

# 妊娠高血压外周血中促 Th2 的细胞因子水平及 IL-2/IL-10 平衡的临床意义

肖文辉<sup>1</sup> 钟荣钟<sup>1</sup> 林洁<sup>1</sup> 彭耀金<sup>2△</sup>

(1 湖南省邵阳县妇幼保健院 湖南 邵阳 422100 2 湖南师范大学医学院 湖南 长沙 410012)

**摘要** 目的 检测妊娠高血压患者外周血中促 Th2 的分子 IL-4、IL-2 与 IL-10 的水平,探讨 IL-2/IL-10 在妊高症中的临床意义。方法:选择 40 例未妊娠妇女为对照组,30 例正常妊娠妇女为妊娠组,28 例妊娠高血压患者为妊娠高血压组,ELISA 检测血清中 IL-4、IL-2 和 IL-10 的水平。结果:与对照组外周血中 IL-4 水平( $0.53 \pm 0.04$ ) pg/ml 相比,正常妊娠组 IL-4 水平升高至( $0.91 \pm 0.03$ ) pg/ml ( $P < 0.05$ ),妊娠高血压组 IL-4 水平( $0.67 \pm 0.35$ ) pg/ml 升高但明显低于正常妊娠组 ( $P < 0.01$ )。与对照组外周血中 IL-2 水平( $0.41 \pm 0.05$ ) pg/ml 相比,正常妊娠组 IL-2 水平升高至( $0.82 \pm 0.11$ ) pg/ml ( $P < 0.01$ ),妊娠高血压组 IL-2 水平高达  $1.57 \pm 0.22$  (pg/ml) 明显高于其它两组 ( $P < 0.01$ )。妊娠高血压组外周血中 IL-10 水平明显低于正常妊娠组 IL-10 水平 ( $P < 0.01$ ),妊娠高血压组外周血中 IL-2/IL-10 比值明显高于对照组及正常妊娠组的比值。结论:妊娠高血压患者外周血中细胞因子 IL-2 和 IL-10 分泌异常且诱导 Th2 细胞产生的 IL-4 降低,打破 Th1/Th2 平衡,致使 Th1 型免疫反应增强,使早孕期滋养细胞受到免疫损伤以致侵入能力下降,导致妊娠期高血压疾病的发生。

**关键词** 妊娠高血压;白介素 4;白介素 2;白介素 10

**中图分类号** R714.246 **文献标识码** A **文章编号** :1673-6273(2011)13-2525-03

## Detection of Levels of IL-2/IL-10 and Promoting Th2 Molecular IL-4 in Peripheral Blood of Gestational Hypertension

XIAO Wen-hui<sup>1</sup>, ZHONG Rong-zhong<sup>1</sup>, LIN Jie<sup>1</sup>, PENG Yao-jin<sup>2</sup>

(1 The Maternal and Child Health hospital of Shaoyang county, Hunan Shaoyang county, 422100;

2 School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410008, China)

**ABSTRACT Objective:** To detect the levels of IL-4 and IL-2 and IL-10 in the patients with pregnancy-induced hypertension, and discuss the detection of IL-2/IL-10. **Methods:** Taking 40 cases of non-pregnant women as control group, 30 normal pregnant women as pregnancy group, 28 cases of pregnancy induced hypertension as pregnancy-induced hypertension group patients, we used ELISA to detect the levels of IL-4, IL-2 and IL-10 in their serum. **Results:** The levels of IL-4 in peripheral blood of pregnancy group was ( $0.91 \pm 0.03$ ) pg / ml, significantly higher than the level of IL-4 ( $0.53 \pm 0.04$ ) pg / ml in control group ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-4 in peripheral blood of pregnancy-induced hypertension group was ( $0.67 \pm 0.35$ ) pg / ml, significantly lower than the IL-4 level in normal pregnancy group ( $P < 0.01$ ). IL-2 levels of ( $0.82 \pm 0.11$ ) pg / ml in normal pregnancy group was higher than those of ( $0.41 \pm 0.05$ ) pg / ml in control group; IL-2 levels of pregnancy-induced hypertension group was  $1.57 \pm 0.22$  (pg / ml), significantly higher than that in the control group and normal pregnancy group ( $P < 0.01$ ). IL-10 in peripheral blood during pregnancy was significantly higher. IL-10 levels of pregnancy-induced hypertension was significantly lower than that in normal pregnancy group ( $P < 0.01$ ); the IL-2/IL-10 ratio in pregnancy-induced hypertension group was significantly higher than that in the control group and the normal pregnancy group. **Conclusion:** IL-2 and IL-10 secretion were abnormal in pregnancy-induced hypertension in patients, and the IL-4 level which could induced the produce of Th2 cells was decreased, then the Th1/Th2 balance was break, making the Th1-type immune response increased, but the invasive capacity decreased of the first trimester trophoblast cells which was injured by immune response, finally resulting in the occurrence of pregnancy induced hypertension.

