

3 讨论

有研究表明,患者总体感染率与平均住 ICU 时间呈正相关^[4]。本次调查结果表明,住院时间 ≥ 5 d 是老年患者医院感染的危险因素。这可能与住院时间越长,医院内交叉感染的机会越多,患者发生医院感染的危险性越大,医院感染发生率越高有关;而医院感染的发生又会延长患者的住院时间,从而形成恶性循环^[5]。本次调查结果还表明,基础疾病数量是医院感染的独立危险因素。随着基础疾病数量的增加,医院感染的危险性增大,医院感染发生率升高,伴有 ≥ 3 种基础疾病的患者发生医院感染的危险性明显高于无基础疾病的患者($OR = 2.577$)。国内外大量研究结果表明,各种侵入性操作均与医院感染有关^[6-7]。本次调查结果显示,动静脉插管、气管插管和气管切开均是 ICU 老年患者医院感染的危险因素。其中使用气管切开者发生医院感染的危险性最高($OR = 4.352$)是医院感染的高危因素,与齐晓红^[8]报道的结果一致。有研究表明,肺部感染病死率高达 25%~50%,居医院获得性感染的首位^[9]。肺部感染患者不仅死亡率较高,发生二重感染的几率也较大。本次调查表明,原有肺部感染的老年患者发生医院感染的危险性较高($OR = 1.656$),这可

能与肺部感染患者自身携带的微生物作为条件致病菌等情况存在,较易导致医院感染的发生。

老年患者发生医院感染后症状、体征往往不明显,因此临床医师应提高警惕,严密观察患者的病情变化,早期发现老年患者可能发生医院感染的倾向,及时采取相关干预措施预防医院感染的发生,保证患者的医疗安全。

参考文献

- [1] 王书会,周成超,徐凌忠,等.重症监护病房住院患者医院感染状况调查[J].中国公共卫生,2010,26(9):1208-1209.
- [2] 王书会,于子旭,郝俊萍,等.重症监护病房老年患者医院感染情况统计分析[J].中国卫生统计,2010,27(6):629-631.
- [3] 卫生部.医院感染诊断标准(试行)[S].北京:卫生部办公厅,2001.
- [4] 王力红,马文晖,张京利,等.APACHE II 评分与医院感染相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(6):651-653.
- [5] 于子旭,王书会,郝俊萍,等.重症监护病房医院感染与患者死亡关系[J].中国公共卫生,2010,26(11):1456-1457.
- [6] Sticca G, Nardi G, Franchi C, et al. Hospital infection prevention in an intensive care unit[J]. Ann Ig, 2004, 16(1-2):187-197.
- [7] Díaz E, Planas K, Rello J. Infection associated with the use of assisted-ventilation devices[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2008, 26(7):465-470.
- [8] 齐晓红.医院感染现患率统计分析[J].中国医院统计,2002,9(3):165-167.
- [9] 潘美飞.长期留置气管套管患者的护理体会[J].广西医学,2007,29(9):1472.

收稿日期:2012-01-04

(郭薇编辑 刘铁校对)

• 调查报告与分析 •

RSA 弓形虫感染妇女外周血和母-胎界面 Th1/Th2 表达*

赵群力¹ 李毅²

摘要:目的 分析复发性自然流产(RSA)弓形虫感染妇女外周血、母-胎界面 Th1/Th2 细胞因子表达情况,探讨其在 RSA 发病中的意义。方法 采用酶联免疫法(ELISA)检测 79 例 RSA 育龄期妇女的弓形虫特异性抗体 IgG、IgM 以及外周血和蜕膜组织液中 IL-2、IL-4、IL-10 和 IFN- γ 等细胞因子水平,同时以 45 名同期正常早孕并人工流产妇女作为对照。结果 RSA 组外周血 IgG 阳性例数、阳性率(22 例、27.85%)和 IgM 阳性例数、阳性率(10 例、12.66%)均明显高于人工流产组(5 例、11.11%和 2 例、4.44%)($\chi^2 = 4.710, 2.113, P$ 均 < 0.05);RSA 新近感染者外周血和蜕膜组织液中 IL-2 和 IFN- γ 等细胞因子表达水平明显高于人工流产未感染妇女,而 IL-4 和 IL-10 表达水平则明显低于后者($t = 2.485 \sim 3.042, P$ 均 < 0.01)。结论 RSA 弓形虫感染育龄期妇女外周血和母-胎界面处具有 Th1 优势状态表达,这可能是导致 RSA 的重要原因之一。

