

胎盘病理炎性改变与新生儿细菌感染指标的相关性研究

卢飞艳¹, 蒋铁汉², 周金萍³, 宋文秀¹

(遵义医科大学第五附属(珠海)医院:1. 儿科;2. 第二临床学院;3. 妇产科, 广东珠海 519100)

[摘要] **目的** 探讨胎盘病理炎性改变与新生儿细菌感染指标的相关性。**方法** 选取 2016 年 12 月至 2017 年 12 月在该院妇产科出生、疑有新生儿感染并于 24 h 内转入该院新生儿科住院治疗的新生儿共 62 例作为研究对象,其中 23 例胎盘经病理学检查提示存在胎盘病理炎性改变者为观察组,39 例胎盘病理无炎性改变者为对照组,所有纳入研究的新生儿进入新生儿科后进行白细胞(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等细菌感染指标的动态监测,分析胎盘病理炎性改变与新生儿细菌感染指标的相关性。**结果** 观察组新生儿细菌感染发生率明显高于对照组(78.2% vs. 35.9%),差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组血 WBC、CRP(24~96 h)与 PCT(72~96 h)水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);胎膜早破及早产是发生胎盘病理炎性改变的高危因素($P < 0.05$)。**结论** 胎盘炎性改变是导致新生儿细菌感染的主要原因之一;胎盘病理炎性改变与新生儿细菌感染指标具有相关性。

[关键词] 胎盘;病理学;白细胞;降钙素;C 反应蛋白质;Logistic 模型

[中图分类号] R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2793-04

Study on the correlation between placental pathology and bacterial infection indicators in neonates

LU Feiyan¹, JIANG Tiehan², ZHOU Jinping³, SONG Wenxiu¹

(1. Department of Pediatrics; 2. Second Clinical College; 3. Department of Obstetrics and Gynecology; the Fifth Affiliated (Zhuhai) Hospital of Zunyi Medical University, Zhuhai, Guangdong 519100, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between pathological inflammatory changes of placenta and bacterial infection in neonates. **Methods** A total of 62 neonates who were born in the Department of Obstetrics and Gynecology, and suspected of neonatal infection and transferred to the Department of Neonatology in this hospital within 24 hours from December 2016 to December 2017 were selected as the study subjects. Among them, 23 cases of neonates showed pathological inflammatory changes in placenta were selected as the observation group, 39 cases of neonates without inflammatory changes in placenta were taken as the control group. After admission, all newborns were dynamic monitored for bacterial infection indicators such as white blood cell (WBC), C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and to analyze the correlation between pathological inflammatory changes of placenta and neonatal bacterial infection indicators. **Results** The incidence of neonatal bacterial infection in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of WBC, CRP (24th to 96th hour) and PCT (72th to 96th hour) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The two factors of premature rupture of membranes and premature delivery were high risk factors for pathological inflammatory changes of placental ($P < 0.05$). **Conclusion** Pathological inflammatory change of placenta is one of the main causes of bacterial infection in neonates. Pathological inflammatory changes of placenta were correlated with neonatal bacterial infection indicators.

[Key words] placenta; pathology; leukocytes; calcitonin; C-reactive protein; Logistic models

宫内感染在临床上多见,但母亲在妊娠期并不是对所有感染的发生均会做出明显的应答及反应,一部分新生儿感染性疾病在临床表现上不典型,甚至发生较晚,从而延误了患儿的最佳治疗时机。胎盘是母体与胎儿之间的桥梁,胎盘病理检查能够有效地掌握胎儿在宫内环境的生存状况^[1],为胎儿或新生儿的病变提供参考信息。新生儿感染性疾病是国内新生儿发

病率及病死率较高的疾病之一,但临床上一些有宫内感染的新生儿常常无明显的临床症状及特征,临床上寻找新生儿感染与相关炎症指标的关系,对症状不典型的新生儿感染的早期诊断及疗效监测意义重大,目前临床上常用的炎症指标有 C 反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)、降钙素原(PCT)等,本文通过对胎盘病理炎性改变与新生儿细菌感染指标的相关性进行研究,

