

- nism of activation[J]. *Diabetes*, 2008, 57(11):3090-3098.
- [10] Tabet F, Lambert G, Cuesta Torres LF, et al. Lipid-free apolipoprotein A-I and discoidal reconstituted high-density lipoproteins differentially inhibit glucose-induced oxidative stress in human macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5):1192-1200.
- [11] Ding EL, Smit LA, Hu FB. The metabolic syndrome as a cluster of risk factors; is the whole greater than the sum of its parts; comment on "the metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis" [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(5):484-485.
- [12] Sobti RC, Kler R, Sharma YP, et al. Risk of obesity and type 2 diabetes with tumor necrosis factor- α 308G/A gene polymorphism in metabolic syndrome and coronary artery disease subjects[J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 360(1/2):1-7.
- [13] Kahraman S, Yilmaz R, Arici M, et al. IL-10 genotype predicts serum levels of adhesion molecules, inflammation and atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *J Nephrol*, 2006, 19(1):50-56.
- [14] Lee CH, Hsu P, Nanan B, et al. Novel de novo mutations of the interleukin-10 receptor gene Lead to infantile onset inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(11):1551-1556.
- [15] 何文凤, 倪海燕, 吕湛. 2 型糖尿病患者血糖波动致动脉粥样硬化发病机制研究进展[J]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(4):1700-1702.
- [16] Ishigame H, Zenewicz LA, Sanjabi S, et al. Excessive Th1 responses due to the absence of TGF- β signaling cause autoimmune diabetes and dysregulated Treg cell homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(17):6961-6966.
- [17] Mohammed IM, Nanette S. Adult-Onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(5):908-913.
- [18] Bianca K, Thomas M. Autoimmune Aspects of Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Gerontology*, 2014, 60:189-196.
- [19] Lotze MT, Zeh HJ, Rubartelli A, et al. The grateful dead; damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity[J]. *Immunol Rev*, 2007, 220(1):60-81.
- [20] Castrichini M, Lazerini PE, Gamberucci A, et al. The purinergic P2 \times 7 receptor is expressed on monocytes in Behet's disease and is modulated by TNF- α [J]. *Eur J Immunol*, 2014, 44(1):227-238.
- [21] Jacob F, Pérez Novo C, Bachert C, et al. Purinergic signaling in inflammatory cells; P2 receptor expression, functional effects, and modulation of inflammatory responses [J]. *Purinergic Signal*, 2013, 9(3):285-306.
- [22] Amarjit M. New insights of P2X₇ receptor signaling pathway in alveolar functions mishra[J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20:26.
- [23] Trial J, Cieslik KA, Haudek SB, et al. Th1/M1 conversion to th2/m2 responses in models of inflammation lacking cell death stimulates maturation of monocyte precursors to fibroblasts[J]. *Front Immunol*, 2013, 4(9):287.
- [24] Cohen HB, Mosser DM. Extrinsic and intrinsic control of macrophage inflammatory responses[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(5):913-919.
- [25] Jiang HR, Milovanovi M, Allan D, et al. IL-33 attenuates EAE by suppressing IL-17 and IFN- γ production and inducing alternatively activated macrophages[J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(7):1804-1814.

(收稿日期:2015-03-10 修回日期:2015-06-18)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.042

细胞因子在子痫前期发病中的作用研究进展*

李银锋¹, 顾焱¹, 韩磊^{1,2}综述, 李力^{1△}审校

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科, 重庆 400042; 2. 解放军 306 医院妇产科, 北京 100101)

[关键词] 子痫前期; 细胞因子; 发病机制

[中图分类号] R714

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)27-3863-03

1 子痫前期(PE)的病理基础

PE 的发生有 2 个阶段^[1], 第 1 阶段, 即胎盘阶段, 是母体子宫螺旋动脉重铸不足致胎盘血液供应减少, 进而导致胎盘的缺血及缺氧。第 2 阶段, 即外周血阶段, 为广泛的内皮功能障碍。

