricas e intestinales y crecimiento-diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas eritroides y multipotenciales^{7,13}. Morishita et al.¹⁴ propusieron que el HGF es tomado de los órganos que lo producen para compensar las pérdidas en los tejidos. Watanabe et al.¹⁵ reportaron que, en pacientes con aterosclerosis, las concentraciones de HGF en las arterias coronarias fueron significativamente menores, mientras que

Tabla 1 Características generales de los grupos de estudio y control

	Grupo A Preeclampsia leve (n = 30)	Grupo B Preeclampsia grave (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Controles (n = 30)
Edad materna, años	20,4 \pm 2,2	20,1 \pm 2,5	21,6 \pm 3,2	21,3 \pm 1,8
Edad gestacional al momento del parto, semanas	37,0 \pm 1,7	34,1 \pm 1,3*	34,7 \pm 1,9*	37,6 \pm 1,78
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,9 \pm 1,1	27,4 \pm 1,2	27,1 \pm 0,8	27,6 \pm 0,8
Peso del recién nacido, g	2845 \pm 295*	2319 \pm 357*	2041 \pm 301*	3251 \pm 469
Presión arterial sistólica, mmHg	136,0 \pm 6,7*	152,3 \pm 7,7*	142,3 \pm 13,3*	104,9 \pm 6,59
Presión arterial diastólica, mmHg	97,6 \pm 5,0*	110,3 \pm 6,1*	112,3 \pm 6,9*	73,9 \pm 7,7
Proteinuria, g/24 h	1,7 \pm 0,6*	5,6 \pm 0,8*	6,2 \pm 1,1*	0,2 \pm 0,1

* $p < 0,05$ comparado con el grupo control.

Tabla 2 Parámetros de laboratorio grupos estudio y control

	Grupo A Preeclampsia leve (n = 30)	Grupo B Preeclampsia grave (n = 30)	Grupo C Eclampsia (n = 30)	Grupo D Controles (n = 30)
Hemoglobina, g/dl	10,3 ± 1,0	11,9 ± 1,6	9,4 ± 0,9	10,1 ± 1,5
Plaquetas, mm ³	199.000 ± 29.914*	149.000 ± 41.292*	138.343 ± 28.945*	252.000 ± 32.335
AST, UI/dl	31,3 ± 10,0	133,1 ± 46,3*	170,7 ± 60,3*	23,8 ± 5,1
ALT, UI/dl	20,8 ± 5,0	148,4 ± 46,9*	137,9 ± 33,1	18,9 ± 0,4
LDH, UI/dl	614,8 ± 97,6	1169,3 ± 181,1*	1733,8 ± 641,2*	531,8 ± 64,0
Creatinina, mg/dl	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,6	1,0 ± 0,3*	0,7 ± 0,2
Ácido úrico, mg/dl	5,9 ± 1,1*	7,1 ± 1,5*	8,6 ± 0,9*	3,6 ± 0,4
Factor de crecimiento de hepatocitos, pg/ml	146,3 ± 32,3*	146,7 ± 44,4*	153,1 ± 42,1*	119,9 ± 34,6

* p < 0,05 comparado con el grupo control.

en la aorta no se encontraron diferencias con los sujetos normales. Estos hallazgos pueden indicar el posible papel del HGF en la fisiopatología de la aterosclerosis. Sin embargo, aún debe establecerse si la HGF circulante posee alguna función fisiopatológica.

La placenta humana es una de las mayores fuentes de HGF¹⁶. En los ratones con el gen de HGF inactivado, los embriones no logran desarrollarse y mueren in útero debido a la marcada pérdida de células parenquimatosas hepáticas y la alteración del desarrollo de las células trofoblásticas en la placenta^{9,10}. Por lo tanto, el HGF parece desempeñar un papel esencial en el desarrollo del hígado y la placenta in útero, lo cual se refleja en el crecimiento sistémico fetal. Se ha demostrado en desórdenes ateroscleróticos que las concentraciones están aumentadas, con una disminución similar en los tejidos que lo producen¹⁴. Sin embargo, el origen de las concentraciones circulantes de HGF en esta condición tampoco está claro.

