

妊娠期高血压病理论研究进展和其对临床治疗的指导意义

祝啸先 安月盘 游存厚

摘 要 阐述近年来妊娠期高血压病因研究的进展。复习妊娠期高血压病的医学基础理论、免疫学和分子生物学的研究进展以及高血压病的病因学研究的新内容。新理论对临床治疗妊娠高血压具有积极的指导意义。

关键词 妊娠期高血压病 病因 治疗

妊娠期高血压疾病的最终病因目前尚不清楚,但近年来的研究有了一定的进展,对临床的治疗也有一些指导意义。迄今为止防止意外发生、减轻母体和胎儿的损害、适时终止妊娠仍然是该病治疗的原则^[1-5]。对该病病因学和发病机制的研究一直是围生医学的重要课题。随着医学基础理论,特别是免疫学和分子生物学的进展,妊娠期高血压病的病因学研究更加深入。妊娠期高血压病病因学已由细胞病理、生化代谢的研究,进入了分子生物学研究阶段,发现了很多与妊娠期高血压病的发生、发展相关的因子。其中主要有细胞毒性因子、免疫因子和遗传因素,从而建立了胎盘缺血学说、血管内皮细胞损伤学说、免疫学说和遗传学说。

动物实验表明^[9],正常妊娠时固定绒毛滋养细胞沿螺旋小动脉逆行浸润,逐渐取代血管内皮。并使血管肌肉弹性层为纤维样物质取代,使血管腔扩大、血流增加,这一过程称之为血管重铸,深度可达子宫肌层的内 1/3。而妊娠期高血压病时滋养细胞浸入仅达蜕膜段,少数血管不发生血管重铸,致使胎盘缺血^[11,12,14]。早期滋养细胞缺氧可能是导致血管床发育受阻的主要原因。临床上,关于胎盘缺血的理论早在 70 年代就出现了。当时虽然没有明确其在妊娠高血压综合征发病中的意义,但是临床观察发现,增加胎盘的血流量,可以减轻患者的发病程度。因此出现了改善胎盘循环的治疗办法,如左侧卧位、应用不减少胎盘血流的降压药物等。轻度的妊娠高血压综合征经过左侧卧位可以预防病情向严重发展。翻转实验对妊娠高血压综合征预测也是基于这一理论。

1 硫酸镁应用的理论进展

硫酸镁早在二十世纪 20 年代就开始应用于治疗妊娠高血压综合征,而且在世界各地一直在

延续应用。目前关于硫酸镁应用的原理尚不够完全清楚,临床观察其可以直接扩张小动脉。机制可能为:① 血镁浓度升高,抑制甲状旁腺激素释放,增加 Ca^{++} 的肾脏排泄,使血钙浓度降低。抑制神经肌肉接头处运动神经终板乙酰胆碱释放,阻断神经肌肉间的传导,使骨骼肌松弛。目前硫酸镁用于子痫抽搐时有效的机制就以此为准。曾有报告对比硫酸镁和安定、苯妥英钠在抽搐时的应用,发现硫酸镁的止抽效果较后二者为佳,因而目前临床上推荐子痫发作时,第一应用的是硫酸镁。② 可以降低肌体对血管紧张素的反应,缓解血管痉挛状态。镁离子可以使血内钙离子水平下降解除血管痉挛,减少血管内皮损伤。硫酸镁不影响正常内皮细胞的内皮素-1 释放,但可降低损伤的内皮细胞内皮素-1 的释放,有利于改善内皮细胞损害。研究表明,血管内皮的损害可能是妊娠高血压综合征发病的重要因素。血管内皮细胞损伤的结果会造成血管内皮细胞的联接破坏,使血管内蛋白和液体外渗;激活凝血系统造成 DIC,并释放血管活性因子;增加血管收缩因子的生成与释放,减少血管舒张因子的生成与释放,使血管活性因子失衡并致收缩血管的因子占有优势。多种毒性因子参与形成这一过程,但详细机制尚不明确。

有临床观察发现,尼莫地平可扩张视网膜中央动脉及脑部其它小动脉,且降压效果明显。临床其它参数也表明其在妊娠期高血压病治疗方面与硫酸镁具有相似的作用,且应用更简便、安全。

2 利尿的观点

二十世纪 50 年代非常强调利尿的作用,认为水肿是妊娠中毒的一个表现。目前水肿在妊娠高血压综合征的诊断中已经不列为常规表现,认为水肿是正常妊娠的一种反应,是妊娠生理上的重新调节,以增加血容量,适应胎儿生长发育。过去由于不明白水肿的形成原理,强调常规使用利尿剂。现在认为

