

炎性细胞因子与血培养检测对新生儿脓毒症早期诊断的意义

梅方超¹, 汪宏良², 李 艳^{1△} (1. 武汉大学人民医院检验科, 武汉 430060; 2. 湖北省黄石市中心医院检验科 435000)

【摘要】 目的 研究降钙素原(PCT)与 N 末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞(WBC)计数、血培养联合检测对新生儿脓毒症早期诊断的意义。方法 选择武汉大学人民医院 2012 年 12 月至 2013 年 12 月诊断为新生儿脓毒症患儿 58 例为脓毒症组; 另外选择新生儿非脓毒症 61 例为非脓毒症组。对两组患儿血液中的 PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数及血培养在不同时期进行检测, 对结果进行统计学分析。结果 脓毒症组患儿血液中 PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数及血培养检测结果与非脓毒症组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 新生儿脓毒症组治疗前后五项检测结果比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。五项联合动态监测检测敏感性均高于三项联合动态检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数及血培养五个项目的联合检测对新生儿脓毒症早期诊断具有很高的临床价值。

【关键词】 新生儿脓毒症; 降钙素原; N 末端脑钠肽前体; 超敏 C 反应蛋白; 白细胞计数

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.030 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2716-02

Significance of combined detection for inflammatory cytelines and blood culture in early diagnosis of neonatal sepsis

MEI Fang-chao¹, WANG Hong-liang², LI Yan^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Huangshi Cental Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China)

【Abstract】 Objective To study the value about combined detection of procalcitonin(PCT), N terminal brain natriuretic peptide precursor(NT-pro-BNP), high sensitivity C-reactive protein(hs CRP), leukocyte (WBC) count and blood culture for early diagnosis of neonatal sepsis. Methods Fifty and eight of new born babies with neonatal sepsis were selected into study group, 61 new born babies without neonatal sepsis were recruited into observation group. The levels of PCT, NT-pro-BNP, hs-CRP, WBC count and blood cultures were took in different periods and compared. Results The levels of PCT, NT-pro-BNP, hs-CRP, WBC count and blood cultures in the study group were significant different with those in the observation group($P < 0.01$). There was a significant difference on the five test results between before and after treatment ($P < 0.01$). The sensitivity of the five combined detection was significant higher than that of the three combined detection($P < 0.05$). Conclusion The combined detection of PCT, NT-pro-BNP, hs-CRP, WBC count and blood culture five projects of has significant clinical value on early diagnosis of neonatal sepsis.

【Key words】 neonatal sepsis; calcitonin original; N terminal brain natriuretic peptide precursor; hyper-sensitive C-reactive protein; leukocyte

脓毒症病情凶险, 病死率高, 全球每年有 1 800 万脓毒症病例, 并且还以每年 1.5%~8.0% 的速度上升。据国外流行病学调查显示, 脓毒症的病死率已经超过心肌梗死, 成为重症监护病房内非心脏病死亡的主要原因^[1]。脓毒症治疗花费高, 医疗资源消耗大, 严重影响人类的生活质量, 已对人类健康造成巨大威胁^[2]。近年来, 尽管抗感染治疗和器官功能支持技术取得了长足的进步, 脓毒症的病死率仍高达 30%~70%, 特别是新生儿, 由于其免疫系统尚未发育完善, 一旦患上脓毒症, 病死率更高^[3]。故新生儿脓毒症的早期准确诊断至关重要。而目前临床最常用的辅助诊断指标是超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞(WBC)计数、血培养三项联合检测, 但其诊断敏感性并不高。因此, 寻找一种能早期准确诊断新生儿脓毒症的方法是临床工作者共同关注的课题。本研究通过动态监测新生儿脓毒症患儿及新生儿非脓毒症患儿血液中降钙素原(PCT)、N 末端脑钠肽前体(NT-pro-BNP)、hs-CRP、WBC 计数及血培养等五个指标, 探讨联合检测对早期诊断新生儿脓毒症

的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2012 年 12 月至 2013 年 12 月诊断为新生儿脓毒症患儿 58 例为脓毒症组, 年龄 1 周至 1 个月, 入选患儿均有全身炎症及感染症状, 且在发作 3 h 内入院。另外选择新生儿非脓毒症 61 例为非脓毒症组, 年龄年龄 1 周至 1 个月。两组一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 组间具有可比性。

