

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.01254

· 综 述 ·

交感神经活动与妊娠期高血压疾病

梁 燕^{1△}, 严久琼^{2△}, 徐明娟^{2*}

- 1. 青海省红十字医院护理部, 西宁 810000
- 2. 第二军医大学长海医院妇产科, 上海 200433

[摘要] 妊娠期高血压疾病是产科常见并发症, 严重威胁母婴健康, 是导致孕产妇及围生儿病率及死亡的重要原因之一。其病因及发病机制尚未完全明确, 近年来国外研究发现交感神经活动亢进在妊娠期高血压疾病发病机制中起到一定作用。本文就近年来交感神经活动与妊娠期高血压疾病关系方面的研究作一综述。

[关键词] 妊娠期高血压疾病; 交感神经活动; 头端延髓腹外侧区

[中图分类号] R 714.252 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)11-1254-04

Sympathetic nervous activity and hypertensive disorder complicating pregnancy

LIANG Yan^{1△}, YAN Jiu-qiong^{2△}, XU Ming-juan^{2*}

- 1. Department of Nursing, Red Cross Hospital of Qinghai Province, Xining 810000, Qinghai, China
- 2. Department of Gynecology and Obstetrics, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] Hypertensive disorder complicating pregnancy is a commonly seen pregnancy complication that may pose serious problem to maternity and infant health, and is one of the major causes for morbidity and mortality in pregnant women and neonates, with the specific etiology and pathogenesis remain unclear. Recent studies have found that sympathetic nervous activity hyperthyroidism plays a role in the pathogenesis of hypertensive disorders in pregnancy. This review focused on the relationship between the sympathetic nerve activity and hypertensive disorder complicating pregnancy.

[Key words] hypertensive disorder complicating pregnancy; sympathetic nervous activity; rostral ventrolateral medulla
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2014, 35(11):1254-1257]

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是产科常见并发症, 20世纪30年代西医最初进入中国时, 该疾病称为“急性晚期妊娠中毒症”。随着对其病因、病理生理及防治等领域研究的不断深入, 对该疾病先后有多种定义及诊断标准。1983年第二届全国妊娠高血压综合征防治科研协作组将其定义为“妊娠高血压综合征”, 简称“妊高征”。但该定义存在一定的局限性, 未将妊娠后加重的慢性高血压患者归入其中。为了更好地与国际交流, 我国现行的命名和分类标准采纳美国国家高血压教育项目工作组和 Williams obstetrics 第23版的诊断标准, 即 HDCP, 这一命名及分类标准更加准确、全面^[1]。该疾病包括妊娠期高

血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期及妊娠合并慢性高血压, 其中妊娠期高血压、子痫前期、子痫是妊娠期特有的疾病, 主要临床表现是发生于妊娠20周以后的高血压、蛋白尿和水肿等现象, 该疾病在产科并发症中的发病率约10%, 严重威胁母婴健康, 是导致孕产妇及围生儿病率及死亡的重要原因之一^[2-3]。

近年来, 国内外专家对 HDCP 尤其是子痫前期和子痫的病因和发病机制做了大量研究, 提出了各种病因学说, 如遗传因素学说、免疫因素学说、胎盘或滋养叶细胞缺血学说、血管活性物质改变学说、血管内皮损伤学说等, 但其确切机制尚未完全阐明, 临床上对 HDCP 的预防和治疗效果并不十分令人满

[收稿日期] 2013-12-18 **[接受日期]** 2014-04-30

[基金项目] 国家自然科学基金(81170586); 上海市教委创新项目(12zz080)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81170586) and Shanghai Education Innovation Project (12zz080)。

[作者简介] 梁 燕, 副主任护师。E-mail: 1064445053@qq.com; 严久琼, 硕士。E-mail: yanjiuqiong@163.com

△共同第一作者(Co-first authors)。

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31162044, E-mail: 13636373419@163.com

意^[4]。近来国外研究发现 HDCP 患者的交感神经活动存在明显亢进^[5-6], 并且这些交感神经活动的亢进是导致 HDCP 心血管功能紊乱如血压升高等病理变化的主要机制^[7-8]。实验研究已证实过度激活的肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 可使交感神经活动亢进, 引起胎盘缺血、血管内皮损伤等, 继而参与 HDCP 的形成^[9-11]。本文就近年来交感神经活动与 HDCP 关系方面的研究作一综述。

