

宫内感染与早产儿肺损伤的相关性

李凌霄 赵丹 莫艳

【摘要】目的 探讨宫内感染与早产儿肺损伤的相关性。**方法** 回顾性分析广西壮族自治区妇幼保健院2017年1月至2019年1月收治的579例早产儿临床资料, 其中发生肺损伤72例, 未发生肺损伤507例; 根据其母体孕期是否存在宫内感染分为宫内感染组(256例)和非宫内感染组(323例), 应用Pearson相关性分析探讨宫内感染与早产儿肺损伤的相关性。**结果** 宫内感染组早产儿暂时性呼吸过快、新生儿肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征发生率分别为7.42% (19/256)、9.38% (24/256) 和2.73% (7/256), 均显著高于非宫内感染组[3.13% (8/323)、4.68% (12/323) 和0.78% (2/323)], 差异均有统计学意义($\chi^2 = 7.866$ 、 7.854 、 4.187 , $P < 0.001$)。72例发生肺损伤的早产儿中, 宫内感染组Murray肺损伤评分[(2.76 ± 0.83)分]高于非宫内感染组[(2.04 ± 0.66)分], 差异有统计学意义($t = 3.595$ 、 $P < 0.001$)。宫内感染组母体炎性因子IL-6和TNF- α 水平高于非宫内感染组($t = 4.663$ 、 3.529 , 均 $P < 0.001$)。将Murray肺损伤评分按照0.45分为1个阶段划分, 随着Murray肺损伤评分的增加, 宫内感染发生率呈增加的趋势, 差异有统计学意义($\chi^2 = 25.402$ 、 $P < 0.001$); Pearson相关性分析显示, 产妇宫内感染炎性因子IL-6和TNF- α 分别与早产儿Murray肺损伤评分呈正相关($r = 0.821$ 、 0.833 , 均 $P < 0.001$)。**结论** 宫内感染可增加早产儿肺损伤发生率, 母体炎因子水平与其早产儿Murray肺损伤评分具有相关性。

【关键词】 宫内感染; 早产儿; 肺损伤; 相关性

Correlation between intrauterine infection and lung injury of premature infants Li Lingxiao, Zhao Dan, Mo Yan. Neonatal Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital in Guangxi Zhuang Autonomous Region Nanning 530000, China

Corresponding author: Mo Yan, Email: 78612717@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between intrauterine infection and lung injury of premature infants. **Methods** The clinical data of 579 premature infants who were admitted to Maternal and Child Health Hospital in Guangxi Zhuang Autonomous Region from January 2017 to January 2019 were analyzed, retrospectively. Among them, 72 cases were with lung injury and 507 cases without lung injury. According to presence or absence of maternal intrauterine infection during pregnancy period, they were divided into intrauterine infection group (256 cases) and non-intrauterine infection group (323 cases). The correlation between intrauterine infection and lung injury in premature infants was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The incidence rates of transient hyperpnea in premature infants, neonatal pneumonia and neonatal respiratory distress syndrome of intrauterine infection group were significantly higher than those of non-intrauterine infection group [7.42% (19/256), 9.38% (24/256), 2.73% (7/256) vs. 3.13% (8/323), 4.68% (12/323), 0.78% (2/323)], with significant differences ($\chi^2 = 7.866$, 7.854 , 4.187 , all $P < 0.001$). Among the 72 premature infants with lung injury, Murray lung injury score in intrauterine infection group was higher than that of non-intrauterine infection group [(2.76 ± 0.83) vs. (2.04 ± 0.66)], with significant difference ($t = 3.595$, $P < 0.001$). The levels of maternal inflammatory factors, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in intrauterine infection group were higher than those of non-intrauterine infection group, with significant differences ($t = 4.663$, 3.529 ; all $P < 0.001$). Murray lung injury score was divided according to 0.45 point as a stage. As Murray lung injury score increasing, the incidence of intrauterine infection increased, with significant differences ($\chi^2 = 25.402$, $P < 0.001$). Pearson

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.02.008

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题 (No. Z20170789)

作者单位: 530000 南宁市, 广西壮族自治区妇幼保健院新生儿科

通信作者: 莫艳, Email: 78612717@qq.com

correlation analysis showed that intrauterine infection inflammatory factors (IL-6 and TNF- α) were positively correlated with Murray lung injury score, with significant differences ($r = 0.821, 0.833$; all $P < 0.001$). **Conclusions** Intrauterine infection could result the increased incidence of lung injury in premature infants. The levels of maternal inflammatory factors were associated with Murray lung injury scores in the premature infants.

