



## 胎儿宫内发育迟缓患者胎盘滋养细胞表面内源性血红素氧化酶的表达

胎儿宫内发育迟缓(intrauterine growth retardation, IUGR)是产科主要的并发症之一,也是围产期危害胎儿的主要死亡原因。我国IUGR的发生率为6.4%,其围产儿死亡数占围产儿死亡总数的42.3%[1]。由于其发病原因及机制尚不清楚,临床治疗困难,一直是围产医学研究的热点。近年来研究表明内源性血红素氧化酶(heme oxygenase, HO)是血红素降解的起始酶和限速酶,是一种具有催化功能的热应激蛋白[2],有着广泛的生物学功能。HO-1广泛地分布于机体各组织中,血管平滑肌和子宫平滑肌中都有其表达[3],但有关HO-1在IUGR患者胎盘的表达情况未见报道。本研究测定了正常妊娠晚期孕妇、不明原因IUGR者和妊高征合并IUGR者胎盘滋养细胞表面内源性HO-1表达面积,旨在探讨内源性HO与IUGR发生、发展的关系。

### 1 临床资料

#### 1.1 研究对象

研究对象为2000年11月~2001年5月在本院和番禺何贤纪念医院分娩的产妇及门诊体检健康同龄妇女,均为单胎初产妇,无内科合并症及其他妊娠合并症。

(1)正常妊娠组(对照):随机选择妊娠(38±1.6)周的健康妇女20例,平均年龄(24.5±3.6)岁,新生儿出生体质量为2 500~4 000 g;(2)不明原因IUGR组(IUGR组):18例,平均(26.5±2.5)岁,妊娠(39±2.9)周,新生儿体质量低于相应孕龄平均体质量的第10百分位数[4];(3)中重度妊高征合并IUGR组(PIH+IUGR组):23例,平均(25.6±2.4)岁,妊娠(37±1.8)周,妊高征诊断标准参照乐杰主编的《妇产科学》(第4版),其他标准同不明原因IUGR组。3组的年龄、孕周无显著差异。

#### 1.2 方法

1.2.1 胎盘取材 胎儿胎盘娩出后,于胎盘中央肉眼观无明显病变处自母体面剪取一约3 cm×3 cm×3 cm大小的胎盘组织,立即于10%福尔马林溶液中固定,4℃冰箱保存待检。标本常规4 μm连续切片,行免疫组化染色。

1.2.2 胎盘HO-1免疫组化检查 应用兔抗人的多克隆抗HO-1抗体对胎盘组织标本切片进行免疫组化染色,观察HO-1在胎盘滋养细胞上的定位与染色强度,深棕黄色为阳性对照。

1.2.3 图像分析 用HPIS-1000 高清晰彩色病理图象免疫组化测量系统对三组切片进行分析,每组随机选取10×40视野40个,分别测定每个视野的阳性染色的面积。

#### 1.3 统计分析

采用SPSS统计10.0系统软件包进行统计分析。经方差齐性检验后采用单因素方差分析,SNK分析方法进行两两比较。

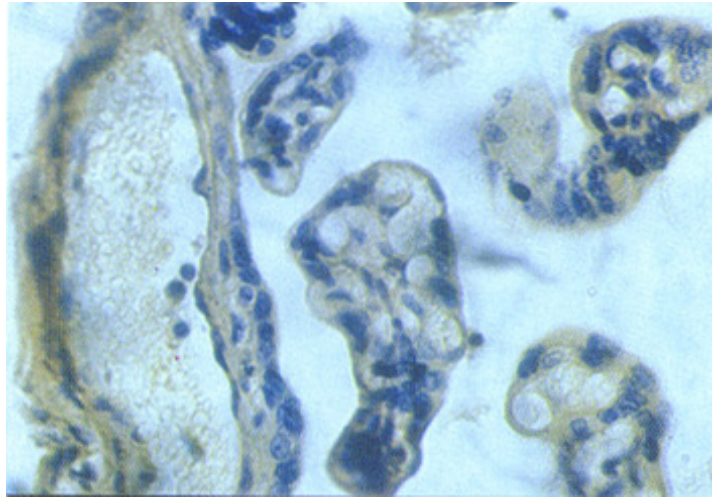


图1 正常妊娠妇女胎盘HO-1的表达 (免疫组化染色, ×200)