胎儿的血液供应来自于母体子宫螺旋动脉流入的胎盘血液, 螺旋动脉是子宫蜕膜的终末分支。在正常情况下, 胎盘滋

养层细胞侵入子宫螺旋动脉, 引起动脉内皮及血管重铸, 血管扩张, 以增加胎盘和胎儿的血液供应。然而, 在 PE 时, 滋养层细胞侵袭不足, 血管腔扩张减少, 无法输送足够的血到胎盘, 在中期妊娠时缺血会越来越严重。同时滋养层细胞侵袭不足, 子宫螺旋动脉的重铸也可引起急性动脉粥样硬化, 引起内皮的破坏, 纤维素样坏死和白细胞浸润, 动脉部分或完全堵塞, 导致胎盘缺氧^[2]。胎盘的缺血、缺氧会引起内皮细胞的损伤、激活, 导

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31470886); 青年科学基金资助项目(81401224)。 作者简介: 李银锋(1990—), 硕士, 主要从事妇产科学研究工作。 △ 通讯作者, E-mail: cqlili@tmmu.edu.cn。

致广泛的内皮功能障碍^[3];也会诱导滋养层细胞的绒毛和组织发生增殖、梗死以及合体滋养细胞的损伤^[4]。合体滋养细胞损伤后,合体滋养层的微粒脱落到母体的血循环中,引起过度的炎症反应,最终引发 PE。

在正常的生理情况下,母体血液循环中也存在着一些微粒,介导细胞信号转导,如滋养层的入侵、血管生成、细胞凋亡。胎盘合体滋养层微粒是胎盘滋养层细胞坏死和凋亡的产物^[5],可抑制内皮细胞的增殖,破坏内皮细胞的连续性。与正常妊娠相比 PE 患者体内含有大量的合体滋养层微粒^[6]。这些微粒促使内皮细胞释放各种炎性介质,诱导母体白细胞和内皮细胞产生促炎性细胞因子,引起炎症反应^[7]。

2 细胞因子

大量的证据表明^[8],在 PE 的各个阶段,细胞因子都发挥着很重要的作用,特别是在免疫细胞的信号转导过程中,如募集、激活、刺激、杀伤和抑制免疫和非免疫细胞等过程都发挥着重要的作用。此外,近几年研究发现细胞因子和妊娠排卵、受精卵着床、胎盘的形成功和分娩等有关。

细胞因子,如 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等 Th2 细胞分泌的细胞因子,在妊娠中具有促进子宫、胎盘的细胞的生长和分化的作用,在早孕期间发挥抗流产作用,与母体的成功妊娠密不可分^[9]。IL-2、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)等 Th1 细胞分泌的细胞因子主要介导细胞毒性和局部炎症反应,在妊娠的过程中具有损害胎盘组织,抑制滋养细胞的生长,进而抑制胎盘发育的作用。同时,过度激活的 Th1 类反应和妊娠并发症如反复的自然流产、早产和胎膜早破密切相关^[10]。此外,细胞因子还可分为促炎性和抗炎性两类。IL-1、IL-2、IL-8、TNF- α 、IFN- γ 等为促炎性细胞因子,其水平的升高与早产、胎儿宫内生长受限有关。而 IL-4、IL-10 为抗炎性细胞因子^[11]。

3 胎盘中的细胞因子

正常的胎盘组织细胞和浸润在胎盘中的白细胞可以产生多种细胞因子,其中胎盘的滋养层、巨噬细胞、基质细胞都可以产生促炎性细胞因子。而胎盘组织可以分泌抗炎性细胞因子 IL-4、IL-10^[12]。细胞因子在胎盘滋养层侵袭和分化、胎盘的血管形成等正常的生理过程发挥着有益的作用。研究表明,在 PE 孕妇胎盘中 TNF- α 的表达和分泌都升高^[13],Benyo 等^[14]证实模拟 PE 的低氧条件下,正常的胎盘能产生大量的促炎性细胞因子 TNF- α 、IFN- γ 等,而高水平的 TNF- α 可诱导滋养层细胞的凋亡,合体滋养层微粒的脱落以及胎盘的功能受损。IL-6^[15]可通过激活肾素-血管紧张素系统引起血管收缩、钠排泄减少和高血压。人类子宫内膜的内皮细胞具有吞噬凋亡的滋养细胞碎片和分泌促炎性细胞因子 IL-6 的能力,这也是 PE 患者发生炎症反应的一种可能的机制。PE 不仅与促炎性细胞因子的分泌增加有关,而且与抗炎性细胞因子 IL-10 的减少有关。IL-10 是 IFN- γ 和 TNF- α 的抑制剂,PE 胎盘低氧时 IL-10 分泌不足^[16],而导致了过多的促炎性细胞因子的产生。同时,IL-10 具有抗凋亡和抗炎的能力,而凋亡是正常胎盘所需,但过多的凋亡和对凋亡碎片的清除不足可导致巨噬细胞产生促炎性细胞因子增加。此外,也有研究证明在 PE 出现早期(4 周),胎盘中的血管内皮生长因子(VEGF)表达显著下降,并与疾病的严重程度密切相关^[17]。