1 交感神经活动

交感神经系统 (sympathetic nervous system, SNS) 最早于 19 世纪 30 年代由 Bronk 等提出, 最初被单纯认为是与副交感神经系统相对的自主神经系统^[12]。SNS 最初被提出时其具体作用及机制尚未明确, 随着研究者对其认识的不断加深, 研究者提出交感神经系统活动 (sympathetic nervous activity, SNA) 是机体在各种情况下调控心血管系统功能的重要机制之一^[13]。正常情况下机体通过交感及副交感神经系统影响心、脑、肾、血管等各器官功能共同维持心血管功能稳定。病理状态下 SNA 亢进, 使交感与副交感神经活动失衡, 从而出现心血管功能紊乱, 导致高血压、心衰等心血管疾病的发生。近年来, 随着各项生物实验技术的发展, 尤其是对清醒状态下人或动物交感神经活动的实时记录技术的发展, 国内外对 SNA 有了更深入的研究, 特别是对交感神经活动在心血管系统疾病的发生、发展中作用的研究取得了新的进展。近年来, Malpas 等^[14]采用去甲肾上腺素放射标记技术、微小神经照相 (微电极直接测量神经节后的交感神经活性) 等技术检测自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertension rat, SHR) 及人体血浆去甲肾上腺素浓度、肾交感神经及肌肉交感神经活性, 证实交感神经活动亢进可致血管内皮细胞损伤、心肌放电不稳、动脉粥样硬化等加重, 是高血压、心力衰竭等心血管疾病的重要病理改变; 使用 β 受体阻滞剂, 如倍他乐克、卡维地洛等, 有效降低交感神经活动能明显改善这些心血管疾病的预后。

2 头端延髓腹外侧区

心血管活动的基本中枢位于脑干, 各核团包括孤束核、疑核以及延髓的尾端腹外侧区、头端腹外侧区等参与机体交感神经活动的调节^[15]。其中头端延

髓腹外侧区 (rostral ventrolateral medulla, RVLM) 及所含的前交感神经元 (presympathetic neuron) 中, 40% 在细胞染色学上属于 C1 细胞, 这种细胞具有合成肾上腺素的完整酶系, 不仅接受脑内其他心血管中枢 (如孤束核和室旁核等) 的纤维传入, 同时发出纤维与脊髓中间外侧柱交感节前神经元发生单突触联系控制外周的交感神经活动, 通过改变心交感神经和交感缩血管神经的传出活动调控心脏泵血和阻力血管的舒缩状态, 从而调节外周血管和心脏等心血管活动。因此, RVLM 是中枢交感输出的最后共同通路 (common pathway), RVLM 前交感神经元的基础活动在维持基础血压和交感神经活动中具有关键的作用^[8]。RVLM 区多种因素如 γ 氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体量的改变^[13]、超氧阴离子 (superoxide anion, $\cdot O_2^-$) 增多^[16]、血管紧张素受体 (angiotensin receptor) 量的改变 (主要是血管紧张素 II 受体)^[17] 等均能对机体交感神经活动产生明显影响。已有研究证实, 妊娠可对机体的心血管功能产生明显的影响: 正常妊娠表现为交感活性和总外周血管阻力降低导致的血压轻度下降, 而 HDCP 患者则表现为交感神经活动和外周阻力明显增加导致的高血压等与正常妊娠相反的心血管功能紊乱^[5-6]。

3 交感神经活动与 HDCP

Greenwood 等^[7]利用微小神经照相术对入选的 21 名正常孕女性 (NP 组)、18 名 HDCP 患者 (PIH 组) 及 21 名血压正常的未孕女性 (NN 组) 的交感神经活动进行检测, 发现 NP 组检测值是 3 866.6 impulses/100 beats, 而 PIH 组检测值是 146 623.5 impulses/100 beats, 后者的交感神经活动要比前者高 3 倍以上 ($P < 0.001$)。这说明交感活动亢进对 HDCP 的发生、发展起到了重要作用^[5,7-8]。目前国内外对交感神经活动在 HDCP 发病机制中的作用研究主要集中在以下两方面。

3.1 HDCP 时交感抑制作用的减弱 RVLM 内兴奋性和抑制性机制的平衡关系在维持正常血压和交感输出中具有重要意义, GABA 是最主要的抑制性因素, Guyenet^[13] 以及 Biancardi 等^[18] 研究发现 RVLM 内 GABA 受体 (主要是 A 亚型) 功能低下 (去抑制化) 导致的机体中枢交感抑制减弱是高血压疾病交感输出增强的主要原因之一。Foley 等^[19] 研究发

现正常妊娠大鼠 RVLM 区 GABA 受体蛋白表达明显增加,从而增强交感活动抑制作用,使交感活性减弱,血压轻度下降,并且正常妊娠大鼠对体位性低血压及失血性低血压均较敏感。

