

## 血清 Th1/Th2 细胞因子联合 $\beta$ -HCG 预测先兆流产结局的价值

胡万芹, 杨丽华, 苏莹, 冷天艳

(昆明医科大学第二附属医院妇产科, 云南昆明 650101)

**[摘要]** **目的** 探讨血清 Th1/Th2 细胞因子联合  $\beta$ -HCG 预测先兆流产结局的价值。 **方法** 回顾分析 2009 年 1 月至 2011 年 12 月间昆明医科大学第二附属医院妇产科 60 例先兆流产孕妇血清 IL2、IL10、 $\beta$ -HCG 水平, 继续妊娠者及妊娠失败者各 30 例, 研究各指标与先兆流产结局的关系。 **结果** 先兆流产诊断与妊娠结局明确当日, 妊娠失败组 IL2/IL10 比值显著高于继续妊娠组 ( $P < 0.05$ ), 两组 IL-2、IL-10 和 IL2/IL10 水平在先兆流产诊断时与妊娠结局明确日均无显著性变化 ( $P > 0.05$ ); 两组在先兆流产诊断时血  $\beta$ -HCG 无差异 ( $P > 0.05$ ), 妊娠结局明确时妊娠失败组血 HCG 显著降低, 继续妊娠组血  $\beta$ -HCG 显著升高 ( $P < 0.05$ )。 **结论** 血清 IL2/IL10 与妊娠周数、胚胎活性无显著关系, 其比值增高意味着母胎免疫功能失调, 妊娠失败几率增高, 联合监测 Th1/Th2 细胞因子和 HCG 可有效预测先兆流产结局, 避免盲目保胎。

**[关键词]** 血清 Th1/Th2 细胞因子;  $\beta$ -HCG; 先兆流产; 预测

**[中图分类号]** R246.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706(2012)06-0118-04

## The Predicted Value of Threatened Miscarriages Outcome by Plasma Levels of Th1/Th2 Cytokines and $\beta$ -HCG

HU Wan-qin, YANG Li-hua, SU Ying, LENG Tian-yan

(Dept. of Obstetric and Gynecology, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650101, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the predicted value of threatened miscarriages outcome by plasma levels of Th1/Th2 cytokines and  $\beta$ -HCG. **Methods** We retrospectively analysed the plasma levels of IL-2, IL10 and  $\beta$ -HCG in 60 women with threatened miscarriages in our hospital from 2009.1-2011.12, including 30 women with continual pregnancy and 30 women with unsuccessful pregnancy. The relationship between the indexes and the threatened miscarriages outcome was analysed. **Results** IL-2/IL-10 was significantly higher in unsuccessful pregnancy group than that in continual pregnancy group at the time that threatened miscarriages were diagnosed and the time that pregnancy outcome were clear ( $P < 0.05$ ). There was no difference in the levels of IL-2, IL-10 and IL-2/IL-10 between the two points ( $P > 0.05$ ). There was no significant difference in the level of  $\beta$ -HCG between the two groups when diagnosed ( $P > 0.05$ ). The level of  $\beta$ -HCG increased in continual pregnancy group and decreased in unsuccessful pregnancy group when the pregnancy outcome were clear ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There is no relationship between plasma IL-2/IL-10 and pregnancy weeks and embryo activity, increased IL2/IL10 means increased rate of unsuccessful pregnancy because of unbalanced maternal fetal immune function. It can be effectively predicted the threatened miscarriage outcome by combining plasma levels of Th1/Th2 cytokines and  $\beta$ -HCG, avoiding conservative management blindly.

**[Key words]** Plasma Th1/Th2 cytokines;  $\beta$ -HCG; Threatened miscarriages; Prediction

先兆流产 (threatened miscarriages, TM) 是妇产科常见疾病, 导致早期先兆流产的原因有很多, 其中一个很重要原因是母体免疫内分泌调控失调<sup>[1]</sup>。目前有研究报道母体 T 辅助细胞 1 型 (T

**[作者简介]** 胡万芹 (1969~), 女, 云南大理市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事妊娠早期疾病诊疗工作。

**[通讯作者]** 杨丽华. E-mail:hmdao@163.com

helper, Th1) 和 Th2 免疫平衡反应了母胎间的免疫适应关系, 其失衡与妊娠失败有关<sup>[2]</sup>.  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素 (Human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG) 是由合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素, 其数值能反应滋养细胞活性<sup>[3]</sup>. 故本文分别检测先兆流产孕妇不同妊娠结局血清 Th1/Th2 细胞因子、 $\beta$ -HCG 水平, 研究各指标与先兆流产结局的关系, 以探讨血清 Th1/Th2 细胞因子联合  $\beta$ -HCG 预测先兆流产结局的可能性.

