

# 不同胎龄嗜酸性粒细胞增多症早产儿的临床特征及发生感染性疾病的影响因素

夏宁 曾品芳 万鸿

**【摘要】目的** 探讨不同胎龄嗜酸性粒细胞(EOS)增多症早产儿的临床特征,发生感染性疾病的影响因素及不同感染性疾病与EOS增多程度的相关性。**方法** 回顾性收集2020年5月至2022年6月乐山市妇幼保健院收治的232例EOS增多早产儿作为研究对象,根据胎龄分为极早产组50例(27周≤胎龄<32周)、中期早产组58例(32周≤胎龄<34周)和晚期早产组124例(34周≤胎龄<37周)。按1:1:1倾向性匹配后,3组患者均为48例。比较匹配后3组患儿性别、产妇围生期高危因素、肺出血、剖宫产、抗菌药物使用、机械通气、输血、白细胞升高、胃肠道异常表现、宫内窒息、母亲情况、感染性疾病、多胎、胎膜早破、妊娠糖尿病、妊娠高血压、羊水污染、前置胎盘、宫内感染、喂养不耐受、出生胎龄、出生体重、出生头围、出生身长、母亲年龄、胎龄、出生体重、出生头围、出生身长、降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。根据是否发生感染性疾病,将匹配后的144例患儿分为感染性疾病组(41例)和非感染性疾病组(103例),比较该两组患儿出生体重、出生头围、出生身长、剖宫产、多胎、宫内窒息、胎膜早破、妊娠糖尿病、妊娠高血压、羊水污染、前置胎盘、宫内感染、PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、胎龄和EOS计数。采用Logistic回归分析EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素;采用平滑曲线拟合分析早产儿EOS增多程度与常见感染性疾病发生率的曲线关系并进行阈值效应分析。**结果** 匹配后,极早产组、中期早产组和晚期早产组患儿胎龄( $F=18.633, P<0.001$ )、出生体重( $F=5.387, P<0.001$ )、出生头围( $F=4.330, P<0.001$ )、出生身长( $F=4.708, P<0.001$ )、剖宫产( $\chi^2=8.792, P=0.012$ )、抗菌药物使用( $\chi^2=13.580, P=0.001$ )、感染性疾病[坏死性小肠结肠炎( $\chi^2=6.257, P=0.043$ )、败血症( $\chi^2=7.412, P=0.024$ )、脑膜炎( $\chi^2=7.304, P=0.026$ )、肺炎( $\chi^2=7.304, P=0.026$ )、泌尿系统感染( $\chi^2=7.412, P=0.024$ )]以及实验室指标[PCT( $F=13.236, P<0.001$ )、IL-6( $F=25.017, P<0.001$ )和TNF- $\alpha$ ( $F=7.948, P=0.001$ )]差异均具有统计学意义。感染性疾病组患儿PCT $\geq 0.44 \mu\text{g/L}$ ( $\chi^2=31.109, P<0.001$ )、IL-6 $\geq 0.44 \text{ ng/L}$ ( $\chi^2=20.990, P<0.001$ )、TNF- $\alpha \geq 14.59 \text{ ng/L}$ ( $\chi^2=9.536, P=0.002$ )、胎龄(27周≤胎龄<32周)( $\chi^2=6.206, P=0.045$ )、EOS计数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ( $\chi^2=8.585, P=0.003$ )和喂养不耐受( $\chi^2=14.107, P<0.001$ )患儿占比显著高于非感染性疾病组,差异均有统计学意义。Logistic回归分析结果显示, PCT $\geq 0.44 \mu\text{g/L}$ (OR=2.284, 95%CI: 1.023~5.354,  $P=0.021$ )、IL-6 $\geq 0.44 \text{ ng/L}$ (OR=6.216, 95%CI: 1.312~11.624,  $P=0.015$ )、TNF- $\alpha \geq 14.59 \text{ ng/L}$ (OR=6.892, 95%CI: 1.245~9.654,  $P=0.001$ )、胎龄(27周≤胎龄<32周)(OR=7.004, 95%CI: 3.654~16.324,  $P=0.014$ )、EOS计数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ (OR=5.610, 95%CI: 1.268~9.021,  $P=0.004$ )以及喂养不耐受(OR=7.840, 95%CI: 2.364~11.654,  $P=0.002$ )均为EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素。广义相加模型和曲线拟合分析显示,坏死性小肠结肠炎、败血症、脑膜炎、肺炎和泌尿系统感染发病率均与早产儿EOS计数呈非线性正相关关系,随着EOS计数的升高,早产儿感染性疾病发生率随之增加,差异有统计学意义( $P \leq 0.05$ )。**结论** PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、胎龄、EOS计数中重度升高和喂养不耐受均为EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素。坏死性小肠结肠炎、败血症、脑膜炎、肺炎和泌尿系统感染发病率与早产儿EOS计数均呈非线性正相关。

**【关键词】** 早产儿;嗜酸性粒细胞;感染性疾病;危险因素

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.06.005

基金项目:乐山市卫生健康委员会(No. 22SZD139)

作者单位:614000 乐山市,四川省乐山市妇幼保健院儿科

通信作者:夏宁, Email: 492209100@qq.com

**Clinical characteristics of premature infants with eosinophilia increase at different gestational ages and influencing factors of infectious diseases**

Xia Ning, Zeng Pinfang, Wan Hong. Department of Pediatrics, Leshan Maternal and Child Health Hospital of Sichuan Province, Leshan 614000, China