关键词:复发性自然流产(RSA);弓形虫;外周血;母-胎界面;细胞因子

中图分类号:R 382.5

文献标志码:A

文章编号:1001-0580(2012)10-1343-03

Expression of Th1/Th2 cytokines in serum and maternal-fetal interface among recurrent spontaneous abortion women caused by *Toxoplasma gondii* infection

ZHAO Qun-Hi*, LI Yi(* Department of Parasitology, School of Medicine, Shandong University, Ji'nan, Shandong Province 250012, China)

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划基金(2009HZ028)

作者单位:1. 山东大学医学院寄生虫学教研室,山东 济南 250012; 2. 济南市中心医院妇产科

作者简介:赵群力(1965-),女,浙江绍兴人,实验师,本科,研究方向:人体常见寄生虫病分子生物学研究。

Abstract: Objective To detect the expression of T helper-1 type(Th1) /T helper-2 type(Th2) cytokine in serum and maternal-fetal interface among recurrent spontaneous abortion(RSA) women caused by *Toxoplasma gondii* infection, and to study their clinical significance. **Methods** The special antibodies IgG, IgM, interleukin-2(IL-2), interleukin-4(IL-4), interleukin-10(IL-10), and interferon gamma(IFN- γ) concentrations in serum or maternal-fetal interface of 79 RSA women were measured with enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and 45 normal pregnant women in the first trimester about to abort artificially were assigned as controls. **Results** The positive rate(27. 85%) of IgG in serum of RSA group was significantly higher than that of normal control group(11. 11% $\chi^2 = 4. 710; P < 0. 01$), and the positive rate(10, 12. 66%) of IgM in serum of RSA group was significantly higher than that of normal control group(4. 44% $\chi^2 = 2. 113; P < 0. 05$). The IL-2 and IFN- γ concentrations in serum and maternal-fetal interface of new RSA patients were significantly higher than infected women in the control group, but the IL-4 and IL-10 concentrations were significantly lower($t = 2. 812 - 3. 686; \text{all } P < 0. 01$). **Conclusion** The Th1 cytokines were expressed at a high level in serum and maternal-fetal interface of RSA and it could be one of the important factors for RSA.

Key words: recurrent spontaneous abortion; *Toxoplasma gondii*; serum; maternal-fetal interface; cytokine

弓形虫病是由刚地弓形虫感染引起的一种人兽共患寄生虫病, 孕妇感染后, 可导致流产、早产、死胎或妊娠并发症增加, 也会影响到胎儿, 导致其先天性发育异常或智力障碍等, 属于重大公共卫生问题^[1-4]。因此, 关注弓形虫病对育龄期妇女影响以及研究其发生机制意义深远。本研究观察了 79 例复发性自然流产(recurrent spontaneous abortion, RSA) 妇女弓形虫感染情况以及外周血和蜕膜组织液中相关细胞因子表达水平变化, 并与 45 名同期行人工流产未感染弓形虫的妇女检测结果进行比较, 现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2010 年 1—12 月到山东省济南市中心医院妇产科就诊妇女为调查对象。RSA 纳入标准^[5]: (1) 连续发生 > 2 次自然流产; (2) 育龄期妇女; (3) 生殖内分泌激素测定和基础体温检测正常; (4) 男方精液常规检查正常; (5) 夫妇双方染色体检查正常。排除标准: 自身免疫性疾病患者。RSA 组共入选 79 例, 年龄 21 ~ 36 岁, 平均(28. 14 \pm 6. 75) 岁, 孕龄 8 ~ 14 周, 平均(12. 08 \pm 3. 16) 周。对照组选取同期来门诊就诊的正常早孕并人工流产妇女 45 人, 年龄 20 ~ 34 岁, 平均年龄(27. 59 \pm 5. 28) 岁, 孕龄 7 ~ 15 周, 平均(12. 15 \pm 2. 47) 周, 对照组均无自然流产史, 纳入条件与 RSA 组纳入标准的(2)、(3)、(4)、(5) 以及排除标准相同。

1.2 方法

1.2.1 弓形虫感染确诊方法 应用酶联免疫法(ELISA) 检测弓形虫特异性抗体 IgG、IgM, 诊断试剂盒(浙江省医学科学院寄生虫病研究所), 严格按照试剂盒说明书操作。弓形虫感染诊断标准: 新近感染为弓形虫 IgM(+)、IgG(+) 或 IgM(+)、IgG(-); 既往感染为弓形虫 IgM(-)、IgG(+); 未感染为弓形虫 IgM(-)、IgG(-)。

