

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.14.029

网络首发 <http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20190531.1450.004.html>(2019-06-03)

羊水栓塞症的发病机制研究进展

胡 珊 综述,熊光武[△] 审校

(重庆医科大学附属第三医院妇产中心,重庆 401120)

[摘要] 羊水栓塞症(AFE)是产科罕见病,病死率高,预后极差。本文简要回顾了近年来其病理生理机制的研究进展,重点探讨了肥大细胞、补体系统和急性子宫肌炎在发病过程中的作用。AFE的发病机制可以分为三大类型,一是机械阻塞型,主要是由于胎儿抗原和羊水成分的机械性阻塞,尤其是肺血管的机械阻塞所致,所占比例较小;其次是过敏样反应型,由于母体对胎儿抗原和羊水成分的过敏样反应所引起,与抗原的剂量无关;三是DIC型,由于肥大细胞兴奋、补体激活等释放激活的活性介质,激活了凝血系统,导致凝血因子大量消耗,引起DIC的出现,此型可能是过敏样反应型的进一步发展。在这些过程中,肥大细胞的活化、补体激活发挥着关键作用。在子宫,由于机械性阻塞、炎性介质的激活所引起的急性子宫肌炎在子宫张力丧失中发挥着重要作用,并进而引起子宫的产后出血和DIC。

[关键词] 羊水栓塞症;肥大细胞;过敏样反应;补体激活;播散性血管内凝血

[中图法分类号] R714.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)14-2458-06

Advances in the pathogenesis of amniotic fluid embolism

HU Shan, XIONG Guangwu[△]

(Center of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, China)

[Abstract] Amniotic fluid embolism (AFE) is a rare obstetric disease with high mortality and poor prognosis. This article reviews the advances in the understanding of the pathogenesis, especially the roles of mast cells, complement system and acute myositis. AFE can be divided into three types. Mechanical obstruction type, caused by obstruction of vessels by fetal antigen and amniotic fluid components, especially the pulmonary vessels, accounts for a small proportion. Anaphylactoid reaction type, is caused by maternal allergic reaction to fetal antigen and amniotic fluid components, regardless the amounts of antigens. DIC type, induced by activation of mast cells and complement systems, activating the coagulation system, results the consumption of coagulation factors, and causes the emergence of DIC. This type may be the advanced stage of allergic reaction type. In these processes, mast cell activation and complement activation play a key role. In uterus, acute myositis caused by mechanical obstruction and activation of inflammatory mediators plays an important role in the loss of uterine tension, and it causes uterine postpartum hemorrhage and DIC.

[Key words] amniotic fluid embolism; mast cells; allergic reaction; complement activation; disseminated intravascular coagulation

羊水栓塞症(amniotic fluid embolism, AFE)是一种罕见的产科疾病,常发生于分娩过程中,尤其是胎儿娩出前后的短时间内,发病骤然而凶险,病死率高,甚至“不可预测,不可预防”^[1-2]。然而,其定义和诊断标准长期存在着争议,近期国际产科调查系统网络(the international network of obstetric survey systems, INOSS)提出了一个共识性定义,即“没有明确原因的,在分娩、胎盘破裂后6h内出现的急性心脏呼吸衰竭,随后在幸存者中出现的急性凝血病”^[3-4]。

由于缺乏统一的诊断标准,AFE的确诊非常困难,往往是以临床表现为基础的排除性诊断。这也给其研究造成了巨大的困难,突出表现为没有公认的动力模型。

因此,AFE发病机制与病理生理学虽然有一定的进展,但仍存在着很多未知领域。最初认为,AFE是由于羊水或其成分进入母体循环引起急性肺栓塞所致,然而随着研究的进展,发现肥大细胞介导的过敏样反应与弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)在其发病中发挥着重要作用。本文简要回顾了AFE在病理生理学方面的最新进展,重点讨论肥大细胞和补体活化途径在AFE发病中的作用。

