

血清超敏C-反应蛋白和降钙素原 对胎膜早破孕妇宫内感染的预测价值

钱云英 蔡奚梅 钱桂英

【摘要】目的 探究胎膜早破孕妇血清超敏C-反应蛋白(hsCRP)和降钙素原(PCT)含量对宫内感染的指导意义。**方法** 选择2016年6月至2018年11月常熟市中医院(新区医院)收治的胎膜早破孕妇100例为研究对象,并根据胎盘病理学诊断是否合并宫内感染,分为非感染组(35例)和感染组(65例),检测两组观察对象产时空腹血清hsCRP和PCT水平。根据镜下胎盘组织中白细胞数量将感染组孕妇分为轻度感染、中度感染和重度感染,分别为31例、21例和13例;分析不同程度感染孕妇产时空腹血清hsCRP和PCT水平。**结果** 感染组孕妇血清中hsCRP($t = 8.441$ 、 $P = 0.022$)和PCT($t = 7.752$ 、 $P = 0.013$)水平显著高于非感染组,差异均有统计学意义。感染组孕妇感染程度越严重,其血清hsCRP($F = 14.512$ 、 $P = 0.015$)和PCT($F = 16.778$ 、 $P = 0.021$)水平越高。血清hsCRP和PCT对胎膜早破孕妇宫内感染预测价值分析显示:hsCRP + PCT联合预测胎膜早破孕妇宫内感染的敏感度、特异度、阳性预测价值和阴性预测价值均高于单一指标,但差异均无统计学意义($\chi^2 = 1.998$ 、 $P = 0.368$, $\chi^2 = 0.933$ 、 $P = 0.627$, $\chi^2 = 0.842$ 、 $P = 0.656$, $\chi^2 = 1.940$ 、 $P = 0.379$)。胎膜早破宫内感染的病因分析发现沙眼衣原体、解脲脲原体 and 细菌等均为其主要感染病原体。**结论** 血清hsCRP、PCT水平预测胎膜早破孕妇是否发生宫内感染具较高的灵敏性和特异性,有利于其诊断和治疗。

【关键词】 胎膜早破; 超敏C-反应蛋白; 降钙素原; 宫内感染

Predictive value of serum high sensitive C-reactive protein and procalcitonin in pregnant women with premature rupture of membranes Qian Yunying, Cai Ximei, Qian Guiying. Department of Obstetrics and Gynecology, Changshu Traditional Chinese Medicine Hospital, Changshu 215500, China

Corresponding author: Cai Ximei, Email: yeah22@163.com

【Abstract】Objective To investigate the significance of serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and procalcitonin (PCT) content in pregnant women with premature rupture of membranes for intrauterine infection. **Methods** From June 2016 to November 2018, a total of 100 pregnant women with premature rupture of membranes admitted to Changshu City Hospital of Traditional Chinese Medicine (New District Hospital) were selected, and were divided into non-infection group (35 cases) and infection group (65 cases) according to the pathological diagnosis of placenta. Fasting serum hsCRP and PCT levels were detected in both groups. According to the count of white blood cells in placental tissues under the microscope, the 65 cases in infection group were divided into mild infection (31 cases), moderate infection (21 cases) and severe infection (13 cases), respectively. Fasting serum hsCRP and PCT levels in pregnant women with different degrees of infection were analyzed, respectively. **Results** Serum hsCRP level ($t = 8.441$, $P = 0.022$) and PCT level ($t = 7.752$, $P = 0.013$) in infection group were significantly higher than those in non-infection group, with significant differences. The more serious the infection degree of pregnant women in the infection group, the higher levels of serum hsCRP ($F = 14.512$, $P = 0.015$) and PCT ($F = 16.778$, $P = 0.021$). The values of serum hsCRP and PCT on the predictive value of intrauterine infection of the premature rupture of membranes showed that the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of hsCRP + PCT in the early rupture of intrauterine infection were higher than that of any single index, but without significant difference ($\chi^2 = 1.998$, $P = 0.368$; $\chi^2 = 0.933$, $P = 0.627$; $\chi^2 = 0.842$, $P = 0.656$; $\chi^2 =$

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.06.007

基金项目: 常熟市医药科技计划项目 (No. csws201603)

作者单位: 215500 常熟市, 江苏省常熟市中医院 (新区医院) 妇产科

通信作者: 蔡奚梅, Email: yeah22@163.com

1.940, $P = 0.379$). The etiological analysis of premature rupture of membranes revealed that Chlamydia trachomatis, desmoochromogen and bacteria were the major infectious pathogens. **Conclusions** Serum hsCRP and PCT levels could be used to predict the intrauterine infection in pregnant women with premature rupture of membranes with high sensitivity and specificity, and helpful to the diagnosis and treatment.

