

白介素-6 等炎症因子在胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎中的预测价值

马艳华 梁旭霞* 陈 慧

广西壮族自治区人民医院妇产科 广西 南宁 530021

【摘要】：亚临床绒毛膜羊膜炎临床诊断标准为：孕妇无明显临床表现，仅出现相关实验室指标的异常：孕妇血白细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$ （中性粒细胞 $\geq 90\%$ ），C反应蛋白（CRP）升高，白介素-6（IL-6）升高，血沉加快。它与产后出血、产褥感染、胎盘残留及胎儿窘迫、新生儿病理性黄疸、新生儿感染等的发生率密切相关。以往亚临床绒毛膜羊膜炎常常要在分娩后对胎盘病理检查才能发现，不能用于预测，对临床处理起不到很好的指导作用，有时甚至还耽误了病情，增加了母儿的感染风险。通过联合检测母血中的白细胞计数、CRP及白介素-6等炎症因子对胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎进行早预测及诊断的价值，指导临床进行早期干预。

【关键词】：白介素-6；白细胞计数；CRP；胎膜早破；亚临床绒毛膜羊膜炎

Predictive value of inflammatory factors such as interleukin-6 in subclinical chorioamnionitis of membrane rupture

Yanhua Ma, Xuxia Liang*, Hui Chen

Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi, Nanning, 530021

Abstract: The clinical diagnostic criteria for subclinical chorioamnionitis are: there is no obvious clinical manifestation in pregnant women, and only abnormalities of relevant laboratory indicators appear: maternal blood leukocyte $\geq 15 \times 10^9/L$ (neutrophil $\geq 90\%$), C-reactive protein (CRP) is elevated, interleukin-6 (IL-6) is elevated, and erythrocyte sedimentation rate is accelerated. It is closely related to the incidence of postpartum haemorrhage, puerperal infection, placental residue and fetal distress, neonatal pathological jaundice, and neonatal infection. In the past, subclinical chorioamnionitis was often found after the pathological examination of the placenta after delivery, which could not be used for prediction, did not play a good guiding role in clinical treatment, and sometimes even delayed the disease, increasing the risk of infection of mothers and children. This review reviews the value of early prediction and diagnosis of subclinical chorioamnionitis with prelabour rupture of membranes by combining the detection of inflammatory factors such as white blood count, CRP and interleukin-6 in maternal blood, and guides early clinical intervention.

Keywords: Interleukin-6; White blood cell count; CRP; Premature rupture of membranes; Subclinical chorioamnionitis

胎膜早破（premature rupture of membranes, PROM），是指孕妇临产前胎膜的自然破裂^[1]。破膜时间越长，感染风险越高，病原体感染胎盘的绒毛膜、羊膜和蜕膜而形成的炎症，即为绒毛膜羊膜炎^[2]。发生绒毛膜羊膜炎的产妇所生新生儿更易发生新生儿呼吸窘迫综合征、败血症、脑瘫、脑室内出血及癫痫等并发症^[3]。近年来，绒毛膜羊膜炎的发病率有上升的趋势，伴随着也带来了较多的不良妊娠结局，已然成为孕产妇发病率和死亡率升高的主要原因^[4]。

绒毛膜羊膜炎可根据有无临床表现分为急性绒毛膜羊膜炎和亚临床绒毛膜羊膜炎。当孕妇体温升高（体温 $\geq 38^\circ C$ ）的同时伴有以下任何一项表现即可诊断急性绒毛膜羊膜炎：①阴道分泌物异味；②胎心率增快（胎心基线 ≥ 160 次/分）或孕妇的心率 ≥ 100 次/分；③子宫表现为激惹状态，按压宫体时孕妇有压痛；④孕妇外周血白细胞计数 $\geq 15 \times 10^9/L$ 。亚临床绒毛膜羊膜炎无临床症状，需在胎儿分娩后送检胎盘组织病理方可诊断^[5]，其发生率是急性绒毛膜羊膜炎的2~3倍^[6]，病理表现

