

妊娠特发及 相关性疾病诊治

● 刘映舜 牛秀敏 陈叙 主编 ●

中国协和医科大学出版社

妊娠特发及相关性疾病诊治

刘映舜 牛秀敏 陈 叙 主编

主 审 翟瞻黎

副主编 宋殿荣 李增彦 李迺珺

编 者：(按姓氏笔画排序)

牛秀敏	王艳霞	刘映舜	齐晓梅
宋殿荣	张晓燕	张慧英	李迺珺
李 理	李增彦	杨 桦	陈 叙
罗 营	常 颖	储赞军	薛凤霞

中国协和医科大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

妊娠特发及相关性疾病诊治 / 刘映舜, 牛秀敏, 陈叙主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2004.8

ISBN 7-81072-567-X

I. 妊… II. ①刘… ②牛… ③陈… III. 妊娠病-诊疗 IV. R714.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 078750 号

妊娠特发及相关性疾病诊治

主 编: 刘映舜 牛秀敏 陈 叙
责任编辑: 刘建春

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 25.5
字 数: 600 千字
版 次: 2005 年 1 月第一版 2005 年 1 月第一次印刷
印 数: 1-3000
定 价: 44.00 元

ISBN 7-81072-567-X/R·561

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

前 言

随着科学技术的迅猛发展及交叉学科的深入研究，产科学也有许多新的进展，并与各临床及基础学科联系更加紧密。这些相关学科所出现的新技术、新进展也日益广泛地在产科领域得到应用和发展。作为产科学的重点和难点问题——妊娠特发及相关性疾病在诊断和治疗等方面也出现了许多新观点、新进展。因此，广大临床工作者迫切需要一些能将这些新观点融入临床的参考资料。但目前这一方面的参考书还较少。基于此，我们在多年的工作及教学的基础上，查阅了大量的参考文献，精心编著了这本书，以供临床工作者及医学院校本科生、研究生参考。

本书共三篇，分为妊娠特发性疾病、妊娠合并其他系统疾病以及产科监测、咨询和其他相关问题等。除介绍各疾病的病因、病理以外，重点阐述妊娠特发及相关疾病的诊断、治疗新进展和新观点，力求体现与时俱进及实用的特色。

本书编写过程中受到彭迪嘉先生的大力协助，在此向他表示由衷的感谢！

由于科技日益发展，本书信息难免有遗漏或不足，敬请广大读者指正。

编 者

目 录

第一篇 妊娠期特发性疾病	(1)
第一章 妊娠高血压综合征	(1)
第一节 妊高征病因研究的进展	(1)
第二节 妊高征的分类	(11)
第三节 妊高征的病理变化	(13)
第四节 妊高征的临床表现	(14)
第五节 妊高征的诊断	(16)
第六节 妊高征的鉴别诊断	(17)
第七节 妊高征的治疗	(18)
第八节 妊高征的并发症	(32)
第九节 妊高征的监测	(38)
第十节 妊高征的预防措施	(39)
第二章 产科重症	(40)
第一节 羊水栓塞	(40)
第二节 产科弥散性血管内凝血 (DIC)	(44)
第三节 产科休克	(47)
第四节 急性肾衰竭	(54)
第五节 多器官功能障碍综合征	(56)
第三章 妊娠晚期出血	(65)
第一节 前置胎盘	(65)
第二节 胎盘早剥	(72)
第四章 分娩期并发症	(78)
第一节 脐带异常	(78)
第二节 胎盘滞留	(81)
第三节 羊水过少	(85)
第四节 胎膜早破	(88)
第五节 羊膜带综合征	(93)
第六节 羊膜腔感染综合征	(96)
第七节 子宫破裂	(101)
第八节 子宫内翻	(107)
第五章 其他	(111)
第一节 晚期产后出血	(111)

第二节 磁共振成像技术在产科的应用·····	(113)
第六章 胎儿异常·····	(117)
第一节 胎儿宫内发育迟缓·····	(117)
第二节 巨大儿·····	(119)
第三节 胎儿心律失常·····	(121)
第四节 胎儿先天畸形·····	(126)
第七章 多胎妊娠·····	(129)
第一节 多胎妊娠的处理·····	(129)
第二节 双胎输血综合征·····	(136)
第三节 双胎之一胎儿死亡·····	(140)
第四节 死胎综合征·····	(142)
第二篇 妊娠合并各系统疾病·····	(144)
第八章 妊娠合并心血管系统疾病·····	(144)
第一节 妊娠期心血管系统的生理变化·····	(144)
第二节 妊娠合并心脏病·····	(145)
第三节 妊娠合并心脏病并发症的处理·····	(151)
第四节 超声心动图临床应用及评价·····	(155)
第五节 下肢深静脉栓塞·····	(157)
第六节 肺栓塞·····	(160)
第七节 上矢状窦栓塞·····	(169)
第八节 脑血管疾病·····	(171)
第九章 妊娠合并呼吸系统疾病·····	(176)
第一节 妊娠合并肺炎·····	(176)
第二节 妊娠合并支气管哮喘·····	(177)
第三节 妊娠合并肺结核·····	(179)
第四节 妊娠合并胸廓畸形·····	(180)
第五节 妊娠期急性呼吸衰竭·····	(181)
第十章 妊娠合并消化系统疾病·····	(183)
第一节 妊娠期母体消化系统变化·····	(183)
第二节 乙型肝炎母婴传播的宫内宫外阻断·····	(184)
第三节 急性脂肪肝·····	(187)
第四节 肝内胆汁淤积症·····	(191)
第五节 牙龈炎·····	(198)
第六节 肠道功能紊乱·····	(198)
第十一章 妊娠期生殖泌尿系统疾病·····	(201)
第一节 妊娠期母体生殖系统变化·····	(201)
第二节 TORCH 综合征·····	(203)

