

妊娠高血压综合征患者胎儿脐带血管形态结构的变化*

蓝永洪¹, 杨智¹, 黄明媚², 齐亚灵³, 牛海艳^{1△}

(海南医学院:1. 形态学实验室;2. 附属医院妇产科;3. 组织学与胚胎学教研室,海口 571199)

摘要:目的 研究妊娠高血压综合征(简称妊高征)患者胎儿不同节段脐带血管形态的改变情况,探讨妊高征和脐带血管形态的关系。方法 收集胎儿脐带 36 条,来自健康孕妇 17 例,妊高征患者 19 例(轻度子痫前期患者 9 例,重度子痫前期患者 6 例,子痫患者 4 例),取不同节段(胎盘端、中间段、胎儿端)的脐带组织进行常规脱水、包埋、切片及染色。采用数码显微镜进行显微摄像,计算机图像分析软件测试不同节段脐带静脉和动脉血管管径、管壁和管壁/管径比值,并对测试结果进行分析比较。结果 从胎盘端到胎儿端,脐带静脉和动脉管径、管壁/管径比值逐渐减小,而管壁逐渐增厚($P < 0.05$)。与健康孕妇相比,妊高征患者胎儿的脐带静脉和动脉管径、管径/管壁比值明显减小,管壁明显增厚,并随病情严重程度逐步加剧($P < 0.05$)。结论 妊高征与脐带血管形态结构变化关系密切,脐静脉的变化明显大于脐动脉,以胎儿端最为明显。

关键词:脐带;血管;妊娠高血压综合征;形态结构

中图分类号:R714.2

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)36-4869-03

Morphological structural changes in umbilical vessels of fetus in patients with pregnancy induced hypertension*

Lan Yonghong¹, Yang Zhi¹, Huang Mingmei², Qi Yaling³, Niu Haiyan^{1△}

(1. Morphological Laboratory; 2. Gynecological Department of Affiliated Hospital; 3. Department of Histology and Embryology, Hainan Medical College, Haikou, Hainan 571199, China.)

Abstract: Objective To study morphological structural changes for different segment umbilical vessels of fetus in patients with pregnancy induced hypertension (PIH), and explore relationship between PIH and umbilical vessels. Methods Totally 36 umbilical cords from fetus of pregnant women without and with PIH (17 cases, 19 controls) were collected, and take umbilical cord of placental, middle, and fetal segment to routine dehydration, embedding, section and stain. In the cases 9 women had mild preeclampsia, 6 had severe preeclampsia and 4 had eclampsia. Microscope images were obtained by digital microscope, and lumen diameter, wall thickness and wall-luminal ratio of different segment umbilical vein and arteries were tested by computer image analysis software. The test results were analyzed and compared. Results From the placental end to the fetal end, the lumen diameter and wall-luminal ratio gradually decreased, and wall thickness gradually increased in the umbilical vein and arteries ($P < 0.05$). Compared to normal pregnant women, the lumen diameter and wall-luminal ratio decreased, and wall thickness increased in patients with PIH, and the above changes aggravated by disease severity ($P < 0.05$). Conclusion PIH is associated with structural changes in the umbilical vessels. These changes are more predominant in the vein than in the artery and most obvious in the fetal end.

Key words: umbilical cord; vessel; pregnancy induced hypertension; morphological structure

妊娠高血压综合征(pregnancy induced hypertension, PIH),简称妊高征,是妊娠期特有的疾病。发生率中国为 9.4%~10.4%,国外为 7.0%~12.0%^[1]。该病严重影响母婴健康,是孕产妇和围生儿死亡的主要原因^[2-3],其中,子宫胎盘血流灌注下降是影响胎儿生长发育的重要因素^[4-5]。多普勒超声显示,妊高征患者胎儿脐带血管血流动力学发生明显的变化^[6-7],而血流动力学指标与血管的管径大小和管壁的顺应性有密切的关系,管径的减小和管壁弹性的下降均会导致血流阻力增加,从而影响血流量的供给。国外学者 Koech 等^[8]研究表明,妊高征与脐带血管的形态结构变化有密切的关系。国内有研究^[9-10]也证实妊高征患者脐静脉的中膜厚度、细胞核的数密度和面密度均增大,平滑肌的含量增多,弹性纤维、胶原纤维数目增多。但是脐带有胎盘端和胎儿端,其血管的管径、管壁、中膜、管壁/管径比值等形态结构各不相同^[11]。因此,本研究通

