

血清 β -hCG 及 IL-1 的变化在诊断胎膜早破感染中的价值

吕发辉^{1,2}, 田春芳², 王 敏², 古晓珊²

(1. 汕头大学医学院妇产科, 广东 汕头 515041; 2. 深圳市第七人民医院妇产科)

摘要: **目的** 探讨血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)及白介素-1(IL-1)在诊断胎膜早破感染中的作用。**方法** 选取本院收治的足月胎膜早破孕妇 100 例为研究对象。另取正常足月孕妇 50 例作为对照组(NPW 组),分娩前 1 h,抽肘静脉血 3 mL,分别测定血清 β -hCG 及 IL-1 水平,产后留取胎膜及胎盘组织,行病理检查确定是否有绒毛膜羊膜炎。**结果** 100 例胎膜早破中,病理证实胎膜早破无感染者(NIPRM)56 例,胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎者(IPRM)44 例,血清 β -hCG 在 NPW 组中为 $7\,557.86 \pm 2\,922.06$ IU/L,在 NIPRM 组中为 $18\,636.96 \pm 14\,379.104$ IU/L,在 IPRM 组中为 $50\,310.34 \pm 22\,874.82$ IU/L,三组之间比较差异均有显著性($P < 0.05$)。制作 ROC 曲线,NPW 组与 NIPRM 组曲线下面积为 0.80,NIPRM 组与 IPRM 组曲线下面积为 0.87,即血清 β -hCG 诊断胎膜早破及胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎均有一定临床价值。NPW 组血清 IL-1 水平(0.12 ± 0.04 ng/mL)与 NIPRM 组(0.13 ± 0.03 ng/mL)间差异无显著性($P > 0.05$),但 NIPRM 组与 IPRM 组(0.58 ± 0.05 ng/mL)间差异有显著性($P < 0.05$)。制作 ROC 曲线,NIPRM 组与 IPRM 组下面积为 0.84,根据 ROC 曲线坐标,当血清 IL-1 取 0.38 ng/mL 时,诊断胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎敏感性为 76.5%,特异性为 72.6%。**结论** 血清 β -hCG 及 IL-1 的变化在诊断胎膜早破及胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎方面均有一定临床价值,有望成为临床应用的特异性指标。

关键词: 胎膜早破; 绒毛膜羊膜炎; β -hCG; C-反应蛋白; IL-1

中图分类号:R714.56 文献标识码:A

The Value of Serum β -hCG and IL-1 in Diagnosis of Infections in Premature Rupture of Membranes

LV Fahui, TIAN Chunfang, WANG Min, et al

(Shantou University Medical College, Shantou, Guangdong 515041, China)

Abstract: **Objective** To study the role of serum β -hCG and IL-1 in diagnosis of infection in premature rupture of membranes. **Methods** A total of 100 term-pregnancy patients with premature rupture of membranes in our hospital were enrolled for this study, and 50 normal pregnant women were used as control. One hour before delivery, 3ml venous blood were collected, serum β -hCG and IL-1 were detected. The grade of infection and non-infection of fetal and placental tissues were determined by pathological analysis. **Results** In 100 term-pregnancy patients, 56 cases were non-infected and 44 cases were infected. The average values of serum β -hCG in normal pregnant, non-infection and infection of premature rupture of membranes women (NIPRM and IPRM) were $7\,557.86 \pm 2\,922.06$ IU/L, $18\,636.96 \pm 14\,379.10$ IU/L and $50\,310.34 \pm 22\,874.82$ IU/L, respectively. There are statistically significant difference in the three groups ($P < 0.05$). According to ROC curve, the area under the curve (AUC) of the normal and the premature rupture of membranes groups is 0.80, and the AUC of the non-infection and infection of premature rupture of membranes groups is 0.87. The difference of serum IL-1 level between the normal pregnant (0.12 ± 0.04) and premature rupture of membranes women (0.13 ± 0.03) is no statistically significant, while the difference of serum IL-1 level between premature rupture of membranes and the infection of premature rupture of membranes group (0.58 ± 0.05) ng/mL has a statistically significant. According to the ROC curve, the AUC of (non or in-

fection) premature rupture of membranes group is 0.84. When IL-1 take 0.38 ng/mL, the sensitivity and specificity of diagnosis infections in premature rupture of membranes are 76.5% and 72.6% respectively. **Conclusion** The clinical value of Serum β -hCG and IL-1 may be a specific index in diagnosis of NIPRM and IPRM in the future.

