

巨大儿与母体因素的关联性研究进展

凌正佳 王 华 欧阳孔雯 杨 岚

【摘要】 诱发巨大儿的因素包括母体身体质量指数、孕产次、孕周和孕期增重等生理因素,孕期维生素D等营养物质、妊娠期糖尿病和高血压等母体疾病及其他不良环境因素,巨大儿对母胎存在近期危害和远期影响。本文综述巨大儿与母体因素的关联性研究进展,发生机制涉及瘦素蛋白表达异常、胎盘 mir-RNA 表达失衡、表观遗传改变、胰岛素基因异常表达等;并提出预防巨大儿的措施,旨在提高出生人口素质。

【关键词】 巨大儿;母体;大于胎龄儿;危险因素;机制

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.03.022

巨大儿(Macrosomia)是指出生体质量 $>4\,000\text{ g}$ 的新生儿。在过去的二十多年,我国巨大儿总患病率平均约7.3%^[1],在世界各地不同种族人口中,由于产妇肥胖和糖尿病的增加,分娩巨大儿的总体比例增加了15%~25%,而发达国家巨大儿发生率在5%~20%^[2],较我国偏高。分娩巨大儿会增加妊娠并发症、新生儿并发症、新生儿成年期的健康风险。还会增加产科并发症如产程延长、会阴撕裂、产后出血、臂丛神经损伤、肩难产等发生的风险^[3];分娩巨大儿与死胎的分娩风险升高显著相关^[4]。此外,新生儿为巨大儿还会增加儿童期肥胖的风险^[5],巨大儿的远期影响还可见哮喘、2型糖尿病、代谢综合征、肿瘤等^[6]。目前临床常见的分娩巨大儿危险因素多聚焦于母体疾病与巨大儿的关联,对其他相关因素的研究涉及较少,本文拟通过综述分娩巨大儿的母体相关风险因素,探讨巨大儿的发生机制、近远期影响,并分析预防巨大儿分娩的相关措施。

1 与巨大儿有关的母体因素

1.1 生理因素 目前认为,孕前肥胖症是分娩巨大儿的重要危险因素,动物实验结果也表明,孕前肥胖大鼠分娩巨大儿发生率更高,其机制为肥胖减少胰岛素受体(insulin receptor, IN-SR)基因表达,但不改变子宫 Glut-1 和 Glut-4 的基因表达水平,从而诱导子宫胰岛素抵抗,引发巨大儿^[7]。队列研究结果也显示,导致巨大儿的主要母体生理因素是产妇高龄^[8]和妊娠期体重增加^[2],孕期身体质量指数(body mass index, BMI)的过度变化增加了巨大儿的发生风险,超重的女性分娩巨大儿几率更高^[9]。此外,孕产次偏多也会增加分娩巨大儿的危险^[10]。

1.2 孕期营养元素 近年来,母体维生素D含量与分娩巨大儿之间的关联引发关注。研究^[11]发现,妊娠16~20周间维生素D水平虽在多数不良妊娠结局方面没有显著差异,但维生素D水平高的妇女妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和早产的患病率较高。然而,也有学者认为,孕期低25(OH)D水平不仅增加了大于胎龄儿、早产以及妊娠并发症的风险^[12],

还增加了细菌性阴道病、妊娠糖尿病、先兆子痫、婴儿低出生体质量的发生率;维生素D缺乏还可导致新生儿佝偻病、胎儿发育不良和婴儿湿疹。此外,也有联合作用影响,一项大型的回顾性队列^[13]研究结果显示,严重缺乏25(OH)D($<10\text{ ng/mL}$)的母亲可能会降低分娩大于胎龄儿的风险,而孕妇25(OH)D缺乏症($<20\text{ ng/mL}$)和GDM可能会协同增加巨大儿的风险。与之相反的是,Yu等^[14]研究发现25(OH)D水平并非小于胎龄儿或巨大儿的有效预测因子,母体25(OH)D浓度不影响新生儿出生体质量,低维生素D水平与小于胎龄儿或大于胎龄儿无关。由此可见,目前研究结论尚不一致,具体机制尚不明确,维生素D水平与巨大儿之间的关联性有待进一步探讨。