Corresponding author: Xia Ning, Email: 492209100@qq.com

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical characteristics of premature infants with eosinophilia (EOS) increase at different gestational ages, the influencing factors of infectious diseases and the correlation between incidences of different infectious diseases and the degree of EOS increase. **Methods** Total of 232 cases of EOS-increased preterm infants admitted to Leshan Maternal and Child Health Hospital from May 2020 to June 2022 were collected, retrospectively. According to the gestational age, the preterm infants were divided into the very preterm group (27 weeks  $\leq$  gestational age < 32 weeks), the middle preterm group (32 weeks  $\leq$  gestational age < 34 weeks) and the late preterm group (34 weeks  $\leq$  gestational age < 37 weeks), which were 50, 58 and 124 cases, respectively. After matching according to 1 : 1 : 1 tendency, there were 48 cases in every group. Gender, perinatal high maternal factors, pulmonary hemorrhage, cesarean section, antibiotic use, mechanical ventilation, blood transfusion, leukocyte increase, gastrointestinal abnormalities, intrauterine asphyxia, maternal conditions, infectious diseases, multiple fetuses, premature rupture of membranes, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, amniotic fluid contamination, placenta previa, intrauterine infection, feeding intolerance and birth gestational age, birth weight, birth head circumference, birth length, maternal age, gestational age, birth weight, birth head circumference, birth length, procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) of the three groups were compared, respectively. According to whether complicated with infectious diseases, 144 matched children were divided into infectious disease group (41 cases) and non-infectious disease group (103 cases). Birth weight, birth head circumference, birth length, cesarean section, multiple births, intrauterine asphyxia, premature rupture of membranes, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, amniotic fluid contamination, placenta previa, intrauterine infection, PCT, IL-6, TNF- $\alpha$ , gestational age and EOS count were compared between the two groups. The influencing factors of infectious diseases in children with increased EOS was analyzed by Logistic regression analysis. The correlation between the increase degree of EOS in preterm infants and incidences of common infectious diseases were analyzed by smooth curve fitting, while the threshold effect were analyzed. **Results** After matched, gestational age ( $F = 18.633$ ,  $P < 0.001$ ), birth weight ( $F = 5.387$ ,  $P < 0.001$ ), head circumference at birth ( $F = 4.330$ ,  $P < 0.001$ ), length at birth ( $F = 4.708$ ,  $P < 0.001$ ), cesarean section ( $\chi^2 = 8.792$ ,  $P = 0.012$ ), antibiotic use ( $\chi^2 = 13.580$ ,  $P = 0.001$ ), infectious diseases [necrotizing enterocolitis ( $\chi^2 = 6.257$ ,  $P = 0.043$ ), septicemia ( $\chi^2 = 7.412$ ,  $P = 0.024$ ), meningitis ( $\chi^2 = 7.304$ ,  $P = 0.026$ ), pneumonia ( $\chi^2 = 7.304$ ,  $P = 0.026$ ), urinary system infection ( $\chi^2 = 7.412$ ,  $P = 0.024$ )], laboratory indicators [PCT ( $F = 13.236$ ,  $P < 0.001$ ), IL-6 ( $F = 25.017$ ,  $P < 0.001$ ), TNF- $\alpha$  ( $F = 7.948$ ,  $P = 0.001$ )] in the very preterm, middle preterm and late preterm groups were significantly different. In infectious disease group, the proportion of cases with PCT  $\geq 0.44$   $\mu\text{g/L}$  ( $\chi^2 = 31.109$ ,  $P < 0.001$ ), IL-6  $\geq 0.44$  ng/L ( $\chi^2 = 20.990$ ,  $P < 0.001$ ), TNF- $\alpha \geq 14.59$  ng/L ( $\chi^2 = 9.536$ ,  $P = 0.002$ ), gestational age (27 weeks  $\leq$  32 weeks) ( $\chi^2 = 6.206$ ,  $P = 0.045$ ), EOS count  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$  ( $\chi^2 = 8.585$ ,  $P = 0.003$ ) and feeding intolerance ( $\chi^2 = 14.107$ ,  $P < 0.001$ ) were significantly higher than those of non-infectious disease group, with significant differences. Logistic regression analysis showed that PCT  $\geq 0.44$   $\mu\text{g/L}$  ( $OR = 2.284$ , 95%CI: 1.023-5.354,  $P = 0.021$ ), IL-6  $\geq 0.44$  ng/L ( $OR = 6.216$ , 95%CI: 1.312-11.624,  $P = 0.015$ ), TNF- $\alpha \geq 14.59$  ng/L ( $OR = 6.892$ , 95%CI: 1.245-9.654,  $P = 0.001$ ), gestational age (27 weeks  $\leq$  gestational age < 32 weeks) ( $OR = 7.004$ , 95%CI: 3.654-16.324,  $P = 0.014$ ), EOS count  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$  ( $OR = 5.610$ , 95%CI: 1.268~9.021,  $P = 0.004$ ), feeding intolerance ( $OR = 7.840$ , 95%CI: 2.364-11.654,  $P = 0.002$ ) were all influencing factors of infectious diseases in children with increased EOS (all  $P < 0.05$ ). Generalized addition model and curve fitting showed that the incidence rates of necrotizing enterocolitis, septicemia, meningitis, pneumonia and urinary system infection were non-linear positively related with EOS count of preterm infants; With the increase of EOS count, the incidences of infectious diseases of preterm infants increased, with significant differences (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** PCT, IL-6, TNF- $\alpha$ , gestational age, EOS moderate to severe increase and feeding intolerance were all influencing factors of incidences of infectious diseases in children with EOS increase. Necrotizing enterocolitis, sepsis, meningitis, pneumonia and urinary system

infection are all non-linearly positively correlated with EOS count in premature infants.

