

妊娠期 高血压疾病

主编●苟文丽

妊娠期高血压疾病

主 编 苟文丽

副 主 编 胡娅莉 李 力 杨 孜

编 者 (按姓氏笔画排序)

王伽略 叶笃筠 刘 健 李 力 李春芳 李雪兰

杨 孜 宋 青 苟文丽 周建军 胡娅莉 段红蕾

侯亚义 黄 谱 黄引平 韩 蓁 董亚琳

写作秘书 李春芳 应 霞

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

妊娠期高血压疾病/苟文丽主编. —北京: 人民卫生出版社, 2011.12

ISBN 978-7-117-14883-2

I. 妊… II. ①苟… III. ①妊娠合并症: 高血压—诊疗 IV. ①R714.252

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 200728 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

妊娠期高血压疾病

主 编: 苟文丽

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 13

字 数: 313 千字

版 次: 2011 年 12 月第 1 版 2011 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-14883-2/R·14884

定 价: 45.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



前言

妊娠期高血压疾病是产科最常见的严重并发症之一,是妊娠期特发性疾病,多数病例在妊娠期出现高血压、蛋白尿等症状,分娩结束即随之消失。据统计,每年因妊娠期高血压疾病造成的孕产妇死亡人数占孕产妇死亡总数的10%~18%,居孕产妇死亡原因第二位,是威胁围产期母婴安全的主要因素之一。

我从事产科工作40余年,始终致力于妊娠期高血压疾病的基础和临床研究,亲身经历了我国产科学界对妊娠期高血压疾病认知不断深入的一系列变化过程。从20世纪中期的妊娠中毒症到20世纪80年代的妊娠期高血压综合征,再到现在的妊娠期高血压疾病,这一步步的变迁,反映了我国产科学界对该疾病的重视和认识的不断深入。我常年处于我国西北这个妊娠期高血压疾病高发的区域,切身体会到产科急需一本立足于我国产科基础上同时也兼顾与国际产科保持一致的妊娠期高血压疾病的专著,以便更多的产科医师在妊娠期高血压疾病的诊疗方面得到提高,使广大患者获得良好及时的救治,以期提高围产期母婴的安全性。

令人愉悦的是,国内多位知名产科及相关领域专家查阅了大量国内外最新文献,结合众多专家多年对妊娠期高血压疾病的基础和临床研究,积极参与认真写作,完成了这本专题著作。与既往其他相关书籍相比,本书具有以下特点:①系统性:本书全面系统地阐述了妊娠期高血压疾病分类、病因、病理生理变化、产前预测、诊断、鉴别诊断、治疗、并发症、麻醉和护理及临床用药等相关问题;②先进性:本书涉及大量国内外最新的研究文献,尤其在病因、病理生理变化等章节,体现了国内外对妊娠期高血压疾病基础研究的最新研究进展;而在妊娠期高血压疾病分类、诊断、治疗、预测、麻醉等章节,借鉴了最新欧美产科学诊疗规范,以期帮助更多医师了解国内外诊治妊娠期高血压疾病的最新进展和规范化诊疗;③科学性:本书在着力突出理论与实践相结合、基础与临床相结合特色的同时更注重书籍的科学性,许多章节都提供了循证医学的证据,从而提供目前关于妊娠期高血压疾病最科学的规范化诊疗体系;④实用性:本书另一优势在于有临床药学专家参与。他们针对妊娠期高血压疾病治疗方法,对镇静、解痉、降压及抗生素等的选择进行了较为系统深入的阐述。

希望本书成为一本对妇产科医生、妇产科专业研究生、广大医学工作者有价值的参考书籍。而由于能力所限,本书在编写过程中难免会有疏漏或差错之处,诚望广大产科同行不吝指正,以期再版时补漏纠错。若其能以绵薄之力为降低妊娠期高血压疾病所造成的围产期危害作出贡献,我们将深感欣慰。

