

炎症反应在早产中的病因及发病机制

雷娟¹, 谢莹莹^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院妇产科学, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘要

早产是指妊娠达到28周但不足37周的分娩者, 是导致新生儿发病和死亡的主要因素, 随着二孩政策的开放, 随之带来的二孩经济和人口红利, 母婴健康也被提到了前所未有的战略高度, 引起了社会各界的关注。然而引起早产的病因、发病机制迄今仍不明朗。掌握早产防治, 有利于控制早产的发生率, 降低早产儿的死亡率。

关键词

炎性介质, 早产, 分娩

Etiology and Pathogenesis of Inflammation in Premature Delivery

Juan Lei¹, Yingying Xie^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

Abstract

Preterm birth refers to the delivery of 28 weeks of pregnancy but less than 37 weeks, which is the main factor leading to neonatal morbidity and death. With the opening of the two-child policy, the two-child economic and demographic dividend brought by it, maternal and infant health has also been mentioned to an unprecedented strategic height, which has aroused the attention of all sectors of society. However, the etiology and pathogenesis of premature birth are still unclear. To control the prevention and treatment of premature birth is conducive to controlling the incidence

*通讯作者。

of premature birth and reducing the mortality rate of premature babies.

Keywords

Inflammatory Mediators, Preterm Labour, Parturition

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

早产是指妊娠达到 28 周但不足 37 周的分娩者, 是新生儿死亡的主要原因。约 75% 的围产儿死亡与早产相关[1]。研究表明, 发达国家早产的发生率为 5%~15%, 而发展中国家早产的发生率高达 25%; 全球每年约有 1500 万例早产儿, 早产已成为全球性公共卫生问题, 给患儿家庭及社会带来沉重的经济负担[2] [3]。早产是新生儿感染的主要危险因素, 是新生儿发育迟缓、长期患病率增加的主要原因。主要可归因于多器官系统的不成熟以及神经发育障碍, 如脑瘫、智力残疾、视力和听力障碍[4]; 早产是由于各种炎症导致, 旨在为其对因处理提供理论支持, 并为未知病因的探索奠定基础。

早产的发病机制较为复杂, 研究表明[4]: 早产发病与感染密切相关, 宫内感染后, 可刺激机体产生炎性因子, 从而过早诱导宫缩, 导致早产。国外有研究显示, 炎症反应在早产的发动中发挥重要的作用, 50% 的早产与感染相关。各种早产相关刺激, 促进了一系列炎性介质的内源性活性物质的释放, 在不同时间和部位参与早产的炎症反应过程, 从而引起子宫收缩、宫颈成熟、胎膜破裂导致早产[5] [6]。通常是通过感染的上行途径, 在这种途径中, 来自宫颈阴道液的细菌上升, 突破宫颈屏障, 定植羊水, 并侵入胎儿膜, 在某些情况下侵入胎儿。也通过血行播散和经胎盘转移发生[7]。绒毛膜羊膜炎是宫内感染的标志性特征, 通常在分娩后通过组织病理学诊断为白细胞渗入胎膜; 组织学绒毛膜羊膜炎的严重程度与羊膜内感染、胎儿炎症和不良妊娠结局有关[8]。虽然细菌是引起绒毛膜炎的主要有机体, 但病毒和酵母也能引起宫内炎症。在感染性 PTB [9] 的病例中, 生殖器支原体和脲原体是羊水中最常见的分离出的微生物。有证据表明, 细菌定植的范围、感染途径和细菌的刺激能力在激活母体和胎儿促炎信号级联中都起着关键作用, 这些级联可诱导促炎细胞因子(例如 IL-1 β 和 TNF- α)和趋化因子(例如, IL-8 和 MCP-1)的产生, 进而促进前列腺素(PG)的生成和子宫肌层收缩, 宫颈成熟, 胎儿膜细胞外基质降解, 导致早产[10] [11]。事实上, Boggess 等人已经证实了胎儿体液反应。例如, 革兰氏阴性细菌的细胞壁含有 LPS 或内毒素。脂多糖是一种能引起内毒素休克和死亡的强效制剂革兰氏阳性细菌缺乏脂多糖, 但含有肽聚糖和脂磷酸[12], 这是细菌壁的基本成分, 支原体有脂多糖等产物微生物的许多作用都是由这些产物介导的, 它们可以在细菌死亡时释放出来。细胞因子和趋化因子信号在感染诱导的早产的病理发生中的重要性已得到充分证实[12]。

固有免疫系统是抵御感染的第一道防线。上皮表面(皮肤和粘膜)是人体和微生物之间的第一道物理屏障。上皮表面的损伤为微生物的进入提供了一个合理的切入点。这些损伤可能由意外或生理过程(如月经)引起。因此, 如果无性传播微生物在月经期间进入子宫内膜伤口, 可能会导致感染。宿主抵御感染的另一种机制来自细菌的代谢产物[13]。除了低 pH 值外, 一些乳杆菌菌株还生产抗菌产品(类生物素细菌化合物), 以阻止病原菌的生长。免疫系统的固有成分还通过识别微生物的存在, 提供对微生物挑战的即时保护, 从而防止组织入侵和/或引发宿主反应, 限制微生物增殖(炎症)。

