

高原地区胎膜早破脐带血IL-6、CRP水平在早发性新生儿败血症中的研究进展

祝传奇¹, 杨卓加², 严 昕¹, 刘美娅¹, 赵 甲¹, 冶富娟¹, 白玉芳^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院产科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年10月3日; 录用日期: 2022年10月27日; 发布日期: 2022年11月7日

摘 要

胎膜早破与生殖道感染两者相辅相成, 同早发性新生儿败血症关系密切, 由于新生儿免疫系统发育不成熟, 且缺乏特异性的临床表现, 常致严重不良预后。IL-6、CRP两炎症因子可在胎膜早破合并感染及早发性新生儿败血症发生时异常升高。脐带血是胎儿出生时第一时间获得的血液样本, 对于早发性新生儿败血症的早期诊断价值较高。本文就胎膜早破患者脐带血IL-6、CRP水平与早发性新生儿败血症相关性进行综述, 以期对早发性新生儿败血症做到早发现、早诊断、早治疗, 改善新生儿预后。

关键词

高原地区, 早发性新生儿败血症, 白细胞介素6, C反应蛋白, 脐带血

Research Progress of Umbilical Cord Blood IL-6 and CRP Levels in Premature Rupture of Membranes at High Altitude in Early-Onset Neonatal Sepsis

Chuanqi Zhu¹, Zhuojia Yang², Xin Yan¹, Meiya Liu¹, Jia Zhao¹, Fujuan Ye¹, Yufang Bai^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Oct. 3rd, 2022; accepted: Oct. 27th, 2022; published: Nov. 7th, 2022

*通讯作者 Email: baiyufangyuan@126.com

文章引用: 祝传奇, 杨卓加, 严昕, 刘美娅, 赵甲, 冶富娟, 白玉芳. 高原地区胎膜早破脐带血 IL-6、CRP 水平在早发性新生儿败血症中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 9843-9848. DOI: 10.12677/acm.2022.12111420

Abstract

Premature rupture of membranes and genital tract infection complement each other and are closely related to early-onset neonatal sepsis. Due to the immaturity of the neonatal immune system and the lack of specific clinical manifestations, it often leads to a severe and poor prognosis. The two inflammatory factors IL-6 and CRP can be abnormally elevated in premature rupture of membranes complicated by infection and early-onset neonatal sepsis. Umbilical cord blood is the first blood sample obtained when the fetus is born, and has a high value for the early diagnosis of early-onset neonatal sepsis. This article reviews the correlation between umbilical cord blood IL-6 and CRP levels in patients with premature rupture of membranes and early-onset neonatal sepsis, in order to achieve early detection, early diagnosis and early treatment of early-onset neonatal sepsis, and improve the prognosis of neonates.

Keywords

Plateau Region, Early Onset Neonatal Sepsis, Interleukin 6, C-Reactive Protein, Umbilical Cord Blood

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胎膜早破(premature rupture of membrane, PROM)即临产前的胎膜自然破裂, 约占妊娠的 8%~10%, 其中 2%至 4%与宫内感染有关[1]。孕期由于体内激素水平的变化, 容易受病原菌的侵袭而引发生殖道感染, 生殖道上行感染可致严重的宫内感染造成绒毛膜羊膜的炎症诱发胎膜早破, 再者胎膜早破后更多细菌可以直接进入宫腔及羊膜腔进一步加重绒毛膜羊膜炎及新生儿感染, 两者构成了相辅相成的关系。经研究发现胎膜早破并发绒毛膜羊膜炎的概率高达 20% [2]。绒毛膜羊膜炎可分为亚临床绒毛膜羊膜炎(组织学绒毛膜羊膜炎)和临床绒毛膜羊膜炎, 前者临床表现不典型, 诊断起来难度大, 后者为胎膜的急性炎症, 临床表现可识别性高, 可早期诊断, 两者均可导致严重后果, 如造成母体胎膜早破、新生儿感染性疾病等母儿不良预后[2]。PROM 的婴儿中, 新生儿感染率为 1%至 2.6%, 而新生儿感染性疾病以早发新生儿败血症(EONS)为主, EONS 即新生儿出生 3 天内发生的全身感染性疾病, 大多数出现在出生后 24 小时内, 足月新生儿死亡率为 1.5%, 极低出生体重儿可达 40%, 相关研究表明 PROM 持续时间超过 24 小时且合并绒毛膜羊膜炎时, EONS 发生风险会从 1%增加到 5% [1] [3]。