【Key words】 Premature infants; Eosinophils; Infectious diseases; Risk factor

外周血嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)增多在住院新生儿中较为常见,其发生率和严重程度与胎龄具有较大相关性,据报道,低于妊娠27周的早产儿发生率为75%<sup>[1]</sup>。在新生儿中,EOS计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 被定义为EOS增多<sup>[2]</sup>。EOS由多能造血祖细胞在骨髓中生成,3~6 d成熟,具有弱吞噬活性,进入组织后向暴露于外界环境的组织表面迁移,如气管、支气管、胃肠道、乳腺、阴道和子宫颈,参与抗原-抗体复合物吞噬及寄生虫降解。既往研究报道了EOS增多症与多种疾病有关,如合成代谢状态的建立、药物反应、对外来抗原的反应、慢性肺部疾病、促红细胞生成素治疗以及常见的感染性疾病<sup>[3-4]</sup>。然而,其在早产儿人群中的临床意义尚未确定。不同胎龄早产儿因发育成熟度差异,其免疫系统及对外界病原体的反应也各不相同,这使EOS增多症在不同胎龄早产儿中的表现及与感染性疾病的相关性呈现独有特征。因此,本研究主要探讨不同胎龄EOS增多症早产儿的临床特征以及发生感染性疾病的影响因素,为临床诊断和治疗提供一定依据,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

回顾性收集2020年5月至2022年6月乐山市妇幼保健院收治的232例EOS增多早产儿作为研究对象。早产儿根据胎龄分为极早产组(27周 $\leq$ 胎龄 $<$ 32周)(50例)、中期早产组(32周 $\leq$ 胎龄 $<$ 34周)(58例)和晚期早产组(34周 $\leq$ 胎龄 $<$ 37周)(124例)。按1:1:1倾向性匹配后,3组患儿均为48例。

纳入标准:①均诊断为EOS增多早产患儿;②胎龄 $<$ 37周,体重 $<$ 2 500 g;③临床资料完整,研究对象家属知情同意。

排除标准:①出生后28天内死亡或自动出院的早产儿;②全血细胞计数不足4次的婴儿;③2周龄后入住新生儿重症监护室的婴儿;④先天性畸形或在出生后第1周内转院的患儿。

本研究经四川省乐山市妇幼保健院伦理委员会批准(审批号:1165JS4821),入组患儿家属均

签署知情同意书。

### 二、方法

1. 一般资料:收集早产儿性别、胎龄、出生身长、出生头围、出生体重、产妇围生期高危因素(妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、自发性早产、胎盘早剥)、母亲情况(胎膜早破、前置胎盘、解脲脲原体感染、羊水污染、分娩前发热)、感染性疾病(坏死性小肠结肠炎、败血症、脑膜炎、肺炎和泌尿系统感染)、宫内窒息、胃肠道异常表现、白细胞升高、输血、肺出血、机械通气、抗菌药物使用、剖宫产和喂养不耐受[①喂奶后发生反流或频繁呕吐( $> 3$ 次/d);②奶量减少或 $> 3$  d奶量不增;③胃内含有咖啡色样物;④大便隐血阳性;⑤鼻饲喂养时,留量 $> 5$  ml/kg或大于上次喂养量的1/2;⑥体重不增,10天后体重增长速度仍 $< 15$  g/d。符合以上其中1条]。

2. 检测方法及诊断标准:①出生后7周,每周采集早产儿足底静脉血3 ml,采用XE2100型血细胞分析仪(日本SYSMEX公司)测定EOS计数, $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 则为EOS增多,EOS增多程度:轻度:( $0.5 \sim 1.5$ ) $\times 10^9/L$ ;中度:( $1.5 \sim 5$ ) $\times 10^9/L$ ;重度: $> 5 \times 10^9/L$ <sup>[5]</sup>;降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )用ELISA测量试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测量;②脑膜炎:出现发热、喷射性呕吐、意识障碍、活动量减少、精神萎靡、哭声弱或哭声高调等症状;③肺炎:出现发热、咳嗽、气促和呼吸困难等症状,伴有或不伴有吐沫、呛奶等表现;④泌尿系统感染:尿液离心后沉渣镜检发现白细胞数量 $> 10$ 个/高倍视野,或不经离心处理的尿液中白细胞数量 $> 5$ 个/高倍视野为泌尿道感染;⑤坏死性小肠结肠炎:由专业医生进行腹部X线检查异常示存在影像学改变;⑥败血症:早产儿败血症的诊断参考《新生儿败血症诊疗方案》<sup>[5]</sup>。

### 三、统计学处理

应用SPSS 22.2统计学软件进行数据分析。计量资料中母亲年龄、胎龄、出生体重、出生头围、出生身长、PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 和EOS计数呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多



组间比较采用单因素方差分析；计数资料中性别、产妇围生期高危因素、肺出血、剖宫产、抗菌药物使用、机械通气、输血、白细胞升高、胃肠道异常表现、宫内窒息、母亲情况（胎膜早破、前置胎盘、解脲脲原体感染、羊水污染、分娩前发热）、感染性疾病（坏死性小肠结肠炎、败血症、脑膜炎、肺炎、泌尿系统感染）、多胎、胎膜早破、妊娠糖尿病、妊娠高血压、羊水污染、前置胎盘、宫内感染，PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、喂养不耐受、EOS计数、胎龄、出生体重、出生头围和出生身长均采用[例（%）]表示，组间比较采用Pearson  $\chi^2$ 检验；先对原两组资料进行倾向性评分分配（propensity score matching, PSM），按1：1匹配，卡钳值取0.01，得到两组新样本；采用Logistic回归分析EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素；采用R软件包构建早产儿EOS增多程度与常见感染性疾病发生率的平滑拟合曲线，进行阈值效应分析并计算阈值折点前后OR值及其置信区间。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

- 一、不同胎龄EOS增多早产儿母亲的临床特征
- 极早产组、中期早产组和晚期早产组匹配后早产儿母亲年龄、产妇围生期高危因素以及其他情况差异均无统计学意义（ $P$ 均 $> 0.05$ ），见表1。
- 二、匹配后不同胎龄EOS增多早产儿的临床特征
- 匹配后极早产组、中期早产组和晚期早产组患儿性别分布、EOS计数水平、机械通气、输血、白细胞升高、胃肠道异常表现、宫内室和肺出血占

比差异均无统计学意义（ $P$ 均 $> 0.05$ ）；而胎龄、出生体重、出生头围、出生身长、剖宫产、抗菌药物使用、感染性疾病（坏死性小肠结肠炎、败血症、脑膜炎、肺炎和泌尿系统感染）以及实验室指标（PCT、IL-6和TNF- $\alpha$ ）差异均具有统计学意义（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见表2。

