

妊娠肝内胆汁淤积症胎儿猝死发病机制的研究进展^{*}

谭大勇 简 丽 吴味辛

(重庆医科大学第一临床学院产科 400016)

摘要:妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)妊娠晚期胎儿猝死,难以预料和准确监测,具有高风险性。目前其机制不明。孕妇和胎儿高胆汁酸水平对胎盘功能的影响和对胎儿的损伤是当前研究的主要方向。特别是一系列胆汁酸对心肌细胞毒性作用的实验,提示胆汁酸对胎儿心脏的毒性作用可能是引起胎儿猝死的重要原因。

关键词:妊娠肝内胆汁淤积症;胎儿;猝死;胆汁酸

Study advance to fetal sudden death in the late trimester in intrahepatic cholestasis of pregnancy

TAN Da-yong, JIAN Li, WU Wei-xin

Department of obstetrics, chongqing medical university first clinical college (400016)

ABSTRACT: Fetal sudden death in the late trimester in intrahepatic cholestasis of pregnancy(ICP) is hard to anticipate and monitor, therefore with high risk. It's mechanism is still unknown. The main research direction nowadays is the influence to the placenta and the damage to the fetal because of the high serum bile acid level in the pregnant woman and fetal. Especially a series of researches on the bile acid impairing cardiomyocyte function have proved the cytotoxicity of bile acids to the fetal heart is the vital factor that leads the sudden death of fetal.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy; fetal; sudden death; bile acid

妊娠肝内胆汁淤积症(intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP),是一种特发于妊娠的疾病,以妊娠中晚期孕妇发生皮肤瘙痒,黄疸伴肝功能生化指标异常为特征。ICP孕妇预后良好,产后瘙痒及黄疸迅速消退。但对胎儿有不良影响,可导致早产、胎儿宫内窘迫、死胎、死产等。特别是妊娠晚期突发性胎儿死亡,或称为猝死,既难以预料又无法准确监测。给广大产科工作者以巨大困惑的同时,也带给孕产妇及家属极大的精神创伤。文献报道,ICP患者胎儿宫内死亡率可达2%^[1]。更有研究指出,不明原因的死胎、死产中有半数是由ICP引起的^[2]。ICP胎儿猝死机制迄今不明,现就近年来有关研究进展综述如下。

1 胎盘病理改变

胎盘维系着母胎之间的血氧交换,是维持胎儿生长发育的重要器官。胎盘结构、功能的病理变化,必然影响胎儿的氧供,造成缺氧甚至死亡。

Costaya等^[3]对ICP胎盘进行组织形态学研究发现,由于ICP孕妇血清中酸盐水平显著增加,胆酸盐沉积于胎盘组织导致胎盘滋养细胞增生,合体芽增多,血管合体膜减少,合体细胞微绒毛肿胀、稀少,粗面内质网普遍扩张。认为新生绒毛粘连使绒毛间腔狭窄,血流灌注减少。同时血管合体膜减少影响了氧及营养物质的交换吸收,导致胎盘功能减退,发生胎儿慢性缺氧。使胎儿窘迫和死胎、死产率增加。

正常妊娠时,胎盘和脐带来源的一氧化氮(NO)增加,以增加胎盘血流量^[4]。由于ICP时胎盘功能减退,血流灌注减少,影响了胎盘源性NO的产生。同时内皮细胞受损,诱发和释放内皮素(endothelin, ET)。NO、ET是一对相互拮抗的血管活性物质,对调节生理状态下血管的舒缩状态和血流动力学有重要意义。NO能舒张血管,调节局部组织器官血液供应。ET是目前发现的最强烈的血管收缩多肽,缺氧刺激可使ET增加,

从而使胎盘血液灌注减少、胎儿缺氧。国内有研究证实^[5],ICP患者血清ET水平较正常晚期妊娠明显升高,而血清NO水平显著低于正常妊娠。母血过高的内皮素-1水平到达胎盘循环时,可导致胎盘血管持续痉挛,影响胎盘循环和脐血流量或速度,导致胎儿缺血缺氧、宫内窘迫。

