

- [32] Sena LA, Li S, Jairaman A, et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive Oxygen species signaling[J]. *Immunity*, 2013, 38(2): 225-236.
- [33] Raj L, Ide T, Gurkar AU, et al. Selective killing of cancer cells by a small molecule targeting the stress response to ROS[J]. *Nature*, 2011, 475(7355): 231-234.
- [34] Ricobautista E, Zhu W, Kitada S, et al. Small molecule-induced mitochondrial disruption directs prostate cancer inhibition via unfolded protein response signaling[J]. *Oncology*, 2013, 4(8): 1212-1229.
- [35] Glasauer A, Sena LA, Diebold LP, et al. Targeting SOD1 reduces experimental non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(1): 117-128.
- [36] Adams DJ, Boskovic ZV, Theriault JR, et al. Discovery of small-molecule enhancers of reactive Oxygen species that are nontoxic or cause genotype-selective cell death[J]. *ACS Chem Biol*, 2013, 8(5): 923-929.
- (收稿日期: 2016-10-18 修回日期: 2016-12-06)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.11.043

心理应激对复发性流产患者母儿的影响及作用机制探讨

张 红 综述, 张规宇[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[关键词] 流产, 习惯性; 心理应激; 妊娠; 胎儿

[中图分类号] R714

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)11-1562-03

复发性流产(RSA)是指与同一配偶发生连续 2 次或 2 次以上的自然流产, 发生率一般约占育龄期妇女 1%~5%, 且有逐年增长的趋势, 是威胁育龄期女性生殖健康的常见疾病之一^[1]。RSA 病因复杂, 除染色体、生殖道解剖结构异常、内分泌因素、生殖道感染外, 约 50% 的 RSA 患者为不明原因性复发性流产(URSA)。近年来有学者提出心理精神因素与 RSA 可能互为因果关系, 有临床报道约 50% 的患者自然流产后会出现严重的心理创伤, 包括悲伤、抑郁、焦虑等负性情绪, 10%~50% 女性流产后出现抑郁, 负性情绪可能持续至流产后 6 个月到 1 年^[2]。RSA 患者反复流产引起的这些负性情绪作为应激原, 通过神经-内分泌-免疫(NEI)系统之间的相互作用, 激活体内多个神经内分泌轴、免疫-炎症反应及氧化应激损伤反应, 影响孕妇身心健康和胎儿发育, 严重者导致并发症或不良妊娠结局, 如妊娠期高血压疾病(HDCP)、产后抑郁症、创伤后应激障碍(PTSD)、早产儿等。本文就心理应激对 RSA 患者母体及子代发生近远期不利影响及作用机制综述如下。

1 心理应激对 RSA 患者的影响

国内外大量研究表明, 有 RSA 病史的妇女大多遭受流产后身体及心理的影响, 而社会效应暴露增加的家庭问题和婚姻问题更是增加了 RSA 女性的心理压力, 容易出现心理应激。RSA 患者至少经历 2 次流产, 病程时间相对较长, 过度的心理应激影响其身心健康。过度应激状态下, 机体处于异常亢进状态, 激活体内 NEI 系统, 释放多种激素、活性物质, 通过各种放大调节机制, 机体内稳态失衡, 进而可导致妊娠期疾病及孕产期并发症的发生。Fichna 等^[3]研究表明流产、早产、HDCP 等妊娠期相关疾病与情绪反应有关, 孕期焦虑、紧张等负性情绪可引起交感-肾上腺髓质系统亢进, 导致全身小动脉痉挛, 引起血管内皮细胞损伤, 易发生 HDCP, 也会引起胎盘缺血缺氧, 诱发流产、早产等。临床发现焦虑紧张的孕妇孕期更容易出现妊娠剧吐, 而心理干预后症状有一定缓解。国内研究表明, 孕妇

分娩前焦虑、紧张的心理因素是造成非医学指征剖宫产增加的主要原因, 远期母儿的并发症也相对增多。国外研究显示, 孕期心理应激可能导致先兆子痫和胎儿窘迫、宫缩乏力、产程延长、产后出血量增加、非意愿剖宫产率升高等并发症^[4]。大量动物和人类研究表明, 应激过强能增加机体对感染性疾病的易感性和疾病发展的严重程度。妊娠期女性激素敏感, 心理应激状态易引起孕妇激素异常变化, 阴道的酸性环境随之发生改变, 加上妊娠本身的免疫抑制作用, 阴道微生态平衡易被打破, 妊娠期易发生生殖道感染, 如阴道炎、绒毛膜羊膜炎等, 增加了胎儿宫内感染的风险, 且感染是诱发胎膜早破、流产、早产、新生儿疾病等并发症的高危因素之一^[5]。

