

· 临床研究 ·

引产方法与胎盘血管生成素 I 和 II 的关系研究*

曾成英¹, 郭遂群¹, 魏清柱², 肖小敏^{3△}, 蒋惠萍¹

(1. 南方医科大学第三附属医院妇产科, 广州 510630; 2. 南方医科大学第三附属医院病理科, 广州 510630; 3. 暨南大学医学院附属第一医院妇产科, 广州 510632)

摘要:目的 探讨 3 种不同方法引产后的胎盘粘连及其与胎盘血管生成素 I (Ang-I) 和 Ang-II 表达的关系。方法 孕 14~24 周要求终止妊娠的 86 例孕妇, 按知情同意原则分为 3 组, A 组 38 例, 米非司酮 200 mg 分次口服, 配伍米索前列醇 0.4 mg 阴道给药; B 组 30 例, 依沙吖啶 100 mg 羊膜腔内注射; C 组 18 例, 水囊法。比较 3 种方法引产后胎盘粘连与胎盘 Ang-I、Ang-II 表达的关系。结果 A 组胎盘粘连率低于 B、C 两组 ($P < 0.05$); 胎盘粘连者胎盘 Ang-I 的表达高于无胎盘粘连者, Ang-II 的表达低于无胎盘粘连者 ($P < 0.05$), A 组的胎盘 Ang-I 低于其他两组, B 组高于其他两组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 3 种引产方式中米非司酮配伍米索前列醇方案的胎盘粘连率低; 米非司酮通过阻断孕激素受体, 抑制胎盘血管网形成, 使黄体酮水平下降的同时, 可能使呈黄体酮依赖性的 Ang-I 也下降, 与之拮抗的 Ang-II 的升高, 从而促进胎盘血管的退化, 导致胎盘更加易于剥离。

关键词: 引产/方法; 妊娠中期; 米非司酮; 血管生成素-I/II

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.08.007

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)08-0858-03

Study of relationship between induction methods with placenta expression of Ang-I and Ang-II*

Zeng Chengying¹, Guo Suiqun¹, Wei Qingzhu², Xiao Xiaomin^{3△}, Jiang Hui ping¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Third Affiliated Hospital of South Medical University, Guangzhou, Guangdong 510630, China; 2. Department of Pathology, Third Affiliated Hospital of South Medical University, Guangzhou, Guangdong 510630; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China)

Abstract: Objective To investigate the placenta adherence after induced abortion with three methods and its relation with the placenta expression of angiopoietin-I (Ang-I) and angiopoietin-II (Ang-II). Methods 86 pregnant women requiring to terminate pregnancy of 14-24 weeks, were selected and divided into three groups according to the principle of informed consent. The group A ($n=38$) was given with oral mifepristone 20mg and misoprostol 0.4mg by vaginal administration, the group B ($n=30$) was given with intra-amniotic injection of rivanol 100mg and the group C ($n=18$) was given with water bag induction. The expression of Ang-I and Ang-II was assayed by immunohistochemical staining. Then the placenta expression of Ang-I and Ang-II was observed and its relation with placenta adherence after induced labor was compared among 3 kinds of induction method. Results The rate of placenta adherence in the group A was markedly lower than that in the group B and C ($P < 0.05$). The placenta expression of Ang-I was higher in women with placenta adherence than the others ($P < 0.05$), but the placenta expression of Ang-II was lower in women with placenta adherence than the others ($P < 0.05$). The placenta expression of Ang-I was higher in the group B and C than the group A ($P < 0.05$), but the placenta expression of Ang-2 was lower in the group B and C than the group A ($P < 0.05$). Conclusion Mid-trimester induced abortion with mifepristone and misoprostol has the lower rate of placenta adherence than the others. Mifepristone blocks the progesterone receptor, inhibits the placental vascular network formation and reduces the progesterone levels, at the same time, may decrease progesterone-dependent Ang-I and increase the antagonist Ang-II, which contributes to the degradation of placental blood vessels and results in the placenta stripping more easily.

