

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.038

胎盘屏障对污染物母婴传递的阻隔^{*}

陈晓¹, 汪启兵¹, 戴群莹¹, 吴敏², 张迪², 潘波² 综述, 董旭东^{1△} 审校

(1. 云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院产科, 昆明 650032;

2. 昆明理工大学环境科学与工程学院, 昆明 650500)

[关键词] 金属, 重; 胎盘屏障; 污染物; 多环芳烃; 毒性作用

[中图分类号] R12

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1402-03

随着环境污染的加重, 各种环境污染物层出不穷。部分污染物可以通过呼吸、饮食、皮肤接触等各种方式进入人体内, 对人体造成不可逆的损伤。普通人群接触环境污染物会对肝脏、肾脏、血液、骨骼、呼吸系统及神经系统等造成不同程度的危害。作为特殊人群的妊娠期妇女, 暴露于环境污染物中, 不仅对产妇造成危害, 而且会对胎儿的生长发育构成威胁。导致胎儿宫内发育迟缓、神经系统发育异常、早产、胎儿畸形甚至流产。胎盘屏障是薄薄的生物膜, 它由内皮细胞、合体滋养层和基础膜组成^[1]。其中合体滋养层是一层连续的无细胞旁路的上皮细胞构成的母胎物质交换的主要障碍。由于目前的环境污染较为严重, 胎盘的屏障作用就显得尤为重要。通过胎盘的屏障作用阻隔相当一部分物质穿过胎盘到达胎儿, 起到对胎儿的保护作用。

目前对于胎盘能够屏蔽哪些物质的研究较多, 其屏蔽的机制却知之甚少。由于胎儿的免疫系统发育尚不成熟且各器官处于快速发育时期, 与成年人不同, 其对化学毒素具有高度敏感性。所以研究胎盘屏障的机制对于妊娠期药物研发和预防胎儿产前暴露于有害物质以保护其正常的生长发育具有重要意义。本文对污染物的毒性及胎盘屏障阻隔有害物质的表现和机制进行综述。

1 胎盘及其重要作用

胎盘作为妊娠期人体的重要器官, 其两侧分别连接着母体和胎儿, 承担着物质交换的重要功能。为胎儿运输生长发育所必需的氧气、营养物质, 同时将胎儿产生的代谢废物运回到母亲体以排出体外。此外胎盘还有分泌及屏障的作用^[2]。胎盘分泌的激素可分为两大类: 蛋白质激素和类固醇激素, 对维持妊娠具有重要作用。胎盘的结构精密且复杂, 将母亲血液和胎儿血液分隔开来, 从母体运输到胎儿的物质要通过胎盘屏障^[3]。但胎盘的屏障作用是有限的, 并非可以阻隔所有对胎儿有害的物质^[4]。物质可以通过被动扩散、协助扩散、主动运输和胞饮作用等方式穿过胎盘屏障。

2 胎盘屏障的表现形式

通过不同途径产生的环境污染物, 会借助空气、水、食物链等介质发生迁移, 最终污染物会普遍存在于空气、水、土壤和生物体中。孕妇这样一类特殊的人群, 暴露于污染物后, 污染物也会在母亲与胎儿之间发生“迁移”。由于人体系统的复杂性, 环境污染物的多样性, 污染物母婴传递的形式、胎盘屏障的表现形式也不尽相同。下面就个别具有代表性的物质加以描述。

镉是一种毒性较强的金属元素。在工业中、人类的食物中

随处可见, 国内的镉大米事件引发了人们对镉的关注。镉摄入可以引起人类一系列的疾病, 其肾毒性和骨毒性已被确认^[5]。作为特殊人群妊娠期妇女镉暴露对胎儿的生长发育十分不利, 可能导致胎儿早产或者体质量偏低。既往文献报道表明, 镉暴露可以抑制鼠胎的生长发育, 降低 SD 大鼠胎盘质量, 并可透过大鼠胎盘屏障, 在胎鼠的肝脏、肾脏、脑当中均有分布, 并在肝脏中蓄积^[5]。但 Sakamoto 等^[6] 研究发现, 人体胎盘组织中镉水平是脐带组织中镉水平的 59 倍。这表明, 与大鼠不同人类胎盘屏障能有效阻隔镉穿过胎盘到达胎儿体内。