寻找与新生儿细菌感染疾病相关的监测指标,期望能及时发现有宫内感染但临床上无明显应答及表现的新生儿,从而及时治疗,同时为临床抗菌药物的及时、规范使用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 12 月至 2017 年 12 月在本院妇产科出生、疑有新生儿感染并于 24 h 内转入本院新生儿科住院治疗的新生儿共 62 例作为研究对象,其中男 37 例,女 25 例,所有收住新生儿科的患儿在其母亲分娩后即取胎盘组织送病理检查,部分于 24 h 内送检。新生儿细菌感染诊断标准参考《实用新生儿学(第 4 版)》^[2],(1)病史:①孕母孕晚期细菌性感染;②孕母分娩史中有胎膜早破、胎儿宫内窘迫、产程延长,难产尤其皮肤损伤或经插管抢救者;③新生儿一般表现较差,如面色青紫、反应低下、少哭、哭声减弱、吮乳无力等;(2)非特异性检查大于或等于 2 条:①于新生儿出生 2 h 后采血检测,WBC $<5\times 10^9/L$,或 WBC $>25\times 10^9/L$;②于新生儿出生 3 d 后采血检测,WBC $<5\times 10^9/L$ 或 WBC $>20\times 10^9/L$;③杆状核细胞/中性粒细胞比值大于或等于 0.16;④炎症发生 6~8 h 后 CRP 明显升高;⑤微量红细胞大于或等于 15 mm/h;⑥血小板 PLT $\leq 100\times 10^9/L$;⑦PCT >0.5 ng/L。存在感染临床表现且具备以上任意一条即为可疑新生儿细菌感染。

1.2 方法

1.2.1 取材与胎盘组织病理学检测 在胎盘中央近脐处及怀疑胎盘有感染处无菌取材,大小约 2 cm \times 2 cm;留取的胎盘、胎膜组织以 10% 中性甲醛固定,送本院病理科行石蜡包埋,组织切片,脱蜡后行苏木素-伊红(HE)染色,由本院病理科资深医生光镜下观察胎膜、胎盘组织病理学变化。诊断标准:胎盘、胎膜绒毛组织中可见大量中性粒细胞或淋巴细胞浸润,以每高倍镜视野中性粒细胞或淋巴细胞数大于 5 个提示存在组织学绒毛膜羊膜炎,考虑存在胎盘病理炎性改变^[3]。

1.2.2 WBC、CRP、PCT 的检测 新生儿出生后入本院新生儿科 24 h 内抽静脉血第 1 次检测 WBC、CRP,考虑新生儿抽血次数不宜多,于 24~48 h 内扎手指取血第 2 次检测 WBC、CRP,于 72~96 h 内抽静脉血第 3 次复查 WBC、CRP 及 PCT。静脉血 WBC

检测采用西门子血液分析仪 WBC 计数(五分类)法;手指取血 WBC 检测采用 ABX-21 血液分析仪 WBC 计数(三分类)法;CRP 检测采用 ADVIA2120 西门子血液分析仪;静脉血 PCT 检测采用 Cobacc701(罗氏)生化分析仪。新生儿出生后 3 d 内 WBC 波动范围大,多波动于 $15\times 10^9/L\sim 20\times 10^9/L$,当 WBC $>25\times 10^9/L$ 或 WBC $<5\times 10^9/L$ 可判断为细菌感染阳性;新生儿出生 3 d 后以 WBC $>20\times 10^9/L$ 或 WBC $<5\times 10^9/L$ 可判断为细菌感染阳性;手指血 CRP >5 mg/L 或静脉血 CRP >8 mg/L 可判断为细菌感染阳性;静脉血 PCT >0.5 ng/mL 可判读为细菌感染阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件分析数据,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析胎盘病理炎性改变的相关危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组胎盘病理结果与新生儿细菌感染的发生率对比 在纳入研究的 62 例患者中,23 例存在胎盘病理炎性改变(观察组),占总患者数的 37.1%,胎盘病理无炎性改变者(对照组)39 例,占总患者数的 62.9%。观察组的新生儿细菌感染病例 18 例,占该组患者数 78.2%,对照组的新生儿细菌感染病例 14 例,占该组患者数的 35.9%,观察组新生儿细菌感染发生率明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组胎盘病理结果与新生儿细菌感染发生率对比[n(%)]

