

学院学报, 2009, 21(3): 57-61

[7] 张欣, 张志刚. p27 基因和蛋白表达的调控及其在肿瘤发生机制中的作用[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2009, 29(2): 170-174.

[8] 唐云炳, 颜林志, 刘奕, 等. 上皮性卵巢癌中 Cyclin D1 和 p27 的表达及其临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2010, 18(4): 35-37.

[9] 金顺安, 李云巍, 刘宁. 卵巢上皮癌中 p27 基因的表达及其临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(30): 4310-4311.

[10] 侯振江. 基因标志物在肺癌预后监测中的应用[J]. 临床肺科杂志, 2004, 9(6): 668-669.

[11] 班慧敏. 卵巢上皮性肿瘤中 p73 与 p53 的表达及其临床意义[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(14): 94-95.

[12] Havrilesky L, Darcy M, Hamdan H, et al. Prognostic significance of p53 mutation and p53 overexpression in advanced epithelial ovarian cancer; a Gynecologic Oncology Group Study[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(20): 3814-3825.

[13] 王咏莲, 卫建平. X 染色体相关凋亡抑制蛋白及 P53 在卵巢上皮性肿瘤的表达及意义[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 160-161.

[14] Hogdall EV, Christensen L, Hogdall CK, et al. Distribution of p53 expression in tissue from 774 Danish ovarian tumour patients and its prognostic significance in ovarian carcinomas[J]. APMIS, 2008, 116(5): 400-409.

[15] 马志松, 黄永生, 苏悦. 卵巢上皮性癌组织中 survivin 与 p53 表达的研究[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(4): 301-303.

[16] Kupryjanczyk J, Szymanska T, Madry R, et al. Evaluation of clinical significance of TP53, BCL-2, BAX and MEK1 expression in 229 ovarian carcinomas treated with platinum-based regimen[J].

Br J Cancer, 2003, 88(6): 848-854.

[17] 刘红, 房朝晖, 李魁秀, 等. 卵巢癌中 LPA 受体、Bcl-2 和 Bax 基因的表达和意义[J]. 河北医科大学学报, 2008, 29(5): 677-680.

[18] Yasui K, Mihara S, Zhao C, et al. Alteration in copy numbers genes as a mechanism for acquired drug resistance[J]. Cancer Res, 2004, 64(4): 1403-1410.

[19] Liguang Z, Peishu L, Honglun M, et al. Survivin expression in ovarian carcinoma[J]. Eep Oncol, 2007, 29(2): 121-125.

[20] Takai N, Miyazaki T, Nishida M, et al. Expression of survivin is associated with malignant potential in epithelial ovarian carcinoma[J]. Int J Mol Med, 2002, 10(2): 211-216.

[21] 李妍, 张淑兰. Survivin 在卵巢癌组织中的表达及其与 P53 表达相关性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(5): 684-686.

[22] 黄晓春, 代维栋. survivin 与 Smac 在卵巢上皮性肿瘤中的表达及其相关性研究[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2011, 9(1): 3-6.

[23] 李俊霞. Survivin 和 Ki-67 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及意义[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(12): 21-23.

[24] 朱晓会. 卵巢上皮性肿瘤中 PTEN 和 Survivin 的表达的意义[J]. 中国实用医药, 2012, 7(1): 94-95.

[25] Liguang Z, Peishu L, Honglun M, et al. Survivin expression in ovarian cancer[J]. Experimental Oncology, 2007, 29(2): 121-125.

[26] 杜东梅, 纪晓花. 卵巢浆液性囊腺癌组织中 Survivin 和 ki67 蛋白表达的及意义[J]. 山东医药, 2011, 51(47): 56-57.

(收稿日期: 2012-06-02)

• 综 述 •

孕妇血清中胎盘生长激素水平与唐氏综合症关系的研究进展

马 竞 综述, 熊礼宽[△] 审校

(深圳市宝安区妇幼保健院中心实验室, 广东深圳 518133)

关键词: 胎盘生长激素; 孕妇; 血清; 唐氏综合症
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 21. 030