1.3 母体疾病 一项关于妊娠前糖尿病(pre-gestational diabetes mellitus, PGDM)和GDM对巨大儿影响的研究^[15]显示,孕妇超重和相关的代谢变化(包括2型糖尿病和GDM)对分娩巨大儿起着关键作用,PGDM和GDM妇女分娩巨大儿的几率分别为26.0%和16.4%,明显高于对照组(11.2%);同时,与出生缺陷对照组相比,PGDM和GDM组的出生缺陷患病率更高(1.8%比1.0%)。GDM发生的机制可能与IGF2与H19基因表达异常在胎盘中的联合作用有关,Su等^[16]对GDM孕妇的研究显示,H19甲基化水平升高、IGF2甲基化水平降低可通过诱导宫内高血糖进而导致胎儿出生体质量的增加。因此,监测和控制孕产妇的体质量和血糖可以降低巨大儿的患病率或改善其不良出生结局^[17]。然而,也有研究^[18]显示GDM并非后代巨大儿的预测因素,母亲出生体质量、巨大儿分娩史、孕前BMI高和妊娠期体重增加是巨大儿的预测因素,且母亲出生体质量高有助于巨大儿的代际传播。前瞻性队列研究结果^[19]显示,母体三酯甘油介导孕前BMI与巨大儿风险的关联。另一项研究^[20]也发现,巨大儿的发生风险随着母体血清三酯甘油水平的升高和高密度脂蛋白胆固醇水平的降低而逐渐增加,血脂越高,巨大儿发生风险越大。综上,孕妇超重、代谢异常、患有GDM、血脂过高都会增加分娩巨大儿的风险,应关注母亲出生体质量、代谢、GDM、孕前BMI、妊娠期体重增加、血脂等指

标,做好孕期保健工作。

1.4 母体生活方式 除了生理因素,孕期营养元素以及母体疾病会影响巨大儿分娩风险,母体生活方式也是分娩巨大儿的影响因素之一。研究^[21]表明,孕前体力活动较少会增加巨大儿发生风险,孕妇在妊娠期间植物性饮食偏多与婴儿出生体质量有关:欧洲白人植物性饮食偏多与出生体质量较低相关,而居住于加拿大的南亚人中,植物性饮食偏多与出生体质量增加有关,存在种族差异。孕期高脂饮食可能通过增加胎盘营养物质的转运能力对胎儿体质量产生影响^[22]。产前生活方式干预、限制妊娠期体质量增加,避免超重等,都可降低肥胖人群 GDM 患病率的趋势^[23]。Esther 等^[24]在一项前瞻性研究发现,预测有分娩巨大儿风险的妇女在妊娠晚期表现出更多的久坐行为和体力活动减少,积极的生活方式可以减少巨大儿的发生。荟萃分析结果也显示,母亲运动多与巨大儿的发生率降低有关^[25]。近年来,随着人口政策的改革,我国巨大儿发生率明显升高^[1],由此可见,孕期应养成良好的生活方式,适度锻炼,合理饮食。

1.5 其他 在中国,浓度较高的持久性有机污染物暴露与巨大儿发生呈正相关,孕妇暴露于 PM_{2.5} 也会增加巨大儿的发生风险^[26]。Yang 等^[27]发现,不同人种 GDM 发生率也有差异,西班牙裔孕妇 GDM、肥胖比例明显高于非西班牙裔人群,其分娩巨大儿的机制可能与胎盘脂质运输和代谢相关的基因表达改变相关,脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid - binding protein4, FABP4)在 GDM 和肥胖女性中表达上调,且多见于男胎胎盘,中,GDM 患者的胎盘脂质转运异常导致胎儿过度生长。另有研究^[28]表明,瘦素水平与妊娠前和妊娠终止时的母体体质量呈正相关,脐带瘦素在大于胎龄儿组中较高,而胎盘瘦素在小于胎龄儿组中较高,胎盘瘦素受体 (leptin receptor, LEPR) 可能通过 MAPK 通路调节胎盘生长。由此,胎盘瘦素和胎盘瘦素受体蛋白表达水平影响胎儿出生体质量。

