

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.01.015

妊娠高血压疾病患者 Th1/Th2、EPO 及 TNF- α 水平变化及相互关系王 伟¹, 陈 燕^{2 Δ}

1. 陕西省安康市汉滨区第一医院妇科, 陕西安康 725000; 2. 陕西省商洛市商南县妇幼保健计划生育服务中心产科, 陕西商洛 726300

摘要:目的 探讨妊娠高血压疾病患者 Th1/Th2、促红细胞生成素(EPO)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平变化及相互关系。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于安康市汉滨区第一医院和商洛市商南县妇幼保健计划生育服务中心接受治疗的共 63 例妊娠高血压疾病患者为试验组, 选取同期于安康市汉滨区第一医院和商洛市商南县妇幼保健计划生育服务中心接受产检的共 50 例健康孕妇为对照组, 分别检测两组受试者 Th1/Th2(分别取 TNF- α 和 IL-4 作为检测指标)、EPO 及 TNF- α 水平并实施组间对比; 将试验组患者按照病情区分为妊娠高血压(22 例)、轻度子痫前期(21 例)、重度子痫前期(20 例), 对比不同疾病分期患者 Th1/Th2、EPO 及 TNF- α 水平, 最后就 IL-4、EPO 及 TNF- α 水平相关性进行分析。**结果** (1) 试验组患者 TNF- α /IL-4、EPO 及 TNF- α 水平明显高于对照组, IL-4 水平明显低于对照组, 组间对比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(2) 重度子痫前期患者 TNF- α /IL-4、EPO 及 TNF- α 水平明显高于轻度子痫前期患者和妊娠高血压患者, 轻度子痫前期患者 TNF- α /IL-4、EPO 及 TNF- α 水平明显高于妊娠高血压患者, IL-4 水平则相反, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(3) EPO 与 TNF- α 水平之间呈现正相关关系($r = 0.563, P < 0.05$), 与 IL-4 水平间呈负相关关系($r = -0.612, P < 0.05$)。**结论** 妊娠高血压疾病患者 EPO 及 TNF- α 存在明显的高表达, IL-4 出现明显的低表达, 同时妊娠高血压疾病患者的 Th1/Th2 出现失衡, Th1 表达更为活跃。

关键词:妊娠高血压; Th1/Th2; 促红细胞生成素; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)01-0056-04

Changes of Th1 / Th2, EPO and TNF - α levels in patients with hypertensive disorders in pregnancy and their mutual relation

WANG Wei¹, CHEN Yan^{2 Δ}

1. Department of Gynecology, Hanbin District First Hospital, Ankang, Shaanxi 725000, China;

2. Department of Obstetrics, Shangnan County Maternal and Child Health Care and Family Planning Service Center, Shangluo, Shaanxi 726300, China

Abstract: Objective To explore the changes and interrelations of Th1/Th2, erythropoietin (EPO) and tumor necrosis factor (TNF- α) levels in the patients with hypertensive disorders in pregnancy. **Methods** Sixty-three patients with hypertensive disorders in pregnancy treated in the Hanbin District First Hospital and Shangnan County Maternal and Child Health Care and Family Planning Service Center from January 2017 to January 2019 were selected as the experimental group, and at the same time 50 healthy pregnant women receiving the antenatal examination were selected as the control group. The levels of Th1/Th2(taking TNF- α and IL-4 as the detection indicators), EPO and TNF- α levels were measured and compared between the two groups. The patients in the experimental group were divided into the pregnancy hypertension (22 cases), mild preeclampsia (21 cases) and severe preeclampsia (20 cases) according to the disease severity. The levels of Th1/Th2, EPO and TNF- α were measured. Finally the correlation among IL-4, EPO and TNF- α levels was analyzed. **Results** (1) The levels of TNF- α /IL-4, EPO and TNF- α in the experimental group were significantly higher than those in the control group, and the IL-4 level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). (2) The levels of TNF- α /IL-4, EPO and TNF- α in the patients with severe preeclampsia were significantly higher than those in the patients with mild preeclampsia and the patients with hypertensive disorders in pregnancy, and the levels of TNF- α /IL-4, EPO and TNF- α in the patients with mild preeclampsia were significantly higher than those with gestational hypertension, while the IL-4 level was reversed ($P < 0.05$). (3) The EPO level had a positive correlation with the TNF- α level ($r = 0.563, P < 0.05$), and a negative correlation

作者简介: 王伟, 男, 副主任医师, 主要从事妇科肿瘤、盆底疾病方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: 2575582131@qq.com.本文引用格式: 王伟, 陈燕. 妊娠高血压疾病患者 Th1/Th2、EPO 及 TNF- α 水平变化及相互关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(1): 56-58.

tion with IL-4 level ($r = -0.612, P < 0.05$). **Conclusion** EPO and TNF- α are highly expressed in the patients with hypertensive disorders in pregnancy. IL-4 shows significantly low expression, at the same time Th1/Th2 in the patients with hypertensive disorders in pregnancy appears unbalance, and Th1 expression is more active.

