

· 临床分析 ·

宫内感染产妇分娩的早产儿血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平与心肌酶指标及脑损伤相关性饶鸣皋¹ 蒋晓宏²

1.安徽省合肥市第八人民医院(238000);2.安徽医科大学附属巢湖医院

摘要 目的:探究宫内感染产妇分娩的早产儿血清白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平与心肌酶指标及脑损伤的关系。方法:回顾性分析本院2017年1月—2021年5月收治的160例早产儿临床资料,其中宫内感染产妇分娩的早产儿77例为感染组,健康产妇分娩的早产儿83例为非感染组;感染组早产儿发生脑损伤41例为脑损组,未发生脑损伤为非脑损组36例。检测各组早产儿脐带血清IL-6、IL-10、TNF- α 水平以及心肌酶指标水平,分析血清IL-6、IL-10、TNF- α 与肌酸激酶(CK)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)关系,分析血清IL-6、IL-10、TNF- α 与脑损伤关系。结果:感染组血清IL-6、TNF- α 水平均高于非感染组,IL-10水平低于非感染组,CK、 α -HBDH水平均高于非感染组;脑损组血清IL-6、TNF- α 水平均高于非脑损组,IL-10水平低于非脑损组(均 $P<0.01$)。Person相关性分析,CK与IL-6、TNF- α 水平均呈正相关,与IL-10水平呈负相关, α -HBDH与IL-6、TNF- α 水平均呈正相关,与IL-10水平呈负相关;Spearman相关性分析,IL-6、TNF- α 水平与脑损伤均呈正相关,IL-10水平与脑损伤呈负相关(均 $P<0.05$)。结论:宫内感染产妇分娩的早产儿血清IL-6、IL-10、TNF- α 水平与心肌酶指标及脑损伤存在一定相关性,提示临床加强血清指标监测,为评估新生儿脑损伤及心肌酶水平提供参考。

关键词 宫内感染;早产儿;炎症细胞因子;心肌酶;脑损伤;相关性

Correlation between the levels of serum interleukin-6, interleukin-10, and tumor necrosis factor- α of premature infants with intrauterine infection and their myocardial enzyme indexes levels and brain injury

RAO Minggao¹, JIANG Xiaohong²

1. The Eighth People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui Province, 238000;2. Chaohu Hospital of Anhui Medical University

Abstract Objective: To explore the correlation between the levels of serum interleukin (IL) -6, IL-10, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) of premature infants with intrauterine infection and their myocardial enzyme indexes levels and brain injury. Methods: The clinical data of 160 preterm infants from January 2017 to May 2021 were analyzed retrospectively. Among them, 77 infants with intrauterine infection were included in group A, and 83 infants without intrauterine infection were included in group B. In the group A, there were 41 cases with brain injury and 36 cases without brain injury. The levels of serum IL-6, IL-10, and TNF- α , and the levels of myocardial enzymes indexes of the infants in the two groups were detected. The correlation between the levels of serum IL-6, IL-10, and TNF- α of the infants and their levels of creatine kinase (CK), α -hydroxybutyrate dehydrogenase (α -HBDH), and their brain injury was analyzed. Results: The levels of serum IL-6 and TNF- α , and the levels of CK and α -HBDH of the infants in group A were significantly higher than those of the infants in group B, but the level of IL-10 of the infants in group A was significantly lower. In group A, the levels of serum IL-6 and TNF- α of the infants with brain injury were significantly higher than those of the infants without brain injury, but the level of IL-10 of the infants with brain injury was significantly lower (all $P<0.01$). Person correlation analysis showed that the CK level of the infants was positively correlated with their IL-6 and TNF- α levels, but was negatively correlated with their IL-10 level. The level of α -HBDH of the

infants was positively correlated with their IL-6 and TNF- α levels, but was negatively correlated with their IL-10 level (all $P < 0.05$). Conclusion: There were some correlation between the levels of serum IL-6, IL-10, and TNF- α of the premature infants with intrauterine infection and their myocardial enzyme indexes levels and brain injury. So in clinical practice, the serum IL-6, IL-10, and TNF- α levels of these infants should be monitor strengthen, so as to provide the references for evaluating the neonatal brain injury and myocardial enzyme levels.