日常生活中常见的汞, 有剧毒, 易在人体内积累。对人的肾脏、肝脏、呼吸系统、消化系统及中枢神经系统都会产生不同程度的危害。汞存在的形式多样, 甲基汞、无机汞和汞蒸气都可以通过不同的途径进入人体, 其中尤以甲基汞的毒性最强。甲基汞易与血红蛋白结合, 进入人体后随着血液广泛分布于全身。甲基汞会对胎儿神经系统的发育造成危害。汞蒸气则可以与细胞膜上的巯基结合, 改变细胞膜的通透性, 导致胎盘合体滋养层功能被破坏。Sakamoto 等^[6] 的研究表明, 脐带组织中无机汞的水平是胎盘组织中无机汞水平的 2.4 倍, 甲基汞在脐带组织中的水平是胎盘组织中水平的 1.6 倍。Gundacker 等^[7] 的研究也证实, 脐带血中无机汞水平显著高于母血当中无机汞水平。

铅的毒性强, 工业应用十分广泛。可随人类呼吸和饮食进入人体。几乎能够对人体所有的器官甚至系统产生不良影响, 过量摄入铅可致死^[8]。由于胎儿对有毒物质十分敏感, 即使低水平的铅暴露也会对胎儿的生长发育造成负面影响。铅能够引起胎盘绒毛僵直、硬化, 导致胎盘的通透性变差、营养供应不足, 使胎儿营养不良^[9]。胎盘中铅水平与胎盘质量、胎儿的出生体质量及头围等都密切相关^[10]。铅的蓄积甚至会导致胎儿出生后智力低下或畸形^[11]。

人体所需微量元素铜, 缺乏或过量都会对人体产生危害。铜不仅可以维护骨骼、血管和中枢神经系统等的健康还可以保护机体细胞免受超氧离子的毒害。参与人体内多种酶的构成, 如细胞色素 C 氧化酶、铜-锌超氧化物歧化酶^[12]。缺乏可能会导致胎儿体内核酸、蛋白质代谢异常, 对胎儿的生长发育十分不利。研究表明, 细胞色素 C 氧化酶和超氧化物歧化酶的活性会影响新生儿的体质量。且铜水平低与胎儿宫内发育迟缓密切相关^[12]。

有机污染物多环芳烃是一类具有挥发性的碳氢化合物, 普遍存在于环境和人类的食物中。其来源十分广泛, 包括工业有

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(41361086); 云南省应用基础重点项目(2014FA046); 云南省中青年学术与技术带头人后备人才资助项目(20089Y045)。作者简介: 陈晓(1991—), 在读硕士, 主要从事环境医学研究。△ 通讯作者, E-mail: dxdmall@sohu.com。

机材料的不完全燃烧、工业废水的高温反应、汽车尾气、熏制和烤制的食物等。迄今发现的多环芳烃多达 200 多种,尽管其结构性能相似,化学毒性却大不相同^[13],其中一部分具有致癌性。人类暴露于多环芳烃主要是通过吸入和食入。由于多环芳烃具有亲脂性,在进入人体内之后随血液迅速遍布全身,最终贮存于血液、胎盘和乳汁中^[14-15]。Song 等^[16]发现,随人体血液中多环芳烃的水平的升高,精子活力会降低。孕妇暴露于多环芳烃会导致早产、胎儿生长受限、出生低体质量和头围较小等多种不良妊娠结局。这是由于苯并 α 芘能够介导表皮生长因子受体缺失,使滋养层细胞增殖,改变胎盘内分泌功能。此外多环芳烃在胎盘中的代谢物、环氧化物和 DNA 加合物会影响正常的妊娠过程。

