

血清 IL-6、PCT、CRP、WBC、NEU 在诊断未足月胎膜早破合并亚临床绒毛膜羊膜炎中的应用

李昌菊¹, 李赛男², 祁文瑾², 马存丽¹

(1.玉溪市人民医院产科,云南 玉溪 653100;

2.昆明医科大学第一附属医院产科,云南 昆明 650000)

摘要:目的 探讨白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEU)及联合检测在诊断未足月胎膜早破(PPROM)合并亚临床绒毛膜羊膜炎(SCA)的应用。**方法** 选取2018年10月-2021年12月玉溪市人民医院收治的PPROM产妇251例,据胎盘病理检查结果分为PPROM无绒毛膜羊膜炎组(A组)126例、PPROM合并SCA组(B组)70例、PPROM合并CAM组(C组)55例。比较各组血清WBC、NEU、CRP、IL-6及PCT水平,并采用ROC曲线评估各指标及联合检测对诊断PPROM合并SCA的价值。**结果** 3组产妇血清WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中B组血清WBC、NEU、CRP、IL-6水平高于A组($P<0.05$),C组血清WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT水平高于A组($P<0.05$),C组CRP、IL-6、PCT水平高于B组($P<0.05$),而A、B组血清PCT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。ROC曲线分析显示,IL-6+CRP、IL-6+CRP+WBC+NEU的AUC高于以上单一指标,其AUC分别为0.855、0.786。**结论** 血清WBC、NEU、CRP、IL-6单项检测是诊断PPROM合并SCA的重要指标,而IL-6、NEU、WBC、CRP联合检测价值更高,可进一步为合并SCA的PPROM患者早期提供诊断依据,对临床诊疗方案制定具有重要参考价值。

关键词: 未足月胎膜早破;绒毛膜羊膜炎;白细胞介素-6;降钙素原;C-反应蛋白;白细胞计数;中性粒细胞比例

中图分类号:R714.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.09.020

文章编号:1006-1959(2023)09-0102-04

Application of Serum IL-6, PCT, CRP, WBC and NEU in the Diagnosis of Preterm Premature Rupture of Membranes with Subclinical Chorioamnionitis

LI Chang-ju¹, LI Sai-nan², QI Wen-jin², MA Cun-li¹

(1.Department of Obstetrics, People's Hospital of Yuxi City, Yuxi 653100, Yunnan, China;

2.Department of Obstetrics, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650000, Yunnan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the application of interleukin-6 (IL-6), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), white blood cell count (WBC), neutrophil ratio (NEU) and combined detection in the diagnosis of preterm premature rupture of membranes (PPROM) with subclinical chorioamnionitis (SCA). **Methods** A total of 251 pregnant women with PPRM admitted to People's Hospital of Yuxi City from October 2018 to December 2021 were selected. According to the results of placental pathological examination, they were divided into PPRM without chorioamnionitis group (group A) 126 cases, PPRM with SCA group (group B) 70 cases, PPRM with CAM group (group C) 55 cases. The levels of serum WBC, NEU, C-RP, IL-6 and PCT in each group were compared, and the value of each index and combined detection in the diagnosis of PPRM combined with SCA was evaluated by ROC curve. **Results** There were significant differences in the levels of serum WBC, NEU, CRP, IL-6 and PCT among the three groups ($P<0.05$), while the levels of serum WBC, NEU, CRP and IL-6 in group B were higher than those in group A ($P<0.05$); the levels of serum WBC, NEU, CRP, IL-6 and PCT in group C were higher than those in group A ($P<0.05$); the levels of CRP, IL-6 and PCT in group C were higher than those in group B ($P<0.05$); there was no significant difference in the levels of serum PCT between group A and group B ($P>0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of IL-6+CRP and IL-6+CRP+WBC+NEU was higher than that of the above single index, and the AUC was 0.855 and 0.786, respectively. **Conclusion** The single detection of serum WBC, NEU, CRP and IL-6 is an important index for the diagnosis of PPRM combined with SCA, and the combined detection of IL-6, NEU, WBC and CRP is of higher value, which can further provide early diagnosis basis for PPRM patients with SCA, and has important reference value for the formulation of clinical diagnosis and treatment plan.

