IL-4 和 IFN-γ mRNA 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及意义

钟 凌[1] 袁立明[2△] 简晓红[2]

(1 湖南省望城县人民医院妇产科 湖南 望城 410200；2 湖南师范大学医学院解剖教研室 湖南 长沙 410013)

摘要 目的：检测胎盘组织中 IFN-γ 和 IL-4 的表达，探讨 IFN-γ 和 IL-4 在子痫前期的发病中的作用。**方法：**采用原位杂交法检测了 20 例正常妊娠孕妇和 34 例子痫前期组（包括 16 例轻度和 18 例重度）中的 IFN-γ、IL-4 mRNA 的表达水平，并通过图像分析系统对染色结果进行定量分析。**结果：**(1)IL-4 mRNA 的表达在正常妊娠组、子痫前期轻度组和子痫前期重度组的表达无差异(P>0.05)。(2) 与正常妊娠组、子痫前期轻度组相比，子痫前期重度组 IFN-γ mRNA 的表达有差异性(P<0.05)；子痫前期轻度组与正常妊娠组相比无差异(P>0.05)。(3) 与正常妊娠组相比，子痫前期轻度组、重度组 IFN-γ mRNA / IL-4 mRNA 的比值均有差异性(P<0.05)，且随病情的加重比值增大。**结论：**Thl/Th2 细胞因子的平衡偏离可能是导致子痫前期发病的病因之一。

关键词：Th1/Th2 细胞因子；IL-4；IFN-γ；子痫前期；妊娠并发症

中图分类号：R714.245 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2012）22-4304-03

Expressions and Significance of IL-4 mRNA and IFN-γ mRNA in Placenta of Preeclampsia Patients

ZHONG Ling[1], YUAN Li-ming[2△], JIAN Xiao-hong[2]

(1 Department of gynaecology and obstetrics, Wangcheng People's Hospital, Wangcheng Hunan, 410200, China;

2 Department of Anatomy, Medical College of Hunan Normal University, Changsha Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To detect the expressions of IL-4 mRNA and IFN-γ mRNA in placenta of preeclampsia patients, and to explore the cause of preeclampsia. Methods: Patients with preeclampsia were chosen as the study group and normal pregnancy as and control group. The placental Th1-type cytokines IFN-γ mRNA and Th2-type cytokines IL-4 mRNA of the two groups are marked with in situ hybridization method, and the staining results were quantitatively detected and compared by color pathology image analysis system. Results:(1) The expressions of IL-4 mRNA were not statistically different between normal pregnancy group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group (P>0.05). (2) Compared with normal pregnancy group and mild pre-eclampsia group, the expression of IFN-γ mRNA was significantly different in severe pre-eclampsia group (P <0.05); There was no difference between the mild preeclampsia group and normal pregnancy group (P>0.05). (3) Compared with normal pregnancy group, the IFN-γ mRNA/IL-4 mRNA ratio had difference in mild and severe preeclampsia group (P<0.05), and increased along with disease severity. Conclusion: The imbalance of Th1/Th2 cytokine may be one of the causes for preeclampsia.

Key words: Thl/Th2 cytokines; IL-4; IFN-γ; Preeclampsia; Pregnancy complications

Chinese Library Classification(CLC): R714.245 Document code: A

Article ID:1673-6273（2012）22-4304-03

前言

妊娠期高血压疾病 (hypertensive disorder complicating pregnancy，HDCP)是妊娠期特有的疾病，其导致孕产妇和围生儿发病及死亡的主要原因之一，日益受到重视[1-2]。细胞因子与子痫前期的发病密切相关，其中 Thl/Th2 型细胞因子比例失衡可以通过影响胎盘的发育和血管内皮功能从而导致子痫前期的发病，导致一系列子痫前期临床症状。子痫前期的发病受到多方面因素的影响，免疫功能的失调在其中扮演着重要的角色[3]。我们采用原位杂交方法 (ISH) 检测 Th1 型细胞因子干扰素 γ (IFN-γ)、Th2 型细胞因子白介素 4(IL-4)的表达。旨在探讨二者在子痫前期发病过程中的病理生理作用机制，为子痫前期的治疗提供新的策略。

