

妊娠高血压综合征 讲座资料汇编

中华医学会上海分会

前 言

妊娠中毒症仍然是当今世界妇产科医学界尚未解决的难题。它是围产期高危妊娠中的主要课题，尚待今后从各方面不断地进行研究探讨。有关妊娠中毒症命名方面：经过国内外多次的讨论，只能暂时统一称之为“妊娠高血压综合征”。在分类方面还是有争论。关于病因学更是世界医学科学界必需攻克的难关。在病理生理方面的研究虽有了更新更大的进展，但仍有不足之处。对于临床产科医务工作者来说，治疗的问题尤为大家所关切，包括围产期的孕产妇和胎儿新生儿。因此，全市基层妇产科工作者普遍有这样的要求，希望增添一些有关妊娠中毒症的基础理论知识，以及一些新发展。为此，中华医学会上海分会妇产科学会组织了“妊娠高血压综合征讲座”，共分八次六个专题，聘请本市在这方面素有研究的专家讲解，并将讲稿编印成书以供参考。如有不妥之处，请批评指正。

田雪萍

1984年2月

目 录

1. 妊娠中毒症的命名与分类.....上海第一医学院妇产科医院 张振钧(1)
2. 妊娠中毒症的病因与发病机理.....上海第二医学院附属第三人民医院 林其德(6)
3. 妊娠高血压综合征的病理生理.....上海第一医学院妇产科医院 张振钧(13)
4. 妊娠中毒症胎盘的病理组织学.....上海市第六人民医院妇产科 刘伯宁(22)
5. 妊娠高血压综合征的产科并发症.....中国福利会国际和平妇幼保健院 陈美朴(34)
6. 妊娠中毒症并发症.....上海市纺织工业局第二医院 陶 稔(40)
7. 重度妊娠中毒症的防治
.....上海第二医学院附属新华医院儿科系妇产科教研室 刘隸临(47)
8. 上海市十五个医院重度妊娠中毒症的发病情况及围产儿死亡原因分析
.....上海市第一妇婴保健院(70)

妊娠中毒症的命名与分类

上海第一医学院妇产科医院 张振钧

妊娠中毒症属产科领域中对母儿影响最多的疾病之一。可危及母儿生命，现将两个问题讨论如下：

妊娠中毒症在产科领域中的重要性

本病属产科四大死亡原因之一，据报道，子痫的发病率，解放前为 1.2%，1960 年上海市 35 个医院调查分析，为 0.11%，北京市 45988 名居民中，晚期妊娠中毒症发病率的调查中，子痫发病率为 0.62%。而由母儿

影响方面，按国内及本院资料如下。

一、孕产妇死亡

按 1981 年资料，北京患重度妊毒症 337 例，其中有子痫 35 例，这 337 例中，孕产妇死亡 5 例，其中有 3 例为子痫死亡。其孕产妇死亡率为 1483.3/10 万。比一般的孕产妇死亡率高 44 倍之多。另据湖南医学院附二医院资料 1975~1980 年 328 例重度妊毒症中，产妇死亡 2 例，死亡率为 680/10 万。上海第一医学院妇产科医院自 1949 年秋至 1982 年底，子痫及先兆子痫患者的死亡情况（见表 1）亦可看出对孕产妇威胁之大。

表 1 上海第一医学院妇产科医院 1949 年~1982 年子痫及先兆子痫死亡病例表

年 限	例 数		孕产妇死亡例数		年 限	例 数		孕产妇死亡例数	
	子痫	先兆子痫	子痫	先兆子痫		子痫	先兆子痫	子痫	先兆子痫
1949	9	•	2	1	1966	1	8	0	0
1950	7				1967	10	17	0	1
1951	8		1		1968	11	22	1	0
1952	18	252	3		1969	12	18	0	0
1953	21	973	2	6	1970	11	29	0	1
1954	51	1388	1	6	1971	9	31	0	0
1955	47	1215	0	6	1972	3	50	0	0
1956	26	67	0	1	1973	11	44	0	0
1957	20	46	0	0	1974	6	81	1	0
1958	14	51	0	0	1975	9	106	0	2
1959	13	26	0	0	1976	6	96	0	0
1960	4	47	0	0	1977	10	72	0	0
1961	4	38	0	0	1978	5	52	0	2
1962	4	38	0	0	1979	6	53	0	1
1963	3	30	0	0	1980	5	67	0	0
1964	1	35	0	0	1981	5	35	1	0
1965	3	23	0	0	1982	3	62	0	2
共 计						376	5072	12	29

• 1949~1951 年之先兆子痫未统计。

在这 32 年中子痫患者死亡为 $12/376=3190/10$ 万。先兆子痫患者死亡为 $29/5072=571/10$ 万。其总死亡数为 $41/5448=750/10$ 万。较总的孕产妇死亡率高出 37 倍。

二、对围产儿的影响

1. 妊娠中毒症对围产儿的影响从新生儿窒息, 新生儿死亡等方面如以下诸资料所述, 都可看出其影响是极大的(见表 2)。

由表 2 可看出妊毒症患者的新生儿窒息及围产儿死亡和胎儿宫内生长迟缓等都较正常孕妇的发生率明显升高。

2. 根据武汉医学院附一医院对 10 年来围产儿死亡分析中, 512 例有产科并发症者为 147 例 (28.71%), 其中以重症先兆子痫、子痫, 脐带因素等为最常见。而在 168 例死胎中, 主要原因为胎盘因素和妊娠中毒

表 2 妊娠中毒症对胎婴的影响

作 者	胎儿宫内生长迟缓	胎儿窘迫	新生儿窒息	围产儿死亡	早 产
周 溶	16.77%	33.4%	17.2%	35.3%	11.95%
李 维 茗	11.16% 对照组 2.6% $P<0.001$	37.34%	16.74% 对照组 5.95% $P<0.001$	21.4% 对照组 10.03%	
林 宜 珍	7.83%		8.12%	84.1%	10.14%

症。

3. 上海市国际和平妇幼保健院曾就 6 年内先兆子痫、子痫产妇的小儿进行智能调查, 158 例儿童分别为 1.5~6.5 岁, 均按丹弗发育筛选标准(DDST)进行检查, 妊毒组小儿智能可疑者 35 例 (22.2%), 对照组为 13 例 (10.7%), 智力异常者, 妊毒组 7 例 (4.4%) 对照组 0, $P<0.001$, 母亲有并发症所生的 110 个 3~7 岁的小儿中, 30 例可疑, (占 27.3%), 7 例异常 (占 6.4%) 而对照组 75 例中分别为 12 例 (16%) 和 0, $P<0.001$ 。由此可见 158 例先兆子痫和子痫患者之儿童和 120 例无并发症产妇的儿童相比较有非常显著的差异。在母亲有并发症及无并发症的 3~7 岁两组儿童中, 其“言语能”有非常显著的差异。

