

①

TGF β_1 , Bcl-2 与妊娠期高血压疾病胎盘细胞凋亡的关系

张丽娟, 阳敏, 丁依玲

(中南大学湘雅二医院妇产科, 长沙 410011)

[摘要] 目的: 研究妊娠期高血压疾病患者胎盘组织的细胞凋亡以及 TGF β_1 和 Bcl-2 与细胞凋亡的关系, 进一步探讨妊娠期高血压疾病发病机制。方法: 收集妊娠期高血压疾病患者胎盘组织 45 例 (15 例妊娠期高血压, 15 例子痫前期轻度, 15 例子痫前期重度) 和正常孕妇对照组 45 例。应用免疫组织化学染色法 (SP 法) 检测胎盘绒毛滋养层 TGF β_1 和 Bcl-2 蛋白的表达; 应用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法 (TUNEL 法) 检测胎盘绒毛组织中滋养层细胞凋亡情况, 并测定凋亡率。结果: 妊娠期高血压疾病组较对照组胎盘绒毛组织中滋养层细胞凋亡率及 TGF β_1 表达明显增高, 而 Bcl-2 表达明显减低 (均 $P < 0.01$)。随病情加重, 妊娠期高血压组、子痫前期轻度组、子痫前期重度组细胞凋亡率及 TGF β_1 表达呈上升趋势, Bcl-2 表达呈下降趋势 (均 $P < 0.01$)。子痫前期重度组、子痫前期轻度组胎盘绒毛细胞凋亡发生率与 TGF β_1 呈正相关; 与 Bcl-2 表达呈负相关 (均 $P < 0.05$)。子痫前期重度组、子痫前期轻度组 TGF β_1 与 Bcl-2 表达呈负相关 (均 $P < 0.05$)。结论: 妊娠期高血压疾病胎盘细胞凋亡率明显增高, TGF β_1 在滋养层细胞表达增高, Bcl-2 在滋养层细胞表达降低, TGF β_1 和 Bcl-2 平衡失调可能导致妊娠期高血压疾病的发生。

[关键词] 妊娠期高血压疾病; 细胞凋亡; 转化生长因子 β ; B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因

[中图分类号] R714.246 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2007)05-0883-07

Bcl-2, TGF β_1 , and apoptosis in placenta tissues in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy

ZHANG Li-juan, YANG Min, DING Yi-ling

(Department of Gynecology and Obstetrics, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: **Objective** To determine the apoptosis in placenta tissues of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy and its relationship with Bcl-2, TGF β_1 , and to explore the etiology of hypertensive disorder complicating pregnancy. **Methods** Forty-five placenta samples were obtained from pregnancies with hypertensive disorder (15 gestational hypertension, 15 mild preeclampsia, and 15 severe preeclampsia) and 45 normal placenta tissues were enrolled from the third-trimester pregnancies. Immunohistochemistry (SP method) was used to study the expression of Bcl-2 and TGF β_1 in human trophoblasts. Terminal deoxynucleotidyl transferase-dUTP nick end-labeling (TUNEL) was used to quantify the incidence of apoptosis in human trophoblasts. **Results** The apoptosis rate and TGF β_1 expression in hypertensive disorder complicating pregnancy group was higher than that in the control group, but the Bcl-2 expression was significantly lower than the control group

①收稿日期 (Date of reception) 2006-07-19

作者简介 (Biography) 张丽娟 (1962-), 女, 湖南宁乡人, 硕士, 副教授, 主要从事妊娠期高血压疾病的研究。

通讯作者 (Corresponding author) 丁依玲, E-mail: dylesu@yahoo.com.cn

(all $P_s < 0.01$). With the aggravation of this illness, the apoptosis rate and $TGF\beta_1$ expression in the gestational hypertension group, mild preeclampsia group, and severe preeclampsia tended to be increasing, but the Bcl-2 expression was decreasing ($P < 0.001$). The apoptosis of placenta villi and $TGF\beta_1$ expression were positively correlated in the severe preeclampsia group and mild preeclampsia group, but the apoptosis of placenta villi and Bcl-2 were negatively correlated (all $P_s < 0.05$). $TGF\beta_1$ and Bcl-2 expressions in the severe preeclampsia group and mild preeclampsia group were negatively correlated ($P < 0.05$). **Conclusion** Apoptosis of the placental trophoblasts of pregnancies with hypertensive disorder is evidently enhanced. The $TGF\beta_1$ expression increases and the Bcl-2 expression decreases. The imbalance between $TGF\beta_1$ and Bcl-2 expression may induce the hypertensive disorder.

