

妊娠中期检测羊水中 IL-6 和 IL-16 水平预测早产的临床应用

殷茵,周欣*,陈黎

(南京医科大学第一附属医院产科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨妊娠中期羊水中白介素(interleukin,IL)-6 和 IL-16 水平与妊娠结局的相关性,了解其预测早产的准确性,寻求新的预测早产的方法。方法:采集 2012 年 9 月—2013 年 9 月在南京医科大学第一附属医院产前诊断中心行羊膜腔穿刺染色体核型分析的孕妇羊水,采用 ELISA 法检测其 IL-6 和 IL-16 水平。同时对孕妇妊娠结局进行随访,观察流产、早产、足月产的发生情况。随访 410 例羊膜腔穿刺孕妇的妊娠结局:312 例足月产,25 例自发性早产,3 例治疗性早产,44 例孕中期引产,26 例失访。选择自发性早产者作为研究组,选择同期足月分娩者 25 例为对照组,分析羊水中 IL-6 和 IL-16 的水平。结果:羊水 IL-6 水平与分娩孕周呈负相关($r=-0.707, P < 0.05$);IL-16 水平与分娩孕周呈负相关($r=-0.767, P < 0.05$);IL-6 和 IL-16 水平呈正相关($r=0.581, P < 0.05$)。研究组 IL-6 和 IL-16 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。IL-6 的最佳界定值为 133.88 pg/mL,IL-16 的最佳界定值为 181.02 pg/mL;IL-6、IL-16 预测早产的敏感度分别为 92.00%、96.00%,特异度 92.00%、80.00%,阳性预测值 92.00%、82.80%,阴性预测值为 92.00%、95.20%;联合检测 IL-6 和 IL-16 预测早产的并联敏感度 78.1%、并联特异度 100.0%,串联敏感度 100.0%、串联特异度 89.3%。结论:妊娠中期羊水中 IL-6 和 IL-16 的水平与分娩孕周呈负相关,随着它们水平的增加,分娩间隔缩短,发生早产的可能性增加;IL-6 和 IL-16 呈正相关,二者均是敏感炎症标志物。IL-6 和 IL-16 均是预测早产较为敏感的指标,联合检测两项指标能提高早产预测能力。

[关键词] 中期妊娠;羊膜腔穿刺;IL-6;IL-16;早产预测

[中图分类号] R714.21

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)11-1393-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20161126

根据世界卫生组织规定,妊娠 28~37 足周间分娩者称为早产,是围生儿发病和死亡的主要原因。在我国,早产占有所有分娩数的 5%~15%^[1]。早产是多因素综合作用的结果,目前尚无单一的测试或评价方法能准确地预测早产,常规是通过病史、临床症状、检测持续性宫缩和监测宫颈扩张程度等手段预测。临床常用的方法有:妊娠 24 周后检测宫颈阴道分泌物中的胎儿纤维连接蛋白,其特点是阴性预测值高,而阳性预测值低^[2];妊娠中期 B 超检测宫颈管长度及形态预测早产,其对“宫颈机能不全性早产”更有意义。上述两种预测方法对症状性早产的孕妇预测 3~7 d 内分娩可能更有意义^[3]。但对于无症状性的早产,目前暂无突破性进展。

相关研究表明,感染是早产特别是无症状性早产发生的首要原因。在出现症状性早产前,羊膜腔感染即已存在。有 33% 的胎膜完整型早产和 80% 的胎膜早破型早产的胎盘检测显示存在绒毛膜羊膜炎^[4]。绒毛膜羊膜炎通过炎症因子刺激前列腺素产

生,促进宫颈成熟和子宫收缩而导致早产;动物实验同样显示细菌或其代谢产物可导致早产。羊水中相关炎症因子的改变如白细胞介素(interleukin,IL)-6、IL-16 等升高是羊膜腔感染的敏感标志物,羊膜腔穿刺行微生物培养阳性则是诊断羊膜腔感染的金标准。因其有创性操作而且培养阳性率偏低,临床应用受到限制。于是人们更多关注羊水中炎症因子的检测对早产的早期预测作用^[5]。由于羊膜腔穿刺的有创性,本研究选择了部分必须接受羊膜腔穿刺的孕妇作为研究对象,着重探究妊娠中期羊水中 IL-6 和 IL-16 水平与妊娠结局的相关性,探讨新的预测早产的方法,旨在为临床普遍运用提供客观依据。

1 对象和方法

1.1 对象

选择在南京医科大学第一附属医院产前诊断中心因高龄、唐氏筛查高风险、存在先天畸形家族史或其他因素等,于妊娠中期(18~22⁺周)行羊膜腔穿刺术的孕妇 410 例,留取羊水标本 1 份备检,同时密切随访其妊娠结局。其中 25 例发生自发性早