El HGF desempeña un papel importante en la invasión del trofoblasto a través de la activación de las colagenasas en estas células. Investigaciones previas han demostrado que el principal sitio de producción placentaria de HGF es el núcleo veloso, específicamente las células mesenquimales¹⁷. En las velosidades placentarias, el receptor de HGF se expresa principalmente en el citotrofoblasto, lo que demuestra que la estimulación de la proliferación del trofoblasto en respuesta a la HGF e indica un papel importante del núcleo veloso en la regulación del trofoblasto y el control de la invasión de este in vivo¹⁸. Esto ayudaría a explicar por qué la mayoría del trofoblasto no invade una porción específica del útero durante el embarazo normal. Mientras el trofoblasto migra más allá del núcleo veloso, las concentraciones serían menores.

Uno de los hallazgos patológicos asociados a la preeclampsia es la presencia de una escasa invasión trofoblástica. Se ha demostrado la disminución en la producción y secreción placentaria de HGF en las velosidades placentarias en embarazos complicados con preeclampsia¹⁷. Se ha propuesto que los efectos adversos de la preeclampsia podrían ser mediados por una disminución de la expresión placentaria de HGF. Sin embargo, los hallazgos indican la posibilidad de que la disminución de la producción placentaria en las preeclámpticas puede ser un mecanismo potencial para la escasa invasión trofoblástica observada en el síndrome.

El aumento de las concentraciones de HGF en las preeclámpticas y eclámpticas observados en la presente

investigación parece facilitar los efectos angiogénicos del factor. Una posibilidad es que la elevación de las concentraciones puede representar algún tipo de retroalimentación para proteger de la lesión a las células endoteliales¹⁹. Por otra parte, es bien conocido que la HGF desempeña un papel de señalización importante para las células renales. La preeclampsia está asociada a una lesión glomerular característica, conocida como endoteliosis glomerular, y la proteinuria en las preeclámpticas es probablemente causada por la lesión directa de los podocitos. Los hallazgos de esta investigación reflejan una correlación significativa con la proteinuria en 24 h en las preeclámpticas. Sin embargo, se desconoce si existe una relación causa-efecto entre el aumento de las concentraciones de HGF y la disfunción endotelial o las alteraciones renales que caracterizan la preeclampsia.

En la presente investigación, se decidió no incluir casos de restricción del crecimiento intrauterino del feto. La decisión de excluir estos casos se debe a que el origen de la restricción temprana es diferente del de aparición tardía. Este último se asocia a una proliferación excesiva del citotrofoblasto en respuesta a la reducción del flujo placentario²⁰. Posiblemente, el aumento en la proliferación de estas células en la restricción del crecimiento intrauterino del feto es acompañado o precedido por un incremento de la producción de HGF. Sin embargo, no está claro por qué las concentraciones aumentan en la preeclampsia. Se ha reportado que las concentraciones están aumentadas en mujeres con síndrome de HELLP en el tercer trimestre. La fuente de esta puede ser el hígado materno²¹. El hallazgo de la correlación de las concentraciones de HGF con los valores de transaminasas en las preeclámpticas podría apoyar esta hipótesis. Aunque parte de la HGF se origina en la placenta²², otros órganos, como el hígado y el bazo materno, pueden contribuir igualmente a la elevación de las circulaciones. Por lo tanto, es poco probable que la elevación de las concentraciones de HGF en las preeclámpticas pueda ser atribuida exclusivamente a la producción placentaria, al igual que lo descrito para la restricción del crecimiento intrauterino del feto²³.

