专栏：儿童环境健康
Special column: Children's environmental health

脐血血清炎症因子干扰素-γ、白介素-12p70、白介素-17A与早产之间的关联

王雪晴[a]，刘蒙[a]，王雅斐[a]，黄锟[a, b, c]，伍晓艳[a, b, c]，陶芳标[a, b, c, d]

安徽医科大学 a. 公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系 b. 出生人口健康教育部重点实验 c. 人口健康与优生安徽省重点实验室 d. 国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室，安徽 合肥 230032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21157

摘要：

[背景] 早产是新生儿发病和死亡的主要原因，已知感染和炎症是早产的危险因素之一，但各炎症因子水平与早产之间的具体关联需进一步研究。

[目的] 探讨脐血血清炎症因子水平和早产之间的关联。

[方法] 数据基于2013年5月—2014年9月在马鞍山市妇幼保健院开展的出生队列研究，本研究共1 433对母婴纳入分析。分娩后立即采集脐带血血样，检测8种血清炎症因子浓度，包括干扰素-γ（IFN-γ）、白介素-1β（IL-1β）、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）。采用Mann-Whitney *U*检验分析早产组（孕周<37周）和足月组（孕周37~41周）之间脐血血清各炎症因子质量浓度的差异。按三分位数将各炎症因子浓度分为低、中、高水平组，调整混杂因素后，采用二分类logistic回归模型分析脐血血清炎症因子水平与早产之间的关联。

[结果] 1 433名新生儿中3.3%（47例）为早产儿，脐血血清中IFN-γ、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、TNF-α的质量浓度的*M*（P_{25}~P_{75}）分别为1.40（0.97~2.21）、0.46（0.31~0.64）、1.83（1.08~2.87）、6.98（4.58~10.23）、7.25（5.37~9.30）、0.88（0.61~1.25）、1.56（1.02~2.20）、12.81（8.68~17.73）ng·L^{-1}，检出率为94.77%~100.00%。早产组脐血血清中IFN-γ、IL-1β、IL-12p70、IL-17A的中位质量浓度均高于足月组（1.99 vs. 1.40、0.61 vs. 0.46、1.23 vs. 0.86、14.59 vs. 12.81 ng·L^{-1}）（$P<0.01$）。调整混杂因素后，与低水平组相比，脐血血清中IFN-γ、IL-12p70、IL-17A高水平组发生早产的*OR*（95%*CI*）值为3.09（1.39~6.85）、3.76（1.66~8.53）、2.43（1.16~5.08），而其他炎症因子与早产之间的关联均无统计学意义（$P>0.05$）。

[结论] 脐血血清中IFN-γ、IL-12p70、IL-17A因子水平与早产之间存在正向关联，即高水平炎症因子与早产的发生风险相关。

关键词：炎症；炎症因子；细胞因子；干扰素-γ；白介素；脐血；早产

组稿专家
周志俊（复旦大学公共卫生学院），E-mail：zjzhou@fudan.edu.cn
陶芳标（安徽医科大学），E-mail：fbtao@ahmu.edu.cn

基金项目
国家重点研发计划（2018YFC1004200）

作者简介
王雪晴（1996—），女，硕士生；
E-mail：wangxueqing2030@163.com

通信作者
陶芳标，E-mail：fbtao@ahmu.edu.cn

伦理审批 已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2021-04-14
录用日期 2021-07-15

文章编号 2095-9982(2021)09-0952-06
中图分类号 R17
文献标志码 A

补充材料
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21157

▸引用
王雪晴，刘蒙，王雅斐，等.脐血血清炎症因子干扰素-γ、白介素-12p70、白介素-17A与早产之间的关联[J].环境与职业医学，2021，38(9)：952-957.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21157

Associations of preterm birth with umbilical cord serum inflammatory cytokines interferon-γ, interleukin-12p70, and interleukin-17A

WANG Xueqing[a], LIU Meng[a], WANG Yafei[a], HUANG Kun[a, b, c], WU Xiaoyan[a, b, c], TAO Fangbiao[a, b, c, d] (a.Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health b.MOE Key Laboratory of Population Health Across Life Cycle c.Anhui Provincial Key Laboratory of Population Health and Aristogenics d.NHC Key Laboratory of Study on Abnormal Gametes and Reproductive Tract, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China)

Abstract:

[Background] Preterm birth is the main cause of neonatal morbidity and death. Infection causing inflammation is known to be one of the risk factors for preterm birth, but the specific associations between the levels of various inflammatory cytokines and preterm birth need further study.

