

· 综述 ·

早产炎性病因的研究进展

耿倩, 常颖, 陈叙[△]

【摘要】 早产(preterm birth, PTB)是常见的产科并发症,对母胎危害极大。目前 PTB 分娩发动的机制尚不清楚。现有研究表明,炎症反应在 PTB 的发动中发挥重要的作用,尤其是炎症介质,一方面促进前列腺素合成释放,诱发宫缩;另一方面促进宫颈成熟,激活基质金属蛋白酶降解细胞外基质,降低胎膜韧度。以上综合作用最终引起子宫收缩、宫颈成熟、胎膜破裂,导致 PTB。微生物感染和机体的氧化应激、自噬抑制等均可引起炎症反应。大气污染中细颗粒物(PM_{2.5})可能通过诱发宫内轻度炎症,造成 PTB 发生。PTB 机制尚不明确,现从炎症介导 PTB 的相关分子、引起炎症的生物和非生物学途径等几个方面综述 PTB 的发生。

【关键词】 早产;胎膜早破;感染;细胞因子类;非生物学因素

Advances in Inflammatory Causes of Preterm Birth GENG Qian, CHANG Ying, CHEN Xu. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China (GENG Qian); Tianjin Central Hospital of Gynecology Obstetrics, Tianjin 300100, China (CHANG Ying, CHEN Xu)

Corresponding author: CHEN Xu, E-mail: chenxu2665@126.com

【Abstract】 Preterm birth (PTB) is a common obstetric complications and it is greatly harmful to mothers and fetals. At present, the mechanism of PTB is not clear. The present research shows that the inflammatory response, especially the inflammatory mediators, plays an important role in the initiation of PTB. The inflammatory mediators on one hand promote the synthesis of prostaglandin and induce uterine contractions, on the other hand promote cervical ripening and trigger matrix metalloproteinases to degrade extracellular matrix, reduce toughness of fetal membranes. The combined effect of all above finally cause uterine contraction, cervical ripening, rupture of fetal membranes, leading to PTB. Microbial infection and the oxidative stress, inhibited autophagy can cause inflammation. PM_{2.5} may induce mild intrauterine inflammation, resulting in PTB. Mechanism of PTB is unknown and this article will review the mechanism from three aspects. They are the related molecules in inflammation-mediated PTB, the biological and non-biological pathways inducing inflammation.

【Keywords】 Premature birth; Fetal membranes, premature rupture; Infection; Cytokines; Nonbiological factor

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45: 19-22)

妊娠满 28 周至不足 37 周间分娩者称早产(preterm birth, PTB)。PTB 是全球围生儿并发症与死亡的首要原因,也是 5 岁以下儿童死亡的第一大原因^[1]。2012—2013 年对中国 15 家医疗机构进行 PTB 情况的调查显示,中国 PTB 发生率约为 9.9%^[2]。PTB 按病因分为自发性 PTB(spontaneous PTB, sPTB)、胎膜早破 PTB(preterm premature rupture of membranes, PPRM) 和治疗性 PTB, sPTB 和 PPRM 的发病机制尚不明确,大多数人认为促进 PTB 发动的一个重要原因是炎症反应,炎症反应加强或失衡导致分娩提前启动^[3]。各种刺激可以导致炎症反应的加强或失衡,英国医学委员会(BMC)肯定了生物学因素在促

进炎症、导致 PTB 发生中的重要作用,尤其是微生物感染造成的 PTB^[4]。非生物学因素如氧化应激失衡、自噬抑制启动以及生存环境中有害物质的刺激,也可以造成宫内炎症,从而促进 PTB 启动。

1 炎症介导 PTB 的相关分子

炎症反应是介导 PTB 发生的重要机制之一,但对于具体哪些炎症介质或分子参与了 PTB 的发生尚存在争议。

1.1 细胞因子 目前研究较多的与 PTB 相关的经典细胞因子有白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等。系统性炎症产生的 TNF-α 可以诱导 PTB 分娩,PTB 孕妇的羊水中 IL-1 和 TNF-α 的浓度及生物活性均升高,IL-1 和 TNF-α 可以刺激人类羊膜和蜕膜产生前列腺素,促进子宫收缩。TNF-α 还可以激活基质

