

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.03.036

## 早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平 与新生儿感染发生的相关性研究\*

黄 芯<sup>1</sup> 莫训群<sup>1</sup> 邓 熹<sup>1</sup> 沈永龙<sup>1</sup> 谭 媛<sup>2</sup>

(桂林医学院附属医院 1 产科; 2 新生儿科 广西 桂林 541001)

**摘要 目的:**分析早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平与新生儿感染发生的相关性。**方法:**选择 2020 年 7 月至 2021 年 12 月在我院分娩的 120 例早产妇作为观察组,另选同期的 120 例足月分娩产妇作为对照组。检测两组产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平,根据观察组产妇分娩的新生儿是否发生感染,分为感染组和非感染组,比较两组母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平,使用多因素 Logistic 回归分析和受试者工作特征曲线 (ROC) 分析早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 与新生儿感染的关系。**结果:**观察组血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ );感染组母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平均高于非感染组 ( $P < 0.05$ );经多因素 Logistic 回归分析,早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 均是新生儿感染发生的独立预测因素 ( $P < 0.05$ );经 Pearson 相关性分析,早产妇血清 IL-17 与胎盘 IL-17 mRNA、血清 IL-21 与胎盘 IL-21 mRNA、血清 IL-22 与胎盘 IL-22 mRNA 均呈正相关 ( $P < 0.05$ );经 ROC 曲线分析,早产妇血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 预测新生儿感染发生的 AUC 为 0.910。**结论:**早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平升高均与新生儿感染发生密切相关,其中血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 预测新生儿感染的效能较高,值得进一步研究应用。

**关键词:**早产;血清;胎盘;IL-17;IL-21;IL-22;新生儿感染

中图分类号:R714.21 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)03-587-04

## Correlation between the Expression Levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in Serum and Placenta of Preterm Mothers and Neonatal Infection\*

HUANG Xin<sup>1</sup>, MO Xun-qun<sup>1</sup>, DENG Xi<sup>1</sup>, SHEN Yong-long<sup>1</sup>, TAN Yuan<sup>2</sup>

(1 Department of Obstetrics; 2 Department of Neonatology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541001, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the correlation between the expression levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in serum and placenta of preterm pregnant women and neonatal infection. **Methods:** 120 preterm parturients who delivered in our hospital from July 2020 to December 2021 were selected as the observation group, and 120 full-term parturients in the same period were selected as the control group. The expression levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in serum and placenta of mothers in the two groups were detected. According to whether newborns delivered by mothers in the observation group were infected or not, they were divided into infected group and non-infected group. The expression levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in serum and placenta of mothers in the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis and receiver operating characteristic curve (ROC) were used to analyze the relationship between serum and placental IL-17, IL-21 and IL-22 and neonatal infection. **Results:** The expression levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in serum and placenta of observation group were higher than those of control group ( $P < 0.05$ ). The expression levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in serum and placenta of infected group were higher than those of non-infected group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum and placental IL-17, IL-21 and IL-22 were independent predictors of neonatal infection ( $P < 0.05$ ). According to Pearson correlation analysis, there were positive correlations between serum IL-17 and placental IL-17 mRNA, serum IL-21 and placental IL-21 mRNA, and serum IL-22 and placental IL-22 mRNA in preterm parturients ( $P < 0.05$ ). According to ROC curve analysis, the AUC of serum IL-17 and IL-21 combined with IL-22 for predicting neonatal infection was 0.910. **Conclusion:** The elevated levels of IL-17, IL-21 and IL-22 in serum and placenta of preterm parturients are closely related to the occurrence of neonatal infection, and the efficacy of serum IL-17, IL-21 and IL-22 combined with IL-22 in predicting neonatal infection is higher, which is worthy of further study and application.