另据首都医院 1979~1980 年小于胎龄儿的资料分析中亦指出在减少低体重儿发病率方面, 应着重减少高年初产妇, 搞好孕期保健, 积极治疗孕妇的妊娠中毒症等。

从以上诸项资料可以看出妊娠中毒症对母儿的威胁很大, 如要搞好围产医学, 则对于防治妊毒症, 采取有效地治疗措施, 减少并发症, 探索发病原因、降低母儿死亡率等方面都是极为重要的。

妊娠中毒症的命名问题

关于“妊娠中毒症”这一病名, 由于迄今未能发现引起本症的毒素, 所以近年来多采用以其病理生理为基础的命名, 如妊娠高血压病变(Hypertensive disorders of(in)pregnancy 简称 HDP), 妊娠水肿、蛋白尿、高血压综合征(EPH-syndrome in pregnancy)。1970 年以来, 国外多数妇产科论著已摒弃了“妊娠中毒症”这一名称, 国内江森氏早在 1963 年即已提出改称“妊娠高血压综合征”(即妊娠水肿、蛋白尿、高血压综合征), 因本病的基本病理生理改变是在血管, 所以认为“妊娠高血压综合征”较“妊娠中毒症的名称较为合理。1981 年 9 月全国围产医学会

议上亦通过了目前暂时统一称为“妊娠高血压综合征”的建议, 尽管本症之病因未明, 而本症的基本征象一直明确, 诊断标准也已肯定。因此以基本特征为病名, 在医学上亦不乏其例, 如闭经-溢乳综合征, 多囊卵巢综合征等等。故认为本症称之为“妊娠高血压综合征”或“妊娠高血压病变”都较“妊娠中毒症”的名称为合理。

也有作者直接改称为子痫前期与子痫(Pre-eclampsia and eclampsia)或子痫前期子痫综合征(Pre-eclampsia-eclampsia syndrome)。近也有从免疫学角度称本症为免疫妊娠病(immunogestosis)。此外也有称之为“妊娠引起的高血压”(Pregnancy induced Hypertension 简单 PIH)或为“妊娠高血压状态”(Hyperensive states of Pregnancy)。甚至由于原因未明而称之为“理论性疾病”。但无论如何, 由本病的病理生理基础为原则予以命名是最为合理的。现统称为妊娠高血压综合征。

定义与分类

关于本病的分类, 1970 年 FIGO 曾组织人类生殖年报及名称定义委员会、世界卫生组织(WHO)、美国学院妇产科学家医学命名委员会、妊娠病协会(Organization Gestosis, 简称 OG)等机构共同拟定本病的定义与分类, 由 FIGO 的提名机构(Constituent societies)提出反复讨论后, 作出公布执行的决定, 即为 FIGO 分类。

一、FIGO 分类

1. 妊娠水肿: 指全身组织中, 水分过度蓄积, 体重增加 2.3 公斤(5 磅)以上/月。单独下肢水肿并无诊断意义。

2. 妊娠蛋白尿: 指 24 小时尿中出现蛋白达 0.3 克以上/升, 或随时验尿蛋白在 1 克以上/升, 但后一种情况须相间 6 小时以上, 测二次尿标本为准; 尿浑浊者, 宜取中

段尿或导尿。

3. 妊娠高血压: 收缩压在 140 毫米汞柱以上, 舒张压在 90 毫米汞柱以上。原为低血压者不在此限, 而以妊娠前或妊娠早期之血压为基值, 凡收缩压升高 30 毫米汞柱以上, 舒张压升高 15 毫米汞柱以上, 均属高血压, 测量亦以相隔 6 小时以上二次值为准。

4. 子痫前期: 高血压合并蛋白尿、水肿两者之一或两者兼有。三者均以前述之妊娠性变化的标准, 但亦即受妊娠影响而发病。重度子痫前期则伴有头痛、恶心、上腹痛或不适、眼花等症状。

5. 子痫。

6. 并发性子痫前期, 并发性子痫: 发生于原有慢性血管性或肾性高血压疾患的子痫前期及子痫。

7. 暂时性高血压: 妊娠前血压正常, 妊娠中直至分娩后 24 小时内均可发生血压增高, 但在分娩后 10 天内, 血压又恢复正常, 定为妊娠暂时性高血压。

8. 慢性高血压: 妊娠 20 周前至少 2 次测量证明为高血压而至分娩 42 天以后血压仍高者, 不论其原因为何, 均属慢性高血压病。

9. 未归类的高血压病变。

二、OG 分类

认为病名以 EPH-Gestosis(水肿, 蛋白尿、高血压妊娠病)最恰当。

对于 3 个基本征象的定义规定为:

水肿以体重增加为指标, 凡体重增加超过 500 克/周, 2000 克/月, 13 公斤/全妊娠期, 或晨起有胫周围水肿(Peritibial edema), 均定为水肿。

蛋白尿: Esbach 法测定 24 小时尿中蛋白含量超过 0.5 克/升者。

高血压: 正常血压的界限为 135/88 毫米汞柱, 凡血压增高至 140/90 毫米汞柱以上, 或原为低血压而出现的血压上升 30/15 毫米汞柱以上者定为高血压。最近按 WHO 的标

准, 凡血压为 130/85 毫米汞柱者即属高血压的水平。又从不同依据加以分类:

1. 症状性分类:

(1) 单一症状性水肿、蛋白尿、高血压妊娠病(monosymptomatic EPH-gestosis), 指水肿、蛋白尿、高血压单独存在的情况。

(2) 多症状性水肿、蛋白尿、高血压妊娠病(Polysymptomatic EPH-gestosis) 指水肿、蛋白尿、高血压三者或两者并存的情况。

(3) 先兆子痫。

(4) 子痫。

2. 病源性分类:

(1) 附加性妊娠病原有血管疾病或肾病。

(2) 暂时性(特发性)妊娠病: 产褥期后恢复正常者。

(3) 未分类性妊娠病。

3. 并存性疾病:

(1) 原疾病亦有水肿、蛋白尿、高血压, 但在妊娠期此等征象并无变化。

(2) 并存疾病加水肿、蛋白尿、高血压妊娠病。

(3) 其他有关本症的轻重判断, OG 提出按妊娠病指数划分之, 如表 3 所示:

表 3 妊娠病指数(OG 评分表)

