文章编号:1000-5404(2012)02-0145-05

论著

产前使用地塞米松对坏死性小肠结肠炎新生鼠 Toll 样受体 4 表达的影响

郝静梅[1],韦 红[1],张晓萍[2],刘 玮[2] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市(儿童发育重大疾病诊治与预防)国际科技合作基地,新生儿诊治中心[1],儿科研究所[2])

[摘要] **目的** 观察产前使用地塞米松(dexamethasone, DEX)对新生大鼠坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis,NEC)发生率及肠道 Toll 样受体 4(toll like receptor 4,TLR4)表达的影响,探讨其对 NEC 的保护作用及可能的机制。**方法** 实验分为正常对照组、产前地塞米松干预组(DEX 组)、产前生理盐水干预组(normal saline, NS 组)3 组,于孕 16、17、18 d 时 DEX 组孕鼠肌肉注射 DEX 0.5 mg/(kg·d),NS 组每天注射 NS 0.3 ml。DEX 组及 NS 组所生新生鼠建立 NEC 动物模型。正常对照组不予处理。于第 5 天处死新生鼠,观察近回盲部肠组织病理变化并做评分;免疫组化法检测 TLR4 蛋白的表达;其余小肠部分 Q-PCR 法检测 TLR4 mRNA 的表达。**结果** 与 NS 组相比,DEX 组新生鼠 NEC 发生率明显降低($P<0.01$)。正常对照组未出现 NEC 症状,NS 组新生鼠出现典型的 NEC 症状,DEX 组 NEC 症状比 NS 组出现得更晚、更轻;与正常对照组相比,DEX 组和 NS 组肠组织病理学评分及 TLR4 表达显著增高($P<0.05$);与 NS 组相比,DEX 组肠组织病理学评分及 TLR4 表达显著降低($P<0.05$)。**结论** 产前使用 DEX 对 NEC 大鼠具有保护作用,其机制可能是通过降低 TLR4 的表达从而发挥抗炎效应。

[关键词] 坏死性小肠结肠炎;地塞米松;产前给药;Toll 样受体 4;新生鼠
[中图法分类号] R722;R725.74;R977.1 [文献标志码] A

Antenatal dexamethasone downregulates toll-like receptor 4 in neonatal rats with necrotizing enterocolitis

Hao Jingmei[1], Wei Hong[1], Zhang Xiaoping[2], Liu Wei[2] ([1]Neonatal Diagnosis and Treatment Center, [2]Pediatric Research Institute, Key Laboratory of Child Development and Disorders Cofounded by Chongqing and Ministry of Education, Key Laboratory of Pediatrics of Chongqing, Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Child Development and Disorders, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the effect of antenatal dexamethasone (DEX) treatment on expression of toll-like receptor 4 (TLR4) in neonatal rats with necrotizing enterocolitis (NEC), and to explore its protective effect and potential mechanisms. **Methods** Twelve pregnant Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into three groups with 4 rats in each group, including a normal control group (NC group), a DEX group and a normal saline group (NS group). On the gestational days 16, 17 and 18, rats of the DEX group and the NS group were intramuscularly injected with DEX [0.5 mg/(kg·d)] and normal saline (0.3 ml/d), respectively. All rats of the three groups were delivered spontaneously (term = 22 d). Neonatal rats of the DEX group and NS group (except NC group) were selected to establish NEC models by artificial feeding, cold exposure after hypoxic-reoxygenation and LPS intragastric administration. General conditions of neonatal rats were observed in each group. All the neonatal rats were sacrificed on the 5th day after birth and proximal intestine tissues of rat ileocecal junction were obtained. Pathological changes of the tissues were examined by pathological sectioning and hematoxylin and eosin (HE) staining, and protein expression of TLR4 was detected by immunohistochemical method. Total RNA was extracted from the rest of intestinal tissues, and mRNA expression of TLR4 was detected by Quantitative Real-time PCR (Q-PCR). **Results** Incidence of NEC in the DEX group was lower than that in the NS group. Typical NEC symptoms were observed in rats of the NS group but not the NC group, while the symptoms were later and milder in rats of the DEX group. Histopathologic scores and TLR4 expressions of the DEX and NS groups were significantly higher than those of the NC group ($P<0.05$),

