

• 综 述 •

## 脐带血检测对早产儿并发症预测作用的研究进展\*

董志隆<sup>1,2</sup>综述,黄华飞<sup>3</sup>,徐志国<sup>4,5△</sup>审校

1. 南开大学生命科学学院,天津 300071;2. 国家干细胞工程产品产业基地天津市脐带血库,天津 300384;
3. 嘉兴市妇幼保健院新生儿科,浙江嘉兴 314009;4. 湖州学院生命健康学院制药工程系,浙江湖州 313000;5. 协和华东干细胞基因工程有限公司,浙江湖州 313000

**摘要:**早产儿并发症发病率高,为新生儿健康带来严重的负面影响。然而,传统的检测方式难以满足早发现、早诊断、早治疗的临床需求。因此,发掘早产儿并发症的预测因素有着积极的临床意义。脐带血中含有各类丰富的生物标志物,且具备易获取、对婴儿无伤害等优势,是理想的检测标本。有很多研究探索了脐带血中的标志物单独或联合检测用于各类早产儿并发症的预测价值,以促进早产儿并发症的提前干预并改善疾病的预后。该文对脐带血检测用于预测各类早产儿并发症的作用进行了综述。

**关键词:**脐带血; 早产儿; 支气管肺发育不良; 脑室内出血

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.019 **中图法分类号:**R722.6

**文章编号:**1673-4130(2024)17-2141-04

**文献标志码:**A

**Progress in the study of the predictive role of umbilical cord  
blood testing for complications in preterm infants\***

DONG Zhilong<sup>1,2</sup>, HUANG Huafei<sup>3</sup>, XU Zhiguo<sup>4,5△</sup>

1. School of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300074, China; 2. Tianjin Cord Blood Bank, National Industrial Base for Stem Cell Engineering Products, Tianjin 300384, China; 3. Department of Neonatology, Jiaxing Maternity and Child Health Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314009, China;
4. Department of Pharmaceutical Engineering, School of Life and Health Sciences, Huzhou College, Huzhou, Zhejiang 313000, China; 5. Union Huadong Stem Cell and Gene Engineering Co., Ltd., Huzhou, Zhejiang 313000, China

**Abstract:** The high incidence of complications in preterm infants has a serious negative impact on neonatal health. Therefore, the discovery of predictors of complications in preterm infants has a positive clinical value. Umbilical cord blood is rich in various biomarkers and has the advantages of easy access and no harm to the infants, making it an ideal specimen for testing. A number of studies had explored the predictive value of detecting markers in umbilical cord blood, either alone or in combination with other assays, for various types of preterm complications, in order to facilitate earlier intervention for preterm complications and to improve the prognosis of the disease. This paper reviews the recent development of cord blood testing for predicting complications in various types of preterm infants.

**Key words:** umbilical cord blood; preterm infants; bronchopulmonary dysplasia; intraventricular hemorrhage

妊娠周期小于 37 周的胎儿被称为早产儿,全球范围内每年约有 1 500 万早产儿出生<sup>[1]</sup>。尽管随着医疗水平的提升,早产儿的存活率逐年上升,但是包括支气管肺发育不良、脑室内出血、坏死性小肠结肠炎、视网膜病变等在内的各类早产儿并发症仍居高不下,为患儿的健康带来了严重的危害<sup>[2-4]</sup>。虽然,近几十年来围生期的护理技术水平有了显著的提升,但目前对很多早产儿并发症仍无理想的预防或治疗方法,早产儿并发症仍是全球 5 岁以下儿童的主要死因<sup>[5]</sup>。因此,有必要探索早产儿并发症的发病风险预测因