**Key words:** Premature birth; Serum; Placenta; IL-17; IL-21; IL-22; Neonatal infection

**Chinese Library Classification(CLC):** R714.21 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2024)03-587-04

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会项目/广西医疗卫生重点培育学科建设项目(Z20201222)

作者简介:黄芯(1981-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:高危妊娠的识别与管理,E-mail:huangxin26638941@163.com

(收稿日期:2023-07-05 接受日期:2023-07-27)

## 前言

早产是一种发病率约为 11% 的妊娠期并发症,发生在妊娠 28 周以上但不足 37 周,其中胎儿出生孕周越小,预后越差<sup>[1]</sup>。关于早产的发病机制,尚未十分明确,临床学者普遍认为,与感染、蜕膜出血、应激反应等有关,成为影响新生儿预后的重要因素。也有研究提示,早产妇产的分娩孕周越小,早产儿发生感染性肺炎的风险越大<sup>[2]</sup>。由于新生儿感染在发病初期,并无明显症状,相关血液学指标往往未见异常,极易导致患儿错过最佳诊治时机。对此,临床急需寻找与早产密切相关的指标,用于预测新生儿感染发生,为及时诊治提供依据。越来越多研究显示,早产产妇机体存在免疫功能紊乱,与 Th 细胞分泌 IL-17、IL-21 和 IL-22 等一系列炎症因子介导炎症反应有关,可能影响胎儿免疫功能<sup>[3,4]</sup>。由此推测,早产产妇机体的 IL-17、IL-21 和 IL-22 很可能通过胎盘,触发胎儿体内炎症反应,导致免疫功能紊乱,增加新生儿感染发生风险。然而现阶段,关于早产产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平与新生儿感染关系的研究报道较少,IL-17、IL-21 联合 IL-22 能否用于预测新生儿感染发生,需要进一步研究明确。对此,本研究目的在于分析早产产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平与新生儿感染发生的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2020 年 7 月至 2021 年 12 月在我院分娩的 120 例早产产妇作为观察组。另选同期的 120 例足月分娩产妇作为对照组,单胎自然妊娠且在妊娠 37 周 -41+6 周之间分娩,排除标准同于观察组。观察组年龄 23-38 岁,平均(28.56± 3.18)岁;胎龄 28-36 周,平均(34.15± 1.37)周;孕前身体质量指数 19~28 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.86± 1.52)kg/m<sup>2</sup>;经产妇 62 例、初产妇 58 例;对照组年龄 23-37 岁,平均(27.45± 3.28)岁;胎龄 28-36 周,平均(33.89± 1.41)周;孕前身体质量指数 19~28 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.05± 1.48)kg/m<sup>2</sup>;经产妇 60 例、初产妇 60 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:单胎自然妊娠达 28 周但不足 37 周分娩;接受规律产检并出现自然性早产;知悉研究内容,且同意。

排除标准:有习惯性流产史者;继发严重的妊娠期高血压、糖尿病等并发症者;合并重要脏器功能不全、细菌感染等可能影响研究结果的疾病者;近期服用糖皮质激素、免疫调节剂者。

### 1.2 检查方法

在入选者入组 48 h,采集静脉血 8 mL,离心处理并提取血清,使用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-17、IL-21、IL-22 的表达水平,检测试剂盒分别来源于上海江莱生物科技有限公司、上海康朗生物科技有限公司、上海语纯生物科技有限公司,均按照试剂盒的说明书完成标准品、检测样品的准备及检测操作,最后使用酶标仪检测 IL-17、IL-21 和 IL-22 的标准品、样品的吸光度,形成标准曲线,计算血清 IL-17、IL-21 和 IL-22 表达水平的检测值。在胎盘娩出后,避开钙化灶,立即于胎盘正中央区取胎盘组织 1 cm× 1 cm× 1 cm,经无菌生理盐水反复漂洗后,置于无菌 EP 管中,快速放入液氮中,24 h 后再转移至 -80℃ 冰箱保存,备用总 RNA 的提取,使用实时荧光定量 PCR 法检测胎盘组织中 IL-17、IL-21 及 IL-22 mRNA 表达水平,以 2<sup>-ΔΔCt</sup> 计算胎盘组织 IL-17、IL-21 及 IL-22 mRNA 的相对表达量。