三、感染性疾病和非感染性疾病EOS增多患儿的临床特征

感染性疾病组EOS增多患儿PCT  $\geq 0.44 \mu\text{g/L}$ 、IL-6  $\geq 0.44 \text{ ng/L}$ 、TNF- $\alpha \geq 14.59 \text{ ng/L}$ 、胎龄（27周 $\leq$ 胎龄 $< 32$ 周）、EOS计数  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 以及喂养不耐受者占比显著高于非感染性疾病组EOS增多患儿（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见表3。

四、EOS增多患儿发生感染性疾病影响因素的Logistic回归分析

Logistic回归分析显示，PCT  $\geq 0.44 \mu\text{g/L}$ （OR = 2.284、95%CI：1.023~5.354、 $P = 0.021$ ）、IL-6  $\geq 0.44 \text{ ng/L}$ （OR = 6.216、95%CI：1.312~11.624、 $P = 0.015$ ）、TNF- $\alpha \geq 14.59 \text{ ng/L}$ （OR = 6.892、95%CI：1.245~9.654、 $P = 0.001$ ）、胎龄（27周 $\leq$ 胎龄 $< 32$ 周）（OR = 7.004、95%CI：3.654~16.324、 $P = 0.014$ ）、EOS计数  $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ （OR = 5.610、95%CI：1.268~9.021、 $P = 0.004$ ）以及喂养不耐受（OR = 7.840、95%CI：2.364~11.654、 $P = 0.002$ ）均为EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素（ $P$ 均 $< 0.05$ ），见表4。

五、早产儿EOS计数与常见感染性疾病发病率相关性的平滑曲线拟合及阈值效应分析

调整患儿母亲年龄和分娩方式等混杂因素

表 1 匹配前后极早产组、中期早产组和晚期早产组 EOS 增多早产儿母亲的临床特征

指标	匹配前			统计量	P值	匹配后			统计量	P值
	极早产组 (50例)	中期早产组 (58例)	晚期早产组 (124例)			极早产组 (48例)	中期早产组 (48例)	晚期早产组 (48例)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	30.09 $\pm$ 2.11	29.56 $\pm$ 2.32	28.65 $\pm$ 2.34	8.082	$< 0.001$	31.21 $\pm$ 2.08	30.47 $\pm$ 2.26	30.45 $\pm$ 2.16	1.916	0.151
产妇围生期高危因素 [例 (%)]				0.694	0.995				4.711	0.581
妊娠期高血压	18 (36.00)	20 (34.48)	43 (34.68)			17 (35.42)	18 (37.50)	18 (37.50)		
妊娠期糖尿病	8 (16.00)	12 (20.69)	21 (16.94)			7 (14.58)	10 (20.83)	14 (29.17)		
自发性早产	16 (32.00)	16 (27.59)	38 (30.65)			16 (33.33)	14 (29.17)	9 (18.75)		
胎盘早剥	8 (16.00)	10 (17.24)	22 (17.74)			8 (16.67)	6 (12.50)	7 (14.58)		
其他 [例 (%)]										
胎膜早破	10 (20.00)	10 (17.24)	15 (12.10)	2.018	0.365	10 (20.83)	8 (16.67)	6 (12.50)	1.200	0.549
前置胎盘	13 (26.00)	11 (18.97)	16 (12.90)	4.445	0.108	12 (25.00)	9 (18.75)	5 (10.42)	3.473	0.176
解脲脲原体感染	11 (22.00)	9 (15.52)	13 (10.48)	3.979	0.137	7 (14.58)	5 (10.42)	2 (4.17)	3.006	0.222
羊水污染	9 (18.00)	6 (10.34)	9 (7.26)	4.433	0.109	6 (12.50)	4 (8.33)	1 (2.08)	3.740	0.154
分娩前发热	7 (14.00)	8 (13.79)	7 (5.51)	4.572	0.102	4 (8.33)	2 (4.17)	1 (2.08)	2.102	0.350

后，采用广义相加模型和曲线拟合分析显示，坏死性小肠结肠炎、败血症、脑膜炎、肺炎和泌尿系统感染发病率与早产儿EOS计数呈非线性正相关关系，随着EOS计数的升高，早产儿感染性疾病发生率随之增加，差异有统计学意义（ $P$ 均< 0.05），见图1。

调整母亲年龄和分娩方式等混杂因素后，EOS计数为 $(0.9\sim 1.5) \times 10^9/L$ 和 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 时，EOS计数每增加 $1 \times 10^9/L$ ，坏死性结肠小肠炎发生率分别增加20%和8%；EOS计数为 $(0.8\sim 1.2) \times 10^9/L$