【Key words】 Premature rupture of membranes; Hypersensitive C-reactive protein; Procalcitonin; Intrauterine infection

胎膜早破通常指临产前发生的胎膜自然破裂,其发病率占3%~16%,是围生期最常见的并发症之一^[1]。导致胎膜早破的因素很多,诸如感染、胎膜本身病变、宫内压力增大、子宫颈闭锁不完全等^[2]。其中,孕妇宫内感染是引起胎膜早破、早产、产褥感染等主要原因,与胎膜早破互为因果,目前引起学术界和临床医生越来越多的关注^[3]。目前,国内外对胎膜早破孕妇如何预防宫内感染以及感染时的血清学特异性指标尚无统一规范,若处理不及时,可导致孕产妇和新生儿严重后果^[4]。目前临床诊断宫内感染的金标准是胎膜组织病理切片(中性粒细胞数 ≥ 5 个/高倍视野浸润),但操作复杂、检测时间要求高^[5-6]。探讨胎膜早破孕妇宫内感染的相关因素并探索新的检测方法已成为产科领域亟待解决的问题;以往研究表明,炎症发生时人体血清超敏C-反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hsCRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)水平均较高^[7-8],且此两个指标较易检测。本研究分析胎膜早破孕妇血清hsCRP和PCT表达水平,旨在探究其对宫内感染状况的预测价值,现报道如下。

资料和方法

一、研究对象及分组

收集2016年6月至2018年11月常熟市中医院(新区医院)收治的100例胎膜早破孕妇的临床资料进行回顾性分析,胎膜早破诊断遵循2015年中华医学会妇产科学分会制定的《中华妇产科学杂志(2015年版)》标准。研究对象年龄20~36岁,均为初产妇,孕周28~41周。根据胎盘病理学判定是否合并宫内感染(胎膜组织的病理切片结果显示中性粒细胞数 ≥ 5 个/高倍视野浸润),分为非感染组(35例)和感染组(65例)。

根据镜下胎盘组织中白细胞数量将感染组孕妇分为轻度感染、中度感染和重度感染。判断标准:轻度感染:中性粒细胞数5~10个/高倍视

野;中度感染:中性粒细胞数11~30个/高倍视野;重度感染:中性粒细胞数 $> 11 \sim 30$ 个/高倍视野。

入组对象均签署本课题研究的知情同意书及通过本院伦理委员会审批(批号:L2015003)。

二、研究方法

1. 血清hsCRP和PCT水平检测:符合标准的胎膜早破孕妇于产前空腹抽取静脉血2 ml,凝集后4 000 r/min离心10 min(离心半径 $r = 10$ cm),留取上层血清用于检测。hsCRP采用全自动分析仪AU5800用比色杯法检测,所有试剂购自贝克曼公司。PCT采用mini-VIDS全自动免疫荧光分析仪与专用试剂盒VIDS BRAHMS PCT用免疫荧光法进行检测。操作步骤严格按照说明书。

2. 组织学检查:胎盘娩出后取离胎膜破口处5 cm胎膜组织2 cm \times 2 cm、胎盘周边与中间组织各5 cm \times 5 cm,甲醛固定、石蜡包埋、切片后HE染色,镜下检查是否存在宫内感染。

3. 宫颈分泌物检测:破膜12 h内取孕妇的宫颈分泌物进行白带常规、细菌培养、细菌性阴道病、沙眼衣原体以及解脲脲原体分析。

三、统计学处理

采用SPSS 19.0对数据进行统计分析。孕妇血清hsCRP和PCT水平、年龄、孕周等均为计量资料,且符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组均值比较采用方差分析。血清hsCRP和PCT水平对胎膜早破孕妇宫内感染的预测价值分析为计数资料,组间比较采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组胎膜早破孕妇一般资料

两组胎膜早破孕妇年龄和孕周差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

二、两组胎膜早破孕妇血清hsCRP和PCT水平
两组胎膜早破孕妇胎膜组织病理切片如图1所

示。感染组孕妇血清hsCRP和PCT水平显著高于非感染组血清hsCRP和PCT水平，差异均具有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），见表2。

