

els, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst,2007,99 (15): 1178 - 1187

7 Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch - Jacquotte A, *et al.* A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women[J]. J Natl Cancer Inst,1995,87(3):190 - 197

8 Zeleniuch - Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, *et al.* Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long - term results of a prospective study[J]. Br J Cancer,2004,90(1): 153 - 159

9 Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, *et al.* Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group[J]. Ann Intern Med,1999,130:270 - 277

10 Cummings SR, Lee JS, Lui LY, *et al.* Sex hormones, risk factors, and risk of estrogen receptor - positive breast cancer in older women: a long - term prospective study[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005,14(5):1047 - 1051

11 Liehr JG. Genotoxicity of the steroidal oestrogens oestrone and oestra-

diol: possible mechanism of uterine and mammary cancer development [J]. Hum Reprod Update,2001,7(3):273 - 281

12 Fortunati N, Catalano MG, Bocuzzi G, *et al.* Sex Hormone - Binding Globulin (SHBG), estradiol and breast cancer[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,316(1):86 - 92

13 Gail MH, Benichou J. Validation studies on a model for breast cancer risk[J]. J Natl Cancer Inst,1994,86 (8): 573 - 575

14 Gail MH, Costantino JP, Pee D, *et al.* Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women[J]. J Natl Cancer Inst,2007,99 (23): 1782 - 1792

15 Cummings SR, Tice JA, Bauer S, *et al.* Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk [J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(6):384 - 398

16 McCormack VA, Dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta - analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev,2006,15(6): 1159 - 1169

(收稿:2011 - 01 - 24)

(修回:2011 - 02 - 25)

子痫前期的病因学研究进展

赵 群 孔 祥

妊娠高血压疾病是一种严重的妊娠期特有的疾病,症状中除了以血压高为主要表现外常常并发很多其他症状,子痫前期是妊娠期高血压基础上出现了蛋白尿,随着疾病的发展这些所出现的严重并发症将会导致孕妇较高的病死率,调查显示在美国,子痫前期是导致母体发病率和病死率的第二大原因。2005 年,耶鲁大学的一个研究组对 37061 名产妇进行跟踪调查,发现被诊断为子痫前期的产妇产后病死率大大高于正常产妇,其中多数死于心血管疾病^[1]。子痫前期发生的早晚也影响到该疾病的发展及预后。Ingrid 等^[2]研究发现早发型重度子痫前期的孕妇再次妊娠患子痫前期的概率高于正常孕妇,并且再发心血管疾病的风险要高很多。关于子痫前期的发病机制目前还不是很清楚,也没有统一的标准,流行病学调查发现了很多关于子痫前期的高危因素:慢性高血压、慢性肾炎、糖尿病、抗磷脂综合征、多胎妊娠、妊娠期高血压病史及家族史、初产妇、年龄 < 18 岁或 > 40

岁、营养不良、社会经济状况低等。现就研究较多形成学说观点及新出现的研究课题做一综述,供研究者及临床医生参考。

一、胎盘缺血及氧化应激学说

刘慧妹等^[3]认为子痫前期的发展有两个阶段,临床前期和临床期,在临床前期中表现为胎盘形成不良或者称为胎盘浅着床,这时候母体不出现明显的临床症状,在疾病的第二阶段中由于胎盘进一步缺血缺氧引起母体的一些症状,比如高血压、蛋白尿、凝血功能异常及肝功能异常,研究表明了氧化应激影响了胎盘的功能,胎盘缺氧会刺激可溶性血管内皮生长因子受体(sFlt - 1)的过度产生,这种物质可以结合血管内皮生长因子(VEGF)和胎盘生长因子(PlGF),起到抗血管形成以及抗内皮细胞存活的作用。最终结果是阻断 VEGF 的生物学活性^[4,5]。

很多研究表明,在子痫前期患者的胎盘或者血清中 sFlt - 1 的表达水平增加,并显示其主要表达于胎盘绒毛合体滋养细胞、间质细胞、血管内皮细胞的胞质,Nagamatsu 等^[6]证实了在滋养细胞培养中,氧含量从 20% 到 8% 再到 2%,引起 sFlt - 1 蛋白及 mRNA

作者单位:225001 扬州大学临床医学院苏北人民医院妇产科

通讯作者:孔祥,主任医师,副教授,硕士生导师,电子信箱:xkong

@hotmail.com

表达的增加。陈茜等^[7]通过使用半定量反转录聚合酶链反应技术测定 25 例子痫前期患者和 15 例正常孕妇胎盘中的 sFlt-1 mRNA 的水平,发现在正常孕妇、轻度和重度子痫前期患者的胎盘中 sFlt-1 mRNA 均有表达,但在子痫前期患者中的表达水平高于正常者,且随着疾病的加重 sFlt-1 mRNA 的水平升高。子痫前期患者所出现的高血压、蛋白尿可能在某种程度上与循环中的 sFlt 的增多有关^[8]。胎盘缺血会导致胎盘形成过程中子宫螺旋动脉重塑不够,导致绒毛间隙间断性供血。目前的研究认为,氧化应激反应时子痫前期-子痫的基本病理生理变化阶段,已有将氧化应激相关标志物如转铁蛋白、甘油三酯、游离脂肪酸及维生素 A、维生素 E 等作为子痫前期发病预测指标。