表2 匹配后极早产组、中期早产组和晚期早产组 EOS 增多患儿临床资料

临床资料	极早产组 (48例)	中期早产组 (48例)	晚期早产组 (48例)	统计值	$P$ 值
性别 [例 (%) ]				$\chi^2 = 1.174$	0.556
男	25 (52.08)	21 (43.75)	20 (41.67)		
女	23 (47.92)	27 (56.25)	28 (58.33)		
EOS计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/L$ )	0.94 $\pm$ 0.15	0.96 $\pm$ 0.17	0.97 $\pm$ 0.17	$F = 0.418$	0.659
胎龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 周)	28.22 $\pm$ 1.21	32.15 $\pm$ 2.10	35.36 $\pm$ 2.23	$F = 18.633$	< 0.001
出生体重 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	1.30 $\pm$ 0.27	1.87 $\pm$ 0.31	2.34 $\pm$ 0.41	$F = 5.387$	< 0.001
出生头围 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	26.35 $\pm$ 1.39	28.69 $\pm$ 1.45	29.57 $\pm$ 1.31	$F = 4.330$	< 0.001
出生身长 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)	37.49 $\pm$ 2.67	39.34 $\pm$ 2.51	41.39 $\pm$ 3.67	$F = 4.708$	< 0.001
剖宫产 [例 (%) ]				$\chi^2 = 8.792$	0.012
是	41 (85.42)	35 (72.92)	28 (58.33)		
否	7 (14.58)	13 (27.08)	20 (41.67)		
抗菌药物使用 [例 (%) ]				$\chi^2 = 13.580$	0.001
是	45 (93.75)	37 (77.08)	30 (62.50)		
否	3 (6.25)	11 (22.92)	18 (37.50)		
机械通气 [例 (%) ]				$\chi^2 = 2.182$	0.336
是	6 (12.50)	4 (8.33)	2 (4.17)		
否	42 (87.50)	44 (91.67)	46 (95.83)		
输血 [例 (%) ]				$\chi^2 = 1.524$	0.467
是	8 (16.67)	6 (12.50)	4 (8.33)		
否	40 (83.33)	42 (87.50)	44 (91.67)		
白细胞升高 [例 (%) ]				$\chi^2 = 2.523$	0.283
是	17 (35.42)	14 (29.17)	10 (20.83)		
否	31 (64.58)	34 (70.83)	38 (79.17)		
胃肠道异常表现 [例 (%) ]				$\chi^2 = 2.156$	0.340
是	14 (29.17)	12 (25.00)	8 (16.67)		
否	34 (70.83)	36 (75.00)	40 (83.33)		
宫内窒息 [例 (%) ]				$\chi^2 = 1.853$	0.396
是	4 (8.33)	3 (6.25)	1 (2.08)		
否	44 (91.67)	45 (93.75)	47 (97.92)		
肺出血 [例 (%) ]				$\chi^2 = 4.978$	0.083
是	1 (2.08)	2 (4.17)	6 (12.50)		
否	47 (97.92)	46 (95.83)	42 (87.50)		
感染性疾病 [例 (%) ]					
坏死性小肠结肠炎	8 (16.67)	4 (8.33)	1 (2.08)	$\chi^2 = 6.257$	0.043
败血症	6 (12.50)	2 (4.17)	0 (0.00)	$\chi^2 = 7.412$	0.024
脑膜炎	5 (10.42)	1 (2.08)	0 (0.00)	$\chi^2 = 7.304$	0.026
肺炎	5 (10.42)	1 (2.08)	0 (0.00)	$\chi^2 = 7.304$	0.026
泌尿系统感染	6 (12.50)	2 (4.17)	0 (0.00)	$\chi^2 = 7.412$	0.024
实验室指标 ( $\bar{x} \pm s$ )					
PCT ( $\mu g/L$ )	0.56 $\pm$ 0.26	0.42 $\pm$ 0.23	0.34 $\pm$ 0.12	$F = 13.236$	< 0.001
IL-6 (ng/L)	40.46 $\pm$ 10.45	35.74 $\pm$ 9.45	26.85 $\pm$ 8.74	$F = 25.017$	< 0.001
TNF- $\alpha$ (ng/L)	16.74 $\pm$ 5.74	14.56 $\pm$ 5.24	12.48 $\pm$ 4.67	$F = 7.948$	0.001

表3 感染性疾病和非感染性疾病 EOS 增多患儿临床特征 [例 (%)]

临床特征	感染性疾病患儿 (41例)	非感染性疾病患儿 (103例)	$\chi^2$ 值	P值
剖宫产			0.441	0.507
是	28 (68.29)	76 (73.79)		
否	13 (31.71)	27 (26.21)		
多胎			3.770	0.052
是	23 (56.10)	75 (72.82)		
否	18 (43.90)	28 (27.18)		
宫内窒息			2.489	0.115
是	21 (51.22)	38 (36.89)		
否	20 (48.78)	65 (63.11)		
胎膜早破			1.153	0.283
是	9 (21.95)	15 (14.56)		
否	32 (78.05)	88 (85.44)		
妊娠糖尿病			0.906	0.341
是	14 (34.15)	27 (26.21)		
否	27 (65.85)	76 (73.79)		
妊娠高血压			3.799	0.051
是	26 (63.41)	27 (26.21)		
否	15 (36.59)	76 (73.79)		
羊水污染			1.687	0.194
是	5 (12.20)	6 (5.83)		
否	36 (87.80)	97 (94.17)		
前置胎盘			1.555	0.212
是	10 (24.39)	16 (15.53)		
否	31 (75.61)	87 (84.47)		
宫内感染			1.996	0.158
是	11 (26.83)	17 (16.50)		
否	30 (73.17)	86 (83.50)		
PCT ( $\mu\text{g/L}$ )			31.109	< 0.001
$\geq 0.44$	31 (75.61)	26 (25.24)		
< 0.44	10 (24.39)	77 (74.76)		
IL-6 (ng/L)			20.990	< 0.001
$\geq 34.35$	29 (70.73)	30 (29.13)		
< 34.35	12 (29.27)	73 (70.87)		
TNF- $\alpha$ (ng/L)			9.536	0.002
$\geq 14.59$	28 (68.29)	41 (39.81)		
< 14.59	13 (31.71)	62 (60.19)		
喂养不耐受			14.107	< 0.001
是	14 (34.15)	9 (8.74)		
否	27 (65.85)	94 (91.26)		
出生体重 (kg)			1.774	0.183
> 1.5	10 (24.39)	37 (35.92)		
$\leq 1.5$	31 (75.61)	66 (64.08)		
出生头围 (cm)			0.380	0.538
> 28	16 (39.02)	46 (44.66)		
$\leq 28$	25 (60.98)	57 (55.34)		
出生身长 (cm)			0.979	0.323
> 38	15 (36.59)	47 (45.63)		
$\leq 38$	26 (63.41)	56 (54.37)		
胎龄 (周)			6.206	0.045
$27 \leq \text{胎龄} < 32$	20 (48.78)	28 (27.18)		
$32 \leq \text{胎龄} < 34$	11 (26.83)	37 (35.92)		
$34 \leq \text{胎龄} < 37$	10 (24.39)	38 (36.90)		
EOS计数 ( $\times 10^9/\text{L}$ )			8.585	0.003
$\geq 1.5$	29 (70.73)	45 (43.69)		
< 1.5	12 (29.27)	58 (56.31)		

