

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.05.005

论著·临床研究

呼吸窘迫综合征极低出生体重儿解脲脲原体 感染与支气管肺发育不良的关系

陈幽 马丽亚 黄艳 黄上明 肖善秋 卢光进

(广东省深圳市宝安区妇幼保健院新生儿科, 广东 深圳 518133)

[摘要] **目的** 探讨并发新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)的极低出生体重儿下呼吸道分泌物解脲脲原体(UU)感染与支气管肺发育不良(BPD)的关系。**方法** 选取73例诊断为RDS、早期使用机械通气治疗且至少应用1剂肺表面活性物质的极低出生体重儿,采用荧光定量聚合酶链反应法检测气管内吸出物UU核酸,分为UU感染组($n=21$)和非感染组($n=52$),比较两组临床特点及BPD的发生率。**结果** UU感染组阴道产百分率及反复院内肺部感染、胎膜早破发生率均高于非感染组;胎膜早破持续时间长于非UU感染组;且吸氧时间及住院时间均长于非UU感染组。UU感染组生后3h内血浆免疫球蛋白IgM、白细胞计数、中性粒细胞绝对值显著高于非UU感染组。73例患儿中,发生BPD 45例,其中UU感染组BPD发生率(90%, 19/21)显著高于非UU感染组(50%, 26/52),差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 下呼吸道UU感染可增加RDS极低出生体重儿BPD的发生率。
[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 469-472]

[关键词] 解脲脲原体;支气管肺发育不良;极低出生体重儿

Association of *Ureaplasma urealyticum* infection with bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants with respiratory distress syndrome

CHEN You, MA Li-Ya, HUANG Yan, HUANG Shang-Ming, XIAO Shan-Qiu, LU Guang-Jin. Department of Neonatology, Bao'an Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen, Guangdong 518133, China (Email: 2268679293@qq.com)

Abstract: Objective To study the relationship between *Ureaplasma urealyticum* (UU) infection in the lower respiratory tract and the incidence of bronchopulmonary dysplasia (BPD) in very low birth weight (VLBW) infants with respiratory distress syndrome (RDS). **Methods** Seventy-three VLBW infants diagnosed with neonatal RDS, who had received at least one dose of pulmonary surfactant, as well as mechanical ventilation, and were hospitalized for over 28 days, were recruited. Endotracheal aspirates were obtained from the lower respiratory tract and examined by real-time PCR to detect UU DNA. The infants were divided into UU infection and non-UU infection groups according to examination results. Clinical characteristics and the incidence of BPD were compared between the two groups. **Results** Compared with the non-UU infection group, the UU infection group had a higher rate of maternal vaginal delivery, higher incidence of recurrent nosocomial pulmonary infection and premature rupture of membranes (PROM), and longer durations of PROM, oxygen supplementation, and hospital stay; in addition, the UU infection group had higher plasma IgM level, leukocyte count, and neutrophil count within 3 hours after birth. Among 73 VLBW infants, 45 developed BPD; the incidence of BPD in the UU infection group was 90% (19/21), versus 50% (26/52) in the non-UU infection group ($P<0.01$). **Conclusions** UU infection in the lower respiratory tract increases the incidence of BPD in VLBW infants with RDS.
[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 469-472]

Key words: *Ureaplasma urealyticum*; Bronchopulmonary dysplasia; Very low birth weight infant

支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)是早产儿最常见的慢性肺部疾病,病死率高,存活者常遗留高反应性气道疾

