

复发性子痫前期发病机制的探讨

石冰冰 杨力

右江民族医学院妇产科

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11817

[摘要] 复发性子痫前期是妊娠期严重的并发症之一,对母婴健康造成极大危害。本文旨在深入探讨复发性子痫前期的发病机制,通过对相关文献的综合分析,阐述其目前的研究现状,梳理现存问题,并针对性地提出相应策略。详细介绍了免疫因素、血管内皮损伤、遗传因素、胎盘因素等多方面在发病机制中所起的作用,以期为临床防治复发性子痫前期提供理论依据,进一步改善母婴结局,提升孕期保健质量。

[关键词] 复发性子痫前期; 发病机制; 免疫因素; 血管内皮损伤; 胎盘因素
中图分类号: R322.1+2 **文献标识码:** A

Exploration of the pathogenesis of recurrent preeclampsia

Bingbing Shi Li Yang

Obstetrics and Gynecology Department of Youjiang Medical College for Nationalities

[Abstract] Recurrent preeclampsia is one of the serious complications during pregnancy, which causes great harm to maternal and infant health. This article aims to deeply explore the pathogenesis of pre-recurrent eclampsia. Through a comprehensive analysis of relevant literature, it explains its current research status, sorts out the existing problems, and puts forward corresponding strategies in a targeted manner. It introduces in detail the role of immune factors, vascular endothelial damage, genetic factors, placental factors and other aspects in the pathogenesis, in order to provide a theoretical basis for the clinical prevention and treatment of recurrent pre-eclampsia, further improve the outcome of mother and child, and improve the quality of health care during pregnancy.

[Key words] recurrent preeclampsia; pathogenesis; immune factors; vascular endothelial damage; placental factors

引言

妊娠期高血压疾病是妊娠期特有的一组疾病,子痫前期作为其中较为严重的类型,严重威胁着母婴的生命安全与健康。而复发性子痫前期更是增加了不良妊娠结局的风险,给家庭和社会都带来了沉重的负担。随着医疗水平的不断进步,虽然对该疾病的认识和诊疗手段有了一定的提升,但复发性子痫前期的发病机制仍未完全明晰,这也在很大程度上限制了更有效的预防和治疗措施的开展。因此,深入探究复发性子痫前期的发病机制具有重要的临床和社会意义,有助于改善母婴预后,提高人口素质,为实现优生优育目标奠定基础。

1 复发性子痫前期发病机制的研究现状

1.1 免疫因素

1.1.1 母胎免疫耐受失衡

在正常妊娠过程中,母体免疫系统会对胎儿这一“半同种异体移植体”产生免疫耐受,以保证胎儿在母体内正常生长发

育。然而,在复发性子痫前期中,这种免疫耐受机制遭到破坏。研究发现,滋养细胞表面的人类白细胞抗原(HLA)表达异常,使得母体免疫系统将胎儿视为外来异物,激活免疫细胞,引发免疫反应^[1]。例如,一些细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等分泌增加,可干扰滋养细胞的侵袭和胎盘的正常发育,进而影响胎盘的血液灌注,为子痫前期的发生埋下隐患^[2]。

1.1.2 自身免疫异常

部分患有复发性子痫前期的孕妇体内存在自身抗体,如抗磷脂抗体综合征相关抗体等。这些自身抗体会与胎盘血管内皮细胞表面的磷脂结合,激活补体系统,导致血管内皮损伤,促进血栓形成,影响胎盘的血液循环,增加子痫前期复发的风险^[3]。同时,自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮等,与复发性子痫前期也存在密切关联,患有此类疾病的孕妇更容易出现子痫前期的反复发作,提示自身免疫在其发病机制中的重要作用^[4]。

1.2 血管内皮损伤

1.2.1 氧化应激反应

妊娠期母体处于相对的氧化应激状态，正常情况下机体有抗氧化防御系统来维持平衡。但在复发性子痫前期中，氧化与抗氧化失衡加剧，大量活性氧物质 (ROS) 生成，超出了抗氧化系统的清除能力^[5]。ROS可直接损伤血管内皮细胞，使其功能受损，释放如内皮素-1 (ET-1) 等缩血管物质增多，一氧化氮 (NO) 等舒血管物质减少，导致血管收缩，血压升高，进而引发子痫前期的一系列临床表现^[6]。