[Objective] This study aims to investigate the associations between inflammatory cytokine levels in umbilical cord serum and preterm birth.

[Methods] Based on the birth cohort study conducted at Ma'anshan Maternal and Child Health Hospital from May 2013 to September 2014, a total of 1 433 pairs of mothers and infants were included in the analysis. Umbilical cord blood samples were collected immediately after delivery to detect the concentrations of eight serum inflammatory factors, including interferon-γ (IFN-γ),

Funding
This study was funded.

Correspondence to
TAO Fangbiao, E-mail: fbtao@ahmu.edu.cn

Ethics approval Obtained
Competing interests None declared
Received 2021-04-14
Accepted 2021-07-15

Supplemental material
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21157

▸To cite
WANG Xueqing, LIU Meng, WANG Yafei, et al. Associations of preterm birth with umbilical cord serum inflammatory cytokines interferon-γ, interleukin-12p70, and interleukin-17A[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(9): 952-957.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21157

interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, and tumor necrosis factor-α (TNF-α). The Mann-Whitney *U* test was used to analyze the differences in umbilical cord serum inflammatory cytokine concentrations between the preterm group (gestational age <37 weeks) and the full term group (gestational age 37 to 41 weeks). The participants were divided into low, medium, and high level groups according to tertiles of inflammatory cytokine concentrations. After adjusting for confounding factors, a binary logistic regression model was used to analyze the associations between umbilical cord serum inflammatory cytokine levels and preterm birth.

[Results] Among the 1 433 newborns, 3.3% (47 cases) were premature infants. The IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, and TNF-α concentrations in umbilical cord serum [M (P_{25}-P_{75})] were 1.40 (0.97-2.21), 0.46 (0.31-0.64), 1.83 (1.08-2.87), 6.98 (4.58-10.23), 7.25 (5.37-9.30), 0.88 (0.61-1.25), 1.56 (1.02-2.20), and 12.81 (8.68-17.73) ng·L^{-1}, respectively, and the positive rates were from 94.77% to 100.00%. The median concentrations of IFN-γ, IL-1β, IL-12p70, and IL-17A in umbilical cord serum of the preterm group were higher than those of the full term group (1.99 vs. 1.40, 0.61 vs. 0.46, 1.23 vs. 0.86, and 14.59 vs. 12.81 ng·L^{-1}) (Ps < 0.01). After adjusting for confounding factors, compared with the corresponding low level group, the *OR* (95% *CI*) values of preterm birth in the high level groups of IFN-γ, IL-12p70, and IL-17A in umbilical cord serum were 3.09 (1.39-6.85), 3.76 (1.66-8.53), and 2.43 (1.16-5.08), respectively, and the associations between other inflammatory cytokines and preterm birth were not statistically significant (Ps > 0.05).

[Conclusion] There are positive correlations between IFN-γ, IL-12p70, and IL-17A levels in umbilical cord serum and preterm birth, that is, higher levels of inflammatory cytokines are related to a higher risk of preterm birth.

Keywords: inflammation; inflammatory cytokine; cytokine; interferon-γ; interleukin; umbilical cord blood; preterm birth

