

子痫前期血清指标研究进展

曹丽¹,冯卫红¹,李红梅²

(1. 西北妇女儿童医院妇产科,陕西 西安 710000;2. 延安大学附属医院妇产科,陕西 延安 716000)

摘要:子痫前期是影响孕产妇及胎儿发病率和病死率的主要原因之一,但其发病机制至今尚未明确。目前与子痫前期相关的免疫细胞因子、系统性炎症指标备受关注,故该文将对免疫因子、系统性炎症指标与子痫前期的关系予以综述,为子痫前期的病因研究提供依据。

关键词:子痫前期;血管内皮生长因子;白细胞介素;中性粒细胞与淋巴细胞比值;血小板淋巴细胞比值

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.11.006

Serological progress of preeclampsia serum index

CAO Li¹,FENG Weihong¹,LI Hongmei²

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Northwest Women's & Children's Hospital, Xi'an Shaanxi 710000, China;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Yanan University, Yanan, Shaanxi 716000, China)

Abstract: Preeclampsia (PE) is one of the main factors affecting maternal and fetal morbidity and mortality, but its pathogenesis has not yet been determined. At present, the immune cytokine and systemic inflammatory response (SIR) markers related to PE were the hot points in recent years. Therefore, PE related cytokines and SIR markers were reviewed in this paper to provide a theoretical basis for the etiological study of preeclampsia.

Key words: Preeclampsia; Vascular endothelial growth factor; Interleukin; Neutrophil lymphocyte ratio; Platelet lymphocyte ratio

基金项目:延安市科学技术研究发展计划项目(2015HM01-10)

通信作者:李红梅,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为围产医学,E-mail:liudengke02@126.com

参考文献

- [1] MACONI G, MANES G, PORRO GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(8):1149-1155.
- [2] 樊代明, 张学庸, 陈希陶, 等. 抗低分化胃癌细胞系 MKN-46-9 单克隆抗体的制备及免疫组化鉴定[J]. 解放军医学杂志, 1988, 13(1):12-15.
- [3] ZHAO J, GUO LY, YANG JM, et al. Sublingual vein parameters, AFP, AFP-L3, and GP73 in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2):7062-7067.
- [4] XU P, SUNZ, WANG Y, et al. Long-term use of indomethacin leads to poor prognoses through promoting the expression of PD-1 and PD-L2 via TRIF/NF- κ B pathway and JAK/STAT3 pathway to inhibit TNF- α and IFN- γ in hepatocellular carcinoma[J]. Exp Cell Res, 2015, 337(1):53-60.
- [5] ZHANG L, REN J, PAN K, et al. Detection of gastric carcinoma-associated MG7-Ag by serum immuno-PCR assay in a high-risk Chinese population, with implication for screening[J]. Int J Cancer, 2010, 126(2):469-473.
- [6] 李琪毅, 王琴, 戴迟兵, 等. 双重染色内镜联合 MG7 抗原检测对早期胃癌及癌前病变的诊断意义[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(10):1575-1577, 1600.
- [7] 吴瑾, 吴华星, 刘丹, 等. 血清与组织中 MG7 抗原表达对胃癌前病变风险预测的临床意义[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18(6):431-435.
- [8] 陈建婷, 梁树辉, 岳晚霞, 等. 1A6 /DRIM 表达及血清 MG7-Ag 含量在胃癌早期诊断中的价值[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(8):1888-1890.
- [9] 刘华一, 王秀娟, 张莎, 等. 胃蛋白酶原与胃癌单克隆抗体联合检测在胃癌前病变诊断中的应用[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(34):5521-5526.
- [10] 邓志华, 王琦, 师水生, 等. 胃癌相关抗原 MG7 对上消化道肿瘤的的诊断价值[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(7):427-428.
- [11] 赵云平, 王如文, 蒋耀光, 等. 胃癌相关抗原 MG7-Ag 在食管癌组织中表达的意义[J]. 中华消化外科杂志, 2007, 6(6):421-423.
- [12] 孟繁平, 丁杰, 喻召才, 等. 胃癌 MG7-Ag 模拟表位减毒鼠伤寒沙门菌活菌疫苗研制及免疫效果[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(9):546-549.
- [13] WANG XD, GAONN, DIAO YW, et al. Conjugation of toll-like receptor-7 agonist to gastric cancer antigen MG7-Ag exerts antitumor effects[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26):8052-8060.