过收集妊高征患者胎儿脐带标本,分别取胎儿端、中间段和胎盘端的脐带标本制成石蜡切片,并进行 HE 染色,然后在数码显微镜下摄取图像,在图像分析软件中分别检测静脉和动脉的管径大小、管壁和管壁/管径比值,并与健康孕妇胎儿脐带进行对照分析,探讨妊高征患者脐带血管形态结构的变化,为研究妊高征对血管形态结构的影响机制及其对胎儿发育的影响提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 材料 收集海南医学院附属医院妇产科 2012 年 1~12 月的 36 例胎儿脐带标本,排除脐带绕颈、脐带真结、脐带假结及脐带血管扭曲等标本。健康孕妇胎儿 17 例,妊高征患者胎儿 19 例,其中,轻度子痫前期患者 9 例,重度子痫前期患者 6 例,子痫患者 4 例,妊高征的诊断和分类标准参考乐杰主编的《妇产科学》^[12]。

* 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(812194)。 作者简介:蓝永洪(1978-),硕士,高级实验师,主要从事定量病理学研究。

△ 通讯作者, E-mail:2341933@qq.com。

1.2 实验方法

1.2.1 实验仪器及软件 生物组织自动脱水机(ZT-12P2,孝感亚光医用电子技术有限公司);冷冻包埋机(YB-6LF,孝感亚光医用电子技术有限公司);手动轮转切片机(RM2235,Leica,德国);光学显微镜(CX31,Olympus,日本);专业数字摄像头(DPIXEL200,广州市泰柯计算机有限公司);Image-Pro Plus 6.0 图像分析软件(Media Cybernetics,美国)。

1.2.2 切片制备、图像采集及测试 分别取胎盘端、胎儿端和中间段的脐带组织进行固定、脱水、包埋,制成 4 μm 的石蜡切片,常规 HE 染色,中性树胶封片。在安装外置式摄像头的光学显微镜物镜下拍摄脐带静脉和动脉的图像,并保存于计算机待测。采用 Image-Pro Plus 图像分析软件分别测试不同段脐带静脉和动脉的血管管径和管壁厚度,并计算管壁/管径的比值。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分

析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析(ONE-WAY ANOVA)及基于此的组间多重比较方法(SNK 法)比较不同组间的形态结构参数,上述分析均采用双侧检验,检验水平 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 健康孕妇 17 例,年龄 23~37 岁,孕周 37~41 周;妊高征患者 19 例,年龄 22~44 岁,孕周 32~39 周。与健康孕妇相比,妊高征患者的血压升高,孕周下降,胎儿体质量减轻($P < 0.05$),而年龄、脐带长度和胎盘质量差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 各组孕妇不同阶段脐带血管形态结构比较 从胎盘端到胎儿端,脐带静脉和动脉管径、管壁/管径比值逐渐减小、而管壁厚度逐渐增大($P < 0.05$)。与健康孕妇相比,妊高征患者胎儿的脐带静脉和动脉管径、管壁/管径比值明显减小,管壁厚度明显增大,并随病情严重程度逐步加剧($P < 0.05$)。

表 1 健康孕妇和妊高征患者的一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	脐带长度 (cm)	胎儿体质量 (g)	胎盘质量 (g)
健康孕妇	17	32.0 \pm 4.3	38.7 \pm 1.0	113.9 \pm 8.6	72.5 \pm 3.9	50.4 \pm 8.5	3 089.1 \pm 560.7	524.1 \pm 101.1
轻度子痫前期患者	9	32.3 \pm 5.6	36.6 \pm 2.3	151.9 \pm 17.5	87.8 \pm 11.8	53.7 \pm 11.3	2 351.7 \pm 605.5	507.9 \pm 108.0
重度子痫前期患者	6	34.5 \pm 7.9	36.3 \pm 2.4	165.2 \pm 4.2	100.0 \pm 7.0	50.5 \pm 9.1	2 250.0 \pm 867.8	411.7 \pm 145.1
子痫患者	4	36.5 \pm 1.3	35.3 \pm 1.7	192.0 \pm 9.8	112.0 \pm 25.8	51.0 \pm 14.0	2 185.0 \pm 390.6	408.8 \pm 64.3
P		0.391	0.002	0.001	0.001	0.872	0.005	0.082