感谢所有参与本书编写、制图及打印的朋友们。

苟文丽

2011年10月于西安

目 录

第一篇 基础理论

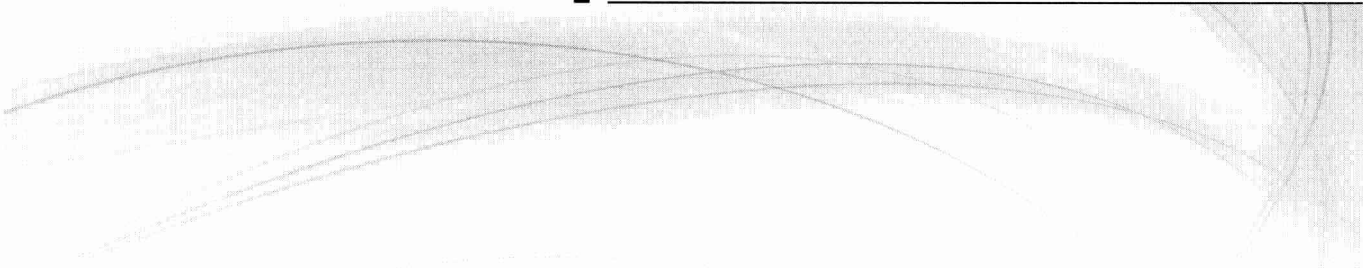
第一章 妊娠期高血压疾病病因学说	3
第一节 滋养细胞与妊娠期高血压疾病	3
第二节 内皮因子与妊娠期高血压疾病	11
第三节 肾素-血管紧张素系统与妊娠期高血压疾病	16
第四节 母胎界面的免疫平衡与子痫前期	18
第五节 子痫前期的遗传学基础	40
第六节 胎盘缺血-再灌注与妊娠期高血压疾病	46
第七节 炎性反应与妊娠期高血压疾病	51
第八节 炎症消退障碍与妊娠期高血压疾病	56
第九节 氧化应激与妊娠期高血压疾病	59
第十节 脂代谢异常与妊娠期高血压疾病	66
第二章 妊娠期高血压疾病的病理生理变化	74
第一节 病理生理方面的基本变化	74
第二节 器官功能损害及病理改变	75

第二篇 临床实践

第三章 妊娠期高血压疾病的高危因素与预测	83
第一节 高危因素	83
第二节 预测	91

第四章 妊娠期高血压疾病的分类及诊断	97
第五章 妊娠期高血压疾病的鉴别诊断	115
第一节 心血管系统	115
第二节 呼吸系统	120
第三节 消化系统	121
第四节 泌尿系统	125
第五节 血液系统	126
第六节 神经系统	129
第六章 妊娠期高血压疾病的治疗	136
第七章 妊娠期高血压疾病的治疗药物	143
第一节 解痉药	143
第二节 镇静药	144
第三节 降压药	144
第四节 扩容药	147
第五节 抗菌药	148
第八章 妊娠期高血压疾病并发症	164
第一节 HELLP 综合征	164
第二节 胎盘早剥	168
第三节 心脏损害	172
第四节 肝脏损害	175
第五节 肾脏损害	177
第六节 神经系统损害	180
第九章 妊娠期高血压疾病的护理	184
第十章 妊娠期高血压疾病的麻醉	186
第十一章 妊娠期高血压疾病的预后	190
参考文献	192
中英文名词对照索引	197

第一篇 基础理论



第一节 滋养细胞与妊娠期高血压疾病

一、滋养细胞浸润与妊娠期高血压疾病

滋养细胞来源于形成中胚泡的滋养内胚层,是胚泡中最先分化的细胞。人类胎盘的形
成主要依赖于细胞滋养细胞(cytotrophoblast)的分化和浸润。细胞滋养细胞有丝分裂活跃,
形成新滋养细胞,这些细胞细胞膜消失融合为执行功能的合体滋养细胞,直接与母血接触,
为胎儿提供营养物质,进行气体交换,排出代谢产物。固定绒毛内的细胞滋养细胞不断增殖
聚集成细胞柱,并分化成绒毛外细胞滋养细胞,自蜕膜表面不断向胎盘床组织浸润,侵入子
宫壁间质、子宫肌层内 1/3 和螺旋小动脉,将胎盘固定在子宫壁上,并将螺旋小动脉转变成
低阻力、高容量的血管。在胎盘形成的过程中,滋养层细胞浸润螺旋动脉,导致子宫胎盘血
管发生一系列妊娠特有的形态及功能变化,称为妊娠生理性变化。

(一) 妊娠期胎盘床子宫螺旋小动脉的生理性变化

妊娠期胎盘是保证胎儿在宫内营养、发育的重要器官,只有维持良好的胎盘血液供应才
能保证正常的胎盘功能。胎盘血液供应主要来自其种植的子宫壁即胎盘床,胎盘床的组织
结构改变,影响着胎盘的血液供应。妊娠期胎盘血流量随妊娠月份的增加而逐渐增加,妊娠
足月时,胎盘血流量为每分钟 500ml,是妊娠早期的 10 倍。为了供给胎儿大量血液,与胎盘
密切相邻的胎盘床必然发生相应变化。20 世纪 60 年代国外已有学者在胎盘床的活组织切
片中发现,正常妊娠的子宫蜕膜和肌层中缺乏螺旋小动脉的正常形态,螺旋小动脉的平滑肌
由纤维蛋白样物质和某种植入的细胞取代,并推断这种植入的细胞为侵入的滋养细胞演变
而来。螺旋小动脉血管中平滑肌与弹性组织减少,导致血管扩张,因此母体血流不间断的供
给胎盘。