第三节	性传播性疾病	(222)
第四节	妊娠合并子宫肌瘤	(236)
第五节	妊娠期母体泌尿系统的变化	(237)
第六节	妊娠期泌尿系统感染	(238)
第七节	产后尿潴留	(241)
第八节	产后尿失禁	(242)
第十二章	妊娠合并血液系统疾病	(243)
第一节	妊娠期母体血液系统变化	(243)
第二节	妊娠与贫血	(244)
第三节	妊娠期缺铁性贫血	(245)
第四节	妊娠期巨幼红细胞性贫血	(248)
第五节	妊娠期再生障碍性贫血	(250)
第六节	妊娠期溶血性贫血	(253)
第七节	妊娠期血小板减少	(257)
第十三章	妊娠合并内分泌系统疾病	(261)
第一节	妊娠期内分泌系统变化	(261)
第二节	妊娠期糖耐量异常	(262)
第三节	妊娠期糖尿病	(265)
第四节	酮症酸中毒	(270)
第五节	妊娠期垂体腺瘤	(273)
第六节	妊娠与甲状腺	(276)
第七节	妊娠合并甲状腺功能亢进	(277)
第八节	妊娠合并甲状腺功能减退	(280)
第九节	妊娠合并甲状旁腺功能亢进	(282)
第十节	妊娠合并尿崩症	(285)
第十四章	妊娠期神经系统疾病——Wernicke 脑病	(288)
第十五章	妊娠期心理学	(291)
第一节	怀孕的动机	(291)
第二节	妊娠期的正常心理学过程	(295)
第三节	妊娠期的精神错乱	(299)
第四节	青少年妊娠的心理学问题	(305)
第五节	分娩期的正常心理学	(310)
第六节	影响分娩的心理因素	(312)
第七节	分娩期的精神错乱	(315)
第八节	产褥期正常心理学过程	(316)
第九节	产褥期的精神错乱	(316)
第十节	产褥期精神错乱的处理及预防	(325)
第十一节	产褥期的家庭暴力及性攻击	(329)

第十六章 妊娠期皮肤疾病	(334)
第一节 妊娠期皮肤的变化.....	(334)
第二节 妊娠痒疹.....	(335)
第三节 妊娠期疱疹.....	(336)
第四节 疱疹样脓疱病.....	(336)
第五节 妊娠丘疹性皮炎.....	(337)
第六节 变态反应性皮肤病.....	(337)
第七节 妊娠瘙痒.....	(340)
第十七章 妊娠合并骨关节系统疾病	(342)
第一节 耻骨联合分离.....	(342)
第二节 妊娠期坐骨神经痛.....	(343)
第三节 腕管综合征.....	(344)
第四节 骨肌肉关节综合征.....	(346)
第五节 前斜角肌综合征.....	(347)
第十八章 妊娠合并免疫系统疾病	(349)
第一节 母婴血型不合.....	(349)
第二节 妊娠合并抗磷脂综合征.....	(355)
第三节 系统性红斑狼疮.....	(358)
第三篇 产科监测、咨询及其他问题	(363)
第十九章 优生咨询与产前诊断	(363)
第一节 优生咨询.....	(363)
第二节 产前诊断.....	(365)
第二十章 剖宫产术及其相关问题	(371)
第一节 剖宫产术现状.....	(371)
第二节 剖宫产术的进展.....	(372)
第三节 剖宫产术式的比较.....	(373)
第四节 剖宫产术中常见的问题和处理.....	(374)
第五节 剖宫产术后并发症.....	(377)
第六节 降低剖宫产率的措施和建议.....	(378)
第二十一章 围生期合理用药	(379)
第二十二章 围生期营养与食品卫生	(388)
第一节 围生期营养.....	(388)
第二节 围生期食品卫生.....	(397)

第一篇 妊娠期特发性疾病

第一章 妊娠高血压综合征

妊娠高血压综合征 (pregnancy-induced hypertension syndrome, PIH, 简称妊高征) 是妊娠期特有的疾病。本病多发生在妊娠 20 周以后, 临床表现为高血压、蛋白尿、水肿, 严重者有头痛、头晕、眼花等自觉症状, 甚至出现抽搐、昏迷。目前妊高征仍然是孕、产妇和胎、婴儿死亡的主要原因之一。

妊高征的名称至今世界上尚未统一。此综合征过去命名为妊娠中毒症 (toxemia), 是认为此症是妊娠毒素引起的, 但由于迄今为止未能发现引起本症的毒素, 所以自 20 世纪 70 年代以来多采用临床表现及病理生理变化来命名, 如: 妊娠诱发高血压 (pregnancy induced hypertension); 妊娠期急性高血压 (acute hypertension pregnancy); 水肿、蛋白尿、高血压综合征 (edema-proteinuria-hypertension syndrome, EPH-syndrome); 子痫前期子痫综合征 (preeclampsia-eclampsia syndrome); 免疫妊娠病 (immuno gestosis) 等。我国于 1983 年由全国妊娠高血压综合征防治科研协作组建议更名为妊娠高血压综合征, 并对其分类加以调整。近年来国外有用“妊娠高血压病”命名, 其疾病状态包括: ①妊娠高血压; ②先兆子痫; ③子痫; ④慢性高血压合并先兆子痫。这种命名是否对妊高征所属范畴以及特有的病因给予肯定, 尚有待商榷。目前国际上对 PIH 的临床表现与妊娠结局的关系做了大量分析, 发现其间不合理之处, 故美国国家高血压教育大纲 (NHBPEP) 根据循证医学与专家一致意见, 推荐新的妊娠高血压疾病的命名、分类和诊治方案: 美国妇产科医生协会 (ACOG) 2002 年接受此方案, 并在全美推广; 现在加拿大、美国、英国、澳大利亚、欧洲等国家基本接受了该命名及分类方法。其命名、分类不断获得更新。