### 1.3 观察指标

分析血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平在对照组与观察组中的差异性;根据观察组产妇分娩的新生儿是否发生新生儿感染,分为感染组和非感染组,以新生儿 C 反应蛋白 ≥ 10 mg/L 及痰培养或导管培养显示阳性,作为判断新生儿感染的依据<sup>[5]</sup>;比较两组母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平,使用多因素 Logistic 回归分析和受试者工作特征曲线(ROC)分析早产产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 与新生儿感染的关系。

### 1.4 数据处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据处理,符合正态分布且方差齐性的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间使用 t 检验;计数资料以率表示,两组间使用  $\chi^2$  检验;以  $P<0.05$  说明差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 观察组与对照组 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平比较

观察组血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平均高于对照组( $P<0.05$ );数据见表 1。

表 1 观察组与对照组 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平比较

Table 1 Comparison of the expression levels of IL-17, IL-21 and IL-22 between the observed and control groups

Groups	n	IL-17		IL-21		IL-22	
		Serum (pg/mL)	Placental tissue IL-17 mRNA	Serum (pg/mL)	Placental tissue IL-21 mRNA	Serum (pg/mL)	Placental tissue IL-22 mRNA
Control group	120	23.56± 3.05	0.66± 0.21	5.69± 0.71	0.76± 0.28	8.71± 1.21	0.81± 0.25
Observation group	120	71.48± 7.86	2.37± 0.71	16.87± 2.02	3.69± 1.13	23.69± 5.87	2.63± 0.38
t		62.263	25.300	57.200	27.570	27.380	43.831
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 感染组与非感染组母体 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平比较

在 120 例早产产妇中,分娩的新生儿发生感染 27 例,占

22.50%;感染组母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平均高于非感染组( $P<0.05$ );数据见表 2。

表 2 感染组与非感染组母体 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平比较

Table 2 Comparison of the expression levels of maternal IL-17, IL-21 and IL-22 between infected and non-infected groups

Groups	n	IL-17		IL-21		IL-22	
		Serum (pg/mL)	Placental tissue IL-17 mRNA	Serum (pg/mL)	Placental tissue IL-21 mRNA	Serum (pg/mL)	Placental tissue IL-22 mRNA
Non-infected group	93	42.58± 5.19	1.89± 0.41	12.37± 1.65	2.91± 0.73	16.75± 3.74	1.89± 0.46
Infection group	27	82.37± 10.43	3.54± 1.23	20.08± 2.76	4.85± 1.46	28.19± 7.25	4.17± 1.53
t		27.142	11.076	18.090	9.432	11.035	12.641
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 与新生儿感染的关系分析

IL-21 及 IL-22 均是新生儿感染发生的独立预测因素 ( $P < 0.05$ );数据见表 3。

经多因素 Logistic 回归分析,早产妇血清和胎盘 IL-17、

表 3 母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 与新生儿感染的关系分析

Table 3 Analysis of the relationship between maternal serum and placental IL-17, IL-21, and IL-22, and neonatal infections

Factor	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95.0%CI
Serum IL-17	1.582	0.638	7.528	0.039	4.127	1.247-8.079
Serum IL-21	2.345	0.829	5.436	0.036	0.915	0.024-2.356
Serum IL-22	0.578	0.812	9.997	0.015	1.342	0.457-7.485
Placenta IL-17	1.653	0.636	7.889	0.043	5.684	2.348-15.642
Placenta IL-21	2.544	0.925	5.661	0.034	1.021	0.058-4.571
Placenta IL-22	0.417	1.024	8.965	0.010	4.563	1.236-12.528

2.4 相关性分析

经 Pearson 相关性分析,早产妇血清 IL-17 与胎盘 IL-17 mRNA、血清 IL-21 与胎盘 IL-21 mRNA、血清 IL-22 与胎盘 IL-22 mRNA 均呈正相关 (r 值分别为 0.359、0.412、0.387,  $P$  值均为  $<0.001$ )。

