

# Research Progress in the Diagnosis and Prevention of Fetal Inflammatory Response Syndrome

Zheng Zou Qili Zhou\*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

## Abstract

Fetal Inflammatory Response Syndrome (FIRS) is a systemic inflammatory response of the fetus to infection or inflammatory injury, characterized by an increase in cord blood interleukin-6 (IL-6) concentration, and histopathological changes manifested as umbilical cord inflammation and chorioamnionitis. FIRS can cause short-term complications such as premature birth, periventricular leukomalacia, intraventricular hemorrhage, respiratory distress syndrome, early-onset sepsis, necrotizing colitis, and can also lead to long-term complications such as bronchopulmonary dysplasia, cerebral palsy, retinopathy of premature infants, and sensorineural hearing loss, increasing the mortality and disability rates of newborns. The paper provides a review of the diagnosis, etiology, pathogenesis, adverse outcomes, and prevention of FIRS.

## Keywords

FIRS; premature delivery; interleukin-6; chorioamniotic inflammation

## 胎儿炎症反应综合征的诊断与预防研究进展

邹争 周启立\*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

## 摘要

胎儿炎症反应综合征(Fetal Inflammatory Response Syndrome, FIRS)是胎儿对感染或炎性损伤产生的全身性炎症反应,以脐血白介素-6(IL-6)浓度增高为特征,组织病理学改变表现为脐带炎和绒毛膜羊膜炎。FIRS会引起新生儿早产、新生儿脑室周围白质软化、脑室内出血、呼吸窘迫综合征、早发型败血症、坏死性结肠炎等近期并发症,并可导致支气管肺发育不良、脑瘫、早产儿视网膜病变和感音神经性听力损失等远期并发症,增加了新生儿的死亡率和致残率。论文从FIRS的诊断、病因、发病机制、不良结局以及预防进行综述。

## 关键词

胎儿炎症反应综合征; 早产; 白介素-6; 绒毛膜羊膜炎

## 1 引言

当胎儿受到细菌、病毒、真菌等微生物入侵或非感染因素刺激后,先天免疫系统被激活,发生免疫反应,生成大量炎症介质,炎症介质可以损伤某个器官,也可以在进入血液循环后引发全身性炎症反应,即胎儿炎症反应综合征(Fetal Inflammatory Response Syndrome, FIRS)<sup>[1]</sup>alternatively, to non-infection-related stimuli (e.g., danger signals or alarmins)。FIRS会引起早产、新生儿脑室周围白质软化(Periventricular Leukomalacia, PVL)、脑室内出血(Intraventricular Hemorrhage, IVH)、呼吸窘迫综合征

(Respiratory Distress Syndrome, NRDS)、早发型败血症(Early Onset Sepsis, EOS)、坏死性结肠炎(Necrotizing Enterocolitis, NEC)、支气管肺发育不良(Bronchopulmonary Dysplasia, BPD)、脑瘫、早产儿视网膜病变(Retinopathy of Prematurity, ROP)和感音神经性听力损失等并发症,严重影响新生儿的生存质量。因此,正确认识FIRS,尽早预防FIRS的发生,对新生儿的预后极为重要。

## 2 FIRS 的诊断

在1991年,美国胸科医师学会和重症医学学会提出了成人的全身性炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)的概念,他们认识到,在感染因素,如细菌、病毒、真菌、寄生虫等入侵的情况下,患者可以产生SIRS;同样在一些非感染性因素,如烧伤、创伤、缺血、免疫介导的再灌注损伤等情况下,患者也可以出现SIRS。如果早期没有及时干预,会导致患者多脏器功能的

