

- [5] 万志,赵贤四. 孕妇血清和新生儿血清微量元素测定[J]. 实用妇产科杂志,1999,15(3):157.
- [6] 杨淑琴,刘荷一,刘玉彩. 胰岛素样生长因子及生长激素与胎儿体重的关系[J]. 新医学,2005,36(3):161-162.
- [7] 钱玉萍,王琍琍. 早产小于胎龄儿血清生长激素释放肽水平变化及临床意义[J]. 安徽医科大学学报,2013,48(9):1092-1094.
- [8] 刘瑞霞,刘群,屠清,等. 早产低质量儿暂时性低甲状腺素血症及危险因素[J]. 天津医药,2005,33(4):211-213.
- [9] 邹冬冬,管晓丽,洪梅,等. 妊娠合并甲状腺功能减退与不良妊娠结局的研究[J]. 中国妇幼保健,2014,29(23):3724-3726.
- [10] 王敏. 妊娠晚期甲状腺功能对母婴合并症影响[D]. 中南大学,2012.
- [11] 曾姝丽. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退干预后对母儿的影响[D]. 广州:暨南大学,2013.
- [12] 李红霞,张娜,张正. 妊娠妇女常量元素和必需微量元素的含量及分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2006,7(6):433-436.
- [13] 张慧杰,徐红梅,崔丽峰,等. 117 例自发性早产临床分析[J]. 中国妇幼保健,2013,28(26):4336-4338.
- [14] 张晶晶. 早产和低出生体重的影响因素研究[D]. 兰州:兰州大学,2013.
- [15] 高新颖,王香锐,边涛,等. 早产增加妇女远期高血压的患病风险[J]. 中华高血压杂志,2014,22(10):969-973.

收稿日期:2014-11-25 修回日期:2014-12-20 编辑:王娜娜

· 临床研究 ·

地屈孕酮对习惯性流产孕妇血清 PIBF 及妊娠结局的影响

马娟

南方医科大学附属深圳市龙华新区人民医院妇产科, 广东 深圳 518109

摘要: **目的** 观察习惯性流产孕妇地屈孕酮治疗后血清孕激素诱导阻断因子(PIBF)含量的变化及对妊娠结局的影响。**方法** 将 120 例习惯性流产孕妇随机分为安慰剂组和观察组,各 60 例;并选 30 例同期正常妊娠产妇作为对照组。安慰剂组和观察组均使用 B 超监测排卵,于排卵后 2~3 d,观察组给予地屈孕酮 10 mg,2 次/d,安慰剂组同样方法给予安慰剂;期间由尿妊娠试验检测阳性和 B 超检测宫内见妊娠囊确定生化妊娠和临床妊娠,用药至妊娠 12 周。两组均给予常规临床保胎治疗。妊娠 12 周时取 3 组孕妇静脉血清,ELISA 法检测血清 PIBF 水平,并统计最终患者的妊娠结局。**结果** 妊娠 12 周,观察组血清 PIBF 平均浓度为(1.211 ± 0.234) pg/ml,对照组为(1.296 ± 0.247) pg/ml,安慰剂组为(0.620 ± 0.195) pg/ml,观察组与对照组比较无统计学差异($P > 0.05$),安慰剂组明显低于对照组和观察组(P 均 < 0.01)。3 组早产、胎儿生长受限、死胎等不良妊娠结局发生率比较均无统计学差异(P 均 > 0.05);足月分娩率对照组与观察组比较无统计学差异($P > 0.05$),但均明显高于安慰剂组(P 均 < 0.01);流产率对照组与观察组比较无统计学差异($P > 0.05$),但均明显低于安慰剂组(P 均 < 0.01)。**结论** 地屈孕酮可以提高习惯性流产患者外周血 PIBF 水平,改善习惯性流产的妊娠结局,且这种作用可能与 PIBF 表达上调有关。