2.5 血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 预测新生儿感染的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析,早产妇血清 IL-17、IL-21、IL-22 预测新生儿感染的 AUC 分别为 0.665 (95%CI:0.419-0.911)、0.710 (95%CI:0.477-0.943)、0.680(95%CI:0.427-0.933),血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 预测新生儿感染发生的 AUC 为 0.910, 大于单一指标的 AUC( $P < 0.05$ );ROC 曲线见图 1。

3 讨论

早产可导致早产儿发生一系列近期和远期并发症,原因在于早产儿各个系统及器官功能并未发育成熟,其中新生儿感染最为常见,极大地影响早产儿的预后<sup>[6]</sup>。关于早产的原因,相关研究显示,宫内感染是导致早产的重要原因,这可能与感染激活免疫细胞,通过炎症通路,刺激大量炎症因子的生成,促进前列腺素的释放,进而导致早产<sup>[7]</sup>。也有研究表明,孕妇全身感染的病原体可经过胎盘,侵袭胎儿,导致新生儿感染发生<sup>[8]</sup>。由此认为,早产与新生儿感染的关系密切,这为寻找与早产密切相关的指标,用于预测新生儿感染发生,提供重要依据。Th17 细胞是一种新发且能够分泌促炎因子 IL-17、IL-21 和 IL-22 的 T 细胞亚群,参与机体的免疫炎症反应<sup>[9]</sup>。鉴于感染和炎症在早产

发生中发挥重要作用,有理由认为,Th17 细胞分泌的效应因子 IL-17、IL-21 和 IL-22 在早产妇血清中表达上调。对此,本研究比较了对照组与观察组产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21、IL-22 的表达水平,结果显示:观察组血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平均高于对照组,与 Ancuța<sup>[10]</sup>和 Ortega<sup>[11]</sup>等的研究结果相契合,提示 Th17 细胞分泌 IL-17、IL-21 及 IL-22,介导免疫炎症反应,可能是促进早产发生的重要原因,能否用于预测新生儿感染发生,有待明确。

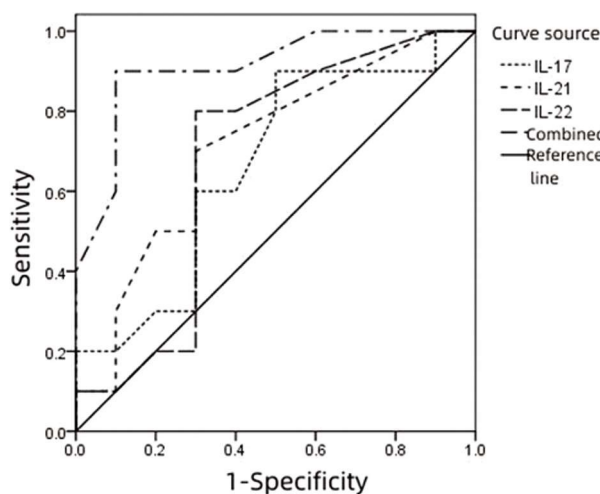


图 1 血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 预测新生儿感染的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curves of serum IL-17, IL-21 and IL-22 for predicting neonatal infection

国内外大量研究表明,在早产妇及早产儿机体中,均存在不同程度的慢性炎症,然而 Th17 细胞在早产及新生儿感染发病中的确切作用机制并不十分清楚<sup>[12,13]</sup>。由于孕妇宫内感染、全身或盆腔感染均可激活机体的免疫炎症反应,在此过程中,必然存在 Th17 细胞大量释放促炎细胞因子 IL-17、IL-21 及 IL-22,引起母体的病理损伤。正如刘永莉<sup>[14]</sup>等研究认为,孕妇发生宫内感染后,机体分泌大量 IL-17、IL-21 及 IL-22 等促炎因子介导的炎症反应,可促进宫颈过早成熟、诱发宫缩,不仅增大早产风险,还可影响胎儿免疫功能的成熟。另外,也有研究表明,母体的 IL-17、IL-21 及 IL-22 等促炎因子可经胎盘作用胎儿,影响其预后<sup>[15,16]</sup>。在本研究中,根据观察组产妇分娩的新生儿是否发生感染,分为感染组和非感染组,比较两组母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平,结果显示:感染组母体血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平均高于非感染组,与 Liu<sup>[17]</sup>等的研究结果相符,提示早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平升高与新生儿感染有关。出现上述结果的原因,考虑在于早产妇机体存在感染和炎症,导致促炎因子 IL-17、IL-21 及 IL-22 的大量释放并经胎盘作用胎儿,导致新生儿免疫功能失衡,使其易受病原体侵袭而发生新生儿感染<sup>[18,19]</sup>。与此同时,本研究的多因素 Logistic 回归分析结果显示:早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 均是新生儿感染发生的独立预测因素 ( $P < 0.05$ ); 预示着早产妇血清 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平升高,其分娩的早产儿发生新生儿感染的风险增大。