1.2.2 炎症反应

炎症反应在血管内皮损伤过程中也扮演着关键角色。各种炎症因子如C反应蛋白 (CRP)、IL-6等水平升高，可促使白细胞黏附于血管内皮，释放炎症介质，进一步破坏血管内皮的完整性。同时，炎症反应还可诱导血管平滑肌细胞增殖，使血管壁增厚、管腔狭窄，加重胎盘的缺血缺氧状态，为复发性子痫前期的发病创造条件^[7]。

1.3 遗传因素

1.3.1 基因多态性

多项研究表明，某些基因的多态性与复发性子痫前期的发病密切相关。例如，血管紧张素原 (AGT) 基因、内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 基因等存在多态性变化。AGT基因的特定突变型可能导致血管紧张素原表达增加，使血压升高；eNOS基因多态性可影响一氧化氮的合成，进而影响血管的舒张功能，这些基因多态性的改变增加了个体患复发性子痫前期的易感性^[8]。

1.3.2 家族遗传倾向

临床观察发现，有子痫前期家族病史的孕妇，其复发子痫前期的概率明显高于普通人群。家族中存在的遗传易感性可能通过多个基因的累加效应以及基因与环境因素的相互作用，使得孕妇在再次妊娠时更易发生子痫前期，提示遗传因素在复发性子痫前期发病机制中不容忽视^[9]。

2 复发性子痫前期发病机制研究中现存的问题

2.1 机制研究缺乏系统性整合

当前，针对复发性子痫前期发病机制的探究，在免疫、血管内皮、遗传、胎盘等多个领域均有所涉猎。然而，这些研究大多各自为战，缺乏将各个因素进行有机整合的系统性研究。比如，在免疫方面，对免疫细胞和免疫分子的作用有一定认识，但未充分探讨其与血管内皮功能障碍之间的深层关联；在遗传领域，虽然发现了一些相关基因变异，但对于这些遗传因素如何与胎盘的发育异常相互作用，进而影响疾病发生的机制尚不明确。由于这种孤立的研究方式，各因素之间错综复杂的相互影响和作用关系未能得到全面揭示。这使得我们难以从整体上、宏观上把握复发性子痫前期的发病全貌，难以构建一个完整、清晰的发病机制框架。这对于制定全面、有效的综合性防治策略无疑是一大阻碍，因为缺乏对发病机制的系统理解，就很难设计出精准、全面的干预措施^[10]。

2.2 动物模型不能完全模拟人类疾病特点

在复发性子痫前期发病机制的研究进程中，动物模型作为重要的实验工具，发挥了不可或缺的作用。然而，受制于物种差异、生理结构和代谢特点的不同等因素，现有的动物模型难以完美复刻人类复杂的妊娠生理和病理过程，以及独特的妊娠环境。例如，动物的免疫系统和人类存在显著差异，导致在免疫相关的发病机制研究中，动物模型可能无法准确反映人类的免疫反应情况。而且，动物的胎盘结构和功能与人类胎盘也并非完全一致，这使得通过动物模型研究胎盘在复发性子痫前期中的作用时，所得结果可能与人类实际情况存在偏差。这种局限性使得许多在动物实验中取得的看似有希望的成果，在应用于人类疾病的防治时遭遇困境，无法直接转化为有效的临床治疗手段，需要进一步的临床试验和验证^[11]。

2.3 临床研究样本量和观察周期有限

在临床领域，针对复发性子痫前期的研究面临着诸多挑战。其中，样本量不足是一个突出问题。由于该疾病相对较为特殊，患者数量有限，且招募过程中受到地域、医疗资源分布等因素的影响，导致能够纳入研究的样本量往往无法达到理想规模。这意味着研究结果可能无法充分涵盖各种不同类型、病情程度和个体差异的病例，从而降低了研究结论的普适性和说服力。此外，观察周期过短也是一个关键制约因素。复发性子痫前期的发病机制是一个动态演变的过程，涉及妊娠前、妊娠期、产后以及再次妊娠等多个阶段。但现有的临床研究往往由于时间、经费和患者依从性等问题，难以对患者进行长期、持续的跟踪观察。这使得我们对于疾病复发前后母体和胎儿长期的生理、病理变化了解不足，无法捕捉到一些潜在的、缓慢发展的关键变化，进而可能导致研究结果存在偏差，不能完整、准确地反映疾病的全貌和发病机制的动态变化规律。

