

# 早产儿解脲脲原体菌血症和白细胞介素-6、白细胞介素-8浓度测定的临床意义

陈诚, 肖政祥, 张丹, 吕晓丹, 廖婷婷

(深圳市龙岗区妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518172)

**摘要:目的** 探讨早产儿血浆解脲脲原体菌血症(Uu-DNA 阳性)和白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)浓度检测的意义。**方法** 对75例胎龄<32周的极不成熟婴儿于生后不同时间分别采静脉血标本,测定血浆Uu-DNA拷贝数和IL-6、IL-8浓度,记录婴儿住院期间的病情变化。**结果** 9例(12%)在出生后1h内血浆标本中检出Uu-DNA,其中7例Uu-DNA出现在宫内感染性肺炎患儿,以后时间所采标本均未检出Uu-DNA;Uu-DNA阳性患儿出生后1h内血浆IL-6、IL-8浓度明显增高( $P < 0.05$ );Uu-DNA阳性患儿支气管肺发育不良发生率显著增高。**结论** 极不成熟儿Uu-DNA阳性率占12%;Uu-DNA阳性患儿血浆炎性因子明显增高,支气管肺发育不良(BPD)发生也明显升高。

**关键词:**解脲脲原体菌血症;白细胞介素-6;白细胞介素-8;血浆;极不成熟儿

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2017.02.031

## Clinical significance of the measurements of plasma Uu-DNA copies and IL-6, IL-8 concentration in very premature infants

CHEN Cheng, XIAO Zhengxiang, ZHANG Dan, LYU Xiaodan, LIAO Tingting

(*Maternal and Children Healthcare Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518172, China*)

**Abstract: Objective** To explore clinical significance of the measurements of plasma *Ureaplasma urealyticum* (Uu)-DNA copies and interleukin (IL-6), IL-8 concentration in very premature infants. **Methods** Venous blood samples were collected during 1h, 3d, 7d, 14d, 21d of life from 75 consecutive singleton deliveries of very premature infants (gestational age < 32 weeks), and plasma Uu-DNA copies and IL-6, IL-8 concentration were measured. **Results** 9 cases were detected plasma Uu-DNA copies from samples within 1 h, prevalence of Uu bacteremia was 12% (9/75). Uu-DNA copies in all cases were undetected. Plasma IL-6 and IL-8 concentration of Uu bacteremic infants were significant higher compared with others from samples within 1 h ( $P < 0.05$ ). The incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) were significant higher in Uu bacteremic infants. **Conclusions** Prevalence of Uu bacteremia in very premature infants was 12%. Uu bacteremic infants had significant higher plasma proinflammatory cytokines level and the higher incidence of BPD ( $p < 0.05$ ).

**Key words:** Uu-DNA copies; IL-6 levels; IL-8 levels; Plasma; Very premature infants

近年来,国外研究报道早产儿脐带血或出生后短期内静脉血中解脲脲原体(Uu)菌血症婴儿的血浆促炎性因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)浓度显著增高,同时全身炎症反应综合征

(SIRS)、支气管肺发育不良(BPD)及脑室内出血(IVH)发生率也明显增高<sup>[1-2]</sup>,但国内未见类似相关性研究的报道。本研究报道75例极不成熟婴儿(胎龄<32周)血浆Uu菌血症(Uu-DNA阳性)拷贝数和IL-6、IL-8浓度与宫内感染性肺炎、BPD、IVH的相关性,探讨Uu在新生儿临床中的意义,现报道如下。

基金项目:深圳市科技研发资金项目(JCYJ20140415133340848)

[5] 倪晓雷,瞿宜艳,陈文娟,等. 利用锥形束CT分析宫颈癌放疗分次间摆位误差及趋势研究[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(2): 269-272.

[6] 杨海松,聂晓历,刘利彬,等. 不同匹配方式对宫颈癌图像引导放射治疗摆位误差的影响[J]. 福建医药杂志, 2012, 34(2): 103-105.

[7] 高琨,许君艳,邓焯,等. 应用锥形束CT校正宫颈癌调强放疗摆位误差的研究[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(2): 190-192.

[8] 徐云科,闫晓梅. 加速器治疗床对放疗剂量影响的探讨[J]. 中国医学物理学杂志, 2006, 23(4): 242-243.

