DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.20.027
第26卷第20期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 20
1864 2004年10月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Oct. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)20-1864-02

妊娠高血压综合征胎盘滋养细胞中低氧诱导因子-1α(HIF-1α)的表达

王 云,李 力 (第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科,重庆 400042)

提 要:目的 探讨HIF-1α在妊娠高血压综合征及正常妊娠胎盘滋养细胞中的表达异同,及其与硫酸镁治疗及妊高征分组的关系。方法 分别取妊高征胎盘及正常妊娠胎盘各20例,免疫组化SABC法检测各组中HIF-1α的表达。计算机辅助图像分析,t检验对比结果。结果 20例妊高征胎盘中HIF-1α的分析值为5.719±0.591,而20例正常妊娠胎盘中HIF-1α的值为3.102±0.581,两组间有显著差异($P<0.001$),HIF-1α在妊高征轻、中、重组间无显著差异($P>0.05$),在硫酸镁治疗前后无显著差异($P>0.05$)。结论 妊高征胎盘滋养细胞中HIF-1α表达明显增高,提示其可能参与了妊高征滋养细胞浅着床的过程。

关键词:低氧诱导因子-1α;妊高征;滋养细胞
中图法分类号:R321.4;R392.31;R714.246 文献标识码:A

Expression of hypoxia-inducible factor-1α in placental trophoblasts of pregnancy-induced hypertension

WANG Yun, LI Li (Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To investigate the differences in expression of hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) in placental trophoblasts between normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension (PIH) and the relationship of HIF-1α expression with magnesium sulfate treatment of PIH. **Methods** Immunohistochemical streptavidin biotin-peroxidase complex technique (SABC) was used to examine the expression of HIF-1α in 20 cases of PIH and 20 cases of normal placenta. Three groups of PIH were divided according to the degrees of severity. The results were analyzed by computer-assisted imaging and compared by t-test. **Results** There was significant difference in the expression of HIF-1α between the PIH group and the control group ($P<0.001$). The expressions of HIF-1α were 5.719±0.591 and 3.102±0.581 in PIH group and the control group, respectively. There was no significant difference between the treatment group and the control group, nor between the three groups of PIH. **Conclusion** Remarkably increased expression of HIF-1α in placental trophoblasts in PIH suggests that HIF-1α may participate in the process of superficial implantation of trophoblasts in PIH.

Key words: hypoxia-inducible factor-1α; pregnancy-induced hypertension; trophoblast

低氧诱导因子-1α(HIF-1α)是1992年发现的一种蛋白质,它是由1α、1β两个亚单位组成的异二聚体。作为转录因子的HIF-1α可通过调整20余种基因[1],从而参与对低氧的调节。HIF-1α不仅是调整内环境稳定的关键因子,而且对胎盘的形成、滋养细胞的浸润也有影响:HIF-1α可直接作用于TGF-β3抑制滋养细胞的分化,从而阻止正常的血管形成,造成滋养细胞浅着床[2]。

本实验采用免疫组织化学SABC法检测HIF-1α在妊娠高血压综合征胎盘滋养细胞及正常妊娠胎盘滋养细胞中的表达,并结合临床综合分析其在轻、中、重度妊高征分组间及硫酸镁治疗前后之间的表达异同。

基金项目:重庆市科技计划项目(2003-8106)
Supported by the Scientific Research Foundation of Chongqing (8106)
作者简介:王 云(1965-),女,山西省太原市人,硕士研究生,主治医师,主要从事围产医学方面的研究。电话:(023)68757249
通信作者:李 力,电话:(023)68757269;E-mail:fckjx@e-mail.tmmu.com.cn
收稿日期:2003-11-20;修回日期:2004-02-19

1 材料及方法

1.1 研究对象

妊高征组:选择2003年3—11月在我院及重庆医科大学附属二院、第三军医大学新桥医院妇产科住院的妊高征患者20例,按《妇产科学》(第5版)分类,其中轻度妊高征5例,中度9例,重度6例,孕周35~39周,年龄24~33岁。其中12例硫酸镁治疗3 d,8例未经过治疗。正常妊娠组:选取同期住院分娩孕妇20例,孕周35~40周,年龄22~32岁,两组均无其它并发症。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 胎盘娩出后立即留取母体面无梗死区域的胎盘组织0.5 cm^3,4%多聚甲醛固定3 h后移入30%蔗糖溶液脱水,4 ℃过夜,次日冰冻切片,-80 ℃保存。

1.2.2 免疫组化(SABC)法检测HIF-1α蛋白质的表达 试剂选用武汉博士德公司提供的兔抗HIF-1α抗体及SABC试剂盒(抗体与人的同源性达95%)。方法简介:①切片PBS漂洗,封

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

闭内源性过氧化物酶活性；② 正常山羊血清封闭；③滴加 HIF-1α 一抗，滴加 PBS 液作为阴性对照；④滴加生物素化过氧化物酶；⑤滴加 SABC；⑥PBS 洗涤，显色；⑦苏木精复染；⑧脱水、透明、封片。

1.2.3　结果判定　　以细胞浆内出现棕黄染色为阳性。Mig2000 图像分析，每张切片任取 10 个视野，测其灰度密度百分比。

1.3　统计学处理

数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用 SPSS 统计软件包，行两样本 t 检验，等级秩和检验。