妊娠期是女性的心理敏感期, 尤其是 RSA 女性, 孕期更易出现抑郁、焦虑症状, 部分患者出现 PTSD、人际关系敏感、睡眠障碍等躯体症状, 甚至发展为产后抑郁症, 很多研究表明进行健康宣教或心理干预治疗的患者, 治疗效果显著, 值得临床借鉴。

2 心理应激对子代的影响

妊娠期女性经历社会心理和情感上的适应性变化, 心理脆弱, 孕期焦虑、抑郁等不良心理状态直接影响孕妇的躯体功能及社会功能, 间接影响宫内环境, 对胎儿的生长发育及远期生命健康也会造成永久性的影响。

2.1 对妊娠结局的影响 孕期母胎关系密切, 胎儿所需氧气及营养成分, 均需母体通过胎盘传递胎儿, 孕母在不同时期发生的焦虑、抑郁等不良应激都可能影响母体子宫动脉血流灌注及营养物质摄入, 间接影响胎儿生长发育, 可能造成胎儿宫内缺氧、胎儿宫内生长受限(FGR)、流产、早产、胎儿宫内死亡等不良妊娠结局。研究发现临床孕期情绪波动较大的孕妇, 如 RSA 患者, 孕早期容易出现流产或胚胎停育, 孕中晚期出现早产、低体质量儿、FGR、胎儿畸形等情况较正常育龄期女性常见^[6]。Carmichael 等^[7]研究发现, 孕妇长期处于紧张状态会增

加胎儿发生唇裂、腭裂、脑畸形、心脏畸形等出生缺陷的危险性,推测可能与母体及胎儿体内糖皮质激素(GC)、儿茶酚胺类激素(CA)增多、胎盘胎儿血供不足有关。以上研究表明,孕妇在持续情绪心理应激下将增加自发流产和出生缺陷胎儿及智力低下胎儿的危险性,且母体的心理状况与发生母儿并发症有显著的关系。

2.2 对子代生长发育的影响 胎儿期是生长发育的关键,孕母孕期心理应激会对胎儿生长发育产生影响,并影响子代成年期的身心健康。Laplante 等^[8]研究孕早期经历暴风雪灾害有明显心理应激的孕妇,观察其后代智力及语言能力,结果显示胎儿脑发育不良,幼儿期智力水平和语言能力表现低下。一些前瞻性研究显示,产前心理应激对其子代发生睡眠障碍、情绪障碍、多动症、品行障碍的概率明显增加,且与母体孕期应激水平呈正相关^[9]。动物实验证实孕期应激可引起子代海马结构损伤,导致记忆和空间辨别能力下降,并会对子代的神经发育产生持久的影响^[10]。Buss 等^[11]也通过实验得出母孕期的焦虑情绪可能引起子代大脑灰质体积改变,影响子代的神经发育、情感和认知水平,增加子代在儿童期、成年期的孤独症、抑郁症及患精神疾病的风险。此外,心理应激对胚胎/胎儿内环境改变与儿童期或成年后糖耐量异常、肥胖、2 型糖尿病、高血压、高脂血症等疾病易感性密切相关^[12]。

3 孕期心理应激作用机制探讨

3.1 心理应激与神经内分泌系统

3.1.1 母体/子代下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA 轴) 研究发现,RSA 心理应激机制可能与神经内分泌系统调节失衡有关。HPA 轴是应激反应中重要的中介系统。HPA 轴及其所分泌的激素参与调节机体活动的基本过程,并通过负反馈机制调节激素水平,完成机体正常代谢。在机体的适应与代偿反应中起着十分重要的作用。急性或慢性持久的压力对患者的行为和生理产生影响,进而影响到 HPA 轴^[13]。当应激源激活应激系统后,大脑边缘系统依次激活 HPA 轴,分泌大量促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、GC 等激素,通过胎盘传递给胎儿,同时也能激活胎儿 HPA 轴系统,促进胎儿自身 GC 的分泌。高水平 GC 通过反馈调节,引起调控生长发育的激素轴变化,进一步影响生长发育。HPA 轴释放的 CRH、GC 等激素进入大脑细胞,通过脑区 CRH 受体作用,影响胎儿海马发育,影响胎儿的神经功能、情绪、认知功能^[11]。HPA 轴激活也可诱导前列腺素、缩宫素分泌,诱发宫缩引起早产。

3.1.2 蓝斑-交感神经-肾上腺髓质轴 应激时,除了 HPA 轴起作用外,自主神经系统活动亦增强,二者都起源于中枢神经系统,受到大脑边缘系统的调控,母体和胎儿应激时会增强自主神经系统的活性,激活交感肾上腺-髓质系统引起儿茶酚胺类肾上腺素(E)、去甲肾上腺素(NE)等释放,长期处于交感神经兴奋状态,引起母儿心率加快、血压升高,母儿发生心血管疾病的潜在风险增加,而孕期胎儿持续暴露于高水平的 CA 环境下,子宫血管强烈收缩,胎盘血供减少,间接影响胎儿,孕期发生胚胎停育、流产及胎儿发育畸形、FGR、早产等风险增加^[8]。也有研究报道,孕期心理应激孕妇其胎儿的胎心率加快,胎动频繁,影响胎儿的睡眠模式及宫内活动,增加脐带缠绕、胎儿窘迫等风险。