胎盘是连接母体与胎儿的枢纽,胎盘滋养层是影响出生体质量的重要原因之一。有研究^[29]显示,早期胎盘超声测量可以识别出有巨大儿风险的孕妇,巨大儿部分可由胎盘的早期生长发育决定。此外,Wang 等^[30]通过微阵列分析发现,与正常新生儿相比,巨大儿患者的胎盘中环状 RNA - SETD2 (circ - SETD2)呈高表达,在胎盘发育中通过 circ - SETD2/miR - 519a/PTEN 轴参与滋养细胞活性调节、滋养细胞增殖和侵袭。近期研究^[31]表明,胎盘组织中 miR - 21 的表达水平上调与巨大儿的发生有关,其机制涉及 P53、MAPK、PI3K - Akt 等 8 个通路,通过 MAPK 参与脂肪细胞分化和脂肪形成,经由 PI3K - Akt 通路降低胰岛素敏感性进而引起代谢失调如肥胖、代谢综合征等发挥作用。一项巨大儿脐血代谢谱研究^[32]显示,脐血中富马酸 2 - 甲酯、尿嘧啶、核糖、依地酸、乳果糖和 4 - 氨基丁酸水平均与巨大儿的发生有关;涉及这些代谢物的通路改变可能与巨大儿和相关代谢综合征的发生有关,其确切机制尚需进一步研究证实。

关于巨大儿的发生机制,还有学者^[33]认为,miR - 17 - 92

簇可通过靶向细胞周期途径的调节因子促进巨大儿的发育。Brian 等^[34]通过研究 GDM 与巨大儿之间表观遗传的联系发现,MEST 和 IGF2 基因通过 3 个 CpG 甲基化区域参与了 GDM 和巨大儿的发生,白细胞 DNA 甲基化是 GDM 暴露可能影响巨大儿发育的一个可能机制。

综上,不良环境暴露、瘦素受体蛋白表达异常、胎盘 mir - 21 高表达、IGF2 等基因甲基化、胰岛素基因表达异常等都可能参与了巨大儿的发生,确切机制还有待进一步探讨和验证。

2 巨大儿的近期危害与远期影响

2.1 巨大儿的近期危害 病例对照研究^[35]结果显示,与对照组相比,巨大儿更容易出现窒息、低血糖、呼吸窘迫、围产期外伤及死亡风险增加,并且分娩巨大儿的产妇肩难产、产后出血、会阴撕裂和产程延长发生率更高。引发巨大儿死亡的主要原因是肥胖、死产、绒毛膜羊膜炎或新生儿窒息^[36]。然而,也有报道显示魁北克原住民分娩巨大儿通常对新生儿围产期死亡有保护作用^[37],是否有种族差异仍存在争议。

2.2 巨大儿的远期影响 胎儿巨大儿增加了儿童期肥胖风险^[5],有巨大儿分娩史的妇女再次分娩巨大儿风险更高,巨大儿还可能会增加晚年肥胖和 2 型糖尿病的风险^[14]。巨大儿后代青少年患精神疾病、品行障碍、多动症的风险更高。研究^[38]显示,与女性同龄人相比,巨大儿出生的男性更容易出现精神问题,社会经济劣势也增加了巨大儿的注意力缺损、多动障碍、重度抑郁症和广泛性焦虑症几率。另有研究表明,巨大儿可能会通过出生后的中介因素 (包括肥胖和身体健康状况) 增加精神疾病的风险,出生体质量和后来的精神疾病之间可能存在曲线关系,在 9 项针对成年人的研究和 6 项针对青少年的研究中,研究了巨大儿和精神障碍之间的联系,其中 7 项提供了证据,表明两者之间存在联系^[39],相关结果有待进一步探讨。

