• 论 著 •

降钙素原对新生儿脓毒症的诊断意义

乔维洲¹, 杨婷婷^{1△}, 杨芸芸²

(1. 大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033; 2. 大连医科大学检验医学院, 辽宁大连 116044)

摘要:目的 评估在新生儿脓毒症诊断时, PCT 与 C 反应蛋白(CRP)、白细胞(WBC)计数相比所占的特殊优势。方法 搜集 2013 年 1 月至 2014 年 1 月在辽宁省大连市中心医院的新生儿科住院的新生儿脓毒症的患儿 46 例, 另选取 50 例同期住院非患新生儿脓毒症的新生儿作为对照组, 入院时均做 PCT, CRP 和 WBC 计数检查。结果 两组 WBC 计数比较差异无统计学意义($P>0.05$), 但 PCT、CRP 检查差异均有统计学意义($P<0.01$), 其中 PCT 诊断新生儿脓毒症的灵敏度(87%)明显高于 CRP(63%), 但是特异性(88%)略低于 CRP(94%)。PCT 约登指数明显高于 CRP 和 WBC 计数。结论 PCT 在新生儿脓毒症诊断中优于 CRP 和 WBC 计数。

关键词:降钙素原; C 反应蛋白; 白细胞计数; 新生儿脓毒症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)07-0913-03

Diagnostic significance of PCT for neonatal sepsis

Qiao Weizhou¹, Yang Tingting^{1△}, Yang Yunyun²

(1. Department of Clinical Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China; 2. Medical Laboratory College of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China)

Abstract: Objective To determine the special diagnostic superiority of PCT test over CRP and WBC count test for neonatal sepsis. **Methods** 46 newborn inpatients diagnosed neonatal sepsis in the neonatal department of Dalian Central Hospital from January 2013 to January 2014 and contemporaneous 50 uninfected neonatal inpatients as control group were collected. The PCT and CRP concentrations and WBC count were simultaneously measured at admission. **Results** The WBC count had no statistical difference between the two groups, but the PCT and CRP detection showed the statistical difference between the two groups ($P<0.01$), the sensitivity of PCT test was 87%, which was significantly higher than 63% of CRP test, but the specificity of PCT test was 87%, which was slightly lower than 90% of CRP test. The Youden index of PCT test was obviously higher than that of CRP test and WBC count. **Conclusion** PCT is superior to CRP and WBC count in diagnosing neonatal sepsis.

Key words: procalcitonin; C-reactive protein; white blood cell count; neonatal sepsis

新生儿脓毒症是指出生满月内的新生儿表现为全身系统性感染症状伴菌血症的一种临床综合征。新生儿脓毒症一般有两种表现形式:一种为出生小于 7 天感染的早发型脓毒症, 另一种为出生大于 7 天感染的晚发型脓毒症^[1]。尽管新生儿学在过去的几十年里取得了重大的进展, 脓毒症依然是全球特别是发展中国家新生儿病死率和发病率最重要的疾病^[2]。新生儿脓毒症早期诊断存在一定困难:首先, 新生儿脓毒症的早期症状和体征多种多样, 且不具有特异性;其次, 临床上很难区分新生儿脓毒症和其他非感染性疾病如病毒感染;最后, 微生物培养结果培养周期长, 通常标本采集完毕送到实验室检查需要 48~72 h 才能出结果并且培养结果有很高的假阴性率^[3]。抗菌药物治疗中, 每一个确诊有脓毒症的患儿都会对应 11~23 个非感染性疾病的新生儿^[4-5]。新生儿脓毒症的早期诊断可以降低抗菌药物的滥用情况。

近十年来, PCT 被作为一种脓毒症相关蛋白重新提出, PCT 的升高与感染性疾病发病密切相关。本研究旨在探讨新生儿脓毒症对 PCT、CRP、WBC 计数的影响, 寻找 PCT 在新生儿脓毒症诊断中的优势。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2014 年 1 月在辽宁省大连市中心医院新生儿科住院的新生儿脓毒症的患儿(入院时均做 PCT、CRP 和 WBC 计数检查)46 例, 且均符合 2005 年国际

儿科脓毒症会议制定的《新生儿脓毒症诊断共识》的诊断标准。其中男 29 例, 女 17 例。另选取 50 例同期住院非患新生儿脓毒症的新生儿(入院时均做 PCT、CRP 和 WBC 计数检查)作为对照组, 其中男 32 例, 女 18 例。新生儿脓毒症组和对照组之间孕龄、年龄、重量、性别、早产儿, 足月儿比例等其他变量差异不存在统计学意义。本实验排除有抗菌药物治疗史或母亲曾进行抗菌药物治疗的新生儿。