作者简介：钟凌（1975-），女，本科，主要从事妇科相关疾病的临床治疗与用药研究，电话：15874951420，

E-mail: yuanlimingtian@126.com

△通讯作者：袁立明，E-mail: yuanlimingtian@126.com

(收稿日期：2012-02-05 接受日期：2012-02-28)

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2009 年 9 月至 2011 年 7 月在本院就诊的 54 例孕妇。34 例子痫前期孕妇做为实验观察组，其中包括轻度患者 16 例，重度患者 18 例，所有患者诊断均依据《妇产科学》第 7 版诊断标准。同时选取同期正常妊娠产妇 20 例做为对照组。所有孕妇既往均无心血管疾病史和自身免疫性疾病史。

1.2 方法

所有孕妇均在胎盘娩出后剪取胎盘组织，与此同时要尽量避开梗死、出血的部位。用生理盐水冲洗标本，然后置于含有 DEPC 的 4% 多聚甲醛液中固定 12 小时，分割胎盘为 1cm× 1cm× 1cm 左右大小，常规脱水、石蜡包埋，采用原位杂交试剂盒按说明书进行操作。

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3 结果判定

原位杂交染色结果的判断标准如下：阳性结果为显色为黄色和棕褐色染色，阴性结果为不着色，随后运用多功能彩色病理图像分析系统对切片染色结果进行分析，每张切片选取三个视野，每个视野随机选取 5 个点测定光密度，取其平均值为该张切片的平均光密度值，光密度值越大，代表该分子的表达越强。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 13.0 软件进行行方差分析，以 P<0.05 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IL-4 mRNA 在胎盘组织中表达