1.2 仪器及试剂 采 ROCHE Cobas6000 全自动生化分析仪及配套试剂检测 PCT; Mini VIDAS 全自动免疫荧光酶标仪及配套试剂检测 NT-pro-BNP; i-CHROMATM 快速检测分析仪及配套试剂检测 hs-CRP; XS-1000i 全自动血细胞计数仪及配套试剂检测 WBC 计数; BacT/ALERT 3D 血培养仪和 VITEK32 全自动细菌鉴定仪做血培养。

1.3 方法 在不同治疗阶段, 抽取患儿 3 mL 静脉血于无抗凝管 1 管中用于检测 PCT。抽取 3 mL 静脉血于肝素抗凝管

中用于检测 NT-pro-BNP。抽取 3 mL 静脉血于 EDTA-K₂ 抗凝管中用于检测 hs-CRP 和 WBC 计数。新生儿培养瓶一瓶 8 mL, 用于血培养, 即刻检测。并对脓毒症患儿的 PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数、血培养, 三项联合检测, 五项联合检测 (PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数、血培养) 绘制新生儿脓毒症的 ROC 曲线, 并计算 AUC, 以评价其在新生儿脓毒症中的诊断效率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件包对数据进行统计学分

析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义, 通过绘制 ROC 曲线和计算曲线下面积 (AUC) 评价检测项目的诊断效率。

2 结果

2.1 两组患儿五项检测结果比较 脓毒症组治疗前与非脓毒症组 PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数、血培养检测结果比较, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。脓毒症组治疗后五项检测结果与治疗前比较, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 见表 1。

表 1 两组患儿五项检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCT($\mu\text{g/L}$)	NT-pro-BNP(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	WBC 计数($\times 10^9/\text{L}$)	血培养阳性率(%)
非脓毒症组	61	0.08 \pm 0.02	337.32 \pm 294.16	0.86 \pm 0.51	6.50 \pm 2.05	11 \pm 2
脓毒症组 治疗前	58	23.50 \pm 4.03 ^a	2 715.71 \pm 1 673.82 ^a	41.5 \pm 21.05 ^a	28.50 \pm 15.05 ^a	76 \pm 23 ^a
治疗后	58	0.22 \pm 0.03 ^b	305.61 \pm 268.71 ^b	3.50 \pm 0.23 ^b	5.60 \pm 3.12 ^b	12 \pm 3 ^b

注: 与非脓毒症组比较, ^a $P<0.05$; 与治疗前比较, ^b $P<0.05$ 。

2.2 脓毒症患儿不同指标各时段敏感度比较 五项联合检测在脓毒症患儿高烧发作 3 h 内敏感性即可达 98%, 高于单项检测及三项联合检测。见表 2。

表 2 脓毒症患儿不同指标各时段敏感度比较 (%)

检测指标	检测时间				
	即刻	3 h	12 h	24 h	48 h
PCT	62	78	82	83	83
NT-pro-BNP	51	63	72	73	94
hs-CRP	63	68	73	77	86
WBC 计数	66	67	75	79	87
血培养	52	73	78	81	85
三项联合检测	86	89	91	93	95
五项联合检测	95	98	100	100	100

3 讨论

脓毒症又称“多发脓肿”, 属于病情较重的全身性化脓性感染之一^[4]。美国胸科医师学会 (ACCP) 和危重病医学会 (SCCM) 描述全身炎症反应综合征 (SIRS) 是发生外伤、感染、烧伤、胰腺炎和其他疾病后的非特异炎症过程^[5], 脓毒症被定义为 SIRS 加感染。新生儿脓毒症由于不能早期诊断, 漏诊率较高, 病死率较高^[6]。传统的诊断指标是 hs-CRP、WBC 计数及血培养, 这三项指标联合诊断新生儿脓毒症具有很高的特异性^[7], 但均在脓毒症后期才会升高, 而此时已是新生儿脓毒症后期, 治疗效果已经不是很好^[8]。

PCT 是一种蛋白质, 在全身严重细菌感染和脓毒症的辅助和鉴别诊断中具有很高的特异性和敏感性, 对临床合理使用抗菌药物也有指导意义^[9]。NT-pro-BNP 作为心脏病患儿病情及危险分级的评估指标, 目前认为其在非心源性疾病如脓毒症诊断方面也有重要价值^[10]。传统认为 NT-pro-BNP 是由各种病理或生理产生室壁应力刺激心肌细胞的 BNP 基因转录产生。最近的研究认为, 通过 CD14、p38MAPK、GATA 等途径, 也可导致 BNP 基因启动子的激活。其他如 IL-6、TNF、Ot 等促炎性因子及血管加压素、内皮素、缺血损伤/缺氧等也可以促使 BNP 基因信使 RNA 表达^[6]。这些促炎性因子及缺血、缺氧刺激也是脓毒症病理的关键因素。当脓毒症发生多器官