Fig.1 Expression of heme oxygenase-1 in the placenta of normal pregnant women (Immunohistochemical staining, ×200)

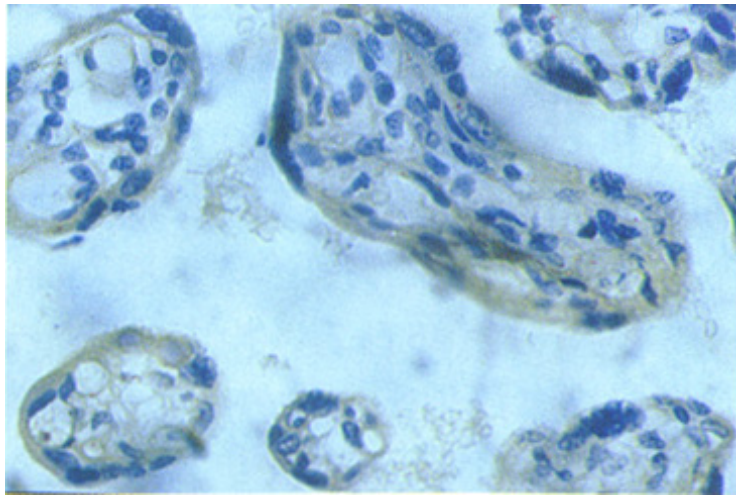


图2 妊高征患者胎盘HO-1的表达 (免疫组化染色, ×200)

Fig.2 Expression of heme oxygenase-1 in the placenta of patients with pregnancy induced hypertension (Immunohistochemical staining, ×200)

表 1 三组胎盘内源性 HO-1 染色面积的比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of the staining area of heme oxygenase -1 between the 3 groups (*Mean±SD*)

Group	No. of vision field	Staining area
Control	40	96.56±15.23
IUGR	40	64.27±12.12*
PIH +IUGR	40	61.54±10.59*

$P<0.01$  vs control group

对照组滋养细胞免疫组化染色呈强阳性,以细胞膜为主,胞核呈淡蓝色(图1)。IUGR组胎盘绒毛表面滋养细胞呈弱阳性染色(图2)。三组资料的方差齐( $P=0.071$ ),两两比较结果显示,对照组显著高于其他两组( $P<0.01$ )。不明原因IUGR组与妊高征合并IUGR组间比较,差异无显著性( $P>0.05$ ),见表1。

### 3 讨论

内源性血红素氧化酶(HO)是一种催化血红素氧化分解成等量胆红素、一氧化碳(CO)、 $Fe^{2+}$ 的限速酶[5],在体内有HO-1、HO-2、HO-3三种存在形式。机体在应激、低氧、内毒素和热休克等多种因素作用下均可诱导HO-1的产生[6],HO-1广泛地分布于各组织中,血管平滑肌和子宫平滑肌中都有表达[3]。Makino等[7]认为HO-1具有降低血管张力的作用,主要是通过内源性CO的作用而实现的。内源性CO主要由内源性HO分解代谢而产生,它是血管平滑肌有力的舒张因子。Christodoulides等[8]进一步发现血管平滑肌HO产生CO可激活血管平滑肌细胞的鸟苷酸环化酶,导致cGMP水平增高,从而在生理和病理条件下发挥调节血管张力的作用。本实验表明,正常妊娠时,机体为了适应这种生理变化,血浆HO/CO系统活性增强,可能在维持妊娠时血管张力方面起到一定作用。本实验亦显示正常对照组胎盘绒毛HO-1表达增强,分解血红素产生的内源性CO增多,以扩张胎盘血管,改善胎盘组织血液供应,使胎儿获得充足的营养物质。研究表明[9],慢性缺氧时,CO即可以抑制血小板聚集和缺氧性血管收缩,另一方面,CO可作用于内皮细胞,抑制内皮素(ET-1)和血小板源性生长因子(PDGF)的表达,还可以通过阻遏调控细胞周期的转录因子E2F-1及其靶基因c-myc的表达来抑制血管平滑肌细胞的增殖,以改善缺氧所致血管痉挛[10]。