作者单位:300070 天津医科大学(耿倩);天津市中心妇产科医院(常颖,陈叙)

通信作者:陈叙, E-mail: chenxu2665@126.com

[△]审校者

金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 共同作用导致胎膜早破和宫颈成熟^[5]。

2010 年一项包含 17 项研究、6 000 例患者的荟萃分析发现, 孕妇宫颈黏液中 IL-6 以及羊水中 IL-6、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与 PTB 的发生有关。宫颈黏液中检测到 IL-6 与未检测到 IL-6 的孕妇相比, PTB 风险增加 3 倍; 羊水中检出 IL-6、CRP 与未检测出 IL-6、CRP 的孕妇相比, PTB 风险分别增加 4.5 倍和 8 倍^[6]。

IL-27 是一种异源二聚体细胞因子, 由激活的抗原呈递细胞分泌, 2017 年 Yin 等^[7]的一项最新研究发现, PTB 孕妇的外周血中 IL-27 表达增加, 胎膜中 IL-27 特异性受体(IL-27 receptor subunit alpha, IL-27RA)及炎症标志物表达增加。IL-27 通过炎症瀑布的放大作用, 最终激活 MMP-2 和 MMP-9, 从而导致 PPROM。

IL-10 是维持妊娠的关键细胞因子。足月未分娩孕妇胎盘中 IL-10 含量显著低于孕早、中期, 说明 IL-10 下调是一个生理过程, 能促进分娩启动时的炎症状态。IL-10 也与炎症引起的 PTB 有关, 在 PTB 和绒毛膜羊膜炎的孕妇胎盘组织中的表达显著减少。PTB 的胎盘组织中 IL-10 抑制环氧合酶 2 mRNA 的表达, 还可以通过抑制 IL-1 β 和 TNF- α 在羊水中的表达抑制子宫收缩、降低 PTB 发生率, 最终改善妊娠结局^[5, 8]。

1.2 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) TLR 是高度保守的受体, 可以识别仅表达在病原微生物上高度保守的结构基序即病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)以及损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)。TLR 识别 PAMPs 或 DAMPs 后能激活炎症介质的释放, 启动固有免疫应答。同时, 诱导共刺激分子表达, 从而诱导特异性免疫^[9]。TLR 激活后引起下游炎症级联反应, 促进炎症介质的产生, 炎症介质进一步激活炎症细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、T 细胞), 分泌 IL-1、TNF- α 等细胞因子, 这些细胞因子可以刺激人类羊膜、蜕膜和子宫肌层产生前列腺素, 促进子宫收缩; 还可以促进 MMPs 表达增加, 降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 促进宫颈重塑, 最终造成 sPTB 或 PPROM^[5, 10-11]。

母体外周血中性粒细胞、宫颈、子宫内膜、输卵管、胎盘及母胎界面的细胞均可表达 TLR-2 和 TLR-4, 自发性早产和绒毛膜羊膜炎导致的 PTB 与绒毛膜羊膜细胞中 TLR-2 和 TLR-4 的高表达有关^[12]。

Karody 等^[13]的一项研究表明 TLR-9 高表达与母胎界面的炎症有关。

1.3 MMPs MMPs 参与细胞外基质与结缔组织的降解。绒毛膜羊膜破裂前后, 炎症因子刺激羊膜和宫颈细胞合成 MMPs, MMP-2、MMP-9、MMP-8、MMP-13 和 MMP-3 等均有高表达, 羊水中 MMP-1、MMP-9 含量也升高, MMPs 通过降解细胞外基质使子宫下段及胎膜细胞外基质降解, 基底膜破坏, 加快胎膜细胞凋亡, 使胎膜强度、韧性下降, 子宫组织结构松弛、宫颈成熟, 从而诱发 sPTB 或 PPROM^[14-15]。Tency 等^[16]的一项前瞻性研究分别比较了 PTB 组与足月产组孕妇产前血浆中 MMPs 和 MMPs 组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)的含量, 发现 PTB 孕妇血浆 MMP-9、MMP-9/TIMP-1 比值、MMP-9/TIMP-2 比值升高, TIMP-1、TIMP-2 降低, 提示孕妇血浆 MMP-9 及其抑制物 TIMP-1/2 可能与 PTB 发生过程有关。