Conclusiones

Los hallazgos de esta investigación demuestran que las pacientes eclámpticas y preeclámpticas presentan concentraciones plasmáticas del HGF más altas que las embarazadas normotensas controles.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia—novel aspects for atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension*. 2010;56:1026–34.
- Royle C, Lim S, Xu B, Toher J, Ogle R, Hennessy A. Effect of hypoxia and exogenous IL-10 on the pro-inflammatory cytokine TNF- α and the anti-angiogenic molecule soluble Flt-1 in placental villous explants. *Cytokine*. 2009;47:56–60.
- Shin JC, Lee JH, Yang DE, Moon HB, Rha JG, Kim SP. Expression of insulin-like growth factor-II and insulin-like growth factor binding protein-1 in the placental basal plate from pre-eclamptic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003;81:273–80.
- Leach RE, Kilburn B, Wang J, Liu Z, Romero R, Armant DR. Heparin-binding EGF-like growth factor regulates human extravillous cytotrophoblast development during conversion to the invasive phenotype. *Dev Biol*. 2004;266:223–37.
- Strain AJ, McGowan JA, Bucher NL. Stimulation of DNA synthesis in primary cultures of adult rat hepatocytes by rat platelet-associated substance(s). *In Vitro*. 1982;18:108–16.
- Nakamura T, Nawa K, Ichihara A. Partial purification and characterization of hepatocyte growth factor from serum of hepatectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;122:1450–9.
- Morimoto A, Okamura K, Hamanaka R, Sato Y, Shima N, Higashio K, et al. Hepatocyte growth factor modulates migration and proliferation of human microvascular endothelial cells in culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;179:1042–9.
- Armbrust T, Batusic D, Xia L, Ramadori G. Early gene expression of hepatocyte growth factor in mononuclear phagocytes of rat liver after administration of carbon tetrachloride. *Liver*. 2002;22:486–94.
- Somerset DA, Afford SC, Strain AJ, Kilby MD. Fetal growth restriction and hepatocyte growth factor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1997;77:F244–8.
- Uehara Y, Mori C, Noda T, Shiota K, Kitamura N. Rescue of embryonic lethality in hepatocyte growth factor/scatter factor knockout mice. *Genesis*. 2000;27:99–103.
- Sekine K, Fujishima S, Aikawa N. Plasma hepatocyte growth factor is increased in early-phase sepsis. *J Infect Chemother*. 2004;10:110–4.
- Otsuka M, Adachi H, Jacobs DR, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, et al. Serum hepatocyte growth factor and cancer mortality in an apparently healthy Japanese population. *J Epidemiol*. 2012;22:395–401.
- Fukamachi H, Ichinose M, Tsukada S, Kakei N, Suzuki T, Miki K, et al. Hepatocyte growth factor region specifically stimulates gastro-intestinal epithelial growth in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994;205:1445–51.
- Morishita R, Aoki M, Yo Y, Ogihara T. Hepatocyte growth factor as cardiovascular hormone: Role of HGF in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Endocr J*. 2002;49:273–84.
- Watanabe K, Fukuda H, Sueda S, Funada J, Kitakaze M, Sekiya M. Metabolism of hepatocyte growth factor in the heart in patients with coronary artery disease: Implication for coronary arteriosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001;15:147–53.
- Wolf HK, Zarnegar R, Oliver L, Michalopoulos GK. Hepatocyte growth factor in human placenta and trophoblastic disease. *Am J Pathol*. 1991;138:1035–43.
- Furugori K, Kurauchi O, Itakura A, Kanou Y, Murata Y, Mizutani S, et al. Levels of hepatocyte growth factor and its messenger ribonucleic acid in uncomplicated pregnancies and those complicated by preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2726–30.
- Patel Y, Kim H, Rappolee DA. A role for hepatocyte growth factor during early postimplantation growth of the placental lineage in mice. *Biol Reprod*. 2000;62:904–12.
- Zeng X, Sun Y, Yang HX, Li D, Li YX, Liao QP, et al. Plasma level of soluble c-Met is tightly associated with the clinical risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:618.e1–7.
- Arroyo JA, Winn VD. Vasculogenesis and angiogenesis in the IUGR placenta. *Semin Perinatol*. 2008;32:172–7.
- Iioka H. Clinical use of human hepatocyte growth factor in the early detection of HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;41:103–5.
- Ohnishi Y, Yamashiro C, Yanagihara T, Hata T. Hepatocyte growth factor concentration in the early second-trimester amniotic fluid does not predict fetal growth at birth. *Hum Reprod*. 1999;14:2625–8.
- Tjoa ML, Mulders MA, van Vugt JM, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Plasma hepatocyte growth factor as a marker for small-for-gestational age fetuses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110:20–5.