1 AFE 概述

世界范围内,AFE的发病率存在着较大的差异,目前估计约为每100 000例分娩中发生5.1例,但病

死率高达 24%~80%，占产妇病死率的 13.2%^[5]。而欧美国家发病率为每十万分之 1.9~2.5。这些差异可能是因为没有统一的诊断标准。而其死亡也存在着较大的差异，其中荷兰中每 10 万例生产者中，约 0.4 例因 AFE 死亡，美国 1.3 例。在发展中国家则升高到 1.8~5.9 例。患者的病死率在不同国家间也存在着差异，其中澳大利亚和新西兰为 15%，英国 19%，荷兰为 11%。在最近几年中，因为早期诊断技术的提高和支持疗法的快速启动，病死率已经明显下降^[6]。

由于我国 AFE 研究的不足，流行病学资料欠缺，具体发病和病死率尚不清楚，目前仅有少数地区性报道。如 2011—2015 年，贵州省孕产妇死因前 4 位依次为产科出血、羊水栓塞、妊娠期高血压疾病和妊娠合并心脏病，其中羊水栓塞居第 2 位，占孕妇死亡的 9.04%，而这 5 年间，其病死率占比从 2011 年的 12.84%，逐渐下降到了 2015 年的 7.79%，而其中的原因尚不明确，是否具有代表性也不明确^[7]。

迄今为止，国际、国内发布的 AFE 诊治的循证医学指南非常少。目前临床上采用的是一个排除性诊断标准：不能用其他任何可能的原因解释的低血压、心搏骤停、急性低氧血症或凝血功能障碍^[8]。这个标准反映了 AFE 的病理生理特点，即栓塞、过敏样反应与 DIC。

AFE 的病理诊断标准是在产妇肺循环中发现胎儿鳞状上皮细胞^[9]。但是这个诊断标准存在争议，因为未发生 AFE 的孕妇中，21%~100%的产妇肺循环中也可以检测到胎儿细胞^[10]；而在重症妊娠高血压患者的围产期，产妇肺循环中常发现有鳞状细胞或滋养层细胞^[11]。因此，子宫血管系统中出现胎儿成分并不是意味着一定会伴随 DIC 发生的产后出血，并且绝大多数产妇不会发生 AFE^[12]。所以在产妇肺血管中发现胎儿细胞并不能确诊该产妇发生了 AFE。

根据其临床表现，AFE 可以分为心肺功能衰竭型和 DIC 型。心肺功能衰竭型，此型所占比例较小，仅占 10%~15%^[13]，主要是由于羊水的机械性阻塞所致。大量的羊水进入母体循环，其中胎儿的物质造成包括母体肺在内的多种器官微血管物理性阻塞，引起休克或意识丧失。由于心脏及周围组织中发现有大量肥大细胞存在，因此，过敏样反应在此型中的作用仍有待探讨。

大多数患者是因为母体对羊水中胎儿成分发生了过敏样反应，引起肺血管收缩、水肿、血小板、白细胞尤其是肥大细胞兴奋和补体成分的活化，继而出现 DIC。在这些病例中，即使是少量的羊水也能通过过敏样反应而导致 AFE 的临床表现，肥大细胞在其中发挥着重要作用^[14]。

2 羊水栓塞症的发病机制与病理生理

AFE 的启动需要两个必须的条件：(1)胎儿成分流入母体循环；(2)有效的肺栓子和(或)对羊水或胎

儿成分的母体免疫/过敏样反应。AFE 中肺血管的机械性阻塞是由羊水/胎儿成分所引起的，而血管痉挛则是由于对胎儿成分的过敏样反应^[13]。因此，有学者认为 AFE 是一个免疫-炎性反应，称为“过敏样妊娠综合征”^[15]。

AFE 的病理生理可以分为 3 个方面：(1)机械性阻塞，是由于胎儿抗原、羊水和羊水成分进入母体循环后，阻塞肺血管，引起急性肺栓塞所致；(2)过敏样反应，这是由于胎儿抗原、羊水和羊水成分诱导母体产生高强度的特异性过敏反应；(3)DIC，凝血途径被广泛激活，凝血因子大量消耗，最终形成 DIC，并引起母体大出血。DIC 可以单独发生，也可以在机械阻塞或过敏样反应发生后，随着病情的进展，凝血系统被激活而发生^[16-17]。