2 生物学因素及非生物学因素介导炎症产生

任何能够引起组织损伤的因素都可成为炎症的原因, 包括生物学因素和非生物学因素, 后者包括物理性因子、化学性因子、异物、坏死组织和变态反应。

2.1 生物学因素导致炎症 25%~40%的早产与感染有关, 微生物感染是最主要的原因, 可能来自系统性感染或局部下生殖道的感染, 多表现为亚临床感染^[4, 9]。皮肤、黏膜以及阴道的乳酸杆菌能够抵御有害微生物入侵。抵抗机制发生破坏时, 感染风险增加, 易造成系统性感染或局部感染, 诱发炎症^[5]。

宫内发生炎症时, 羊水中白细胞、细胞因子以及 MMPs 浓度升高^[9]。而抗生素治疗宫内感染可以减少实验动物模型绒毛膜羊膜炎造成的 PTB。

另外, 宫外感染如疟疾、肾盂肾炎以及牙周病等, 均与 PTB 胎膜早破分娩有关。Lai 等^[17]的研究证明妊娠早期的无症状脓尿是发生 PTB 的独立危险因素。孕妇妊娠期间患牙周病以及牙周病的严重程度是否与 PTB 有关尚存在争议, 但是 Ren 等^[18]和 Iheozor-Ejiofor 等^[19]研究认为, 治疗孕妇牙周病不能降低 PTB 发生率。

2.2 非生物学因素导致炎症的机制 物理性因子、化学性因子、异物、坏死组织、变态反应等非生物学因素均可造成体内氧化应激(oxidative stress, OS)失衡, 诱导炎症, 引起 sPTB 或 PPROM。

2.2.1 OS 失衡 OS 是指机体在遭受各种有害刺激时体内高活性分子产生过多, 超出了抗氧化系统的

清除能力,氧化系统和抗氧化系统失衡,从而导致组织损伤。OS 可以直接或间接导致 PTB 发生。活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)直接介导羊膜上皮细胞损伤或胶原蛋白成分降解,从而损伤宫内组织、引起胎儿组织老化和胎膜早破,间接介导 PTB 发生。PPROM 者的胎膜成分暴露于 ROS 中时,OS 造成胎膜细胞 DNA 损伤,随后组织学发生改变,绒毛膜羊膜以及羊水中大部分胶原蛋白成分发生降解^[20]。一项研究检测了 75 例妊娠中、晚期孕妇的外周血,发现孕妇外周血中高 OS 水平与 PPROM 的发生有显著的统计学差异^[21]。

物理性因子、化学性因子、异物、坏死组织、变态反应等非生物学因素均可以打破氧化还原反应的平衡,导致 OS 强度增加、抗 OS 能力减弱以及 DNA 损伤,从而导致 PTB。孕妇吸烟或被动吸烟可以引起体内 ROS 水平升高,造成体外羊膜细胞 OS、氧化损伤,促进 IL-6 生成,造成炎症反应^[22-23]。Dutta 等^[24]发现,PTB 孕妇母胎界面的氧化应激标志物显著升高,认为氧化应激造成细胞 DNA 损伤,而 DNA 的修复与 sPTB 或 PPROM 有关。OS 通过激活 Ras 蛋白的 GTP 酶(GTPase activating protein, GAP)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)两条通路介导炎症发生。DNA 修复过程通过前者激活炎症反应,引起 sPTB;若 DNA 修复失败则激活 p38 MAPK 途径,诱导细胞衰老及炎症,可以引起胎膜薄弱、胎膜破裂,导致 PPROM^[21,24-25]。