文献标识码: A **文章编号:** 1673-4130(2012)21-2626-03

唐氏综合症(DS)又称 21 三体综合症,是最早被发现的染色体病,也是最常见的由单个病因引起的智力障碍,其发病率在活婴中为 1/800~1/600。患者临床表现多种多样,但其主要特征包括特殊面容、智能低下、肌张力降低和体格发育迟缓等。现采用母体血清进行 DS 产前筛查,主要依据孕妇年龄、超声检查及血清生化标记物检测。常用的生化标记物包括母体血清妊娠相关蛋白 A(PAPP-A)、游离 β 绒毛膜促性腺激素(β-hCG)、甲胎蛋白(AFP)、游离雌三醇(μE3)和抑制素 A(inhibin A)等。由于 DS 患儿出生时伴随出现的一系列症状与低出生体重相关^[1],而由胎盘合体滋养层分泌入母体血液循环的胎盘生长激素(PGH)水平与新生儿体重又有一定的关系^[2],已有研究证实母体血清中 PGH 也可以做为 DS 筛查的标记物^[3],故本文将 PGH 生物学特性、PGH 与病理妊娠的关系及其在 DS 筛查中的应用研究进展综述如下。

1 PGH 的生物学特性

1985 年,一种“新”的胎盘激素被发现,该激素与部分脑垂体生长激素(GH)单克隆抗体可以相互作用,但只出现在妊娠后半期,且在胎盘提取物中的浓度高于血清^[1]。1990 年这种

特异的激素被发现是胎盘生长激素变异体基因(GH-V)的产物^[1]。该基因属于 GH 家族,又不同于其他 GH,故将此激素命名为胎盘生长激素 PGH。PGH 发现虽有 20 多年,但迄今对该激素生理作用尚不十分清楚。PGH 主要存在于母体血液循环中,孕 6 周时就可以在血清中检测到^[4],且浓度逐渐上升,24~25 周时母血中 PGH 已明显增多,34~37 周左右达到峰值,之后至胎儿出生浓度又逐渐下降^[5],在分娩后的 1 h 内随着脑垂体 GH 的重新出现而消失^[6]。

PGH 是由 191 个氨基酸残基组成的蛋白质,与脑垂体 GH 结构相似,仅有 13 个氨基酸残基不同,功能也相似,与生长激素结合蛋白亲和力相同,在妊娠中晚期,PGH 逐渐替代脑垂体 GH 发挥促生长、催乳及脂肪分解的作用。但其分泌方式与脑垂体 GH 不同,释放入血是一个连续的过程而非脉冲式。Newbern 等^[7]和 Fuglsang 等^[8]研究结果表明,胰岛素样生长因子(IGF-I)是一个很强大的丝裂原,促进细胞增殖和分化,对胎盘和胎儿的生长发育至关重要,PGH 是妊娠期调节和控制 IGF-I 的主要因素,故 PGH 对胎儿生长的影响可能是通过分泌和旁分泌机制或对 IGF-I 的作用而实现的。

[△] 通讯作者, E-mail: xionglk@yahoo. com. cn.

2 PGH 由胎盘分泌

研究证实, IGF-I 在各个孕期的胎盘组织中均有表达, 而 PGH 是妊娠中晚期母体血清中 IGF-1 的主要调节因子, 所以, 胎盘可能也具有分泌 PGH 的功能^[9-10]。

理想的证据是在胎盘组织中可以直接检测到激素受体或激素分泌细胞, 但该技术复杂。有研究组采用 GH-V 基因特异性探针进行原位杂交, 证明了 GH-V 产生于合胞体滋养层^[1]。还有实验室建立体外模型模拟绒毛膜滋养层分化为合胞体滋养层的过程, 通过实时定量 PCR 确认 GH-V 转录物浓度在体外合胞体滋养层形成过程中有所增长。且在培养的绒毛膜滋养层细胞中发现兴奋或者抑制绒毛膜细胞滋养层分化因子均可以调节 GH-V 表达。此外, 在人类滋养层细胞瘤、绒毛膜癌和完全性葡萄胎中均检测到 GH-V mRNA 表达。临床还发现在妊娠晚期行剖宫术后, 血清 PGH 浓度有一次快速下降(1 h 内), 这些都证实该激素是来源于胎盘的。