Key words: hypertensive disorder complicating pregnancy; apoptosis; $TGF\beta_1$; Bcl-2

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2007, 32(5):0883-07]

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy)是妊娠特有的常见疾病。根据我国流行病学调查,约有9.4%~10.4%的孕妇发生不同程度的妊娠期高血压疾病,死亡率为7.5/10万,是导致围生期母婴发病、死亡的重要原因^[1]。目前各种学说都不能完全阐明其原因及发病机制,近年来研究发现其与胎盘细胞凋亡异常有关^[2]。本研究应用免疫组织化学方法(SP法)及脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(TUNEL法),对45例妊娠期高血压疾病患者检测胎盘组织中 $TGF-\beta_1$ 和Bcl-2的表达和胎盘细胞凋亡率,观察 $TGF\beta_1$ 和Bcl-2在妊娠期高血压疾病胎盘细胞凋亡中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集中南大学湘雅二医院和湖南省妇幼保健院2004年4月~12月产科住院剖宫产患者胎盘组织90例。其中妊娠期高血压疾病患者胎盘组织45例(妊娠期高血压组、子痫前期轻度组、子痫前期重度组各15例),正常对照组孕妇胎盘组织45例。本文病例诊断分组标准以第6版《妇产科学》教材妊娠期高血压疾病为诊断分组标准^[3]。妊娠期高血压组15例,年龄(29.13 ± 1.21)岁,孕周(37.79 ± 0.49)周;子痫前期轻度组15例,年龄(27.40 ± 0.68)岁,孕周(37.73 ± 0.37)周;子痫前期重度组15例,年龄(27.79 ± 0.60)岁,孕周(35.29 ± 0.71)周;正常对照组45例,年龄(29.27 ± 1.17)岁,孕周(37.95 ± 0.38)周。各组孕妇在年龄、孕周上无

统计学差异($P > 0.05$)。各组均排除原发性高血压及其他心血管疾病、肝肾疾病、糖尿病、急慢性感染性疾病及自身免疫性疾病。

1.2 材料与试剂 兔抗人 $TGF\beta_1$ 单克隆抗体IgG(一抗)、鼠抗人Bcl-2蛋白的单克隆抗体IgG(一抗)购自美国Santa Cruz公司,生物素化二抗工作液、封闭用正常山羊血清工作液、辣根酶标记链酶卵白素工作液(S-A/HRP)及浓缩型DAB试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 取材 在剖宫产手术胎盘娩出后,于胎盘中央区(脐带附着部的对侧母体面),避开钙化出血区,取胎盘组织约 $1.0\text{ cm} \times 1.0\text{ cm} \times 1.0\text{ cm}$,以生理盐水冲洗掉表面血液,于10%甲醛中固定24~48 h,常规浸蜡、包埋。

1.3.2 $TGF\beta_1$ 及Bcl-2表达的检测 采用免疫组织化学染色法,具体操作按说明书进行。用PBS代替一抗作阴性对照,已知阳性切片作阳性对照。采用VIDAS-23型图像分析仪(德国Zeiss公司产品),由两个观察者双盲观察染色均匀的胎盘绒毛,每张切片随机选择3个不同视野,测量其光密度值,算出平均值后进行比较。

1.3.3 细胞凋亡率的检测 采用TUNEL法。凋亡细胞核呈棕黄色,固缩成团或聚成环状,或碎裂,形成凋亡小体。凋亡指数是计数高倍镜(放大400倍)视野下平均1000个细胞中的阳性细胞数。细胞凋亡率以百分比表示,比较各组凋亡率。

1.4 统计学处理 使用SPSS11.0统计分析软件。计量资料,正态分布采用 t 检验,偏态分布采用SNK- q 检验。率的比较采用 χ^2 检验,各项指标

间关系采用直线回归, 检验水准以 $\alpha = 0.05$ (双尾)。

2 结果

2.1 胎盘绒毛细胞凋亡现象及凋亡率 凋亡细胞核呈棕黄色或棕褐色, 妊娠期高血压疾病组较对照组胎盘细胞凋亡率明显增高 ($P < 0.001$), 凋亡率分别为 0.79% 和 0.38%。随病情加重, 妊娠期高血压组、子痫前期轻度组、子痫前期重度组细胞凋亡率呈上升趋势, 其值分别为 0.65%, 0.73%, 1.01%, 各组间两两比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (表 1, 图 1, 2)。