2.1 机械阻塞与 AFE 机械性阻塞是由于胎儿抗原、羊水及其成分进入母体循环，机械性阻塞血管(主要是肺动脉)所引起^[18]。这些 AFE 患者常常发现肺组织水肿、充血和局灶性肺不张^[19]。苏木素-伊红染色或 Alcian blue 染色可发现部分 AFE 患者肺部有来自胎儿或羊水的成分，如来自胎儿皮肤的鳞状上皮、粘蛋白、胎儿皮脂、胎毛；而使用细胞角蛋白 AE1/AE3 可以检测到胎儿鳞状细胞，或使用 ZnCp-1 染色可以检测到胎粪的存在^[20-21]。

机械阻塞理论是最早提出的 AFE 发病机制，这个理论也获得了尸检结果的支持，然而这个理论并不能完全解释 AFE 的发生^[13]。首先，羊水成分进入母体血液循环可能是分娩中的一个正常现象或机制^[22-24]。在正常的分娩过程中，也会常规地发生羊水进入母体循环，在子宫破裂或剖宫产过程中也能发生^[11]，而大部分产妇并未发生 AFE。其次，在临床诊断的 AFE 患者中，也只有部分患者肺部血管中发现胎儿成分^[22]。第三，机械阻塞型主要的临床表现为心肺功能衰竭，而心肺功能衰竭型仅占 AFE 患者的 10%~15%^[13]。因此，除了阻塞之外，还有其他因素也参与了 AFE 的发生。

2.2 过敏样反应与 AFE 有人认为分娩是由炎症反应所介导的，炎性介质在分娩过程中发挥着关键作用^[23]。在分娩前后的极短时间内，胎儿抗原进入母体循环，这是分娩中的一个普通生理现象^[24]。胎儿抗原和羊水成分进入母体循环后，绝大部分妇女并不会出现任何问题，而仅极少孕产妇产生了异常的过敏样免疫反应，由此诱发了 AFE 的主要病理生理表现^[1]。这个过敏样反应通常在暴露于胎儿抗原后数秒至数分钟发生，发生机制尚未完全清楚，但却是 AFE 发生发展的关键，甚至有人因此认为，AFE 的定义应该是“妊娠的过敏样综合征”^[16]。

非 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒是这种过敏样反应的主要效应细胞，补体活化也发挥着关键作用。补体活化和肥大细胞兴奋介导的过敏样反应，诱导了免

疫细胞兴奋,可能在 AFE 的发病机制中发挥着关键的作用^[15,25-26]。此反应与个体敏感因素相关,它可因“任何”胎儿物质而发生,而与胎儿物质的量无关,即使是极少量的胎儿物质也有可能引起重症 AFE。虽然这个假说可以解释 AFE 的特征,但其诱发 AFE 的机制仍不明了。

2.3 DIC 与 AFE 超过 83% 的 AFE 患者会出现凝血功能障碍,它可以出现在呼吸循环症状之后,也可以是首发症状。DIC 多表现为严重出血倾向,包括生殖道、消化道、泌尿系统、手术切口及静脉穿刺点出血。目前 DIC 型 AFE 被定义为:伴有子宫张力缺乏症的、未知病因的产后出血^[25,27-29]。活检可以发现,患者子宫肿大,水肿明显,子宫肌层肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞浸润,呈现出一种被称为“产后急性子宫肌炎”状态。TAMURA 等^[11]提出,这些“产后急性子宫肌炎”的表现是产后出血中的一个组织特征。部分患者的子宫血管中可检测到黏蛋白成分和胎粪^[21],但并非所有患者均可检出,很显然,机械性阻塞并不是产后出血的唯一原因。

研究表明,AFE 患者子宫肌层和基质中 CD88 阳性细胞的数量增加,肥大细胞呈活化状态,并伴有中性粒细胞和巨噬细胞浸润;而 CD88 是补体 C5a 的受体,提示在补体活化、炎症和子宫张力缺乏症之间存在着某种关联。

产后急性子宫肌炎的发病,可能首先是由于羊水或胎儿成分触发了补体兴奋,或诱发非典型的免疫反应,进而诱导炎性细胞浸润和因肥大细胞产生的过敏样反应,最终大量组胺、缓激肽、促炎性细胞因子和促凝血物质的产生、释放,引起内皮细胞激活和巨大的炎性反应,形成了产后急性子宫肌炎,并最终导致 DIC 的发生^[26,30]。