1.2.2 外周血及蜕膜组织相关细胞因子表达水平测定 (1) 外周血标本采集: 抽取空腹肘静脉血

4 mL, 离心后分离血清, 保存于 -20 °C 冰箱备检; (2) 蜕膜组织标本采集: 采集流产时蜕膜组织 50 mg, 以冷生理盐水冲洗, 制备组织匀浆, 离心后取上清液, -20 °C 保存备用。(3) 外周血及蜕膜组织液中白细胞介素 -2(interleukin-2, IL-2)、白细胞介素 -4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 -10(interleukin-10, IL-10) 和干扰素 - γ (interferon gamma, IFN- γ) 浓度测定采用酶联免疫吸附试验(ELISA) 检测方法, 试剂盒由深圳晶美生物技术公司提供, 严格按照说明书进行操作。

1.3 统计分析 采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间计量指标比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0. 05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组别妇女外周血 IgG 和 IgM 阳性例数和阳性率比较 RSA 组外周血 IgG 阳性例数和 IgG 阳性率为 22 例(27. 85%), 明显高于人工流产组的 5 例(11. 11%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4. 710; P < 0. 01$), RSA 组外周血 IgM 阳性例数和 IgM 阳性率为 10 例(12. 66%), 明显高于人工流产组的 2 例(4. 44%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 2. 113; P < 0. 05$)。

2.2 RSA 新近感染与人工流产未感染妇女外周血相关细胞因子表达水平比较(表 1) 2 组对象外周血相关细胞因子表达水平比较, RSA 新近感染组外周血 IL-2 和 IFN- γ 表达水平明显高于人工流产未感染妇女, 而 IL-4 和 IL-10 表达水平则明显低于后者(P 均 $< 0. 01$)。

2.3 RSA 新近感染与人工流产未感染妇女蜕膜组织中相关细胞因子表达水平比较(表 2) RSA 新近感染与人工流产未感染妇女蜕膜组织中相关细胞因子表达水平比较, RSA 新近感染妇女蜕膜组织液中 IL-2 和 IFN- γ 表达水平明显高于人工流产未感染妇女, 而 IL-4 和 IL-10 表达水平则明显低于后者(P 均 $< 0. 01$)。

表 1 RSA 新近感染与人工流产未感染妇女外周血相关细胞因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
RSA 新近感染组(n = 22)	152.58 \pm 64.34	31.60 \pm 6.83	49.24 \pm 8.35	265.32 \pm 46.23
人工流产未感染组(n = 39)	81.49 \pm 21.62	72.14 \pm 15.08	126.38 \pm 32.71	117.84 \pm 29.67
t 值	2.619	2.485	3.042	2.933
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 RSA 新近感染与人工流产未感染妇女蜕膜组织中相关细胞因子表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)
RSA 新近感染组(n = 22)	57.03 \pm 14.62	10.42 \pm 2.95	19.75 \pm 4.06	84.62 \pm 16.50
人工流产未感染组(n = 39)	32.18 \pm 9.53	26.35 \pm 5.18	30.28 \pm 5.34	37.39 \pm 8.74
t 值	2.512	2.660	2.725	2.741
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

本研究结果表明,自然流产组的 IgG 和 IgM 阳性率均明显高于人工流产组,提示 RSA 育龄期妇女有较高的弓形虫感染率,与国内外其他同类报道^[4,6-7]相似。RSA 机制复杂,免疫因素是其中重要机制之一,常态下,妊娠期母体趋向于 Th2 型细胞因子表达为主的体液免疫,使胎儿免受排斥。弓形虫感染后,抗原诱导孕妇体内 Th1 型细胞因子表达水平加强,并体现 Th1 型优势,排斥胚胎,发生 RSA^[8-11]。本研究中将 RSA 组和对照组进一步细分为 RSA 弓形虫新近感染者和同期早孕并行人工流产终止妊娠未感染 2 组,结果显示 RSA 弓形虫感染组外周血和蜕膜组织液 IL-2 和 IFN- γ 表达水平明显增加,IL-4 和 IL10 浓度则明显下降。这些细胞因子变化数据支持 RSA 弓形虫新近感染妇女外周血和母-胎界面中免疫平衡状态遭遇破坏,存在着 Th1 优势表达及免疫排斥功能异常。一些近期同类临床及动物实验研究^[12-19]得出接近的观察结论。