妊娠初期细胞滋养细胞增生,逆血流而上,浸润血管壁,同时也浸润底蜕膜。血管内皮样滋养细胞侵入血管,代替部分血管内皮细胞。浸润血管壁特别是螺旋动脉壁的滋养细胞导致血管中层平滑肌和弹力组织消失,代之以纤维素样物质沉积。由于血管中层弹力组织消失以及妊娠期血流量的增加,使螺旋动脉逐渐扩张,最终成漏斗状。上述一系列改变被称为妊娠期底蜕膜螺旋动脉的生理性重铸。光镜观察胎盘床滋养细胞多为单核,也见双核和多核,细胞外形为椭圆形、多边形或梭形,胞浆丰富,嗜碱性或嗜双色,核大小不等,染色质呈细颗粒状,偶有空泡。电镜观察滋养细胞超微结构可见:细胞体积大,外形不规则,单核或多核,染色质分散,核膜有切迹,细胞器均匀分布,有丰富的粗面内质网,呈池状扩张,内含电子密度低的不定形物质,线粒体比蜕膜细胞中的线粒体大,椭圆形,基质中有颗粒状物质,高尔基复合体发育良好,胞质内成束微丝聚集在一起,有丰富的游离核糖体和糖原颗粒,质膜有微绒毛,似胎盘合体滋养细胞,细胞之间以桥粒相连,多核滋养细胞胞质中有桥粒,说明多核滋养细胞是由单核滋养细胞融合而成。生理性重铸的主要效果是可以明显减少胎盘末梢血管阻力,使较多的血液无阻碍地流入胎盘的绒毛间隙,以保证胎盘和胎儿的正常生长,上述改变在妊娠6周完成,16~20周滋养细胞第二次逆流到子宫肌层螺旋动脉,也发生上述生理性改变,间质滋养细胞浸润子宫肌壁。纤维素样物质是一种混合物,由母体血浆纤维蛋白和退化坏死的滋养细胞组成。有人认为纤维素样物质的形成是为了保护滋养细胞,避免淋巴细胞的识别,从而阻止免疫排斥反应的发生,保证妊娠继续进行。

有学者认为,滋养细胞浸润血管可分为三个时期。第一期:血管壁仍保存肌肉和弹力纤维成分的动脉结构。第二期:血管腔内滋养细胞团与改变了的血管壁紧密接触。第三期:表现有生理性改变的血管壁内有散在的大滋养细胞,与管腔内滋养细胞不接触。

在电镜下观察,第一期血管壁主要为肥大重叠的内皮细胞,这些内皮细胞有大量核糖体、发育好的粗面内质网和大量细胞膜下的胞饮小泡,肥大的内皮细胞间有透明胞质片段。基底膜增厚,内皮细胞之间以及内皮细胞与基底膜之间可见大的透明裂隙。肌内膜细胞从中层经过内弹力板的网眼进入血管内膜。血管内膜细胞和内弹力板间可见大星形细胞,相近的细胞突起之间有桥粒相连。这些细胞有中间型滋养细胞的特点:单核,有明显核仁,有多量池状扩张的内质网。有滋养细胞的血管内膜,其表层的内皮细胞被破坏,此时血管中层变化较小,只见细胞间隙加宽和多量胶原纤维。部分平滑肌细胞肥大并有明显基底膜包绕。第二期可见管腔内有滋养细胞团,血管壁的结构变化为血管内膜细胞之间的间隙增宽,可见纤维素样物质。中层平滑肌细胞大小不一,细胞间隙增宽,其内充以增厚的基底膜片块、弹力纤维和胶原纤维碎片。内弹力板破坏,只见残迹。第三期血管壁主要为血管内皮细胞或大滋养细胞的细胞突。有时内皮细胞缺如,血管壁细胞外颗粒和微丝物质直接暴露于母体血管内。代替血管弹力组织的纤维和颗粒物质,由高倍放大证明为有间隔的典型纤维素。

故有学者认为,正常妊娠子宫胎盘血管特有改变的关键在于滋养层细胞的浸润。滋养细胞能否正常浸润胎盘床子宫螺旋动脉是子宫-胎盘循环有效建立的基础,是妊娠成功的关键。

(二) 妊娠期高血压疾病胎盘床子宫螺旋小动脉的变化

20世纪60年代后期对妊娠期高血压疾病病因的研究发现,在一些病例中存在胎盘梗死这一病理变化,由此认为妊娠期高血压疾病母体胎盘灌注有别于正常人群。进一步研究发

现,在分娩胎盘的蜕膜碎片的螺旋动脉中存在动脉粥样硬化样损伤,即存在纤维素样坏死及蓄积泡沫细胞的特征性损伤,因此称之为“急性动脉粥样硬化”。在子痫前期样本中,子宫肌层内可见动脉结构,由此推测其生理性改变是由滋养层侵入不足造成的,仅局限于螺旋动脉的蜕膜部分。胎盘床活组织切片中发现,在子痫前期存在部分螺旋动脉的子宫肌层段弹性纤维仍保持完整,血管管腔狭窄,因此母体供给胎盘的血流减少。另外,子痫前期的胎盘中有小部分螺旋动脉血管,会由于缺乏生理性重铸而发生急性动脉粥样硬化。

