

稽留流产患者血清中IL-6、TNF-α、HIF-1α和VEGF表达

郑 玫, 谢文玲, 黄 峰 (广东省惠州市第六人民医院妇产科, 广东惠州 516211)

摘 要: **目的** 观察稽留流产患者血清中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、低氧诱导因子-1α(HIF-1α)和血管内皮生长因子(VEGF)水平变化。**方法** 采用ELISA检测50例稽留流产(观察组)和50例正常人工流产者(对照组)血清中IL-6、TNF-α、HIF-1α和VEGF水平。**结果** 观察组IL-6、HIF-1α和VEGF水平明显低于对照组($P<0.05$), 而TNF-α水平明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 血清IL-6、HIF-1α、VEGF、TNF-α水平可能作为监测稽留流产的潜在标志。
关键词: 稽留流产; 白介素-6; 肿瘤坏死因子-α; 低氧诱导因子-1α; 血管内皮生长因子
中图分类号: R 714.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610(2018)02-0180-03

Serum levels of IL-6, TNF-α, HIF-1α and VEGF in patients with missed abortion

ZHENG Mei, XIE Wen-ling, HUANG Feng (Department of Gynecology and Obstetrics, Huizhou Sixth People's Hospital, Huizhou 516211, China)

Abstract: **Objective** To observe serum levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α), hypoxia inducible factor-1α (HIF-1α), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in patients with missed abortion (MA). **Methods** Serum contents of IL-6, TNF-α, HIF-1α and VEGF in 50 MA cases (observation group) and 50 normal abortion women (control group) were determined by ELISA. **Results** Compared with control group, IL-6, HIF-1α and VEGF levels were decreased ($P<0.05$), while TNF-α content increased ($P<0.05$) in observation group. **Conclusion** Serum levels of IL-6, HIF-1α, VEGF, and TNF-α might be acted as potential markers for MA patients.
Key words: missed abortion; IL-6; TNF-α; HIF-1α; VEGF

近年来, 由于受到感染、孕妇内分泌异常和有毒环境等影响, 稽留流产(missed abortion, MA)的发病率日益增高^[1]。MA的原因众多, 其确切机制尚不明确^[2]。鉴于目前早期妊娠的监测指标人绒毛膜促性腺激素和孕酮等的特异性相对较差^[3], 本文将研究白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、低氧诱导因子-1α(hypo-xia inducible factor-1α, HIF-1α)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在MA中的表达, 为MA的诊断及治疗提供新理论依据和思路。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2016年至2017年8月在我院妇产科诊治的50例MA患者作为观察组, 选取同时间段因意外妊娠

等因素要求行人工流产术的50例正常孕妇作为对照组。所有研究对象均为单胎妊娠, torch检查、抗心磷脂抗体、抗子宫内膜抗体、抗核抗体、支原体、衣原体均为阴性; 均无糖尿病、生殖器解剖异常、免疫性疾病、生殖道感染、肝、肾疾患史及肿瘤等; 均签署知情同意书。两组的年龄等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表1。

表1 两组的一般情况比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=50$)

组别	年龄/岁	孕周/周	孕次/次	孕囊大小/cm
观察组	28.5±5.7	8.1±2.2	1.4±0.3	2.39±0.3
对照组	30.0±6.6	8.4±1.9	1.5±0.2	2.25±0.4

两组比较均 $P>0.05$

1.2 标本的采集及检测

两组均采集空腹静脉血5 mL, 静置1 h后, 离心30 min(3 000 r/min)分离血清置-70℃冻存待检。采用酶联免疫吸附测定法检测两组血清中的IL-6、TNF-α、HIF-1α和VEGF水平。统计稽留时间<2周、2~4周和>4周的例数以及不同稽留时间MA患者的IL-6、TNF-α、HIF-1α和VEGF水平。酶联免疫吸附测定法试剂盒购自科润达生物工程有限公司。操作时

基金项目: 惠州市科技计划项目(No.2015Y211)
收稿日期: 2017-12-22; 修订日期: 2018-02-04
作者简介: 郑 玫(1975-), 女, 本科, 主治医师。

严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0进行统计分析。计量资料用平均数 $\pm$ 标准差表示,采用单因素方差检验、 q 检验或 t 检验分析数据。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中的IL-6、TNF- α 、HIF-1 α 和VEGF水平比较

观察组的IL-6、HIF-1 α 和VEGF水平明显低于对照组($P<0.05$), TNF- α 水平明显高于对照组($P<0.05$), 见表2。

表2 两组血清中的IL-6、TNF- α 、HIF-1 α 和VEGF水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L, $n=50$)