三、不同程度宫内感染胎膜早破孕妇血清hsCRP和PCT水平

胎膜早破宫内感染程度越严重，血清hsCRP和PCT含量越高，且差异均具有统计学意义，见表3。

四、血清hsCRP和PCT对胎膜早破孕妇宫内感染的预测价值

hsCRP和PCT预测胎膜早破孕妇宫内感染的敏感度、特异度、阳性预测价值、阴性预测价值：hsCRP + PCT联合预测胎膜早破孕妇宫内感

染的敏感度（78.462%）、特异度（62.857%）、阳性预测价值（79.688%）以及阴性预测价值（62.857%）均高于单一指标，但差异无统计学意义（ P 均 > 0.05 ），见表4。

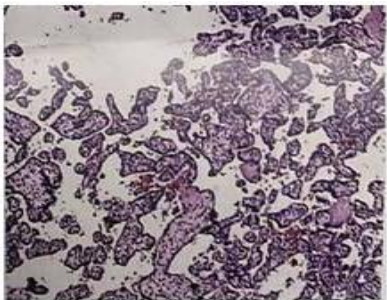
五、胎膜早破孕妇发生宫内感染的病因分析
对胎膜早破发生感染孕妇的白带进行分析，结果显示解脲脲原体感染者20例（30.77%）、沙眼衣原体感染者18例（27.69%）、细菌性感染者20例（30.77%）、假丝酵母菌感染者12例（18.46%）、白色念珠菌感染者9例（13.85%）、滴虫感染者4例（4.62%）。

表2 非感染组和感染组胎膜早破孕妇血清 hsCRP 和 PCT 水平 ($\bar{x} \pm s$)

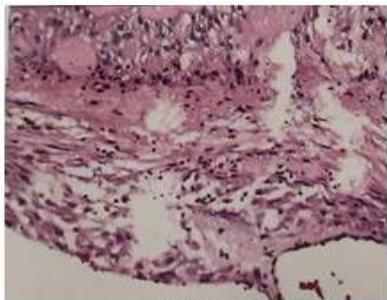
组别	例数	hsCRP (ng/ml)	PCT (pg/ml)
非感染组	35	6.53 ± 0.89	39.27 ± 1.27
感染组	65	8.90 ± 1.91	56.44 ± 14.63
t 值		8.44	7.75
P 值		< 0.001	< 0.001

表1 非感染组和感染组胎膜早破孕妇一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	孕周 (周)
非感染组	35	28.153 ± 5.820	36.171 ± 3.957
感染组	65	27.521 ± 5.814	36.470 ± 3.925
t 值		0.518	0.362
P 值		0.606	0.718



非感染组



感染组

图1 两组胎膜早破孕妇组织学检查（HE染色，×100）

表3 不同宫内感染程度胎膜早破孕妇血清 hsCRP 和 PCT 水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hsCRP (ng/ml)	PCT (pg/ml)
轻度感染	31	7.351 ± 0.932	47.463 ± 10.262
中度感染	21	9.661 ± 1.100	61.851 ± 10.832
重度感染	13	11.395 ± 1.192	75.111 ± 15.780
F 值		14.512	16.778
P 值		0.015	0.021

表4 血清 hsCRP 和 PCT 对胎膜早破孕妇宫内感染的预测价值 (%)

指标	敏感度	特异度	阳性预测价值	阴性预测价值
hsCRP	67.692 (44/65)	57.143 (20/35)	74.576 (44/59)	48.780 (20/41)
PCT	70.769 (46/65)	51.429 (18/35)	73.016 (46/63)	48.649 (18/37)
hsCRP + PCT	78.462 (51/65)	62.857 (22/35)	79.688 (51/64)	62.857 (22/35)
χ^2 值	1.998	0.933	0.842	1.940
P 值	0.368	0.627	0.656	0.379