表 1 妊娠期高血压疾病胎盘绒毛凋亡率比较

Table 1 Comparison of apoptosis rate in placenta tissues of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy

组别	<i>n</i>	阳性数	阴性数	合计	阳性率 (%)
妊娠期高血压疾病组	45	418	52 446	52 864	0.79 ^①
子痫前期重度组	15	161	15 722	15 883	1.01 ^②
子痫前期轻度组	15	155	21 080	21 235	0.73 ^③
妊娠期高血压组	15	102	15 654	15 756	0.65 ^④
对照组	45	187	48 966	49 153	0.38 ^⑤

①与⑤比较, ②与③比较, ②与④比较, ②与⑤比较, ③与④比较, ③与⑤比较, ④与⑤比较, 均 $P < 0.001$

2.2 TGFβ₁, Bcl-2 在妊娠期高血压疾病胎盘绒毛滋养细胞的表达 TGFβ₁ 和 Bcl-2 在妊娠期高血压疾病组及对照组的胎盘绒毛滋养层中均有表达, 主要表达在滋养细胞浆和胞膜中, 呈棕黄色。妊娠期高血压疾病组较对照组 TGFβ₁ 表达明显增高 ($P < 0.001$), 而 Bcl-2 表达明显降低 ($P < 0.001$)。随病情加重, 妊娠期高血压、子痫前期轻度组、子痫前期组重度组 TGFβ₁ 表达呈上升趋势; 而 Bcl-2 表达呈下降趋势 (均 $P < 0.001$)。4 组间两两比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$) (表 2, 图 3 ~ 5)。

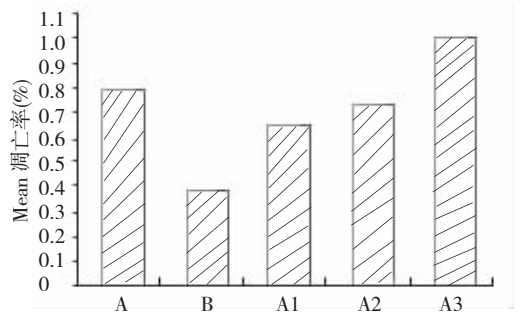


图 1 妊娠期高血压疾病胎盘绒毛细胞凋亡率比较 A: 妊娠期高血压疾病组; A1: 妊娠期高血压组; A2: 子痫前期轻度组; A3: 子痫前期重度组; B: 对照组

Fig. 1 Comparison of apoptosis in placenta tissues of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy A: Hypertensive disorder complicating pregnancy group; A1: Gestational hypertension group; A2: Mild preeclampsia group; A3: Severe preeclampsia group; B: Control group

表 2 TGFβ₁ 和 Bcl-2 在妊娠期高血压疾病胎盘中的表达 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 TGFβ₁ and Bcl-2 expression in placenta tissues of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TGFβ ₁ 表达强度	Bcl-2 表达强度
妊娠期高血压疾病组	45	1.27 ± 0.09 ^①	0.43 ± 0.03 ^①
子痫前期重度组	15	1.75 ± 0.14 ^②	0.26 ± 0.04 ^②
子痫前期轻度组	15	1.28 ± 0.10 ^③	0.47 ± 0.03 ^③
妊娠期高血压组	15	0.80 ± 0.07 ^④	0.61 ± 0.04 ^④
对照组	45	0.59 ± 0.05 ^⑤	0.90 ± 0.04 ^⑤

①与⑤比较, ②与③比较, ②与④比较, ②与⑤比较, ③与④比较, ③与⑤比较, ④与⑤比较, 均 $P < 0.001$

2.3 TGFβ₁ 和 Bcl-2 表达与细胞凋亡的关系

各型妊娠期高血压疾病组及对照组的 TGFβ₁ 表达与胎盘绒毛细胞凋亡率呈正相关, 而 Bcl-2 表达与胎盘绒毛细胞凋亡率呈负相关 (表 3)。TGFβ₁ 及 Bcl-2 与胎盘绒毛细胞凋亡率相关系数 r 在子痫前期重度组、子痫前期轻度组均有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在妊娠期高血压组及正常对照组无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 3)。