3 针对复发性子痫前期发病机制研究问题的策略

3.1 构建多因素整合的发病机制模型

3.1.1 跨学科联合研究

为了更全面、深入地理解复发性子痫前期的发病机制，组织医学各相关学科如免疫学、遗传学、病理学、妇产科等的专家团队进行联合攻关研究至关重要。这种跨学科的合作能够充分融合不同学科的知识和技术，发挥各自的优势。免疫学专家可以深入研究免疫细胞和免疫分子在疾病中的作用机制；遗传学专家能够挖掘与疾病相关的基因变异及其调控网络；病理学专家负责分析组织和细胞的病理变化；妇产科专家则基于临床实践提供疾病的临床表现和治疗反馈。通过多学科的协作，运用系统生物学等先进方法，综合考虑免疫、血管内皮、遗传、胎盘等多因素的相互作用，构建一个全面、系统的综合发病机制模型。在这个过程中，不仅要关注单个因素的独立作用，更要着重分析各因素之间的相互联系和反馈调节机制。例如，探讨遗传因素如何影响免疫反应，进而导致血管内皮功能障碍和胎盘发育异常；研究胎盘的病理变化如何通过信号传导引发免疫和遗传层面的改变。通过这样的综合分析，为从整体上认识复发性子痫前期的发病机制提供坚实的理论框架，为后续的诊断和治疗策略制定提

供全面、科学的依据。

3.1.2 大数据分析 与 生物信息学应用

随着信息技术的飞速发展,大数据分析和生物信息学手段为复发性子痫前期发病机制的研究提供了强大的工具。通过收集大量的临床病例数据,包括患者的基本信息、症状表现、实验室检查结果、治疗方案和预后情况等,以及相关的实验室检测数据,如基因测序、蛋白质组学分析、代谢组学数据等,可以构建一个庞大而丰富的数据库。利用大数据分析技术,能够挖掘出这些海量数据中隐藏的潜在关联模式。例如,发现某些特定基因变异与特定临床症状之间的相关性,或者某些血液标志物的组合与疾病严重程度之间的关系。同时,结合生物信息学手段,对基因表达、蛋白质相互作用以及信号通路在疾病发生中的作用。进一步完善发病机制模型时,可以将大数据分析和生物信息学的结果与临床观察和实验研究相结合。通过验证和修正模型,使其更准确地反映疾病的真实情况。这将为后续的精准确诊和个体化治疗提供有力的支持,例如根据患者的基因特征和生物标志物水平制定个性化的治疗方案,提高治疗效果和预后。

3.2 优化动物模型并结合多种研究方法

3.2.1 改进现有动物模型

为了提高动物模型对复发性子痫前期的模拟度,需要从多个方面对现有模型进行改进。在动物的选择上,应优先考虑那些与人类妊娠生理更为相似的物种,例如非人灵长类动物。它们的生殖系统和妊娠过程在一定程度上与人类接近,能够更好地反映人类疾病的特点。造模方法上,需要更加精准和细致地调控各种干预因素。例如,通过控制激素水平、诱导免疫反应、改变胎盘血流等方式来模拟人类复发性子痫前期的发病过程。同时,结合现代生物技术,如基因编辑技术,引入与人类疾病相关的基因变异,使动物模型更接近人类疾病的实际情况。此外,还应注意模型的稳定性和可重复性。通过优化实验条件、规范操作流程和建立质量控制标准,确保不同实验室、不同批次的动物模型能够产生一致、可靠的结果,从而增强实验结果的可靠性和临床应用价值。

3.2.2 综合运用多种研究手段

除了改进动物模型,还应结合多种研究手段来全面探究复发性子痫前期的发病机制。体外细胞实验是一种重要的补充方法,通过体外培养滋养细胞、血管内皮细胞等,可以在受控的环境下研究这些细胞在不同因素刺激下的功能变化。组织病理学研究能够直接观察胎盘、血管等组织的微观结构和病变特征,为了解疾病的病理生理过程提供直观的证据。同时,密切追踪临床病例,详细记录患者的症状、体征、实验室检查结果以及治疗反应,从真实的临床实践中获取第一手资料。通过将不同层面、不同角度的研究方法相结合、相互印证,可以更全面、深入地揭示复发性子痫前期的发病机制。例如,动物实验中发现的某种药物的治疗效果,可以在体外细胞实验中进一步验证其作

