

自发性早产孕妇孕晚期血浆中 P-LAP 与 IL-6 水平的变化分析*

童琳¹ 曾利² 周淑¹

(1. 四川大学华西第二医院, 四川 成都 610031; 2. 巴中市中心医院, 四川 巴中 636600)

【摘要】 目的 分析自发性早产孕妇孕晚期血浆中胎盘亮氨酸氨肽酶(P-LAP)与白介素-6(IL-6)水平的变化。方法 选取四川大学华西第二医院收治的 126 例自发性早产孕妇作为自发性早产组, 同期选取本院 126 例健康足月分娩产妇作为对照组, 均于孕晚期对其进行血浆中 P-LAP 与 IL-6 水平检测, 观察检测结果, 分析血浆中 P-LAP 与 IL-6 水平变化在自发性早产孕妇中的意义。结果 与对照组相比, 自发性早产组 28~32 周、33~37 周血浆 P-LAP 水平更低、IL-6 水平更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 自发性早产组 33~37 周 P-LAP 水平、IL-6 水平与 28~32 周组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 与不伴 SC 自发性早产组 28~32 周、33~37 周相比, 伴有绒毛羊膜炎(SC)自发性早产组 P-LAP 水平更低, IL-6 水平更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经 Pearson 相关性检验结果分析发现, 自发性早产孕妇血浆 P-LAP 与 IL-6 呈负相关($r = -0.312, P < 0.05$); 经分析发现, P-LAP 检测发现 98 例存在异常, IL-6 检测发现 97 例存在异常, 联合检测发现 122 例存在异常, 联合检测异常发现人数更多; 联合检测诊断敏感度(96.83%)、特异度(94.44%)、准确度(95.63%)显著高于单项检查结果, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对自发性早产孕妇孕晚期加强 P-LAP 与 IL-6 水平联合检测, 对预测早产有积极作用, 有助于临床医师依据检测结果及时施以针对性方案干预, 保障孕妇足月生产, 提升母婴生存质量。

【关键词】 自发性早产; 孕晚期; P-LAP; IL-6; 预测早产

【中图分类号】 R714.21 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.05.014

Analysis of plasma P-LAP and IL-6 levels in spontaneous preterm pregnant women in the third trimester

TONG Lin¹, ZENG Li², ZHOU Shu¹

(1. West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610031, China;

2. Bazhong Central Hospital, Bazhong 636600, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the changes of plasma P-LAP (placental leucine aminopeptidase) and IL-6 (interleukin-6) levels in spontaneous preterm pregnant women in the third trimester of pregnancy. **Methods** 126 cases of spontaneous preterm pregnant women from west China Second Hospital, Sichuan University were selected as spontaneous preterm group and at the same time selection in the hospital 126 cases of healthy full term pregnant women as control group. The plasma P-LAP and IL-6 level were detected and analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of plasma P-LAP and IL-6 were lower and higher in the spontaneous preterm group at 28-32 weeks and 33-37 weeks, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The levels of P-LAP and IL-6 in the spontaneous preterm group at 33-37 weeks and 28-32 weeks were statistically significant ($P < 0.01$). Compared with the group without SC spontaneous preterm delivery at 28-32 weeks and 33-37 weeks, the P-LAP level was lower and the IL-6 level was higher in the group with SC spontaneous preterm delivery, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The results of Pearson correlation test showed that plasma P-LAP was negatively correlated with IL-6 ($r = -0.312, P < 0.01$) in spontaneous preterm delivery women. After analysis, 98 cases were found abnormal by P-

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1004603)

通信作者: 周淑, Tel: 13388163066

引用本文: 童琳, 曾利, 周淑. 自发性早产孕妇孕晚期血浆中 P-LAP 与 IL-6 水平的变化分析[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 705-709. DOI: 10.

3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 014

LAP test, 97 cases were found abnormal by IL-6 test, 122 cases were found abnormal by combined test, and more people were found abnormal by combined test. The sensitivity, specificity and accuracy of the combined test were significantly higher than those of the single test, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** To strengthen the joint detection of P-LAP and IL-6 level in spontaneous preterm delivery of pregnant women in the late trimester has a positive effect on the prediction of preterm delivery, and is helpful for clinicians to timely implement targeted program intervention according to the test results, ensure the pregnant women to deliver at term, and improve the quality of life of mothers and infants.

