

- intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Pediatr Surg*, 2013, 22(2): 69-75.
- [9] STEWART C J, MARRS E C, NELSON A, et al. Development of the preterm gut microbiome in twins at risk of necrotizing enterocolitis and sepsis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73465.
- [10] GEUKING M B, KOLLER Y, RUPP S, et al. The interplay between the gut microbiota and the immune system [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 411-418.
- [11] TORRAZZA R M, NEU J. The altered gut microbiome and necrotizing enterocolitis [J]. *Clin Perinatol*, 2013, 40(1): 93-108.
- [12] LEE I A, KIM D H. *Klebsiella pneumoniae* increases the risk of inflammation and colitis in a murine model of intestinal bowel disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(6): 684-693.
- [13] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. *Nature reviews microbiology*, 2017, 15(1): 55-63.
- [14] CONG X, XU W, RACHAEL R, et al. Gut microbiome and infant health: Brain-gut-microbiota axis and host genetic factors [J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(3): 299-308.
- [15] UNDERWOOD M A, GERMAN J B, LEBRILLA C B, et al. *Bifidobacterium longum* subspecies *infantis*: Champion colonizer of the infant gut [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1-2): 229-235.
- [16] INDRIO F, RIEZZO G, RAIMONDI F, et al. The effects of probiotics on feeding tolerance, bowel habits, and gastrointestinal motility in preterm newborns [J]. *J Pediatr*, 2008, 152(6): 801-806.
- [17] POLIN R A. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 1006-1015.
- [18] 朱丹萍, 杜立中, 余加林, 等. 早产儿早期经验性应用抗生素对其肠道菌群的近期影响[J]. *中国循证儿科杂志*, 2016, 11(1): 26-29.
- [19] 武书丽, 朱华. 分娩方式对新生儿出生后 3 天内肠道菌群的影响[J]. *儿科药理学杂志*, 2017, 23(12): 4-6.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2018-05-29 修回日期:2018-08-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.08.002

· 论 著 ·

宫内感染早产儿脑损伤与血清炎症因子水平的相关性

平莉莉¹, 张淑彦², 翟淑芬¹ (1. 邯郸市中心医院, 河北邯郸 056000; 2. 河北工程大学附属医院, 河北邯郸 056000)

[摘要]目的:探讨宫内感染早产儿脑损伤与血清 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 水平的相关性,为早产儿脑损伤的预防提供参考。方法:收集 2013-2014 年在邯郸市中心医院出生的早产儿 204 例,根据胎盘组织病理结果分为宫内感染组 104 例和非感染组 100 例,检测两组患儿血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平,根据振幅整合脑电图(aEEG)评价早产儿脑损伤结果,分析其相关性。结果:感染组患儿 aEEG 异常率高于非感染组,血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平均高于非感染组(P 均 <0.05);感染组脑损伤早产儿的血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平均高于无脑损伤早产儿(P 均 <0.05);宫内感染早产儿脑损伤与血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平呈正相关(P 均 <0.05)。结论:血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平与宫内感染早产儿脑损伤具有相关性,可为早产儿脑损伤的预防提供参考。

[关键词]炎症因子;宫内感染;早产儿;脑损伤;相关性

[中图分类号]R722.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)08-0004-03

Correlation between Brain Injury and Serum Inflammatory Factors in Premature Infants with Intrauterine Infection

Ping Lili¹, Zhang Shuyan², Zhai Shufen¹ (1. Handan Central Hospital, Hebei Handan 056000, China; 2. Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Hebei Handan 056000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between brain injury and levels of serum C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8 in premature infants with intrauterine infection, so as to provide reference for the prevention of brain injury in preterm infants. **Methods:** Totally 204 premature infants were extracted from Handan Central Hospital from 2013 to 2014. According to the placental tissue pathological results, the patients were divided into the infection group ($n=104$) and the non infection group ($n=100$). The levels of serum CRP, IL-1 β , IL-6, IL-8 were detected. The results of brain injury in premature infants were evaluated by amplitude integrated electroencephalography (aEEG), and the correlation was analyzed. **Results:** The abnormal rate of aEEG in the infection group was significantly higher than that in the non infected group, the levels of serum CRP, IL-1 β , IL-6 and IL-8 in the infection group were significantly higher than those in the non infected group ($P<0.05$). The serum levels of CRP, IL-1 β , IL-6, IL-8

