

• 论著 • 临床研究 •

免疫功能指标及血清 PDGF-BB 水平与重度子痫前期发病类型及母婴结局的关系分析

陈国强, 朱圣娇[△]

(黄冈市中心医院检验科, 湖北黄冈 438000)

摘要:目的 研究分析免疫功能指标及血清血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)水平与重度子痫前期(SP)发病类型及母婴结局的关系。方法 收集 148 例 SP 患者的临床资料, 按患者病情进展和发病时间进行分组, 分为 A 组(早发突发型, 15 例)、B 组(早发渐进型, 57 例)、C 组(晚发突发型, 11 例)、D 组(晚发渐进型, 65 例), 比较 4 组免疫功能指标、血清 PDGF-BB 水平及母婴结局, 并分析其相互关系。结果 C、D 组发病孕周、终止孕周均晚于 A、B 组($P < 0.05$); C、D 组调节性 T(Treg)细胞百分比均高于 A、B 组($P < 0.05$); C、D 组 Th17 百分比、Th17/Treg 及血清 PDGF-BB 水平、胎儿、新生儿及母亲不良结局发生率均低于 A、B 组($P < 0.05$); 免疫功能指标、血清 PDGF-BB、SP 发病时间、发病孕周、终止孕周均是发生母婴不良结局的独立危险因素, SP 发病时间和发病孕周越早, 免疫功能越紊乱, 血清 PDGF-BB 越高, 母婴不良结局的发生率越高。结论 SP 患者治疗中应实时监测免疫功能指标和血清 PDGF-BB 水平。

关键词:重度子痫前期; 发病类型; 母婴结局; 免疫功能; 血小板源性生长因子-BB

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.16.021 **中图法分类号:**R714.24+4

文章编号:1673-4130(2018)16-2011-04

文献标识码:A

The relationship among immune function indexes, serum PDGF-BB levels, types of severe preeclampsia and maternal and neonatal outcomes

CHEN Guoqiang, ZHU Shengjiao[△]

(Department of Clinical Laboratory, Huanggang City Central Hospital,
Huanggang, Hubei 438000, China)

Abstract: Objective To study the relationship among immune function indexes, serum platelet derived growth factor -BB (PDGF-BB) levels, types of severe preeclampsia (SP) and maternal and neonatal outcomes.

Methods The clinical data of 148 patients with SP were divided into group A (early-onset burst type, 15 cases), group B (early-onset progressive type, 57 cases), group C (late-onset sudden type, 11 cases) and group D (late-onset progressive type, 65 cases) according to the progression of the disease and the onset time. The immune function indexes, serum PDGF-BB levels and maternal and neonatal outcomes were compared among the four groups, and relationships among them were analyzed. **Results** The gestational age of onset and the termination of gestation of group C and group D were all later than those of group A and group B ($P < 0.05$). The percentages of regulatory T (Treg) cells in group C and group D were higher than those in group A and group B ($P < 0.05$). The percentage of Th17, Th17/Treg, serum PDGF-BB levels, the incidence of fetal, neonatal and maternal adverse outcomes in group C and group D were lower than those in group A and group B ($P < 0.05$). Immune function indexes, serum PDGF-BB, onset time of SP, gestational age of onset and termination of gestational age were independent risk factors of maternal and neonatal adverse outcomes. The earlier the onset time and gestational age of SP were, the more disordered the immune function was, the higher the serum PDGF-BB was, and the higher the incidence of adverse maternal and infant outcomes were. **Conclusion** The immune function indexes and serum PDGF-BB levels in patients with SP should be monitored in real time.

Key words:severe preeclampsia; type of disease; maternal and neonatal outcomes; immune function; platelet derived growth factor -BB

子痫前期是一种发病率较高的妊娠期高血压、蛋

白尿性疾病,一般于妊娠 20 周后发病,分娩后 3 个月

作者简介:陈国强,男,副主任技师,主要从事临床化学检验、实验室管理、微生物检验相关的研究。 [△] 通信作者, E-mail: wffamilyqq@126.com

本文引用格式:陈国强,朱圣娇. 免疫功能指标及血清 PDGF-BB 水平与重度子痫前期发病类型及母婴结局的关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(16):2011-2014.