注: 统计学分析均采用 Pearson  $\chi^2$  检验

和 $\geq 1.2 \times 10^9/L$ 时, EOS计数每增加 $1 \times 10^9/L$ , 败血症发生率分别增加20%和10%; EOS计数为 $(1.1 \sim 2.0) \times 10^9/L$ 和 $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 时, EOS计数每增加 $1 \times 10^9/L$ , 脑膜炎发生概率分别增加25%和6%; EOS计数为 $(0.6 \sim 2.0) \times 10^9/L$ 和 $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 时, EOS计数每增加 $1 \times 10^9/L$ , 肺炎发生概率分别增加23%和10%; EOS计数为 $(0.7 \sim 2.0) \times 10^9/L$ 和 $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 时, EOS计数每增加 $1 \times 10^9/L$ , 泌尿系统感染发生率分别增加20%和5%, 差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ ), 见表5。

表4 EOS增多患儿发生感染性疾病影响因素的 Logistic 回归分析

指标	$\beta$ 值	S.E. 值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	P值
PCT ( $\mu g/L$ )						
$\geq 0.44$	0.826	0.266	9.641	2.284	1.023~5.354	0.021
$< 0.44$	0.721	0.558	1.668	2.056	0.365~4.321	0.341
IL-6 (ng/L)						
$\geq 34.35$	1.827	0.738	6.129	6.216	1.312~11.624	0.015
$< 34.35$	0.318	0.622	0.261	1.374	0.564~3.624	0.124
TNF- $\alpha$ (ng/L)						
$\geq 14.59$	1.930	0.606	10.147	6.892	1.245~9.654	0.001
$< 14.59$	0.604	0.686	0.776	1.830	0.365~5.321	0.654
喂养不耐受						
是	2.059	0.484	18.102	7.840	2.364~11.654	0.002
否	0.437	0.360	1.473	1.548	0.246~3.654	0.332
胎龄 (周)						
$27 \leq \text{胎龄} < 32$	1.946	0.398	23.919	7.004	3.654~16.324	0.014
$32 \leq \text{胎龄} < 34$	0.047	0.326	0.021	1.048	0.364~6.324	0.478
$34 \leq \text{胎龄} < 37$	0.273	0.318	0.737	1.314	0.554~5.324	0.364
EOS计数 ( $\times 10^9/L$ )						
$\geq 1.5$	1.726	0.525	10.808	5.610	1.268~9.021	0.004
$< 1.5$	0.503	0.674	0.557	1.654	0.612~7.481	0.574

