

母体血清可溶性细胞间黏附分子-1与早产的关系

彭静¹,赵明洁²昆明市第一人民医院产科¹、检验科²,云南 昆明 650011

【摘要】 目的 探讨母体血清可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)水平与早产的关系。方法 选择2017年5月至2018年5月昆明市第一人民医院产科收治的80例早产孕妇纳入早产组,选择80例在我院正常足月分娩孕妇为对照组。入院后,酶联免疫吸附试验检测两组孕妇血清sICAM-1、白介素6 (IL-6)、胰岛素样生长因子结合蛋白-1 (IGFBP-1)水平。对比组间孕妇血清sICAM-1、IL-6、IGFBP-1水平的差异,并分析其相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析孕妇血清sICAM-1、IL-6、IGFBP-1对早产的预测价值。**结果** 早产组和对照组孕妇的血清sICAM-1 [(153.51±32.62) ng/mL vs (83.62±34.51) ng/mL]、IL-6 [(43.25±16.24) pg/mL vs (20.14±9.35) pg/mL]、IGFBP-1 [(106.35±32.57) μg/L vs (50.21±13.65) μg/L]水平比较,早产组均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);孕妇血清sICAM-1与IL-6、IGFBP-1均呈正相关($r=0.401, 0.399, P < 0.05$),IL-6与IGFBP-1呈正相关($r=0.302, P < 0.05$);孕妇血清sICAM-1预测早产的曲线下面积为0.833 (95%CI: 0.730-0.936, $P=0.000$),当孕妇血清可溶性细胞间黏附分子-1取132.05 ng/mL时诊断早产的灵敏度、特异度分别为82.02%、80.13%。**结论** 早产孕妇血清sICAM-1水平明显增高,监测孕妇血清sICAM-1水平可有效预测早产的发生。

【关键词】 孕妇;早产;可溶性细胞间黏附分子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-1;白介素6;相关性

【中图分类号】 R714.21 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)10-1277-03

Relationship between maternal serum soluble intercellular adhesion molecule-1 and preterm delivery. PENG Jing¹, ZHAO Ming-jie². Department of Obstetrics¹, Department of Clinical Laboratory², Kunming First People's Hospital, Kunming 650011, Yunnan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) level and premature delivery. **Methods** Eighty premature pregnant women in Kunming First People's Hospital from May 2017 to May 2018 were selected as the preterm group, and 80 normal full-term pregnant women were selected as the control group. Serum levels of sICAM-1, interleukin-6 (IL-6), and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in vaginal secretion were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and then compared between the two groups, and their correlation was analyzed. The predictive value of serum sICAM-1, IL-6, and IGFBP-1 for preterm labor was analyzed by receiver operating characteristic (ROC). **Results** The levels of sICAM-1, IL-6, IGFBP-1 were (153.51±32.62) ng/mL, (43.25±16.24) pg/mL, (106.35±32.57) μg/L in preterm group, significantly higher than (83.62±34.51) ng/mL, (20.14±9.35) pg/mL, (50.21±13.65) μg/L in the control group ($P < 0.05$). Serum sICAM-1 was positively correlated with IL-6 and IGFBP-1 ($r=0.401, 0.399, P < 0.05$), and IL-6 was positively correlated with IGFBP-1 ($r=0.302, P < 0.05$). The area under the curve of serum sICAM-1 was 0.833 (95%CI: 0.730-0.936, $P=0.000$). The sensitivity and specificity of serum sICAM-1 were 82.02% and 80.13% respectively when sICAM-1 was 132.05 ng/mL. **Conclusion** The level of serum sICAM-1 in preterm pregnant women is significantly higher, and monitoring the level of serum sICAM-1 can effectively predict the occurrence of preterm labor.

