

原因不明习惯性流产与细胞因子免疫平衡的相关性*

邵剑春¹, 胡大春¹, 陈俊¹, 刘云东², 王中弥² (云南省昆明市第一人民医院: 1. 临床疾病分子生物学重点实验室; 2. 妇科 650011)

【摘要】 目的 探讨原因不明习惯性流产患者外周血血清 Th1、Th2 型细胞因子水平的变化及免疫平衡状态对其的影响。方法 对原因不明习惯性流产患者和正常妊娠妇女在行清宫术或人工流产终止妊娠前静脉采血, 用流式细胞仪检测 Th1、Th2 型细胞因子水平。结果 患者组 Th1 型细胞因子(白细胞介素-2、干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α)水平明显高于对照组, Th2 型细胞因子(白细胞介素-4、6、10)水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。在患者组免疫调节 Th1/Th2 型平衡明显向 Th1 型倾斜。结论 Th1/Th2 型细胞因子免疫调节失衡可能是导致流产的机制。妊娠早期监测 Th1/Th2 型细胞因子的水平有可能作为预测妊娠结局的指标之一。

【关键词】 习惯性流产; 白细胞介素; 干扰素- γ ; 肿瘤坏死因子- α

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.05.028 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)05-0568-02

原因不明习惯性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)是临床常见病理妊娠之一。长期以来由于病因不明确, 治疗缺少针对性, 治疗效果一直不理想。近年来, 随着分子生物学和流式细胞检测技术的发展, 对生殖免疫调节机制的研究取得了很大进展。其中 Th1/Th2 细胞因子在生殖活动中的作用引起了众多学者的关注。为探讨 Th1/Th2 型细胞因子免疫平衡状态对 URSA 的影响及其发生机制, 作者利用流式细胞检测技术对 URSA 患者检测和分析了 Th1/Th2 型细胞因子免疫平衡状态, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 URSA 患者组 26 例, 平均年龄(28.3±4.3)岁, 平均孕龄(8.16±2.06)周, 均为 2006 年 1 月至 2008 年 12 月在本院就诊的非故意终止妊娠者, 筛选条件: 连续 2 次或 2 次以上自然流产; 经过 B 超检查确认胚胎已停止发育; 过去无死胎、死产、活产史; 无内科疾病及传染病史; 未曾服用过对胎儿有影响的药物; 经过常规妇科检查、B 超、必要时输卵管碘油造影, 排除了生殖器官严重畸形。对照组: 行人工流产终止妊娠的妇女 21 例, 平均年龄(30.3±5.3)岁, 平均孕龄(7.25±1.34)周。并曾经有一次以上正常分娩史, 无自然流产、死胎史, 其余条件与患者组相同。

1.2 仪器与试剂 流式细胞仪(BAKEMEN FC500)和人类细胞因子 Th1/Th2 型试剂盒(BD 公司产品)。

1.3 方法 在人工流产终止妊娠或行清宫术前静脉采血 2~3 mL 于血清管中, 半小时内分离血清, 置-80℃保存备用。复溶血清用流式细胞仪检测 Th1/Th2 型细胞因子水平, 操作过程中阳性参考品和阴性参考品随同实验进行质量控制。

1.4 统计学方法 细胞因子水平的显著性检验 *t* 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。统计学处理用 SPSS17.0 软件包完成。

2 结果

表 1 可见, URSA 患者外周血中 Th1[白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]细胞因子水平明显高于健康组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。Th2 型细胞因子中 IL-4、IL-10 水平 URSA 组低于健康组, 差异有统计学意义($P < 0.001$), IL-6 水平在两组中比较, 差异有统计学意义($P = 0.047$)。

表 1 患者组与对照组细胞因子的水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

项目	URSA 组	对照组	P 值
IL-2	8.60±2.64	3.70±3.10	0.000
IFN- γ	18.85±3.58	4.07±2.88	0.000
TNF- α	15.18±4.44	5.03±2.17	0.000
IL-4	3.49±0.91	16.75±6.76	0.000
IL-6	5.70±1.35	7.84±4.50	0.047
IL-10	5.70±1.64	21.59±17.97	0.000