Key words: pregnancy induced hypertension; Th1/Th2; EPO; TNF- α

妊娠高血压疾病一般发生于妊娠 20 周或分娩后 2 周,其发病人数约占孕产妇的 5% 左右,该病常见的临床症状包括头痛、头晕、恶心、小腿水肿等,该病起初症状多为血压轻度升高,而后逐渐发展至蛋白尿、高血压,严重者甚至会出现子痫^[1-3]。统计数据显示,妊娠高血压疾病在国外发病率为 5.0%~12.0%,在国内发病率为 6%~8%,且随着近些年居民生活方式及饮食结构的改变,发病率有增长趋势^[4]。妊娠高血压疾病不仅会使产妇出现蛋白尿、高血压等临床症状,同时还会增加新生儿危险事件诸如窒息、胎膜早破、生长受限等事件的发生率,因而及早干预对改善产妇及新生儿预后具有重要意义^[5]。目前,妊娠高血压疾病的发病机制尚不清晰,但随着近些年分子生物学的发展,各类生物因子在妊娠高血压疾病鉴别诊断、预后判断中的应用价值逐渐被重视起来^[6]。Th1 及 Th2 是 Th 细胞分泌的细胞因子,在机体免疫反应及应答中发挥重要作用,诸如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10 等多种与妊娠高血压疾病病情发展相关的细胞因子均为 Th 细胞分泌^[7]。但目前临床上关于促红细胞生成素(EPO)、TNF- α 及 Th1/Th2 在妊娠高血压疾病不同病情中变化的研究较少,本研究拟观察并分析妊娠高血压疾病患者 Th1/Th2、EPO 及 TNF- α 水平变化及相互关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于安康市汉滨区第一医院和商洛市商南县妇幼保健计划生育服务中心接受治疗的共 63 例妊娠高血压疾病患者为试验组,患者资料齐全;选取同期于安康市汉滨区第一医院和商洛市商南县妇幼保健计划生育服务中心接受产检的共 50 例健康孕妇为对照组。试验组患者年龄 26~40 岁,平均(30.26±2.66)岁;孕周 30~38 周,平均(32.06±0.65)周;妊娠高血压 22 例,轻度子痫前期 21 例,重度子痫前期 20 例。对照组孕妇年龄 25~41 岁,平均(29.98±3.21)岁;孕周 31~39 周,平均(32.89±0.88)周。两组孕妇年龄、孕周资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。两组受试者均签署知情同意书,本研究获得安康市汉滨区第一医院和商洛市商南县妇幼保健计划生育服务中心伦理委员会批准。

纳入标准:(1)试验组产妇均符合妊娠高血压疾病诊断标准;(2)单胎妊娠;(3)孕周 ≥ 30 周。排除标准:(1)并发精神疾病者;(2)并发严重肝、肾功能障碍者;(3)存在先兆流产、胎盘前置病史者;(4)多胎妊娠

产妇;(5)习惯性流产者;(6)依从性较差者;(7)药物依赖产妇。

1.2 仪器与试剂 仪器包括 HT175 台式高速离心机、FYL-YS 型医用冰箱、ELX800 型酶标仪。TNF- α 、IL-4 及 EPO 试剂盒均购自 R&D 公司。

1.3 方法 分别采集两组产妇清晨空腹静脉血 5 mL,离心机离心后留血清备用,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测两组产妇 TNF- α 、IL-4 及 EPO 水平,操作严格按照试剂盒说明书进行,每个指标取 3 个数值平均值作为最终结果。观察所有研究对象血清 EPO、TNF- α 水平及 Th1/Th2(分别取 TNF- α 和 IL-4 作为检测指标)。

