

产妇内源性阿片肽与正常分娩疼痛的关系

李 红, 陈丽影, 郭建英

(泉州市儿童医院妇幼保健院妇产科, 福建 泉州 362000)

[摘要]目的 探讨内源性阿片肽与分娩产痛的关系以及内源性阿片肽之间的关系。方法 采用放射免疫测定方法, 测定 40 例足月分娩即刻产妇血浆中三种内源性阿片肽(β -内啡肽 6.44 ± 3.93 ng/mL, 强啡肽 A_{1-13} 20.30 ± 18.84 ng/mL 及亮啡肽 1.63 ± 2.00 ng/mL)的含量。结果 血清中强啡肽 A_{1-13} 与第 I 产程情绪评分(ES)无显著相关($r = -0.08$, $P = 0.26$), 而与第二产程 ES 存在显著的负相关($r = -0.31$, $P = 0.04$); 血清中 β -内啡肽、亮啡肽分别与第 I 产程($r = 0.16$, $P = 0.26$, $r = -0.04$, $P = 0.8$)和第二产程($r = 0.08$, $P = 0.57$; $r = -0.14$, $P = 0.35$)ES 无显著相关性; 血清中 β -内啡肽水平与亮啡肽有显著相关性($r = 0.371$, $P = 0.04$), 强啡肽 A_{1-13} 与 β -内啡肽、亮啡肽都无显著相关性($r = 0.25$, $P = 0.13$, $r = 0.21$, $P = 0.21$)。结论 血清强啡肽 A_{1-13} 升高可削弱第二产程产妇的疼痛感受, β -内啡肽和亮啡肽有协同作用。

[关键词]内源性阿片肽; β -内啡肽; 强啡肽 A_{1-13} ; 亮啡肽; 分娩; 疼痛感受

[中图分类号] R714.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2006)01-0012-03

Relationship between endogenous opioid peptides and parturient's perception of pain during parturition

LI Hong CHEN Li-ying GUO Jian-ying

(Department of Gynecology and Obstetrics, The Maternal and Child Health Hospital of Quanzhou City, Fujian Quanzhou 362000, China)

[Abstract] **Objective** To study the relationship between the perception of pain during parturition and endogenous opioid peptide (EOP) levels and interactions of EOPs. **Methods** Concentrations of plasma EOPs (β -endorphin, dopamine A_{1-13} , leu-enkephalin) at delivery were measured immediately by means of radioimmunoassay in 40 term parturients. **Results** Dopamine A_{1-13} levels were not correlated significantly with an emotional scale (ES) in the first stage of labor ($r = -0.08$, $P = 0.26$), but correlated significantly with that in the second stage of labor negatively ($r = -0.31$, $P = 0.04$). Plasma levels of β -endorphin and leu-enkephalin were not correlated with ES during either the first or the second stage of labor, respectively. Statistically significant and positive correlation was found between β -endorphin and leu-enkephalin ($r = 0.37$, $P = 0.04$). No significant correlations were found for β -endorphin and leu-enkephalin as compared with dopamine A_{1-13} , respectively ($r = 0.25$, $P = 0.13$; $r = 0.21$, $P = 0.21$). **Conclusion** The elevated concentrations of dopamine A_{1-13} in maternal plasma would attenuate the perception of pain in the second stage of labor of the parturients. The analgesic effect of β -endorphin can be synergized with leu-enkephalin. **[Key words]** endogenous opioid peptide; β -endorphin; dopamine A_{1-13} ; leu-enkephalin; delivery; perception of pain

内源性阿片肽 (endogenous opioid peptides, EOPs) 主要参与疼痛信息的调控, 发挥镇痛效应。妊娠尤其是分娩期间各种内源性阿片肽含量发生不同程度的升高^[1,2], 不同种类内源性阿片肽如何参与人类妊娠疼痛的调控, 国内外几乎没有相关的报道^[1,3-6]。本研究应用放射免疫测定法, 检测分娩即刻母体血浆中内源性阿片肽, 即 β -内啡肽、强啡肽 A_{1-13} 和亮啡肽含量与不同产程产妇疼痛感受的变化规律, 以揭示不同 EOPs 在正常分娩中发挥镇痛的可能机制, 为分娩镇痛提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2004 年 6 月到 2004 年 11 月在泉州市儿童医院妇幼保健院进行产前检查, 最终以阴道分娩的产妇 40 例, 妊娠 37~42 周, 胎儿情况正常, 无明显头盆不称、无催产素使用禁忌症、无妊娠并发症及合并症, 产前 B 超提示 $2.500\text{g} < \text{胎儿体重} < 4.000\text{g}$, 羊水指数 $> 5\%$ 。