利尿剂加重血容量减少,加重血液粘稠度和电解质紊乱,使病情恶化而一般不主张利尿。以下几种情况可以酌情利尿:① 妊娠期高血压病合并心衰、肺水肿、脑水肿。② 全身水肿或伴有腹水。③ 严重贫血,血容量过多者。

3 降压治疗的理论进展

妊娠期高血压病是妊娠期特发的高血压疾病,与继发于其它疾病的高血压及原发性高血压不同。妊娠期胎儿、滋养细胞分泌、免疫代谢功能参与血容量的调节,一旦失去平衡,血容量减少,肾素-血管紧张素-醛固酮分泌增加^[6-7,16-17],血管痉挛性收缩,周围血管总阻力增高、心排血量下降,循环血量减少,组织和胎盘灌注量不足等即可诱发妊娠期高血压病。如不及时干预,血管持续性痉挛收缩,可因缺血缺氧,血管内皮损伤,毛细血管通透性增加、白蛋白渗漏、血液胶体渗透压下降、血管舒缩因子比例失调,发展为重度妊娠期高血压病。终末器官受到损害,即可发生子痫、心力衰竭、肾功能衰竭及肺水肿等。妊娠期高血压病的病理生理变化,源于血管痉挛性收缩。治疗妊娠期高血压病除首选硫酸镁解痉外,还应适当选用降压药物控制血压。

妊娠期高血压病血压变化常常是暂时现象,经适当处理,特别是分娩后大部分产妇可迅速恢复正常,只有少数患者可能发生高血压病或肾脏损害。关于妊娠期发生的血压升高的基本原理目前尚不清楚,可能血压升高是适应某些病理状况而保护母体和胎儿的生理反应。因此不适当的降低血压可能有害而无益,只有在高血压威胁到了母体和胎儿安全时,才主张应用降压药物,以延长孕期,提高新生儿的存活率。降压药物的基本要求是不影响心排出量、不减低肾血流量、不减低胎盘血流量。

4 扩容治疗的观点

扩容曾经一度为妊娠高血压综合征的治疗方法之一,妊娠高血压综合征的基本病理表现之一是血液粘稠和低血容量。单独应用扩容治疗经临床实验表明有效。目前多数学者不主张常规扩容,可能是基于扩容治疗有一定的危险。只有存在严重低蛋白血症时应用白蛋白。

5 高压氧的治疗

高压氧可以提高血氧含量,增加血氧弥散距离,

有效地纠正各器官缺氧状态,防止小动脉痉挛可恢复血管通透性,减轻或消除局部水肿。改善肾脏及心血管功能,调整神经内分泌功能。

6 脐血管病变的临床意义

观察脐血管的显微结构表明,妊娠高血压病时脐血管发生不同程度的病理损害。脐血管病变能反映妊娠期高血压病的基本病变,并与胎盘病变有平行关系。中度妊娠期高血压病患者和重度妊娠期高血压病患者,脐血管发生了重度病变。而轻度妊娠期高血压病患者仅少数发生重度病变,提示脐血管病变与妊娠期高血压病病情的严重程度相一致。病情越重,血管病变越明显。脐血管病变可能是影响胎儿生长发育的一个重要因素。临床上妊娠高血压综合征常伴有 IUGR,改善胎盘血流是治疗 IUGR 的一个基本出发点。

7 食盐的限制

水肿的出现预示可能出现妊娠高血压综合征。对于水钠潴留,早期的学者皆主张限制钠的食入。但有研究表明,普通饮食并不加重妊娠高血压综合征的发展。相反,不适当的限制钠的摄入,会引起低钠血症和电解质紊乱。对于全身性水肿的患者适当限制食盐的摄入量。

8 妊娠期高血压病发病的遗传因素

妊娠期高血压病的遗传背景十分复杂。该病表现仅在女性孕期,胎母基因对发病的作用尚不明确。一些学者认为,能否从遗传方面对该病进行新的分类,分为单基因遗传模式和家族高发病率的线粒体遗传。克隆妊娠期高血压病的致病基因,可能有利于该病的发病原因和发病机制的研究。

妊娠可视为成功的半同种移植^[8,15],正常妊娠的维持有赖于母儿间免疫平衡的建立与稳定。当母体与胎儿之间的免疫平衡失调,就可能引发免疫排斥反应而导致妊娠期高血压病的发生。在妊娠期高血压病时,螺旋小动脉存在着类似移植排斥免疫反应的现象,呈现出排异反应典型的血管炎症改变,说明妊娠期高血压病与母体免疫反应异常有关。基于妊娠期高血压病是妊娠的特有疾病,胎儿是半个异体的特点,妊娠期高血压病的免疫遗传学说是合乎逻辑的,因而也可能是最终阐明妊娠期高血压病

