

· 思路与方法 ·

妊娠高血压综合征中医药研究思路*

尤昭玲 王若光

妊娠高血压综合征(简称妊高征)是导致孕产妇和婴儿发病率及死亡率升高的主要原因,已成为妇产科领域重要研究课题之一。但目前中医药对之研究尚显不足。本文从胎盘血供调控因素角度分析了妊高征的发病机制、中医药研究中存在的不足及进一步研究的切入点,以期对深化本病的研究有所裨助。

1 改善胎盘供血不足是本病中医药研究的主要方面 妊高征的确切病因目前尚未明确,但胎盘化血管重铸过程中血管浸润受阻是目前认可的病理机制。生理状态下,胎儿-胎盘循环具有血流量大、低血流阻力、缺少自主神经支配的特点,主要靠血管活性物质来维持其低张状态。子宫、胎盘、脐血管是产生一氧化氮(NO)的主要部位,NO对保持子宫-胎盘-胎儿足够的血供有着重要作用⁽¹⁻³⁾。已经证实,胎盘合体滋养细胞及干绒毛血管平滑肌细胞及内皮细胞有内皮型一氧化氮合酶 mRNA(eNOS mRNA)的表达,是妊娠基础状态下内皮源性 NO 合成的主要来源,妊娠蜕膜组织也有 eNOS 活性⁽²⁾。合体细胞滋养层及血管平滑肌、内皮也发现有诱导型一氧化氮合酶 mRNA(iNOS mRNA)的表达,说明其参与对母体免疫损害或病原体入侵的监视活动⁽⁴⁾。有人发现,滋养层细胞所产生的释放入绒毛间隙的 NO,对胎儿胎盘血管张力不产生影响,也不影响该部位血管渗透压。因此,滋养层细胞所产生的 NO 是具有重塑子宫螺旋动脉的作用,还是具有类似某些自分泌或旁分泌因子调节滋养层细胞生长和功能的作用,尚有待研究^(2,3)。不少临床或基础研究报告表明,活血化瘀中药对 NO、ET 水平、NOS 表达等具有很好的调节作用。

蜕膜、胎盘滋养层细胞、血管平滑肌细胞及内皮细胞都有血管内皮生长因子(VEGF)的高度表达,说明其参与了这些部位血管的形成过程。VEGF 与受体 Flt-1 结合后,通过介导钙离子内流的作用激活滋养层细胞内钙依赖型 NOS(cNOS),从而可能介导 NO 释放入局部或循环。早期妊娠绒毛及蜕膜组织中 NOS 活性最高,VEGF 也在妊娠早期明显高于足月妊娠时。

在缺氧刺激下,内皮细胞可产生 VEGF,并通过 NO 影响胎盘循环。滋养细胞内还存在 VEGF 的自分泌环(尽管在缺氧刺激下内皮细胞也可产生 VEGF,但它却没有自分泌环),VEGF 以自分泌方式介导 NO 释放,过多的合成 NO 进入局部,具有细胞毒性作用,可抑制细胞 DNA 的合成,控制胎盘增长,这可能与胎儿宫内生长迟缓发生时常伴发小胎盘有关。VEGF 通过介导 NO 释放在胎盘生长、胎盘血管形成以及维持胎盘循环张力方面具有重要作用⁽³⁾。目前,妊高征时 NO 水平的检测结果存在矛盾,但胎盘绒毛 eNOS 或 eNOSmRNA 检测结果支持 NO 减少,导致血管痉挛或舒张不良的认识,结合妊高征及胎儿宫内生长迟缓时存在胎盘血管床发育受阻的病理,因此,可以推测 VEGF 下降→血管浸润受阻,VEGF 下降→NOS 下降→NO 下降→子宫螺旋动脉急性粥样硬化,血管痉挛或舒张不良,缺氧→VEGF 上升→NOS 上升→NO 上升→释放入局部上升→细胞凋亡增加。

