

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.21.013
文章编号: 1005-8982 (2021) 21-0078-08

临床研究·论著

B族链球菌孕妇感染血清炎症因子、Th1/Th2、 β -hCG的变化及其对胎膜早破、妊娠结局的预测价值

谢萍¹, 肖燕², 罗汝琼³, 张开红³

(攀枝花市妇幼保健院 1. 生殖中心, 2. 妇科, 3. 产科, 四川 攀枝花 617000)

摘要: **目的** 探讨B族链球菌孕妇感染血清炎症因子、Th1/Th2、 β -绒毛膜促性腺激素(β -hCG)变化及对胎膜早破发生、妊娠结局的预测价值。**方法** 选取2016年3月—2019年1月攀枝花市妇幼保健院收治的168例B族链球菌感染孕妇(GBS感染组)及200例无B族链球菌感染孕妇(无GBS感染组)。根据是否发生胎膜早破将B族链球菌感染组孕妇分为无胎膜早破组147例、胎膜早破组21例,比较B族链球菌感染与未感染者、胎膜早破与无胎膜早破者血清炎症因子、Th1/Th2细胞因子[干扰素- γ (IFN- γ)、IL-2、IL-4、IL-10]、 β -hCG水平、胎膜早破发生率、妊娠结局、新生儿Apgar评分。采用Logistic回归性分析影响胎膜早破发生的因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线及ROC下面积(AUC)分析各指标预测胎膜早破发生的价值,采用Pearson法分析各指标与新生儿Apgar评分的相关性。**结果** B族链球菌感染者IL-1、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、 β -hCG水平及胎膜早破发生率、不良妊娠结局发生率较无B族链球菌感染者高,IL-4、IL-10水平较无B族链球菌感染者低($P < 0.05$);胎膜早破组患者IL-1、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、 β -hCG水平较无胎膜早破组患者高,IL-4、IL-10水平及新生儿Apgar评分较无胎膜早破组患者低($P < 0.05$);高IL-1水平[OR=3.161(95% CI: 2.551, 3.916)]、TNF- α 水平[OR=1.985(95% CI: 1.367, 2.883)]、IFN- γ 水平[OR=1.526(95% CI: 1.269, 1.834)]、IL-2水平[OR=1.809(95% CI: 1.112, 2.943)]及 β -hCG水平[OR=2.944(95% CI: 1.819, 4.765)]是胎膜早破发生的危险因素($P < 0.05$),高IL-4水平[OR=0.397(95% CI: 0.204, 0.771)]与IL-10水平[OR=0.545(95% CI: 0.531, 0.559)]是胎膜早破的保护因素($P < 0.05$);预测胎膜早破的AUC IFN- $\gamma > IL-2 > \beta$ -hCG > IL-4 > IL-1 > TNF- $\alpha > IL-10$,截断值依次为>12.99 ng/ml(敏感性为61.90%,特异性为82.31%)、>10.6 ng/ml(敏感性为85.71%,特异性为55.10%)、>13 280.64 IU/L(敏感性为90.48%,特异性为46.26%)、<2.12 ng/ml(敏感性为71.43%,特异性为62.59%)、>0.4 ng/ml(敏感性为66.67%,特异性为69.39%)、>435.56 pg/ml(敏感性为95.24%,特异性为31.97%)、<2.12 ng/ml(敏感性为47.62%,特异性为73.47%);IL-1、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、 β -hCG水平与新生儿Apgar评分呈负相关,IL-4、IL-10水平与新生儿Apgar评分呈正相关($P < 0.05$)。**结论** B族链球菌感染孕妇血清IL-1、TNF- α 炎症因子与 β -hCG水平较高,Th1/Th2失衡,检测外周血各指标水平,可预测胎膜早破的发生及妊娠结局。

关键词: B族链球菌感染;炎症因子;Th1/Th2; β -hCG;胎膜早破;妊娠结局

中图分类号: R711

文献标识码: A

Changes of serum inflammatory factors, Th1/Th2, and β -hCG in pregnant women with GBS infection and their predictive value in occurrence of PROM and pregnancy outcome

Ping Xie¹, Yan Xiao², Ru-qiong Luo³, Kai-hong Zhang³

(1. Reproductive Center, 2. Department of Gynecology, 3. Department of Obstetrics, Maternal and Child Health Hospital, Panzhihua, Sichuan 617000, China)