1.4 统计学处理 使用 SPSS22.0 对数据进行分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 相关对各指标间的相关性进行分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组和对照组 Th1/Th2、EPO、IL-4 及 TNF- α 水平对比 试验组患者 TNF- α /IL-4、EPO 及 TNF- α 水平明显高于对照组,IL-4 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 试验组和对照组 Th1/Th2、EPO、IL-4 及 TNF- α 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TNF- α / IL-4	EPO (mU/mL)	TNF- α (ng/mL)	IL-4 (ng/L)
试验组	63	0.43±0.04	92.23±12.02	3.98±0.65	83.19±5.19
对照组	50	0.16±0.06	12.16±6.32	1.26±0.22	103.29±10.29
<i>t</i>		28.609	42.632	28.309	13.501
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.001

2.2 不同病情分期妊娠高血压疾病患者 Th1/Th2、EPO、IL-4 及 TNF- α 水平变化 经检测分析发现,重度子痫前期患者 TNF- α /IL-4、EPO 及 TNF- α 水平明显高于轻度子痫前期患者和妊娠高血压患者,IL-4 水平明显低于轻度子痫前期患者和妊娠高血压患者;轻度子痫前期患者 TNF- α /IL-4、EPO 及 TNF- α 水平明显高于妊娠高血压患者,IL-4 水平明显低于妊娠高血压患者,各组间对比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同因子相关性分析 经 Pearson 相关性分析发现,EPO 与 TNF- α 水平之间呈现正相关关系($r = 0.563, P < 0.05$),与 IL-4 水平间呈负相关关系($r = -0.612, P < 0.05$)。

表 2 不同病情分期妊娠高血压疾病患者各因子水平变化($\bar{x} \pm s$)

病情分期	n	TNF- α /IL-4	EPO(mU/mL)	TNF- α (ng/mL)	IL-4(ng/L)
妊娠高血压	22	0.23±0.02	23.65±6.32	1.65±0.36	86.19±5.11
轻度子痫前期	21	0.36±0.05*	46.59±5.55*	2.65±0.55*	78.19±3.44*
重度子痫前期	20	0.49±0.04*#	106.32±5.14*#	4.26±0.69*#	71.18±3.41*#

注:与妊娠高血压相比,* $P < 0.05$;与轻度子痫前期相比,# $P < 0.05$ 。

3 讨 论

目前关于妊娠高血压疾病的病因可分为 4 个学说:胎盘缺血学说、免疫学说、遗传学说和血管内皮细胞损伤学说。近代生殖免疫学认为妊娠是一种成功的半同种移植现象,正常妊娠取决于母体与胎儿免疫系统之间的精确动态平衡,一旦动态平衡被打破,则易引发各类妊娠疾病,对母体和胎儿造成伤害^[8]。目前已有大量研究证实,Th1 和 Th2 细胞因子是一对重要的调节因子,同时又互为抑制因子。Th1 细胞能够分泌 IL-2、干扰素(IFN)- γ 、TNF- α 等细胞因子,主要介导细胞毒和局部炎症相关的免疫应答,参与细胞免疫和迟发性超敏性炎症反应,所以也被称为炎症 T 细胞,在机体抗感染中发挥重要作用^[9]。Th2 细胞则主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等细胞因子,其主要功效为刺激 B 细胞增殖并产生免疫球蛋白,起到了免疫抑制作用^[10]。因而 Th1/Th2 细胞因子之间的动态平衡是维系机体正常免疫功能的基本条件,在妊娠免疫耐受的建立和维持中也起到重要作用。EPO 是人体内源性糖蛋白激素,具有刺激红细胞生成的功效,机体缺氧状态下会刺激、促进红细胞生成素的产生,在治疗贫血中应用较为广泛。近些年的研究发现,EPO 还具有促进血管生成、抗凋亡、抗缺氧的作用,能够参与胎盘血管的发生、肿瘤血管的形成及转移等过程,在维持正常妊娠中起到非常重要的作用^[11]。

本文就妊娠高血压疾病患者 Th1/Th2、EPO 及 TNF- α 水平的变化及相互关系进行了探讨,结果显示,试验组 EPO、TNF- α 水平高于对照组,同时 TNF- α /IL-4 比值也较对照组明显升高,这与肖文霞等^[12]的研究结果一致。该学者的研究结果显示,以 IFN- γ 和 IL-4 分别作为 Th1 和 Th2 细胞因子的代表,计算发现病例组产妇存在明显的 Th1/Th2 细胞因子失衡现象。正常妊娠情况下 Th1/Th2 处于一种动态平衡状态,在机体生理防御、自身稳定和免疫监视进程中发挥重要作用,当该平衡被打破出现 Th1 或 Th2 细胞因子分泌增多,则被称为 Th1 或 Th2 优势状态。上文提到 Th1 细胞因子过量表达会使机体处于炎症状态,抑制胚胎种植和发育,介导胎儿排斥,而 Th2 细胞则能够通过抑制免疫反应来保护胎儿,促进妊娠的正常进行^[13-14]。目前已有较多研究指出,妊娠高血压疾病与患者的 Th1/Th2 细胞因子失衡存在密切联系,免疫因素与妊娠高血压疾病的发生也存在密切联系,甚至有人提出妊娠高血压疾病为妊娠免疫病^[15]。近些年的临床实践发现,妊娠高血压疾病发病的中心