Key words: labor, induced/methods; pregnancy trimester, second; mifepristone; angiopoietin-I/II

目前, 国内大多数地区计划生育法规中规定的中孕引产方式为依沙吖啶引产和水囊引产, 随着米非司酮配伍米索前列醇引产在国际上的应用, 近年来国内亦有不少文献报道使用米非司酮配伍米索前列醇用于中孕引产的有效性及其优越性。但引产后出血时间长、清宫率高仍是各种方式引产中备受关注的问

题, 胎盘粘连是发生上述问题的主要原因。有研究认为, 血管生成素-I (angiopoietin-I, Ang-I)、血管生成素-II (angiopoietin-II, Ang-II) 与胎盘植入的发生有关^[1-2]。现将本研究 3 种

不同引产方式引产后胎盘粘连与胎盘 Ang-I 和 Ang-II 表达的关系报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2011 年 9 月孕 14~24 周自愿到南方医科大学第三附属医院要求终止妊娠的孕妇 86 例, 入院后按知情同意原则将孕妇分为 3 组: A 组 38 例, 米非司酮 100 mg 口服, 6 h 后重复一次, 服药前后 2 h 禁食, 用药第 3 天上午米索前列醇 0.4 mg 阴道给药, 出现规律宫缩后每隔 3

h 阴道后穹隆放置米索前列醇 0.4 mg, 不超过 4 次。B 组 30 例, 入院当天予 100 mg 依沙吖啶羊膜腔内注射(14~16 周必要时在 B 超引导下)。C 组 18 例, 根据孕周羊膜腔外注入生理盐水, 妊娠 4 个月注入 400 mL, 5~6 个月注入 500 mL。胎儿娩出后 1 h 胎盘未排出者, 行钳刮术。所有孕妇入院时均行全面体检及必要的辅助检查, 排除内科严重合并症、瘢痕子宫等。3 组孕妇在年龄、孕产次、孕周等方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 胎盘标本的取材与免疫组织化学测定 胎盘排出后或钳刮出后取脐带附着部位胎盘母体面组织 1 cm×1 cm×1 cm, 避开出血、梗死区, 生理盐水冲洗后, 迅速用 10% 甲醛固定 48 h, 包埋在石蜡中用于进一步的免疫组织化学检测。试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司, 具体操作方法严格按说明书进行。本研究随机选取 5 个高倍镜下视野观察与判定实验结果。光学显微镜下观察, 阳性反应物可见棕黄色颗粒。免疫组织化学结果判定^[3]采用 H-score 法 [$H\text{-score} = \sum \pi(i+1)$], 该判断方法综合考虑了切片中阳性细胞占所观察同类细胞数的百分比(Pi)和阳性细胞着色强度(i)两项标准。半定量判断结果, 着色强度分为 4 级, 无着色为阴性, 记 0 分; 浅黄色为弱阳性, 记 1 分; 棕黄色为中度阳性, 记 2 分; 棕褐色为强阳性, 记 3 分。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验、单因素方差

分析 *F* 检验和 χ^2 检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

3 组患者引产成功率及胎盘粘连率、胎盘粘连与非粘连孕妇胎盘及孕妇引产后 3 组胎盘中 Ang-I、Ang-II 表达, 见表 1~3 和图 1~2。

表 1 3 组中孕产妇引产成功率及胎盘粘连率比较[n(%)]

组别	n	成功率	胎盘粘连率
A 组	38	36(97.37)	6(15.79)
B 组	30	28(96.67)	12(40.00)*
C 组	18	16(88.89)*	7(38.89)*

* : $P<0.05$, 与 A 组比较。

表 2 3 种方式中孕产妇引产后各组胎盘中 Ang-I、Ang-II 表达($\bar{x} \pm s$)

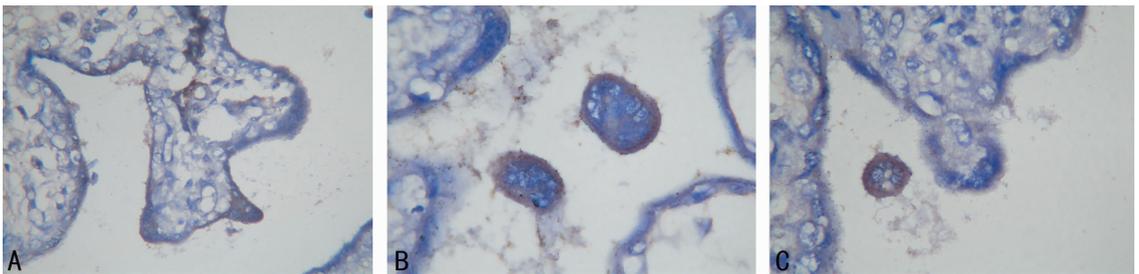
组别	n	Ang-I	Ang-II
A 组	38	9.12±0.67	9.02±0.57
B 组	30	10.81±0.33*	7.81±0.55*
C 组	18	10.71±0.47*	7.92±0.56*