病、反复下呼吸道感染、喂养困难、生长发育迟缓,因此是国内外新生儿医生面临的最具挑战性的早产儿呼吸系统疾病^[1]。BPD的发生与多因素

[收稿日期] 2013-09-11; [接受日期] 2014-01-20

[作者简介] 陈幽,女,大学,副主任医师。

有关,有研究报道,胎龄小于32周、出生体重小于1500g、新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress syndrome, RDS)、机械通气治疗等是BPD发生的高危因素^[2-3],而气管内滴入肺泡表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)有降低BPD发生的可能。但目前越来越多的证据证明,BPD的发生与宫内感染导致胎儿肺部炎症反应,继而发生肺部损伤有关,即“新型BPD”。多种病原微生物可引起宫内感染,近30年来的研究发现^[4],解脲脲原体(Ureaplasma urealyticum, UU)是人类泌尿生殖道感染最常见的病原微生物之一,成年女性生殖道中的寄居率为40%~80%,妊娠期更高。UU是宫内感染的主要病原体之一,其感染与早产、绒毛膜羊膜炎、先天性肺炎、BPD的发生有关^[5-7]。目前国内关于UU感染对极低出生体重儿(very low birth weight infant, VLBWI)并发BPD的影响的报道较少。本研究应用荧光定量聚合酶链反应(multiplex-polymerase chain reaction, PCR)方法检测UU,在排除BPD常见高危因素情况下,探讨并发RDS的VLBWI UU感染与BPD的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准:2011年2月至2013年10月在我院NICU住院治疗、胎龄小于32周、出生体重小于1500g的VLBWI;为排除其他高危因素对BPD的影响,所有病例均诊断为新生儿RDS,使用机械通气治疗且生后至少使用1剂PS,住院时间均大于28d。排除标准:先天畸形(包括除外动脉导管未闭的先天性心脏病),明确宫内细菌感染者,先天性白血病、母亲及婴儿有各种遗传代谢性疾病等,所有病例均行胃液及下呼吸道吸出物UU-DNA检测,对结果不一致的病历未纳入本研究中。新生儿RDS、BPD、先天性肺炎等的诊断标准均参照《实用新生儿学》第4版^[8]。

符合纳入标准的病例共73例,入院年龄均小于3h,胎龄 29.1 ± 1.2 周,出生体重 1164 ± 141 g。73例新生儿分为UU感染组($n=21$)和非感染组($n=52$)。胃液及下呼吸道分泌物UU-DNA均为阳性,生后早期(日龄2周内)胸片提示“肺部有渗出性改变”等炎症性病理改变者称

为UU感染组^[6];胃液及下呼吸道分泌物UU-DNA均阴性者为非UU感染组。两组新生儿胎龄及出生体重差异均无统计学意义(表1)。

1.2 样本收集

入院后立即插胃管抽吸胃液2mL置于无菌干燥试管中。生后12h内留取呼吸道分泌物,采用开放吸痰法采集气管分泌物,婴儿暂时与机械通气分离,用吸痰管插入导管末端吸引,用负压吸引将分泌物吸入无菌标本收集器中;如果没有分泌物吸出,可先滴入1mL无菌生理盐水,5次呼吸后取样。标本采集后立即送本院中心实验室,立即检测或冻存于 -80°C 冰箱直至检测。

1.3 标本检测

采用PCR法检测UU-DNA:胃液及下呼吸道分泌物标本经生理盐水洗涤、离心、加热裂解、DNA提取后行荧光定量PCR。反应条件为:预变性 94°C 5min,扩增条件: 93°C 2min, 93°C 45s, 55°C 60s, 10个循环; 93°C 30s, 55°C 45s, 30个循环。根据标准曲线判定结果。 $<5 \times 10^2$ copies/mL为阴性, $\geq 5 \times 10^2$ copies/mL为阳性。PCR检测仪由美国MJ公司购进,仪器名称ABI Prism 7500,试剂由中山大学达安基因提供。

1.4 统计学分析

用SPSS 21.0统计软件包对数据进行统计学分析。两组间计数资料率的比较采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;偏态分布计量资料采用中位数(四分位间距) $[M(P25, P75)]$ 表示,组间比较采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UU感染组与非感染组临床特点的比较

UU感染组阴道产、胎膜早破、多次肺部院内感染率及吸氧天数、住院天数高于非感染组($P < 0.05$),而性别构成比、出生窒息发生率、脑室内-脑室周围出血(PIVH)发生率、机械通气持续时间等两组比较差异无统计学意义,见表1。

另外母亲年龄、受教育程度、第一产及产前应用地塞米松促肺成熟百分率等两组比较差异无统计学意义。73例患儿中,共行早产儿视网膜病

筛查 62 例, UU 阳性组发生早产儿视网膜病 9 例, 阴性组 15 例, 两组比较差异无统计学意义。另外, 有胎膜早破的 UU 感染组 9 例胎膜早破持续时间 [48.0 (11, 204)] h, 非感染组 10 例胎膜早破持续时间 [7.0 (2, 24)] h, UU 感染组胎膜早破时间显著长于非感染组 ($Z=-2.046, P=0.041$)。

2.2 BPD 发生率

73 例患儿中, 发生 BPD 45 例 (62%)。BPD 组胎龄 (28.3 ± 1.6 周) 及出生体重 (1120 ± 176 g)

均小于非 BPD 组 (胎龄 30.0 ± 1.1 周, 出生体重 1297 ± 154 g), 两组比较 t 值分别为 -2.908 、 -3.163 , P 值分别为 0.007 、 0.003 。UU 感染组 BPD 发生率显著高于非 UU 感染组, 差异有统计学意义 ($\chi^2=10.365, P=0.001$), 见表 2。