内恢复正常,但由于发病前期尤其是重度子痫前期(SP)可引起多种并发症,故极大地损害和影响母婴健康和生命安全^[1]。SP 时母体免疫系统发生紊乱,传统的辅助性 T 细胞 2(Th2)型免疫保护模式转为 T 细胞 1(Th1)/Th2/T 细胞 17(Th17) 和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T(Treg)细胞模式,引起机体免疫因子、炎症因子、血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)等异常表达,造成胎盘低灌注和母体发生病变,影响母婴结局^[2-3]。本研究收集了本院 148 例 SP 患者的临床资料,旨在探讨免疫功能指标及血清 PDGF-BB 水平与 SP 发病类型及母婴结局的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2014 年 4 月至 2017 年 4 月期间收治的 148 例 SP 患者的临床资料,纳入标准:符合《妇产科学》第 7 版制订的 SP 诊断标准^[4];年龄 22~40 岁;均为单胎初次妊娠孕妇,且孕周 22~41 周;无肝炎、肾炎、甲状腺疾病等妊娠并发症。排除标准:合并有其他疾病性高血压、蛋白尿者;伴有严重精神异常者;合并有恶性肿瘤者。按照 SP 发病时间不同,分为孕周低于 34 周的早发型和孕周超过 34 周的晚发型;按照 SP 病情进展时间(从发病至发展为 SP 超过 2 d)不同,分为突发型(起病突然、48 h 内发展为 SP,并伴有严重并发症)和渐进型(血压或尿蛋白逐渐升高,48 h 后发展为 SP,可伴有严重并发症),148 例患者分为 A 组(早发突发型,15 例)、B 组(早发渐进型,57 例)、C 组(晚发突发型,11 例)、D 组(晚发渐进型,65 例)。

1.2 方法 所有患者均给予综合对症治疗,包括静养、多休息、镇静、解痉、降压、及时终止妊娠等,实时监测患者生命体征和并发症情况。入院时伴有严重并发症的患者给予对症治疗和心理安慰,病情得到有效控制后结束妊娠,若是孕周低于 34 周应采用静脉注射地塞米松磷酸钠注射液(邯郸市冀南制药有限公司,国药准字 H13020940,1 mL : 5 mg)以促进胚胎成熟,8 mg/次,2 次/d,持续 3 d。入院时无严重并发症的患者,按综合对症治疗进行,孕周低于 33 周的患者,短期治疗,孕周达 34 周后,病情稳定,适时终止妊娠;对于 34 周后的晚发型患者,病情稳定后结束分娩。

1.3 观察指标 (1)一般资料:每日监测所有患者血

压和尿蛋白含量,并统计各组患者的平均年龄、发病孕周和终止孕周。(2)免疫功能指标与 SP 发病类型的关系:所有患者使用免疫药物前取 200 μL 抗凝全血,使用流式细胞术检测 Th17 细胞的百分比,剩余抗凝血离心后取上层血浆,同样使用流式细胞术检测 Treg 细胞的百分比^[5]。(3)血清 PDGF-BB 水平与 SP 发病类型的关系:采集 4 组患者外肘静脉血 4 mL,离心 10 min 后,取血清待测,采用 ELISA 法测定血清 PDGF-BB 水平(试剂盒购于美国 Marketinc 公司)。(4)免疫功能指标、血清 PDGF-BB 水平与 SP 发病时间的关系:比较早发型与晚发型 SP 患者的免疫功能指标、血清 PDGF-BB 水平。(5)免疫功能指标与 PDGF-BB 的 Pearson 相关分析:采用 pearson 相关系数分析免疫功能指标(Th17、Treg 以及 Th17/Treg)与 PDGF-BB 之间的关系。(6)4 组母婴结局比较:密切监测胎儿、新生儿及患者情况,母亲不良妊娠结局包括胎盘早剥、羊水太少、视网膜病变,胎儿不良结局包括胎儿宫内窘迫、胎儿生长受限、胎儿死亡,新生儿不良结局包括新生儿窒息、新生儿死亡、低体质量儿、早产儿,发生上述情况中的任意一种即判为发生母亲不良妊娠结局、胎儿不良结局或新生儿不良结局。(7)影响母婴不良结局的多因素 Logistic 回归:将免疫功能指标、血清 PDGF-BB、SP 发病时间、发病孕周、终止孕周作为自变量,有无母婴不良结局作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析。

