

不明原因胎儿宫内生长迟缓的胎盘病理及免疫因素探讨

张建平, 刘玉昆, 刘颖林, 谭剑平, 王蕴慧

(中山医科大学孙逸仙纪念医院妇产科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】观察不明原因 IUGR 的胎盘免疫病理改变及其与自身抗体的关系, 探讨不明原因 IUGR 的发病机制。【方法】采用免疫组织化学方法对 22 例不明原因 IUGR 和 23 例正常产妇的胎盘进行免疫病理观察, 并对两组的胎盘重量、胎盘系数、绒毛面积比及抗心磷脂抗体、抗核抗体进行比较。【结果】①IUGR 组胎盘蜕膜血管免疫球蛋白 IgG、IgM 的阳性率均明显高于正常对照组。②IUGR 组的胎盘绒毛血管 IgM 的阳性率高于对照组, 而 IgG 的阳性率两组无差异。③IUGR 组的胎盘重量、绒毛面积比均低于对照组, 而胎盘系数大于对照组。④IUGR 组 ACA 阳性率高于对照组。【结论】胎盘免疫复合物在胎盘血管中的沉积及 ACA 可能与不明原因 IUGR 的发生有关。

关键词: 胎儿生长迟缓; 胎盘; 免疫组织化学; 抗体; 抗心磷脂

中图分类号: R714.7 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2002)01-0060-03

The Placental Pathology and Immune Factors of Idiopathic Intrauterine Growth Retardation ZHANG Jian-ping, LIU Yu-kun, LIU Ying-lin, TAN Jian-ping, WANG Yun-hui. (Department of Obstetrics and Gynecology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510120, China)

Abstract 【Objective】To observe the pathological changes and the immune complex distribution in placenta of idiopathic intrauterine growth retardation (IUGR). 【Methods】Using immunohistochemical technique (SP method), the deposition of IgG and IgM in the placenta of idiopathic IUGR patients was studied. The placental weight, placental ratio, villus area and the positive rate of ACA group were also compared between IUGR group and the control group. 【Results】The positive rates of IgM in villous vessels, IgG and IgM in the decidua vessels in idiopathic IUGR group were higher than that in the control group. The placental weight and villus area ratio in the IUGR group were smaller than that of the control group, while the placental ratio was higher than that of the control group. The of ACA-positive rate in the idiopathic IUGR group was significantly higher than that of the control group. 【Conclusion】The immunopathological lesion in placenta vessels and ACA might have relation with the development of idiopathic IUGR.

Key words: fetal growth retardation; placenta; immunohistochemistry; antibodies; anticardiolipin

胎儿宫内生长迟缓 (intrauterine growth retardation, IUGR) 是产科重要并发症之一, 发生率约为 2.75%~15.53%, 围产儿死亡率较正常出生体重儿高 6~9 倍。引起 IUGR 的病因很多, 包括胎儿、胎盘和母体因素, 但目前仍有 30%~40% 的 IUGR 原因不明。许多学者注意到某些自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮的 IUGR 发生率明显增高, 并且与其活动性有关^[1]。近来的研究也表明母体免疫紊乱导致的胎盘免疫病理改变参与妊娠高血压综合征 (妊高征)、反复自然流产等病理妊娠的发病。这提示不明原因 IUGR 可能与免疫因素有关。本研究应用免疫组化方法观察不明原因 IUGR 的胎盘 IgG、IgM 沉积情况, 以及不明原因 IUGR 与抗心磷脂抗体 (ACA)、抗核抗体 (ANA) 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象选自 1999 年 4 月至 2000 年 3 月在本院分娩的产妇, 共计 45 例。

1.1.1 不明原因 IUGR 组 共 22 例, 孕妇为单胎妊娠, 无心脏病、糖尿病、肾病、肝炎、严重贫血等内科合并症, 无吸烟、长期服用药物及营养不良, 无前置胎盘、胎盘早剥等产科并发症, 近期无急、慢性感染, 既往月经正常或孕早期曾经 B 超确定孕周, 新生儿出生体质量低于相应孕龄平均体质量的第十百分位数 (参照 1988 年全国 15 城市新生儿出生体重调查表^[2]), 新生儿及胎盘、脐带均无明显畸形。