第一节 妊高征病因研究的进展

妊高征的确切病因至今尚未完全明了, 因而现在仍缺乏有效地预防措施, 探讨其病因始终是产科领域重要课题。基础医学的发展推动了这方面研究的不断深入。并取得了可喜的进展。多年来国内、外许多学者进行了多方面的观察、研究和探索, 提出了各种学说, 如免疫学说, 子宫-胎盘缺血学说, 遗传学说, 血管活性物质失衡, 凝血系统与纤溶系统失调学

说, 缺钙及其他等, 但仅能说明部分机制, 故有人认为妊高征是多因素综合作用的结果。

一、免疫学说

妊娠是一个复杂的生理过程, 从免疫学角度上看类似于器官移植, 带有父方异体抗原成分的胚胎, 对母体来说是一个移植物, 母体免疫系统对此进行识别并产生免疫应答。但就其结局而言又与器官移植不同, 母体对胎儿产生保护性免疫应答, 直至胎儿娩出。可以设想一旦母胎之间的平衡失调, 那么异体的胚胎抗原将被排斥, 并造成临床上的病理性妊娠, 如流产、不孕、妊高征、早产、低体重儿等。据目前研究, 引起免疫平衡失调的因素以以下几个方面最为主要。

(一) 妊高征与人类白细胞抗原的相关性

1. 随着对移植免疫机制认识的深入, 人们发现细胞膜上的人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 对组织移植、排斥反应的发生起决定性作用。HLA 是位于人第 6 号染色体短臂上一群高度多态性的紧密连锁的基因群。它所编码的主要组织相容性抗原, 在特异性免疫中处于中心地位。现已表明 HLA 不仅控制着同种排斥反应, 而且与机体免疫应答、免疫调节及某些病理状态的产生密切相关。此抗原又分为 2 类, I 类有 ABC 抗原, II 类有 DR 抗原。近年对滋养叶细胞抗原研究发现, 绒毛滋养叶细胞对 HLA - I 类和 II 类抗原不表达, 但对非绒毛滋养细胞 (即浸润至子宫蜕膜层甚至达子宫浅肌层以及螺旋动脉内皮层, 与母血及子宫组织有直接接触的滋养细胞层) 高度表达。此种 HLA - I 抗原为 HLA - G 抗原, 与母体接触中可能引起遗传信息传递作用, 使母体及早识别胚胎异体抗原。Goldman-Wohl 等应用抗原杂交方法检测正常妊娠妇女及妊高征患者胎盘组织中的 HLA - G 表达, 发现在固定绒毛外滋养细胞 HLA - G 大量表达, 并随着侵袭性的增强而表达量增加, 妊高征组中 10 例有 9 例 HLA - G 表达缺乏或较正常组减少。推测妊高征胎盘滋养细胞由于缺乏表达具有保护作用的 HLA - G 而易受母体免疫系统 (主要是蜕膜自然杀伤细胞 (NK) 和一些细胞毒性细胞因子) 的攻击, 不能有效侵入母体螺旋动脉造成绒毛着床过浅, 血管发育欠佳导致血管重铸受阻, 不能形成血流灌注丰富的胎盘。

2. 现代免疫学认为, 在器官移植中, 供、受双方的 HLA 相容性越大, 移植成功率越高。而在母胎界面上, 母胎 HLA 相容性越大, 那么母体就越不能识别胚胎抗原, 就不能产生封闭抗体, 胚胎得不到封闭抗体的保护而遭排斥, 即产生病理性妊娠, 如流产、不孕、妊高征、早产等。胡兴、吴乾瑜、刘国成等研究人类白细胞抗原与妊高征相关性时发现, 妊高征组 HLA - DR₄ 抗原频率、母胎 HLA - DR₄ 抗原共享率和等位基因 0405 的基因频率较对照组显著增高。他们考虑等位基因 0405 为妊高征的易感基因, 可能与妊高征致病基因连锁不平衡导致免疫系统紊乱或直接作为免疫应答基因通过基因产物如抗原影响巨噬细胞提呈抗原, 或与其他细胞间相互作用, 引起母体血管内皮细胞受损而导致妊高征的发生。母胎间的 HLA - DR 共享率增加, 相容性增大, 使母体对胎儿抗原的识别能力弱, 同时由于缺少 HLA - DR 抗原对母体免疫系统的刺激, 使母体不能产生维持妊娠所必需的封闭抗体。结果一方面不能封闭进入母体内的胎盘抗原成分, 形成免疫复合物沉积在组织内造成损害, 另一方面由于不能与胎盘滋养层细胞的表面抗原结合封闭其抗原, 使其不能再与母体细胞毒性抗原结合, 而激活免疫吞噬系统 T 淋巴细胞, 从而引起细胞毒性损害, 故母胎间 HLA 抗原相容性

越大, 越容易发生妊高征。

但也有相反的观点, Wilton 等认为妊高征与 HLA 无关。

(二) 免疫营养/免疫损伤平衡失调

免疫系统对异体抗原的反应主要通过辅助 T 细胞 (Th) 及其细胞因子调节, 过去发现, 正常妊娠妇女 Th/抑制性 T 细胞 (Ts) 比率下降。而妊高征患者 Th/Ts 比率上升。目前研究发现, 正常母-胎免疫平衡关键在于 Th1/Th2 之间的免疫平衡。

Th 按其分泌的细胞因子不同分为 3 种亚型: Th1 细胞分泌白细胞介素 2、12 (IL-2, -12), 干扰素- γ (IFN- γ), 肿瘤坏死因子 α 、 β (TNF- α , β), 促进细胞免疫; Th2 细胞分泌白细胞介素 4、5、10、13 (IL-4, -5, -10, -13) 促进体液免疫; Th0 细胞分泌以上各种因子。这些细胞免疫因子以自分泌和(或)旁分泌的形式形成免疫调节网络, 调节和控制胎盘血管床的生成和血流, 以及各种相关免疫因子的生成。