2.3 两组患儿临床感染指标的变化

UU 感染组患儿生后 3 h 内血浆免疫球蛋白 IgM、白细胞计数、中性粒细胞绝对值高于非感染组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

表 1 UU 感染组与非感染组患儿临床情况比较 [$(\bar{x} \pm s$; 例 (%); $M (P25, P75)$]

组别	例数	胎龄 (周)	出生体重 (g)	男性	胎膜早破	阴道产	出生窒息
非 UU 感染组	52	29.3 ± 1.0	1184 ± 125	36(69)	10(19)	25(40)	18(35)
UU 感染组	21	28.6 ± 1.5	1116 ± 167	14(67)	9(43)	17(81)	5(24)
$\chi^2(t)$ 值		(-1.918)	(-1.898)	0.046	4.337	6.617	0.809
P 值		0.065	0.062	0.831	0.037	0.010	0.368

续表 1

组别	PIVH	重度 PIVH	肺部感染 ≥ 2 次	机械通气时间 (h)	吸氧天数 (d)	住院天数 (d)
非 UU 感染组	26(50)	13(25)	17(33)	76(38, 154)	29(17, 40)	52(41, 65)
UU 感染组	11(52)	2(10)	13(62)	96(53, 180)	49(40, 69)	63(57, 75)
$\chi^2(Z)$ 值	0.034	1.349	5.273	(-0.831)	(-3.847)	(-2.732)
P 值	0.854	0.245	0.022	0.461	<0.001	<0.001

表 2 UU 感染组与非感染组患儿 BPD 发生率的比较

[例 (%)]

组别	例数	BPD
非 UU 感染组	52	26(50)
UU 感染组	21	19(90)
χ^2 值		10.365
P 值		0.001

表 3 两组患儿临床感染指标的比较 [$M (P25, P75)$]

组别	例数	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 绝对值 ($\times 10^9/L$)	IgM (mg/dL)*
非 UU 感染组	52	8(6, 11)	3(1, 4)	0.10(0.06, 0.15)
UU 感染组	21	10(7, 15)	4(2, 8)	0.15(0.10, 0.28)
Z 值		-2.315	-2.468	-3.109
P 值		0.021	0.014	0.002

注: UU 感染组和非 UU 感染组 IgM 实际检测分别为 47 和 20 例。

3 讨论

UU 属于柔膜体纲, 是最小的自我复制微生物, 主要定植在呼吸道和泌尿生殖道真核细胞中, 属人支原体科, 脲原体属。UU 感染最易受累的脏器为胎盘组织、绒毛膜羊膜、胎儿和新生儿的肺组织及中枢神经系统^[9]。目前国内外多项研究表明^[5], UU 感染与早产儿先天性肺炎、BPD 等发生关系密切。本研究发现, UU 感染组阴道产百分率及反复院内肺部感染、胎膜早破发生率均高于非感染组; 胎膜早破持续时间长于非 UU 感染组; 且吸氧时间

及住院时间均长于非 UU 感染组。

Marconi 等^[10]报道, 在胎膜早破发生时, UU 定植的母亲, 羊水中中性粒细胞和炎性细胞因子如 IL-8、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 、前列腺素如 PGE2 和 PGF2- α 均增加, UU 感染引起绒毛膜羊膜炎, 炎症因子促进子宫收缩、宫颈扩张、胎膜破裂。UU 感染可能发生在妊娠早期, 并在胎儿发育过程中持续存在。本研究中, UU 阳性组胎膜早破发生率高于阴性组, 生后 3 h WBC、中性粒细胞绝对值、血浆免疫球蛋白 IgM 高于阴性组, 支持宫内炎症反应的存在。阳性组胎膜早破持续时间