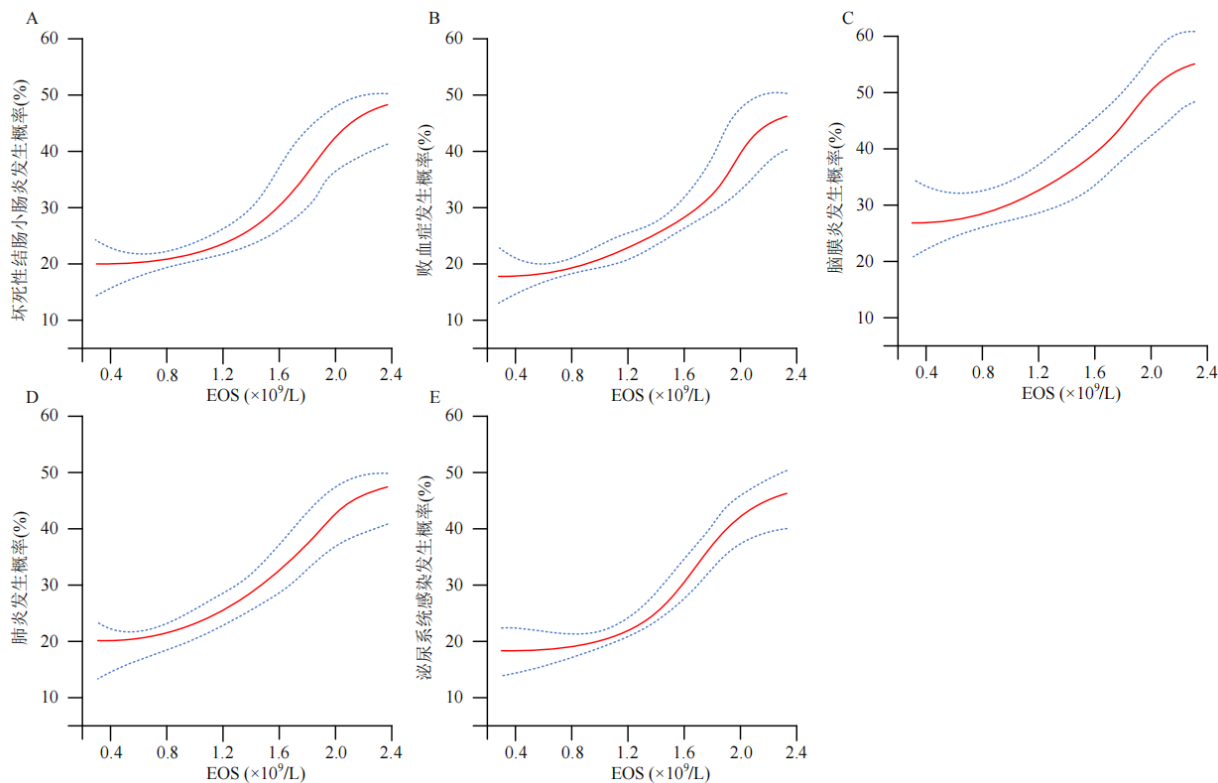


图1 早产儿EOS计数与常见感染性疾病发生概率的平滑曲线拟合图

表5 早产儿 EOS 计数与常见感染性疾病发生率的阈值效应分析

感染性疾病	EOS计数	EOS计数增加 ( $\times 10^9/L$ )	感染发生率增加 (%)	OR值	95%CI	P 值
坏死性小肠结肠炎	模型1	直线效应		11.016	5.022~21.015	< 0.001
	模型2	< $0.9 \times 10^9/L$		15.841	0.655~22.984	0.747
		$(0.9\sim1.5) \times 10^9/L$	1	20	20.008	15.645~30.879
		$\geq 1.5 \times 10^9/L$	1	8	8.005	5.112~12.541
		效应差		9.025	6.154~15.047	< 0.001
		对数似然比检验		—		< 0.001
败血症	模型1	直线效应		12.004	9.013~16.042	< 0.001
	模型2	< $0.8 \times 10^9/L$		16.824	0.616~21.978	0.654
		$(0.8\sim1.2) \times 10^9/L$	1	20	20.017	15.641~26.874
		$\geq 1.2 \times 10^9/L$	1	10	10.005	8.854~13.182
		效应差		16.025	12.052~20.053	< 0.001
		对数似然比检验		—		< 0.001
脑膜炎	模型1	直线效应		5.014	1.541~11.125	< 0.001
	模型2	< $1.1 \times 10^9/L$		21.915	0.946~26.915	0.454
		$(1.1\sim2.0) \times 10^9/L$	1	25	25.140	16.518~30.154
		$\geq 2.0 \times 10^9/L$	1	6	6.012	3.301~10.871
		效应差		7.015	4.025~12.035	< 0.001
		对数似然比检验		—		< 0.001
肺炎	模型1	直线效应		6.155	2.241~11.061	< 0.001
	模型2	< $0.6 \times 10^9/L$		12.885	0.789~16.965	0.365
		$(0.6\sim1.8) \times 10^9/L$	1	23	23.032	16.827~28.129
		$\geq 1.8 \times 10^9/L$	1	10	10.015	7.542~13.295
		效应差		11.014	6.754~23.041	< 0.001
		对数似然比检验		—		< 0.001
泌尿系统感染	模型1	直线效应		14.026	8.265~19.154	< 0.001
	模型2	< $0.7 \times 10^9/L$		16.954	0.912~25.924	0.654
		$(0.7\sim1.5) \times 10^9/L$	1	20	20.003	15.718~25.913
		$\geq 1.5 \times 10^9/L$	1	5	5.002	3.124~8.007
		效应差		10.025	6.015~16.154	< 0.001
		对数似然比检验		—		< 0.001

注：模型1：线性回归分析，模型2：分段线性回归分析；“—”：无相关数据

讨 论

EOS作为重要的免疫效应细胞，主要分布于胃肠道黏膜等组织器官，在抗寄生虫感染、免疫调节及过敏反应中发挥关键作用。EOS在进入组织前的半衰期约为18 h，受趋化因子调控后可快速迁移至炎症部位。EOS功能包括消灭寄生虫、免疫调节、吞噬抗原抗体复合物以及参与过敏反应等<sup>[6-8]</sup>。既

往研究显示<sup>[9-11]</sup>，早产儿群体中EOS增多与感染性疾病及炎症反应存在密切关联，但其具体作用机制尚待阐明。

本研究分层分析发现，极早产组、中期早产组和晚期早产组患儿胎龄、出生体重、出生头围、出生身长、剖宫产、抗菌药物使用、感染性疾病（坏死性小肠结肠炎、败血症、脑膜炎、肺炎和泌尿系统感染）、实验室指标（PCT、IL-6和TNF-α）差



异均有统计学意义。感染性疾病组患儿PCT、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平、胎龄(27周 $\leq$ 胎龄 $<$ 32周)、EOS计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 以及喂养不耐受占比均显著高于非感染性疾病组,且PCT、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平、胎龄(27周 $\leq$ 胎龄 $<$ 32周)、EOS计数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 和喂养不耐受均为EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素。在早产儿中,EOS增多症的发病率随着低胎龄和低出生体重而增高,既往研究中早产儿和住院足月儿EOS增多症发生率为14%~76%<sup>[12-16]</sup>,与本研究结果一致。

EOS颗粒含EOS过氧化物酶、EOS阳离子蛋白、细胞活化后产生的各种细胞因子和脂质介质,以及EOS衍生的神经毒素,这些细胞因子可能导致肺损伤<sup>[17-18]</sup>。以往研究表明,发展为BPD的早产儿气管抽吸物中的EOS阳离子蛋白水平在出生后第1周(且随后继续增加)高于无BPD的早产儿和足月儿<sup>[19-20]</sup>。有研究报道,细胞表面抗原水平降低以及EOS阳离子蛋白水平升高预示着EOS的激活<sup>[21]</sup>。在患过敏性疾病和寄生虫感染的患者中,循环EOS数量会增加。已有报道患者感染后局部病变的嗜碱性粒细胞浸润<sup>[22]</sup>。有研究表明,脲原体与不良妊娠结局有关,此外早产儿肺部疾病、菌血症和脑膜炎均与脲原体相关<sup>[23]</sup>,且均与炎症反应密切相关。沙眼衣原体可引起异位妊娠、胎膜早破和早产。坏死性小肠结肠炎可由细菌感染引起,造成早产儿炎症性胃肠道疾病,是导致死亡和住院时间延长的主要原因。低浓度、非特异性EOS增多是早产儿住院期间的常见表现,既往研究已经证实坏死性小肠结肠炎极早产儿EOS增多<sup>[24-25]</sup>。

本研究结果显示,PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、胎龄、EOS计数中重度增多以及喂养不耐受均为EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素,这些影响因素可以作为评估EOS增多患儿感染风险的重要依据。临床中可以通过监测这些指标,早期识别感染高危患儿,及时采取干预措施,如合理使用抗菌药物、调整喂养方案等,以降低感染性疾病的发生率和严重程度。将来研究可进一步探讨这些因素之间的相互作用机制,如生物标志物之间的协同作用、胎龄与免疫功能的关系以及喂养不耐受对肠道免疫的影响等,以期为临床治疗提供更精准的策略。同时,也可以研究如何通过调节这些因素来改善患儿的预后,提高其生存质量。此外,在感染相关机制方面,本研究揭示了EOS增多程度与坏死性小肠结

