

· 论 著 ·

IL-6、IL-8 及 MMP-9 在胎膜早破者血清、羊水中的含量及意义

付广红¹, 张桂芳¹, 喻惠萍²

[摘要] **目的** 探讨孕妇血清、羊水中白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)对胎膜早破、宫内感染的临床意义。**方法** 某院产科住院分娩的胎膜早破孕妇 100 例为研究组,对照组为同期住院无妊娠并发症剖宫产的孕妇 100 例。采用酶联免疫吸附法检测 IL-6、IL-8 及 MMP-9 在孕妇血清、羊水中的含量。同时产后取胎膜送病理检查。**结果** 研究组孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8 及 MMP-9 的含量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);宫内感染者孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8 及 MMP-9 水平高于非宫内感染者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着破膜时间延长,孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8 及 MMP-9 的含量增高。**结论** IL-6、IL-8 及 MMP-9 联合检测可用于胎膜早破及宫内感染的早期诊断,并指导临床用药,对确定终止妊娠的最佳时机也具有一定的临床意义。

[关键词] 胎膜早破;宫内感染;白细胞介素-6;白细胞介素-8;基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R714.433 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.01.017

The levels and significance of IL-6, IL-8 and MMP-9 in serum and amniotic fluid of premature rupture of membranes

FU Guang-hong¹, ZHANG Gui-fang¹, YU Hui-ping². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, the Third Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330008, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Seven Hospital of Nanchang, Nanchang, Jiangxi 330009, China

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), matrix metropolitanate-9 (MMP-9) in maternal serum and amniotic fluid of pregnant women with premature rupture of membranes and intrauterine infection. **Methods** The levels of IL-6, IL-8 and MMP-9 in maternal serum and amniotic fluid were detected in one hundred cases with premature rupture of membranes (prom group) and one hundred cases of cesarean section without pregnancy complications (control group) by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Two hundred cases were enrolled from the department of obstetric in the third affiliated a hospital, and postnatal fetal membranes required for pathological examination. **Results** The levels of IL-6, IL-8 and MMP-9 in prom group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The levels of IL-6, IL-8 and MMP-9 in maternal serum and amniotic fluid with Intrauterine infection were higher than non-intrauterine infection ($P < 0.05$). With prolonged rupture of membranes, the levels of IL-6, IL-8 and MMP-9 gradually increased. **Conclusion** The combined detection of IL-6, IL-8 and MMP-9 can be used for the early diagnosis of premature rupture of membranes and intrauterine infection, and to guide the clinical medication, also has certain clinical significance to determine the optimal timing of termination of pregnancy.

[Key words] premature rupture of membranes; intrauterine infection; Interleukin-6; interleukin-8; matrix metropolitanate-9

胎膜早破指临产前胎膜破裂,是产科常见的并发症,足月妊娠发生率为 10%^[1],胎膜破裂后,由于屏障作用消失,将可能引起宫内感染、围生期感染、败血症、新生儿窒息等危及母婴安全的严重并发症。宫内感染的早期大多数孕妇无临床症状,因此临床上如何对胎膜早破孕妇在产前出现亚临床感染时进行早期预测,并给予及时治疗,已成为降低围生期孕妇宫内感染发病率和病死率的关键。本研究通过采用酶联免疫吸附法联合检测胎膜早破者血清、羊水中 3 种细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8

(IL-8)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平变化,探讨其预测胎膜早破的监测价值,以及对亚临床宫内感染的临床诊治提供科学依据。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 2012 年 6 月-2013 年 6 月在本院产科住院分娩的足月胎膜早破孕妇 100 例为研究组,年龄(26.9 ± 2.2)岁,孕周(37.6 ± 2.1)周;随机抽取同期住院因社会因素、骨盆狭窄或瘢痕子宫剖宫产分娩的正常足月孕妇 100 例为对照组,年龄(27.5 ± 2.6)岁,孕周(38.5 ± 2.6)周;两组孕妇在年龄、孕周及产次在统计学上均无差异($P > 0.05$),两组孕妇均无内外科并发症。

作者单位: 1. 330008 江西南昌,南昌大学第三附属医院妇产科; 2. 330009 江西南昌,南昌市第七医院妇产科

1.2 方法

1.2.1 标本采集及处理 研究组行阴道宫颈常规消毒窥阴器扩张阴道,手压宫底用无针头注射器抽取羊水 3 ml;对照组于剖宫产时切开子宫肌层暴露胎膜后,用注射器抽取羊水 3 ml,经离心 10 min (2500 r/min,离心半径 16 cm)后留取上清液待测。两组孕妇均于临产或剖宫产前抽取肘静脉血 3 ml,离心 5 min(2500 r/min,离心半径 16 cm)后留取血清。所有样本均在 -20 ℃ 保存,集中测定。两组孕妇均在产后取胎膜约 2 cm × 2 cm,10% 甲醛固定,常温保存,送病理科检查。

