

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 20. 028

3 项指标联合检测对 PPRM 孕妇绒毛膜羊膜炎的诊断价值

顾彦洁

(上海市长宁区妇幼保健院 200051)

摘要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)、 β_2 防御素(HBD-2)及白细胞介素-6(IL-6)联合检测对未足月胎膜早破(PPROM)孕妇绒毛膜羊膜炎(HCA)的诊断价值。方法 选择该院 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 65 例 PPRM 患者为观察组,依据产后胎盘胎膜病理检查结果又分为 HCA 组、非 HCA 组。另选取同期来该院产检并正常分娩的 30 例孕妇作为对照组。抽血测定 3 组血清 PCT、HBD-2 及 IL-6 水平,分析 PCT、HBD-2 及 IL-6 联合检测对 PPRM 合并 HCA 的诊断价值。结果 HCA 组血清 PCT、HBD-2、IL-6 水平明显高于非 HCA 组和对照组($P<0.05$);PCT、HBD-2、IL-6 单独检测诊断 PPRM 合并 HCA,特异度差异有统计学意义($P<0.05$),HBD-2 诊断的特异度明显高于 PCT、IL-6($P<0.05$)。PCT+HBD-2+IL-6 平行联合检测的敏感度明显高于 PCT+IL-6、HBD-2+IL-6($P<0.05$);PCT+HBD-2+IL-6 系列联合检测的特异度明显高于 PCT+IL-6、HBD-2+IL-6($P<0.05$);PCT+HBD-2+IL-6 系列联合检测的敏感度明显低于平行联合检测($P<0.05$),特异度明显高于平行联合检测($P<0.05$)。结论 PCT、HBD-2 及 IL-6 平行联合检测可提高 PPRM 合并 HCA 诊断的敏感度,系列联合检测可提高 PPRM 合并 HCA 诊断的特异度,对于 PPRM 合并 HCA 的早期诊断具有重要价值。

关键词:胎膜早破; 绒毛膜羊膜炎; 血清降钙素原; β_2 防御素; 白细胞介素-6

中图法分类号:R714.43

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)20-3095-04

Diagnostic value of 3-indicator combined detection in histological chorioamnionitis of pregnant women with preterm premature rupture of membranes

GU Yanjie

(Shanghai Changning District Maternal and Child Health Care Hospital, Shanghai 200051, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of PCT, β_2 defensin (HBD-2) and IL-6 combined detection in histological chorioamnionitis (HCA) of pregnant women with preterm premature rupture of the membranes (PPROM). **Methods** Sixty-five PPRM patients admitted in this hospital from March 2015 to March 2016 were chosen as the observation group, which was re-divided into the HCA group and non-HCA group according to placental and fetal membrane pathological examination after delivery, and contemporaneous 30 healthy pregnant women undergoing the antenatal examination and normal delivery were chosen as the control group. Blood was collected for detecting the levels of serum PCT, HBD-2 and IL-6. Then the diagnostic value of PCT, HBD-2 and IL-6 combined detection for PPRM complicating HCA was analyzed. **Results** The levels of serum PCT, HBD-2 and IL-6 in the HCA group were significantly higher than those in the non-HCA group and control group ($P<0.05$). The specificity for singly diagnosing PPRM complicating HCA had statistically significantly difference among single PCT, HBD-2 and IL-6 ($P<0.05$); the specificity of HBD-2 diagnosis was significantly higher than that of PCT and IL-6 ($P<0.05$). The sensitivity PCT+HBD-2+IL-6 parallelly combined detection was significantly higher than that of PCT+IL-6 and HBD-2+IL-6 ($P<0.05$); the specificity of PCT+HBD-2+IL-6 series combined detection was significantly higher than that of PCT+IL-6 and HBD-2+IL-6 ($P<0.05$); the sensitivity of PCT+HBD-2+IL-6 series combined detection was significantly lower than that of parallelly combined detectin ($P<0.05$), while the specificity was significantly higher than that of parrallely combined detection ($P<0.05$). **Conclusion** The parallelly combined detection of PCT, HBD-2 and IL-6 can increase the diagnosis sensitivity of PPRM complicating HCA, while the series combined detection can increase the specificity of PPRM complicating HCA and has an important value for

the early diagnosis of PPROM complicating HCA.