Key words: premature rupture of membranes; chorioamnionitis; β -hCG; CRP; IL-1

胎膜早破是指在临产前胎膜破裂,妊娠满 37 周后的胎膜早破发生率 10%,妊娠不满 37 周胎膜早破发生率 2.0% ~ 3.5%^[1]。胎膜早破又可分为足月胎膜早破及未足月胎膜早破,是产科常见的并发症之一。胎膜早破可引起羊水栓塞、早产、胎儿窘迫、产后出血、宫内感染,包括子宫内膜炎、绒毛膜羊膜炎等并发症明显增多,尤其未足月胎膜早破易导致新生儿发生败血症、肺炎、新生儿肺透明膜病,危险更大,是围生儿死亡的重要原因之一。本研究以 50 例正常孕妇为对照,观察 100 例足月胎膜早破(包括有或无合并绒毛膜炎)孕妇血清中 β -hCG 及 IL-1 水平的变化,以说明 β -hCG 及 IL-1 在诊断 IPRM 中的诊断价值。现报道如下。

表 1 三组孕产妇基本资料比较

组别	n	产次			年龄(岁)	平均孕周(周)
		1	2	3		
NPW 组	50	34	14	2	24 $\pm$ 3.4	39 ⁺² $\pm$ 1 ⁺¹
NIPRM 组	56	38	15	3	25 $\pm$ 3.2	38 ⁺⁶ $\pm$ 1 ⁺⁴
IPRM 组	44	32	11	1	26 $\pm$ 2.8	38 ⁺⁴ $\pm$ 1 ⁺³

1.2 实验方法

1.2.1 血清 β -hCG 孕妇分娩前 1 h 抽取静脉血 3 mL,3 000/min 离心 15 min 分离血清,应用德国 COBAS 化学发光分析仪检及其配套试剂检测。

1.2.2 血清 C-反应蛋白 同时抽取肘静脉血 3 mL,3 000/min 离心 15 min 分离血清,用免疫浊度法检测。初步判定胎膜早破有无合并感染。

1.2.3 血清 IL-1 同时抽肘静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 15 min 分离血清采用 ELISA 方法检测血清中细胞因子 IL-1 的含量。

1.2.4 胎盘、胎膜 胎盘娩出后,即刻在无菌操作下,取距离胎膜破口 5 cm 以上的胎膜组织一块 5 cm $\times$ 5 cm 大小,取胎盘中心和边缘部位 2 cm $\times$ 2 cm 大小的全层组织各一块,用 10% 福尔马林液固定。常规石蜡包埋,切片,经脱蜡、苏木素-伊红染色、脱水、透明、封固后在高倍显微镜下检测,组织学观察有无绒毛膜羊膜炎及其严重程度。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 3 月~2012 年 7 月在深圳市第七人民医院住院的足月胎膜早破孕妇 100 例,其中单纯胎膜早破 56 例(NIPRM 组),孕龄 37~41⁺⁶周,年龄 20~35 岁,平均 25 $\pm$ 3.2 岁;胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎孕妇 44 例(IPRM 组),孕龄 37~41⁺⁶周,年龄 20~35 岁,平均 26 $\pm$ 2.8 岁,同时期住院的正常足月孕妇 50 例(NPW 组),孕龄 37~41⁺⁶周,年龄 20~34 岁,平均 24 $\pm$ 3.4 岁,三组均无其他产科及内外科合并症,无感染症状。三组孕妇在产次、孕周、年龄方面差异均无显著性($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.3 结果判定

