

• 论 著 •

几种感染指标在儿童细菌性脓毒症的诊断价值

陆文峰, 张 洁, 何 兵[△], 万俊华
(武汉大学人民医院儿科, 湖北武汉 430060)

摘 要:目的 分析白细胞计数(WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLCR)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等指标在儿童细菌性脓毒症早期诊断的临床价值。方法 选取 53 例诊断为细菌性脓毒症住院患者作为研究组,另选取 50 例同期门诊体检健康儿童作为对照组,分别检测 WBC、NLCR、CRP、PCT 水平并比较差异;同时采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各项指标诊断儿童细菌性脓毒症的准确性。结果 53 例儿童细菌性脓症患者血培养均阳性,以革兰阳性球菌为主(60.4%)。革兰阳性球菌感染组、革兰阴性杆菌感染组 WBC、NLCR、CRP、PCT 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);经 ROC 曲线分析提示 CRP 及联合应用 WBC 与 NLCR 对于诊断细菌性脓毒症有较高的准确性,AUC 为 0.90(0.84~0.97)、0.91(0.84~0.97);联合应用 WBC、NLCR、CRP 与 PCT 4 种指标有更高的准确性,AUC 为 0.97(0.94~1.00);而 WBC、NLCR、PCT 有一定的准确性,AUC 分别为 0.85(0.77~0.93)、0.89(0.82~0.96)、0.88(0.80~0.96)。结论 WBC、NLCR、CRP、PCT 等 4 种感染诊断指标对于早期诊断儿童细菌性脓毒症均有价值,联合应用 4 种指标有更高的准确性。

关键词: 儿童; 细菌感染; 早期诊断; 临床研究

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.016 **中图法分类号:**R725

文章编号:1673-4130(2020)01-0061-04 **文献标识码:**A

Diagnostic value of several infection indexes in children with bacterial sepsis

LU Wenfeng, ZHANG Jie, HE Bing[△], WAN Junhua

(Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the roles of several indicators, including white blood cell (WBC), neutrophil lymphocyte count ratio (NLCR), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) in early diagnosis of bacterial sepsis in children. **Methods** 53 in-patients who diagnosed as bacterial sepsis were selected as study objects and 50 outpatient healthy children as controls. WBC, NLCR, CRP and PCT were determined. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate several indicators in the diagnosis of bacterial sepsis in children. **Results** The blood cultures of 53 in-patients were positive, and Gram-positive cocci were the most common (60.4%). The levels of WBC, NLCR, CRP and PCT in Gram-positive cocci infection group and Gram-negative bacilli infection group were significantly higher than those in non-infected group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that CRP and the combination of WBC and NLCR had high accuracy in the diagnosis of bacterial sepsis in children, the areas under curves (AUC) were 0.90 (0.84–0.97), 0.91 (0.84–0.97). The combination of WBC, NLCR, CRP and PCT had higher accuracy, and AUC was 0.97 (0.94–1.00). WBC, NLCR and PCT had certain accuracy, and AUC were 0.85 (0.77–0.93), 0.89 (0.82–0.96), 0.88 (0.80–0.96). **Conclusion** WBC, NLCR, CRP and PCT play roles in the early diagnosis of bacterial sepsis in children and the combination of WBC, NLCR, CRP and PCT had higher accuracy.

Key words: child; bacterial infections; early diagnosis; clinical study

由于免疫功能不完善、抗菌药物滥用等因素,细菌感染无疑已经成为儿童健康的重要威胁,如延误诊治可出现脓毒症甚至脓毒症休克、多脏器功能障碍等,更加导致了细菌感染的高发病率、高致死率;据统计儿童重症监护病房中脓毒症发病率可高达 23.0%,而每年全球因严重感染死亡的儿童和新生儿数可高

作者简介:陆文峰,男,主治医师,主要从事儿童常见病诊治及危重症救治方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: hb0701@sina.com。

本文引用格式:陆文峰,张洁,何兵,等. 几种感染指标在儿童细菌性脓毒症的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 61-64.

