

足月妊娠分娩发动时孕妇外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化

张建平, 陈立斌, 王蕴慧, 刘颖琳

(中山大学附属第二医院妇产科, 广东 广州 510120)

摘要:【目的】探讨足月妊娠分娩发动时孕妇外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞变化情况。【方法】对 72 例健康足月孕妇按临产情况分为足月未临产组和足月临产组, 用流式细胞仪检测其外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的相对数, 结合外周血白细胞计数计算其绝对数。【结果】分娩发动时, 孕妇外周血白细胞总数显著增加, 其中粒细胞百分数和绝对数均显著增加, 淋巴细胞百分数和绝对数均显著减少, 单核细胞绝对数差异无统计学意义, 但百分数显著下降; CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞百分数和绝对数均显著减少, CD8⁺ 细胞绝对数显著减少, 但其百分数差异无统计学意义, CD4/CD8 比值降低, 但无统计学意义; NK 细胞百分数和绝对数均显著增加。【结论】分娩发动时, 孕妇外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞发生变化, 其机制复杂有待进一步研究。

关键词: 妊娠; 分娩发动; 细胞免疫; T 淋巴细胞亚群; 杀伤细胞; 天然; 流式细胞术

中图分类号: R714.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-257X(2002)04-0245-03

Changes in T Lymphocyte Subsets and NK Cell of Peripheral Blood During the Onset of Normal Labor

ZHANG Jian-ping, CHEN Li-bin, WANG Yun-hui, LIU Ying-lin. (Department of Obstetrics and Gynecology, Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract 【Objective】To investigate the changes in T lymphocyte subsets and NK cell of peripheral blood during the onset of normal labor. 【Methods】72 normal pregnant women were divided into 2 groups according to the presence of labor onset: late pregnancy group (week 37~41⁺⁶, without labor onset) and labor onset group (week 37~41⁺⁶, with labor onset). Lymphocyte subsets and percentage of NK cell were detected by using flow cytometry and complete blood count were performed. 【Results】Compared with the late pregnancy group, the white blood cell count and the granulocyte increased, but the lymphocyte and the proportion of monocyte decreased significantly in the labor onset group. There was no significant difference in the change of absolute number of monocyte between the groups. The proportion and absolute number of CD3⁺, CD4⁺ and the absolute number of CD8⁺ decreased significantly in the labor onset group. No significant change in the proportion of CD8⁺ was found between the two groups. The proportion and absolute number of NK cell increased significantly in the labor onset group. 【Conclusion】The T lymphocyte subsets and NK cell of peripheral blood change significantly when labor onset occurs.

Key words: pregnancy; labor onset; cellular immune; T lymphocyte subsets; killer cells; natural; flow cytometry

分娩发动是一个复杂的生理过程, 其调节机制仍不十分清楚, 但根据已报道的文献提示, 免疫因素参与了分娩发动的调节, 且在其中扮演了重要的角色。外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞可反映个体的细胞免疫状况, 而分娩发动时外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞情况目前尚无文献报道。为此, 我们用流式细胞仪对分娩发动前后正常孕妇外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞进行检测, 以了解其变化情况。

1 材料和方法

1.1 研究对象

研究对象选自 2000 年 4 月至 2001 年 3 月在我院住院的正常足月孕妇, 共计 72 例, 均为单胎妊娠; 孕周在 37~41⁺⁶ 之间; 既往史无高血压、心脏病、糖尿病、肝炎、肾病、严重贫血、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、先天性或获得性免疫缺陷综合征, 无复发性自然流产、畸胎、死胎等不良孕产史, 无吸烟、长期服用药物; 孕期无先兆流产、先兆早产、妊娠高血压综合征、妊娠期糖尿病、胎儿宫内发育迟缓、胎盘位置异常等产科并发症; 近期无急、慢性感染; 新生儿出生体质量在 2.5~4.0 kg 之间, 无畸形; 血清乙肝病毒标志物(HBsAg)及抗心磷脂抗体

收稿日期: 2002-01-20

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(A002000003)

作者简介: 张建平(1959-), 男, 广东潮阳人, 产科主任, 副教授, 硕士生导师, 中华医学会广东围产分会常务委员。

(ACA)阴性;并按有无临产分为足月未临产组(44例)和足月临产组(28例)。两组间平均年龄、检测孕周和出生男女婴比例间的差异均无统计学意义。

1.2 实验方法

入院当天上午或次日上午抽取待检孕妇静脉血 2 mL, 以 EDTA-Na₂ (乙二胺四乙酸二钠)抗凝, 6 h 内用微量全血直接免疫荧光标记染色法, 用 FACSCalibur 流式细胞仪 (Becton & Dickinson) 检测外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞, 同时抽取孕妇静脉血 2 mL 查血常规, 以获得外周血白细胞计数, 用以计算各淋巴细胞亚群的绝对数。