【Key words】 Intrauterine infection; Premature infant; Lung injury; Correlation

近年来,随着围产医学的飞速发展,早产儿存活率显著提高,然而早产儿生存质量问题仍然是围产医学重点研究课题之一^[1]。宫内感染主要是指孕妇在妊娠期间病毒由胎盘传播,造成胎儿先天性感染,可导致早产,流产,新生儿肺部、脑部损伤,且为先天性畸形的主要原因之一^[2-3]。研究表明,胎龄小于30周的早产儿中约80%以上因宫内感染所致早产,而胎龄为24~28周的早产儿中约90%以上与宫内感染相关^[4-5]。新生儿肺损伤是由多种原因引起的肺部弥散性损害,患者主要特征为顽固性低氧血症、呼吸窘迫、弥散性散出以及肺顺应性下降;一般肺损伤发生后,患儿低氧血症的纠正具有一定难度,各系统功能均受到影响^[6-8]。本研究通过比较宫内感染与非宫内感染早产儿发生肺损伤的差异,讨论宫内感染与早产儿肺损伤发生的相关性,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析广西壮族自治区妇幼保健院2017年1月至2019年1月收治的579例早产儿的临床资料,均为单胎孕育,其中男296例,女283例;胎龄28~34周,平均胎龄(31.59 ± 0.76)周;体重 $< 2\,000\text{ g}$ 者324例, $\geq 2\,000\text{ g}$ 者255例;分娩方式:自然分娩294例,剖宫产285例。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:①分娩时孕周 ≤ 34 周;②母体无妊娠期并发症,如妊娠期糖尿病、高血压、癫痫、贫血和心功能衰竭等;③孕期末给予地塞米松等药物进行预防性治疗;④母体无严重的内科疾病史;⑤临床资料完整。

2. 排除标准:①脑或神经管发育存在畸形;②先天性弓形虫、梅毒螺旋体、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒感染;③临床资料不全。

三、诊断标准

1. 宫内感染诊断标准^[9]:母体羊膜或绒毛

膜呈现炎性表现;分泌物有臭味;母体脉搏 $> 100\text{次/min}$ 且体温 $> 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$,血常规检测白细胞计数(white blood cell, WBC) $> 15 \times 10^9/\text{L}$ 。

2. 早产儿肺损伤判定标准^[10]:依照肺损伤临床症状分为暂时呼吸过快、新生儿肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征3种类型。①暂时性呼吸过快:胸部X线片未见异常,依照患儿出生时的呼吸困难症状,具备下列3项及以上:呼吸频率 $> 80\text{次/min}$ 、发绀、呼吸暂停、呼吸表浅、出生后2 h肺部湿啰音、三凹征;②新生儿肺炎:胸部X线片有点片状渗出影,呼吸频率 $\geq 60\text{次/min}$,可有三凹征、发绀,肺部闻及湿啰音;③新生儿呼吸窘迫综合征:出生后不久出现呼吸急促并进行性加重,呼吸频率 $\geq 80\text{次/min}$,动脉血氧分压与吸入氧浓度比值($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) $< 200\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg} = 0.133\text{ kPa}$),胸部X线片显示双肺呈现弥漫浸润影并伴有肺水肿。