3 讨论

近年来研究结果证实, 免疫因素在 URSA 的病理机制中占有重要位置^[1]。T 淋巴细胞亚群在机体免疫调节中发挥着重要的作用, 认为 Th1/Th2 免疫失调可能是 URSA 的发病机制之一^[2]。Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 、TNF- β 等因子, 主要介导细胞免疫和局部炎症反应; Th2 细胞主要分泌因子 IL-4、IL-6、IL-10, 主要促进白细胞增殖和抗体产生。妊娠是一个复杂的生理过程, 妊娠的成功取决于母体内免疫调节的动态平衡, 孕期内主要表现为免疫耐受增强, 免疫排斥反应减弱, 一旦这种免疫平衡状态被破坏, 将导致病理妊娠甚至流产^[3]。也有人提出, 在妊娠前 3 个月 Th2 型细胞因子在滋养细胞浸润、螺旋动脉重铸以及免疫过程中起了重要作用^[4]。Rezaei 等对自然流产的早期妊娠妇女和正常早孕妇女血清细胞因子水平及淋巴细胞表达细胞因子水平进行检测, 发现血清 IL-2、TNF- α 水平显著高于正常, 其淋巴细胞分泌的 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 亦显著升高, 认为升高的 Th1 细胞因子可被看作预测妊娠结局的指标^[5]。Kamali 等人的研究也认为, TH1/TH2 型细胞因子免疫平衡网络, 维持了正常体内免疫应答和正常妊娠的顺利进行。若此平衡遭到破坏, 则易出现胚胎停育和习惯性流产等病理性妊娠^[6]。本研究结果显示 URSA 患者血清中 Th1 型细胞因子 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的水平明显高于对照组, IL-2 是对照组的 2 倍以上, TNF- α 是对照组的 3 倍以上, IFN- γ 是对照组的 4 倍以上。而与之形成明显反差的是在 URSA

* 基金项目: 昆明市卫生局 2006 年重点科技计划项目[昆卫字 01 号(2006-01)]。

患者中, Th2 型细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10 水平明显低于对照组, 其中 IL-4、IL-10 仅为对照组的 1/4 水平。这种结果显示 URSA 患者中免疫平衡网络 Th1/Th2 型细胞因子明显失衡, 完全向 Th1 型倾斜, 这与前面的研究结果类似。免疫平衡网络 Th1/Th2 型细胞因子向 Th1 型倾斜导致流产的确切机制目前尚不清楚, 但可以推测, IL-2、IFN- γ 、TNF- α 细胞因子有促进细胞毒性 T 细胞的分化并增强其杀伤功能, URSA 患者中 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 明显升高, 提示机体细胞免疫功能可能处于上调 Th1 型状态; URSA 患者中 IL-4、IL-10 的显著下降, 提示机体 Th2 型细胞因子介导的体液免疫功能被减弱而处于低下状态, 不能有效下调 Th1 细胞介导的细胞免疫应答。因此, URSA 患者中免疫平衡网络呈现 Th1 型倾斜时, 可能不利于胎儿的生长发育, 成为流产的可能原因之一。另外, 机体对许多感染性病原体的防御主要通过体液免疫实现, URSA 患者体液免疫功能处于低下状态, 对某些可以通过胎盘感染胎儿的病原体, 母体的防御机制减弱, 易导致胎儿感染, 也可能是导致流产的另一原因, 有待深入研究。

此外, URSA 患者中免疫调节 Th1/Th2 型平衡明显向 Th1 型倾斜, 提示在妊娠早期监测 Th1/Th2 型细胞因子的水平有可能作为预测妊娠结局的指标之一, 但评价标准、监测的具体时间和频次等许多临床应用问题有待于深入研究。

参考文献

[1] Sanguansensri D, Pongcharoen S. Pregnancy immunolo-

gy; decidua immune cells[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2008, 26(2/3):171-181.