在本研究的 120 例早产妇中,分娩的新生儿发生感染 27 例,占 22.50%,与既往研究结果相符<sup>[20]</sup>。由于新生儿感染在疾病初期,症状缺乏特异性,常规指标并不明显异常,不利于此病的诊治。对此,寻找与早产密切相关的指标,以提高对新生儿感染的预测水平,具有重要的临床意义。本研究结果显示,早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 与早产及新生儿感染的关系密切。IL-17 在机体炎症反应的早期阶段即可由 Th 细胞大量分泌;IL-21 可激活巨噬细胞、自然杀伤细胞,增强免疫炎症反应;IL-22 是评价机体慢性炎症反应程度的特异性指标<sup>[21-23]</sup>。由此不难看出,当早产妇机体炎症反应加重时,IL-17、IL-21 及 IL-22 可通过胎盘作用胎儿,增大其娩出后发生感染的风险。原因在于 IL-17、IL-21 及 IL-22 可损伤新生儿肺组织和肺泡壁、介导免疫炎症反应、导致免疫功能失衡等,进而使新生儿感染发生的风险增大<sup>[24]</sup>。本研究使用 Pearson 相关性分析,结果显示:早产妇血清 IL-17 与胎盘 IL-17 mRNA、血清 IL-21 与胎盘 IL-21 mRNA、血清 IL-22 与胎盘 IL-22 mRNA 均呈正相关,由此推测,早产妇血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 对预测新生儿感染发生具有一定应用价值。卢运照<sup>[25]</sup>等研究认为,早产儿发生新生儿感染与 Th 细胞分泌大量促炎因子,扰乱机体免疫功能、介导免疫炎症反应过度激活有关,亦佐证了上述观点。对此,本研究使用 ROC 曲线分析,结果显示:早产妇血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 预测新生儿感染发生的效能较好。

综上所述,早产妇血清和胎盘 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平升高均与新生儿感染发生密切相关,其中血清 IL-17、IL-21 联合 IL-22 预测新生儿感染的效能较高,值得进一步研究应用。当然,受限于本研究样本量不多,未分析 IL-17、IL-21

及 IL-22 在新生儿感染发病过程中的具体作用机制,有待日后扩大研究规模,采取多中心前瞻性对照研究,进一步明确 IL-17、IL-21 及 IL-22 与早产及新生儿感染的关系,并深入分析检测早产妇血清 IL-17、IL-21 及 IL-22 表达水平对制定早产及新生儿感染防治方案的指导意义。