1.2 研究方法

1.2.1 疼痛感受的情绪评分

疼痛感受的情绪评分 (emotional scale, ES) 使用视觉模拟评分法 (VAS) 尺进行评定, “0” 分端为“最佳情绪”, “10” 分端

为“最差情绪”。临床以“0~2”分为“优”: 病人情绪良好, 面容安静, 应答自如; “3~5”分为“良”: 情绪一般, 安静, 面容淡漠, 指令回答; “6~8”分为“可”: 情绪焦虑或抑郁, 轻度痛苦面容, 勉强应答; “>8”分为“差”: 痛苦面容, 呻吟不止, 强迫体位, 无法应答。

1.2.2 药品和仪器

抑肽酶 (德国 Bayer 公司), 乙二胺四乙酸二钠 (上海试剂一厂), β -内啡肽、强啡肽 A_{1-13} 和亮啡肽 (美国 Peninsula 公司)、 β -内啡肽、强啡肽 A_{1-13} 和亮啡肽抗血清 (第二军医大学神经生物学教研室制备), Y 计数器 (众成公司)。

1.2.3 样本采集

抽取分娩即刻产妇肘部静脉血 4mL, 放入预冷的含抑肽酶 (500U/mL 血) 和乙二胺四乙酸二钠 (10mg/mL) 的塑料指型管中, 充分混匀后, 离心 (4°C , $3000\text{rpm} \times 10\text{min}$), 留取血浆, 置于 -80°C 冰箱待测。

1.2.4 测定方法

采用神经肽放射免疫测定法测定标本的神经肽含量。 β -内啡肽、强啡肽 A_{1-13} 、亮啡肽抗血清工作浓度分别为 $1:3000$ 、 $1:30000$ 及 $1:6000$ 。采用顺序饱和和加样法, 总反应 cpm (每分钟放射线活度计数) 约为 7000 左右。测定沉淀物 cpm 数, 依照同批实验所做标准曲线, 查算出每个样本管肽的含

[收稿日期] 2005-08-18

[作者简介] 李 红 (1971-), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事产科学研究。

量,再换算成每毫升血浆 EOPs的含量。

1.3 统计学方法

统计资料采用 SPSS11.0统计软件包进行分析处理,疼痛感受的情绪评分等级变化与内源性阿片肽关系采用 Kendall相关分析,双侧 $P < 0.05$ 为相关有显著性;内源性阿片肽之间的关系采用 Pearson相关分析,双侧 $P < 0.05$ 为相关有显著性。

2 结果

2.1 产妇一般情况

年龄 24.80 ± 3.09 岁,体重指数 62.76 ± 6.62 孕次 1.70 ± 0.82 孕期 274.35 ± 8.71 天,新生儿出生体重 $3.124.03 \pm 345.88$ 克。

表 1 不同产程等级变化 ES例数

产程	例数 (n)	优-良	可	差
第一产程	40	6(15%)	12(30%)	22(55%)
第二产程	40	15(37.5%)	15(37.5%)	10(25%)

2.2 不同产程等级变化疼痛感受的情绪评分与分娩即刻血清 3种阿片肽的关系

40例产妇分娩即刻血清 3种阿片肽分别是:β-内啡肽 (6.44 ± 3.93 ng/mL)、强啡肽 (20.30 ± 18.84 ng/mL)、亮啡肽 (1.63 ± 2.00 ng/mL)。第一产程等级变化的 ES与 β-内啡肽、强啡肽 A_{1-13} 和亮啡肽都无显著相关性 ($r = 0.16$ $P = 0.26$ $r = -0.08$ $P = 0.59$ $r = -0.04$ $P = 0.81$);第二产程等级变化的 ES与强啡肽 A_{1-13} 存在显著的负相关 ($r = -0.31$ $P = 0.04$),而与 β-内啡肽和亮啡肽都无显著相关性 ($r = 0.08$ $P = 0.57$; $r = -0.14$ $P = 0.35$)。

