

·临床研究·

产妇宫内感染相关炎症因子与早产儿脑损伤的相关性分析

付成娟,刘青,刘刚,卢国增

作者单位
徐州市儿童医院新
生儿内科门诊
江苏 徐州 221000
基金项目
江苏省妇幼健康科
研项目(No. F2013
55)
收稿日期
2017-11-01
通讯作者
付成娟
471825276@qq.
com

摘要 目的:探讨产妇宫内感染相关炎症因子与早产儿脑损伤的相关性。方法:选择早产儿(孕周≤34周)119例,按母体孕期是否宫内感染分为宫内感染组(41例)和非宫内感染组(78例)。早产儿行颅脑超声、CT或MRI检测判定是否脑损伤及严重程度。收集母体宫内分泌物,并采用酶联免疫分析法进行IL-6、TNF-α和IL-10炎症因子检测,分析炎症因子与脑损伤严重程度的相关性。**结果:**宫内感染组早产儿的脑损伤发生率高于非宫内感染组(68.29% v.s. 14.10%, $\chi^2=33.401$, $P=0.000$);宫内感染组和非宫内感染组脑损伤早产儿的母体宫内分泌物中IL-6、TNF-α和IL-10表达均高于非脑损伤早产儿,且宫内感染组脑损伤早产儿的母体宫内分泌物中IL-6、TNF-α和IL-10表达均高于非宫内感染组非脑损伤早产儿(均 $P<0.05$)。随着早产儿脑损伤越严重,母体IL-6、TNF-α、IL-10表达水平提升(均 $P<0.05$)。母体IL-6、TNF-α、IL-10表达水平与产儿脑损伤严重程度正相关,相关系数分别为0.281、0.295和0.319。**结论:**母体宫内感染可提升早产儿脑损伤的风险性,且早产儿脑损伤与母体宫内IL-6、TNF-α和IL-10炎症因子的表达水平提升相关。

关键词 宫内感染;早产儿;脑损伤;炎症因子
中图分类号 R741;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.014

近年来,随着围产医学技术的迅速提高,全球早产儿的存活率显著提升^[1]。但早产儿的生存质量仍然是困扰围产医学的一个重要课题,早产儿远期认知、行为缺陷、社交障碍等脑损伤表现给早产儿生存质量带来了重要的影响,也为社会和家庭带来巨大的负担^[2,3]。早产儿脑损伤是一个综合概念,是多种病理相互促进的结果。已有研究证实早产儿脑损伤的发病原因主要有三大类,一是胎儿母体内脑实质损伤和母体内脑实质发育异常^[4];二是发育阶段、分娩期间、分娩后的缺氧缺血^[5];三是围生期各种高危并发症,如妊娠期高血压、糖尿病、贫血、心衰、癫痫等^[6]。但近年来研究显示,母体宫内感染也为早产儿脑损伤的高危因素^[7],但母体宫内感染的相关细胞因子水平与早产儿脑损伤的关系的研究较少。鉴于此,本研究以近期在院收治的早产儿为回顾性研究对象,探讨母体宫内感染相关炎症因子与早产儿脑损伤的相关性,并进一步探讨宫内感染相关炎症因子在预测早产儿脑损伤中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以2016年1月至2017年9月期间我院收治的早产儿为回顾性研究对象。纳入标准:①分娩时孕周≤34周,且为单胎;②获得医院伦理委员会批准,且新生儿监护人签订研究知情同意书;③产妇无合并妊娠期并发症,如妊娠期高血压、糖尿病、贫血、心衰、癫痫等;④产妇无严重内科病史。共纳入早产儿119例,其中男57例,女62例。问询孕母孕期是否有宫内感染病史并行宫内感染临床检查,以母体有孕期宫内感染病史且宫内感染临床确诊的早

产儿41例为宫内感染组,其余早产儿78例为非宫内感染组。

1.2 方法

1.2.1 宫内感染诊断及标准 卫生棉收集母体宫内分泌物行宫内感染检查。诊断标准^[8]:绒毛膜或羊膜炎性表现,分泌物臭味,母体体温>37.5℃,脉搏>100次/min,血常规WBC>15×10⁹/L。

