

- ocrinol, 2008, 29(2): 219-237
- 4 高慧,夏天,乔明琦,等. 愤怒及郁怒与经前期综合征发病的相关性研究概述[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(4): 667-669
 - 5 程工倪. KYY01 治疗抑郁症的药效学研究和机理探讨[D]. 北京中医药大学, 2009
 - 6 张东梅,边晨,邓其跃,等. 脑雌激素研究新进展[J]. 2010, 41(4): 310-312
 - 7 田园. 经前期综合征肝气郁证模型大鼠不同脑区 ER α 、ER β 的分布与表达[D]. 山东中医药大学, 2010
 - 8 Zukov I, Ptáček R, Raboch J, *et al.* Premenstrual dysphoric disorder - review of actual findings about mental disorders related to menstrual cycle and possibilities of their therapy[J]. Prague Med Rep [J], 2010, 111(1): 12-24
 - 9 Osterlund MK. Underlying mechanisms mediating the antidepressant effects of estrogens[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(10): 1136-1144
 - 10 Serova L, Rivkin M, Nakashima A, *et al.* Estradiol stimulates gene expression of norepinephrine biosynthetic enzymes in rat locus coeruleus[J]. Neuroendocrinology, 2002, 75(3): 193-200
 - 11 Alyea RA, Watson CS. Differential regulation of dopamine transporter function and location by low concentrations of environmental estrogens and 17 β -estradiol[J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(5): 778-783
 - 12 Dunlop BW, Nemeroff C B. The role of dopamine in the pathophysiology of depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64(3): 327-337
 - 13 Liu B, Xie J. Increased dopamine release in vivo by estradiol benzoate from the central amygdaloid nucleus of Parkinson's disease model rats [J]. J. Neurochem, 2004, 90(3): 654-658
 - 14 Saux ML, Paolo TD. Influence of oestrogenic compounds on monoamine transporters in rat striatum [J]. Neuroendocrinol, 2006, 18(1): 25-32
 - 15 Banasr M, Valentine GW, Li XY, *et al.* Chronic unpredictable stress decreases cell proliferation in the cerebral cortex of the adult rat[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(5): 496-504
 - 16 Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, *et al.* Brain - derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression[J]. J. Neurosci, 2002, 22(8): 3251-3261
 - 17 Herrick SP, Waters EM, Drake CT, *et al.* Extranuclear estrogen receptor beta immunoreactivity is on doublecortin - containing cells in the adult and neonatal rat dentate gyrus[J]. Brain Res, 2006, 1121(1): 46-58
 - 18 路翠燕,潘芳. 应激反应中 HPA 轴的中枢调控和免疫调节[J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(3): 353-355
 - 19 Bethea CL, Centeno ML. Ovarian steroid treatment decreases corticotropin - releasing hormone (CRH) mRNA and protein in the hypothalamic paraventricular nucleus of ovariectomized monkeys[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(3): 546-556

(收稿日期:2013-04-01)

(修回日期:2013-04-17)

妊娠期高血压疾病的预测

张彩虹 徐明娟

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDPC)是妊娠期特有的疾病,我国发生率 9.4%~10.4%,国外发生率 7%~12%。该病严重威胁母婴安全,是严重的妊娠并发症之一。其预测性诊断对妊娠期健康有重要意义,现将近年来对该病预测方法的研究进展综述如下。

一、发病的高危因素

1. 流行病学结果:据徐登可等^[1] 800 例流行病学调查结果显示,妊娠高血压疾病的危险因素有:脉搏波波形系数、心脏指数、血管外周阻力、年龄(≥ 35 岁)、体重指数($\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$)、多胎、自然流产史、糖尿

病家族史等。高血压疾病的家族史、妊娠高血压疾病家族史、文化程度、吸烟、饮食习惯、工作性质对妊娠期高血压疾病的发生也密切相关^[2]。

2. 心理社会因素:20 世纪 30 年代心身医学的创始人 Alexander 发现社会心理因素可导致血压升高,心理社会因素与妊娠期高血压疾病的发生关系日渐受到关注^[2]。刘辉等^[3] 研究证实孕期焦虑情绪、紧张性的生活事件、A 型行为者与高血压的发病密切相关。对有抑郁倾向的孕妇给予心理社会的干预治疗能减少妊娠高血压疾病的发生^[4]。故孕期不仅需要良好的生活环境、营养、还要保持良好的情绪。

