

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.012

降钙素原和 C 反应蛋白水平差值在早产儿败血症中的诊断价值

陈素明,何叶莉,赵利利,洪 炜,王大刚,王 晗[△]

(中国人民解放军第三〇二医院临床检验医学中心,北京 100039)

摘 要:目的 探讨血清降钙素原(PCT)和 C 反应蛋白(CRP)变化差异在早产儿败血症中的诊疗价值。方法 选取该院 2016 年 6 月至 2017 年 6 月收治,且临床确诊为败血症的 25 例早产儿为研究对象,将其与同期在该院接受治疗的 30 例非败血症早产儿的检测结果做对比分析。设初次血培养时间为 d_0 ,分析 d_{-1} , d_0 , d_1 , d_2 和 d_3 的 PCT、CRP 及白细胞(WBC)检测值及差值变化。结果 败血症早产儿 PCT、CRP 和 WBC 在 d_{-1} 开始升高, d_0 达最高值,之后逐渐下降;PCT d_0 、CRP d_0 和 WBC d_0 均值分别为 12.09 ng/mL,48.13 mg/L, 4.63×10^9 g/L。非败血症早产儿未发现明显变化趋势;败血症早产儿 $\triangle$ PCT d_{-1-0} 为 10.87(0.16,57.13)显著高于非败血症早产儿 $\triangle$ PCT d_{-1-0} 0.39(0.02~2.31),差异有统计学意义($P < 0.05$)。对于早产儿败血症诊断, $\triangle$ PCT d_{-1-0} 诊断价值显著高于 $\triangle$ CRP d_{-1-0} ($P < 0.05$); $\triangle$ PCT d_{-1-0} Cut-off 值为 1.49 时,AUC 为 0.91,诊断特异性为 0.96,敏感性为 0.73。 $\triangle$ CRP d_{-1-0} Cut-off 值为 15.40 时,AUC 为 0.69,对早产儿败血症诊断特异性和敏感性分别为 0.86 和 0.69。92% 的败血症早产儿(23 例)PCT 在治疗第 3 天恢复至正常水平。结论 $\triangle$ PCT 和 $\triangle$ CRP 检测可作为临床早期诊断新生儿细菌感染的重要指标。 $\triangle$ PCT 对新生儿败血症的诊治价值更高,其变化值越大,疾病的危险度越高。

关键词:降钙素原; C 反应蛋白; 早产儿; 败血症

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)18-2725-04

Diagnostic value of procalcitonin and C-reactive protein gradient in sepsis of premature infants

CHEN Suming, HE Yeli, ZHAO Lili, HONG Wei, WANG Dagang, WANG Han[△]

(Clinical Laboratory Medicine Center, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of serum procalcitonin (PCT) and C reactive protein (CRP) gradient in the diagnosis and treatment of sepsis in premature infants. **Methods** Twenty-five preterm infants admitted to our hospital from June 2016 to June 2017 were enrolled and clinically diagnosed as sepsis. The results were compared with those of 30 non-sepsis preterm infants treated in our hospital during the same period. Set the initial blood culture time d_0 , analysis of d_{-1} , d_0 , d_1 , d_2 and d_3 PCT, CRP and WBC test values and differences in changes. **Results** In the observation group PCT, CRP and WBC in d_{-1} began to rise, d_0 reached the highest value, then gradually decreased; PCT, CRP and WBC the mean were 12.09 ng/mL, 48.13 mg/L, 4.63×10^9 g/L. The control group did not find a significant change in the trend; The observation group $\triangle$ PCT d_{-1-0} was 10.87 (0.16, 57.13), it was significantly higher than the control group $\triangle$ PCT d_{-1-0} 0.39 (0.02, 2.31), differences were statistically significant ($P < 0.05$). Diagnosis of sepsis in preterm infants, the value of $\triangle$ PCT d_{-1-0} diagnosis was significantly higher than that of $\triangle$ CRP d_{-1-0} , ($P < 0.05$); the $\triangle$ PCT d_{-1-0} cut-off value was 1.49, AUC was 0.91, specificity was 0.96, the sensitivity was 0.73. When the $\triangle$ CRP d_{-1-0} cut-off value was 15.40, AUC was 0.69, diagnostic specificity and sensitivity of the diagnosis of sepsis in preterm infants were 0.86 and 0.69. And 92% patients (23 patients) in control group with PCT recovered to normal levels within third days of treatment. **Conclusion** $\triangle$ PCT and $\triangle$ CRP detection can be used as an important indicator of early diagnosis of neonatal bacterial infection. The $\triangle$ PCT diagnosis and treatment of neonatal septicemia are more important value, the more data changes, the greater the risk.