环节是广泛的血管内皮受损和功能障碍,而细胞因子可能在妊娠高血压疾病中发挥重要作用。目前已知的与妊娠高血压疾病关系较为密切的细胞因子包括 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 、TNF- α 等,也有研究指出妊娠高血压综合征产妇 TNF- α 呈现高表达态^[15]。本文对不同严重程度妊娠高血压疾病患者的比较显示,随着患者妊娠高血压病情的加重,Th1/Th2 比值也出现了明显的升高趋势,血清 TNF- α 水平明显提高,IL-4 水平明显降低,这也与其他学者的研究结果相一致,证实了妊娠高血压疾病患者存在 Th1/Th2 失衡状态^[16]。

总而言之,妊娠高血压疾病患者 EPO 及 TNF- α 存在明显的高表达情况,同时妊娠高血压疾病患者的 Th1/Th2 出现失衡。

参 考 文 献

- [1] ESWARAPPA M, RAKESH M, SONIKA P, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: experience from a single center in India[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017, 28(2): 279-284.
- [2] 柯美容. 预见性护理干预对重度子痫前期患者妊娠结局的效果[J]. 吉林医学, 2014, 35(7): 1541-1542.
- [3] ZENG L, YANG K, GE J. Uncovering the pharmacological mechanism of astragalus salvia compound on pregnancy-induced hypertension syndrome by a network pharmacology approach[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16849-1653.
- [4] 杨秋平, 李艳华. 妊娠期高血压预测及相应干预措施对妊娠期高血压综合征发生的影响[J]. 山东医药, 2015, 55(17): 104-105.
- [5] 杨淑莉, 司丽慧, 戚洁, 等. 妊娠期高血压疾病相关危险因素的病例对照研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(32): 22-24.
- [6] 李晓阳. 拉贝洛尔对妊娠期高血压疾病患者 Th1/Th2 指标的影响观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(25): 161-162.
- [7] 刘晓洁. 合体滋养细胞微绒毛膜在子痫前期发病中作用的研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2014.
- [8] 蔡瑾瑛, 沈娟娟. 拉贝洛尔治疗妊娠高血压疾病的临床疗效及对免疫球蛋白的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(11): 1116-1117.
- [9] 魏真真, 陈威威, 王磊, 等. 孕期维生素 D 缺乏对子鼠 Th1/Th2 细胞免疫功能的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(9): 1278-1281.
- [10] 杨于力, 罗清礼, 吕红彬. 甲状腺相关眼病与 Th1/Th2 免疫平衡[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(11): 971-977.
- [11] 周业娣, 张玉泉. 重度子痫前期患者胎盘中 EPO 及 EPOR 的表达[J]. 交通医学, 2014, 28(6): 35-38.
- [12] 肖文霞, 王会芝, 周广杰, 等. 妊娠期糖尿(下转第 62 页)

础,结合一系列的循证依据,制订科学、合理的护理干预计划,给予患者有序的、持续性的有效优质护理服务^[6]。FTS-CIS 模式充分体现出 FTS、CIS 的护理理念,可有效提高护理质量,减少术后的并发症情况,缩短住院时间,促进患者术后康复,提高患者生活质量^[7]。

本研究对观察组胃癌患者术后予以 FTS-CIS 模式护理,并与常规外科护理的对照组患者进行对比,发现观察组患者术后的并发症总发生率远低于对照组患者。究其原因考虑为以下 3 点:(1)卧位护理,可减小局部压力,防止重力压至骶尾部,使得吻合口张力升高,加剧吻合口疼痛感,且侧卧位利于引出肠瘘内容物,降低术后感染发生率;(2)常规外科护理中导管留置时间过长,不利于恢复,且会给患者带来不适感,影响术后恢复锻炼,因此,导管护理中尽可能早期地拔管,或者尽量不使用导管,减轻此类不良刺激带来的影响;(3)饮食护理中,在术后早期即恢复经口饮食,有利于肠道功能的恢复,并改善营养情况,减轻代谢应激反应,降低术后因应激反应导致的并发症情况^[8-9]。