【Key words】 Spontaneous preterm birth; Late pregnancy; P-LAP; IL-6; Predicting preterm birth

早产为产科妊娠期常见并发症,对孕妇而言,发生早产前,会出现严重腹痛且阴道出血症状,若不及时处理,会引起各种感染,增加习惯性流产发生风险,重者危及产妇生命安全^[1-2]。同时,于早产后还会使孕妇出现宫颈机能不全,产后抑郁,气血亏空等不良表现,降低产妇生活质量。对新生儿而言,早产易出现低体温、感染、新生儿呼吸窘迫综合征等,亦是新生儿死亡重要原因之一,据研究报道^[3-4],全球新生儿中每年有接近 1500 万为早产儿,且近年来早产率有所升高。临床将早产分为自发性早产和治疗性(医源性)早产,以前者最为常见,提示临床需重点防治自发性早产。自发性早产为多种高危因素共同作用所致,其中感染为主要原因,其次年龄、体重、宫颈机能不全亦与自发性早产发生密切相关,提示临床需加强对存在高危因素孕妇观察。纵观临床,在预测早产手段中,已证实 P-LAP(胎盘亮氨酸氨肽酶)与 IL-6(白介素-6)检测有重大意义^[5-6]。P-LAP 是人体唯一能灭活催产素与加压素的酶,为母胎相互制约屏障,能维持妊娠内环境稳态,IL-6 为机体重要细胞因子,能加速子宫收缩与宫颈成熟,由此可知 P-LAP、IL-6 可作为自发性早产启动点^[7]。为进一步分析自发性早产孕妇孕晚期(28~40 周)血浆中 P-LAP 与 IL-6 水平变化,评估其在预测自发性早产孕妇早产中的作用,本研究选取相应孕妇展开研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 9 月~2021 年 5 月四川大学华西第二医院收治的 126 例自发性早产孕妇作为自发性早产组,同期选取本院 126 例健康足月分娩产妇作为对照组,研究经本院伦理委员会批准。纳入标准:①自发性早产组均为自发性早产孕妇,对照组均为健康足月孕妇。②均进行 P-LAP 与 IL-6 水平检测。③知情研究,签署同意书。排除标准:①精神疾病者。②合并传染性疾病者。③凝血功能异常者。④认知功能障碍者。⑤依从性较差者。

1.2 方法 对选取研究者均于 28~37 周采集外周空腹静脉血 5 mL 进行检测,将采集血液放置 EDTA 抗凝管混合遂置入 4℃ 冰箱内待检,保障在 2 h 内完

成离心处理待检,离心速率为 1 000 r/min,离心时间为 30 min 使颗粒去除,遂将分离血浆置入 EP 管,置入 -70℃ 环境中保存。应用本院全自动生化分析仪(普朗;PUZS-300)及配套试剂,采取酶联免疫吸附法检测 IL-6 水平,采取酶速率法检测 P-LAP 水平,操作过程中严格按照仪器与试剂说明书完成相关操作,保障检测结果准确性。

1.3 观察指标 ①观察各组 P-LAP 与 IL-6 水平。包括对照组、自发性早产组 28~32 周、33~37 周血浆 P-LAP 水平、IL-6 水平。②观察伴或不伴 SC 早产孕妇 P-LAP 与 IL-6 水平。包括伴有绒毛羊膜炎(SC)自发性早产组、不伴 SC 自发性早产组 28~32 周、33~37 周血浆 P-LAP 水平、IL-6 水平。③观察 P-LAP 与 IL-6 相关性分析结果。④观察 P-LAP、IL-6 单项及联合检测预测早产效能。⑤观察 P-LAP、IL-6 单项及联合检测效能分析结果。P-LAP 最佳截断点为 17.01U/L,在该范围外则判断为阳性。IL-6 > 30 ng/L 则判定为阳性,反之为阴性。诊断敏感度 = 真阳性 / (假阴性 + 真阳性) × 100%、特异度 = 真阴性 / (假阳性 + 真阴性) × 100%、准确度 = (真阳性 + 真阴性) / 总例数 × 100%。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示;多组计量资料比较采用 F 检验,多重比较采用 Dun-net-t 检验;相关性分析用 Pearson 相关性检验;计数资料用率(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 自发性早产孕妇组中,年龄 23~33 岁,平均(28.54 ± 1.06)岁;孕次 1~4 次,平均(2.56 ± 0.07)次;孕周 28~37 周,平均(32.56 ± 3.06)周。对照组中,年龄 24~31 岁,平均(27.50 ± 1.84)岁;孕次 1~5 次,平均(3.05 ± 0.01)次;孕周 29~37 周,平均(33.01 ± 2.04)周。两组基本资料差异无统计学意义($P > 0.01$)。

