文章编号:1000-5404(2010)08-0739-05

论著

雌激素对福尔马林致痛后小鼠脊髓背角 c-Fos 和 P 物质的影响

包晓航[1],伊宏亮[2],郭文琼[2],李成仁[1],范晓棠[1] (400038 重庆,第三军医大学基础医学部:组织学与胚胎学教研室[1],生理学教研室,重庆市神经科学研究所[2])

[摘要] **目的** 观察雌激素对福尔马林致痛后小鼠痛觉评分及脊髓背角 c-Fos 和 P 物质(SP)表达的影响。**方法** 选用雌性 C57/BL6 小鼠 15 只,分成对照组(control)、去卵巢手术组(OVX + V)、去卵巢手术加雌激素组(OVX + E),每组 5 只。采用痛觉评分分析雌激素对小鼠福尔马林足底注射后痛行为的影响,结合 c-Fos 及 SP 免疫组化,观察雌激素对脊髓 L_3 ~ L_5 节段背角浅层神经元激活及痛觉传入的影响。**结果** 小鼠福尔马林致痛后 control 组、OVX + V 组和 OVX + E 组在第一时相的痛觉评分组间无统计学差异($P > 0.05$);间歇期及第二时相早期的痛觉评分 OVX + V 组明显高于 control 组和 OVX + E 组($P < 0.05$)。卵巢摘除增加福尔马林致痛后引起的脊髓背角 FLIN 数($P < 0.01$)和 SP 免疫阳性反应物,而雌激素能有效抑制福尔马林引起的注射侧背角 FLIN 数的升高($P < 0.01$)以及 SP 免疫阳性反应物显著降低。**结论** 雌激素通过调节脊髓背角浅层感觉神经元的活动及痛觉纤维的传入参与对小鼠福尔马林致痛的镇痛作用。

[关键词] 雌二醇;卵巢切除术;疼痛;疼痛测定;脊髓;原癌基因蛋白质 c-Fos;P 物质
[中图法分类号] R338.21;R338.3;R977.12 **[文献标志码]** A

Effect of estrogen on expressions of c-Fos and substance P in dorsal horn of spinal cord in mice following formalin stimulation

Bao Xiaohang[1], Yi Hongliang[2], Guo Wenqiong[2], Li Chengren[1], Fan Xiaotang[1] ([1]Department of Histology and Embryology, [2]Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of estrogen on the pain score, c-Fos and substance P expressions in the dorsal horn of the spinal cord in the mice following formalin stimulation. **Methods** Fifteen C57/BL6 mice were randomized to 3 groups: control group (intact mice without estrogen treatment), OVX + V group (ovariectomized mice given vehicle) and OVX + E group (ovariectomized mice with subcutaneous injection of 2 μg/d 17β-estradiol for 10 d). Pain score was used to assay the role of estrogen in affecting pain threshold in the mice following formalin injected into the right hind paw, and expressions of c-Fos and substance P in the dorsal horn of spinal cord (L_3 to L_5) in 2 h after injection of formalin was tested with immunohistochemisty to evaluate neuron activity and pain afferent fibers. **Results** Pain score was increased in ovariectomized mice following formalin stimulation, which was inhibited by estrogen especially in the early stage of secondary phase. The number of c-Fos-like immunoreactivity neuron (FLIN, $P < 0.01$) and substance P immunoreactivity in the dorsal horn of spinal cord was increased in ovariectomized mice, which was reversed by estrogen. **Conclusion** Estrogen exerts analgesic effect in OVX mice, which maybe mediate through modulating sensory neurons and afferent fibers in the superficial dorsal horn of the spinal cord.