生殖道和滋养层细胞具有先天免疫受体 TLR-1、-2、-3、-5 和-6, 已在阴道、子宫外和子宫内膜、子

宫内膜和输卵管的上皮细胞中发现[14]。滋养层细胞能够通过 TLR 的表达识别疾病并对其作出反应。不同 TLR 的激活似乎会产生不同的滋养层细胞反应。事实上, 体外研究表明, 微生物产品(LPS)连接 TLR-4 可促进细胞因子的产生, 而连接 TLR-2 与肽聚糖和脂磷壁酸。病原体通过 TLR-2 可能直接促进滋养层细胞死亡[15]。TLR 在早产中的重要性鉴于 TLR 对微生物的识别至关重要, 可以预见, 通过 PRR 的缺陷信号将损害细菌诱导的早产。事实确实如此。在孕妇中, TLR-2 和 TLR-4 在羊膜上皮中表达。此外, 无论胎膜状态如何(胎膜破裂), 组织学性羊膜炎的足月自然流产和早产都与绒毛膜羊膜中 TLR-2 和 TLR-4 的 mRNA 表达增加有关[16] [17]。这些观察结果表明, 无论是否存在明显的羊膜内感染/炎症, 新生儿免疫系统都在分娩中发挥作用。

分娩同时也是一种炎症过程, 伴随着细胞粘附分子, 趋化因子如白细胞介素(IL)-8 和促炎细胞因子以及 WBC 活化的表达增加[18]。白细胞计数作为感染的标志物具有重要意义。在正常妊娠时白细胞计数主要是中性粒细胞增多以使母体保持低度的“炎症反应”状态, 这有利于维持正常妊娠状。但是, 当机体抗炎因子与促炎因子失衡后, 致使“炎症反应”加强, 故提前发动分娩相关机制, 导致 PTB。炎症因子一方面引起胎盘滋养细胞凋亡增加, 促进胎膜感染, 进而影响胎盘功能, 降低胎膜弹性变形和抗张能力; 另一方面, 炎症信号通路可进一步促进宫颈的重塑和成熟, 诱发宫缩, 从而引起早产[18]。在“炎症反应”过程中, 巨核细胞系的增殖越来越快, 白细胞亚型作为免疫应答而分化, 中性粒细胞计数增加, 淋巴细胞计数由于严重的凋亡而趋于减少。因此, 从总血细胞计数中获得的标记物, 如血小板与淋巴细胞比率(PLR), 中性粒细胞与淋巴细胞比率(NLR)在严重的慢性炎症性疾病中会受到影响[19]。虽然部分文献报道了 PTB 母体血清炎症相关标志物。如: Toll-4、MMP-9、sICAM-1 水平、血小板计数(PLT)、血小板分布宽度(PDW)、血小板平均体积(MPV)、血小板压积(PCT)、D-二聚体(D-D)在预测早产(PTB)和未足月 BDAM)中有临床意义[19]。

促炎细胞因子(IL-1 和 TNF- α)的作用大量证据表明, 细胞因子在炎症/感染诱导早产的机制中起着中心作用。此外, 研究表明, 早产妇女羊膜内感染、TNF- α 浓度在孕妇中较高; 全身给怀孕动物注射 TNF 可减少早产; TNF- α 可刺激基质金属蛋白酶(MMPs) [20]的产生, 可能在膜早破和宫颈成熟中发挥作用; TNF- α 在宫颈中的应用会引起类似宫颈成熟的变化。抗炎因子 L-10 被认为是维持妊娠的关键细胞因子 [21]。事实上, 与妊娠早期和中期组织相比, 未分娩的足月孕妇胎盘中 IL-10 的产生显著减少, 这表明 IL-10 的下调是一种生理事件, 有利于分娩开始前后的炎症状态 IL-10, 也与控制与炎症相关的早产有关[22]。重要的是, IL-10 在早产胎盘培养的胎盘外植体中抑制环氧合酶-2 mRNA 的表达, 但在足月分娩的胎盘外植体中没有, 这表明在足月分娩和早产期间参与调节炎症反应的机制可能不同。

早产作为临床上常见的一种不良妊娠结局, 不仅增加母婴的近远期并发症发生风险, 对个人、家庭、社会也造成极大的负担。早产的发生原因及机制较为复杂, 如炎症、内分泌、母体基因背景等因素, 多种因素在复杂发生机制共同作用导致的结果。预测早产的手段, 主要有母亲的早产史以及宫颈长度测量。宫颈长度的测量在临床中的开展, 有着相当大的难度。对初产妇或无早产史者, 早产的预测手段的临床价值不大。因此, 从上述的预测因子筛选出早产相关的高敏感性预测因子, 并应用于临床上预测或诊断早产, 为进一步研究早产提供依据。

参考文献

- [1] Qu, X.L., Zhu, W.J., Chen, W.Q., *et al.* (2016) Effect of Pregnancy-Specific Stress on Spontaneous Preterm Birth among Chinese People. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, **43**, 103-108. <https://doi.org/10.12891/ceog2070.2016>
- [2] Zimmerman, E., Maki, M. and Maron, J. (2016) Salivary FOXP2 Expression and Oral Feeding Success in Premature

