

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.24.035

# 重度子痫前期患者外周血 Th17 和 Treg 细胞变化及意义

刘倩, 刘小青, 蔺静, 李冬月, 李力<sup>△</sup>

(河北省保定市第一中心医院东院妇产科 071000)

**摘要:**目的 考察重度子痫前期患者外周血 Th17 和 Treg 细胞的变化及其临床意义。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月该院重症监护病房(ICU)行剖宫产术后的重度子痫前期患者 55 例,轻度子痫前期患者 27 例,记录患者年龄、胎次、胎龄、血压、ICU 滞留时间、机械通气时间、急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)等一般情况,采用流式细胞仪检测 Th17 和 Treg 细胞,分析胎盘早剥、全身炎症反应综合征、孕周对 Th17 和 Treg 表达的影响。结果 重度子痫前期组相对于轻度子痫前期组,Treg 明显升高,Th17 和 Th17/Treg 明显降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );胎盘早剥可导致 Th17 和 Th17/Treg 升高,Treg 降低;孕周  $< 34$  周组 Th17 和 Th17/Treg 明显高于孕周  $\geq 34$  周组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );有 SIRS 组 Th17 明显高于无 SIRS 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 Th17 和 Treg 细胞可作为重度子痫前期患者治疗和诊断的潜在指标。

**关键词:**重度子痫前期; Th17; Treg; 胎盘早剥

**中图分类号:**R714.24

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2018)24-3762-03

妊娠高血压是妊娠期特有疾病,主要发生在妊娠 20 周后,其临床表现为高血压、蛋白尿、水肿,严重时可出现多脏器功能损害、抽搐、昏迷,甚至母婴死亡,该病在我国发病率为 9.4%~10.4%<sup>[1]</sup>。妊娠高血压综合征(简称妊高征)可分为妊娠期高血压、轻度子痫前期、重度子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期和妊娠合并慢性高血压,其中重度子痫前期及子痫所造成的危害最严重。目前发病的免疫学机制成为研究热点,尤其是 Th17 和 Treg 细胞越来越受到重视,二者分别具有促炎和抗炎作用,一旦 Th17/Treg 失衡则可能导致多种疾病发生<sup>[2]</sup>。探索 Th17、Treg 和 Th17/Treg 在重度子痫前期中的变化,有助于提高重度子痫的防治水平。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月本院重症监护病房(ICU)行剖宫产术后的重度子痫前期及轻度子痫前期患者作为研究对象,其中重度子痫前期患者 55 例作为重度子痫前期组,轻度子痫前期患者为 27 例作为轻度子痫前期组;另选取同期正常晚期妊娠妇女 20 例作为对照组。本研究得到本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书,对研究内容了解。排除标准:排除患有自身免疫系统疾病、病毒性肝炎、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染患者,排除入院前 3 个月内使用过激素或免疫抑制剂的患者。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 子痫诊断标准**<sup>[3]</sup> 妊娠 20 周后血压(BP)  $\geq 140/90$  mm Hg,尿蛋白  $\geq 0.3$  g/24 h,有上腹不适、头痛等症状。

**1.2.2 重度子痫诊断标准**<sup>[4]</sup> 妊娠 20 周后 BP  $\geq$

160/110 mm Hg,尿蛋白  $\geq 2.0$  g/24 h,或血清肌酐  $> 106$   $\mu\text{mol/L}$ ,或血小板  $< 1.0 \times 10^{11}/\text{L}$ ,或丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶升高,或持续头痛或其他脑神经或视觉障碍,或持续上腹不适。