2.4 TGFβ₁ 与 Bcl-2 的相关性

TGFβ₁ 与 Bcl-2 表达呈负相关。子痫前期重度组、子痫前期轻度组、妊娠期高血压组及正常对照组其相关系数 r 分别为 -0.529, -0.902, -0.003, -0.136, 子痫前期重度组、子痫前期轻度组相关系数 r 有统计学意义 ($P < 0.05$), 妊娠期高血压组及正常对照组关系系数 r 无统计学意义 ($P > 0.05$)。

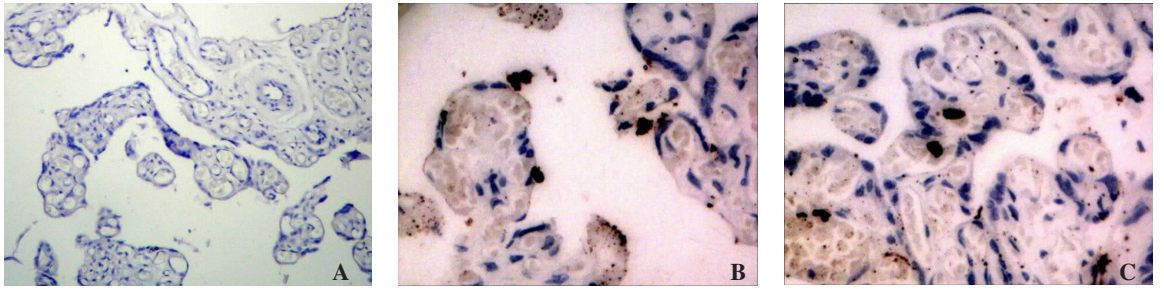


图2 胎盘绒毛凋亡细胞 A:胎盘绒毛阴性对照免疫组织化学(×100);B:正常胎盘绒毛凋亡细胞(TUNEL,×400);C:妊娠期高血压疾病胎盘绒毛凋亡细胞(TUNEL,×400)

Fig.2 Apoptosis cell of placental villus A: Immunohistochemistry showing placental villus negative control(×100); B: Apoptosis cell of normal placental villus (TUNEL,×400); C: Apoptosis cell of placental villus in hypertensive disorder complicating pregnancy (TUNEL,×400)

表3 TGFβ₁和 Bcl-2 表达与胎盘绒毛细胞凋亡的关系

Table 3 Correlated analysis of TGFβ₁, Bcl-2, and apoptosis in placenta tissues

分组	TGFβ ₁		Bcl-2	
	r	P	r	P
子痫前期重度组	0.527	0.043	-0.536	0.039
子痫前期轻度组	0.918	<0.001	-0.931	<0.001
妊娠期高血压组	0.354	0.196	-0.219	0.434
对照组	0.264	0.342	-0.135	0.633

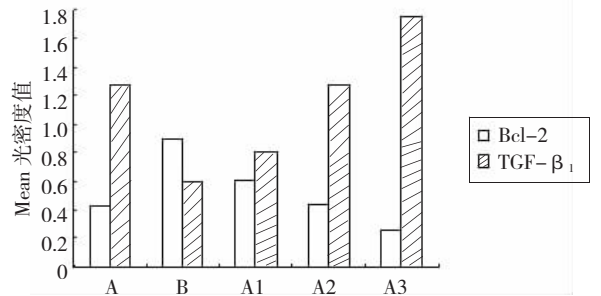


图3 TGFβ₁, Bcl-2 在妊娠期高血压疾病胎盘中的表达 A: 妊娠期高血压疾病组; A1: 妊娠期高血压组; A2: 子痫前期轻度组; A3: 子痫前期重度组; B: 对照组

Fig.3 TGFβ₁ and Bcl-2 expression in placenta tissues of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy A: Hypertensive disorder complicating pregnancy group; A1: Gestational hypertension group; A2: Mild preeclampsia group; A3: Severe preeclampsia group; B: Control group