为绒毛膜板及羊膜上白细胞呈弥散性聚集，每个高倍镜视野有5~10个中性粒细胞浸润，白细胞浸润呈极性分布^[7]。

尽管亚临床绒毛膜羊膜炎无临床症状，但有研究表明其与产妇及新生儿的不良结局具有密切联系^[4]，是导致不良妊娠结局的重要原因，因此，有必要加强对亚临床绒毛膜羊膜炎的发生进行监测^[8]。然而，因其分娩前难以及时诊断，常延误临床处理，增加母儿感染风险。近年来，有研究显示，亚临床绒毛膜羊膜炎可通过检测母血中的白细胞计数、CRP及白介素-6等炎症因子进行预测，并定义了亚临床绒毛膜羊膜炎临床诊断标准：孕妇无明显临床表现，仅出现相关实验室指标的异常：孕妇血白细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$ （中性粒细胞 $\geq 90\%$ ），C反应蛋白（CRP）升高，白介素-6（IL-6）升高，血沉加快^[9]。早期预测和诊断亚临床绒毛膜羊膜炎的发生成为可能。现对白介素-6等用于预测及诊断胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎的实验室指标进行综述。

1 胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎对母胎的影响

有相关文献报道亚临床绒毛膜羊膜炎与产后出血、产褥感染、胎盘残留及胎儿窘迫、病理性黄疸、新生儿感染等的发生率密切相关^[10]。

Erdemir G 等在对 43 名早产的产妇及其 57 名新生儿进行了临床评估和实验室检查后,发现绒毛膜羊膜炎不仅导致早产,而且还与新生儿并发症和死亡率增加息息相关^[11]。绒毛膜羊膜炎由亚临床绒毛膜羊膜炎发展而来,亚临床绒毛膜羊膜炎的发生率也明显高于绒毛膜羊膜炎。

袁秀红等对 80 例胎膜早破产妇的临床指标、临床结局及新生儿的结局进行对比,发现亚临床绒毛膜羊膜炎与不良妊娠结局存在着密切的联系,因此提醒我们应重视亚临床绒毛膜羊膜炎的预防与监测,以起到改善母儿结局的作用^[8]。

阎庆江等对 189 例胎膜早破的产妇,按照病理学结果将其分为存在亚临床绒毛膜羊膜炎疾病(97 例)和无胎盘胎膜病变(92 例),对两组产妇进行回顾性分析,结果发现存在亚临床绒毛膜羊膜炎疾病组,其早产、产褥期感染、产后出血,以及胎儿窘迫、新生儿感染的发生率明显高于无胎盘胎膜病变组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)^[12]。

由此可知,亚临床绒毛膜羊膜炎虽无临床症状,但对母儿结局造成了极大的威胁,所以,对孕妇进行亚临床绒毛膜羊膜炎早期预测和积极干预具有极大的临床价值与意义^[13]。但胎盘病理检查常常要在产后才能进行送检,对于分娩前胎盘病理检查进行诊断存在困难,因此,无创的、简便的血清学指标才能用于亚临床绒毛膜羊膜炎的预测,从而指导临床诊疗。

2 用于诊断亚临床绒毛膜羊膜炎的各项实验室指标

近年来,大量研究表明,检测 IL-6、CRP 和 PCT 等炎症介质可用于亚临床绒毛膜羊膜炎的诊断和预测。早年间有学者报道,IL-6 为一种细胞因子,是宿主发生感染和组织损伤时释放的主要炎症介质。当发生宫内感染时,羊膜、蜕膜、绒毛均可释放 IL-6、IL-8 等介质,其中以 IL-6 对绒毛膜羊膜炎的组织学检测最为敏感^[14]。血清 CRP 水平为判断及监测炎症的可靠的标志物,可用于评估炎症感染程度^[15-16]。国内有学者报道,动态检测血清 PCT 对 <36 周胎膜早破孕妇亚临床绒毛膜羊膜炎的发生具有一定的预测价值^[17]。孕妇外周血血清 PCT、CRP 联合检测在未足月胎膜早破合并亚临床绒毛膜羊膜炎具有良好的诊断价值^[18]。