**1.3 方法** 记录患者年龄、胎次、胎龄、血压、ICU 滞留时间、机械通气时间、急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)等一般情况。患者于剖宫产前半小时左右抽取抗凝外周血 2 mL,采用 FACS caliber 流式细胞仪(美国 BD 公司)检测 Th17 及 Treg 表达水平。比较重度子痫前期与轻度子痫前期患者 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达差异;重度子痫前期患者依据是否发生胎盘早剥分为有胎盘早剥组和无胎盘早剥组,比较两组 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达差异;重度子痫前期患者依据孕龄分为  $< 34$  周组和  $\geq 34$  周组,比较两组 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达差异;重度子痫前期患者依据是否发生全身炎症反应综合征(SIRS)分为有 SIRS 组和无 SIRS 组,比较两组 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达差异。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组均数比较采用  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。生存分析以中位数为分界值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组研究对象一般资料比较** 见表 1。重度子痫前期组、轻度子痫前期组与对照组孕龄、收缩压、舒张压、死胎率比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );重度子痫前期组和轻度子痫前期组收缩压、舒张压、死胎率、APACHE II 评分、机械通气比率和 ICU 滞留时间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );重度子痫前期

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:36648045@qq.com.

组年龄和孕龄均高于轻度子痫前期组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 3 组研究对象一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	孕龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	死胎率 (%)	APACHEII 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	机械通气 比率(%)	ICU 滞留时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)
重度子痫前期组	55	29.50 ± 6.12 <sup>#</sup>	34.37 ± 6.22 <sup>#</sup>	160.0 ± 35.8	105.2 ± 27.5	15.2	12.50 ± 5.21	28.4	4.31 ± 2.21
轻度子痫前期组	27	26.40 ± 5.50	30.54 ± 5.24 <sup>*</sup>	165.5 ± 41.3 <sup>*</sup>	113.5 ± 19.8 <sup>*</sup>	19.3 <sup>*</sup>	10.26 ± 5.14	30.8	5.11 ± 2.65
对照组	20	25.50 ± 4.20	37.83 ± 2.81 <sup>*</sup>	123.4 ± 6.70 <sup>*</sup>	81.3 ± 3.8 <sup>*</sup>	0.0 <sup>*</sup>	—	—	—
<i>F/t</i>		4.975	10.380	10.470	12.100	28.320	1.837	0.225	1.441
<i>P</i>		0.086	0.000	0.000	0.000	0.000	0.077	0.959	0.161

注:与重度子痫前期组比较, \*  $P < 0.01$ ;与轻度子痫前期组比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; — 表示无数据

**2.2 3 组 Th17、Treg 和 Th17/Treg 比较** 见表 2。重度子痫前期组 Treg 明显高于轻度子痫前期组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ );重度子痫前期组 Th17 和 Th17/Treg 明显低于轻度子痫前期组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重度子痫前期组和轻度子痫前期组 Th17、Th17/Treg 明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ );重度子痫前期组和轻度子痫前期组 Treg 明显低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 2 3 组 Th17、Treg 和 Th17/Treg 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
重度子痫前期组	3.54 ± 1.73	3.56 ± 1.58	1.10 ± 0.55
轻度子痫前期组	4.85 ± 1.89 <sup>*</sup>	2.27 ± 0.89 <sup>#</sup>	2.23 ± 0.62 <sup>#</sup>
对照组	0.96 ± 0.54	5.46 ± 0.18	0.19 ± 0.84
<i>t</i>	3.125	3.939	8.382
<i>P</i>	0.034	0.001	0.000

注:与重度子痫前期组比较, \*  $P < 0.05$ , <sup>#</sup>  $P < 0.01$ ; *t* 值为重度子痫前期组 vs. 轻度子痫前期组

**2.3 胎盘早剥对 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达的影响** 见表 3。有胎盘早剥组 Th17 和 Th17/Treg 明显高于无胎盘早剥组, Treg 明显低于无胎盘早剥组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 3 胎盘早剥对 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
有胎盘早剥组	19	4.43 ± 2.00	2.82 ± 1.36	1.61 ± 0.52
无胎盘早剥组	36	2.99 ± 1.32 <sup>*</sup>	3.92 ± 1.58 <sup>*</sup>	0.79 ± 0.23 <sup>#</sup>
<i>t</i>		3.205	2.571	8.122
<i>P</i>		0.022	0.033	0.000