3 巨大儿的防控措施

巨大儿已成为一个公共卫生问题。肥胖和糖尿病的女性更容易分娩巨大儿,因此需关注肥胖和糖尿病的治疗及其相关的母体和围产儿不良结局的影响因素,以采取相应预防措施。医生和肥胖孕妇需增加风险意识,用有效策略来维持健康,控制肥胖孕妇的妊娠晚期血糖和体质量增加^[40]。研究^[41]显示,个性化营养指导可显著降低中国人群巨大儿的发生率,通过调节生活方式和使用胰岛素控制妊娠期高血糖,从而降低巨大儿的发生率。在孕期要动态监测血糖水平,及时了解产妇的身体状况,并给予合理建议和指导。

关于巨大儿的分娩期防治策略,建议在 38 周引产^[42],在不增加剖宫产风险的基础上,降低肩难产风险,提高阴道分娩的可能性,产科医生应密切监测有分娩巨大儿风险的孕妇状况,评估其足月或引产利弊后制定恰当的分娩时机和方式^[43]。在怀疑巨大儿时,须综合运用好临床测量、超声和 MRI 等技术,咨询患者有关分娩计划的建议,并在必要时考虑剖宫产。

孕期营养重要性和营养素相关疾病也应得到重视,适量补充维生素D、叶酸等微量元素,开展膳食调查可以评估孕妇在孕期摄入食物的营养状况。

4 结论与展望

孕期增重过多、营养元素摄取、GDM、高脂饮食、不良环境接触等都是引发巨大儿的危险因素(图1)。母亲产次较多、过期妊娠、高BMI和糖尿病均与巨大儿风险增加相关,其中后两者及胎龄过大是巨大儿的高危因素。分娩巨大儿的母亲同样增加剖宫产、难产以及围生儿的不良结局。孕期母体血清中的HbA1c、C肽、IGF-1对巨大胎儿的诊断有一定提示作用^[44]。由于巨大儿在分娩前较难确诊,产妇及医生要及时关注产妇及胎儿状况,如有相关危险因素,要及时采取防治措施,减少巨大儿对母亲和围生儿的不利影响^[45]。此外,妊娠期间饮食控制或运动虽有助减轻体重,但该健康行为干预措施并未显著改善孕产妇和新生儿的结局,且对超重和肥胖妇女的疗效有限^[46]。因此,还需重视母体疾病及其他风险因素的预防。

妊娠期糖尿病、维生素D缺乏与巨大儿之间的关联及其机制还需进一步研究,巨大儿发生涉及胎盘因素的确切机制,也有待今后深入探讨,便于对预防巨大儿奠定风险评估的理论依据,为最终促进母婴健康提供新视角。

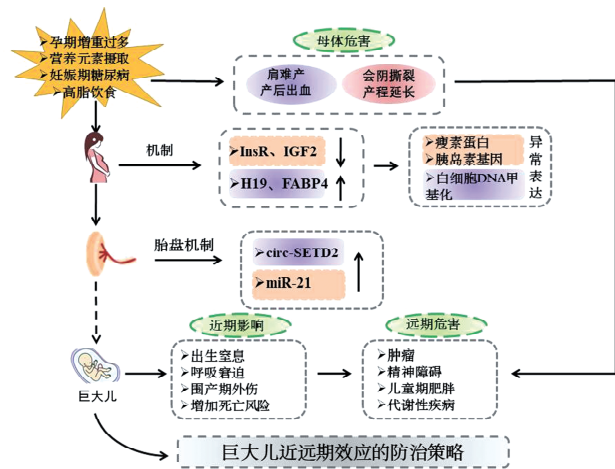


图1 巨大儿及其母体因素的关联性研究进展

参考文献

[1] LI G, KONG L, LI Z, et al. Prevalence of macrosomia and its risk factors in china: a multicentre survey based on birth data involving 101,723 singleton term infants[J]. Paediatr Perinat Epidemiol,2014,28(4): 345-350.

[2] SALIHU H M, DONGARWAR D, KING L M, et al. Trends in the incidence of fetal macrosomia and its phenotypes in the United States, 1971-2017[J]. Arch Gynecol Obstet, 2020, 301(2): 415-426.