[Key words] estradiol; ovariectomy; pain; pain measurement; spinal cord; proto-oncogene proteins c-Fos; substance P

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30970947). Corresponding author: Li Chengren, Tel:86-23-68752229, E-mail: lichengen@yahoo.com; Fan Xiaotang, Tel:86-23-68753231, E-mail: fanxiaotang2005@yahoo.com.cn

临床研究及动物实验均提示疼痛存在显著性别差异,即女性的痛阈和对疼痛的耐受性与男性相比存在明显差异[1]。此外,研究发现吗啡类止痛剂存在两性差异,纳布啡、喷他佐辛等阿片物质的激动剂/拮抗剂

[基金项目] 国家自然科学基金(30970947)
[通信作者] 李成仁,电话:(023)68752229,E-mail:lichengen@yahoo.com
范晓棠,电话:(023)68753231,E-mail:fanxiaotang2005@yahoo.com.cn

主要作用于 Kappa 阿片受体,其镇痛效果女性强于男性[2]。女性对疼痛的敏感性会随着月经周期激素水平变化而变化[3]。由于雌激素受体广泛分布于与痛觉调节相关的神经结构,提示雌激素在疼痛的调制中发挥着极为重要的作用。外受伤害性刺激可激活即刻早期基因 c-Fos 并表达 Fos 蛋白,是疼痛在分子水平的标志。P 物质(substance P,SP)是脊髓伤害性信息传递过程中的重要物质。本实验拟通过切除小鼠卵巢以排除内源性雌激素的影响,注射外源性雌激素,观察其对福尔马林致痛模型小鼠痛行为的影响,并采用免疫组化法对小鼠脊髓背角 c-Fos 阳性细胞和 SP 含量进行检测,探讨雌激素在痛觉调制中的作用。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

3 月龄健康雌性 C57BL/6J 小鼠 15 只(第三军医大学实验动物中心),体质量 20 ~ 25 g,实验室光照时间 08:00 ~ 20:00,室温控制在 18 ~ 22 ℃,给予足够的饲料和水。饲养 2 周后,将小鼠分为 3 组,每组 5 只。去卵巢手术加雌激素组(OVX + E):双侧卵巢切除,皮下注射外源性雌激素;去卵巢手术组(OVX + V):双侧卵巢切除,不给予外源性雌激素;对照组(control):不进行卵巢切除,不给予外源性雌激素。

1.2 主要药物和试剂

17-β 雌二醇购自上海博蕴生物公司,纯芝麻油购自 Sigma 公司,兔抗 c-Fos 多克隆抗体购自 Santa Cruz 公司,SP 购自武汉博士德公司,生物素标记的羊抗兔购自 Zymed 公司,SABC 复合物购自 Vector 公司,DAB 显色试剂盒购自北京中杉公司。

1.3 方法

1.3.1 卵巢切除术 0.3% 戊巴比妥(50 mg/kg)麻醉小鼠,腹正中切口(1 ~ 1.5 cm),沿子宫找到双侧卵巢并结扎摘除止血,术后肌肉注射少量抗生素。

1.3.2 给药方式 手术后单独笼养 7 d 后,OVX + E 组皮下注射 17-β 雌二醇 2 μg/d(溶于 0.1 ml 纯芝麻油中),OVX + V 组给于皮下注射纯芝麻油 0.1 ml 作对照;2 组均同时连续注射 10 d[4]。

1.3.3 福尔马林致痛模型 按照 Dubuisson 等[5]的方法建立疼痛模型并进行评分。皮下注射药物 10 d 后,室温保持在 23 ~ 25 ℃,将小鼠置于 20 cm × 10 cm × 25 cm 有机玻璃箱中,下斜放一镜子(倾角约 45°)以便清楚观察动物的行为变化,待动物进行 30 min 环境适应,由最初呈探索状变为静息状态。在右后肢足底皮下注射 2% 福尔马林 15 μl[6],以每 5 分钟为一时间段,观察每一时间段内各级伤害性行为持续的时间(s),连续观察 60 min。评级标准:A 双足着地,体质量均匀分配;B 注射足轻着地;C 抬起注射足;D 舔咬注射足。按照公式换算成 5 min 内的疼痛分数(pain score,S) = (1B + 2C + 3D)/300,其中 B、C、D 为 5 min 内评级对应的伤害性行为所持续的累计时间(s),1、2、3 为各级相对应的权重。