达 600 万^[1],因此对儿童细菌性脓毒症早期识别和目标导向治疗至关重要。随着医学不断发展,炎症指标中白细胞计数(WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLCR)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等具有检测迅速、准确性高的优点,均可作为细菌感染的早期诊断指标,为临床儿童细菌性脓毒症提供了重要诊断工具^[2-3]。细菌性脓毒症诊断目前世界范围内广泛采用的仍是以全身炎症反应综合征(SIRS)为基础的诊断标准,随着医学进步新的诊断标准已出现,也为临床工作带来一些突破。为此,本研究拟分析上述指标在早期诊断儿童细菌性脓毒症中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 7 月至 2018 年 6 月本院儿科 53 例诊断为细菌性脓毒症的住院患者作为研究组,血培养均阳性,分别根据血培养结果选入革兰阳性球菌感染组和革兰阴性杆菌感染组。同时采用简单随机抽样法选取同时期 50 例体检健康儿童为对照组。103 例研究组中,男 50 例(48.5%),女 53 例(51.5%),平均年龄 3.18 岁,其中研究组与对照组平均年龄、性别分布差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 采集所有患者使用抗菌药物治疗前的静脉血进行检验。严格无菌操作下采血 2 mL 注入专用血培养瓶中行培养及药物敏感试验;血常规采用 XE-2100 全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司)检测;CRP 采用 i-CHROMA Reader 免疫荧光分析仪(韩国 Boditech MED 公司)及配套试剂(免疫荧光法)检测;PCT 采用 PCT-Q 检测卡(德国 B. R. A. H. M. S 公司)及配套试剂(酶联免疫荧光法)测定;上述指标均严格按仪器和试剂盒说明书进行检验。

1.3 方法 细菌性脓毒症诊断标准需满足条件,即细菌感染引起的 SIRS。SIRS 诊断参考 1996 年 HAYDEN 所提出的诊断标准:(1)体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<$

$36\text{ }^{\circ}\text{C}$;(2)心率大于各年龄组正常均值加 2 个标准差;(3)呼吸大于各年龄组正常均值加 2 个标准差或 $\text{PaCO}_2<4.3\text{ kPa}(32\text{ mm Hg})$;(4)白细胞(WBC)总数 $>12.0\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0\times 10^9/\text{L}$,或杆状核细胞比率 $>10\%$;具备上述 4 项中 2 项及以上即可诊断^[4]。记录所有研究组血培养、血常规、CRP、PCT 等结果,并对检验结果进行对比分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。呈正态分布的数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,呈非正态分布的数据以中位数(四分位数) $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 表示,多组间比较采用方差分析检验或 Kruskal-Wallis 检验,组间多重比较采用 Tambane/S T^2 法或 Nemenyi 法;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用接受者操作特性(ROC)曲线作为反映灵敏度和特异度连续变量的综合指标,其曲线下面积(AUC)越大,诊断准确性越高,AUC 在 0.5~0.7 时有较低的准确性,0.7~0.9 时有一定的准确性,0.9 以上时有较高的准确性。

2 结 果

2.1 病原菌分析 53 例诊断为细菌性脓症患者血培养均阳性;其中革兰阳性球菌 32 例(60.4%),平均年龄 3.14 岁,平均病程 11.66 d;革兰阴性杆菌 21 例(39.6%),平均年龄 3.25 岁,平均病程 14.86 d;年龄及病程间差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 革兰阳性球菌感染组、革兰阴性杆菌感染组及对照组间各指标检测结果的比较 革兰阳性球菌感染组、革兰阴性杆菌感染组及对照组间 WBC、NLCR、CRP、PCT 水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其中革兰阳性球菌感染组、革兰阴性杆菌感染组 WBC、NLCR、CRP、PCT 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);革兰阳性球菌感染组和革兰阴性杆菌感染组间 WBC、NLCR、CRP、PCT 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各指标检测结果的比较