[3] BETA J, KHAN N, KHALIL A, et al. Maternal and neo-

natal complications of fetal macrosomia: cohort study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2019,54(3):319-325.

[4] SALIHU H M, DONGARWAR D, KING L M, et al. Phenotypes of fetal macrosomia and risk of stillbirth among term deliveries over the previous four decades[J]. Birth,2020,47(2):202-210.

[5] PAN X F, TANG L, LEE A H, et al. Association between fetal macrosomia and risk of obesity in children under 3 years in Western China: a cohort study[J]. World J Pediatr, 2019,15(2):153-160.

[6] DELLO RUSSO M, AHRENS W, DE VRIENDT T, et al. Gestational weight gain and adiposity, fat distribution, metabolic profile, and blood pressure in offspring: the IDEFICS project[J]. Int J Obes (Lond),2013,37(7):914-919.

[7] BAZZANO M V, SARRIBLE G B, MARTINEZ N, et al. Obesity alters the uterine environment before pregnancy[J]. J Nutr Biochem,2018, 62(1):181-191.

[8] DAI R X, HE X J, HU C L. The association between advanced maternal age and macrosomia: a meta-analysis[J]. Child Obes,2019,15(3):149-155.

[9] SWANK M L, CAUGHEY A B, FARINELLI C K, et al. The impact of change in pregnancy body mass index on macrosomia[J]. Obesity,2014,22(9):1997-2002.

[10] 王芝,祝昌美.经产妇分娩巨大儿的相关因素及妊娠结局分析[J].当代医学,2020,26(30):174-176.

[11] BENAİM C, CARRILHO T R B, FARIAS D R, et al. Vitamin D during pregnancy and its association with birth outcomes: a Brazilian cohort study[J]. Eur J Clin Nutr,2021, 75(3):489-500.

[12] ZHOU J, SU L, LIU M, et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China[J]. Eur J Clin Nutr, 2014,68(8):925-930.

[13] LIU Z, MENG T, LIU J, et al. The individual and joint effects of maternal 25(OH)D deficiency and gestational diabetes on infant birth size[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2020,30(12):2398-2405.

[14] YU L, KE H J, CHE D, et al. Large retrospective cohort study of the association between maternal 25-hydroxyvitamin D status and birth weight of neonate[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2021,5(1):1-7.

[15] YANG G R, DYE T D, LI D. Effects of pre-gestational diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus on macrosomia and birth defects in Upstate New York[J]. Diabetes Res Clin Pract,2019,155(1):107811.