收稿日期: 2021-03-06

Abstract: Objective To explore the changes of serum inflammatory factors, Th1/Th2, and β -chorionic gonadotropin (β -hCG) in pregnant women with group B streptococcus (GBS) infection and their predictive value for the occurrence of premature rupture of membranes (PROM) and pregnancy outcomes. **Methods** A total of 168 pregnant women with GBS infection and 200 pregnant women without GBS infection who were admitted to our hospital from March 2016 to January 2019 were selected. According to whether PROM occurred, pregnant women with GBS infection were divided into non-PROM group ($n = 147$) and PROM group ($n = 21$). The serum inflammatory factors and Th1/Th2 cytokines [interferon- γ (IFN- γ), IL-2, IL-4, IL-10], β -hCG levels, incidence of PROM, pregnancy outcomes, and neonatal Apgar score of patients with and without GBS infection and PROM were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the occurrence of PROM; receiver operating characteristic (ROC) curve and area under ROC (AUC) were used to analyze the value of PROM; and Pearson was used to analyze the correlation between each index and the Apgar score of the newborn. **Results** The levels of IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-2, β -hCG, and the incidences of PROM and adverse pregnancy outcomes were higher in GBS infected persons than in those without GBS infection ($P < 0.05$). The levels of IL-4 and IL-10 were lower than in those without GBS infection ($P < 0.05$). The levels of IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-2, and β -hCG were higher in PROM patients than in patients without PROM ($P < 0.05$). The levels of IL-4 and IL-10, and Apgar scores of neonates were lower than those of patients without PROM ($P < 0.05$). High IL-1 level [$\hat{OR} = 3.161$ (95% CI: 2.551, 3.916)] and TNF- α level [$\hat{OR} = 1.985$ (95% CI: 1.367, 2.883)], IFN- γ level [$\hat{OR} = 1.526$ (95% CI: 1.269, 1.834)], IL-2 level [$\hat{OR} = 1.809$ (95% CI: 1.112, 2.943)], and β -hCG level [$\hat{OR} = 2.944$ (95% CI: 1.819, 4.765)] were risk factors for PROM, and high IL-4 level [$\hat{OR} = 0.397$, (95% CI: 0.204, 0.771)] and IL-10 level [$\hat{OR} = 0.545$ (95% CI: 0.531, 0.559)] were protective factors for PROM ($P < 0.05$). The predicted AUC of PROM was IFN- $\gamma > IL-2 > \beta$ -hCG $> IL-4 > IL-1 > TNF-\alpha > IL-10$, and the cut-off value were > 12.99 ng/ml (sensitivity was 61.90%, specificity was 82.31%), > 10.6 ng/ml (sensitivity was 85.71%, specificity was 55.10%), $> 13\ 280.64$ IU/L (sensitivity was 90.48%, specificity was 46.26%), < 2.12 ng/ml (sensitivity was 71.43%, specificity was 62.59%), > 0.4 ng/ml (sensitivity was 66.67%, specificity was 69.39%), > 435.56 pg/ml (sensitivity was 95.24%, specificity was 31.97%), < 2.12 ng/ml (sensitivity was 47.62%, specificity was 73.47%), respectively. The levels of IL-1, TNF- α , IFN- γ , IL-2, and β -hCG were negatively correlated with the Apgar scores of newborns, and the levels of IL-4 and IL-10 were positively correlated with Apgar scores of newborns ($P < 0.05$). **Conclusion** High levels of serum IL-1, TNF- α inflammatory factors, β -hCG, as well as Th1/Th2 imbalance, appear in GBS-infected pregnant women, and the detection of peripheral blood index levels can predict the occurrence of PROM and pregnancy outcome.

Keywords: GBS infection; inflammatory factors; Th1/Th2; chorionic gonadotropin, beta subunit, human; fetal membranes, premature rupture; pregnancy outcome

B 族链球菌 (group B streptococcus, GBS) 系需氧型革兰阳性链球菌, 在孕妇中发生率为 10% ~ 30%^[1]。调查显示, B 族链球菌检测阳性孕产妇中, 约 50% 的胎儿可接触此菌, 虽然其中仅有约 1% 新生儿发病, 但病死率却高达 50%, 且可增加胎膜早破、产后出血、产褥感染的风险^[2-3]。而早期预测胎膜早破及不良妊娠结局, 可指导临床预防性干预, 对保证母婴生命健康具有重要意义。白细胞介素-1 (IL-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是两种血清炎症因子, 在复发性流产患者绒毛和蜕膜组织中有表达^[4-5]。Th1、Th2 是机体两种辅助性 T 细胞, 可分泌多种细胞因子, 参与机体免疫调控, 以往研究指出, Th1/Th2 平衡失调与先兆流产、原因不明复发性流产有关^[6]。 β -绒毛膜促性腺激素

(β -hCG) 是孕期特有的一种激素, 对正常妊娠的维持至关重要。目前关于 B 族链球菌感染孕妇 IL-1、TNF- α 、Th1/Th2、 β -hCG 预测胎膜早破、妊娠结局的报道较少。本文探讨 B 族链球菌感染孕妇各指标的应用价值, 为临床预防胎膜早破、不良妊娠结局提供参考, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月—2019 年 1 月攀枝花市妇幼保健院收治的 168 例 B 族链球菌感染孕妇 (GBS 感染组) 及 200 例无 B 族链球菌感染孕妇 (无 GBS 感染组)。并根据是否发生胎膜早破将 B 族链球菌感染