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2009 年 1 月 2011 年 12 月在昆明医科大学第二附属医院妇产科因先兆流产住院患者 255 例, 其中因发生难免流产或稽留流产而妊娠失败的孕妇 30 例为研究组 (A 组), 胚胎成活能继续妊娠者 30 例孕妇为对照组 (B 组, 相同妊娠周数、与妊娠失败组入院日期相同或最接近的妇女). 2 组妇女年龄 23~41 岁, 入院时停经时间  $\leq 12$  周, 患者有少许阴道流血, 有的伴有轻微腹痛, 妇检宫颈口关闭. 尿妊娠试验阳性, 超声检测为正常宫内妊娠.

### 1.2 流产结局判断

继续妊娠: 先兆流产症状消失, 一般情况良好, B 超提示正常宫内妊娠.

妊娠失败: 先兆流产症状加重或未见明显改善, B 超提示胎儿停止发育.

### 1.3 标本采集

入院时以及妊娠结局明确当天抽肘静脉血 6 mL,  $-80^{\circ}\text{C}$  冻存, 集中检测. 检测时从  $-80^{\circ}\text{C}$  中取出标本, 室温下融化, 采用双抗体夹心 ELISA 法按试剂盒说明书检测血清 IL-2、IL-10、 $\beta$ -HCG 水平. 试剂盒为美国 Q, RSTO 公司产品, 深圳晶美生物有限公司分装.

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 统计软件进行统计学分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 妊娠失败和继续妊娠组孕妇一般情况比较

妊娠失败和继续妊娠组孕妇年龄、孕产次、停经时间、孕囊大小均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1.

表 1 2 组孕妇一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 The comparison of general data of pregnant women between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	年龄 (岁)	孕产次 (次)	停经时间 (d)	孕囊大小 (mm)
A 组	27.18 $\pm$ 3.12	2.12 $\pm$ 0.23	51.26 $\pm$ 4.33	24.12 $\pm$ 3.26
B 组	26.42 $\pm$ 2.17	2.23 $\pm$ 0.19	49.19 $\pm$ 4.47	22.93 $\pm$ 2.75

### 2.2 妊娠失败和继续妊娠组血清 IL-2、IL-10、 $\beta$ -HCG 水平比较

先兆流产诊断与妊娠结局明确当日, 妊娠失败组 IL2/IL10 比值显著高于继续妊娠组 ( $P < 0.05$ ), 2 组 IL-2、IL-10 和 IL2/IL10 水平在先兆流产诊断

时与妊娠结局明确当日均并异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 2 组在先兆流产诊断时血  $\beta$ -HCG 无差异 ( $P > 0.05$ ), 妊娠结局明确时妊娠失败组血 HCG 显著降低, 继续妊娠组血  $\beta$ -HCG 显著升高 ( $P < 0.05$ ), 见表 2、表 3.

表 2 2 组孕妇血清 IL-2、IL-10、 $\beta$ -HCG 水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 The levels of IL-2, IL-10 and  $\beta$ -HCG of pregnant women between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	住院当天			
	IL2 (pg/mL)	IL10 (pg/mL)	IL2/IL10	HCG (U/L)
A 组	13.12 $\pm$ 5.67	0.79 $\pm$ 0.21	16.89 $\pm$ 6.78	19 821.61 $\pm$ 8 766.01
B 组	11.75 $\pm$ 4.78	1.12 $\pm$ 0.32	11.52 $\pm$ 5.62*	18 645.61 $\pm$ 9 979.31

与 A 组比较, \* $P < 0.05$ .