1.1.2 正常对照组 共 23 例, 本院同期分娩、新生儿出生体质量在相应孕龄第 10~90 百分位者, 其它标准同不明原因 IUGR 组。

1.2 实验方法

1.2.1 胎盘取材 胎儿、胎盘娩出后, 常规进行胎

收稿日期: 2001-08-25

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目 (A002000003)

作者简介: 张建平 (1959-), 男, 广东潮阳人, 副教授, 硕士生导师。

盘质量及新生儿身长、体质量的测定,于胎盘中央无明显病变处自母面剪取 $2\text{ cm}\times 2\text{ cm}\times 2\text{ cm}$ 大小的胎盘组织,立即置于体积分数10%的中性福尔马林溶液中固定、待检。标本常规 $4\ \mu\text{m}$ 连续切片,行苏木精和伊红(HE)染色。

1.2.2 免疫组化检查 应用兔抗人的多克隆抗IgG、IgM抗体对胎盘组织标本进行免疫组织化学SP法染色(streptavidin-peroxidase,链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连接法),观察IgG和IgM在胎盘组织上的沉积情况。

1.2.3 胎盘组织计量 使用德国KONTRON IBAS 2.5全自动图象分析系统进行图象分析,每张切片选取5个视野,(观察倍数 10×20),测算每一视野中的绒毛面积,计算出绒毛面积与视野面积的比值,称为胎盘绒毛面积比。

1.2.4 ACA与ANA的测定 孕妇产后即抽取其静脉血4 mL,应用金标免疫斑点法,检测血清中IgG、IgM型ACA及ANA,操作方法按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

应用SPSS统计软件进行统计分析。计量资料应用单因素方差分析和非参数检验。各组间阳性率的比较用 χ^2 检验和 F 精确检验。

2 结果

2.1 ACA与ANA检测结果

不明原因IUGR组22例中,ACA阳性8例(36.4%),其中IgG型3例,IgM型5例,IgG和IgM型皆阳性0例。正常组23例中,ACA阳性2例(8.7%),IgG型1例,IgM型1例,IgG和IgM型皆阳性0例。不明原因IUGR组ACA的阳性率高于正常组($P<0.05$)。不明原因IUGR组与正常组ANA无一例阳性。

2.2 胎盘病理检测结果

HE染色显示,不明原因IUGR的胎盘与正常胎盘相比,绒毛稀少,绒毛内间质增生、血管减少,部分血管管壁增厚,管腔狭窄,合体滋养细胞结节增生。对两组胎盘的质量、胎盘系数(胎盘质量/胎儿体质量)、绒毛面积比进行比较,结果见表1。

不明原因IUGR组的胎盘质量、绒毛面积比较正常组减少(分别为 $P<0.05$ 和 $P<0.01$)。胎盘系数较正常组增加($P<0.05$)。

2.3 胎盘的免疫组化染色结果

表1 胎盘质量、胎盘系数、绒毛面积比的比较

Table 1 The placental weight, placental ratio and villus area ratio in the IUGR and the control group

Group	n	Placental weight(g)	Placental ratio	Villus area ratio
IUGR	22	440±88 ¹⁾	0.186±0.048 ¹⁾	0.674±0.072 ²⁾
Control	23	537±96	0.157±0.022	0.746±0.042

1) Compared with the control group, $P<0.05$, analysis by one way ANOVA; 2) compared with the control group, $P<0.01$, analysis by Kruskal-Wallis H test

胎盘免疫组化染色显示,IgG、IgM主要沉积在绒毛合体滋养细胞胞浆或胞膜、蜕膜血管内膜、绒毛内血管内膜上,呈线状、颗粒状棕褐色着色,部分血管阳性物质沉积处可见血管内膜增厚、管腔狭窄、纤维素样坏死和急性动脉粥样硬化病变。两组胎盘免疫复合物沉积情况见表2、表3。