二、血液生化指标

1. 胎盘功能相关的生化指标:胎盘缺血、缺氧学说是多数学者认为目前妊娠期高血压较为合理的发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170586);上海市教育委员会科研创新项目

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院妇产科

通讯作者:徐明娟,电子信箱:mingjuanxu68@yahoo.com

病机制之一。胎盘缺血、缺氧导致胎盘功能异常,由胎盘滋养细胞分泌的因子异常表达。例如,绒毛膜促性腺激素、妊娠相关蛋白 A、胎盘蛋白 13 等。(1)绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG): HCG 是由胎盘合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素,正常妊娠 8~10 周前, HCG 的浓度逐渐增高,之后浓度逐渐降低。胎盘缺血、缺氧,胎盘滋养细胞增殖,从而导致 HCG 分泌增加。Mikat 等^[5]研究结果显示,发生妊娠子痫前期者孕 11~13⁺⁶周,血 β -HCG 明显增高,和对照组比差异显著。Tang 等^[6]研究认为,妊娠中期血 β -HCG > 2MOM (multiple of the median) 和妊娠子痫前期发生密切相关。也有研究认为 β -HCG 与妊娠期高血压疾病的研究无相关性^[7]。有待大样本、多中心研究进一步验证。(2)妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)和胎盘蛋白 13(PP-13):由胎盘组织分泌的糖蛋白,两者的水平可反映滋养细胞功能。Anderson 等^[8]研究显示,孕早期 PAPP-A 浓度增高、PP-13 浓度降低与妊娠子痫前期相关,但是作为单一指标预测妊娠子痫前期,敏感度分别为 10%~20%、5%~10%,如果联合子宫动脉多普勒(PI),预测的敏感度分别达 70%、71%。

2. 血管生长相关因子(angiotrophic growth factors):血管生成及抗血管生成的平衡失调也是妊娠期高血压疾病的发病机制之一^[9]。胎盘生长因子(PLGF)、血管内皮生长因子(VEGF)是血管生成及再生的关键因子,特别是胚胎起源的血管生成因子。可溶性酪氨酸激酶-1(sFlt-1)是一种抗血管生成因子,是 VEGF 受体的间接变体, sFlt-1 与 VEGF 或 PLGF 结合抑制血管生成^[10]。PLGF 是 VEGF 家族中一亚型,主要由滋养细胞合成,诱导内皮细胞增殖、移行,增强内皮生长因子活性,促进血管生成,调节滋养细胞功能^[11]。妊娠期高血压疾病时,由于胎盘缺血、缺氧,导致 sFlt-1 分泌增多。Rohra 等^[12]研究结果显示,孕 23~29 周子痫前期与对照组比 sFlt-1 明显增高, PLGF 明显降低。sFlt-1 预测子痫前期的灵敏度和特异性分别为 75.9% 和 72.4%, sFlt-1 预测的灵敏度都高于 PLGF。

3. 肾功能受损早期标志物预测:(1)血清胱抑素 C(Cys C): Cys C 是血清中分离出来的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,肾脏是清除 Cys C 的唯一器官,能够反映肾小球的滤过功能^[13]。Novakov 等^[14]研究认为,妊娠高血压轻度子痫前期在孕早期 Cys C 已明显高于对照组,血清 Cys C 在监测妊娠高血压疾病的早期