组别	n	新生儿细菌感染	非新生儿细菌感染
观察组	23	18(78.2)	5(21.8)
对照组	39	14(35.9)	25(64.1)
χ^2		6.048	13.371
P		0.014	0.000

2.2 观察组与对照组血 WBC、CRP 与 PCT 比较 观察组入新生儿科后第 1 次检测的 WBC、第 2 次检测的 WBC、CRP 及第 3 次检测的 WBC、CRP 及 PCT 水平较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组入新生儿科后第 1 次检测的 CRP 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组血 WBC、CRP 与 PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	第 1 次		第 2 次		第 3 次		PCT($\mu g/L$)
		WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/L$)	CRP(mg/L)	
观察组	23	17.64 \pm 4.90	0.59 \pm 1.30	19.87 \pm 5.99	5.90 \pm 5.04	10.72 \pm 3.37	4.12 \pm 3.01	0.55 \pm 0.25
对照组	39	12.98 \pm 4.88	0.44 \pm 0.89	14.95 \pm 5.82	1.39 \pm 1.07	8.92 \pm 3.41	1.20 \pm 1.04	0.30 \pm 0.16
t		3.631	0.561	3.182	3.167	2.020	2.238	4.848
P		0.001	0.577	0.002	0.004	0.048	0.035	0.000

2.3 胎盘病理炎性改变的相关危险因素分析 以胎盘病理发生炎性改变为因变量,新生儿性别、生产方式、Apgar 评分、胎膜早破、羊水粪染情况、是否早产、出生体质量为自变量,分析影响胎盘病理炎性改变的相关因素,结果显示,胎膜早破及早产这两个因素是发生胎盘病理炎性改变的高危因素($OR>5.0$);观察组新生儿性别、生产方式、Apgar 评分、羊水粪染情况、出生体质量等因素与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 新生儿相关因素与胎盘病理炎性改变发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	OR	95%CI	P
性别	0.309	0.054~1.772	0.188
生产方式	0.770	0.183~3.238	0.722
Apgar 评分	3.891	0.972~15.576	0.055
胎膜早破	9.287	1.526~56.507	0.016
羊水粪染情况	1.305	0.712~2.391	0.389
是否早产	5.283	1.267~22.023	0.022
出生体质量	1.211	0.352~4.168	0.762

2.4 胎盘病理与诊断新生儿感染的 WBC、CRP、PCT 的比较分析 观察组和对照组诊断新生儿细菌感染的血 WBC 阳性分别占该组的 34.8%和 12.8%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);CRP 阳性分别占该组的 47.8%与 20.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);PCT 阳性分别占该组的 43.4%与 7.7%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 胎盘病理与诊断新生儿感染的血 WBC、CRP、PCT 的比较分析[n(%)]

新生儿细菌感染	观察组(n=23)	对照组(n=39)	χ^2	P
WBC 阳性	8(34.8)	5(12.8)	2.990	0.084
CRP 阳性	11(47.8)	8(20.5)	5.078	0.024
PCT 阳性	10(43.4)	3(7.7)	9.125	0.003

3 讨论

胎盘是连接母体和胎儿的中介器官,也是胎儿生存、生长发育必不可少的重要器官,其一方面能反映胎儿在宫内的生存状态及产妇的机能状态,另一方面若母体患某些疾病,致胎盘的气血交换发生障碍,也可以通过胎盘传给胎儿,严重的胎盘形态学改变如绒毛膜羊膜炎可造成母婴感染性疾病的发生^[4-6]。若不及时纠正,易致胎儿宫内缺氧,甚至窒息,危及生命。有文献^[7]报道称胎盘炎症会导致胎儿宫内窘迫、新生儿窒息等症状的发生。早产、胎膜早破并发胎盘病理炎症改变者新生儿预后差^[8];大量研究指出,胎膜早破持续的时间是羊膜内感染的危险因素^[9]。另在胎盘炎性改变与胎膜早破的相关性研究中,有胎膜早破的

新生儿,其破膜时间大于 12 h 的胎盘炎症发生率显著高于破膜时间小于 12 h 者;冯子鉴等^[10]研究指出,破膜时间大于 24 h 胎盘胎膜感染的病理改变较高。