1.3.1 胎膜早破诊断标准^[2] ①窥阴器直视下液体从宫颈口流出或阴道后穹隆液较多的积液中见到胎脂样物质;②拭去宫颈口处黏液及血液,宫颈流出液 pH>6.5;③阴道后穹隆涂片见羊齿状结晶。符合上述任何一条者,临床诊断为胎膜早破。

1.3.2 胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎诊断标准^[3] ①阴道液有臭味,并有发热、母儿心率增快、子宫压痛,白细胞计数增多;②C-反应蛋白升高(CRP)>8 mg/L;③病理诊断标准:病理分级标准为 I 期:中性粒细胞的浸润较少、散在,几乎全部局限于绒毛膜板下纤维蛋白沉积物内或胎膜的蜕膜层。II 期:中性粒细胞的浸润增多,并延伸至绒毛膜组织内或绒毛膜板组织及胎儿血管,但未进入羊膜。III 期:中性粒细胞已广泛浸润蜕膜、绒毛膜,并达羊膜。在十分严重的病例中,中性粒细胞覆盖羊膜表面,提示羊膜腔内已有脓毒症。I 级:中性粒细胞小于 10 个/高倍

镜视野。Ⅱ级:中性粒细胞在 11 ~ 30 个/高倍镜视野。Ⅲ级:中性粒细胞大于 30 个/高倍镜视野。

1.4 统计学分析

数据以均数 ± 标准差表示,采用 SPSS17.0 软件包独立样本 *t* 检验进行分析,计数资料用 χ^2 进行分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 3 组血清 β -hCG、IL-1 与 CRP 水平比较

NIPRM 组血清 β -hCG 明显高于 NPW 组,两组之间差异有显著性($P < 0.05$),而血清 IL-1、CRP 比较,两组间差异均无显著性($P > 0.05$,表 2)。NPW 组与 NIPRM 组血清 β -hCG 制作 ROC 曲线,曲线下

面积为 0.80(图 1)。根据 ROC 曲线坐标,当血清 β -hCG 取 8 382.50 IU/L 时,诊断胎膜早破的敏感性为 71.0%,特异性为 76.0%。IPRM 组血清 β -hCG 明显高于 NIPRM 组,两组之间差异有显著性($P < 0.05$,见表 2)。制作 ROC 曲线,NIPRM 组与 IPRM 组血清 β -hCG 曲线下面积为 0.87(图 2),血清 β -hCG 水平变化在诊断胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎时有临床价值,根据 ROC 曲线坐标,当血清 β -hCG 取23 900.50 IU/L 时,诊断胎膜早破合并绒毛膜炎敏感性为 77.5%,特异性为 78.6%。NIPRM 和 IPRM 组中血清 CRP、血清 IL-1 间差异均有显著性($P < 0.05$,表 2),ROC 曲线下面积为 0.84,根据 ROC 曲线坐标,当血清 IL-1 取 0.38 ng/mL 时,诊断胎膜早破合并绒毛膜炎敏感性为 76.5%,特异性为 72.6%(图 3)。

表 2 NIPRM 组与胎膜早破合并绒毛膜组血清各指标比较

组别	<i>n</i>	血清 β -HCG(IU/L)	CRP(mg/L)	IL-1 (ng/mL)
NPW 组	50	7 557.86 ± 2 922.06	6.08 ± 1.70	0.12 ± 0.04
NIPRM 组	56	18 636.96 ± 14 379.10 ^a	6.76 ± 1.75	0.13 ± 0.03
IPRM 组	44	50 310.34 ± 22 874.82 ^b	17.27 ± 7.18 ^b	0.58 ± 0.05 ^b