[2] 邢修业, 颜军昊, 李媛, 等. 复发性流产与细胞因子基因多态性的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(7): 551-553.

[3] Beydoun H, Saftlas AF. Association of human leucocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions[J]. Tissue Antigens, 2005, 65(2):123-135.

[4] Naruse K, Innes BA, Bulmer JN, et al. Secretion of cytokines by villous cytotrophoblast and extravillous trophoblast in the first trimester of human pregnancy[J]. J Reprod Immunol, 2010, 86(2):148-150.

[5] Rezaei A, Dabbagh A. T-helper (1) cytokines increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion[J]. Med Scimonit, 2002, 8(8): 607-610.

[6] Kamali Sarvestani E, Zolghadri J, Gharesi Fard B, et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss in Iranian women[J]. Reprod Immunol, 2005, 65(2):171-178.

(收稿日期: 2011-10-16)

• 临床研究 •

血清 5 项指标联合检测对原发性肝癌的诊断探讨

李雪峰(广西壮族自治区桂东人民医院检验科, 广西梧州 543001)

【摘要】 目的 探讨血清甲胎蛋白(AFP)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)及乳酸脱氢酶(LDH)对原发性肝癌(PHC)的诊断价值。**方法** 对原发性肝癌组 80 例, 良性肝病组 60 例及健康对照组 40 例血清中的 AFP、AFU、ALP、GGT、LDH 进行测定, 并对结果进行统计分析。**结果** PHC 组的 AFP、AFU、ALP、GGT、LDH 检测值及阳性率明显高于良性肝病组及健康对照组($P < 0.05$)。**结论** 联合检测血清中 AFP、AFU、ALP、GGT 及 LDH 可提高对原发性肝癌诊断的敏感性和准确性。

【关键词】 原发性肝癌; 甲胎蛋白; α -L-岩藻糖苷酶; 碱性磷酸酶; γ -谷氨酰转肽酶; 乳酸脱氢酶

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.05.029 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)05-0569-02

原发性肝癌是一种恶性肿瘤, 病情发展快而且病死率高。诊断的血清学指标主要为血清甲胎蛋白(AFP), 虽然 AFP 检查的阳性率高达 60%~80%, 但仍有部分患者(特别是小细胞肝癌)呈阴性或低浓度, 为提高对原发性肝癌的临床诊断率, 作者对血清中的血清甲胎蛋白(AFP)、 α -L-岩藻糖苷酶(AFU)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)及乳酸脱氢酶(LDH)5 项进行联合检测, 探讨其在原发性肝癌中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2011 年 1 月在本院住院的原发性肝癌患者 80 例, 男 50 例, 女 30 例; 良性肝病组(为慢性肝炎患者)60 例, 男 30 例, 女 30 例; 健康对照组 40 例, 男 20 例, 女 20 例。健康对照组均为健康体检者, 各项肝功能检查正常, 而原发性肝癌组及良性肝病组均经临床、B 超、CT 及血清学检查确诊。

1.2 检测方法 所有被检标本均是清晨空腹抽取的静脉血 3 mL, 分离血清待检。ALP、AFU、GGT、LDH 检测方法为酶法, 仪器用奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪, 试剂为北京科美提供, AFP 用化学发光法, 仪器用 Beckman Dxi800 化学发光仪, 试剂为贝克曼。阳性值判断标准为: AFP > 9 mg/L, AFU > 35 U/L, GGT > 53 U/L, ALP > 150 U/L, LDH > 240 U/L。

1.3 统计学方法 采用 SPSS12.0 作各项数据统计处理, 组间各项指标水平比较采用 *t* 检验, 阳性率比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AFP、AFU、ALP、GGT、LDH 在各组中的检测结果见表 1。

2.2 AFP、AFU、ALP、GGT、LDH 在各项和联合检测阳性率见表 2。