2　结果

妊高征孕妇胎盘中 HIF-1α 表达明显增高，与正常妊娠组相比较有显著差异（$P<0.001$），见表 1。轻度妊高征（mean rank=11.80）、中度妊高征（mean rank=11.17），重度妊高征（mean rank=9.33）组间比较无显著差异（$\chi^2=0.668$，$P=0.716$）。硫酸镁治疗组平均治疗时间为 36 h，治疗前后血压下降不明显，尿蛋白改善欠佳，治疗组与对照组间比较 HIF-1α 表达无显著差异（$P=0.760$），见表 2。

表 1　正常妊娠及妊高征组 HIF-1α 表达值

Tab 1　Expressions of HIF-1α in normal pregnancy and PIH groups

Group	n	$\bar{x}\pm s$
Normal pregnancy	20	3.135±0.595
PIH	20	5.663±0.892

$t=10.545$，$P=0.000$

表 2　硫酸镁治疗组及对照组间 HIF-1α 表达值

Tab 2　Expressions of the HIF-1α in the treatment group and the control group

Group	n	$\bar{x}\pm s$
Treated group	12	5.715±0.893
Untreated group	8	5.585±0.945

$t=0.310$，$P=0.760$

3　讨论

妊娠高血压综合征在我国的发病率达 9.4%～10.4%，在西方国家中为 5%[3]，是严重危害母婴健康的产科常见病。妊高征的主要病理表现是全身小动脉痉挛，但其致病机制迄今未明。越来越多的证据表明滋养细胞浅着床、胎盘血管重铸障碍致胎盘灌注不足是妊高征发病的关键环节[4]。早孕期，滋养细胞处于低氧环境下，保持于增生状态而无分化改变，此时无浸润能力[5]。Burton 等[6]发现在妊娠 8 周的胚胎中氧张力低于 20 mmHg，而到妊娠 10～12 周时，氧张力达 55 mmHg。证实了随着滋养细胞与母血接触增加，滋养细胞周围的氧浓度渐增，此时渐增加的氧浓度伴随着滋养细胞的浸润能力增强，大约在妊娠 10～12 周达到最高峰，从而使处于增生状态的细胞滋养细胞向绒毛外滋养细胞转化，使其浸润能力加强，到达子宫螺旋动脉并形成子宫血管重铸。Caniggia 等[2]报道早孕期（8 周前），HIF-1α 与 TGF-β3（一种滋养细胞分化阻抑因子）呈现并行关系，而在妊娠 10 周左右当胎盘氧压开始增加时二者表达均下降，则滋养细胞分化良好，胎盘血管重铸正常。随后还发现妊娠高血压综合征时胎盘滋养细胞中 HIF-1α 与 TGF-β3 表达均明显增高，推测低氧诱导因子在妊高征的发病中起一定作用，并认为该作用是从早孕期即已开始并持续到足月妊娠[7]。Rajakumar[8]通过体外培养妊高征胎盘滋养细胞及正常胎盘滋养细胞发现两组滋养细胞在复氧后 HIF-1α 降解明显不同，正常妊娠组可迅速降解，而妊高征组的降解功能则明显受损。

本实验通过检测 HIF-1α 在妊高征及正常妊娠胎盘之间的不同表达，证实它参与了妊高征胎盘的病理变化过程。通过分组对比发现，HIF-1α 表达在硫酸镁治疗前后无明显区别，硫酸镁治疗虽有血管解痉的作用，但此时单纯复氧已经不能使 HIF-1α 顺利降解。HIF-1α 在轻、中、重度妊高征之间表达无差异，即 HIF-1α 表达并不随病情加剧而改变，则其变化不是由于血管痉挛缺氧所引起，而可能是发病原因之一。在妊高征胎盘中 HIF-1α 的高表达有可能是一种持续过程，即妊娠 10 周后 HIF-1α 并未正常下调，而是持续高表达，使滋养细胞分化欠佳，从而导致滋养细胞浅着床，此种情况进一步加剧了胎盘的灌注不足，并使胎盘对 HIF-1α 的降解作用下调，从而导致妊高征发生。

参考文献：

[1] Semenza G L. Expression of hypoxia-inducible factor 1: mechanisms and consequences[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 59(1): 47—53.

[2] Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, *et al*. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFβ3[J]. J Clin Invest, 2000, 105(5): 577—587.

[3] Maynard S, Min J Y, Merchan J, *et al*. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia[J]. J Clin Invest, 2003, 111(5): 649—658.

[4] Lain K Y, Roberts J M. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia[J]. JAMA, 2002, 287(24): 3183—3186.

[5] Caniggia I, Winter J, Lye S J, *et al*. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia[J]. Placenta, 2000, 21(Suppl A): S25—S30.

[6] Burton G J, Jauniaux E, Watson A L, *et al*. Maternal arterial connections to the placental intervillous space during the first trimester of human pregnancy: the Boyd collection revisited[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181(3): 718—724.

[7] Caniggia I, Winter J L. Adriana and Luisa Castellucci Award lecture 2001. Hypoxia inducible factor-1: oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and pre-eclamptic pregnancies--A review[J]. Placenta, 2002, 23(Suppl A): S47—S57.

[8] Rajakumar A, Doty K, Daftary A, *et al*. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-1alpha and -2alpha proteins in pre-eclamptic placentae[J]. Placenta, 2003, 24(2-3): 199—208.

（编辑　陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net