

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¹ 钟荣钟¹ 林洁¹ 彭耀金^{2△}

(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 ± 0.04) pg/ml 相比,正常妊娠组 IL-4 水平升高至(0.91 ± 0.03) pg/ml ($P < 0.05$),妊娠高血压组 IL-4 水平(0.67 ± 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 ± 0.05) pg/ml 相比,正常妊娠组 IL-2 水平升高至(0.82 ± 0.11) pg/ml ($P < 0.01$),妊娠高血压组 IL-2 水平高达 1.57 ± 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-hui¹, ZHONG Rong-zhong¹, LIN Jie¹, PENG Yao-jin²

(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 ± 0.03) pg / ml, significantly higher than the level of IL-4 (0.53 ± 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 ± 0.35) pg / ml, significantly lower than the IL-4 level in normal pregnancy group ($P < 0.01$). IL-2 levels of (0.82 ± 0.11) pg / ml in normal pregnancy group was higher than those of (0.41 ± 0.05) pg / ml in control group; IL-2 levels of pregnancy-induced hypertension group was 1.57 ± 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%^[1], 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^[2]。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^[3]。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^[4]。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^[5]。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。酶联免疫吸采用附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 ± 0.03 pg/ml 明显高于对照组外周血中 IL-4 水平 0.53 ± 0.04 pg/ml ($P < 0.05$)。妊娠高血压组外周血中 IL-4 水平为 0.67 ± 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)。

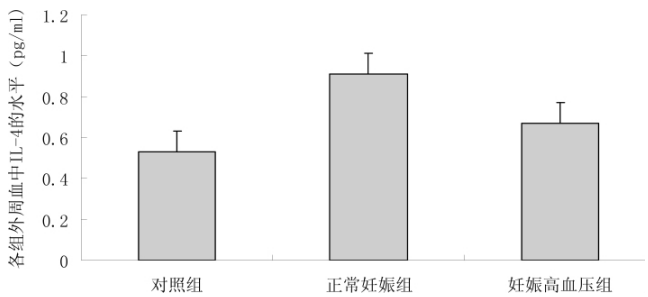


图 1 各组间血 IL-4 水平的比较

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 ± 0.11 pg/ml, 对照组外周血中 IL-2 水平为 0.41 ± 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 ± 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)。

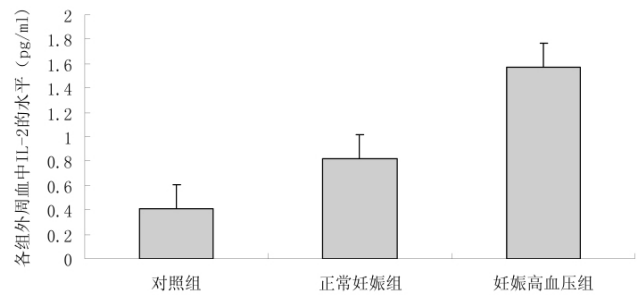


图 2 各组间血 IL-2 水平的比较

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 ± 31.26 pg/ml 明显高于对照组外周血中 IL-10 水平 58.44 ± 13.15 pg/ml ($P < 0.05$)。妊娠高血压组外周血中 IL-10 水平为 89.17 ± 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)。

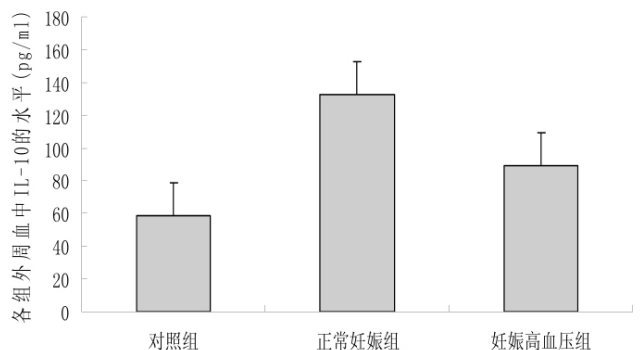


图 3 各组间血 IL-10 水平的比较

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 ± 0.002 , 正常妊娠组外周血中 IL-2/IL-10 比值为 0.006 ± 0.012 , 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 ± 0.043 , 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 ± 0.002	0.006 ± 0.001	0.017 ± 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^[6]。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^[7]。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 α 及 γ 干扰素等细胞因子 , 参与细胞免疫^[8]。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^[9]。本研究观察到正常妊娠组外周血中 IL-2 水平为 (0.82 ± 0.11) pg/ml , 对照组外周血中 IL-2 水平为 (0.41 ± 0.05) 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 ± 0.22) 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 ± 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 γ 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^[10]。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 ± 0.043 , 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