

血小板源性生长因子与妊娠高血压疾病

葛榕¹, 杨茵²

(1 福建医科大学, 福建 福州 350004; 2 福建省立医院妇产科, 福建 福州 350001)

[摘要] 妊娠高血压疾病是孕产妇死亡、胎儿生长受限甚至死亡的主要原因, 其特征性病理改变为胎盘螺旋动脉的急性动脉粥样硬化。血小板源性生长因子可促进动脉粥样硬化形成, 在妊娠高血压疾病患者的胎盘血管病变中起重要作用, 并参与妊娠高血压疾病的发生和发展。

[关键词] 血小板源性生长因子; 妊娠高血压疾病; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R714.246

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2006)01-0027-03

Platelet-derived growth factor and hypertensive disorder complicating pregnancy

GE Rong¹, YANG Yin²

(1 Fujian Medical University, Fujian Fuzhou 350004, China; 2 Department of Gynecology and Obstetrics, Fujian Provincial Hospital, Fujian Fuzhou 350001, China)

[Abstract] The pathologic change of hypertensive disorder complicating pregnancy, a main cause of maternal mortality and fetal growth retardation or mortality, is characterized by acute atherosclerosis of the helicine arteries in placenta. Platelet-derived growth factor plays an important role in pathologic changes in placental vessels of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy by promoting atherogenesis and takes part in occurrence and development of hypertensive disorder complicating pregnancy.

[Key words] platelet-derived growth factor; hypertensive disorder complicating pregnancy; atherosclerosis

血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 是一种来源于结缔组织源性细胞的重要促有丝分裂剂。它具有多种生物学作用, 可参与组织器官多种生理活动, 并在各种病理损伤中发挥重要作用。妊娠高血压疾病是妊娠期特有的疾病, 是孕产妇死亡、胎儿生长受限甚至死亡的主要原因。现就 PDGF 与妊娠期高血压疾病的相关研究作以综述。

1 血小板源性生长因子家族及其受体

1.1 血小板源性生长因子的分类

PDGF 是由 Ross 等人于 1973 年在研究创伤愈合与动脉粥样硬化时首先发现的。研究表明, 血小板、巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和滋养层细胞等均可产生 PDGF^[1]。过去认为, PDGF 家族 (PDGFs) 由两个基因 (PDGF-A 和 PDGF-B) 编码, A、B 两条蛋白多肽链形成 3 种形式的二聚体: 同型二聚 PDGF-AA 和 PDGF-BB, 以及异型二聚体 PDGF-AB^[2]。但最近的研究发现, PDGF 家族还具有 2 种新的同源基因, 即 PDGF-C 和 PDGF-D, 其产物 PDGF-C 和 PDGF-D 多肽链形成二硫化物结合的同型二聚体 (PDGF-CC 和 PDGF-DD)^[2-3]。

1.2 血小板源性生长因子的基因结构

人的 PDGF-A 链和-B链基因分别定位于第 7 和第 22 号染色体上, DNA 长分别约 22~24 kb 和 24 kb, 二者组成方式相似, 都包含 7 个外显子: 外显子 1 编码信号序列, 外显子 2 和 3 编码前体分子序列, 外显子 4 和 5 编码大部分成熟蛋白, 外显子 6 编码羧基末端序列, 而外显子 7 是主要的非编码区。PDGF-C 与 PDGF-D 基因分别定位于第 4 和第 11 号染色体上。PDGF-C 的编码区由 6 个外显子组成, 而 PDGF-D 的编码区由 7 个外显子组成。二者有类似的基因结构: 最后两个外显子编码 PDGF 的 C 端生长因子结构域 (GFD), 外显子 2 和 3 编码 N 端