上述研究结果推断ICP患者胎盘组织结构、功能的病理改变,可导致胎儿宫内慢性缺氧,以至胎儿窘迫甚至死亡。

但是近年来的大量实验和临床研究证据,对胎儿慢性缺氧学说提出了质疑。首先,正常情况下,胎盘-胎儿循环有2倍以上的储备力,绒毛间腔血流量有50%参与胎儿交换。因而只有当绒毛间腔血流量减少超过50%时,才会危及胎儿,增加胎儿缺氧的危险性。Kar等^[6]用同位素¹³³Xe测定ICP胎盘绒毛间腔血流量,发现为正常妊娠的67%。刘伯宁等^[7]对ICP胎盘进行组织计量学测定,表明ICP胎盘绒毛间腔容积为正常妊娠的77%。且胎盘膜绒毛交换表面积仍在正常范围内。王晓东等^[8]采用人离体胎盘小叶双面灌注模型,研究ICP胎盘膜对氧气的扩散能力,表明ICP胎盘膜对氧的扩散功能与正常妊娠胎盘无明显差别。以上研究提示ICP患者的胎盘膜扩散距离、交换表面积及膜对氧气的通透性均正常。这表明ICP患者的胎盘组织结构的病理改变,不影响母胎间的血氧交换及运输。

现在多数学者倾向于急性缺氧是导致ICP胎儿缺氧甚至死亡的重要原因,但具体机制尚不清楚。Sepulveda等^[9]研究胆汁酸对人离体胎盘绒毛静脉的作用,发现高浓度的胆汁酸有浓度依赖性血管收缩作用,使胎盘绒毛表面血管痉挛,绒毛静脉血管阻力增加,在胎盘绒毛膜板的水平,氧合血流量骤然减少,致胎儿血氧灌注急剧下降,胎儿急性缺氧。Altshuler等^[10]认为,胆汁酸是胎粪的主要成分之一,羊水胎粪污染时,羊水胆汁酸水平大大升高,使得ICP胎盘绒毛板静脉腔暴露于高浓度的胆汁酸中,致绒毛板静脉血管收缩,可能导致胎儿急性缺氧。常青等^[11]对ICP患者胎盘及胎儿脐带组织进行免

* 作者简介:谭大勇(1975-),男,硕士研究生,研究方向:围产医学。

通信地址:重庆医科大学255号信箱;邮编:400016 电话:13108922180;023-89014164

(收稿日期:2006-02-13 接受日期:2006-03-08)

疫组化研究发现,在体脐静脉内皮细胞(HUVEC)及胎盘组织的舒血管活性物质(生长抑素,P物质)表达下调,缩血管活性物质(神经肽Y)表达上调。为ICP患者血管痉挛引起急性胎儿缺氧的物质基础提供了实验依据。

2 胆汁酸的毒性作用

ICP显著的生化改变是母体循环、胎儿循环及羊水高胆汁酸水平。ICP时胆汁酸通过胎盘的扩散形式增加,依赖ATP的转运降低,同时胎儿体内的胆汁酸向母体转运受到抑制^[11],脐血胆汁酸浓度明显升高,其水平高于母体。ICP患者羊水中初级胆汁酸水平可比正常高70倍,尤其是CA^[12]。

实验研究证明,胆汁酸对培养的肝细胞、红细胞、胃肠黏膜上皮细胞和心血管内皮细胞等均有浓度及时间依赖性细胞毒作用。目前认为胆汁酸细胞毒作用机制主要与细胞能量衰竭和氧自由基作用有关。低浓度(0.25~0.5 mmol/L)胆汁酸有可逆性的抑制肝细胞浆膜Na⁺/K⁺-ATP酶,并改变细胞膜脂质流动性的作用,高浓度胆汁酸(>1 mmol/L)时,Na⁺/K⁺-ATP酶活性则转为不可逆,出现“酶漏现象”。阻塞性黄疸的肝细胞线粒体(ATP)合成能力明显下降,肝细胞内ATP含量明显减少,并有线粒体呼吸链功能异常,进一步研究证明胆汁酸损害了肝细胞线粒体的电子传递^[14]。胆汁淤积症患者血浆及红细胞内脂质过氧化物增加,体外实验证明氧自由基参与了胆汁酸的细胞毒作用。胆汁淤积症患者血浆及红细胞内脂质过氧化物增加,体外实验证明氧自由基参与了胆汁酸的细胞毒作用。近年来发现胆汁酸还可以引起细胞凋亡及坏死,并与胆汁酸的浓度及作用时间有关,低浓度的胆汁酸导致肝细胞凋亡,高浓度的胆汁酸则导致肝细胞坏死,胆汁酸处于高浓度时,与细胞短间接接触可引起细胞凋亡^[15]。