讨 论

导致孕妇宫内感染的因素很多,孕早期致病微生物感染率、多次阴道检查、羊水粪便污染均能引发孕期宫内感染^[9-10]。宫内感染诱发的胎膜早破对母婴危害大,若处理不及时可造成严重不良后果。有研究显示,胎膜早破孕妇发生宫内感染的主要机制为胎膜早破孕妇羊水中催乳激素增加,增加胎膜通透性,羊水中钠、氯化物、钙等晶体渗透压浓度升高,钾降低,电解质紊乱,病原微生物更易入侵感染^[6, 11]。引起胎膜早破孕妇宫内感染的病原体有多种,包括支原体、衣原体、细菌和真菌等^[12]。胎膜早破孕妇宫内感染后的主要风险有:①感染后病原菌释放毒素,激活细胞因子等进而刺激胎膜合成大量前列腺素引起子宫异常收缩^[13];②子宫下段感染后,组织蛋白水解酶、胶原酶、基质金属蛋白酶等分泌增加,细胞外基质降解,宫颈软化扩张,进而功能下降、胎膜下垂^[14]。近年来,越来越多的研究表明孕妇血清hsCRP和PCT对胎膜早破宫内感染具有指导价值^[15]。

血清hsCRP是机体内的急性时相反应蛋白,广泛应用于炎症、感染的诊断^[16]。当机体出现炎症、急性组织损伤等应激反应,血清hsCRP短时间内迅速合成,并于36~50 h达峰值,且半衰期短^[17-18]。因hsCRP在病毒感染孕妇体内变化并不明显,从而可通过机体hsCRP水平鉴别病毒及细菌感染,对胎膜早破宫内感染具有一定指导意义^[19]。本研究显示,与非感染组相比,感染组孕妇血清hsCRP显著增高,且随着感染程度加重hsCRP水平亦增高,提示hsCRP对胎膜早破孕妇宫内感染中具有较好的预测价值。

PCT由116个氨基酸残基构成,分子量为13 kD,为降钙素前体,属于不具备激素活性的糖蛋白,常预示细菌感染^[20-21]。正常情况下,机体内PCT来源于甲状腺C细胞,且血液中PCT浓度极低($< 50 \text{ pg/ml}$),但当发生感染尤其是败血症时,机体单核细胞大量合成PCT^[22-23]。因PCT半衰期较长,易累积于机体,感染严重者可增加数百倍,目前很多国家均将PCT作为新兴的细菌感染性标志物^[24]。有研究指出脐带血PCT水平能较准确地预测新生儿早发性感染并及时采取针对性措施,尽可能减少并发症^[25]。PCT对胎膜早破孕妇发生宫内感染的预测意义逐渐被挖掘。本研究显示,感染组孕妇血清

PCT较未感染组显著增高,且随着感染程度加重,PCT水平亦增高。

目前预防性使用抗菌药物使孕妇宫内感染的临床症状不明显,当出现临床症状时,病情已较严重。因此,加强胎膜早破孕妇宫内病原菌筛查、及早发现、及早治疗,能有效改善妊娠结局。本研究检测胎膜早破孕妇血清hsCRP和PCT水平,两者分别或联合检测与诊断宫内感染金标准(病理学结果)比较,显示两者联合预测胎膜早破孕妇宫内感染的敏感度、特异度、阳性预测价值、阴性预测价值较高,但与hsCRP和PCT单一检测差异无统计学意义,均可有效避免羊水穿刺取样发生污染,且操作简单。

综上,血清hsCRP和PCT水平预测胎膜早破孕妇是否发生宫内感染具有较高的灵敏性和特异性,为诊断胎膜早破患者是否发生宫内感染提供参考价值。

参 考 文 献

- [1] Avitan T, Drukker L, Pri-Chen H, et al. Fetal urine production rate in preterm premature rupture of membranes is associated with adverse neonatal outcome: A pilot study[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(1): 57-64.
- [2] Feng L, Allen TK, Marinello WP, et al. Infection-induced thrombin production: a potential novel mechanism for preterm premature rupture of membranes (PPROM)[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 219(1): 101.
- [3] Song B, Hua Q, Sun H, et al. Relevant analyses of pathogenic bacteria and inflammatory factors in neonatal purulent meningitis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1153-1158.
- [4] Krispin E. Management of premature rupture of membranes at term: the need to correct a recurring mistake in articles, chapters, and recommendations of professional organizations[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(6): 661.
- [5] Tchirikov M, Schlabritz-Loutsevitch N, Maher J, et al. Mid-trimester preterm premature rupture of membranes (PPROM): etiology, diagnosis, classification, international recommendations of treatment options and outcome[J]. *J Perinat Med*, 2018, 46(5): 465-488.
- [6] Ghasemi M, Jaami R, Alleyassin A, et al. The value of urea, creatinine, prolactin, and beta sub-unit of human chorionic gonadotropin of vaginal fluid in the diagnosis of premature preterm rupture of membranes in pregnancy[J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2016, 13(2): 62-66.
- [7] Musilova I, Kacerovsky M, Stepan M, et al. Maternal serum C-reactive protein concentration and intra-amniotic inflammation in women with preterm prelabor rupture of membranes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182731.
- [8] Kanashvili B, Saganelidze K, Ratiani L. The role of procalcitonin and blood lactic acid values in prognosis of sepsis and septic shock in polytrauma patients[J]. *Georgian Med News*, 2018, (279): 102-107.
- [9] Archabald KL, Buhimschi IA, Bahtiyar MO, et al. Limiting the exposure of select fetuses to intrauterine infection/inflammation