Key words Intrauterine infection; Premature infant; Inflammatory cytokines; Myocardial enzymes; Brain injury; Correlation

据流行病学统计^[1],宫内感染新生儿占新生儿总体的 2.5% 以上,伴有妊娠中晚期综合征人群尤其甚;宫内感染产妇分娩的早产儿预后相对较差,早产儿脑部功能、心肌细胞功能等均可能伴有不同程度损伤,远期转归异质性偏高^[2]。但目前临床中针对宫内感染产妇分娩的早产儿预后评估有效值尚且不足,而血清学检查具有创伤小且费用低等特点,可广泛开展于临床中。有研究表明^[3]白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等异常表达可促进宫内感染早产儿病情进展。早产新生儿心肌细胞稚嫩且未成熟,对缺氧尤其敏感^[4];一般心肌损伤程度可采用心电图、B 超、心脏病理等指标综合判定^[5],但早产新生儿心肌损害尚缺乏特异性诊断指标^[6],而心电图及 B 超等检查在早期较难发现。为进一步探究血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平与心肌酶指标及脑损伤的病情关系,本研究对早产儿临床资料进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2017 年 1 月—2021 年 5 月本院收治的 160 例早产儿临床资料。纳入标准:①胎龄 28~34 周,单胎;②产妇无妊娠期高血压、癫痫、心衰、贫血以及糖尿病等妊娠期并发症;③产妇无严重内科病史,且依从性良好,意识清醒、配合随访调查,有一定理解和表达能力;④产妇及早产儿临床资料完整。排除标准:①早产儿神经系统发育畸形(包括脑积水与脊膨出等);②早产儿染色体异常、存在遗传代谢病;③产检明确胎儿颅脑异常;④产妇确诊为弓形虫、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、梅毒、风疹病毒感染。本研究经院伦理委员会审批。

1.2 诊断方法

1.2.1 宫内感染 用卫生棉收集产妇宫内分泌物行感染检查。诊断标准:①分娩前 3 天出现体温 \geq

38.5℃,绒毛膜、羊膜呈炎性表现;②分娩时心率高于 100 次/min、胎心率超 160 次/min、羊水伴有臭味或Ⅲ度污染;③产后伴有子宫疼痛,24h 血液检测白细胞(WBC)计数 $\geq 15 \times 10^9/L$ 。

1.2.2 脑损伤 早产儿于出生后 3d 内行 B 超颅脑检查,每隔 1 周复查 1 次,若存在显示不清、疑似颅内病变,于生命体征平稳后采用磁共振成像(MRI)检测。患儿出现非特异性症状(包括反映差、肌张力偏低等),同时符合以下任意一项症状则诊断为脑损伤:①颅脑 B 超脑白质回声加强;②脑室周围白质软化;③脑室内及周围出血、小脑、基底核、蛛网膜下腔、桥脑等部位出血;④脑梗死等其他表现。

1.3 炎症因子及心肌酶检测

早产儿脐带出血 5min 内采集脐带血,分为两份:一份置入抗凝管,离心取血清,采用武汉赛培生物科技有限公司试剂盒行酶联免疫吸附法检测血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平;一份置入枸橼酸钠抗凝管,采用美国杜邦 RXL 生化分析仪、配套试剂检测肌酸激酶(CK), α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 数据分析。计数资料以(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验;采用 Person 相关性分析血清 IL-6、IL-10、TNF- α 与 CK、 α -HBDH 关系, Spearman 相关性分析血清 IL-6、IL-10、TNF- α 与脑损伤的关系。以 $P < 0.05$ 为存在统计学差异。

2 结果

2.1 早产儿一般情况

宫内感染产妇分娩的早产儿 77 例为感染组,健康产妇分娩的早产儿 83 例为非感染组;依据感染组早产儿是否存在脑损伤分为脑损伤组 41 例、非脑损伤组 36 例。各组早产儿一般资料比较无差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组早产儿临床资料比较

组别	例数	胎龄[例(%)]		性别[例(%)]		体质量 (kg, $\bar{x} \pm s$)	分娩方式[例(%)]	
		<30 周	≥30 周	男	女		剖宫产	自然分娩
感染组	77	53(68.8)	24(31.2)	55(71.4)	22(28.6)	1.9±0.6	40(52.0)	37(48.1)
非感染组	83	58(69.9)	25(30.1)	57(68.7)	26(31.3)	2.0±0.5	39(47.0)	44(53.0)
χ^2/t		0.021	0.021	0.144	0.144	0.327	0.018	0.018
<i>P</i>		0.886	0.886	0.704	0.704	0.744	0.893	0.893
脑损组	41	32(78.1)	9(22.0)	28(68.3)	13(31.7)	1.9±0.4	25(61.0)	16(39.0)
非脑损组	36	21(58.3)	15(41.7)	27(75.0)	9(25.0)	2.0±0.6	15(42.7)	21(58.3)
<i>t</i>		3.473	3.473	0.423	0.423	1.071	2.863	2.863
<i>P</i>		0.062	0.062	0.516	0.516	0.288	0.091	0.091