1.2 仪器与试剂 PCT:由武汉明德生物科技有限责任公司生产的降钙素原(PCT)检测试剂盒, 通过 QMT8000 免疫定量分析仪进行测定。CRP:由深圳国赛生物技术有限公司生产的 Nephstar™全血 CRP 检测试剂盒, 通过 Nephstar 单通道特定蛋白分析仪测定。WBC 计数:测定 WBC 通过 Mindray BC-6800 血液常规分析仪检测。

1.3 阳性标准 PCT>2 μg/L; CRP>8 mg/L; WBC>20×10⁹/L。

1.4 统计学处理 用 SPSS13.0 软件分析所有数据, 组间比较采用 χ^2 检验, 若 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿脓毒症组与对照组 PCT、CRP、WBC 计数比较 两组间 WBC 计数差异无统计学意义($P>0.05$), 但 PCT、CRP 比较差异均有统计学意义($P<0.01$), 具体见表 1。

2.2 新生儿脓毒症组与对照组 PCT、CRP、WBC 计数阳性率

比较 两组间 PCT、CRP 阳性率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$), WBC 计数阳性率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具体见表 2。

2.3 PCT、CRP、WBC 计数对新生儿脓毒症辅助诊断价值比较 PCT 辅助诊断新生儿脓毒症的灵敏度、约登指数明显高于 CRP 和白细胞计数, 具体见表 3。

表 2 新生儿脓毒症组与对照组血浆 PCT、CRP 和 WBC 计数阳性率比较

组别	n	PCT($\mu\text{g/L}$)			CRP(mg/L)			WCC($10^9/\text{L}$)		
		≤ 2 (阴性)	> 2 (阳性)	阳性率	≤ 8 (阴性)	> 8 (阳性)	阳性率	≤ 20 (阴性)	> 20 (阳性)	阳性率
新生儿脓毒症组	46	6	40	87%	17	29	63%	24	22	48%
对照组	50	44	6	12%	47	3	6%	31	19	38%

表 3 PCT、CRP、WBC 计数对新生儿脓毒症辅助诊断价值比较

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PCT	87	88	0.75
CRP	63	94	0.57
WBC	48	62	0.11

3 讨 论

现在临床缺乏诊断新生儿脓毒症的确切指标, 大部分被怀疑患有新生儿脓毒症的患儿都被应用了广谱抗菌药物, 造成了抗菌药物的滥用; 而且由于新生儿脓毒症患儿诊断治疗困难, 造成了高达 5%~20%^[6] 的病死率。新生儿脓毒症的早期诊断和治疗在降低病死率上至关重要。

PCT 是一种相对分子质量为 13 000 的 116 个氨基酸的残肽, 半衰期为 20~24 h, 稳定性好^[7]。细菌感染时可以诱发 CALC-I 基因表达广泛增强, 机体甲状腺外的其他组织和其他细胞类型, 如肝、肾、胰腺、脂肪和白细胞均可持续释放 PCT^[8]。血清 PCT 浓度在内毒素注射的 2~4 h 后升高, 6 h 后达到峰值, 在 8~24 h 内进入平台期^[9], 感染刺激结束后逐渐恢复其正常水平, 半衰期约为 25~30 h。在对出生后足月和早产新生儿的 PCT 生理波动中一项研究中发现, 新生儿 PCT 水平在出生后快速升高, 在足月儿 24 h 后达到峰值, 早产儿峰值略微提前, 在随后 48 h 后逐渐下降, 在 80 h 后 PCT 对足月儿开始有诊断价值, 5 天后对早产儿有诊断价值^[10]。然而, 另一项研究发现 PCT 在早产儿的血清浓度降低^[11]。现在, PCT 已经被证实为一项在细菌感染性疾病诊断中比 CRP 和细胞活素更灵敏的指标。

目前 WBC 计数是临床新生儿脓毒症诊断的常规指标之一。但 WBC 计数升高不具有特异性, 例如新生儿生理性增高、急性失血、病毒感染、呕吐等 WBC 均可升高。另外一些药物如解热镇痛药可降低白细胞计数^[12]。本实验表明 WBC 计数在新生儿脓毒症组与对照组之间二者阳性率相差不大, 且差异无统计学意义。因此, WBC 计数并不适合作为辅助诊断新生儿脓毒症的指标, 只能作为细菌感染的辅助诊断指标。

CRP 是一种急性反应时相蛋白, 机体感染时, CRP 水平升高^[13]; 在少数新生儿非感染性疾病中, 如严重妊娠感染风险^[14]、皮质醇类激素使用^[15]、胎粪吸入综合征和早产儿体重过重^[16]时 CRP 水平也可观察到明显升高。PCT 也是一种急性时相反应物, 它分别具有急性反应时相反应蛋白、激素和