【Key words】 Pregnant women; Premature delivery; Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1); Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1); Interleukin-6 (IL-6); Relationship

早产是妊娠常见并发症,发生率为5.00%~15.00%^[1],早产是新生儿死亡的主要原因,早期预测早产并积极干预可有效改善妊娠结局^[2]。感染引起的炎症反应与早产有着密切的关系,孕妇血清可溶性细胞间黏附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)属免疫球蛋白家族,可调节细胞间的相互作用^[3]。本研究以早产孕妇为研究对象,分析母体血清sICAM-1水平与早产之间的相关性,以期指导临床诊

疗工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年5月至2018年5月昆明市第一人民医院产科接诊的80例早产孕妇纳入早产组,所有孕妇均于我院妇产科门诊规律产检,超声检查确定孕周,年龄21~37岁,平均(28.16±5.03)岁;初产妇41例,经产妇39例;孕前体质指数(BMI) 19.37~25.02 kg/m²,平均(21.03±4.16) kg/m²;采血孕周

28~32周,平均(30.21±2.49)周;分娩孕周28~33周,平均(31.21±2.05)周;新生儿出生体质量2 310.01~2 503.21 g,平均(2 391.55±302.51) g。纳入标准:①单胎妊娠;②妊娠28~36⁺周出现规律宫缩,频率10 min/次,胎膜完整。排除标准:①妊娠期糖尿病、高血压等合并症;②多胎妊娠;③宫颈机能发育不全;④前置胎盘、生殖道畸形。选择80例在我院正常足月分娩孕妇为对照组,对照组孕妇均为单胎妊娠,37周以后分娩,并排除了先兆早产症状。对照组孕妇年龄19~38岁,平均(28.43±5.42)岁;初产妇48例,经产妇32例;孕前BMI 19.05~24.72 kg/m²,平均(21.63±4.09) kg/m²;采血孕周28~33周,平均(30.05±2.52)周;分娩孕周36~41周,平均(38.51±2.05)周;新生儿出生体重3 010.01~3 903.21 g,平均(3 205.53±402.77) g。两组孕产妇的年龄、孕期BMI、采血孕周、初产妇比例比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 检测方法 早产组孕妇入院后(对照组孕检时)采集空腹静脉血5 mL,经离心处理后冷藏备检。同时采集孕妇阴道分泌物,经磷酸盐(PBS)缓冲液冲洗,离心处理,低温冰箱保存待检。ELISA法测定受试者sICAM-1、白介素6(IL-6)、胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1),操作流程严格按照说明书进行。

1.3 观察指标 比较两组孕妇的sICAM-1、IL-6、IGFBP-1水平的差异,并分析三者的相关性。

1.4 统计学方法 应用SPSS25.0统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,Pearson相关系数描述各变量之间相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析sICAM-1、IL-6、IGFBP-1对早产的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 孕妇血清sICAM-1、IL-6和IGFBP-1水平比较 早产组孕妇的sICAM-1、IL-6、IGFBP-1均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 孕妇血清sICAM-1、IL-6和IGFBP-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血清sICAM-1 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	IGFBP-1 (μ g/L)
早产组	80	153.51±32.62	43.25±16.24	106.35±32.57
对照组	80	83.62±34.51	20.14±9.35	50.21±13.65
t 值		12.305	8.052	17.352
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 孕妇血清sICAM-1、IL-6、IGFBP-1的相关性 sICAM-1与IL-6、IGFBP-1均呈正相关($r=0.401$ 、 0.399 , $P<0.05$),IL-6与IGFBP-1间也存在正性相关($r=0.302$, $P<0.05$)。

2.3 孕妇血清sICAM-1、IL-6、IGFBP-1对早产预测价值 ROC分析结果显示,sICAM-1预测早产的曲线下面积为0.833(95%CI:0.730~0.936, $P<0.05$),灵敏度、特异度分别为82.02%、80.13%,高于IL-6,与IGFBP-1接近,见表2和图1。

表2 孕妇血清sICAM-1与IL-6、IGFBP-1预测早产的效能

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden指数
ICAM-1	0.833	0.730~0.936	132.05 ng/mL	82.02	80.13	62.15
IL-6	0.822	0.709~0.935	35.61 pg/ml	79.02	78.15	57.17
IGFBP-1	0.865	0.760~0.970	72.03 μ g/L	92.35	85.02	77.37