1.2.2 早产儿脑损伤诊断标准^[9] 早产儿行颅脑超声、CT及MRI检测。若早产儿表现出反应差、肌张力低下等非特异性症状,且满足以下任意一项则判定为脑损伤:①颅脑超声显示脑白质回声加强;②在排除颅内出血及其他先天性病变情况下,颅脑CT显示脑白质低密度区域信号;③颅脑MRI显示侧脑室短T₁、T₂信号,且弥散加权成像显示异常高信号。

1.2.3 早产儿脑损伤程度分级标准^[9] 轻度:病灶局限于大脑半球1~2个脑叶,病灶灰白质信号模糊,且不伴有脑室内其他组织脑白质受累;中度:病灶累及两侧大脑3~4个脑叶,病灶灰白质信号模糊甚至消失,且伴有脑室内其他组织脑白质受累;重度:病灶累及两侧大脑4个脑叶以上,病灶灰白质信号完全消失,且伴有脑室内其他组织脑白质受累。

1.2.4 宫内感染炎症因子检测 卫生棉收集母体宫内分泌物行宫内炎症因子检测,以酶联免疫分析法测定白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和IL-10表达水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学处理。计数资料采用百分比表示, χ^2 检验;计量资料以(均值±标准差)表示,组间 t 检验。相关性分析采用

Pearson相关性分析法,脑损伤严重程度赋值为:轻度=1,中度=2,重度=3;母体炎症因子表达水平以原值输入。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组早产儿一般资料比较

宫内感染组和非宫内感染组早产儿的平均胎龄、平均体重、孕母年龄及生产方式比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表1。

2.2 2组早产儿的脑损伤发生情况比较

根据早产儿脑损伤病理诊断结果,宫内感染组早产儿发生脑损伤28例(68.29%),非宫内感染组早产儿发生脑损伤11例(14.10%),2组比较有显著性差异($\chi^2=33.401, P=0.000$)。

2.3 2组早产儿母体炎症因子表达水平分析

宫内感染组和非宫内感染组中,脑损伤早产儿的IL-6、TNF- α 和IL-10表达均高于非脑损伤早产儿,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),且宫内感染组母体的IL-6、TNF- α 和IL-10表达均高于非宫内感染组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

2.4 宫内感染组早产儿脑损伤严重程度与母体炎症因子表达水平的相关性分析

随着早产儿脑损伤越严重,母体IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平提升,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表3。母体IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平与产儿脑损伤严重程度正相关,相关系数分别为0.281、0.295和0.319。

3 讨论

母体宫内感染对母体及胎儿的影响取决于胎龄、病原体毒力、母体和胎儿的免疫能力等,在孕周较短情况下,由于胎儿发育不成熟,免疫能力低下,可导致死胎、死产及早产畸形等^[8]。若母体宫内感染为先天性风疹、先天性梅毒、乙型肝炎病毒等慢性感染,极易导致胎儿在母体内产生免疫应答,导致胎儿早产后免疫耐受,各种炎症病原体的持续存在最终导致早产后出现脑损伤,造成早产儿的视力、听力、神经等系统发育障碍^[9-11]。已有研究证实,IL-6、TNF- α 、IL-10及一些抗炎细胞因子不仅与宫内感染有关,而且极易诱发胎儿早产^[12]。同时亦有研究证实,胎儿在母体宫内的多种炎症反应综合征(如新生儿死亡、呼吸窘迫综合征、继发性脑瘫、围产儿脑损伤等)与母体宫内感染密切相关^[13-15]。但母体宫内感染的相关炎症因子是否与围产儿脑损伤具有相关性少见报道。