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/\text{L}$)	NLCR	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
革兰阳性球菌感染组	32	17.30 $\pm$ 9.37	3.39(1.44~7.58)	15.14(5.29~88.44)	0.50(0.11~1.56)
革兰阴性杆菌感染组	21	14.43 $\pm$ 9.21	1.31(0.89~4.44)	45.56(11.91~67.76)	0.40(0.19~11.68)
对照组	50	6.89 $\pm$ 1.90	0.47(0.33~0.68)	1.49(0.78~3.69)	0.06(0.05~0.09)
统计值		25.20	48.98	50.18	45.86
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 各项指标诊断细菌性脓毒症的 ROC 曲线的分析 ROC 曲线分析显示,CRP 诊断儿童细菌性脓毒症有较高的准确性,AUC 为 0.90(0.84~0.97);联合应用 WBC 与 NLCR 也有较高的准确性,AUC 为

0.91(0.84~0.97);联合应用 WBC、NLCR、CRP 与 PCT 4 种指标有更高的准确性,AUC 为 0.97(0.94~1.00);而 WBC、NLCR、PCT 有一定的准确性,AUC 分别为 0.85(0.77~0.93)、0.89(0.82~0.96)、0.88

(0.80~0.96)。见图 1。

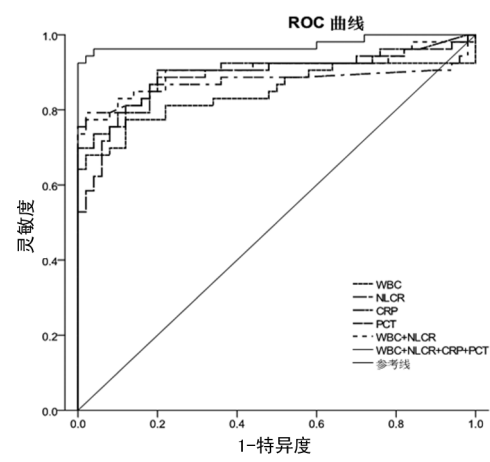


图 1 各项指标诊断细菌性脓毒症的 ROC 曲线分析

3 讨论

儿童由于免疫功能不完善、抵抗力低下容易受到细菌等致病原感染,且常常症状缺乏特异度、并发症后遗症多可能会为诊断治疗带来一定延误和困难,少数甚至很快发展成重症病例。虽然随着医学飞速发展和抗菌药物广泛使用,细菌感染性疾病已逐年减少,但由于抗菌药物滥用、环境变化等诸多因素,耐药菌甚至“超级细菌”出现、重症感染病例有增无减等成为不得不面对的重大棘手问题^[5]。鉴于发病率及病死率仍相当高,同时也为了最大程度减免错失最佳治疗时机的风险,早期诊断儿童细菌感染尤其是细菌性脓毒症就显得颇为重要。

本次研究表明,儿童细菌感染常见病原依次为肺炎链球菌、黏质沙雷菌、人葡萄球菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等,以革兰阳性球菌为主(60.4%),革兰阴性杆菌也不少见(39.6%);高发人群仍是婴幼儿,这与此类儿童免疫功能极不完善、感染症状缺乏特异性等更加显著相关。以革兰阴性杆菌为例,病程可长达 2 周,无疑造成了对于儿童健康的巨大威胁以及家庭、社会的严重负担。

细菌性脓毒症诊断的金标准是血培养,但其检验周期一般在 48 h 以上,且有易受抗菌药物影响、阳性率有限、假阳性率也不低等不足,容易造成误诊、漏诊,如果仅依赖血培养结果对临床救治是十分不利的,而找到灵敏度高、特异度强且能判断严重程度的早期诊断指标更有意义^[1]。分子生物学、免疫学等学科不断发展为此带来越来越多的可能,近年来许多高灵敏度、高特异度的检测指标不断应用于临床,目前以血常规、CRP、PCT 等最多见且意义显著,为临床儿童感染性疾病尤其是细菌性脓毒症提供了重要诊断工具^[2]。血常规是最经典的实验室检查,操作简单、检测迅速,其中 WBC 是较为敏感的炎症指标,NLCR 更是可作为急诊评估细菌性脓毒症病情的特异指