二、血管内皮受损学说

以前学者都认为子痫前期的发生的重要环节就是血管内皮的损伤,而近年来认为子痫前期不仅仅只是内皮疾病,但是内皮损伤学说可以部分解释子痫前期的发生,该过程的中心环节就是血管内皮生长因子及胎盘生长因子的产生减少,Olav Lapair 等^[9]认为 sFlt-1 和 PlGF 可以作为子痫前期的检测生化指标,可以作为判定疾病严重程度的辅助手段。很多因素会引起血管内皮损伤,比如细胞毒性物质和炎症介质如肿瘤坏死因子、白细胞介素、氧自由基、过氧化脂质、低密度脂蛋白等,血管内皮受损之后相关舒张因子就会增多,而收缩因子就会减少,有研究表明子痫前期中血管紧张素及血栓素 A₂ 产生增加,而前列环素分泌减少,这样就会造成血管收缩和血管舒张因子之间的不平衡,就会导致高血压以及肾功能异常的发生。

三、免疫学说

从某种意义上讲妊娠是一种自然同种异体移植,在胎盘的形成过程中,存在母体子宫蜕膜自然杀伤细胞和绒毛外的滋养层细胞的相互作用,从而引起子宫动脉的重塑过程,胎儿在妊娠期内不受排斥就是因为胎盘的免疫屏障作用。林其德等研究发现子痫前期患者的螺旋动脉出现急性粥样硬化病变和纤维素样坏死及血管周围可见淋巴细胞浸润,并且患者血管壁上有明显的免疫球蛋白(IgM)和补体(C3)沉积^[10]。在子痫前期中,侵入性绒毛膜滋养细胞不能充分进入母体的血液供应层,因此不能激发必要的免疫保护作用,子痫前期被认为就是母体免疫系统对于外来的胎儿遗传物质的排斥反应,母体辨认出胎儿父性人淋巴

细胞抗原(HLA),从而产生抗原抗体反应,研究发现肿瘤坏死因子及白细胞介素会使血液中血小板源性生长因子、内皮素等含量增加,引起毛细血管高凝和高的通透性,由于上述变化导致了高血压的发生。

四、遗传学说

妊娠期高血压疾病很多具有家族史,可能存在某种易感基因。研究也显示母体和胎儿间的遗传易感性和基因间的相互作用与疾病的发生有密切联系,但它不依赖单一的母体或胎儿基因,目前也有研究提出了很多候选基因并对它们的单核苷酸多态性进行了分析,已经被研究的基因有线粒体基因、肿瘤坏死因子基因、凝血因子、亚甲基四氢叶酸还原酶基因、脂蛋白脂肪酶基因、内皮型一氧化氮基因、血管紧张素基因等等,林其德对此有比较详尽地综述,但无一被证实为易感基因^[11]。

五、胰岛素抵抗学说

很早就发现子痫前期的发病机制涉及到胰岛素抵抗,子痫前期妇女体内的糖代谢发生异常,糖尿病也被列为子痫前期的高危因素,性激素结合球蛋白(SHBG)是一种由肝脏产生的和雌激素、雄激素相关的糖蛋白,胰岛素抑制了 SHBG,还导致了 NO 合成减少及脂质代谢紊乱,影响了前列腺素的合成,使得外周血管的阻力增加,使血压升高^[12]。

六、营养不良学说

对于高危的妊娠妇女给予补钙以及维生素 C 和维生素 E 的使用也有效地减少了疾病的发生率,缺乏维生素 C 可增加子痫前期发病的危险性,但是目前仍然缺乏大样本的研究。

七、炎症学说

最新的很多研究发现在子痫前期患者的血清以及胎盘中一些炎性标志物的水平表达增高,与对照组相比是存在统计学差异的,表明子痫前期的发生发展与长期的炎症刺激是分不开的^[13]。炎性因子有很多,其中最为典型的就是急性期反应产物——C 反应蛋白。沈方方等^[14]通过检测 39 例中晚期正常妊娠及 46 例同期住院妊高症孕妇的 C 反应蛋白以及 24h 尿蛋白,研究发现妊高症孕妇的 C 反应蛋白较正常妊娠孕妇高,差异具有统计学意义,并且 C 反应蛋白的水平与 24h 尿蛋白的量呈正相关。研究^[15]表明在早发型子痫前期患者体内显著升高的 C 反应蛋白也许可以预测子痫前期的预后,但是对于子痫前期的发生没有明显的临床意义,因为在正常妊娠妇女体内 C 反应蛋白的水平也会升高,这样就不能满足作为预