表 2 不同段脐带静脉形态结构比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	胎儿端	中间段	胎盘段	P
管径(μm)					
健康孕妇	17	611.84 \pm 169.76	748.10 \pm 124.10 \blacktriangle	837.98 \pm 103.63 $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.001
轻度子痫前期患者	9	505.66 \pm 100.83*	622.28 \pm 100.04* \blacktriangle	654.13 \pm 121.18* $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.019
重度子痫前期患者	6	405.05 \pm 120.65* $\#$	528.70 \pm 162.92* $\#$ \blacktriangle	637.23 \pm 109.53* $\#$ $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.028
子痫患者	4	367.67 \pm 57.36* $\#$	493.88 \pm 98.56* $\#$ \blacktriangle	561.36 \pm 105.70* $\#$ $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.038
P		0.004	0.001	0.001	
管壁(μm)					
健康孕妇	17	633.26 \pm 79.49	555.51 \pm 105.01 \blacktriangle	518.62 \pm 113.25 $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.001
轻度子痫前期患者	9	803.45 \pm 54.80*	693.66 \pm 91.31* \blacktriangle	652.89 \pm 69.53* $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.001
重度子痫前期患者	6	706.62 \pm 107.58* $\#$	558.23 \pm 122.89* $\#$ \blacktriangle	499.47 \pm 113.14* $\#$ $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.019
子痫患者	4	703.88 \pm 99.11* $\#$	611.69 \pm 83.90* $\#$ \blacktriangle	511.01 \pm 87.17* $\#$ $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.043
P		0.001	0.018	0.012	
管壁/管径					
健康孕妇	17	1.12 \pm 0.38	0.76 \pm 0.15 \blacktriangle	0.63 \pm 0.17 $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.001
轻度子痫前期患者	9	1.64 \pm 0.29*	1.14 \pm 0.24* \blacktriangle	1.02 \pm 0.16* $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.001
重度子痫前期患者	6	1.92 \pm 0.80* $\#$	1.16 \pm 0.47* $\#$ \blacktriangle	0.79 \pm 0.14* $\#$ $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.008
子痫患者	4	1.98 \pm 0.52* $\#$	1.29 \pm 0.36* $\#$ \blacktriangle	0.94 \pm 0.25* $\#$ $\blacktriangle\blacktriangledown$	0.014
P		0.001	0.001	0.001	

*: $P < 0.05$, 与健康孕妇比较; #: $P < 0.05$, 与轻度子痫前期患者比较; \blacktriangle : $P < 0.05$, 与胎儿端比较; \blacktriangledown : $P < 0.05$, 与中间段比较。

表 3 不同节段脐带动脉形态结构比较

组别	n	胎儿端	中间段	胎盘端	P
管径(μm)					
健康孕妇	17	500.41±106.49	582.36±68.94▲	603.88±80.38▲	0.003
轻度子痫前期患者	9	460.72±42.97*	490.72±72.25*▲	547.55±74.24*▲▼	0.028
重度子痫前期患者	6	352.01±99.75*#	423.45±107.06*#▲	513.42±65.52*#▲▼	0.028
子痫患者	4	343.07±62.98*#	410.84±71.78*#▲	503.25±80.85*#▲▼	0.035
P		0.002	0.001	0.030	
管壁(μm)					
健康孕妇	17	534.76±128.15	460.14±107.77▲	431.15±73.18▲	0.018
轻度子痫前期患者	9	664.21±78.73*	587.68±83.96*▲	508.39±50.07*▲▼	0.001
重度子痫前期患者	6	582.41±80.59*#	549.90±68.90*#▲	477.08±36.40*#▲▼	0.036
子痫患者	4	559.74±63.43*#	501.21±57.28*#▲	439.79±43.22*#▲▼	0.040
P		0.045	0.014	0.027	
管壁/管径					
健康孕妇	17	1.11±0.33	0.80±0.21▲	0.73±0.19▲	0.001
轻度子痫前期患者	9	1.46±0.27*	1.21±0.18*▲	0.94±0.13*▲▼	0.001
重度子痫前期患者	6	1.76±0.54*#	1.38±0.39*#▲	0.93±0.06*#▲▼	0.008
子痫患者	4	1.66±0.21*#	1.25±0.30*#▲	0.89±0.17*#▲▼	0.004
P		0.001	0.001	0.009	