和正常妊娠组胎盘组织相比，IL-4 mRNA 在子痫前期中的表达差异无统计学意义(P>0.05)（图 1），其中轻度组和重度组组间无差异。

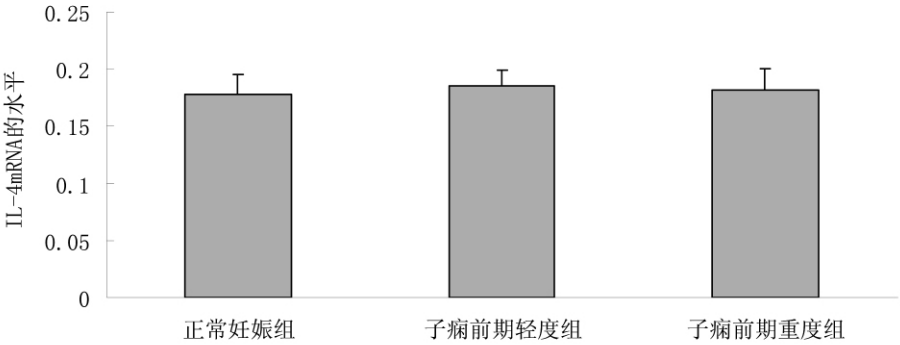

图 1 三组孕妇胎盘组织中 IL-4 mRNA 表达水平的比较

Fig.1 The comparison of IL-4 mRNA levels between the groups

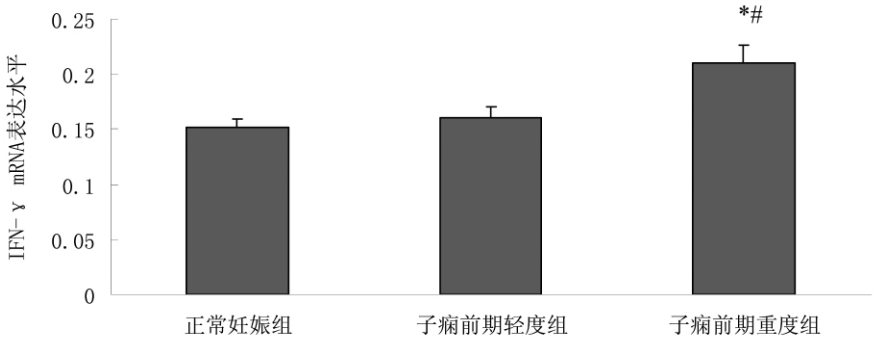

图 2 三组孕妇胎盘组织中 IFN-γ mRNA 表达水平的比较

*P<0.05，与正常组比较；# P<0.05，与与轻度组比较

Fig.2 The comparison of IFN-γ mRNA levels between the groups

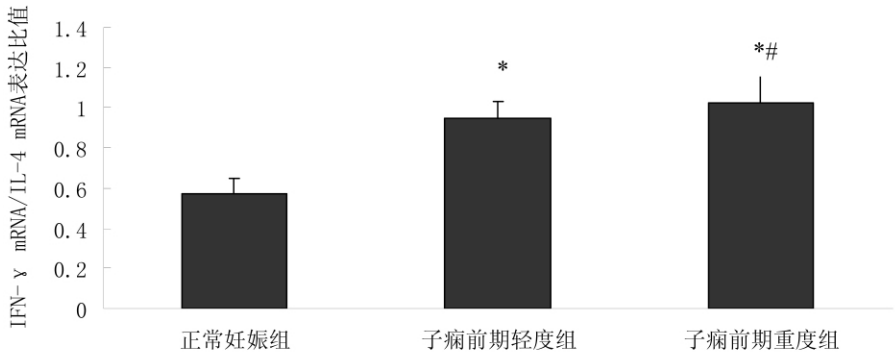

图 3 三组孕妇胎盘组织中 IFN-γ mRNA/IL-4 mRNA 表达比值的比较

*P<0.05，与正常组比较；# P<0.05，与与轻度组比较

Fig.3 The comparison of IFN-γ mRNA/IL-4 mRNA between the groups

2.2 IFN-γmRNA 在胎盘组织中表达

和正常组相比，IFN-γ mRNA 在子痫前期重度组的表达明显升高，差异性有统计学意义(P<0.05)，其中轻度组与正常组差异不明显(P>0.05)，组间比较显示轻度组表达量小于重度重度组，差异有统计学意义(P<0.05) (图 2)。

2.3 胎盘组织中 IFN-γ mRNA/IL-4 mRNA 表达比值的比较

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

和正常组相比，IFN-γ mRNA/IL-4 mRNA 比值在子痫前期轻度组和重度组明显升高，差异性有统计学意义(P<0.05)，其中组间比较显示轻度组的比值小于重度组，差异有统计学意义(P<0.05) (图 3)。

3 讨论

IL-4 由免疫细胞分泌，可以抑制巨噬细胞的功能。IL-4 可单独维持 Th2 型细胞的增殖，高剂量也可诱导 T 细胞的增殖，IL-4 对正常妊娠的的维持有着重要作用。研究发现 IL-4 通过调控 IFN-γ 的水平对机体起着保护作用[4,5]。在以前的研究中发现 IL-4 可通过抑制其受体 (IL-R) 的表达，从而阻断了自然杀伤细胞 (NK) 活性，抑制了正常妊娠向子痫前期的转化。本研究结果显示 IL-4 在子痫前期与正常妊娠相比无明显变化，推断其可能的机制为在子痫前期出现免疫代偿作用，从而不出现其表达量的变化。我们的研究结果与目前国内外许多报道有着一致性：Hennques 等研究团队发现在子痫前期患者组与正常妊娠组的之间胎盘上 IL-4 的蛋白表达几乎没有差异[6]；李娜等研究也发现子痫前期患者与正常孕妇胎盘组织 IL-4 的 mRNA 表达水平差异不明显[7]。