炎症水平的轻度增加是健康妊娠的正常组成部分，但是妊娠期间过高的炎症水平往往与不良的分娩结局有关[1]，如早产[2]。早产是指妊娠满28周但不足37周的分娩，是新生儿发病和死亡的主要原因[3]。早产的临床和公共卫生意义重大，但是其病因和发病机制尚不明确，国外有研究表明感染和炎症是早产的明确危险因素[4]，并且发现与早产相关的炎症因子包括干扰素-γ（interferon-γ，IFN-γ）、白介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）[3, 5-7]等。已有研究大多关注孕期母体外周血炎症因子与出生结局的关联，而关注新生儿脐血炎症因子与早产之间关联的研究较少。因此，本研究基于出生队列进行现况分析，检测脐血血清中8种炎症因子浓度，主要探讨脐血中各炎症因子水平与早产之间是否存在关联及关联方向，为下一步研究是早产引起脐血炎症水平变化还是分娩期炎症水平变化引起早产提供理论数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究基于马鞍山优生优育队列（Ma'anshan Birth Cohort，MABC）研究，该队列于2013年5月—2014年9月在马鞍山市妇幼保健院产科门诊招募孕周≤14周的孕妇共3 474人，具体纳入与排除标准见文献[8]，其中单胎活产的母子对共3 273对。在此基础上，删除患有糖尿病（n=13）、患有慢性高血压（n=6）、缺少分娩孕周数据（n=3）、缺少脐血样本（n=1 813）、过期产（≥42周）（n=5）样本，共余1 433对母婴纳入本研究。本研究经安徽医科大学伦理委员会批准（批号：20131401），所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查 由经过培训的调查员采用安徽医科大学公共卫生学院编制的孕产期母婴健康记录表，收集孕妇的基本信息，包括一般人口统计学特征（年龄、居住地、文化程度、家庭经济状况）、吸烟饮酒情况、既往妊娠史和疾病史（孕前糖尿病史、高血压史）等；从医院病案和分娩记录中摘抄孕妇的产检结果、分娩方式、分娩孕周、新生儿性别及出生体重等信息。

1.2.2 样本采集和检测 分娩后立即采集脐带血血样，离心分装后低温转运至安徽医科大学人口与健康安徽省重点实验室-80℃冰箱保存，检测前置于室温下缓慢解冻。使用MILLIPLEX® MAP（多重磁珠酶免分析仪，德国Merck Millipore）和定制的高灵敏度高敏人血清因子试剂盒Millipore MAT kit（型号：Cat. No. HSTCMAG-28SK；德国Merck Millipore）检测血清炎症因子（IFN-γ、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、TNF-α）浓度。检测过程中严格遵守操作规范，确保样本检测结果的准确性。

1.3 统计学分析

应用EpiData 3.1软件进行数据双录入，统计学分析采用SPSS 23.0软件进行。正态分布定量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）描述；定性资料采用频数和构成比；脐血血清炎症因子浓度分布呈偏态，经自然对数转换后近似正态分布，因此以中位数（median，M）和

第25、75百分位数（P_{25}~P_{75}）表示；采用独立样本t检验和χ^2检验（或Fisher确切概率法）比较纳入对象和排除对象之间、早产组和足月组之间孕妇及新生儿的特征差异；采用Mann-Whitney U检验分析早产组和足月组之间各炎症因子浓度的差异。通过t检验和χ^2检验比较纳入分析的早产儿与足月儿的一般特征，结合相关文献资料[4]，最终纳入孕妇年龄、孕前体质量指数（body mass index，BMI）、孕期增重、教育程度、家庭月收入、吸烟、饮酒史、产次、工作性质、妊娠期糖尿病患病情况、妊娠期高血压疾病患病情况、分娩方式为混杂因素。将各炎症因子浓度分为三组：低（<$P_{33.33}$）、中（$P_{33.33}$~<$P_{66.67}$）、高（≥$P_{66.67}$）水平组[9-10]，以低水平组为参照，采用二分类logistic回归模型分析脐血血清各炎症因子浓度与早产之间的关联，并计算调整混杂因素前后的OR值及95%CI。检验水准α=0.05（双侧）。

2 结果

2.1 基本情况

1 433名孕妇年龄为（26.60±3.58）岁，范围是18~43岁；孕前BMI为（20.77±2.87）kg·m^{-2}；孕妇居住地为城镇者占90.9%（1 303例）；初产妇占90.0%（1 290例）；剖宫产占53.3%（764例）。分娩的1 433名新生儿出生体重为（3 371.84±434.73）g，其中有3.3%（47例）为早产儿，早产组新生儿的出生体重低于足月组（2 663.19 vs. 3 395.87 g，P<0.001）。比较早产组和足月组孕妇的特征，结果显示：两组孕妇在年龄、孕期增重、妊娠期糖尿病患病情况、妊娠期高血压疾病患病情况之间的差异均有统计学意义（P<0.05），早产组孕妇的平均年龄较足月组高（27.62 vs. 26.57岁），孕期增重较足月组低（16.26 vs. 18.04 kg），而两组在孕前BMI、教育程度、家庭月收入、吸烟/饮酒情况等方面差异均无统计学意义（均P>0.05）。见表1。纳入对象与排除对象特征比较结果见补充材料表S1。