本研究结果显示,胎盘病理有炎性改变者新生儿细菌感染的发生率明显高于胎盘病理正常者,提示宫内感染是引起新生儿细菌感染的因素之一;另外,胎膜早破及早产是胎盘炎性改变的高危因素,说明胎膜早破后发生胎盘炎性细胞浸润的危险性随之升高,因此,临床上对胎膜早破新生儿后应采取尽量减少产程、防止新生儿细菌感染的发生,同时还需重视对胎盘组织病理的检查。

胎盘病理检测是诊断宫内感染的金标准,正因为如此,胎盘往往可以找到母胎疾病的证据、胎儿及新生儿死亡的原因。出生以前或出生时新生儿的病变常已开始,所以胎盘病理改变可提示新生儿疾病。但宫内感染大多数情况下呈亚临床状态,表现不典型,早期诊断较为困难,且胎盘病理检查需要一定的时间,故容易延误治疗时机,因此临床上寻求相关临床检测指标已成为热点。

传统临床检测指标包括红细胞沉降率(ESR)、WBC、CRP 和 PCT 等。ESR 是一种非特异性检测方法,常用于全身性炎症反应,其在诊断胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎的特异度达 100%,但敏感度仅为 65%,因而早期诊断的优越性目前尚无理论证据支持。WBC 是全身性严重感染的临床指标之一,但为非特异性,易受各种理化因素的影响。有研究证实绒毛膜羊膜炎时 WBC 升高^[11]。CRP 是由肝脏合成的一种急性期炎性反应蛋白,临床上应用较多,能用来判定机体是否发生感染,不仅实用且成本低,结合 CRP 随时间的动态增长速度,可明显增加其诊断细菌感染的精准性。PCT 是血清降钙素无活性的前肽物质,正常情况下,PCT 在体内很稳定,不会降解为有激素样活性的降钙素。健康人生理情况下仅产生极少量的 PCT^[12];新生儿出生后 3 d 内 PCT 波动性较大,出生后 24~30 h 可达到高峰值 20 $\mu\text{g/L}$,出生后第 3 天起,血清 PCT 开始下降,至成年人水平^[13]。与 CRP 不同,当机体存在细菌感染时,几乎所有的外周组织都参与 PCT 的产生,随着感染的控制,PCT 迅速下降,1 d 内可下降 50%^[14]。因而 PCT 具有较高的准确性和特异度。在全身性炎症反应早期血清 PCT 2~3 h 即可升高,对新生儿感染的早期诊断很有帮助。

本研究显示,胎盘病理炎性改变的新生儿血 WBC、3 d 后的 CRP 与 PCT 水平较对照组明显升高($P<0.05$),而入院当天的 CRP 与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。可能原因为 CRP 在机体存在急性炎症感染时于 4~6 h 即迅速上升,6~12 h 可检测,于 24~48 h 达峰值,而所取病例部分于生后不久即采样,CRP 值处于未可检测期,这也与 CRP 在

机体内的生理相符。而在诊断为新生儿细菌感染的病例中,笔者在分析这 3 个指标的阳性率时发现,两组 WBC 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$);观察组及对照组 CRP 及 PCT 阳性率差异均有统计学意义($P<0.05$),说明在诊断存在新生儿细菌感染的病例中,胎盘病理炎性改变与否,其 WBC 的改变无特异性,而 CRP 与 PCT 特异度及敏感度较高。但考虑 PCT 在新生儿出生后有一生理性波动,因而血清 PCT 在新生儿细菌感染疾病的诊断上也存在一定的局限性,因此,对于新生儿早期感染还应联合多种炎症指标。此外,胎盘病理的取材部位也会导致一些误差,本次研究的样本量有限,其结果存在一定的局限性,今后仍需要多中心大样本的研究来明确其相关性。

重视胎盘病理检查往往可以为胎儿的发育及死亡原因提供更多信息,但胎盘病理检测需一定的时间,对有宫内感染但临床上无明显应答及表现的新生儿可通过动态监测新生儿细菌感染指标及时发现,及时治疗,同时也可作为临床抗菌药物的及时、规范使用提供依据。

参考文献

- [1] 杨洁,桂英.引起新生儿窒息的产科因素分析[J].山东医药,2011,51(47):108-109.
- [2] 邵肖梅.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:317-322.
- [3] 刘乐,程国梅,崔世红,等.Nrf2与足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的关系[J].现代产科进展,2017,26(2):116-119.
- [4] 乔云波,于爱莲,邹威中,等.胎盘HBV-DNA定量检测与宫内感染关系的研究[J].泰山医学院学报,2005,26(6):

539-541.