测定项目	评分			
	0	1	2	3
卧床休息后仍水肿	无	胫周围	全身性	—
尿蛋白克%	<0.5	>0.5~2	>2~5	>5
收缩期血压	<140	>140 ≤160	>160 ~180	>180
舒张期血压	<90	>90 ~100	>100 ~110	>110

凡评分 1~4 分为轻症, 4~6 分为中症,

6 分以上为重症。但此评分法并未包括自觉症状。故需加注意之。

三、日本分类

以日本产科妇人科学会妊娠中毒症委员会所订的方案为代表, 既吸取以上两种及欧美大陆学派分类的原则, 又保持自己的观点, 而病名仍沿用“妊娠中毒症”。如表 4 所示:

四、英美分类

除 FIGO 分类法外, 亦有用较近修订之妇产科专门名词审订委员会所拟分类, 总病名为妊娠高血压状态, 统属于血管病变, 分类为:

1. 子痫前期与子痫。

2. 妊娠期高血压疾病:

(1) 急性肾病;

(2) 慢性肾病;

(3) 附加性子痫前期或子痫。

根据 1981 年资料, GEPH 分类如下:

I. 妊娠水肿(GEPoHo): 水肿>+, 即需肿至大腿者。

II. 妊娠蛋白尿(GEoPHo):

1. 尿蛋白>300 毫克/升/24 小时;

2. 间隔 6 小时的 2 次任意尿蛋白>1 克/升。

III. 妊娠暂时性高血压(GEoPoH):

1. 轻度: 血压升高>30/15<60/30 毫米汞柱;

2. 重度: 血压升高≥60/30 毫米汞柱, 或以前的血压不详, 则现在的血压是≥170/110 毫米汞柱。

IV. 先兆子痫(GEoPH, 或 GEPoH, 或 GEPH):

1. 轻度: 血压较基础压升高>30/15 毫米汞柱, 或血压为≥140/90<170/110 毫米汞柱, 或 MAP(平均动脉压)升高≥20 毫米汞柱, 或 MAP 为≥105<130 毫米汞柱。

水肿: 无全身性水肿, 无肺水肿;

表 4 日本分类(日本产科学会妊娠中毒症委员会案)

分 类	定 义	旧 称
单纯性妊娠中毒症: 1. 轻度妊娠中毒症* 2. 重度妊娠中毒症**	既往无肾炎、高血压病的初孕妇及前次妊娠中毒症但无其他病史之经产妇患中毒症者	妊娠水肿、妊娠蛋白尿、子痫前期
混合性妊娠中毒症: 1. 轻度妊娠中毒症* 2. 重度妊娠中毒症**	1. 中毒症后遗症+现妊娠 2. 自发性妊娠中毒症 3. 原有高血压症或肾炎, 并发妊娠中毒症	
特殊型妊娠中毒症: 1. 子痫 2. 妊娠中毒症肺水肿 3. 子宫胎盘溢血 4. 中毒症性脑溢血及其他	妊娠中毒症+抽搐(昏迷) 妊娠中毒症+肺水肿 妊娠中毒症+正常位置胎盘早期剥离 妊娠中毒症+脑溢血或其他	子痫 肺水肿 正常位置胎盘早期剥离
妊娠中毒症后遗症	由于(一)、(二)、(三)的结果, 分娩后1个月以上仍残留高血压、蛋白尿、水肿者	妊娠中毒症后遗症

* 轻度妊娠中毒症: 水肿局限于下肢至下腹部, 蛋白尿达2.9克/升, 收缩期血压140~169毫米汞柱, 具有此三证之一以上。

** 重度妊娠中毒症: 全身水肿、蛋白尿3克/升以上, 收缩期血压在170毫米汞柱以上, 舒张期血压在110毫米汞柱以上, 具有此三证之一以上。

蛋白尿: < 5 克/24 小时;

尿量: >500毫升/24小时。

2. 重度:

(1) 较基础血压升高 60/30 毫米汞柱, 或 $\geq 170/110$ 毫米汞柱;

(2) MAP升高 ≥ 40 毫米汞柱, 或 MAP 在 130 毫米汞柱或以上;

(3) 蛋白尿 > 5 克/24 小时;

(4) 尿量 < 500 毫升/24小时;

(5) 水肿: 有明显全身浮肿, 伴肺水肿;

(6) 中枢神经系统: 反应过强。

V. 子痫。

VI. 附加先兆子痫-子痫: 即在原有高血压基础上, 再伴发了先兆子痫-子痫。[MAP (平均动脉压) = 舒张压 + 1/3脉压]。

五、国内分类

国内最早多采用英美分类法, 1963年王淑贞教授以“关于晚期妊娠中毒症分类方法的建议”发表、规定如下:

1. 晚期妊娠中毒症的定义: 孕妇在妊

娠24周后发生水肿、高血压、蛋白尿, 病情严重时出现头痛、眼花、胸闷甚至抽搐者, 称为晚期妊娠中毒症。

2. 分类:

妊娠水肿 > 中度妊娠中毒症 先兆子痫-子痫
妊娠高血压 > (简称中度中毒症) (重度妊娠中毒症)
(轻度妊娠中毒症)

1963年卢浩年氏认为上述分类中, 名称前后不统一, 轻度中有病名, 中间又夹入中度妊娠中毒症, 后面又是两个病名, 很不顺序, 因而他建议按以下分类(见表5):

表 5 晚孕毒症分类

度 别 级 别	I (轻度)	II (中度)	III (重度)
1	有蛋白尿者	有三大症状中两项者	先兆症状出现者
2	有浮肿者	上项伴有自觉症状者	有抽搐或昏迷者
3	有高血压者		

如妊娠水肿可写作“晚妊毒症 I₂”,如为先兆子痫可写作“晚孕毒症 I₂”。

从卢氏之分类中,“蛋白尿”反列为 I 级,由临床实践中,孕毒症患者有蛋白尿的出现较之水肿或单纯的血压升高为重,对母儿之影响也大。所以卢氏之分类法中将蛋白尿划为 I 级颇欠妥当。

江森教授对妊娠高血压综合征进行试拟分类,见表 6 所示。唯把先兆子痫列为中度妊娠高血压综合征,此点亦需商榷,盖先兆子痫 (Impending eclampsia) 与子痫前期不同。正如先兆子宫破裂 (Impending rupture of uterus) 情况紧急,子宫即将破裂。应将先兆子痫列为重度则更妥。

从国内及本院之资料(如前所述),先兆

表 6 妊娠高血压综合征分类(试拟)

分 类	定 义
轻度妊娠高血压综合征 (子痫前期)	单象: 妊娠水肿, 妊娠蛋白尿, 妊娠高血压 复象: 以上 2~3 并存
中度妊娠高血压综合征 (先兆子痫)	上列复象 + 急骤自觉症状
重度妊娠高血压综合征 (子痫)	上列任何基础 + 全身抽搐、昏迷