孕妇分为无PROM组147例、PROM组21例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准：①入组时孕周均 ≥ 28 周；②无妊娠期高血压等妊娠期特有并发症；③自愿签署知情同意书；④无系统性红斑狼疮等自身免疫疾病；⑤无急慢性感染类疾病；⑥入组前2周无抗生素及影响内分泌药物应用史。排除标准：①存在认知异常，无法进行正常沟通交流者；②心、肺、肝、肾功能严重异常者；③肺动脉高压者。

1.3 方法

1.3.1 一般资料收集 收集患者年龄、孕周、产史、新生儿Apgar评分等资料。

1.3.2 标本采集与处理 入院后于患者出现宫缩前采集肘部3 ml静脉血，采用酶联免疫吸附试验试剂盒(上海钰博生物科技有限公司)检测血清IL-1水平，采用酶联免疫吸附试验试剂盒(上海艾美捷科技有限公司)检测血清TNF- α 水平，化学发光法试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司)检测血清 β -HCG水平，分别采用上海超研生物科技有限公司、上海信帆生物科技有限公司、上海研伴实业、上海谷研实业有限公司酶联免疫吸附试验试剂盒检测干扰素- γ (IFN- γ)、IL-2、IL-4、IL-10水平。

1.4 观察指标

①GBS感染与未感染者血清炎症因子、Th1/

Th2、 β -hCG水平、胎膜早破发生率、不良妊娠结局；②胎膜早破与无胎膜早破者一般资料、血清炎症因子、Th1/Th2、 β -hCG水平、孕妇不良妊娠结局、新生儿Apgar评分；③影响胎膜早破发生的因素；④各指标预测胎膜早破的价值；⑤各指标与新生儿Apgar评分的相关性。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS22.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，比较用 t 检验；计数资料以构成比或率(%)表示，比较用 χ^2 检验；绘制ROC曲线；相关分析用Pearson法；影响因素的分析用多因素Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GBS感染组与无GBS感染组血清一般资料的比较

GBS感染组与无GBS感染组年龄、孕周、产史比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。GBS感染组与无GBS感染组PROM发生率、不良妊娠结局发生率比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，GBS感染者较无GBS感染者高。见表1。

表1 两组一般资料、胎膜早破、不良妊娠结局比较 例(%)

组别	n	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	孕周 例(%)		产史 例(%)		胎膜早破 例(%)	不良妊娠结局 例(%)	
			28~34周	>34周	经产妇	初产妇		孕妇	新生儿
GBS感染组	168	31.81 \pm 5.05	49(29.17)	119(70.83)	78(46.43)	90(53.57)	21(12.50)	5(2.98)	10(5.95)
无GBS感染组	200	32.06 \pm 3.84	62(31.00)	138(69.00)	90(45.00)	110(55.00)	11(5.50)	0(0.00)	2(1.00)
χ^2 值		0.539	0.146		0.075		5.635	4.018	7.099
P值		0.590	0.703		0.784		0.018	0.045	0.008

注：孕妇不良妊娠结局包括产后出血、产褥感染，新生儿不良妊娠结局包括早产、宫内感染、新生儿肺炎、胎儿窘迫。

2.2 GBS感染组与无GBS感染组血清各指标的比较

GBS感染组与无GBS感染组血清各指标比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，GBS感染组IL-1、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、 β -hCG较无GBS感染组高，IL-4、IL-10较无GBS感染组低。见表2。

2.3 PROM组与无PROM组者一般资料的比较

两组患者年龄、孕周、产史比较，差异无统

计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 PROM组与无PROM组血清炎症因子、 β -hCG水平、新生儿Apgar评分

PROM组IL-1、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2及 β -hCG水平与无PROM组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，PROM组较无PROM组高。PROM组IL-4、IL-10及Apgar评分与无PROM组比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)，PROM组较无PROM组低。见表4。

表 2 两组实验室血清各指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1/ (ng/ml)	TNF- α / (pg/ml)	IFN- γ / (ng/ml)	IL-2/ (ng/ml)	IL-4/ (ng/ml)	IL-10/ (ng/ml)	β -hCG/ (IU/L)
GBS 感染组	168	0.35 \pm 0.14	519.03 \pm 174.95	12.04 \pm 1.17	10.57 \pm 1.28	2.19 \pm 0.36	2.55 \pm 0.76	14 595.48 \pm 3 882.64
无 GBS 感染组	200	0.25 \pm 0.11	435.88 \pm 168.26	10.96 \pm 2.23	9.18 \pm 1.61	2.72 \pm 0.57	2.91 \pm 0.52	9 621.57 \pm 4 122.61
t 值		7.67	4.637	5.657	9.044	10.429	5.369	11.838
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 两组患者一般资料比较 例 (%)