3. 早产儿肺损伤严重程度评分:参照Murray肺损伤评分标准^[11],该评分量表包括X线胸片、顺应性、呼气末正压、低氧血症评分共4个指标,①X线胸片:无表现计0分,局限于1/4肺区计1分,局限于2/4肺区计2分,局限于3/4肺区计3分,所有肺区均存在计4分;②低氧血症: $\geq 300\text{ mmHg}$ 计0分,225~299 mmHg计1分,175~224 mmHg计2分,100~174 mmHg计3分, $< 100\text{ mmHg}$ 计4分;③呼气末正压: $< 5\text{ cm H}_2\text{O}$ 计0分,6~8 cm H₂O计1分,9~11 cm H₂O计2分,11~14 cm H₂O计3分, $> 15\text{ cm H}_2\text{O}$ 计4分;④顺应性: $> 80\text{ cm H}_2\text{O}$ 计0分,60~79 cm H₂O计1分,40~59 cm H₂O计2分,20~39 cm H₂O计3分, $< 19\text{ cm H}_2\text{O}$ 计4分。总评分=各参数评分之和/采用参数项目之和。总分范围为0~4分,0分表示无肺损伤,0.25~2.5分表示轻微或中度肺损伤, > 2.5 分则表示严重肺损伤。

四、母体炎性因子指标

于分娩前以卫生棉收集母体宫内分泌物,通过酶联免疫吸附法测定宫内炎症因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平。

五、统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析, 患儿胎心变化、1 min Apgar评分、母体羊水情况、肺损伤发生率、肺损伤类型均为计数资料, 采用 χ^2 检验, 患儿胎龄、体重、肺损伤严重程度评分、母体宫内炎症因子水平为计量资料, 且呈正态分布, 组间比较采用独立样本 t 检验, 应用Pearson相关性分析母体宫内炎症因子水平与其早产儿肺损伤的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、宫内感染组与非宫内感染组早产儿的临床资料

宫内感染组与非宫内感染组早产儿胎龄、体重、胎心变化、1 min Apgar评分、羊水情况和肺损伤发生率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表1。

二、宫内感染组与非宫内感染组早产儿的肺损伤类型

宫内感染组早产儿暂时性呼吸过快发生率(7.42%)显著高于非宫内感染组(3.13%)($\chi^2 = 7.866$ 、 $P < 0.001$), 新生儿肺炎发生率(9.38%)显著高于非宫内感染组(4.68%)($\chi^2 = 7.854$ 、 $P < 0.001$), 新生儿呼吸窘迫综合征发生率(2.73%)

显著高于非宫内感染组(0.78%)($\chi^2 = 4.187$ 、 $P = 0.041$), 差异均有统计学意义, 详见表2。

三、两组早产儿Murray肺损伤评分及其母体炎症因子水平

72例发生肺损伤的早产儿中, 宫内感染组Murray肺损伤评分显著高于非宫内感染组($t = 3.595$ 、 $P < 0.001$); 宫内感染组产妇炎症因子IL-6水平显著高于非宫内感染组($t = 4.663$ 、 $P < 0.001$), TNF- α 水平显著高于非宫内感染组($t = 3.529$ 、 $P < 0.001$), 差异有统计学意义, 见表3。

四、不同严重程度肺损伤早产儿母体宫内感染发生率

579例早产儿中共有256例发生宫内感染, 发生率为44.21%, 将Murray肺损伤评分按照0.45分为1个阶段进行划分, 随着Murray肺损伤评分的增加, 宫内感染发生率呈增加趋势, 差异有统计学意义($\chi^2 = 25.402$ 、 $P < 0.001$), 见表4。

五、宫内感染炎症因子水平与早产儿肺损伤严重程度的相关性

Person相关性分析显示, 产妇宫内感染炎症因子IL-6与早产儿Murray肺损伤评分呈正相关($r = 0.821$ 、 $P < 0.001$); TNF- α 亦与Murray肺损伤评分呈正相关($r = 0.833$ 、 $P < 0.001$), 差异有统计学意义, 见图1~2。