素,以便进行早期干预,从而降低并发症的发病率或改善疾病的预后<sup>[6-7]</sup>。脐带血作为一种重要的生物资源被广泛用于临床,其含有丰富的造血干/祖细胞,在造血干细胞移植应用领域有着悠久的历史<sup>[8]</sup>。脐带血易于获得,其采集过程对母体和婴儿都没有伤害<sup>[9]</sup>,而且脐带血中富含多种生物标志物,是理想的检测样本来源<sup>[10]</sup>。因此,有许多研究探索了脐带血对早产儿并发症的预测作用,且已在诸多方面呈现出良好的并发症预测价值。本文将对脐带血样本的检测对早产儿并发症的预测作用进行综述。

\* 基金项目:湖州市科学技术局攻关计划工业项目(2020GG32)。

△ 通信作者, E-mail: huadongstemcell@163.com。

## 1 脐带血预测早产儿肺部疾病

CHO 等<sup>[11]</sup>研究通过检测脐带血中的肺表面活性物质蛋白 A (SP-A) 以预测呼吸窘迫综合征 (RDS)。该研究通过酶联免疫吸附试验法测定了 48 例 32 周胎龄早产儿脐带血清中的 SP-A 水平, 结果发现 RDS 患儿脐带血的 SP-A 平均值水平显著低于未患 RDS 的早产儿, 经多因素回归分析发现该指标水平高与非 RDS 结局显著相关。此外, LIU 等<sup>[12]</sup>研究探索了脐带血血清中维生素 D 水平与新生儿 RDS 的相关性, 研究测定了 82 例胎龄为 28~36 周且确诊为 RDS 患儿脐带血血清中 25 羟基维生素 D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] 水平, 通过多因素 Logistic 回归分析发现 RDS 患儿该项指标水平明显低于对照组, 是 RDS 独立危险因素。SEHRA 等<sup>[13]</sup>研究发现, 早产儿脐带血中的泌乳素 (PRL) 水平与早产儿 RDS 的发生密切相关, 可通过测量出生时的脐带血 PRL 水平来预测 RDS。

除对 RDS 的预测外, 有多项研究探索了脐带血各类指标检测对支气管肺发育不良 (BPD) 的预测作用。GAO 等<sup>[14]</sup>通过机器学习预测模型分析了 414 例早产儿的 BPD 分级后 IL-6 水平的差异, 结果发现, 脐带血 IL-6 水平随着 BPD 严重分级程度增加而增加, 并且建立了 4 个机器学习预测模型, 脐带血的 IL-6 在所有模型中都是最为显著的特征, 提示用该指标预测不同严重程度的 BPD 有很大帮助。值得注意的是, 也有研究得出了不同的结论, WANG 等<sup>[15]</sup>对 147 例胎龄 ≤ 32 周的早产儿开展了回顾性病例对照研究。采用多重微球流式免疫荧光发光法检测早产儿出生 24 h 内脐带血中 7 种细胞因子, 结果发现 BPD 组出生时脐带血中 IL-6 水平明显高于非 BPD 组, 但优势比非常小, 且其他细胞因子水平并无明显差别, 因此认为脐带血中 IL-6 水平升高对 BPD 的预测意义有限。除了炎症因子外, 还有一些其他指标也可在 BPD 预测中发挥作用。YU 等<sup>[16]</sup>对 267 例早产儿的脐带血 25 羟基维生素 D [25(OH)D] 水平进行分析后发现该指标是 BPD 的独立危险因素, OR 值为 0.933 (0.891~0.977), 脐带血 25(OH)D 水平小于 15.7 ng/mL 对 BPD 的发生具有预测价值。

## 2 脐带血预测早产儿脑部损伤

脐带血生物标志物的检测不仅对肺部疾病有潜在的预测作用, 将其用于预测早产儿脑部损伤也得到了很多研究者的关注。BHANDARI 等<sup>[17]</sup>对 116 例早产儿的脐带血促红细胞生成素 (EPO)、酸碱状态和 IL-6 水平进行分析, 这些新生儿的母亲曾在临床上进行羊膜穿刺以排除感染。结果发现脐带血 EPO 与脐带血 IL-6 水平有直接关系, 且 Logistic 回归分析发现这两个参数的升高是脑室内出血 (IVH) 风险增加的重要独立因素, 可以预测早产儿发生 IVH 的风险。ELFARARGY 等<sup>[18]</sup>研究也发现脐带血 EPO 和静脉血激活素 A (ACV-A) 可作为早产儿 IVH 的早期预测指标, 以便进行早期干预, 从而获得相对更好的预后。KALLANKARI 等<sup>[19]</sup>研究发现低脐带血趋化因子配