2.4 肥大细胞在 AFE 发病中的作用 肥大细胞是 AFE 患者过敏样反应的关键参与者。活检发现,AFE 患者肺部、子宫肌层和基质、肝门等组织器官中肥大细胞数量显著增加;尤其值得注意的是心脏,在冠状动脉的外膜和心脏壁血管周围分布着大量的肥大细胞,而且在 AFE 发生时数量也显著升高。肥大细胞在多种组织器官中的显著增加,提示羊水组分或胎儿成分诱发了特异性高敏反应^[19,25,29,31-32]。

肥大细胞被胎儿抗原或羊水成分激活的机制尚不清楚,但肥大细胞被激活后,与活化的中性粒细胞等炎性细胞一起,释放多种炎性介质,如类胰蛋白酶、组胺、血小板活化因子、羧肽酶 A、花生四烯酸代谢产物、白三烯、前列腺素 D₂、蛋白聚糖类、肝素、软骨素硫酸盐类和促炎性细胞因子等。这些炎性介质引起微血管渗透性增加。肥大细胞还可以释放其他物质,如糜蛋白酶、肾素和血管收缩素等,诱导血管收缩^[16,32],并强烈影响心肌和心室功能、心脏节律、收缩力量,诱发冠状动脉痉挛。而分布于心脏的肥大细胞

活化后所释放的各种介质可以直接作用于心脏,可能是休克和心搏骤停的主要危险因素,甚至可能引起母体迅速死亡^[33]。而且肥大细胞所释放的这些活性物质,还可以激活补体通路、激肽释放酶-缓激肽系统和凝血系统的激活,使得过敏样反应进一步加强,并诱发 DIC^[34]。

2.5 补体系统在 AFE 发病中的作用 补体系统是识别自我和异己的第一道防线,在特异性防御反应中,补体介导的免疫和炎性过程非常重要。补体通过 3 条途径被激活,包括经典途径、外源凝集素途径和旁路途径,最终汇集于补体 C3 的兴奋。

研究表明,DIC 型 AFE 患者 C3 和 C4 水平较低^[13],这提示补体被激活。AFE 的过敏样反应可以诱导补体活化,产生过敏毒素(C5a 和 C3a),激活心脏肥大细胞,激活激肽释放酶-缓激肽系统。而激肽释放酶-激肽系统与内源性凝血途径、纤溶系统、肾素血管紧张素系统和补体旁路途径相关。

损伤或发炎的内皮细胞表面接触到含有凝血因子 XII 和 XI、高分子量激肽原-前激肽释放酶系统时,因子 XII 被激活,启动血凝过程。活化因子 XII 还诱导前激肽释放酶向激肽释放酶的转化,引起激肽的产生。C1q 同时刺激补体活化,增强 C4 的产生。补体系统激活后,不仅启动凝血,还启动纤溶、补体激活、激肽生成和血管紧张肽原合成。补体系统的外源凝集素活化途径特异性地激活缓激肽的产生。补体兴奋后可以诱导介质的产生^[16]。在补体兴奋部位,C5a 诱导巨噬细胞表达肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL)-1 β ,促进内皮细胞兴奋和血管渗漏,影响血栓形成。C5a 还立即诱导肥大细胞释放组胺和类胰蛋白酶,引起更广泛的过敏样反应。因此,过敏样反应与纤溶、补体和血管舒张素-激肽系统协同,在凝血的形成中可能发挥着作用。补体活化亚型与产后出血样症状和随后的 DIC 相关^[34]。

研究发现,AFE 患者 C1 抑制性活性下降,添加 C1 抑制剂后,子宫张力得到一定恢复,血液的丢失减少^[14,35]。因此,胎儿抗原和羊水成分诱导的过敏样反应、补体系统活化与生理抑制剂之间的平衡状态,可能是不同类型、不同严重程度的 AFE 发生的重要决定因素。

3 新的研究结果的临床意义

3.1 诊断 目前美国 ACGN 指南将 AFE 定义为“不能用其他任何可能的原因解释的低血压、心搏骤停、急性低氧血症或凝血功能障碍”^[7],但仍存在着多个其他的定义。AFE 的诊断仍然是一个以临床表现为基础的排除性诊断,而并没有一个统一的诊断标准^[7,36-37]。