关键词: 地屈孕酮; 习惯性流产; 孕激素诱导阻断因子; 妊娠结局

中图分类号: R 714.21 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)04-0494-03

习惯性流产是指连续自然流产 3 次及 3 次以上者。近年常用复发性流产取代习惯性流产,是指连续 2 次或 2 次以上自然流产,发病率 5% 左右,随着流产次数的增多,患者流产率也会越来越高,严重者可能会引起不孕。其病因复杂,包括遗传因素、内分泌因素、解剖因素、免疫因素、微生物因素、心理因素及其他因素。其中 15%~50% 是免疫因素^[1]。孕激素诱导阻断因子(progesterone-induced blocking factor,

PIBF)作为与调节妊娠免疫应答密切相关的有效因子调节妊娠免疫应答,习惯性流产患者外周血清中 PIBF 含量降低^[2]。地屈孕酮是一种口服孕激素,其分子结构与内源性孕激素相似,与孕激素受体有很强的亲和力^[3]。本研究通过观察地屈孕酮治疗对习惯性流产孕妇血清 PIBF 含量及妊娠结局的影响,论证地屈孕酮对习惯性流产的治疗效果,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 3 月至 2013 年 12 月

本院产科习惯性流产患者 120 例作为研究对象,均有 2 次或 2 次以上不明原因自然流产史。所有患者排除生殖道畸形、染色体异常、生殖道感染、黄体功能不全、母儿血型不合、自身免疫性疾病、男方精液异常等患者。根据随机分组原则分为两组,观察组患者 60 例,年龄 24 ~ 35 (30.27 ± 3.48) 岁;体重 54 ~ 66 (59.59 ± 4.37) kg;停经时间 2 ~ 4 (3.14 ± 0.65) 周;既往自然流产次数 2 次 33 例,3 次 23 例,4 次 4 例;文化程度本科 24 例,大专 25 例,高中 8 例,初中 3 例。安慰剂组 60 例,年龄 25 ~ 38 (30.54 ± 3.62) 岁;体重 54 ~ 65 (59.42 ± 4.75) kg;停经时间 2 ~ 4 (3.12 ± 0.78) 周;既往自然流产次数 2 次 32 例,3 次 24 例,4 次 4 例;文化程度本科 25 例,大专 23 例,高中 10 例,初中 2 例。另选同期 30 例健康产妇作为对照组,年龄 24 ~ 36 (29.54 ± 3.33) 岁;体重 49 ~ 62 (55.42 ± 4.55) kg;停经时间 2 ~ 4 (3.22 ± 0.68) 周;文化程度本科 10 例,大专 13 例,高中 5 例,初中 2 例。3 组患者年龄、体重、停经时间、流产次数、文化程度等一般资料比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05),具有可比性。3 组患者均进行常规保胎护理。

1.2 治疗方法 观察组使用 B 超监测排卵,于排卵后 2 ~ 3 d,给予地屈孕酮 10 mg,2 次/d,期间由尿妊娠试验阳性和 B 超检测宫内见妊娠囊确定生化妊娠和临床妊娠,用药至妊娠 12 周。安慰剂组给药方法、给药时间、疗程及确定妊娠的检测均同观察组,仅将地屈孕酮改为安慰剂^[4]。两组均给予常规临床保胎治疗。

1.3 血清 PIBF 测定 妊娠 12 周,收集观察组、安慰剂组和对照组孕妇空腹静脉血 4 ml,分离血清, -70 °C 保存待检测。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法 (ELISA) 测定血清中 PIBF 的含量。检测试剂盒购自美国 GBD 公司,所有操作和测定过程均按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两两间均数比较用 q 检验;计数资料以率表示,组间比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 PIBF 水平比较 妊娠 12 周,观察组血清 PIBF 平均浓度为 (1.211 ± 0.234) pg/ml,对照组为 (1.296 ± 0.247) pg/ml,安慰剂组为 (0.620 ± 0.195) pg/ml,观察组与对照组比较无统计学差异 ($P > 0.05$),安慰剂组明显低于对照组 ($P < 0.01$) 和观察组 ($P < 0.01$)。