基金项目:2015 年河北省医学科学研究重点课题,编号 20150456。

作者简介:平莉莉(1975.12-),女,博士,副主任医师,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: pll751225@163.com。

通讯作者:翟淑芬(1966.08-),女,硕士,教授,主要从事新生儿疾病研究,E-mail: shufenzhai@126.com。

were significantly higher in the preterm infants with brain injury than those without brain injury in the infection group ($P < 0.05$). The levels of serum CRP, IL-1 β , IL-6 and IL-8 are positively correlated with the brain injury of preterm infants in perinatal period.

Conclusion: The levels of serum CRP, IL-1 β , IL-6 and IL-8 are related to the brain injury of preterm infants with intrauterine infection, which could provide reference for the prevention of brain injury in preterm infants.

[**Keywords**] inflammatory factors; intrauterine infection; premature infants; brain injury; correlation

宫内感染与早产密切相关,而早产又是脑室周围白质软化和脑瘫的危险因素。多种围生期高危因素对早产儿脑发育有重要影响。高危因素分析结果表明,早产儿生后早期脑功能损伤的高危因素与宫内感染具有相关性^[1]。各种围生期严重感染性疾病如支气管肺炎发育不良、坏死性小肠结肠炎等常与早产儿脑病并存,且与患儿日后发生脑瘫、认知行为能力障碍等神经系统异常相关,严重影响早产儿的生存质量^[2]。本研究通过对围生期炎症因子的分析,结合脑电生理学方法及神经影像学技术,进一步探讨宫内感染对早产儿脑发育的影响及脑损伤的病理生理学机制,为深入了解早产儿脑损伤情况提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

患儿家属充分知情本研究方案,且了解研究的内容和目的,愿意配合。收集 2013-2014 年在邯郸市中心医院出生的早产儿 204 例。排除先天畸形、染色体异常、遗传代谢病或产检已明确存在颅脑异常、产房内抢救无效或家属放弃抢救的患儿。病理检查:取胎盘处、脐带附近的胎盘全层组织,HE 染色后通过显微镜观察标本炎性反应情况,记录白细胞浸润程度。按照病理检查结果分为感染组 104 例和非感染组 100 例。感染组男 54 例,女 50 例,胎龄 29 ~ 36 (32.9 $\pm$ 3.6) 周,体质量 1.2 ~ 2.1 (1.4 $\pm$ 0.4) kg;非感染组男 52 例,女 48 例,胎龄 28 ~ 36 (32.8 $\pm$ 3.5) 周,体质量 1.2 ~ 2.0 (1.4 $\pm$ 0.3) kg。两组早产儿的性别、胎龄、体质量等一般资料比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。感染组患儿根据是否有脑损伤又分为脑损伤组 54 例和无脑损伤组 50 例。

1.2 方法

在早产儿未断脐带前,行脐静脉穿刺取脐血 5 mL,采用无菌试管留存,室温自然凝固 10 ~ 20 min 后,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。采用 ELISA 法检测脐血血清白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 水平,IL-1 β 检测试剂盒由上海森雄科技有限公司提供,IL-6、IL-8 检测试剂盒均由北京索莱宝科技有限公司提供。

在早产儿出生 1 d 后,通过穿刺外周静脉抽取静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,采用 ELISA 法检测血清 C 反应蛋白(CRP) 水平,试剂盒由芬兰 Orion Diagnostica 公司提供。

在早产儿出生 6 h 后,采用振幅整合脑电图(aEEG) 监测脑电生理活动,仪器选用脑功能监护仪(美国 Nicox 公司),主要观察背景活动、睡眠觉醒周期、癫痫样活动,用以评估早产儿脑功能。aEEG 结果分为正常、轻度异

常和重度异常。正常:振幅正常、不伴癫痫样活动;轻度异常:振幅正常但伴有癫痫样活动或者振幅轻度异常;重度异常:振幅重度异常或者振幅轻度异常并伴有癫痫样活动^[3]。aEEG 异常率(脑损伤发生率)=(轻度异常例数+重度异常例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析采用 Logistic 回归分析法。