[基金项目] 重庆市重点学科建设项目(2010-53)
[通信作者] 韦 红,电话:(023)63635576,E-mail:waehong@sina.com

and the two indicators of the DEX group were significantly lower than those of the NS group ($P < 0.05$). **Conclusion** Antenatal DEX has a protective effect on rat model of NEC probably by downregulating TLR4 expression to exert an anti-inflammatory effect.

[**Key words**] necrotizing enterocolitis; antenatal dexamethasone; toll-like receptor 4; neonatal rat

Supported by the Project of key Discipline Construction of Chongqing (2010-53). Corresponding author: Wei Hong, Tel: 86-23-63635576, E-mail: waehong@sina.com

坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis,NEC)是新生儿最常见的胃肠道急症,好发于早产儿,尤其是极低出生体质量儿。NEC病因复杂,为不成熟肠道对多种有害因素所产生的最后共同反应[1]。近年研究发现Toll样受体4(toll like receptor 4,TLR4)及传导通路可能是新生儿坏死性小肠结肠炎发病过程中的重要环节[2]。临床研究证实产前应用糖皮质激素能促进胎肺成熟,也可降低NEC发病率[3]。然而产前激素促进肠道成熟,降低NEC的机制方面研究甚少,其是否与TLR4有关,国内少见相关报道。本实验拟采用地塞米松(dexamethasone,DEX)干预孕鼠,所生新生鼠建立NEC模型,探讨产前DEX使用对肠道损伤的影响及其可能的机制,为NEC防治提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 无特定病原体级(SPF)SD成年大鼠,雄雌各14只(购于重庆医科大学实验动物中心),体质量220~300 g。

1.1.2 试剂 多美滋婴儿配方奶粉(多美滋公司),汤臣倍健蛋白质粉(汤臣倍健公司),英脱利匹特脂肪乳注射液(C_{14-24},华瑞制药有限公司),*E. coli* O55:B5脂多糖(lipopolysaccharide,LPS,美国Sigma公司),地塞米松磷酸钠注射液(5 mg/ml,产品批号091115,太极集团西南药业股份有限公司),小鼠抗大鼠TLR4单克隆抗体(美国Abcam公司),二抗试剂盒、DAB显色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司),总RNA提取试剂盒Trizol Reagent(美国Invitrogen公司),反转录试剂盒(TaKaRa有限公司),Real-time PCR试剂盒(SYBR Green,北京TIANGEN公司)。

1.1.3 仪器 NANODROP1000分析仪,Myclcer™ thermal cycler(美国BIO-RAD公司),Stepone™ Real-time PCR System(美国ABI公司),便携式数字测氧仪(CY-100,浙江建德仪器设备厂)。根据实验要求自制新生鼠保育箱及缺氧箱。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理 SD成年鼠按雌雄1:1的方式合笼,找到阴栓确定为妊娠第1天,孕期给予自由饮水和进食。于孕16 d用手摸法将再次确诊为妊娠的12只孕鼠作为研究对象,按随机数字表法分为正常对照组、产前地塞米松干预组(DEX组)和产前生理盐水对照组(NS组)3组,每组各4只。于孕16、17、18 d,DEX组分别肌肉注射DEX 0.5 mg/(kg·d);NS组分别肌肉注射生理盐水0.3 ml/d;正常对照组不予处理。所有孕鼠自然分娩(孕期=22 d)。每组按随机数字表法抽取8只1 d新生鼠按1.2.3方法进行标本收集与保存。DEX组和NS组其余新生鼠出生24 h后与母鼠分开,即生后第2天开始建立NEC动物模型;正常对照组新生鼠继续与母鼠同笼,鼠乳喂养。