*: P<0.05, 与健康孕妇比较; #: P<0.05, 与轻度子痫前期患者比较; ▲: P<0.05, 与胎儿端比较; ▼: P<0.05, 与中间段比较。

3 讨 论

3.1 临床资料显示,与健康孕妇相比,妊高征患者的年龄增大,孕周缩短,血压升高,胎儿体质量和胎盘质量减轻,说明妊高征对妊娠会产生不良的影响,需要进行相应的临床处理。但是统计分析显示,2 组孕妇血压、胎儿体质量和孕周差异有统计学意义,而年龄、脐带长度和胎盘质量差异无统计学意义,其原因可能是病例数较少,需扩大病例数,作进一步的研究分析。

3.2 脐带是连接胚胎和胎盘的索状结构,脐带血管是胎儿的营养物质和代谢产物的传输通道,其形态结构的变化会改变其生理功能。本研究结果显示,从胎盘端到胎儿端,无论是脐带静脉还是脐动脉,其管径和管壁/管径比值逐渐减小、而管壁厚度逐渐增大,说明脐带胎儿端是控制血流量主要部位,其血流量可影响胎儿的生长发育。

3.3 张彤等^[13]采用不同的压力下体外培养的人脐静脉内皮细胞,并借助扫描电镜和光镜观察脐静脉内皮细胞的形态和结构变化,结果显示:随着压力的增高,内皮细胞排列紊乱,轮廓不清,细胞内的吞噬溶酶体明显增多,同时压力刺激可导致血管平滑肌细胞增生、肥大,细胞外基质增生,以至于血管重构^[14],而血管壁细胞外基质的增多和血管壁中膜平滑肌层的增厚是妊高征的一个特征。妊高征患者脐静脉壁胶原纤维等细胞外基质的增多一方面使脐静脉壁明显增厚、变硬,导致弹性下降,顺应性差,血流阻力加大;另一方面管壁增厚又可增加其抗高压和耐牵拉的强度,管径也随之扩大,故可承受增高的压力负荷。所以,为了克服血管阻力的增加和将胎盘内脐静脉血输送给胎儿,势必要增加脐静脉壁的收缩力,而导致脐静脉壁中膜平滑肌呈代偿性肥大、增生。本研究结果显示,与健康孕妇相比,妊高征患者胎儿的脐带静脉和动脉管径和管壁/管径比值明显减小,而管壁厚度明显增大,并随病情的严重程度逐步加剧。其中脐动脉的管径、管壁厚度和管壁/管径比值变

化幅度约为 20%,而脐静脉的变化幅度约为 30%;胎盘端脐带血管的变化幅度约为 20%,而胎儿端的变化幅度约为 30%;说明妊高征和脐带血管形态结构变化关系密切,其中脐静脉的形态变化大于脐动脉,以胎儿端更为显著。

参考文献:

- [1] Lydakakis C, Beevers M, Beevers DG, et al. The prevalence of pre-eclampsia and obstetric outcome in pregnancies of normotensive and hypertensive women attending a hospital specialist clinic [J]. Int J Clin Pract, 2001, 55(6): 361-367.
- [2] Hiatt AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks' gestation in women with severe preeclampsia [J]. J Matern Fetal Med, 2001, 10(5): 301-304.
- [3] Bansal YP. Pre-eclampsia/eclampsia: a profile from Pumwani Maternity Hospital, Nairobi, Kenya [J]. E Afr Med J, 1985, 62(10): 691-698.
- [4] Roberts JM, Pearson G, Cutler J, et al. Summary of the NHLBI working group on research on hypertension during pregnancy [J]. Hypertens Pregnancy, 2003, 22(2): 109-127.
- [5] Carbillon L, Challier JC, Alouini S, et al. Uteroplacental circulation development: Doppler assessment and clinical importance [J]. Placenta, 2001, 22(10): 795-799.
- [6] Olofsson P, Olofsson H, Molin J, et al. Low umbilical artery vascular flow resistance and fetal outcome [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004, 83(5): 440-442. (下转第 4874 页)

入院时 Hunt-hess 分级可帮助判断预后。

脑血管痉挛是动脉瘤破裂后的一个常见并发症,是导致患者死亡和致残的重要原因^[5]。由于术中对血管的机械刺激,使患者术后血管痉挛发生的风险进一步加大,影响患者预后。本研究也提示症状性血管痉挛是影响患者预后的独立危险因素($P < 0.01$)。对于 aSAH 患者,入院后常规给予钙拮抗剂,术后给予 3H(升压、扩容、血液稀释)治疗^[6]、适当腰池脑脊液引流等预防血管痉挛的措施可以有效预防和逆转脑血管痉挛,从而降低缺血性并发症所致不良预后的风险^[7]。