表 3 2 组孕妇血清 IL-2、IL-10、 $\beta$ -HCG 水平Tab. 3 The levels of IL-2, IL-10 and  $\beta$ -HCG of pregnant women between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	妊娠结局明确当天			
	IL2 (pg/mL)	IL10 (pg/mL)	IL2/IL10	HCG (U/L)
A 组	12.59 $\pm$ 4.53	0.82 $\pm$ 0.19	16.57 $\pm$ 7.26	8 978.32 $\pm$ 6 512.13 <sup>#</sup>
B 组	10.67 $\pm$ 3.11	0.99 $\pm$ 0.23	10.78 $\pm$ 4.95 <sup>*</sup>	49 812.59 $\pm$ 11 451.21 <sup>#</sup>

与 A 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与住院当天比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ .

### 3 讨论

先兆流产是妊娠早期常见并发症,其主要表现为妊娠早期阴道流血,发生率约 30%,其中 10%~14%患者会发生难免流产或稽留流产,无法继续妊娠<sup>[4]</sup>.目前临床主要根据超声图像及血  $\beta$ -HCG 水平判断流产类型,但这种检查只能判断检查当时妊娠情况,没有办法预测先兆流产的发展.所以对于有继续妊娠意愿的妇女只能实行保胎治疗,被动等待结果.在保胎过程中,患者及家属精神焦虑,一旦保胎失败,可能会引起医患纠纷,同时增加患者及家属的经济、精神负担.如果有一客观征象能有效预测先兆流产妊娠结局,成功区分妊娠可能失败的孕妇,对这一类孕妇及早终止妊娠,则可避免妊娠失败带来的各种并发症和可能的医患矛盾.

胎儿与母体间的免疫适应与妊娠结局有关.目前研究认为免疫内分泌失调是先兆流产的主要原因,而细胞因子则是将免疫和内分泌因素联系起来的纽带.Th1 和 Th2 细胞是 CD4<sup>+</sup>T 细胞的 2 个功能亚群细胞,根据其分泌的细胞因子类型而划分.Th1 型细胞因子主要介导细胞免疫,对胚胎有免疫损伤作用,白细胞介素 2 (interleukin 2, IL2) 是 Th1 型细胞因子代表.Th2 型细胞因子主要介导体液免疫,对胚胎起免疫保护作用,IL10 是 Th2 型细胞因子代表.Th1 和 Th2 细胞因子互相抑制,有报道 Th2 细胞因子通过抑制 Th1 型细胞因子来实现妊娠保护作用<sup>[5]</sup>.Raghupathy 等认为单一细胞因子是作为细胞因子网络中的一员发挥作用,对妊娠结局而言,重要的不是哪一个或哪一类细胞因子绝对数减少,而是他们之间比值的变化,Th1/Th2 细胞因子之间的平衡对妊娠结局至关重要<sup>[6]</sup>.

HCG 是由合体滋养细胞分泌的一种糖蛋白激素,约在受精后第 6 天受精卵滋养层形成时开始微量分泌,HCG 量与滋养细胞数量成正比,妊娠早期分泌量增加很快,呈直线上升,8~10 周达高峰,持续 1~2 周迅速下降,直到分娩,其作用在于维持早期妊娠黄体的继续生长<sup>[3]</sup>,动态监测能判断滋养细胞活性,从而预测先兆流产结局.但是血

HCG 随着妊娠进展而增加,需要动态监测,需要一段时间才能做出判断.在检测等待过程中,增加孕妇的精神、经济压力.

本研究拟探讨单次检测即能判断先兆流产妊娠结局的指标.回顾分析了 60 例先兆流产孕妇血清 IL2、IL10、 $\beta$ -HCG 水平,其中继续妊娠者及妊娠失败者各 30 例,结果显示先兆流产诊断与妊娠结局明确当日,妊娠失败组 IL2/IL10 比值显著高于继续妊娠组,2 组 IL-2、IL-10 和 IL2/IL10 水平在先兆流产诊断时与妊娠结局明确日均无显著性变化;2 组在先兆流产诊断时血  $\beta$ -HCG 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),妊娠结局明确时妊娠失败组血 HCG 显著降低,继续妊娠组血  $\beta$ -HCG 显著升高.说明 Th1/Th2 比值与妊娠周数、绒毛活性无关,不随着妊娠进展及妊娠结局的变化而变化,推测它仅仅反应母体与胎儿之间的免疫关系,因此,可以根据单次 Th1/Th2 比值及  $\beta$ -HCG 水平对先兆流产妊娠结局作出适当判断,无需动态监测一段时间.如果孕妇 Th1/Th2 值高,说明 Th1 型细胞因子占优势,妊娠失败几率增高;比值低,说明 Th2 型细胞因子占优势,妊娠成功可能性高.结合 HCG 值,可作出适当的临床处理.比如 Th1/Th2 高,HCG 值较低,则可建议孕妇,妊娠失败可能性非常高,建议及早终止妊娠;即便 HCG 值正常,亦要反复向孕妇及家属交待病情,妊娠失败可能性较高,慎重选择保胎治疗,做好妊娠失败的心理准备.因此联合监测 Th1/Th2 细胞因子和 HCG 可有效预测先兆流产结局,避免盲目保胎.当然,本文由于病例数少,只能得出一个判断趋势,而无法提供精确的数据,如果增加病例数,探讨能鉴别先兆流产妊娠结局的 Th1/Th2 比值,则更有利于临床决策,减少盲目保胎的各种并发症和隐患.