* : $P<0.05$, 与 A 组比较。

表 3 3 组引产后孕妇胎盘 Ang-I、Ang-II 表达比较($\bar{x} \pm s$)

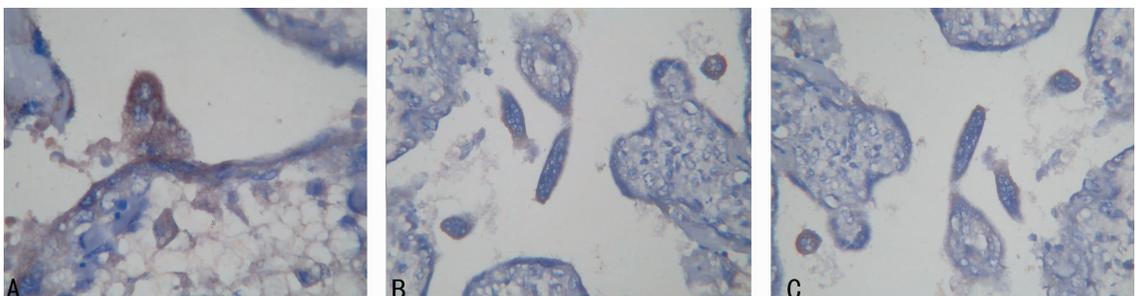
组别	n	Ang-I		Ang-II	
		胎盘粘连	非胎盘粘连	胎盘粘连	非胎盘粘连
A 组	38	10.03±0.77	8.91±0.56*	7.32±0.47	9.31±0.52*
B 组	30	11.47±0.83	9.29±0.82*	6.15±1.42	9.72±1.21*
C 组	18	11.22±0.93	9.03±0.73*	6.47±1.12	9.62±1.29*

* : $P<0.05$, 与同组胎盘粘连比较。



A: A 组; B: B 组; C: C 组。

图 1 3 组孕妇胎盘中 Ang-I 的表达(SP, ×400)



A: A 组; B: B 组; C: C 组。

图 2 3 组孕妇胎盘中 Ang-2 的表达(SP, ×400)

3 讨 论

3.1 米非司酮配伍米索前列醇引产的应用 对于中期引产(妊娠 13~24 周),应用米非司酮配伍米索前列醇进行药物流产是一种可取的方法,并证实是安全和有效的^[4]。国际药物流产联盟中期引产的推荐给药方案为:米非司酮 200 mg 顿服,36~48 h 后阴道塞米索前列醇 0.4 mg,然后重复口服 0.4 mg 米索前列醇,每 3 小时 1 次,最多 4 次^[5]。国内李在容等^[6]的研究显示米非司酮联合米索前列醇用于中期妊娠引产的完全流产率(80%)高于依沙吖啶引产,是一种安全、有效、方便的方法,效果优于依沙吖啶引产。本研究中,A 组引产成功率高,胎盘粘连率低,从而降低了清宫率,减少产后出血量和出血时间,其临床优越性与上述研究结果一致。但引产后阴道流血时间长仍是临床医生困惑的问题。一些医院采取常规清宫术及术后常规使用抗菌药物来处理这一问题^[7];这无疑增加了清宫术及使用抗菌药物可能带来的并发症及不良影响;所以,对减少胎盘粘连,减少不必要的手术操作的探究仍需继续深入开展。

3.2 Ang-I、Ang-II 表达的变化的意义 近年来的研究表明 Ang-I、Ang-II 两者主要是调节血管完整性的因子,Ang-I 通过受体促进血管的分化成熟,维持血管的稳定性,Ang-II 是 Ang-I 及其共同受体的天然拮抗剂,在体内能竞争性抑制 Ang-I,起到破坏血管稳定性的作用^[8-9]。两者在 VEGF 的影响下共同调节生理和病理的血管生成过程。如同时存在 VEGF,则内皮细胞对其反应更敏感,形成新生血管^[10]。

动物实验证明 Ang-I、Ang-II 存在于胎盘绒毛的血管内皮细胞中,调节胎盘绒毛血管的生成^[11]。有研究表明,Ang-I 促进血管网形成、血管管腔增粗及血流量增加,并能维持这种结构的稳定^[12],Ang-II 则启动血管降解的信号促进血管退化^[13]。傅晓敏等^[3]研究表明 Ang-I 和 Ang-II 的表达增加有可能促进残留绒毛的生长,其实验结果提示药流出血组血管生成素表达增加,说明其对绒毛残留起重要作用。