CUB 结构域, PDGF-C 的外显子 4 和 PDGF-D 的外显子 5 则编码一个涉及生长因子释放与激活的蛋白水解区^[4]。

1.3 血小板源性生长因子的蛋白质结构

在成熟的 PDGF 分子中, A 链和 B 链分子量分别为 1.3~1.5 kD 和 1.6~1.7 kD, 且二条链有 55% 的氨基酸相同。一条肽链氨基末端的第二位半胱氨酸残基与另一条肽链的第四位半胱氨酸残基以二硫键连接, 形成同源或异源二聚体 (PDGF-AA, PDGF-AB, PDGF-BB)。如果该二硫键断裂, 则二聚体生物活性丧失^[5]。与 PDGF-A、PDGF-B 不同的是, PDGF-C 和 PDGF-D 具有双结构域的独特结构: 即 N 端 CUB 结构域和 C 端 GFD 结构域。这两个结构域由一个含蛋白酶水解位点的连接区分开。CUB 结构域与细胞周围基质结合, 阻断了 PDGF 与受体的结合。因此, 只有 N 端 CUB 结构域水解分开, 才能释放出有活性的 GFD 结构域。后者含有 8 个半胱氨酸残基的保守结构, 具有激活血小板生长因子受体 (PDGFR) 的作用^[6]。

1.4 血小板源性生长因子受体

PDGFs 必须与细胞膜上相应的 PDGFR 结合后才能发挥其生物学效应。PDGFR 广泛地分布于成纤维细胞、血管平滑肌细胞、微血管内皮细胞、神经胶质细胞等。PDGFR 有两种亚基, 即 PDGFR- α 与 PDGFR- β , 结合成 3 种形式 (PDGFR- $\alpha\alpha$, PDGFR- $\alpha\beta$ 与 PDGFR- $\beta\beta$)。 α 、 β 受体分子量为 180~190 kD, 同属于免疫球蛋白超家族, 均为结构相关蛋白酪氨酸激酶受体, 具有变构酶性质, 既能结合配体发生构象变化, 又能催化蛋白底物发生磷酸化反应; PDGFR 分为细胞内外两部分, 膜外的 5 个结构区域构成 PDGF 结合位点, 胞内则为酪氨酸激酶结合区。据文献报道, α 受体与 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB 及 PDGF-CC 结合, 而 β 受体与 PDGF-BB、PDGF-AB

[收稿日期] 2005-09-12

[作者简介] 葛榕 (1979-), 女, 医师, 在读硕士研究生, 主要从事围产医学的研究。

[通讯作者] 杨茵, 主任医师。

及 PDGF-DD 结合^[1,5]。

1.5 血小板源性生长因子的生物学作用

PDGFs 作为多种细胞的促有丝分裂剂^[2], 具有致有丝分裂和趋化作用, 在细胞增殖迁移、血管形成、组织损伤及修复中起着重要作用^[6]。研究发现, PDGF-AA、PDGF-AB 及 PDGF-BB 均具有刺激血管内皮细胞和平滑肌细胞增殖与迁移, 从而促进新生血管生成的作用^[7]。PDGF-AA 主要是对细胞的迁移发挥作用; 而 PDGF-BB 则对促进细胞 DNA 的合成及有丝分裂起强大的促进作用。PDGF-BB 还可通过刺激血管内皮细胞释放血管内皮生长因子 (VEGF) 而间接促进微血管的生长^[8]。PDGF-CC 和 -DD 在体内的生物学作用尚未完全清楚。目前已证明 PDGF-CC 在有血管生成的组织如胎盘、卵巢及胚胎组织有高度表达, 能够促进新生血管形成^[7]。PDGF-DD 对细胞增殖也起了重要的作用, 能够提高间质液血压及增加巨噬细胞聚集, 并促进新生血管的形成及成熟。此外尚与肿瘤生长、肾小球肾炎及创伤愈合有关^[2]。

2 血小板源性生长因子与正常妊娠、妊娠高血压疾病

2.1 血小板源性生长因子与正常妊娠

妊娠早期的蜕膜细胞上已发现有 PDGF-A 和 -B 亚基的 mRNA 表达, 而 PDGF 受体在蜕膜基质细胞 (DSC) 和血管内皮基质细胞 (ESC) 上均有表达。PDGF 与其特异性受体结合后, 可促进蜕膜细胞的 DNA 合成和 ESC 的增殖, 刺激 ESC 迁移, 从而促进子宫内皮组织的修复^[9,10]。在人工培养的大鼠胚泡中, PDGF 具有促进细胞外基质 (ECM) 降解、肌动蛋白重组、磷脂酶激活以及前列腺素代谢等作用并可与细胞外基质成分协同影响胚胎组织的重塑和植入。此外, PDGF 在胚胎期血管、神经、骨骼等系统的器官发育中起着重要的作用。因此, PDGF 对维持正常妊娠、着床期子宫内皮或蜕膜的调节功能以及胚胎发育有着极其重要的作用。