1.4 统计学处理 免疫功能指标、血清 PDGF-BB 等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,先采用 k-s 检验对计量资料进行正态检验,正态分布资料组间比较采用单因素方差分析或 t 检验,非正态分布资料组间比较应采用非参数检验,计数资料以 [n(%)] 表示,行 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,数据分析均使用 SPSS19.0 软件处理,采用 Pearson 相关系数对相关进行分析,采用多因素 Logistic 回归分析对相关危险因素进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 C 组平均年龄低于 A、C、D 组($P < 0.05$),D 组收缩压低于 A、B、C 组($P < 0.05$),C、D 组发病孕周和终止孕周均晚于 A、B 组($P < 0.05$),4 组舒张压和尿蛋白水平比较,均无显著差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组一般资料($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	尿蛋白(g/24 h)	发病孕周(周)	终止孕周(周)
A 组	15	28.93 ± 5.10	171.65 ± 13.40	113.35 ± 9.72	3.79 ± 1.06	30.58 ± 3.22	31.62 ± 2.91
B 组	57	28.46 ± 5.02	166.82 ± 12.95	110.63 ± 9.54	3.52 ± 1.04	29.76 ± 3.15	32.95 ± 2.96
C 组	11	25.07 ± 4.86 ^{ab}	169.44 ± 13.16	109.77 ± 9.30	3.58 ± 0.98	36.27 ± 3.54 ^{ab}	37.64 ± 3.07 ^{ab}
D 组	65	28.25 ± 4.98 ^c	156.39 ± 12.23 ^{abc}	108.58 ± 9.28	3.47 ± 0.98	37.03 ± 3.59 ^{ab}	38.25 ± 3.12 ^{ab}
F		1.595	10.856	1.208	0.417	52.899	41.194
P		>0.05	<0.001	>0.05	>0.05	<0.001	<0.001

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$;与 C 组比较,^c $P < 0.05$

表 2 免疫功能指标及血清 PDGF-BB 水平与 SP 发病类型的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg	PDGF-BB(ng/L)
A 组	15	2.74±0.58	3.75±0.18	0.73±0.21	129.42±12.68
B 组	57	2.63±0.53	3.81±0.19	0.69±0.16	123.35±12.66
C 组	11	2.28±0.48 ^{ab}	3.96±0.32 ^{ab}	0.58±0.10 ^{ab}	106.79±12.51 ^{ab}
D 组	65	2.25±0.46 ^{ab}	4.02±0.35 ^{ab}	0.56±0.12 ^{ab}	103.65±12.47 ^{ab}
F		7.971	7.480	10.951	33.944
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 A 组比较,^aP<0.05;与 B 组比较,^bP<0.05;与 C 组比较,^cP<0.05

2.2 免疫功能指标及血清 PDGF-BB 水平与 SP 发病类型的关系 C、D 组 Th17 百分比、Th17/Treg 及血清 PDGF-BB 水平均低于 A、B 组($P<0.05$),C、D 组 Treg 百分比均高于 A、B 组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 免疫功能指标与 PDGF-BB 的相关性分析

Th17 与 PDGF-BB 呈正相关($r=0.318, P<0.05$),Treg 与 PDGF-BB 呈负相关($r=-0.304, P<0.05$),Th17/Treg 与 PDGF-BB 呈正相关($r=0.363, P<0.05$)。

2.4 4 组母婴结局比较 C、D 组胎儿、新生儿及母亲不良结局发生率均低于 A、B 组($P<0.05$),见表 3。

表 3 4 组母婴结局比较[n(%)]

组别	n	胎儿不良结局	新生儿不良结局	母亲不良结局
A 组	15	11(73.3)	11(73.3)	12(80.0)
B 组	57	40(70.2)	38(66.7)	38(66.7)
C 组	11	2(18.2) ^{ab}	2(18.2) ^{ab}	2(18.2) ^{ab}
D 组	65	6(9.2) ^{ab}	5(7.7) ^{ab}	11(16.9) ^{ab}
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:由于表 3 中实际频数<理论频数,故采用 Fisher 精确检验;与 A 组比较,^aP<0.05;与 B 组比较,^bP<0.05

2.5 母婴不良结局的危险因素 Logistic 多元回归分析 免疫功能指标(Th17、Treg 及 Th17/Treg)、血清 PDGF-BB、SP 发病时间、发病孕周、终止孕周均是母婴不良结局的独立危险因素,见表 4。

表 4 母婴不良结局的危险因素 Logistic 多元回归分析

影响因素	β	Wald	P	OR	95%CI
SP 发病时间	0.723	4.467	0.034	2.061	1.062~3.983
发病孕周	-0.63	3.952	0.046	1.877	1.560~5.854
终止孕周	-1.108	9.164	0.002	3.028	1.672~10.446
Th17	1.288	10.963	0.000	3.627	2.028~6.482
Treg	-1.242	9.838	0.001	3.462	1.545~7.036
Th17/Treg	1.395	11.249	0.000	4.036	3.007~5.414
血清 PDGF-BB	0.702	3.866	0.043	2.018	1.002~3.793

