

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.09.020

◇临床医学◇

子痫前期病人血清相关炎症因子及胎盘生长因子的变化及意义

杨亚文¹, 林小满², 孙礼强², 张洪文², 韩秋峪²作者单位:¹徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221004; ²徐州医科大学附属医院妇产科, 江苏 徐州 221004

通信作者: 韩秋峪, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为围生医学, E-mail: H-hong@yeah.net

基金项目: 徐州市重点研发计划(社会发展)项目(KC18214)

摘要:目的 探讨子痫前期病人血清中白细胞介素 12(IL-12), 白细胞介素 4(IL-4)及胎盘生长因子(PLGF)水平与子痫前期发病的关系。方法 选择 2019 年 1—5 月在徐州医科大学附属医院产科收治并分娩的子痫前期孕妇 70 例, 其中早发型子痫前期组 33 例, 晚发型子痫前期组 37 例, 同期住院分娩的正常妊娠孕妇 30 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定各组孕妇血清中 IL-12, IL-4, PLGF 含量。采用 $\bar{x} \pm s$ 、单因素方差分析等进行统计学分析。结果 早发型子痫前期组血清 PLGF 含量 (270.34 ± 37.69) pg/mL 低于晚发型子痫前期组 (305.32 ± 37.77) pg/mL, 两组均低于对照组 (365.76 ± 18.94) pg/mL ($P < 0.05$); 早发型子痫前期组血清 IL-12 含量 (179.36 ± 12.93) pg/mL 高于晚发型子痫前期组 (158.11 ± 20.55) pg/mL, 两组均高于对照组 (131.51 ± 8.88) pg/mL ($P < 0.05$); 早发型子痫前期组及晚发型子痫前期组 IL-4 含量 (28.82 ± 3.76) pg/mL 及 (31.36 ± 4.01) pg/mL 均低于对照组 (35.36 ± 3.52) pg/mL ($P < 0.05$), 早发组与晚发组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 孕妇血清中 PLGF 及 IL-4 随着子痫前期病情进展降低, IL-12 随着子痫前期病情进展升高, 提示免疫失衡可能影响胎盘功能, 加剧子痫前期的病情进展。

关键词: 子痫前期; 炎症因子; 白细胞介素 4; 白细胞介素 12; 胎盘生长因子

Changes and significance of serum inflammatory factors and placental growth factors in patients with preeclampsia

YANG Yawen¹, LIN Xiaoman², SUN Liqiang², ZHANG Hongwen², HAN Qiuyu²

Author Affiliations: ¹Graduate School of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China; ²Department of Obstetrics, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between interleukin-12 (IL-12), interleukin-4 (IL-4) and placental growth factor (PLGF) levels and the onset of preeclampsia in patients with preeclampsia. **Methods** Seventy cases of pregnant women with preeclampsia admitted and delivered in obstetrics department of The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2019 to May 2019 were selected, including 33 cases in the early-onset preeclampsia group and 37 cases in the late-onset preeclampsia group. Thirty cases of normal pregnant women hospitalized for delivery during the same period were selected as the control group. Serum levels of IL-12, IL-4 and PLGF were determined by ELISA. The mean $\pm$ standard deviation and one-way anova were used for statistical analysis. **Results** Serum PLGF content in early-onset preeclampsia group (270.34 ± 37.69) pg/mL was lower than that in late-onset preeclampsia group (305.32 ± 37.77) pg/mL, and both groups were lower than the control group (365.76 ± 18.94) pg/mL ($P < 0.05$). Serum IL-12 content in early-onset preeclampsia group (179.36 ± 12.93) pg/mL was higher than that in late-onset preeclampsia group (158.11 ± 20.55) pg/mL, and both groups were higher than the control group (131.51 ± 8.88) pg/mL ($P < 0.05$). The IL-4 content in early-onset preeclampsia group (28.82 ± 3.76) pg/mL and late-onset preeclampsia group (31.36 ± 4.01) pg/mL were lower than that in the control group ($P < 0.05$), the early onset group was lower than the late onset group, but the difference was not statistically significant. **Conclusion** Serum levels of PLGF and IL-4 in pregnant women decreased while IL-12 increased with the progression of preeclampsia, which suggests that immune imbalance may affect placental function and aggravate the progress of preeclampsia.

Key words: Pre-eclampsia; Inflammatory factor; Interleukin 4; Interleukin 12; Placental growth factor

子痫前期是妊娠期特发性疾病之一, 其病因及发病机制尚未完全阐明, 主要观点包括: 子宫螺旋小动脉重铸不足, 炎症免疫过度激活, 血管内皮细

胞受损, 遗传因素, 营养缺乏等^[1]。临床上将孕 34 周前发病者称为早发型子痫前期, 其具有发病早、病情重、母儿结局差等特点^[2]。孕 34 周及以后发病

