

新生儿 IL-8 和 PAI-1 基因多态性分布特征 及与新生儿败血症易感性的关系

毕少丽, 王燕

郑州颐和医院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨新生儿白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)和纤溶酶原激活抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)基因多态性分布特征与新生儿败血症易感性的关系。**方法** 选取2018年1月—2022年10月郑州颐和医院2102例新生儿进行IL-8、PAI-1基因多态性检测,分析IL-8、PAI-1基因多态性分布情况。根据是否发生新生儿败血症分为观察组(新生儿败血症患儿200例)和对照组(未发生败血症的新生儿1902例),比较两组一般资料、IL-8基因rs4037位点和PAI-1基因rs1799768位点多态性,分析发生败血症患儿不同IL-8基因、PAI-1基因与患儿血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)差异。**结果** 2102例新生儿中IL-8基因rs4037位点以TA型为主,占50.38%;PAI-1基因rs1799768位点以4G/5G型为主,占46.15%。观察组胎龄和出生体重分别(35.50 ± 2.11)周和(2510.20 ± 332.24)g,明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组和对照组IL-8基因rs4037位点基因型和等位基因比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组TT基因型和等位基因T比例分别为39.50%和61.75%,高于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组PAI-1基因rs1799768位点基因型和等位基因比较差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组4G/4G基因型和等位基因4G比例分别为23.50%和49.75%,低于对照组($P < 0.05$);观察组TT基因型和TA+AA基因型患儿血清CRP和PCT比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组PAI-1基因rs1799768位点4G/5G+5G/5G患儿血清CRP和PCT分别为(56.56 ± 11.84)mg/L和(56.66 ± 13.16)ng/L,明显高于4G/4G基因型患儿($P < 0.05$)。**结论** 该地新生儿IL-8和PAI-1基因多态性分布,分别以TA型和4G/5G型为主,其与新生儿败血症易感性可能存在一定的关系,同时PAI-1基因多态性与败血症患儿血清CRP和PCT水平有关。

关键词: 新生儿;白细胞介素-8;纤溶酶原激活抑制剂-1;基因多态性;败血症

中图分类号: R722.13⁺ **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2023)10-1267-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2023.10.028

败血症是由外来物入侵机体无菌组织造成机体出现炎症反应的感染性疾病^[1]。新生儿免疫系统未发育完全,其发生败血症的易感因素主要有母体和环境暴露、免疫状态和炎症反应等^[2-3]。抗生素的出现和应用,以及地域的差异使得各地区新生儿败血症病原菌的分布和耐药谱也在不断变化。以往有研究证实^[4],基因功能及表达的变化会影响败血症易感因素之间的相互作用,但是针对该地区的研究多集中于成年人或儿童。流行病学的研究显示^[5],一些编码炎症因子的基因单核苷酸多态性与败血症的发生发展有关^[6]。白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)是CXC趋化因子家族中的一员,IL-8在正常生理条件下低表达^[7]。有研究发现该基因rs4073位点多态性会增加其表达强度,促进机体炎症反应的发生与发展^[8]。纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)被证实与机体凝血异常及细胞迁

移等过程有关^[9]。PAI-1基因存在多态性,其中4G/5G型可对PAI-1的转录水平进行调控,且参与多种疾病进展^[10]。目前有关PAI-1基因多态性与新生儿败血症易感性关系的研究较少。基于上述研究背景,本研究探讨该地区新生儿IL-8和PAI-1基因多态性分布特征与新生儿败血症易感性的关系,为临床诊治提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月—2022年10月郑州颐和医院进行IL-8、PAI-1基因多态性检测的2102例新生儿为研究对象。根据是否发生新生儿败血症分为观察组(新生儿败血症患儿200例)和对照组(未发生败血症的新生儿1902例)。纳入标准:①出生胎龄32~39周;②患儿监护人知情同意。排除标准:①合并有消化道畸形、先天性心脏病、遗传代谢性疾病等先天疾病;②未行基因多态性检测。本次研究获得医院伦理委员会批准[20170829]。