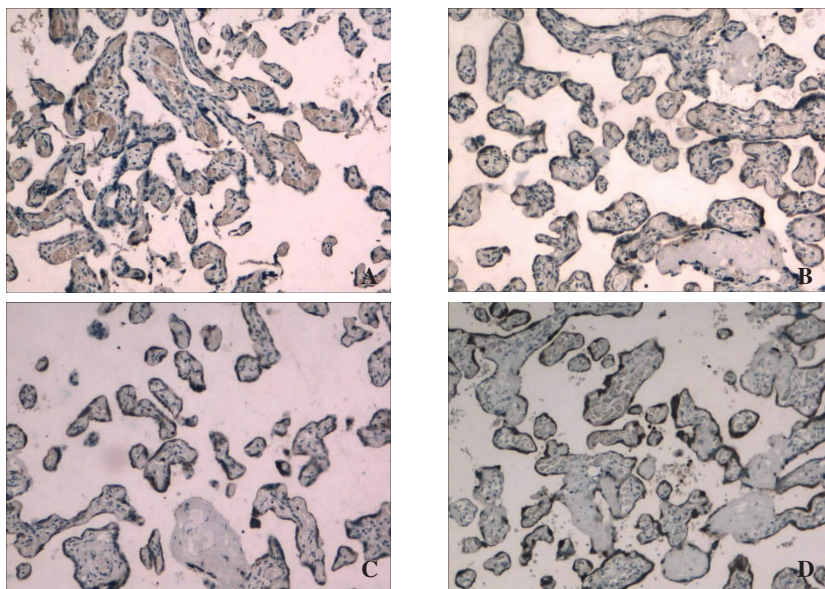


图4 免疫组织化学方法检测 TGFβ₁ 在胎盘绒毛滋养细胞的表达(×100) A:正常胎盘绒毛;B:妊娠期高血压胎盘绒毛;C:轻度子痫前期胎盘绒毛;D:重度子痫前期胎盘绒毛

Fig.4 Immunohistochemistry showing TGFβ₁ expression in placenta tissues (×100) A: TGFβ₁ expression in normal placental villus; B: TGFβ₁ expression in placenta tissues of patients with gestational hypertension (×100); C: TGFβ₁ expression in placenta tissues of patients with mild preeclampsia; D: TGFβ₁ expression in placenta tissues of patients with severe preeclampsia

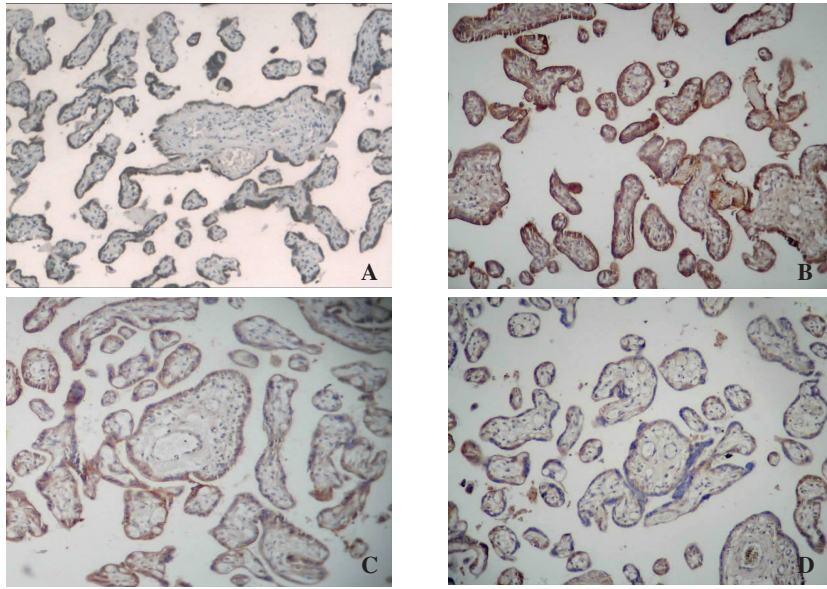


图5 免疫组织化学方法检测 Bcl-2 在胎盘绒毛滋养细胞的表达($\times 100$) A:正常胎盘绒毛;B:妊娠期高血压胎盘绒毛;C:轻度子痫前期胎盘绒毛;D:重度子痫前期胎盘绒毛

Fig.5 Immunohistochemistry showing Bcl-2 expression in placenta tissues ($\times 100$) A: Bcl-2 expression in normal placental villus; B: Bcl-2 expression in placenta tissues of patients with gestational hypertension; C: Bcl-2 expression in placenta tissues of patients with mild preeclampsia; D: Bcl-2 expression in placenta tissues of patients with severe preeclampsia

3 讨 论

众所周知,胎盘绒毛表面覆盖着细胞滋养细胞(ctotrophoblast, CTB)和合体滋养细胞(syncytiotrophoblast, STB)^[4]。CTB有丝分裂活跃,形成新滋养细胞,新滋养细胞膜消失、融合形成STB。妊娠晚期CTB的数目减少,渐呈扁平形,细胞核退化浓缩聚集成合体细胞结节。合体细胞结节是绒毛滋养细胞的一种老化或退化现象。凋亡现象普遍存在于妊娠各个时期及各种病理状态下的胎盘组织,从而保证母儿间正常的物质交换^[5]。