表1 宫内感染组与非宫内感染组早产儿的临床资料

临床资料	宫内感染组 (256例)	非宫内感染组 (323例)	统计量	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	32.16 \pm 0.94	32.21 \pm 0.75	$t = 0.712$	0.477
体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	2 096.94 \pm 108.73	2 106.87 \pm 114.25	$t = 1.061$	0.289
胎心变化 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.985$	0.322
有	45 (17.58)	47 (14.55)		
无	211 (82.42)	276 (85.45)		
1 min Apgar评分 [例 (%)]			$\chi^2 = 0.054$	0.829
≤ 7 分	59 (23.05)	72 (22.29)		
> 7 分	197 (76.95)	251 (77.71)		
羊水 [例 (%)]			$\chi^2 = 4.358$	0.223
正常	187 (73.05)	234 (72.46)		
I度污染	13 (5.08)	7 (2.17)		
II度污染	15 (6.02)	20 (6.19)		
III度污染	41 (19.53)	62 (19.20)		
肺损伤 [例 (%)]			$\chi^2 = 21.224$	< 0.001
是	50 (19.53)	22 (6.81)		
否	251 (98.05)	301 (93.19)		

表 2 宫内感染组和非宫内感染组早产儿肺损伤发生率 [例 (%)]

组别	例数	暂时性呼吸过快	新生儿肺炎	新生儿呼吸窘迫综合征
宫内感染组	256	19 (7.42)	24 (9.38)	7 (2.73)
非宫内感染组	323	8 (3.13)	12 (4.68)	2 (0.78)
χ^2 值		7.866	7.854	4.187
P值		< 0.001	< 0.001	0.041

表 3 宫内感染组和非宫内感染组早产儿肺损伤以及产妇宫内分泌物炎症因子水平

组别	例数	早产儿		产妇宫内分泌物炎症因子	
		肺损伤 [例 (%)]	Murray肺损伤评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	IL-6 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)
宫内感染组	256	50 (19.53)	2.76 \pm 0.83	105.87 \pm 20.35	6.13 \pm 1.15
非宫内感染组	323	22 (6.81)	2.04 \pm 0.66	82.54 \pm 17.57	5.14 \pm 0.96
统计量		$\chi^2 = 21.224$	$t = 3.595$	$t = 4.663$	$t = 3.529$
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 4 不同 Murray 肺损伤评分早产儿母体宫内感染率

分阶	例数	宫内感染 [例 (%)]
< 0.25	507	206 (40.63)
0.25~	10	5 (50.00)
0.70~	5	3 (60.00)
1.15~	8	5 (62.50)
1.60~	18	12 (66.67)
2.05~	10	7 (70.00)
2.5~	21	18 (85.71)
χ^2 值		25.402
P值		< 0.001

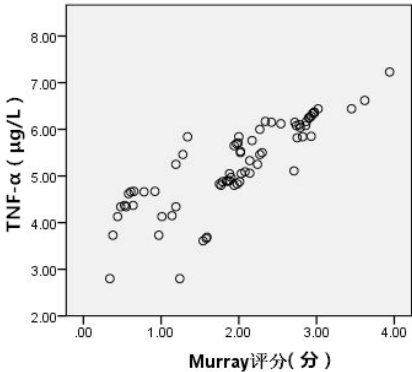


图2 产妇宫内分泌物中TNF- α 水平与早产儿Murray评分关系散点图

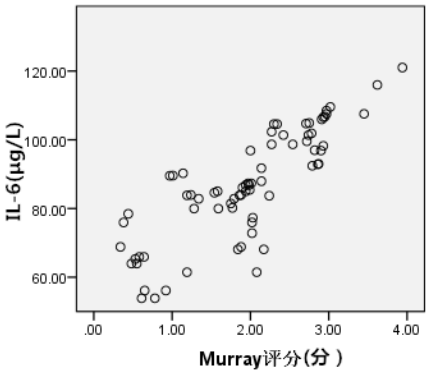


图1 产妇宫内分泌物中IL-6水平与早产儿Murray评分关系散点图

讨 论

宫内感染可导致一系列不良后果，其危害程度与感染发生时间、感染时母体状况以及致病微生物的类型等因素相关，研究发现若感染发生在孕早期可能造成流产或是先天性畸形等；若发生在孕晚期则可能导致早产、胎膜早破和新生儿感染等不良后果^[12-14]。