子痫患者母儿之死亡率均明显升高,故应将与子痫一并列为重症似更为合理。

总之,由于目前对本症之病因未明,所以无论命名及分类之意见均未能趋统一,尚需畅述己见,取得一致。

妊娠中毒症的病因与发病机理

上海第二医学院附属第三人民医院妇产科 林其德

妊娠中毒症病因至今尚未阐明,现重点介绍几种学说,并从发病机理上加以初步探讨、概括,以求对搞好妊毒症的防治工作有所启发。

神经内分泌学说

鉴于孕期母体的变化,是在中枢神经系统调节下进行,各种外界刺激,特别是精神因素,可引起中枢神经系统的功能紊乱,使血管舒缩中枢出现血管运动失调,或下丘脑——垂体内分泌系统失调,导致全身小动脉痉挛,引起妊毒症。

有人调查 51 例患者,其中半数以上是惧怕生育,而在某些地方,以生育为荣,则发病率明显下降。临床上我们见到未婚先孕者,常由于精神负担过重,不仅发病率高,而且病情重,子痫多见。

患者血管舒缩中枢调节功能紊乱,反映在患者血压十分不稳定、波动大,任何外界刺激均可能引起升压反应,甚至医生与患者谈话也可使舒张压一时波动 10.5~16.6 毫米汞柱,收缩压波动 29.6~39.1 毫米汞柱^[1,2]。

垂体后叶功能亢进,起初有人发现患者抗利尿激素分泌素增加,后来进一步研究表明主要是患者血和尿中血管加压素含量增加,且与病情轻重有一定关系^[3]。

子宫胎盘缺血学说

早在 1914 年 Young 首先提出此学说,后渐得到广泛的支持。目前可归纳由于先天因素、物理因素和血管本身病变等使子宫血流量减少,以致不能满足处于不断发育、生长的胚胎需要,造成子宫-胎盘缺血状态,通

过神经-体液途径,引起一系列妊娠中毒症状和体征。

一、造成子宫胎盘缺血的原因

1. 先天因素:

(1) 动脉发育畸形:在主动脉发育不全、和髂动脉发育不全的病例,怀孕后多合并妊娠毒症。子宫动脉上行支发育异常,亦可造成子宫缺血。这种病例,每侧上行支不是一支,而是二支。

(2) 子宫胎盘血管床的发育受阻:非妊娠子宫内膜血供每分钟只有几毫升,而足月妊娠时则有500~600毫升的血流通过胎盘。这种子宫胎盘血流量的增加,一方面由于孕子宫和卵巢动脉的肥大和增生,另一方面由于子宫胎盘血管床的发育。子宫胎盘血管床是由螺旋形小动脉发育而来的,在孕卵种植以后,胚胎外层的滋养叶合体细胞,逆行迁移至螺旋形小动脉,且归入管壁,并使壁内的肌肉、弹性纤维消失,以致动脉腔松弛扩大,同时失去对血管活性物质的反应。所以,这种形态和结构上的生理性变化,对于适应孕期不断增加的子宫胎盘循环血量,具有十分重要意义。子宫胎盘血管床的发育已知分为两个阶段,第一阶段合体细胞迁移至螺旋形小动脉的蜕膜段,这从着床起,到孕16周为止。第二阶段从孕16周至20周,合体细胞迁移到达肌肉段,甚至可远及辐射状小动脉的末端。故此,第二阶段的发育比第一阶段更为重要。据报告妊娠症患者子宫胎盘血管床第二阶段发育受阻^[4],这可能是患者发病的先天因素。

2. 物理因素:

(1) 腹壁过紧、子宫张力增高:初产妇,多胎和羊水过多患者妊娠症发病率,可从腹壁过紧,子宫张力增高,导致子宫胎盘缺血,加以解析。有人采用 Heyns腹部减压装置,可使妊娠症患者血压下降。

(2) 腹主动脉和下腔静脉受压:我们在

进行妊娠症预测试验——Roll-over test(转身试验)中发现,当受试者从侧卧转为平卧后,约有27%出现升压反应,范围:4~24毫米汞柱,这与妊娠子宫压迫腹主动脉和下腔静脉,造成子宫-胎盘缺血有关^[1]。

3. 血管病变:妊娠合并症,如糖尿病、慢性肾炎和原发性高血压等,均可合并全身血管病变(小动脉硬化、管腔变小,且子宫螺旋小动脉也可受累)。因此,这些患者一旦受孕,妊娠症发病率特别高。

4. 神经因素:子宫动脉有交感神经和副交感神经支配,当刺激交感神经或注射肾上腺素时可见血管收缩反应。因此,当孕妇受到外来刺激,导致交感神经兴奋时,可以造成子宫缺血。

二、病理学的研究

1. 血液动力学:Assali等用N₂O方法测定子宫血流量,发现患者下降40%,1953年 Browne 与 Veall 用放射钠测定,患者子宫胎盘循环血量减少1/3。Morris 1956年发现子宫血流量下降与先兆子痫的严重程度呈比例。Gant 1975年采用硫酸去氢表雄酮清除率测定胎盘血液灌注量发现,在临床发病前几周,即可见清除率下降。

2. 子宫胎盘病理:患者子宫螺旋形小动脉呈急性粥样硬化,管腔变狭,胎盘出现一系列继发性缺血病变:绒毛合体细胞退变,纤维素样沉着,朗罕氏细胞增多,滋养叶基底膜增厚,间质胶原增加^[5,6]。

3. 动物实验:目前有两种方法造成子宫胎盘缺血,从而得到妊娠症的动物模型。

(1) 缩扎动脉^[7]:可导致动物(孕狗、兔、狒狒、猕猴)子宫缺血,造成高血压、蛋白尿之动物模型。缩扎部位与方法有四种:

① 通过结扎动脉造成肾动脉水平以下的主动脉狭窄。

② 卵巢动脉切断,子宫动脉用特制夹子夹住,造成子宫动脉狭窄。

③ 将卵巢动脉、子宫动脉在几天内分三次，逐渐切断。

④ 胎盘行“Z”字型缝扎。

(2) 提高宫腔内压^[8]：

① 放置气囊宫腔法，对象——孕猫。可引起血压增高，且将此实验动物血转移至另一动物身上，也可造成血压增高。

② 羊膜腔充盈法，对象——孕兔、孕大白鼠，当羊膜腔注入液体后，可见肾脏缺血，并证明是通过神经反射，其反射弧须经垂体。

肾素——血管紧张素——醛固酮——前列腺系统失调

一、肾素——血管紧张素——醛固酮

1. 肾素的来源：肾素已知可分为肾源性肾素，乃由肾旁细胞合成，分子量为38,000~40,000，另一为子宫肾素，由绒毛膜、绒毛、子宫肌肉等形成，分子量为60,000，活性比肾源性肾素小，被称为大肾素或前肾素，在酸性环境下可被激活，以局部作用为主，子宫缩时也可进入母体循环。

