

早产的发生机制及预测因子新进展

付锦娴¹, 陈友鹏^{1,2}, 陈新³

(1. 暨南大学 附属第一医院 感染科, 广东 广州 510630; 2. 中山大学 附属第七医院 感染内科, 广东 深圳 518107;
3. 暨南大学 附属第一医院 产科, 广东 广州 510630)

[摘要] 早产是导致围生儿死亡及新生儿疾病的重要因素,是临床工作中频繁出现的挑战与难题. 影响早产的因素众多,生理或心理因素、先天或后天因素都可能在妊娠过程中引致早产. 早产的机制更复杂,可能与炎症机制、内分泌系统的调节、母体基因背景等有关. 目前临床上预测早产的手段较为局限,综合早产的病因机制及预测因子,查找更多的早产预测因子,为早产的诊断与防治提供依据.

[关键词] 早产; 免疫失衡; 炎症; 蜕膜早衰; 预测因子

[中图分类号] R714.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1000-9965(2019)04-0334-05
doi:10.11778/j.jdx.2019.04.008

Recent advance and review of the pathogenesis and predictors of preterm birth

FU Jinxian¹, CHEN Youpeng^{1,2}, CHEN Xin³

(1. Department of Infectious Diseases, the first Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630;
2. Department of Infectious Diseases, the seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Shenzhen 518107;
3. Department of Obstetrics, the first Affiliated Hospital, Jinan University, Guangzhou 510630, China)

[Abstract] Premature birth is a highly risk factor for perinatal death and neonatal diseases. It is a challenge and problem in the clinic. There are many factors affecting preterm birth, such as physical and psychological factors, congenital and acquired diseases. The pathogenesis of preterm birth is complicate, and may be related to inflammation and infection, dysregulation of endocrine system, genetic background, and so on. The methods for predicting preterm birth are limited now. This review has been summarized the etiology and predictors of preterm birth in order to find out the predictors of preterm birth for diagnosis and prevention.

[Key words] preterm birth; immune imbalance; inflammatory; decidua; predictor

早产是全球导致新生儿病死的首要原因,对儿童视听力、神经系统发育及行为等产生长远影响,也增加成年期心血管疾病和代谢综合征等发生的风险^[1]. 2010 年全球有 1 490 万早产儿,发生

[收稿日期] 2018-10-29

[基金项目] 广东省科技计划基金项目(2014A020212220);广州市科技计划基金项目(201510010027);暨南大学校级重点引智项目(2017-XJZD008)

[作者简介] 付锦娴(1993-),女,研究方向:传染病的基础与临床,E-mail: 517152262@qq.com
通信作者:陈友鹏,教授、主任医师,博士研究生导师,E-mail: youpeng.chen@163.com

率为5%~18%,其中100万早产儿发生死亡^[2]。由于地域、种族的差异,早产发生率存在差别。随着我国二胎生育政策的实施,高龄产妇有所增多,早产儿的发生率呈上升趋势。

在我国,妊娠满28周以上而不足37周的分娩称为早产。早产按病因分为自发性早产和医源性早产,后者是因为妊娠合并症或并发症,需要提前人工终止妊娠^[3]。

早产是一个复杂的综合征,宫内局部或全身感染、子宫病理性扩张、宫颈口松弛、蜕膜出血、胎膜早破以及各种妊娠激素水平或免疫异常等多种因素,均可参与早产的发生^[4]。早产发生的高危因素有高龄或低龄孕妇、早产史、低收入、低教育程度、抑郁或精神紧张、吸烟和感染等^[3]。综合近年来国内外对早产的早期预测因子取得的一些进展作此综述。