[16] SU R, WANG C, FENG H, et al. Alteration in expression

- and methylation of IGF2/H19 in placenta and umbilical cord blood are associated with macrosomia exposed to intrauterine hyperglycemia[J]. *PLoS One*,2016,11 (2):e0148399.
- [17] WANG D, HONG Y, ZHU L, et al. Risk factors and outcomes of macrosomia in China: a multicentric survey based on birth data[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2017,30 (5):623 – 627.
- [18] OGONOWSKI J, MIAZGOWSKI T. Intergenerational transmission of macrosomia in women with gestational diabetes and normal glucose tolerance[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2015,195(1):113 – 116.
- [19] LU S, FU Y, WU Y Y, et al. Mediating effects of maternal blood triglycerides on the relationship between prepregnancy body mass index and fetal macrosomia[J]. *J Pediatr*, 2020, 226(1):118 – 122.
- [20] WANG X, GUAN Q, ZHAO J, et al. Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus[J]. *Lipids Health Dis*,2018,17(1):78.
- [21] ZULYNYIAK M A, DE SOUZA R J, SHAIKH M, et al. Does the impact of a plant – based diet during pregnancy on birth weight differ by ethnicity? A dietary pattern analysis from a prospective Canadian birth cohort alliance[J]. *BMJ Open*, 2017,7 (11): e017753.
- [22] SONG Y P, CHEN Y H, GAO L, et al. Differential effects of high – fat diets before pregnancy and or during pregnancy on fetal growth development[J]. *Life Sci*,2018,212(1):241 – 250.
- [23] OTENG – NTIM E, VARMA R, CROKER H, et al. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta – analysis[J]. *BMC Med*,2012,10(1):47.
- [24] REID E W, MCNEILL J A, ALDERDICE F A, et al. Physical activity, sedentary behaviour and fetal macrosomia in uncomplicated pregnancies: a prospective cohort study[J]. *Midwifery*,2014,30 (12):1202 – 1209.
- [25] DAVENPORT M H, MEAH V L, RUCHAT S M, et al. Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and meta – analysis[J]. *Br J Sports Med*,2018,52(21):1386 – 1396.
- [26] CHEN S, WANG S, LI T, et al. Effect of PM2.5 on macrosomia in China: a nationwide prospective cohort study[J]. *Pediatr Obes*,2020,15 (2): e12584.
- [27] YANG H, HE B, YALLAMPALLI C, et al. Fetal macrosomia in a Hispanic/Latinx predominant cohort and altered expressions of genes related to placental lipid transport and metabolism[J]. *Int J Obes (Lond)*,2020,44 (8):1743 – 1752.
- [28] LAZODELAVEGAMONROY M L, GONZALEZDOMINGUEZ M I, ZAINA S, et al. Leptin and its receptors in human placenta of small, adequate, and large for gestational age newborns[J]. *Horm Metab Res*, 2017,49(5):350 – 358.
- [29] SCHWARTZ N, QUANT H S, SAMMEL M D, et al. Macrosomia has its roots in early placental development[J]. *Placenta*,2014,35(9):684 – 690.
- [30] WANG D, NA Q, SONG G, et al. The role of circRNA – SETD2/miR – 519a/PTEN axis in fetal birth weight through regulating trophoblast proliferation [J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020 (1):9809632.
- [31] JIANG H, WU W, ZHANG M, et al. Aberrant upregulation of miR – 21 in placental tissues of macrosomia[J]. *J Perinatol*,2014,34(9):658 – 663.
- [32] SUN H, WANG Y C, WANG C C, et al. Metabolic profiling of umbilical cord blood in macrosomia[J]. *Int J Obes (Lond)*,2018,42 (4):679 – 685.
- [33] LI J, CHEN L, QIUQIN T, et al. The role, mechanism and potentially novel biomarker of microRNA – 17 – 92 cluster in macrosomia[J]. *Sci Rep*,2015, 5 (1):17212.
- [34] JOYCE B T, LIU H, WANG L, et al. Novel epigenetic link between gestational diabetes mellitus and macrosomia [J]. *Epigenomics*,2021,13 (15):1221 – 1230.
- [35] SAID A S, MANJI K P. Risk factors and outcomes of fetal macrosomia in a tertiary centre in Tanzania: a case – control study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*,2016,16 (1):243.
- [36] IKEDIONWU C A, DONGARWAR D, YUSUF K K, et al. Pre – pregnancy maternal obesity, macrosomia, and risk of stillbirth: a population – based study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2020,252 (1):1 – 6.
- [37] WASSIMI S, WILKINS R, MCHUGH N G, et al. Association of macrosomia with perinatal and postneonatal mortality among First Nations people in Quebec[J]. *CMAJ*,2011,183 (3):322 – 326.
- [38] VAN LIESHOUT R J, SAVOY C D, FERRO M A, et al. Macrosomia and psychiatric risk in adolescence [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*,2020,29 (11):1537 – 1545.
- [39] VAN LIESHOUT R J, BOYLE M H. Is bigger better? Macrosomia and psychopathology later in life [J]. *Obes Rev*, 2011,12(5):e405 – 11.
- [40] GOMES D, VON KRIES R, DELIUS M, et al. Late – pregnancy dysglycemia in obese pregnancies after negative testing for gestational diabetes and risk of future childhood overweight: an interim analysis from a longitudinal mother – child cohort study[J]. *PLoS Med*,2018,15(10):e1002681.