1.2 方法

作者简介: 毕少丽(1988-),女,硕士,主治医师,研究方向:儿科及儿童保健。

通信作者: 王燕, E-mail: 524846456@qq.com。

1.2.1 新生儿败血症诊断标准 符合《新生儿败血症诊疗方案》中的标准^[11]。

1.2.2 基因多态性检测 ①DNA 提取:采集新生儿静脉血 2 ml,按照 DNA 试剂盒操作规程提取 DNA。使用分光光度计对 DNA 进行定量,再进行凝胶电泳质检,将合格品浓度调整至 50 ng/ μ l 备用;②PCR 扩增:引物设计由上海生工生物技术有限公司完成。按照试剂盒说明书制备扩增反应体系及进行反应,使用 Genotyping Tools 及 Mass ARRAY Assay Design 软件进行 IL-8 基因 rs4073 位点及 PAI-1 基因 rs1799768 位点的 PCR 扩增;③芯片点样:将树脂纯化后的延伸产物移至 384 孔 Spectro CHIP(美国 Sequenom 公司)芯片上;④质谱检测:将点样后的芯片使用 MALDI-TOF 分析,检测结果使用 TYPER 4.0 软件分型并输出结果。

1.2.3 炎症指标检测 抽取外周静脉血 2 ml,采用 XN3000 全自动模块式血液分析仪(日本 SYSMEX 公司)检测外周血降钙素原(procalcitonin, PCT),C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)水平。

1.3 统计学分析 数据分析采用 SPSS 22.0 软件,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,统计分析使用 t 检验;计数资料采用 $n(\%)$ 表示,统计分析使用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿 IL-8、PAI-1 基因多态性分布情况 新生儿中 IL-8 基因 rs4037 位点以 TA 型为主,占 50.38%;PAI-1 基因 rs1799768 位点以 4G/5G 型为主,占 46.15%,见表 1。

表 1 新生儿 IL-8、PAI-1 基因多态性分布情况

基因	例数	构成比(%)
IL-8 基因 rs4037 位点		
TT	507	24.12
TA	1 059	50.38
AA	536	25.50
PAI-1 基因 rs1799768 位点		
4G/4G	808	38.43
4G/5G	970	46.15
5G/5G	324	15.41

2.2 观察组和对照组临床一般资料比较 观察组胎龄和出生体重低于对照组($P<0.05$);日龄、性别和分娩方式比较,观察组和对照组差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 观察组和对照组临床一般资料比较

临床资料	观察组($n=200$)	对照组($n=1\ 902$)	t 或 χ^2 值	P 值
胎龄(周, $\bar{x}\pm s$)	35.50 \pm 2.11	37.81 \pm 2.02	-11.184	0.000
日龄(d, $\bar{x}\pm s$)	10.20 \pm 2.43	9.83 \pm 1.88	1.703	0.089
出生体重(g, $\bar{x}\pm s$)	2 510.20 \pm 332.24	2 930.40 \pm 310.21	-13.073	0.000
性别($n, \%$)				
男	133(66.50)	1 322(69.51)	0.414	0.520
女	67(33.50)	580(30.49)		
分娩方式($n, \%$)				
顺产	113(56.50)	1 179(61.99)	1.253	0.263
剖宫产	87(43.50)	723(38.01)		

2.3 观察组和对照组 IL-8 基因 rs4037 位点多态性比较 IL-8 基因 rs4037 位点基因型和等位基因比较,观察组和对照组差异有统计学意义($P<0.05$),观察组 TT 基因型和等位基因 T 比例高于对照组($P<0.05$),见表 3。

表 3 观察组和对照组 IL-8 基因 rs4037 位点多态性比较

组别	例数	基因型			等位基因	
		TT	TA	AA	T	A
观察组	200	79(39.50)	89(44.50)	32(16.00)	247(61.75)	153(38.35)
对照组	1 902	428(22.50)	970(51.00)	504(26.50)	1 826(48.00)	1 978(52.00)
χ^2 值			15.396			15.270
P 值			0.000			0.000

2.4 观察组和对照组 PAI-1 基因 rs1799768 位点多态性比较 观察组和对照组 PAI-1 基因 rs1799768 位点基因型和等位基因比较差异有统计学意义($P<0.05$),观察组 4G/4G 基因型和等位基因 4G 比例分别为 23.50%和 49.75%,低于对照组($P<0.05$),见表 4。