Key words: rupture of the membranes; histological chorioamnionitis; procalcitonin; human defensin β_2 ; interleukin-6

未足月胎膜早破(PPROM)是指在临产前(妊娠 28~36⁺6 周)发生的胎膜破裂。目前我国 PPROM 发生率逐年上升,单、双胎发病率已达 2.7%~17.0%^[1]。其中 PPROM 合并绒毛膜羊膜炎(HCA)产妇占 PPROM 患者的 15%~25%。据报道,PPROM 合并 HCA 与胎儿早产、宫内及产后感染、围生儿死亡关系密切,是诱发脑性瘫痪、败血症以及肺炎等并发症的主要原因^[2]。因此,有关 PPROM 合并 HCA 的早期诊断对于改善妊娠结局、提高母婴预后意义重大。血清降钙素原(PCT)是降钙素的前肽, β_2 防御素(HBD-2)为一种高效抗革兰阴性菌的多肽,白细胞介素-6(IL-6)则是一种炎症因子,三者均为炎性反应重要指标,并广泛应用于感染性疾病的诊断与鉴别。目前,已有报道采用 PCT、HBD-2 及 IL-6 诊断 PPROM 合并 HCA^[3-5],但单独诊断的效能有限。本研究采用 PCT、HBD-2 及 IL-6 联合检测,探讨其在 PPROM 合并 HCA 早期诊断中的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2015 年 3 月至 2016 年 3 月收治的 65 例 PPROM 患者为观察组,年龄 22~36 岁,平均(26.3±1.5)岁,孕周 28~36⁺6 周,平均(34.6±0.3)⁺6 周。PPROM 患者分娩后,取胎盘胎膜进行病理检查,依据病理切片镜检时,中性粒细胞浸润每高倍镜视野 5 个以上即可诊断为 HCA 这一标准,将 PPROM 患者分为 HCA 组(32 例)和非 HCA 组(33 例)。另选取本院同期接受产检并分娩的健康孕妇 30 例作为对照组,年龄 21~35 岁,平均(25.9±2.2)岁,平均孕周(34.0±1.7)⁺6 周。3 组孕妇年龄、孕周等基本资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会批准。PPROM 患者纳入标准:(1)符合《胎膜早破的诊断与处理指南(2015)》中的诊断标准^[6];(2)无宫缩现象;(3)无感染现象,未使用抗菌药物;(4)单胎初产;(5)无其他母婴合并症;(6)对本研究知情并自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并感染性疾病,有明显的感染体征;(2)胎儿畸形;(3)合并糖尿病、妊娠高血压;(4)合并急性风湿性疾病;(5)合并恶性肿瘤;(6)合并肝、肾、心、脑血管疾病。

1.2 方法 (1)PCT、HBD-2 及 IL-6 水平测定。所有孕妇分娩后立即采集肘静脉血 4~5 mL,血清 PCT、HBD-2 及 IL-6 水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,具体步骤如下:空白微孔→加入

酶标记溶液→37℃ 孵育 30 min→清洗酶标板→显色剂染色→37℃ 孵育 30 min→加入终止液→酶标仪 450 nm 下检测。(2)研究方案。首先比较 3 组患者血清 PCT、HBD-2 及 IL-6 水平差异,然后对 PCT、HBD-2、IL-6 单独检测及三者联合检测的诊断效能进行比较。