体 18 是 IVH 的独立危险因素, 在考虑到产前和新生儿的危险因素的情况下, 该指标可有效地预测 IVH II~IV 级的风险。

LU 等<sup>[20]</sup>通过对 130 例胎龄小于 34 周的单胎早产儿的脐带血生物标志物进行测定, 发现在脐带血的各种生物标志物中, 脑损伤标志物中枢神经特异蛋白 S100B 的预测灵敏度最高, 而转化生长因子-β (TGF-β) 超家族成员——ACV-A 的预测特异度最高。一项来自加拿大的国家队列研究调查了 1 040 例脐动脉血气值和 1 217 例脐静脉血气值, 结果发现脐动脉乳酸出血值 < 3 与较低的严重神经损伤 (3 级或 4 级脑室周围出血或 IVH 或脑室周围白质软化) 的验后概率相关, 对早产儿脑部损伤具有一定的预测意义<sup>[21]</sup>。

## 3 脐带血预测早产儿视网膜病变 (ROP)

ROP 是导致早产儿失明的主要原因, 早期的诊断和治疗可显著降低早产儿不可逆性视力损失的发生率<sup>[22]</sup>。PARK 等<sup>[22]</sup>对脐带血中免疫/炎症蛋白水平的升高情况进行了分析, 探索其预测 ROP 的可能性, 在 110 例极早产儿中, 通过多重 Logistic 回归分析发现脐带血血浆 IL-6 水平的升高与 ROP 显著相关, 而脐带血血浆补体片段 5a (C5a) 水平升高与 ROP 激光治疗显著相关, 并且该研究建立了一个与低出生体重联合的预测模型, 脐带血浆 IL-6 和 C5a 水平升高可分别作为预测极早产儿发生严重 ROP 和激光治疗的独立标志物, 联合模型对预测 ROP 进展具有良好的准确性。

WOO 等<sup>[23]</sup>病例对照研究发现, 32 周龄的 ROP 早产儿炎症因子及生长因子水平与对照组婴儿差异无统计学意义, 提示脐带血样本中的细胞因子水平可能对轻症 ROP 的预测价值有限, 建议未来的研究可进一步探索脐带血细胞因子与严重 ROP 的关系。SONG 等<sup>[24]</sup>检测了脐带血中的 14 种炎症、血管生成和粘连相关蛋白单独或联合常规围生期因素对 ROP 的预测作用, 结果发现基于脐带血转化生长因子 β 诱导蛋白 (TGFBI) 水平、内啡肽 (END) 水平分别与低出生体重 (LBW) 的联合预测模型可以很好地预测早产儿 ROP, 脐带血的低 TGFBI 水平与 LBW 可作为严重 ROP 的预测因子 [曲线下面积 (AUC) = 0.888], 而脐带血的低 END 水平和 LBW 可作为 1 型 ROP 的预测因子 (AUC = 0.950)。

## 4 脐带血预测早产儿早发型败血症 (EOS)

一些感染性疾病也可以使用脐带血中的标志物进行预测, 这些标志物包括一些炎症相关蛋白、抗菌肽、可溶性白细胞分化抗原 14 (P-SEP)、降钙素原 (PCT)、IL-6 等。有研究通过多重免疫测定法 (Bio-Plex Pro™) 从脐带血中重复测量 9 个急性时相反应物, 结果发现 C 反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A、触珠蛋白等在确诊 EOS 患儿中显著升高, 而在疑似败血症患儿中没有升高, 提示这几项急性期反应生物标志物对 EOS 有一定的预测作用<sup>[25]</sup>。在另一项研究中, EOS 患儿的脐血抗菌肽 LL37 水平显著高于对照组,