注:与胎盘早剥组比较, \*  $P < 0.05$ ; <sup>#</sup>  $P < 0.01$

**2.4 孕周对 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达的影响** 见表 4。孕周 < 34 周组 Th17 和 Th17/Treg 明显高于孕周 ≥ 34 周组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 Treg 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.5 SIRS 对 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达的影响** 见表 5。有 SIRS 组 Th17 明显高于无 SIRS 组,

差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 Treg 和 Th17/Treg 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 4 孕周对 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
<34 周组	29	5.88 ± 1.66	2.54 ± 0.94	2.44 ± 0.58
≥34 周组	26	3.57 ± 1.28 <sup>*</sup>	2.04 ± 0.81	1.85 ± 0.52 <sup>#</sup>
<i>t</i>		5.734	2.059	3.845
<i>P</i>		0.000	0.065	0.008

注:与 <34 周组比较, \*  $P < 0.05$ ; <sup>#</sup>  $P < 0.01$

表 5 SIRS 对 Th17、Treg 和 Th17/Treg 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
有 SIRS 组	31	4.16 ± 1.87	3.62 ± 1.64	1.15 ± 1.35
无 SIRS 组	24	3.22 ± 1.45 <sup>*</sup>	3.83 ± 1.25	0.84 ± 0.11
<i>t</i>		2.033	0.520	1.119
<i>P</i>		0.043	0.091	0.274

注:与有 SIRS 组比较, \*  $P < 0.05$

### 3 讨论

近年来,随着对妊娠高血压病理生理过程及免疫机制的研究发现,妊高征在一定程度上是母体体内过度的炎性反应造成的。妊高征的发生和发展,目前有慢性炎性反应、内皮损害、血管硬化、免疫紊乱学说及 Th17/Treg 失衡均参与其中, Th17 促进系统性炎性反应, Treg 下调炎性反应, Th17/Treg 失调会使人体炎性反应发生紊乱<sup>[5]</sup>。Th17/Treg 失衡与许多疾病的发生相关联。在肠炎中, Th17 表达升高, Treg 表达降低<sup>[6]</sup>;在脓毒症中, Th17 和 Treg 均有所升高<sup>[4]</sup>。本研究发现,相对于轻度子痫前期组,重度子痫前期组 Treg、Th17 和 Th17/Treg 均升高。Th17 细胞过度升高可导致失控性系统性炎性反应及血管内皮损伤,进而可参与妊高征、SIRS 和其他炎性反应性疾病发生<sup>[7]</sup>。本研究结果表明,在重度子痫前期 Th17/Treg 失衡参与其中。