标^[3]。PCT 是甲状腺 C 细胞产生的一种糖蛋白,正常状态下血清中浓度极低,在严重细菌感染时甲状腺外组织也会大量产生并释放入血液循环中,血浆水平一般于感染后 2 h 开始升高,12~48 h 达高峰^[6]。另外,病毒感染、免疫损害等炎症情况下 PCT 一般不升高,这与机体产生的干扰素相关,不过也有学者做出的研究表明 PCT 对于儿童细菌性脓毒症早期诊断及评估严重程度仍不够理想^[1]。CRP 是肝脏产生的急性时相反应蛋白,正常机体血清中含量很少,但在炎症等应激状态下其合成量于 6 h 内会迅速增加,约 48 h 达峰值,可较好的反映炎症反应程度,是临床中最早应用于感染诊断的生物标志物之一,而且由于其高敏感度,目前 CRP 已成为临床上广泛应用的细菌性脓毒症早期辅助诊断指标,但其特异度较差,可能会给临床判断带来一定的影响^[7]。本研究分析表明革兰阳性球菌感染组、革兰阴性杆菌感染组 WBC、NLCR、CRP、PCT 水平均显著高于对照组,而革兰阳性球菌感染组和革兰阴性杆菌感染组间 WBC、NLCR、CRP、PCT 水平差异无统计学意义;因此,WBC、NLCR、CRP、PCT 等 4 种感染诊断指标对于早期诊断儿童细菌性脓毒症均有价值,但它们对于区分细菌种类无甚意义;另外,经 ROC 曲线分析及比较 AUC、CRP 及联合应用 WBC 与 NLCR 诊断细菌性脓毒症有较高的准确性,联合应用 WBC、NLCR、CRP 与 PCT 4 种指标有更高的准确性,而 WBC、NLCR、PCT 也均有一定的准确性。临床上 WBC、NLCR、CRP、PCT 等 4 项感染指标均相对廉价且检验结果易获得,应用价值较高。

细菌性脓毒症是因细菌入侵机体血液等部位导致感染从而引起宿主反应失调进而导致危及生命的器官功能障碍,其临床病理过程涉及了机体炎症、免疫、凝血、组织损伤等,临床诊断和严重程度评估也因症状和体征高度变异和非特异度而表现的复杂化^[8]。最新的脓毒症 3.0 诊标准为感染或可疑感染患者伴有 SOFA 评分 ≥ 2 分,核心是机体对感染的反应失调和器官功能障碍,体现了细胞水平的病理生理及生化异常,对脓毒症病理生理机制的描述似乎更接近体内真实的情况,目前已多有研究证实 SOFA 评分系统对脓症患者病情评估的准确性较高^[9-11]。往期研究表明基于 SIRS 的脓毒症 1.0 标准缺乏特异度,仅以 SIRS 作为脓毒症的诊断标准不够全面,SIRS 本身也很难全面客观地反映感染导致的器官功能障碍及其严重程度的病理生理特点^[12];但依临床经验来看 SIRS 依旧是脓毒症诊断的重要条件,而且其最大功效就在于高度敏感性,从客观上提高了临床医生的重视程度以及脓毒症的检出率;对于医疗水平参差不齐的中国,早期筛查脓毒症对于早期识别、早期诊断和

早期治疗尤显重要;因此,脓毒症 3.0 尚不完全适合儿童,而以 SIRS 为基础的脓毒症 1.0 目前也不该被摒弃^[13]。

4 结 论

儿童细菌性脓毒症早期诊断意义重大,及时干预可显著降低病死率;在发病最初几小时内就进行早期识别和目标导向治疗是显著改善结局、预后的关键^[14]。感染指标 WBC、NLCR、PCT、CRP 等诊断细菌性脓毒症准确性较高,临床应用广泛;而对上述指标采取连续、动态和组合的检测方法可提高准确性,更加有助于临床中对儿童细菌性脓毒症进行诊断、病情评估和预后判断^[15]。而如何进一步提高儿童细菌性脓毒症诊断的敏感性、特异性以及脓毒症 3.0 的应用推广仍需要更多的临床研究和实践。