1.2.2 测定方法 IL-6、IL-8 及 MMP-9 采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由上海蓝基生物科技有限公司提供,操作方法严格按照说明书进行。

1.3 诊断标准

1.3.1 胎膜早破标准 参照乐杰主编的第 7 版《妇产科学》^[1]。

1.3.2 绒毛膜羊膜炎的诊断标准 ①临床诊断标准:产前或分娩 24 h 后孕产妇体温 >37.5 ℃,孕妇心率 >100 次/min 或胎心 >160 次/min,子宫有压痛,羊水有臭味,恶露臭味,白细胞计数升高(WBC >15 × 10⁹/L)。②病理诊断标准:胎膜组织显微镜下每个高倍视野可见 10 个以上的急性炎性细胞或者嗜酸性粒细胞或者巨噬细胞或者慢性炎性细胞如

淋巴细胞和浆细胞或者上述细胞混合^[2]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学处理,计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 含量检测结果 研究组孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 的含量高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 未感染者与感染者血清、羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 含量和病理检查 宫内感染者孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 水平明显高于未感染者,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。两组 200 例孕妇进行胎膜组织病理检查,发现感染者 31 例,其中研究组有 29 例(其中 3 例有临床症状),感染率为 29%;而对照组仅有 2 例(且无临床症状),感染率为 2%。

2.3 破膜时间与孕妇血清及羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 的关系 随着破膜时间延长,孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 的含量增高,尤其破膜时间超过 24 h 者,增高更为明显,不同的破膜时间进行比较均有显著性差异(*P* < 0.05),见表 3。

表 1 两组血清、羊水的 IL-6、IL-8、MMP-9 含量(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清			羊水		
		IL-6	IL-8	MMP-9	IL-6	IL-8	MMP-9
研究组	100	126.91 ± 72.60 *	301.47 ± 40.94 *	298.56 ± 52.94 *	145.38 ± 25.45 *	339.89 ± 34.01 *	420.15 ± 39.62 *
对照组	100	23.87 ± 5.98	92.00 ± 19.38	69.14 ± 22.02	32.09 ± 11.38	147.33 ± 26.38	90.97 ± 28.26

注:与对照组比较,**P* < 0.05

表 2 未感染组与感染组血清、羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 含量(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清			羊水		
		IL-6	IL-8	MMP-9	IL-6	IL-8	MMP-9
感染组	31	294.44 ± 45.51 *	460.60 ± 117.97 *	298.56 ± 52.94 *	328.91 ± 39.12 *	449.87 ± 126.94 *	382.18 ± 104.37 *
未感染组	169	127.91 ± 35.60	289.47 ± 38.24	216.06 ± 42.64	137.38 ± 21.45	341.67 ± 36.11	293.15 ± 34.62

注:与未感染组比较,**P* < 0.05

表 3 破膜时间与孕妇血清及羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 的关系(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

破膜时间 (h)	<i>n</i>	血清			羊水		
		IL-6	IL-8	MMP-9	IL-6	IL-8	MMP-9
< 12	49	61.81 ± 16.99	293.55 ± 83.66	134.08 ± 18.98	119.89 ± 31.56	206.04 ± 68.69	290.00 ± 30.90
12 ~ 24	37	110.55 ± 28.11	373.98 ± 77.97	238.14 ± 91.09	272.96 ± 52.12	327.18 ± 93.08	309.99 ± 87.12
> 24	14	300.82 ± 46.63	467.28 ± 111.15	310.58 ± 98.88	334.56 ± 46.15	455.58 ± 133.65	398.89 ± 127.16

3 讨论

IL-6、IL-8 均为炎性细胞因子,主要由被感染或免疫激活的免疫细胞和间质细胞所合成,能客观反映宫内感染状况。近年来,检测细胞因子诊断胎膜早破者早期宫内感染的研究引起了较广泛关注。Tasci 等^[3]研究表明,脐血 IL-6 的变化可以作为宫内感染的早期预测指标;Poniedzialek-Czajkowska 等^[4]则认为孕妇血 IL-8 对胎膜早破及宫内感染有预测价值。本研究发现,胎膜早破孕妇体内的血清、羊水中 IL-6、IL-8 的含量明显高于对照组;胎膜早破伴宫内感染者血清、羊水中 IL-6、IL-8 的含量明显高于未感染者。这充分表明了血清、羊水中 IL-6、IL-8 的升高与宫内感染有关。