【作者简介】邹争(1995-),女,中国湖北黄石人,在读硕士,从事新生儿疾病研究。

【通讯作者】周启立(1978-),男,中国河北承德人,硕士,副主任医师,副教授,从事新生儿疾病研究。

改变,最终发展为多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)<sup>[2]</sup>。1998年Gomez等<sup>[3]</sup>在此基础上首次提出FIRS,通过对大量孕妇的脐血进行研究分析,将脐血IL-6浓度>11pg/mL确定为本病的诊断标准。2002年Pacora等<sup>[4]</sup>研究提出脐带炎、绒毛膜羊膜炎是FIRS的组织学表现,为组织病理学诊断标准。近年来,国内外学者对FIRS的诊断和检测研究发现,多种炎症因子和影像学诊断的联合应用,可以提高FIRS诊断的灵敏度和特异度。

## 2.1 炎症因子检测

阿日贡高娃<sup>[5]</sup>对136名早产儿进行试验研究报道,新生儿生后静脉血PCT>3.235ng/mL、CRP>8.590mg/L可以预测FIRS的发生。徐丽<sup>[6]</sup>报道,早产儿脐血IL-8、TNF- $\alpha$ 与FIRS发生密切相关,是FIRS发生的独立危险因素,炎症细胞因子水平越高,则早产儿发生FIRS程度越重。Yan<sup>[7]</sup>对分娩后的孕妇(孕27<sup>+</sup>6~36<sup>+</sup>5)取脐静脉血样进行实验室研究和前瞻性研究分析,报道基质金属蛋白酶-9(Matrix Metalloprotein-9, MMP-9)、抑制剂金属蛋白酶组织抑制因子-1(Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1, TIMP-1)及MMP-9/TIMP-1比值对FIRS有一定的诊断价值。Katsura等<sup>[8]</sup>对129例单胎妊娠孕妇实验观察研究报道,羊水IL-6是FIRS的有效预测因子,其中羊水IL-6浓度为2500pg/mL是判断宫内感染的临界值,羊水IL-6浓度为6944pg/mL时是判断FIRS的临界值。Gulbineni等<sup>[9]</sup>报道,羊水中TNF- $\alpha$ 和基质金属蛋白酶-8(MMP-8)浓度是FIRS的独立预测因子。预测FIRS的TNF- $\alpha$ 浓度临界值为89.20pg/mL, MMP-8的浓度临界值为170.76pg/mL。张龙华<sup>[10]</sup>等人报道,宫颈阴道液中IL-6、IL-10、IL-19与脐血IL-6、IL-10、IL-19水平呈高度正相关,其联合预测FIRS的曲线下面积为0.884,均可作为FIRS的辅助指标。宫颈阴道液在胎儿分娩前可采集,能尽早预测FIRS的发生。富建华<sup>[11]</sup>等人报道,新生儿胃液IL-6水平与脐血IL-6呈显著正相关,胃液IL-6>275pg/mL可以诊断FIRS。新生儿胃液检测为无创检测方法,胃液IL-6水平也能及时判断新生儿危重状态。

## 2.2 影像学检测

2022年, Hall等<sup>[12]</sup>探讨了超声和磁共振成像诊断FIRS的可行性,通过对多篇文章进行荟萃分析综述得出:超声显示患有绒毛膜羊膜炎孕妇的胎儿胸腺显著减小、脾静脉流动模式是搏动型,而磁共振成像显示胎儿免疫系统(特别是胸腺和脾脏)以及胎盘的成像更清晰,这些影像学改变可辅助诊断FIRS。

## 3 FIRS的病因

FIRS发生的病因以感染因素多见,也可以是非感染因素。①感染因素,微生物侵入胎盘膜或胎盘实质,引起绒毛膜羊膜炎或进入胎儿体内引起SIRS<sup>[13]</sup>。Pacora等人<sup>[4]</sup>报道,胎儿血浆IL-6浓度与宫内感染的存在显著相关。另外,宫内感染或炎症还通常伴随着自发性早产。宫内存在感染时,