在免疫系统对异体抗原的反应中, Th1 型免疫反应表现为免疫杀伤, Th2 型免疫反应则表现为免疫防护或免疫营养。Saito 等发现正常妊娠妇女中 Th1:Th2 的比值在妊娠中、晚期较正常非妊娠妇女低, 而妊高征患者外周血中 Th1 细胞百分含量及 Th1:Th2 显著高于正常妊娠妇女。体外培养的重度妊高征患者外周血单核细胞 (PBMC_s) 中 IL-12, 的表达显著高于正常妊娠妇女, 且 Th1/Th2 比值与 IL-12 表达呈正相关。TNF- α , IL-2, IFN- γ 的分泌量较后者高, TNF- α /IL-4、IL-2/IL-4、IFN- γ /IL-4 三者之比前者也高于后者, 且平均动脉压与 Th1 型细胞因子 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的表达具有相关性。妊高征患者体内具有保护作用的 Th2 型细胞因子分泌减少, 而具有免疫杀伤作用的 Th1 型细胞因子表达增加使 Th1/Th2 的比例失衡, 导致妊高征病理生理的发生、发展。

(三) 免疫复合物的影响

免疫复合物 (immune complexes, IC) 为抗原抗体的结合产物, 在清除和破坏多种抗原中起着不可缺少的作用。正常妊娠时每日约有 10 万个滋养叶细胞, 大约相当于 1g 的组织进入母体循环, 可与母体抗体形成免疫复合物, 被母体的单核-吞噬细胞系统吞噬。妊高征患者进入母血中的滋养层细胞增多, 比正常妊娠妇女高 20 倍, 所形成的免疫复合物明显增多。IC 沉积在肾小球基底膜后, 通过相应的免疫反应发生肾小球肾炎样改变, 使基底膜通透性增加, 大量蛋白涌出。IC 沉积在子宫胎盘的蜕膜血管壁时, 激活补体系统, 通过游离的活性物质引起炎性反应, 致血管内皮损伤, 胎盘血流障碍, 胎儿缺血缺氧。1999 年上官毕文等通过检测妊高征患者血浆中末端补体复合物 (SC5b-9) 探讨妊高征的发生和发展。结果 SC5b-9 含量在妊高征及有妊高征高危因素者中显著增高。SC5b-9 是补体活化的末端产物 C5b-9 在血浆中与 S 蛋白结合的复合物。它可通过与血小板、中性粒细胞、上皮细胞、红细胞等细胞膜上的 S 蛋白受体结合, 从而导致细胞溶解, 提示 IC 可能参与了补体激活。SC5b-9 复合物增加, 对全身血管内皮细胞产生毒性作用, 使血管内皮受损及多脏器多系统损伤, 最终导致妊高征。

二、胎盘或滋养细胞缺血学说

(一) 滋养细胞粘附分子表达与妊高征

胎儿-胎盘的生长发育主要取决于细胞滋养细胞 (cytotrophoblast, CTB) 分化和子宫胎

盘血管网络的构建。CTB 可以形成合体滋养细胞和间质滋养细胞（即绒毛外滋养细胞）。早孕时 CTB 分化形成游离绒毛和固定绒毛。前者直接浸泡在绒毛间隙中，与母血进行营养物质及气体交换，后者增生并突破子宫内壁的基底层，成为间质滋养细胞浸润蜕膜、肌层和血管。早孕时血管浸润仅达蜕膜层，中期妊娠时浸润达浅肌层 1/3，晚孕期间质滋养细胞分散在局部蜕膜、肌层及血管区。间质滋养细胞沿螺旋小动脉逆行浸润逐步取代血管内皮细胞，深入血管壁，降解血管平滑肌及弹力纤维，使血管腔扩大，血流阻力下降，血流量增大。这一过程称为血管重铸。而 CTIS 与蜕膜表面粘连、附着，沿着血管内皮逆行转移和向蜕膜间质浸润的这种生物学行为与其表面粘附分子（cell adhesion molecule, CAM）表型有关（CAM 是一类广泛分布于细胞表面和细胞外基质的糖蛋白。它分为四大家族：整合素家族、钙调素家族、选择素家族和免疫球蛋白超家族）。例如，浸润型细胞表面表达整合素 $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ 和 $\beta 1$ ，而粘连型的整合素表型则为 $\alpha 6$ 和 $\beta 4$ 。在整个胚胎着床及胎盘形成过程中，滋养细胞粘附分子表型随之发生相应的转换。一旦表型转换障碍，则可导致滋养细胞浸润能力受损和浅着床。妊高征患者胎盘的 CTB 粘附表型转换模式存在明显障碍。整合素 $\alpha 6 \beta 4$ 、 $\alpha v \beta 3$ 和 E-钙调素表达水平高；但缺乏 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha 1 \beta 1$ 、VE-钙调素，血管粘附分子及血小板粘附分子等表达；从而不能完成粘附表型的转变，不能由上皮表型拟合形成血管内皮表型并获得浸润表型，导致 CTB 分化浸润受阻，不能浸润蜕膜、肌层及螺旋小动脉，使胎盘血管网络生长发育不良，造成胎盘浅着床和胎盘缺血、缺氧的病理性改变。

目前对 CTB 调节表达 CAM 的确切机制还不完全清楚。体外培养 CTB 的浸润实验模型提示：低氧张力可以通过调节 CTB 粘附表型，抑制 CTB 体外浸润能力。Pijnenborg 等发现妊高征患者 CTB 存在自身内在的缺陷，使之不能表达以玻璃粘蛋白和纤维结合素为配体的整合素分子。Irving 等认为调节 CTB 表达 CAM 主要是受 CTB 自分泌和旁分泌过程中的一些细胞生长因子影响。如表皮生长因子，胰岛素样生长因子，转化生长因子等。另外，TNF- α ，IL-1 α ，IL-1 β 等一些炎性细胞因子也可影响 CTB 表达 CAM。