AFE 发病骤然,症状多变,全身所有系统均可被累及,可见咳嗽、呼吸困难、低氧血症、肺水肿、呼吸窘迫,甚至呼吸停止;低血压、心动过速、心律失常,甚至心搏骤停;出血,甚至 DIC;神经系统可以出现失眠、

精神错乱、癫痫发作,甚至意识丧失;产科可表现为胎儿窘迫、宫缩无力(表 1)^[6]。

表 1 AFE 常见的临床表现

系统	症状和体征
神经系统	躁动不安
	精神错乱
	癫痫发作
	意识丧失
呼吸系统	咳嗽
	呼吸困难
	低氧血症
	呼吸骤停
	肺水肿
	急性呼吸窘迫
心血管系统	低血压
	心动过速
	心律失常
	心搏骤停
血液系统	出血
	DIC
产科	胎儿窘迫
	宫缩无力

迄今为止,并没有一个生化指标用于 AFE 的诊断,而发病机制与病理生理学研究的结果,可能为其早期诊断、预后判断提供一定的指标。因为补体和肥大细胞在 AFE 的发生中发挥着关键作用,因此补体水平检测与类胰蛋白酶水平可能是一个潜在的 AFE 发生的指标,类胰蛋白酶水平可能是肥大细胞兴奋的特异性指示剂^[13]。如 FINESCHI 等^[19]最近发现,补体 C3 和类胰蛋白酶及其降解产物可能是诊断致死性 AFE 的一个有希望的组织病理学检测指标。

3.2 治疗 目前 AFE 的治疗仍然是基于临床表现的对症治疗,如心肺支持、DIC 的治疗等。其成功治疗的关键是及时识别、快速复苏和分娩。当怀疑发生了 AFE 时,无论医疗条件如何,快速、协作、多学科治疗都是必不可少的。学科团队应该包括产科、麻醉学、重症监护、血液病学和新生儿科等专家^[36],并且一旦怀疑,协作小组应快速反应,启动复苏程序,必要时及时转入重症监护室^[8,38]。

在处理时,需要考虑到妊娠者的生理变化^[39]。比如孕妇激素水平的变化导致上呼吸狭窄和气道黏膜脆弱易于损伤,因此插管比其他患者困难;膈肌上抬使得肺容积缩小,因此吸气困难,氧储备减少,使得孕妇更易于发生呼吸功能受损^[39]。因此在治疗中要注意基本的生命支持,尤其是优化通气和氧气供应是必不可少的一个方面,而优良的气道管理也是抢救成功

的关键^[6]。妊娠子宫可能压迫下腔静脉,降低前负荷和心搏量,因此手动将子宫向左侧推移或在右髋关节下放置楔形托可改善静脉回心血量,并进而改善心输出量^[4]。

如果孕妇尚未分娩,剖宫产可以改善母亲和婴儿的预后。剖宫产应在母亲心脏骤停 5 min 内进行,术后迅速将新生儿送到新生儿组进行治疗^[40]。

一旦患者出现呼吸循环衰竭,治疗的重点是纠正低氧血症和低血压。建议使用动脉导管,其优点一是能够随时进行动脉血气分析,以确定通气的效率和低氧血症的程度,二是能够动态监测血压,三是监测电解质代谢紊乱。治疗上及时纠正缺氧、高碳酸血症,避免酸中毒,这可以阻止肺血管阻力的增加,进而减轻右心衰竭。脉搏血氧饱和度和动脉血气分析的监测可以指导有创通气策略的调整,而可能发生非心脏性肺水肿和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)者,必须采取诸如低潮气量、高呼气末正压通气策略,并增加呼吸速率。而高氧可能使缺血再灌注恶化,因此,目标血氧饱和度不应该超过为 94%^[4]。

指南建议使用大口径静脉导管和中心静脉导管以进行有效的液体复苏,目标平均动脉压大于 65 mm Hg;可以使用正性肌力药物和缩血管药物以纠正低血压和优化前负荷。在复苏过程中,血流动力学监测是必需的,可以使用肺动脉导管以监测心输出量、中心静脉压、肺毛细血管楔压和肺动脉压。液体复苏中避免给予过多的液体,以防右心室过度扩张。经胸或食道超声心动图可评估心室功能以指导复苏。留置导管监测,目标尿量在 0.5 mL · kg⁻¹ · h⁻¹ 以上^[4,7]。