有学者认为,妊娠期高血压疾病时细胞滋养细胞对胎盘床蜕膜螺旋动脉的侵入仅限于6周前的第一次高峰,而16~20孕周时的侵入受到抑制或不发生。第二次侵入的失败,使子宫肌层螺旋动脉不发生生理性重铸,血管保持原状并不扩张,这种状态是由于母体对胎盘形成反应不够所导致。Gerretsen等人提出了妊娠期高血压疾病的代偿机制:由于滋养细胞不能侵入肌层螺旋动脉,血管不扩张,血容量减少,血压反射性升高以维持母体对胎盘的大量血液供应,保证胎儿正常生长。当代偿失败时,母体血压虽升高,但血流量仍不能满足胎盘的需要,因此造成胎儿的损害,如胎儿生长受限等。另外,血压升高虽能缓解血容量减少的不足,但同时也会带来一些不良反应,如动脉粥样硬化等,这些变化也同样是导致胎儿生长受限的因素之一。

Brosens等对86名子痫前期及正常产妇的生理性血管重铸情况进行研究发现,正常产妇的子宫肌层螺旋动脉平均直径为 $500\mu\text{m}$,而子痫前期产妇的仅为 $200\mu\text{m}$ 。用子宫动脉多普勒可直接检测患者子宫螺旋动脉血流情况。脐血流阻力指标变化与妊娠周数密切相关:妊娠13周时就有收缩期波峰,而舒张期血流缺如,13~18周逐渐出现舒张期血流,18周后舒张期血流随孕周而逐渐增加,其变化同生理性血管重铸的发生时间吻合。在妊娠晚期,子痫前期孕妇螺旋动脉血流阻力显著高于血压正常孕妇,舒张期波形甚至有血流停止及倒流,有学者认为当双侧子宫动脉平均阻力指数(RI)值大于0.58时预测子痫前期的敏感性为64%。

在子痫前期病例中经常可见动脉粥样硬化的血管病变,表现为血管壁纤维素样坏死、噬脂质细胞存积和血管周围单核细胞浸润。有报道称,在电镜下,病变初期的血管内皮细胞、中层平滑肌细胞和内膜平滑肌细胞内有脂质聚积,此后脂质释出,被巨噬细胞吞噬后聚集于被损伤并有广泛纤维素沉积的血管壁。这些巨噬细胞内的脂质呈典型的卵圆形胆固醇结晶。此病变只发生于没有生理性改变的血管,有生理性改变的血管壁则因失掉平滑肌成分,不见急性粥样化改变。因此,目前很多学者认为,急性动脉粥样硬化是妊娠期高血压疾病特有的病理变化。但也有学者认为,螺旋动脉缺乏生理性改变不是妊娠期高血压疾病所特有的,但与妊娠期高血压疾病有关。Sheppard等人还提出,螺旋动脉的“急性粥样化”在妊娠期高血压疾病和正常妊娠时都可以出现,急性粥样化不是妊娠期高血压疾病特有的病理变化。

二、子宫胎盘循环建立与妊娠期高血压疾病

胎盘作为妊娠期的特殊器官,不仅承担着未成熟胎儿几乎所有的功能,而且为胎儿提供了一个适宜的子宫内生长、发育环境。胎盘组织结构和功能的正常,在妊娠期母体适应性反应、妊娠维持、分娩启动和胎儿正常生长发育等过程中起着关键性的作用。胎盘床在胎儿胎盘部的下面,包括底蜕膜、其下的子宫肌层及子宫螺旋动脉。在妊娠期,为了给胎儿提供足

够的营养支持,胎盘床螺旋动脉必须经历生理性重铸。通常认为螺旋动脉生理性改变与侵入的细胞滋养层和螺旋动脉血管壁之间的相互作用有关。

(一) 正常妊娠胎盘滋养层的侵入

正常胎盘形成的过程是在妊娠早期,滋养层细胞自蜕膜表面不断向胎盘床组织浸润,并逐渐达到子宫浅肌层 5.5mm 内。滋养层侵入子宫肌层包括通过细胞连接到达细胞外基质,基质降解、迁移。这个过程由蜕膜细胞、滋养层细胞和胎盘床中的许多因素控制。

绒毛外滋养层(EVT)是所有绒毛外的滋养层,它可以分为两类:其一是间质细胞滋养层,它侵入蜕膜间质和子宫肌层浅表面;另一种是血管内细胞滋养层,它侵入螺旋动脉腔。滋养层侵入正常的小肌动脉后,使富于肌弹性纤维的子宫螺旋小动脉逐渐失去正常肌层结构,被无定形的纤维物质所取代,且侵蚀血管内细胞取代血管内皮细胞,并埋藏在这层无定形物质中,以致血管腔扩大。组织病理学同样证实,正常妊娠时胎盘床的子宫蜕膜、肌层及该部位的螺旋动脉有滋养细胞浸润。

滋养细胞侵蚀能力受众多因素影响,如黏附分子表型转换障碍、局部黏附激酶分泌异常等,胰岛素样生长因子结合蛋白等细胞因子的自分泌、旁分泌作用等等。

1. 细胞黏附分子(cell adhere molecules, CAMs) CAMs 不仅介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间黏附,而且广泛参与细胞的信号转导、生长分化、肿瘤浸润等一系列的病理生理过程。细胞滋养层侵入类似于肿瘤生长, CAMs 起到了重要的作用。它以受体-配体识别方式与细胞外基质的配体结合,其中整合素家族、钙调素家族与滋养细胞的浸润关系更为密切。