3.1.3 下丘脑-垂体-卵巢轴(HPOA) HPOA 是容易受应激影响的一个系统,其调控人的月经周期及排卵周期,同时下丘脑的功能又受大脑皮质的制约,RSA 患者不良情绪直接通过大脑皮层干扰 HPOA 的功能,导致月经周期紊乱,引起排卵障碍、月经紊乱、黄体功能不全等内分泌功能紊乱,可继发性引起流产或不孕。

3.2 心理应激与免疫、炎症反应 心理神经免疫学研究发现,心理应激对机体的影响主要是通过 NEI 网络系统,改变体内正常的免疫状态,诱发免疫失衡,是引起不良妊娠结局的主要原因^[14]。研究认为,慢性心理应激和心理系统疾病尤其是重度抑郁症与降低机体适应性、获得性免疫和炎症的激活有关^[15]。心理应激可调节炎症因子基因表达,提高机体炎症因子水平。目前研究认为正常妊娠属于半同种异体移植,胎儿不受母体免疫系统的排斥,主要是因为母-胎界面发挥了免疫耐受的关系。近年来研究发现,妊娠期免疫耐受是由 TH1、TH2、TH17、Treg 细胞共同调节的,任何一方异常平衡就会打破,导致妊娠失败^[16]。心理应激状态下,机体通过神经内分泌系统调节分泌大量 GC 等激素,激活免疫应答及炎症反应系统如中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞等炎性细胞的活性增加,导致 TH1/TH2 及 TH17/Treg 细胞比例失衡、自然杀伤细胞数目的异常,以及它们分泌的干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)-4、IL-10、IL-17 等炎症因子的异常,导致免疫平衡紊乱,引起免疫系统对胚胎的攻击可能导致流产。赵静等^[17]采用自评量表(SCL-90)对 142 例 URSA 患者及 102 例健康孕妇心理状态调查,发现 URSA 患者有明显心理应激现象,且 URSA 患者 TH1 细胞炎性因子 IFN- γ 、TNF- α 水平高于对照组,而 TH2 细胞炎性因子 IL-4、IL-10 水平低于对照组,提示 URSA 患者 TH1/TH2 细胞偏移,予以心理干预治疗后,试验组上述免疫指标有向 TH2 转换趋势且妊娠率提高。国外很多数据也验证了 RSA 患者有 TH1/TH2 细胞偏移且有明显焦虑情绪,提示心理应激可能参与调节机体的免疫-炎症反应,介导流产的发生。

3.3 心理应激与氧化损伤 目前,研究认为氧化应激损伤可能是 RSA 的病理机制之一。氧化应激是体内氧化物生成与抗氧化物的不平衡导致的,大量临床试验及动物实验发现心理应激可产生大量自由基,造成脂质过氧化物堆积,抗氧化能力降低,活性氧等自由基的产生与清除失衡。有研究表明产前心理应激、体内 GC 过高都会引起氧化应激损伤,破坏胚胎着床及胎盘的分化发育,可能与流产、早产、子痫前期等病理妊娠有关^[18]。也有学者认为,氧化应激与排卵、受精、胚胎着床有关系,参与不孕不育相关疾病病理生理过程。动物实验研究发现,心理应激状态下小鼠卵巢组织中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活力均较对照组明显偏低,丙二醛(MDA)活力较对照组明显升高,验证了心理应激可以导致小鼠卵巢的氧化损伤^[19]。部分动物实验研究发现,产前心理应激对子代神经的影响与海马氧化应激损伤有关,但在人类这方面研究报道较少,有待进一步研究。

4 心理评估及干预

妊娠作为女性的重要生活事件,妊娠妇女不仅有生理的改变,孕期心理也会有微妙变化,尤其是 RSA 患者,在面临既往不良孕产事件、孕期压力事件、妊娠相关焦虑、孕期合并症和并