当前,母体宫内感染的发生发展机制研究取得了一定的进

表1 2组早产儿的一般资料比较

组别	例数	早产儿胎龄/(周, $\bar{x}\pm s$)	早产儿体重/(kg, $\bar{x}\pm s$)	产母年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	生产方式[例(%)]	
					顺产	剖宫产
宫内感染组	41	28.74 $\pm$ 2.18	2.49 $\pm$ 0.71	26.31 $\pm$ 3.21	33(80.49)	8(19.51)
非宫内感染组	78	28.63 $\pm$ 2.22	2.50 $\pm$ 0.72	26.33 $\pm$ 3.18	62(79.48)	16(20.52)
χ^2 值或 t 值		0.258	0.072	0.032	0.012	
P 值		0.154	0.215	0.312	0.486	

表2 2组早产儿的母体相关炎症因子比较($\mu\text{g/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6	TNF- α	IL-10
非宫内感染组	78			
非脑损伤	67	73.49 $\pm$ 18.46	4.11 $\pm$ 0.92	5.19 $\pm$ 1.24
脑损伤	11	93.18 $\pm$ 20.44	6.56 $\pm$ 1.08	6.84 $\pm$ 1.52
t 值		3.231	7.990	3.961
P 值		0.021	0.010	0.002
宫内感染组	41			
非脑损伤	13	73.51 $\pm$ 18.82 ^①	4.08 $\pm$ 0.91	5.21 $\pm$ 1.23
脑损伤	28	123.84 $\pm$ 24.74 ^①	7.78 $\pm$ 1.38 ^①	8.86 $\pm$ 1.83 ^①
t 值		6.497	8.790	6.518
P 值		0.011	0.008	0.011

注:与非宫内感染组比较, ^① $P<0.05$

表3 早产儿脑损伤严重程度与母体炎症因子表达水平的相关性分析($\mu\text{g/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6	TNF- α	IL-10
轻度脑损伤	12	104.25 $\pm$ 22.21	6.25 $\pm$ 1.08	6.25 $\pm$ 1.46
中度脑损伤	11	123.84 $\pm$ 24.51	7.78 $\pm$ 1.38	8.86 $\pm$ 1.83
重度脑损伤	5	141.43 $\pm$ 26.26	8.63 $\pm$ 1.56	10.03 $\pm$ 2.04
F 值		6.581	7.515	8.251
P 值		0.008	0.006	0.003

展,且主要集中于炎症因子方面。围产期宫内感染对胎儿发育有着重要的影响,极易引发胎儿体内的一系列炎症反应。Bonifacio等^[16]在大肠杆菌诱导的大鼠宫内感染模型研究中发现,胶质纤维酸性蛋白表达水平与IL-6、TNF- α 表达水平正相关,因此考虑大鼠宫内感染与大鼠脑白质损伤有关,并推测IL-6、TNF- α 可能参与宫内感染大鼠的脑白质损伤过程。Buhimschi等^[17]研究发现母体IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平与新生儿脑瘫病情发展相关,且随着IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平提升与母体先天性风疹、先天性梅毒、乙型肝炎病毒等慢性宫内感染密切相关,母体炎症反应是导致新生儿脑损伤的高危因素。本研究119例胎龄 ≤ 34 周早产儿的脑损伤发生率为32.77%(39/119),当母体有宫内感染时,早产儿脑损伤的发生率则提升至68.29%,明显高于母体非宫内感染时早产儿的脑损伤发生率14.10%,宫内感染致早产儿发生脑损伤风险是非宫内感染致早产儿发生脑损伤风险的4.84倍,表明宫内感染是早产儿脑损伤的危险因素。