表 4 观察组和对照组 PAI-1 基因 rs1799768 位点多态性比较

组别	例数	基因型			等位基因	
		4G/4G	4G/5G	5G/5G	4G	5G
观察组	200	47(23.50)	105(52.50)	48(24.00)	199(49.75)	201(50.25)
对照组	1 902	761(40.01)	865(45.48)	276(14.51)	2 387(62.75)	1 417(37.25)
χ^2 值			14.263			13.735
P 值			0.001			0.000

2.5 观察组不同 IL-8 基因 rs4037 位点多态性患儿血清 CRP、PCT 比较 观察组 TT 基因型和 TA+AA 基因型患儿血清 CRP 和 PCT 比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 观察组不同 IL-8 基因 rs4037 位点多态性
患儿血清 CRP、PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

基因型	例数	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)
TT	79	56.02±13.32	60.83±15.40
TA+AA	121	55.29±12.40	59.82±14.42
<i>t</i> 值		0.395	0.471
<i>P</i> 值		0.693	0.638

2.6 观察组不同 PAI-1 基因 rs1799768 位点多态性
患儿血清 CRP、PCT 比较 观察组 PAI-1 基因
rs1799768 位点 4G/5G+5G/5G 患儿血清 CRP 和 PCT
高于 4G/4G 基因型患儿($P<0.05$),见表 6。

表 6 观察组不同 PAI-1 基因 rs1799768 位点
多态性患儿血清 CRP、PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

基因型	例数	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)
4G/4G	47	52.40±12.02	56.66±13.16
4G/5G+5G/5G	153	56.56±11.84	61.72±12.50
<i>t</i> 值		-2.099	-2.397
<i>P</i> 值		0.037	0.017

3 讨论

新生儿败血症的易感性、严重性及结局受多种因素影响,主要涉及到遗传因素、免疫系统及病原菌等。新生儿败血症是新生儿死亡的重要原因,了解其易感性因素对于降低新生儿死亡率意义重大。

本研究针对 IL-8、PAI-1 基因多态性与败血症的关系进行了探讨,发现新生儿中 IL-8 基因 rs4037 位点以 TA 型为主,占 50.38%;PAI-1 基因 rs1799768 位点以 4G/5G 型为主,占 46.15%。提示上述基因型可能是新生儿败血症的易感基因。rs4037 处于启动子区域,若 T/A 表达也会促进启动子转录。多项研究表明^[12-13],幽门螺杆菌感染胃病及胃癌的发生也与 IL-8 基因多态性有关联。也有研究发现 IL-8 rs4037 位点等位基因 A 可以预测神经母细胞瘤患儿预后^[14]。IL-8 rs4037 位点 T 等位基因具有减少白细胞聚集及降低机体病原菌的清除能力,在炎症的发展中发挥重要作用^[15]。此外 IL-8 基因多态性 rs4037 位点基因型 TA 影响了脂多糖的产生,使 IL-8 的表达量增加,起到扩大炎症级联反应及促进的作用^[16]。考虑上述过程可能与新生儿败血症密切相关。有研究发现在脓毒症患儿血清 PAI-1 表达上调,其表达水平与内皮细胞损失严重程度显著相关^[17]。有关 PAI-1 基因多态性与新生儿败血症的关系较少。PAI-1 基因 rs1799768 位

点发生在编码区域,可引起相关蛋白表达量改变。一个基因内不只有一个位点,研究多集中于某几个位点,有研究认为炎症因子多态性也会通过改变病灶微环境影响病原菌的易感性^[18]。本研究在相关研究的基础上选择 PAI-1 的 4G/4G、4G/5G、5G/5G 位点进行的研究,发现败血症新生儿 4G/5G 基因型频率增加,因此认为该基因型是新生儿败血症的易感因素之一。分析其原因:PAI-1 基因 4G/5G 型可以影响基因的转录以及转录后翻译,对所表达蛋白量甚至是其结构、功能产生影响,进而产生对败血症的易感性。

