

## 地屈孕酮对先兆流产患者 Th1/Th2 型细胞因子平衡的影响

廖旭东<sup>1</sup>, 吴少卿<sup>2</sup>, 肖航<sup>3</sup>

**摘要** 目的 探讨孕激素地屈孕酮对先兆流产患者 Th1/Th2 型细胞因子平衡的影响,分析以免疫调节治疗先兆流产的机制。方法 采用酶联免疫吸附方法检测 42 例正常妊娠妇女和 60 例先兆流产妇女使用地屈孕酮治疗前后的血清中 Th1 型细胞因子(IL-2 和 TNF- $\alpha$ )及 Th2 型细胞因子(IL-4 和 IL-10)的表达水平。结果 先兆流产组治疗后血清中 IL-2 和 TNF- $\alpha$  的表达水平与治疗前相比明显降低( $P$  值均 $<0.05$ ),与正常妊娠组相比差异无统计学意义( $P$  值均 $>0.05$ ),而先兆流产组血清中 IL-4 和 IL-10 的表达水平在治疗前后差异无统计学意义( $P$  值均 $>0.05$ ),治疗后略有上升,达到和正常妊娠组相当的水平( $P$  值均 $>0.05$ )。结论 孕激素治疗先兆流产的机制可能在于促进 Th2 型细胞因子的分泌,纠正 Th1/Th2 型细胞因子的病理偏移,使其向着正常妊娠时的平衡移动,即由 Th1 向 Th2 的移动。

**关键词** 孕激素;地屈孕酮;先兆流产;细胞因子;平衡

**中图分类号** R714.21 **文献标识码** B **文章编号** 1009-9727(2011)11-1400-02

**Effects of progestogen on helper T cell 1/helper T cell 2 cytokines balance of threatened abortion.** LIAO Xu-dong.(Shenzhen Municipal Hospital, Shenzhen 518023, Guangdong, P. R. China)

**Abstract Objective** To investigate the effects of progestogen dydrogesterone on Th1/Th2 cytokines balance in the serum of women with threatened abortion and elucidate the mechanisms that underlie the treatment of threatened abortion through the use of dydrogesterone. **Methods** The concentrations of Th1 cytokines (IL-2 and TNF- $\alpha$ ) and Th2 cytokines (IL-4 and IL-10) in the serum of 42 normal pregnant women and 60 women with threatened abortion before and after the treatment with dydrogesterone were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The concentrations of IL-2 and TNF- $\alpha$  in the serum of threatened abortion post-treatment group were significantly lower than those in threatened abortion pre-treatment group ( $P<0.05$ ) and compared with those in normal pregnancy group ( $P>0.05$ ). While the concentrations of IL-4 and IL-10 in the serum of threatened abortion post-treatment group were slightly higher than those in threatened abortion pre-treatment group ( $P>0.05$ ) and compared with those in normal pregnancy group ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The mechanism of treatment of threatened abortion through the use of progestogen might be through promoting secretion of Th2 cytokines, recovering the pathological shift of Th1/Th2 cytokines balance and making the balance of Th1/Th2 cytokines deviate to Th2 cytokines reaction, i.e. the state of normal pregnancy.

**Key words:** Progestogen; Dydrogesterone; Threatened abortion; Cytokines; Balance

先兆流产是较常见的病理妊娠现象。临床上对于先兆流产妇女多采用孕激素、绒毛膜促性腺激素(HCG)及其他辅助调节黄体功能不足的药物等进行治疗。尽管孕激素作用于先兆流产妇女的机制至今尚未阐明,世界范围内使用孕激素治疗先兆流产的历史已经超过 30 年<sup>[1]</sup>。孕激素可以为妊娠创造有利的免疫调节环境<sup>[2,3]</sup>,能调节 Th1 型细胞因子和 Th2 型细胞因子的活性<sup>[4,5]</sup>。但孕激素治疗先兆流产是否基于维持妊娠妇女体内 Th1/Th2 型细胞因子的平衡却鲜有报导。

本研究采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测正常妊娠妇女和先兆流产妇女使用地屈孕酮治疗前后的血清中 Th1 型细胞因子(IL-2 和 TNF- $\alpha$ )及 Th2 型细胞因子(IL-4 和 IL-10)表达水平的差异,以探讨地屈孕酮治疗先兆流产的机制。此处之所以选取上述 4 种细胞因子,是因为本项目组之前的研究发现 IL-2、TNF- $\alpha$ 、IL-4 和 IL-10 这 4 种细胞因子的浓度在正常妊