[9] 潘启勇,丁秋娥,姜仁伟,等. 盆腔肿瘤常规放疗摆位误差分析[J]. 中国实用医药, 2010, 5(24): 47-48.

[10] 于金明,袁双虎. 图像引导放射治疗研究及其发展[J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(2): 81-83.

[11] 吴君心,谢志原,王永川,等. 应用锥形束CT研究盆腔肿瘤放射治疗分次间及分次内的摆位误差[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(4): 245-248.

[12] 方燕青,倪敏,陈榕钦,等. 基于IGRT技术的宫颈癌调强治疗摆位误差重复性研究[J]. 医疗装备, 2015, 28(3): 15-17.

(收稿日期:2016-05-28,修回日期:2016-08-08)

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2013年9月—2015年8月深圳市龙岗区妇幼保健院产科分娩的22 371例婴儿,收入新生儿监护室(NICU)的无重大畸形的极不成熟婴儿75例,按胎龄分为两组:<28周组和≥28~<32周组。<28周组婴儿25例,男14例,女11例,胎龄为(27±0.3)周(26<sup>+5</sup>~27<sup>+6</sup>周),出生体质量(956±127)g;≥28~<32周组婴儿50例,男28例,女22例,胎龄为(30±0.7)周(28~31<sup>+6</sup>周),出生体质量(1 290±312)g。

**1.2 诊断标准** 宫内感染性肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)、BPD、严重IVH(Ⅲ、Ⅳ度)的诊断标准采用《实用新生儿学(第4版)》<sup>[3]</sup>标准。

**1.3 实验方法** 所选婴儿在出生后1 h、3、7、14、21 d内分别采静脉血标本2 mL于抗凝管内,立即离心后取血浆于-80℃冻存用于Uu-DNA抽提和检测及IL-6、IL-8浓度检测;另选用同期出生的75例正常足月新生儿作为Uu-DNA检测对照,方法同上。Uu-DNA抽提和PCR荧光探针法Uu-DNA拷贝数检测试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司;IL-6、IL-8浓度采用ELISA法检测,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,操作由深圳市龙岗区妇幼保健院中心实验室专人按说明书进行。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS20.0软件包进行资料统计。血浆IL-6和IL-8浓度采用方差齐性分析后行组间 $t$ 检验;各种率的比较采用 $\chi^2$ 检验。显著性水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 一般资料分析** 胎龄<28周组和胎龄≥28~<32周组中,婴儿在母亲年龄、胎次、婴儿性别、母亲情况(糖尿病、先兆子痫、胎膜早破、绒毛膜羊膜炎)、早产分娩类型(自发性或剖宫产)等方面差异无统计学意义;另选同期75例正常足月儿为对照组。所有婴儿在入院时血培养阳性3例;呼吸窘迫61例,其中RDS 23例,宫内感染性肺炎38例;住院期间发现严重IVH共16例,BPD 15例;医院感染19例。

**2.2 Uu-DNA检出率及其分布特征** 75例婴儿出生后1 h内血标本中9例(12%)检出Uu-DNA(Uu-DNA组),余66例为未检出Uu-DNA(非Uu-DNA组)。对照组75例中仅2例检出Uu-DNA( $\chi^2=4.81, \nu=1, P=0.03$ );胎龄<28周组与胎龄≥28~<32周组中Uu-DNA阳性率分别为20.0%(5/25)和8%(4/50),两者比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.278, \nu=1, P=0.258$ ),两组Uu-DNA均为低拷贝

数,范围为每毫升 $8 \times 10^4 \sim 2 \times 10^5$ 拷贝数;出生3 d后的标本中均未检出Uu-DNA。同期出生的正常足月新生儿血标本中2例检出Uu-DNA。Uu-DNA检出率的相关疾病分布:RDS 1例,宫内感染性肺炎7例,无呼吸窘迫的1例,血培养阳性病例中未检出Uu-DNA,即宫内感染性肺炎患儿中Uu-DNA更高( $\chi^2=48.02, \nu=2, P<0.001$ )。