Key words: procalcitonin; C-reactive protein; premature; infant sepsis

早产儿与足月儿相比未充分摄取生长所需养分,导致组织器官发育不成熟,功能不全,抵抗力低等问

题,易发生败血症。早产儿败血症是早产儿发病和死亡的主要原因,数据显示,在我国感染率和病死率为

1.5%和24.9%^[1]。早产儿感染早期缺乏特异的症状和体征,有些仅表现为嗜睡、反应低下等,易被忽视,使病情加重影响预后,因此,早期诊断显得极为重要^[2-4]。目前,微生物学血培养是诊断败血症的金标准,但早产儿培养所用抽血量难以保证,培养时间一般超过48 h,而且阳性率仅为30%,不利于患儿的早期诊断和治疗。近年研究表明,急性反应相因子在早产儿败血症诊断中具有重要的作用,以降钙素原(PCT)及C反应蛋白(CRP)为代表的血清学指标可以在早期有效预判败血症的发生。为此,本文通过检测PCT、CRP和白细胞(WBC)在早产儿败血症早期及治疗中水平变化差异,评估其在早产儿败血症中临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2016年6月至2017年6月收治的临床确诊为败血症的25例早产儿为观察组,将其与同期在本院接受治疗的30例非败血症早产儿(对照组)的检测结果做对比分析。设初次血培养时间为d₀,分析d₋₁、d₀、d₁、d₂和d₃的PCT、CRP及WBC检测值及差值变化。25例败血症患儿中,男16例,女9例;胎龄35.0~41.6周,平均(35.9±1.2)周;日龄3.0~12.0 d,平均(4.8±1.3) d;体质量2 130.7~3 152.1 g,平均(2 523.2±299.2) g。非败血症患儿中,男16例,女14例;胎龄37.0~43周,平均(38±1.8)周;日龄3.0~10.0 d,平均(5.8±3.7) d;体质量2 641.7~3 302.1 g,平均(2 923.2±299.2) g;高胆红素血症7例、低氧血症6例、呼吸道感染13例、皮肤感染4例。败血症的诊断标准参照2003年中华医学会儿科学分会新生儿学组、中华儿科学杂志编辑委员会制定的新生儿败血症诊疗方案,且血培养为阳性。两组早产儿性别、胎龄、日龄与体质量等数据比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 依据临床医嘱对早产儿采集静脉血3~5 mL,抗凝血检测WBC,非抗凝血离心取血清,检测CRP、PCT。

1.2.2 检测方法 CRP采用免疫比浊法(奥林巴斯AU680全自动生化分析仪,试剂由北京九强有限公司生产,CRP>8 mg/L为阳性),PCT采用化学发光法(Roche公司E601及配套试剂,PCT>0.5 ng/L为阳性),WBC计数采用Sysmex血细胞计数仪及配套试剂,由经培训的专业人员严格按照操作规程操作,仪器均在质控范围内。血培养采用无菌注射器抽取静脉血2~5 mL放入血培养瓶,经血培养仪(Bact/Alert 3D,法国梅里埃公司)培养阳性标本,采用VITEK2细菌鉴定仪(法国梅里埃公司)进行细菌鉴定。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0进行统计分析,非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25},P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验;PCT d₋₁₋₀/CRP d₋₁₋₀分析采用受试者非特异性研究曲线(ROC曲线)分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCT、CRP和WBC检测结果 观察组发病前后连续观察5 d,PCT、CRP和WBC在d₁开始升高,d₀达到最高值,之后逐渐下降,PCT d₀、CRP d₀和WBC d₀均值分别为12.09 ng/mL,48.13 mg/L,4.63×10⁹ g/L。对照组连续观察5 d,与败血症早产儿相比未发现明显变化趋势,见图1。