(收稿日期:2017-03-30,修回日期:2017-05-03)

子痫前期(PE)是妊娠最常见并发症之一,全球发病率大约为 4.6%^[1],占全球孕产妇病死率的 12%^[2]。但 PE 病因尚未研究清楚,目前可能的机制有血管生成异常、慢性炎性反应、母胎间免疫耐受不足、胎盘组织缺氧等,与其相关的血清指标或细胞因子有单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血小板淋巴细胞比值(PLR)、白细胞介素(IL)。本文现对以上几个相关血清细胞因子及系统炎性指标予以综述,为 PE 的临床研究提供依据。

1 MCP-1

MCP-1 是趋化因子家族成员之一,通过与特异性受体结合趋化单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞、自然杀伤细胞炎症部位,参与炎症反应。除此之外,MCP-1 在调节 Th1/Th2 免疫平衡中起着重要作用。研究发现^[3],PE 患者子宫螺旋动脉浸润着大量巨噬细胞,而滋养细胞浸润较少,正常妊娠时螺旋动脉周围分布着大量滋养细胞,却很难发现巨噬细胞浸润。同时,巨噬细胞产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)可使滋养细胞凋亡,致使滋养细胞浸润子宫螺旋动脉发生障碍,故 MCP-1 通过趋化巨噬细胞间接影响了滋养细胞的侵入功能^[4],导致螺旋动脉重铸不足,引起 PE 的发生。另外,有研究报道,PE 患者不仅胎盘中被检测 MCP-1 过度表达,而且母体血清中 MCP-1 也比正常孕妇明显增加^[5]。Cui 等^[6]研究发现,孕中期 PE 组血清中 MCP-1 高于对照组,MCP-1/白细胞介素-10(IL-10)比值也显著高于正常组,且随病情增加而增加,证实了 MCP-1 通过调节免疫平衡参与 PE 的发生。同时,通过 ROC 曲线统计分析得出:联合 MCP-1、MCP-1/IL-10 比值、脐动脉血流阻力指数(RI)和脐动脉搏动指数(PI)最佳诊断截断点为 0.973,预测 PE 灵敏度为 94%,特异性为 80%,故推测 MCP-1/IL-10 比值结合影像学指标对 PE 有一定的预测价值。崔世红等^[7]通过采用反转录 PCR(RT-PCR)检测胎盘中 MCP-1 的表达,发现 MCP-1 在绒毛毛细血管内皮细胞和滋养细胞均有表达,提示 MCP-1 趋化炎性细胞因子到血管周围,导致血管内皮细胞受损,参与 PE 的病理过程。总之,MCP-1 不论是通过调节免疫炎症平衡,还是通过影响滋养细胞浸润,都与 PE 的发生发展密切相关。

2 IL

研究发现^[8],PE 的发生可能与 Th1/Th2 介导的免疫失衡和炎性损伤有关,Th1 型细胞主要分泌

白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-17(IL-17)、干扰素- γ (IFN- γ)等促炎因子,促炎因子具有抑制和损伤血管内皮细胞功能,Th2 型细胞主要分泌白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-35(IL-35)、IL-10 等抗炎性因子,而抗炎因子通过抑制炎性细胞的活性产生抗体发挥免疫保护作用,故抗炎因子缺乏也会使免疫失衡,因此,调节免疫反应的细胞因子失衡在 PE 的发病中发挥重要作用。

2.1 IL-12 与 IL-4 IL-12 是由活化的巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)分泌的 Th1 型细胞因子,其可诱导增强 NK 细胞活性,促进炎症反应,也是诱导细胞免疫排斥反应的主要因素^[9]。而 IL-4 由 Th2 细胞产生的抗炎因子,一方面能抑制促炎因子活性,另一方面可介导 B 细胞产生抗体和同种免疫耐受,具有免疫保护作用^[10]。吕艳关等^[11]研究发现,与正常妊娠组相比,PE 组患者血清 Th1 型细胞因子 IL-12 和 IFN- γ 的表达水平均显著升高,而 Th2 类细胞因子 IL-10 和 IL-4 水平均明显下降,推测 Th1 型细胞因子过表达和 Th2 型细胞因子表达减弱,共同促使 PE 的发生。王立俊等^[12]通过酶联免疫吸附测定(ELISA)方法检测 PE 患者血清 IL-12 水平,PE 组 IL-12 和 NK 细胞均明显高于对照组,外周血中 NK 细胞与 IL-12 有明显的正相关关系,进一步证实了 IL-12 通过激活 NK 细胞,诱导免疫介导的血管内皮细胞损伤和炎症反应,引发 PE。同时,梁慧丽^[13]等的研究结果显示,轻度 PE 组和正常妊娠组血清中 IL-4 和 IFN- γ 差异无统计学意义,而 PE 重度组血清中 IL-4 和 IFN- γ 显著高于 PE 轻度组,PE 重度组血清中 IFN- γ /IL-4 比值明显高于正常对照组,故认为,Th1/Th2 的表达失衡可能是 PE 免疫学发病机制中的重要环节。