1.2.2 建立NEC动物模型 DEX组、NS组新生鼠与母鼠分离后,放置在自制保育箱内,按本课题组的建模方法[4],采用人工喂养+LPS胃内注入+缺氧复氧冷刺激联合干预的方法建立NEC动物模型。

1.2.3 标本收集与保存 DEX组、NS组最后1次缺氧+复氧+冷刺激后空腹24 h,正常对照组亦空腹24 h(即生后第5天),10%水合氯醛(0.3 ml/100 g)腹腔麻醉新生鼠,剖腹,仔细分离肠系膜及血管后取出十二指肠下端至回盲部肠管,近回盲部肠组织2~3 cm立即固定于4%多聚甲醛中,石蜡包埋、切片、HE染色,进行组织病理学观察,并用免疫组化法检测TLR4的蛋白表达;余下小肠速冻后,转移至-80 ℃冰箱保存,留待提取RNA。

1.2.4 肠组织病理及评分 常规HE染色后采用双盲法参照Nadler标准进行肠组织损伤评分:0分,肠道绒毛及上皮完整,组织结构正常;1分,轻微黏膜下和(或)固有层肿胀分离;2分,中度黏膜下和(或)固有层分离和(或)黏膜下和肌肉层水肿;3分,严重黏膜下和(或)固有层分离和(或)黏膜下和肌肉层水肿,局部绒毛脱落;4分,肠绒毛消失伴肠坏死。病理评分≥2分确定为NEC,每例新生鼠标本观察3个视野,取其平均值。并计算出NEC发生率。NEC发生率=新生鼠数(病理评分≥2分)/新生鼠总数,已处死的8只1 d新生鼠不计入总数。

1.2.5 免疫组化检测TLR4表达 按免疫组化S-P三步法试剂盒说明书进行(抗TLR4单抗稀释浓度为1:100)。用pH 6.0枸橼酸钠进行煮沸热修复抗原,以PBS代替一抗作为阴性对照,光学显微镜下观察着色反应,结果以细胞质有棕黄色颗粒沉着为阳性。应用Image Pro Plus 5.1图像分析软件进行分析,光镜下每个标本随机选取5个视野(×400),计算光密度,最后取其平均值进行比较。

1.2.6 Real-time PCR检测TLR4 mRNA表达

1.2.6.1 引物 以GAPDH为内参,TLR4及GAPDH的引物采用Primer Premier 5.0软件设计,由Invitrogen基因公司合成。TLR4上游引物序列:5′-GATTGCTCAGACATGGCAGTTTC-3′,下游引物序列:5′-CACTCGAGGTAGGTGTTTCTGC-3′,扩增片段长度135 bp;GAPDH上游引物序列:5′-GCAAGTTCAACGGCACAGTCA-3′,下游引物序列:5′-TCACCCCATTTGATGTTAGCG-3′,扩增片段长度106 bp。

1.2.6.2 肠组织总RNA提取及cDNA的合成 取留存的肠组织约100 g放于玻璃匀浆器内,按照Trizol试剂盒说明提取总RNA。用NANODROP1000分析仪测定RNA含量和纯度。取约1 μg总RNA,按照反转录试剂盒操作说明进行反转录反

应(20 μl 体系),合成的 cDNA 于 -20 ℃保存备用。

1.2.6.3 Real-time PCR 按荧光 PCR 试剂盒 SYBR Green 法说明在 8 连管中依次加入 RealMasterMix 9 μl,上下游引物各 0.5 μl,cDNA 模板 2 μl,ddH_2O 8 μl,总体积 20 μl。在 Step-one 荧光定量 PCR 仪上按以下条件扩增:95 ℃ 2 min,95 ℃ 15 s,63 ℃ 30 s 共 40 个循环,同时记录溶解曲线。采用 $2^{-\triangle Ct}$ 法对目的基因 mRNA 进行相对定量,其中 $\triangle Ct = Ct_{目的基因} - Ct_{内参基因}$。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 t 检验,多组间比较用方差分析,率之间比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般状况及体质量变化