2 结果

2.1 两组早产儿血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平比较

感染组早产儿的血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平均高于非感染组(P 均 <0.05)。见表 1。

表 1 两组早产儿血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平比较

组别	例数	CRP/ (mg/L)	IL-1 β / ($\mu\text{g/L}$)	IL-6/ ($\mu\text{g/L}$)	IL-8/ ($\mu\text{g/L}$)
感染组	104	2.08 $\pm$ 0.46	4.82 $\pm$ 1.65	6.13 $\pm$ 3.28	3.29 $\pm$ 0.94
非感染组	100	1.02 $\pm$ 0.11	2.21 $\pm$ 0.49	2.36 $\pm$ 0.63	1.22 $\pm$ 0.18
t		6.592	8.571	12.893	9.465
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组早产儿脑损伤发生率比较

感染组早产儿 aEEG 异常率(脑损伤发生率)高于非感染组($\chi^2 = 24.048$, P 均 <0.05)。见表 2。

表 2 两组早产儿 aEEG 异常率比较

组别	例数	正常/例	轻度异常/例	重度异常/例	aEEG 异常率/%
感染组	104	50	28	26	51.92
非感染组	100	81	12	7	19.00

2.3 感染组脑损伤与无脑损伤早产儿 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平比较

感染组脑损伤早产儿血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平均高于无脑损伤早产儿(P 均 <0.05)。见表 3。

表 3 感染组脑损伤与无脑损伤早产儿的 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平比较

组别	例数	CRP/ (mg/L)	IL-1 β / ($\mu\text{g/L}$)	IL-6/ ($\mu\text{g/L}$)	IL-8/ ($\mu\text{g/L}$)
脑损伤组	54	2.69 $\pm$ 0.73	6.37 $\pm$ 2.03	7.36 $\pm$ 3.72	4.39 $\pm$ 1.08
无脑损伤组	50	1.57 $\pm$ 0.31	3.04 $\pm$ 0.92	4.27 $\pm$ 0.86	1.98 $\pm$ 0.41
t		6.103	8.436	7.328	16.572
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 宫内感染早产儿脑损伤与血清炎症因子水平相关性

Logistic 回归分析表明,宫内感染早产儿脑损伤程度与血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平呈正相关性。见表 4。

表 4 宫内感染早产儿脑损伤与血清炎症因子水平的相关性

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
CRP	2.253	0.91	6.526	<0.05	2.195	2.160, 2.236
IL-1 β	2.617	0.92	6.794	<0.05	2.572	2.430, 2.598
IL-6	3.152	0.95	7.838	<0.05	2.978	2.899, 3.134
IL-8	3.026	0.94	7.096	<0.05	2.831	2.764, 2.910

3 讨论

脑损伤是导致新生儿脑瘫和癫痫等神经系统疾病的高危因素,被认为是新生儿尤其早产儿重要的医学与社会问题。早产儿脑损伤是多种因素综合影响的结果,病因具有多样性和复杂性^[4]。从神经生理学角度来看,发病机制涉及缺氧缺血和感染/炎症两个主要的上游机制。研究显示,宫内感染是新生儿脑损伤的一个危险因素,宫内感染与头颅 MRI 提示的缺氧缺血性脑病(HIE)相关,对于有围生期缺氧病史的患儿,存在宫内感染可使其 HIE 发生率增加^[5]。随着医学免疫学研究的深入,炎性细胞因子在宫内感染与脑损伤中的作用越来越被重视。

血清 C 反应蛋白(CRP)由肝脏合成,当人体发生感染等应激反应时血清中的浓度会明显升高,由于其具有高敏感性和阳性率,CRP 临床上常用作鉴别细菌与病毒感染。临床研究证实,血清 CRP 水平与炎症反应和组织损伤程度呈正相关性,因此血清 CRP 也常用作病情进展和预后的评估^[6]。