Key words: Preterm premature rupture of membranes; Chorioamnionitis; Interleukin-6; Procalcitonin; C-reactive protein; White blood cell count; Neutrophil percentage

基金项目:云南省医学领军人才培养项目(编号:L-2017023)

作者简介:李昌菊(1987.10-),女,云南腾冲人,本科,主治医师,主要从事妇产科临床研究工作

通讯作者:祁文瑾(1975.1-),女,江苏建湖县人,博士,教授,主要从事高危妊娠、女性阴道微生态等的研究工作

胎膜早破(premature rupture of membrane)是指产前胎膜自然破裂的一种产科常见并发症,其中未足月胎膜早破(PPROM)是未达 37 周的胎膜早破,是早产的主要原因,近 1/3 的早产由此引起,孕周越小,早产儿预后越差^[1]。关于胎膜早破的原因主要认为是生殖道病原微生物上行性感染,导致绒毛膜羊膜炎(chorioamnionitis, CAM)的发生,使得胎膜局部抗张能力减弱而破裂^[2,3]。CAM 又称为组织型绒毛膜羊膜炎,分为临床绒毛膜羊膜炎和亚临床绒毛膜羊膜炎(subclinical chorioamnionitis, SCA),后者为亚临床感染,其具有呈亚临床经过、症状不典型等特征,不易早期诊断,但可经产后病理确诊^[4]。而一旦进展为 CAM,则明显增加母婴不良结局。目前传统实验室指标,如降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(NEU)等均对绒毛膜羊膜炎有一定诊断价值^[5],而白细胞介素-6(IL-6)等分子生物学指标亦逐渐被

作为诊断指标^[6]。本研究旨在探讨 IL-6、PCT、CRP、WBC、NEU 在早期诊断 PPROM 中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月-2021 年 12 月玉溪市人民医院就诊的 251 例单胎 PPROM 孕妇,均根据其临床表现、实验室检查及组织病理学诊断^[7,8]、孕周介于 28~36⁺6 周,排除认知障碍、合并产科并发症且临床资料不完整者。据胎盘病理检查结果分为 PPROM 无绒毛膜羊膜炎组(A 组)126 例、PPROM 合并 SCA 组(B 组)70 例、PPROM 合并 CAM 组(C 组)55 例。三组年龄、孕周、孕次、破膜时间、入院体温、孕前 BMI 及孕期增重比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究通过医院伦理委员会审批通过,患者及其家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 3 组产妇一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	破膜时间(h)	入院体温(℃)	孕前 BMI(kg/m ²)	孕期增重(kg)
A 组	126	28.81±4.47	33.56±1.69	2.79±1.75	2.71±1.70	36.38±0.19	22.59±1.43	10.49±2.34
B 组	70	28.76±4.80	33.54±1.70	2.81±1.82	2.90±1.89	36.37±0.21	22.57±4.49	10.14±2.37
C 组	55	28.71±5.23	33.31±1.96	2.69±1.63	2.73±1.82	36.35±0.22	22.52±1.32	10.21±2.50
<i>F</i>		1.075	0.427	0.089	0.288	0.254	0.046	0.596
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法 所有孕妇均于破膜 6 h 内且未用药时,采集 5 ml 外周静脉血,静置并离心操作后,取血清待检测。运用化学发光法检测 IL-6、PCT(试剂盒选择罗氏诊断公司产品),免疫比浊法检测血清 CRP(试剂盒选择雅培公司产品),血细胞分析仪(选择迈瑞原装试剂)检测血清白细胞计数、NEU,均严格按照试剂盒上操作方法进行检测。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件对研究数据进行处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 或 *F* 检验;计数资料以[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,计算单项指标截值及约登指数,联合检测时先以 Logistics 回归计算相关联合指标的回归方程及联合预测概率,再将联合预测概

率绘制 ROC 曲线计算联合指标的预测价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组产妇血清 WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT 水平比较 三组产妇血清 WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中 B 组血清 WBC、NEU、CRP、IL-6 水平高于 A 组($P<0.05$),C 组血清 WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT 水平高于 A 组($P<0.05$),C 组 CRP、IL-6、PCT 水平高于 B 组($P<0.05$),而 A、B 组血清 PCT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 血清 IL-6、NEU、CRP、WBC 及联合检测对 SCA 的早期诊断价值 IL-6+CRP、IL-6+CRP+WBC+NEU 的 AUC 高于以上单一指标,见表 3、图 1。

表2 3组产妇产血清WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	NEU(%)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	PCT($\mu g/L$)
A组	126	8.90 \pm 2.20	72.53 \pm 6.68	6.64 \pm 4.07	4.22 \pm 3.19	0.07 \pm 0.13
B组	70	11.01 \pm 2.61 ^a	78.94 \pm 7.56 ^a	11.18 \pm 7.25 ^a	11.91 \pm 25.01 ^a	0.09 \pm 0.08
C组	55	11.54 \pm 4.01 ^a	78.89 \pm 7.78 ^a	17.25 \pm 16.97 ^{ab}	24.48 \pm 32.73 ^{ab}	0.15 \pm 0.20 ^{ab}
F		22.649	24.776	25.698	19.201	6.226
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与A组比较,^a $P<0.05$;与B组比较,^b $P<0.05$