正常对照组进食及排便正常,活动好,皮下脂肪丰满,体质量增长明显;NS 组于建模第 2 天开始渐出现胃潴留、进食量下降、腹胀、腹泻甚至血便、活动减少、外观消瘦、体质量减轻或增长缓慢;DEX 组上述表现较 NS 出现的晚而且程度较轻。

2.2 新生鼠小肠肉眼、镜下改变及组织病理评分

正常对照组(图 1A)肠管色泽粉嫩,呈淡黄色,弹性佳,无积气及出血出现;镜下结构清晰,上皮完整连续,绒毛高耸整齐,各组织层结构正常,无充血水肿,无炎性细胞浸润;NS 组(图 1C)回盲部以上近端肠管呈黑红色,肠腔可见到不同程度积气严重者呈串珠样,个别有少量的出血;镜下组织坏死严重,肠绒毛参差不齐,变性水肿,部分绒毛坏死、脱落,固有层重度水肿,肌层变薄甚至断裂;DEX 组(图 1B)回盲部近端肠管呈黄红色改变,肠腔可见到少量积气,无出血,镜下绒毛水肿,肠黏膜及黏膜下层可见轻中度水肿充血,部分肠管病变不十分明显。各组病理评分比较见表 1。

2.3 NEC 发生率比较

与正常对照组相比,DEX 组和 NS 组的 NEC 发生率明显升高($P<0.01$),DEX 组较 NS 组 NEC 发生率有显著性降低($P<0.01$,表 1),提示产前使用 DEX 可降低新生鼠 NEC 发生率。

2.4 免疫组化 TLR4 蛋白表达的检测

肠道 TLR4 主要表达在肠上皮细胞胞质及包膜上。正常对照组 5 d TLR4 的表达较 1 d 时有明显降低($P<0.05$);新生 1 d 时,DEX 组比其余 2 组同一时间点 TLR4 的表达有明显降低($P<0.05$),提示产前使用 DEX 可降低新生 1 d 鼠 TLR4 蛋白的表达;建模后即 5 d DEX 组、NS 组 TLR4 蛋白的表达较正常对照组 5 d 明显增强($P<0.05$),而相对于 NS 组,DEX 组 TLR4 蛋白的表达减少($P<0.05$)。见表 2、图 2。

2.5 肠组织中 TLR4 mRNA 表达的检测

3 组 TLR4 mRNA 表达强度与蛋白表达规律相一致,见表 2。将 TLR4 和 GAPDH 基因的 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳鉴定,大小与预期结果一致。

表 1 生后第 5 天各组病理评分及坏死性小肠结肠炎发生率比较

组别	病理评分	新生鼠数(n)			NEC 发生率
		评分 <2 分	评分≥2 分	总计	
正常对照组	0.357 ±0.621	26	2	28	0.071
DEX 组	1.839 ±1.003^{ab}	15	16	31	0.516^{ab}
NS 组	2.781 ±0.975^{a}	3	29	32	0.906^{a}