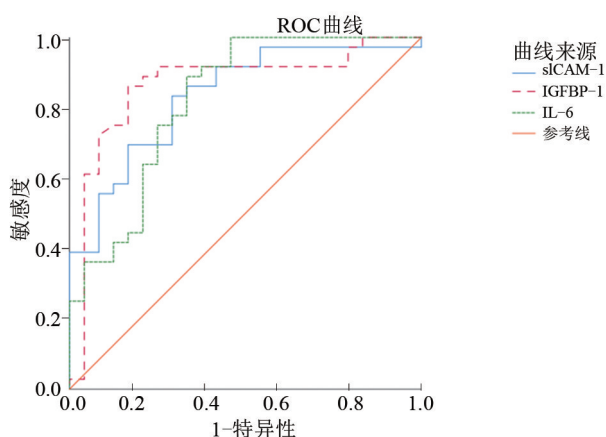


图1 孕妇血清sICAM-1与IL-6、IGFBP-1预测早产的ROC图

3 讨论

早产是临床常见病、多发病,对孕妇和胎儿危害较大,目前有关早产机制尚不十分清楚,子宫畸形、宫颈机能不全、妊娠期并发症等均可导致早产的发生,而宫内感染是早产诸多病因中最常见、最重要,也是

唯一确定与早产有关的病理过程。对早产的预测一直是医学界的热议话题,通过早产表现,如规律宫缩、阴道出血、腹痛等可初步判断早产,但缺乏特异性,并可能导致过度治疗或延误治疗。宫颈长度、形态与早产关系密切,其中宫颈管长度能直接、准确预测早产的发生,是临床常用的预测早产的量化指标。但宫颈长度受孕期影响较大,不同孕期宫颈长度对早产预测价值差异较大,且至今学术界对预测早产的宫颈长度取值仍然没有得出一致结论,因此寻找一种能早期预测早产的有效指标对预防早产十分重要。本研究纳入了三项有价值的预测早产的生物学指标,以期寻找可靠判断早产的方法。

IGFBP-1是预测早产的一种较为可靠和成熟的指标^[1],它由蜕膜细胞合成,主要存在于羊水及母体血液中,对胎膜早破的诊断敏感性及特异性很高。以往研究认为宫颈分泌物中IGFBP-1水平可以较准确的预测早产^[4-5]。本研究早产组孕妇IGFBP-1水平高于

对照组,IGFBP-1预测早产的曲线下面积达0.865,在三项指标中最高,提示IGFBP-1可作为早产的可靠检测指标,但是该指标易受下生殖道感染等因素影响,影响阳性检出率。IL-6是促炎因子,在羊膜腔感染时可出现显著升高,并刺激催产素、前列腺素分泌,引发宫缩,其中前列腺素可促进宫颈成熟,在炎症因子、激素等多种因素下导致早产的发生^[5-6]。细胞黏附分子sICAM-1广泛分布于内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞表面的免疫球蛋白,可介导细胞与细胞间、细胞与外基质间相互接触和结合,在机体免疫及炎症反应中有重要作用。sICAM-1高度表达于内皮细胞,内皮细胞表面的sICAM-1通过与中性粒细胞表面CD 11b/CD 18受体结合形成sICAM-1/ β_2 整合素受体复合物,对单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和内皮细胞之间产生黏附作用,并通过分泌释放各种活性物质,导致白细胞跨血管内皮迁移,造成白细胞浸润现象,加重并扩大炎症反应^[6]。宫内感染是唯一确定与早产有关的病理过程,鉴于sICAM-1与免疫、炎症反应的关系,推测sICAM-1可能与早产也有密切的关系,相关研究证实sICAM-1在早产胎盘中有一定程度表达^[7],孕妇血清sICAM-1水平与孕妇羊膜腔炎发生与否有关,且不受孕周影响,与宫内感染程度有关,因此对感染诊断具有较高特异性^[7-8]。本研究显示早产孕妇sICAM-1、IL-6明显高于对照组,说明了早产的发生与炎症反应有关。相关研究表明IGFBP-1可通过TLR4/NF- κ B途径刺激羊膜间质中炎症细胞因子的表达,炎症因子释放进一步破坏胎膜和蜕膜之间的黏合基质,促进IGFBP-1进入阴道,提高IGFBP-1水平^[9-10]。本研究相关性分析显示sICAM-1与IGFBP-1成正相关,IL-6与IGFBP-1之间也存在正性相关,说明sICAM-1、IL-6与IGFBP-1在早产发生过程存在相互协同作用,验证了sICAM-1、IL-6与IGFBP-1在早产发病过程中相互作用的结论。本研究ROC分析sICAM-1预测早产的曲线下面积为0.833,灵敏度、特异度分别为82.02%、80.13%,与IGFBP-1接近,高于IL-6,提示sICAM-1对早产具有较高预测价值。同时外周血中sICAM-1水平稳定,不受孕龄、临产发动等影响,因此监测sICAM-1浓度有助于预测胎儿预后^[11-12]。