3 PGH 促胎儿生长的作用

大量研究已证明 IGF-I、PGH 是调节胎儿生长发育的重要激素^[11-12]。Mannik 等^[13]最近一项研究观察到小于胎龄(SGA)婴儿主要胎盘生长激素转录物下调, 与正常妊娠娩出的婴儿相比, SGA 婴儿 GH-V 水平较低, 而大于胎龄(LGA)的婴儿 GH-V 水平正常, 其原因可能是胎盘生长或功能缺陷, 使 PGH 的合成或分泌受损, 从而阻碍母体营养储存的动员并降低母体 IGF-1 的水平, 因此, 影响子宫的发育、胎盘血流和经胎盘的营营养物质传递, 这些最终都限制胎儿的发育。还有试验证明 GH-V 基因缺失型突变与胎儿发育停止有关^[14-15]。羊是唯一已知哺乳动物含有胎盘来源 GH, 实验研究发现, 在羊妊娠晚期注射 GH 可导致胎儿增大。同样可以推测在人类妊娠时 PGH 也有相似的作用。另外具有 GH-V 基因的转基因小鼠其体积与对照相比增大 40%~90%, 也可以说明 PGH 的促生长作用。Pedersen 等^[16]通过大样本研究和线性回归分析发现, PGH 和 IGF-1 在孕早期与胎儿双顶径(BPD)增长率(两次超声检查 BPD 差值/天数)相关, 早孕期胎儿 BPD 增长率越高, 母体血清 PGH 浓度也越高。因此, PGH 在早期就参与了胎儿生长发育的调节。

4 PGH 与病理妊娠的关系

病理妊娠中 PGH 的研究主要集中在阐明其生理特性, 且报道不多, 以研究宫内发育迟缓(IUGR)、先兆子痫(PE)与其关系多见^[12, 17-19]。Mittal 等^[18]研究了 61 例正常妊娠孕妇、48 例重度 PE 孕妇、30 例 PE 且分娩出 SGA 婴儿的孕妇以及 41 例单纯分娩出 SGA 婴儿的孕妇血清中 PGH 浓度, 结果显示重度 PE 孕妇血清 PGH 浓度与其他 3 组相比均升高; PE 且分娩出 SGA 婴儿的孕妇血清中 PGH 的浓度较单纯 PE 孕妇有所降低。同时还研究了 16 例 PE 孕妇和 16 例无并发症孕妇胎儿脐血中 PGH 浓度, 发现 PGH 浓度在 PE 孕妇中也升高, 故认为 PGH 可能与 PE 及 IUGR 的发生有一定的关系。为评估母体血清和羊水 PGH 浓度和 PE 相关的 IUGR 之间的关系, Papadopoulou 等^[19]对 25 例 PE 和 IUGR 孕妇妊娠 16~22 周血清和羊水 PGH 浓度进行了回顾性分析, 另采用同样是孕 16~22 周的 62 例孕妇血清和 47 例羊水作为对照, 对照组均为单胎妊娠无并发症, 正常分娩出足月儿。研究结果为实验组孕妇血清和羊水 PGH 平均浓度显著高于正常对照组, 从而提示中孕期 PGH 浓度改变可以预测 IUGR 和 PE。此外, 还有关于妊娠性糖尿病母体血清 PGH 浓度的研究^[4, 20], Higgins 等^[4]检测了 25 例孕 36 周妊娠性 I 型糖尿病母体血清中 PGH

等指标, 发现其与胎儿体重以及新生儿体重呈正相关。

5 孕妇血清中 PGH 与唐氏综合征关系的研究

DS 伴随出现的若干个典型的表型特征与低出生体重有关^[1], 激素水平的变化与高风险相关。常用孕早期的二联检测(PAPP-A 和 β -hCG)以及孕中期的三联检测(β -hCG、AFP、 μ E3)来进行产前筛查, 评估胎儿患有 21 三体的风险^[1]。近来证明 21 三体妊娠中有胎盘发育异常, 胎盘表现出成熟延迟以及合胞体细胞滋养层形成减少。Stavros 等^[21]研究了 28 例 21 三体孕妇、28 例 18 三体孕妇和 112 例正常妊娠孕妇早期(11-13 周)血清 PGH 的浓度, 发现非整倍体妊娠的孕妇血清 PGH 浓度显著低于正常对照组。但 Papadopoulou 等^[22]回顾性地分析了 21 例 DS 孕妇中期(16~23 周)血清 PGH 含量, 为显著升高; 105 例 21 三体妊娠中期孕妇血清 PGH 水平也轻微升高(中位数的 1.2 倍)。这可能归因于蛋白质翻译后的某些修饰作用。换言之, 虽然激素的分泌减少, 但翻译后的糖基化修饰改变了其代谢动力学特性, 反而促使其血清浓度增加。有研究组用 ELISA 的方法测定了 74 例 DS 妊娠和 261 例正常妊娠孕妇在 8~13⁺4 周时血清 PGH 浓度, 结果显示 8~10 周时, PGH 浓度降低, 而在 10⁺1~13⁺4 周却都没有这种变化。在孕 8~10 周用 PGH 联合 PAPP-和 β -hCG 进行 DS 筛查, 可以将检出率从 39%(假阳性率 5%)提高到 72%。PGH 联合 PAPP-A、 β -hCG 和超声指征颈半透明度(NT), 将检出率从 80%提高到 91%。故认为 PGH 可以作为 DS 早期筛查的血清标记物。有研究组测定了 32 例孕中期(15~20 周)DS 妊娠的孕妇及 160 例健康正常妊娠的孕妇血清 PGH 浓度, 发现异常妊娠的孕妇血清中 PGH 浓度比正常对照组虽只有轻微升高, 但有显著统计学意义, 因此, 认为血清 PGH 也可以作为 DS 中期筛查的血清标记, 增加 PGH 后, 将 DS 中期的检出率从 65%提高到了 72%^[23]。从而, 推测胎盘产物之间都有正向关, 但 PGH 和其他血清标记间尚未发现显著关联。