[基金项目] 国家自然科学基金(81300507)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:zhouxin101@sina.com

产,3 例治疗性早产,44 例中期引产(分娩孕周 28~36⁺周),312 例足月产(分娩孕周 ≥ 37 周),26 例失访。将自发性早产的 25 例作为研究组,依据其年龄、产次和穿刺孕周进行配伍,选择 25 例足月分娩者作为对照组。排除标准:胎儿异常或畸形者。研究组及对照组的年龄及孕次无统计学差异,具有可比性(表 1)。

表 1 研究对象的基本资料

组别	例数	年龄(岁)	孕次(次)
研究组	25	31.12 ± 3.79	3.11 ± 0.79
对照组	25	32.21 ± 4.01	3.31 ± 0.29
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05

1.2 方法

经腹羊膜腔穿刺采集 2 mL 羊水,经 2 000 r/min 离心 5 min 后分置于聚丙烯管内,冻存于 -80℃ 冰箱内待检。选取上述研究组及对照组的各 25 例标本常温下解冻。羊水中 IL-6 和 IL-16 浓度检测试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,所用仪器为济南安畅医疗设备有限公司 Biochrom EZ Read 400 酶标仪。按试剂盒说明书采用 ELISA 法操作一次性完成羊水中 IL-6 和 IL-16 水平的测定,IL-6 和 IL-16 试剂盒的灵敏度均为 99.0%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件进行 IL-6 及 IL-16 水平的 ROC 曲线分析,计量资料采用 *t* 检验,相关性分析使用 Spearman 等级相关分析,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

羊水 IL-6 水平与分娩孕周呈负相关($r = -0.707, P < 0.05$);IL-16 水平与分娩孕周呈负相关($r = -0.767, P < 0.05$);IL-6 和 IL-16 水平呈正相关($r = 0.581, P < 0.05$,图 1)。研究组的 IL-6 和 IL-16 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

ROC 曲线确定 IL-6 最佳界值为 133.88 pg/mL。曲线下面积 0.966,标准误 0.021, $P < 0.001$ (图 2A)。ROC 曲线确定 IL-16 的最佳界值为 181.02 pg/mL。曲线下面积 0.034,标准误 0.021, $P < 0.001$ (图 2B)

IL-6、IL-16 预测早产的敏感度分别为 92.00%、96.00%,特异度 92.00%、80.00%,阳性预测值 92.00%、82.80%,阴性预测值为 92.00%、95.20%;联合检测 IL-6 和 IL-16 预测早产的并联敏感度 78.1%、并联特异度 100.0%,串联敏感度 100.0%、串联特异度 89.3%。

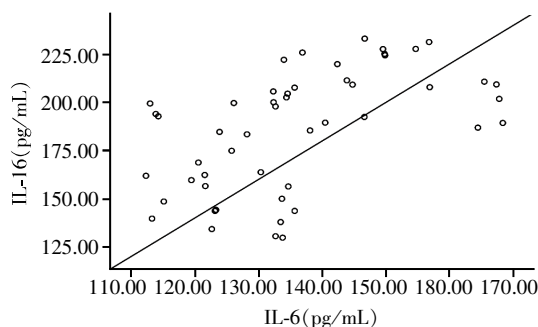


图 1 羊水中 IL-6 与 IL-16 水平的相关性

表 2 两组 IL-6 和 IL-16 的水平 (pg/mL)

组别	IL-6	IL-16
研究组($n=25$)	147.75 ± 12.09	210.07 ± 14.62
对照组($n=25$)	124.21 ± 7.74	160.25 ± 21.66
<i>P</i> 值	0.022	0.022

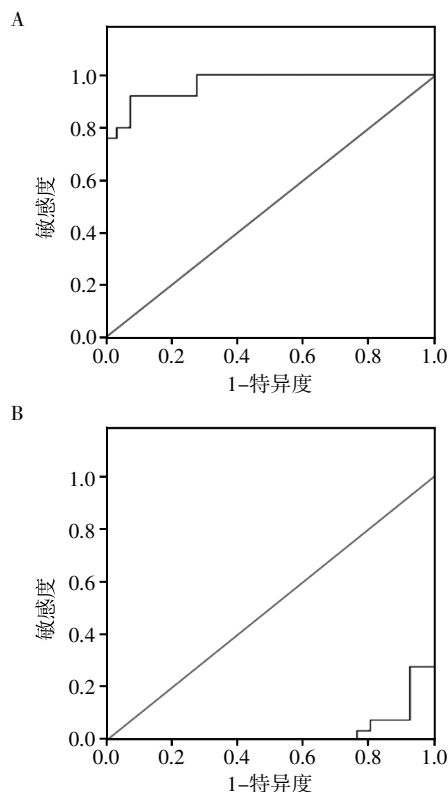


图 2 IL-6(A)和 IL-16(B)的 ROC 曲线

3 讨论

早产是全球性的围产医学问题,是目前造成围生儿死亡的主要原因。人类分娩发动机制尚不明确,目前认为前列腺素激发子宫收缩,辅以孕激素撤退共同促进了正常足月分娩;而早产病因则被认为是多因素的,其中宫内感染是早产的主要因素^[4]。感染导致早产的发生机制主要为病原体侵入绒毛膜蜕膜间隙,释放毒素引起中性粒细胞及巨噬细胞增多,产生各种炎症介质,如 IL-1、IL-6、IL-8、