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	孕周 例 (%)		产史 例 (%)	
			28 ~ 34 周	> 34 周	经产妇	初产妇
PROM 组	21	32.85 \pm 4.86	5(23.81)	16(76.19)	8(38.10)	13(61.90)
无 PROM 组	147	31.66 \pm 5.08	44(29.93)	103(70.07)	70(47.62)	77(52.38)
t / χ^2 值		1.009		0.333		0.670
P 值		0.314		0.564		0.413

表 4 两组患者血清各指标、 β -hCG 水平、Apgar 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1/ (ng/ml)	TNF- α / (pg/ml)	IFN- γ / (ng/ml)	IL-2/ (ng/ml)	IL-4/ (ng/ml)	IL-10/ (ng/ml)	β -hCG/ (IU/L)	Apgar 评分
PROM 组	21	0.41 \pm 0.12	599.84 \pm 170.25	12.86 \pm 1.19	11.46 \pm 1.31	1.98 \pm 0.38	2.11 \pm 0.70	16 383.77 \pm 3 901.55	8.23 \pm 1.19
无 PROM 组	147	0.34 \pm 0.14	507.49 \pm 175.62	11.92 \pm 1.17	10.44 \pm 1.28	2.22 \pm 0.36	2.61 \pm 0.77	14 340.01 \pm 3 858.36	8.85 \pm 1.11
t 值		2.178	2.262	3.437	3.406	2.838	2.813	2.268	2.373
P 值		0.031	0.025	0.001	0.001	0.005	0.006	0.025	0.019

2.5 影响胎膜早破发生的因素

以是否发生胎膜早破为因变量, 以各实验室指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果: 高 IL-1 水平 [$\hat{OR}=3.161$ (95% CI: 2.551, 3.916)]、TNF- α 水平 [$\hat{OR}=1.985$ (95% CI: 1.367, 2.883)]、IFN- γ 水平 [$\hat{OR}=1.526$ (95% CI: 1.269, 1.834)]、

IL-2 水平 [$\hat{OR}=1.809$ (95% CI: 1.112, 2.943)] 及 β -hCG 水平 [$\hat{OR}=2.944$ (95% CI: 1.819, 4.765)] 是胎膜早破发生的危险因素, 高 IL-4 水平 [$\hat{OR}=0.397$ (95% CI: 0.204, 0.771)] 与 IL-10 水平 [$\hat{OR}=0.545$ (95% CI: 0.531, 0.559)] 是胎膜早破的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 胎膜早破影响因素的 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
IL-1	1.151	0.526	4.786	0.027	3.161	2.551	3.916
TNF- α	0.686	0.284	5.830	0.012	1.985	1.367	2.883
IFN- γ	0.422	0.211	4.007	0.039	1.526	1.269	1.834
IL-2	0.593	0.305	3.778	0.041	1.809	1.112	2.943
IL-4	-0.925	0.486	3.621	0.044	0.397	0.204	0.771
IL-10	-0.607	0.289	4.416	0.031	0.545	0.531	0.559
β -hCG	1.080	0.477	5.124	0.025	2.944	1.819	4.765

2.6 ROC分析各指标对胎膜早破预测的价值

预测胎膜早破的 AUC IFN- γ 最大, 为 0.754, IFN- γ > IL-2 > β -hCG > IL-4 > IL-1 > TNF- α > IL-10, 截断值依次为 12.99 ng/ml (敏感性为 61.90%, 特异性为 82.31%)、10.60 ng/ml (敏感性为 85.71%, 特

异性 55.10%)、13 280.64 IU/L (敏感性为 90.48%, 特异性为 46.26%)、2.12 ng/ml (敏感性为 71.43%, 特异性为 62.59%)、0.40 ng/ml (敏感性为 66.67%, 特异性为 69.39%)、435.56 pg/ml (敏感性为 95.24%, 特异性为 31.97%)、2.12 ng/ml (敏感性为 47.62%, 特异性为 73.47%)。见图 1 和表 6。