孕妇和/或胎儿会产生剧烈免疫反应,释放大量的IL-6等炎症介质,引起FIRS,诱发子宫收缩和胎膜破裂,最终导致早产<sup>[14]</sup>。②非感染因素, Vaisbuch等人采集非感染状态下有贫血的Rh-D阴性孕妇胎儿血样进行观察研究,首次报道胎儿在同种免疫反应下,能够产生全身性炎症反应。Steinborn等人报道,对无感染的早产孕妇胎盘细胞培养发现,其释放的细胞因子(如IL-1- $\beta$ 、IL-6)数量明显较多。Silva-Bravo等人研究报道,无感染的孕妇,在羊水混有胎粪时,IL-6明显升高。Takahashi等人报道,无感染但患有风湿免疫系统疾病孕妇的胎儿脐带血细胞因子(如IL-1- $\beta$ 、IL-6等)水平显著升高。因此,当孕妇无感染征象,如血型是Rh-D阴性、患风湿免疫系统疾病、早产、分娩时羊水粪染,也需警惕FIRS的发生。

## 4 FIRS的发病机制

目前,对FIRS的发病机制尚未明确,有研究发现胎儿在子宫内对病原体可产生免疫反应,导致机体分泌炎症介质,进入循环后变成全身性炎症反应。其证据有:①流式细胞术免疫分型证实,早产胎儿存在单核细胞-巨噬细胞系统活化;②胎膜早破新生儿脐带血中分泌干扰素- $\gamma$ (Th1细胞的指标)和白细胞介素-4(Th2细胞的指标)的CD3阳性T细胞的比例明显增加。③未足月胎膜早破胎儿IL-6和CRP浓度均明显升高。总的来说,FIRS发生的发生与胎儿在宫内产生免疫反应相关。

## 5 FIRS造成的不良结局

Gotsch的研究表明FIRS可累及到脑、肺、心、肠道等脏器,进而导致新生儿PVL、IVH、EOS、NRDS、NEC等近期并发症;并伴随BPD、脑瘫、ROP和感音神经性听力损失等远期并发症,增加了新生儿的死亡率和致残率。Yap报道,胎儿暴露于子宫炎可以激活小胶质细胞,影响胎儿和新生儿血脑屏障的完整性,进而导致脑损伤,在新生儿期可导致髓鞘发育不良、PVL、IVH;远期可致脑瘫,印度一项前瞻性研究报道,FIRS患儿远期1岁时的平均运动发育商数值较低,且FIRS对早产儿的存活率和神经发育结果有重要影响。Yan等通过病例对照研究报道,FIRS组新生儿发生心肌损伤和BPD的发生率明显高于对照组。2016年有研究表明,FIRS组的NRDS、多脏器功能衰竭(Multiple Organ Failure, MOF)和死亡率明显更高。2019年Tang报道,患FIRS的新生儿导致不良结局的概率增加,尤其会导致EOS、BPD、IVH、PVL、NRDS和新生儿死亡。Park等人报道,FIRS新生儿患重度ROP的风险更高。Shim等人通过临床研究分析报道,FIRS新生儿患感音神经性听力损失的风险明显增高。

## 6 FIRS的预防

FIRS可导致新生儿不良结局,由于感染是FIRS最常

见的原因, 抗生素是首要预防选择。但非感染引起的大量促炎因子释放, 可能需要抗炎和降低先天免疫反应来抑制胎儿炎症进展及减轻 FIRS 新生儿的不良结局。

## 6.1 预防 FIRS 的发生

①抗生素。对病原菌入侵导致 FIRS 的孕妇进行抗菌药物治疗。抗生素的滥用会损伤胎儿神经系统、肾脏及血液系统, 但一旦孕妇临床诊断绒毛膜羊膜炎后, 应常规应用抗生素治疗, 从而预防 FIRS 的发生。②运动。McClosk 等报道, 母体孕前的体重指数 (BMI) 与婴儿肥胖和脐血炎症有关系, 孕妇肥胖能激活炎症因子网络, 导致机体处于持续的慢性炎症状态, 进而导致 FIRS 的发生。孕期应进行适当的有氧运动。③维生素。维生素是人体代谢所必需的, 维生素 A、D 缺乏时, 机体免疫和屏障功能会受损, 更易发生感染。Woods 等人的研究证明, 在怀孕期间补充维生素 C 和维生素 E, 可能会减少早产、胎膜早破和胎儿损伤等不良后果。这些维生素在人体的相关作用可能降低 FIRS 的发生率。

