重，视力、视野的变化以及精神症状和癫痫等；如位于非功能区则可能首先表现为不能用手术本身来解释的颅内压增高的表现，如患者出现头痛、呕吐以及Cushing反应等。如撕裂为动脉或较大的静脉，因其出血较多、较快，致使脑组织短时间内出现失代偿而出现相应的症状，如术中发现脑组织挤出，压力高，或者术后患者意识不恢复、恢复后又出现意识加深；或者短时间内即出现相应的表现（如前所述）[6]。本组中1例患者即可能因较大的桥静脉破裂出血，术后很快出现意识加深、脑疝，虽然及时手术，但最终死亡。如果为小静脉破裂或破裂静脉压力低，则患者临床症状可能会于术后几小时、几天，甚至更长时间表现出来，本组病例即有术后6个月出现头痛才发现。另外又由于手术中放出较多的脑脊液、颅内压较低，加上麻醉的原因，其临床表现可能会更隐匿，时间会更长，因此，更应当提高警惕，及时发现。

为了预防手术继发远隔部位血肿的发生，手术之前应想到，据不同的病情制定相应的预防措施，并按照实施。术前采用一些降低颅内压的措施，如脱水、适当过度换气、抬高头位等，以减小手术开颅前后所至的压力差；开颅前行脑室外引流脑脊液时，以及剪开硬脑膜时应缓慢、逐渐降低其颅内压力，减低对侧脑组织单位时间内降低的压力，从而减少其发生率。为及时发现此类并发症，术中注意观察患者脑组织的压力情况，同时加强术中患者的生命体征，各种点生理监测；术后密切动态观察患者意识、瞳孔、生命体征，以及患者肢体功能的观察，持续GCS记分[3]。待患者病情稳定后常规于术后24～48h及时复查头颅CT等，以利用早期发现，及时处理。如血肿出现较急、术中发现脑组织膨出、压力高、除外麻醉原因、不能用原发病解释时，应高度怀疑继发血肿。因此应尽快终止手术，维持基本心跳、呼吸、血压的情况下即刻行头颅CT检查，明确有无血肿，及其大小、部位等。如术后出现不能解释的各种神经系统症状、体征，颅内高压症状等，立即行相关检查，明确其原因，排除其继发血肿可能，如有则据其占位效应，采用手术或者严密观测下的保守治疗，一旦加重，再行手术治疗。

关键词：脑肿瘤；颅内血肿；手术
中图法分类号：R651.11 文献标识码：B

参考文献：

[1] 冯文峰，邱内辉，漆松涛，等. 颅内肿瘤术后并发颅内远隔部位血肿13例[J]. 广东医学，2002，23(9)：949－950.
[2] Zetterling M，Ronne Engstrom E. High intraoperative blood loss may be a risk factor for postoperative hematoma [J]. J Neurosurg Anesthesiol，2004，16(2)：151－155.
[3] 徐国本，丁树凯，徐 一波. 非外伤性开颅术后并发远隔颅内血肿的诊断与治疗(附5例报告) [J]. 河南肿瘤学杂志，2000，13(2)：133－134.
[4] 刘绍明，李 龄. 脑瘤术后并发远隔部位硬膜外血肿5例报告[J]. 同济医科大学学报，2001，30(5)：514.
[5] 陈道伦，施士德，蔡宝贤. 颅脑手术后并发远隔部位硬脑膜外血肿九例报告[J]. 中华神经外科杂志，1989，5(3)：255－527.
[6] 盛戊夏. 血肿微创清除术治疗脑出血60例[J]. 郑州大学学报(医学版)，2004，39(4)：692－693.