功能衰竭累及心肌时, 则将导致大量的 NT-pro-BNP 释放^[7]。

本研究结果表明, 脓毒症组患儿 NT-pro-BNP 水平明显高于新生儿非脓毒症组, 新生儿脓毒症患儿由于大量炎症因子的释放, 可激活 BNP 基因促进 NT-pro-BNP 释放, 说明监测 NT-pro-BNP 在血浆中的水平对新生儿脓毒症的诊断具有重大意义。

脓毒症组患儿血液中 PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数及血培养检测结果与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), 脓毒症组治疗前后五项检测结果比较有统计学意义 ($P<0.01$), hs-CRP、WBC 计数、血培养、PCT 和 NT-pro-BNP 这五项指标联合检测时, 在脓毒症患儿高烧发作 3 h 内敏感性即可达到 98%, 有效提高了新生儿脓毒症早期诊断的敏感性。

综上所述, PCT、NT-pro-BNP、hs-CRP、WBC 计数及血培养联合检测能有提高新生儿脓毒症早期诊断的敏感性, 可为患儿治疗争取宝贵的时间。

参考文献

- [1] Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2011, 154(4): 268-282.
- [2] Batzofin BM, Sprung CL, Weiss YG. The use of steroids in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(5): 735-743.
- [3] 梅娟, 朱凤娜, 刘玘, 等. 降钙素原检测对儿童脓毒症早期诊断的临床意义[J]. 职业与健康, 2011, 20(20): 2393-2395.
- [4] 刘潇. 儿童脓毒症 N 末端脑钠素原水平的变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(3): 427-428.
- [5] 陆海燕. 降钙素原对新生儿败血症早期诊断的意义[J]. 临床医药实践, 2011, 20(9): 643-644.
- [6] 靳瑞霞. 降钙素原和 C 反应蛋白联合检测在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(18): 268-269.
- [7] 王越, 张森. 降钙素原与血清 hs-CRP 联合测定对新生儿脓毒症早期诊断治疗的价值[J]. 中外健康文摘, 2012, 6(1): 231-233.
- [8] 刘德贝, 曹艳林, 邹飞扬, 等. 超敏 CRP、(下转第 2719 页)

交检测^[5]。先将标本固定进行包埋切片处理,将组织切片烤片过夜,组织切片脱蜡,脱水,浸入蛋白酶 K 工作液中,漂洗 2 次。将组织切片再次进行脱水,干燥玻璃片,与探针杂交过夜,洗片后染色加盖玻片。

1.3 结果判定 免疫组化法检测结果判定:400 倍视野下清晰见棕黄色颗粒为阳性,表达不清晰为阴性^[6]。荧光原位杂交结果判定:计数细胞集合中各信号清晰可见,细胞核清晰无重叠现象,统计细胞中红信号数/细胞中绿信号数比值,比值小于 1.8 为阴性,比值大于 2.2 为阳性^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BRCA-1 基因检出结果比较 BRCA-1 基因在导管内瘤阳性率为 62.3%(5/8),浸润性导管瘤阳性率为 77.3%(54/70),乳腺髓样瘤阳性率为 71.4%(5/7),差异无统计学意义($P>0.05$)。BRCA-1 基因在有淋巴转移患者阳性率为 62.9%(22/35),无淋巴转移患者阳性率为 82.5%(33/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 HER-2 基因阳性检出结果比较 在 85 例乳腺癌病理标本中,其阳性检出率为 48.2%(41/85);有淋巴转移患者阳性率为 88.6%(31/35)例,无淋巴转移患者阳性率为 25.0%(10/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

乳腺癌是复杂的恶性疾病,其发病率呈逐年上升趋势,严重影响女性健康及生活质量。现阶段对乳腺癌的治疗主要采用外科手术、辅助药物及放疗治疗,但其预后效果并不理想。早期预防和诊断乳腺癌,采取合理的基因靶向治疗是延长患者生存时间,提高预后的有效方法。乳腺癌的发生、发展由多种基因参与完成,在这一复杂的病理过程中,对蛋白质表达的深入了解可进一步了解基因的变化和其发病机制。BRCA-1 基因是与乳腺癌发生相关的抑癌基因,可作为辅助诊断、预防、治疗乳腺癌的重要生物学标志物。检测乳腺癌手术病理组织中的 BRCA-1 和 HER-2 情况,可分析两个基因表达与乳腺癌病理特征之间的关系。