#### 参考文献(References)

- [1] Aboulghar M, Aboulghar M. Singleton birth weight and premature birth after in vitro fertilization: Do we have evidence?[J]. *Fertil Steril*, 2021,116(1): 64-65.
- [2] Kadambari S, Whittaker E, Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2020, 105 (3): 334-339.
- [3] 丁卫敏,陈沈苗. 妊娠晚期孕妇血清 C-反应蛋白、中性粒/淋巴细胞比值联合检测在早产预测中的临床价值 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(21): 5067-5071.
- [4] Atienza-Navarro I, Alves-Martinez P, Lubian-Lopez S, et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Preterm Newborn and Preclinical Models: Inflammatory Considerations [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8343.
- [5] 蔡娜,陈志强,陶敏,等. 血常规、C-反应蛋白和血培养对晚发型败血症早产儿继发新生儿坏死性小肠结肠炎的预测价值[J]. *中华围产医学杂志*, 2021, 24(8): 591-596.
- [6] Guan X, Gao S, Zhao H, et al. Clinical characteristics of hospitalized term and preterm infants with community-acquired viral pneumonia [J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 452.
- [7] Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(9): 1227-1233.
- [8] 胡玉玲,冯小红,徐晓巧. 孕产妇感染情况对新生儿感染和新生儿发育的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(18): 3369-3372.
- [9] Wang J, Gong J, Yang Q, et al. Interleukin-17 Receptor E and C-C Motif Chemokine Receptor 10 Identify Heterogeneous T Helper 17 Subsets in a Mouse Dry Eye Disease Model [J]. *Am J Pathol*, 2022, 192(2): 332-343.
- [10] Ancuța E, Zamfir R, Martinescu G, et al. The Complement System, T Cell Response, and Cytokine Shift in Normotensive versus Pre-Eclamptic and Lupus Pregnancy [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(24): 5722.
- [11] Ortega MA, Gómez-Lahoz AM, Sánchez-Trujillo L, et al. Chronic Venous Disease during Pregnancy Causes a Systematic Increase in Maternal and Fetal Proinflammatory Markers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 8976.
- [12] Chen Q, Zhang E, Wang C, et al. PARP-1 Inhibition Repressed Imbalance of Th17 and Treg Cells in Preterm Rats with Intrauterine Infection-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome by Reducing the Expression Level of IL-6[J]. *J Healthc Eng*, 2022,18(2): 1255674.
- [13] Humberg A, Fortmann I, Siller B, et al. Preterm birth and sustained inflammation: consequences for the neonate [J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(4): 451-468.
- [14] 刘永莉,焦瑞芬,闫金玲,等. 宫内感染孕妇羊水和脐血及血清中炎症指标和氧化应激水平 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(20): 3176-3180.

- [10] 周璐, 陆星华. 炎症性肠病患者的健康相关生存质量[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(5): 392-393.
- [11] Sehgal P, Colombel JF, Aboubakr A, et al. Systematic review: safety of mesalazine in ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(12): 1597-1609.
- [12] Paridaens K, Fullarton JR, Travis SPL. Efficacy and safety of oral Pentasa (prolonged-release mesalazine) in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2021, 37(11): 1891-1900.
- [13] 李建升, 姜川, 郭林, 等. 美沙拉嗪肠溶片联合保留灌肠对溃疡性结肠炎患者的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(6): 781-785.
- [14] 杨晓茹, 张艳霞, 王烨, 等. 芍药四君健脾方加减口服联合灌肠治疗激素依赖性溃疡性结肠炎疗效及对炎症因子和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(6): 828-831.
- [15] 刘俊杰, 高剑, 黎淑玲. 云南白药保留灌肠联合美沙拉嗪肠溶片 + 双歧杆菌三联活菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的临床效果观察[J]. 结直肠肛门外科, 2022, 28(2): 138-142.
- [16] 魏洪亮, 王聪慧. 溃结汤治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2023, 43(1): 39-41.
- [17] 黄磊, 朱莹. 溃结汤灌肠治疗溃疡性结肠炎 64 例 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(3): 486-487.
- [18] 程丽敏. 溃结灵 IV 号保留灌肠对 TNBS 诱导 UC 大鼠血清中 D-乳酸、DAO 及结肠组织中 SOD 的影响 [J]. 中医药学报, 2012, 40(2): 38-41.
- [19] 肖修玲. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群与血 TNF- $\alpha$ 、内毒素水平的关系[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(17): 1364-1365, 1368.
- [20] 王宏, 徐娟, 江茜, 等. 大黄 - 丹参药对对慢性肾衰竭模型大鼠肠源性尿素毒素含量和肠道屏障功能的影响 [J]. 中国药房, 2021, 32(7): 825-831.
- [21] 刘文钦, 吴馥凌, 王龙, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨丹参治疗术后腹腔粘连的作用机制 [J]. 中国药房, 2021, 32(24): 2987-2993.
- [22] 张施俔, 刘海龙, 王瑞琼, 等. 黄芪化学成分和药理作用及 Q-marker 预测分析[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(4): 410-419.
- [23] 李晓凯, 顾坤, 梁慕文, 等. 薏苡仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(21): 5645-5657.
- [24] 李晓彤, 霍丽娟. 系统免疫炎症指数与溃疡性结肠炎疾病活动度的相关性分析[J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(5): 289-293.
- [25] 高文艳, 王长洪, 贾辉, 等. 愈溃方对实验性溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜 Toll 样受体 4、髓样分化因子、核因子  $\kappa$ B 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(11): 2185-2189.
- [26] 胡锦涛, 牛俊杰, 蒋士生. 芪连结肠宁对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路及肠黏膜保护因子的影响 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(6): 708-713.
- [27] 李春霖, 李时超, 贾英田, 等. 基于 JAK/STAT 信号通路探究黄连素对溃疡性结肠炎小鼠结肠皮细胞凋亡作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(5): 938-945.
- [28] 苏家卉, 吴彩军, 南富耀, 等. 基于网络药理学探讨丹皮 - 赤芍药对治疗脓毒症的作用机制[J]. 中国医师杂志, 2023, 25(2): 178-185.
- [29] 贾福运, 高望. 基于 Toll 样受体 4/核因子  $\kappa$ B 信号通路中医药干预溃疡性结肠炎作用机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(9): 1729-1735.