需要注意的是,败血症的发病机制复杂,不同地域的基因多态性存在显著差异,还需要进一步深入探讨。本研究结果显示,观察组胎龄和出生体重明显低于对照组,提示胎龄和体重与新生儿败血症的发生有相关性。胎龄及体重较轻者的生理发育不够完善,免疫力较低,其血液系统易被病原微生物入侵,引发全身性感染,加速败血症的发生。

以往研究报道高水平的 CRP、PCT 和新生儿早发型败血症有关,本研究也得出类似结论,这符合临床败血症诊断特点^[19]。有研究报道在败血症新生儿中,IL-8 在血中的浓度是增加的,但也有研究得出不同的结论,考虑出现上述情况可能是患儿不同基因背景引起的,因此 IL-8 不能单独作为新生儿败血症的评价指标^[20]。本研究进一步分析了 IL-8、PAI-1 基因多态性与败血症新生儿炎症因子水平的关系,结果显示观察组 PAI-1 基因 rs1799768 位点 4G/5G+5G/5G 患儿血清 CRP 和 PCT 水平明显高于 4G/4G 基因型患儿。推测在炎症反应强烈的状态下 PAI-1 基因 rs1799768 位点更易促进败血症的发生。本研究尚未发现观察组 TT 基因型和 TA+AA 基因型患儿血清 CRP 和 PCT 水平的差异,说明 IL-8 基因多态性与败血症患儿血清 CRP 和 PCT 水平无显著关联,出现此结果也可能与样本例数较少有关,有待进一步研究。

综上所述,某地新生儿 IL-8 和 PAI-1 基因多态性分布,分别以 TA 型和 4G/5G 型为主,其与新生儿败血症易感性可能存在一定的关系,同时 PAI-1 基因多态性与败血症患儿血清 CRP 和 PCT 水平有关。

参考文献

- [1] Procianny RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management [J]. J Pediatr (Rio J), 2020,96 (1):80-86.
- [2] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies [J]. Adv Neonatal Care, 2021,21(1):49-60.

- Scale[J]. Pacific Rim Int J Nurs Res, 2022, 26(1):175-186.
- [22] Durmuş A, Akbolat M, Amarat M. COVID-19 Aşl Okuryazarlığın Ölçeği'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği[J]. Cukurova Med J, 2021, 46(2):732-741.
- [23] Alshehry AS, Cruz JP, Alquwez N, et al. Predictors of nursing students' intention to receive COVID-19 vaccination: a multi-university study in Saudi Arabia[J]. J Adv Nurs, 2022, 78(2):446-457.
- [24] Gendler Y, Ofri L. Investigating the influence of vaccine literacy, vaccine perception and vaccine hesitancy on Israeli parents' acceptance of the COVID-19 vaccine for their children: a cross-sectional study[J]. Vaccines (Basel), 2021, 9(12):1391.
- [25] Krishnamurthy K, Sobers N, Kumar A, et al. COVID-19 vaccine intent among health care professionals of Queen Elizabeth Hospital, Barbados[J]. J Multidiscip Healthc, 2021, 14: 3309-3319.
- [26] Omidvar S, Firouzbakht M. Acceptance of COVID-19 vaccine and determinant factors in the Iranian population: a web-based study[J]. BMC Health Serv Res, 2022, 22(1):652.
- [27] 贾绪计, 王庆瑾, 李雅倩, 等. 健康素养的内涵与评价[J]. 北京师范大学学报(社会科学版), 2019, 64(2):66-72.
- [28] Lorini C, Santomauro F, Donzellini M, et al. Health literacy and vaccination: a systematic review [J]. Hum Vaccin Immunother, 2018, 14(2):478-88.
- [29] Biasio LR. Vaccine literacy is undervalued[J]. Hum Vaccin Immunother, 2019, 15(11):2552-2553.
- [30] 彭质斌, 王大燕, 杨娟, 等. 中国流感疫苗应用现状及促进预防接种的政策探讨[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(8):1045-1050.
- [31] 马国珍, 莫蓓蓉, 姜鹏君, 等. 改进健康教育方式对促进社区流动儿童及时接种疫苗的效果[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(1):87-92.
- [32] 胡宏, 沈冰, 高洁, 卑伟慧, 等. 上海市静安区预防接种家长课堂实施效果评价[J]. 实用预防医学, 2018, 25(7):847-850.
- [33] 陶丽丽, 卢明, 王晓宁, 等. 社区综合干预对糖尿病患者接种流感疫苗的效果评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(1):92-95.
- [34] 郑晓丽, 范存欣, 陈静, 等. 社区干预对提高流动儿童免疫接种效果的评价[J]. 实用预防医学, 2013, 20(5):546-548, 520.
- [35] 史金晶, 唐智敏, 余文周. 疫苗犹豫现状及其应对措施[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(4):481-486.