2.2 妊娠高血压疾病的病理改变

妊娠高血压疾病是导致产妇及胎儿死亡率增高的主要原因, 其病因及发病机制一直是产科的重要课题。早在 1950 年就有学者发现妊娠高血压疾病患者的胎盘蜕膜螺旋动脉有动脉粥样硬化 (atherogenesis AS) 改变。Zeek 和 Assali (1950 年) 将这种改变命名为“急性动脉粥样硬化”, 其特征性病理改变包括母体蜕膜血管内皮巨噬细胞聚集和成纤维细胞增殖、中膜纤维蛋白坏死及血管周围单核细胞浸润。目前普遍认为先兆子痫是由于血管内皮细胞功能紊乱所致, 而内皮细胞损伤则是妊高征发病的中心环节^[11,12]。妊娠高血压疾病的基本病理改变已明确为全身小动脉的痉挛、动脉内皮肿胀、脂肪变及局部形成急性动脉粥样硬化。患者子宫胎盘血管则表现为广泛的内皮细胞肿胀与内皮下纤维蛋白沉积。而血管内皮细胞能合成分泌许多重要的活性物质。血管内皮一旦受损, 必将导致血管通透性增加、体液与蛋白外渗、抗凝血因子和血管扩张因子减少, 进而在受损部位引发促凝血因子合成并激活凝血系统, 导致血小板聚集、血栓形成和血管收缩等妊娠高血压疾病一系列病理变化, 特别是出现妊娠高血压疾病的特征性生理变化——胎盘血管的急性动脉粥样硬化^[12]。

2.3 血小板源性生长因子与妊娠高血压疾病

2.3.1 妊娠高血压疾病患者 PDGF 的高度表达

研究发现, 先兆子痫患者产前血清可使培养的内皮细胞受损, 这可能是由于先兆子痫患者血清中含有 1 种或多种细胞毒性因子, 能损伤内皮细胞, 引起内皮细胞形态和功能的变

化, 促进 PDGF 的大量释放。而 PDGF 具有强烈的血管收缩作用, 能进一步诱导血小板聚集、激活, 继而巨噬细胞移行并活化, 同受损的血管内皮细胞一起释放过量的 PDGF。随着妊娠高血压疾病程度的加重, 血管内皮细胞释放 PDGF 的量也明显增加, 因此妊娠高血压疾病患者的血浆 PDGF 水平显著高于正常孕妇^[12]。

而在胎盘部位 PDGF 表达的研究方面, 已发现 PDGF-AA 在先兆子痫患者胎盘的血管内皮层及滋养层的表达高于正常血压者, 且其表达能力可被硫酸镁所抑制^[13]。