高原地区具有海拔高、低氧、低气压的地理环境特征, “缺氧 - 氧化应激 - 炎症”循环效应为胎膜早破的发生提供了条件, 且高原地区医疗卫生条件及孕产妇围产期保护意识较差使得生殖道感染及其诱发的胎膜早破率大大增加, 我国一项关于高原地区研究表明胎膜早破在此地域的发病率约为 9% [4]。早在 1998 年我国一篇关于高原地区新生儿败血症文章的报道高原地区患儿的病死率高达 29.9% [5], 但随着医疗卫生条件、孕产妇围产期保健意识的提高等因素, 高原地区的新生儿败血症的病死率可能发生变化, 但近年关于高原地区新生儿败血症的文献报道国内外较为欠缺。

EONS 患儿由于免疫系统不成熟, 临床表现不典型, 且缺乏特异性, 故诊断较为困难。急性时相蛋白之一的 CRP 与新生儿败血症特异性标志物之一的 IL-6 作为临床常见的炎性标志物, 有相关研究表明

IL-6 在高海拔地域会出现上升的趋势, 而 CRP 并未发现较为明显的变化, 这一发现表明高原地区 IL-6、CRP 对于 EONS 的诊断较平原地区可能存在差异[6]。故对于高海拔地区可快速诊断 EONS 的生物标志物的研究将对 PROM 母婴安全提供保障。本文将对 IL-6、CRP 两炎症因子与胎膜早破及早发性新生儿败血症的关系进行综述。

2. 脐血在诊断 EONS、PROM 中的优势及限制

脐带血可用于绒毛膜羊膜炎的诊断, 但需要产后才可进行相关化验检查, 仅可用于回顾性研究的参考。相较于脐血, 母血生物学标志物的检测对于绒毛膜羊膜炎的早期诊断更为务实。

对于 EONS 的诊断, 血培养为其金标准, 但得出结果耗费时间长, 对于 EONS 的诊治主要是及早发现并使用抗生素对症处理, 而给药每延迟一小时死亡率则增加 7.6% [7], 导致新生儿不良结局; 或因血量样本量少, 而出现假阳性的结果。外周血液标志物主要包括 CRP、中性粒细胞绝对计数、未成熟/总白细胞比率(I:T)和血小板计数, 但外周血的获取为有创检查, 可致患儿病情进一步加重, Britt Nakstad 等[8]学者也指出外周血常规实验室标志物并不是诊断 EONS 的良好工具。新生儿脐带血是新生儿出生时第一时间获得的新生儿血液样本, 留血可获得 1 mL 之多[9], 较外周血充分, 避免了因可能出现外周血液采集不足而导致血培养出现假阳性的情况, 且是一种对新生儿无创的检查方式, 避免了病情加重的风险, 且脐带血检查可避免抗生素对于检测结果的影响, 故对于从脐带血提取生物标志物进行检验从而对 EONS 进行评估正是近年研究的主流。

3. IL-6 的简介

IL-6 作为多效性的细胞因子, 在感染和组织受损的情况下, 可有多种细胞产生, 如 T、B 细胞、单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞、脂肪细胞和肿瘤细胞等。而细胞因子促使炎性过程的进展始于微生物与 TOLL 样受体(TLRs)的相互作用, 通过触发细胞内的核转录因子 kappaB 以及激活各种酶来促进炎症因子的产生和释放来发挥作用。IL-6 在特定病原体炎症反应的早期阶段激活 Toll 样受体(TLR)后, 由单核巨噬细胞分泌[10]。在非感染性条件下, 如细胞、组织损伤等, 刺激 TLRs 产生 IL-6, IL-6 通过刺激各种细胞防御感染及损伤, 而炎性作用下, IL-6 的相较于正常人低水平高度表达, 极端情况甚至可呈多倍上升[11]。IL-6 是主要与特定的膜结合 α -受体(interleukin 6 receptor, IL-6R)及可溶形式的 IL-6R (soluble interleukin 6 receptor, SIL-6R)结合, 通过经典途径和转导途径发挥病理生理作用, IL-6 经典信号传导与发育、维持组织状态稳定和急性期反应有关; 而反式信号转导在 IL-6 的促炎中发挥重要作用, 例如在败血症发生、发展中的作用[12] [13] [14]。