娠组和正常非妊娠组的血清中差异有统计学意义,而其它 4 种细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-13)的浓度在两组之间差异无统计学意义。现将研究结果报告如下。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选择 2010 年 7 月~2011 年 2 月我科门诊或住院正常妊娠妇女 42 例(正常妊娠组),年龄( $26.8\pm 3.9$ )岁,既往无高血压、糖尿病、慢性肾炎等疾病,无输血史。选择 2010 年 7 月~2011 年 2 月我科门诊或住院先兆流产妇女 60 例(先兆流产组),年龄( $28.2\pm 3.6$ )岁,所有病例均符合以下条件:①少量或中等量阴道流血,无组织物排出;②无发热或系统性疾病;③既往无妊娠失败史;④妊娠第 5 周的腹部外观和腹围正常;⑤第 5~6 周卵黄囊功能正常;⑥第 7 周出现正常胎动;⑦妊娠时间小于 13 周。病例收集的排除标准:①有自然流产史;②空卵黄囊直径大于 26mm。两组年龄比较差异无统计学意义。

基金项目: 2010 年深圳市科技计划项目(No.201003468)

作者单位: 1.深圳市妇幼保健院检验科,广东 深圳 518028; 2.深圳市光明新区公明人民医院检验科,广东 深圳 518106; 3.深圳市宝安区石岩人民医院检验科,广东 深圳 518108

1.2 研究方法

1.2.1 对临床诊断为先兆流产的妇女 60 例, 治疗前先采集一次血液(先兆流产组治疗前), 采用地屈孕酮 30mg/d 治疗至症状消失, 治疗完成后再采集一次血液(先兆流产组治疗后)。

1.2.2 分别收集两组病例的血液, 分离血清, 经 2 000rpm 离心 30min 后, 保存于 - 80℃ 冰箱中备用。

1.2.3 采用 ELISA 双抗体夹心法检测两组病例的血清中 Th1 型细胞因子(IL- 2 和 TNF- α )及 Th2 型细胞因子(IL- 4 和 IL- 10) 的表达水平。ELISA 试剂盒购自晶美生物工程有限公司, 检测步骤严格按照试剂盒说明书执行。每个样品做至少 3 个平行孔。结果判定: 在 ELISA 检测仪上, 于 450nm 处, 以空白对照孔调零后测各孔 OD 值。

1.3 统计学方法 数据资料采用算术平均数± 标准偏差 ( $\bar{x} \pm SD$ ) 表示。用 SPSS11.5 软件系统对实验数据进行 *t* 检验处理。 *P*<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Th1 型细胞因子的表达水平 正常妊娠组与先兆流产组治疗前和治疗后两组血清中 Th1 型细胞因子的表达水平见表 1。先兆流产组治疗前血清中 IL- 2 和 TNF- α 的表达水平明显高于正常妊娠组(*P* 值均<0.05)。采用地屈孕酮治疗后, 先兆流产组治疗后血清中 IL- 2 和 TNF- α 的表达水平与治疗前相比明显降低(*P* 值均<0.05), 而与正常妊娠组相比, 差异已无统计学意义(*P* 值均>0.05)。

表 1 两组病例 Th1 型细胞因子表达水平比较(pg/ml  $\bar{x} \pm SD$ )

组别	例数	IL-2	TNF- α
正常妊娠组	42	129.98±63.13	182.63±79.92
先兆流产组			
治疗前	60	286.65±106.57*	454.35±141.57*
治疗后	60	114.67±71.24 <sup>#</sup> △	201.25±76.85 <sup>#</sup> △

注 \* 与正常妊娠组相比 *P*<0.05, # 与正常妊娠组相比 *P*>0.05; △与先兆流产组治疗前相比 *P*<0.05。

2.2 Th2 型细胞因子的表达水平 正常妊娠组与先兆流产组治疗前和治疗后两组血清中 Th2 型细胞因子的表达水平见表 2。先兆流产组治疗前血清中 IL- 4 和 IL- 10 的表达水平与正常妊娠组相比略有下降, 但是差异无统计学意义(*P* 值均>0.05)。在使用地屈孕酮治疗后, 与治疗前相比, 先兆流产组治疗后血清中 IL- 4 和 IL- 10 的表达水平无明显变化 (*P* 值均>0.05), 仅略有上升, 达到和正常妊娠组相当的水平(*P* 值均>0.05)。