目前胆汁酸对胎儿细胞的损伤的研究少。Youssef^[16]等报道牛磺胆酸对离体鼠心耳和兔心脏均有剂量依赖性负性肌力和负性频率作用。Williamson、Gorelik和Yang等^[17-19]人通过一系列研究证实,牛磺胆酸可使体外培养的新生大鼠心肌细胞内质网膜对Ca²⁺通透性增加,使细胞内Ca²⁺超载,Ca²⁺动力学异常。同时损伤心肌细胞间缝隙连接,导致心肌细胞收缩强度和心率显著下降,心肌细胞收缩幅度、同步性和节律性发生改变,出现心动过缓甚至停搏。并发现将心肌细胞暴露于高浓度牛磺胆酸(>0.3 mmol)一定时间,新生大鼠心肌细胞出现持久性的损伤,而成年大鼠心肌细胞的损伤具有可逆性。对ICP死产新生儿的心肝肾组织进行病理检查,发现心肌细胞、肝细胞、肾曲小管上皮细胞均呈空泡变性^[20]。这些研究表明,胆汁酸对心脏有直接毒性作用。并提示胎儿心肌细胞较成人心肌细胞对胆酸的毒性作用更为敏感,ICP患者血清中高浓度胆酸可能是导致胎儿进行性加重的心律失常和突发胎死宫内的原因之一。

3 胆红素的毒性作用

ICP时胆酸盐沉积于肝内胆管,影响胆红素的排泄导致血清胆红素升高。胆红素可以增加胆汁酸的细胞毒作用,使胆汁酸的毒性加大,可能是通过增加胆汁酸与磷脂的比率所致^[21]。胆红素本身也具有细胞毒性。胆红素能降低组织呼吸商,抑制(NADH)氧化作用,并通过分解线粒体破坏氧化磷酸化,损害细胞的线粒体结构和功能,使细胞内的ATP合成减少,使心肌细胞受损,从而损害心肌正性肌力反应^[22]。漆洪波等^[23]在对ICP患者进行临床分度诊断研究时,统计数据表明血清胆红素者升高者,胎儿窘迫及羊水粪染的发生率显著升高,血清胆红素更能反映ICP的严重程度及其对胎儿的危害程度。赵纯全等^[24]对501例ICP患者的临床分析也发现有黄

疸的ICP患者,其发生羊水粪染、新生儿Apgar评分≤7分及围产儿死亡率较无黄疸者显著增高,6例围产儿死亡均发生在有黄疸者。

综上所述,妊娠肝内胆汁淤积症胎儿猝死发病机理目前尚不完全清楚。但大多数研究表明主要与两方面因素有关:一方面,胆汁酸引起胎盘结构、功能的病理变化,造成母胎血氧交换、运输障碍。以至引起胎儿慢性或者急性缺氧。目前大多数学者倾向于急性缺氧学说;另一方面,胆汁酸和胆红素直接对胎儿造成影响。通过其细胞毒性使胎儿细胞能量衰竭,氧自由基损伤及细胞凋亡、死亡等,从而使胎儿受到损害。特别是近年来一系列研究表明,胆汁酸对未成熟心肌细胞有明确的毒性作用,能影响心脏收缩功能、导致心律失常。提示胆汁酸对胎儿心脏的毒性作用,可能是ICP时胎儿猝死的重要原因。