腹膜透析相关性腹膜纤维化发生机制的研究进展

王 凤 方敬爱

【摘 要】 腹膜透析(PD)广泛应用于终末期肾脏病(ESKD)患者的临床治疗,而腹膜纤维化(PF)是PD最严重的并发症,使得透析充分性降低、腹膜功能衰竭,是患者退出PD治疗的原因之一。本文就细胞因子、基质蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制剂、腹膜炎症、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、NLRP3炎症小体、内皮-间质转分化在PF的作用进行综述。

【关键词】 腹膜透析;腹膜纤维化;发生机制

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.03.023

腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)是维持终末期肾病(end-stage renal disease,ESKD)患者的有效肾脏替代疗法之一。PD的原理是利用腹膜作为半透膜,将含葡萄糖的PD液(peritoneal dialysis fluid,PDF)注入腹腔产生渗透梯度,促进血管内多余的水、尿毒症毒素和代谢废物的清除^[1],具有保护残余肾功能、适应范围广、方便、花费低等优点。然而,腹膜在长时间接触生物学不相容性的PDF,以及受腹膜炎症、尿毒症毒素等因素影响下可导致腹膜形态和功能发生改变,引起腹膜纤维化(peritoneal fibrosis,PF),最终导致腹膜超滤功能丧失,增加PD患者的死亡率。目前,对于PF的发生机制尚未完全阐明。本文就细胞因子、基质蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制剂、腹膜炎症、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、NLRP3炎症小体、内皮-间质转分化在PD相关性PF中的研究进展进行综述,以期能为抑制或防治PF、延长PD时间提供理论依据。

1 腹膜的病理变化

腹膜是排列在腹腔腔内的浆膜。腹膜的大小接近体表面积,成人腹膜面积约为1~2 m²。腹膜由间皮细胞(mesothelial cells,MCs)及少量结缔组织构成,薄而光滑,其中MCs在PD发

展过程中起关键作用^[2]。长时间暴露于生物学不相容性(高糖、葡萄糖降解产物、乳酸缓冲液、酸性pH值和高渗)的PDF、腹膜炎症、尿毒症毒素等均可刺激腹膜间皮细胞(peritoneal mesothelial cells, PMCs)发生上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),从而转化为成纤维细胞并产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),ECM过度沉积可导致腹膜损伤;或者是受损的PMCs分泌大量的细胞因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,过度表达的细胞因子可进一步促进腹膜组织发生纤维化^[3-5]。在发生PF时,PD患者腹膜组织明显增厚,可见MCs丢失、间皮下层胶原纤维沉积及炎症细胞浸润和血管生成^[6]。在PF大鼠模型中也有相同表现,且大鼠腹膜组织中的纤维化标志物如胶原蛋白Ⅲ(Col Ⅲ)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)以及信号通路蛋白的表达明显增加^[7]。

2 PF的发生机制

2.1 细胞因子的过度表达与PF

作者单位: 030000 山西太原 山西医科大学第一临床医学院(王凤)
030000 山西太原 山西医科大学第一医院肾内科(方敬爱)
通信作者: 方敬爱, fja3455001@126.com

[41] GUILLEMETTE L, DURKSEN A, RABBANI R, et al. Intensive gestational glycemic management and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Obes (Lond), 2017, 41 (7): 999-1004.
[42] ROZENBERG P. In case of fetal macrosomia, the best strategy is the induction of labor at 38 weeks of gestation [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016, 45 (9): 1037-1044.
[43] NGUYENGU M T, OUZOUNIAN J G. Evaluation and management of fetal macrosomia [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2021, 48 (2): 387-399.

[44] 肖淑兰, 薛海霞, 刘丽莉, 等. HbA1c、C肽、胰岛素、IGF-1对巨大儿诊断的临床价值 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42 (8): 827-829.
[45] RAO J, FAN D, WU S, et al. Trend and risk factors of low birth weight and macrosomia in south China, 2005-2017: a retrospective observational study [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 3393.
[46] KOMINIAREK M A, PEACEMAN A M. Gestational weight gain [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217 (6): 642-651.

(2022-04-22 收稿)
(本文编校: 张迪, 崔月婷)