### [参考文献]

- [1] WIJESIRIWARDANA A, BHATTACHARYA S, SHETTY A, et al. Obstetric outcome in women with threatened mis-

(下转第 124 页)

前升高, T 细胞亚群中 CD4 细胞及 CD8 细胞均较术前升高, CD4/CD8 比值术前术后无明显变化。上述结果提示, 对于免疫性血小板减少性紫癜患者, LS 术后免疫功能并未下降, 反而有所改善。故对于 ITP 患者, 在激素治疗效果不佳时, 应积极考虑行腹腔镜脾切除术。

#### [参考文献]

- [1] CINESDB, BLANNEHETTE V A. Immune thrombocytopenic purpura[J]. *N Eng J Med*, 2002, 346: 995 - 1 008.
- [2] ROBERTO STASI, MARIA LAURA, EVANGELISTA, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management [J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99: 4 - 13.
- [3] PAMUK G E, PAMUK O N, BASLAR Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy[J]. *Ann Hematol*, 2002, 81: 436 - 440.
- [4] BERTRAND GODEAU, DREW PROVAN. Immune thrombocytopenic purpura in adults [J]. *Current Opinion in Hematology*, 2007, 14: 535 - 556.
- [5] AMIR SZOLD, JOSEPH SCHWARTZ. Laparoscopic splenectomies for Idiopathic Thrombocytopenic purpura: experience of sixty cases[J]. *American Journal of Hematology*, 2000, 63: 7 - 20.
- [6] JAMES P, DOLAN, BRETT C, SHEPPARD, et al. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: surgery for the 21st century [J]. *American journal of Hematology*, 2008, 83: 93 - 96
- [7] 徐茂强, 瞿全. 慢性特发性血小板减少性紫癜脾切除前后外周血T细胞亚群的研究 [J]. *中华普通外科杂志*, 1999, 14(2): 158.
- [8] GAYLE GIBONEY PAGE R N. Surgery-induced immunosuppression and postoperative pain management [J]. *AACN Clinical issues*, 2005, 16(3): 302 - 309.
- [9] HERMANN M, WOLF. Long-term decrease of CD4<sup>+</sup>CD45-R A<sup>+</sup>T cells and impaired primary immune response after post-traumatic splenectomy[J]. *British Journal of Haematology*, 1999, 107: 55 - 68.
- [10] BINLIU, HUI ZHAO. Abnormality of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *European Journal of Haematology*, 2006, 78: 139 - 143.
- [11] FRANK BUTTGEREIT, MARTIN WEHLING. new hypothesis of modular glucocorticoid actions, steroid treatment of rheumatic diseases revisited[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 1998, 41(5): 761 - 767.

(2012 - 02 - 03 收稿)

(上接第 102 页)

- carriage in the first trimester [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 107: 552 - 562.
- [2] CHAOUAT G, DUBANCHET S, LEDEE N. Cytokines: important for implantation [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2007, 24(11): 491 - 505.
- [3] SZEKERES B J, BALASCH J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage [J]. *Hum Reprod Update*, 2008, 14(1): 27 - 35.
- [4] BASAMA F M, CROSFILL F. The outcome of pregnancies in 182 women with threatened miscarriage [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2004, 270(2): 86 - 90.
- [5] JEAN CA, SHANTHI M, ARNOLD P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in threatened miscarriages [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(1): 8 - 16.
- [6] RAGHUPATHY R, KALINKA J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation [J]. *Front Biosci*, 2008, 13(13): 985 - 994.

(2012 - 02 - 10 收稿)