2.2 脐血血清炎症因子分布

2.2.1 总体 1 433例脐血血清中IFN-γ、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-17A、TNF-α的质量浓度（本文统称“浓度”）M（P_{25}~P_{75}）分别为1.40（0.97~2.21）、0.46（0.31~0.64）、1.83（1.08~2.87）、6.98（4.58~10.23）、7.25（5.37~9.30）、0.88（0.61~1.25）、1.56（1.02~2.20）、12.81（8.68~17.73）ng·L^{-1}，各炎症因子检出率为94.77%~100.00%。见表2。

表1 研究对象的特征分布［n（%）或$\bar{x}\pm s$］

Table 1 Characteristic distribution of participants [n (%) or $\bar{x}\pm s$]

变量 Variable	总人数 Total (n=1433)	早产组 Preterm group (n=47)	足月组 Full term group (n=1386)	P
孕妇（Mothers）				
年龄/岁（Age/years）	1433	27.62±4.34	26.57±3.55	**0.048**
孕前BMI/（kg·m^{-2}） Pre-pregnancy BMI/（kg·m^{-2}）	1433	21.45±3.09	20.74±2.86	0.095
孕期增重/kg Pregnancy weight gain/kg	1430*	16.26±4.21	18.04±5.17	**0.021**
居住地类别（Residence）				1.000
城镇（Urban）	1303	43（91.5）	1260（91.6）	
农村（Rural）	130	4（8.5）	126（9.1）	
教育程度（Education level）				0.961
初中及以下 Middle school and below	297	10（21.3）	287（20.7）	
高中/中专 High school/secondary technical school	318	10（21.3）	308（22.2）	
大专（Junior college）	445	16（34.0）	429（31.0）	
本科及以上 University or above	373	11（23.4）	362（26.1）	
家庭月收入/元 Household monthly income/yuan				0.615
<2500	401	16（34.0）	385（27.8）	
2500~	605	19（40.4）	586（42.3）	
4000~	427	12（25.5）	415（29.9）	
吸烟（Cigarette smoking）				0.673
是（Yes）	59	3（6.4）	56（4.0）	
否（No）	1374	44（93.6）	1330（96.0）	
饮酒（Alcohol consumption）				0.269
是（Yes）	105	1（2.1）	104（7.5）	
否（No）	1328	46（97.9）	1282（92.5）	
产次（Parity）				0.925
初产妇（Primipara）	1290	43（91.5）	1247（90.0）	
经产妇（Multipara）	143	4（8.5）	139（10.0）	
工作性质（Occupation）				0.477
脑力工作为主 Mental labor	715	22（46.8）	693（50.0）	
体力工作为主 Physical labor	141	7（14.9）	134（9.7）	
无工作（Unemployed）	577	18（38.3）	559（40.3）	
妊娠期糖尿病 Gestational diabetes mellitus				**<0.001**
有（Yes）	195	15（31.9）	180（13.0）	
无（No）	1238	32（68.1）	1206（87.0）	
妊娠期高血压疾病 Hypertensive disorder complicating pregnancy				**0.022**
有（Yes）	86	7（14.9）	79（5.7）	
无（No）	1347	40（85.1）	1307（94.3）	
分娩方式（Delivery mode）				0.363
阴道分娩（Vaginal delivery）	669	25（53.2）	644（46.5）	
剖宫产（Cesarean section）	764	22（46.8）	742（53.5）	
新生儿（Newborns）				
出生体重/g（Birth weight/g）	1433	2663.19±386.48	3395.87±415.72	**<0.001**
性别（Sex）				0.136
男（Male）	731	29（61.7）	702（50.6）	
女（Female）	702	18（38.3）	684（49.4）	

［注］*：缺失3例。［Note］*: Missing for 3 cases.