2.2 3 组妊娠结局比较 3 组早产、胎儿生长受限、死胎等不良妊娠结局发生率比较均无统计学差异 (P 均 > 0.05);足月分娩率对照组与观察组比较无统计学差异 ($P > 0.05$),但均明显高于安慰剂组 (P 均 < 0.01);流产率对照组与观察组比较无统计学差异 ($P > 0.05$),但均明显低于安慰剂组 (P 均 < 0.01)。见表 1。

表 1 3 组孕妇妊娠结局比较 例 (%)

组别	例数	足月分娩	流产	早产	胎儿生长受限	死胎
对照组	30	29 (96.67) ^a	0 ^a	1 (3.33)	0	0
观察组	60	51 (85.00) ^a	5 (8.33) ^a	3 (5.00)	1 (1.67)	0
安慰剂组	60	31 (51.67)	19 (31.67)	6 (10.00)	2 (3.33)	2 (3.33)

注:与安慰剂组比较,^a $P < 0.01$ 。

3 讨论

正常妊娠的维持依赖于胚胎和胎儿在母体内正常发育生长;胎儿作为一种同种的半异体抗原能够在母体内生存、生长和发育而不被排斥,母胎界面的免疫耐受起着关键性作用^[5]。正常情况下黄体分泌孕激素,使子宫内膜由增殖期转化为分泌期,适宜孕卵着床;抑制子宫肌层收缩,使胚胎有稳定的环境;抑制母胎界面的免疫反应,妊娠得以维持。当黄体功能不足时,子宫内膜分泌反应不良,导致发育延迟,不利于受精卵的种植和胚胎发育及母胎界面的免疫耐受的形成从而导致发生复发性流产。地屈孕酮是口服孕

激素,为 6-去氢孕酮经过紫外线照射后形成的旋光异构体。它与内源性孕激素结构相似,通过与孕激素受体结合发挥保胎作用;且可以通过口服吸收,效能高,是微粉化黄体酮的 10 ~ 20 倍^[6]。有研究中将 180 例原因不明习惯性流产患者,随机分组用地屈孕酮、HCG 治疗和无药物治疗,结果证实尽管各组间产科并发症及胎儿畸形率无显著性差异,但地屈孕酮组流产率为 13.4%、低于对照组 29.0%^[7]。相应的免疫学研究则证明,孕酮具有免疫抑制作用,能够通过降低免疫调节相关因子水平,阻止 T 淋巴细胞介导母体的免疫排斥反应,阻止母体对滋养层组织的免疫排斥反应,形成免疫耐受。Raghupathy 等^[8]发现体外

分离早产妇女的血液提取单核细胞,使用免疫激活剂激发免疫反应后加入地屈孕酮培养,其表达 IFN- γ 、TNF- α 水平显著降低,IL-4、IL-6 水平显著上升。提示地屈孕酮对习惯性流产有治疗作用,其作用机制可能与调节早产患者的免疫耐受有关。

PIBF 是妊娠妇女淋巴细胞释放的一种相对分子质量为 34 000 的蛋白质,是调节妊娠免疫应答密切相关的有效因子,介导免疫调节和孕激素的抗流产效应^[9]。研究显示 PIBF 通过细胞和体液免疫系统等多个方面,产生抗流产作用并抑制花生四烯酸的释放,在母胎界面抑制自然杀伤细胞活性,诱导封闭抗体(BA)的合成,利于妊娠的继续;PIBF 还可以增加 Th2 型细胞因子和抑制 Th1 型细胞因子的表达,影响 Th1/Th2 型细胞因子的平衡;体内外的研究显示 PIBF 促进 IL-3、IL-4 和 IL-10 的分泌,抑制 Th1 型细胞因子 IL-12、IFN- γ 的分泌^[10-13]。Laskarin 等^[14] 研究还发现,孕酮和 PIBF 以一种浓度依赖方式降低蜕膜淋巴细胞毒性;提示 PIBF 可能是作为一种孕激素调节剂调节母胎界面的免疫微环境,有利于母体对胚胎免疫耐受的形成。刘庆芝等^[15] 报道反复流产患者外周血清中 PIBF 水平显著低于正常孕产妇,PIBF 的表达降低诱导了习惯性流产的发生。