胚胎植入时,细胞滋养层像单分子上皮一样锚定在滋养层基底膜上,滋养层细胞表达很多极化上皮的整合素细胞外基质配体。整合素是由 α 和 β 两个亚单位构成的异源双聚体,整合素 $\alpha_6\beta_1$ 与细胞黏附有关, $\alpha_3\beta_1$ 和 $\alpha_1\beta_1$ 则与细胞浸润有关。一旦表型转换受阻,可导致滋养细胞浸润能力受损和浅着床。Aplin 研究发现,随着妊娠的进展, $\alpha_6\beta_1$ 在绒毛细胞滋养细胞上的表达增强,推测 $\alpha_6\beta_1$ 和层黏蛋白的结合主要起着绒毛黏附固定作用。E-钙黏附素(E-cadherin)的表达使得滋养细胞获得浸润表型,可以正常浸润子宫内膜及螺旋小动脉,完成对胎盘血管床的血管重铸,构成正常的胎盘循环。而纤连蛋白(fibronectin, Fn)是细胞黏附分子的一员,癌胚纤维结合蛋白是具有独特糖肽特性的纤连蛋白分子,位于细胞滋养细胞与细胞外基质的连接处,连接细胞滋养细胞柱与子宫蜕膜,它对滋养细胞到母体蜕膜的迁移和附着起着决定性作用。

2. 一氧化氮 人体的许多组织细胞如血管内皮、神经元、子宫平滑肌细胞、胎盘绒毛血管及合体滋养细胞、脐血管都可以合成内源性一氧化氮(nitric oxide, NO),它是一种潜在的血管活性物质。在正常生理及正常妊娠状态下,NO 是调节血管舒张的重要生理因子,尤其是内皮型 eNOS。NO 在胎儿-胎盘循环中维持低循环阻力,降低该循环对血管收缩因子如内皮素-1 及血栓素的敏感性。研究发现,在正常妊娠妇女血浆中 NO 代谢产物亚硝酸盐、硝酸盐的水平增加,而血管内皮细胞产生和释放的 NO 阻断剂的浓度显著低于非妊娠。

内皮细胞产生的 NO 除了在降低机体对血管收缩因子的反应方面起着一定作用,还可以通过血小板的功能来调节妊娠期血流的改变。研究发现,NO 的释放可抑制血管内皮细胞的血小板凝集作用,这种凝集抑制反应可被 NOS 阻断剂所阻断。

3. 血红素氧化酶(HO) 胎盘组织表达 HO,可能参与早妊娠期绒毛螺旋动脉的浸润,调节胎盘血管的功能。HO 是血红素分解代谢的限速酶,可催化血红素产生一氧化碳和胆红素,进而产生第二信使 cGMP,舒张血管平滑肌,抑制血小板凝集。目前发现 HO 有 3 种:HO-1 为诱导型,HO-2 和 HO-3 为结构型。HO-2 广泛分布于人体,有人提出 HO-2 与 eNOS 有互补和协调的生理作用,其在合体滋养层有与 eNOS 相似的作用。

4. 基质金属蛋白酶(MMP) 妊娠期滋养细胞侵蚀血管壁所导致的低阻力动脉系统的建立,保证了胎儿生长对血流增加的需要。滋养层细胞的侵袭行为类似于肿瘤侵入,但是滋养层侵入是被高度控制的。滋养细胞的侵蚀过程包括滋养细胞的黏附、基质的溶解和细胞的迁移。其中,基质的溶解是侵蚀过程中的重要环节,其中包括了多种 MMPs 和基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)参与。MMP 主要在滋养细胞内合成分泌,TIMP 主要由蜕膜细胞分泌。正常的侵入是由 MMPs 与 TIMPs 之间的平衡而达到的。

妊娠早期,滋养细胞向子宫内适度适当的侵入是建立子宫-胎盘血液循环的关键。滋养细胞柱、绒毛的上皮间质纤维细胞及蜕膜细胞中有 MMP2、29 及 TIMP21、22、23 表达,其中在绒毛的滋养细胞上皮及蜕膜的腺上皮中 MMP29 及 TIMP22 高表达,提示 MMP29 在胎盘形成及滋养细胞侵蚀过程中起重要作用。MMP 表达的细胞定位、类型及量随着孕周的增加呈动态变化。总的来说,妊娠早、中期 MMP 分泌达高峰,继而随孕周的增加逐渐减少,在足月胎盘仅见少量 MMP21 表达。MMP 分泌的量与生理性重铸发生的时间相吻合。TIMP 是 MMP 的特异性抑制因子,两者共同调节胚胎着床的部位和深度。