表2 脐血血清炎症因子浓度的分布（n=1433）

Table 2 The distribution of inflammatory cytokines in umbilical cord serum (n=1433)

炎症因子 Inflammatory cytokine	LOD/ (ng·L^{-1})	<LOD		浓度/ (ng·L^{-1}) Concentration/ (ng·L^{-1})				
		n	%	Min	P_{25}	M	P_{75}	Max
IFN-γ	0.48	60	4.19	0.00	0.97	1.40	2.21	7.21
IL-1β	0.14	75	5.23	0.06	0.31	0.46	0.64	6.43
IL-6	0.11	0	0.00	0.12	1.08	1.83	2.87	103.00
IL-8	0.13	0	0.00	0.17	4.58	6.98	10.23	119.00
IL-10	0.56	1	0.07	0.54	5.37	7.25	9.30	111.41
IL-12p70	0.15	16	1.12	0.09	0.61	0.88	1.25	4.26
IL-17A	0.33	62	4.33	0.10	1.02	1.56	2.20	9.43
TNF-α	0.16	1	0.07	0.07	8.68	12.81	17.73	51.81

[注] LOD，检测下限。

[Note] LOD, limit of detection.

2.2.2 早产组与足月组

早产组与足月组脐血血清之间IFN-γ、IL-1β、IL-12p70、IL-17A浓度差异有统计学意义（均P<0.01）。与足月组相比，早产组脐血血清IFN-γ、IL-1β、IL-12p70、IL-17A中位浓度均较足月组高（1.99 vs. 1.40、0.61 vs. 0.46、1.23 vs. 0.86、2.18 vs. 1.56 ng·L^{-1}）。见表3。

表3 早产组和足月组中脐血血清炎症因子浓度 [M (P_{25}~P_{75})]

Table 3 Distribution of inflammatory cytokines in umbilical cord serum in preterm and full term groups [M (P_{25}-P_{75})]

炎症因子 Inflammatory cytokine	早产组 Preterm group (n=47)	足月组 Full term group (n=1 386)	P
IFN-γ	1.99 (1.23~2.87)	1.40 (0.95~2.13)	**0.003**
IL-1β	0.61 (0.36~0.89)	0.46 (0.31~0.63)	**0.002**
IL-6	2.17 (1.56~3.45)	1.81 (1.08~2.87)	0.050
IL-8	7.66 (4.90~9.98)	6.93 (4.58~10.25)	0.406
IL-10	8.12 (6.31~10.00)	7.12 (5.37~9.30)	0.084
IL-12p70	1.23 (0.78~1.67)	0.86 (0.61~1.25)	**<0.001**
IL-17A	2.18 (1.25~2.96)	1.56 (0.99~2.20)	**0.002**
TNF-α	14.59 (9.88~20.63)	12.81 (8.56~17.73)	0.095

2.3 炎症因子与早产关联的logistic回归分析

调整混杂因素后：与炎症因子低水平组相比，脐血血清IFN-γ高水平组发生早产的OR（95%CI）为3.09（1.39~6.85），IL-12p70高水平组发生早产的OR（95%CI）为3.76（1.66~8.53），IL-17A高水平组发生早产的OR（95%CI）为2.43（1.16~5.08）；而脐血血清中IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α水平与早产的关联均无统计学意义（均P>0.05）。见表4。

2.4 敏感性分析

在现有分析样本的基础上进一步排除有妊娠期并发症（妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病）的样本，探讨非疾病状态下的炎症因子水平与早产之间的关联。结果发现脐血血清中高水平IFN-γ、IL-12p70、IL-17A与早产之间仍存在关联（均P<0.05），结果见补充材料表S2。

表4 脐血血清炎症因子水平与早产关联的logistic回归分析

Table 4 Logistic regression analysis on the associations between inflammatory cytokine levels in umbilical cord serum and preterm birth