4 外周血中的细胞因子

研究表明,PE 患者外周血促炎性细胞因子的水平显著升高。TNF- α 在 PE 妇女外周血中聚集的现象已被证实,而胎盘并不是外周血中 TNF- α 增加的惟一因素,外周血中的白细胞对 TNF- α 的增加也有显著的意义。Szarka 等^[18]用 ELISA 比

较血压正常的孕妇和 PE 患者血清中的细胞因子、黏附分子、趋化因子的水平,发现在 PE 患者血清中 Th1/Th2 细胞因子的比例、IL-6、TNF- α 、趋化因子 IL-8、IP-10、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)以及细胞间黏附分子 1、血管细胞间黏附分子水平均提高,进一步证实了 PE 中系统性炎症反应的存在。相反,在 PE 患者血清中抗炎性细胞因子 IL-4、IL-10 的水平降低^[18]。同时血清中 IL-6、TNF- α 等细胞因子可作为 PE 早期诊断和病情监测的指标^[19]。

5 细胞因子在 PE 中的作用机制

在胎盘中,IL-6 和 TNF- α 诱导增强,或过多的凋亡以及滋养层细胞的死亡会诱导内皮的激活,因此,细胞因子参与了 PE 的早期阶段^[20]。

母体广泛的内皮功能障碍是由促炎性细胞因子以及内皮素和凝血酶等其他介质引起,最终导致高血压、蛋白尿、水肿。TNF- α 可以有效地影响内皮和血小板的功能,增加凝血及微血管的通透性,内皮细胞的激活,增加组织因子等的产生^[21-22]。IL-1 引起凝血酶、血小板激活因子、血管细胞黏附分子-1 的产生增加,使内皮细胞的通透性增加,凝血系统增加,最终导致炎症反应。IL-8 的浓度增加和中性粒细胞的激活有关,IL-6 可激活内皮细胞,诱导内皮细胞通透性增加,引起急性炎症反应。

在 PE 患者体内,促炎性细胞因子通过诱导血管介质的产生而引起血管收缩,导致高血压。Hayashi 等^[23]报道了 PE 外周血白细胞产生的炎症细胞因子 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 的水平与平均血压之间呈正相关,将 IL-6 或 TNF- α 慢性灌注到妊娠小鼠体内会引起动脉血压的升高和肾脏血流动力学的改变。TNF- α 可以激活胎盘、血管、肾脏组织的内皮系统,IL-6 可以激活血管紧张素系统,来调节动脉血压的变化。

6 结 论

细胞因子参与了 PE 的发生、发展,与 PE 孕妇的临床症状和胎儿的预后密切相关。PE 时,通过测定血清中 IL-6、TNF- α 等细胞因子的水平,可能对 PE 疾病的发生及严重程度进行预测。同时,PE 患者促炎性细胞因子的升高和抗炎性细胞因子的降低提示,通过调节细胞因子的产生可干预高危妊娠妇女 PE 的发生和发展,并为临床治疗 PE 提供新的思路,当然这需要进一步的深入研究。

参考文献

- [1] Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and pre-eclampsia: an overview[J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 13(5): 680-686.
- [2] Jain A, Schneider H, Aliyev E, et al. Hypoxic treatment of human dual placental perfusion induces a preeclampsia-like inflammatory response[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(8): 873-880.
- [3] Zárate A, Saucedo R, Valencia J, et al. Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(7): 519-524.
- [4] Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, et al. Placental vascular lesion differences in pregnancy-induced hypertension and normotensive fetal growth restriction[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(6): 561. e1-561.
- [5] 沈方, 陈奇, 肖建平. 脱落滋养细胞在子痫前期发病机制中的作用[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(4): 443-447.