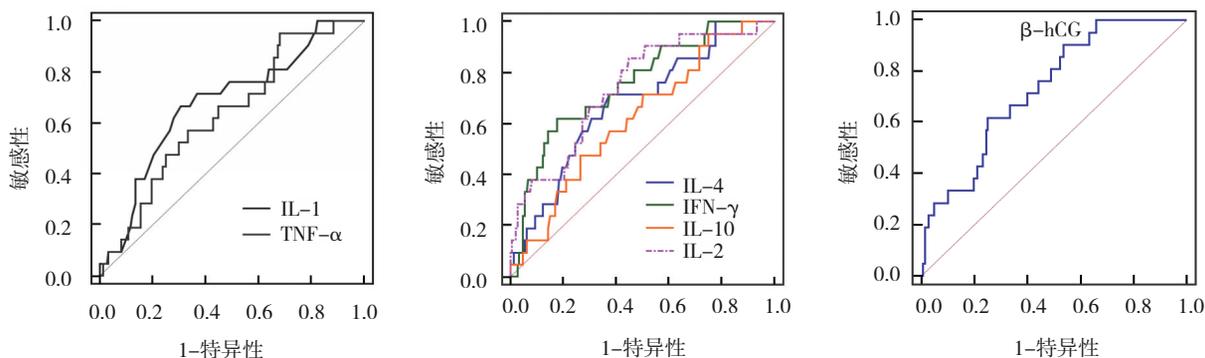


图 1 各指标预测胎膜早破发生的 ROC 曲线

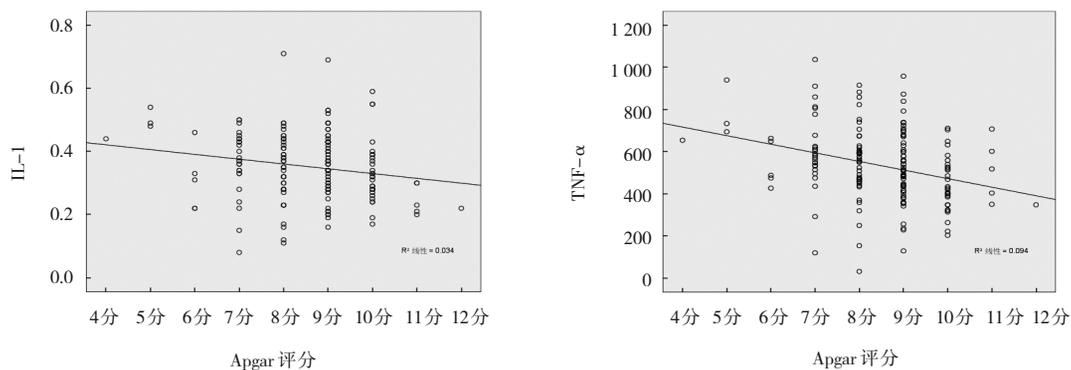
表 6 各指标预测胎膜早破的 ROC 分析结果

指标	截断值	AUC	95% CI		Z 值	P 值	敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
			下限	上限				下限	上限		下限	上限
IL-1	0.40 ng/ml	0.679	0.556	0.803	2.844	0.005	66.67	0.454	0.828	69.39	0.615	0.763
TNF- α	435.56 pg/ml	0.634	0.514	0.754	2.182	0.029	95.24	0.773	0.992	31.97	0.250	0.399
IFN- γ	12.99 ng/ml	0.754	0.644	0.864	4.521	0.000	61.90	0.409	0.793	82.31	0.753	0.877
IL-2	10.60 ng/ml	0.742	0.630	0.854	4.227	0.000	85.71	0.654	0.950	55.10	0.470	0.629
IL-4	2.12 ng/ml	0.680	0.561	0.799	2.965	0.003	71.43	0.500	0.862	62.59	0.545	0.699
IL-10	2.12 ng/ml	0.622	0.499	0.744	1.946	0.045	47.62	0.283	0.676	73.47	0.658	0.799
β -hCG	13 280.64 IU/L	0.732	0.629	0.835	4.427	0.000	90.48	0.711	0.974	46.26	0.384	0.543

2.7 各指标与新生儿 Apgar 评分的相关性

IL-1、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2、 β -hCG 水平与新生儿 Apgar 评分呈负相关 ($r = -0.185$ 、 -0.303 、 $-$

0.264 、 -0.399 和 -0.348 , 均 $P < 0.05$), IL-4 和 IL-10 水平与新生儿 Apgar 评分呈正相关 ($r = 0.223$ 和 0.158 , 均 $P < 0.05$)。见图 2。