IFN-γ 是一种由 Th1 型免疫细胞分泌的细胞因子，其主要促进 Th1 途径的分化。研究表明 IFN-γ 可抑制滋养细胞的侵润与新生血管的生成，从而对胎盘产生抑制效应。本研究结果发现子痫前期重度组胎盘组织 IFN-γ mRNA 的表达明显增高正常妊娠组和子痫前期轻度组，表明 IFN-γ 在子痫前期的发病中起着重要作用。其可能的机制为：IFN-γ 可以通过诱导巨噬细胞的活化促进 Th1 型途径的分化，从而损伤血管内皮细胞，使胎盘的供血减少，抑制胎盘的生长；此外 IFN-γ 还可通过调控 Th1/Th2 的分泌变化影响胚胎的着床和滋养细胞的分化，从而损害胎盘组织，抑制胚胎的生长[8-11]。

Th1/Th2 型细胞因子之间能够相互作用、相互调节、还可以相互抑制来决定妊娠的结局[12,13]。本研究结果发现在子痫前期轻度时即表现 IFN-γ/ IL-4mRNA 比值升高，重度时 IFN-γ/ IL-4mRNA 表达水平的升高明显，这说明了子痫前期的发生由于多个因子的变化共同来决定的。HDCP 其最基本的表现是由于滋养细胞的浸润从而使得 Th1/Th2 型细胞因子的平衡被打破，从而使得内皮细胞受到损伤，从而影响胎盘的供血，抑制胎儿的生长[14,15]。本研究发现子痫前期患者血清 Th1/Th2 不平衡，Th2 成高水平。因此对 Th1 /Th2 细胞因子在 HDCP 的变化和作用进行深入研究，可为 HDCP 的发病寻找新的机制，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] Meng Li-ping, Li Feng-lan, Yin Li-yun. Pregnancy-induced hypertension[J]. Practical Nursing, 2002, 3 (35):45-49

[3] 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

[4] Ji Qing-wei, Zeng Qiu-tang, Guo He-ping, et al. hypertension and coronary atherosclerosis and helper T-lymphocyte subsets [J]. Journal of Hypertension, 2007, 9(23): 768-770

[5] 肖文辉, 钟荣钟, 林洁, 等. 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[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11 (13):2525-2528
Xiao Wen-hui, Zhong Rong-zhong, Lin Jie, et al. Detection of Levels of IL-2/IL-10 and Promoting Th2 Molecular IL-4 in Peripheral Blood of Gestational Hypertension[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(13):2525-2528

[6] Hennques CU, Riee GE, Wong MH, et a1. Immuno1ocacisation of inierleukin-4 and preeclampsia [J]. Gyneco Obstet Invest, 1998, 46(3): 172-177

[7] Li Na, Yang Hai-lan, He Yin-huang, et al. The expression levels of IL-4 mRNA and INF-γ mRNA in placental tissues of patients w ith preeclampsia[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2010, 25:3481-3484

[8] 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

[9] Sara T, 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

[10] Luigina Romani. Immunity to fungal infections [J]. Nature Reviews Immunology, 2011, 11: 275-288

[11] Zaretsky AG, Taylor JJ, King IL, et al. T follicular helper cells differentiate from Th2 cells in response to helminth antigens [J]. Zaretsky, 2006, 5: 991-999

[12] 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

[13] Shinji K, Heather LR, Jennifer JL, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2010, 130, 1373-1383

[14] 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

[15] Omu AE, Al2Azeni MK, AI2 Qattan F, et al. Connection between human leucocyte antigens D region and T helper cytokines in preeclampsia [J]. Arch Gynecol Obsetet, 2004, 269(2): 79-84

[16] Deniz Cemgil Arikan, Murat Aral, Ayhan Coskun, et al. Plasma IL-4, IL-8, IL-12, interferon-γ and CRP levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease and fetal birth weight [J]. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2012, 22:1-5

[17] Eskandar Kamali-Sarvestani, Simin Kiany, Behrouz Gharesi-Fard, et al. Association study of IL-10 and IFN-γ gene polymorphisms in Iranian women with preeclampsia[J]. Journal of Reproductive Immunology, 2006, 72(1-2): 118-126

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net