综上所述,早产孕妇sICAM-1水平明显增高,监测sICAM-1水平可有效预测早产的发生。但是目前对sICAM-1临界值仍然没有达成统一标准,为了临床提高诊断效率,结合多个指标进行联合诊断仍然是预测早产发生的可靠方法,能为预防早产提供可靠依据。

参考文献

- [1] 徐元春, 康程, 王细先, 等. 胎儿纤维连接蛋白联合宫颈长度检测在早产预测中的价值探讨[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(12): 71-73.
- [2] 陈敦金, 陈兢思. 早产预测[J]. 中华产科急救电子杂志, 2014, 3(1): 33-37.
- [3] 卫未, 胡志坚, 何小萍, 等. 妊娠期糖尿病患者血清sICAM-1、sVCAM-1和TNF- α 水平检测及意义[J]. 山东医药, 2006, 46(26): 38-39.
- [4] LEE HJ, PARK TC, NORWITZ ER. Management of pregnancies with cervical shortening: a very short cervix is a very big problem [J]. Rev Obstet Gynecol, 2009, 2(2): 107-115.
- [5] HADZI LM, DANEVA MA, STEFANOVIĆ M, et al. Interleukin 6 and fetal fibronectin as predictors of preterm delivery in symptomatic patients [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2015, 15(1): 51-56.
- [6] RAHMAN A, FAZAL F. Hug tightly and say goodbye: role of endothelial ICAM-1 in leukocyte transmigration [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(4): 823-839.
- [7] 张文慧, 李坚雄, 许韶荣, 等. 宫颈长度胎儿纤维连接蛋白和可溶性细胞间黏附分子-1预测早产的价值[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(20): 2347-2350.
- [8] PEHLIVAN M, SAHIN HH, OZDILLI K, et al. Gene polymorphisms and febrile neutropenia in acute leukemia-no association with IL-4, CCR-5, IL-1RA, but the MBL-2, ACE, and TLR-4 are associated with the disease in Turkish patients: a preliminary study [J]. Genet Test Mol Biomarker, 2014, 18(7): 474-481.
- [9] 田莉, 武凤芝. 核因子- κ B和细胞间黏附因子-1的水平变化与胎膜早破的关系[J]. 吉林医学, 2011, 32(11): 2085-2086.
- [10] 赵媛媛, 王妙英, 焦朋增, 等. 孕产妇血清中Toll-4、MMP-9、sICAM-1水平与早产和未足月胎膜早破的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(26): 2930-2932.
- [11] 马晓红. Linda123阴道分泌物纤维连接蛋白及血清白介素-6、可溶性细胞间黏附因子-1对早产的预测价值[J]. 中国临床医生, 2016, 44(10): 90-92.
- [12] 张玉苓. 可溶性细胞间黏附分子-1与肿瘤坏死因子- α 及阴道分泌物异常对妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2018, 10(8): 46-49.

(收稿日期:2019-02-18)