与 NPW 组比较,a: $P < 0.05$;与 NIPRM 组比较,b: $P < 0.05$

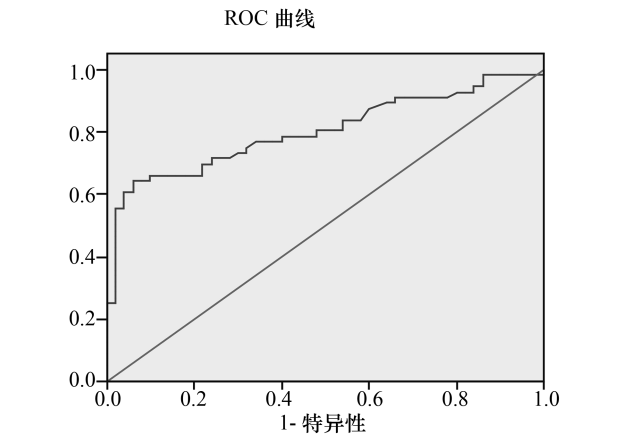


图 1 NPW 组与 NIPRM 组血清 β -hCG ROC 曲线

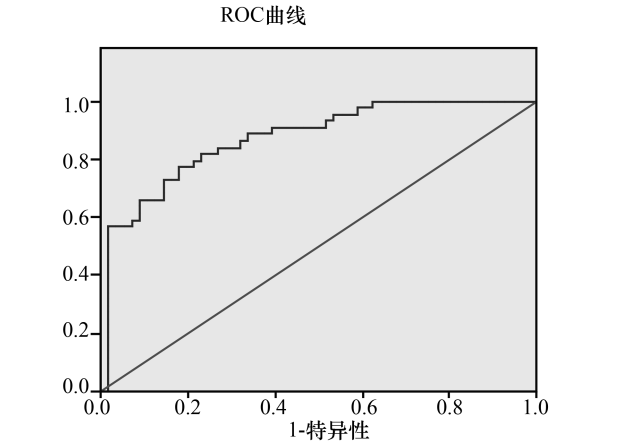


图 2 NIPRM 组与 IPRM 组血清 β -hCG ROC 曲线

2.2 血清 β -hCG 与 CRP 对胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的诊断价值比较

血清 CRP 诊断胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎敏感性为 81.3%,特异性为 70.2%,可见 CRP 在诊断胎膜早破合并绒毛膜炎敏感性较血清 β -hCG 高,但特异性低。两者比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

2.3 血清 β -hCG 与 IL-1 联合应用时对胎膜早破合并绒毛膜炎的诊断价值

根据 ROC 曲线,当血清 β -hCG 与 IL-1 取临界值时,联合应用与单独应用两种指标在诊断胎膜早破合并绒毛膜炎时差异无显著性。见表 3。

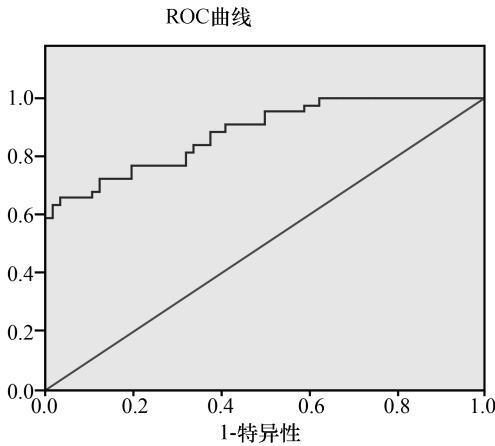


图 3 NIPRM 组与胎膜早破合并绒毛膜组血清 IL-1 ROC 曲线

表 3 血清 β -hCG 与 IL-1 及两者联合时诊断胎膜早破合并绒毛膜炎的各项指标 (%)

指标	敏感性	特异性	阳性预测值	阴性预测值
β -hCG > 23 900.50 IU/L	77.5	78.6	80.1	79.3
IL-1 > 0.38 ng/mL	76.5	72.6	78.3	77.6
β -hCG + IL-1	77.8	79.7	81.1	78.6