6 结论与展望

总之, DS 的早期和中期筛查, 将 DS 检出率提高到 80%左右, 但仍然存在低风险孕妇娩出 DS 婴儿, 如何降低 DS 婴儿的出生率, 是产前诊断的难题, 希望找到 DS 新的血清标志物, 提高 DS 产前检出率。研究表明, 中期妊娠之后, PGH 逐渐取代脑垂体 GH, 调节母体代谢, 影响胎儿生长发育, 母体血清中 PGH 和 IGF-I 与新生儿体重显著正相关^[24]。因此, 应加强对妊娠时母亲血清 PGH 浓度与 DS 的关系研究, 包括脐血、羊水中 PGH 浓度与非整倍体妊娠的关系的深入研究^[25], 希望早日明确 PGH 在 DS 筛查中的作用。

参考文献

- [1] Fuglsang J, Ovesen P. Aspects of placental growth hormone physiology[J]. Growth Horm IGF Res, 2006, 16(2): 67-85.
- [2] Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, et al. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile[J]. Fetal Diagn Ther, 2011, 30(1): 23-28.
- [3] Pennings JL, Koster MP, Rodenburg W, et al. Discovery of novel serum biomarkers for prenatal Down syndrome screening by integrative data mining[J]. PLoS One, 2009, 4(11): e8010.
- [4] Higgins MF, Russell NE, Crossey PA, et al. Maternal and fetal placental growth hormone and IGF axis in type 1 diabetic pregnancy[J]. PLoS One, 2012, 7(2): e29164.
- [5] Haig D. Placental growth hormone-related proteins and prolactin-related proteins[J]. Placenta, 2008, 29(Suppl): 36-41.

[6] Mittal P, Hassan SS, Espinoza J, et al. The effect of gestational age and labor on placental growth hormone in amniotic fluid[J]. Growth Horm IGF Res, 2008, 18(2): 174-179.

[7] Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(6): 409-416.

[8] Fuglsang J, Sandager P, Moller N. Peripartum maternal and foetal ghrelin, growth hormones, IGFs and insulin interrelations[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2006, 64(5): 502-509.

[9] Zeck W, Widberg C, Maylin E, et al. Regulation of placental growth hormone secretion in a human trophoblast model-the effects of hormones and adipokines[J]. Pediatr Res, 2008, 63(4): 353-357.

[10] Mannik J, Vaas P, Rull K, et al. Differential placental expression profile of human Growth Hormone/Chorionic Somatomammotropin genes in pregnancies with pre-eclampsia and gestational diabetes mellitus[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 355(1): 180-187.

[11] Setia S, Sridhar MG. Changes in GH / IGF-1 axis in intrauterine growth retardation; consequences of fetal programming[J]. Horm Metab Res, 2009, 41(11): 791-798.

[12] Koutsaki M, Sifakis S, Zaravinos A, et al. Decreased placental expression of hPGH, IGF-I and IGFBP-1 in pregnancies complicated by fetal growth restriction[J]. Growth Horm IGF Res, 2011, 21(1): 31-36.