1.3 结果判定标准 (1)PCT:外周血检测水平 $>2.0\text{ }\mu\text{g/L}$ 判定为阳性;(2)HBD-2:外周血检测水平 $>474.8\text{ ng/L}$ 判定为阳性;(3)IL-6:外周血检测水平 $>7.9\text{ ng/L}$ 判定为阳性;(4)平行联合检测判定:不同检测方法中,任何一个出现阳性,即判定为阳性;(5)系列联合检测:几个检测方法均出现阳性结果时,判定为阳性。各指标计算公式:敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times 100\%$;特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times 100\%$;阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数) $\times 100\%$;阴性预测值=真阴性例数/(真阴性例数+假阴性例数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血清 PCT、HBD-2 及 IL-6 水平比较 HCA 组血清 PCT、HBD-2 及 IL-6 水平明显高于非 HCA 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);非 HCA 组中除 HBD-2 水平明显高于对照组外,PCT 及 IL-6 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者血清 PCT、HBD-2 及 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT($\mu\text{g/L}$)	HBD-2(ng/L)	IL-6(pg/mL)
HCA 组	32	20.18±2.31	498.20±54.30	20.34±8.22
非 HCA 组	33	1.92±0.25*	440.80±52.20*	7.23±2.70*
对照组	30	1.84±0.33*	400.20±62.10*#	7.17±2.81*
<i>F</i>		167.235	31.367	68.546
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与 HCA 组比较,* $P<0.05$;与非 HCA 组比较,# $P<0.05$

2.2 单项检测诊断 PPROM 合并 HCA 的诊断效能分析 PCT、HBD-2、IL-6 单项检测诊断 PPROM 合并 HCA,特异度差异有统计学意义($P<0.05$),其中,HBD-2 诊断的特异度明显高于 PCT、IL-6,差异有统

计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 联合检测诊断 PPROM 合并 HCA 的诊断效能比较 采用平行联合检测,PCT+HBD-2+IL-6 诊断的敏感度和阴性预测值均明显高于 PCT+IL-6、HBD-2+IL-6($P<0.05$);采用系列联合检测,PCT+HBD-2+IL-6 诊断的特异度明显高于 PCT+IL-6、HBD-2+IL-6($P<0.05$);采用 PCT+HBD-2+IL-6 诊断时,系列联合检测的敏感度明显低于平行联合检测($P<0.05$),特异度和阴性预测值明显高于平行联合检测($P<0.05$)。见表 3。

表 3 联合检测诊断 PPROM 合并 HCA 的诊断效能比较[n/n(%)]

诊断方法	平行联合检测				系列联合检测			
	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
PCT+IL-6	27/32(84.38)	13/33(39.39)	20/39(51.30)	13/17(76.50)	19/24(79.20)	22/32(68.80)	19/29(65.50)	22/27(81.5)
HBD-2+IL-6	24/32(75.00) [#]	15/33(45.45)	18/35(51.40)	15/21(71.40) [#]	16/22(66.70)	26/32(81.30) [#]	16/22(72.70)	26/34(76.50)
PCT+HBD-2+ IL-6	32/32(100.00) [*]	19/33(57.58)	13/37(64.90)	19/19(100.00) [*]	17/24(70.80) [▲]	30/32(93.80) [*] ▲	17/19(89.50)	30/37(81.10) [▲]
χ^2	8.719	2.268	2.612	6.229	0.477	6.564	3.490	0.969
P	0.012	0.322	0.271	0.044	0.788	0.038	0.175	0.616

注:与 PCT+IL-6 比较,^{*} $P<0.05$;与 PCT+HBD-2+IL-6 组比较,[#] $P<0.05$;与平行联合检测同指标比较,[▲] $P<0.05$

3 讨 论

据报道,炎性反应及生殖道感染是导致 PPROM 的主要原因,其中 PPROM 合并 HCA 为 PPROM 的重要并发症,是导致新生儿各种疾病发病和死亡的原因,严重危害母儿生命健康。由于多数 HCA 临床表现不典型或不明显,因此早期诊断在鉴别 PPROM 合并 HCA 亚临床症状时较为困难。常用的胎盘胎膜检查法滞后性强,而羊水穿刺法具有侵入性,对机体造成一定损伤,在临床 PPROM 合并 HCA 的早期诊断中效果不理想^[7]。因此,高效、快速、灵敏且非侵入性的 PPROM 合并 HCA 检测手段成为研究热点。国内外研究人员正在尝试从母体血清中寻找合适的 PPROM 合并 HCA 预测因子,如 C 反应蛋白、防御素、炎症细胞因子、细胞因子等^[8],但尚无理想的研究结果。