3 讨 论

近年来国内外学者主要从机械力学、胎膜结构变化、感染因素、免疫等方面研究胎膜早破发生的原因,并且取得了极大的进展。其中感染一直是学者们公认的与胎膜早破发生最为密切的相关因素之一。临床上有相当一部分孕妇破膜前后处于亚临床感染状态,而无明显的临床表现。因此对胎膜早破合并感染的早期诊断尤为重要。对未足月胎膜早破孕妇,期待疗法,尽可能延长孕周对产妇的健康及婴儿的存活率均有较深远的意义。目前对于胎膜早破的实验室诊断主要包括^[4-5]:阴道液甲胎蛋白、阴道液催乳素、阴道液类胰岛素生长因子、阴道液 β -人绒毛膜促性腺激素 (β -hCG)、胎盘 α 1-微球蛋白等,其中阴道液 β -hCG 对胎膜早破的诊断作用已经得到共识,但因阴道液取材标本易受污染,且需要一定的液体量,因此对于难诊断性胎膜早破的诊断临床应用价值有一定局限性。本实验研究证明血清 β -hCG 对胎膜早破的诊断有一定统计学意义 ($P < 0.05$),ROC 曲线下面积 (>0.5) 表明有临床应用价值。诊断胎膜早破的敏感性为 71.0%,特异性为

76.0%。因 β -hCG 由合体滋养层细胞分泌的糖蛋白类激素,妊娠开始血清 β -hCG 迅速升高,8~10 周血清浓度达到最高峰,至约 4 个月时降低并维持至分娩。血清学取材无标本量问题,因此,对于难诊断性胎膜早破可联合血清 β -hCG 共同诊断。血清 CRP 及 IL-1 对胎膜早破诊断均无明显统计学意义。

胎膜早破合并感染,对母儿危害较大,临床上早期诊断,早期预防,早期采取积极措施对母儿预后有较大影响。目前,对胎膜早破合并感染的诊断,除传统 CRP 外,IL-6、IL-2、IL-8、IL-9 及基质金属蛋白酶等成为研究热点,其中对 IL-6 的研究最多,Korpyra 等^[6]研究认为 IL-6 可以有效诊断胎膜早破宫内感染及新生儿感染严重程度,并且在预测诊断新生儿感染的作用较 CRP 大。但 Tita 等^[7]研究却认为 IL-6 作为宫内感染的生物指标作用有限;国内研究^[8]认为 IL-6 对预测亚临床绒毛膜羊膜炎作用较好。因此,此观点尚未统一,临床上尚未应用这些细胞因子。病理学是诊断绒毛膜羊膜炎的金标准,但需胎儿娩出后方可诊断。CRP 作为传统人类急性反应蛋白,因其检测费用低,时间短,并且对炎症反应有良好的反应性,而在临床广泛应用。本实验通过对血清 β -hCG 的检测及病理学证实,及 SPSS 软件 t 检验得出,血清 β -hCG 对检测胎膜早破合并绒毛膜炎有统计学意义 ($P < 0.05$),ROC 曲线下面积 (>0.5) 表明其有临床应用价值。诊断胎膜早破合并绒毛膜炎敏感性为 77.5%,特异性为 78.6%。通过卡方检验,表明其对胎膜早破合并绒毛膜炎的诊断价值与 CRP 比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。但 CRP 对妊娠缺乏特异性,因此,血清 β -hCG 有望作为诊断胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的新指标。目前,胎膜早破及合并感染者其血清 β -hCG 浓度升高的机制并不明确,国外相关报道也较少见,有学者认为是由于胎膜早破、感染等因素,绒毛间质炎性细胞浸润、胎盘组织血管损伤,导致子宫内缺氧,引起滋养层细胞反应性增生,合成和释放入血的绒毛膜促性腺激素增多。但也有报道,感染引起细胞炎性因子释放增多,如 IL-6、细胞因子增多可以上调滋养层细胞产生 β -hCG,血清浓度升高。此机制尚待进一步研究,此外根据病理分级,血清 β -hCG 水平能否反映绒毛膜羊膜炎发生的严重程度,尚可做进一步研究。