1 免疫失衡与炎症因子

1.1 细胞免疫

母婴细胞免疫交互作用在早产发生中起着非常重要的作用,但是其具体机制尚不清楚。与早产相关的免疫机制有^[5]:①NKT细胞、树突状细胞等抗原识别呈递作用以及中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞等先天免疫细胞和T、B淋巴细胞的激活,增加免疫细胞的迁移能力;②蜕膜组织通过释放CXCL10、CXCL8、CCL2和CCL5等炎症趋化因子,主动募集活化细胞;③母胎界面的白细胞浸润,致母胎免疫微环境促炎反应。由于感染、无菌性炎症、紧张压力等因素的作用,触发炎症途径的激活,从抑炎到促炎的母胎免疫微环境转变,引发早产。

1.2 炎症因子

母亲感染与早产发生之间关联密切,已确定多个炎症标记物用于早产的判断^[6-7]。胎膜早破除与金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)激活、细胞凋亡相关外,还与炎症因子的激活相关。炎症因子包括游离的细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、白介素(interleukin, IL)-2、6、12、18、1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)、表皮生长因子(epidermal

growth factor, EGF)、C反应蛋白(reactive protein, CRP)等^[8]。Cordeiro等^[9]认为,由于炎症级联内细胞因子之间复杂的相互作用,多个生物标志物的组合会比单个生物标志物的预测更有价值。使用正交投影法对隐式结构判别分析(orthogonal projections to latent structures discriminant analysis, OPLS-DA)对脐带血中27种细胞因子(包括促炎因子、抗炎因子、趋化因子、神经营养因子、金属蛋白酶5类)进行分析,产生了预测早产的模型,按其预测强度依次为:游离的肿瘤坏死因子受体1(soluble tumor necrosis factor receptor 1, sTNF-R1)、神经营养因子3(neurotrophin 3, NT-3)、IL-4、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、髓系细胞上表达的触发受体1(triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM1)、TNF- α 、IL-5和IL-10等细胞因子。

1.3 抑癌因子2(suppression of tumorigenesis 2, ST2)

ST2基因位于人2号染色体上,两个主要产物区域跨膜受体在Th2上表达或者表达为游离ST2(sST2)。IL-33是ST2受体的配体,刺激Th2型免疫应答。sST2可中断这种相互作用,sST2结合IL-33并抑制IL-33的功能。sST2参与调节Th1/Th2相关免疫应答和炎症反应的调节,同时可通过toll样受体2(toll-like receptor 2, TLR-2)和toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR-4)的负调控性质发挥抗炎作用。Stampalija等^[10]发现在羊膜内感染和急性绒毛膜羊膜炎的早产人群中,羊水水中的sST2浓度及其mRNA表达降低,表明羊膜内感染中sST2浓度的降低可能会促进促炎症反应。

1.4 炎症相关糖蛋白

免疫球蛋白超家族的晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproduct, RAGE)表达于与免疫炎症反应和动脉粥样硬化相关的多种细胞类型,如单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞,介导细胞迁移,继而导致促炎、促血栓形成分子的上调。主要通过核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)和促分裂原活化蛋白激酶(mitogen -

activated protein kinase, MAPK) 激活^[11]. NF- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL) 是来自 TNF 蛋白家族的 II 型细胞膜糖蛋白, 存在于成骨细胞、T 淋巴细胞、周围淋巴结、骨骼和胎儿肝脏内. NF- κ B 受体激活剂 (receptor activator for nuclear factor - κ B, RANK) 也属于 TNF 家族, 与 RANKL 结合后, 受体经历三聚反应, 其启动细胞内级联反应, 导致细胞活化^[12]. 有研究提示 sRAGE (可溶性 RAGE) 水平与分娩时胎龄和出生体重呈正相关, 提示 sRAGE 在早发的发病机制中具有潜在的保护作用, 而 sRANKL (可溶性 RANKL) 水平与妊娠呈负相关关系, 这两者对早产的高敏感性与高阴性预测值都表明 sRAGE 和 sRANKL 在预测早产方面的有用性^[13].