**Key words:** Pregnancy-induced hypertension; Interleukin-4; Interleukin-2; Interleukin-10

**Chinese Library Classification(CLC):** R714.246 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2011)13-2525-03

作者简介:肖文辉,女,主要从事妇科相关方面的临床与研究,

电话:15580827714 E-mail:1416537768@qq.com。

(收稿日期:2011-03-15 接受日期:2011-04-10)

## 前言

妊娠期高血压疾病 (pregnancy induced hypertension, PIH) 是妊娠特有和常见的并发症, 占孕母死亡的 15%<sup>[1]</sup>, 为孕产妇第二大死因, 是由于血管痉挛、凝血激活而导致器官灌注量下降, 引起的特异性综合征<sup>[2]</sup>。由于妊娠期高血压疾病的病因至今尚未完全明确, 给临床预防工作带来了很大的困难。研究认为 Th1/Th2 失衡尤其是 Th2 细胞的减少可能会导致妊娠并发症的发生, 如流产、妊娠高血压及胎儿生长受限等<sup>[3]</sup>。IL-4 能够诱导 Th2 细胞的分化, 抑制 Th1 型细胞的活性, 可见 IL-4 可从上游直接影响 Th1/Th2 的平衡<sup>[4]</sup>。Th1 细胞分泌 IL-2, 而 Th2 细胞分泌 IL-10 等细胞因子, 前者可增强杀伤细胞的细胞毒性作用, 激发迟发型过敏反应, 后者可促进抗体的产生, 介导体液免疫应答<sup>[5]</sup>。本研究通过检测正常妊娠及 PIH 患者外周血清中 IL-4 及 IL-2 与 IL-10 的水平, 探讨 Th1/Th2 细胞因子在 PIH 发病中的作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2008 年 1 月至 2010 年 12 月在本院就诊的, 年龄 22~37(25±2)岁, 孕周 33~41 (36±1)周, 且诊断标准依照《妇产科学》第 7 版的妊娠高血压症患者 28 例为妊娠高血压组, 并设同期在本院治疗的正常晚期妊娠妇女 30 例, 年龄 23~35(24±2)岁, 孕周 31~42 (35±2)周的正常妊娠孕妇 30 例为妊娠组, 并取 40 例非妊娠妇女为对照组。两组均为单胎妊娠, 孕妇均无心、肝、肾、甲状腺疾病及血液病史, 亦无糖尿病、慢性高血压、风湿、类风湿及系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病史。所有入选者均知情同意。

### 1.2 样本获取与检测

在无菌条件下抽取肝素抗凝的对照组和妊娠高血压组孕妇静脉血 5 ml (未行治疗并产程未发动), 用 DHanks 液稀释 1 倍, 取离心管加入 1/2 体积的淋巴细胞分离液, 然后将稀释后的血液缓慢加入淋巴细胞分离液上层, 所有标本 3000r/min 离心 15 min, 取中间白膜层, 加入 5 倍的 D2Hanks 液混匀, 1000 r/min 离心 10 min 重复 2 次。将分离的细胞用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基重新悬浮后培养 2 h, 去除贴壁的细胞, 获得的悬浮细胞即为淋巴细胞。RPMI 1640 培养基重悬后取上清液, 所有标本 3000r/min 离心 15 min, -70℃ 冷冻待测。酶联免疫吸附采用夹心法测定各组孕妇血中 IL-4 及 IL-2 与 IL-10 的水平。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学处理, 数据用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 多组间比较采用方差分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组孕妇的外周血中 IL-4 水平的比较