有研究显示母血 IL-6 可作为亚临床绒毛膜羊膜炎早期预测指标^[19]。母血 IL-6 及脐血 IL-6 可能对亚临床绒毛膜羊膜炎有一定的诊断价值,母血 IL-6 预测亚临床绒毛膜羊膜炎的特异性为 93.7%,灵敏度为 54.5%^[20]。

足月亚临床绒毛膜羊膜炎可能是非感染性的炎症过程,亚临床绒毛膜羊膜炎者临产前血清 IL-6 及新生儿脐血 IL-6 水平偏高,考虑可能与母体的免疫状态有关。对可疑宫内感染的孕妇进行 IL-6 联合 PCT 的检测,可能有助于及时诊断早期宫内感染,对可疑宫内感染的新生儿出生后及时进行脐血 IL-6 的检测,可能有助于早期发现新生儿感染^[21]。

黄伟媚、毛锦江通过对 166 例 PPROM 孕妇的外周血血清 IL-6 及 CRP 的测定及胎盘病理检查,将 36 例诊断为亚临床绒毛膜羊膜炎病例及 84 例无绒毛膜羊膜炎的病例作为研究对象,同时分析两组病例的 CRP 及 IL-6 测定值,可以得出两者联合诊断胎膜早破的临床感染的敏感性 > 90%^[22]。

黄丽娇等对 100 例 PPROM 患者设为观察组,另选取 80 例同期在该院产检同孕周的正常孕妇设为对照组,检测两组孕妇外周血、分娩时脐血 PCT、IL-6、CRP 水平并进行比较,结果表明:PCT、IL-6 及 CRP 联合检测诊断绒毛膜羊膜炎的阳性预测值为 95.35%、敏感性为 65.08%、特异性为 94.59%,但这三项指标各自在诊断绒毛膜羊膜炎的敏感性一般,特异性、阳性预测值及阴性预测值均较低,所以三项指标联合检测对绒毛膜羊膜炎预测价值较高^[23]。

对 IL-6、CRP 和 PCT 等炎症介质的检测可用于亚临床绒毛膜羊膜炎的诊断和预测,其中以 IL-6 对绒毛膜羊膜炎的组织学检测敏感性最高。血清 CRP 水平为判断及监测炎症的可靠的标志物,可用于评估炎症感染程度。脐血 IL-6 的检测,可能有助于早期发现新生儿感染。但是各自的特异性和阳性预测值偏低,对绒毛膜羊膜炎的组织学检测的敏感性也具有相似性,反观将三者进行联合检测,特异性和阳性预测值都明显升高。这说明,PCT、IL-6 及 CRP 的联合检测的准确性较单独检测对预测绒毛膜羊膜炎更具有临床价值。

3 小结

胎膜早破相关实验室指标的异常:孕妇血白介素-6 升高,白细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$ (中性粒细胞 $\geq 90\%$),C 反应蛋白升高、降钙素原升高等,是预测及早期诊断亚临床绒毛膜羊膜炎的可靠的母血清学指标,在临床有较好的预测价值。亚临床绒毛膜羊膜炎与不良母儿结局均存在着密切的联系,我们应重视亚临床绒毛膜羊膜炎的预防与监测,有利于临床绒毛膜羊膜炎的早诊断和早处理。胎盘病理检测才能发现组织学上的绒毛膜羊膜炎,可以通过对比两者的发病情况,进一步验证血清学指标的可靠性,更有利于临床工作的进一步开展。正确的选择敏感性、特异性、阳性预测值均较高的实验室指标联合检测可提高亚临床绒毛膜羊膜炎预测价值,从而对临床诊疗起到一定的帮助,减少孕妇产后出血、败血症及新生儿感染、围产儿死亡等严重并发症发生,改善母儿结局。

参考文献:

- [1] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学(第9版)[M].北京:人民卫生出版社,2018:154-15.
- [2] 黄荣艳.278例胎膜早破临床分析[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(15):124.
- [3] 段涛,李婷主译.《威廉姆斯产科手册》原书第23版[M].科学出版社,2019:102.
- [4] ACOG.The American College of Obstetricians and Gynecologists committee opinion No.712:intrapartum management of intraamniotic infection[J].Obstet Gynecol,2017,130(2):95-101.
- [5] 韩彤妍,杨孜,朴梅花.绒毛膜羊膜炎与胎儿及新生儿疾病[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):529-534.
- [6] Kim CJ,Romero R,Chaemsathong P,et al.Acute chorioamnionitis and funisitis:definition,pathologic features,and clinical significance[J].Am J Obstetrics Gynecol,2015,213(4):S29-S52.
- [7] 回允中.妇产科诊断病理学[M].北京:北京大学医学出版社 2007:1089.
- [8] 袁秀红,白彩云.亚临床绒毛膜羊膜炎对妊娠结局的影响[J].山西医科大学学报,2015,46(08):810-812.
- [9] 刘兴会,漆洪波.难产[M].北京:人民卫生出版社,2015:P172.
- [10] Hoang D,Charlagorla P,Salafia C,et al.Histologic chorioamnionitis as a consideration in the management of newborns of febrile mothers[J].The Journal of Maternal-Fetal&Neonatal Medicine,2013,26(08):828-832.
- [11] Erdemir G,Kultursay N,Calkavur S,et al.Histological Chorioamnionitis:Effects on Premature Delivery and Neonatal Prognosis[J].Pediatr Neonatol,2013,45(04):267-274.
- [12] 阎庆江,吴进.妊娠晚期亚临床绒毛膜羊膜炎与胎儿宫内窘迫和妊娠结局的关系[J].临床医学研究与实践,2018,3(23):112-113.
- [13] Erdemir G,Kultursay N,Calkavur S,et al.Histological Chorioamnionitis:Effects on Premature Delivery and Neonatal Prognosis[J].Pediatr Neonatol,2013,45(04):267-274.
- [14] Negish H,Yamada H,Mikuni M,et al.Correlation between cytokine levels of amniotic fluid and histological chorioamnionitis in preterm delivery[J].Perinat Med,1996,24(06):633.
- [15] Omran A,Maarouf A,J Saleh HM,et al.Salivary C-reactive protein,mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis[J].J Pediatr(Rio J),2018,94(1):82-87.
- [16] Corcia P,Blasco H,Beltran S,et al.C-reactive protein:A promising biomarker in ALS?[J].Rev Neurol(Paris)2018,174(03):104-105.
- [17] 高永妹,陆勤,邓娟.动态检测血清降钙素原在小于36周胎膜早破孕妇预测亚临床绒毛膜羊膜炎的价值研究[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(11):55-58+97.
- [18] 高永妹,陆勤,奚杰.血清降钙素原和C-反应蛋白联合检测在未足月胎膜早破孕妇亚临床绒毛膜羊膜炎诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2018,33(19):4529-4531.
- [19] 冯惠庆,金海英,甘玉杰.IL-6及sTREM-1在早期诊断亚临床绒毛膜羊膜炎中的应用价值[J].现代医院,2017,17(03):452-455.
- [20] 段雅萍,蔺莉.亚临床绒毛膜羊膜炎患者母血IL-6、脐血IL-6水平的预测价值[J].武警后勤学院学报,2021,30(06):123-129.
- [21] 段雅萍,蔺莉,侯朝晖,等.母血、脐血中IL-6与PCT在亚临床绒毛膜羊膜炎诊断价值的研究[J].空军医学杂志,2020,36(03):237-240.
- [22] 黄伟媚,毛锦江.IL-6和CRP在预测未足月胎膜早破亚临床感染中的作用[J].中国优生与遗传杂志,2010,18(07):63-64.
- [23] 黄丽娇,庄晖,刘丽明.联合检测PCT、IL-6和CRP水平在预测未足月胎膜早破患者并发绒毛膜羊膜炎及新生儿败血症的临床价值研究[J].中国妇幼保健,2016,31(17):3471-3474.

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研(Z20201378)