这些研究表明, 妊娠高血压疾病患者 PDGF 处于过度表达状态, 可能导致胎盘的血管病变。

2.3.2 血小板源性生长因子与胎盘血管的急性动脉粥样硬化

如前述, 急性 AS 已成为妊娠高血压疾病的特征性血管病理改变, 而 PDGF 因在 AS 发生发展中起了重要作用而与妊娠高血压疾病关系密切: ① 合成型血管平滑肌细胞 (VSMC) 是粥样斑块中最主要的成分, 具有分裂和增殖能力。PDGF 可使 VSMC 表型发生转变 (由收缩型向合成型转变), 并促进其增殖和迁移。而合成型 VSMC 也可合成和分泌 PDGF 和其它生长调节因子, 通过自分泌作用刺激其自身和邻近细胞以进一步扩大病变, 导致胎盘血管壁增厚、张力增高、痉挛, 从而造成胎盘胎儿单位血流灌注减少、胎儿血氧供应减少^[12]; ② 可促进单核细胞粘附、增殖及向内皮下迁移形成泡沫细胞; ③ 活化血小板和巨噬细胞, 促进内皮细胞、纤维母细胞的生长和增殖^[12], 介导动脉硬化形成过程中血管内皮细胞、血管平滑肌细胞 (SMC)、血小板和单核细胞之间的相互作用; ④ 促进细胞外基质的合成, 使纤维粘连蛋白和胶原堆积, 引起螺旋小动脉管腔狭窄^[14]; ⑤ PDGF 激活血管平滑肌细胞膜表面的低密度脂蛋白 (LDL) 的受体, 提高动脉内膜细胞对 LDL 的反应性, 促进血管平滑肌细胞摄取 LDL, 同时加速胆固醇合成酯化; ⑥ 激活磷脂酶 C, 使内皮细胞产生过多的血栓素 A₂ (TXA₂) 等缩血管物质并激活一些转录因子引起平滑肌细胞的增殖、血管重建的膜内信号传递, 导致血管痉挛, 血压升高^[12-14]。Morita^[12] 的研究表明, PDGF 在胎盘螺旋动脉的分布与所观察到的螺旋动脉 AS 病变部位相一致。同期进行的体外实验则进一步发现, PDGF 可促进培养的 SMC 增殖, 且此促进作用可被雌激素所抑制。另外, 子痫患者的血浆雌激素水平比血压正常者低, 因此 Morita^[12] 认为, 严重妊娠高血压疾病孕妇的内分泌环境可能会促进 PDGF 诱导的 SMC 增殖, 进而引起蜕膜螺旋动脉的 AS。总之, PDGF 及其受体通过多种机制引起血管内皮损伤, 影响子宫-胎盘血管床的发育和重塑, 导致胎盘缺血缺氧, 胎盘发育不良, 最终引起妊娠高血压疾病的发生和发展。

综上所述, PDGF 是维持正常妊娠所必需, 对于细胞分裂生长、胚胎发育成熟、血管形成等至关重要; 但是, 其超生理剂量分泌及释放则加重血管损伤, 强烈收缩血管并形成恶性循环, 还可促进中膜 SMC 迁移、增殖, 导致 AS 发生发展, 最终引起妊娠高血压疾病的发生和发展。

[参考文献]

- [1] Fang L, Yan Y, Kamuves L G, et al. PDGF C is a selective α platelet-derived growth factor receptor agonist that is highly expressed in platelet α granules and vascular smooth muscle arteriosclerosis [J]. *Thromb Vasc Biol* 2004, 24(4): 787-792
- [2] Uutela M, Wirzenius M, Paavonen K, et al. PDGF-D induces macrophage recruitment, increased interstitial pressure, and blood vessel maturation during angiogenesis [J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3198-3204.
- [3] Christner B, Per L, Mattias B, et al. Role of platelet-derived growth

- factor in mesangium development and vasculopathies lessons from platelet-derived growth factor and platelet-derived growth factor receptor mutations in mice [J]. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 2004, 13(1): 45-52
- [4] Uutela M, Lauren J, Bergsten E, *et al*. Chromosomal location, exon structure and vascular expression patterns of the human PDGFC and PDGFD genes [J]. *Circulation*, 2001, 103: 2242-2247.
- [5] Garcia O R, Hoebcke J, Castel S, *et al*. Differential binding of platelet-derived growth factor isoforms to glycosaminoglycans [J]. *Histochem Cell Biol* 2003, 120(5): 371-382.
- [6] Kelly L, Hudkins Debra G, *et al*. Exogenous PDGF-D is a potent mesangial cell mitogen and causes a severe mesangial proliferative glomerulopathy [J]. *J Am Soc Nephrol* 2004, 15: 286-298.
- [7] Xuri Li, Marc Tjwa, Lieve Moons, *et al*. Revascularization of ischemic tissues by PDGF-CC via effects on endothelial cells and their progenitors [J]. *J Clin Invest* 2005, 115: 118-127.
- [8] Funahashi M, Sjöblom T, Abramson A, *et al*. Platelet-derived growth factor production by B16 melanoma cells leads to increased pericyte abundance in tumors and an associated increase in tumor growth rate [J]. *Cancer Res* 2004, 64: 2725-2733.
- [9] Kinatriti M, Oliver C, Abadía M A C, *et al*. Contractile activity of human decidua stromal cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88(2): 844-849.
- [10] Matsumoto H, Nasu K, Nishida M, *et al*. Regulation of proliferation, motility, and contractility of human endothelial stromal cells by platelet-derived growth factor [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(6): 3560-3567.
- [11] Wang Y, Gu Y, Zhang Y, *et al*. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia: decreased endothelial nitric oxide synthase expression is associated with increased cell permeability in endothelial cells from preeclampsia [J]. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 190(3): 817-824.
- [12] Morita H, Mizutori M, Takeuchi K, *et al*. Abundant expression of platelet-derived growth factor in spiral arteries in decidua associated with pregnancy-induced hypertension and its relevance to atherosclerosis [J]. *European Journal of Endocrinology* 2001, 144: 271-276.
- [13] Heing J, Wilhelm S, Müller H, *et al*. Determination of cytokine mRNA-expression in term human placenta of patients with gestational hypertension, intrauterine growth retardation and gestational diabetes mellitus using polymerase chain reaction [J]. *Zentralbl Gynakol* 2000, 122(8): 413-418.
- [14] Lewis C D, Olson N E, Raines E W, *et al*. Modulation of smooth muscle proliferation in rat carotid artery by platelet-derived mediators and fibroblast growth factor-2 [J]. *Platelets* 2001, 12(6): 352-358.