正常妊娠组外周血中 IL-4 水平为  $0.91 \pm 0.03$  pg/ml 明显高于对照组外周血中 IL-4 水平  $0.53 \pm 0.04$  pg/ml ( $P < 0.05$ )。妊娠高血压组外周血中 IL-4 水平为  $0.67 \pm 0.35$  pg/ml, 明显低于正常妊娠组外周血中 IL-4 水平 ( $P < 0.01$ )。妊娠高血压组外周血中

IL-4 水平与对照组相比, 无明显差异(图 1)。

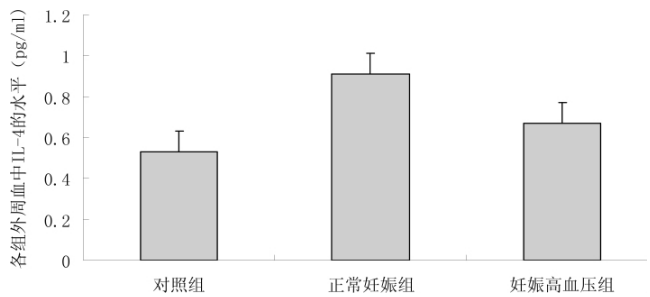


图 1 各组间血 IL-4 水平的比较

Fig.1 Comparison of IL-4 levels between the groups

### 2.2 各组孕妇的外周血中 IL-2 水平的比较

正常妊娠组外周血中 IL-2 水平为  $0.82 \pm 0.11$  pg/ml, 对照组外周血中 IL-2 水平为  $0.41 \pm 0.05$  (pg/ml), 两组比较, 存在显著性差异 ( $P < 0.05$ )。妊娠高血压组外周血中 IL-2 水平为  $1.57 \pm 0.22$  (pg/ml), 明显高于对照组及正常妊娠组的外周血中 IL-2 水平 ( $P < 0.01$ ) (图 2)。

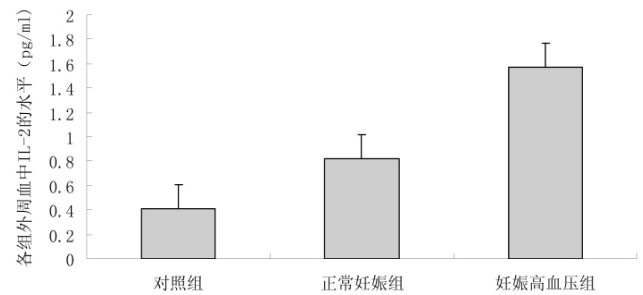


图 2 各组间血 IL-2 水平的比较

Fig.2 Comparison of IL-2 levels between the groups

### 2.3 各组孕妇的外周血中 IL-10 水平的比较

正常妊娠组外周血中 IL-10 水平为  $132.81 \pm 31.26$  pg/ml 明显高于对照组外周血中 IL-10 水平  $58.44 \pm 13.15$  pg/ml ( $P < 0.05$ )。妊娠高血压组外周血中 IL-10 水平为  $89.17 \pm 11.45$  pg/ml, 明显低于正常妊娠组外周血中 IL-10 水平 ( $P < 0.01$ )。妊娠高血压组外周血中 IL-10 水平高于对照组外周血中 IL-10 水平 (图 3)。