正常妊娠大鼠孕激素可影响 RVLM 区 GABA 抑制能的作用。正常妊娠时各种性激素如雌激素、孕酮及它们的代谢产物在外周血液循环中增多,同时由于这类激素属于脂溶性的类固醇激素,易透过血脑屏障和细胞膜,作用于中枢神经系统并影响中枢神经系统神经元功能。Zhorzholadze 等^[20]通过酶联免疫法对胎龄 30~32 周的孕妇血浆孕激素含量进行研究,结果表明,在患病组即 HDCP 组血浆中孕激素含量下降了 32%,雌二醇含量下降了 37%。Sammour 等^[21]对随机选取的 40 名 34~40 周的子痫前期患者补充孕激素(地屈孕酮或己酸羟孕酮) 200 mg/d,治疗 1~6 周,结果表明,80% 患者水肿得到改善,收缩压及舒张压均得到控制;正常怀孕的对照组补充孕酮后血压及尿量均无明显改变。Heesch 等^[22]研究发现:一方面孕激素及其代谢产物可通过非基因组机制能在细胞外直接结合并激活神经元抑制性 GABA 受体,引起氯离子通道开放,神经元超极化、兴奋性降低,导致交感活动下降和压力交感反射敏感性降低等心血管效应;另一方面孕激素可通过基因组机制,结合神经元胞质或核内孕激素受体形成激素-受体复合物,进而调节基因转录和表达,使 GABA 受体蛋白表达量降低,通过其经典的基因组机制产生生物学效应。HDCP 表现为交感神经活动和外周阻力明显增加导致的高血压等与正常妊娠相反的心血管功能紊乱,此时是否出现 RVLM 区 GABA 受体蛋白表达明显下调及妊娠相关激素在其中的作用机制尚未有明确的研究结果,有待于学者们进一步探索研究。

3.2 HDCP 时交感兴奋性活性增强 近年的研究证实 RVLM 区兴奋性因素的增加也是导致交感神经活动增强的重要机制,Gairard 等^[23]研究发现利用中枢抗高血压药物莫索尼丁降低中枢交感输出能有效改善 HDCP 模型大鼠的心血管功能异常。RVLM 区氧自由基尤其是 $\cdot O^{2-}$ 的增加是中枢交感输出增强的重要机制之一,与高血压等心血管疾病的发生发展关系密切^[16]。 $\cdot O^{2-}$ 是细胞膜或胞内多种氧化酶激活后转移电子与 O_2 结合而生成,并在过氧

化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)的作用下转化成过氧化氢作用于细胞膜上钾离子通道或一些细胞内信号转导通路,增加神经元的兴奋性,导致血压升高和交感神经兴奋性增加等心血管功能异常表现^[24]。Zhou 等^[25]和 Huda 等^[4]研究发现 HDCP 患者 RAS 系统被激活并诱导发生的氧化应激水平增高是其重要病理机制之一,HDCP 患者 RAS 系统被激活后,一方面血管紧张素(主要是 AngII)直接作用于交感神经系统使其活动亢进;另一方面血管紧张素可直接作用于中枢神经系统,与中枢神经系统特别是 RVLM 区血管紧张素 1 型受体(AT1R)结合,激活生成 $\cdot O^{2-}$ 的关键酶,使 $\cdot O^{2-}$ 生成增多,诱导氧化应激作用,通过中枢作用机制使血压增高。Rumbold^[26]等采用双盲法对超过 6 000 名孕妇进行的大样本回顾性研究发现,补充抗氧化剂如维生素 E 和 C 的妊娠妇女可明显改善 HDCP 症状,并可降低发生重度子痫前期的风险。Moorthy 等^[27]研究发现 Ang II 能减少体内孕酮释放,而孕酮可增强 SOD 清除 $\cdot O^{2-}$ 的活性^[27-28],从而增强了交感神经活性。

综上所述,交感神经活动亢进在 HDCP 发病机制中起关键性作用。但交感神经活动的调节是多因素、多因子相互作用的复杂过程,中枢神经系统 RVLM 区作为中枢交感输出的最后共同通路在其中起到重要作用,并与机体氧化应激反应、RAS 的激活及孕酮等关系密切。但其具体调节途径及作用机制仍需继续研究探讨。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 苟文丽,方 静. 妊娠期高血压疾病的定义及诊断变迁[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2004,20:581-582.
- [2] Jim B, Sharma S, Kebede T, Acharya A. Hypertension in pregnancy: a comprehensive update[J]. *Cardiol Rev*, 2010,18:178-189.
- [3] Marik P E. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Postgrad Med*, 2009,121:69-76.
- [4] Huda S S, Freeman D J, Nelson S M. Short-and long-term strategies for the management of hypertensive disorders of pregnancy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009,7:1581-1594.
- [5] Fischer T, Schobel H P, Frank H, Andreae M,