1.5 整合素样金属蛋白酶-2 (adisintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-2 motif, ADAMTS-2)

ADAMTS-2 是金属蛋白酶家族的一种, 起到调节血管内平衡, 参与胎盘生成的作用, 并与多种生殖性疾病相关. Paquette 等^[14]对孕妇外周血单核细胞 RNA 测序发现 ADAMTS-2 作为外周血白细胞成熟的标志, 早产组孕妇其表达明显增加. 由于 RNA 测序的敏感性, 检测 ADAMTS-2 的表达能作为自发性早产的预测指标.

2 内分泌相关蛋白分子

2.1 孕酮诱导阻断因子 (progesterone-induced blocking factor, PIBF)

孕酮依赖性免疫调节是确保足月妊娠的机制之一. 在孕酮作用下, 产生介体 (PIBF), PIBF 将 Th1/Th2 之间的平衡移向 Th2 而改变细胞因子的分泌情况, 从而抑制 NK 活性并产生抗流产作用^[15-16]. 通过体液中 PIBF 浓度的测量, 在妊娠 24 ~ 28 周 PIBF 值降低可预测早产^[17].

2.2 妊娠相关蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein, PAPP-A)

PAPP-A 存在于母体血浆中, 是一种随妊娠发展逐渐增加的大分子糖蛋白化合物, 由合体滋养层产生, 参与优势卵泡合成、选择与促性腺激素依赖性甾体激素的调节^[18]. PAPP-A 一直被认为

与妊娠期高血压相关, 而 Dane 等^[19]发现即使在没有高血压疾病的情况下孕早期 PAPP-A 水平较低的妇女有更高早期的风险发生早产, 能对早期早产起到预测作用.

2.3 肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 组分

人类 RAS 参与螺旋动脉的重塑形成, 与胎儿和胎盘的生长发育有关. 包括胎盘在内的人体内血管紧张素转化酶 ACE/ACE2 (angiotensin converting enzyme) 对于 RAS 平衡调控非常重要, 同时 ACE、ACE2 系统轴调节妊娠期的血管形成及子宫胎盘血流, 与胎儿组织器官生长发育密切相关^[20]. 本研究小组的研究显示, 母亲及新生儿血浆血管紧张素 1-7 (angiotensin 1-7) 水平降低是早产的独立危险因素^[21]. 因此, 母婴 Ang (1-7) 水平是早产的预测因子之一.

2.4 蜕膜衰老相关蛋白

蜕膜衰老与早产存在密切关系. 通过研究蜕膜衰老的机制, Gomez-Lopez 等^[22]发现早产人群与非早产人群的差异性表达, 多数与肿瘤抑制蛋白 TP53 (tumor protein 53) 通路密切相关. 对比早产与非早产人群的羊毛膜绒毛膜, 发现 TP53 表达、细胞周期蛋白激酶 CDK2 (cyclin-dependent kinase 2) 和细胞周期蛋白 CCNA2 (recombinant human cyclin-A2), CCNB1 (recombinant human cyclin-B1) 和 CCNE1 (recombinant human cyclin-E1) 的表达是下调的, 而 P21 的编码基因 CDKN1A 表达上调, 同时衰老相关的 β -半乳糖苷酶活性更高.

3 微小 RNA (miRNA)

超声下测量子宫颈长度 (cervical length, CL) 是早产预测方式. 近 10 年来宫颈处的 miRNA 的表达及其与宫颈长度的关系逐渐受到了关注. Elowitz 等^[23]分别对早产组及足月组孕妇取两个时间点 (20 ~ 23 $\frac{6}{7}$ 周及 24 ~ 27 $\frac{6}{7}$ 周) 的宫颈细胞作了 miRNA 表达谱的对比分析, 发现包括 miRNA-143 等 24 个 miRNA 在两组中的分布存在显著差异, 且与宫颈长度呈负相关, 由此提出一种新模式: 炎症触发导致选择性 miRNA 上调, 又反过来作用于基质细胞, 最终引起子宫颈长度变短,

引发早产。

4 分娩启动相关蛋白分子

4.1 胰岛素样生长因子结合蛋白-1 (IGFBP-1)、胎儿纤维连接蛋白 (fFN)