表3 血清IL-6、NEU、CRP、WBC及联合检测对SCA的早期诊断价值

指标	约登指数	诊断截值	AUC	敏感度(%)	特异度(%)
IL-6	0.47	6.68	0.770	60.00	86.51
NEU	0.38	72.80	0.741	81.60	56.35
CRP	0.46	8.90	0.728	58.40	88.10
WBC	0.43	10.15	0.727	62.40	80.95
IL-6+CRP	/	/	0.786	63.62	89.68
IL-6+CRP+WBC+NEU	/	/	0.855	80.80	76.98

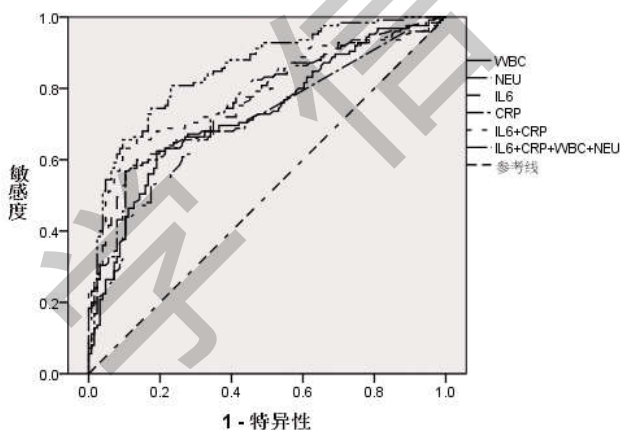


图1 血清IL-6、NEU、CRP、WBC及联合检测对SCA的早期诊断价值的ROC曲线分析

3 讨论

PPROM是造成早产的主要原因之一,可引起围产儿早产、羊膜腔内感染等严重威胁母婴安全。目前对胎膜早破尚无有效防止策略,且对于产妇是否会并发绒毛膜羊膜炎并给予预防性干预存在较大争议。因此,寻找能够用于准确预测绒毛膜羊膜炎的生物学指标在改善妊娠结局、提高母婴生存质量方面具有重要意义^[9]。

本研究对将单胎PPROM孕妇分为PPROM无绒毛膜羊膜炎组(A组)126例、PPROM合并SCA组(B组)70例、PPROM合并CAM组(C组),并对三组血清WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT进行研究,结果显示B组血清WBC、NEU、CRP、IL-6水平高于

A组($P<0.05$),C组血清WBC、NEU、CRP、IL-6、PCT水平高于A组($P<0.05$),C组CRP、IL-6、PCT水平高于B组($P<0.05$),而A、B组血清PCT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。绒毛膜羊膜炎发展与机体应激反应、免疫调节机制异常等多方面因素相关,该过程涉及多种炎症因子参与。IL-6主要由单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等分泌而成,在炎症急性反应过程中处于中心地位^[10]。有研究发现^[11],IL-6可诱导羊膜细胞产生前列腺素,增强趋化因子作用,升高子宫内压,加强子宫收缩,促进胎膜早破发生。吴红莲等^[12]研究认为,IL-6是宫内感染后蜕膜和绒毛膜最早产生的细胞因子。刘雪彩等^[13]研究表明,IL-6是羊膜内炎症反应的重要标志。本

研究中单项检测 IL-6 的 AUC 为 0.770, 对 SCA 的诊断价值较高。CRP 对炎症反应较为敏感, 但并非特异性预测炎症反应的因子, 正常机体含量处于较低水平, 感染情况下 CRP 水平可在 48 h 内迅速上升, 一旦炎症得以有效控制, 其水平又会迅速下降^[14]。郑明昱等^[15]研究亦表明, 预测 PPROM 患者母婴不良结局时 CRP 参考意义较大。本研究中 CRP 的 AUC 为 0.728, 对预测 SCA 具有良好的应用潜力。WBC 和 NEU 是判断机体有无感染的常用指标, WBC 在妊娠后有轻度升高趋势, 易受其他方面影响, 因此其敏感度、特异度受到一定限制^[16]。本研究中 WBC、NEU 的 AUC 分别为 0.727、0.741, 对临床诊断有一定指导意义。PCT 正常生理状态下, 合成部位为甲状腺 C 细胞, 在健康人血液循环中水平较低^[17]。Zbynek S 等^[18]认为宫腔内有炎症反应或感染时, 胎儿体内会产生 PCT, 用母体血清中 PCT 浓度不能准确预测 PPROM 孕妇亚临床感染的母婴结局, 本研究结论也证明 PCT 对 SCA 预测价值不高, 但在预测 CAM 中存在价值, 可进一步探索。本研究还表明, 各指标联合检测价值较单项指标高, IL-6+CRP、IL-6+CRP+WBC+NEU 的 AUC 分别为 0.786、0.855, 诊断价值更高。