1.3 统计方法

计量资料描述以“均数 ± 标准差”表示。多组间计量资料的差异应用 Kruskal-Wallis *H* 检验, 两

组间比较用 Mann-Whitney *U* 检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结 果

临产对正常足月孕妇外周血象、T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的影响详见表 1、2。足月临产组与足月未临产组比较, 白细胞总数显著增加, 其中粒细胞百分数和绝对数均显著增加, 淋巴细胞百分数和绝对数均显著减少, 单核细胞绝对数差异无统计学意义, 但百分数显著下降; CD3⁺ 细胞、CD4⁺ 细胞百分数和绝对数均显著减少, CD8⁺ 细胞绝对数显著减少, 但其百分数差异无统计学意义, CD4/CD8 比值降低, 但无统计学意义; NK 细胞百分数和绝对数均显著增加。

表 1 分娩发动对外周血白细胞计数的影响

Table 1 The influence of labor onset on peripheral white blood cell count

Group	<i>n</i>	White blood cell	Lymphocyte	Monocyte	Granulocyte
Late pregnancy (%)	44	—	22.48 ± 8.31	5.51 ± 1.83	69.88 ± 9.25
(× 10 ⁹ /L)	44	9.90 ± 2.26	2.19 ± 0.89	0.54 ± 0.21	6.96 ± 2.05
Labor onset (%)	28	—	15.73 ± 8.37 ¹⁾	4.12 ± 1.40 ¹⁾	78.17 ± 10.02 ¹⁾
(× 10 ⁹ /L)	28	12.10 ± 3.11 ¹⁾	1.69 ± 0.77 ¹⁾	0.48 ± 0.15	9.73 ± 3.31 ¹⁾

Compared with the late pregnancy group 1) $P < 0.05$

表 2 分娩发动对 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的影响

Table 2 The influence of labor onset on T lymphocyte subsets and NK cell

Group	<i>n</i>	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8	NK
Late pregnancy (%)	44	77.58 ± 5.56	35.29 ± 11.01	23.82 ± 6.54	1.57 ± 0.68	9.69 ± 4.08
(× 10 ⁹ /L)	44	1.72 ± 0.78	0.79 ± 0.47	0.54 ± 0.31	—	0.20 ± 0.10
Labor onset (%)	28	69.59 ± 9.23 ¹⁾	29.32 ± 11.77 ¹⁾	21.73 ± 6.79	1.45 ± 0.78	16.49 ± 7.81 ¹⁾
(× 10 ⁹ /L)	28	1.20 ± 0.64 ¹⁾	0.53 ± 0.43 ¹⁾	0.37 ± 0.19 ¹⁾	—	0.28 ± 0.16 ¹⁾

Compared with the late pregnancy group 1) $P < 0.05$

3 讨 论

妊娠是一个复杂的生理过程。成功的妊娠取决于母胎间双向免疫调节的动态平衡, 这种平衡表现为母体的免疫功能处于一定的耐受状态, 保证母体不对胎儿发生排斥, 同时能对外界病原体的侵袭作出反应。一旦母胎之间的平衡失调, 那么带有异体抗原的胚胎将被排斥, 并造成病理性妊娠。一直以来, 有不少学者提出一些理论试图说明母体的免疫系统是如何实现这些变化的。细胞免疫的降调节同时体液免疫的升调节受到广泛的关注, 并被认

为是妊娠期母体免疫系统的主要变化。有一些学者^[1~4]对正常妊娠及某些病理妊娠时的外周血的白细胞、淋巴细胞及淋巴细胞亚群进行了研究。

但有关足月妊娠分娩发动的调节机制目前仍不十分清楚, 此类研究的资料不多。根据已报道的文献提示, 免疫因素参与了分娩发动的调节。Steinborn 等^[5]报道分娩发动后母体体液和羊水中多种细胞因子如 IL-1、IL-6 等的浓度急剧上升; 同时局部和全身的激素水平也发生巨大的变化, 如局部的前列腺素 (PGE₂、PGF₂) 的升高, 血浆中的促皮质素释放素 (CRH) 的升高。之前的研究^[6]也发