妊娠期高血压疾病的发生可能与“胎盘浅着床”有关。“胎盘浅着床”可能是孕早期母体和胎盘间免疫耐受发生改变导致子宫螺旋小动脉生理重铸过程障碍,胎盘灌注减少,滋养细胞缺血,当其表面黏附分子表型转换障碍时可致滋养细胞浸润能力受损和浅着床。Madazli等^[6]的研究证实了这一点,他们对妊娠期高血压疾病和胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)孕妇及正常妊娠胎盘的组织黏附分子(ICAM-3)进行免疫组织化学和TUNEL法细胞凋亡检测后发现,FGR孕妇ICAM-3染色阳性的淋巴细胞数量在胎盘和蜕膜上均显著高于正常妊娠组,合并子痫前期者ICAM-3染色阳性的淋巴细胞数量在胎盘上的表

达较蜕膜组织高,FGR组胎盘凋亡细胞较正常妊娠组高。ICAM-3染色阳性的淋巴细胞在母体面和胎儿面均有表达,表明FGR和子痫前期患者均有T淋巴细胞的过度激活,T淋巴细胞激活后,可通过死亡受体途径,激活半胱氨酸蛋白酶-8(caspase-8),进而激活下游的caspase成员,形成一个级联放大反应引起凋亡增多。故细胞凋亡增多可能在妊娠高血压疾病“胎盘浅着床”的发病机制和妊娠结局中起着重要作用,从而保证胎盘绒毛滋养细胞表面的不连续性加大,以便更多的物质可通过胎盘屏障进行交换。这一研究结果说明,细胞凋亡可能是导致妊娠高血压疾病的病因之一。另外,妊娠期高血压疾病重要生理性改变为全身小动脉痉挛,且胎盘血管重铸较浅,滋养细胞逆行浸润仅达蜕膜段,胎盘处于缺血缺氧状态。同时妊娠期高血压疾病患者血中一氧化氮(NO)、前列腺素(PGI)、胰岛素样生长因子、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素、内皮素等血浆毒性因子增加,这些因子的失衡可造成血管内皮细胞损伤,血管通透性增加,血管收缩,血液浓缩,螺旋小动脉纤维素样坏死以及广泛的微血管血栓,胎盘缺血缺氧,从而引起胎盘细胞凋亡率增高^[7-11]。因此,细胞凋亡是妊娠期高血压疾病的病因还是其导致的结果,有待进一步证实。

本实验结果显示正常晚期妊娠胎盘及妊娠期

高血压疾病各型胎盘绒毛均存在细胞凋亡现象,妊娠期高血压疾病组细胞凋亡率显著高于正常对照组。发生凋亡的细胞主要是滋养层细胞(合体滋养细胞为主),少量为血管内皮细胞和间质细胞。且随着妊娠期高血压疾病病情加重,胎盘细胞凋亡率增高。由于收集孕早期胎盘过于困难,故笔者不能说明妊娠期高血压疾病患者是否在孕早期就有胎盘细胞凋亡的增多,从而不能说明细胞凋亡是导致妊娠期高血压疾病的原因或是该疾病导致的结果。