长于阴性组，提示UU可能出生前或产时从下生殖道上行感染胎儿。阴道产患儿UU阳性率高于剖宫产患儿，说明产时感染UU的可能性。

BPD的发生与多因素有关，国内外专家一致认为：胎龄小于32周、出生体重小于1500g、RDS、机械通气治疗等是BPD发生的高危因素^[2-3]，而气管内滴入PS有降低BPD发生的可能。本研究为排除上述常见高危因素对UU感染与BPD相关性研究的影响，选取病例均为并发RDS、出生体重小于1500g、至少使用1次PS气管内滴入、需机械通气治疗的VLBWI。大量文献报道，UU的下呼吸道定植和感染与BPD发生相关^[5-7]。本研究表明，73例VLBWI中发生BPD 45例，其中UU感染组发生BPD 19例（90%），非UU感染组发生BPD 26例（50%），UU感染组BPD发生率显著高于非UU感染组，提示UU感染可增加VLBWI BPD的发生率。UU诱导早产儿肺部损害，可能的原因为：UU感染可能发生在妊娠早期，并在胎儿发育过程中持续存在。在妊娠23~32周，肺处于感染和炎症介导的易感期^[11]。UU粘附于呼吸道黏膜上皮细胞，产生多种蛋白和炎症细胞因子如IL-1、IL-8等，导致感染部位的炎症反应、细胞凋亡及纤维化等病理损害；UU代谢过程中尿素酶分解尿素产生氨和二氧化碳，氨能引起细胞间质坏死和纤毛损伤导致肺损伤；UU还可侵入宿主细胞，在细胞内定植，逃避宿主免疫使感染慢性化，导致早产儿慢性炎症和纤维化的发生^[12-13]。VLBWI由于肺发育不成熟，肺间质和肺泡分化不全，弹力纤维和结缔组织发育不良，各种刺激诱发肺过度炎症反应、氧自由基损伤可造成肺发育停滞，肺泡化过程受抑制，使肺泡数目减少，肺泡增大，间质纤维化，形成BPD的病理改变。Schelonka等^[14]一篇Meta分析报道：UU定植与绒毛膜羊膜炎及生后白细胞增高有关，UU呼吸道定植与BPD发生密切相关；而且在长时间氧疗和机械通气治疗的婴儿，UU在过度、失调炎症反应导致后续的炎症损伤引起肺组织异常分隔和间质纤维化中起着重要的作用。本研究可见，UU感染后炎症反应与氧疗之间形成恶性循环，从而使UU感染组吸氧时间长于非UU感染组，加之BPD的发生增加，

延长了住院时间及增加了院内获得性感染的机会。

总之，本研究显示，并发RDS的VLBWI下呼吸道UU感染可增加BPD的发生率。

[参 考 文 献]

- [1] Sanchez-Solis M, Garcia-Marcos L, Bosch-Gimenez V, et al. Lung function among infants born preterm, with or without bronchopulmonary dysplasia[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2012, 47(7): 674-681.
- [2] 陈幽, 吴志军, 韩玉昆, 等. 早产儿机械通气治疗后支气管肺发育不良危险因素分析[J]. *中国小儿急救医学*, 2006, 13(5): 426-428.
- [3] 陈幽, 韩玉昆, 叶贞志, 等. 呼吸窘迫综合征并发支气管肺发育不良危险因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 9(1): 15-18.
- [4] Schelonka RL, Waites KB. Ureaplasma infection and neonatal lung disease. *Semin Perinatol*[J]. 2007, 31(1): 2-9.
- [5] Tae-Jung Sung, MD. Ureaplasma infections in pre-term infants: Recent information regarding the role of Ureaplasma species as neonatal pathogens[J]. *Korean J Pediatr*, 2010, 53(12): 989-993.
- [6] 鲍毓, 赵正言, 施丽萍, 等. 解脲脲原体感染在早产儿支气管肺发育不良中的临床意义[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 767-769.
- [7] Viscardi RM. Ureaplasma species: Role in diseases of prematurity[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(2): 393-409.
- [8] 陈超, 周晓玉, 常立文. 呼吸系统疾病[M]// 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 375-455.
- [9] Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, et al. Incidence of invasive Ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage[J]. *J Perinatol*, 2008, 28(11): 759-765.
- [10] Marconi C, de Andrade Ramos BR, Peracoli JC, et al. Amniotic fluid interleukin-1 beta and interleukin-6, but not interleukin-8 correlate with microbial invasion of the amniotic cavity in preterm labor[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2011, 65(6): 549-556.
- [11] Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy[J]. *J Paediatr Child Health*, 2000, 36(4): 293-296.
- [12] Harada K, Tanaka H, Komori S, et al. Vaginal infection with Ureaplasma urealyticum accounts for preterm delivery via induction of inflammatory responses [J]. *Microbiol Immunol*, 2008, 52(6): 297-304.
- [13] Payne MS, Goss KC, Connett GJ, et al. A quantitative analysis of Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum compared with host immune response in preterm neonates at risk of developing bronchopulmonary dysplasia[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(3): 909-914.
- [14] Schelonka RL, Katz B, Waites KB, et al. Critical appraisal of the role of Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(12): 1033-1039.

(本文编辑: 邓芳明)