用机制,然后在临床观察中评估其实际疗效和安全性。这样的综合研究策略能够有效弥补单一研究方法的局限性,为疾病的防治提供更全面、准确的科学依据。

3.3 扩大临床研究样本量并延长观察周期

3.3.1 多中心合作研究

鉴于复发性子痫前期的复杂性和多样性,开展多中心合作研究是扩大样本量、提高研究质量的有效途径。通过联合不同地区、不同级别的医疗机构,包括大型综合医院、专科医院以及基层医疗机构,可以广泛招募病例,涵盖更广泛的地域、种族和病情类型。在多中心合作研究中,制定统一的研究标准和规范至关重要。这包括明确的病例纳入和排除标准、统一的诊断方法、相同的治疗方案和评估指标等。通过这样的标准化操作,可以确保各个研究中心收集的数据具有一致性和可比性,从而提高研究结果的可靠性和说服力。此外,多中心合作还能够促进资源共享和优势互补。不同医疗机构可以分享各自的临床经验、技术和设备,共同解决研究过程中遇到的难题。同时,通过大规模的样本量,可以进行更深入的亚组分析,探讨不同因素对疾病发生、发展和预后的影响,为个性化医疗提供依据。

3.3.2 长期随访机制建立

为了更全面地了解复发性子痫前期的长期影响和复发病规律,建立完善的长期随访机制是必不可少的。这需要从患者妊娠前开始,一直持续到妊娠期、产后以及再次妊娠等多个阶段。在随访过程中,应采用多种方式对患者进行跟踪观察,包括定期的门诊复查、电话随访、网络平台监测等。同时,详细记录母体和胎儿的各项生理、病理指标变化,如血压、蛋白尿、肾功能、胎儿生长发育情况等。此外,还应关注患者的心理健康、生活质量以及再次妊娠的情况。通过长期随访,不仅可以深入了解疾病的自然病程和转归,还能够及时发现潜在的并发症和复发风险,为早期干预和治疗提供机会。同时,积累的大量长期随访数据将为进一步研究发病机制提供宝贵的资料,为优化临床治疗方案和预防策略提供有力的支持。

4 结论

复发性子痫前期的发病机制是一个复杂的、涉及多因素相互作用的过程,免疫因素、血管内皮损伤、遗传因素以及胎盘因素等都在其中起着关键作用。目前在发病机制研究方面虽然取得了一定的成果,但仍存在诸多问题,如缺乏系统性整合、动物模型局限、临床研究不足以及多因素交互作用机制不明等。通过采取构建多因素整合的发病机制模型、优化动物模型、扩大临床研究样本量并延长观察周期、深入探究多因素交互作用机制等相应策略,有望进一步明晰复发性子痫前期的发病机制,为临床精准诊断、有效预防和个体化治疗提供坚实的理论基础,从而更好地保障母婴健康,降低复发性子痫前期对家庭和社会带来的不良影响。未来还需要持续深入地开展相关研究,不断完善对该疾病发病机制的认识,推动临床防治水平的持续提升。

[参考文献]

- [1] 乔娟,张园,钟梅.低分子肝素在子痫前期和复发性流产中的应用进展[J].实用医学杂志,2013(12):1894-1896.
- [2] 黄萍.复发性早发型重度子痫前期治疗方案的临床观察[J].医学信息,2013(5):2.
- [3] 石雯茜,段忠亮,李翠,等.抗磷脂抗体与复发性自然流产和子痫前期的相关性分析[J].中国妇幼保健,2023,38(3):473-476.
- [4] 颜建英,徐霞.复发性子痫前期临床特征及其围产结局的临床研究[C]//中华医学会第三次全国妊娠期高血压疾病学术研讨会.[2025-02-08].
- [5] 黄美凤,肖小敏.复发性HELLP综合征一例报道[J].中国优生与遗传杂志,2007(1):77.
- [6] 周玲.阿司匹林单药或联合低分子肝素对血栓前状态复发性流产患者治疗的比较[D].苏州大学,2015.
- [7] 李维,杨孜,王海玲.子痫前期复发影响因素临床研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(10):780-785.
- [8] 何敏敏,唐雅兵.再发子痫前期危险因素分析[J].中国妇产科临床杂志,2019,20(4):339-341.
- [9] 沈岩金,黄秀琼,林寒梅,等.中西医结合防治脾虚血瘀型子痫前期复发的临床疗效观察[J].云南中医中药杂志,2017,038(002):21-24.
- [10] 赵月芝,孙素丽,李宏毅,等.1例早发型重度子痫前期伴心衰前兆的观察及护理体会[J].母婴世界,2020(8):189.
- [11] 黄萍.复发性早发型重度子痫前期待治疗的评价[J].健康必读旬刊,2013,12(002):42.

作者简介:

石冰冰(2000--),女,壮族,广西贵港市人,本科,住院医师,右江民族医学院,研究方向:复发性子痫前期。