转化生长因子 β (TGF β)家族是一类结构相关蛋白的异二聚体多肽,至少包括3种形式(TGF $\beta_{1,2,3}$),其中TGF β_1 是其在人体内的主要形式。TGF β 通过与细胞膜上的TGF β 受体(TGF- β R)结合,调节包括细胞增殖、分化、形态生成、抑制免疫反应、导致细胞凋亡等内在的各种信号的传递。TGF- β 能够抑制血管、肺、胃黏膜、肝、胆管、卵巢等多种上皮细胞的生长,诱导细胞终末分化或凋亡,调节细胞黏附及基质形成,维持上皮生成与代谢平衡,其在细胞凋亡的启动过程中具有重要作用^[6,12-14]。TGF β 与其受体共同表达于胎盘蜕膜细胞和绒毛滋养层细胞,绒毛血管内皮细胞也有少量表达,主要表达部位在细胞浆和细胞膜,以多种机制影响滋养层细胞浸润能力、胎盘发育,可能与妊娠期高血压疾病、胎儿宫内生长受限等母儿并发症有关。Shaarawy等^[15]检测了母体血浆TGF β_1 水平,发现其在子痫前期重度组的表达均显著增高,并与增高的血肌酐、尿酸水平、胎儿生物物理评分、低体质量儿相吻合,故认为,测量母体血浆TGF β_1 值对估计妊娠期高血压疾病的严重程度和胎儿结局均有实用价值。Schilling等^[16]研究发现,TGF各型及其受体蛋白在胎盘合体和细胞滋养层、绒毛膜板和绒毛外滋养细胞均有表达。本实验结果表明,TGF β_1 在妊娠期高血压疾病组及健康孕妇的胎盘绒毛滋养层细胞胞浆和胞膜中均有表达。前者显著高于后者,随病情加重,TGF β_1 表达及胎盘绒毛细胞凋亡率逐渐增高($P < 0.001$)。且TGF β_1 表达与胎盘绒毛细胞凋亡率呈正相关。进一步说明TGF β_1 与妊娠期高血压疾病胎盘滋养层细胞凋亡密切相关。然而Lyall等^[17]检测妊娠期高血压疾病、FGR、正常妊娠胎盘TGF β_1 则发现,TGF β_1 的表达在各组妊娠中均无显著差异,提示TGF β_1 在妊娠期高血压疾病和FGR病理生理中均无作用。因此,TGF β_1 在妊娠期高血压疾病发病机

制中所起的作用有待进一步研究。

Bcl-2基因即B细胞淋巴瘤/白血病-2基因(B-cell lymphoma/leukemia 2),是从人滤泡性淋巴瘤中t(14;18)染色体易位的断裂点部位克隆得到的。在此易位中,Bcl-2从正常定位(18q21)移动到与位于14q32的免疫球蛋白重链座位并列的位置,从而导致在淋巴瘤细胞中该基因的转录激活以及24 kD Bcl-2蛋白的过度表达。Bcl-2基因在许多胚胎组织中广泛表达。Bcl-2家族成员间的表达平衡,对胎盘的生长发育起着重要作用。Axt-Fliedner等^[18]研究了正常足月人类胎盘组织上Bcl-2的免疫定位,发现抗凋亡蛋白Bcl-2广泛表达在合体、细胞滋养细胞胞浆中,而细胞滋养细胞和间质细胞的增强染色减少,自然分娩和剖宫产者Bcl-2的表达无差异。故他们推论,抗凋亡蛋白Bcl-2可能是人类滋养细胞凋亡和维持胎盘功能的重要调节因素。Aban等^[19]用免疫组织化学法研究妊娠期高血压疾病胎盘发现,子痫前期组Bcl-2表达较正常妊娠组显著下降,且凋亡指数、细胞死亡单克隆抗体(M30)、caspase-3在子痫前期组表达较正常妊娠组显著增高,表明妊娠期高血压疾病滋养层细胞的凋亡随Bcl-2的下降而增多。同样,Ishihara等^[20]的研究也表明重度子痫前期组合体滋养细胞凋亡指数显著高于正常妊娠组。本实验结果显示在妊娠期高血压疾病组及健康孕妇的胎盘绒毛滋养层中均有Bcl-2表达,主要表达在滋养细胞胞浆和胞膜中。前者较后者表达明显减低,随病情加重Bcl-2表达呈下降趋势,且子痫前期重度组和子痫前期轻度组Bcl-2蛋白表达与胎盘绒毛细胞凋亡率呈负相关,表明Bcl-2参与妊娠期高血压疾病胎盘滋养层细胞凋亡的发生。但也有研究发现Bcl-2在妊娠期高血压疾病和正常妊娠组中的表达没有差异^[21-22]。

本实验结果表明子痫前期重度组、子痫前期轻度组TGF β_1 随Bcl-2的表达减少而表达增高,两者呈负相关关系,说明两者间可能通过某种机制起作用。另外,子痫前期重度组、子痫前期轻度组胎盘绒毛细胞凋亡率与TGF β_1 表达呈正相关关系,与Bcl-2表达呈负相关关系,而二者在正常对照组和妊娠期高血压组的相关性无统计学意义,这可能是由于疾病早期胎盘的自身调节及细胞凋亡的级联放大反应未启动,而随着病情的加重,胎盘缺血缺氧严重,绒毛广泛梗死,胎盘组织在严重缺氧状态下启动了细胞凋亡的两种调控途径(死亡受

体途径及线粒体途径),从而建立了相应的相关关系^[24]。

参考文献:

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999, 389.
CAO Ze-yi. Chinese Obstetrics and Gynecology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1999, 389.
- [2] Allaire A D, Ballenger K A, Wells S R, et al. Placental apoptosis in preeclampsia[J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(2): 271-276.
- [3] 乐杰. 妇产科学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社, 2004.
LE Jie. Obstetrics and Gynecology [M]. 6th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004.
- [4] 唐敏一. 胎盘病理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1987. 10-14.
TANG Ming-yi. Placenta Pathology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1987: 10-14.
- [5] Rowe J, Campbell S, Galley E D. Nitric oxide production by decidual endothelial cell is not reduced in preeclampsia [J]. *Hypertens Pregnt*, 2003, 22(1): 63-75.
- [6] Madazli R, Benian A, Ilvan S, et al. Placental apoptosis and adhesion molecules expression in the placenta and the maternal placental bed of pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia [J]. *Obstet Gynaecol*, 2006, 26(1): 5-10.
- [7] Wang Y, Zhang X, Cheng G M, et al. Expression of transforming growth factor-beta 1, vascular cell adhesion molecule-1 and endothelium-selectin in placenta of patients with pre-eclampsia [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2006, 41(8): 514-517.
- [8] Benyo D F, Miles T M, Congrad K P. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(5): 1582-1588.
- [9] Lars J, Ronnaug A, Kjell A, et al. Relationship of insulin-like growth factor-1 and insulin like growth binding proteins in umbilical cord plasma to preeclampsia and infant birth weight [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 99(1): 85-90.
- [10] Scalera F, Dittrich R, Beckmann M W, et al. Related articles, links effect of endothelin-1 on intracellular glutathione and lipid peroxide availability and on the secretion of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cell [J]. *Eur J Clin invest*, 2002, 32(8): 556.
- [11] Takacs P, Kauma S W, Sholley M M, et al. Increased circulating lipid peroxides in severe preeclampsia activate NF-kappa B and upregulate ICAM-1 in vascular endothelial cell [J]. *FASEB*, 2001, 15(2): 279.
- [12] Valdes F, Murillo M M, Valverde A M. Transforming growth factor-beta activates both pro-apoptotic and survival signals in fetal rat hepatocytes [J]. *Exp Cell Res*, 2004, 292(1): 209-218.
- [13] Jones R L, Stoikos C, Findlay J K, et al. TGF-beta superfamily expression and actions in the endometrium and placenta [J]. *Reproduction*, 2006, 132(2): 217-232.
- [14] Enquobahrie D A, Williams M A, Qiu C, et al. Maternal plasma transforming growth factor-beta1 concentrations in pre-eclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women [J]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2005, 17(5): 343-348.
- [15] Shaarawy M, El Meleigy M, Rasheed K. Maternal serum transforming growth factor beta-2 in preeclampsia and eclampsia, a potential biomarker for the assessment of disease severity and fetal outcome [J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2001, 8(1): 27-31.
- [16] Schilling B, Yeh J. Transforming growth factor-beta(1), -beta(2), -beta(3), and their type I and II receptors in human term placenta [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2000, 50(1): 19-23.
- [17] Lyall F, Simpson H, Bulmer J N, et al. Transforming growth factor-beta expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(5): 1827-1838.
- [18] Axt-Fliendner R, Friedrich M, Kordina A, et al. The immunolocalization of Bet-2 in human term placenta [J]. *Clin Exp Obste Gynecol*, 2001, 28(3): 144-147.
- [19] Aban M, Cinel L, Arslan M, et al. Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2004, 204(3): 195-202.
- [20] Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(1): 158-166.
- [21] Hu R, Zhou S, Li X. Altered Bcl-2 and Bax expression is associated with cultured first trimester human cytotrophoblasts apoptosis induced by hypoxia [J]. *Life Sci*, 2006, 79(4): 351-355.
- [22] Levy R, Smith S D, Yusuf K, et al. Trophoblast apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction is associated with enhanced p53 expression [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(5): 1056-1061.
- [23] Li H, Dakour J, Guilbert L J, et al. PL74, a novel member of the transforming growth factor-beta superfamily, is overexpressed in preeclampsia and causes apoptosis in trophoblast cells [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3045-3053.
- [24] Yui J, Wegmann T G. Cytotoxicity of tumor necrosis factor-alpha and gamma-interferon against primary human placental trophoblasts [J]. *Placental*, 1994, 15(8): 819-835.

(本文编辑 陈丽文)