a:$P<0.01$,与正常对照组比较;b:$P<0.01$,与 NS 组比较

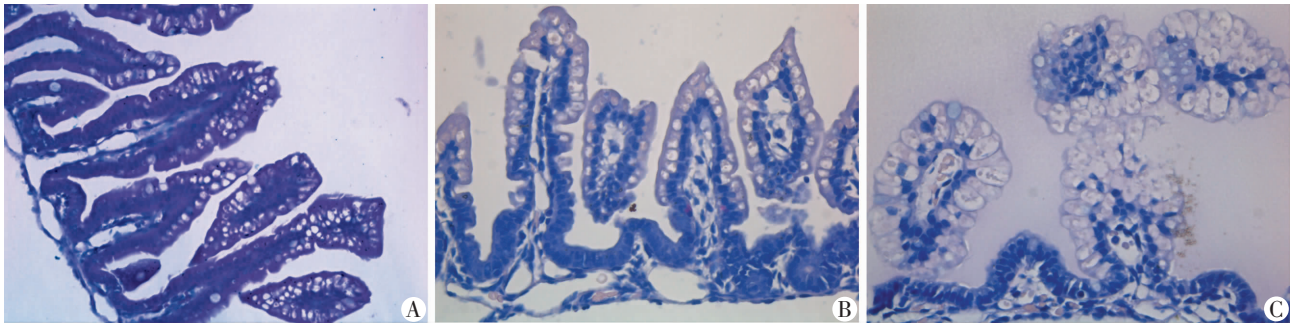
表 2 不同组肠道 TLR4 表达的比较

组别	TLR4 蛋白		TLR4 mRNA	
	1 d	5 d	1 d	5 d
正常对照组	0.687 ±0.059	0.520 ±0.09^{c}	0.045 ±0.012	0.027 ±0.013^{c}
DEX 组	0.550 ±0.025^{ab}	0.600 ±0.046^{abc}	0.027 ±0.014^{ab}	0.054 ±0.024^{abc}
NS 组	0.691 ±0.041	0.733 ±0.086^{ac}	0.047 ±0.017	0.103 ±0.046^{ac}