胎盘的生长发育是一个动态过程,为更好地适应胎儿的需要,胎盘通过蜕膜细胞及滋养细胞的增殖与凋亡不断进行组织结构的改建,进而实现其功能的完善。已发现啮齿类动物的子宫内膜细胞凋亡在着床和胎盘化过程中发挥重要作用,蜕膜细胞凋亡保证了滋养细胞到达母体血管,因无炎症反应而不影响胚胎存活^(5,6)。在妊高征和胎儿宫内生长迟缓血管重铸过程中,滋养叶细胞浸润仅达蜕膜段,滋养细胞丧失浸润活力,胎盘浅表着床,产生滋养叶细胞缺血缺氧。其病理特征为蜕膜基底部及壁层的螺旋小动脉中发生急性粥样硬化,纤维素样坏死和巨噬细胞、淋巴细胞浸润血管壁。NO 减少或其活性降低或失活增加是动脉粥样硬化(AS)的早期表现之一。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是单核细胞重要的趋化、活化因子,与 AS 的发生、发展有关。研究证实,L-精氨酸(L-Arg)作为 NO 合成底物,通过 NO 调节 MCP-1 表达作用,而具有抗 AS 作用。

先兆子痫患者血浆中肿瘤坏死因子 α (TNF α)量较正常妇女明显升高,TNF α 作为细胞毒性因子参与妊高征的发病过程,可使细胞内 eNOS mRNA 半衰期由 24h 降为 3h,从而降低细胞内 eNOS mRNA 的表达。生理情况下绒毛细胞滋养层细胞分泌 TNF α ,诱发绒毛轴心的间质细胞分泌粒-巨噬细胞集落刺激因

* 国家自然科学基金(No. C3000225) 国家中医药管理局基础研究项目(No. 2000-1-17) 湖南省教委青年项目(No. 0113014) 资助
万方数据
湖南中医学院中西医结合系临床教研室(长沙 410007)

子和集落刺激因子,调节滋养层细胞的增殖、分化及凋亡⁽⁵⁾。病理状态下 $TNF\alpha$ 过多释放,引起内皮细胞损伤,在胎盘局部引起滋养层细胞凋亡增加,滋养细胞丧失浸润活力,导致胎盘浅表着床。胎盘滋养细胞凋亡增多,被认为是引起胎儿宫内生长迟缓的一个主要病理过程⁽⁶⁾。动脉粥样硬化组织中存在 $TNF\alpha$,可能通过抑制 eNOS 基因表达,使 NO 产生减少,引起与动脉粥样硬化相关的血管舒张减弱。 $TNF\alpha$ 诱导细胞凋亡机理与氧自由基有关, $TNF\alpha$ 可促进入绒毛膜滋养层细胞内氧自由基的生成,细胞内的氧自由基既可直接损伤 DNA,也可攻击蛋白质,尤其可使酶活性蛋白质的功能丧失,从而诱导细胞凋亡。bcl-2 基因作为细胞凋亡的调控抑制基因调节细胞凋亡,bcl-2/Bax 的比例决定了细胞是存活或是凋亡。胎盘滋养细胞的凋亡过程和变化与妊高征、胎儿宫内生长迟缓时胎盘浅表着床以及与 NO 和 NO 相关因素之间可能存在相互联系。总之,在胎盘化过程和滋养细胞、蜕膜细胞凋亡等病理过程中,VEGF、 $TNF\alpha$ 、iNOS、eNOS、NO、MCP-1 以及 bcl-2/Bax 存在一定的内在关系,这些因素之间的关系决定子宫-胎盘-胎儿的血液循环的状态。因此,着眼于改善胎盘供血状态,可能是中医药防治本病研究的最佳切入点。

2 中医药研究存在问题及活血化瘀法引入本病研究的意义 中医药有关妊娠疾病的研究较少,一些严重的妊娠疾病的论治思路僵化,方法单一,疗效不理想。妊高征属“子肿”、“子眩”、“子痫”等病证范畴,传统理论认为脾虚、肾虚或气滞致水湿不运发为肿胀,阴虚或脾虚肝旺而发眩晕,肝风内动或痰火上扰导致子痫。这些认识自古以来少有改变,理论上基本沿袭了内科水肿、眩晕、痫证等病症的病机的分析,忽视了妊娠生理过程的特殊性,在这一理论指导下的治则:如健脾或温阳利水、平肝潜阳、镇肝熄风之类,选方如全生白术散、五皮饮、天仙藤散、杞菊地黄丸、半夏白术天麻汤(或天麻钩藤饮、镇肝熄风汤)、羚羊钩藤汤之类。多年的临床实践证明,疗效不可靠,且方中一些药物对妊娠有不良影响。因此传统中医对妊高征治疗理论和方药虽然很多,但形同虚设。实质上,妊高征病因病理与内科疾病原发性高血压或肾性高血压等有着本质不同,胎盘因素可能是导致妊高征一系列病变的中心环节。