1.3.4 c-Fos 和 SP 免疫组化 注射福尔马林 120 min 后以 0.3% 戊巴比妥(60 mg/kg)将小鼠腹腔麻醉,仰卧固定,快速开胸,暴露心脏,经左心室插管至升主动脉,剪开右心耳,进行心脏灌注;先以无菌生理盐水 100 ml 快速冲去血液,后用 4 ℃预冷的 4% 多聚甲醛 250 ml 灌流固定,分离椎板并取出脊髓腰膨大部位($L_3 \sim L_5$),置于 4% 多聚甲醛 4 ℃过夜;30% 蔗糖脱水。冰冻切片(片厚 40 μm)收集在 0.01 mol/L PBS 缓冲液中。0.01 mol/L PBS 漂洗;3% H_2O_2 封闭,室温 30 min;漂洗后 5% 正常山羊血清封闭,室温 30 min;分别与含有兔抗 c-Fos(1∶200 稀释)及兔抗 SP 的抗体稀释液 4 ℃冰箱过夜;漂洗后与生物素化的羊抗兔 IgG,37 ℃孵育 2 h;漂洗后与 SABC 复合物 37 ℃孵育2 h;漂洗后行 DAB 显色,自然风干后梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。阴性对照以 PBS 或 BSA 代替 c-Fos 或 SP 抗体,其他步骤相同。

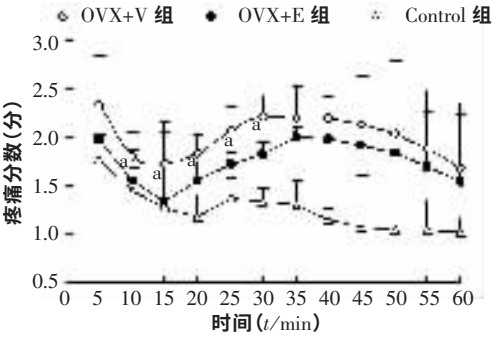
1.4 图像观察与统计学处理

每只小鼠取切片 5 张,每组共 25 张切片,数码显微成像系统成像计数阳性细胞数量。所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件,组间和组内比较行单因素方差分析。

2 结果

2.1 福尔马林致痛模型小鼠痛行为变化

小鼠右后肢足底皮下注射甲醛后,均出现完全抬起,肢体颤抖、跛行,并舔、咬注射足等行为反应,并呈现明显的两期性反应。统计学分析显示,小鼠福尔马林致痛后 control 组、OVX + V 组和 OVX + E 组在第一时相(0 ~ 6 min)的痛觉评分组间无统计学差异($P > 0.05$);间歇期(6 ~ 20 min)及第二时相(20 ~ 60 min)早期的痛觉评分 OVX + V 组明显高于 control 组和 OVX + E 组($P < 0.05$)。提示卵巢摘除增强福尔马林的致痛作用主要作用于第二时相,而对第一时相痛反应无明显影响。雌激素对福尔马林致痛的第一时相反应无明显抑制作用,而对间歇期及第二时相早期(15 ~ 30 min)的疼痛反应有明显抑制作用,痛行为评分在雌激素组明显减低(图 1)。



a: $P < 0.05$,分别与 OVX + E 组和 Control 组比较

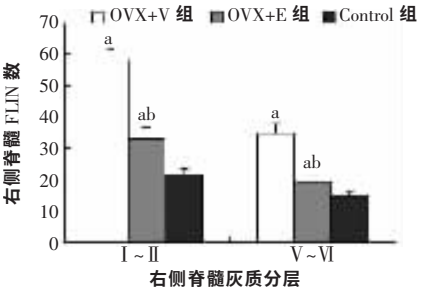
图 1 雌激素对卵巢摘除福尔马林致痛小鼠痛行为的影响

2.2 小鼠脊髓背角 c-Fos 和 SP 变化

2.2.1 雌激素对福尔马林致痛后小鼠脊髓背角浅层 Fos 蛋白表达的影响 免疫组化结果显示:光镜下 Fos 免疫反应阳性神经元(c-Fos-like immunoreactivity neuron, FLIN)主要位于脊髓背角浅层,DAB 显色后呈棕黄色,定位于细胞核。在 3 组动物中均观察到福尔马林注射的右侧脊髓背角 FLIN 数目高于左