本研究对正常妊娠组、不明原因IUGR组和妊高征合并IUGR组年龄、孕周比较,差异不显著,排除其对HO-1表达的影响。3组胎盘HO-1表达的分析发现IUGR患者胎盘HO染色面积明显少于正常妊娠组胎盘HO染色面积,这一改变可能使胎盘血管收缩,胎儿微血管阻力增加,影响胎盘供血,使胎儿的生存能力下降,不能充分获取生长所需的能量,最终表现为胎儿宫内发育迟缓。

#### 参考文献:

- [1] 吴玲. 内分泌因素与胎儿宫内发育迟缓[J]. 国外医学·妇幼保健分册. 1994, 5: 152-4.
- [2] Johnson RA, Lavesa M, Askari B, et al. A heme oxygenase product, presumably carbon monoxide, mediates a vasodepressor function in rats[J]. Hypertension, 1995, 25(2): 166-9.
- [3] Vtz J, Ullich V. Carbon monoxide relaxes smooth muscle through activation of guanylate cyclase[J]. Biochem Pharmacol, 1991, 41(8): 1195-201.
- [4] 周致隆. 高危妊娠的监护与处理[M]. 上海科技教育出版社, 1999. 34.
- [5] Abraham NG, Lavrovsky Y, Schwartzman ML, et al. Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(15): 6798-802.
- [6] Schroeder RA, Ewing CA, Kuo PC, et al. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension[J]. Diges Dis Sci, 2000, 45(12): 2405-10.
- [7] Makino N, Suematsu M, Sugiura Y, et al. Altered expression of heme-oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases[J]. Hepatology, 2001, 33(1): 32-42.
- [8] Christodoulides N, Durante W, Kroll MH, et al. Vascular smooth muscle cell heme oxygenases generate guanylyl cyclase-stimulatory carbon monoxide[J]. Circulation, 1995, 91(9): 2306-9.
- [9] Makino A, Kamata K. Elevated plasma endothelin-1 level in streptozotolin induced diabetic rats and responsiveness of the mesenteric arterial bed to endothelin-1[J]. Br J

pharmacol, 1998, 123(6): 1065- 72.

[10] Marita T, Kowrembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide[J]. J Clin Invest, 1995, 96(6): 2676-82.

#### 参考文献:

[1] 吴玲. 内分泌因素与胎儿宫内发育迟缓[J]. 国外医学·妇幼保健分册. 1994, 5: 152-4.

[2] Johnson RA, Lavesa M, Askari B, et al. A heme oxygenase product, presumably carbon monoxide, mediates a vasodepressor function in rats[J]. Hypertension, 1995, 25(2): 166-9.

[3] Vtz J, Ullich V. Carbon monoxide relaxes smooth muscle through activation of guanylate cyclase[J]. Biochem Pharmacol, 1991, 41(8): 1195-201.

[4] 周鄧隆. 高危妊娠的监护与处理[M]. 上海科技教育出版社, 1999. 34.

[5] Abraham NG, Lavrovsky Y, Schwartzman ML, et al. Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(15): 6798-802.

[6] Schroeder RA, Ewing CA, Kuo PC, et al. Pulmonary expression of iNOS and HO-1 protein is upregulated in a rat model of prehepatic portal hypertension[J]. Diges Dis Sci, 2000, 45(12): 2405-10.

[7] Makino N, Suematsu M, Sugiura Y, et al. Altered expression of heme- oxygenase-1 in the livers of patients with portal hypertensive diseases[J]. Hepatology, 2001, 33(1): 32-42.

[8] Christodoulides N, Durante W, Kroll MH, et al. Vascular smooth muscle cell heme oxygenases generate guanylyl cyclase-stimulatory carbon monoxide[J]. Circulation, 1995, 91(9): 2306-9.

[9] Makino A, Kamata K. Elevated plasma endothelin-1 level in streptozotolin induced diabetic rats and responsiveness of the mesenteric arterial bed to endothelin-1[J]. Br J pharmacol, 1998, 123(6): 1065- 72.

[10] Marita T, Kowrembanas S. Endothelial cell expression of vasoconstrictors and growth factors is regulated by smooth muscle cell-derived carbon monoxide[J]. J Clin Invest, 1995, 96(6): 2676-82.