PCT 是由 116 个氨基酸残基组成降钙素前体蛋白质,近年来被誉为最理想的早期、特异性、全身系统性炎症反应诊断指标。其结构稳定,生成迅速,且对受体激素不敏感。通常情况下,PCT 在健康人体内水平不超过 0.5 μg/L;而当人体出现脓毒症或全身炎症反应时 PCT 水平明显升高,并随着感染控制程度的升高而迅速降低^[9]。HBD-2 是一种高效抗革兰阴性菌的多肽,是妊娠期女性生殖道中抵抗微生物入侵的天然屏障,感染发生时,通过发挥抗微生物的免疫反应来抑制感染的进一步发展^[10]。IL-6 是一种免疫

表 2 单项检测诊断 PPROM 合并 HCA 的诊断效能分析[n/n(%)]

诊断方法	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
PCT	23/32(71.88)	14/33(42.42)	23/42(54.76)	14/23(60.87)
HBD-2	21/32(65.63)	26/33(78.79) [*]	21/28(75.00)	26/37(70.27)
IL-6	26/32(81.25)	15/33(45.45) [#]	26/44(59.09)	15/21(71.43)
χ^2	2.004	10.882	3.065	0.737
P	0.367	0.0043	0.216	0.692

注:与 PCT 比较,^{*} $P<0.05$;与 HBD-2 比较,[#] $P<0.05$

调节及炎症因子,能够促进免疫因子表达和细胞增殖^[11]。此外,在感染状态下,IL-6 可诱导肝脏细胞合成 C 反应蛋白,该物质能够诱发宫内感染。

研究表明 PCT、HBD-2 和 IL-6 均与细菌感染和炎症相关^[12-14]。这点在本研究中也得到了证实。结果显示,HCA 组其血清 PCT、HBD-2 和 IL-6 水平明显高于非 HCA 组及对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HBD-2 是抵抗微生物入侵的重要屏障。当微生物入侵,羊膜腔的免疫屏障未能控制,就会发生感染,入侵微生物的产物如脂多糖等,通过 TLR 信号传导通路,上调 HBD-2 的表达并释放入血,导致患者血清 HBD-2 水平升高。有研究发现,HBD-2 对于 PPROM 合并 HCA 具有一定的预测作用^[15]。田丰等^[16]认为,妊娠女性羊水中 IL-6 水平升高会明显增加 PPROM 和早产发生的风险。妊娠期间,当感染发生时,孕妇羊水中 IL-6 水平明显增加,与正常妊娠者相比差异有统计学意义($P<0.05$)。据报道,当孕妇出现 HCA 时,大量的 IL-6 释放并进入羊水及血液,导致血清 IL-6 水平明显升高,因此 IL-6 作为亚临床感染的预测指标具有理论依据。

PCT、HBD-2 和 IL-6 在炎症及细菌感染中的作用虽已明确,但目前多将三者单独检测作为 PPROM 合并 HCA 诊断标准,对于联合检测的诊断价值研究较少。本研究结果显示,HCA 组血清 PCT、HBD-2 和 IL-6 水平明显高于非 HCA 组和对照组($P<$

0.05),提示随着 PPROM 发生并发展为 HCA,患者血清 PCT、HBD-2 和 IL-6 水平逐渐升高,表明血清 PCT、HBD-2 和 IL-6 水平可在一定程度上预测 PPROM 合并 HCA。但采用单独的 PCT、HBD-2 和 IL-6 诊断 PPROM 合并 HCA 时,敏感度和特异度均低于 82%,提示单项检测并无明显优势。这可能是 PCT、HBD-2 和 IL-6 三者仅与疾病单方面有关:PCT 及 IL-6 仅能反映炎症反应;HBD-2 仅反映人体的防御系统。如若将三项指标联合诊断,则能从炎症反应和机体自身防御系统多层次反映疾病,其诊断的敏感度和特异度明显改善。故本研究中 PCT+HBD-2+IL-6 平行联合检测的敏感度明显高于 PCT+IL-6、HBD-2+IL-6 ($P<0.05$);三者系列联合检测的特异度明显高于 PCT+IL-6、HBD-2+IL-6。此外本研究还显示,三者联合检测时,系列联合检测的敏感度明显低于平行联合检测 ($P<0.05$),特异度和阴性预测值明显高于平行联合检测 ($P<0.05$)。因此,在临床诊断中应针对性地选择联合检测方法:对于门诊产前筛查,应选择敏感度高的平行联合检测,以防止 PPROM 合并 HCA 漏诊;对于住院的 PPROM 患者,应选择系列联合检测,以提高诊断的准确度和可信度,降低误诊率。