（二）血管内皮生长因子与妊高征

血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是一种分泌性糖基化多肽因子，具有强烈的促血管生长及增加微血管通透性作用，是一种特异性的内皮细胞有丝分裂原，是人体生理性新生血管网形成的重要因子。胎盘是一个充满血管网络的器官，在胎盘血管发育过程中，VEGF 发挥重要作用。

实验表明，VEGF 在妊娠各个时期均发挥作用。早孕时，VEGF 与胎盘新血管形成及滋养细胞分化、浸润有关。中、晚孕时，可能有降低血流阻力、提高局部血管通透性、加强物质交换的作用。人类胎盘的 VEGF 主要分布于细胞滋养细胞、合体滋养层细胞、血管内皮细胞和绒毛间质细胞。VEGF 在胎盘主要由合体滋养细胞分泌，能影响胎盘血管网形成及滋养细胞本身分化，浸润。张曦、刘霞等证实：妊高征时，胎盘绒毛滋养细胞 VEGF 分泌量及胎盘血管密度显著减少，且与病情严重程度密切相关。VEGF 的主要作用是促进血管生成，改善血液供应。在血管生成的过程中，往往有多重血管生成因子的协同作用，但只有 VEGF 是特异性地作用于内皮细胞。胎盘是一个充满血管网络的器官，在胎盘血管发育及胎儿生长过程中，VEGF 发挥着重要作用。VEGF 表达下调，可能会引起胎盘血管构建的改变，胎盘血管面积下降，影响胎盘的血液供应。VEGF 水平下降表明它影响了滋养细胞的分化和增殖，

造成滋养细胞侵入功能障碍, 从而影响螺旋小动脉的生理性变化, 导致妊高征的发生。

(三) 胎盘生长因子与妊高征

胎盘生长因子 (placenta growth factor, PLGF) 是 VEGF 家族成员之一。它主要在胎盘组织中表达, 目前发现有 PLGF-1, PLGF-2, PLGF-3 三种同种异构体。其基因位于人类第 14 号染色体 q24~q31 区, 可与细胞表面的酪氨酸激酶受体 (FLT-1) 特异性结合发挥生物学作用。PLGF 不仅具有诱导血管内皮增生迁移和激活作用, 而且对滋养细胞的增殖等起调节作用。体外培养发现, 滋养叶细胞能表达 PLGF 受体。PLGF 在胎盘局部可通过自分泌和旁分泌方式调节内皮细胞和滋养细胞的功能。缺氧可抑制滋养细胞 PLGF 的分泌。刘伟等研究表明, 妊高征患者外周血及胎盘局部 PLGF 表达水平显著低于正常的妊娠妇女, 并随着妊高征病情加重, PLGF 表达下降; 胎盘和蜕膜滋养细胞 PLGF mRNA 表达量明显减少, 说明 PLGF mRNA 的转录减少, 导致 PLGF 蛋白分泌减少, 影响其生物学作用的发挥, 提示妊高征滋养细胞 PLGF 的合成减少发生于基因转录水平。滋养细胞本身 PLGF 的合成能力减弱可使绒毛外滋养细胞的增殖和浸润能力减弱, 血管重铸过程受阻, 造成胎盘缺血、缺氧, 导致妊高征。缺氧抑制合体滋养细胞和间质滋养细胞 PLGF 分泌, 内皮细胞受损后, 修复能力减弱, 促进胎盘缺血、缺氧的发展。

随着对妊高征机制研究的深入, 人们已经发现全身血管内皮细胞广泛损伤, 胎盘、蜕膜部位血管发育不良是妊高征的基本病理改变, 而免疫介导的滋养细胞浸润不足可能是一个关键因素。由于滋养细胞对子宫螺旋动脉浸润不足, 影响妊娠生理性胎盘血管的重铸, 造成胎儿胎盘单位缺血、缺氧, 产生和释放大量的毒性因子, 进而引起广泛的血管内皮细胞损伤。鉴于 PLGF 的生理和病理作用, 推测 PLGF 表达异常可能参与妊高征的发病机制。

三、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)

(一) 肾素基因与妊高征

肾素是 RAS 中的限速酶, 其功能是将血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 转化为血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I)。动物实验发现: 肾素基因限制性片段长度多态性 (restriction fragment length polymorphisms, RFLP) 与高血压有关。但 Arngrimsson 等进行家系分析显示, 妊高征患者及其配偶间 RFLP 无统计学差异, 推测肾素基因 RFLP 与妊高征的发生无相关性。

(二) 肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)

RAS 是一种激素内分泌系统, 在心血管功能调节、水盐平衡调节中起重要作用。血管紧张素 II 受体 (angiotensin receptor, ATR) 是 RAS 的效应器, 介导血管紧张素 II (Ang II) 的生理学效应, 是 RAS 作用的关键环节, 在调节血压、体液平衡和血管重铸方面发挥重要作用。而 AGT 是 Ang II 的前体。AGT 分子在 235 位置上有两种氨基酸类型: 蛋氨酸 (Met235) 和苏氨酸 (Thr235), 其中 Thr235 类型 AGT 与原发性高血压发生密切相关。目前发现与妊高征相关的 AGT 基因突变共有 4 种类型: ①1993 年 Ward 等发现妊高征患者 T235 型 AGT 基因频率显著增大, 并伴有外周血 AGT 水平增高。高加索人群中纯合型 T235 妇女中有 20% 会发展成妊高征, 而纯合型 M235 妇女只有不到 1% 的人会发展成为妊高征。提示 M235 可能是妊高征发生的保护基因; ②Arngrimsson 等通过家系分析, 发现妊高征患者的易感性与 AGT 分子附近高度多态性的二核苷酸重复顺序多态性相关; ③1997 年 Inous 等发现 AGT 启动因子 A