5. 转化生长因子 β (TGF- β) 多种细胞可以合成和分泌 TGF- β ,如活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核巨噬细胞等,TGF- β 是目前研究最多、比较公认的体内抑制滋养细胞浸润的细胞因子。胎盘部位含有的 TGF- β 主要位于胎盘合体滋养层细胞和侵入子宫内膜的滋养层小梁表面的细胞滋养层细胞。此外,早期妊娠的蜕膜间质细胞和足月妊娠的蜕膜细胞也都含有 TGF- β_1 。胎盘合体滋养细胞层 TGF- β_1 的表达是维持正常妊娠所必需的细胞因子。

在妊娠 7~8 周的胎盘组织中,TGF- β_3 水平增高,妊娠 9~11 周时,TGF- β_3 蛋白表达下降,在时间上比滋养细胞浸润能力达高峰的时间提前,TGF- β_3 表达规律与滋养细胞纤维连接蛋白合成呈负相关,影响滋养细胞的表型转换。

6. HLA-G HLA-G 是一种罕见的人类组织相容性抗原,由细胞外基质表达,保护细胞免于自然杀伤细胞(NK)的溶解,在妊娠免疫耐受中起重要作用。胎儿绒毛外滋养细胞的 HLA-G 与 NK 细胞抑制性受体 KIR 结合,抑制 NK 细胞对胎儿组织的杀伤能力;可使母体异体反应性 T 细胞发生凋亡;抑制外周血单核细胞分泌白介素(IL)-4;刺激肿瘤坏死因子(TNF)- α 及 TNF- γ 释放,抑制 IL-3 分泌;同时滋养细胞还可以通过细胞因子的作用反过来影响 HLA-G 的表达,如 IL-10 可选择性诱导自身和单核细胞表达 HLA-G;此外,HLA-G 有利于滋养细胞逃避 IL-2 对它的生长抑制作用。滋养细胞 HLA-C 和 HLA-G 抗原的协同表达可能逃避 NK 细胞的识别和攻击。

7. 氧压 胎儿-母体面的氧压,对细胞滋养层增殖与侵入的改变有影响。在妊娠早期胎盘形成阶段,滋养细胞是在一个相对缺氧的环境中发育的,低氧可抑制滋养细胞对子宫内膜的浸润能力。随着绒毛间隙血流的增加,滋养细胞的浸润能力在妊娠 10~12 周达高峰。在体外,20%氧浓度的细胞外基质中培养妊娠早期细胞外滋养层,细胞可以侵入基质;但是在

2%氧浓度中培养的妊娠早期细胞,将一直保持在非侵入性的未成熟状态。

(二) 子痫前期胎盘滋养细胞层的侵入

胎盘与子痫前期的发病密切相关。研究发现,子痫前期患者的胎盘滋养细胞在形态上同正常妊娠孕妇有明显的差异,胎盘组织细胞滋养细胞明显增生,绒毛表面大量合体结节增生,多为单个核细胞滋养细胞。研究同样表明,滋养细胞侵蚀功能受损,侵入失败。

1. 细胞黏附分子异常 免疫细胞化学研究表明,在子痫前期,侵入的细胞滋养层整合素表达异常。Zhou 等人报道认为,子痫前期中漂浮绒毛的整合素 $\alpha_6\beta_4$ 高表达,而整合素 $\alpha_1\beta_1$ 表达减少,表明滋养细胞黏附能力增强而浸润能力减弱,这也是造成子痫前期或子痫患者胎盘浅着床的原因之一。细胞滋养层产生的细胞外基质大体上不变。在子痫前期,有报道称细胞滋养层没有表达与正常妊娠相同的内皮细胞黏附分子成分。同样,在细胞滋养层上皮细胞钙黏蛋白表达持续阳性,VE-钙黏蛋白在胎盘床的细胞滋养层没有被检测到,而蜕膜细胞滋养层不表达 VCAM-1(血管细胞黏附分子-1)及 PECAM-1(血小板-内皮细胞黏附分子-1),这些均使得胎盘滋养细胞浸润能力减弱,入侵子宫螺旋动脉受影响,致使胎盘浅着床,母胎界面血流缓慢。

2. 一氧化氮异常 子痫前期机体由 NO 状态向低 NO 状态变化,是对妊娠生理变化适应异常的表现,在子痫前期患者血浆中 NO 阻断剂的血中浓度高于非妊娠妇女及正常妊娠妇女,而且具有失活 NO 作用的游离血红蛋白、活性氧增加,这些表明子痫前期及子痫患者 NO 的产生和释放系统处于抑制状态,血管内皮细胞功能损伤,导致产生、释放 NO 功能降低,胎儿-胎盘循环对血管收缩因子的敏感性增加、血流阻力增加。近年来发现,eNOS 基因多态性与妊娠期高血压疾病关系密切,子痫前期患者常出现 eNOS 第 7 外显子 G894T 点突变,但与病情轻重程度无关。eNOS 基因第 4 内含子 VNTR 也可能影响 NO 的产生。eNOS 可能是子痫前期的易感基因。