a:$P<0.05$,与正常对照组比较; b:$P<0.05$,与 NS 组比较; c:$P<0.05$,与同组新生 1 d 比较

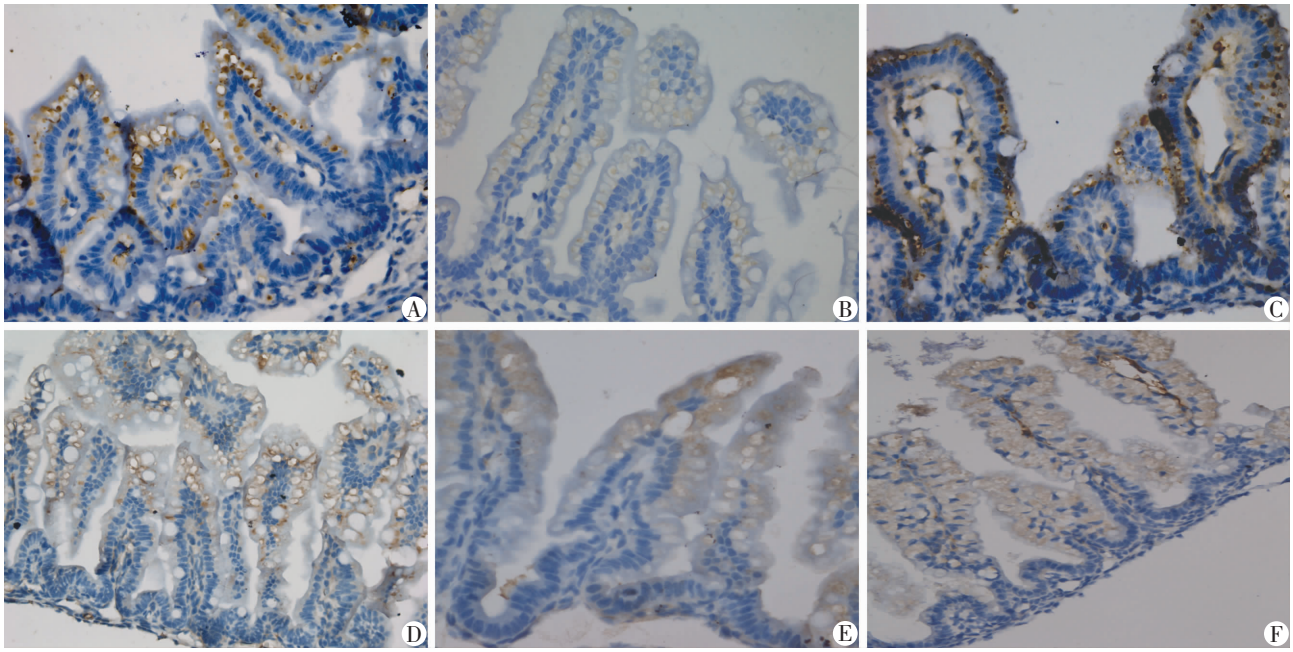
3 讨论

NEC 病因复杂,发病机制可能与不成熟肠道功能不健全、全身和黏膜免疫反应不成熟、肠喂养和微生物作用有关。其中近年研究发现的 TLR4 及其传导通路可能是 NEC 发病过程中的重要环节。TLR4 是模式识别受体(pattern recognition receptors,PRR)之一,其介导的天然免疫是机体抗感染免疫的一道防线,主要识别 LPS 并介导其跨膜信号转导,通过激活转录因子 MAPK 和 NF-κB 等,释放大量炎性介质,引发炎症反应从而引起组织损伤[5]。



A:正常对照组;B:DEX 组;C:NS 组

图 1 生后第 5 天各组坏死性小肠结肠炎模型肠组织病理学观察 (HE ×400)



A:正常对照组1 d;B:DEX组1 d;C:NS组1 d;D:正常对照组5 d;E:DEX组5 d;F:NS组5 d

图2 免疫组织化学法检测各组新生1 d及5 d肠组织TLR4的表达 (S-P ×400)

Jilling等[6]发现NEC动物模型肠道上皮细胞TLR4表达量显著增加,而TLR4突变的C3H/HeJ鼠NEC发病率显著下降。Sodhi等[7]研究也发现敲除TLR4可明显降低NEC发病率。本实验将新生鼠肠道暴露于细菌内毒素(LPS)环境建立NEC动物模型,发现肠组织TLR4表达量较正常组明显升高,提示TLR4引起的炎症因子释放可能是NEC发生的关键。

本实验发现正常组1 d新生鼠肠道TLR4表达显著高于生后5 d,提示新生鼠肠组织有大量的TLR4表达,且随着日龄的增加其表达反而下降。Gribar等[8]对胎鼠肠道的研究也发现其TLR4的表达于孕晚期渐上升至高峰,分娩后渐下降,提示早产鼠肠道有较高TLR4表达。人体研究也发现早产儿和足月儿肠道TLR4表达不一致,早产儿肠道上皮TLR4的表达量相对较高[9]。而正常成人及足月新生儿肠道上皮细胞有少量TLR4表达,黏膜上皮细胞对LPS呈现耐受[6]。Nanthakumar等[10]发现未成熟肠道比成熟肠道更易产生炎症反应,未成熟组人肠道细胞在等量LPS刺激时其IL-8产生水平及IL-8 mRNA等炎症因子表达均明显高于后者。提示肠道成熟度、TLR4水平与肠道损伤可能存在一定相关性。肠道功能不成熟,TLR4表达越高,越容易发生肠道损伤。因此,我们推测肠黏膜TLR4的过度表达与NEC的发生可能有着密切的关系,TLR4的过度表达在NEC发病中起着重要作用,而怎样有效降低肠道上皮TLR4的表达,将成为预防和治疗NEC的关键。