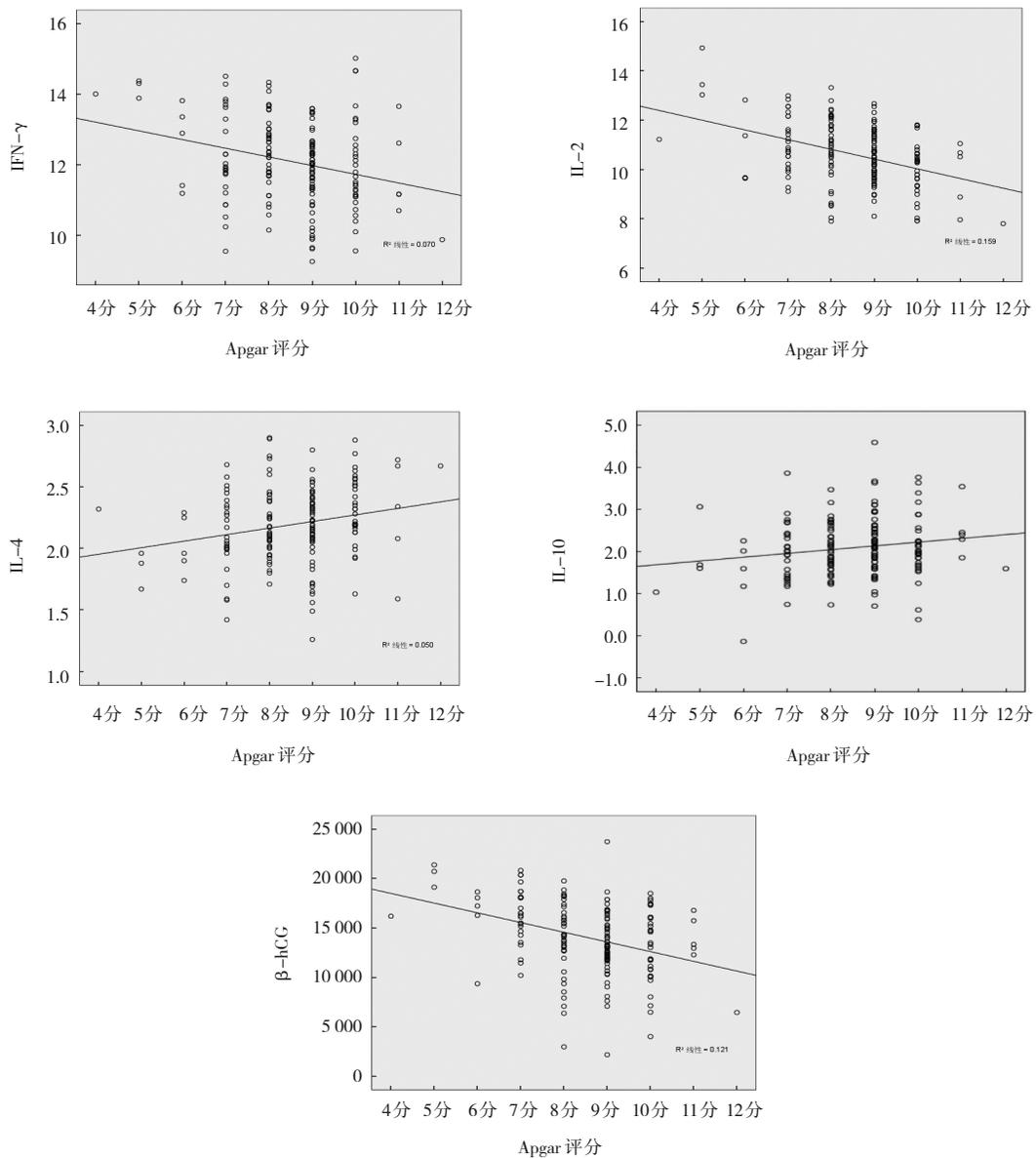


图2 各指标与新生儿 Apgar 评分的相关性

3 讨论

WU 等^[7]研究指出, B 族链球菌感染可增加不良妊娠结局发生率。本研究发现, B 族链球菌感染者胎膜早破发生率、不良妊娠结局发生率较无 GBS 感染者高, 与以上学者报道相符, 佐证了 B 族链球菌感染的危害。分析原因发现, B 族链球菌对绒毛膜具有较强的吸附、穿透能力, 在细菌产生的链激酶、致热外毒素、杀白细胞酶、链球菌溶血素、透明质酸酶等作用下, 能以直接侵袭与炎症细胞吞噬的方式, 降低胎膜局部张力, 从而增加胎膜早破的发生风险^[8]。且 B 族链球菌常寄生于孕妇泌尿生殖道, 在发生胎膜早破后, 其可沿阴道上行

至宫腔或经阴道自然分娩时垂直传播给婴儿, 造成宫内感染、早产、新生儿肺炎等, 诱发不良妊娠结局。

目前已明确胎膜早破可引起产褥感染、宫内感染等, 影响妊娠结局, 因此如何预测胎膜早破的发生成为临床研究的热点。IL-1 常由内皮细胞、单核细胞、成纤维细胞等, 在应答感染时产生, 根据柯旭等^[9]研究, 血清 IL-1 在自然流产孕妇中的表达明显高于正常孕妇。且李玲等^[10]报道发现, 孕妇先兆性流产者炎症因子 IL-1 水平较正常孕妇高, 可见 IL-1 可能与不良妊娠结局有关。本研究发现, B 族链球菌感染者 IL-1 水平较无 B 族链球菌感染者