**2.3 Uu-DNA组与非Uu-DNA组婴儿血浆IL-6、IL-8浓度比较** 婴儿出生后1 h内血标本结果见表1。以Uu-DNA组明显偏高,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 Uu-DNA组与非Uu-DNA组婴儿出生后1 h内血标本结果/(ng·L<sup>-1</sup>,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-6	IL-8
Uu-DNA组	9	9.6±2.9	443.3±150.9
非Uu-DNA组	66	5.0±4.2	227.6±129.5
$t$ 值		3.184	4.522
$P$ 值		0.002	<0.001

## 2.4 Uu-DNA组与非Uu-DNA组婴儿临床结果

9例Uu-DNA婴儿中2例头颅扇形超声检查发现严重IVH,非Uu-DNA组婴儿中7例严重IVH,两组比较差异无统计学意义( $\chi^2=0.211, \nu=1, P=0.646$ );Uu-DNA组中5例住院期间诊断为BPD,无Uu-DNA组中66例婴儿7例诊断为BPD,两组比较差异有统计学意义( $\chi^2=8.797, \nu=1, P=0.003$ ),见表2。

表2 Uu-DNA组与非Uu-DNA组婴儿临床结果/例

组别	例数	IVH	BPD
Uu-DNA组	9	2	5
非Uu-DNA组	66	7	7
$t$ 值		0.211	8.797
$P$ 值		0.646	0.003

## 3 讨论

关于从羊水、胎盘及新生儿呼吸道中分离出Uu的报道已很多,主要涉及不良妊娠结局包括早产和新生儿疾病的研究。近年来,部分学者开始了新生儿Uu-DNA的研究,通过Uu培养<sup>[1-4]</sup>或PCR检测<sup>[5]</sup>发现极低出生体质量儿存在Uu-DNA阳性,而Hassanein等<sup>[2]</sup>报道用PCR检测30例胎龄<35周临床早发性败血症(EONS)的婴儿脐血中Uu-DNA阳性率高达43.3%,认为Uu-DNA与早产儿的并发症如BPD、严重IVH(Ⅲ、Ⅳ度)、宫内感染及胎儿炎

性反应综合征相关,目前国内尚无类似报道。

PCR 荧光探针法是目前 PCR 检测病原体方法中最先进的方法,我们科室已经用此方法检测了早产儿呼吸道标本中的 Uu-DNA<sup>[5]</sup>。本研究采用 PCR 荧光探针法检测了 75 例极不成熟儿(实验组)和 75 例正常足月儿(对照组)血浆中 Uu-DNA 拷贝数,结果显示实验组中 Uu-DNA 阳性为 9 例,而对照组仅 2 例阳性,两组间差异有统计学意义,表明 Uu 已是极低出生体质量儿先天性感染的重要病原之一。研究组中胎龄 < 28 周组和胎龄 ≥ 28 ~ < 32 周组婴儿中 Uu-DNA 分别为 5 例、4 例,但两个亚组间 Uu-DNA 检出率差异无统计学意义,与 Fonseca 等<sup>[6]</sup>报道的不一致,可能是本研究中低胎龄组患儿胎龄相差不大所致。虽然 Yoon 等<sup>[7]</sup>报道的 95 例胎龄 ≤ 32 周婴儿出生后 ≤ 24 h、> 24 ~ < 48 h、≥ 48 ~ < 72 h 的静脉血标本均可检出 Uu-DNA,但本研究中检测到的 Uu-DNA 均为低拷贝数,在第 3 天后的多次血标本中均未再检出 Uu-DNA,可能因为患儿 Uu-DNA 拷贝数较低,出生后经过机体自身免疫系统的不断清除而达不能检出的水平。本研究还发现,患宫内感染性肺炎的病人中有较多的 Uu-DNA 阳性,即 Uu 也可能是宫内感染性肺炎的重要病原,可能因 Uu 入羊膜腔后侵入胎儿血管<sup>[7]</sup>的同时侵入胎儿肺部。本研究检出的 Uu-DNA 组患儿血浆 IL-6 和 IL-8 水平为  $(9.6 \pm 2.9) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $(443.3 \pm 150.9) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,而非 Uu-DNA 组患儿分别为  $(5.0 \pm 4.2) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$  和  $(227.6 \pm 129.5) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ,即 Uu-DNA 组比非 Uu-DNA 组高出近 1 倍之多,表明 Uu 确实能引起胎儿炎性反应。Goldenberg 等<sup>[1]</sup>也报道了胎龄 23 ~ 32 周脐血的 Uu 培养阳性婴儿的脐血 IL-6 水平升高,且婴儿的宫内感染和炎症更常见,其结果与本研究基本一致。目前认为促炎性反应的细胞因子(CK)中 IL-6 和 IL-8 被认为是 EONS 相关的最早和最敏感的 ILs,与其他生化标志物相比,IL-6 对 EONS 有最高的敏感性和阴性预测值<sup>[8]</sup>,本研究也支持这一观点。研究发现,母血和脐血 IL-6 水平无相关性,IL-6 不易通过胎盘,因此,脐血中 IL-6 很可能是胎儿来源的<sup>[9]</sup>;体外实验已证实 IL-8 不能通过胎盘<sup>[10]</sup>。我们有理由认为患儿血中 IL-6 和 IL-8 是胎儿来源的,不是经胎盘转动来的母亲 IL-6 和 IL-8。综上所述,Uu 可引起极不成熟儿的宫内炎性反应,是 EONS 和宫内感染性肺炎的重要病原之一。