炎症因子 Inflammatory cytokine	浓度/ (ng·L^{-1}) Concentration/ (ng·L^{-1})	n	调整前 (Unadjusted)		调整后 (Adjusted) *	
			OR (95%CI)	P	OR (95%CI) *	P
IFN-γ						
低 (Low)	<1.16	461	1.00		1.00	
中 (Medium)	1.16~<1.85	493	1.25 (0.52~3.00)	0.613	1.46 (0.59~3.59)	0.412
高 (High)	1.85~	479	2.88 (1.34~6.22)	**0.007**	3.09 (1.39~6.85)	**0.006**
IL-1β						
低 (Low)	<0.36	454	1.00		1.00	
中 (Medium)	0.36~<0.56	489	0.93 (0.40~2.16)	0.860	0.96 (0.41~2.28)	0.928
高 (High)	0.56~	490	2.17 (1.05~4.45)	**0.036**	2.06 (0.97~4.37)	0.061
IL-6						
低 (Low)	<1.31	467	1.00		1.00	
中 (Medium)	1.31~<2.36	475	1.59 (0.72~3.55)	0.254	1.79 (0.78~4.11)	0.171
高 (High)	2.36~	491	2.04 (0.95~4.38)	0.067	2.07 (0.91~4.69)	0.081
IL-8						
低 (Low)	<5.56	471	1.00		1.00	
中 (Medium)	5.56~<8.86	485	1.47 (0.70~3.10)	0.305	1.52 (0.71~3.27)	0.281
高 (High)	8.86~	477	1.41 (0.67~2.99)	0.366	1.16 (0.52~2.59)	0.710
IL-10						
低 (Low)	<6.08	474	1.00		1.00	
中 (Medium)	6.08~<8.43	482	1.49 (0.66~3.35)	0.335	1.51 (0.66~3.46)	0.329
高 (High)	8.43~	477	2.24 (1.05~4.79)	**0.037**	2.21 (0.99~4.89)	0.052
IL-12p70						
低 (Low)	<0.69	472	1.00		1.00	
中 (Medium)	0.69~<1.12	472	1.26 (0.49~3.21)	0.635	1.39 (0.53~3.63)	0.500
高 (High)	1.12~	489	3.66 (1.65~8.08)	**0.001**	3.76 (1.66~8.53)	**0.002**
IL-17A						
低 (Low)	<1.24	474	1.00		1.00	
中 (Medium)	1.24~<2.00	460	0.84 (0.35~2.05)	0.701	0.96 (0.39~2.40)	0.933
高 (High)	2.00~	499	2.41 (1.18~4.91)	**0.016**	2.43 (1.16~5.08)	**0.019**
TNF-α						
低 (Low)	<10.10	461	1.00		1.00	
中 (Medium)	10.10~<15.91	490	1.26 (0.59~2.70)	0.547	1.27 (0.58~2.75)	0.550
高 (High)	15.91~	482	1.54 (0.74~3.20)	0.252	1.36 (0.63~2.93)	0.431

[注] 按三分位数将各炎症因子浓度分为低、中、高水平组。*：调整了孕妇年龄、孕前BMI、孕期增重、教育程度、家庭月收入、吸烟史、饮酒史、产次、工作性质、妊娠期糖尿病患病情况、妊娠期高血压疾病患病情况、分娩方式。

[Note] The participants are divided into low (<$P_{33.33}$), medium ($P_{33.33}$-<$P_{66.67}$), and high (⩾$P_{66.67}$) level groups according to tertiles of inflammatory cytokine concentrations. *: The model is adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, pregnancy weight gain, education level, household monthly income, cigarette smoking, alcohol consumption, parity, occupation, gestational diabetes mellitus, hypertensive disorder complicating pregnancy, and delivery mode.

3 讨论

本研究发现，与足月组相比，早产组脐血血清IFN-γ、IL-1β、IL-12p70、IL-17A的浓度偏高；且脐血血清中高水平促炎因子IFN-γ、IL-12p70、IL-17A与早产之间存在正向关联。

有研究表明，早产儿脐血会表现出明显的促炎特征[11]，Halkias等[12]研究显示早产儿脐血中IFN-γ浓度偏高，Moore等[13]研究发现早产儿脐血中IL-1β水平偏高，这与本研究结果类似。但Mendes等[7]发现脐血中IL-17A浓度在足月和早产组之间差异无统计学意义，这与本研究发现存在差异，而且本研究中脐血血清各炎症因子浓度与其他研究不尽相同[14-16]，可能与研究对象的选取、研究样本的选择和检测方法不同等因素有关。