LL37 对 EOS 的预测概率为 0.7, 灵敏度为 90.0%, 特异度为 80.0%<sup>[26]</sup>。脐带血 P-SEP 在研究中发现可作为足月和早产新生儿 EOS 的潜在预测因子, 灵敏度为 87.5%, 特异度为 71.8%<sup>[27]</sup>。

脐带血 PCT 是与极早产儿 EOS 显著相关的标志物, 但其单独对 EOS 预测的灵敏度较低, 可能与其他标志物联合检测能够提升 EOS 预测的灵敏度<sup>[28]</sup>。有研究发现, 脐带血 IL-6 是 EOS 很好的预测因子<sup>[29]</sup>。同时, 还有研究对 PCT 和 IL-6 联合检测预测 EOS 的效果进行了分析, 结果发现二者结合具有较高的灵敏度和特异度, PCT 的最佳临界值为 0.235  $\mu\text{g/L}$  (灵敏度为 78.6%、特异度为 86.3%), IL-6 的最佳临界值为 15.85  $\text{ng/L}$  (灵敏度为 73.7%、特异度为 84.2%), PCT 与 IL-6 联合使用的灵敏度和特异度则明显上升, 分别为 77.1%、91.7%<sup>[30]</sup>。

## 5 脐带血预测早产儿坏死性小肠结肠炎(NEC)

NEC 是一类严重的早产儿并发症, 具有较高的发病率和病死率<sup>[31]</sup>。WAHAB MOHAMED 等<sup>[32]</sup>对平均胎龄为 28.5 周的 241 例极低体重早产儿进行脐带血中表皮生长因子(EGF)水平的测定, 结果发现, 患有 NEC 的极低体重儿脐带血清 EGF 水平显著低于未发生 NEC 的极低体重儿, Logistic 回归分析显示, 低脐带血 EGF 与随后发生 NEC 的风险独立相关, 可用于预测极低体重儿 NEC 的后续进展。来自一项意大利研究招募了 332 例早产儿患者, 结果发现 NEC 婴儿脐带血中几种氧化应激标志物——非蛋白结合铁与自由基的标志物——高级氧化蛋白产物和总氢过氧化物水平显著增加, 对这些标志物的测定有助于预测早产儿 NEC 的发生情况, 鉴别 NEC 高危婴儿和制订改善围生期结局的新策略<sup>[33]</sup>。

## 6 脐带血预测早产儿其他疾病

除了上述各类常见的早产儿并发症外, 还有很多研究探索了脐带血生物标志物检测对各类早产儿相关疾病的预测价值。KNÜPFER 等<sup>[34]</sup>研究发现, 检测脐带血中胆红素和白蛋白可用于预测足月和晚期早产儿出生后高胆红素血症的发生, 这可能有助于发现, 出生后高胆红素血症风险较低的婴儿, 以减少不必要的住院时间延长。NIREI 等<sup>[35]</sup>研究发现, 患有脐动脉炎的早产儿, 有更高的脑损伤发病率, 而脐带血中的粒细胞集落刺激因子水平对于预测脐动脉炎具有较高的准确性。随着遗传学、表观遗传学和组学技术的高速发展, 在包括各类细胞因子在内的多种传统生物标志物检测之外, 还涌现出很多研究从不同的角度探讨了各种脐带血中蛋白质组学、代谢组学、转录组学等特征变化在早产儿并发症发病情况的预测作用<sup>[36-37]</sup>。

## 7 结 语

脐带血中有多种生物标志物, 包括各种炎症因子、抗炎蛋白、血管生成相关因子、促红细胞生成素、氧化应激标志物等。脐带血中这些生物标志物的检测对于早产儿肺部疾病、脑部损伤、视网膜病变、早发