表 1 血浆 PCT、CRP、WBC 计数比较

组别	PCT($\mu\text{g/L}$)	CRP(mg/L)	WBC($\times 10^9/\text{L}$)
新生儿脓毒症组	19.0 $\pm$ 4.52	39.10 $\pm$ 15.20	15.21 $\pm$ 5.49
对照组	0.16 $\pm$ 0.06	1.45 $\pm$ 0.56	10.69 $\pm$ 2.19
P	< 0.01	< 0.01	> 0.05

细胞活素的特点。新生儿感染、颅内出血、胎儿产前窒息、呼吸窘迫综合征、血氧不足、血流动力学障碍、气胸、新生儿复苏和妊娠期糖尿病均可导致 PCT 水平升高^[17-20]。本研究表明, CRP 检查的特异性(90%)略高于 PCT(87%), 但是灵敏度(63%)远远低于 PCT(87%)。这些实验结果与 Janota 等^[21]在 2001 年的研究结果相似。Bonac 等^[22]也比较了 CRP、PCT 对 58 例早发型新生儿脓毒症患儿不同诊断价值。他们发现 CRP 的灵敏度和特异性分别为 36% 和 89%, PCT 的灵敏度和特异性分别为 59% 和 82%。约登指数表示筛检方法发现真正的患者与非患者的总能力。指数越大说明筛查实验的效果越好, 真实性越大。研究中 PCT 的约登指数均明显高于 CRP 和 WBC 计数。

综上所述, PCT 作为辅助诊断新生儿脓毒症的实验室检查指标其作用要优于 CRP 和 WBC 计数。

参考文献

- Remington JS, Klein JO. Current concepts of infections of fetus and newborn infant[J]. Philadelphia, 1995, 23(1): 1-10.
- Osrin D, Vergnano S, Costello A. Serious bacterial infections in the newborn infants in developing countries[J]. Curr Opin Infect Dis, 2001, 17(2): 217-224.
- Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate[J]. Pediatr Clin North Am, 2004, 51(8): 937-224.
- Hammerschiag MR, Klein JO, Herschel M, et al. Patterns of use of antibiotics in two newborn nurseries[J]. N Engl J Med, 1988, 235(12): 1268-1269.
- Philip AG, Hewitt JR. Early diagnosis of neonatal sepsis[J]. Pediatrics, 1980, 65(10): 1036-1041.
- Morven SE. Postnatal bacterial infections. Neonatal perinatal medicine[M]. 9th ed. St. Louis: Elsevier Mosby Inc, 2011, 22(7): 793-806.
- 杨公炜, 汪明明, 徐皖苏. 血清降钙素原在临床中的应用[J]. 医学综述, 2005, 11(9): 841-843.
- 任艳丽, 陈涵强. 降钙素原在早期诊断新生儿感染疾病的临床意义[J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 24(2): 125-128.
- Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(16): 1605-1608.
- Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(10): 1053-1059.

高,IMT 逐渐增厚,尤其是在 C 组中,患者 Hcy 水平达最高点,说明 Hcy 增加与颈动脉的狭窄程度成正相关。又通过对比斑块情况发现:研究组中正常例数明显少于对照组($P<0.05$),而有斑块例数明显多于对照组($P<0.05$);3 组 Hcy 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),不稳定性斑块组和稳定斑块组 Hcy 水平与无斑块组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示随着血浆 Hcy 水平增高,IMT 的逐渐增厚,在不稳定斑块组中,患者 Hcy 水平达最高点,说明随着 Hcy 增加加剧了斑块的不稳定性。最后通过对比血浆 Hcy 与动脉硬化分支病变的情况显示:两组高血压患者组间比较结果显示,研究组中血管正常例数明显少于对照组($P<0.05$),而出现血管病变例数明显多于对照组($P<0.05$);无血管病变组与出现血管病变的 3 组血浆 Hcy 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);动脉硬化分支病变 3 组间 Hcy 水平两两比较结果显示差异有统计学意义($P<0.05$),提示 Hcy 水平与颈动脉的病变程度及分支成正相关,且随着病变分支增多及动脉粥样硬化程度加重而明显升高。

本组研究显示血浆 Hcy 高低与颈动脉粥样硬化程度呈正相关。血浆同型半胱氨酸水平(Hcy)越高,颈动脉粥样硬化斑块、病变血管分支、狭窄越严重。Hcy 增高是颈动脉内膜-中层厚度和斑块形成的一个独立危险因素。同时,本研究通过对 Hcy 水平分层分析发现,高水平组 Hcy 不稳定斑块数量明显多于低、中水平组;高水平组 Hcy 的 IMT 明显增厚。因此,本组研究得出:H 型高血压患者 Hcy 水平与颈动脉粥样硬化密切相关。