本研究中,我们通过检测得到习惯性流产患者 PIBF 水平显著低于正常孕产妇,地屈孕酮治疗后其 PIBF 水平恢复到正常值,与对照组相比无显著性差异。同时我们发现,地屈孕酮治疗显著改善不明原因习惯性流产患者的妊娠结局,其中流产率、早产率、胎儿生长受限率、死胎率都呈下降趋势,尤其是其流产率显著降低,与安慰剂相比差异有统计学意义。表明地屈孕酮治疗能有效促进淋巴细胞生成 PIBF,并可能通过诱导 PIBF 的分泌发挥对妊娠的免疫调节作用,显著改善妊娠结局。

参考文献

[1] 刘淮,辛思明. 主动免疫疗法治疗复发性流产[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(2):108-111.
[2] 刘庆芝,姚吉龙,黄山鹰. 孕激素诱导阻断因子在反复自然流产患者血清中的表达[J]. 现代医学,2011,39(3):269-271.

[3] 骆小英. 地屈孕酮与黄体酮治疗先兆流产的临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健,2013,28(2):343-345.
[4] 王建业,唐宁,刘玉芬,等. 地屈孕酮治疗反复性早期流产效果观察[J]. 山东医药,2013,53(4):48-49.
[5] 卫爱武,李明珠,王润之,等. 主动免疫疗法对原因不明复发性流产的防治及妊娠结局的影响[J]. 中医学报,2013,28(6):876-878.
[6] 李扬志,谢梅青. 孕激素制剂分类及临床应用特点[J]. 实用妇产科杂志,2011,27(1):5-8.
[7] El-Zibdeh MY. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion[J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2005,97(5):431-434.
[8] Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, et al. Redirection of Cytokine production by lymphocytes from women with pre-term delivery by dydrogesterone[J]. Am J Reprod Immunol, 2007, 58(1):31-38.
[9] Szekeres-Bartho J, Kilar F, Falkay G, et al. The mechanism of the inhibitory effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: i. progesterone-treated lymphocytes release a substance inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis[J]. Am J Reprod Immunol Microbiol, 1985, 9(1):15-18.
[10] Check JH, DiAntonio A, Check D, et al. Clinical improvement of symptomatic advancing chronic lymphocytic leukemia following mifepristone therapy despite normal serum levels of the immunomodulatory protein the progesterone induced blocking factor (PIBF) [J]. Cancer Research, 2013, 73(8 Suppl):490.
[11] Bogdan A, Polgar B, Szekeres-Bartho J. Progesterone induced blocking factor isoforms in normal and failed murine pregnancies[J]. Am J Reprod Immunol, 2014, 71(2):131-136.
[12] Maciel GS, Uscategui RR, Almeida VT, et al. Quantity of IL-2, IL-4, IL-10, INF- γ , TNF- α and KC-Like cytokines in serum of bitches with pyometra in different stages of oestrous cycle and pregnancy [J]. Reprod Domest Anim, 2014, 49(4):701-704.
[13] Hudić I, Fatusić Z. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and Th1/Th2 cytokine in women with threatened spontaneous abortion [J]. J Perinat Med, 2009, 37(4):338-342.
[14] Laskarin G, Tokmadžić VS, Strbo N, et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) mediates progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity[J]. Am J Reprod Immunol, 2002, 48(4):201-209.
[15] 刘庆芝,姚吉龙,黄山鹰. 孕激素诱导阻断因子在反复自然流产患者血清中的表达[J]. 现代医学,2011,39(3):269-271.

收稿日期:2014-12-13 修回日期:2014-12-21 编辑:王宇