IL-1 是单核细胞产生的多肽,脑内的多种神经元、血管内皮细胞、大小胶质细胞、星形细胞、巨噬细

胞和T淋巴细胞均能产生IL-1,应用放射免疫学技术发现,人脑海马区的神经纤维及大鼠大脑前皮质、海马、嗅球、小脑脉络丛、下丘脑、纹状体及延髓存在高密度的IL-1 β 及IL-1受体。IL-1是参与宿主防御的一种细胞因子,参与免疫反应,炎症、发热、急性期蛋白质合成,其对炎症反应的时间和特异性均较其他相关白细胞介素因子早,且特异性高。本实验研究显示,IL-1在胎膜早破合并绒毛膜炎患者血清水平较单纯胎膜早破患者血清水平高,差异且有显著性($P < 0.05$)。国外研究^[9]认为,孕晚期羊水中IL-1 β 水平升高,有胎膜早破及早产的风险。Puchner等^[10]研究认为羊水中IL-1 β 水平每增加一个单位,早产及胎膜早破发生几率可增加7.2倍。

本实验研究表明, β -hCG及IL-1在诊断胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎方面均有临床应用价值。特别是 β -hCG,对诊断胎膜早破也有临床价值。 β -hCG作为妊娠特有激素,在诊断胎膜早破及胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎方面有其特定优势,且价格便宜,母血采集简单、方便、损伤小,可以多次重复,有利于对胎膜早破孕妇进行动态监测,早期发现绒毛膜羊膜炎,便于对孕妇采取积极措施。因此,血清 β -hCG可作为一种新的指标应用临床。IL-1对炎症反应有快速性及高特异性,且其价格相对便宜,可作为临床应用检测绒毛膜羊膜炎的另一指标。

参考文献:

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2008:137.
- [2] Falagas ME, Avgeri SG, Matthaiou DK, et al. Short-versus longduration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis:a meta-analysis[J]. J Antimicrob Che-

mother, 2008, 62(3):442-450.

- [3] 陈忠年. 妇产科病理学[M]. 上海:上海医科大学出版社, 1996:343-344.
- [4] Knapik D, Olejek A. Analysis of cervicovaginal fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes [J]. Ginekol Pol, 2011, 82(1):50-55.
- [5] Carranza Lira S, Negrete López M, Quinzanos Fresnedo C, et al. Usefulness of the qualitative detection of hCG in cervicovaginal lavage for the diagnosis of premature rupture of membranes [J]. Ginecol Obstet Mex, 2009, 77(3):142-146.
- [6] Korpyra P, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K. Usefulness of PCT, IL-6, CRP measurement in the prediction of intra-amniotic infection and newborn status in pregnant women with premature rupture of membranes [J]. Ginekol Pol, 2010, 81(5):336-341.
- [7] Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis [J]. Clin Perinatol, 2010, 37(2):339-354.
- [8] 侯灵彤, 周跃文, 刘春风. 监测未足月胎膜早破孕妇血C反应蛋白及白细胞介素-6的意义[J]. 中国妇幼保健, 2008, 5(13), 1777-1778.
- [9] Bitner A, Kalinka J. IL-1 β , IL-6 promoter, TNF- α promoter and IL-1RA gene polymorphisms and the risk of preterm delivery due to preterm premature rupture of membranes in a population of Polish women [J]. Arch Med Sci, 2010, 6(4):552-557.
- [10] Puchner K, Iavazzo C, Gourgiotis D, et al. Mid-trimester amniotic fluid interleukins (IL-1 β , IL-10 and IL-18) as possible predictors of preterm delivery [J]. In Vivo, 2011, 25(1):141-148.

(此文编辑:蒋湘莲)