另外,子痫前期患者由于血管内皮细胞功能受损,随之发生 NO 产生、释放功能受抑制,血小板凝集,中性粒细胞黏附亢进,最后血管痉挛。

3. 血红素氧化酶异常 在子痫前期,患者胎盘滋养细胞及绒毛血管内皮细胞中 HO^{-2} 为低表达,可能由于 HO^{-2} 表达减弱使 CO 和胆红素生成减少,抑制 cGMP 水平,可使胎盘血管收缩,胎儿-胎盘循环阻力增加,血液灌注量降低引起胎盘组织缺血缺氧。另外, HO^{-2} 减少可导致胆红素产生减少,体内天然的抗氧化能力降低,脂质过氧化反应增加,进一步损伤胎盘及绒毛血管内皮细胞,加重胎盘功能障碍,而血红素进行自身氧化后产生超氧化物和过氧化氢(H_2O_2),它们可促使其他高活性和有害基质产生,引起发生血管痉挛、血栓形成等病理改变,致使胎盘滋养细胞缺血缺氧,最终导致子痫前期的发生。

4. 基质金属蛋白酶异常 子痫前期中 MMP 的研究较少,其患者胎盘中存在 MMP 分泌的减少,细胞滋养层细胞表现为侵入潜能降低,这会抑制细胞滋养层的血管内侵入行为,可能与子痫前期胎盘血管重铸障碍有关。

5. 转化生长因子- β 异常 子痫前期患者胎盘 TGF- β_1 及 VCAM-1 的含量较正常妊娠妇女显著升高,这可能是因为血管内皮细胞广泛缺损,内皮细胞可产生 VCAM-1,因此释放入血的 VCAM-1 显著增加,增加的 VCAM-1 可能反馈性的刺激胎盘 TGF- β_1 的分泌,引起胎盘 TGF- β_1 相应的增加。由此可见,TGF- β_1 与 VCAM-1 的相互调节,通过一系列的机制导致血

管内皮损伤,致使子痫前期或子痫的发生与发展。

研究发现,子痫前期患者胎盘部位 TGF- β_3 于妊娠 9~11 周左右未能及时下降,高水平的 TGF- β_3 抑制滋养细胞的侵蚀功能或使其功能丧失,致子痫前期或子痫的发生。母血及胎盘部位 TGF- β_3 的增高、脐血血管 TGF- β_3 表达增高表明 TGF- β 可能与子痫前期或子痫的发病相关,并参与子痫前期或子痫患者脐血管结构和功能的调节,影响胎儿的宫内发育。

6. HLA-G 异常 妊娠的维持有赖于在某一特定阶段 HLA-G 的正常表达。多数子痫前期或子痫患者胎盘 HLA-G 表达下降或缺失,HLA-G 表达缺陷的滋养细胞易受母体免疫细胞攻击,不能侵入螺旋动脉,完成血管重铸,形成血流灌注丰富的胎盘。子痫前期或子痫患者绒毛膜组织中 HLA-G mRNA 表达低于正常妊娠,滋养细胞数低于正常,说明子痫前期或子痫患者滋养细胞侵入减少。新近研究 HLA-G 基因多态性与子痫前期或子痫发病也有关系。动物实验表明,子痫前期的孕鼠 HLA-G 转录水平降低与外显子 3 的多态性相关,HLA-G 外显子 3 缺失突变的纯合子不能表达 HLA-G,使孕鼠发生子痫前期的危险性增加。

7. 氧压的改变 绒毛的体外培养发现,缺氧可诱导妊娠早期绒毛组织中缺氧诱导因子 (HIF-1) α 的表达增加,滋养细胞表达的侵蚀表型减少,而在降调 HIF-1 α 表达后,绒毛外滋养细胞表达的侵蚀型表型增加,同时侵入细胞外基质中的滋养细胞数也增加。子痫前期患者的胎盘绒毛组织 HIF-1 α 表达水平明显高于正常妊娠妇女,而当氧浓度恢复到常氧浓度时,HIF-1 α 表达并无明显下降,仍处在高表达水平。因此有学者提出,子痫前期的病因是在妊娠早期胎盘形成时,滋养细胞对氧浓度的增加不敏感,妊娠 10~12 周氧浓度增加时,HIF-1 α 仍持续呈高表达,抑制了滋养细胞的浸润能力,使滋养细胞侵入子宫内膜过浅,而导致子痫前期及子痫的发生。

小结

尽管胎盘滋养层侵入的某些方面与肿瘤侵入相似,但其差别是滋养层侵入子宫的过程是由许多表达在蜕膜和滋养层中的细胞因子紧密控制的,这其中包括 CAMs、ECM、蛋白酶、蛋白酶的抑制物、生长因子、细胞因子及其他分子。其中任何一方面发生异常都有可能对细胞滋养层侵入受损。只有深入研究这些病理机制,对妊娠期高血压疾病的治疗策略才能有所发展。