者称为晚发型子痫前期,其母儿结局相对较好^[3]。有研究表明正常妊娠依赖于母胎免疫平衡的建立及维持^[4]。在正常妊娠时,母体的Th1/Th2免疫状态向Th2漂移,而子痫前期孕妇的免疫状态向Th1漂移。本研究旨在通过研究子痫前期病人血清中Th1及Th2相关的细胞因子白细胞介素12(IL-12),白细胞介素4(IL-4)含量及胎盘生长因子(PLGF)的含量与子痫前期的病情进展的关系,为临床中子痫前期的早发现,早诊疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1—5月于徐州医科大学附属医院产科住院分娩的子痫前期病人70例,诊断标准参照第9版《妇产科学》^[1]。其中早发型子痫前期33例作为早发组;晚发型子痫前期37例作为晚发组;同期住院分娩的正常妊娠孕妇30例作为对照组。纳入病人均为单胎,既往无子痫前期及其他不良孕产史,平素身体健康、无基础疾病、且排除其他内、外科合并症。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,研究对象知情且同意。

1.2 研究方法 样本采集:抽取入组孕妇入院时空腹肘静脉血3~5 mL,室温下血液自然凝固30 min,在4℃恒温离心机中,以1 000 g离心15 min取上清,标本皆清澈透明,排除溶血污染。置于-80℃超低温冰箱内保存待用。实验方法:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定各样本中IL-4, IL-12, PLGF的水平。本研究所用试剂盒均为Bioswamp产品(批号201905),操作步骤严格按照试剂盒说明书。

1.3 统计学方法 所有数据均采用SPSS 25.0统计软件进行分析,近似正态分布的计量资料的描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;多组间比较用单因素方差分析,其中多组间的两两比较采用LSD法;相关性分析采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般情况比较 三组间孕妇孕次及产次差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。早发组分娩时孕周明显低于晚发组及对照组,晚发组亦低于对照组(均 $P < 0.05$)。早发组及晚发组分娩时年龄较对照组均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),早发组与晚发组两组之间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

2.2 各组血清中细胞因子IL-12, IL-4及PLGF比较 早发型子痫前期组血清中PLGF含量低于晚发型子痫前期组,两组均低于对照组,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);早发型子痫前期组血清中IL-12含量高于晚发型子痫前期组,两组均高于对照

组,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);早发型子痫前期组及晚发型子痫前期组血清中IL-4含量均低于对照组($P < 0.05$)。但早发组血清中IL-4含量与晚发组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表1 早发型、晚发型子痫前期与正常妊娠对照
一般情况比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	孕周/周	孕次/次	产次/次
对照组	30	27.25±1.83	38.88±1.03	2.13±0.99	1.63±0.74
早发组	33	32.31±3.81 ^a	31.37±1.99 ^{ab}	2.81±1.47	1.75±0.93
晚发组	37	31.44±5.63 ^a	36.96±1.60 ^a	2.69±1.49	1.75±0.86
F值		3.691	68.837	0.668	0.066
P值		0.035	<0.001	0.519	0.936

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与晚发组比较,^b $P < 0.05$

表2 早发型、晚发型子痫前期与正常妊娠对照血清中
白细胞介素12(IL-12),白细胞介素4(IL-4)及胎盘
生长因子(PLGF)结果比较/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-12	IL-4	PLGF
对照组	30	131.51±8.88	35.36±3.52	365.76±18.94
早发组	33	179.36±12.93 ^{ab}	28.82±3.76 ^a	270.34±37.69 ^b
晚发组	37	158.11±20.55 ^a	31.36±4.01 ^a	305.32±37.77 ^a
F值		41.298	12.251	34.889
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与晚发组比较,^b $P < 0.05$

2.3 相关性分析 结果显示血清中PLGF含量与IL-12呈负相关($r = -0.729$, $P < 0.001$),与IL-4呈正相关($r = 0.329$, $P = 0.022$)。

3 讨论

子痫前期是妊娠期高血压疾病的一种,其平均发病率占孕妇的2%~8%,是严重威胁母婴健康的特发性疾病^[5]。正常妊娠时,母胎之间免疫平衡的建立与维持至关重要。吕英璞等^[6]研究发现Th1型细胞因子对子痫前期的病情进展有促进作用,不利于妊娠的维持。IL-12作为一种前炎性因子,它可诱导免疫平衡向Th1方向极化,增强细胞免疫的作用,影响胎盘功能,从而促进子痫前期一系列症状的发生。而Th2型细胞因子所产生的体液免疫反应对妊娠的维持有保护作用。IL-4是典型的由Th2类细胞产生的细胞因子^[7],IL-4可促进巨噬细胞分泌抗炎因子,促进血管生成及组织重构,且有利于胎盘血管形成,增强胎盘的着床能力,改善胎盘浅着床。同时在IL-4的作用下,Th0细胞向Th2细胞分化,进一步增强体液免疫,从而保护母体的妊娠过程。本研究中,早发型子痫前期病人血清中IL-12含量高于晚发组及对照组,晚发组高于对照组(均 $P <$

0.05),说明病情发生越早,细胞免疫向Th1偏移越明显,提示病情越重。而对于血清中IL-4含量,早发组及晚发组相较于对照组均降低($P < 0.05$),但早发组虽然低于晚发组,但二者之间差异无统计学意义。这可能与妊娠本身所致的免疫平衡向Th2偏移有关。