IL-16及肿瘤坏死因子,从而激活前列腺素合成系统,使前列腺降解酶活性降低,前列腺素增加,促进子宫收缩;同时炎症因子可以产生蛋白水解酶,水解宫颈附近胎膜的细胞外基质,使组织强度降低,胶原纤维降低,胎膜脆性增加,发生胎膜破裂,导致早产发生^[5]。

细胞因子可能通过影响前列腺素的合成和分泌参与了早产的发生。许多研究报告,分娩发动过程中某些细胞因子浓度增加,最明显的是IL-6。在与早产密切相关的羊膜腔发生感染时,IL-6产生明显增加,直接或间接刺激前列腺素的产生、子宫平滑肌细胞催产素的分泌和促进催产素受体mRNA的表达及结合力的增加^[6-7],促进早产的发生。

由于IL-6与早产和羊膜腔感染密切相关,因此应用羊水中的IL-6测定羊膜腔感染和预测早产有可行性。Bastawissi等^[8]研究认为,IL-6是最先出现的感染指标,相比羊水细菌培养,更加简便快捷,能更为准确地诊断羊膜腔感染。羊水中IL-6的浓度改变超过其他细胞因子^[9],具有非常重要的早期诊断和预测价值。

本研究妊娠中期羊水中IL-6水平与分娩孕周呈负相关,研究组IL-6水平比对照组高($P < 0.05$)。最佳界值为133.88 pg/mL,依据这个界值可以预测发生早产风险的敏感性为92.00%,特异性为92.00%,阳性预测值92.00%,阴性预测值为92.00%。金龙妹等^[9]研究表明早产伴组织学绒毛膜羊膜炎的孕妇血清、羊水中IL-6浓度升高明显,与组织学非绒毛膜羊膜炎者相比有差异。IL-6与感染引起的早产密切相关。通过测定IL-6水平可以预测早产,尤其是感染性早产的发生,对确诊的羊膜腔感染或未足月胎膜早破患者给予积极有效地抗生素治疗,达到预防早产的目的。Woodworth等^[10]研究同样发现宫颈阴道分泌物IL-6的水平是预测早产的有效指标。因此,IL-6可以作为预测早产的独立指标。

IL-16是淋巴细胞趋化因子,由多种细胞包括淋巴细胞和上皮细胞释放,属免疫调节因子,具有募集并活化如单核细胞、嗜酸性粒细胞和树突状细胞的作用。它是一个独特的、没有明显序列同源性的细胞因子或趋化因子^[11]。Athayde等^[12]的研究表明,IL-16水平的升高与微生物侵入羊膜腔造成的无症状性早产及胎膜早破密切相关。妊娠中期羊水中IL-16是预测无症状性早产的独立标志物^[13]。本研究显示IL-16水平与分娩孕周亦呈负相关,研究组IL-16的水平显著高于对照组($P < 0.05$),IL-16的最

佳界值为181.02 pg/mL。其预测早产的敏感度为96.0%,特异度为80.0%,阳性预测值为82.80%,阴性预测值为95.20%。

本研究表明IL-6与IL-16呈明显正相关,原因可能是引发早产的绒毛膜羊膜炎导致IL-6升高的同时也导致IL-16的增加,如联合检测IL-6和IL-16,预测早产的并联敏感度78.10%,特异度100.0%;串联敏感度100.0%,特异度89.3%。因此联合检测IL-6和IL-16可以提高早产预测的准确性。

李佳吟等^[14]也通过血清中IL-6联合宫颈管长度共同进行早产的预测,创伤性小,可行性大,但羊水中的炎症因子是宫内感染最直接的标志,因此本研究中IL-6及IL-16能够更加准确地预测早产。但本研究存在一定局限性,在很多医疗机构,羊膜腔穿刺具有侵入性,不是常规操作,可引发子宫收缩、胎膜早破等并发症^[5],大多数患者不愿意接受,因此样本量有限。本研究的对照组和研究组的样本量偏小,尽管对于研究对象进行了配伍,但仍然存在选择偏倚。对于诊断性试验而言,仍需进一步扩大样本量,深入研究。但对于有羊膜腔穿刺指征的患者,是发生早产的高危人群。羊膜腔穿刺同时给予羊膜炎性因子的检测,对于这部分高危人群而言,预测早产是可行的。