（编辑 刘洪城）

文章编号：1000-5404(2005)18-1907-02

个案与短篇

妊娠肝内胆汁淤积症孕妇血清和脐血清一氧化氮变化及胎盘一氧化氮合酶的表达

Expression of nitric oxide synthase in placenta villus and levels of serum nitric oxide in pregnant women with intrahepatic cholestasis

王静波，常 青，陈 勇，史常旭 （第三军医大学西南医院妇产科，重庆 400038）

妊娠肝内胆汁淤积症（intrahepatic cholestasis of pregnancy，ICP）是一种妊娠特发性肝脏疾病，可引起胎儿窘迫、死胎、死产等多种围产儿并发症，病因尚未完全阐明。一氧化氮（nit ric oxide，NO）是胎盘分泌的最重要的血管舒张因子，对胎儿－胎盘循环低阻力的维持起着重要的调节作用[1,2]。体内NO合成的唯一限速因子是一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，NOS）。我们测定了ICP孕妇血清和脐血清的NO水平，免疫组化法测定了胎盘组织中内皮型eNOS和诱生型iNOS的表达强度，以探讨NO与ICP不良围产儿结局的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2002年5－11月在我院分娩的孕妇共983例，随机数字法选取明确诊断为ICP孕妇31例为试验组，年龄23～35（27.6±2.1）岁，孕龄33～40（37±2.3）周。胎儿体质量（2 840±435.5）g，1 min Apgar评分（9.1±1.2）。ICP诊断标准：①妊娠中晚期出现躯干、四肢皮肤瘙痒，伴或不伴黄疸。②孕妇血清胆酸升高（>320 μg/dl），可伴谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（AST）轻或中度异常。胆红素正常或升高。③无其它急、慢性肝脏病史。④分娩后上述指标恢复正常。对照组为同期住院、

作者简介：王静波（1971－），女，河北省邯郸市人，硕士，主治医师，主要从事围产医学方面的研究，现在河北张家口251医院妇产科。电话：（0313）8783624

收稿日期：2005-02-22；修回日期：2005-06-16

无妊娠合并症的正常孕妇27例，年龄21～37(28.1±2.6)岁，孕龄38～41(39±1.4)周，胎儿体质量(3 337±324.9)g，1 min Apgar评分为(9.5±0.3)。两组患者均于正式临产前行剖宫产术以消除分娩对监测指标的影响。

1.2 标本采集

两组孕妇均于术前30 min取肘静脉血5 ml，分离血清后置-20 ℃冰箱保存。新生儿娩出后取脐静脉血5 ml，分离血清后保存待测。胎盘娩出后即刻取胎盘中央区组织2 cm×2 cm×1 cm大小，液氮冻存，切片(8 μm)后立即免疫组化染色。

1.3 实验方法

1.3.1 NO测定 采用亚硝酸盐法测其稳定代谢产物NO_2^-间接反映NO的浓度。亚硝酸盐试剂盒购自北京东亚免疫技术研究所。以722S分光光度计(上海精密科学仪器有限公司)测546 nm波长的吸光度值，计算样品NO_2^-浓度。

1.3.2 胎盘eNOS和iNOS免疫组化 采用S-P法，免疫组化染色试剂盒(S-P9001)和eNOS(Sc-654)、iNOS(Sc-649)兔源性多克隆抗体(均购自北京中山生物技术有限公司)。冰冻切片厚8 μm，风干，预冷4 ℃纯丙酮固定，3%过氧化氢37 ℃孵育，加山羊封闭血清，37 ℃孵育20 min，滴加一抗(eNOS 1∶150，iNOS 1∶100)，4 ℃冰箱过夜。漂洗后依次加生物素标记二抗(羊抗兔IgG)和辣根酶标记的卵白素工作液，DAB显色。

1.4 统计学分析

采用Olympus图像采集系统和Mias图像分析软件(四川大学图形图像研究所)对免疫组化染色结果进行图像分析，以积分光密度(IOD)表示染色强度。SPSS 8.0统计软件对所得数据进行t检验、Pearson相关分析。

2 结果

2.1 试验组与对照组孕妇母血和脐血NO水平

ICP孕妇脐血清NO水平为(2.37±1.55)μmol/L，与正常孕妇(6.54±3.49)μmol/L相比显著降低($P<0.01$)。两组孕妇母体血清NO水平分别为(16.03±8.62)与(15.63±10.75)μmol/L，差异不显著($P>0.05$)。