3 讨 论

有学者认为,免疫功能紊乱、发病时间过早等是 SP 造成围生儿死亡的主要病因^[5]。妊娠时,受精卵

携带的父系抗原于母体而言是一种同种半异体移植物,胎儿正常存活依赖于母-胎间的免疫耐受平衡,SP 发生时,这种平衡被打破,炎症细胞大量激活释放,诱发严重炎性反应,引起血管内皮损伤和血管重铸异常,从而导致 SP 的发生^[6]。不同妊娠周期,母体免疫系统的表现也有差异。早期时,表现为促炎反应状态,促进滋养层细胞浸润子宫腔,利于子宫内膜蜕膜化,建立妊娠,形成胎盘;中期时,表现为 Th2 型免疫保护反应,有利于维持正常的妊娠,保证胎儿正常的生长发育;末期时,表现为与早期类似的促炎反应,利于胎儿的成熟和为分娩做准备^[7]。若在妊娠中期时发生 SP,胎儿还未发育成熟,母胎界面的 Th1/Th2 免疫紊乱,Th1 细胞百分比增加,Th17 细胞百分比增加,Treg 表达下降,免疫系统模式也发生改变,母体免疫系统和炎性反应异常改变,造成胎盘因子宫螺旋小动脉浸润不理想而导致的着床浅,胎盘缺血缺氧,不仅影响胎儿的生长发育,还能引起母体出现高血压、蛋白尿等病症,甚至出现胎儿宫内窘迫、胎儿死亡等严重并发症^[8-9]。

本研究结果显示,晚发型 SP 组 Th17/Treg 明显高于早发型 SP 组,Th17 和 Treg 细胞是新发现的 T 淋巴免疫细胞亚群,Th17 是促炎细胞,而 Treg 细胞是抗炎细胞,且能维持自身免疫耐受平衡,2 种细胞存在特定平衡,均可诱导多种炎症因子和抗炎因子的表达,尤其 Treg 细胞在降低妊娠期母体对胎儿的免疫中发挥重要作用^[10]。本研究表明,早发型 SP(EOSP)的 Treg 细胞含量更低,母体免疫反应更严重,胎儿发育不全,故母婴不良结局发生率越高,即病情同等程度时无显著差异,提示免疫功能指标与 SP 按发病时间分型有关,而与 SP 按病情进展分型的关系不大,免疫功能指标越异常表达,母婴不良结局发生率越高^[11]。PDGF-BB 是由 2 条多肽链通过二硫键连接而成储存于血小板中的一种碱性蛋白质,组织损伤时,由血小板 α 颗粒释放出来,引起血管收缩,诱导受损的上皮细胞和内皮细胞分裂增殖,加重 SP 病理反应^[12-13]。本研究显示,晚发型 SP 患者血清 PDGF-BB 水平和母婴不良结局发生率均低于早发型 SP 患者,提示 PDGF-BB 是 SP 病情进展的重要影响因子,影响母婴不良结局的发生率,血清 PDGF-BB 水平和母婴

不良结局发生率与 SP 按发病时间分型有关。

本研究中,影响母婴不良结局的多因素 Logistic 回归分析结果显示,免疫功能指标、血清 PDGF-BB、SP 发病时间、发病孕周、终止孕周均是母婴不良结局的独立危险因素。EOSP 发病危急,病情进展迅速,发病孕周早,免疫功能指标异常表达,血清 PDGF-BB 水平升高,与 LOSP 比较, EOSP 对孕妇和围生儿的影响较大,母婴不良结局的发生率更高^[14]。与廖念权等^[15]研究结果相似。SP 的发病机制和免疫机制均较复杂,本研究仅选取较新的 Th17/Treg 免疫平衡作为免疫功能指标,后期应多加强其他免疫功能指标的临床研究。由于健康孕妇与 SP 孕妇各项指标差异较大,本院孕妇较多且孕妇各项正常指标较熟悉,故未纳入健康孕妇作为对照,这也是本研究唯一的不足之处。本研究主要的研究对象为 SP 孕妇,探讨的是免疫功能指标及血清 PDGF-BB 水平与 SP 及母婴结局的关系,未纳入健康孕妇并不会影响本研究所得结论。