[责任编辑: 岳亚飞]

胎儿宫内治疗

米 阳¹, 黄 谱², 王香丽², 庞秋红²

(1. 陕西省妇幼保健院, 陕西 西安 710003; 2. 西安交通大学医学院第一附属医院妇产科, 陕西 西安 710061)

[摘要] 胎儿宫内治疗包括药物治疗和外科治疗。药物治疗包括经母体给药和经羊膜腔给药两种途径; 外科治疗包括宫内输血、宫内移植、胎儿体内积液引流、胎儿镜手术、开放性胎儿手术以及子宫外产时处理。该文就胎儿宫内治疗作以综述。

[关键词] 妊娠; 胎儿; 宫内治疗**[中图分类号]** R714.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1673-5293(2006)01-0029-03

Fetal in utero treatment

MI Yang¹, HUANG Pu², WANG Xiang-li², PANG Qiu-hong²

(1. Shaanxi Provincial Maternal and Child Health Hospital, Shaanxi Xi'an 710003, China; 2. Department of Gynecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] Fetal in utero treatment includes medical treatment and surgical treatment. Fetal medical treatment includes two medication approaches: maternal body approach and amnion cavity approach. Surgical treatment includes in utero transfusion, in utero transplantation, drainage of fetal effusion, fetoscopic surgery, opened fetal surgery and the ex utero in trapartum treatment. This article summarized fetal in utero treatment.

[Key words] pregnancy; fetus; in utero treatment

近年来, 围产医学飞速发展, 羊膜腔穿刺术、超声诊断、胎儿镜检查及脐静脉穿刺术等胎儿宫内诊断手段为发现胎儿生长发育异常提供了可靠的保障, 产前诊断水平的不断提高, 带动了胎儿医学的发展, 胎儿宫内治疗越来越受到重视。积极有效的胎儿宫内治疗, 即通过直接或间接的手段治疗胎儿疾病或改善宫内环境, 有利于减少围产儿病率及死亡率, 改善围生儿预后, 提高出生人口素质。现就胎儿宫内治疗作以概述。

1 胎儿药物治疗

1.1 经母体给药

母体服用某些药物后, 药物可以通过胎盘屏障进入胎儿体内, 达到预防和治疗某些胎儿疾病的目的。

1.1.1 预防和治疗母儿血型不合

怀疑 ABO 或 Rh 母儿血型不合者, 如果母体血清抗体效价过高, 可于孕 24 周、28 周及 33 周左右各进行 1 次为 7~10 天的综合治疗, 包括吸氧、口服维生素 E 及中药茵陈蒿汤加减、静脉注射维生素 C、应用抗 D 两种球蛋白等。

1.1.2 预防和治疗宫内感染性疾病

弓形虫病孕妇尽早应用乙酰螺旋霉素 4~5g/天, 分 4 次口服, 10~14 天为 1 疗程, 间隔 1~2 周后再重复 1 个疗程, 能降低先天性弓形虫病的发生率。梅毒孕妇为预防胎儿先天性梅毒, 应于妊娠早期及晚期应用长效青霉素各 15 天。乙型肝炎病毒携带者孕妇孕期注射乙型肝炎免疫球蛋白阻断乙型肝炎垂直传播取得一定的疗效。

[收稿日期] 2005-01-11

[作者简介] 米 阳 (1973-), 男, 主治医师, 主要从事围产医学的研究。