肾损害有较高价值^[15]。(2)血尿酸:尿酸是嘌呤的终产物,有很低的水溶性。正常怀孕时由于血容量增多,肾小球滤过率增加,尿酸水平降低。妊娠高血压疾病时全身小动脉痉挛,血管壁渗透性增强,血液浓缩,肾血流量及肾小球的滤过量下降,导致血尿酸含量升高。Wolak 等^[16]研究结果显示,孕 20 周前高尿酸水平是发生子痫前期的高危因素。Bellomo 等^[17]研究认为血清尿酸是妊娠高血压子痫前期可靠的预测因子。Wu 等^[18]研究认为孕初期尿酸水平增高者发生子痫前期者是对照组 2.3 倍。(3)尿微量蛋白(MALB):尿微量蛋白是每升尿白蛋白不超过 20mg (<20mg/L),当尿液中的白蛋白浓度高于 150mg/L,尿常规才可发现蛋白尿。尿微量白蛋白排泄率是肾功能早期受损监测的灵敏指标^[19]。Jensen 等^[20]研究认为孕早期出现尿微量白蛋白,发生妊娠高血压疾病的风险和对照组相比增加 4 倍。(4)尿钙总量及尿钙/肌酐:妊娠期高血压疾病患者尿钙的排泄量明显降低,尿钙/肌酐比值能更好地反映 24h 尿钙水平。妊娠高血压疾病患者尿钙/肌酐比值同对照组相比,明显降低,两者相比差异显著^[21]。Sirohiwal 等^[22]研究认为尿钙/肌酐比值降低早于妊娠期高血压疾病的发生。

4. 血清钙:血清钙下降,导致血管平滑肌收缩,血压上升。Imdad 等^[23]、Buppasiri 等^[24]研究认为低钙血症与妊娠高血压疾病的发生明显相关,孕期补钙能有效预防妊娠高血压疾病发生并改善妊娠结局。

三、免疫相关指标

1. 抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA):妊娠期高血压疾病的免疫学发病机制在国际上已日益引起重视,抗心磷脂抗体孕早期干扰滋养细胞合体化,导致流产,在妊娠中晚期与靶蛋白结合引起内皮细胞损伤,抑制其抗凝活性而促进血栓形成,最终发生子痫前期^[25]。血 ACA 可通过竞争胎盘血管的磷脂受体,导致胎盘梗死,从而参与并加重妊娠高血压疾病的发病过程。Heilmann 等研究结果显示,抗心磷脂抗体和妊娠子痫前期发生相关。

2. 单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1):MCP-1 主要功能是趋化和激活单核细胞、淋巴细胞参与炎症反应、调节免疫。Naruse 等研究认为 MCP-1 增高与妊娠子痫前期发生相关。王琴等研究结果显示,孕 15~20 周以 MCP-1 水平 ≥ 127.075 pg/ml 为界值,预测妊娠期高血压疾病的敏感度为 60.9%,特异性为 80%,预测子痫前

期的敏感度为 90% ,特异性为 80% 。

3. 孕酮 (progesterone) :妊娠早期由卵巢妊娠黄体产生,妊娠 8 ~ 10 周后,胎盘合体滋养细胞是孕激素的主要来源。其作用降低子宫平滑肌兴奋性及其对缩宫素的敏感度,抑制子宫收缩。有利于胚胎及胎儿在宫内生长发育。孕酮能引起动物低血压反应,有降低高血压的作用,妊娠子痫前期的孕妇用天然孕酮治疗非常有效。孕酮是否能作为预测妊娠高血压疾病的指标尚待临床研究。

四、无创性检查

无创性检查有:体重指数 (BMI)、妊娠中期平均动脉压 (MAP)、翻身实验等。近年超声发展对临床帮助很大。

正常妊娠时胎盘滋养细胞侵袭子宫肌层获得血供,子宫表面螺旋动脉和子宫动脉相连,胎盘滋养细胞代替内皮细胞,产生低阻、高排血流系统,加速氧气、养料的供应及废物的排除。正常妊娠时,随着妊娠月份的增加,子宫动脉的 RI、PI 逐渐降低,多普勒频谱形态上舒张早期“V”切迹也逐渐降低,直到完全消失。妊娠期高血压疾病时,胎盘滋养细胞浅着床,异常滋养细胞侵入使的螺旋动脉的直径仅为正常孕妇的 2/5,并且子宫表面的血管持续收缩,导致胎盘缺血、缺氧,多普勒频谱子宫动脉的 RI、PI 升高。彩色多普勒超声诊断仪测定子宫动脉血流可直接、客观定期反映子宫动脉阻力。Lovgren 等研究显示,早孕期、中孕期子宫动脉频谱变化都可以作为筛查妊娠子痫前期工具。Karin 等研究结果显示,孕 20 ~ 23 周子宫动脉监测妊娠子痫前期敏感度为 80%。目前国内外多联合子宫动脉的血流频谱及孕早期生化指标联合预测妊娠期高血压敏感度更高。