- [6] Gardiner C, Tannetta DS, Simms CA, et al. Syncytiotrophoblast microvesicles released from pre-eclampsia placentae exhibit increased tissue factor activity[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26313.
- [7] Holder BS, Tower CL, Jones CJ, et al. Heightened pro-inflammatory effect of preeclamptic placental microvesicles on peripheral blood immune cells in humans[J]. *Biol Reprod*, 2012, 86(4): 103.
- [8] Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia[J]. *Med Princ Pract*, 2013, 22(Suppl 1): 8-19.
- [9] Wilczyński JR, Radwan P, Tchórzewski H, et al. Immunotherapy of patients with recurrent spontaneous miscarriage and idiopathic infertility: does the Immunization-Dependent Th2 cytokine overbalance really matter[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2012, 60(2): 151-160.
- [10] Sykes L, Macintyre DA, Yap XJ, et al. The Th1: th2 dichotomy of pregnancy and preterm Labour[J]. *Mediators Inflamm*, 2012(2012): 967629.
- [11] Campos-Caas J, Romo-Palafox I, Albani-Campanario M, et al. An imbalance in the production of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines is observed in whole blood cultures of preeclamptic women in comparison with healthy pregnant women[J]. *Hypertension Pregnancy*, 2014, 33(2): 236-249.
- [12] Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, et al. Regulation of the Anti-Inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 253.
- [13] 刘彩霞, 苏雪梅, 王冬梅. TNF- α 与子痫前期的研究进展[J]. *西北国防医学杂志*, 2013, 35(2): 150-152.
- [14] Benyo DF, Miles TM, Conrad KP. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(5): 1582-1588.
- [15] 韩莉, 杨海澜, 何银芳, 等. 胎盘辅助性 T 细胞因子 IL-4, IL-6 和 IFN- γ 与子痫前期关系的研究[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(13): 1849-1851.
- [16] Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. IL-10, TNF- α & IFN- γ : Potential early biomarkers for preeclampsia[J]. *Cell Immunol*, 2013, 283(1/2): 70-74.
- [17] 陈春秀, 郭海香, 李雪莲, 等. 血清及胎盘中血管内皮细胞生长因子表达与子痫前期的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2011, 26(1): 20-21.
- [18] Szarka A, Janos Rigo J, Levente L, et al. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array[J]. *BMC Immunol*, 2010, 11(1): 59.
- [19] 冯俐平, 李景平, 吴利玲, 等. 妊娠期高血压疾病患者血清 TNF- α , IL-6 与 ET 的水平变化及临床意义[J]. *海南医学*, 2013, 24(5): 705-707.
- [20] Lau SY, Guild SJ, Barrett CJ, et al. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 levels are altered in preeclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 70(5): 412-427.
- [21] Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 108(3): 205-213.
- [22] Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis[J]. *Current Drug Targets-Inflamm Allergy*, 2005, 4(1): 3-8.
- [23] Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, et al. Characterization of five marker levels of the hemostatic system and endothelial status in normotensive pregnancy and pre-eclampsia[J]. *Eur J Haematol*, 2002, 69(5/6): 297-302.

(收稿日期: 2015-03-15 修回日期: 2015-06-15)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.043

ICU 患者谵妄与镇静*

李俊艳 综述, 董晨明[△] 审校, 杨 静

(兰州大学第二医院重症医学一科, 兰州 730030)

[关键词] 谵妄; 镇静; 右美托咪定; ICU

[中图分类号] R74

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)27-3865-03

镇痛镇静治疗是重症监护病房(ICU)尤其是机械通气患者的基本治疗措施, 谵妄是 ICU 常见的并发症, 其发病率高, 且严重影响患者的预后。研究表明, 镇静治疗是谵妄发生的独立危险因素^[1]。

1 谵妄

谵妄是一组以急性、广泛性认知障碍, 尤其是以意识障碍为主要特征的综合征, 因其往往急性起病, 又被称为急性脑病

综合征。表现为精神状态突然改变或情绪波动, 注意力不集中, 思维紊乱和意识状态改变, 伴或不伴有躁动状态, 还可以出现整个白天觉醒状态波动, 睡眠清醒周期失衡或昼夜睡眠周期颠倒。临床上, 谵妄也可以分为高反应型(躁动型)、低反应型(安静型)、混合型(症状呈间歇性、波动性), 其中以混合型最常见。躁动是意识障碍的一种表现, 可表现为烦躁不安、没有方向感、难于交流、不服从指令等, 躁动型谵妄在临床上易被发

* 基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划项目(QSWSKY-2014-32)。通讯作者, E-mail: dongcm0608@163.com。

作者简介: 李俊艳(1987-), 硕士, 研究方向为危重病医学。△ 通