肠炎、败血症等常见感染性疾病发生率存在非线性正相关关系。这种关联可能源于EOS活化后释放的过氧化物酶、阳离子蛋白等毒性介质,这些物质不仅参与病原体清除,也可能导致组织损伤。

综上,PCT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、胎龄、EOS计数中重度增多以及喂养不耐受均为EOS增多患儿发生感染性疾病的影响因素;随着EOS计数的升高,早产儿感染性疾病发生率随之增加,这为临床诊断和治疗提供了一定依据,需进一步深入研究EOS增多与感染性疾病相关的具体机制,以期为早产儿感染性疾病的预防和治疗提供更加精准有效的策略。

## 参 考 文 献

- [1] Okamura T, Washio Y, Watanabe H, et al. Association between eosinophilia and late-onset circulatory collapse in preterm infants: A case-control study[J]. *Acta Med Okayama*,2021,75(4):505-509.
- [2] Kuang FL. Approach to patients with eosinophilia[J]. *Med Clin North Am*,2020,104(1):1-14.
- [3] Rosenberg CE, Khoury P. Approach to eosinophilia presenting with pulmonary symptoms[J]. *Chest*,2021,159(2):507-516.
- [4] 曹应海,李娜,雷旭,等.肺吸虫病“积分诊断量表”的建立--临床表现联合实验室和影像学检查[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2020,14(6):513-517.
- [5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会中华儿科杂志》编辑委员会.新生儿败血症诊疗方案[J]. *中华儿科杂志*,2003,41(12):897-899.
- [6] Wechsler ME, Munitz A, Ackerman SJ, et al. Eosinophils in health and disease: A state-of-the-art review[J]. *Mayo Clin Proc*,2021,96(10):2694-2707.
- [7] Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper[J]. *Allergy*,2023,78(11):2851-2874.
- [8] Satué K, Fazio E, Gardón JC, et al. Contribution of hemogram plan in the horse's clinical evaluation[J]. *J Equine Vet Sci*,2023,126:104292.
- [9] Olbrich P, Ortiz Aljaro P, Freeman AF. Eosinophilia associated with immune deficiency[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*,2022,10(5):1140-1153.
- [10] Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, et al. The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): The Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 definitions[J]. *J Allergy Clin Immunol*,2023,151(2):539-546.
- [11] Abuuchi Y, Matsuyama M, Matsumura S, et al. A case of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in a patient with acquired immune deficiency syndrome who showed eosinophilia and an increased serum TARC/CCL17 level[J]. *Multidiscip Respir Med*,2022,7(2):802.
- [12] Moon CJ, Kwon TH, Lee HS. Portal vein thrombosis and food protein-induced allergic proctocolitis in a premature newborn with hypereosinophilia: a case report[J]. *BMC Pediatr*,2021,21(1):49-56.
- [13] Uncuoğlu A, Aydoğan M, Şimşek IE, et al. A prospective assessment of clinical characteristics and responses to dietary elimination in food protein-induced allergic proctocolitis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*,2022,10(1):206-214. e1.
- [14] Xu XT, Wang BH, Wang Q, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome with hepatic sinusoidal obstruction syndrome: A case report

- and literature review[J]. World J Gastrointest Surg,2023,15(7):1532-1541.
- [15] Jiang JY, Fu Y, Ou YJ, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by tacrolimus following liver transplantation: Three case reports[J]. World J Clin Cases,2022,10(36):13408-13417.
- [16] Liu F, Rong X, Guo H, et al. Clinical characteristics, CT signs, and pathological findings of Pyrrolizidine alkaloids-induced sinusoidal obstructive syndrome: a retrospective study[J]. BMC Gastroenterol,2020,20(1):30.
- [17] Krishack PA, Hollinger MK, Kuzel TG, et al. IL-33-mediated eosinophilia protects against acute lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2021,64(5):569-578.
- [18] Krishack PA, Louviere TJ, Decker TS, et al. Protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia-induced mortality depends on ILC2s and eosinophils[J]. JCI Insight,2019,4(6):e124168.
- [19] Course CW, Kotecha S, Kotecha SJ. Fractional exhaled nitric oxide in preterm-born subjects: A systematic review and Meta-analysis[J]. Pediatr Pulmonol,2019,54(5):595-601.
- [20] Cousins M, Hart K, Kotecha SJ, et al. Characterising airway obstructive, dysanaptic and PRISm phenotypes of prematurity-associated lung disease[J]. Thorax,2023,78(9):895-903.
- [21] Kim YI, Joo JY, Jung YH, et al. Differentiation of food protein-induced enterocolitis syndrome misleading to necrotizing enterocolitis[J]. Ann Allergy Asthma Immunol,2022,128(2):193-198.
- [22] Carranza-Rodríguez C, Escamilla-González M, Fuentes-Corripio I, et al. Helminthosis and eosinophilia in Spain (1990-2015)[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed),2018,36(2):120-136.
- [23] Stol K, Jans J, Ott de Bruin L, et al. Perinatal infections with ureaplasma[J]. Pediatr Infect Dis J,2021,40(5S):S26-S30.
- [24] Lu Y, Zhang ZQ. Food protein-induced enterocolitis syndrome presenting after necrotizing enterocolitis in a preterm neonate: a case report[J]. Transl Pediatr,2021,10(5):1393-1398.
- [25] Hu Y, Hua Z, Liu K, et al. Differentiating clinical characteristics between necrotizing enterocolitis and food protein-induced enterocolitis when both have pneumatosis intestinalis: a single-centre study[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2022,32(5):646-651.
- (收稿日期: 2024-06-07)  
(本文编辑: 孙荣华)

夏宁, 曾品芳, 万鸿. 不同胎龄嗜酸性粒细胞增多症早产儿的临床特征及发生感染性疾病的影响因素 [J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志 (电子版), 2024,18(6):350-359.

中华医学会