3.1. IL-6 与 PROM 的关系

生殖道细菌上行感染为胎膜早破的常见诱因, 待病菌达宫颈内口, 可刺激胎膜及蜕膜细胞释放 IL-6 和聚集大量白细胞, 侵入宫腔后可导致严重的绒毛膜羊膜炎, 此时巨噬细胞、羊膜、绒毛膜细胞、蜕膜细胞、上皮细胞等生成大量 IL-6 释放入血, 故孕妇血液的 IL-6 对于临床绒毛膜羊膜炎具有预测价值。且 IL-6 可使前列腺素类物质合成增多, 促使宫缩发动, 造成早产和促使足月胎膜早破孕妇产程的进展。近年来, IL-6 对于 PROM 的价值进一步被证实, Mach 等[15]研究表明胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎孕妇血清 IL-6 相较于健康产妇和未合并绒毛膜羊膜炎孕产妇明显升高。另有相关研究证实 PROM 孕妇破膜时间越长, IL-6 值越高, 推测动态的检测 IL-6 值的变化, 对于绒毛膜羊膜炎的早期预测价值较高[16]。国内学者杨长仪等[17]人通过对于 PROM 及未发生 PROM 孕妇各 150、50 例进行研究, 得出结果: PROM 组脐血 IL-6 水平明显较高[20.3 (9.5, 35.8) pg/ml 比 9.3 (6.9, 27.5) pg/ml]; 胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎脐血 IL-6

水平高于未合并绒毛膜羊膜炎者[62.5 (35.2, 92.7) pg/ml 比 10.8 (9.3, 33.4) pg/ml], 可见 IL-6 对于胎膜早破感染风险的预测及绒毛膜羊膜炎的发生具有较大的诊断意义。

3.2. IL-6 与 EONS 的关系

IL-6 作为一种前炎性细胞因子, 现就此细胞因子同 EONS 的关系得到了广泛的研究。在 EONS 感染期间, IL-6 在感染后的最初的 2 小时内可以检测到, 并于 4~6 小时达到高峰, 而在之后的 24 小时内降低, 若使用抗生素治疗则会急剧下降, 对于早发性新生儿败血症具有较高的早期诊断价值。Park 等[18]指出 IL-6 可作为预测宫内绒毛膜炎的独立因素, 这是 EONS 最重要的独立危险因素, 并确定了 IL-6 诊断 EONS 的最佳阈值为 86.16 pg/dL, IL-6 的 AUROC 曲线与 PCT、CRP、SAA 的 AUROC 曲线比较显示出生后 6 小时内 IL-6 的诊断敏感性和特异性, 出生后 12~24 小时的常规标志物与 PCT、CRP、SAA 相比无统计学意义, 表明 IL-6 可以在出生后的极早期阶段确定 EONS 风险有无。Teresa Cobo 等[3]研究者通过对 176 名患有胎膜早破的孕妇进行观察研究, 得出脐带血 IL-6 是早发性新生儿败血症的唯一独立预测因子的结论。Su H [19]研究小组证实脐血 IL-6 对于 EONS 诊断的准确度相较于母血较高, 并表明脐血中 IL-6 作为检测 EONS 更为合适。杨长仪, 张宝泉等人通过纳入 PROM 组 187 例, 及对照组 50 例, 利用 ELISA 法检测脐血 IL-6 水平, 得出脐血 IL-6 诊断 EONS 的 AUC 为 0.864, 敏感度、特异度及截断值分别为 76.5%、90.6%、81.1 pg/mL 的结果, 并表明 IL-6 水平对于 EONS 的检测具有积极作用[17]。

4. CRP 的简介

CRP 作为被广泛研究的急性时相蛋白之一, 在发生急性感染时由 IL-6 诱导肝脏合成的五聚体蛋白。CRP 与炎症程度成正相关, 但持续的升高提示存在慢性炎症可能, 而显著升高常见于感染情况。然而导致 CRP 升高的因素除炎症性疾病外, 一些急性或慢性的感染和非感染的疾病以及创伤因素也可导致 CRP 的异常升高。CRP 具有促炎和抗炎两种重要性质, 抗炎方面, CRP 可以与磷酸胆碱、组蛋白、磷脂、纤连蛋白以及染色质结合, 发现和消灭损伤细胞和病原体。同时也可激活经典补体途径和 FC 受体激活吞噬细胞, 加速清除损伤衰老细胞。促炎方面, 当 CRP 被自身免疫过程中磷酸胆碱臂的自身抗体激活时, 则会发挥病理作用, 如 ITP。同时一些状况下, CRP 可激活补体系统和炎性细胞因子对组织造成严重损害[20]。