现:与正常未孕妇女比较,妊娠中晚期孕妇外周血中,辅助/诱导性 T 淋巴细胞减少,杀伤/抑制性 T 淋巴细胞基本不变,CD4/CD8 比值下降,同时 NK 细胞也有不同程度的下降,提示妊娠期母体细胞免疫功能处于一定的免疫抑制状态;随着妊娠的发展,这种抑制有一定的下降。

从免疫学角度看,对分娩发动可作如下推理:妊娠期母体细胞免疫功能处于一定的抑制状态,使胎儿不受排斥。随着孕周的进展,这种抑制逐渐减弱,母体细胞免疫功能逐渐增强到一定程度,即可表现出对胎儿的排斥反应,分娩也随即发生。但这一推论并没有获得足够的证明。Akin 等^[7]报道,在自然分娩发动前,胎盘滋养叶组织中 IgG 抗体增加,而且在自然分娩胎盘中 IgG 含量较剖宫产者高,早产时则未见有这种变化,提示随着孕周发展,母体免疫系统对胎儿抗原的识别能力增强,并在分娩发动中起作用。在我们以前的研究中也发现正常孕妇外周血 T 淋巴细胞,辅助/诱导性 T 淋巴细胞和 CD4/CD8 比值随孕周逐渐上升,也支持这一理论。分娩发动后,外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化情况如何,目前尚无报道。

本研究中的足月临产组孕妇除均有宫缩或不规律宫缩,无胎膜早破,并于一天内分娩外,其余选择标准同足月未临产组。本研究表明孕妇出现临产后,外周血白细胞总数显著增加,其中粒细胞显著增加,淋巴细胞显著减少,单核细胞百分数显著减少,但绝对数差异无统计学意义;T 淋巴细胞、辅助/诱导性淋巴细胞显著减少,杀伤/抑制性淋巴细胞绝对数显著减少,但其百分数差异无统计学意义;CD4/CD8 比值下降,但无统计学意义;NK 细胞显著增加。按上述理论,分娩发动是母体细胞免疫

功能增强并对胎儿产生排斥反应的结果。但在本研究中,除 NK 细胞增多外,T 淋巴细胞亚群变化情况并不支持上述理论,提示分娩发动的免疫学机制是复杂的:母体细胞免疫功能的增强有可能不表现在外周血 T 淋巴细胞亚群的变化情况上;外周血 T 淋巴细胞减少的原因也可能与其在局部的富集或再分布有关,但有待进一步研究证实。需要注意的是本研究尚不能排除应激(如宫缩痛)对外周血 T 淋巴细胞亚群的影响。总之,分娩发动的免疫学机制十分复杂,有待进一步深入探讨。

参考文献:

- [1] Wegmann T G, Lin H, Guilbert L, *et al.* Bidirectional cytokines interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? [J]. *Immunol Today*, 1993, 14(7): 353.
- [2] Johnstone F D, Thong K J, Bird A G, *et al.* Lymphocyte subpopulations in early human pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 1994, 83(6): 941.
- [3] Kuhnert M, Strohmeier R, Stegmüller M, *et al.* Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998, 76(2): 147.
- [4] 刘春兰,许怀英,刘颖,等.正常妊娠妇女外周血可溶性白细胞介素-2 受体及淋巴细胞亚群的变化[J].*中华妇产科杂志*, 1994, 29(9): 518.
- [5] Steinborn A, Kuhnert M, Hallerstadt E. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition[J]. *J Perinat Med*, 1996, 24(4): 381.
- [6] Grammatopoulos D K, Hillhouse E W. Role of corticotropin-releasing hormone in onset of labour[J]. *Lancet*, 1999, 354(9189): 1546.
- [7] Akin J W, Conover W B, DePriest P D. Increasing quantity of maternal immunoglobulin G in trophoblast tissue before the onset of normal labor[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162(5): 1154.

(编辑 张恩健)

(上接第 244 页 from page 244)

- [9] Owen J D, Ruest P J, Fry D W, *et al.* Induced focal adhesion kinase (FAK) expression in FAK-null cells enhances cell spreading and migration requiring both auto- and activation loop phosphorylation sites and inhibits adhesion-dependent tyrosine phosphorylation of Pyk2[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(7): 4806.
- [10] Schaller M D, Hildebrand J D, Shannon J D, *et al.* Autophosphorylation of the focal adhesion kinase, pp125FAK, directs

SH2-dependent binding of pp60src[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(3): 1680.

- [11] Schlaepfer D D, Hunter T. Evidence for in vivo phosphorylation of the Grb2 SH2-domain binding site on focal adhesion kinase by Src-family protein-tyrosine kinases[J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(10): 5623.

(编辑 刘清海)