2.3 分娩即刻血清 3种阿片肽的相互关系

40例产妇分娩即刻血清中 β-内啡肽水平与强啡肽 A_{1-13} 无显著相关性 ($r = 0.25$ $P = 0.13$),亮啡肽有显著相关性 ($r = 0.37$ $P = 0.04$),强啡肽 A_{1-13} 与亮啡肽无显著相关性 ($r = 0.21$ $P = 0.21$)。

3 讨论

大量研究资料表明,在人和动物的妊娠及分娩中均见母体的疼痛阈值增加^[7,9]。内源性阿片肽,哺乳动物体内天然生成的具有阿片样作用的肽类物质的总称,在妊娠晚期和分娩期明显升高,主要由 β-内啡肽、强啡肽 A_{1-13} 和脑啡肽组成,它们都有镇痛作用,但它们的作用性质不同。

强啡肽主要介导高频、高强度刺激镇痛^[10],且镇痛作用部位主要在脊髓水平,脊髓水平的痛信息调控是在脊髓节段内完成的,不依赖于脊髓与其以上脑结构间的完整联系^[11]。有研究人员在脑室内注射强啡肽,镇痛作用甚微,甚至有抗吗啡镇痛作用,但椎管内注射强啡肽则发挥强大而持久的镇痛作用。柴小青等^[12]在硬膜外麻醉胆囊切除术中发现,由于硬膜外麻醉尚不能完全阻断或抑制上腹部手术伤害性刺激向中枢的传入,故进腹探查将激活 EOP系统,导致强啡肽、β-内啡肽大量释放,当牵拉/分离胆囊时,外周血清强啡肽水平急剧增高。产妇进入第二产程,宫缩频繁强度更高,宫缩开始时,产妇疼痛强烈,但宫缩迫使胎头下降,盆底肛提肌的受压产生脊髓水平反射性屏气用力,可大大减轻宫缩引起的疼痛,产妇主动用力,可能激发强啡肽的大量释放并作用于脊髓节段。Zachariou等^[13,14]观察到强啡肽和脑啡肽可分别通过激活 κ

和 δ 受体,抑制伤害性热刺激或机械性刺激诱发的脊髓背角初级传入 C纤维释放兴奋性递质,从而减少伤害性信息的传入。这与我们得到的结果是一致的,即强啡肽分泌增加,产妇疼痛感受降低,强啡肽分泌减少,产妇疼痛感受增加。许多行为学及神经内分泌学资料也表明强啡肽应激条件下调节着损伤感觉、中心体温、饮食及垂体分泌。由于该研究中血清内源性阿片肽检测值为分娩即刻,胡电等^[1]发现强啡肽含量从晚期妊娠开始显著升高,并上升至分娩即刻,分娩后渐下降。我们猜测强啡肽对疼痛的调节妊娠晚期已经开始,但主要发挥作用是在第二产程,为脊髓节段的镇痛调节反应。

β-内啡肽是一种具有很强镇痛效应的内源性阿片肽,β-内啡肽的镇痛作用部位主要在脊髓以上水平^[11]。有研究发现针刺镇痛患者脑脊液中 β-内啡肽的含量升高,β-内啡肽链不易受酶裂解,且增加与受体结合的物质,研究人员在脑室或静脉注射 β-内啡肽,发现该物质具有强而持久的中枢镇痛作用。在妊娠晚期和第二产程开始之前,宫缩由弱逐渐增强,机体对疼痛刺激的应激也发生相应的变化,胡电等^[1]发现 β-内啡肽含量在妊娠期略有上升,分娩期开始显著增高,至分娩即刻升到最高,升高程度是三种肽中最高。虽然 Bacigalupo等^[4]认为分娩血清升高的 β-内啡肽不能消除分娩疼痛,但我们认为第一产程 β-内啡肽升高与产妇大脑中枢疼痛阈值提高有关,大脑中枢疼痛阈值的提高和第二产程 β-内啡肽血清水平的继续升高可有效降低大脑中枢对第二产程更强的疼痛耐受。Baldi^[5]于 1986年发现偏头痛患者发作期血浆水平 β-内啡肽显著低于间歇期,由于我们的血清 β-内啡肽检测值为分娩即刻,是否该研究中 15% (6/40)产妇第一产程情绪评分“优-良”的产妇分泌的 β-内啡肽临产早期就处于较高水平,有待于进一步研究。