(-6) G突变与 T235 基因存在极强的连锁不平衡,绝大多数 T235 都与启动子 A (-6) G 突变连锁,只有 1%~3% 的 T235 不与启动子 A (-6) G 突变连锁,提示 AGT 启动子区域突变可能是引起妊高征发生的更深层次的病因。这种突变使 T235 表达增加;④1995 年 Inoue 等发现妊高征患者 AGR 基因 28 位核苷酸存在 C→T 碱基突变,导致其分子第 10 位氨基酸发生亮氨酸→苯丙氨酸 (leucine→phenylalanine, Llop) 改变,这一位置正好位于肾素分子裂沟结合部位,使肾素催化 AGT 转化为 Ang II 的反应速度加快,导致 Ang II 正常量增加,妊高征患者子宫螺旋动脉重铸障碍,并有血管平滑肌增生和动脉粥样硬化改变,而 Ang II 是刺激血管平滑肌细胞增生的有丝分裂原,局部增高的 Ang II 对血管粥样硬化的病变有促进和发展作用。Morgan 等研究认为妊高征患者子宫蜕膜内局部只有子宫螺旋动脉平滑肌产生, T235 类型 AGT 基因表达增大,且 T235 型 AGT 水平增加,结果导致局部的 Ang II 增加,加速子宫螺旋动脉的粥样病理改变。Llop 突变能产生相应的编码蛋白质进入血液,说明 Llop 突变的 AGT 是有功能的。进一步研究发现, Llop 突变明显提高了肾素和血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 的催化反应效能, Llop 与妊高征的发生有直接关系。

(三) 血管紧张素转换酶基因插入/缺失多态性与妊高征

在 RAS 中, ACE 是将 Ang I 转换成具有生理活性的 Ang II 的关键酶,也有使血管舒张剂——缓激肽失活的作用,在血管生理调节过程中起重要作用。ACE 浓度与其基因多态性呈明显的相关性。该基因第 16 内含因子的一段 ALu 序列的插入/缺失 (insertion/deletion, I/D) 多态性影响其转录速率。当存在该 ALu 重复序列 (插入型, II 型) 时, ACE 基因转录速率下降,从而使合成减少。ACE 基因的 3 种基因型中 (II, DD, I/D), 以 DD 型 ACE 平均水平最高,其次是 I/D 型, II 型最低。周宁,朱铭伟,吴延一,尚涛等检测了妊高征患者和正常妊娠妇女的 ACE 基因型出现频率及其浓度,发现 DD>I/D>II,说明 DD 型或 D 型等位基因在妊高征孕妇中占绝对优势,提示 ACE 基因的缺失多态性与妊高征的发生有关, D 等位基因因为妊高征的易感基因,可能是由于该基因控制血浆和细胞内 ACE 表达所致。DD 型者血浆浓度高, Ang II 生成增加,同时缓激肽降解使前列环素 (PGI₂) 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 合成障碍,但血栓素 A₂ (TXA₂) 的合成并未减少,致 PGI₂/TXA₂ 比值减少,外周血管阻力增加,血凝异常,胎儿-胎盘间血流减少,促使妊高征发生。黄艳仪等研究结果则相反,妊高征患者中 ACE 基因以 II 型为主,这可能与不同类型的妊高征有关,不同类型、不同临床表现的妊高征亦可能有不同类型的基因表达。

(四) 血管紧张素 I、II 型受体与妊高征

妊高征时血管对 Ang II 的敏感性增加,其机制可能与扩血管活性物质的产生减少和外周血管 ATR 种类、数目和亲和力的改变有关。ATR 分为两型,目前在人和高等哺乳动物只发现 1 种 ATR (angiotensin I receptor, AT-1)。由于 AT-1 介导 Ang II 的主要生物学作用, ATR 基因的研究主要着重于 AT-1 基因多态性研究。Bnnardeaux 等运用 PCR 扩增了 60 例具有家族易感性高血压患者的 AT-1 基因全部编码区和 3'非翻译区,并结合单链构象多态,检测到了 5 个多态位点 (T⁵³⁷→C、A¹⁰⁶²→G、A¹¹⁶⁶→C、G¹⁵¹⁷→T 和 A¹⁸⁷⁸→G),只有 3'区¹¹⁶⁶多态位点的 C 等位基因频率在高血压家族史的患者中明显升高,从而提示 AT-1 基因 A¹¹⁶⁶多态位点的等位基因的频率与原发性高血压呈显著相关。胡玉红、尚涛等研究发现 AT-1 基因第 A¹¹⁶⁶位点核苷酸的变异与妊高征显著相关。妊高征患者 AT-1 基因 A¹¹⁶⁶位点的多态变异

等位基因 C 频率明显增加, 基因型 AC、CC 频率明显高于正常妊娠组, 提示 AT-1 基因 A¹¹⁶⁶ 位点的多态性与妊高征发病有关。有人发现妊高征患者与正常妊娠及胎儿 AT-1 三种等位基因多态性 (573C→T, 1062A→G, A1166→C) 和 AT-1 基因 3' 的双核苷酸重复序列 (CA)_n 多态性变异频率无明显差别, 然而妊高征患者双核苷酸重复序列等位基因中的 A₄ 和 573T 等位基因母胎传递频率比正常妊娠明显增高, 且 A₄ 和 573T 存在部分连锁不平衡, 认为 A₄ 和 573T 等位基因的变异可能减少 AT-1 的表达, 而影响胎盘形成、胎盘 PGI₂ 分泌和胎盘的血流动力学。

(五) 前列腺素与妊高征

前列腺素类与产科关系较密切的主要有二组, PGE₂/PGF_{2α} 和 PGI₂/TXA₂, 后者比前者作用强 4~8 倍。PGE₂ 和 PGI₂ 有抗 AngII 的缩血管作用, 使血管扩张, PGF_{2α} 和 TXA₂ 有缩血管作用, 二者形成平衡。TXA₂ 还有活化血小板作用, 使血小板集聚, 血栓形成。二者不协调即可引起病理损害。实验发现妊高征患者胎盘中及尿内 PGE₂ 和 PGI₂ 的含量低, 而 PGF_{2α} 和 TXB₂ (TXA₂ 的代谢产物) 含量明显升高, PGE₂/PGF_{2α} 和 PGI₂/TXA₂ 的比值明显低于正常孕妇。