表2 蜕膜血管IgG、IgM检测结果

Table 2 The positive rates of IgG and IgM in decidual vessels

Group	n	IgG ¹⁾		IgM ²⁾	
		+	-	+	-
IUGR	22	12	10	9	13
Control	23	2	21	0	23

1) Compared with the control group, $\chi^2=11.029$, $P<0.01$; 2) compared with the control group, $\chi^2=11.761$, $P<0.01$

表3 绒毛内血管IgG、IgM检测结果

Table 3 The positive rates of IgG and IgM in villous vessels

Group	n	IgG ¹⁾		IgM ²⁾	
		+	-	+	-
IUGR	22	19	3	8	14
Control	23	17	6	0	23

1) Compared with control group, $\chi^2=1.089$, $P>0.05$, analysis by Chi-square test; 2) compared with control group, $P<0.01$, analysis by F precise test

不明原因IUGR组胎盘蜕膜血管IgG的阳性率为54.5%,IgM的阳性率为40.9%,正常组IgG的阳性率为8.7%,IgM的阳性率为0。不明原因IUGR组的胎盘蜕膜血管IgG、IgM阳性率均较正常组明显增加($P<0.01$)。

不明原因IUGR组绒毛内血管IgG的阳性率为80.4%,正常组为73.9%,二组间无显著性差异($P>0.05$)。不明原因IUGR组绒毛内血管IgM

的阳性率为 36.4%，正常组为 0%，不明原因 IU-GR 组绒毛内血管 IgM 阳性率较正常组明显增加 ($P < 0.01$)。

另外,本研究对照组中 ACA 阳性的 2 例胎盘免疫复合物沉积结果为:蜕膜血管 IgG 阳性 1 例, IgM 阳性 0 例。绒毛血管 IgG 阳性 2 例, IgM 阳性 0 例。由于例数较少,未进行统计分析。

3 讨论

3.1 胎盘质量、胎盘系数与 IUGR 的关系

胎盘是母胎之间进行物质交换的场所,在 IU-GR 的发病中具有重要作用。本研究表明不明原因 IUGR 的胎盘质量明显降低,与文献报道一致。胎盘系数为胎盘与胎儿体质量之比, Barker 等^[3]提出胎盘系数的增加反映胎儿宫内生长迟缓,并与成年期的高血压、心血管疾病的发病有关。本研究显示,不明原因 IUGR 患者胎盘系数较对照组明显增加,胎盘系数的增加可能为胎儿对营养不良的一种适应性反应^[4],本研究支持了此种观点。

3.2 胎盘绒毛面积比与 IUGR 的关系

胎盘尤其是胎盘末梢绒毛是母胎间营养物质进行交换的主要场所,本研究表明不明原因 IUGR 的胎盘末梢绒毛及其血管明显减少。绒毛中间质增多,血管合体膜减少,使胎儿不能从绒毛外的母血中汲取足够的氧气和营养物质,最终引起胎儿宫内生长迟缓。已有研究表明 IUGR 时,脐动脉血流波形分析发现阻力指数(RI)明显增高,表明胎盘血管阻力升高^[5],推测可能与胎盘绒毛及血管明显减少有关。关于胎盘绒毛减少的具体机制目前尚不明确, Genbacev 等通过创立滋养细胞分化和浸润的实验模型,发现滋养细胞在缺氧情况下,可以正常增殖,但丧失了浸润活力。另有人认为绒毛、血管的减少与绒毛本身的生长不良有关^[6]。近来对绒毛的生长及滋养细胞侵入的研究,支持了此种观点。