本研究显示,观察组患者术后首次排气时间、排便时间、拔管时间、下床时间、住院天数等均明显少于对照组患者,提示 FTS-CIS 模式护理有效促进了患者的恢复,减轻了其经济压力^[10]。本研究中,两组患者的 ALB 水平先明显下降,随后又逐渐回升,且观察组患者术后 ALB 水平高于对照组患者,考虑为术后患者还不能正常进食,致使代谢失衡,因此 ALB 水平下降,而观察组患者予以了早期肠内营养支持,为患者提供了足够的热量及蛋白质,故而 ALB 水平上升^[11]。手术是一种创伤性极大的侵入性操作,会导致严重的机体应激反应,CRP 是反映机体应激水平的特异性指标,在术后几小时内就会迅速增高^[12]。术后两组患者的 CRP 水平均呈逐渐上升趋势,但观察组患者水平要低于对照组,说明观察组患者的应激反应更平稳,免疫抑制风险更低。

综上所述,FTS-CIS 模式可减少胃癌患者术后并发症情况,并改善 ALB、CRP 水平,值得临床运用。

参考文献

[1] SCISLO L, PACH R, NOWAK A, et al. The impact of

(上接第 58 页)

病孕妇血清 Th1/Th2 比值测定及分析[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(3): 294-297.

[13] 陈婕, 刘经乐. 妊娠高血压 IL-2、IL-10 分泌异常对 Th1/Th2 的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(2): 24-27.

[14] 张弘, 叶长钦, 叶敏欢, 等. 小剂量阿司匹林联合硫酸镁对妊娠期高血压疾病患者血清 TNF-α、IL-6、IL-10 水平的影响[J]. 临床医学, 2016, 36(9): 1-2.

postoperative enteral immunonutrition on postoperative complications and survival in gastric cancer patients-randomized clinical trial[J]. Nutr Cancer, 2018, 70(3): 453-459.

[2] ETO K, HIKI N, KUMAGAI K, et al. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications [J]. Gastric Cancer, 2018, 21(4): 703-709.

[3] MARTIN A N, SILVERSTEIN A, SSEBUUFU R, et al. Impact of delayed care on surgical management of patients with gastric cancer in a low-resource setting[J]. J Surg Oncol, 2018, 118(1): 1237-1242.

[4] 侯海玲, 许景洪, 杨西宁, 等. 集束化护理对腹腔镜胃癌根治术后胃肠功能恢复的影响[J]. 广西医学, 2018, 40(9): 1109-1111.

[5] 白海霞. FTS-CIS 模式在 miRNA 结直肠癌患者术后护理中的应用效果[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(36): 4095-4097.

[6] 罗东明, 徐君毅, 宋学民, 等. 加速康复外科对腹腔镜胃癌根治术患者术后康复的影响[J]. 中国临床研究, 2018, 31(5): 669-672.

[7] 孙亚芹, 洪虹. 加速康复理念干预对老年胃癌根治术患者术后胃肠功能恢复及预后的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(11): 1390-1393.

[8] 朱世滨, 赵国华. 肠外营养对胃癌患者术后血清白蛋白水平、并发症及术后排气恢复时间影响[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(2): 150-152.

[9] 王晶, 聂莉, 黎发海, 等. 行胃癌根治术的老年患者实施早期肠内营养支持对其外周血蛋白及细胞免疫水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(1): 86-89.

[10] 李可可, 霍磊, 徐继宗, 等. 腹腔镜下胃癌根治术对胃癌患者临床应激指标及术后并发症的影响[J]. 局解手术学杂志, 2019, 28(1): 25-28.

[11] 程科蔚, 谭智勇. 快速康复外科对胃癌手术患者的临床指标和术后并发症的影响[J]. 四川医学, 2017, 38(10): 1185-1188.

[12] 崔晨曦, 张继明, 郑星月. 外周血中 C 反应蛋白水平在进展期胃癌中的变化规律及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(8): 1173-1176.

(收稿日期: 2020-03-28 修回日期: 2020-10-20)

[15] 龙青云, 包婧, 王小丽, 等. 妊娠高血压综合征患者病情严重程度与免疫、凝血功能的相关性分析[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(5): 493-497.

[16] 温丽, 郭珍, 胡际东, 等. 血清 SOCS-3、TNF-α、IL-16 水平及 Th1/Th2 与妊娠期高血压疾病的关系[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(5): 426-432.

(收稿日期: 2020-04-16 修回日期: 2020-10-20)