IGFBP-1 和 fFN 是目前早产预测的两项重要指标。IGFBP-1 是由蜕膜细胞和肝细胞分泌,在羊水的含量高于在母体血清中的含量。在分娩发动期间,胎膜从蜕膜上脱落,少量磷酸化 IGFBP-1 (phosphorylated IGFBP-1, phIGFBP-1) 释放到宫颈分泌物中^[24]。fFN 是子宫绒毛膜细胞外的基质成分,主要由滋养层细胞产生,存在于绒毛膜与蜕膜之间,为一种对绒毛膜和蜕膜起连接和黏附作用的糖蛋白。Tripathi 等^[25]发现在预测孕 34 周前和/或在 1 周内分娩方面,phIGFBP-1 与 fFN 两者指标相比较,前者有着更高的灵敏度和阴性预测值。phIGFBP-1 及 fFN 的快速检测,有助于确定早产风险高的孕妇,为临床应用提供依据。

4.2 钙调蛋白 1 (calponin-1)

calponin 是肌动蛋白丝相关的调控蛋白,在平滑肌和非肌肉细胞中作为肌动蛋白激活的肌球蛋白 ATP 酶的抑制剂^[26]。Calponin-1 是平滑肌中最丰富和特异的蛋白质。在孕中期和晚期,子宫是包含最大量平滑肌和钙调蛋白的器官。此外,分娩过程的子宫收缩可能导致子宫肌层细胞破坏,可能导致母体血清 calponin-1 水平升高。与唾液雌三醇、催乳素、白细胞介素-6 等生化标志物比较,calponin-1 水平在短期(7 d 内)预测早产的风险上具有更高的敏感度^[27]。宫颈长度测量值低于 25 mm 和母体血清 calponin-1 质量浓度高于 2 ng/mL 联合使用,其价值更大^[27]。

5 小结

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,非单一因素所致,而是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] 陈友鹏,李健,HOCHER Berthold. 肾素-血管紧张素系统构建在高血压胚胎起源学说中的重要性[J]. 中国病理生理杂志,2010,26(11):2270-2273.
CHEN Y P, LI J, HOCHER B. Role of fetal programming of renin-angiotensin system in adult hypertension[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2010,26(11):2270-2273.
- [2] BLENCOWE H, COUSENS S, CHOU D, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births[J]. Reproductive Health, 2013,10(Suppl 1):S2.
- [3] SIMHAN H N B V, IAMS J D. Preterm labor and birth[M]//CREASY R K RESNICK R, IAMS J D, et al. Creasy & Resnick's maternal-fetal medicine: principles and practice. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2014:624-653.
- [4] ROMERO R, DEY S K, FISHER S J. Preterm labor: one syndrome, many causes[J]. Science, 2014,345(6198):760-765.
- [5] GOMEZ-LOPEZ N, STLOUIS D, LEHR M A, et al. Immune cells in term and preterm labor[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2014,11(6):571-581.
- [6] HEE L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2011,90(11):1189-1199.
- [7] GILLESPIE S L, CHRISTIAN L M, NEAL J L. A proposed bio-panel to predict risk for spontaneous preterm birth among African American women[J]. Medical Hypotheses, 2015,85(5):558-564.
- [8] MENON R, FORTUNATO S J. Infection and the role of inflammation in preterm premature rupture of the membranes[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2007,21(3):467-478.
- [9] CORDEIRO C N, SAVVA Y, VAIDYA D, et al. Mathematical modeling of the biomarker milieu to characterize preterm birth and predict adverse neonatal outcomes[J]. Am J Reprod Immunol, 2016,75(5):594-601.
- [10] STAMPALIIJA T, CHAIWORAPONGSA T, ROMERO R, et al. Soluble ST2, a modulator of the inflammatory response in preterm and term labor[J]. J Matern Fetal