抗氧化剂维生素 C 可以促进胶原蛋白形成,保护并维持绒毛膜羊膜的强度,并且通过清除 ROS 减少 OS。PPROM 者血浆低维生素 C 水平与总 OS 水平(total oxidative stress, TOS)水平有关,低血浆维生素 C 浓度也可使胎膜胶原蛋白生成减少,从而增加 PPROM 的发生风险,故近期 Ilhan 等^[20]的一项研究认为,PPROM 者补充维生素 C 和维生素 E 可以延长分娩前潜伏期,这也从另一方面说明,OS 失衡与 PPROM 有关。其他研究也认为,OS 可以通过诱导端粒缩短、细胞周期停止、激活 p38 MAPK 途径使胎膜细胞衰老、凋亡^[24,26]。

2.2.2 自噬抑制 越来越多证据表明细胞自噬抑制与 PTB 有关。Dutta 等^[24]发现,抗 OS 能力减弱抑制细胞自噬,从而促进 PTB。动物实验已经证明自噬抑制可以诱导蜕膜老化和 PTB,而自噬可以减少 PTB。相似的研究见于 Agrawal 等^[27]及 Gawriluk 等^[28],说明自噬受到抑制易造成 PTB。与胎膜完整的孕妇相比,PPROM 者的自噬相关蛋白如人自噬相关蛋白 6

(autophagy related-6, Atg-6)、Atg-3 以及 Atg-7 表达减少。总之,提前触发 OS 以及异常自噬过程均可促进 PPROM 的发生。

2.2.3 环境污染 目前环境污染以及外来异物是 PTB 的重要危险因素。化工制品、二氧化硫空气污染、接触农药和除草剂、空气中通过细颗粒物(PM2.5)与基因多态性相互作用产生的污染增加 PTB 风险。中国石油、石油化工、船舶制造业等行业的妇女 PTB 的发病率较高^[29]。

大气污染中 PM2.5 是造成 PTB 的可能危险因素。PM2.5 浓度为 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,细颗粒接触引起的 PTB 占全球 PTB 的 18%;PM2.5 浓度为 4.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时,细颗粒接触引起的 PTB 占全球 PTB 的 23%^[30]。当孕妇暴露于 PM2.5 中时,发生 PTB 的风险增加,尤其在妊娠早期的暴露以及持续慢性的暴露,可能是由于 PM2.5 造成宫内炎症,从而引发 PTB 发生^[31-32],这种轻度的宫内炎症不造成发热,也无法通过一般检测手段检出^[31],未来还需要大量的研究阐明孕妇细颗粒接触以及接触时间造成 PTB 的机制。

3 结语

虽然目前 sPTB 和 PPROM 发生机制还不十分清楚,但很多研究已经证实 PTB 与母体的全身或局部炎症激活密切相关。推测可能机制为感染、OS、自噬抑制、环境因素等协同作用,激活炎症反应,引起母胎界面细胞因子含量变化,从而打破平衡,导致 sPTB 和 PPROM。

参 考 文 献

- [1] Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2016, 21(2):74-79.
- [2] 张小松,赵更力,杨慧霞,等. 15 家城市医疗机构早产发生情况及影响因素分析[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(6):456-461.
- [3] Kobayashi H. The entry of fetal and amniotic fluid components into the uterine vessel circulation leads to sterile inflammatory processes during parturition[J]. *Front Immunol*, 2012, 3:321.
- [4] Sheikh IA, Ahmad E, Jamal MS, et al. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(Suppl 9):759.
- [5] Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, et al. The role of inflammation and infection in preterm birth [J]. *Semin Reprod Med*, 2007, 25(1):21-39.
- [6] Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(2 Pt 1):393-401.
- [7] Yin N, Wang H, Zhang H, et al. IL-27 induces a pro-inflammatory response in human fetal membranes mediating preterm birth [J]. *Int*