3.3 胎盘蜕膜血管及绒毛内血管 IgG、IgM 阳性的意义

胎盘是母儿直接接触的器官,母胎免疫失调多表现为胎盘的免疫病理改变。已有学者发现,妊高征、反复自然流产、系统性红斑狼疮患者的胎盘蜕膜血管有免疫复合物沉积。本研究表明不明原因 IUGR 的胎盘蜕膜血管的免疫复合物沉积也明显高于对照组。免疫复合物沉积在血管基底膜,使管腔狭窄,血流量减少,并能够激活补体,通过游离的

活性物质引起炎症反应,造成血管损伤,血管通透性增加,进而增加免疫复合物的沉积,形成恶性循环,使胎盘缺血缺氧,引起胎儿生长迟缓。

正常妊娠时, IgM 不能通过胎盘。本研究结果表明不明原因 IUGR 组绒毛内血管 IgM 的阳性率为 36.4%,而正常组为阴性。可能是因为免疫病理损害致绒毛通透性增加,使免疫复合物透过绒毛组织,沉积在胎儿绒毛血管壁上。狄文等^[7]应用免疫组化对 SLE 孕妇的胎盘进行研究发现,绒毛血管处有 IgG、IgM、IgA、C₃ 沉积,在扫描电镜中发现绒毛表面有多个针尖样小孔,认为可能是免疫复合物对绒毛损伤的残迹。我们推测本研究中 IUGR 的胎盘绒毛血管的免疫病理损伤可能与此性质相似。不明原因 IUGR 的胎盘绒毛血管 IgG 阳性率与正常组无明显差异。因合体滋养细胞膜及绒毛内血管内皮细胞上有 IgG 的 Fc 受体,能与 IgG 结合, IgG 阳性可能为一种正常生理现象。

3.4 IUGR 与自身免疫性抗体

ACA 是一种自身免疫性抗体,国内外诸多研究表明 ACA 与 IUGR、反复自然流产、胎死宫内等病理妊娠有密切关系。本研究表明不明原因的 IUGR 中 ACA 阳性率明显增高。但目前关于 ACA 引起不良妊娠结局的机制尚不清楚。有学者认为 ACA 的靶抗原位于血管内皮细胞和血小板膜上的心磷脂, ACA 作用于靶点,损伤血管内皮,使前列环素合成减少,同时激活血小板,使血小板粘附聚集,导致血管栓塞,认为绒毛内血管病变和胎盘内广泛的血栓形成及梗塞是导致不良妊娠结局的主要病理基础^[8]。但许多学者发现在 ACA 阳性患者中,胎盘血管栓塞并不普遍存在,且血管栓塞的程度也不足以解释与 ACA 有关的妊娠结局^[9]。有研究发现滋养细胞表面的磷脂成分在滋养细胞生长、分化中起重要作用,而 ACA 可直接与滋养细胞上的磷脂结合,影响其生长与分化,并能使侵入子宫螺旋小动脉的细胞滋养细胞数量及增殖力降低而导致病理妊娠^[9,10]。Yamamoto 等^[11]对 12 例 ACA 阳性的妊高征患者进行研究,发现其中 9 例其抗体可与绒毛结合,认为 ACA 与胎盘绒毛表面抗原结合是导致病理妊娠的主要原因。总之, ACA 与不明原因 IUGR 的发病有关,但其具体机制尚待进一步研究。另外本研究结果表明抗核抗体与 IUGR 的发病无直接关系。

(下转第 66 页 to page 66)

升高、与文献^[8]一致。Lp(a)是动脉粥样硬化的危险因素,两组Lp(a)均升高,但在正常范围内,这与王子莲等^[9]报道绝经后妇女Lp(a)水平升高相矛盾,这也可能因研究对象的绝经年限、受试对象生活方式不同所致。ApoA是HDL-C的主要载脂蛋白,ApoB是LDL-C的载脂蛋白,它们的生成率与血中HDL、LDL的水平成正相关。这些结果提示CE对血脂的代谢有多重影响,就总体而言使血脂构成变化有利于心血管系统。MPA组血脂构成无明显变化,这与一般认为:19碳类固醇对血脂有一定影响,而21碳孕酮衍生物如MPA对血脂无明显影响相一致。