病因的主要途径。可能的机制是,由于某些遗传因素导致母体对胎儿滋养膜抗原的低识别,造成防护性的免疫减弱和排斥反应的增强,使滋养细胞功能受损和胎盘的浅着床,从而引起胎盘缺血和代谢障碍。表现为胎盘源性细胞毒性因子增加,进而造成血管内皮损伤,血管活性物质平衡失调,导致全身小动脉痉挛,最终发生妊娠期高血压病。因此,遗传因素和免疫调节网络的确立和阐明,可能是最终揭示妊娠期高血压病因和发病机制的关键。

妊娠期高血压病的发生与人类白细胞抗原(HLA)的关系,文献报道还不一致。研究表明,妊娠期高血压病的发生与夫妇共享 HLA-DR4 有关,并提出 HLA-DR4 可能是妊娠期高血压病的易感基因。也有学者认为,妊娠期高血压病与 HLA 无关。用分子生物学方法寻找妊娠期高血压病的易感基因是目前十分活跃的领域。遗传因子与妊娠期高血压病时表现的免疫异常的关系以及是否存在特异的妊娠期高血压病致病基因等都有待于进一步研究证明。

9 补体活化与妊娠期高血压病的关系

近来研究表明,妊娠期高血压病与补体活化也有十分密切的关系^[4]。在先兆子痫及先兆子痫合并溶血、肝酶升高、低血小板计数(HELLP)综合征患者中,分娩时血浆各种补体的浓度显著高于对照组,分娩后逐渐降至正常。说明妊娠期高血压病时机体存在着过度的补体活化,这也许就是妊娠期高血压病发病的机制之一。

10 维生素 E

研究发现,血管内皮损害可能是妊娠期高血压病发病机理的中心环节,脂质过氧化是造成血管内损伤的原因。有学者将 66 例轻度妊娠期高血压病随机分成两组,治疗组在常规治疗的同时口服维生素 E,直到预产期。结果发现治疗组重度妊娠期高血压病及剖宫产率明显低于对照组。说明维生素 E 有预防轻度妊娠期高血压病病情发展作用。

参考文献

- [1] 乐杰,主编. 妇产科学,第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1997,113-121.
- [2] 乐杰,主编. 妇产科学,第 5 版. 北京:人民卫生出版社,2000,114-117.
- [3] 乐杰,主编. 妇产科学,第 6 版. 北京:人民卫生出版社,2003,99-104.
- [4] 乐杰,主编. 妇产科学,第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2003,92-100.
- [5] 周萼芬,主编. 产科学及产科技术. 北京:人民卫生出版社,1955,224-226.
- [6] 苏应宽,主编. 产科学及妇科学. 北京:人民卫生出版社,1958,100-103.
- [7] 石湘芸,张昭毅,赵云涛,等. 原发性高血压患者血浆肾上腺髓质素水平的初步观察. 中华核医学杂志,1996,16:266-267.
- [8] Macri CJ, Martinez A, Moody TW, et al. Detect of adrenomedullin, a hypotensive pep in amniotic fluid and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*, 1996,175:906-911.
- [9] 林其德. 妊高征病因学研究的进展. 中华妇产科杂志,1997,32:3-4.
- [10] 刘伯宁. 妊高征胎盘及胎盘的病理变化. 实用妇产科杂志,1991,7:117-122.
- [11] Chesley LC (1998): Hypertensive Disorders in Pregnancy. New York, Appleton-Century-Crofts. Cunningham FG, Lindeheimer MD (1998): Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 326: 927.
- [12] Dadak C, Kefalides A, Sinzinger H, Weber G (1982): Reduced umbilical artery prostacyclin formation in complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 144:792.
- [13] Gant NF, Daley GL, Chand S et al (2004): A study of angiotensin II Pressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52:2682.
- [14] Hughes EC (ed): Obstetric-Gynecologic Terminology. Philadelphia, FA Davis, 1992.
- [15] Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I (1998): Inadequate maternal response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-gestational age infants. *Br J Obstet Gynecol* 93:1049.
- [16] Kitzmiller JL, Benirschke K (2003): Immunofluorescent study of placental bed vessels in pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 115: 248.
- [17] Moncada S, Palmer RMI, Higgs EA (1991): Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 109.
- [18] Ritchard JA, Stone SR (1997) Clinical and laboratory observations on eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 99:754.

[本文编辑] 谈湧佈