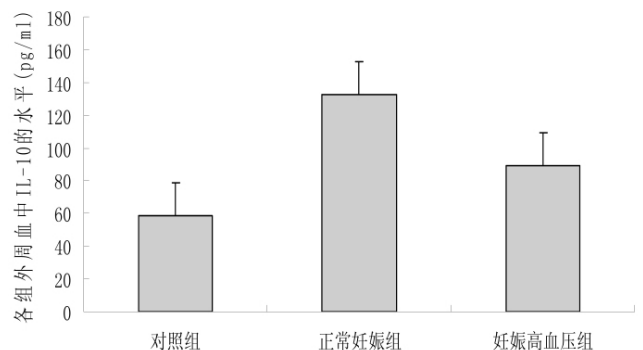


图 3 各组间血 IL-10 水平的比较

Fig.3 Comparison of IL-10 levels between the groups

### 2.4 各组间外周血中 IL-2/IL-10 比值的比较

对照组外周血中 IL-2/IL-10 比值为  $0.007\pm0.002$  , 正常妊娠组外周血中 IL-2/IL-10 比值为  $0.006\pm0.012$  , 两组之间无显著性差异 ( $P>0.05$ )。妊娠高血压组外周血中 IL-2/IL-10 比值为  $0.017\pm0.043$  , 明显高于于对照组及正常妊娠组的外周血中 IL-2/IL-10 的比值( $P<0.01$ )(表 1)。

表 1 各组间外周血中 IL-2/IL-10 比值的比较  
Table 1 Comparison of the ratio of IL-2/IL-10 levels in the peripheral blood between the groups

	Control group	Normal pregnancy group	Pregnancy-induced hypertension group
IL-2/IL-10 ratio	$0.007\pm 0.002$	$0.006\pm 0.001$	$0.017\pm 0.008$
P value		$P>0.05$	$P<0.01$

3 讨论

妊娠高血压是即以往所说的妊娠中毒症、先兆子痫等 , 是孕妇特有的病症 , 多数发生在妊娠 20 周与产后两周 , 约占所有孕妇的 5 % , 若没有适当治疗 , 可能会引起全身性痉挛甚至昏迷<sup>[6]</sup>。现代生殖免疫学认为妊娠是一种成功的半同种移植现象 , 正常妊娠取决于母胎免疫系统间精确的动态平衡 , 鉴于机体对外来异体抗原具有排斥反应和保护反应 , 这两种反应之间的平衡状态决定了外来异体抗原是否被排斥<sup>[7]</sup>。近年免疫学领域 T 辅助细胞 1、2(Th1 /Th2) 型细胞因子的发现及其研究进展 , 为探讨妊娠高血压综合征的免疫学发病机制开辟了新途径 , 关于 Th1/Th2 平衡在妊娠高血压中的作用机制尚未阐明。

T 细胞来源于骨髓的淋巴样干细胞 , 其在妊娠中的作用 , 主要依赖于其亚型 Th1 和 Th2 细胞的免疫作用。Th1 主要分泌白介素 2(interleukin-2,IL-2)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  及  $\gamma$  干扰素等细胞因子 , 参与细胞免疫<sup>[8]</sup>。Th2 主要分泌细胞因子白介素 5、白介素 6 及白介素 10 等 , 参与体液免疫 , 主要街道 B 细胞增殖和成熟 , 可增强抗体介导的免疫应答<sup>[9]</sup>。本研究观察到正常妊娠组外周血中 IL-2 水平为  $(0.82\pm0.11)$ pg/ml , 对照组外周血中 IL-2 水平为  $(0.41\pm0.05)$ pg/ml , 两组比较 , 存在显著性差异。妊娠高血压组外周血中 IL-2 水平为  $(1.57\pm0.22 )$ pg/ml , 明显高于于对照组及正常妊娠组的外周血中 IL-2 水平。提示妊娠期妇女外周血中 IL-2 水平均升高 , 且妊娠高血压孕妇外周血中 IL-2 水平最高 , 表明 IL-2 在妊娠期有重要作用 , 且其水平过高可能与妊娠期高血压有关 , 其代表的 Th1 可能在妊娠高血压患者中过度分泌细胞因子 , 参与了妊娠高血压的发生发展。而正常妊娠组和妊娠高血压组外周血中 IL-10 水平明显高于对照组外周血中 IL-10 水平  $58.44 \pm 13.15$  (pg/ml) , 妊娠高血压组外周血中 Th2 型细胞因子 -IL-10 水平低于正常妊娠组外周血中 IL-10 水平。研究显示蜕膜组织的细胞因子分泌与 Th2 型细胞因子的高活性有关 , 表明妊娠期 Th2 分泌细胞因子增加与妊娠有关 , 而在妊娠高血压患者中 Th2 的分泌发生漂移 , 提示 Th2 细胞因子分泌相对减少 , 可能是影响母体细胞因子的释放而调节其免疫反应 , 最终对母体血管发生和胚胎的存活起作用。