测指标的一大先决条件。Derzsy 等^[16]也有相似的见地。除了 C 反应蛋白外,还有很多炎性因子被学者们研究过,其中包括肿瘤坏死因子,白细胞介素、核转录因子- κ B、热休克蛋白家族类,这些也是比较突出的促炎性因子,其水平在很多炎性反应过程中都有显著升高。李薛鹏等^[17]通过检测子痫前期孕妇和正常妊娠的孕妇胎盘中 NF- κ B 的表达水平,发现两者具有显著性差异,并且 NF- κ B 的表达水平和疾病的严重程度呈正相关。胡丽丽等^[18]以及朱雅文等^[19]通过不同的研究方法都得出了同样的结论,国内外还有很多关于炎性因子和子痫前期的研究,比如热休克蛋白 70、白细胞介素 6、白细胞介素 10、白细胞介素 18、YKL-40 等,提出这些因子对于子痫前期的预测会有帮助。炎症学说和以上提出的子痫前期其他病因学说也并不矛盾,并且存在联系。Jabbour 等^[20]认为子痫前期患者体内的炎症改变涉及先天性免疫应答,并且和血管内皮细胞的损伤密切相关。

一直以来,在子痫前期的病因及发病机制的研究过程中,焦点一直聚焦于胎盘上,认为胎盘的作用比较关键,和胎儿没有太大关系,因为子痫前期是可以发生在葡萄胎患者身上的,认为治疗子痫前期和子痫的最直接最根本的方法就是娩出胎儿,取走胎盘,而胎盘的功能及血管活性物质之间的不平衡在子痫前期的发病机制中其实是不矛盾的,这项理论已经在很多临床对照试验中被证实了。

对于子痫前期的病因还一直处于研究之中,到目前为止,还没有能够找到一个特异性和敏感性都较高的预测指标,但是现在研究发现,子痫前期和炎症的关系比较密切,炎性因子的作用显得越来越重要,各种影响因子之间及各种病因学学说之间都是相互交叉的,Jeffrey 等对此有比较详尽的综述,那些升高的炎性因子也许会成为特异性的检测指标,对于子痫前期的诊断及治疗带来较好的帮助。

参考文献

- Funai EF, Friedlander Y, Paltiel O, *et al.* Long-term mortality after preeclampsia[J]. *Epidemiology*, 2005, 16(2): 206-215
- Ingrid P M, Gaugler-Senden. Severe, very early onset preeclampsia: Subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health[J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, 140(2): 171-177
- 刘慧妹, 张红霞. 子痫前期的病因学新进展[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(23): 2705-2706
- Shibuya M. Vascular endothelial growth factor(VEGF)-receptor2: its biological functions, major signaling pathway, and specific ligand VEGF-E[J]. *Endothelium*, 2006, 13(2): 63-69
- Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2006, 39(5): 469-478
- Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, *et al.* Cytotrophoblasts upregulate soluble fms-like tyrosine kinase expression under reduced oxygen: all implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(11): 4838-4845
- 陈茜, 陈汉平. sFlt-1 mRNA 在子痫前期患者胎盘中的表达[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2008, 16(5): 54-55
- Chelbi S T, Vaiman D. Genetic and epigenetic factors contribute to the onset of preeclampsia[J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2008, 282: 120-129
- Lapaire O, Shennan A. The preeclampsia biomarkers soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor: current knowledge, clinical implications and future application[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 151(2): 122-129
- 林其德, 潘家骧, 金新娟. 妊娠征子宫螺旋形小动脉免疫病理观察[J]. *中华妇产科杂志*, 1992, 27(4): 209-211
- 林其德. 子痫前期子痫病因及发病机制的研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2004, 20(10): 577-579
- Wolf M, Sandler L, Munoz K, *et al.* First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1563-1568
- Lilyan W. Sersam: inflammatory markers in preeclampsia and related conditions[J]. *Brief Communications*, 2008: 69-70
- 沈方方. 妊娠高血压患者 C 反应蛋白与尿蛋白水平分析[J]. *现代中西医结合杂志*, 2008, 17(23): 3620-3621
- Stenczer B, Rigo J, Prohaszka Z. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia. [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(6): 1233-1241
- Derzsy Z, Prohaszka Z. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia[J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(7-8): 1500-1506
- 李薛鹏, 曲鑫. 核转录因子- κ B 在妊娠高血压综合征患者胎盘组织中的表达[J]. *中国妇幼保健*, 2007, 22(5): 659-660
- 胡丽丽, 张曦. 重度子痫前期患者胎盘组织中 NF- κ B 和 PDGF 的表达及意义[J]. *中国妇产科杂志*, 2009, 10(3): 193-195
- 朱雅文, 耿正惠. NF- κ B 在妊娠期高血压疾病发病中的作用[J]. *医药论坛杂志*, 2005, 26(3): 10-12
- Jabbour HN, Sales KJ. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease[J]. *Reproduction*, 2009, 138: 903-919

(收稿: 2011-03-17)

(修回: 2011-04-07)