4.1. CRP 与 PROM 的关系

急性时相蛋白 CRP 与宫内感染具有相关性, 对于诊断胎膜早破及检测病情具有很大价值, 但是敏感度、特异度却存在很大的争议。对于绒毛膜羊膜炎感染较轻的孕产妇, CRP 值短期内并未见明显升高, 再加上一些非感染性因素的干扰, 使得 CRP 检测出现假阳性多和特异性较低的不足, 由此 CRP 可作为绒毛膜羊膜炎诊断的一重要参考指标。Lee 等[21]研究发现分娩前 72 小时内获得的母体血清 CRP 水平是足月前胎膜早破妇女的独立预测因子, 并指出分娩前 CRP 值呈阴性, 表明无绒毛膜羊膜炎和/或新生儿感染。近年来国内学者杨碧玉等[22]研究发现 CRP 用于早期诊断 PROM 合并绒毛膜羊膜炎, 且诊断结果较为明确, 并可指导抗生素的应用, 由此 CRP 对于绒毛膜羊膜炎的诊断价值较为可观。

4.2. CRP 与 EONS 的关系

CRP 主要由肝脏在被 IL-6 诱导的情况下合成, 在急性感染后 12~24 小时升高, 于 48 小时达到高峰。Saito J 等[23]人的一项前瞻性研究发现血清 IL-6 的峰值出现出生后 1 天、PCT 出现出生后的第 2 天、CRP 峰值则在第 4 天出现, 并推测 CRP 的峰值可能反映了 IL-6 的早期产生和分泌。有文献报道 CRP 并不是 EONS 的特异性标志物, 但其具有较高的阴性预测价值[24]。Sung Youn Lee 等[21]研究者通过研究得出

如下结果:血清 CRP 水平升高(≥ 8 mg/L)对于 EONS 的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 67.7%、63.3%、17.2%和 94.6%,母体血清 CRP 的 AUC (95% CI, 0.600~0.800),似然比为 1.84,推断出 CRP 作为早发性新生儿败血症的预测指标的有效性有限,以及血清 CRP < 8 mg/L 对于 EONS 具有较好的阴性预测价值的结论。脐带血作为新生儿可第一时间获取的样本资料,对于 EONS 的诊断价值较孕母血液及新生儿外周血高,Bustamant 等[25]人通过研究证实脐血中 CRP 水平可反应胎儿宫内感染情况。陈章宇等[26]人通过对 168 例新生儿脐血进行 CRP 检测,得出脐血 CRP 诊断 EONS 的 AUC 及截断值分别为 0.753、1.91 mg/L 和脐血 CRP 对新生儿早发型败血症的诊断效果欠佳的结果及结论,并表示若 CRP 联合 PCT 和(或) IL-6 将大大提高对于 EONS 的诊断效能。黄莎等[27]人通过对 90 例子胎膜早破患者脐血 IL-6 进行检测,得出 IL-6 诊断 EONS 的 AUC 为 0.764,临界值 73.11 pg/ml 时,敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 77%、60.5%、66.09%、72.45%,得出 CRP 的诊断 EONS 诊断价值有限的结论,并同样表示若 CRP 联合其他生物标志物则诊断效能将大为提升。因此 CRP 未被认为是有希望的脐带血生物标志物,但若联合其他炎性指标,诊断价值将得到提高。

5. 结语

综上所述,胎膜早破及合并绒毛膜羊膜炎致 EONS 发生率较高;孕妇血清 IL-6 与 CRP 水平可用于孕产妇胎膜早破合并感染情况的预测;脐血 IL-6 与 CRP 对于 EONS 均具有早期诊断意义,且有相关研究证实若联合 IL-6 与 CRP 诊断 EONS 价值更高[17]。本文就胎膜早破患者脐带血 IL-6、CRP 水平与早发性新生儿败血症的相关性的新近研究加以综述,意在对本地区 PROM 患者新生儿 EONS 的防治提供一些理论依据,对降低 EONS 患儿发生率、不良预后及抗生素滥用所致患儿坏死性小肠结肠炎(NEC)和迟发性新生儿败血症等疾病的发生风险提供一些临床依据。