白介素 4(interleukin-4 ,IL-4)和  $\gamma$  干扰素是调节 Th1/Th2 平衡的重要细胞因子 , 其中 IL-4 可单独诱导并维持 Th2 型细胞的增殖<sup>[10]</sup>。IL-4 能够调节胎盘生长 , 控制 IL-2 诱导的 NK 细胞激活及其对滋养层的损伤 , 抑制蜕膜和羊膜生成前列腺素 , 有抗早产的作用。本研究发现正常妊娠组外周血中 IL-4 水平  $(0.91\text{pg/ml}\pm0.03 \text{ pg/ml})$  明显高于于对照组外周血中 IL-4 水平

$(0.53 \text{ pg/ml}\pm0.04\text{pg/ml})$ 。妊娠高血压组外周血中 IL-4 水平  $(0.67 \text{ pg/ml}\pm0.35 \text{ pg/ml})$  明显低于正常妊娠组外周血中 IL-4 水平。提示在正常妊娠期孕妇外周血中 IL-4 水平升高 , 母体免疫反应处于一种调节适应状态 , 而不仅仅是简单的抑制状态 , 母体的 Th1 /Th2 平衡偏向 Th2 体液免疫 , 其结果是减少危害妊娠的 Th1 型因子 , 增强 Th2 型因子的保护作用。本研究还观察到妊娠高血压组外周血中 IL-2/IL-10 比值为  $0.017\pm0.043$  , 明显高于于对照组及正常妊娠组的外周血中 IL-2/IL-10 的比值。这提示在妊娠高血压疾病患者外周血中 Th1 /Th2 平衡被打破 , 致使 Th1 型免疫反应增强 , 不能拮抗 , 促进滋养细胞侵入的能力 , 因而在早孕期滋养细胞受到免疫损伤以致侵入能力下降 , 导致妊娠期高血压疾病的发生。

妊娠期高血压疾病的发病机制尚未完全阐明 , 免疫调节始终贯穿妊娠期。Th1 /Th2 失衡的表现可能仅仅是其调节不良的一个方面 , 打破了机体对外来异体抗原 (胚胎)具有排斥反应和保护反应这两种反应之间的平衡状态 , 使外来异体抗原被排斥。因此对 Th1 /Th2 细胞因子在妊娠期高血压疾病中的变化和作用的深入探索 , 可为妊娠高血压的发病机制寻找新的探讨方向 , 为其防治提供新的思路。

参考文献(References)

[1] Svein Rasmussen , Lorentz M. History of Fetal Growth Restriction Is More Strongly Associated With Severe Rather Than Milder Pregnancy-Induced Hypertension[J]. Hypertension, 2008, 33(2):456-459

[2] 盖铭英. 妊娠高血压综合征 [J]. 国外医学妇幼保健分册, 2004 , 15 (4):255-260

Gai Ming-ying. Pregnanc y-induced hypertension syndrome. Foreign Medical MATERNAL AND CHILD HEALTH, 2004, 15 (4) :255-260

[3] 金培志, 杨瑛, 赵跃凤, 等. 特应性皮炎患者 Th1/Th2 细胞因子谱的检测及意义[J]. 医学检测, 2010, 17(24): 80-81

Jin Pei-zhi, Yang Ying, Zhao Yue-feng, et al. Atopic dermatitis spectrum of Th1/Th2 cytokine detection and significance[J]. Medical testing, 2010, 17 (24) :80-81