强致癌物二恶英,又称二恶杂芑,是一类脂溶性有机污染物,毒性强。多来源于工业垃圾的焚烧,可在土壤、鱼类、乳制品中聚积。二恶英可以随饮食、呼吸和皮肤接触进入人体内,其高度亲脂性与多环芳烃相似,可在母乳、胎盘中蓄积。二恶英中 2,3,7,8-四氯代二苯-并-对二恶英(2,3,7,8-TCDD)的毒性最强,为一级致癌物。能够扰乱内分泌、抑制胎盘血管重塑、增加人类和动物自然流产的可能。二恶英还能够引起胎盘缺氧,造成流产或胎儿宫内死亡。

3 胎盘发挥其屏障作用的机制

由于不同的污染物穿过胎盘屏障的机制不同,胎盘对其发挥的屏障作用机制也不尽相同。胎盘屏障对镉的屏障作用最强,原因在于两方面。(1)人体内的微量元素硒能够与镉形成硒-镉复合物,将镉滞留于胎盘当中^[17]。(2)金属元素能够诱导胎盘产生金属硫蛋白^[18]。金属硫蛋白存在于人体内的多数器官和组织当中,主要起调节作用。金属硫蛋白富含巯基能与镉结合,从而将其滞留于胎盘当中^[17]。Osman 等^[10]通过对比母血、胎血和胎盘中镉的水平证实镉会在胎盘当中蓄积。金属硫蛋白也可以与铅结合,然而与镉不同,胎盘屏障并不能有效阻隔铅在母胎之间的传递,铅可以自由的通过胎盘。虽有研究证实,胎盘中金属硫蛋白的表达水平与人体血铅水平呈正相关^[9]。却有相当的研究数据表明,母血铅与脐血铅水平相近^[19-20]。而胎盘中铅的水平较低且分布不均。说明金属硫蛋白并不能有效阻止铅通过胎盘,胎盘对铅几乎不起屏障作用^[10]。铅可能是通过被动运输通过胎盘屏障,但其具体机制目前尚不明确。

金属硫蛋白同样可以与汞结合,与二价汞的亲和力较强,可保护人体免受二价汞的毒害。然而与二价汞不同的甲基汞,由于脂溶性强并能够与半胱氨酸结合,可通过中性氨基酸载体系统进入胎儿体内^[21]。相比于母血中的血清蛋白甲基汞脐血中特异的血清蛋白(如甲胎蛋白)具有更高的亲和力,导致进入脐血的甲基汞不会再返回母血当中^[21-22]。汞蒸气也可顺利通过胎盘,并转化为极性化合物同样不能再回到母体体内^[23]。

相比与以上几种物质铜较为特殊,作为与人体健康息息相关的 18 种必需微量元素之一,过量的铜不会从母体运输至胎儿体内。正常妊娠状态下母体中的铜以铜蓝蛋白的形式存在,而铜蓝蛋白又是一种大分子物质,不能经胎盘屏障进入胎儿体内^[24]。Sakamoto 等^[6]的研究表明,母血铜与脐血铜水平并无显著相关性。

与金属污染物相比,胎盘对有机污染物的屏障作用很弱。多环芳烃可以自由的通过胎盘屏障^[25]。如苯并 α 芘的相对分子质量小于 300,其通过胎盘屏障的方式为简单的被动扩散。同样的二恶英的相对分子质量小于 400,推测其通过胎盘屏障

的方式也是被动扩散,但仍需进一步实验证实。

影响胎盘屏障作用的因素较多,以下两个方面最为突出:(1)胎盘所处的时期。胎盘在不同时期对物质的屏障作用不同。妊娠初期的胎盘为绒毛膜组织,无屏障作用。随着胎儿的发育胎盘也逐渐成熟,母血胎血之间的物质交换距离逐渐增大,至妊娠中期,胎盘的屏障作用达到最强,物质不易透过胎盘屏障。妊娠末期胎盘、母血、胎血物质交换距离渐渐缩小屏障作用减弱,有利于母胎间的物质交换^[26]。(2)物质自身的性质。物质能否穿过胎盘屏障到达胎血与物质的物理化学性质和分子特性也密切相关^[27]。相对分子质量小于 600 的物质能够通过被动扩散的方式穿过胎盘屏障^[28]。扩散量与母血、胎血物质的水平差有关,胎盘屏障几乎不起作用。而相对分子质量大于 1 000 的物质通过胎盘屏障的方式多为主动运输。这取决于合体滋养层表面是否存在载体蛋白。由于胎血的酸性高于母血,弱碱性物质穿过胎盘屏障后易被胎血截留^[27]。此外物质能否通过胎盘屏障还与其蛋白结合率、离子化程度、脂溶性^[29]及胎盘的面积和血流量等因素相关。目前,大部分研究只是集中于胎盘屏障的现象,对这个现象如何理解,过程及机制如何描述,还没有很清晰的结论;迫切需要有系统设计的研究,对这个机制进行明确的阐述。