参考文献

- [1] Rathore, H., Rahman, A.J., Salman, M., Nasir, M. and Sherali, S. (2020) Frequency of Early-Onset Neonatal Sepsis Following Prolonged Rupture of Membranes. *Cureus*, **12**, e6864. <https://doi.org/10.7759/cureus.6864>
- [2] 林佩飞, 张芳义, 林雪峰, 钱林利, 王灿蔚, 马威锋, 李双. PCT、CRP、IL-6 联合检测对提高早期胎膜早破绒毛膜羊膜炎诊断价值的影响[J]. 中国性科学, 2020, 29(5): 35-39.
- [3] Cobo, T., Kacerovsky, M. andrys, C., Drahosova, M., Musilova, I., Hornychova, H. and Jacobsson, B. (2013) Umbilical Cord Blood IL-6 as Predictor of Early-Onset Neonatal Sepsis in Women with Preterm Prelabour Rupture of Membranes. *PLOS ONE*, **8**, e69341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069341>
- [4] 格央. 高原地区 6813 例孕妇住院分娩的临床分析[J]. 西藏科技, 2018(10): 49-51+59.
- [5] Gong Yanmin. 高原地区新生儿败血症 435 例临床分析[J]. 高原医学杂志, 1998(2): 51-52.
- [6] Klausen, T., Olsen, N.V., Poulsen, T.D., Richalet, J.P. and Pedersen, B.K. (1997) Hypoxemia Increases Serum Interleukin-6 in Humans. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, **76**, 480-482. <https://doi.org/10.1007/s004210050278>
- [7] Weiss, S.L., Fitzgerald, J.C., Balamuth, F., Alpern, E.R., Lavelle, J., Chilutti, M., Grundmeier, R., Nadkarni, V.M. and Thomas, N.J. (2014) Delayed Antimicrobial Therapy Increases Mortality and Organ Dysfunction Duration in Pediatric Sepsis. *Critical Care Medicine*, **42**, 2409-2417. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000509>
- [8] Nakstad, B. (2018) The Diagnostic Utility of Procalcitonin, Interleukin-6 and Interleukin-8, and Hyaluronic Acid in the Norwegian Consensus Definition for Early-Onset Neonatal Sepsis (EONS). *Infection and Drug Resistance*, **11**, 359-368. <https://doi.org/10.2147/IDR.S155965>
- [9] Kalathia, M.B., Shingala, P.A., Parmar, P.N., Parikh, Y.N. and Kalathia, I.M. (2013) Study of Umbilical Cord Blood Culture in Diagnosis of Early-Onset Sepsis among Newborns with High-Risk Factors. *Journal of Clinical Neonatology*, **2**, 169-172. <https://doi.org/10.4103/2249-4847.123092>
- [10] Chiesa, C., Pacifico, L., Natale, F., Hofer, N., Osborn, J.F. and Resch, B. (2015) Fetal and Early Neonatal Interleukin-6 Response. *Cytokine*, **76**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.03.015>