通过对患儿住院期间的临床分析,发现 Uu-DNA 阳性组患儿中 BPD 发生率升高差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),可能与升高的血中 IL-6 水平有关,与 Goldenberg 等<sup>[1]</sup>报道的结果相似。Uu-DNA 阳性组

患儿中 BPD 发生可能是因为呼吸道中也有 Uu 定植<sup>[4]</sup>;另一个解释是,已有研究表明宫内 Uu 感染引起的 CK 瀑布如 TNF、ILs 等也可在肺内发生并持续至出生后一段时期,造成组织的慢性炎症。本研究未发现 Uu-DNA 患儿严重 IVH(Ⅲ、Ⅳ度)风险增加。

通过本研究,我们发现极不成熟早产儿 Uu-DNA 阳性率占 12%,且 Uu-DNA 阳性的婴儿血浆 IL-6 和 IL-8 浓度明显升高,表明 Uu 是 EONS 的重要病原;我们还发现 Uu-DNA 阳性患儿中患宫内感染性肺炎的较多,Uu 很可能也是宫内感染性肺炎的重要病原;Uu-DNA 阳性的极不成熟早产儿 BPD 发生率显著增高,可能与宫内 Uu 感染致炎性细胞因子的持续作用有关。更大标本量深入研究 Uu-DNA 的清除过程并探讨 Uu-DNA 的可能治疗方案的研究值得期待。

### 参考文献

- [1] GOLDENBERG RL, ANDREWS WW, GOEPFERT AR, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis cultures in very preterm newborn infants [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2008, 198(1): 43-41.
- [2] HASSANEIN SMA, EL-FARRASH RA, HAFEZ HM, et al. Cord blood interleukin-6 and neonatal morbidities among preterm infants with PCR-positive ureaplasma urealyticum [J]. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012, 25(10): 2106-2110.
- [3] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [4] VISCARDI RM, HASHMI N, GROSS GW, et al. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage [J]. *J Perinatol*, 2008, 28(11): 759-765.
- [5] 肖政祥, 唐红装, 朱丽萍. 早产儿解脲脲原体呼吸道定植及其与呼吸道疾病的关系探讨 [J]. *中国医学创新*, 2012, 9(32): 151-152.
- [6] FONSECA LT, SILVEIRA RC, PROCIANOY RS. Ureaplasma bacteremia in very low birth weight infants in Brazil [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2011, 30(12): 1052-1055.
- [7] YOON BH, ROMERO R, PARK JS, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2000, 183(5): 1124-1129.
- [8] MEHR S, DOYLE LW. Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants; a review [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2000, 19(9): 879-887.
- [9] MESSER J, EYER D, DONATO L, et al. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection [J]. *J Pediatr*, 1996, 129(4): 574-580.
- [10] REISENBERGER K, EGARTER C, VOGL S, et al. The transfer of interleukin-8 across the human placenta perfused in vitro [J]. *Obstet Gynecol*, 1996, 87(4): 613-616.