四、遗传学说

(一) 妊高征的家系研究

流行病学资料提示: 妊高征有家族遗传倾向, 但该病确切的遗传基础还不清楚。因为患者体内有自身及胎儿两套基因组, 所以致病基因可能来自母亲, 也可能来自胎儿, 或由双方基因相互作用而致病。目前认为妊高征的遗传模式有: 单基因遗传模式, 多基因遗传模式及线粒体遗传模式。

1. 单基因遗传模式

(1) 常染色体隐性遗传 (autosomal recessive inheritance, AR)

遗传物质所起作用的大小叫做遗传度 (heritability)。通过家系分析, 当其值 > 70% 时即为单基因遗传。Cooper, Sutherland 等研究指出妊高征符合 AR 规律, 认为该病致病基因来自母亲, 但胎儿基因也有致病作用。Liston 综合分析提出 6 种 Model 遗传模式: ①母亲隐性基因致病; ②胎儿隐性基因致病; ③母、胎共同隐性基因致病; ④母亲显性基因致病; ⑤胎儿显性基因致病; ⑥母、胎共同显性基因致病, 并对这 6 种可能遗传模式进行检测, 认为只有母、胎共同表达隐性致病基因才可发生妊高征。

(2) 常染色体显性遗传 (autosomal dominant inheritance, AD)

Arngrimsson 认为某些符合 AD 模式疾病存在基因表型外显率 (penetrance) 的特点, AD 中有一种不完全外显的情况, 即携带致病基因的个体中, 只有部分患者, 这种情况下遗传模式与 AR 相比难以区别。他统计了冰岛人群资料发现该人群符合 AR, 但同时也符合不完全外显的 AD。

2. 多基因遗传模式 1990 年 Thron 等总结发现许多单卵双胞胎的姐妹并不都患妊高征, 其中一个妇女患病, 另一个分娩正常。他们认为如果该病是单基因隐性遗传则无法解释, 故不能除外可能存在的多基因遗传模式, 也可能是致病基因与 X 染色体连锁或胚胎发育中的基因突变而致。

3. 线粒体遗传模式 Folgero 研究指出一些家系妊高征发病情况不能用 model 遗传规律

- AR 或不完全外显的 AD 来解释。超微结构的研究指出, 妊高征可能是一种与线粒体有关的代谢紊乱。

线粒体是胞浆内惟一含有遗传物质脱氧核糖核酸 (DNA) 的细胞器。人类的每一个细胞中含有成百上千个线粒体 DNA 分子 (mtDNA), 它构成线粒体的基因组。人类 mtDNA 为 16569 bp 的闭环双链 DNA 分子, 其全部的核苷酸顺序已测定。mtDNA 的两条链因含碱基成分的不同, 一条叫重链 (heavy strand, H) 一条叫轻链 (light strand, L)。每个 mtDNA 分子含有 37 个基因, 包括 12 S 和 16 S 核糖体 RNA (rRNA) 的基因, 22 种不同转运 RNA (tRNA) 的基因, 细胞色素 C 氧化酶 I、II、III 亚基的基因, ATP 酶第 6 亚基的基因, 细胞色素 B 的基因, 以及 8 种编码其他蛋白质的基因。人类线粒体基因属核外遗传物质, 编码氧化磷酸化反应所需的酶复合物的 13 个亚单位和 22 个转运核糖核酸及 2 个核糖体核糖核酸, 它们都是线粒体蛋白合成所必需的。它是产生机体所需能量三磷酸腺苷 (ATP) 的直接来源场所, 也是脂肪有氧代谢的场所。线粒体基因较核内基因容易突变, 并难以修复, 基因组中任何突变都可影响其编码功能, 引起线粒体功能障碍。Folgero 报道两个妊高征高发病家族的线粒体基因突变, 一个是 rRNA^{len(UUR)} 基因 3243 位点核苷酸 A→G 有杂质性突变 (突变型与正常型同时存在), 另一个是 tRNA^{leu} 12308 位核苷酸有纯质性 A→G 突变。这些突变都发生在编码亮氨酸的转运 RNA 区域, 影响了 tRNA 功能, 使 ATP 产生减少。因为胎盘滋养层侵入是一个耗能的过程, ATP 的供应不足可能导致滋养细胞浸润子宫螺旋动脉内皮, 肌层不足或失败, 引起胎盘着床过浅, 导致植入障碍。缺血缺氧的胎盘可能释放出血浆细胞因子, 引起全身血管内皮细胞的改变, 导致各相应器官功能障碍, 如中枢神经系统、肝、肾、心脏都是依赖于线粒体供能的器官, 线粒体 ATP 生成不足, 影响它们的功能, 表现出妊高征一系列的病理改变。但张广兰、肖兵等研究结果表明, 线粒体 tRNA^{leu(UUR)} 基因 3243 位点 A→G 突变可能不是引起妊高征的常见原因。Furui 和张广兰等对妊高征患者体细胞及胎盘组织线粒体进行研究发现, 线粒体内细胞色素氧化酶及其亚单位 I 的 mRNA 含量下降, 引起细胞内 ATP 合成与产生不足, 导致妊高征的发生。提示, 线粒体能量代谢障碍可能与妊高征发病有关。