2. 肾素的生理作用(见图1)：肾素是一种蛋白水解酶，对于维持细胞外液容量、成分及动脉血压之稳定起着重要的调节作用。肾素作用于血浆中的血管紧张素元使水解为血管紧张素Ⅰ(十肽)，经肺循环在转换酶的作用下，转化为血管紧张素Ⅱ(八肽)。血管紧张素Ⅰ还可进一步被氨基肽酶水解为血管紧张素Ⅲ。这三种血管紧张素中，以血管紧张素Ⅲ生物活性最强。

血管紧张素Ⅰ可刺激肾上腺髓质嗜铬细胞释放肾上腺素。血管紧张素Ⅱ可使血管收缩、血压上升。以相同克分子量计算，血管紧张素Ⅱ之加压反应约为去甲基肾上腺素的40倍。同时它与血管紧张素Ⅲ均可促使肾上腺皮质球状带合成和释放醛固酮。醛固酮能

促进肾小管对钠的主动重吸收，具有潴钠、保水的作用。

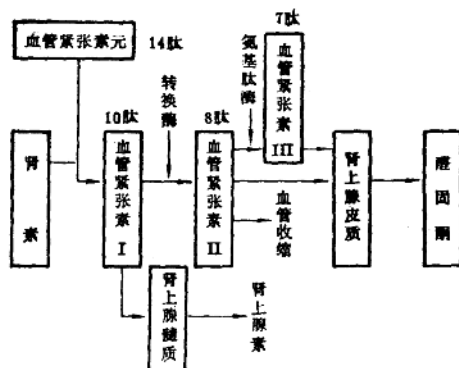


图1 肾素的生理作用示意图

肾源性肾素分泌受交感神经、肾脏血流量、远曲小管钠离子浓度调节，而子宫源性肾素则只受子宫血流量的影响。

二、前列腺素

1. 前列腺素的来源：前列腺素(PG)是一类化学结构上相近的有生理活性的含有20个碳原子的不饱和脂肪酸，根据五员环结构不同而分为三类九型。最初在精液中发现，现已知它可在体内许多组织和器官细胞合成。

2. 前列腺素对血压的生理作用：前列腺素有扩张血管降低外周阻力的作用，PGA与PGE已知是最有效的血管扩张剂。其作用是通过直接影响平滑肌张力以及通过对抗血管紧张素和减少去甲基肾上腺素的释放而产生。

前列腺素作用还明显受到激素作用影响，如肾脏或子宫在缺血情况下释放较多的肾素，使血压升高，又能释放前列腺素以改善其本身血液供应，以调节控制肾素的释放。

三、肾素——血管紧张素——醛固酮——前列腺素自身反馈机制

具体见下图所示(见图2、3)。

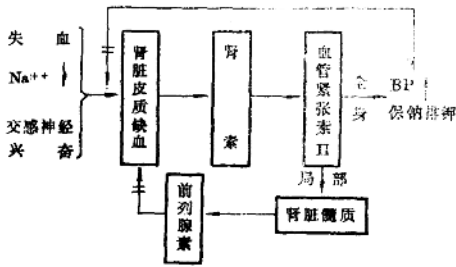


图2 肾素—血管紧张素—醛固酮—前列腺素自身反馈机制(一)

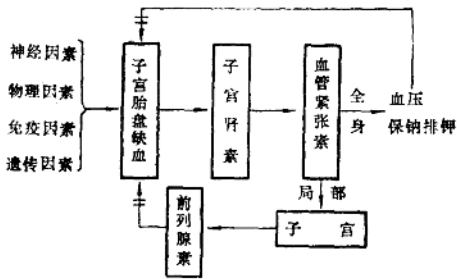


图3 子宫肾素—血管紧张素—醛固酮—前列腺素自身反馈机制(二)

四、妊娠期肾素-前列腺素系统状态

正常孕妇呈高肾素型, 其外周血化验情况如下: 肾素底质, 自早孕起逐渐升高, 至妊娠后半期达到最高值, 其含量约为非孕妇的3~6倍。肾素活力明显增高, 约为非孕妇的2~4倍, 高峰出现在孕8~10周, 有的报告为孕7月, 分娩期进一步增高, 产后7天恢复正常水平。血管紧张素Ⅱ, 孕期为非孕期的2倍, 分娩期为非孕期的3倍。醛固酮, 孕期明显增高, 有报告为持续性上升, 有的认为孕16周达高峰, 近足月下降。与此同时, 孕期血管紧张素Ⅱ的拮抗物也明显增高。血管紧张素酶于妊娠中期可测出含量增加。孕酮则随着妊娠之继续而逐渐增加。前列腺素A和E亦见明显增加。因而, 妊娠期血管对血管紧张素Ⅱ呈忍受状态。Jasper

报告^[9], 孕妇舒张压上升20毫米汞柱所需血管紧张素Ⅱ为 17.1 ± 5.7 毫微克/分, 而非孕妇期为 5.2 ± 1.2 毫微克/分。

五、妊毒症者肾素-前列腺素系统失调^[10]

1. 患者呈低肾素型: 与正常孕妇相比, 患者外周血肾素底质, 肾素活力, 血管紧张素Ⅱ, 醛固酮均明显下降。肾脏活检所见^[11], 肾旁细胞增大, Ⅱ型细胞(分泌型细胞)比例增加为正常的3倍, 出现Ⅴ型细胞(衰竭型细胞), 致密斑细胞萎缩。此种肾旁装置的变化既不同于原发性醛固酮增多症所表现肾旁装置重度抑制、萎缩状态, 亦不同于肾性高血压所表现的肾旁装置功能亢进, 而是呈现一种分泌衰竭状态。

2. 子宫肾素分泌增加:

(1) 子宫静脉血肾素活力比子宫动脉为高。

(2) 患者脐静脉血管紧张素Ⅱ水平比正常孕妇的婴儿为高, 这可能是抑制肾源性肾素释放的原因。

3. 血管紧张素酶活力下降。

4. 子宫胎盘合成前列腺素减少或破坏增加。

5. 对血管紧张素Ⅱ忍受消失: Gant发现妊毒症患者在临床症状出现前几周这种忍受就告消失。Sverett报告^[12], 患者注入5 α -去氢孕酮, 可使这种忍受恢复。5 α -去氢孕酮的作用可能是通过前列腺素, 亦可能是本身的作用。