- improves short-term neonatal outcomes in preterm premature rupture of membranes[J]. *Fetal Diagn Ther*,2017,42(2):99-110.
- [10] Weida J, Patil AS, Schubert FP, et al. Prevalence of maternal cell contamination in amniotic fluid samples[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2017,30(17):2133-2137.
- [11] Cetin O, Karaman E, Boza B, et al. The maternal thiol/disulfide homeostasis does not change in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2018,31(6):783-790.
- [12] 朱俊芹, 于海伦. 妊娠末期下生殖道感染与妊娠结局的相关性分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2015,9(3):1674-1358.
- [13] Musilova I, Andrys C, Drahosova M, et al. Amniotic fluid prostaglandin E2 in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of the membranes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016,29(18):2915-2923.
- [14] Sukhikh GT, Kan NE, Tyutyunnik VL, et al. The role of extracellular inducer of matrix metalloproteinases in premature rupture of membranes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*,2016,29(4):656-659.
- [15] 孙冬岩, 段洁, 廉红梅, 等. 间苯三酚联合抗菌药物治疗先兆流产的疗效分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2012,6(5):1674-1358.
- [16] Huynh K. Inflammation: Association between hsCRP reduction and cardiac outcomes[J]. *Nat Rev Cardiol*,2018,15(1):2-3.
- [17] Milbrandt M, Winter AC, Nevin RL, et al. Insight into infection-mediated prostate damage: Contrasting patterns of C-reactive protein and prostate-specific antigen levels during infection[J]. *Prostate*, 2017,77(13):1325-1334.
- [18] 刘伟, 王晓红, 杨晓军, 等. 脓毒症患者肠屏障功能损伤及其相关因素[J]. *中华医学杂志*,2016,96(44):3568-3572.
- [19] Ridker PM. Inflammation in atherothrombosis: how to use high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice[J]. *Am Heart Hosp J*,2004,2(4 Suppl 1):4-9.
- [20] Lin CT, Lu JJ, Chen YC, et al. Diagnostic value of serum procalcitonin, lactate, and high-sensitivity C-reactive protein for predicting bacteremia in adult patients in the emergency department[J]. *Peer J*,2017,11(27):4094-4098.
- [21] Tsujimoto K, Hata A, Fujita M, et al. Presepsin and procalcitonin as biomarkers of systemic bacterial infection in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*,2018,21(7):1406-1413.
- [22] Wolinski K, Kaznowski J, Klimowicz A, et al. Diagnostic value of selected biochemical markers in the detection of recurrence of medullary thyroid cancer--comparison of calcitonin, procalcitonin, chromogranin A, and carcinoembryonic antigen[J]. *Endokrynol Pol*,2017,68(4):434-437.
- [23] Zhang F, Fan X, Bai Y, et al. miR-125b regulates procalcitonin production in monocytes by targeting Stat3[J]. *Microbes Infect*,2016,18(2):102-108.
- [24] Schuetz P, Bretscher C, Bernasconi L, et al. Overview of procalcitonin assays and procalcitonin-guided protocols for the management of patients with infections and sepsis[J]. *Expert Rev Mol Diagn*,2017,17(6):593-601.
- [25] Horinouchi T, Yoshizato T, Kozuma Y, et al. Prediction of histological chorioamnionitis and neonatal and infantile outcomes using procalcitonin in the umbilical cord blood and amniotic fluid at birth[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2018,44(4):630-636.

(收稿日期: 2019-01-04)

(本文编辑: 孙荣华)

钱云英, 蔡奚梅, 钱桂英. 血清超敏C-反应蛋白和降钙素原对胎膜早破孕妇宫内感染的预测价值[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2019,13(6):491-495.