大量的临床试验证实产前应用糖皮质激素可促进早产肺成熟,也可降低NEC的发病率。但其对NEC的防治机制尚不清楚。Nanthakumar等[11]研究发现用糖皮质激素预处理未成熟肠道,不仅可增强肠道乳糖酶的活性,还可通过抑制促炎刺激诱发的ERK、p38和NF-κB 3条信号途径,抑制IL-8的活化,从而起到防治NEC的作用。但产前DEX使用对新生鼠肠道TLR4的影响尚少见研究。本研究采用地塞米松干预孕鼠,发现新生1 d的大鼠肠道TLR4表达较对照组明显降低($P<0.05$),提示产前DEX使用可能降低新生鼠肠道TLR4的表达,这在国内外鲜有报道,但其具体降低机制尚需进一步实验探寻;将所生新生鼠建模后发现DEX组新生鼠NEC发病率较对照组亦明显降低(90.6% *vs* 51.6%),提示产前使用糖皮质激素可降低新生鼠NEC发生率;并且DEX组新生鼠NEC模型肠组织TLR4表达较NS组TLR4表达也有明显降低,因此我们推测产前DEX使用可能通过促进肠道成熟、降低TLR4表达,在预防NEC方面起重要作用。

产前DEX使用也已广泛应用于具有早产倾向的孕妇。国内外关于其对新生儿的近期及远期副作用的争议较大。有研究报道产前糖皮质激素使用可引起胎儿出生体质量下降、头围减小、脑瘫等风险,且存在剂量依赖关系[12]。但也有学者行临床随机对照试验[13]发现,单程糖皮质激素在降低NRDS发病率的同时没有对体质量及身高产生长期的负面影响,对头围以及神经发育无影响。本研究经预实验后采用小剂量DEX产前单程使用,发现新生1 d鼠体质量略降低,但无显著性意义,其近期及远期副作用需进一步研究。

综上所述,本研究采用产前 DEX 干预孕鼠,所生新生鼠在同等条件下建立 NEC 模型,产前 DEX 组新生鼠 NEC 发生率较对照组明显降低。可能机制是产前 DEX 通过降低新生鼠肠道上皮 TLR4 的表达,对新生鼠 NEC 起到预防保护作用。通过研究产前 DEX 对肠道 TLR4 表达及其信号传导通路的调控作用,进一步明确 TLR4 在 NEC 发病机制中的作用,为 NEC 治疗提供新的靶点。

参考文献:

[1] 周秦玉. 坏死性小肠结肠炎[M]//金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用新生儿学. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 508 - 513.
[2] Chan K L, Wong K F, Luk J M. Role of LPS/CD14/TLR4-mediated inflammation in necrotizing enterocolitis: pathogenesis and therapeutic implications [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(38): 4745 - 4752.
[3] Neu J, Walker W A. Necrotizing enterocolitis[J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 255 - 264.
[4] 魏小娣, 韦红, 贾盛华, 等. 姜黄素对新生大鼠坏死性小肠结肠炎模型 NF-κB, TNF-α 及 IL-6 表达的影响[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(22): 2537 - 2540.
[5] Tsukamoto H, Fukudome K, Takao S, *et al*. Lipopolysaccharide-binding protein-mediated Toll-like receptor 4 dimerization enables rapid signal transduction against lipopolysaccharide stimulation on membrane-associated CD14-expressing cells[J]. Int Immunol, 2010, 22(4): 271 - 280.
[6] Jilling T, Simon D, Lu J, *et al*. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis[J]. J Immunol, 2006, 177(5): 3273 - 3282.
[7] Sodhi C P, Shi X H, Richardson W M, *et al*. Toll-like receptor 4 inhibits enterocyte proliferation *via* impaired beta-catenin signaling in necrotizing enterocolitis[J]. Gastroenterology, 2010, 138(1): 185 - 196.
[8] Gribar S C, Sodhi C P, Richardson W M, *et al*. Reciprocal expression and signaling of TLR4 and TLR9 in the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis [J]. J Immunol, 2009, 182(1): 636 - 646.
[9] Caplan M S, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis [J]. Semin Pediatr Surg, 2005, 14(3): 145 - 151.
[10] Nanthakumar N N, Fusunyan R D, Sanderson I, *et al*. Inflammation in the developing human intestine: a possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(11): 6043 - 6048.
[11] Nanthakumar N N, Young C, Ko J S, *et al*. Glucocorticoid responsiveness in developing human intestine: possible role in prevention of necrotizing enterocolitis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(1): G85 - G92.
[12] Moss T J, Doherty D A, Nitsos I, *et al*. Effects into adulthood of single or repeated antenatal corticosteroids in sheep [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(1): 146 - 152.
[13] Mazumder P, Dutta S, Kaur J, *et al*. Single versus multiple courses of antenatal betamethasone and neonatal outcome: a randomized controlled trial [J]. Indian Pediatr, 2008, 45(8): 661 - 667.