(上接第 590 页)

- [15] Menon R. Fetal inflammatory response at the fetomaternal interface: A requirement for labor at term and preterm [J]. *Immunol Rev*, 2022, 308(1): 149-167.
- [16] 陈杉, 朱锦明, 栾晓梅, 等. 胎儿生长受限孕妇胎盘组织、血浆和胎儿脐血中内皮细胞蛋白 C 受体的表达[J]. 中国临床研究, 2019, 32(8): 1015-1018+1024.
- [17] Liu D, Liu J, Ye F, et al. Risk factors and postnatal biomarkers for acute placental inflammatory lesions and intrauterine infections in preterm infants[J]. *Eur J Pediatr*, 2022, 181(9): 3429-3438.
- [18] Bangma JT, Hartwell H, Santos HP Jr, et al. Placental programming, perinatal inflammation, and neurodevelopment impairment among those born extremely preterm[J]. *Pediatr Res*, 2021, 89(2): 326-335.
- [19] 符映, 郑小妹, 丁花艳. 产妇产内感染对早产儿免疫球蛋白、肾功能及脑损伤的影响[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(2): 136-140.
- [20] 张冬梅, 尤小燕, 周芹, 等. 脐动脉血 hs-CRP 与 sTNFR I 和 TLR4 水平对早产儿早期感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(3): 451-454.
- [21] Girbash EF, Abdelwahab SM, Atef RM, et al. Maternal Interleukin-17 and disease activity influence pregnancy outcomes in women with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2023, 23(1): 35.
- [22] Sun S, Chen H, Zheng X, et al. Analysis on the level of IL-6, IL-21, AMH in patients with auto-immunity premature ovarian failure and study of correlation[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3395-3398.
- [23] Behram M, Oğlak SC, Başkıran Y, et al. Maternal serum IL-22 concentrations are significantly upregulated in patients with preterm premature rupture of membranes [J]. *Ginekol Pol*, 2021, 92(9): 631-636.
- [24] 刘莉, 温晓红. 早产新生儿呼吸窘迫综合征血清 CD62E、IL-17 表达水平及其与发病风险、病情程度的关系[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(5): 713-718.
- [25] 卢运照, 韦晓珍, 潘雅芳. C-反应蛋白与前白蛋白比值、T 淋巴细胞亚群在新生儿细菌感染性肺炎中的变化及其相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(2): 226-229.