收稿日期:2022-11-21

(上接第 1269 页)

- [3] Cantey JB, Lee JH. Biomarkers for the diagnosis of neonatal sepsis [J]. Clin Perinatol, 2021, 48(2):215-227.
- [4] Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Frymoyer A, et al. The term newborn: early-onset sepsis[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(3):471-484.
- [5] Ssebambulidde K, Kayiira A, Segawa I, et al. Relationship between maternal and/or newborn cholesterol levels and neonatal septicemia: protocol for a Ugandan cohort of mother-newborn pairs [J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1):434-435.
- [6] Burgunder L, Heyrend C, Olson J, et al. Medication and fluid management of pediatric sepsis and septic shock[J]. Paediatr Drugs, 2022, 24(3):193-205.
- [7] Zhao S, Gong J, Yin S, et al. The association between interleukin-8 gene-251 A/T polymorphism and sepsis: a protocol for systematic review and meta analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(15):e25483.
- [8] Zhao XF, Zhu SY, Hu H, et al. Association between interleukin-8 rs4073 polymorphisms and susceptibility to neonatal sepsis[J]. CJCP, 2020, 22(4):323-327.
- [9] Jarahzadeh MH, Jafari M, Seifi-Shalamzari N, et al. Association of PAI-1 4G/5G and ACE I/D polymorphisms with susceptibility to pediatric sepsis: evidence from a meta-analysis [J]. Fetal Pediatr Pathol, 2022, 41(2):242-258.
- [10] Wang Z, Kong L, Luo G, et al. Clinical impact of the PAI-1 4G/5G polymorphism in Chinese patients with venous thromboembolism[J]. Thromb J, 2022, 20(1):68-70.
- [11] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 《中华医学会儿科学分会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12):3-5.
- [12] 陈才女, 谭志团, 任翼, 等. IL-8 基因不同位点多态性与儿童幽门螺杆菌感染胃炎易感性的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(7):1116-1120.
- [13] 施志斌, 赵葵飞, 刘鹏霞, 等. 白细胞介素-8 基因 251 A/T 位点的多态性与亚洲人群胃癌易感性的 meta 分析[J]. 临床消化病杂志, 2021, 33(1):6-13.
- [14] Moreno-Guerrero SS, Arturo Ramírez-Pacheco, Luz María Rocha-Ramírez, et al. Association of genetic polymorphisms and serum levels of IL-6 and IL-8 with the prognosis in children with neuroblastoma[J]. Cancers, 2021, 13(3):529-532.
- [15] Li Q, Yang W, Zhao K, et al. Thrombomodulin gene polymorphism and the occurrence and prognostic value of sepsis acute kidney injury [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(26):e26293.
- [16] 朱丹丹, 鲁萍, 王建平. 全面二孩政策前后早产儿发生情况及结局分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(7):864-866.
- [17] 华新军, 孔繁娟, 刘智显. 2015—2019 年湖南省 37~41 周分娩的新生儿和婴儿死亡现状分析[J]. 实用预防医学, 2022, 29(2):197-199.
- [18] Zeng H, He D, Hu L, et al. PAI-1 4G/4G genotype is associated with recurrent Implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Reprod Sci (Thousand Oaks Calif), 2021, 28(11):3051-3060.
- [19] 祁宏亮, 李莎莎, 武彦秋, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 基因多态性与新生儿败血症易感性的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(3):471-475.
- [20] Zheng W, Chen M, Si X. Associations between interleukin-1-B gene -511G/A polymorphism and sepsis risk: a meta-analysis [J]. Cytokine, 2022, 157(8):e155953.

收稿日期:2023-01-17