细胞因子是由免疫细胞在机体出现免疫反应时产生的具有免疫调节效应的小分子多肽。当机体受到外界因素刺激时,如细菌感染等,中性粒细胞和巨噬细胞能够产生 IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α 等多种细胞因子^[7-8]。宫内感染的发生、发展与细胞因子有关,宫内感染发生后胎儿脑内细胞因子增加,引发母体和胎儿体内出现一系列的炎症反应。

IL-6 在脑组织中由星型胶质细胞、小胶质细胞生成,是具有广泛免疫调节功能的细胞因子,可以促进 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞成熟,介导急性期反应。IL-6 是宫内感染后绒毛膜、蜕膜最早产生的细胞因子,临床研究发现宫内感染越严重,产妇产水和产血中 IL-6 水平越高^[9]。IL-6 水平升高能够使中性粒细胞释放更多的氧自由基,发挥细胞毒性作用,造成脑损伤。IL-8 是一种重要的炎症因子,当人体发生感染或出现某些自身免疫性疾病时,其水平在炎症局部、血清和体液中会明显升高,血清 IL-8 可作炎症的诊断指标。随着孕周增加,IL-8 在羊水、胎膜中的浓度逐渐升高,当发生宫内感染时,其浓度会明显升高,可用于诊断宫内感染。研究发现,对于胎龄<32 周的早产儿,IL-8 升高与脑瘫的发生密切相关^[10]。本研究结果发现,感染组早产儿血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平明显高于非感染组,表明血清 CRP、IL-1 β 、

IL-6、IL-8 水平与宫内感染的发生密切相关,围生期宫内感染早产儿血清因子 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平会明显升高。

振幅整合脑电图(aEEG)是一种简单化单通道脑电监控系统,近年来已开始应用于新生儿脑电监控。它能够在新生儿出生 6 h 后进行神经电生理活动监测,具有无创伤、操作方便、直观清晰的优点,可以直观反映脑电背景活动的变化和癫痫样活动,在新生儿脑功能评估方面具有重要作用^[11]。本研究结果显示,感染组早产儿 aEEG 异常率明显高于非感染组,感染组脑损伤早产儿血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平明显高于无脑损伤早产儿,血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平与宫内感染早产儿脑损伤程度呈正相关,说明宫内感染会使炎性因子 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平升高,血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平升高到一定程度能够损伤脑组织。

综上所述,血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、IL-8 水平与宫内感染早产儿脑损伤程度呈正相关,监测其血清水平可以为早产儿脑损伤的预防提供指导。

参考文献:

- [1] 邹明霞,顾春建,费敬英. 早产儿感染性疾病与脑损伤的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(15): 2396-2397.
- [2] HORVATH B, GRASSELLI M, BODECS T, et al. Histological chorioamnionitis is associated with cerebral palsy in preterm neonates [J]. European journal of obstetrics and gynecology, 2012, 163(2): 160-164.
- [3] 储微,温晓红. 振幅整合脑电图对窒息新生儿脑损伤及与近期神经系统预后的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(10): 1561-1563.
- [4] 牟静,华子瑜. 新生儿脑病相关危险因素研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(1): 57-60.
- [5] 邹梅香. 宫内感染诊断及其与新生儿缺氧缺血性脑病的相关性分析[D]. 南方医科大学, 2013.
- [6] 戴标. IL-6、CRP 和 CD64 在新生儿感染性疾病诊断中的价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2012, 22(5): 434-436.
- [7] 夏世文,周茜茜,胡玉莲,等. 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]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(18): 1425-1427.
- [8] 于新桥,张永芳. 细胞因子在新生儿感染性疾病早期诊断中的临床价值[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(10): 3-5.
- [9] MAGEE B, SMITH G. Histological chorioamnionitis associated with preterm prelabour rupture of membranes at Kingston General Hospital: A practice audit [J]. J Obstet Gynaecol Can, 2013, 35(12): 1083-1089.
- [10] KAUR C, RATHNASAMY G, LING E A. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina [J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2013, 8(1): 66-78.
- [11] 曾思良,黄立文,任雪军. 早期振幅整合脑电图(aEEG)监测对新生儿脑损伤早期诊断的意义[J]. 中国医学创新, 2015, 12(19): 141-143.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-05-28 修回日期:2018-07-09)