随着工业的发展,环境污染加重,越来越多的环境污染物逐渐进入人们的视线。目前已经进行了大量的实验,但尚有大量污染物未进行系统有效的调查、研究,如:二氧化硫、甲醛、多溴联苯酚等。这些污染物能否穿过胎盘屏障,穿过胎盘屏障的机制是什么,会对胎儿造成怎样的影响。这都需要进一步研究。

参考文献

- Levkovitz R, Zaretsky U, Gordon Z, et al. In vitro simulation of placental transport: part I. Biological model of the placental barrier[J]. Placenta, 2013, 34(8): 699-707.
- Martin A, Holloway K. Something there is that doesn't love a wall: histories of the placental barrier[J]. Stud Hist Philos Biol Biomed Sci, 2014, 47(Pt B): 300-310.
- Bosco C, Diaz E, Gutierrez R, et al. A putative role for telocytes in placental barrier impairment during preeclampsia[J]. Med Hypotheses, 2015, 84(1): 72-77.
- Meng X, Zhang T, Li Y, et al. The toxicokinetic profile of curdione in pregnant SD rats and its transference in a placental barrier system detected by LC-MS/MS[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2015, 71(2): 158-163.
- 周志洋,刘莉莉,张爱华,等.镉暴露与大鼠胎盘屏障关系研究[J].中国职业医学,2012,39(3):231-233.
- Sakamoto M, Yasutake A, Domingo JL, et al. Relationships between trace element concentrations in chorionic tissue of placenta and umbilical cord tissue: potential use as indicators for prenatal exposure[J]. Environ Int, 2013, 60: 106-111.
- Gundacker C, Fröhlich S, Graf-Rohrmeister K, et al. perinatal lead and mercury exposure in Austria[J]. Sci Total Environ, 2010, 408(23): 5744-5749.
- Leino O, Kiviranta H, Karjalainen AK, et al. Pollutant concentrations in placenta[J]. Food Chem Toxicol, 2013, 54: 59-69.