2.2 各组 P-LAP 与 IL-6 水平比较 与对照组相比,自发性早产组 28~32 周、33~37 周血浆 P-LAP 水平

更低、IL-6 水平更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。 28~32 周上述水平组间比较, 差异有统计学意义
自发性早产组 33~37 周 P-LAP 水平、IL-6 水平与 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各组 P-LAP 与 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of P-LAP and IL-6 levels between the two group

组别	n	P-LAP(U/L)		IL-6(pg/mL)	
		28~32 周	33~37 周	28~32 周	33~37 周
对照组	126	110.65±10.55	91.54±6.85	2.13±0.18	3.05±0.25
自发性早产组	126	61.54±3.45	34.32±2.31	4.76±1.05	6.78±1.18
t		49.664	88.849	27.712	34.712
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 伴或不伴 SC 早产孕妇 P-LAP 与 IL-6 水平比较 与不伴 SC 自发性早产组 28~32 周、33~37 周 相比, 伴有 SC 自发性早产组 P-LAP 水平更低, IL-6 水平更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 伴或不伴 SC 早产孕妇 P-LAP 与 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of P-LAP and IL-6 levels in preterm pregnant women with and without SC

组别	n	P-LAP(U/L)		IL-6(pg/mL)	
		28~32 周	33~37 周	28~32 周	33~37 周
伴有 SC 自发性早产组	99	59.95±5.23	33.76±1.64	3.34±0.53	4.95±0.95
不伴 SC 自发性早产组	27	65.75±5.43	41.37±4.84	2.06±0.45	3.82±0.61
t		5.067	13.213	11.464	5.851
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 P-LAP 与 IL-6 相关性分析 经 Pearson 相关性检验结果分析发现, 自发性早产孕妇血浆 P-LAP 与 IL-6 呈负相关($r = -0.312, P < 0.05$), 见图 1。

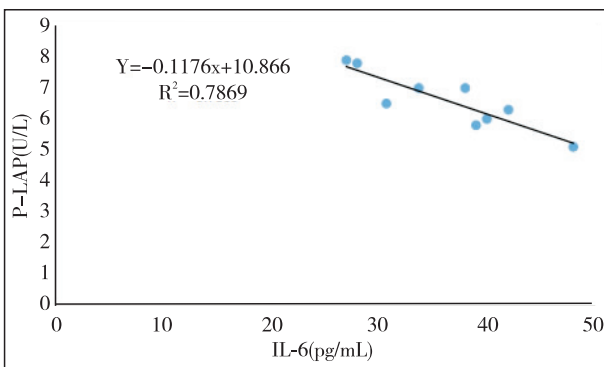


图 1 P-LAP 与 IL-6 相关性分析

Figure 1 Correlation analysis between LAP and IL-6

2.5 P-LAP、IL-6 单项及联合检测预测早产效能分析 经分析发现, P-LAP 检测发现 98 例存在异常、IL-6 检测发现 97 例存在异常、联合检测发现 122 例存在异常, 联合检测异常发现人数更多, 见表 3。

2.6 P-LAP、IL-6 单项及联合检测效能比较 P-LAP 诊断敏感度、特异度、准确度分别为 77.78%、70.63%、74.21%; IL-6 诊断敏感度、特异度、准确度分别为 76.98%、71.43%、74.21%、联合检测诊断敏

感度、特异度、准确度分别为 96.83%、94.44%、95.63%, 联合检测诊断敏感度、特异度、准确度显著高于单项检查结果, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 P-LAP、IL-6 单项及联合检测预测早产效能分析

Table 3 Prediction of preterm birth by single and combined p-LAP and IL-6 tests

结果	P-LAP		IL-6		联合		合计
	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	
阳性	98	28	97	29	122	4	126
阴性	37	89	36	90	7	119	126
合计	135	117	133	119	129	123	252
X^2_1							20.618
P							<0.001
X^2_2							21.793
P							<0.001

注: X^2_1 表示 P-LAP 与联合相比; X^2_2 表示 IL-6 与联合相比。

表 4 P-LAP、IL-6 单项及联合检测效能比较 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 4 Comparison of single and combined detection efficiency of P-LAP and IL-6

项目	敏感度	特异度	准确度
P-LAP	77.78(98/126)	70.63(89/126)	74.21(187/252)
IL-6	76.98(97/126)	71.43(90/126)	74.21(187/252)
联合	96.83(122/126)	94.44(119/126)	95.63(241/252)
Z	45.432	32.124	35.411
P	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

早产为新生儿死亡和各种并发症发生主要原因,需加强临床对早产病因学研究,便于对因干预,最大程度预防早产发生,提升母婴安全。纵观临床该领域研究进展发现,部分病因仍未完全明确,鉴于导致早产发生因素复杂多样,一定程度增大预测早产难度,母婴围产期死亡风险仍较高^[8-9]。