- Neonatal Med, 2014, 27(2):111–121.
- [11] RAMASAMY R, YAN S F, HEROLD K, et al. Receptor for advanced glycation end products: fundamental roles in the inflammatory response: winding the way to the pathogenesis of endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008, 1126:7–13.
 - [12] WALSH M C, CHOI Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG system in immunity, bone, and beyond[J]. Front Immunol, 2014, 20(5):511.
 - [13] RZEPKA R, DOŁĘGOWSKA B, SAŁATA D, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products and receptor activator of NF- κ B ligand serum levels as markers of premature labor [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2015, 10(15):134.
 - [14] PAQUETTE A G, SHYNLOVA O, KIBSCHULL M, et al. Comparative analysis of gene expression in maternal peripheral blood and monocytes during spontaneous preterm labor[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(3):345.e1–345.e30.
 - [15] DRUCKMANN R, DRUCKMANN M A. Progesterone and the immunology of pregnancy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2005, 97(5):389–396.
 - [16] HUDIĆ I, FATUŠIĆ Z. Progesterone-induced blocking factor (PIBF) and Th(1)/Th(2) cytokine in women with threatened spontaneous abortion[J]. J Perinat Med, 2009, 37(4):338–342.
 - [17] HUDIĆ I, SZEKERES-BARTHO J, STRAY-PEDERSEN B, et al. Lower urinary and serum progesterone-induced blocking factor in women with preterm birth [J]. J Reprod Immunol, 2016, 117:66–69.
 - [18] OHNISHI J, OHNISHI E, SHIBUYA H, et al. Functions for proteinases in the ovulatory process [J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1751(1):95–109.
 - [19] DANE B N, DANE C, BATMAZ G, et al. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A is a predictive factor for early preterm delivery in normotensive pregnancies [J]. Gynecol Endocrinol, 2013, 29(6):592–595.
 - [20] 陈友鹏, 李健, HOCHER Berthold. 血管紧张素转化酶 2-血管紧张素(1-7)-Mas 受体轴在胚胎生长发育中的重要性[J]. 中华围产医学杂志, 2012, 15(7):445–447.
 - CHEN Y P, LI J, HOCHER B. The importance of angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas receptor axis in fetal growth and development[J]. Chin J Perinatal Med, 2012, 15(7):445–447.
 - [21] 卢永平, 陈友鹏, 刘志威, 等. 母婴血循环中 Ang(1-7) 水平对早产的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2013, 34(6):626–631.
 - LU Y P, CHEN Y P, LIU Z W, et al. Impact of both maternal and neonatal plasma angiotensin(1-7) levels on preterm delivery [J]. Journal of Jinan University (Natural Science and Medicine Edition), 2013, 34(6):626–631.
 - [22] GOMEZ-LOPEZ N, ROMERO R, PLAZYO O, et al. Preterm labor in the absence of acute histologic chorioamnionitis is characterized by cellular senescence of the chorioamniotic membranes [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217(5):592.e1–e17.
 - [23] ELOVITZ M A, BROWN A G, ANTON L, et al. Distinct cervical microRNA profiles are present in women destined to have a preterm birth [J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 210(3):221.e1–e11.
 - [24] GOYAL M, KRIPLANI A, KACHHAWA G, et al. Prediction of preterm labor by a rapid bedside test detecting phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 in cervical secretions [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 134(2):165–168.
 - [25] TRIPATHI R, TYAGI S. Comparison of rapid bedside tests for phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein 1 and fetal fibronectin to predict preterm birth [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 135(1):47–50.
 - [26] LIU R, JIN J P. Calponin isoforms CNN1, CNN2 and CNN3: regulators for actin cytoskeleton functions in smooth muscle and non-muscle cells[J]. Gene, 2016, 585(1):143–153.
 - [27] CETIN O, KARAMAN E, BOZA B, et al. Maternal serum calponin 1 level as a biomarker for the short-term prediction of preterm birth in women with threatened preterm labor[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(2):216–222.

[责任编辑:王景周]