## 6.2 降低 FIRS 的损伤

①适时分娩。在宫内存在感染时, 胎儿通过分泌大量的促炎细胞因子来发出临产的信号, 提示分娩开始并提前离开不利的宫内环境以减少器官功能的损伤。Nakahara 等人提出当孕母达到中、高级风险时, 建议提前分娩, 以改善未足月胎膜早破新生儿预后。②使用抗炎反应的药物。Nadeau-Vallée 等人报道: 通过在妊娠晚期存在宫内感染的早产小鼠腹腔注射 IL-1 受体拮抗, 减少胎儿大脑、肺、肠道中的 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-8 的分泌, 进而减轻新生儿肺损伤、胃肠道损伤和脑损伤等不良后果。③亚低温。Xiong 等人通过对多篇文章荟萃分析表示, 亚低温通过降低代谢、减少自由基产生、抑制细胞凋亡和减缓免疫反应的激活来发挥神经保护作用。

FIRS 是先天性免疫系统被激活导致促炎细胞因子大量释放引起的全身炎症反应。目前对于宫内感染引起的 FIRS 孕期可以使用抗生素治疗, 但非感染引起的 FIRS 仅限于动物模型的潜在候选疗法, 临床开展相关治疗方案仍需进一步探索。

## 参考文献

[1] Jung E, Romero R, Yeo L, et al. The fetal inflammatory response syndrome: the origins of a concept, pathophysiology, diagnosis, and obstetrical implications[J]. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2020,25(4):101146.

[2] Muckart D J, Bhagwanjee S. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients[J]. *Critical Care Medicine*, 1997,25(11):1789-1795.

[3] Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory

response syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1998,179(1).

[4] Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 2002,11(1):18-25.

[5] 阿日贡高娃,王红云,张晓燕,等.胎儿炎症反应综合征的危险因素及炎症细胞因子的临床应用价值[J].*中国妇幼保健*,2021,36(4):4.

[6] 徐丽,招倩,罗海莲,等.极早产儿脐血IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 与胎儿炎症反应综合征的相关性分析[J].*检验医学与临床*,2022,19(21):2945-2949.

[7] Yan Y, Jiang L, Li M, et al. Levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are related to cardiopulmonary injury in fetal inflammatory response syndrome[J]. *Clinics*, 2020(75):e2049.

[8] Katsura D, Tsuji S, Hayashi K, et al. Amniotic fluid neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid-binding protein in predicting fetal inflammatory response syndrome[J]. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2021,47(8):2616-2622.

[9] Gulbiniene V, Balciuniene G, Dumalakiene I, et al. The significance of TNF- $\alpha$  and MMP-8 concentrations in non-invasively obtained amniotic fluid predicting fetal inflammatory response syndrome[J]. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2023,160(2):476-482.

[10] 张龙华,赵军,许耀辉,等.宫颈阴道液IL-6、IL-10及IL-19对未足月胎膜早破继发胎儿炎症反应综合征的预测价值[J].*西部医学*,2023,35(5):724-728+734.

[11] 单莹,富建华.胎儿炎症反应综合征与新生儿临床结局[J].*中国小儿急救医学*,2022,29(10):823-827.

[12] Hall M, Hutter J, Suff N, et al. Antenatal diagnosis of chorioamnionitis: A review of the potential role of fetal and placental imaging[J]. *Prenatal Diagnosis*, 2022,42(8):1049-1058.

[13] Salafia C M, Misra D P. Histopathology of the fetal inflammatory response to intra-amniotic pathogens[J]. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 2020,25(4):101128.

[14] Helmo F R, Alves E A R, Moreira R A de A, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth[J]. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 2018,31(9):1227-1233.