- [11] Jones, S.A., Scheller, J. and Rose-John, S. (2011) Therapeutic Strategies for the Clinical Blockade of IL-6/gp130 Signaling. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 3375-3383. <https://doi.org/10.1172/JCI57158>
- [12] Rose-John, S. (2012) IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *International Journal of Biological Sciences*, **8**, 1237-1247. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>
- [13] Wolf, J., Rose-John, S. and Garbers, C. (2014) Interleukin-6 and Its Receptors: A Highly Regulated and Dynamic System. *Cytokine*, **70**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.05.024>
- [14] Garbers, C., Thaiss, W., Jones, G.W., Waetzig, G.H., Lorenzen, I., Guilhot, F., Lissilaa, R., Ferlin, W.G., Grötzinger, J., Jones, S.A., Rose-John, S. and Scheller, J. (2011) Inhibition of Classic Signaling Is a Novel Function of Soluble Glycoprotein 130 (sgp130), Which Is Controlled by the Ratio of Interleukin 6 and Soluble Interleukin 6 Receptor. *Journal of Biological Chemistry*, **286**, 42959-42970. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.295758>
- [15] Mach, P., Königer, A., Wicherek, L., Kimmig, R., Kasimir-Bauer, S., Birdir, C., Schmidt, B. and Gellhaus, A. (2016) Serum Concentrations of Soluble B7-H4 in Early Pregnancy Are Elevated in Women with Preterm Premature Rupture of Fetal Membranes. *American Journal of Reproductive Immunology*, **76**, 149-154. <https://doi.org/10.1111/aji.12527>
- [16] Nergiz Avcioglu, S., Demircan Sezer, S., Küçük, M., Zafer, E., Yüksel, H., Akcan, B. and Turgut, O. (2016) Maternal Serum Concentrations of s-Endoglin and IL-6 in Pregnancy Complicated by Preterm Premature Membrane Rupture. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 1957-1962. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1070137>
- [17] 杨长仪, 张宝泉, 陈涵强. 胎膜早破新生儿脐血白细胞介素 6 和 C 反应蛋白水平与早发型新生儿败血症的关系[J]. *中华新生儿科杂志*, 2017, 32(2): 110-114.
- [18] Park, H., Park, K.H., Kim, Y.M., Kook, S.Y., Jeon, S.J. and Yoo, H.N. (2018) Plasma Inflammatory and Immune Proteins as Predictors of Intra-Amniotic Infection and Spontaneous Preterm Delivery in Women with Preterm Labor: A Retrospective Study. *BMC Pregnancy Childbirth*, **18**, Article No. 146. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1780-7>
- [19] Su, H., Chang, S.S., Han, C.M., Wu, K.Y., Li, M.C., Huang, C.Y., Lee, C.L., Wu, J.Y. and Lee, C.C. (2014) Inflammatory Markers in Cord Blood or Maternal Serum for Early Detection of Neonatal Sepsis—A Systemic Review and Meta-Analysis. *Journal of Perinatology*, **34**, 268-274. <https://doi.org/10.1038/jp.2013.186>
- [20] Nehring, S.M., Goyal, A. and Patel, B.C. (2021) C Reactive Protein. In: *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [21] Lee, S.Y., Park, K.H., Jeong, E.H., Oh, K.J., Ryu, A. and Park, K.U. (2012) Relationship between Maternal Serum C-Reactive Protein, Funisitis and Early-Onset Neonatal Sepsis. *Journal of Korean Medical Science*, **27**, 674-680. <https://doi.org/10.3346/jkms.2012.27.6.674>
- [22] 杨碧玉, 张国琼. C 反应蛋白白细胞介素-6 及白细胞计数在足月胎膜早破宫内感染中的意义[J]. *河北医学*, 2016, 22(2): 264-266.
- [23] Saito, J., Shibasaki, J., Shimokaze, T., Kishigami, M., Ohyama, M., Hoshino, R., Toyoshima, K. and Itani, Y. (2016) Temporal Relationship between Serum Levels of Interleukin-6 and C-Reactive Protein in Therapeutic Hypothermia for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *American Journal of Perinatology*, **33**, 1401-1406. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1583192>
- [24] Ykema, J.M.A., D'Haens, E.J., Havenith, M., van Eyck, J., van Lingen, R.A. and Hemels, M.A.C. (2018) Pilot Study Demonstrates That Placental Histology Can Provide an Additional Tool for Diagnosing Early-Onset Neonatal Sepsis. *Acta Paediatrica*, **107**, 2086-2091. <https://doi.org/10.1111/apa.14410>
- [25] Bustamante, A., Vilar-Bergua, A., Guettier, S., Sánchez-Poblet, J., García-Berrococo, T., Giralt, D., Fluri, F., Topakian, R., Worthmann, H., Hug, A., Molnar, T., Waje-Andreassen, U., Katan, M., *et al.* (2017) C-Reactive Protein in the Detection of Post-Stroke Infections: Systematic Review and Individual Participant Data Analysis. *Journal of Neurochemistry*, **141**, 305-314. <https://doi.org/10.1111/jnc.13973>
- [26] 陈章宇, 朱惠芳, 罗开源. 脐血 CRP、PCT、IL-6 对新生儿早发型败血症的诊断价值分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(8): 6-10.
- [27] 黄莎. 检测新生儿脐血 PCT、IL-6、CRP 对胎膜早破新生儿早发败血症的意义[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27433/d.cnki.gxyku.2021.000499>