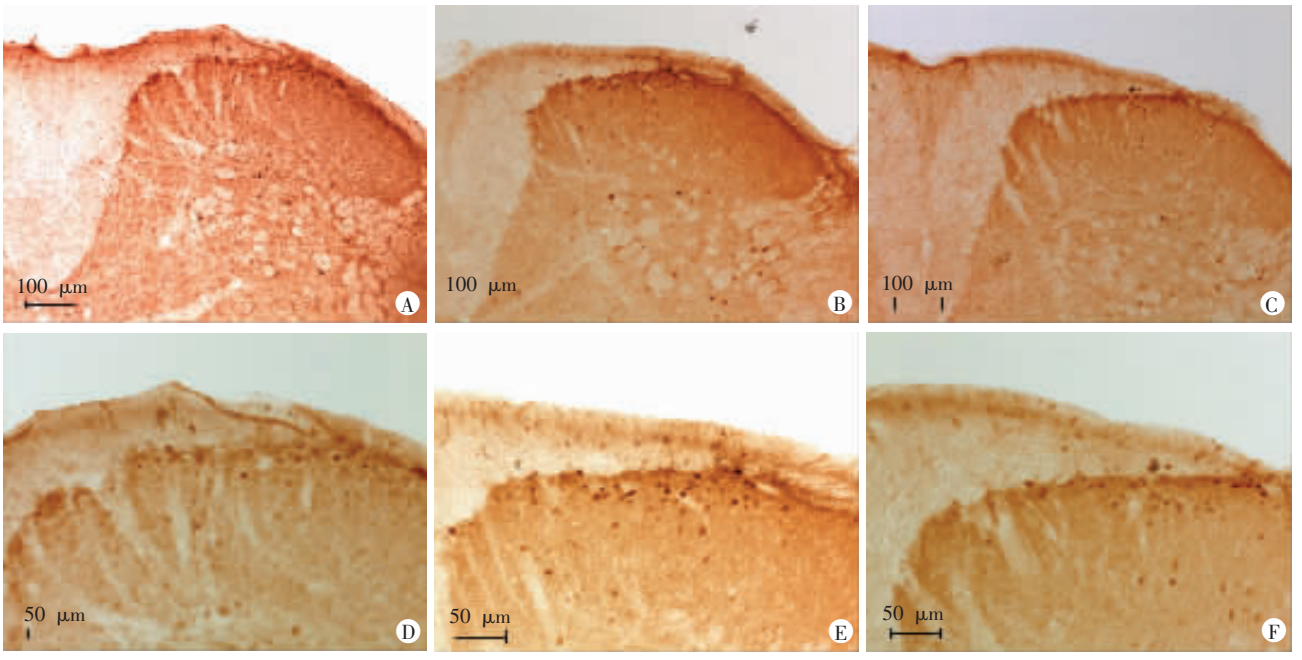
侧脊髓背角。比较 FLIN 在 3 组动物右侧脊髓背角Ⅰ~Ⅱ层与Ⅴ~Ⅵ层的表达，发现卵巢摘除增加福尔马林致痛后引起的脊髓背角 FLIN 数的增加（$P<0.01$），而雌激素能有效抑制福尔马林引起的注射侧背角 FLIN 神经元的升高（$P<0.01$）。见图 2、3。

2.2.2　雌激素对福尔马林致痛后小鼠脊髓背角 SP 表达的影响　　镜下可见 SP 免疫阳性反应物主要分布于脊髓背角浅层，以外侧带最为浓密，脊髓的其他部位呈淡黄色。福尔马林注射的右侧脊髓背角 SP 免疫阳性反应物含量高于左侧脊髓背角，卵巢摘除增加福尔马林致痛后引起的脊髓背角 SP 免疫阳性反应物，雌激素能够有效抑制这一效应（图 4）。