(二) 妊高征易感基因

1. 与内皮细胞功能相关的基因 一氧化氮 (NO) 主要由血管内皮细胞内一氧化氮合酶基因 (endothelial nitric oxide synthase gene, eNOS) 作用下分泌出来的, 具有维持正常妊娠血管张力和血流速度的作用, 被认为是调节血管扩张最强的舒张因子。妊高征患者外周血和胎盘 NO 水平显著降低, Grunewald 等将硝酸甘油 (外源性 NO 供体) 用于治疗重度妊高征患者, 能显著增加子宫动脉血流。1998 年周容等证实妊高征患者胎盘中 eNOS - mRNA 转录强度显著下降, 说明妊高征患者胎盘中 eNOS 含量减少, 使以 eNOS - mRNA 为模板的 eNOS 的蛋白质翻译减少, eNOS 合成下降, 造成了由 eNOS 所催化的内源性 NO 合成减少, 进而导致 NO 的第二信使环磷酸鸟苷 (cGMP) 的合成减少, 引起平滑肌收缩, 血管张力增加, 出现妊高征的临床表现, 提示产生 NO 的 eNOS 基因是妊高征的易感基因。Armstrong 等发现 D7S505 探针位于 eNOS 基因 13 内含子内, 并与妊高征发病紧密连锁, 提出 eNOS 是妊高征的易感基因。但也有学者用同样检测方法未发现 eNOS 与妊高征发病有关。

2. 形成血栓的易感基因 目前已知主要的妊高征血栓形成的易感基因如下:

(1) 凝血因子 V^{Leiden} 基因 1691 位, 核苷酸鸟嘌呤变为腺嘌呤 (1691G→A), 导致编码蛋

白质 506 位置上, 精氨酸变为谷氨酸 (506Arginine→Glutamine)。突变分子抗激活蛋白 C 的蛋白溶解失活作用, 保持潜在的促凝血作用, 使机体处于高凝状态。这种突变是家族遗传倾向血栓疾病最常见的基因异常。Kahn 等报道该基因突变与妊高征发病相关。

(2) 凝血酶原基因多态性 凝血酶原是凝血因子 II 的前体, 参与血栓形成的必需因子, 该基因 20210 位核苷酸位置发生 G→A 转换后, 与血栓形成的易感性有关。Kuferminc 证实该基因突变与妊高征发病相关。

(3) 凝血酶原调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 主要是由血管内皮细胞产生, 并广泛存在于血管内皮表面的一种糖蛋白, 与 TM 受体凝血酶形成 1:1 复合物。这种复合物没有促凝活性, 但是它激活蛋白 C 的能力较凝血酶单独激活蛋白 C 的能力强 1000 倍。激活的蛋白 C 是维生素 K 依赖的丝氨酸蛋白酶, 能够灭活凝血因子 V a 和 VIII a, 中和组织型纤溶酶原激活物抑制因子。蛋白 C 活化后具有抗凝作用, 减弱了凝血酶的促凝作用。TM 与受体结合后, 参与调节凝血酶催化的蛋白 C 的活化过程, TM 是抗凝系统的一个辅助因子。TM 仅在涉及血管内皮细胞损伤的疾病中明显升高。1999 年马水清等检测妊高征患者血浆中 TM 水平明显高于正常妊娠妇女, 并随着妊高征病情加重, TM 水平逐渐升高, 也进一步反映了妊高征患者内皮细胞损伤的程度。Nakabayashi 等进一步分析了妊高征患者 TM 基因多态性, TM 分子于 455 位氨基酸有丙氨酸 (Ala) 和缬氨酸 (Val) 两种类型, 故有两种等位基因, 但未发现任何一种等位基因与妊高征有相关性。

(4) 亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetra hydrofolate reductase, MTHFR) 基因 许多文献报道, 重度妊高征患者血中同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 增高。导致血中 Hcy 水平升高的原因有饮食及遗传两个方面。饮食的原因主要是由于叶酸或维生素 B₁₂ 缺乏造成; 遗传的因素包括脱硫醚 β 合成酶缺乏或 MTHFR 活性降低。Hcy 是一种含硫的氨基酸, 由蛋氨酸通过蛋氨酸循环产生。生后有 2 条去路, 一条为在脱硫醚 β 合成酶的作用下, 退出蛋氨酸循环, 如果前者缺乏, 将造成 Hcy 堆积, 但研究认为这种情况不多见。另一条是在甲基转移酶和维生素 B₁₂ 的作用下, 由 5-甲基四氢叶酸提供甲基, 重新生成蛋氨酸。5-甲基四氢叶酸是在 MTHFR 作用下由 5, 10-亚甲基四氢叶酸生成。如果 MTHFR 缺乏或活性降低将会造成 Hcy 在血中堆积导致血管内皮损伤。1999 年 Goette 等首次发现克隆 MTHFR 基因并发现此基因的一个常见的多态 C677/T677 基因频率及 T677 等位基因频率均显著高于对照组。认为 MTHFR 基因 C677T 多态是妊高征发病的遗传危险因素之一。

3. 与线粒体有关的易感基因 线粒体是重要的参与能量代谢的细胞器。线粒体基因组由环状排列的 16569 bp 的 DNA 构成, 编码 2 种 rRNA, 22 种 tRNA 和 13 种多肽, 所有这些多肽都参与能量代谢。妊高征患者线粒体特别是胎盘组织内的线粒体功能低下。胎盘供氧和营养物质给胎儿, 而自身细胞则依赖于线粒体的能量供应。由于编码呼吸链的基因突变, 或高表达, 导致线粒体产生 ATP 不足; 进一步加重胎盘缺氧, 引发妊高征。目前发现两种酶的缺失与妊高征发生有关, 即细胞色素 C 氧化酶和长链-3-羟乙酰-辅酶 A 脱氢酶 (long-chain3-hydroxyacy-coenzyme A dehydrogenase, LCHAD)。线粒体 DNA 存在 3 种最常见的突变, 3243A→G、8344A→G 及 5kb 和 7.4kb 片段的缺失。2001 年姚元庆等应用改良消减杂交技术从妊高征患者的胎盘中克隆出包括还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH) 脱氢酶基因在内的 14 个可能与妊高征发病的基因片段。2002 年杨丽媛等用