有人^[13]进一步研究随着这种忍受的消失, 患者对血管紧张素Ⅱ敏感性增高, 究竟是血管紧张素Ⅱ依赖型抑是容量依赖型, 经用SQ20,881(转换酶抑制剂)或Saralalin(A-Ⅱ受体阻滞剂)治疗病人, 结果单用上述药物, 不出现血压下降, 而先用利尿剂再用抑制剂或阻滞剂, 方出现降压反应, 这表明妊毒症为容量依赖型。

弥散性血管内凝血(DIC)学说

Page 提出胎盘缺血释出组织凝血活酶进入血液是子痫发生的重要原因。Mckay 认为 DIC 是妊毒症的重要发病机制, 并指出先兆子痫病人多有一些凝血之障碍, 而 Pritchard 认为 DIC 是一种终末反应。

一、妊娠期血凝变化

妊娠期处于高凝状态, 凝血因子增加(因子 I, VII, VIII, IX, X, XI, XII), 血小板粘附性上升, 纤溶系统抑制(胞浆素元 $\uparrow$, 纤溶活力 $\downarrow$), 抗凝血酶-III 活力下降。在子宫胎盘局部循环中见有纤维蛋白沉着。这种状态容易激发 DIC, 动物实验证明孕兔对细菌内毒素所引起的许旺氏反应比非孕兔敏感。这种状态可能与孕期雌激素水平上升, 以及少量滋养叶细胞进入母体循环有关, 也可能与维持绒毛间隙完整性有关。

二、妊娠中毒症与 DIC 关系

1. 动物实验: 用组织凝血活酶注入狗、鼠可以造成子痫所见的肝脏病变 (Dieckman 1939; Schneider 1950), 注入兔子可以造成类似妊毒症的肾脏病变。

2. 病理: Mckay (1953) 报告 10 例子痫病例尸检中, 9 例脏器见有微血栓。Vassali 与 Morris 对先兆子痫病人行肾脏活检, 发现患者肾小球内有明显纤维蛋白和纤维蛋白元的衍生物沉着^[14]。这些均是 DIC 之有力证据。

3. 血凝化验^[15]: 血小板 $\downarrow$, 血 FDP $\uparrow$ (从序贯研究发现患者与正常孕妇差异在孕 24 周出现), 血小板功能 $\downarrow$, 纤维蛋白元上升, VIII 因子相关抗原与 VIII 因子活力之比值上升, 可溶性纤维蛋白单体复合物 $\uparrow$ 。以上血凝变化提示妊毒症处于一种慢性 DIC 高凝状态。而在重症患者也常见到可从高凝状态发展到低凝状态^[16]。

4. 临床表现:

(1) 出血: 轻者可见鼻衄、牙龈出血等, 重者可见有血尿、皮下出血、消化道出血等。

(2) 脏器低灌注量: 重者可见尿闭、昏迷等。

(3) 治疗上: 我院对重度妊毒症合并 DIC 病人采用硫酸镁+肝素治疗, 获得较好的效果^[16]。

5. 促凝途径:

(1) 内源性: 血管长期痉挛或免疫反应均可使血管内皮受损, 从而激活凝血系统。

(2) 外源性: 患者滋养叶细胞碎片进入母体循环量比正常孕妇增加 20 倍, 这可能是组织凝血活酶进入体内, 引起 DIC 的途径。

免疫学说

从近代免疫学看来, 由于胎儿一半基因来自父亲, 所以妊娠可以是一次同种异体移植, 其成功则有赖母-婴间免疫关系的平衡, 一旦平衡失调则可能导致妊娠病理现象(如妊毒症), 故有人称妊毒症为妊娠免疫病^[17,18]。

(一) 正常母-婴间免疫关系的平衡: 正常妊娠所以得以继续, 胎儿不被排斥, 有赖于一系列防排斥机制, 这些机制包括如下:

1. 天然生理性屏障: 卵子透明带, 胚胎的滋养层, 以及胎盘, 均可使母婴彼此相对隔开。

2. 胎儿的免疫抑制物质: 如 AFP, 羊水封闭因子, 及胎儿 T 抑制细胞。

3. 母体血清中存有许多免疫抑制物质: 如 α_2 巨球蛋白、B₁ 糖蛋白、HCG、HPL, 雌激素、孕激素、血清粘蛋白、妊娠区带蛋白等。

4. 遗传因素: 由于胎儿一半基因与母体相同, 故易受免疫抑制物质影响, 而免受排斥。

(二) 正常妊娠一些免疫功能检验: 多数

报告提示孕期妇女免疫反应能力偏低,尤其对胎儿抗原。

淋巴母细胞转化试验:大多数国内外报告,孕妇比非孕妇明显低。

T、B淋巴细胞比例变化:妊娠早期(孕7~17周)外周血T、B淋巴细胞比率发生倒置,T细胞从70~80%→20~30%,而B细胞从20~30%→70~80%。由于妊娠头三个月是早期关键的时期,这种母体内T细胞下降可防止或降低以细胞免疫为主的急性排斥反应,B细胞增加则有利于更多封闭抗体的产生,从而保护了胎儿。

T细胞亚群分类:薛培^[19]报告孕期母体外周血Tr细胞(主要含有T抑制细胞)显著增加,T_H细胞(主要含T辅助细胞)显著下降。

(三)妊毒症患者的某些免疫功能检验:

1. 异体抗原过多:患者进入母体循环中的滋养叶碎片比正常孕妇增加20倍。

2. 抗体(保护性)不足:据我院研究表明患者IgG、IgM均比正常孕妇明显下降^[20]。

3. 一些免疫抑制因子反应性增高^[20,21]:如 α_2M 及脐血中AFP均见明显增高。

以上这些均提示妊毒症可能与免疫反应有关。

(四)妊毒症可能属于以下某一种类型免疫疾病:

1. 移植排斥反应:

(1)病理:妊毒子宫螺旋小动脉呈急性粥样,此病变类似于移植肾排斥反应所见的血管病变。

(2)组织相容性抗原差异探讨:差异小,发病率低;差异大,发病率高。

① 群体调查,近亲婚配比远亲婚配发病率低,怀男婴之孕妇发病率也高。

② 夫妻HLA的位点检查:Need报

告一例,孕妇第一次妊娠,双胎,妊娠过程正常;第二次妊娠,发生在改嫁后,单胎,出现严重先兆子痫。后来追查发现孕妇组织相容性抗原与第一个丈夫差异小,与第二个丈夫差异大。