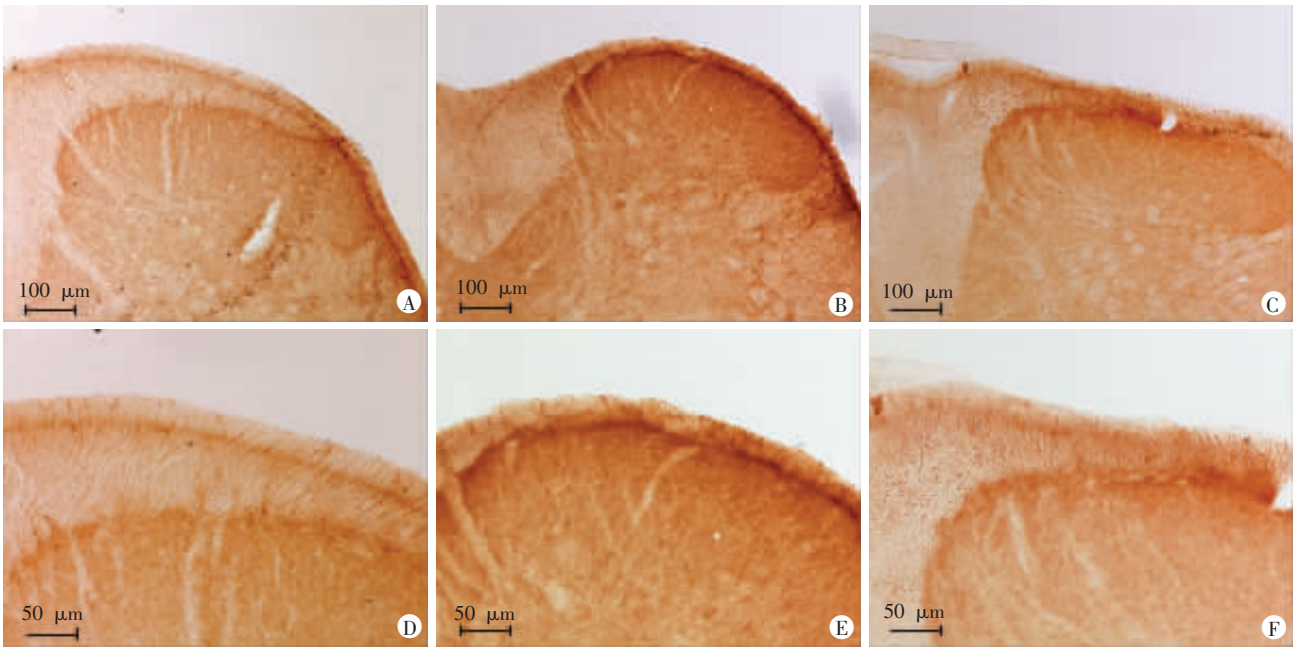
a：$P<0.01$，与 Control 组比较；b：$P<0.01$，与 OVX + V 组比较

图 2　雌激素对福尔马林致痛小鼠右侧脊髓背角 FLIN 数的影响



A、D：Control 组；B、E：OVX + V 组；C、F：OVX + E 组；

图 3　雌激素对福尔马林致痛小鼠右侧脊髓背角 FLIN 的影响　（SABC）



A、D：Control 组；B、E：OVX + V 组；C、F：OVX + E 组

图 4　雌激素对福尔马林致痛小鼠脊髓背角 P 物质表达的影响　（SABC）

3 讨论

女性具有特征性的生殖器官及生育能力,其月经周期会对疼痛产生影响[7]。女性激素水平呈现周期性波动并产生了相关的生理性疼痛,以及对疼痛的敏感性随之波动[3]。在月经周期中,女性对伤害性刺激的疼痛评分雌激素水平较低时要高于雌激素水平较高时[8]。在实验动物疼痛测试中发现动物受损伤后对测试的反应具有性别的差异性[9]。动物行为学实验发现雌二醇可以呈剂量和时间依赖性地减弱吗啡介导的镇痛效果[10]。这些研究都显示雌激素在疼痛的调制中发挥着重要作用,但雌激素影响疼痛的机制尚不清楚。由于雌激素广泛作用于生殖系统、神经系统、免疫系统、骨骼系统和心血管系统,因此它在不同类型疼痛的调制中发挥不同作用[11]。目前已经证实在神经系统中分布着雌激素受体(ERs)分为 ERα 和 ERβ 2种亚型,广泛分布于痛觉传递和调制通路如神经根背节、脊髓背角、中脑导水管、臂旁核、脊核、下丘脑、大脑边缘系统和几个皮质区等区域[12],雌激素可以通过激活不同部位的雌激素受体参与痛觉的广泛调节。ERs介导雌激素发挥作用的细胞机制主要有基因组和非基因组途径。非基因组途径是雌激素通过一些目前尚未完全明确的膜上 ERs 与细胞内信号转导蛋白发生作用,通过第二信使级联反应改变神经细胞兴奋性;基因组途径是通过雌激素于细胞核内的 ERs 结合,控制靶基因转录,该途径可改变神经生理和行为。有研究表明,雌激素通过其受体不仅可以改变阿片类物质介导的抗伤害反应途径[13],也可恢复对于5-羟色胺激动剂的敏感性[14]。因此雌激素在疼痛的调制中的作用机制非常复杂。