参考文献

- [1] 肖婷,吴定昌. 儿童脓毒症实验室检查的若干进展[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(15):2139-2142.
- [2] CHO S Y, CHOI J H. Biomarkers of sepsis[J]. Infect Chemother,2014,46(1):1-12.
- [3] 冯超,马晓迪,褚云卓,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比率对细菌性脓毒症病情的评估[J]. 中国医科大学学报,2015,44(11):1007-1011.
- [4] HAYDEN W R. Sepsis terminology in pediatrics[J]. J Pediatr,1994,124(4):657-658.
- [5] RAPPUOLI R, BLOOM D E, BLACK S. Deploy vaccines to fight superbugs[J]. Nature,2017,552(7684):165-167.
- [6] 禄婷婷,冉连会,谭玉洁. 两种检测系统测定血清降钙素原的比较研究[J]. 贵州医药,2017,41(1):35-36.
- [7] ANUSH M M, ASHOK V K, SARMA R I N, et al. Role

of C-reactive protein as an indicator for determining the outcome of sepsis[J]. Indian J Crit Care Med,2019,23(1):11-14.

- [8] 张铁凝,刘春峰. 2016 国际脓毒症和脓毒性休克管理指南解读[J]. 中国小儿急救医学,2017,24(3):186-194.
- [9] SEYMOUR C W, LIU V X, IWASHYNA T J, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis; for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):762-774.
- [10] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- [11] SHANKAR-HARI M, PHILLIPS G S, LEVY M L, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock; for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA,2016,315(8):775-787.
- [12] 金林梅,齐霁,李玉梅. 脓毒症 3.0 在儿童脓毒症诊断的运用——我们还有很多工作要做 [J]. 中国小儿急救医学,2017,24(7):486-490.
- [13] 王荃,武洁. SIRS 标准需要摒弃吗[J]. 中国小儿急救医学,2017,24(7):495-498.
- [14] 蔡国龙,童洪杰,郝雪景,等. 早期目标导向治疗对严重脓毒症/脓毒性休克患者病死率的影响:系统文献回顾与 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(6):439-442.
- [15] 孙泰,龚涛. 重症感染儿童抗生素治疗前后降钙素原及白细胞水平变化及意义[J]. 中国妇幼保健,2018,33(6):1305-1307.

(收稿日期:2019-06-14 修回日期:2019-09-22)

(上接第 60 页)

- [6] AFDHAL N, MCHUTCHISON J, BROWN R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease [J]. J Hepatol,2008,48(6):1000-1007.
- [7] NORTHUP P G, CALDWELL S H. Coagulation in liver disease;a guide for the clinician[J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2013,11(9):1064-1074.
- [8] 刘金涛. 自身抗体测定在临床自身免疫性肝病中的作用和诊断意义[J]. 免疫学杂志,2013,29(3):267-272.
- [9] LIBERAL R, MIELI-VERGANI G, VERGANI D. Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis [J]. J Autoimmun,2013,46:17-24.
- [10] HEALEY R, CORLESS L, GORDINS P, et al. Do anti-smooth muscle antibodies predict development of autoimmune hepatitis in patients with normal liver function: a retrospective cohort review[J]. Autoimmun Rev,2016,15(7):668-672.
- [11] 谭立明,王园园,李华,等. 161 例自身免疫性肝病患者相关自身抗体检测的临床研究[J]. 免疫学杂志,2012,28

(12):1061-1064.

- [12] 孙丽梅,王—鹏,刘燕敏,等. 抗线粒体抗体 M2 亚型在非原发性胆汁性肝硬化患者中的特点[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(5):343-349.
- [13] LIU B, SHI X H, ZHANG F C, et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis[J]. Liver Int,2008,28(2):233-239.
- [14] JULIUSSON G, IMAM M, BJÖRNSSON E S, et al. Long-term outcomes in antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis[J]. Scand J Gastroenterol,2016,51(6):745-752.
- [15] CHANTRAN Y, BALLOT É, JOHANET C. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Antimitochondrial autoantibodies[J]. Clin Res in Hepatol Gastroenterol,2013,37(4):431-433.

(收稿日期:2019-05-26 修回日期:2019-09-04)