高,胎膜早破患者IL-1水平较无胎膜早破者高,且进一步进行多因素及相关性分析显示,IL-1是胎膜早破发生的危险因素,与新生儿Apgar评分呈负相关,直接证实IL-1在胎膜早破、新生儿结局中的影响。王孙英等^[11]研究指出,与正常妊娠者相比,胎膜早破患者血清IL-1水平较高,与本研究结论相符。结合文献分析,IL-1能通过激活p38和Erk1/2丝裂原激活的蛋白激酶途径,抑制胶原交联酶赖氨酰氧化酶(LOX)的表达,从而导致激活的核因子 κ B(NF- κ B)细胞亚基p65的磷酸化及GATA结合蛋白3(GATA3),随后活化的NF- κ B在LOX启动子的NF- κ B结合位点与GATA3相互作用,减弱胶原蛋白的交联,从而促进胎膜破裂^[12]。

Th1、Th2是T细胞两种亚型,其中Th1可分泌IFN- γ 、IL-2等,Th2可分泌IL-4、IL-6、IL-10等,正常生理状态下,Th1/Th2保持动态平衡^[13-14]。赵英等^[15]指出,复发性流产外周血中IL-2、IFN- γ 的含量高于早期人工流产者,IL-4、IL-10的含量低于早期人工流产者,提示Th1/Th2失衡可能与不良妊娠结局有关,但关于Th1/Th2预测胎膜早破发生、妊娠结局的研究较少。本研究创新性分析发现,B族链球菌感染者TNF- α 、IFN- γ 、IL-2水平较无B族链球菌感染者高,IL-4、IL-10水平较无B族链球菌感染者低,胎膜早破患者IFN- γ 、IL-2水平较无胎膜早破患者高,IL-4、IL-10水平较无胎膜早破患者低,提示B族链球菌感染可引起炎症因子表达边变化,胎膜早破患者Th1/Th2失衡,并向Th1偏移。且进一步进行多因素显示,高IFN- γ 、IL-2水平是胎膜早破发生的危险因素,高IL-4与IL-10水平是胎膜早破的保护因素,证实Th1/Th2失衡与胎膜早破的发生明显相关。且IFN- γ 、IL-2水平与新生儿Apgar评分呈负相关,IL-4、IL-10水平与新生儿Apgar评分呈正相关,表明检测IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10细胞因子,可预测胎膜早破、新生儿结局。Th1/Th2的平衡对维持正常妊娠起重要的核心作用,若平衡向Th1偏移,可产生异源性排斥反应,对滋养层细胞造成细胞毒性作用,而形成免疫损伤,直接或间接影响胚胎发育,因此可影响妊娠结局,且各细胞因子间可相互作用,介导穿孔素的溶细胞作用,并具有促细胞凋亡作用,从而导致胎膜早破的发生^[16]。

β -hCG是妇产科常用指标之一,以往多用于对异位妊娠、早孕等的判断,近年来有学者发现, β -hCG在绒毛膜羊膜炎孕妇中呈高表达,提示 β -hCG可能与绒毛膜感染有关^[17]。而胎膜早破可增加绒毛膜感染的概率,故推测 β -hCG可能与胎膜早破及妊娠结局有关。本研究发现,GBS感染者 β -hCG水平较无GBS感染者高,胎膜早破患者 β -hCG水平较无胎膜早破者高,且高 β -hCG水平是胎膜早破发生的危险因素,其与新生儿Apgar评分呈负相关,提示检测血清 β -hCG水平可预测胎膜早破、新生儿结局。ELDALY等^[18]研究对比了胎膜早破与无胎膜早破孕妇阴道冲洗液及白带中 β -hCG水平,发现前者高于后者,支持本研究结论。但其机制不甚清除。有观点认为,滋养细胞数量与氧合程度是影响 β -hCG产生的主要因素,当发生胎膜早破时,胎膜受损,介导了滋养细胞的异常增生,从而上调 β -hCG的表达^[19]。亦有研究指出, β -hCG升高与炎症因子促进滋养细胞合成人绒毛膜促性腺激素有关^[20]。

由于多种因素的影响,胎膜早破及妊娠结局的预测一直是临床领域的难点。本研究选取的指标涵盖免疫系统、炎症反应系统、妊娠期特有激素,较为全面,且均可通过单次采血实现检测,具有标本易获取、无创、安全、经济等特点,有临床应用可行性。本研究绘制ROC曲线结果发现,各指标预测胎膜早破的AUC均 >0.5 ,均具有参考价值,且IFN- γ 预测胎膜早破的AUC最大,截断值为12.99 ng/ml,敏感性、特异性分别为61.90%、82.31%,表明其预测价值最高,可为临床预测胎膜早破的发生提供量化参考。本研究不足之处在于,为单中心研究,客观病例数较少,可能造成数据的偏倚,后续需扩大样本量进行进一步的验证。

综上所述,B族链球菌感染孕妇血清IL-1、TNF- α 炎症因子与 β -hCG水平较高,Th1/Th2失衡。检测外周血各指标水平可预测胎膜早破的发生及妊娠结局。

参 考 文 献 :

- [1] HASPERHOVEN G F, AL-NASIRY S, BEKKER V, et al. Universal screening versus risk-based protocols for antibiotic prophylaxis during childbirth to prevent early-onset group B streptococcal disease: a systematic review and meta-analysis[J].