(**收稿**:2011-09-10;**修回**:2011-11-07)
(编辑 王 红)

(上接 144 页)

2 讨论

HELLP 综合征很少发生在妊娠 20 周前,约 1/3 发生在产后,是子痫最严重的并发症之一。其主要临床特点是溶血、肝酶升高、血小板减少[1]。本例患者产后出现子痫、血管内溶血、肝酶升高及血小板减少,符合 HELLP 综合征的诊断。

RPLS 是影像学诊断疾病。典型的 RPLS 影像学表现是 CT 或 MRI 显示大脑半球后部对称的白质或皮质的水肿,特别是顶枕区[2-4]。如果治疗及时,患者症状减轻或消失后 CT 或 MRI 检查会发现病灶消失。本例患者发病后行头颅 CT 发现对称性的双侧颞顶枕叶不规则低密度灶,脑组织肿胀(因入院后患者病情一直危重,处于昏迷状态,气管插管,呼吸机辅助呼吸,无法行 MRI 检查),符合 RPLS 的影像学诊断。

HELLP 综合征和 RPLS 的发病机制尚未完成阐明,但已有研究表明内皮功能障碍可能起重要作用。HELLP 综合征的血管病理学与血栓性血小板减少性紫癜和溶血性尿毒症综合征的相似。在这些综合征中,多种因素可直接损伤血管内皮。这些因素包括血管痉挛、缺血、血小板激活、血管活性物质(如血清素、血栓素 A - 2)的增加、凝血系统的激活、前列环素和 NO 的增加以及其他调节血管直径和通透性的血管活性物质等。实际上,血管活性机制是脑血管自动调节功能受损或丧失的基本机制。高血压性脑病和子痫有相似的病理生理机制。在解剖学上,大脑前部的血管较大脑后部血管有更多的交感神经纤维支配,可部分解释为何水肿偏爱脑的后部,尤其是顶枕区。无高血压的患者或使用细胞毒性药物如环胞菌素或他克莫司的患者也可发生 HELLP 综合征和 RPLS,而且经治疗后病灶消失,更进一步证明内皮功能障碍在 HELLP 综合征和 RPLS 发病中的作用。

本例患者入院时已昏迷,合并严重的肝肾功能障碍、肺部感染、尿路感染、上消化道出血、凝血功能障碍等,虽经积极的抢救治疗,但因全身情况差,病情迅速恶化,最终抢救无效死亡。

因此,早期诊断,早期治疗,快速有效地控制血压,保护血管内皮功能是治疗的关键。凡是孕产妇出现血压高、子痫,就应该高度警惕 HELLP 综合征和 RPLS 的发生,及时有效地治疗,防止严重后遗症和死亡的发生。

参考文献:

[1] Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 1982, 142(2): 159 - 167.
[2] Hinchey J, Chaves C, Appignani B, *et al*. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome[J]. N Engl J Med, 1996, 334(8): 494 - 500.
[3] Peng W X, Nakaii M, Matsushima T, *et al*. Atypical case of reversible posterior leucoencephalopathy syndrome associated with puerperal HELLP syndrome[J]. Arch Gynecol Obstet, 2008, 278(3): 269 - 271.
[4] Vijayalakshmi B, Sethna F, Manford M, *et al*. Posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with HELLP syndrome complicating a triploid pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(8): 938 - 943.

(**收稿**:2011-08-06;**修回**:2011-11-07)
(编辑 王小寒)