[4] 姚金晶, 陈宜涛. Th1/Th2 平衡调节与疾病发生的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9 (13): 2597-2600

Yao Jin-jing, Chen Yi-tao. Advances of Regulation Th1/Th2 Type Cytokines Balance in Human Diseases [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(13):2597-2600

[5] 曹卫平, 钱秋菊, 温坚, 等. Th1/ Th2 免疫细胞变化与子痫前期的相关性[J]. 江苏医药, 2010 , 36 (11) :1246-1248

Cao Wei-ping, Qian Qiu-ju, Wen Jian , et al. The correlation between changes of Th1/ Th2 and preeclampsia[J]. Jiangsu Med, 2010 , 36 (11): 1246-1248

(下转第 2531 页)

- [8] Kalantar ZK, Stenvinkel P, Bross R, et al. Kidney insufficiency and nutrient based modulation of inflammation [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005,8(4):388-396
- [9] Avram MM, Goldwasser P, Erroa M. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers [J]. *Am J Kidney Dis*, 1994,23(1):92
- [10] Noe J. M. Cano, Denis Fouque,y and Xavier M. Leverve. Application of Branched-Chain Amino Acids in Human Pathological States: Renal Failure[J]. *Nutr*,2006,136: 299S-307S
- [11] Jaworska M, Szulinska Z, Wilk M. Development of a capillary electrophoretic method for the analysis of amino acids containing tablets [J]. *J Chromatogr A*, 2003, 993( 1~2) : 1651
- [12] Wanner C, Quaschnig T. Dyslipidemia and renal disease: pathogenesis and clinical consequences [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2001,10:195-201
- [13] Cofan F, Vela E, Cleris M. Analysis of dyslipidemia in patients on chronic hemodialysis in Catalonia [J]. *Atherosclerosis*, 2006,184: 94-102
- [14] Menon V, Wang X, Greene T, et al. Relationship between C-reactive protein, albumin, and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003,42(1):44-52
- [15] 余毅, 袁伟杰. 维持性血液透析患者脂质代谢紊乱及相关因素[J]. *福建医科大学学报* 2004 ,38 (1) :64-66  
Yu Yi, Yuan Wei-jie. Lipid metabolism disorders and related factors in Maintenance hemodialysis patients [J]. *Fujian Medical University*, 2004 ,38 (1) :64-66(In Chinese)
- [16] Krauss RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA dietary guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2000,102:2296-2311
- [17] Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance[J]. *Kidney Int*, 2006,69,69:596-604

(上接第 2527 页)

- [6] 刘慧玲,汪桂兰,张丽君. 抗心磷脂抗体与妊高征及胎儿宫内生长迟缓的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2005, 20(12):1547-1547  
Liu Hui-ling, Wang Gui-lan, Zhang Li-jun. Strengthening PE anticardiolipin antibodies in pregnancy induced hypertension and the relationship between intrauterine growth retardation [J]. *China Maternal and Child Health*, 2005,20 (12) :1547-1547
- [7] 肖世金,赵爱民. 趋化因子及其受体在妊娠免疫耐受中的作用[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2009,29(9):239-242  
Xiao Shi-jin, Zhao Ai-min. Effects of chemokines and their receptors in pregnancy immune tolerance [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)*, 2009,29(9):239-242
- [8] Sara Trifari, Charles DK, Elise HT. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from TH-17, TH1 and TH2 cells [J]. *Nature Immunology*, 2009, 10: 864 - 871
- [9] Zaretsky AG, Taylor JJ, King IL, et al. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens [J]. *JEM*, 2009, 206 (5): 991-999
- [10] Irah LK, Markus M. IL-4 producing CD4+ T cells in reactive lymph nodes during helminth infection are T follicular helper cells [J]. *JEM*, 2009, 206(5):1001-1007