人体胎肺发育包括胚胎期、假腺期、小管期、囊泡期与肺泡期，肺结构发育中受多种类型的生物活性物质调节，任意环节出现差错均有可能造成发育障碍，引发各种肺部疾病^[15-16]。母体发生宫内感染时，胎肺组织与炎症细胞以及细胞因子间互相影响，单核细胞和巨噬细胞被激活后，多种细胞因子分泌并产生级联反应，细胞因子，如生长因子和白细胞介素等释放，进而刺激炎症细胞释放更多的炎症介质，损伤胎儿肺泡和毛细血管基底膜，致使肺血管通透性增加，引起血清蛋白外渗，导致肺泡、肺间质以及气道水肿，造成肺损伤^[17-19]。另一方面肺的发育包括肺泡以及肺血管发育，受多种类型的生长因子调控，宫内感染通过下调与肺血管形成相关的生长因子水平来影响肺微血管的发育，从而阻碍肺泡化进程，导致肺发育不良^[20-21]。李小芳等^[22]研究发现产前炎症可能会影响新生儿期以后的肺发育，提出这可能与胎儿期和新生儿期暴露在各种不

利因素中有关, 导致胎儿肺部对疾病敏感性相应增加, 对外界刺激阈值明显降低。

本研究中宫内感染组早产儿暂时呼吸过快、新生儿肺炎、新生儿呼吸窘迫综合征发生率均高于非宫内感染组早产儿, 提示宫内感染导致早产儿肺损伤发生率升高, 与Pan等^[23]研究一致。1988年, Malin等^[24]主张对肺损伤范围和程度分级, 提出肺损伤评分系统。本研究通过比较宫内感染组与非宫内感染组早产儿Murray肺损伤评分差异, 分析宫内感染与肺损伤程度的相关性, 发现在72例发生肺损伤早产儿中, 宫内感染组Murray肺损伤评分显著高于非宫内感染组; 相关性分析结果显示, 宫内感染与Murray肺损伤评分具有相关性。宫内感染的主要病原体为细菌, 对已经证实的细菌性宫内感染应选择合适的方法进行治疗, 调节感染所导致的炎症因子失衡, 以降低新生儿肺损伤的发生率。

有研究表明, IL-6、TNF- α 以及一些抗炎细胞因子不仅与宫内感染有关, 且极易诱发胎儿早产^[25]。本研究显示, 宫内感染组产妇产内分泌物中IL-6和TNF- α 表达水平显著高于非宫内感染组; Person相关性分析显示, 宫内感染者炎症因子IL-6和TNF- α 均与早产儿Murray肺损伤评分呈正相关。产妇产内感染时, 胎盘、羊水中均出现炎症细胞浸润, 产生大量炎症因子, 直接损伤新生儿肺泡与毛细血管基底膜, 增加肺血管通透性, 导致肺间质、肺泡与气道水肿, 引发肺损伤。

综上所述, 宫内感染可增加早产儿肺损伤的发生率, 并与肺损伤患儿病情严重程度具有一定的相关性。

参 考 文 献

- [1] 曹云. 极早/超早产儿救治及预后: 从提高存活率到关注生存质量[J]. 中华围产医学杂志, 2018, 21(6): 367.
- [2] Ping T, Guang H, Ling H. The effects of rhEPO intervention for perinatal intrauterine herpes virus infection on preventing brain injury in preterm infants[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 271-275.
- [3] 文香, 胡章雪, 廖莉. 妊娠期肝内胆汁淤积症血清总胆汁酸与新生儿肺损伤程度的相关性[J]. 重庆医学, 2017, 46(19): 2621-2623.
- [4] 蒋惠芬, 赵勇, 王金秀. 肺表面活性物质联合肺保护通气策略治疗新生儿重型胎粪吸入综合征合并急性肺损伤的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(21): 22-24.
- [5] 相虹, 常明, 卢红艳. 双水平正压通气、持续气道正压通气在新生儿急性肺损伤治疗中的应用对比观察[J]. 山东医药, 2017, 57(47): 50-52.
- [6] Zhu D, Tan J, Maleken AS, et al. Human amnion cells reverse acute

and chronic pulmonary damage in experimental neonatal lung injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 257.