Scot等^[22]对经产妇妊娠中毒症患者婚姻状况调查,亦表明,患者中改嫁的明显比正常经产妇为多。

③ 孕妇HLA抗体的检测:侯馨岳等报告^[23],妊毒症患者HLA检出率为27.24%,比正常孕妇明显增高,对HLA抗体阳性血清进行A、B、C、DR位点分析,发现患者DR阳性血清为10.24%,亦比正常孕妇明显增高。HLA抗体的检测可间接反映夫妻组织相容性抗原的差异,差异越大,则检测率亦越高。

(3)输血可提高移植物存活时间,同样也有报告,亦可降低妊毒症的发病率。

(4)活血化瘀治疗可以延长移植物存活,我院对孕毒症治疗采用“活血化瘀解痉合剂”治疗,亦获得较好的疗效。

(5)去除移植物,排斥反应消失;患者终止妊娠同样可使疾病痊愈。

2. 免疫复合物疾病:

(1)病理:肾活检中发现肾小球、入球小动脉壁有免疫复合物沉淀(IgG,IgM,C₃),且沉淀量与病情程度呈正比。

(2)妊毒症患者滋养层抗原进入血液循环量为正常孕妇的20倍。

(3)免疫复合物量的检测:多数报告正常,少数报告升高^[24],我院^[23]采用PEG法测定结果亦未发现患者有免疫复合物增高的现象。这尚待用多种测定方法同时进行检测,加以探讨。

3. 自身免疫疾病:

(1)动物试验:胎盘与肾脏享有共同抗原,用胎盘抗原主动或被动免疫动物可造成肾小球肾炎,用肾脏抗原被动免疫孕鼠也可

(2) B 细胞冷抗体: 此系抗抗体, 能与 B 细胞表面 IgM 结合, 以抑制 B 细胞的功能。B 细胞冷抗体, 在老年人和自身免疫疾病中检测率高。我们研究^[23]表明患者 B 细胞冷抗体检测率也高 (51.91%), 比正常孕妇明显增高。

本病病因至今未能完全弄清,各种学说尚存在一些不能完全阐明的现象,但比较普遍接受的是子宫-胎盘缺血学说,并且子宫胎盘缺血又与其他发病理论有关联,这提示我们,妊毒症发病是多环节。由于子宫胎盘缺血可引起肾素-前列腺系统失调和慢性DIC,而后两者反过来亦可使前者加剧,从而导致妊毒症一系列综合征群:高血压、水肿、蛋白尿。而子宫-胎盘缺血的原因,

参考文献

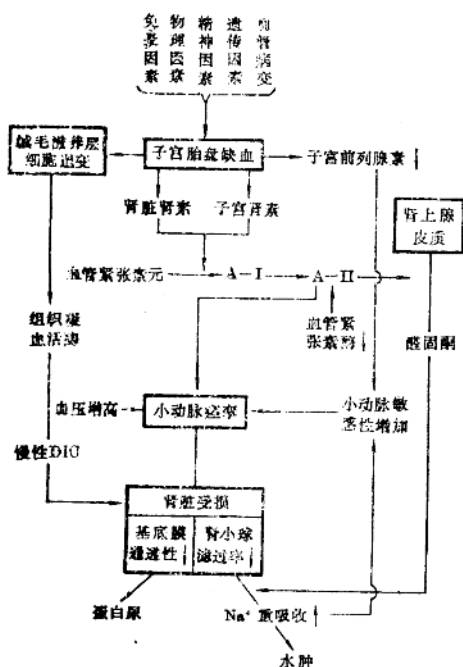


图 4 妊毒症发病机理设想图

- [1] 林其德等: 转身试验(Roll-over test)预测妊娠中毒症的发生。中华妇产科杂志17: 235, 1982
- [2] Hovinga G et al: The effect of supine and lateral positions on intraarterial pressure in hypertensive pregnancies. Am. J. Obstet Gynecol 131:233, 1978.
- [3] Paterson M. L.: The role of the posterior pituitary antidiuretic hormone in toxemia of pregnancy J. Obstet Gynaec. Brit 67: 883, 1960.
- [4] Robertson W. B: Uteroplacental Vascularity J. Clin. Path. 29 Suppl. (Roy. Coll. Path) 10:9. 1976.
- [5] Anderson W R et al: Electron microscope study of the trophoblast in normal and toxemic placenta Am. J. Obstet. Gynecol 95:1134, 1966.
- [6] 蒋鲁丽等: 正常与先兆子痫胎盘的超微结构, 中华妇产科杂志 16: 78, 1981.
- [7] Cavanagh D et al: Eclampsyogenic toxemia: the development of an experimental model in the subhuman primate. Am. J. Obstet. Gynecol 120:183, 1974.
- [8] Date R.: Improved method for evocation and investigation of the uterorenal reflex in animals for experimental studies on late toxemia of pregnancy Excepta Medica Sect 10, 34 (34):176, 1978.
- [9] Jaspers W. J. M et al: Angiotensin-II sensitivity and prostaglandin-synthetase inhibitor in pregnancy Europ J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol 11:379, 1981.
- [10] Chesley L. C: Hypertensive Disorders in

- pregnancy p. 229 Appleton-Century-Crofts/New York, 1978.
- [11] Altchek A.: The renal pathology of toxemia of pregnancy *Obstet Gynecol* 31:595, 1968.
- [12] Sverett R. B. et al: Modification of vascular responsiveness to angiotensin II in pregnant women by intravenous infused 5-dihydroprogesterone *Am. J. Obstet. Gynecol* 13:352, 1978.
- [13] Sullivan J. M et al: SQ 20,881: effect on eclamptic-preeclamptic women with postpartum hypertension *Am. J. Obstet. Gynecol* 131:707, 1978.
- [14] Morris R. H et al: Immunofluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of toxemia of pregnancy *Obstet. Gynecol* 24: 32, 1964.
- [15] Pritchard J. A et al: Coagulation changes in eclampsia: their frequency and pathogenesis *Am. J. Obstet Gynecol* 124:855, 1976.
- [16] 林其德: 肝素用于重度妊娠中毒症(先兆子痫或子痫)治疗的探讨, 上海市 1977 年度妇产科学会论文汇编, 第96页, 1978.
- [17] Marti J. J et al: Immunogestosis: A new etiologic concept of "essential" EPH gestosis with special consideration of the primigravid patient. *Am. J. Obstet. Gynecol* 128:489, 1977.
- [18] 侯馨岳: 胎儿和母体间免疫关系与妊娠中毒症(综述), 国外医学文摘妇产科分册, 4: 181, 1982.
- [19] 薛培等: 正常孕妇 T 淋巴细胞及其亚群免疫功能的初步探讨, 上海医学, 5: 92, 1982.
- [20] 林其德等: 38 例孕毒症免疫状态测定, 上海医学, 6: 25, 1981.
- [21] 林其德等: 妊娠高血压综合征胎儿免疫状况的测定, 上海医学, 5: 115, 1982.
- [22] Feeney J. G et al: Pre-eclampsia and changed paternity *Europ J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol* 11:35, 1980.
- [23] 侯馨岳等: 妊娠中毒症的免疫机理探讨, 上海第二医学院校庆卅周年学术报告会, 围产医学论文摘要汇编, 25—15, 1982.
- [24] Balasch J. et al: Circulating Immune Complexes in Normal and Preeclamptic Pregnancies *Am. J. Obstet. Gynecol.* 58: 435, 1981.