由 Dubuisson 等[5]创立的福尔马林模型是理想的无菌性炎症模型。福尔马林炎性痛模型中速发型应答反应所导致的疼痛行为反应是双相的,第一时相为急性疼痛期,直接刺激神经末梢初级疼痛感受器[15],由直接的化学刺激通过 Aδ 纤维介导信息传入引起;第二时相为强直期,是由逐渐减弱的外周疼痛感受器传入刺激、局部组织不断活化和释放炎性介质使中枢致敏所致[16],主要是通过 C 纤维介导刺激传递的继发炎性疼痛。第一时相持续 0 ~ 6 min;之后是 9 ~ 18 min 的间歇期;第二时相持续 20 ~ 60 min[6]。本实验中观察到注射福尔马林溶液的小鼠出现舔、咬足底和抬腿等行为反应,具有典型的两时相和间歇期,说明疼痛模型的复制是成功的。对第一相疼痛分数(S)分析结果表明,给予皮下注射 17-β 雌二醇对福尔马林致痛模型小鼠的第一时相伤害反应没有抑制作用;而它能抑制间歇期与第二时相早期伤害反应。因此 17-β 雌二醇不能对急性的痛阈进行有效调控,但它可以逆转或降低卵巢切除小鼠的增加的疼痛敏感性,起到抗疼痛过敏作用。

c-Fos 原癌基因是一种即刻早期基因,正常情况下,细胞内 c-Fos 很少表达;当机体受到疼痛、缺氧、寒冷等伤害性刺激时后能够快速通过脊髓背角一些神经元兴奋而表达 Fos 蛋白,c-Fos 蛋白可作为接受一定刺激的神经元兴奋的标志,是目前较为理想的中枢神经功能活动的定位标记[17]。c-Fos 蛋白作为伤害性刺激的标志物,用以判断伤害性刺激信号的传导通路,故将其与脊髓分层分析相结合。脊髓灰质Ⅱ层是伤害信息处理、加工、整合的重要部位;Ⅴ、Ⅵ层则接受伤害性和非伤害性初级传入,与外周伤害性刺激信息的传递有密切关系。Spooner 等[6]使用基因敲除的雌雄小鼠进行福尔马林实验并观察到 ERβ 的缺乏伴有脊髓水平的 c-Fos 表达降低,提示雌激素和雌激素受体在福尔马林实验对 Fos 蛋白表达的调控有重要的影响。SP 是伤害性初级传入末梢释放的一种兴奋性神经递质。它存在于脊髓 Rexed Ⅰ层和Ⅱ层的 Aδ 和 C 纤维上,持续电、热、化学等多种外周性伤害刺激这些传热纤维可通过背角板层Ⅰ和Ⅱ的中间神经元相互作用,将神经肽递质 SP 背根神经节传送至脊髓背角,引起脊髓背角 SP 的释放,并导致持久性疼痛和痛觉过敏,使脊髓背角的 SP 明显增加[18]。在 ERβ 基因敲除小鼠中脊髓背角 SP 传入纤维均比野生型小鼠增加,提示 ERs 参与疼痛调控的机制可能有 SP 的部分参与。本研究发现3组小鼠福尔马林致痛后 2 h,在同侧脊髓腰膨大区出现大量 FLIN 细胞和 SP 免疫阳性反应物,主要分布于Ⅰ ~ Ⅱ及Ⅴ ~ Ⅵ层,提示伤害性刺激信息传入脊髓后,启动 c-Fos 原癌基因,合成 Fos 蛋白并引起 SP 的释放增加。本实验结果显示,OVX + E 组的 FLIN 数量和 SP 含量较 OVX + V 组有显著下降,提示雌激素在痛觉的传入和疼痛的调控机制中具有抑制伤害性感受的作用。因此,雌激素在疼痛调控中发挥重要的作用,而它在调控中的机制仍需进一步的实验及临床研究来验证。如何治疗和缓解疼痛时亟待解决的问题,深入研究雌激素的作用机制将为其提供新的策略。