2型辅助性T细胞（T helper type 2 cell，Th2）介导的体液免疫主导妊娠期间正常免疫活动，在母体、胎盘、胎儿之间起着潜在的保护作用，维持胎儿正常发育。当各种因素导致孕期免疫活动失衡时，Th2为主的体液免疫会转向Th1为主的细胞免疫，出现孕期免疫激活状态[17]，而炎症水平的变化会导致一系列妊娠并发症。本研究也发现脐血炎症因子IFN-γ和IL-12p70（二者都是由Th1产生[18]）水平与早产的发生呈现正向关联。同时，非洲的一项研究也发现脐血中IL-12p70的浓度与出生身长和出生体重呈负相关[19]。然而，也有研究认为脐血中IFN-γ、IL-12p70水平与早产无关[16]。造成差异的原因可能是该研究为回顾性研究，且所用检测方法不同，该研究对象选自新生儿重症监护病房（n=135），并不能代表社区人群。IL-17A是由Th17细胞产生，与IFN-γ和IL-12p70类似都具有促炎功能[18]。本研究发现脐血中高水平IL-17A与早产之间呈现正相关，与Ito等[20]的研究发现类似，即羊水中IL-17A浓度增高促进了母体胎儿界面的炎症反应。

母亲的免疫活动在整个妊娠过程中是不断变化的，而在孕晚期和分娩期以促炎过程为主，炎症逐级增加最终成功启动分娩[21]。但促炎通路的过早激活可破坏母体胎儿的免疫平衡，进而在分娩过程中产生不良效应，甚至导致早产[22]。但是，这一机制并不能说明脐血高水平促炎因子是早产分娩时急剧增高所致还是整个妊娠期间炎症累加所致。

本研究基于大样本出生队列研究进行现况分析，探讨脐血血清炎症因子与早产之间的关联，数据来源可信。但本研究仍有以下局限：首先，没有收集和检测羊水及胎盘中炎症因子水平，后续应进一步关注羊水及胎盘炎症因子与早产的关联；其次，没有收集分析孕妇孕期的情绪状态和详细膳食信息，负面情绪[15]和致炎膳食[23]可能会影响孕期和脐血中炎症因子水平；最后，本研究分析的炎症因子种类有限，缺乏其他细胞因子水平与早产的关联研究，且各细胞因子之间不是相互独立的，可能会对出生结局产生影响，所以需要更多的研究证实本研究结果。

综上，本研究发现脐血血清中IFN-γ、IL-12p70、IL-17A水平与早产之间存在正向关联，即部分高水平促炎因子与早产的发生风险相关。但是目前尚不清楚二者因果关系，以及是炎症本身与早产相关，还是由微生物因素引起的炎症与早产相关，需进一步研究探索。

参考文献

[1] MCDADE TW，BORJA JB，LARGADO F，et al. Adiposity and chronic inflammation in young women predict inflammation during normal pregnancy in the philippines [J]. J Nutr，2016，146 (2)：353-357.

[2] GILMAN-SACHS A，DAMBAEVA S，GARCIA M D S，et al. Inflammation induced preterm labor and birth [J]. J Reprod Immunol，2018，129：53-58.

[3] CAPPELLETTI M，BELLA SD，FERRAZZI E，et al. Inflammation and preterm birth [J]. J Leukoc Biol，2016，99 (1)：67-78.

[4] GOLDENBERG RL，CULHANE JF，IAMS JD，et al. Epidemiology and causes of preterm birth [J]. Lancet，2008，371 (9606)：75-84.

[5] GYLLENHAMMER LE，ENTRINGER S，BUSS C，et al. Prospective association of maternal immune pro-inflammatory responsivity and regulation in pregnancy with length of gestation [J]. Am J Reprod Immunol，2021，85 (5)：e13366.

[6] STINSON LF，PAYNE MS，KEELAN JA. Placental and intra-amniotic inflammation are associated with altered fetal immune responses at birth [J]. Placenta，2019，85：15-23.

[7] MENDES J，RODRIGUES-SANTOS P，AREIA AL，et al. Type 2 and type 3 innate lymphoid cells at the maternal-fetal interface：implications in preterm birth [J]. BMC Immunol，2021，22 (1)：28.

[8] 葛星，徐叶清，黄三唤，等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对分娩结局影响的出生队列研究 [J]. 中华流行病学杂志，2016，37 (2)：187-191.
GE X，XU YQ，HUANG SH，et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and fetal outcomes：a prospective birth cohort

study [J]. Chin J Epidemiol, 2016, 37 (2): 187-191.