参考文献

- [1] Lammert F, Marschall HU, Glantz A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management [J]. J Hepatol 2000,33(6): 1012-1021
- [2] Scheuer P, Chambers J, Rogers A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Br Med J, 1995,310(1): 260
- [3] Costoya AL, Leontic EA, Rosenberg HG, et al. Morphological study of placental terminal villi in intrahepatic cholestasis of pregnancy: histochemistry, light and electron microscopy [J]. Placenta, 1980,1(4): 361-368
- [4] Leamont JG, Poston L. Nitric oxide is involved in flow-induced dilation of isolated human small fetoplacental arteries [J]. Am J Obstet Gynecol, 1996,174(2): 583-585
- [5] 李海燕, 万丹, 路会侠, 等. 妊娠肝内胆汁淤积症患者血清一氧化氮及内皮素水平与胎儿缺氧的关系 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004,20(12): 753-754
- [6] Karr K, Jouppila P, Kukka J, et al. Intervillous blood flow in normal and complicated late pregnancy measured by means of an intravenous 133Xe method [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 1980,59(1): 7-10
- [7] 刘伯宁, 沈宁, 陶雯琪, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症胎盘的组织计量测定 [J]. 中华妇产科杂志, 1988,23(2): 9-12
- [8] 王晓东, 刘淑芸, 衡正昌. 胎盘因素对妊娠肝内胆汁淤积症胎儿缺氧的影响 [J]. 华西医学报, 2002,33(1): 108-110
- [9] Sepulveda WH, Gonzalez C, Cruz MA, et al. Vasoconstrictive effect of bile acid on isolated human placental chorionic veins [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991,42(3): 211-215
- [10] Altshuler G, Arizawa M, Molnar N, Nadasdy G. Meconium induced umbilical cord vascular necrosis and ulceration: a potential link between the placenta and poor pregnancy outcome [J]. Obstet Gynecol, 1992,79(5): 760-766
- [11] 常青, 李俊男, 江露, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者胎盘与脐带中血管活性物质的表达及其意义 [J]. 重庆医学, 2004,33(5): 659-661
- [12] Serrano MA, Brites D, Larena MG, et al. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport across the human placenta [J]. J Hepatol, 1998,28(5): 829-839
- [13] Heikkinen J, Maentausta O, Tuimala R, et al. Amniotic fluid bile acids in normal and pathologic pregnancy [J]. Obstet Gynecol, 1980,56(1): 60
- [14] Krahenbuhl S, Tals C, Fisher S, et al. Toxicity of bile acid on the electron transport chain of isolated rat liver mitochondrial [J]. Hepatology, 1994,19(5): 471-479
- [15] Christine B, Sabine AL. Effects of TUDCA on bile acid induced apoptosis and cytolysis in rat hepatocyte [J]. Hepatology, 1998,28(1): 99-106
- [16] Youssef S A, Ramadan A, Afifi N A. Haemodynamic alterations in-

- duced by toxic level of sodium taurocholate[J]. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 1991, 98(2): 56-60
- [17] Williamson C, Gorelik J, Eaton B M, et al. The bile acid taurocholate impairs rat cardiomyocyte function: a proposed mechanism for intrauterine fetal death in obstetric cholestasis [J]. Clin Sci, 2001, 100(4): 363-369
- [18] Gorelik J, Shevchuka A I, Diakonov I, et al. Dexamethasone and ursodeoxycholic acid protect against the arrhythmogenic effect of taurocholate in an in vitro study of rat cardiomyocytes [J]. An International Journal of Obstetrics and Gynecology, 2003, 110(5): 467-474
- [19] Yang, Weiwen, Li, Min, He, Shouchun, et al. The effects of conjugated cholic acid on neonatal rat myocardial cell cultures[J]. Obstetrics and Gynecology, 2005, 105(4) supplement: 40s-41s

- [20] 葛霞, 李茂胜, 赵连军, 等. 妊娠后期皮肤瘙痒、黄疸、新生儿窒息[J]. 临床与实验病理学杂志, 1999, 15(2): 171-172
- [21] Bjornbeth BA, Labori KJ, Hvattum E, et al. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1991, 42(3): 211-215
- [22] Hansen TWR, Mathiesen SBW, Walaase SL. Bilirubin has wide spread inhibitory effects on protein phosphorylation[J]. Pediatr Res, 1996, 39(6): 1072-1077
- [23] 漆洪波, 邵勇, 吴味辛, 等. 妊娠肝内胆淤积症分度诊断和处理的临床意义[J]. 中华妇产科杂志, 2004, 39(1): 14-17
- [24] 赵纯全, 邵勇, 吴味辛. 妊娠期肝内胆淤积症的临床分型研究: 附 501 例分析[J]. 实用妇产科杂志, 1999, 159(4): 199-200

促红细胞生成素的抗炎症作用研究进展^{*}

王伟 肖颖彬

(第三军医大学新桥医院心血管外科 重庆 400037)