头颅 CT 检查是目前诊断脑动脉瘤破裂引起 SAH 的首选方法。早期 CT 检查显示 SAH 的严重程度能较准确地反映迟发性脑缺血发生的可能性^[8]。Fisher 分级反映了 SAH 的出血量和分布位置^[9]。Sacco 等^[10]认为 Fisher 分级越高预后越差。本研究也提示 CT Fisher 分级是患者预后的一个独立危险因素($P < 0.01$)。因此,对 aSAH 患者发病后应及早进行头颅 CT 检查,有利于评估患者病情和对预后的判断。

综上所述,本组研究多因素分析提示患者年龄、Hunt-hess 分级、症状性血管痉挛、CT Fisher 分级是预后的独立危险因素,单因素分析提示患者预后还与既往高血压、手术方式有关。但 aSAH 患者预后的影响因素较多且复杂,相关的研究结果也各有差异^[11-12]。要想进一步明确 aSAH 患者预后的影响因素,需要大样本、前瞻性、多中心临床研究来证实。尽管如此,在临床实际工作中,应根据每个患者的具体情况,采取个体化治疗方案,以减低 aSAH 患者致残率和病死率,改善患者预后。

参考文献:

[1] Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils; analysis of midterm angiographic and clinical outcomes[J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 210-217.

[2] Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? [J]. *J Neurosurg*, 1996, 85(3): 410-418.

[3] 翼勇, 孟庆虎, 许真, 等. 颅内破裂动脉瘤手术时机和预后关系[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(13): 924-926.

[4] Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, et al. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2007, 38(8): 2315-2321.

[5] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 765-771.

[6] Treggiari MM, Walder B, Suter PM, et al. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neurosurg*, 2003, 98(5): 978-984.

[7] Velat GJ, Kimball MM, Mocco JD, et al. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of randomized controlled trials and meta-analyses in the literature [J]. *World Neurosurg*, 2011, 76(5): 446-454.

[8] 赵继宗. 神经外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 487-489.

[9] Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(3): 529-538.

[10] Sacco S, Totaro R, Toni D, et al. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry[J]. *Eur Neurol*, 2009, 62(3): 155-160.

[11] Komotar RJ, Zacharia BE, Mocco J, et al. Controversies in the surgical treatment of ruptured intracranial aneurysms: the First Annual J. Lawrence Pool Memorial Research Symposium-controversies in the management of cerebral aneurysms[J]. *Neurosurgery*, 2008, 62(2): 396-407.

[12] 黄俊红, 赵洪洋, 王海均, 等. 颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后的多因素分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2009, 14(5): 257-259.

(收稿日期: 2014-03-08 修回日期: 2014-07-24)

(上接第 4771 页)

[7] Raio L, Ghezzi F, Di Naro E, et al. Umbilical cord morphological characteristics and umbilical artery Doppler parameters in IUGR fetuses [J]. *J Ultra Med*, 2003, 22(12): 1341-1347.

[8] Koech A, Ndungu B, Gichangi P. Structural changes in umbilical vessels in pregnancy induced hypertension[J]. *Placenta*, 2008, 29(2): 210-214.

[9] 孙万群, 黄铁柱, 邓兆宏, 等. 妊高征患者脐静脉壁中膜平滑肌的形态学改变[J]. *解剖学研究*, 2002, 24(1): 33-34.

[10] 张丽萍, 方彩云, 孙万群. 妊高征患者脐静脉壁形态结构及顺应性变化[J]. *右江医学*, 2003, 31(1): 41-42.

[11] 李文春, 张红梅, 孙万群, 等. 不同段脐带静脉组织结构的定量分析及其临床意义[J]. *解剖学杂志*, 2004, 27(1): 79-82.

[12] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92-93.

[13] 张彤, 杨镇. 机械压力对人脐静脉内皮细胞形态结构的影响和意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2006, 5(6): 641-643.

[14] Duncker DJ, Bache R. Regulation of coronary blood flow during exercise [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(3): 1009-1086.

(收稿日期: 2014-05-08 修回日期: 2014-07-19)