组别	IL-6	TNF- α	HIF-1 α	VEGF
对照组	18.6 $\pm$ 3.7	3.5 $\pm$ 2.3	405.1 $\pm$ 86.2	48.4 $\pm$ 7.7
观察组	11.4 $\pm$ 4.6 ^a	9.0 $\pm$ 2.6 ^a	320.8 $\pm$ 94.6 ^a	35.1 $\pm$ 6.9 ^a

与对照组比较: ^a $P<0.05$

2.2 不同稽留时间MA的IL-6、TNF- α 、HIF-1 α 和VEGF水平比较

在MA患者中, 稽留时间 <2 周、2~4周和 >4 周的例数分别为7、32、11例。IL-6、TNF- α 、HIF-1 α 和VEGF在不同稽留时间的水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 详见表3。

表3 不同稽留时间MA的IL-6、TNF- α 、HIF-1 α 和VEGF水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

稽留时间	n	IL-6	TNF- α	HIF-1 α	VEGF
<2 周	7	12.0 $\pm$ 5.0	8.6 $\pm$ 2.4	325.6 $\pm$ 98.1	33.9 $\pm$ 7.5
2~4周	32	11.3 $\pm$ 4.5	8.8 $\pm$ 2.9	317.4 $\pm$ 85.8	34.9 $\pm$ 6.3
>4 周	11	10.5 $\pm$ 4.9	9.5 $\pm$ 2.7	321.5 $\pm$ 96.2	36.4 $\pm$ 7.2

稽留时间 <2 周、2~4周和 >4 周的比较: 均 $P>0.05$

3 讨论

妊娠是同种移植中的一种特殊现象, 其通过复杂的免疫调节和应答机制从而使孕妇对胚胎产生免疫耐受^[4]。目前研究表明, 孕妇之所以对胚胎产生免疫耐受, 除了与滋养细胞的主要组织相容性复合体表达方式关系密切外, 还与辅助性T细胞产生的细胞因子有关^[5]。1型辅助性T细胞和2型辅助性T细胞之间平衡直接关系到妊娠的结局, 因为1型辅助性T细胞介导的免疫应答可被2型辅助性T细胞抑制从而产生同种免疫耐受, 使得妊娠顺利进行^[6]。

IL-6是2型辅助性T细胞所产生的细胞因子, 其介导体液免疫从使母体免疫耐受^[7]。观察组的IL-6水平明显低于对照组, 提示IL-6表达降低时, 2型辅助性T细胞会向1型辅助性T细胞偏离并进而引发免疫过度, 这可能是MA发生的主要原因之一。同时, IL-6水平降低后可导致胚泡着床能力减弱, 胎盘绒毛血管生成受阻和微小血栓形成, 滋养层细胞坏死和退化, 也可导致MA的产生^[8]。TNF- α 是1型辅助性T细胞的细胞因子代表。观察组的TNF- α 水平明显高于对照组, 提示TNF- α 水平增高时, 也可打破MA患者体内的1型辅助性T细胞和2型辅助性T细胞之间的平衡导致免疫过强, 从而产生MA^[9]。与此同时, TNF- α 可结合滋养细胞中的TNF受体导致胎儿营养供给不足, 也可导致妊娠的进程受阻^[10]。TNF- α 还可通过诱导产生大量的IL-6和IL-2从而导致MA^[11]。

在氧气浓度正常的情况下, HIF-1 α 在细胞内降解非常迅速(泛素-蛋白酶体途径); 但在缺氧的情况下, HIF-1 α 降解过程受抑制和活性明显提高, 其通过调控众多靶基因的转录和表达, 进而使细胞适应缺氧环境^[12]。在妊娠7~9周时(氧浓度最低), HIF-1 α 水平达至高峰^[13]。VEGF是最强大的血管生成启动子, 也是HIF-1 α 的靶基因之一^[12]。观察组的HIF-1 α 和VEGF水平明显低于对照组, 这可能与MA发生后, 缺氧环境消除和血管生成的需求减弱有关。在妊娠早期, 如果HIF-1 α 表达下降, 其还可以通过影响滋养层细胞的侵袭和迁移等从而造成胎盘功能障碍及MA^[14]。

在MA患者中, 稽留时间2~4周最为常见, 而稽留时间 <2 周则最少见, 提示产科医护工作者应进一步提醒孕妇重视产前检查, 以便及时处理从而减轻孕妇的伤害。IL-6、TNF- α 、HIF-1 α 和VEGF在不同稽留时间患者血清中的浓度差异均没有统计学意义, 其他地区也有类似的报道^[12]。