2.2 IL-35 与 IL-17 IL-35 是 IL-12 家族新成员。IL-35 是一种主要由调节 T 细胞(Tregs)分泌的抑制性细胞因子,也是诱导 Tregs 增殖和减少辅助性 T17 细胞的新抗炎细胞因子,广泛参与体内免疫应答过程。IL-17 由 T17 细胞产生的致炎因子,可以促进 T 细胞的激活和刺激上皮细胞、内皮细胞等产生多种细胞因子及黏附分子,激活、募集中性粒细胞从而导致炎症。近年来,研究表明 IL-35、IL-17 可能参与妊娠的免疫反应。妊娠前 3 个月滋养细胞表达和分泌 IL-35 可能有助于母体的免疫耐受,维持妊娠^[14]。妊娠期间 IL-35 也是一个很重要的调节局部免疫反应的细胞因子^[15]。Ozkan 等^[14]研究显示:PE 组血清 IL-35 水平显著低于正常妊娠组,同时,IL-35 与血压呈负相关关系。许多研究表明复发性流产、受

孕失败都与 IL-17 增加有密切的联系^[16-17]。Darmochwal-kolarz 等^[17]研究显示 PE 组孕妇 T 淋巴细胞产生 IL-17 百分比显著高于血压正常组孕妇。Cao 等^[18]以 42 例 PE 和 22 例正常妊娠妇女为研究对象,通过 ELISA 血清中 IL-35 和 IL-17 的含量,以及通过实时定量 PCR (qPCR) 技术检测外周血 Treg、Th17 转录因子,得出 PE 血清 IL-35 显著低于对照组,IL-17 明显高于正常妊娠组;PE 组 Treg 转录因子较对照组明显降低,而 Th17 转录因子显著高于正常组,结果表明 PE 发生可能与母体 Th17/Treg 免疫失衡密切相关。

3 VEGF

关于 PE 的发病机制,众多学者一致认为,血管内皮细胞损伤是中心环节^[19-20]。免疫细胞因子失衡、炎症反应、滋养细胞浸润不足等各种因素使胎盘缺血、缺氧等功能障碍,从而释放一系列血管活性因子,使血管内皮细胞广泛受损,引发 PE 的发病^[21]。

VEGF 是一种糖蛋白二聚体,与其受体血管内皮生长因子受体-1 (Flt-1) 结合,具有很强的促新生血管内皮分裂增殖能力^[22]和使血管通透性增加的功能,而可溶性血管内皮生长因子受体-1 (sFlt-1) 具有抑制血管生成功能^[23]。VEGF 参与 PE 发病机制可能是通过促进血管内皮细胞分裂、增殖,促使胎盘血管的形成和发育,而且还具有调节滋养细胞浸润功能,故 VEGF 表达减少和 sFlt-1 表达增加导致胎盘血管形成不良,从而使胎盘缺血缺氧,进一步加重血管内皮损伤,致使 PE 的发生发展。辛思明等^[23]研究结果显示,与正常对照组比较,PE 组孕妇胎盘和血清 VEGF 表达水平均明显降低,血清 sFlt-1 表达水平均显著增加。刘霞^[24]的研究证实,PE 轻度组、重度组血清 VEGF、胎盘生长因子 (PLGF) 水平明显低于对照组,而 PE 重度组血清 VEGF、PLGF 水平较 PE 轻度组明显降低;PE 重度组、轻度组血清 sFlt-1 水平明显高于对照组,而重度 PPE 组血清 sFlt-1 水平显著高于轻度 PE 组,进一步证实 VEGF、PLGF、sFlt-1 共同参与 PE 的发病,并且与病情严重程度相关。

4 NLR 与 PLR

目前研究推测妊娠早期滋养细胞侵入不足和母体免疫改变易导致 PE 的发生^[8]。妊娠妇女体内免疫改变引起母体过度炎症反应和胎盘形成不良,导致毛细血管通透性增加、微血管血栓形成、血管张力增加,最终共同促使 PE 的发生发展^[25]。近年来,NLR 和 PLR 被证实是外周血中新的非特异性系