- BJOG, 2020, 127(6): 680-691.
- [2] 许媛媛, 陈红波, 孟祥莲, 等. 围生期 B 族链球菌感染对足月孕妇妊娠结局的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(12): 1651-1654.
- [3] 龚明霞, 牡丹, 潘东娜. 妊娠晚期孕妇 B 族链球菌带菌危险因素及对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(13): 2902-2904.
- [4] 高鹏, 莫春艳, 龚洵, 等. 复发性流产患者绒毛和蜕膜中 NLRP3 炎症小体的差异性表达研究[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 45-48.
- [5] 王进云, 梁贤, 魏美玲, 等. 肿瘤坏死因子- α 、水通道蛋白 1 在复发性流产患者蜕膜和绒毛组织中的表达及其临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(3): 51-54.
- [6] 何泽现, 王健, 穆雅琴, 等. 原因不明复发性流产患者外周血单核细胞上 Tim-3 和 PD-1 的表达及意义[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(4): 321-326.
- [7] WU L J, WANG F L, ZOU J H, et al. Analysis of screening strategy of group B streptococcus in the third trimester and its influence on pregnancy outcome[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2019, 54(3): 154-159.
- [8] PERLITZ Y, BEN-AMI M, MEGORY E C, et al. A comparison of enriched culture and Xpert polymerase chain reaction assay of group B streptococcus carrier status at 35-37 week gestation to labor onset: a prospective controlled study[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(16): 2170-2174.
- [9] 柯旭, 赵卫东, 李静, 等. 人巨细胞病毒活动性感染与自然流产的相关机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(2): 143-147.
- [10] 李玲, 刘兰涛. 产妇产先兆性流产的发生与妊娠生殖道感染的相关性[J]. 西部医学, 2019, 31(5): 87-90.
- [11] 王孙英, 张红芸, 宁伶俐. 胎膜早破孕妇血清 C-反应蛋白和白细胞介素-1 与胎膜早破关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(7): 1013-1015.
- [12] ZHANG C Y, WANG W S, LIU C, et al. Role of NF- κ B/GATA3 in the inhibition of lysyl oxidase by IL-1 β in human amnion fibroblasts[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(10): 943-952.
- [13] 曾美, 李庆祥, 黄文富, 等. 舌下含服粉尘螨滴剂脱敏治疗对特异性皮炎患者中辅助性 T 细胞作用的研究[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2017, 9(3): 186-190.
- [14] 涂玲, 刘佳, 龚艳杰, 等. 微小核糖核酸-146a 对寻常型银屑病患儿 CD4⁺T 细胞的调控作用及其临床意义[J]. 中华生物医学工程杂志, 2016, 22(4): 311-315.
- [15] 赵英, 付冰冰, 张红英. 复发性流产患者外周血 Th1/Th2 平衡与蜕膜组织中细胞凋亡、侵袭的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(24): 2140-2144.
- [16] 王宁, 姜凤良. Th1/Th2, Th17/Treg 细胞与母胎免疫耐受和病理妊娠[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(1): 136-139.
- [17] 李燕, 程万芳, 李颖, 等. 血清 β -hCG、CRP、IL-6 水平对胎膜早破孕妇宫内感染的诊断及评估价值[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(3): 141-143.
- [18] ELDALY A, OMRAN E, YOUSSEF M A, et al. Use of beta subunit of human chorionic gonadotropin assay as a diagnostic tool for prelabor rupture of membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(12): 1965-1970.
- [19] TIAN C F, LÜ F H, WANG M, et al. Serum β -human chorionic gonadotropin and interleukin-1 as diagnostic biomarkers for the premature rupture of membranes and chorioamnionitis[J]. Biomed Rep, 2014, 2(6): 905-909.
- [20] LONDERO A P, ORSARIA M, GRASSI T, et al. Placental hCG immunohistochemistry and serum free-Beta-hCG at 11-13 weeks' gestation in intrauterine fetal demise[J]. Histochem Cell Biol, 2013, 139(4): 595-603.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 谢萍, 肖燕, 罗汝琼, 等. B 族链球菌孕妇感染血清炎症因子、Th1/Th2、 β -hCG 的变化及其对胎膜早破、妊娠结局的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(21): 78-85.

Cite this article as: XIE P, XIAO Y, LUO R Q, et al. Changes of serum inflammatory factors, Th1/Th2, and β -hCG in pregnant women with GBS infection and their predictive value in occurrence of PROM and pregnancy outcome[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(21): 78-85.