- [7] Alrubaie A, Wise AF, Sozo F, et al. The therapeutic effect of mesenchymal stem cells on pulmonary myeloid cells following neonatal hyperoxic lung injury in mice[J]. Resp Res, 2018, 19(1): 114-116.
- [8] 吴庆波, 詹海荣. 改良法注入肺表面活性物质治疗新生儿肺内/肺外源性急性肺损伤的疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 15(6): 14-15.
- [9] 田丰, 王冀康, 王新彩, 等. 血清IL-6和IL-8与TNF- α 联合检测在胎膜早破早期宫内感染预测中的价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(5): 1171-1174.
- [10] 于清梅, 孙彬彬. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇胎儿肺损伤与血清总胆汁酸水平的相关性研究[J]. 肝脏, 2017, 22(5): 451-453.
- [11] 曹晓宽, 李贵平, 王欢, 等. 妊娠胆汁淤积症患者血清总胆汁酸、甘胆酸水平及其对新生儿肺损伤的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(11): 1120-1122.
- [12] Vermillion MS, Lei J, Shabi Y, et al. Intrauterine Zika virus infection of pregnant immunocompetent mice models transplacental transmission and adverse perinatal outcomes[J]. Nat Commun, 2017, 8(14): 145-146.
- [13] 郭晓燕, 张海霞, 袁丽君, 等. 小潮气量通气联合肺表面活性物质在新生儿肺外源性急性肺损伤的临床应用[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 84(4): 210-213.
- [14] Tokuriki S, Igarashi A, Okuno T, et al. Treatment with geranylgeranylacetone induces heat shock protein 70 and attenuates neonatal hyperoxic lung injury in a model of bronchopulmonary dysplasia[J]. Lung, 2017, 195(4): 469-476.
- [15] Kelleher MA, Liu Z, Wang X, et al. Beyond the uterine environment: Nonhuman primate model to investigate maternal-fetal and neonatal outcomes following chronic intrauterine infection[J]. Pediatr Res, 2017, 82(2): 16-18.
- [16] Fiaturi N, Russo JW, Nielsen HC, et al. CCN5 in alveolar epithelial proliferation and differentiation during neonatal lung oxygen injury[J]. J Cell Commun Signal, 2018, 12(1): 1-13.
- [17] 陈庆海. 血清肺泡表面活性物质蛋白D水平与小儿急性肺损伤评分的关系研究[J]. 河北医药, 2018, 40(4): 494-496.
- [18] Banzato T, Zovi G, Milani C. Estimation of fetal lung development using quantitative analysis of ultrasonographic images in normal canine pregnancy[J]. Theriogenology, 2017, 96(13): 158-163.
- [19] 谢永丽, 孙莹, 陈强, 等. 绒毛膜羊膜炎和脐带炎与早产儿肺部损伤的关系研究[J]. 中国新生儿科杂志, 2018, 33(2): 109-112.
- [20] 潘静, 陈名武, 倪文泉, 等. 肺表面活性物质联合布地奈德预防极低出生体重儿支气管肺发育不良的疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 13(2): 15-17.
- [21] 谢敏崇, 杜剑文, 张海天, 等. 脓毒症继发急性肺损伤患者肺组织和血清细胞因子变化及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32(4): 344-346.
- [22] 李小芳, 周锐, 李学斌. 表皮生长因子受体对脂多糖诱导大鼠急性肺损伤的抑制作用及对炎症反应的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(3): 241-244.
- [23] Pan J, Zhan C, Yuan T, et al. Effects and molecular mechanisms of intrauterine infection/inflammation on lung development[J]. Resp Res, 2018, 19(1): 93-94.
- [24] Malin DH, Murray JB, Crucian GP, et al. Auricular microelectrostimulation: naloxone-reversible attenuation of opiate abstinence syndrome[J]. Biol Psychiatry, 1988, 24(8): 886-890.
- [25] Li J, Yu B, Wang W, et al. Does intact umbilical cord milking increase infection rates in preterm infants with premature prolonged rupture of membranes?[J]. Adv Neonatal Care, 2018, 13(2): 223-231.

(收稿日期: 2019-05-22)

(本文编辑: 孙荣华)