脑啡肽分为甲硫-脑啡肽和亮-脑啡肽。脑啡肽的镇痛作用部位则包括了脊髓以上和脊髓两个水平^[11],且主要介导低频刺激镇痛^[10]。脑室注射甲硫-脑啡肽或亮-脑啡肽亦可出现短暂的镇痛效应,作用仅可维持几分钟,若用人工合成的脑啡肽,在体内降解速度慢,无论外周或脑内给药都有较强的镇痛作用。脑啡肽在脊髓背角胶质区浓度很高,它可能是调节痛觉传入活动的神经递质^[16]。脑啡肽含量的变化则较为独特,从中孕到分娩活跃期这一较长时间里,母体血浆脑啡肽含量维持在正常水平,一直到分娩时才显著上升,产后 24h还进一步升高,但其上升幅度仅为对照组的 1倍多^[1]。血清样本获取为分娩即刻,从临产到胎儿娩出,亮-脑啡肽的镇痛作用可能比 β-内啡肽和强啡肽要弱得多,但研究发现。亮啡肽可协同 β-内啡肽的镇痛作用。

[参考文献]

- [1]胡电,古航,洪新如,等.内源性阿片肽在正常妊娠和分娩中的变化[J].第二军医大学学报,2003,24(3):311-313.
- [2]Hoffman D J, Abboud T K, Haase H R, et al. Plasma beta-endorphin concentrations prior to and during pregnancy, in labor, and after delivery[J]. Am J Obstet Gynecol 1984, 150(11): 492-496.
- [3]Saisto T, Kaaja R, Helke S, et al. Norepinephrine, adrenocorticotropin, cortisol and beta-endorphin in women suffering from fear of labor: responses to the cold pressor test during and after pregnancy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004, 83(1): 19-26.
- [4]Bacigalupo G, Riese S, Rosendahl H, et al. Quantitative relationships between pain intensities during labor and beta-endorphin and cortisol concentrations in plasma: Decline of the hormone concentrations in the early postpartum period[J]. J Perinat Med, 1990, 18(4): 289-296.
- [5]Nakagawa Y, Fuke Y, Inahara M, et al. Maternal plasma beta-endorphin levels during labor in relation to maternal obesity[J].

- Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1994 70(4): 471-477.
- [6] Saisto T, Kaaja R, Ylikorkala O, *et al* Reduced pain tolerance during and after pregnancy in women suffering from fear of labor [J]. *Pain* 2001, 93(2): 123-127.
- [7] Dawson B M, Gintzler A R. Gestational and ovarian sex steroid antinociception: synergy between spinal kappa and delta opioid systems [J]. *Brain Res* 1998 794(1): 61-67.
- [8] Dawson B M, Gintzler A R. Involvement of spinal cord delta opiate receptors in the antinociception of gestation and its hormonal simulation [J]. *Brain Res* 1997 757(1): 37-42.
- [9] Jarvis S, McLean K A, Chimside J *et al* Opioid-mediated changes in nociceptive threshold during pregnancy and parturition in the sow [J]. *Pain*, 1997 72(1-2): 153-159.
- [10] 高秀. 针刺镇痛机制的研究 [J]. 国外医学中医中药分册, 1999 21(3): 21-27.
- [11] Millan M J. Descending control of pain [J]. *Prog Neurobiol* 2002 66: 355-474.
- [12] 柴小青, 陈昆洲, 阎淑珍, 等. 硬膜外麻醉下血浆内源性阿片肽水平与胆心反射 [J]. 临床麻醉学杂志, 1997 13(4): 215-217.
- [13] Zachariou V, Goldstein B D. Opioid receptor modulation of the release of substance P-like immunoreactivity in the dorsal horn of the rat following mechanical or thermal noxious stimulation [J]. *Brain Res* 1996 736: 305-314.
- [14] Zachariou V, Goldstein B D. Kappa-opioid receptor modulation of the release of substance P in the dorsal horn [J]. *Brain Res* 1996 706: 80-88.
- [15] Bakli E, Conti P, Conti R, *et al* Hypemocceptive syndromes and pharmacological inhibition of endorphin endogenous opioid degradation [J]. *Int J Clin Pharm Res* 1986, 6(1): 19.
- [16] 张镜如主编. 生理学 [M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 310-311.