2.2 血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平

感染组血清 IL-6、TNF- α 水平均高于非感染组, IL-10 水平低于非感染组; 脑损组血清 IL-6、TNF- α 水平均高于非脑损组, IL-10 水平低于非感染组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 心肌酶指标水平

感染组 CK (398.53 ± 45.23 U/L)、 α -HBDH (352.70 ± 47.34 U/L) 水平均高于非感染组 (172.43 ± 21.47 U/L、 163.21 ± 25.52 U/L) ($t = 40.857$ 、 31.826 , 均 $P < 0.01$)。

表 2 各组早产儿血清指标比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6	IL-10	TNF- α
感染组	77	5.73 ± 1.54	1.34 ± 0.19	4.62 ± 0.93
非感染组	83	1.96 ± 0.41	1.63 ± 0.32	2.35 ± 0.29
<i>t/P</i>		$21.501 / < 0.001$	$6.902 / < 0.001$	$21.160 / < 0.001$
脑损组	41	8.57 ± 1.49	1.13 ± 0.14	5.89 ± 0.87
非脑损组	36	2.89 ± 1.03	1.55 ± 0.17	3.76 ± 0.92
<i>t/P</i>		$19.191 / < 0.001$	$11.885 / < 0.001$	$10.435 / < 0.001$

2.4 血清 IL-6、IL-10、TNF- α 与心肌酶 CK、 α -HBDH 指标相关性

Person 相关性分析显示, CK 与 IL-6、TNF- α 水平均呈正相关 ($r = 0.602, 0.751$), 与 IL-10 水平呈负相关 ($r = -0.734$); α -HBDH 与 IL-6、TNF- α 水平均呈正相关 ($r = 0.606, 0.785$), 与 IL-10 水平呈负相关 ($r = -0.826$) (均 $P < 0.05$)。

2.5 各指标与脑损伤的相关性

Spearman 相关性分析显示, IL-6、TNF- α 水平与脑损伤呈正相关 ($r = 0.864, 0.420$), IL-10 水平与脑损伤呈负相关 ($r = -0.608$) (均 $P < 0.05$)。

3 讨论

胎膜早破等导致的早产儿中, 宫内感染概率较高^[7]。部分研究认为^[8] 宫内感染早产儿肝肾功能失代偿较明显, 其发生器官功能障碍风险偏高; 且具有较差的心肌细胞膜稳定性, 易于早期诱发心肌细胞缺血性损伤。虽有研究发现^[9] 脐带血或早产儿出血

后外周血中 C 反应蛋白、中性粒细胞等指标可对预后评估作用, 并指出 C 反应蛋白、中性粒细胞高表达或与患儿心肌细胞损伤等密切相关, 但该评估灵敏度、特异度均偏低, 诊断学、评估指标一致性相对较差^[10]。故探究宫内感染早产儿其他指标, 可为临床寻找更有效的预后评估指标提供参考。

本研究结果显示, 感染组早产儿脐带血 IL-6、TNF- α 、CK、 α -HBDH 水平均高于非感染组, 而 IL-10 水平低于非感染组; Person 相关性分析显示, 血清 CK、 α -HBDH 与 IL-6、TNF- α 水平均呈正相关, 与 IL-10 水平呈负相关, 可见宫内感染产妇分娩的早产儿心肌酶指标水平与 IL-6、IL-10、TNF- α 水平有关。IL-6、IL-10、TNF- α 均为机体炎症反应标志产物, IL-6 是致炎因子^[11], 具有促进 T 细胞与 B 细胞增殖、刺激产生急性期反应蛋白与 B 细胞分泌免疫球蛋白等功能。TNF- α 与炎症反应密切相关, 亦为致炎因子, 可刺激炎症反应并促进血管内皮细胞与单核巨噬细胞产生 IL-6 等因子^[12]。早产儿被感

染后,炎症急性期大量分泌 IL-6 参与炎症病理性病变过程。IL-10 通过对细胞表面分子、促炎因子以及炎症趋化因子表达进行抑制,增加免疫分子活性,进而产生抑炎作用^[13]。心肌酶^[14]广泛分布于机体心肌、肾脏、脾等组织中,若发生炎症浸润等侵害正常机体组织,使细胞组织变性,则心肌酶将释放入血液中导致血清心肌酶水平升高。早产儿重症感染多伴有复合型损伤,且侵害范围较广,大量自由基、脂质过氧化物侵袭正常细胞,进而改变使细胞膜通透性,促进心肌酶水平上升。