从上述研究可看出,很多指标的变化与妊娠高血压疾病 (HDCP) 相关,但单独预测的准确度多不佳,多项指标联合预测准确率较高,研究显示多普勒超声联合 PAPP - A、PLGF、Inhibin - A 在孕 11 ~ 14 周预测子痫前期,灵敏度为 100% ,假阳性率为 10%^[8]。但临床实施及普及推广有一定困难。如果联合孕妇高危因素,产前检查生化指标,多普勒超声,建立联合预测模型,根据预测模型预测值建立的评分系统,对初次来院的孕妇根据预测模型的评分系统进行评分,筛查出妊娠高血压疾病的高危人群,加强监测,对减少母婴病率和围生儿的病死率将会有较大帮助。

参考文献

1 徐登可,张忠占. 妊娠期高血压疾病危险因素的统计分析[J]. 应

用概率统计分析,2012,28(2):138 - 139

- 2 丛云凤,孙爽,管惊雷,等. 妊娠期高血压疾病相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2011,26(17):2573 - 2575
- 3 刘辉,王伟明,左群. 妊娠期高血压疾病影响因素病例对照研究[J]. 中国公共卫生,2012,28(2):271 - 272
- 4 Vianna P, Bauer ME, Dornfeld D, *et al.* Distress conditions during pregnancy may lead to pre - eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids[J]. *med Hypotheses*, 2011, 77(2):188 - 191
- 5 Mikat B, Zeller A, Scherag A, *et al.* β - HCG and PAPP - A in first trimester: predictive factors for preeclampsia? [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2012,31(2):261 - 267
- 6 Tang LY, Chen QZ, Zuo WX, *et al.* Second - trimester maternal β - human chorionic gonadotropin level associated with subsequent development of pregnancy - induced hypertension[J]. *Journal of Medical Colleges of PLA*, 2010,25(5):293 - 297
- 7 Audibert F, Boucoiran I, An N, *et al.* Screening for preeclampsia using first - trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(4):383 - 388
- 8 Anderson UD, Olsson MG, Kristensen KH, *et al.* Review: biochemical markers to predict preeclampsia, placenta 33. supplement A [J]. *Trophoblast Research*, 2012,33(26):42 - 47
- 9 Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance[J]. *Annu Revd*, 2008;59:61 - 78
- 10 Agarwal I, Karumanchi SA. Preeclampsia and the anti - angiogenic [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2011, 1(1):17 - 21
- 11 Sava S, Vaziri N. An overview of recent advances in pathogenesis and diagnosis of preeclampsia[J]. *Kidney Diseases*, 2012,6(5):334 - 338
- 12 Rohra DK, Zeb A, Qureishi RN, *et al.* Prediction of pre - eclampsia during early pregnancy in primiparas with soluble fms - like tyrosine kinase - 1 and placental growth factor [J]. *The National Medical Journal Of India*, 2012,25(2):68 - 72
- 13 Thilaganathan B, Ralph E, Papageorgiou AT, *et al.* Raised maternal serum cystatin C: an early pregnancy marker for preeclampsia[J]. *Reproductive Sciences*, 2009,16(8):788 - 793
- 14 Novakov MA, Cabarkapa V, Nikolic A, *et al.* Cystatin C in pre - eclampsia[J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2012,25(7):961 - 965
- 15 Guo HX, Wang CH, Li ZQ, *et al.* The application of serum cystatin C in estimating the renal function in women with preeclampsia[J]. *Reproductive Sciences*, 2012,19(7):712 - 717
- 16 Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, *et al.* High uric acid level during the first 20 weeks of pregnancy is associated with higher risk for gestational diabetes mellitus and mild preeclampsia [J]. *Hypertension in Pregnancy*, 2012, 31(3):307 - 315
- 17 Bellomo G, Venzani S, Saronio P, *et al.* Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension[J]. *Hypertension*, 2011,58(4):704 - 708
- 18 Wu YQ, Xiong X, William D, *et al.* Association of uric acid with progression to preeclampsia and development of adverse conditions in

(下转第 119 页)