MMP-9 又称明胶酶 B,是在特殊条件下诱导释放的金属蛋白酶,主要来源于羊膜上皮细胞、滋养细胞和粒细胞,赵海滨等^[5]将 MMP-9 作为肿瘤的极好标记物之一,其作用能使相关细胞形态发生变化和凋亡。Kumar 等^[6]研究利用 MMP-9 来估计胎膜强度,MMP-9 具有裂解胶原弹性蛋白和纤维连接蛋白的作用^[7],使局部胎膜抗张能力下降,使胎膜的脆性增加,从而增加了胎膜早破的机会。刘振红等^[8]研究发现胎膜早破孕妇血清中 MMP-9 明显高于正常对照组。卢丹等^[9]也报道胎膜早破孕妇羊水、胎膜及脐带血中 MMP-9 水平均高于正常分娩孕妇,并认为 MMP-9 与胎膜早破有关,当血浆中的 MMP-9 高于正常值时,易发生胎膜早破,合并宫内感染者 MMP-9 水平更高。本研究显示,胎膜早破组孕妇血清及羊水 MMP-9 的含量明显高于对照组,与上述结论一致,进一步说明 MMP-9 的含量升高是胎膜破裂的预测因素之一,也与宫内感染的发生密切相关,临床可以通过检测母体血清及羊水 MMP-9 水平的变化作为监测宫内感染发生的指标之一,有助于早期诊断宫内感染。

有越来越多的文献资料证实宫内感染与胎膜早破密切相关^[10-11]。在胎膜早破患者中,随着胎膜早破时间的延长,细菌上行感染母体的机会增加,如不及时控制,可导致产妇产褥感染甚至败血症,还可能引起新生儿肺炎、脓毒血症等,因此对胎膜早破伴宫内感染者如能在亚临床期做出诊断,对指导临床用药具有十分重要意义。但是在胎膜早破伴有宫内感染时,大多数孕妇无明显临床症状^[12],正如本结果显示,胎膜病理显示 31 例绒毛膜羊膜炎孕妇中,只有 3 例有临床症状,如果以临床诊断标准来判断宫

腔感染,使许多亚临床感染的孕产妇得不到及时的诊治。本研究认为监测孕妇血清、羊水中 IL-6、IL-8、MMP-9 的变化,不仅有助于胎膜早破及宫内感染的诊断,还有助于对亚临床感染状态孕妇的早期诊断,对于临床治疗,改善母婴的预后有一定的意义。

综合上述,联合检测 IL-6、IL-8、MMP-9 的含量是目前诊断胎膜早破并宫内感染较理想的指标,对宫内感染的早期诊断具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:137.
- [2] 刘伯宁,范娜娣. 人类胎盘病理学手册[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,2008:179-184.
- [3] Tasci Y, Dilbaz B, Uzmez Ona IB, et al. The value of cord blood interleukin-6 levels for predicting chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006, 128(1-2):34-39.
- [4] Poniedzialek-Czajkowska E, Leszczynska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Maternal serum cytokine levels in pregnancies complicated by PROM[J]. Ginekol Pol, 2000, 71(8):746-751.
- [5] 赵海滨,张伟杰,周志华,等. MMP-7、MMP-9、VEGF-C、VEGF-D 在胃癌中的表达及其临床意义[J]. 东南国防医药, 2010, 12(3):197-199.
- [6] Kumar D, Fung W, Moore RM, et al. Proinflammatory cytokines found in amniotic fluid induce collagen remodeling, apoptosis and biophysical weakening of cultured human fetal membranes[J]. Biol Reprod, 2006, 74(1):29-34.
- [7] 唐桂春,余惠珊,颜露春. Ets-1 和 MMP-9 在胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎中的表达及其意义[J]. 广东医学, 2011, 32(24):3222-3224.
- [8] 刘振红,许茜,靳钰. IL-6、MMP-9、TNF- α 在胎膜早破早产孕妇血清、羊水水中的表达及意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(6):58-60.
- [9] 卢丹,王志学,王晓玲,等. 基质金属蛋白酶 9 及其组织抑制物 1 的水平变化与胎膜早破发病的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 46(1):20-24.
- [10] Roberto R, Yoon BH, Moshe M, et al. A comparative study of the glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 169(4):839-851.
- [11] 吴垚,范建英,邵雪峰. IL-6 和 IL-8 对胎膜早破者在亚临床羊膜腔感染中的监测与应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(5):314-316.
- [12] 代炳梅,隋伏冰,李巧仪. 胎膜早破时间与绒毛膜羊膜炎的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2008(23):3227-3229.

(收稿日期:2013-10-17;修回日期:2013-12-07)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)