摘要:促红细胞生成素是一种造血因子, 临床中广泛应用于治疗各种原因造成的贫血。近年的研究发现, EPO 具有多种非造血生物作用, 其中对各组织以及全身炎症反应的保护作用已成为目前的研究热点之一。但目前 EPO 抗炎症作用相关的机制尚不明确。本文对 EPO 的抗炎症作用及其可能机制作一综述, 并对 EPO 在临床中的应用前景进行了展望。

关键词:促红细胞生成素; 抗炎症作用; 促红细胞生成素受体

Progress in Studies of the Anti-inflammatory effect of Erythropoietin

WANG Wei, XIAO Ying-bin

Department of Cardiovascular Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

ABSTRACT: Erythropoietin, the principal regulator of erythroids progenitor cells, is widely used to treat anemia caused by many diseases. In recent researches, EPO has been proved to have many different non-hematopoietic biological effects, in which the anti-inflammatory effect of EPO has drawn much attention from the researchers. However, the mechanism of this effect is still unclear. This paper reviewed the anti-inflammatory effect of EPO and its potential mechanism, and previewed the prospect of the clinical application of EPO.

Key words: Erythropoietin; Anti-inflammatory effect; EPOR

促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种调节红细胞生成的细胞因子, 主要由肾脏产生。以往研究认为, EPO 的主要生物学作用为促进红系祖细胞分裂分化为成熟的红细胞, 增加循环中红细胞数量, 因此, 在临床上 EPO 被广泛应用于治疗各种原因引起的贫血, 包括肾性贫血、新生儿贫血、癌性贫血等。但是, 近年来研究发现, EPO 受体(EPOR)还广泛分布于各种非造血组织, 具有多种非造血生物作用, 如促进血管生成、胚胎发育、组织保护、抗炎等作用, 所以被认为是一种全身性的保护性细胞因子。本文主要对 EPO 的抗炎症作用研究进展作一综述。

1 EPO 及其受体的生物学特性

EPO 是一种糖基化蛋白质激素, 缺氧是其最强的诱导因子^[1]。人 EPO 基因组为单拷贝, 5.4 kb 长, 有 5 个外显子和 4 个内含子, 其 5' UTR 处有 AP-1、SP-1、NF-IL-6、GRE 和 NF-κB 的结合序列。EPO cDNA 编码 193 个氨基酸, 包括 27 个氨基酸先导序列, 成熟 EPO 分子由 166 个氨基酸残基(AA)组成, 分子量为 18 kDa。在 CHO 细胞中表达 EPO 为 30 kDa, 糖

基含量为 39%, 在人尿中的 EPO 为 34 kDa 糖蛋白^[2]。

EPO 的产生由组织的氧合状态调节。大约 90% 的 EPO 由肾小管旁间质细胞分泌。正常人血浆 EPO 水平维持在 15-20 IU/L^[1]。肾脏的缺氧可导致 EPO 合成增加并刺激红细胞生成。当缺氧因素刺激时, 产 EPO 的管周细胞参与 EPO 的合成, 缺氧因素消除后, 此细胞恢复非分泌状态^[2]。

这一机制最主要的调节因子是 HIF-1, HIF-1 是至少 20 个红细胞生成和血管发生基因的转录激活子, 包括 Epo、转铁蛋白、血管内皮生长因子(VEGF)以及一系列葡萄糖代谢的重要基因^[3]。

EPOR 为一跨膜受体, 属细胞因子受体超家族, 与 EPO 的作用高度保守, 已知不能与 EPO 外的其他细胞因子作用。EPOR 糖基化后为 66 kDa, 由 508 个 AA 组成, 包括 24 个 AA 的先导序列, 成熟 EPOR 为 484 个 AA, 其中, 胞膜外区 226、穿膜区 22、胞浆区 236 个 AA。EPOR 有高亲和力和低亲和力两种, 至今对 EPOR 组成的确切结构和信号转导还不清楚。目前至少已发现 3 种在自然状态下由于膜受体裂解脱落的可溶性 EPO 受体(sEPOR)。EPO 作用于受体后, 形成同源二聚体, 进而激活受体相关 JAK2, 启动细胞内信号转导通路^[4]。

* 作者简介: 王伟(1982-), 男, 在读硕士研究生 联系方式: E-Mail: donadel@263.net

(收稿日期: 2006-02-15 接受日期: 2006-03-10)