- [5] 云波,于爱莲,邹威中,等.胎盘HBV感染病理形态学研究[J].济宁医学院学报,2005,28(4):28-29.
- [6] 卢小东,缪亦安,杨美青,等.人胎盘滋养层细胞的超微结构及凋亡[J].南京医科大学学报,2002,22(1):44-46.
- [7] 胡小梅.新生儿窒息与产科因素的相关性分析及护理对策[J].中国实用护理杂志,2013,29(27):50-51.
- [8] 张媛,崔金晖,韩振艳,等.早产胎膜早破并发胎盘病理炎症改变与新生儿预后的相关性研究[J].中国实用医药,2014,9(12):48-50.
- [9] CORDEIRO C N, ALTHAUS J, BURKE A, et al. Herpes simplex virus cervicitis mimicking preterm premature rupture of membranes[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(2): 378-380.
- [10] 冯子鉴,滕平,张春磊,等.绒毛膜羊膜炎的高危因素与新生儿不良结局的分析[J].中国妇幼健康研究,2017,28(10):1288-1290.
- [11] WU H C, SHEN C M, WU Y Y, et al. Subclinical histologic chorioamnionitis and related clinical and laboratory parameters in preterm deliveries [J]. Pediatr Neonatol, 2009, 50(5): 217-221.
- [12] 卢飞艳.新生儿感染性疾病临床检测指标的研究进展[J].临床医学研究与实践,2016,1(7):126-127.
- [13] MARCHINI G, BERGGREN V, DJILALI-MERZOUG R, et al. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant[J]. Acta Paediatr, 2000, 89(9): 1082-1086.
- [14] REINHART K, BAUER M, RIEDEMANN N C, et al. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25(4): 609-634.

(收稿日期:2019-03-10 修回日期:2019-04-25)

(上接第 2792 页)

- [8] DEL VECCHIO L, TEATINI U, LOCATELLI F. Use of ACE inhibition and blood pressure management in deferring dialysis initiation[J]. Panminerva Med, 2017, 59(2): 166-172.
- [9] 陈丽华,姜琴,严海鸥.团队式授权教育对门诊初诊中青年高血压患者血压及自我管理行为的影响[J].现代临床护理,2017,16(9):51-55.
- [10] TADIC M, CUSPIDI C, HERING D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16(1): 208.
- [11] 党建辉,黄琴,林小玲,等.动机性访谈对高龄高血压患者自我管理能力及血压控制效果的影响[J].广东医学,2018,39(14):1121-1124.
- [12] BORGHI C, ACELAJADO M C, GUPTA Y, et al. Role of nebivolol in the control and management of central aortic blood pressure in hypertensive patients[J]. J Hum Hypertens, 2017, 31(10): 112-114.

- [13] 刘爱花.微信教育对中青年高血压患者出院后自我管理能力的影 响[J].中国药物与临床,2017,17(2):291-292.
- [14] SAHLE B W, OWEN A J, KRUM H, et al. Incidence of heart failure in 6083 elderly hypertensive patients: the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2)[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(1): 38-45.
- [15] 胡建功,何朝,赵莹颖,等.健康教育在社区高血压管理中的效果评价[J].中国慢性病预防与控制,2018(4):71-74.
- [16] PALATINI P, ROSEI E A, CASIGLIA E A, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension[J]. J Hypertens, 2016, 34(5): 813-821.
- [17] 罗小娟,陈翠霞,李秋琼,等.自我管理教育对中青年高血压病人健康行为及预后的影响[J].护理研究,2016,30(9):1061-1064.

(收稿日期:2019-03-06 修回日期:2019-05-23)