2.2 试验组与对照组胎盘eNOS、iNOS表达水平

iNOS和eNOS的染色阳性部位均位于合体滋养细胞和细胞滋养细胞胞浆内。ICP组iNOS和eNOS表达降低(3 030.5±891.5，5 814.2±163.8)，与对照组(7 831.7±876.4，8 191.6±231.7)相比，有显著性差异($P<0.01$)。

2.3 脐血NO与孕妇一般情况的相关性分析

将脐血NO值与胎儿体质量进行Pearson相关分析。结果显示，脐血NO水平与胎儿体质量呈负相关趋势，但统计学差异不显著($r=-0.537$，$P=0.17$)。

3 讨论

胎儿-胎盘循环正常低阻力的维持是保证胎儿获得充足养分从而正常发育的关键因素之一。NO则是胎盘分泌的最重要的舒血管激素，NOS是体内合成NO的唯一限速因子。由于妊娠期胎盘的NOS活性远高于子宫肌并产生局部负反馈作用，因此胎盘产生的NO可扩散到子宫肌层，维持子宫平滑肌处于舒张状态，子宫或胎盘、胎膜组织的NOS酶活性降低可以导致宫缩和早产，NO供体则可使孕期延长[2,3]。

本研究结果显示，ICP患者胎盘eNOS、iNOS表达均明显降低，同时脐血NO水平显著低于对照组，而孕妇血清NO与对照组相比无明显差异，提示ICP患者存在胎盘和脐血局部的NO分泌降低。由于半衰期短，NO以旁分泌和自分泌形式发挥作用。作为一种重要的局部激素，胎盘NOS表达降低和脐血NO水平降低，一方面可导致胎盘和脐带血循环阻力升高，胎儿血供不同程度减少；同时由胎盘扩散入子宫肌层的NO减少，也可能打破维持子宫平滑肌静止状态因素之间的平衡，诱发子宫收缩，导致早产发动。

目前，引起ICP孕妇胎盘NOS表达下降的原因尚不清楚。由于ICP对胎儿的不良影响主要与患者体内胆酸浓度异常升高有关，导致通过胎盘的胆酸、石胆酸和脱氧胆酸水平也随之增加，而且母体到胎儿的胆酸流量增加可引起胎盘绒毛静脉收缩，并具有浓度依赖效应[4]，ICP患者体循环中高浓度的胆汁酸和胆红素可在胎盘绒毛间隙沉积，导致绒毛间腔狭窄，胎盘灌注量减少，胎盘滋养细胞的内分泌功能受损，NOS合成降低，影响了胎盘源性NO产生。此外，体循环中胆汁酸也可能直接作用于胎盘滋养细胞，通过免疫或其它途径引起滋养细胞内分泌功能的紊乱，其具体机制尚需进一步实验证明。

在本实验中，ICP母血NO水平与对照组相比无显著性差异，提示母体血管内皮细胞分泌的NO无显著改变。脐血NO与胎儿体重呈负相关趋势，可能与样本数及病例采集有关，二者确切联系尚需进一步资料证实。由于ICP孕妇普遍监控较严密，37周后多人工中止妊娠，可能是导致本组ICP孕妇孕周显著降低Apgar评分正常的原因之一。

关键词：胆汁淤积；一氧化氮；妊娠

中图法分类号：R714.250.2 **文献标识码**：B

参考文献：

[1] Sheppard C, Shaw C E, Li Y, *et al*. Endothelium-derived nitric oxide synthase protein expression in ovine placental arteries[J]. Biol Reprod, 2001, 64(5): 1494-1499.

[2] Wetzka B, Schafer W R, Stehmans A, *et al*. Effects of nitric oxide donors on the contractility and prostaglandin synthesis of myometrial strips from pregnant and non-pregnant women[J]. Gynecol Endocrinol, 2001, 15(1): 34-42.

[3] Bukowski R, Saade G R. New developments in the management of preterm labor[J]. Semin Perinatol, 2001, 25(5): 272-294.

[4] Sepulveda W H, Gonzalez C, Cruz M A, *et al*. Vasoconstrictive effect of bile acids on isolated human placental chorionic veins[J]. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol, 1991, 42(3): 211-215.

(编辑 刘洪娥)