- Infants. *Cold Spring Harbor Molecular Case Studies*, **2**, a000554. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000554>
- [3] 曾军安, 郭金珍, 于萍, 等. 34例早产儿支气管肺发育不良相关临床高危因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(8): 847-849.
- [4] Paulsson, L., Arvini, S., Bergstrom, N., *et al.* (2019) The Impact of Premature Birth on Dental Maturation in the Permanent Dentition. *Clinical Oral Investigations*, **23**, 855-861.
- [5] Toprak, E., Bozkurt, M., Burcu, I., *et al.* (2017) Platelet-to-Lymphocyte Ratio: A New Inflammatory Marker for the Diagnosis of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*, **18**, 122-126. <https://doi.org/10.4274/jtgga.2017.0028>
- [6] 李晓兰, 刘慧妹. 炎症介质与早产[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(6): 484-488.
- [7] Brown, R.G., Al-Memar, M., Marchesi, J.R., *et al.* (2019) Establishment of Vaginal Microbiota Composition in Early Pregnancy and Its Association with Subsequent Preterm Prelabor Rupture of the Fetal Membranes. *Translational Research*, **13**, 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.005>
- [8] 梅莉. 细菌性阴道病与胎膜早破、早产的相关性及意义[J]. 河北医药, 2020, 42(21): 3311-3313, 3317.
- [9] 杨秀丽. 宫颈支原体感染与胚胎停止发育的关系[J]. 河南外科学杂志, 2010, 16(2): 6-7.
- [10] Keelan, J.A., Blumenstein, M., Helliwell, R.J., Sato, T.A., Marvin, K.W. and Mitchell, M.D. (2003) Cytokines, Prostaglandins and Parturition—A Review. *Placenta*, **24**, S33-S46. <https://doi.org/10.1053/plac.2002.0948>
- [11] Vincer, M.J., Armson, B.A., Allen, V.M., *et al.* (2015) An Algorithm for Predicting Neonatal Mortality in Threatened Very Preterm Birth. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, **37**, 958-965. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)30045-7](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)30045-7)
- [12] Yan, H., Li, H., Zhu, L., *et al.* (2019) Increased TLR4 and TREM-1 Expression on Monocytes and Neutrophils in Preterm Birth: Further Evidence of a Proinflammatory State. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **32**, 2961-2969.
- [13] Kishore, U., Bernal, A.L., Kamran, M.F., *et al.* (2005) Safacta B: of Proteins SP-A and SP-D in Human Health and Disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis (Warsz)*, **53**, 399-417.
- [14] Fazci, A., Brucc, C. and Anumba, D.O. (2005) Characterization of Toll-Like Receptors in the Female Reproductive Tract in Humans. *Human Reproduction*, **20**, 1372-1378. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh775>
- [15] 杨露, 孙晓红, 荆玉慧, 等. 妊娠晚期宫内感染B族链球菌对孕妇血清炎症因子的影响及妊娠结局分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(6): 1352-1356.
- [16] Chin, P.Y., Dorian, C.L., Hutchinson, M.R., *et al.* (2016) Novel Toll-Like Receptor-4 Antagonist (+)-Naloxone Protects Mice from Inflammation-Induced Preterm Birth. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 36112. <https://doi.org/10.1038/srep36112>
- [17] Pandey, M., Chauhan, M. and Awasthi, S. (2017) Interplay of Cytokines in Preterm Birth. *Indian Journal of Medical Research*, **146**, 316-327.
- [18] 赵慧娜, 古航, 倪鑫, 等. 早产病因及发病机制的研究现状[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(3): 582-584.
- [19] Akkar, O.B., Karakus, E.S.S., Yildiz, C., *et al.* (2016) Evaluation of Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D, Paraoxonase 1 Levels, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Spontaneous Preterm Birth. *Medical Science Monitor*, **22**, 1238-1243. <https://doi.org/10.12659/MSM.897983>
- [20] Chaemsaitong, P., Romero, R., Docheva, N., *et al.* (2018) Comparison of Rapid MMP-8 and Interleukin-6 Point-of-Care Tests to Identify Intra-Amniotic Inflammation/Infection and Impending Preterm Delivery in Patients with Preterm Labor and Intact Membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **31**, 228-244. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1281904>
- Moroi, H., Kotani, T., Miki, R., *et al.* (2018) The Expression of Toll-Like Receptor 5 in Preterm Histologic Chorioamnionitis. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, **62**, 63-67. <https://doi.org/10.3164/jcfn.16-103>
- [21] Ferguson, K.K., McElrath, T.F., Chen, Y.H., *et al.* (2014) Longitudinal Profiling of Inflammatory Cytokines and C-Reactive Protein during Uncomplicated and Preterm Pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, **72**, 326-336.
- [22] Sun, J., Yang, G.H., Liu, J.X., *et al.* (2018) Discordance between VASP Phosphorylation and Platelet Aggregation in Defining High on Clopidogrel Platelet Reactivity after ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 47-54. <https://doi.org/10.1177/1076029617726600>