综合本试验结果:单纯采用MPA能有效缓解更年期症状,促进骨形成,增加骨量,对血脂代谢无明显影响,故可以单独用作更年期激素补充治疗,为绝经后妇女,特别是禁忌使用ERT的妇女提供了有效的HRT方案。本试验为期6个月,时间尚短,对孕激素的作用还需进行大规模、双盲、随机和长期的临床试验及基础研究,以进一步验证其有效性、安全性和详细作用机制。

参考文献:

- [1] McNeely S G Jr, Schinfeld J S, Stovall T G, *et al.* Prevention of osteoporosis by medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 1991, 34(3): 253.
- [2] 任芸芸,朱关珍.孕激素对绝经后妇女骨质代谢的影响[J].*中华妇产科杂志*, 1995, 30(3): 135.
- [3] 郝秋芳,张香云.孕酮对绝经后妇女骨代谢的影响[J].*实用妇产科杂志*, 1997, 3(2): 75.
- [4] Yamamoto Y, Kunabayashi T, Tojo Y, *et al.* Effects of progestins on the metabolism of cancellous bone in aged oophorectomized rats[J]. *Bone*, 1998, 22(5): 533.
- [5] Prior J C. Progesterone as a bone-trophic hormone[J]. *Endocr Rev*, 1990, 11(2): 386.
- [6] 陈璐璐,余达标, Niels T. Foged.孕酮从基因水平调节骨钙素的合成[J].*中华内分泌代谢杂志*, 1998, 14(3): 190.
- [7] 陶寿淇.血脂与冠心病[J].*中华心血管病杂志*, 1997, 25(3): 234.
- [8] Tikkanen M J. The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors[J]. *Maturitas*, 1996, 23(2): 209.
- [9] 王子莲,庄广伦,梅卓贤.绝经后妇女Lp(a)的变化及与其它血脂代谢指标的关系[J].*中山医科大学报*, 2000, 21(5): 380.

(编辑 张恩健,张敏瑞)

(上接第62页 from page 62)

参考文献:

- [1] Wladimiroff J W. A review of the etiology, diagnostic techniques and management of IUGR, and the clinical application of Doppler in the assessment of placental blood flow[J]. *J Perinat Med*, 1991, 19(1-2): 11.
- [2] 凌萝达,顾美礼.头位难产[M].重庆:重庆出版社,1990.33.
- [3] Barker D J, Gluckman P D, Godfrey K M, *et al.* Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life[J]. *Lancet*, 1993, 341(8850): 938.
- [4] Lao T T, Wong W M. Placental ratio and intrauterine growth retardation[J]. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996, 103(9): 924.
- [5] 张秀泉,任群,陆尧顺,等.胎儿宫内生长迟缓频谱波形变化[J].*中山医科大学学报*, 1996, 17(3): 181.
- [6] Krebs C, Macara L M, Leiser R, *et al.* Intrauterine growth restriction with absent end-diastolic flow velocity in the umbilical artery is associated with maldevelopment of the placental terminal villus tree[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175(6): 1534.
- [7] 狄文,洪素英,严隽鸿,等.妊娠合并系统性红斑狼疮的胎盘病理研究[J].*中华妇产科杂志*, 1994, 29(12): 708.
- [8] Brown H L. Antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss[J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1991, 34(1): 17.
- [9] Katsuragawa H, Rote N S, Inoue T, *et al.* Monoclonal antiphosphatidyl serine antibody reactivity against human first trimester placental trophoblasts[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172(5): 1592.
- [10] Chamley L W, Duncalf A M, Mitchell M D, *et al.* Action of anticardiolipin and antibodies to β_2 -glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death[J]. *Lancet*, 1998, 352(9133): 1037.
- [11] Yamamoto T, Takahashi Y, Geshi Y, *et al.* Anti-phospholipid antibodies in preeclampsia and their binding ability for placental villus lipid fractions[J]. *J Obstet Gynecol Res*, 1996, 22(3): 275.

(编辑 张恩健)