近年来,随着生殖免疫学在临床深入研究,诸多研究证实胎儿与母胎之间因各种因素刺激产生的免疫内分泌与相互调节反应在早产发生过程中占重要作用,如有研究报告^[10-13],调节母胎界面神经内分泌激素与细胞因子水平是保障胎儿于子宫内保持免疫原性关键,当内分泌激素与细胞因子水平发生异常变化后,进一步致使母胎间免疫耐受性受损,出现母胎排斥反应,增大早产发生几率,提示临床可加强内分泌激素与细胞因子水平检测用以预测早产风险。此次研究,即为进一步探析自发性早产孕妇孕晚期血浆中 P-LAP 内分泌激素与 IL-6 细胞因子水平变化,选取相应孕妇展开研究,研究结果显示,与对照组相比,自发性早产组 28~32 周、33~37 周血浆 P-LAP 水平更低、IL-6 水平更高($P < 0.05$),且随着孕周增长,自发性早产组 P-LAP 水平显著降低、IL-6 水平显著升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明对孕妇孕晚期加强 P-LAP、IL-6 水平测定,一定程度能预测孕妇是否有早产风险,对上述指标进行分析^[14-17]。P-LAP 亦称为催产素酶,该指标水平高低与孕周发展呈正相关,临床已证实该指标在早产与正常分娩中有较为重要推动作用,分析原理,通常情况下,孕妇机体催产素合成增多,会加速子宫肌层收缩,促使分娩,而 P-LAP 能降解催产素合成,是人体胎盘合体滋养细胞所分泌,能灭火宫缩素,维持妊娠动态平衡,若该项指标水平降低时,则会提升机体对缩宫素敏感性,促使宫缩发生,增大早产风险^[18-19]。且对该项指标连续监测,还能监测妊娠特有疾病,如通过检测该项指标发现水平降低时,易导致孕妇血压升高,增大子痫发生风险,而积极调节该项指标水平则可达预防与治疗子痫目的。此外,该项指标还对肌肉与脂肪组织细胞表面 GLU-4 转运体数量有调控作用,而 GLU-4 与血糖浓度水平高低密切相关,由此可知,通过调控 P-LAP 水平亦可预防与治疗妊娠高血糖。此外,研究结果显示,与不伴 SC 自发性早产组 28~32 周、33~37 周相比,伴有 SC 自发性早产组 P-LAP 水平更低,IL-6 水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),值得注意的是,SC 即绒毛羊膜炎,为先兆早产孕妇常见感染,而经观察上述研究结果即可进一步证实 P-LAP 水平在

预测早产中积极作用。IL-6 为机体内炎性细胞因子,为单核细胞产生,当其过多分泌时,还会促使肿瘤细胞坏死因子 α 、白介素-2 及白介素-12 等细胞因子分泌紊乱,导致机体诸多细胞因子比例失衡,增强母体与胎儿排斥反应,继而诱发早产发生^[20-24]。此外,该指标异常表达时会兴奋子宫,促使子宫激活蛋白生成,使前列腺合成物兴奋,加速前列腺素分泌,而前列腺素会促使宫颈成熟,为较强子宫收缩因子,使子宫快速收缩,启动分娩进程。由此可知,加强孕晚期孕妇该项指标水平测定,亦能有效预测早产发生几率。此次研究对 P-LAP、IL-6 进行了相关性分析,分析结果显示,自发性早产孕妇血浆 P-LAP 与 IL-6 呈负相关($r = -0.312, P < 0.05$),说明 P-LAP 降低、IL-6 水平升高是早产发生危险因素,可依据上述指标水平预测早产。最后分析 P-LAP、IL-6 诊断效能发现,联合检测诊断敏感度、特异度、准确度均在 90% 以上,显著高于单项检查结果($P < 0.05$),进一步证实对妊娠晚期孕妇进行 P-LAP 与 IL-6 水平联合检测对预测早产风险有积极作用。

4 结论

综上所述,对自发性早产孕妇孕晚期加强 P-LAP 与 IL-6 水平联合检测,对预测早产有积极作用,有助于临床医师依据检测结果及时施以针对性方案干预,保障孕妇足月生产,提升母婴生存质量。