[责任编辑: 韩 蓁]

婴幼儿唾液中三种免疫学指标的研究

杨媛媛¹, 刘黎明¹, 孙晓勉¹, 贾梅², 王懿¹, 杨文方¹, 张水平², Kevin A cheson³

(1. 西安交通大学医学院附属第1医院妇幼保健中心, 陕西西安 710061;

2. 西安市妇幼保健院, 陕西西安 710003; 3. 瑞士洛桑雀巢国际研究中心)

[摘要]目的 了解正常儿童唾液中 sIgA、IL-6 与 TNF- α 的含量及其相互关系。方法 采取随机整群抽样的方法对陕西农村 391 名出生至 18 个月婴幼儿进行调查, 并对其中 55 名婴幼儿采用 ELISA 方法检测唾液中 sIgA、IL-6 与 TNF- α 的含量及其粪便中 sIgA 含量。结果 0~18 个月龄婴幼儿 sIgA (B 组 48 29700 \pm 55 28781)、IL-6 (B 组 100 36200 \pm 22 79248) 与 TNF- α (B 组 199 05850 \pm 182 18959) 的均数随年龄增大而变化的趋势基本一致, 在 B 组 (4~6 月) 中均为最高, 但统计学分析无显著性差异 ($P > 0.05$), 1 岁后趋于平稳; 且唾液中 sIgA 含量与母乳喂养量、粪便 sIgA 含量无明显相关性。结论 0~18 个月龄的婴幼儿唾液中 sIgA、IL-6、TNF- α 水平均较低, 局部免疫功能较差, 因此容易发生病毒及细菌的感染, 应提高 6 个月辅食的质和量, 促进婴幼儿生长发育。但是唾液检测并不能代替粪便中 sIgA 检测, 特别不适用于婴幼儿胃肠道功能及胃肠病 (腹泻病等) 的监测。

[关键词] 婴幼儿; 唾液; 免疫学指标

[中图分类号] R392.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2006)01-0014-03

A research on three immune markers in infantile saliva

YANG Yuan-yuan¹, LIU Liming¹, SUN Xiaomian¹, JIA Mei², WANG Yi¹, YANG Wen-fang¹, ZHANG Shui-ping³, Kevin A cheson²

(1. *The Maternal and Child Health Center, The First Affiliated Hospital of Medical College Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China*; 2. *Xi'an Municipal Maternal and Child Health Hospital, Shaanxi Xi'an 710003, China*; 3. *Nestle Ltd, Nestle Research Center, Lausanne Switzerland*)

[Abstract] **Objective** To learn the contents and to investigate mutual relationship of sIgA, IL-6 and TNF- α in normal infantile saliva. **Methods** A total of 391 infants aged 0 to 18 months old were selected from the rural areas of Shaan'xi Province by using the stratified cluster sampling method. Of which, 55 infants were studied by using ELISA for detection of IgA, IL-6, TNF- α in saliva and fecal sIgA. **Results** The changing tendency of sIgA, IL-6 and TNF- α in five groups was basically identical with increase of age, the highest values of all three indexes were in B group (aged 4 to 6 months), but there were no significant differences between the five groups ($P > 0.05$), they tended to stable after 1 year old of age and there was no significant relationship between the concentration of sIgA and the amount of breast milk or fecal sIgA. **Conclusion** The levels of sIgA, IL-6 and TNF- α are lower in infants aged from birth to 18 months, the rural areas local immunity is weak, therefore, these children are susceptible to bacterial and viral infections, so we should raise the quality and quantity of complementary foods to promote infantile growth and development. However, the detection of salivary sIgA cannot replace the fecal sIgA, especially in monitoring infantile gastrointestinal tract function or gastroenteropathy (eg diarrhea).

[Key words] Infant saliva; immune marker

唾液这种体液, 包含了人体内很多信息。如今, 越来越多的医学研究者已经认识到, 唾液是人体的一面镜子, 唾液中很多成分能够反映人体的营养状况、免疫状况和疾病状态。唾

液检测已经成为一项重要的疾病评价依据和解决其他医学问题的辅助手段, 易于操作, 没有损伤性。目前, 已开展了应用唾液诊断疾病和分析唾液中微量元素的有关研究, 但是关于

[收稿日期] 2005-12-12

[作者简介] 杨媛媛 (1979-), 女, 在读研究生, 主要从事婴幼儿保健与营养的研究。

[通讯作者] 刘黎明, 教授。

[基金项目] 瑞士儿童营养国际合作项目 (99001)