参考文献:

[1] Riley J L 3rd, Robinson M E, Wise E A, *et al*. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis[J]. Pain, 1998, 74(2/3): 181 - 187.

[2] Gear R W, Gordon N C, Heller P H, *et al*. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine[J]. Neurosci Lett, 1996, 205(3): 207 - 209.

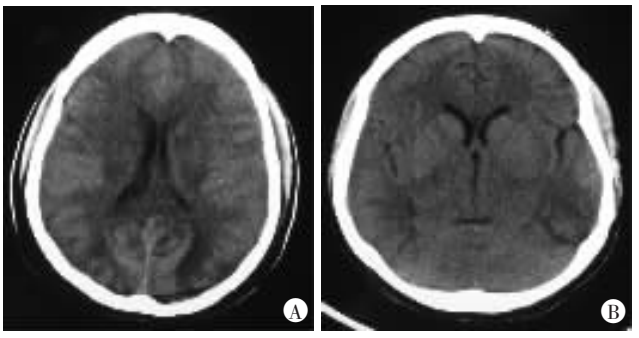
[3] Riley J L 3rd, Robinson M E, Wise E A, *et al*. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle[J]. Pain, 1999, 81(3): 225 - 235.

[4] Tripanichkul W, Jaroensuppaperch E O, Finkelstein D I. Estrogen enhances the number of nigral dopaminergic neurons of adult male mice without affecting nigral neuroglial number and morphology[J]. Neuroscie Lett, 2008, 435(3): 210-214.
[5] Dubuisson D, Dennis S G. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats [J]. Pain, 1977, 4(2): 161-174.
[6] Spooner M F, Robichaud P, Carrier J C, *et al*. Endogenous pain modulation during the formalin test in estrogen receptor beta knockout mice [J]. Neuroscience, 2007, 150(3): 675-680.
[7] Aloisi A M, Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain[J]. Horm Behav, 2006, 50(1): 1-7.
[8] Stening K, Eriksson O, Wahren L, *et al*. Pain sensations to the cold pressor test in normally menstruating women: comparison with men and relation to menstrual phase and serum sex steroid levels[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007, 293(4): R1711-R1716.
[9] Wang X, Traub R J, Murphy A Z. Persistent pain model reveals sex difference in morphine potency[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291(2): R300-R306.
[10] Ratka A, Simpkins J W. Effects of estradiol and progesterone on the sensitivity to pain and on morphine-induced antinociception in female rats[J]. Horm Behav, 1991, 25(2): 217-228.
[11] Craft R M. Modulation of pain by estrogens[J]. Pain, 2007, 132 (Suppl 1): S3-S12.
[12] Evrard H C. Estrogen synthesis in the spinal dorsal horn: a new central mechanism for the hormonal regulation of pain[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2006, 291(2): R291-R299.
[13] Nag S, Mokha S S. Activation of alpha2-adrenoceptors in the trigeminal region produces sex-specific modulation of nociception in the rat [J]. Neuroscience, 2006, 142(4): 1255-1262.
[14] Nappi R E, Sances G, Brundu B, *et al*. Estradiol supplementation modulates neuroendocrine response to M-chlorophenylpiperazine in menstrual status migrainosus triggered by oral contraception-free interval[J]. Hum Reprod, 2005, 20(12): 3423-3428.
[15] McCall W D, Tanner K D, Levine J D. Formalin induces biphasic activity in C-fibers in the rat[J]. Neurosci Lett, 2006, 208(1): 45-48.
[16] Henry J L, Yashpal K, Pitcher G M, *et al*. Evidence for tonic activation of NK-1 receptors during the second phase of the formalin test in the rat[J]. J Neurosci, 1999, 19(15): 6588-6598.
[17] Harris J A. Using c-fos as a neural marker of pain[J]. Brain Res Bull, 1998, 45(1): 1-8.
[18] Wang X Y, Yang G. Progress of study on the mechanism of substance P's participating in the algesia control in spinal cord[J]. For Med Sci: Anesthesiol Resusc, 2001, 22(1): 5-10.