表 2 两组病例 Th2 型细胞因子表达水平比较(pg/ml  $\bar{x} \pm SD$ )

组别	例数	IL-4	IL-10
正常妊娠组	42	297.55±115.10	213.86±78.85
先兆流产组			
治疗前	60	257.55±136.56*	180.27±126.57*
治疗后	60	288.45±156.38* <sup>#</sup>	208.64±141.27* <sup>#</sup>

注 \* 与正常妊娠组相比 *P*>0.05, # 与先兆流产组治疗前相比 *P*>0.05。

3 讨论

通过检测正常妊娠组与先兆流产组治疗前和治疗后两组

血清中 Th1 型细胞因子及 Th2 型细胞因子的表达水平的差异, 我们发现: 1)地屈孕酮治疗前, 与正常妊娠组相比, 先兆流产组血清中 Th1 型细胞因子的表达有显著升高, 而 Th2 型细胞因子的表达略微降低, 其结果是向 Th1 的方向移动; 2)地屈孕酮治疗后, 与治疗前相比, 先兆流产组治疗后血清中 Th1 型细胞因子的表达显著降低, 而 Th2 型细胞因子的表达略微升高, 但都达到与正常妊娠组相当的水平, 与正常妊娠组相比, 差异无统计学意义, 其结果是向 Th2 的方向移动。

结合本项目组之前的研究结果: 正常妊娠中存在 Th1/Th2 型细胞应答生理性失衡, 是 Th2 型细胞因子占优势; 当 Th1/Th2 型细胞因子的平衡发生由 Th2 向 Th1 的偏离时, 可能会导致流产的发生。而当使用孕激素地屈孕酮治疗后, Th1/Th2型细胞因子的平衡就会发生由 Th1向 Th2的移动。由此推测, 地屈孕酮治疗先兆流产的机制可能在于通过促进 Th2型细胞因子的分泌, 促使 Th1/Th2型细胞因子的病理偏移向正常妊娠时的平衡移动, 即由 Th1向 Th2移动。

地屈孕酮是从薯类植物中提取的天然孕激素, 其分子结构与内源性孕激素相似, 与孕激素受体有很强的亲和力<sup>[6]</sup>。李雪梅等<sup>[7]</sup>和张云霞<sup>[8]</sup>的研究均发现, 地屈孕酮可以代替黄体酮用于先兆流产的治疗。地屈孕酮为口服制剂, 服用方便, 副作用小, 是一种安全有效的保胎药物, 值得临床推广应用。

综上所述, 精确的 Th1/Th2型细胞因子的平衡是维持生理妊娠所必需的, 平衡失调会严重影响正常妊娠的维持和发展, 其平衡向 Th1的方向偏移, 启动了先兆流产的发生和发展, 使用地屈孕酮治疗则可以纠正这一病理偏移。由此, 笔者认为通过加入细胞因子制剂纠正 Th1/Th2型细胞因子的病理偏移, 为人们治疗病理性妊娠提供了一条崭新的思路。这条思路是否可行, 还有待人们不断地深入研究和探索。

参考文献:

[1] Di Renzo GC, Mattei A, Gojnic M, et al. Progesterone and pregnancy [J]. Curr Opin Obstet Gynecol 2005, 17(6): 598-600.

[2] Duan L, Yan D, Zeng W, et al. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes[J]. Early Hum Dev 2010, 86(1): 41-43.

[3] Szekeres-Bartho J, Wilczynski JR, Basta P, et al. Role of progesterone and progestin therapy in threatened abortion and preterm labour [J]. Front Biosci 2008, 13(5): 1981-1990.

[4] Raghupathy R, Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation[J]. Front Biosci 2008, 13(3): 985-994.

[5] Raghupathy R. Pregnancy 'success' and failure within the Th1/Th2/Th3 paradigm[J]. Semin Immunol 2001, 13(4): 219-227.

[6] Gruber CJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in-recurrent (habitual) abortion[J]. J Steroid Biochem Mol Biol 2005, 97(5): 426-430.

[7] 李雪梅, 赵坤, 刘庆芝, 等. 地屈孕酮治疗先兆流产的临床观察[J]. 实用医学杂志 2007, 23(8): 1245-1246.

[8] 张云霞. 地屈孕酮用于治疗先兆流产的效果观察 [J]. 药物与临床 2010, 48(2): 47-48.

收稿日期: 2011-05-06 编辑: 吴中菲