[13] Mannik J, Vaas P, Rull K, et al. Differential expression profile of growthhormone/chorionic somatomammotropin genes in placenta of small- and large-for-gestational-age newborns[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5): 2433-2442.

[14] Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2012, 12(1): 12.

[15] Padidela R, Bryan SM, Abu-Amro S, et al. The growth hormone receptor gene deleted for exon three (GHRd3) polymorphism is associated with birth and placental weight[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 76(2): 236-240.

[16] Pedersen NG, Juul A, Christiansen M, et al. Maternal serum placental growth hormone, but not human placental lactogen or insulin growth factor-1, is positively associated with fetal growth in the first half of pregnancy[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2010, 36(5): 534-541.

[17] Sifakis S, Akolekar R, Mantas N, et al. Maternal serum human placental growth hormone (hPGH) at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia[J]. Hypertens Pregnancy, 2011, 30(1): 74-82.

[18] Mittal P, Espinoza J, Hassan S, et al. Placental growth hormone is increased in the maternal and fetal serum of patients with preeclampsia[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2007, 20(9): 651-659.

[19] Papadopoulou E, Sifakis S, Giahnakis E, et al. Increased human placental growth hormone at midtrimester pregnancies may be an index of intrauterine growth retardation related to preeclampsia[J]. Growth Horm IGF Res, 2006, 16(5-6): 290-296.

[20] McIntyre HD, Zeck W, Russell A. Placental Growth Hormone, Fetal Growth and the IGF Axis in Normal and Diabetic Pregnancy[J]. Curr Diabetes Rev, 2009, 5(3): 185-189.

[21] Sifakis S, Akolekar R, Syngelaki A, et al. Maternal serum human placental growth hormone at 11 to 13 weeks in trisomy 21 and trisomy 18 pregnancies[J]. Prenat Diagn, 2010, 30(3): 212-215.

[22] Papadopoulou E, Sifakis S, Giahnakis E, et al. Human placental growth hormone is increased in maternal serum in pregnancies affected by Down syndrome[J]. Fetal Diagn Ther, 2008, 23(3): 211-216.

[23] Christiansen M. Placental growth hormone and growth hormone Binding protein are first trimester maternal serum markers of Down syndrome[J]. Prenat Diagn, 2009, 29(13): 1249-1255.

[24] Hopkins SA, Baldi JC, Cutfield WS, et al. Effects of exercise training on maternal hormonal changes in pregnancy[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 74(4): 495-500.

[25] Sifakis S, Papadopoulou E, Konstantinidou A, et al. Increased levels of human placental growth hormone in the amniotic fluid of pregnancies affected by Down syndrome[J]. Growth Horm IGF Res, 2009, 19(2): 121-125.

(收稿日期: 2012-05-11)

• 综 述 •

新德里金属-β-内酰胺酶-1 基因流行病学研究进展

曹慧玲[△]综述, 李 岷 审校

(江苏省中医院检验科, 江苏南京 210029)

关键词: 新德里金属-β-内酰胺酶-1; 抗药性; 细菌; 流行病学

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2012. 21. 031 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2012)21-2628-03

近些年, 临床分离的细菌对常规抗生素正显示出越来越强的耐药性, 除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌外, 多重耐药革兰阴性菌的出现也威胁到了公众健康。《柳叶刀——传染病》期刊中的关于携带有新德里金属-β-内酰胺酶-1 (New Delhi metallo-β-lactamase 1, NDM-1) 基因的细菌的报道更是成为关注的焦点^[1]。本文对该基因及其流行病学研究进展加以综述。

1 NDM-1 的命名及由来

Kumarasamy 等^[1]从一些曾在印度接受过外科手术的患

者身上发现一种特殊的细菌, 该细菌对几乎所有的抗生素表现耐药, 他们在随后出版的英国《柳叶刀——传染病》期刊中报道了该细菌, 并将其命名为 NDM-1。由于许多发病者曾在印度或巴基斯坦旅游和治疗, 因而研究人员推测这种携带 NDM-1 的细菌可能起源于印度次大陆。据报道, 这种病可以通过饮水等途径传染, 表现症状为肠道感染。这种新型细菌对几乎所有抗生素都具有抗药性, 死亡率很高, 因此, 这种细菌也被称为“超级细菌”。这种新型“超级细菌”已使全球 170 人被感染, 日本、法国、瑞典及南亚等地均有病例报告, 其中在英国至少造成

[△] 通讯作者, E-mail: chl_208@163. com.