本研究中,与无胎盘粘连者比较,胎盘粘连者的胎盘 Ang-I 表达水平高,而 Ang-II 表达水平低,推测 Ang-I 高表达可促进血管网的稳定,而 Ang-II 的低表达使其血管退化困难,这可能导致了引产后胎盘不易剥离、胎盘粘连的发生。Nayak 等^[14]动物实验中,Ang-I 的表达呈孕激素依赖性并与螺旋动脉血管平滑肌细胞增殖相关;Ang-I 的增加可能通过使平滑肌细胞增殖而促进螺旋动脉成熟和稳定。米非司酮配伍米索前列醇组胎盘 Ang-I 表达低于其他两组;胎盘 Ang-II 的表达高于其他两组,提示米非司酮和米索前列醇可降低产后胎盘粘连率,可能与引产过程中其改变胎盘 Ang-I、Ang-II 的表达水平有关。本研究推测,由于米非司酮通过阻断孕激素受体,使富含孕激素受体的蜕膜组织变性、水肿、出血、坏死,促使蜕膜与绒毛膜分离,抑制胎盘血管网形成,减少胎盘血流量;使黄体酮水平下降的同时,呈黄体酮依赖性的 Ang-I 也下降,与之拮抗的 Ang-II 的升高,从而促进胎盘血管的退化,导致胎盘更加易于剥离,这可能导致了胎盘局部 Ang-I、Ang-II 表达的改变。这一推测,以及其之间的因果关系尚需进一步的实验研究方可证实。

所以,本研究推测,米非司酮配伍米索前列醇引产,以及已在临床上推广使用的米非司酮配伍利凡诺引产,其胎盘粘连率低、成功率高与米非司酮导致 Ang-I、Ang-II 的改变有关,设想如果再通过生物学干预的手段,抑制或促进血管的生长,

将进一步为临床上引产后胎盘的迅速、完整的剥离提供新的思路,从而能进一步减少宫腔操作及抗菌药物的应用。

参考文献:

- [1] Tseng JJ, Chou MM. Differential expression of growth-, angiogenesis-and invasion-related factors in the development of placenta accrete[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2006, 45(2):100-1006.
- [2] Tseng JJ, Hsu SL, Ho ES, et al. Differential expression of angiopoietin- I, angiopoietin- II, and The receptors in placentas from pregnancies complicated by placenta accrete[J]. Am J Obstet Gynecol, 2006, 194(2):564-571.
- [3] 傅晓敏, 王雯, 黄丽丽. 药物流产后异常子宫出血者子宫内膜中血管生成素 I、II 的表达[J]. 解剖学报, 2007, 38(6):751-754.
- [4] Lalitkumar S, Bygdeman M, Gemzell-Danielsson K. Mid-trimester induced abortion; a review[J]. Hum Reprod Update, 2007, 13(1):37-52.
- [5] Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar S. Second trimester medical abortion with mifepristone-misoprostol and misoprostol alone: a review of methods and management [J]. Reprod Health Matters, 2008, 16(31 Suppl): 162-172.
- [6] 李在容, 万开芳. 米非司酮配伍米索前列醇用于终止 12~27 周妊娠的临床观察[J]. 重庆医学 2004, 33(5):696-698.
- [7] 孟瑜, 方爱华. 药物流产及其应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 31(12):8662-8668.
- [8] 刘舒, 王绿娅, 郭恒怡, 等. 血管生成素的作用机制和功能[J]. 中华病理学杂志, 2003, 32(3):273-275.
- [9] 钱领, 刘南植. 血管生成素家族与血管形成的研究进展[J]. 中华实用医学, 2004, 6(19):56-58.
- [10] 罗彦, 魏于. 促血管生成素及其受体 TEK 在血管形成中的调节作用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(1):63-66.
- [11] Babischkin JS, Suresch DL, Pepe GJ, et al. Differential expression of placental villous angiopoietin- I and - II during early, mid and late baboon pregnancy[J]. Placenta, 2007, 28(2-3):221-218.
- [12] Peirce SM, Price RJ, Skalak TC. Spatial and temporal control of angiogenesis and arterialization using focal applications of VEGF164 and Ang-I [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(3):918-925.
- [13] 焦贵霞, 郭宏, 张新东, 等. 促血管生成素在子宫内膜中的表达及其对早期妊娠自然流产的影响[J]. 山东医药, 2008, 48(5):79-80.
- [14] Nayak NR, Kuo CJ, Desai TA, et al. Expression, localization and hormonal control of angiopoietin- I in the rhesus macaque endometrium; potential role in spiral artery growth[J]. Mol Hum Reprod, 2005, 11(11):791-799.