监测血细胞计数、凝血功能的变化,必要时输血,以纠正 DIC。输血治疗的目标是血小板计数在 500 000/mm³ 以上,部分凝血活酶时间和国际正常化比率正常。可以予以冷冻血浆、冷沉淀和血小板。出血量多时,可予以红细胞。呈高纤溶状态时,可予以氨甲环酸。另外催产素、米索前列醇和甲基麦角新碱也可以使用。药物治疗无效时,可使用 Bakri catheter 球囊堵塞子宫,必要时可进行子宫动脉栓塞术。然而,仍有大约 20% 的患者需要进行子宫切除术^[8,41-42]。

除了这些治疗之外,既然认为 AFE 是一个炎性介导的过敏样反应,那么血液滤过和血浆置换对于祛除引起过敏样反应的化学介质和细胞因子可能是有效的^[36]。虽然大剂量皮质激素的作用存在着争议,但是它仍可能在显著的炎性反应中发挥抑制性作用。C1 抑制剂不仅通过抑制补体兴奋而抑制过敏样反应,而且抑制内源性凝血和缓激肽的产生,是 AFE 治疗的一个候选方法^[36]。

4 结 论

AFE 的临床表现体现了栓塞和过敏反应两个方面。目前的诊断是依据临床表现的排除性诊断。对

于其发病机制和病理生理的研究,将为其诊断和治疗提供一定的线索,如生物标志的鉴定、针对关键毒性因子的特异性治疗,也许是未来研究的发展方向。总之,在机械性阻塞之外,肥大细胞介导的过敏样反应也许在 AFE 中发挥着关键作用,并将为 AFE 的治疗提供新的可能方向。