统炎症(SIR)指标,参与 PE 的发生发展。NLR 是机体防御感染的第一道防线的中性粒细胞和进行免疫调节的淋巴细胞的比值,与各种疾病密切相关,比如冠心病、炎症疾病、妇产科恶性肿瘤^[26-27]。与正常妊娠妇女比较,PE 孕妇体内存在 Th1/Th2 失衡及其分泌的促炎因子和抗炎因子的失衡^[28],而血小板和淋巴细胞是与免疫调节相关的重要血液参数,PLR 作为一个独特免疫反应因子在免疫反应中起着重要作用^[29]。相关研究显示,PLR 在肺癌、卵巢癌和结肠癌等疾病中是一个更敏感的系统炎症指标和预测因子^[30]。妊娠妇女体内原本就存在系统炎症反应,近年来,国外学者通过对 NLR 和 PLR 与 PE 关系进行研究,探讨新的炎症指标 (NLR 和 PLR) 在预测 PE 发生和病情发展中的价值。Toptas 等^[31]研究发现 PE 组 NLR、PLR 高于正常孕妇,两组间差异无统计学意义,而 PLR 在 PE 重度组明显高于 PE 轻度组,故推测 PLR 可以预测 PE 的病情。也有研究报道,PE 组 NLR 显著高于正常妊娠组^[32]。同时,Gezer 等^[33]通过测定正常妊娠和 PE 妊娠妇女孕 7 ~ 14 周外周血 NLR、PLR 值,PE 组 NLR 和 PLR 显著高于对照组;用 ROC 曲线统计方法得出,NLR 诊断截断点 ≥ 3.08 时,预测 PE 灵敏度为 74.6%,特异性为 70.1%;PLR 诊断截断点 ≥ 126.8 ,预测 PE 的灵敏度为 71.8%,特异性 72.4%,故推测可以为临床早期筛检无症状 PE 提供依据。临床工作中我们也会发现 PE 孕妇血清 NLR 和 PLR 与正常妊娠妇女相比存在差异,由此推测 NLR 和 PLR 与 PE 存在密切联系。故可以进一步进行实验研究,探讨 NLR 和 PLR 在 PE 的预测和病情评估中的价值,以及是否可以通过抗炎治疗改善预后,而且 PLR 和 NLR 均由产前血常规检查得来,价格便宜、快速、操作简单易行,为临床诊断及治疗提供可靠依据。

5 展望

综上所述,多种免疫细胞因子和血清炎症指标不仅与 PE 有紧密联系,而且相互作用共同参与 PE 的发生,还可能具有预测 PE 价值,因此,可以通过孕期血清检测,预测 PE 的发生及病情严重程度,为临床早期干预及积极治疗提供依据,尤其是新的系统性炎症指标 (NLR 和 PLR) 更待进一步临床研究。

参考文献

- [1] 彭婷,李笑天. 妊娠期高血压疾病并发胎盘功能障碍性疾病及其诊治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(12):