4 结 论

免疫功能指标、血清 PDGF-BB、SP 发病时间、发病孕周、终止孕周均是 SP 患者发生母婴不良结局的独立危险因素,SP 发病孕周和发病时间越早,免疫功能越紊乱,血清 PDGF-BB 越高,母婴不良结局的发生率越高,SP 患者治疗中除传统指标外,还应实时监测免疫功能指标和血清 PDGF-BB 水平。

参考文献

- [1] 张森芳,杨永康,赵亚宁,等.子痫前期-子痫患者凝血指标及 TNF- α 水平测定及意义[J].湖南师范大学学报:医学版,2015,12(5):11-14.
- [2] 杨红艳,周菊英.早发型重度子痫前期发病与母儿结局的临床研究[J].医学综述,2016,22(14):2907-2909.
- [3] 林靓,黄云鹏,余艳红,等.重度子痫前期 PIBF 的表达及其与免疫耐受失衡的关系[J].南方医科大学学报,2015,6(6):848-851.
- [4] 王明辉,田文君,孟金来,等.早发型与晚发型重度子痫前期实验室检查结果及一般情况分析[J].中华检验医学杂志,2017,40(3):180-185.
- [5] 厉珍,刘小媚.规范化护理干预对早发型重度子痫前期患者预后的影响[J].中国基层医药,2015,7(18):2874-2876.
- [6] 刘玲艳,张学勤.子痫前期发病机制的研究进展[J].医学综述,2015,42(3):499-500,503.
- [7] 倪琰琰,程蔚蔚.早发型子痫前期发病机制的研究进展[J].山东医药,2016,56(8):101-104.
- [8] 李婵,吴铁军.Treg/Th17 细胞亚群与子痫前期关系的研究进展[J].山东医药,2016,4(4):100-102.
- [9] 张关亭,王保峰,刘晓静,等.外周血单个核细胞中 Th17、CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ Treg 细胞水平诊断重度子痫前期的价值[J].医学临床研究,2016,33(9):1854-1856.
- [10] 李巍,王晓艳,石玉芬.Th17/Treg 细胞免疫平衡在子痫前期发病中的调节作用研究[J].中国妇幼保健,2016,31(1):48-49.
- [11] 李巍,王晓艳,石玉芬.Th17/Treg 平衡在子痫前期发病中的变化及 IL-21、TGF- β 对其调节作用的研究[J].中国计划生育学杂志,2016,24(2):114-117.
- [12] 王秀珍,李连友,王秀梅.子痫前期患者血清中 PDGF-BB 和 U-II 检测的临床价值[J].现代检验医学杂志,2016,31(6):82-84.
- [13] 朱晋坤,毛华,尹扬光,等.血小板源性生长因子和血小板源性内皮细胞生长因子在内皮细胞和血管平滑肌细胞中的作用研究[J].中国全科医学,2015,9(9):1023-1028.
- [14] 崔世红,李园园,李根霞,等.早发型和晚发型重度子痫前期患者临床指标及其与围产儿结局的关系[J].中国临床研究,2015,28(6):720-722.
- [15] 廖念权,江安,李小清.重度子痫前期孕妇 204 例母婴结局分析[J].医学临床研究,2015,32(5):1021-1023.

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-03-06)

(上接第 2010 页)

- 131 水平变化与过敏性紫癜患儿肾损害的关系[J].现代检验医学杂志,2017,32(3):101-103.
- [10] 中华医学会儿科学分会免疫学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J].中华儿科杂志,2013,51(7):502-507.
- [11] 于少飞,柴少卿,冯万禹,等.胰岛素样生长因子-1、转化生长因子- β 1 水平变化在过敏性紫癜患儿肾损害的临床意义[J].现代生物医学进展,2015,15(36):7183-7186.
- [12] LI Q, LI J, ZHANG L, et al. Diffusion-weighted imaging in assessing renal pathology of chronic kidney disease: A preliminary clinical study[J]. Eur J Radiol, 2014, 83(5):756-762.

- [13] ROOSENS B, BALA G, DROOGMANS S, et al. Echocardiographic integrated backscatter for assessing reduction of aortic valve calcifications by R-568 in a rat model of chronic kidney disease[J]. Ultrasound Med Biol, 2013, 39(11):2075-2083.
- [14] 周毓梅,邱毓华.急性肾小球肾炎患儿单核细胞趋化蛋白-1 的表达及意义[J].临床儿科杂志,2008,26(4):305-308.
- [15] 王玉新,邹和群,李清芹,等.原发性肾病综合症患者肾组织及尿液 MCP-1 的表达及意义[J].中山大学学报(医学科学版),2004,25(s1):323-325.

(收稿日期:2018-02-02 修回日期:2018-03-14)