三、滋养细胞凋亡与妊娠期高血压疾病

细胞凋亡(apoptosis)即程序化细胞死亡(programmed cell death),是多细胞有机体为调控机体发育、维护内环境稳定由基因控制的细胞主动死亡过程。多数发生于生理情况下,部分病理刺激也可诱导凋亡。其特征为细胞骨架扰乱,黏附力降低,伴随细胞皱缩而产生的胞质和核的浓缩,细胞膜发泡脱落形成凋亡小体,继而降解。机体的正常发育有赖于细胞增殖与凋亡的平衡,细胞凋亡过快或不足都会导致疾病的发生。胎盘是妊娠过程中发展起来的联系母体与胎儿的物质交换器官,对妊娠的维持有着重要作用,在整个妊娠过程中经历了巨大的生长发育变化。凋亡现象普遍存在于妊娠各个时期及各种病理状态下的胎盘组织,从而保证母体与胎儿间正常的物质交换。细胞增殖、凋亡的平衡是胎盘发挥作用的基础。细

胞凋亡失调将导致病理妊娠,如妊娠期高血压疾病的发生。

(一) 胎盘滋养细胞凋亡与正常妊娠

胎盘是母体与胎儿间物质交换的器官,胎盘细胞凋亡与细胞增殖一样,共同调节胎盘的发育、成熟和老化。正常胎盘组织中的细胞凋亡是一种生理现象,胎盘通过绒毛滋养细胞及蜕膜细胞的凋亡与增殖来共同调节胎盘的发育、成熟和老化,在人类不同妊娠期胎盘滋养细胞层中都有凋亡发生。Halperin 等采用流式细胞仪研究正常妊娠和异常妊娠胎盘细胞凋亡,结果支持妊娠期间胎盘组织中存在细胞凋亡,且随妊娠进展细胞凋亡增加。进一步研究发现,正常早孕及晚孕绒毛与蜕膜中都有一定的细胞增殖与细胞凋亡发生,早孕以细胞增殖为主,晚孕以细胞凋亡为主。

细胞凋亡的形态学表现为细胞核及胞质浓缩。凋亡细胞从上皮脱落后,细胞核裂解成碎片,进而与胞质一起断裂并形成凋亡小体,最后被巨噬细胞或邻近的上皮细胞吞噬与分解。细胞凋亡过程十分复杂,涉及多个基因、免疫、细胞因子等多方面的调节,妊娠期胎盘组织凋亡主要与以下几个方面相关:

1. Fas/FasL Fas/FasL 相互作用与免疫耐受相关。Huppertz 等报道,妊娠前期,FasL 主要在绒毛的细胞滋养层细胞上表达,而 Fas 主要在微绒毛表面的合体滋养层上表达。FasL 属肿瘤坏死家族,并且可通过其受体 Fas 来诱导表达它的细胞发生细胞凋亡,Fas 发出信号诱导周围淋巴细胞的细胞凋亡。同样,表达 FasL 的循环 T 细胞能够使其他 T 细胞和周围组织经过与它们细胞膜上的 Fas 结合而诱导细胞凋亡。因此胎盘 FasL 的表达可能通过诱导母体循环中白细胞凋亡,允许滋养叶细胞侵入肌层而逃避免疫识别,使胎儿得以存活。

2. Bcl-2/Bax Bcl-2 家族是凋亡的主要调节者,目前研究较多的是 Bcl-2/Bax。Bcl-2 分布在线粒体上,仅在成熟的细胞中表达,可以阻止细胞凋亡并使细胞寿命延长,其主要在胎盘绒毛滋养层细胞中表达。Marzioni 等提出,Bcl-2 的表达有利于滋养层存活,在受损伤的绒毛表面的滋养层中 Bcl-2 表达远远高于其他部位。但 Bcl-2 在合体滋养层中的表达高于细胞滋养层的表达,可能对这些细胞有保护作用,使它们不发生细胞凋亡,因为合体滋养层有血管屏障作用。Bax 是 Bcl-2 同源的类似物,可形成 Bcl-2 和 Bax 的异源二聚体或 Bax 和 Bax 的同源二聚体。Bcl-2/Bax 比值对决定细胞接受致病信号刺激后存活与否起关键作用。

3. P53 P53 基因是细胞凋亡的重要调控基因,在正常的细胞滋养层和中间滋养层上广泛表达,在合体滋养层上表达很少。P53 在未分化滋养层中的高表达可能与调控正常胎盘中滋养层细胞的增殖有关。另外,P53 是一个 Bax 基因增强子的激活子,它可以诱导基因编码蛋白质,催化氧化还原反应,并产生活性氧,引起线粒体细胞色素 C 释放,从而激活细胞凋亡的线粒体途径,促使胎盘细胞发生凋亡。

(二) 子痫前期胎盘滋养细胞的凋亡

妊娠过程中胎盘组织存在滋养细胞凋亡,对滋养细胞迁移、浸润及胎盘种植起到调节作用。滋养细胞凋亡过度可能导致胎盘浅着床,造成子宫螺旋动脉重铸失败,最终出现胎盘血液灌流量减少而引起子痫前期,胎盘滋养细胞的凋亡现象可能是其发生发展的中心环节。

1. Fas/FasL Fas/FasL 相互作用在母体维持妊娠免疫耐受中发挥着重要作用,胎儿血