BRCA-1 为一种肿瘤抑制基因,其抑癌作用主要呈隐性,在细胞增殖时 BRCA-1 可抑制细胞分裂,诱发细胞凋亡,是一种重要的细胞周期负调控因子^[8]。当 BRCA-1 发生基因突变后,其丧失调控能力,细胞失去正常分化、增殖作用,导致细胞发生恶变。BRCA-1 基因为乳腺癌的易感基因,具有修复 DNA、调节细胞周期、转录激活基因等功能。有文献报道显示,家族性乳腺癌患者的 BRCA-1 基因突变,导致 BRCA-1 蛋白表达丧失或功能改变,从而使家族性乳腺癌的发病率明显升高。

HER-2 基因是人类原癌基因的一种,定位在人染色体上,

本身具有刺激生长性,是一种跨膜酪氨酸激酶受体,功能区主要包括细胞内区、细胞外区和跨膜区,对细胞的增殖、分化、转化、凋亡起到重要的调控作用。正常状态下 HER-2 基因处于非激活状态,参与细胞的正常分化、生长。HER-2 是乳腺癌重要的预测和预后标志物。当其因外界某种刺激过度表达时,会导致细胞无节制生长,细胞发生癌变。有文献报道显示^[8],大部分乳腺癌患者均存在 HRE-2 基因扩增。HER-2 的扩增不但与乳腺癌的发生、发展有相关性,也是制定有效治疗方案的重要参考指标。

学者发现 BRCA-1 的类型和病理特征与 3 阴性乳腺癌间存在某种联系。本研究结果显示,BRCA-1 基因与 HER-2 基因在导管内癌、浸润性导管癌和乳腺髓样癌之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而在有淋巴转移和无淋巴转移患者中的阳性率分别为 62.9%、82.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。同时,BRCA-1 检出阳性的乳腺癌病理检查中 HER-2 阳性率较低,说明 HER-2 阳性率可作为 BRCA-1 乳腺癌相对独立的预后指标。

综上所述,BRCA-1 蛋白、HER-2 基因在乳腺癌中发挥了无法替代的作用,与乳腺癌的发生、发展有密切关系。

参考文献

- [1] 利基林,唐艳萍,梁新强,等.乳腺癌患者 BRCA-1 蛋白表达与 HER-2 基因扩增的相关性[J].广西医学,2013,35(4):396-398.
- [2] 孟荣荣,应明真,王雅杰.BRCA 基因相关散发性乳腺癌研究进展[J].医学研究杂志,2012,41(4):4-7.
- [3] 阮建波,康东平.乳腺癌手术标本 BRCA-1 蛋白表达与 HER-2 基因扩增的临床意义[J].求医问药:学术版,2011,9(3):36.
- [4] 赵善鹏,于泽平,顾军,等.乳腺癌组织中 BRCA1 的蛋白表达与乳腺癌的相关性分析研究[J].医学研究生学报,2011,24(10):1049-1053.
- [5] 吴涛,欧江华,哈木拉提·吾甫尔.新疆遗传性乳腺癌 BRCA-1/2 基因突变检测的研究[J].新疆医科大学学报,2013,36(10):1442-1446.
- [6] 陈亚民.乳腺癌相关基因表达及其临床意义[J].中国现代医药杂志,2011,13(4):132-136.
- [7] 解云涛.家族性乳腺癌 BRCA1、2 基因突变检测及临床应用[J].中国实用外科杂志,2013,33(3):233-235.
- [8] 任婕,魏敏杰,金锋,等.散发性乳腺癌中影响 BRCA1 蛋白失表达的参数分析[J].中国肿瘤临床,2008,35(2):99-103.

(收稿日期:2014-01-22 修回日期:2014-06-24)

(上接第 2717 页)

IL-6 及 PCT 对新生儿脓毒症早期诊断的意义[J].国际检验医学杂志,2010,31(3):212-213.

- [9] 臧金萍.动态监测重症肺炎并休克患儿血清降钙素原(PCT)水平的临床意义[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(22):255-256.

- [10] 李真玉,刘毅,柴艳芬.血清降钙素原、C 反应蛋白、乳酸、细胞因子及危重病评分对脓毒症预后分析[J].临床荟萃,2011,26(16):1381-1384.

(收稿日期:2014-03-22 修回日期:2014-06-03)