- Schneider K T, Heusser K. Pregnancy-induced sympathetic overactivity: a precursor of preeclampsia[J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34: 443-448.
- [6] Schobel H P, Fischer T, Heusser K, Geiger H, Schmieder R E. Preeclampsia—a state of sympathetic overactivity [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1480-1485.
- [7] Greenwood J P, Scott E M, Stoker J B, Walker J J, Mary D A. Sympathetic neural mechanisms in normal and hypertensive pregnancy in humans [J]. *Circulation*, 2001, 104: 2200-2204.
- [8] Greenwood J P, Scott E M, Walker J J, Stoker J B, Mary D A. The magnitude of sympathetic hyperactivity in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia [J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16: 194-199.
- [9] LaMarca B, Wallace K, Granger J. Role of angiotensin II type I receptor agonistic autoantibodies (AT1-AA) in preeclampsia [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2011, 11: 175-179.
- [10] Shah D M. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 288: F614-F625.
- [11] Uddin M N, Allen S R, Jones R O, Zawieja D C, Kuehl T J. Pathogenesis of preeclampsia: marinobufagenin and angiogenic imbalance as biomarkers of the syndrome [J]. *Transl Res*, 2012, 160: 99-113.
- [12] Malpas S C. The rhythmicity of sympathetic nerve activity [J]. *Prog Neurobiol*, 1998, 56: 65-96.
- [13] Guyenet P G. The sympathetic control of blood pressure [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 335-346.
- [14] Malpas S C. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease [J]. *Physiol Rev*, 2010, 90: 513-557.
- [15] Colombari E, Sato M A, Cravo S L, Bergamaschi C T, Campos R R Jr, Lopes O U. Role of the medulla oblongata in hypertension [J]. *Hypertension*, 2001, 38: 549-554.
- [16] Oliveira-Sales E B, Nishi E E, Carillo B A, Boim M A, Dolnikoff M S, Bergamaschi C T, et al. Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22: 484-492.
- [17] Gao L, Wang W, Li Y L, Schultz H D, Liu D, Cornish K G, et al. Sympathoexcitation by central ANG II: roles for AT1 receptor upregulation and NAD(P)H oxidase in RVLM [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288: H2271-H2279.
- [18] Biancardi V C, Campos R R, Stern J E. Altered balance of gamma-aminobutyric acidergic and glutamatergic afferent inputs in rostral ventrolateral medulla-projecting neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of renovascular hypertensive rats [J]. *J Comp Neurol*, 2010, 518: 567-585.
- [19] Foley C M, Stanton J J, Price E M, Cunningham J T, Hasser E M, Heesch C M. GABA(A) alpha1 and alpha2 receptor subunit expression in rostral ventrolateral medulla in nonpregnant and pregnant rats [J]. *Brain Res*, 2003, 975(1-2): 196-206.
- [20] Zhorzhladze E D, Sanikidze T V, Dzhiikii I V. The role of hormonal homeostasis in pathogenesis of endothelial dysfunction during preeclampsia [J]. *Georgian Med News*, 2006, 130: 104-107.
- [21] Sammour M B, el-Kabarity H, Fawzy M M, Schindler A E. Prevention and treatment of pregnancy-induced hypertension (preeclampsia) with progestogens [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2005, 97: 439-440.
- [22] Heesch C M. Neurosteroid modulation of arterial baroreflex function in the rostral ventrolateral medulla [J]. *Auton Neurosci*, 2011, 161(1-2): 28-33.
- [23] Gairard A, Lopez-Miranda V, Pernot F, Beck J F, Coumaros G, van Overloop B, et al. Effect of i1 imidazoline receptor agonist, moxonidine, in nitric oxide-deficient hypertension in pregnant rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2004, 43: 731-736.
- [24] Paravicini T M, Touyz R M. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (Suppl 2): S170-S180.
- [25] Zhou J F, Wang X Y, Shangguan X J, Gao Z M, Zhang S M, Xiao W Q, et al. Increased oxidative stress in women with pregnancy-induced hypertension [J]. *Biomed Environ Sci*, 2005, 18: 419-426.
- [26] Rumbold A, Duley L, Crowther C A, Haslam R R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): CD004227.
- [27] Moorthy K, Sharma D, Basir S F, Baquer N Z. Administration of estradiol and progesterone modulate the activities of antioxidant enzyme and aminotransferases in naturally menopausal rats [J]. *Exp Gerontol*, 2005, 40: 295-302.
- [28] Sugino N, Karube-Harada A, Kashida S, Takiguchi S, Kato H. Differential regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase by progesterone withdrawal in human endometrial stromal cells [J]. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8: 68-74.