近年来国内涉及弓形虫感染细胞免疫相关研究进展较快,但大多数实验结果数据来自于动物和细胞株的培养,有关人体特别是孕妇弓形虫感染后体内细胞免疫变化还报导较少。弓形虫感染引发孕妇母-胎界面中相关细胞因子表达水平异常以及 RSA 妇女体内免疫平衡失调可能是 RSA 发病机制之一。

参考文献

[1] Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain[J]. Parasitol Res 2011, 109(5): 1447-1452.
 [2] 韩美君,李雅杰,景立新,等. 孕妇弓形虫感染胎盘垂直传播状况调查[J]. 中国公共卫生 2006 22(1): 14-15.
 [3] Cornu C, Bissery A, Malbos C, et al. Factors affecting the adherence to an antenatal screening programme: an experience with tox-

oplasmosis screening in France[J]. Euro Surveill 2009, 14(9): 21-25.
 [4] 周庆新, 吴金华. 孕妇弓形虫感染与不良妊娠结局关系[J]. 中国公共卫生 2007 23(1): 34-35.
 [5] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社 2008: 354-357.
 [6] Sakamoto CA, da Costa AJ, Gennari SM, et al. Experimental infection of pregnant queens with two major Brazilian clonal lineages of *Toxoplasma gondii*[J]. Parasitol Res 2009, 105(5): 1311-1316.
 [7] 张志华, 杨晓红, 段希玲. 对 186 例流产孕妇及其配偶血清弓形虫抗体检测分析[J]. 山西医科大学学报, 2010, 41(12): 1037-1039.
 [8] 朱梅, 华蓉. 原因不明复发性流产的免疫因素研究进展[J]. 国际妇产科学杂志 2009, 36(3): 193-195.
 [9] Yeng C, Osman E, Mohamed Z, et al. Detection of immunogenic parasite and host-specific proteins in the sera of active and chronic individuals infected with *Toxoplasma gondii*[J]. Electrophoresis, 2010, 31(23-24): 3843-3849.
 [10] 张金蓉, 王艾丽, 党洁明, 等. 反复自然流产患者甘露聚糖结合凝集素和生殖相关抗体的检测及意义[J]. 中国实验诊断学, 2008, 12(10): 1247-1249.
 [11] Kanková S, Flegr J. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis[J]. BMC Infect Dis 2007, 7(7): 114-116.
 [12] Senegas A, Villard O, Neuville A, et al. *Toxoplasma gondii*-induced foetal resorption in mice involves interferon-gamma-induced apoptosis and spiral artery dilation at the maternofetal interface[J]. Int J Parasitol 2009, 39(4): 481-487.
 [13] 毛会军, 胡雪梅, 张群. 早孕期弓形虫感染对大鼠胎盘 IL-4、IL-10 和 IFN- γ 表达水平的影响[J]. 现代免疫学, 2007, 27(5): 385-387.
 [14] Debierre-Grockiego F, Molitor N, Schwarz R. *Toxoplasma gondii* glycosylphosphatidylinositols up-regulate major histocompatibility complex(MHC) molecule expression on primary murine macrophages[J]. Innate Immun 2009, 15(1): 25-32.
 [15] Darlay RJ, McCarthy AJ, Illot NE, et al. Novel polymorphisms in ovine immune response genes and their association with abortion[J]. Anim Genet 2011, 42(5): 535-543.
 [16] 张宇皓, 胡雪梅, 张群, 等. 弓形虫感染对早孕母胎界面细胞因子转录水平的影响[J]. 现代免疫学, 2006, 26(5): 377-379.
 [17] 程露平, 张德新. 孕妇 TORCH 感染及血清中白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平的变化[J]. 中国医师进修杂志 2008, 31(15): 48-49.
 [18] Prigione I, Chiesa S, Taverna P, et al. T cell mediated immune responses to *Toxoplasma gondii* in pregnant women with primary toxoplasmosis[J]. Microbes Infect 2006, 8(2): 552-560.
 [19] 马浩杰, 王惠玲, 周永华, 等. 弓形虫感染流产孕妇血清 TNF- α 水平分析[J]. 中国血吸虫病防治杂志 2007, 19(5): 371-373.

收稿日期: 2011-11-28

(刘铁编校)