- Immunopharmacol, 2017, 50: 361–369.
- [8] Kurokawa CS, Hashimoto M, de Souza Rugolo LM, et al. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes [J]. Turk J Pediatr, 2013, 55(6): 598–605.
- [9] Nadeau-Vallée M, Obari D, Quiniou C, et al. A critical role of interleukin-1 in preterm labor [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2016, 28: 37–51.
- [10] Otsubo Y, Hashimoto K, Kanbe T, et al. Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation [J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0175082.
- [11] Boyle AK, Rinaldi SF, Norman JE, et al. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies [J]. J Reprod Immunol, 2017, 119: 62–66.
- [12] Prearo Moço N, Camargo Batista RA, Fernandes Martin L, et al. Toll-Like Receptor-2 and -4 Expression by Maternal Neutrophils in Preterm Labor [J]. Gynecol Obstet Invest, 2017. [Epub ahead of print].
- [13] Karody V, Reese S, Kumar N, et al. A toll-like receptor 9 (rs352140) variant is associated with placental inflammation in newborn infants [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(13): 2210–2216.
- [14] Myntti T, Rahkonen L, Nupponen I, et al. Amniotic Fluid Infection in Preterm Pregnancies with Intact Membranes [J]. Dis Markers, 2017, 2017: 8167276.
- [15] Allen TK, Feng L, Grotegut CA, et al. Progesterone receptor membrane component 1 as the mediator of the inhibitory effect of progestins on cytokine-induced matrix metalloproteinase 9 activity in vitro [J]. Reprod Sci, 2014, 21(2): 260–268.
- [16] Tency I, Verstraelen H, Kroes I, et al. Imbalances between matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in maternal serum during preterm labor [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49042.
- [17] Lai YJ, Hsu TY, Lan KC, et al. Asymptomatic pyuria in pregnant women during the first trimester is associated with an increased risk of adverse obstetrical outcomes [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2017, 56(2): 192–195.
- [18] Ren H, Du M. Role of Maternal Periodontitis in Preterm Birth [J]. Front Immunol, 2017, 8: 139.
- [19] Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, et al. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6: CD005297.
- [20] Ilhan N, Aygun BK, Gungor H. The relationship between the latency period, infection markers, and oxidant and antioxidant states in women with preterm premature rupture of membranes [J]. Ir J Med Sci, 2017, 186(4): 965–970.
- [21] de Andrade Ramos BR, Witkin SS. The influence of oxidative stress and autophagy cross regulation on pregnancy outcome [J]. Cell Stress Chaperones, 2016, 21(5): 755–762.
- [22] Behnia F, Sheller S, Menon R. Mechanistic Differences Leading to Infectious and Sterile Inflammation [J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 75(5): 505–518.
- [23] 邱其周, 程贵辉, 陈虹余, 等. 孕妇孕期被动吸烟对母体血浆 P-LAP、IL-6 及 IL-10 的影响 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(1): 44–47.
- [24] Dutta EH, Behnia F, Boldogh I, et al. Oxidative stress damage-associated molecular signaling pathways differentiate spontaneous preterm birth and preterm premature rupture of the membranes [J]. Mol Hum Reprod, 2016, 22(2): 143–157.
- [25] Henkler F, Brinkmann J, Luch A. The role of oxidative stress in carcinogenesis induced by metals and xenobiotics [J]. Cancers (Basel), 2010, 2(2): 376–396.
- [26] Menon R. Oxidative stress damage as a detrimental factor in preterm birth pathology [J]. Front Immunol, 2014, 5: 567.
- [27] Agrawal V, Jaiswal MK, Mallers T, et al. Altered autophagic flux enhances inflammatory responses during inflammation-induced preterm labor [J]. Sci Rep, 2015, 5: 9410.
- [28] Gawriluk TR, Rucker EB. BECN1, corpus luteum function, and preterm labor [J]. Autophagy, 2015, 11(1): 183–184.
- [29] Behrman RE, Butler AS. Preterm Birth Causes, Consequences, and Prevention [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2007.
- [30] Lee SM, Park KH, Jung EY, et al. Frequency and clinical significance of short cervix in patients with preterm premature rupture of membranes [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174657.
- [31] Malley CS, Kuylenstierna JC, Vallack HW, et al. Preterm birth associated with maternal fine particulate matter exposure: A global, regional and national assessment [J]. Environ Int, 2017, 101: 173–182.
- [32] Nachman RM, Mao G, Zhang X, et al. Intrauterine Inflammation and Maternal Exposure to Ambient PM2.5 during Preconception and Specific Periods of Pregnancy: The Boston Birth Cohort [J]. Environ Health Perspect, 2016, 124(10): 1608–1615.

(收稿日期: 2017-10-18)

[本文编辑 王琳]