型败血症、坏死性小肠结肠炎等多类早产儿并发症呈现出良好的预测作用。在大多数研究中, 对脐带血中的各项生物标志物的单独应用就可以对相关早产儿并发症有很好的预测效果, 也有部分研究开展了多指标联合预测分析, 结果提示可能获得更高的特异度和灵敏度。随着研究的进展, 将有更多有价值的脐带血生物标志物的预测作用被发掘出来, 并且可探索通过多指标联合检测或其他可能的创新方式不断优化其对早产儿并发症预测效果, 为这些病症的预防和治疗提供有益的帮助。

## 参考文献

- [1] WALANI S R. Global burden of preterm birth[J]. Int J Gynecol Obstet, 2020, 150(1):31-33.
- [2] SIFFEL C, HIRST A K, SARDA S P, et al. The clinical burden of extremely preterm birth in a large medical records database in the United States: mortality and survival associated with selected complications[J]. Early Hum Dev, 2022, 171(1):105613.
- [3] XU F, KONG X, DUAN S, et al. Care practices, morbidity and mortality of preterm neonates in China, 2013–2014: a retrospective study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):19863.
- [4] JIANG S, YAN W, LI S, et al. Mortality and morbidity in infants < 34 weeks' gestation in 25 NICUs in China: a prospective cohort study[J]. Front Pediatr, 2020, 8(1):33.
- [5] CAO G, LIU J, LIU M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990–2019[J]. JAMA Pediatr, 2022, 176(8):787-796.
- [6] ROMIJN M, DHIMAN P, FINKEN M J J, et al. Prediction models for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr, 2023, 258(1):113370.
- [7] MOHAMED A, MOHSEN N, DIAMBOMBA Y, et al. Lung ultrasound for prediction of bronchopulmonary dysplasia in extreme preterm neonates: a prospective diagnostic cohort study[J]. J Pediatr, 2021, 238(1):187-192.
- [8] ZHU X, TANG B, SUN Z. Umbilical cord blood transplantation: still growing and improving[J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(Suppl 2):S62-S74.
- [9] REN Z, XU F, WANG J, et al. Safety and feasibility of umbilical cord blood collection from preterm neonates after delayed cord clamping for the use of improving preterm complications[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(5):4553-4560.
- [10] TOORELL H, CARLSSON Y, HALLBERG B, et al. Neuro-specific and immuno-inflammatory biomarkers in umbilical cord blood in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Neonatology, 2024, 121(1):25-33.
- [11] CHO K, MATSUDA T, OKAJIMA S, et al. Prediction of respiratory distress syndrome by the level of pulmonary surfactant protein A in cord blood sera[J]. Biol Neonate, 2000, 77(2):83-87.
- [12] LIU W L, XU P P. The association of serum vitamin D level and neonatal respiratory distress syndrome[J]. Ital J