- 902-905.
- [2] ROBERTS JM, COOPER DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia[J]. The Lancet, 2001, 357(9249): 53-56.
- [3] REISTER F, FRANK HG, HEYL W, et al. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in preeclampsia differs from that in healthy patients[J]. Placenta, 1999, 20(2): 229-233.
- [4] 王琴, 何晓宇, 许波, 等. 孕中期血清单核细胞趋化因子-1 对妊娠期高血压疾病的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2011, 12(2): 130-133.
- [5] 张惠, 刘伟. PE 滋养细胞功能障碍病因学研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(4): 305-308.
- [6] CUI S, GAO Y, ZHANG L, et al. Combined use of serum MCP-1/IL-10 ratio and uterine artery Doppler index significantly improves the prediction of preeclampsia[J]. Clinica Chimica Acta, 2017, 473: 228-236.
- [7] 崔世红, 高亚南, 张琳琳, 等. 不同类型 PE 患者胎盘组织内 NFAT5、MCP-1 的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(3): 183-187.
- [8] OLUSI SO, DIEJOMAOH M, OMU A, et al. Interleukins in preeclampsia[J]. Annals of Saudi medicine, 2000, 20(1): 4-7.
- [9] KOURILSKY P, TRUFFA-BACHI P. Cytokine fields and the polarization of the immune response[J]. TRENDS in Immunology, 2001, 22(9): 502-509.
- [10] SAITO S. Cytokine network at the feto-maternal interface[J]. Journal of reproductive immunology, 2000, 47(2): 87-103.
- [11] 吕艳关, 赵玉杰, 魏红. IL-12、IFN- γ 、IL-10、IL-4 和 Th1/Th2 在 PE 孕妇血清中的表达水平及其意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(6): 805-807.
- [12] 王立俊, 张立功, 左常婷. 外周血 NK, IL-12, CRP 在 PE 中的测定及意义[J]. 山东大学学报(医学版), 2008, 46(4): 424-426.
- [13] 梁慧丽. IFN- γ 、IL-4 在 PE 患者血清中的表达水平及平衡变化[D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [14] OZKAN ZS, SIMSEK M, IHHAN F, et al. Plasma IL-17, IL-35, interferon- γ , SOCS3 and TGF- β levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014, 27(15): 1513-1517.
- [15] MAO H, GAO W, MA C, et al. Human placental trophoblasts express the immunosuppressive cytokine IL-35[J]. Human immunology, 2013, 74(7): 872-877.
- [16] LARESQOITI-SERVITJE E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia[J]. Journal of leukocyte biology, 2013, 94(2): 247-257.
- [17] DARMOCHWAL-KOLAR D, KLUDKA-STERNIK M, TABARKKJEW-ICZ J, et al. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia[J]. Journal of reproductive immunology, 2012, 93(2): 75-81.
- [18] CAO W, WANG X, CHEN T, et al. The Expression of Notch/Notch Ligand, IL-35, IL-17, and Th17/Treg in preeclampsia[J]. Disease Markers, 2015, 2015(6): 1-9.
- [19] 高劲松, 沈晶, 蒋宇林, 等. 妊娠中期孕妇血清 sFlt-1、PlGF 水平及比值变化预测 PE 发生的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(1): 22-25.
- [20] 任思佳, 王冬梅. PE 血管内皮损伤的研究与进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(9): 127-128.
- [21] 范立叶, 代秀云, 张兰芹, 等. 血清 VEGF、sFlt-1、NO 在妊娠期高血压疾病患者中的表达水平及意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(7): 85-87.
- [22] 代秀云, 范立叶, 张树英, 等. VEGF、NO 与妊娠期高血压疾病的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 22(12): 7-8.
- [23] 辛思明, 吴斌, 黄齐香, 等. HIF-1 α 、VEGF、sFlt-1 与重度 PE 发病的关系[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 55(6): 51-54.
- [24] 刘霞. PE 孕妇 sEng、VEGF、PLGF、sFlt-1 水平与脐动脉血流变化[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(8): 774-776.
- [25] AIKEN CEM, BROCKELSBY JC. Preeclampsia: A multifaceted disorder of pregnancy[M]. Springer International Publishing: Arterial Disorders, 2015: 347-358.
- [26] KURTOGLU E, KOKCU A, CELIK H, et al. Platelet indices may be useful in discrimination of benign and malignant endometrial lesions, and early and advanced stage endometrial cancer[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2015, 16(13): 5397.
- [27] SUNBUL M, GERIN F, DURMUS E, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension[J]. Clinical and Experimental Hypertension, 2014, 36(4): 217-219.
- [28] ROL B, JUDIT S, KRISTINA N, et al. Biomarkers of coagulation, inflammation, and angiogenesis are independently associated with preeclampsia[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2012, 68(68): 258-270.
- [29] TASOGLU I, SERT D, COLAK N, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and the platelet-lymphocyte ratio predict the limb survival in critical limb ischemia[J]. Clinical & Applied Thrombosis/hemostasis Official Journal of the International Academy of Clinical & Applied Thrombosis/hemostasis, 2013, 20(6): 645.
- [30] CAKMAK B, GULUCU S, ALIYEV N, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios in endometrial hyperplasia[J]. Obstetrics & Gynecology Science, 2015, 58(2): 157-161.
- [31] TOPTAS M, ASIK H, KALYONCUOGLU M, et al. Are Neutrophil/Lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio predictors for severity of preeclampsia[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2016, 5(1): 27-31.
- [32] KURTOGLU E, KOKCU A, CELIK H, et al. May ratio of neutrophil to lymphocyte be useful in predicting the risk of developing preeclampsia? A pilot study[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014, 28(1): 97-99.
- [33] GEZER C, EKIN A, ERTAS IE, et al. High first-trimester neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios are indicators for early diagnosis of preeclampsia[J]. Ginekologia Polska, 2016, 87(6): 431.

(收稿日期: 2016-12-15, 修回日期: 2017-03-31)