IL-6、TNF- α 、IL-10均是炎症反应中的重要标志产物,在各种感染性疾病和损伤性疾病的急性期均能检测出表达水平明显升高^[18]。众多研究表明宫内感染时,产妇宫内分泌物中IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平明显高于未发生宫内感染者,动态监测产妇宫内分泌物IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平可早期发现产妇的宫内感染^[19,20]。本研究证实,宫内感染组和非宫内感染组脑损伤早产儿母体宫内分泌物的IL-6、TNF- α 和IL-10表达均高于非脑损伤早产儿,且宫内感染组脑损伤早产儿母体宫内分泌物中IL-6、TNF- α 和IL-10表达均高于非宫内感染组非脑损伤早产儿,差异有统计学意义($P<0.05$),提示早产儿脑损伤与母体宫内IL-6、TNF- α 和IL-10炎症因子的表达水平提升相关。另外本研究还证实,随着早产儿脑损伤越严重,母体IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平提升,差异有统计学意义($P<0.05$),母体IL-6、TNF- α 、IL-10表达水平与产儿脑损伤严重程度正相关,提示母体宫内IL-6、TNF- α 和IL-10高表达在预测早产儿脑损伤中有一定的参考价值。

总之,母体宫内感染可提升早产儿脑损伤的风险性,且早产儿脑损伤与母体宫内IL-6、TNF- α 和IL-10炎症因子的表达水平提升相关,母体宫内IL-6、TNF- α 和IL-10高表达在预测早产儿脑损伤中有一定的参考价值。但本研究样本量较少,未能进

行作用机制方面的探讨,这需要后续研究工作推进。

参考文献

- [1] 张梅, 钱红艳, 匡晓妮. 早产儿矫正年龄1岁时神经发育特征分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 2: 117-121.
- [2] 瞿运萍, 李丹, 孟丽娟. 早产儿出院后营养管理方式与随访研究[J]. 当代医学, 2017, 13: 327-329.
- [3] 梅笑寒. 神经节苷脂和神经生长因子治疗小儿脑损伤的效果比较[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 553-554.
- [4] 徐凤丹, 孔祥永, 封志纯. 480例住院新生儿的病死率及死亡原因分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 17: 228-234.
- [5] 林颖仪, 黄水清. 早产儿脑损伤影像学及脑电图诊断的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2017, 7: 448-450.
- [6] 张莹, 王青, 黄梦然. 产妇产内感染对早产儿脑损伤与细胞因子的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 9: 419-424.
- [7] 王玉, 安娜, 孙东明. 早产儿脑损伤感染的危险因素与磁共振成像的诊断分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 7: 123-126.
- [8] 乐杰. 妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 137-138.
- [9] 中国医师协会新生儿专业委员会. 早产儿脑损伤诊断与防治专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14: 883-884.
- [10] Chaiworapongsa T, Romem R, Berry SM, et al. The role of granulocyte colony-stimulating factor in the neutrophilia observed in the fetal inflammatory response syndrome[J]. J Perinat Med, 2015, 39: 653-666.
- [11] 冯娟, 罗萍, 陈惠丽. 产后宫内感染的影响因素及病原菌分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 17: 219-223.
- [12] 李占魁, 白瑞苗. 宫内感染与早产儿脑损伤[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 6: 449-454.
- [13] Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, et al. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 173: 606-612.
- [14] 陈英. 早产儿脑损伤与母亲宫内感染及炎症因子的关系探讨[D]. 山东大学, 2015.
- [15] 李丽, 王少华. 宫内感染致早产儿多器官功能损伤机制研究进展[J]. 医学综述, 2015, 13: 319-322.
- [16] Bonifacio SL, Gonzalez F, Ferriero DM. Central nervous system injury and neuroprotection[M]. Netherlands: Elsevier, 2015, 12: 869-891.
- [17] Buhimschi CS, Dulay AT, Abdel-Razeq S, et al. Fetal inflammatory response in women with proteomic biomarkers characteristic of intra-amniotic inflammation and preterm birth[J]. BJOG, 2016, 116: 257-267.
- [18] 马丙祥, 宋淑芬, 张建奎. 丹参注射液对宫内感染致早产仔鼠脑室周围白质软化症中NGF及GDNF表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 21: 631-634.
- [19] Hüppi PS, Gressens P. White matter damage and encephalopathy of prematurity [M]. Missouri: Elsevier Mosby, 2011, 13: 917-936.
- [20] 蓝海燕, 杨杰, 孟娜娜. 宫内感染对早产儿脑损伤的影响及发病机制研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2015, 16: 324-327.

(本文编辑:王晶)