Benton等^[8]认为,外周血中PLGF水平是反映胎盘功能的一项重要指标。PLGF是血管内皮生长因子家族的成员之一,是胎盘血管生成的重要旁分泌因子,是滋养层细胞的重要调节物,适量的PLGF有益于胎盘血管网络的形成,保证胎儿生长所需^[9]。杜军华等^[10]研究显示PLGF在早孕期(孕5~15周)呈现低水平表达,而在孕15周左右急剧上升,到孕30周左右达到高峰,随后由于胎盘成熟老化,PLGF水平明显下降。结合各组孕周,在正常妊娠情况下,早发组血清中PLGF浓度应高于晚发组,且高于对照组。而本研究中,早发型子痫前期组孕妇血清中PLGF含量低于晚发组及对照组,晚发组低于对照组,均差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),这与生理性变化相反,提示病情出现越早,胎盘功能下降程度越严重,病情越重,母儿预后越差。这与冯鑫等^[11]研究结果一致。

有学者认为,子痫前期的危险因素包括年龄,既往有子痫前期病史,多胎,心血管疾病及糖尿病,结缔组织病等^[12]。并认为年龄是子痫前期的独立危险因素。本研究显示,子痫前期的发生与年龄有关,年龄越大发生子痫前期的风险升高,这与王明辉等^[13]研究结果一致,但本研究中,早发组及晚发组子痫前期孕妇年龄差无统计学意义。Li等^[14]研究发现,当年龄 > 35 岁时,妊娠所患子痫前期的风险明显升高。本研究只证实随着年龄增大,妊娠患病风险增高,而不能证明35岁作为疾病发生的重要界限,这可能与本研究样本量较少有关,需进一步扩大样本量研究。

通过本研究可以发现,子痫前期病人血清中Th1类细胞因子IL-12含量明显升高,且病情发展越早,变化越明显。而对于血清中Th2类细胞因子IL-4含量,子痫前期发病越早,IL-4含量越低,提示病情越重。血清中PLGF与IL-12负相关,与IL-4正相关,提示可能存在免疫平衡向Th1的偏移改变,并影响了胎盘功能。且发病越早,提示免疫平衡可能向Th1偏移越明显,病情越重。本研究进行了差异分

析,我们发现免疫平衡偏移所致血清中的细胞因子含量改变,可较好地体现病情进展情况,我们将进一步扩大研究,确定不同孕周相关指标的参考值范围,以期临床早诊断、早治疗子痫前期提供可靠依据。

参考文献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:83-85.
- [2] VALENSISE H, VASAPOLLO B, GAGLIARDI G, et al. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the late phase of the disease[J]. Hypertension, 2008, 52(5): 873-880.
- [3] KUCUKGOZ GU, OZGUNEN FT, BUYUKKURT S, et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013, 26(12): 1228-1233.
- [4] PEREZ-SEPULVEDA A, TORRES MJ, KHOURY M, et al. Innate immune system and preeclampsia[J]. Front Immunol, 2014, 5: 244.
- [5] KHODZHAIEVA ZS, KOGAN YA, SHMAKOV RG, et al. Clinical and pathogenetic features of early- and late-onset pre-eclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(18): 2980-2986.
- [6] 吕英璞,莫中福,张文真,等. TH1/Th2比率变化与子痫前期相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(4): 232-235.
- [7] CHAIWORAPONGSA T, ROMERO R, GOSTSCH F, et al. Acute pyelonephritis during pregnancy changes the balance of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2010, 23(2): 167-168.
- [8] BENTON SJ, HU Y, XIE F, et al. Can placental growth factor in maternal circulation identify fetuses with placental intrauterine growth restriction?[J]. Am J Obstet Gynecol, 2012, 206(2): 163.
- [9] YANG W, AHN H, HINRICHS M, et al. Evidence of a novel isoform of placenta growth factor (PLGF-4) expressed in human trophoblast and endothelial cells[J]. J Reprod Immunol, 2003, 60(1): 53-60.
- [10] 杜军华,乔洪源,尹宜发.血清CEA、CA125及Cyfra21-1水平对中期非小细胞肺癌患者预后的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(2): 137-140.
- [11] 冯鑫,张曙莹.孕妇血清中胎盘生长因子对子痫前期及妊娠结局影响的研究[J]. 徐州医科大学学报, 2017, 37(8): 555-557.
- [12] EILAND E, NZERUE C, FAULKNER M. Preeclampsia 2012[J]. J Pregnancy, 2012, 2012: 586578. DOI: 10.1155/2012/586578.
- [13] 王明辉,田文君,孟金来,等.早发型与晚发型重度子痫前期实验室检查结果及一般情况分析[J]. 中华检验医学杂志, 2017, 40(3): 180-185.
- [14] LI XL, GUO PL, XUE Y, et al. An analysis of the differences between early and late preeclampsia with severe hypertension[J]. Pregnancy Hypertens, 2016, 6(1): 47-52.

(收稿日期:2019-06-17,修回日期:2019-09-30)