综上所述, 在胎膜早破早期, 5 种炎症因子均在体内发生改变, 单项检测有一定诊断价值, 诊断价值依次为 IL-6、NEU、CRP 及 WBC, 但存在局限性; 而 IL-6+CRP 与 IL-6+CRP+WBC+NEU 的检测价值较单项检测更高, 值得临床应用。

参考文献:

- [1] 刘会雪, 尹红亚, 童重新, 等. 自发性早产患者 IL-6、TNF- α 、PAF 水平变化及危险因素分析 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(9): 85-88.
- [2] Katerina L, Yuriy K, Lyudmila S, et al. Preterm premature rupture of membranes: prediction of risks in women of Zaporizhzhia region of Ukraine [J]. Pol Merkur Lekarski, 2020, 48(288): 399-405.
- [3] 牛会巧, 刘冬妍, 庞攀, 等. 胎膜早破孕产妇结合球蛋白基因多态性与生殖道感染类型 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(14): 2216-2219.
- [4] 卢飞艳, 蒋铁汉, 周金萍, 等. 胎盘病理炎症改变与新生儿细菌感染指标的相关性研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(16): 2793-2796.
- [5] Sara P, Filipa MM, Ana V, et al. Neonatal outcome in preterm deliveries before 34-week gestation - the influence of the mechanism of labor onset [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(21): 3655-3661.
- [6] 孔振兴, 马恺, 韩娜, 等. 血清 MMP-9、TIMP-1、TNF- α 及 IL-10 在未足月胎膜早破而早产产妇中的表达及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21): 4168-4171.
- [7] 陈竹雨, 孙孟雄, 张鸿清, 等. 血常规检查在未足月胎膜早破诊断中的价值 [J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2020, 36(10): 12-15, 18.
- [8] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 第九版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 154-155.
- [9] 吴燕慧. 血清淀粉蛋白 A、降钙素原、C 反应蛋白在胎膜早破的孕产妇中对隐性绒毛膜羊膜炎中应用价值 [D]. 大连: 大连医科大学, 2021.
- [10] 程丽历, 唱凯, 韩梅, 等. 五项炎症指标在未足月胎膜早破亚临床绒毛膜羊膜炎的诊断价值 [J]. 中华检验医学杂志, 2019, 42(7): 540-544.
- [11] Cláudia LA, Diana A, Inês L, et al. Modulating inflammation through the neutralization of Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α by biofunctionalized nanoparticles [J]. J Control Release, 2021, 331: 491-502.
- [12] 吴红莲, 陈艳, 黄志华, 等. 胎膜早破孕产妇血清白细胞介素-6 和 C-反应蛋白的变化情况与胎膜早破感染的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(7): 1086-1088, 1099.
- [13] 刘雪彩, 陈月花, 张桂英, 等. CRP、IL-6 联合检测对胎膜早破绒毛膜羊膜炎的临床价值 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(2): 163-165.
- [14] Massi N, Nontji W. The difference between C-reactive protein (CRP) level in mother with preterm rupture membranes (PROM) and mothers with prolonged labor [J]. Enferm Clin, 2020, 3(30): 10-13.
- [15] 郑明昱, 董路, 易淑华, 等. 未足月胎膜早破孕产妇预防使用抗生素的停药指征探讨 [J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(20): 2235-2240.
- [16] Nasrin A. Predictive value of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cells for chorioamnionitis among women with preterm premature rupture of membranes [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2019, 147(1): 83-88.
- [17] 韦俊平. 降钙素原与超敏 C 反应蛋白在 AECOPD 中的临床价值 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2015.
- [18] Zbynek S, Jaroslav F, Peter K, et al. Procalcitonin is more likely to be released by the fetus rather than placental tissue during chorioamnionitis [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2016, 160(4): 499-502.

收稿日期: 2022-07-12; 修回日期: 2022-07-25

编辑/杜帆