参考文献

- [1] SHAMSHIRSAZ A A, CLARK S L. Amniotic fluid embolism[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2016, 43(4): 779-790.
- [2] KRAMER M S, ABENHAIM H, DAHOU M, et al. Incidence, risk factors, and Consequences of amniotic fluid embolism[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2013, 27(5): 436-441.
- [3] NAWAZ N, BUKSH A R. Amniotic fluid embolism[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 28(6): S107-S109.
- [4] TUFFNELL D J, SLEMECK E. Amniotic fluid embolism [J]. *Obstet Gynaecol Reprod Med*, 2017, 27(3): 86-90.
- [5] FONG A, CHAU C T, PAN D Y, et al. Amniotic fluid embolism; antepartum, intrapartum and demographic factors[J]. *J Matern-Fetal Neonatal Med*, 2015, 28(7/8): 793-798.
- [6] MCBRIDE A M. Clinical presentation and treatment of amniotic fluid embolism [J]. *AACN Advanced Critical Care*, 2018, 29(3): 336-342.
- [7] 余小娅, 牟鸿江, 聂四平, 等. 2011—2015 年贵州省孕产妇死亡情况分析[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2016, 7(4): 20-23.
- [8] PACHECO L D, SAADE G, HANKINS G D, et al. Amniotic fluid embolism; diagnosis and management. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline no. 9 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(2): B16-B24.
- [9] YONEYAMA K, SEKIGUCHI A, MATSUSHIMA T A, et al. Clinical characteristics of amniotic fluid embolism: An experience of 29 years[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(7): 1862-1870.
- [10] CONDE-AGUDELO A, ROMERO R. Amniotic fluid embolism; an evidence-based review[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(5): e1-13.
- [11] TAMURA N, FARHANA M, ODA T, et al. Amniotic fluid embolism; Pathophysiology from the perspective of pathology[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(4): 627-632.
- [12] NAKAGAMI H, KAJIHARA T, KAMEI Y, et al. Amniotic components in the uterine vasculature and their role in amniotic fluid embolism[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(6): 870-875.
- [13] KANAYAMA N, TAMURA N. Amniotic fluid embolism; pathophysiology and new strategies for management [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(6): 1507-1517.
- [14] KANAYAMA N, TAMURA N, ITOH H, et al. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism[J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(3S): 254A.
- [15] TURILLAZZI E, NERI M, BELLO S, et al. Amniotic fluid embolism; moving diagnosis through the time. from the mechanical pulmonary vascular occlusion until an immuno-inflammatory pathogenesis? [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2013, 14(14): 1179-1188.
- [16] KOBAYASHI H. Amniotic fluid embolism: anaphylactic reactions with idiosyncratic adverse response[J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2015, 70(8): 511-517.
- [17] RATH W H, HOFERR S, SINICINA I. Amniotic fluid embolism; an interdisciplinary challenge: epidemiology, diagnosis and treatment [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2014, 111(8): 126-132.
- [18] ITO F, AKASAKA J, KOIKE N, et al. Incidence, diagnosis and pathophysiology of amniotic fluid embolism[J]. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*, 2014, 34(7): 580-584.
- [19] FINESCHI V, RIEZZO I, CANTATORE S, et al. Complement C3a expression and tryptase degranulation as promising histopathological tests for diagnosing fatal amniotic fluid embolism[J]. *Virchows Archiv*, 2009, 454(3): 283-290.
- [20] HIKIJI W, TAMURA N, SHIGETA A, et al. Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features[J]. *Forensic Sci Int*, 2013, 226(1/3): E16-E19.
- [21] FURUTA N, YAGUCHI C, ITOH H, et al. Immunohistochemical detection of meconium in the fetal membrane, placenta and umbilical cord [J]. *Placenta*, 2011, 32(9): A167.
- [22] BUSARDO F P, GULINO M, DI LUCA N M, et al. Not only a clinical nightmare; amniotic fluid embolism in court [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2014, 14(14): 1195-1200.
- [23] BENSON M D, KOBAYASHI H, SILVER R K, et al. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism [J]. *Obstet Gynecol*, 2001, 97(4): 510-514.
- [24] KOBAYASHI H. The entry of fetal and amniotic fluid components into the uterine vessel circulation leads to sterile inflammatory processes during parturition [J]. *Front Immunol*, 2012, 23(3): 321.
- [25] TAMURA N, NAGAI H, MAEDA H, et al. Amniotic fluid embolism induces uterine anaphylaxis and atony following cervical laceration [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2014, 78(1): 65-68.
- [26] BENSON M D. Current concepts of immunology and diagnosis in amniotic fluid embolism [J]. *Clin Dev Immunol*, 2012(2012): 946576.
- [27] MATSUDA Y, KAMITOMO M. Amniotic fluid embolism; a comparison between patients who survived and those who Died [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37(5): 1515-1521.
- [28] KOBAYASHI T. Obstetrical disseminated intravascular coagulation score [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(6): 1500-1506.
- [29] FARHANA M, TAMURA N, MUKAI M, et al. Histological characteristics of the myometrium in the postpar-

tum hemorrhage of unknown etiology; a possible involvement of local immune reactions[J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 110(1):74-80.

- [30] CHEN K B, CHANG S S, TSENG Y L, et al. Amniotic fluid induces platelet-neutrophil aggregation and neutrophil activation[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(4): e1-e7.
- [31] BALAZIC J, ROTT T, JANCIGAJ T, et al. Amniotic fluid embolism with involvement of the brain, lungs, adrenal glands, and heart[J]. *Int J Legal Med*, 2003, 117(3): 165-169.
- [32] GENOVESE A, ROSSI F W, SPADARO G, et al. Human Cardiac mast cells in anaphylaxis[J]. *Chem Immunol Allergy*, 2010, 95(1):98-109.
- [33] KATZ J, SHEAR T D, MURPHY G S, et al. Cardiovascular collapse in the pregnant patient, rescue transesophageal echocardiography and open heart surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017, 31(1):203-206.
- [34] HELL L, WISGRILL L, AY C, et al. Procoagulant extracellular vesicles in amniotic fluid[J]. *Translat Res*, 2017, 184(1):12-20.
- [35] TODO Y, TAMURA N, ITOH H, et al. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism; a case report[J]. *Clin Case Rep*, 2015, 3(7):673-675.
- [36] SULTAN P, SELIGMAN K, CARVALHO B. Amniotic

fluid embolism; update and review[J]. *Curr Opin Anesthesiol*, 2016, 29(3):288-296.