综上所述,H 型高血压患者中 Hcy 水平参与颈动脉粥样硬化的发生和发展,与颈动脉硬化程度密切相关,随着血浆 Hcy 水平的升高,颈动脉硬化程度增加,血压亦升高。因此,应该重视高血压患者的 Hcy 水平,通过早期筛查及早发现有高 Hcy 的高血压患者,及早控制,可通过降低 Hcy 水平和降压双

管齐下的方法治疗 H 型高血压,在降压基础上联合使用降低同型半胱氨酸的药物可能更有助于减少高血压对心脑血管的损伤,进而降低心脑血管疾病的发生率。

参考文献

- [1] 赵庆霞,卢峰,纪征,等. H 型高血压与急性心肌梗死的相关性[J]. 中华高血压杂志,2011,19(2):139-142.
- [2] 熊军,熊勋波. 急性脑梗死患者同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白及 D-二聚体水平的变化[J]. 检验医学,2011,26(3):198-200.
- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志,2011,3(1):42-87.
- [4] Larry B,Goldstein,Cheryl D,et al. Guidelines for the primary prevention of stroke:a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association [J]. Stroke,2011,42(5):517-584.
- [5] 高明杰,华扬,贾凌云. 2 型糖尿病患者颅内、颈部、下肢动脉粥样硬化性病变的超声研究[J]. 中华医学超声杂志:电子版,2010,7(10):1691-1698.
- [6] 杜继臣,杨旭,普传强,等. 缺血性脑血管病患者颈动脉颅外段动脉粥样硬化的临床特征[J]. 临床神经病学杂志,2007,21(1):1-4.
- [7] 张明玺,罗俊. H 型高血压的病因及发病机制[J]. 心血管病学进展,2012,33(2):253-256.
- [8] 张岩,霍勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压——H 型高血压[J]. 心血管病学进展,2011,32(1):3-5.
- [9] 王中魁,王卫,魏东宁. 高同型半胱氨酸血症与脑梗死 TOAST 亚型关系及治疗研究[J]. 中国医药导刊,2010,12(5):758-759,762.
- [10] Della MD,Beecham A,Rundek T,et al. Genetic linkage of serum homocysteine in Dominican families: the family study of stroke risk and carotid atherosclerosis[J]. Stroke,2010,41(7):1356-1362.

(收稿日期:2014-11-10)

(上接第 914 页)

- [11] Turner D,Hammerman C,Rudensky B,et al. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life:introducing an age related nomogram[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed,2006,91(2):283-286.
- [12] 黄英,刘红联. 降钙素原:全身细菌感染,败血症的标志物[J]. 国外医学:内科学分册,2003,5(1):198-200.
- [13] 冯仁丰. 急性相和 C 反应蛋白[J]. 上海医学检验杂志,1999,14(2):258-260.
- [14] Mathai E,Christopher U,Mathai M,et al. Is C-Reactive Protein level useful in differentiating infected from uninfected neonates among those at risk of infection[J]. Indian Pediatr,2004,41(8):895-900.
- [15] Chiesa C,Natale F,Pascone R,et al. C reactive protein and procalcitonin:reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period[J]. Clin Chim Acta,2011,412(10):1053-1059.
- [16] Hofer N,Müller W,Resch B. Non-infectious conditions and gestational age influence C-reactive protein values in newborns during the first 3 days of life[J]. Clin Chem Lab Med,2011,49(3):297-302.
- [17] Joram N,Muller JB,Denizot S,et al. Umbilical cord blood procal-

- citonin level in early neonatal infections;a 4-year university hospital cohort study [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2011,30(10):1005-1013.
- [18] Ng Pak C,Lam Hugh S. Diagnostic markers for neonatal sepsis [J]. Curr Opin Pediatr,2006,18(1):125-131.
- [19] Kuhn P,Escande B,Rivera S,et al. Procalcitonin and neonatal infection[J]. Arch Pediatr,2004,11(5):585-586.
- [20] Stocker M,Hop WC,Rossum AM. Neonatal Procalcitonin Intervention Study (NeoPInS): effect of procalcitonin-guided decision making on duration of antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis,a multi-centre randomized superiority and non-inferiority intervention study[J]. BMC Pediatr,2010,10(1):88-89.
- [21] Janota J,Stranak Z,Belohlavkova S,et al. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis[J]. Eur Clin Invest,2001,31(9):978-983.
- [22] Bonac B,Derganc M,Wrabar B,et al. Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates[J]. Pflugers Arch-Eur J physiol,2000,440(1):72-74.

(收稿日期:2014-12-18)