

# 探讨白介素-6(IL-6)及生存素(Survivin)在胚胎停止发育发病中的可能作用

王秀荣 王晓霞 曹文明 王萌 张培培 李雪雪 高玉文

昌乐县人民医院, 山东 潍坊 262400

**摘要:**目的 探讨白细胞介素 6(IL-6)和 survivin 在胚胎停止发育的发病机制中的作用为胚胎停止发育的诊断和治疗提供了理论依据。方法 选择三级医院 50 例原因不明的胚胎停止发育的患者作为胚胎停育组,与同期正常妊娠患者选择 50 例为正常妊娠组,收集各组的血清及绒毛组织,采用酶联免疫吸附法测定两组受试者血清中 IL-6 的浓度;采用实时荧光定量 PCR 测定绒毛组织中白细胞介素 6、survivin mRNA 的表达量;采用免疫组化 SP 法检测绒毛组织中白细胞介素 6、survivin 蛋白的表达和分布情况。结果:胚胎停育组 Survivin 的 mRNA 和蛋白水平明显低于正常妊娠组。结论 白细胞介素 6 和 survivin 在妊娠早期绒毛组织中的正常表达对于维持早期胚胎的正常发育具有重要意义。

**关键词:** 白介素-6; 生存素; 胚胎停育

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

选取 2018 年 7 月-2019 年 7 月于我院妇科门诊就诊的不明原因胚胎停止发育患者 50 例为胚胎停育组,另选取同期正常怀孕 50 例为正常怀孕组。胚胎停育组患者平均年龄为(27.4±3.6)岁,妊娠时间(73.2±24.8)天;正常怀孕组患者平均年龄为(27.83±6.1)岁,妊娠时间(61.5±18.4)天;3 组年龄等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。所有对象均无严重传染性疾病和内科疾病,无生殖器官疾病,既往无不良妊娠史,无夫妻染色体异常等可能影响研究的疾病。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清中 IL-6 的浓度测定

从两组受试者中收集空腹静脉血(4ml),离心以获得两种血清样品,严格按照人白细胞介素 6 试剂盒的说明,通过酶联免疫吸附测定法测定血清中白细胞介素 6 的浓度。

#### 1.2.2 实时荧光定量 PCR 测定

绒毛组织中白细胞介素 6、survivin mRNA 的表达量

取胚胎停育组和正常妊娠组的部分绒毛组织,用生理盐水冲洗,无菌滤纸吸收绒毛组织表面血迹在无菌条件下冷冻保存、备用。

实时荧光定量 PCR 用于检测两组绒毛组织中的白细胞介素 6 和 survivin mRNA, mRNA 逆转录后,我们使用染料方法进行实时定量 PCR,并将肌动蛋白设置为内部参考基因。

#### 1.2.3 免疫组化

SP 法检测白细胞介素 6 和生存素蛋白的表达。

将胚胎停育组和正常妊娠组的绒毛组织常规固定、常规冲洗、脱水、透明、浸蜡后行石蜡包埋,蜡块切片(5μm),烤片过夜。石蜡切片,经脱蜡入水、热抗原修复、3%过氧化氢封闭 30min、10%羊血清封闭 30min,分别加 IL-6 和 Survivin 过夜;二抗孵育、DAB 显色、脱水透明、中性树脂胶封片,拍照。采用医学图像分析软件 IPWIN60 分析。将每张切片待测细胞在显微镜下定位后,在图像监视器上显示图像,测定该区域细胞的积分光密度(integral optical density, IOD)、面积(area)的值,再随机观察 10 个视野(×400),分别取每张切片的平均值作为该组的所测蛋白的含量,最后以整组的均值作为该蛋白在绒毛组织表达的相对强度。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件,数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料两两比较采用 LSD-t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 血清中 IL-6 的浓度测定

白介素-6 在胚胎停育组中的表达低于正常妊娠组,但差异无统计学意义(P>0.05)见表 1。

表 1 IL-6 血清表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	IL-6
胚胎停育组	50	(20.16±5.12)
正常怀孕组	50	(266.43±3.5)
P	-	0.21

### 2.2 实时荧光定量 PCR 测定绒毛组织中白细胞介素 6、Survivin mRNA 的表达量

在 mRNA 水平,白介素 6 及 Survivin 在胚胎停育组和正常妊娠组中均有表达,但是胚胎停育组白介素 6(1.34±0.46)及 Survivin 的阳性表达(0.12±0.03)水平低于正常妊娠组(2.43±1.5, 0.89±0.58),两组比较,差异有统计学意义(P=0.023, 0.0015)表 2。

表 2 IL-6 和 Survivin 的 mRNA 表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	IL-6	Survivin
胚胎停育组	50	(1.34±0.46)	(0.12±0.03)
正常怀孕组	50	(2.43±1.5)	(0.89±0.58)
P	-	0.023	0.0015

### 2.3 免疫组化

SP 法检测 IL-6 和 Survivin 蛋白的表达。

IL-6 及 Survivin 在两组绒毛组织中有不同程度的阳性表达,呈棕黄色或黄褐色染色。IL-6 主要定位于绒毛组织的细胞膜及细胞质中, Survivin 在绒毛组织的细胞核及细胞质中,两者在胚胎停育组中的表达均低于正常早孕组,差异均有统计学意义(P<0.05)见表 3。

表 3 IL-6 和 Survivin 的表达情况( $\bar{x} \pm s$ )

Group	N	IL-6	Survivin
胚胎停育组	50	(116.16±5.12)	(106.43±1.203)
正常怀孕组	50	(160.43±7.5)	(189.89±20.58)
P	-	0.021	0.0012

## 3 讨论

研究表明,胚胎停育组 Survivin 的 mRNA 和蛋白水平明显低于正常妊娠组,这说明细胞滋养层中 Survivin 表达的下降可能影响细胞有丝分裂,阻碍其增殖和分化。滋养细胞,并使细胞大量凋亡,阻碍胎盘和子宫内膜血管的正常构造,导致胚胎停止。白介素 6 可通过 STAT 转导途径有效调节 Survivin。这项研究的结果证实,胚胎流产患者绒毛组织中白细胞介素 6 过低表达导致 Survivin 的低表达,绒毛膜变性和坏死影响胎盘的正常功能,阻碍胚胎的进一步发育,并最终导致胚胎停止发育。总之,早孕绒毛组织中 IL-6 和 Survivin 的正常表达对于维持早期胚胎的正常发育很重要。IL-6 可通过 STAT 转导途径有效调节 Survivin 的表达。IL-6 和 Survivin 的低表达可能导致胚胎停止发育。

### 参考文献

- [1] 春玉虎, 党宏伟, 闫业军. 番茄红素对大鼠心脏缺血再灌注的保护作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(09): 974-979.
- [2] 赵岚岚, 崔世红, 于洋, 许雅娟, 陶贝贝, 冯涵琪, 张林东, 刘博. 白介素-6 及生存素在胚胎停止发育中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(09): 710-712.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 熊果酸和齐墩果酸抗脑瘤作用的研究进展[J]. 药物评价研究, 2016, 39(01): 132-135.
- [4] 封忠昕, 吴燕梅, 陈琦, 肖建辉, 冯进. 可溶性 CD40 配体对 K562 细胞增殖及生存素 mRNA 和 IL-8 表达的影响[J]. 现代医药卫生, 2016, 32(04): 481-483+486.