- [37] KOBAYASHI K, AKASAKA J, NARUSE K, et al. Comparison of the different criteria for the diagnosis of amniotic fluid embolism[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(7): QC18-QC21.
- [38] TAYLOR J, TAYLOR L. A 32-year-old woman with postpartum cardiac arrest[J]. *J Emerg Nurs*, 2017, 46(6):1-3.
- [39] ZELOP C, EINAV S, MHYRE J, et al. Cardiac arrest during pregnancy: ongoing clinical conundrum[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1):52-61.
- [40] GUNTUPALLI K K, BANDI V, HALL N, Belfort M, Karnad DR. Critical illness in pregnancy, part I: an approach to a pregnant patient in the ICU and common obstetric disorders[J]. *Chest*, 2015, 143(4):1093-1104.
- [41] WISE E M, HARIKA R, ZAHIR F. Successful recovery after amniotic fluid embolism in a patient undergoing vacuum-assisted vaginal delivery[J]. *J Clin Anesth*, 2016, 34(5):557-561.
- [42] HESSION P M, MILLWARD C J, GOTTESFELD J E, et al. Amniotic fluid embolism: using the medical staff process to facilitate streamlined care[J]. *Perm J*, 2016, 20(4):97-101.

(收稿日期:2019-01-22 修回日期:2019-03-10)

(上接第 2457 页)

(TGF-beta/Smad signaling[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1):382-392.

- [19] FABREGAT I, MORENO-CÁCERES J, SÁNCHEZ A, et al. TGF- β signaling and liver disease[J]. *FEBS J*, 2016, 283(12):2219.
- [20] LIN Y C, LUO H Y, WANG X, et al. Flavanones from *Sesuvium portulacastrum* alleviate CCl₄-induced liver fibrosis in rats by targeting TGF- β 1/T β R/Smad pathway in turn inhibiting epithelial mesenchymal transition[J]. *Evidence-Based Complementary Alternat Med*, 2018(8):3080837.
- [21] TU X L, ZHANG Y Y, ZHENG X X, et al. TGF- β -induced hepatocyte lincRNA-p21 contributes to liver fibrosis in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2957.
- [22] YU Y, DUAN J C, LI Y, et al. Silica nanoparticles induce liver fibrosis via TGF- β (1)/Smad3 pathway in ICR mice[J]. *Int J Nano Med*, 2017, 12:6045-6057.
- [23] ZHOU Y P, TONG X, REN S, et al. Synergistic anti-liver fibrosis actions of total astragalus saponins and glycyrrhizic acid via TGF- β 1/Smads signaling pathway modulation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 190(1):83-90.
- [24] KHALIL A M, DOTIMAS H, KAHN J, et al. Differential binding activity of TGF- β family proteins to select TGF- β receptors [J]. *J Pharmacol Exp Therapeut*, 2016, 358(3):423-430.
- [25] HONG-CHUANG M A, BAI H, ZHANG Z, et al. Thera-

peutically effect of a novel truncated transforming growth factor- β type II receptor protein in rat hepatic fibrosis [J]. *China Biotechnol*, 2014, 8(1):72.

- [26] JOVANOVIĆ B, PICKUP M W, CHYTILOVÁ A, et al. T β R III Expression in human breast cancer stroma and the role of soluble T β R III in breast cancer associated fibroblasts[J]. *Cancers*, 2016, 8(11):100.
- [27] ELDERBROOM J L, HUANG J J, GATZA C E, et al. Ectodomain shedding of T β R III is required for T β R III-mediated suppression of TGF- β signaling and breast cancer migration and invasion [J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(16):2320-2332.
- [28] LI D, XU D Y, LU Z Y, et al. Overexpression of transforming growth factor type III receptor restores TGF- β 1 sensitivity in human tongue squamous cell carcinoma cells [J]. *Biosci Rep*, 2015, 35(4):e0024.
- [29] TAZAT K, HECTOR-GREENE M, BLOBE G C, et al. T β R III independently binds type I and type II TGF- β receptors to inhibit TGF- β signaling [J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(19):3535-3545.
- [30] ALSAMMAN M, STERZER V, MEURER S K, et al. Endoglin in human liver disease and murine models of liver fibrosis-A protective factor against liver fibrosis[J]. *Liver Int*, 2018, 38(5):858-867.

(收稿日期:2019-01-20 修回日期:2019-03-08)