- [9] Vigeh M, Yokoyama K, Kitamura F, et al. Early pregnancy blood lead and spontaneous abortion [J]. Women Health, 2010, 50(8): 756-766.
- [10] Osman K, Akesson A, Berglund M, et al. Toxic and essential elements in placentas of Swedish women [J]. Clin Biochem, 2000, 33(2): 131-138.
- [11] Vigeh M, Yokoyama K, Shinohara A, et al. Early pregnancy blood Lead levels and the risk of premature rupture of the membranes [J]. Reprod Toxicol, 2010, 30(3): 477-480.
- [12] Zadrozna M, Gawlik M, Nowak B, et al. Antioxidants activities and concentration of selenium, zinc and copper in preterm and IUGR human placentas [J]. J Trace Elem Med Biol, 2009, 23(2): 144-148.
- [13] Jung KH, Noh JH, Eun JW, et al. Molecular signature for early detection and prediction of polycyclic aromatic hydrocarbons in peripheral blood [J]. Environ Sci Technol, 2011, 45(1): 300-306.
- [14] Madhavan ND, Naidu KA. Polycyclic aromatic hydrocarbons in placenta, maternal blood, umbilical cord blood and milk of Indian women [J]. Hum Exp Toxicol, 1995, 14(6): 503-506.
- [15] Radmacher PG, Looney SW, Myers SR. Polycyclic aromatic hydrocarbons in maternal and cord blood plasma [J]. Polycycl Aromat Compd, 2010, 30(3): 113-128.
- [16] Song XF, Chen ZY, Zang ZJ, et al. Investigation of polycyclic aromatic hydrocarbon level in blood and semen quality for residents in Pearl River Delta Region in China [J]. Environ Int, 2013, 60: 97-105.
- [17] 张亚利, 赵永成, 范亚光, 等. 微量元素锌、铜、硒对胎盘镉转运的影响 [J]. 营养学报, 2004, 26(6): 450-453.
- [18] Kippler M, Hoque AM, Raqib R, et al. Accumulation of Cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus [J]. Toxicol Lett, 2010, 192(2): 162-168.
- [19] Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, et al. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (Lead, Cadmium and Mercury) in Saudi Arabian population [J]. Int J Hyg Environ Health, 2014, 217(2/3): 205-218.
- [20] 梁绍先, 陈本美, 陈国华, 等. 新生儿脐血及其母血中铅含量的研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2003, 20(1): 3-5.
- [21] Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, et al. Heavy metals (Lead, Cadmium and Mercury) in maternal, cord blood and placenta of healthy women [J]. Int J Hyg Environ Health, 2011, 214(2): 79-101.
- [22] Jin L, Zhang L, Li Z, et al. Placental concentrations of Mercury, Lead, Cadmium, and Arsenic and the risk of neural tube defects in a Chinese population [J]. Reprod Toxicol, 2013, 35: 25-31.
- [23] 吴美琴, 颜崇淮. 胎儿期汞暴露研究进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(3): 231-233.
- [24] 赵娜娟. 镍污染区大气 PM_{2.5} 中几种元素对不良妊娠结局的影响及胎盘屏障作用研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2012.
- [25] Yu YX, Wang XL, Wang B, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon residues in human milk, placenta, and umbilical cord blood in Beijing, China [J]. Environ Sci Technol, 2011, 45(23): 10235-10242.
- [26] 宋殿荣, 宋红运, 王跃飞, 等. 补骨脂水煎液透过妊娠大鼠胎盘屏障的药物成分研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 815-817.
- [27] Giaginis C, Zira A, Theocharis SA. Application of quantitative structure-activity relationships for modeling drug and chemical transport across the human placenta barrier: a multivariate data analysis approach [J]. J Appl Toxicol, 2009, 29(8): 724-733.
- [28] Menjoge AR, Rinderknecht AL, Navath RS, et al. Transfer of PAMAM dendrimers across human placenta: prospects of its use as drug carrier during pregnancy [J]. J Control Release, 2011, 150(3): 326-338.
- [29] Audus KL. Controlling drug delivery across the placenta [J]. Eur J Pharm Sci, 1999, 8(3): 161-165.

(收稿日期: 2015-12-25 修回日期: 2016-01-12)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.10.039

醒脑静注射液在缺血性脑血管疾病方面的临床应用与实验研究进展*

卢志刚^{1,2} 综述, 王承明¹ 审校

(1. 荆楚理工学院医学院, 湖北荆门 448000; 2. 湖北省荆门市第一人民医院神经内科 448000)

[关键词] 醒脑静; 脑缺血; 防治

[中图分类号] R277.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)10-1404-04

醒脑静注射液是由古验方“安宫牛黄丸”提炼而成,由麝香、冰片、山梔、郁金等组成,具有开窍醒脑、镇惊止痛、清热解毒、安神定志、凉血行气功效。主要用于气血逆乱,脑脉瘀阻所

致中风昏迷,口眼喰斜,肢体偏瘫,外伤头痛呕恶,酒毒攻心,神志昏迷抽搐(如急性脑血管意外、颅脑外伤、中枢神经系统感染、酒精中毒、高热)。现代药理研究发现,醒脑静注射液可迅

* 基金项目: 湖北省教育厅科学技术研究项目(Q20144303); 2014 荆门市科技计划重点项目(2014032); 荆楚理工学院校级科研基金项目(ZR201404)。作者简介: 卢志刚(1975—), 副教授, 博士, 主要从事神经内科疾病的中西医结合基础与临床研究。