本研究脑损组早产儿血清 IL-6、TNF- α 水平均高于非脑损组,IL-10 水平低于非脑损组;Spearman 相关性分析显示,IL-6、TNF- α 、IL-10 水平与脑损伤均有关。究其原因,或与产妇宫内感染导致产妇机体炎性介质表达异常,使新生儿脑白质供血、软化发生异常,进一步影响患儿脑部供血以及脑血流调节能力,进而使患儿脑部遭受损害^[15]。有研究^[16]认为,产妇围产期宫内感染可一定程度影响胎儿发育,且易引起胎儿发生炎症反应;产妇 IL-6、IL-10、TNF- α 水平与脑瘫患儿病情发展呈相关性,水平提升与风疹、梅毒、乙肝等慢性宫内感染发生密切相关^[17]。由此可见产妇宫内感染及其炎性反应或是致使早产儿发生脑损伤的高危因素。

概而论之,宫内感染产妇分娩的早产儿脐带血 IL-6、IL-10、TNF- α 水平与心肌酶指标及脑损伤存在一定相关性,提示临床应加强监测,进而为评估新生儿脑损伤提供参考。

参考文献

- [1] 张健,刘光辉,赵钰玮,等. 安徽省住院早产儿脑损伤多中心流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(2):114-119.
- [2] Chen CY, Essien MD, Johnson AJ, et al. Use of mean platelet volume in the assessment of intrauterine infection in newborns with combined thrombocytopenia and leukopenia at birth[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2021,34(3):346-352.
- [3] Wisgrill L, Weinhandl A, Unterasinger L, et al. Interleukin-6 serum levels predict surgical intervention in infants with necrotizing enterocolitis[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(3): 449-454.
- [4] 周茜,杨曦,苏瑛,等. 血清肌钙蛋白 I 升高在评价足月新生儿心肌损害中的意义[J]. 中国病案,2021,22(5):91-95.
- [5] Andrade Gomes HJ, de Padua Vieira Alves V, Nacif MS. The value of T1 mapping techniques in the assessment of myocardial interstitial fibrosis[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2019,27(3):563-574.
- [6] 魏继红,杨小巍,柏金秀,等. H-FABP 及 cTnI 联合检测在诊断新生儿低血糖后心肌损害中的应用[J]. 重庆医学,2015(31):4358-4360.
- [7] Gao F, Jiang X, Li Q, et al. Association of miR-182 expression in amniotic fluid with intrauterine infection and brain injury in premature infants[J]. Exp Ther Med,2018,16(3):1905-1909.
- [8] 吴新婷,卞伟妮,郑玲芳,等. 促红细胞生成素对脑损伤早产儿 NBNA 评分、肝肾功能以及脑干听觉诱发电位的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(2):349-352.
- [9] 原瑞芳,王云花,李洁,等. 早产儿脐带血与静脉血检验结果差异性的比较及其临床意义[J]. 医药论坛杂志,2021,42(2):90-93.
- [10] 陈珊珊,朱含笑,吴锦红. 脐动脉血超敏 C 反应蛋白、可溶性肿瘤坏死因子受体-1 及 Toll 样受体 4 诊断早产儿早期感染的价值[J]. 中国妇幼保健,2018,33(2):375-378.
- [11] 辛世杰,王晓慧,戴国俊,等. 京海黄鸡柔嫩艾美尔球虫感染对脾脏和盲肠 IL-6、IL-8、CCL2 基因表达量的影响及其相关性[J]. 浙江农业学报,2019,31(1):39-46.
- [12] 赵健蓉. TNF- α 抑制剂在免疫检查点治疗中的应用研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(4):414-417.
- [13] 郭璇,宋瑶,阿布来提·阿不都哈尔. 肺炎支原体感染合并川崎病患儿血清 IL-6、IL-8 及 IL-10 水平与冠状动脉损伤的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1069-1072,1094.
- [14] 汪灵芝,贾文婷,张苗苗. 前白蛋白和降钙素原在新生儿高胆红素血症中的表达及与心肌酶谱的相关性[J]. 分子诊断与治疗杂志,2020,12(8):1039-1043.
- [15] 张丽,周锡昌,李冬梅. 宫内感染早产儿血清及脑脊液炎性因子与脑损伤的关系[J]. 贵州医药,2020,44(5):720-721.
- [16] 杨小娟. 宫内感染与早产儿肺部疾病研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2021,48(1):56-59.
- [17] 李燕,程万芳,李颖,等. 血清 β -hCG、CRP、IL-6 水平对胎膜早破孕妇宫内感染的诊断及评估价值[J]. 中国医师杂志,2019,21(3):453-455.

[责任编辑:董琳]