【参考文献】

- [1] DIEMERT A, ARCK P C. Preterm birth: pathogenesis and clinical consequences revisited[J]. *Seminars in Immunopathology*, 2020, 42(4): 375-376.
- [2] HART L, SINCLAIR C, HARRIS C, *et al.* G222(P) Admission hypothermia in extremely preterm neonates: a case control study[J]. *Archives of Disease in Childhood*, 2019, 104(2): 90.
- [3] AMIRI M A, AVANDI S M, ESMAEILZADEH S. Effect of six-week pranayama training on serum levels of cortisol and blood pressure in pregnant women in the third trimester[J]. *Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*, 2018, 21(6): 55-63.
- [4] 左喜芳, 杜雨峰, 程子怡, 等. 双胎孕妇产颈长度变化对自发性早产预测价值研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(9): 1019-1022.
- [5] 田海荣, 季业, 黄忠华, 等. 上海朱泾地区孕妇不同孕期空腹血糖及晚孕期糖化血红蛋白特点分析[J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2018, 14(3): 311-316.
- [6] MELEKOGLU R, YILMAZ E, CIFTCI O, *et al.* Associations between second-trimester amniotic fluid levels of ADAMTS4, ADAMTS5, IL-6, and TNF- α and spontaneous preterm delivery in singleton pregnancies[J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2019, 47(3): 304-310.

- [7] Risk of preterm birth in primiparous women with exposure to antidepressant medication before pregnancy and/or during pregnancy - impact of body mass index[J]. *Annals of Medicine*, 2019, 51(1): 51-57.
- [8] 丁晓颖, 蔡燕, 杨慧琳, 等. 孕中期宫颈阴道分泌物中 IL-6、TNF- α 和 CRH 的水平与早产的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(11): 1414-1418.
- [9] WATSON H A, CARTER J, DA VID A L, *et al.* Full dilation cesarean section: a risk factor for recurrent second-trimester loss and preterm birth[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(9): 1100-1105.
- [10] 马艳. 宫颈分泌物 IGFBP-1, MMP-8, IL-6 与血清 PGE2 在早产中的检测价值分析[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(2): 156-158.
- [11] 谢咸晶, 关婧雪, 郭玉娜, 等. 自发性早产孕妇高危因素及母体血清 IL-6, PAF, fFN 及 CRH 水平分析[J]. *检验医学*, 2019, 34(11): 54-57.
- [12] 陈红波, 赵春梅, 贾春美, 等. 孕产妇感染与 CRP 和 IL-6 及产前阴道炎的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(6): 925-928.
- [13] 邓东阳, 陈蓉, 李学会, 等. 妊娠晚期 B 族溶血性链球菌宫内感染血清 IL-6 和 TNF- α 表达水平与妊娠结局[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(9): 119-122.
- [14] 李燕, 程万芳, 李颖, 等. 血清 β -hCG, CRP, IL-6 水平对胎膜早破孕妇宫内感染的诊断及评估价值[J]. *中国医师杂志*, 2019, 21(3): 141-143.
- [15] 鲁锦, 周玲, 徐敏芹, 等. 先兆早产, 胎膜早破, 妊娠期糖尿病及正常妊娠女性阴道菌群分布的比较[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(4): 747-751.
- [16] CUI H, SU J, LIANG W W, *et al.* Diagnostic analysis of abnormal increase of PASP in fetus in middle- and late-stage pregnancy by color Doppler echocardiography[J]. *British Journal of Radiology*, 2020, 93(1110): 20191011.
- [17] 郭琳琼, 刘俊利, 吉婷, 等. 产妇产内感染对早产儿 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 影响情况研究[J]. *中国性科学*, 2018, 27(1): 127-130.
- [18] HERNÁNDEZ S, LONCÁ M, VILA J, *et al.* Inflammatory Markers Related to Microbial Translocation Among HIV-Infected Pregnant Women: A Risk Factor of Preterm Delivery[J]. *The Journal of infectious diseases*, 2016, 213(3): 343-350.
- [19] 王焕萍, 武海英. 醋酸阿托西注射液联合盐酸利托君注射液治疗早产的效果及对患者 TIMP-1 和 IL-8 的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(8): 1164-1167.
- [20] 霍琰, 刘素新, 李红艳, 等. Vaspin、IL-6 在妊娠期糖尿病患者胎盘组织中的表达[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(11): 79-83.
- [21] 龚梦, 黄琴, 张露, 等. 6 例双绒双胎妊娠中期选择性减胎后胎膜早破患者妊娠结局分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2019, 38(5): 389-392.
- [22] 薛美, 闫庆新. 妊娠期高血压、子痫前期孕妇血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 水平及临床意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(9): 1106-1108.
- [23] PARK H, PARK K H, KIM Y M, *et al.* Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1): 146.
- [24] PANDEY M, AWASTHI S, BARANWAL S. IL-6: An endogenous activator of MMP-9 in preterm birth[J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2020, 141: 103147.

(收稿日期: 2021-07-28; 修回日期: 2021-12-30; 编辑: 张翰林)