[9] RAGSDALE H B, KUZAWA C W, BORJA J B, et al. Regulation of inflammation during gestation and birth outcomes: inflammatory cytokine balance predicts birth weight and length [J]. Am J Hum Biol, 2019, 31 (3): e23245.

[10] MATOBA N, OUYANG F, MESTAN K K L, et al. Cord blood immune biomarkers in small for gestational age births [J]. J Dev Orig Health Dis, 2011, 2 (2): 89-98.

[11] OLIN A, HENCKEL E, CHEN Y, et al. Stereotypic immune system development in newborn children [J]. Cell, 2018, 174 (5): 1277-1292.e14.

[12] HALKIAS J, RACKAITYTE E, HILLMAN S L, et al. CD161 contributes to prenatal immune suppression of IFN-γ-producing PLZF$^+$ T cells [J]. J Clin Invest, 2019, 129 (9): 3562-3577.

[13] MOORE T A, CASE A J. Cytokine levels throughout the perinatal period [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, doi: 10.1080/14767058.2021.1887121.

[14] TUTDIBI E, HUNECKE A, LINDNER U, et al. Levels of cytokines in umbilical cord blood in relation to spontaneous term labor [J]. J Perinat Med, 2012, 40 (5): 527-532.

[15] FRANSSON E, DUBICKE A, BYSTRÖM B, et al. Negative emotions and cytokines in maternal and cord serum at preterm birth [J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 67 (6): 506-514.

[16] OTSUBO Y, HASHIMOTO K, KANBE T, et al. Association of cord blood chemokines and other biomarkers with neonatal complications following intrauterine inflammation [J]. PLoS One, 2017, 12 (5): e0175082.

[17] ROBINSON D P, KLEIN S L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis [J]. Horm Behav, 2012, 62 (3): 263-271.

[18] SAITO S, NAKASHIMA A, SHIMA T, et al. REVIEW ARTICLE: Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy [J]. Am J Reprod Immunol, 2010, 63 (6): 601-610.

[19] WILKINSON A L, PEDERSEN S H, URASSA M, et al. Maternal systemic or cord blood inflammation is associated with birth anthropometry in a Tanzanian prospective cohort [J]. Trop Med Int Health, 2017, 22 (1): 52-62.

[20] ITO M, NAKASHIMA A, HIDAKA T, et al. A role for IL-17 in induction of an inflammation at the fetomaternal interface in preterm labour [J]. J Reprod Immunol, 2009, 84 (1): 75-85.

[21] CHRISTIAN L M, PORTER K. Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index [J]. Cytokine, 2014, 70 (2): 134-140.

[22] GOMEZ-LOPEZ N, STLOUIS D, LEHR M A, et al. Immune cells in term and preterm labor [J]. Cell Mol Immunol, 2014, 11 (6): 571-581.

[23] MCCULLOUGH L E, MILLER E E, CALDERWOOD L E, et al. Maternal inflammatory diet and adverse pregnancy outcomes: circulating cytokines and genomic imprinting as potential regulators? [J]. Epigenetics, 2017, 12 (8): 688-697.

（英文编辑：汪源；责任编辑：王晓宇）

· 告知栏 ·

《环境与职业医学》出版伦理声明

《环境与职业医学》遵循出版道德委员会（Committee on Publication Ethics，COPE）的指导方针调查和处理不当行为的指控或怀疑。

对于作者：①所投稿件必须是作者的原创作品，之前不得以印刷或在线形式发表，或同时投给其他出版物，如文中使用先前发表的资料（如图、表格）需要提供相关的归属权和许可证明；②作者应保证所投稿件不存在任何学术不端行为，学术不端行为定义见 CY/T 174—2019《学术出版规范 —— 期刊学术不端行为界定》；③所有作者在投稿时需签署“利益冲突声明”，声明是否存在实际或潜在的利益冲突。

对于编辑与审稿人：编辑和审稿人必须公开任何实际或潜在的竞争性利益，包括所有被合理视为与审稿有关的经济利益或非经济利益；有关竞争性利益和其他道德问题的更详细信息，请参阅 COPE 指导方针。