发症等情况均会导致孕期心理应激,严重孕期心理应激会对母儿均造成不良影响,形成恶性循环。因此对 RAS 患者进行心理辅助治疗具有一定的临床意义。目前,已有学者对 RAS 患者心理进行关注,赵静等^[17]发现对 RSA 患者采用常规治疗辅支持心理疗法、暗示疗法、放松训练等心理干预治疗后,患者不仅心理焦虑、抑郁情绪明显减轻,而且调节了患者机体的免疫功能,提高了妊娠率。Ziedenisberg 等^[20]通过认知行为疗法、正念减压、放松训练和引导图像等心理干预的方法帮助 RSA 患者减少焦虑和抑郁,增强了她们对待下次妊娠的自信心和期待感。此外,对于高危 RAS 患者评估心理状态,很多研究表明测量人群唾液或血液中皮质醇含量,可作为筛查心理压力的临床指标,也可应用妊娠压力量表、焦虑自评量表(SAS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、抑郁自评量表(SDS)、爱丁堡产后抑郁量表(EPDS)等进行心理压力筛查;对于筛查出的高危人群采用面对面交谈、电话访视、视听教育及各类知识讲座等形式,实施音乐疗法、放松训练(肌肉放松、呼吸放松、冥想放松、运动放松)、认知行为疗法、合理情绪疗法、生物反馈疗法、社会支持疗法等干预手段,对高危孕产妇进行心理干预,已逐渐受到关注。

综上所述,RSA 给患者本人及家庭造成严重心理创伤,RSA 病史孕妇长期心理应激对母儿造成的不良影响不容忽视。尽管 RSA 病因及治疗复杂,但临床上重视 RSA 患者心理压力筛查,使用心理防治措施,提高患者应对能力,对改善 RSA 患者心理状态,提高疾病治疗效率,稳定患者焦虑、抑郁情绪,减轻心理痛苦,提高 RSA 患者的生活质量及妊娠成功率具有一定临床价值。

参考文献

- [1] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:359-360.
- [2] Lok IH, Neugebauer R. Psychological morbidity following miscarriage[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2007,21(2):229-247.
- [3] Fichna J, Janecka A, Costentin J, et al. The endomorphin system and its evolving neurophysiological role[J]. Pharmacol Rev, 2007,59(1):88-123.
- [4] Kramer MS, Lydon J, Séguin L, et al. Stress pathways to spontaneous preterm birth: the role of stressors, psychological distress, and stress hormones[J]. Am J Epidemiol, 2009,169(11):1319-1326.
- [5] 曾映芳. 孕期生殖道感染对妊娠结局的不良影响[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2015,20(8):65.
- [6] 黄剑青, 陈惠霞, 叶敏仪, 等. 淋巴细胞主动免疫治疗不明原因复发性流产患者治疗效果观察[J]. 安徽医药, 2014,40(5):872-873,874.
- [7] Carmichael SL, Shaw GM, Yang W, et al. Maternal stressful Life events and risks of birth defects[J]. Epidemiology, 2007,18(3):356-361.
- [8] Laplante DP, Barr RG, Brunet A, et al. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human toddlers[J]. Pediatr Res, 2004,56(3):400-410.
- [9] Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome[J]. J Nutr, 2003,133(5 Suppl 2):1709S-1717S.
- [10] Chutabhakdikul N, Surakul P. Prenatal stress increased Snk Polo-like kinase 2, SCF β -TrCP ubiquitin ligase and ubiquitination of SPAR in the hippocampus of the offspring at adulthood[J]. Int J Dev Neurosci, 2013,31(7):560-567.
- [11] Buss C, Davis EP, Muftuler LT, et al. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children[J]. Psychoneuroendocrinology, 2010,35(1):141-153.
- [12] Tate EB, Wood W, Liao Y, et al. Do stressed mothers have heavier children? A meta-analysis on the relationship between maternal stress and child body mass index [J]. Obesity Reviews, 2015,16(5):351-361.
- [13] Belda X, Fuentes S, Daviu N, et al. Stress-induced sensitization: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and beyond [J]. Stress, 2015,18(3):269-279.
- [14] Wohleb ES, Mckim DB, Sheridan JF, et al. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior[J]. Front Neurosci, 2015,8:447.
- [15] Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression[J]. Psychol Bull, 2014,140(3):774-815.
- [16] Peck A, Mellins ED. Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type 17 example[J]. Immunology, 2010,129(2):147-153.
- [17] 赵静, 王松峰, 腊晓琳, 等. 反复自然流产患者心理健康状况及机体免疫状态的研究[J]. 中国妇幼保健, 2013,28(24):3976-3978.
- [18] Thompson LP, Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming [J]. J Pregnancy, 2012, 2012:1802-1804.
- [19] 肖卫荣, 袁照清, 余玉珍, 等. 大豆异黄酮对心理应激所致小鼠卵巢氧化损伤的保护作用[J]. 实用临床医学, 2012,13(12):15-18.
- [20] Ziedenisberg H, Raz I, Bashiri A. The health caregiver's perspective: the importance of emotional support for women with recurrent RPL[M]. Recurrent Pregnancy Loss; Springer International Publishing, 2016.

(收稿日期:2016-11-18 修回日期:2017-01-21)