妊娠高血压综合征的病理生理

上海第一医学院妇产科医院 张振钧

妊娠高血压综合征的病因虽未明确, 但其病理生理变化却日益受到重视。

肾素-血管紧张素-醛固酮-

前列腺素系统的改变

一、子宫肾素、肾源性醛固酮的改变

妊娠高血压病变时, 子宫胎盘肾素增加。Fessi 通过放血或结扎子宫动脉, 减少子宫血流量, 结果发现子宫中的肾素浓度增加, 子

宫静脉及颈动脉中的血浆肾素活性升高, 而且子宫静脉中的血浆肾素活性升高 3~4 倍, 大于颈动脉中的血浆肾素活性, 此提示在子宫缺血情况下, 子宫肾素增加, 并进入血循环。至于人类子宫及羊水中所含的肾素是否在子宫血流量减少时释放入血, 唯一的研究是妊娠高血压性病变患者剖腹产时, 发现子宫静脉中的肾素水平也较子宫动脉之含量为高。他们所测之例数虽不多, 但与动物实验结果相同。因此认为很可能当子宫胎盘处于

缺血状态时, 子宫胎盘肾素分泌增多, 在调节和增加子宫胎盘血流量的同时, 部分肾素进入血循环。子宫胎盘肾素与肾源性肾素是否是同一物质或代表一种同功酶, 尚不清楚, 但能与血管紧张素反应而产生血管紧张素, 起着升压作用。

又当妊娠高血压病时, 由于肾小球内皮细胞肿胀, 使微血管腔变窄, 肾小球滤过率大为降低; 由于胎盘病理变化广泛, 孕酮产量减少, 对钠负荷的排泄降低, 导致钠的潴留, 细胞外液容量扩张, 从而使肾动脉压及血容量均增加, 抑制肾源性肾素的释放, 血浆肾素浓度降低。胎盘雌激素产量的减少影响蛋白合成, 肾小球病变又使部分 α_2 球蛋白从尿中丢失, 肾素基质因而减少。肾素浓度降低, 肾素基质减少, 肾素活性必然下降, 血浆及尿中醛固酮也随之降低, 因此妊娠期系统地测定血浆肾素水平可间接估计钠平衡状态, 从而可能有助于预测本病变的发生。

Weir 等曾对正常孕妇及妊娠高血压综合征孕妇(其年龄、胎次、孕期均相同), 进行肾素、血管紧张素 I、醛固酮的测定, 发现后者血浆肾素下降, 肾素基质减少, 血管紧张素 I 也减少, 但动脉壁敏感性增高, 而血管紧张素酶活力减低, 其所合成的血管紧张素 I 虽较正常孕妇少, 但已足以发挥效应, 使动脉痉挛, 血压升高。另据 Molteni 等称胎儿肾脏及子宫胎盘单位亦均可合成肾素。

二、血管反应性增强

妊娠高血压病变时, 不仅对血管紧张素, 而对其他加压物质, 如去甲肾上腺素等的反应性也显著增加。同时患者不仅钠潴留加剧, 而且钠离子向动脉壁内移动, 按 Barks 研究离体动脉, 证实动脉壁内钠含量增加, 动脉的反应亦增加。Gant 发现通过静脉输入高渗氯化钠溶液, 可使血压正常的孕妇对血管紧张素 I 的反应增强。

三、血管紧张素酶活力大为降低

妊娠高血压综合征患者, 其尿蛋白总量的 15~25% 为 α_2 球蛋白, 而血管紧张素酶也是一种 α_2 球蛋白, 由于部分作为尿蛋白丢失, 故血管紧张素酶的活力必然降低。

四、前列腺素的改变

Demers 曾测定 20 例正常孕妇及 22 例高血压性病变患者的新鲜胎盘组织中的前列腺素, 发现后一种胎盘所含的 PGE 量显著下降, 而具有强烈缩血管效能的 PGF 含量却显著升高。Hillier 报道先兆子痫患者胎盘组织的前列腺素 E、F 值和正常孕妇相比较, 无明显差异, 而局部缺血可能和患者对前列腺素的反应改变有关。Remuzzi 发现重症先兆子痫患者的脐动脉及脐静脉内的前列环素(PGI₂)含量较正常孕妇低, 从而使血流减少, 导致胎儿营养受损, 对妊娠高血压综合征发病有重要作用。Mullane 及 Moncada 指出 PGI₂ 具有改变血管活性激素 AT II 的作用, 当先兆子痫患者的 PGI₂ 含量降低, 患者对 AT II 的敏感性增强。Katz 的动物实验证明, 当前列腺素合成酶受抑制时, 则孕期对 AT II 的加压反应明显增强。

根据上海第一医学院妇产科医院, 对正常孕妇及妊娠高血压综合征患者之血浆肾素活性(简称 PRA)及血管紧张素 I (简称 AT II)测定结果, 如图 1 所示, 无论其 PRA 或 AT II, 均较正常晚期妊娠者为低, 特别是先兆子痫患者更低(见图 1)。今举例如下:

例 1: 韩××, 住院号 211601, G₁Po37⁺孕周, 血压 200/120 毫米汞柱, 平均动脉压 147 毫米汞柱, 严重水肿, 尿蛋白土, 血球压积 31%, 全血粘度 3.1, 血浆粘度 1.51, AT II 5.5 微微克/毫升。入院后经用硫酸镁静脉滴注, 及丹参、低分子右旋糖酐治疗 5 天后, 体重减轻 7 市斤, 平均动脉压 87 毫米汞柱, 至 38 孕周因先兆子痫, 臀位行剖腹产术, 母婴均平安。

例 2: 欧阳××, 住院号 212823, G₂Po37⁻孕周, 血压 150/100 毫米汞柱, 平均动脉压 114 毫米汞柱, 血球压积 37%, 全血粘度 3.8, 血浆粘度 1.74, PRA 2.0 毫微克/毫升, AT II 5.5 微微克/毫升, 乃予硫酸镁、