通过本研究发现妊娠中期羊水中IL-6和IL-16水平与早产密切相关,两者均是预测早产的敏感指标,联合检测两项指标将提高无症状性早产的远期预测能力,可作为高危妊娠孕妇预测早产的方法,为早产的早期预防和治疗提供依据。

[参考文献]

- [1] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:59
- [2] Roman AS, Kolanaris N, Paidas MJ, et al. Blind vaginal fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm delivery[J]. *Obstet Gynecol*, 2005, 105(2):285-289
- [3] Defranco EA, Lewis DF, Odibo AO. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 208(3):233
- [4] Chaemsaitong P, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. A rapid interleukin-6 bedside test for the identification of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(3):349-359
- [5] Creig PC, Ernest JM, Teot L, et al. Amniotic fluid inter-

- leukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labour with intact membranes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1993, 169(4): 1035
- [6] Fribe-Hoffmawn V, Chiao JP, Tomk PN, et al. Effect of Il-6 beta and Il-6 on oxytocin secretion in human uterine smooth muscles cells[J]. *Am Repord Immunol*, 2001, 46(3): 226-231
- [7] Rauk PN, Fribe-Hoffmawn V, Winebrenner LD. Interleukin-6 up-regulates the oxytocin receptor in cultured uterine smooth muscle cells [J]. *Am Repord Immuno*, 2001, 45(3): 148-153
- [8] Bastawissi EL, Amira Y, Williams, et al. Aminotic fluid interleukin-6 and preterm delivery[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 95(6): 1056-1064
- [9] 金龙妹, 陈亚萍. IL-6、IL-8、TNF- α 在胎膜早破早产孕妇血清、羊水含量及意义[J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(35): 4995-4997
- [10] Woodworth A, Grenache DG. Cervicovaginal interleukin-6 as a predictor of preterm birth in African American women[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 988-992
- [11] Ruiz RJ, Jallo N, Murphey C, et al. Second trimester maternal plasma levels of cytokines IL-1Ra, IL-6 and IL-10 and preterm birth[J]. *J Perinatol*, 2012, 32(7): 483-490
- [12] Athayde NE. Interleukin 16 in pregnancy, parturition, rupture of fetal membranes, and microbial invasion of the amniotic cavity[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 182(1): 135-141
- [13] Cruikshank WW, Kornfeld H, Center DM. Interleukin-16 [J]. *J Leukoc Biol*, 2000, 67(3): 757-766
- [14] 李佳宁, 项方芳, 黄丽萍, 等. IL-6 水平及宫颈长度测量在早产预测中的作用[J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2012, 33(4): 104-107

[收稿日期] 2016-07-27

(上接第 1315 页)

乳腺癌细胞生长有很好的抑制作用,但由于本组份为混合物,仍需进一步分离、鉴定,确定其中真正抗肿瘤成分。

本研究采用生物碱不同酸碱度在不同溶剂中溶解度不同的方法分离得到的各生物碱组份,虽对肿瘤细胞有一定抑制作用,但作用较弱。可能因为本分离方法得到的为生物碱混合物,或真正对乳腺癌细胞具有很强抑制作用的生物碱组份含量较少,其作用被其他组份所掩盖。

综上所述,红果槲寄生提取物对肿瘤细胞具有较好的抑制作用,但为进一步观察本品对肿瘤细胞的作用,仍需进行深层次研究,进行组份分离纯化,找到真正具有抗肿瘤作用的单体。这将对拓展槲寄生的应用范围,开发中国自主知识产权的抗癌药物具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 姚俊涛,袁彬,孙莉. 白果槲寄生的化学成分及其

抗肿瘤的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2008, 1(11): 2021

- [2] Ziegler R. Mistletoe preparation iscadoe; are there methodological concerns with respect to controlled clinical trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009, 6(1): 19-30
- [3] Ostermann T, Raak C, Bussing A. Survival of cancer patients treated with mistletoe extract (Iscador): a systematic literature review [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 451
- [4] 孔凡青, 吕学谦, 杨艳红. 槲寄生抗肿瘤作用研究[J]. *临床与医疗*, 2010, 19: 820-821
- [5] 孙彦. 生物分离工程[M]. 2 版. 北京: 化学工业出版社, 2005: 94-100, 166-175
- [6] Hajto T, Fodor K, Periési P, et al. Difficulties and perspectives of immunomodulatory therapy with mistletoe lectins and standardized mistletoe extracts in evidance-based medicine [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 298972

[收稿日期] 2015-09-22