综上所述,PCT、HBD-2 及 IL-6 平行联合检测可提高 PPROM 合并 HCA 诊断的敏感度,系列检测可提高 PPROM 合并 HCA 诊断的特异度,对 PPROM 合并 HCA 的早期诊断具有重要价值。

参考文献

- [1] YU H Y, WANG X D, GAO H C, et al. Perinatal outcomes of pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes before 34 weeks of gestation in a tertiary center in China: a retrospective review[J]. Biosci Trends, 2015, 9(1): 35-41.
- [2] 张强, 卢红艳, 王金秀, 等. 胎盘炎症及胎儿炎症反应综合征与早产儿脑损伤的关系研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 217-221.
- [3] 高锦雯, 冯立红, 黄锡欢, 等. 血清降钙素原与未足月胎膜早破绒毛膜羊膜炎的关系研究[J]. 按摩与康复医学, 2015, 31(4): 114-115.
- [4] 颜露春, 严兆华, 庞天云, 等. 胎膜早破患者 HBD-2、NF- κ B p56 的表达及其相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(12): 1281-1284.
- [5] 李明超, 邢珊. 早产儿脑损伤、母亲绒毛膜羊膜炎及脐动脉血白细胞介素-6 水平的关系[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(10): 875-877.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与

处理指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志, 2015, 18(3): 161-167.

- [7] RONZINO-DUBOST V, SANANÈS N, LAVAUX T, et al. Evaluation of the interest of procalcitonin in the diagnosis of chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes: an observational and prospective study[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016, 45(7): 745-753.
- [8] 翁廷松, 何美玲, 刘非, 等. 未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎孕妇血清中 NE、Ox-AT 及 IL-8 水平变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(1): 133-136.
- [9] STRANAK Z, FEYEREISL J, KORCEK P, 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.
- [10] 姚雅俐, 邓曼丹, 李毅. NF- κ B 和 HBD-2 的表达情况与宫腔粘连的相关性分析[J]. 河北医药, 2017, 46(6): 837-839.
- [11] SAYED AHMED W A, AHMED M R, MOHAMED M L, et al. Maternal serum interleukin-6 in the management of patients with preterm premature rupture of membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(19): 3162-3166.
- [12] OLUDAG T, GODE F, CAGLAYAN E, et al. Value of maternal procalcitonin levels for predicting subclinical intra-amniotic infection in preterm premature rupture of membranes[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(4): 954-960.
- [13] SZUKIEWICZ D, ALKHALAYLA H, PYZLAK M, et al. Human beta-defensin 1, 2 and 3 production by amniotic epithelial cells with respect to human papillomavirus (HPV) infection, HPV oncogenic potential and the mode of delivery[J]. Microb Pathol, 2016, 97(16): 154-165.
- [14] DULAY A T, BUHIMSCHI I A, ZHAO G A, et al. Compartmentalization of acute phase reactants Interleukin-6, C-reactive protein and procalcitonin as biomarkers of intra-amniotic infection and chorioamnionitis[J]. Cytokine, 2015, 76(2): 236-243.
- [15] 杨丽娜, 王凡, 于海燕, 等. 白介素-1 与 β_2 防御素对胎膜早破合并羊膜腔感染预测的意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(3): 412-414.
- [16] 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.

(收稿日期: 2018-01-14 修回日期: 2018-05-27)