众多临床及研究证据表明,妊高征病变过程存在血瘀证候,其主要依据有(1)病变过程表现为:滋养细胞缺血缺氧→胎盘化血管重铸过程中血管浸润受阻→胎盘浅表着床→小动脉痉挛或舒张不良、循环阻力增大,胎盘血流量下降→子宫-胎盘-胎儿血供不足;

(2)循环微血栓形成、红细胞变形能力下降,血浆粘度增大;(3)血管活性因子平衡失调,凝血机制异常;(4)易合并孕早期阴道流血或胎盘早剥;(5)可致胎死宫内;(6)有选择性地应用活血化瘀药物如丹参(有“一味丹参可抵四物之说”,有效成分能松弛平滑肌)、当归、川芎(脂溶性成分可舒张平滑肌)等,并配益气固本之药(如黄芪,具有降压、利水、舒张平滑肌作用),益气、化瘀有机结合,活血不忘安胎,则能够达到益气生血、行血行水之功,对妊高征表现的高血压、水肿、蛋白尿及胎儿宫内生长迟缓表现的胎不长养等,具有长胎、降压、利水、改善微循环,缓解血管痉挛,提高子宫-胎盘-胎儿血供作用,临床疗效较好(如名方补阳还五汤也是通过益气而达到行血化瘀之目的)。(7)中药有效成分青心酮、川芎嗪对妊高征、胎儿宫内生长迟缓动物或病例,具有调整血浆心钠素、环核苷酸水平,提高胎盘血管壁一氧化氮合酶含量,降低血浆内皮素水平,以及提高子宫、脐血流量,调整前列腺素水平等作用。上述为本病存在血瘀证的认识提供了充分依据。

妊高征之高血压、水肿、蛋白尿三大症状不应割裂,应综合分析判断,以补阳还五汤及当归芍药散等为代表的益气化瘀或活血化瘀方剂则开阔了治疗妊高征的思路,从治气、治血、治水角度,益气行水、活血利水相结合,益气化瘀而潜阳,从而可以达到扶正祛邪、安胎祛病之目的。

总之,将血瘀证与活血化瘀、益气化瘀等法引入妊高征的研究与治疗之中,探讨妊娠疾病血瘀证形成的实质,并将活血化瘀与益气固本有机结合,根据药理作用特点,有选择性地运用化瘀药物,必将为这些疾病的论治揭开新的篇章,同时也对丰富妊娠疾病的诊疗思路和方法,具有积极意义。

参 考 文 献

1. 侯振江,刘月珍,李淑珍. 内皮细胞因子在妊高征监测中的应用. 国外医学妇产科分册 1999;10(1):7.
2. 沈文洁,杨梦庚,鲁永鲜,等. 内皮型一氧化氮合酶 mRNA 在人类胎盘中的表达. 中华妇产科杂志 1999;34(3):150.
3. 潘石蕾,余艳红. 一氧化氮和血管内皮生长因子对胎盘功能及胎儿生长发育的调控. 中华妇产科杂志 1999;34(1):50.
4. 夏革清,孙永玉. 一氧化氮对不同妊娠期子宫平滑肌的作用. 国外医学妇产科分册 1999;29(1):27.
5. 丁峰,陈士岭,邢福其. 肿瘤坏死因子与女性生殖器官的细胞凋亡. 国外医学妇产科分册 1998;25(4):224.
6. 吴琦娉摘,唐家龄校. 胎盘细胞凋亡增多与子宫内生长迟缓的关系研究. 国外医学计划生育分册 1998;17(4):237.