妊高征的发生是一种强烈的炎性反应过程。强烈的炎性反应可导致血管内皮损伤,胎盘供血不足,

发生胎盘早剥等情况<sup>[8]</sup>。胎盘早期剥离是妊娠晚期较严重的并发症,可严重威胁母婴生命<sup>[9]</sup>。本研究中重度子痫前期患者胎盘早剥发生率为 34.5%。胎盘早剥组 Th17 和 Th17/Treg 明显高于无胎盘早剥组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。胎盘早剥组 Treg 明显低于无胎盘早剥组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。由此可见,胎盘早剥组患者体内处于较强烈的促炎及抗炎反应,且促炎反应更为强烈,强烈的促炎反应可导致血管病变及慢性炎症反应发生。因此,本研究认为,Th17 的相对高表达,Th17/Treg 失衡参与了胎盘早剥的发生,在孕晚期进行相关检测可在一定程度上起到胎盘早剥预警作用。比较不同孕龄的 Th17、Treg 和 Th17/Treg 发现,孕周  $< 34$  周组 Th17 和 Th17/Treg 明显高于孕周  $\geq 34$  周组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 Treg 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),孕周  $< 34$  周体内存在更强烈的促炎反应。SIRS 的发生会促进广泛的内皮细胞损伤,并产生炎症介质及急性反应蛋白进入血液循环,导致更严重的炎症反应<sup>[10-11]</sup>。本研究中重度子痫前期患者 SIRS 发生率为 56.4%,患者发生 SIRS 后,其收缩压、头痛发生概率及 ICU 住院时间均远远高于无 SIRS 患者。本研究发现,SIRS 组 Th17 明显高于无 SIRS 组,由此推测 SIRS 的发生和 Th17 升高有直接关联。重度子痫是一个免疫相关疾病,免疫机制与妊高征的相关综合征表现(如高血压、肺水肿、肾损害、感染、胎盘早剥等)均密切相关<sup>[12-13]</sup>。各种因素导致的 Th17/Treg 失衡反映了免疫系统的紊乱,Th17/Treg 失衡进一步导致了各种重度子痫综合征出现<sup>[14]</sup>。重度子痫主要以全身小动脉痉挛为基本病变,严重时因各器官缺血缺氧可致昏迷、脑出血、胎盘早剥等危及孕妇和胎儿生命安全的症状发生,目前对其具体机制尚不清楚,临床也缺少对该疾病的预防手段,因此加强对患者的监测显得尤为重要。Th17/Treg 失衡可反映炎症反应免疫状态,通过检测 Th17/Treg,有助于对患者重度子痫的早期监测。对重度子痫的动态监测,可及时反映病情变化。

综上所述,重度子痫前期患者外周血 Treg 升高,Th17 和 Th17/Treg 降低。Th17 和 Treg 细胞变化在重度子痫前期发病中起到了一定作用,可作为重度子痫治疗和诊断的潜在指标。

## 参考文献

[1] 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,2016,60(4):100-102.

- [2] 李松磊,刘慧,孟祥颖,等. 外周血中 Th17 细胞和 Treg 细胞与子痫前期关系的 Meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志,2017,25(5):292-296.
- [3] 张世芬,张颖新,徐军,等. Th17/Treg 细胞在子痫前期患者外周血及胎盘组织中的表达水平[J]. 临床输血与检验,2016,18(1):9-13.
- [4] 张展,刘慧,石瑛,等. Th17 细胞/Treg 细胞免疫平衡在正常妊娠维持与子痫前期发病中的作用[J]. 中华围产医学杂志,2016,19(1):73-76.
- [5] 李巍,王晓艳,石玉芬,等. Th17/Treg 平衡在子痫前期发病中的变化及 IL-21、TGF- $\beta$  对其调节作用的研究[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(2):114-117.
- [6] 李巍,王晓艳,石玉芬,等. 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.
- [7] 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.
- [8] ZHANG Y H, HU X H, LIAO A H. PD-1 pathway regulates Treg/Th17 imbalance by interfering cell proliferation in pre-eclampsia[J]. J Rep Immunol, 2016, 115(5): 35-39.
- [9] 田玫. 子痫前期中 PD-1/PD-L1 信号通路对 Treg/Th17 免疫平衡调控的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学,2016.
- [10] PARKER S E, WERLER M M, GISSLER M, et al. Placental abruption and subsequent risk of pre-eclampsia: a population-based case-control study[J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 2015, 29(3): 211-219.
- [11] 刘朝朝. 子痫前期患者外周血中 Treg 细胞向 Th17 细胞病理转化的研究[D]. 武汉:华中科技大学,2016.
- [12] 张永红. PD-1/PD-L1 信号通路与 Treg/Th17 免疫失衡在子痫前期发病机制中的研究[D]. 华中科技大学,2015.
- [13] VARGAS-ROJAS M I, SOLLEIRO-VILLAVICENCIO H, SOTO-VEGA E. Th1, Th2, Th17 and Treg levels in umbilical cord blood in preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(10): 1642-1645.
- [14] DARMOCHWA-KOLARZ D, OLESZCZUK J. The critical role of Th17 cells, Treg cells and co-stimulatory molecules in the development of preeclampsia[J]. Dev Period Med, 2014, 18(2): 141-147.

(收稿日期:2018-04-16 修回日期:2018-08-18)