(**收稿**:2010-01-28;**修回**:2010-02-28)
(编辑 吴培红)

(上接738页)

$p(O_2)$ 88.9 mmHg, HCO_3^- 21.8 mmol/L, BE -1.1 mmol/L, K^+ 3.1 mmol/L, Na^+ 138 mmol/L, Cl^- 111 mmol/L, Ca^{2+} 0.99 mmol/L。3月1日查体:体温36.7 ℃,脉搏89/min,呼吸16/min,血压130/90 mmHg。一般情况好。宫底脐耻之间,腹部切口愈合可。复查CT:脑组织弥漫性肿胀伴多发低密度灶改善,符合机型后循环可复性缺血改变(图1B)。出院诊断:①产前子痫;②脑疝前期;③脑水肿;④宫内妊娠7个月余,枕左前,活女婴,已娩;⑤胎儿生长受限;⑥胎儿窘迫;⑦新生儿重度窒息;⑧低体质量儿。



A:治疗前;B:治疗后

图1 产前子痫合并脑疝前期脑水肿治疗前后CT表现

2 讨论

子痫是妊娠期高血压疾病的最严重阶段,是围产儿及孕产妇死亡的主要原因之一,可发生于妊娠中晚期、分娩期及产后早期,以抽搐为特征,可伴有高血压、蛋白尿及其他全身系统性的紊乱。目前为止,子痫的病因和发病机制尚不明确,其可能的发病机制是:各种原因导致血管内皮激活和损伤,使得血管内皮合成或分泌血管收缩因子和血管舒张因子平衡失调,小动脉痉挛,脏器血液灌流量下降和功能下降,同时血管内皮激活和损伤又可导致凝血因子产生增加,抗凝因子产生减少,纤溶活力下降,抗纤溶活力增强,从而导致血液的高凝状态,甚至血管内凝血,从而进一步使脏器血液灌流量和功能下降[2,3],引起多器官功能障碍,心脏、脑、肝、肾等均可受累。患者各项检验结果提示肝肾功能障碍,头颅CT也提示有脑组织弥漫性的损害。

子痫的预防要从其发病原因出发,定期进行产前检查,若发现胎盘过大,糖尿病、高血压病、胶原血管疾病、多产和高龄产妇,应该及早进行干预和定期监测,若已经出现子痫前期表现要及时就医治疗。本例患者孕期未作定期产前检查,致使疾病发展致最严重阶段(发生子痫),危及孕妇和胎儿生命,因此建立和健全三级妇幼保健网,加强孕产妇的系统管理,定期产检、注意高危妊娠的监测,尤其是妊娠期高血压病,是预防子痫发生的重要措施。子痫一旦发生,病情极其危重,及时有效的治疗是挽救患者及胎儿的重要手段,其处理原则是止痉、镇静、纠正缺氧和酸中毒,控制血压,抽搐后终止妊娠。首选药物是硫酸镁控制抽搐。镇静药物也有助于抽搐的控制。伴有妊娠高血压病者,需控制血压。若出现颅高压的临床表现,加用甘露醇降颅压。在抽搐控制后2 h即可考虑终止妊娠。对于早发性高血压治疗效果较好者,可适当延长孕周,但须严密监护孕妇和胎儿。

参考文献:

[1] 宋改让, 刘华梅, 傅晓东. 子痫前期/子痫病因学研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(19): 2987-2989.
[2] 林其德, 段涛, 孔北华, 等. 子痫前期-子痫相关问题的讨论[J]. 现代妇产科进展, 2006, 15(9): 641-653.
[3] 乐杰. 妇产科学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 97-104.

(**收稿**:2009-12-17;**修回**:2010-01-26)
(编辑 龙 亮)