综上所述, 在MA患者的血清中, IL-6、HIF-1 α 和VEGF水平明显降低, 而TNF- α 水平则明显增高, 提示上述指标有成为监测MA指标的潜力。

参考文献:

- [1] 陈悦, 马钰, 王翠荣, 等. 后城市化进程育龄期妇女稽留流产原因分析[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 309-310.
- [2] 王玲, 赵卫东. HIF-1 α 、VEGF、VEGFR-1、VEGFR-2在稽留流产患者绒毛组织中的表达[J]. 安徽医科大学学报, 2015(2): 227-231.
- [3] 李大志, 李蜜. D-二聚体联合妊娠相关蛋白A对稽留流产

- 的预测价值[J]. 广东医学, 2017, 38(s1): 141-143.
- [4] 崔世红, 赵岚岚, 蔡一鸣, 等. 白介素-6、基质金属蛋白酶-2在早期胚胎发育中的作用[J]. 实用医学杂志, 2014 (6): 905-908.
- [5] Perricone C, de Carolis C, Perricone R. Pregnancy and autoimmunity: a common problem[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012, 26(1): 47-60.
- [6] 赵岚岚, 崔世红, 于洋, 等. 白介素-6及生存素在胚胎停止发育中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014 (9): 710-712.
- [7] 励银智, 宋月轻, 王健. 习惯性流产患者绒毛组织中IL-6的表达及意义[J]. 河北医药, 2011, 33(23): 3604-3605.
- [8] 刘芳. IL-6及Survivin在胚胎停育中的临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30 (22): 3882-3884.
- [9] 付锦华, 苏梅, 朱霄鹤, 等. TNF- α 、IL-6、IL-2、IL-10水平与复发性流产相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(31): 5108-5109.
- [10] 赵静, 焦永慧, 胡泊, 等. 原因不明复发性流产患者心理状况调查及心理干预对其细胞免疫功能和疗效的影响[J]. 生殖与避孕, 2013, 33(7): 463-468.
- [11] Piosik Z M, Goegebeur Y, Klitkou L, et al. Plasma TNF- α levels are higher in early pregnancy in patients with secondary compared with primary recurrent miscarriage[J]. Am J Reprod Immunol, 2013, 70(5): 347-358.
- [12] 许汴菊, 李红梅. HIF-1 α 和VEGF在稽留流产患者血清和绒毛中的表达研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2013(4): 315-319.
- [13] Rajakumar A, Conrad K P. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta[J]. Biol Reprod, 2000, 63(2): 559-569.
- [14] 袁恩武, 王银芳, 邢金芳, 等. 妊娠早期稽留流产患者绒毛组织中HIF-1 α 、BNIP3、LC3的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2017, 52(3): 335-339.

降钙素原联合临床路径在儿童社区获得性肺炎中的应用

刘 阳, 魏旭锐, 洪泽华, 陈育珊, 黄旋英 (广东省揭阳市蓝城区人民医院儿科, 广东揭阳 522071)

摘 要: 目的 探讨降钙素原(PCT)联合临床路径在儿童社区获得性肺炎(CAP)中应用价值。方法 90例CAP儿童随机分为观察组 and 对照组, 分别采用PCT联合临床路径或单用临床路径治疗。比较两组的疗效、症状消失时间、抗菌药物使用、治疗费用。结果 观察组的疗效明显高于对照组($P < 0.05$), 咳嗽、咳痰和啰音消失时间明显短于对照组($P < 0.05$), 抗菌药物使用、治疗费用明显少于对照组($P < 0.01$ 或 0.05)。结论 PCT联合临床路径治疗儿童CAP可提高疗效, 减少抗菌药物使用和住院费用。

关键词: 社区获得性肺炎; 临床路径; 降钙素原; 儿童

中图分类号: R 725.6

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)02-0182-03

Application of procalcitonin detection and clinical pathway in children with community acquired pneumonia

LIU Yang, WEI Xu-rui, HONG Ze-hua, CHEN Yu-shan, HUANG Xuan-ying (1. Department of Pediatrics, Blue City District People's Hospital of Jieyang, Jieyang 522071, China)

Abstract: Objective To investigate the application value of procalcitonin (PCT) detection and clinical pathway in children with community acquired pneumonia (CAP). Methods Ninety children with CAP were randomly divided into observation and control groups, and respectively received PCT detection and clinical pathway or clinical pathway. Clinical efficacy, symptom disappearance time, antibiotic usage, and therapy cost were compared between two groups. Results

基金项目: 揭阳市医学科学技术研究项目(No.2017153)

收稿日期: 2018-01-25; 修订日期: 2018-03-24

作者简介: 刘 阳(1983-), 男, 学士, 主治医师。