- Pediatr, 2023, 49(1):16.
- [13] SEHRA R N, KRISHNAN R G, VERMA S. Comparative study on umbilical cord serum prolactin levels of normal preterm neonates and preterm neonates with respiratory distress syndrome [J]. *Chris J Health Res*, 2023, 10(3):191-196.
- [14] GAO L, YANG P, LUO C, et al. Machine learning predictive models for grading bronchopulmonary dysplasia: umbilical cord blood IL-6 as a biomarker [J]. *Front Pediatr*, 2023, 11(1):1301376.
- [15] WANG M M, LUO C H, SHI Z Y, et al. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal characteristics and bronchopulmonary dysplasia: a case-control study [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10(1):807932.
- [16] YU H, FU J, FENG Y. Utility of umbilical cord blood 25-hydroxyvitamin D levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with very low and extremely low birth weight [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10(1):956952.
- [17] BHANDARI V, BUHIMSCHI C S, HAN C S, et al. Cord blood erythropoietin and interleukin-6 for prediction of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011, 24(5):673-679.
- [18] ELFARARGY M S, ELTOMEY M A, SOLIMAN N A. Early predictors of neonatal intraventricular hemorrhage [J]. *Electron Physician*, 2017, 9(8):4946-4951.
- [19] KALLANKARI H, KAUKOLA T, OJANIEMI M, et al. Chemokine CCL18 predicts intraventricular hemorrhage in very preterm infants [J]. *Ann Med*, 2010, 42(6):416-425.
- [20] LU H, HUANG W, CHEN X, et al. Relationship between premature brain injury and multiple biomarkers in cord blood and amniotic fluid [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(21):2898-2904.
- [21] SHAH P S, BARRETT J, CLAVEAU M, et al. Association of umbilical cord blood gas values with mortality and severe neurologic injury in preterm neonates < 29 weeks' gestation: a national cohort study [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(1):85.
- [22] PARK Y J, WOO S J, KIM Y M, et al. Immune and inflammatory proteins in cord blood as predictive biomarkers of retinopathy of prematurity in preterm infants [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(12):3813-3820.
- [23] WOO S J, PARK K H, LEE S Y, et al. The relationship between cord blood cytokine levels and perinatal factors and retinopathy of prematurity: a gestational age-matched case-control study [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(5):3434-3439.
- [24] SONG J S, WOO S J, PARK K H, et al. Cord blood transforming growth factor- $\beta$ -induced as predictive biomarker of retinopathy of prematurity in preterm infants [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2023, 261(9):2477-2488.
- [25] MITHAL L B, PALAC H L, YOGEV R, et al. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0168677.
- [26] MIAO J, REN Z, ZHONG Z, et al. The correlation of antibacterial peptides concentration in umbilical cord blood and early onset sepsis in preterm infants [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10(1):903319.
- [27] PRIOLO F, MAGGIO L, FATTORE S, et al. Cord blood presepsin as a predictor of early-onset neonatal sepsis in term and preterm newborns [J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1):35.
- [28] FREROT A, BAUD O, COLELLA M, et al. Cord blood procalcitonin level and early-onset sepsis in extremely preterm infants [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(9):1651-1657.
- [29] PERENYI A, JOHANN-LIANG R, STAVOLA J J. Assessment of cord blood IL-6 levels as an indicator of neonatal sepsis [J]. *Am J Perinatol*, 1999, 16(10):525-530.
- [30] STEINBERGER E, HOFER N, RESCH B. Cord blood procalcitonin and interleukin-6 are highly sensitive and specific in the prediction of early-onset sepsis in preterm infants [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2014, 74(5):432-436.
- [31] NG P C. An update on biomarkers of necrotizing enterocolitis [J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2018, 23(6):380-386.
- [32] WAHAB MOHAMED W A, ASEERI A M. Cord blood epidermal growth factor as a possible predictor of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants [J]. *J Neonatal Perinatal Med*, 2013, 6(3):257-262.
- [33] PERRONE S, TATARANNO M L, NEGRO S, et al. May oxidative stress biomarkers in cord blood predict the occurrence of necrotizing enterocolitis in preterm infants [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(1):128-131.
- [34] KNÜPFER M, PULZER F, GEBAUER C, et al. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia [J]. *Acta Paediatr*, 2005, 94(5):581-587.
- [35] NIREI J, KOBAYASHI A, HABUKA R, et al. Cord blood granulocyte colony-stimulating factor level as an optimal predictor of umbilical cord arteritis associated with brain injury at term equivalent age in preterm neonates [J]. *Cytokine*, 2023, 171(1):156369.
- [36] PHILPOT P A, BHANDARI V. Predicting the likelihood of bronchopulmonary dysplasia in premature neonates [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2019, 13(9):871-884.
- [37] CHO H Y, WANG X, CAMPBELL M R, et al. Prospective epigenome and transcriptome analyses of cord and peripheral blood from preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1):12262.