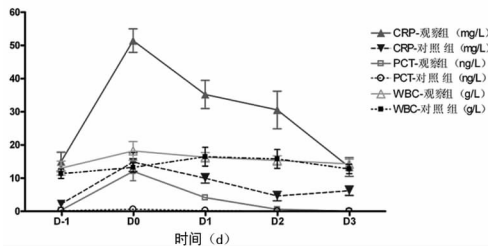


图1 观察组与对照组项目变化趋势图

2.2 PCT、CRP和WBC变化特点 观察组同对照组比较,△PCTd₋₁₋₀、△CRPd₋₁₋₀,差异有统计学意义($P<0.05$),△WBCd₋₁₋₀,差异无统计学意义($P>0.05$);自治疗第2天开始,败血症早产儿同非败血症早产儿比较,CRP、WBC,差异均无统计学意义($P>0.05$)。败血症患儿92%(23例)患儿在治疗第3天PCT恢复至正常范围(PCT<0.5 ng/mL),见表1。

表1 败血症早产儿与非败血症早产儿PCT、CRP、WBC水平变化比较 $[M(P_{25},P_{75})]$

项目	败血症组(n=25)	非败血症患儿(n=30)	P
PCT(ng/mL)			
△PCTd ₋₁₋₀	10.87(0.16,57.13)	0.39(0.02,2.31)	0.01
PCT d ₂	0.61(0.05,3.26)	0.12(0.02,0.44)	0.01
PCT d ₃	0.12(0.02,0.41)	0.09(0.01,0.44)	0.05
CRP(mg/L)			
△CRPd ₋₁₋₀	39.97(0.14,172.50)	12.66(3.84,60.40)	0.01
CRP d ₂	30.57(0.40,165.30)	22.62(0.20,43.20)	0.32

续表 1 败血症早产儿与非败血症早产儿 PCT、CRP、WBC 水平变化比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	败血症组($n=25$)	非败血症患儿($n=30$)	P
CRP d ₃	13.36(1.00,104.50)	16.21(3.84,40.40)	0.58
WBC($\times 10^9$ 个/L)			
Δ WBCd ₋₁₋₀	8.69(0.33,12.28)	2.33(0.10,28.80)	0.16
WBC d ₂	20.34(8.04,23.61)	17.81(6.94,24.57)	0.76
WBC d ₃	16.35(7.32,32.28)	13.87(4.80,17.52)	0.62

2.3 Δ PCTd₋₁₋₀ 和 Δ CRPd₋₁₋₀ 对早产儿败血症的 ROC 曲线分析 Δ PCTd₋₁₋₀ AUC 为 0.91,即临界值(Cut-off)为 1.49 ng/mL 时,诊断菌血症的准确率最高,敏感度和特异度分别为 0.73、0.96, Δ CRPd₋₁₋₀ AUC 为 0.69,即 Cut-off 为 15.40 mg/L 时,敏感度和特异度分别 0.69、0.86,见表 2、图 2。

表 2 Δ PCT 和 Δ CRP 对早产儿败血症的诊断准确性				
项目	AUC	Cut-off 值	敏感性	特异性
Δ PCTd ₋₁₋₀	0.91	1.49	0.73	0.96
Δ CRPd ₋₁₋₀	0.69	15.40	0.69	0.86

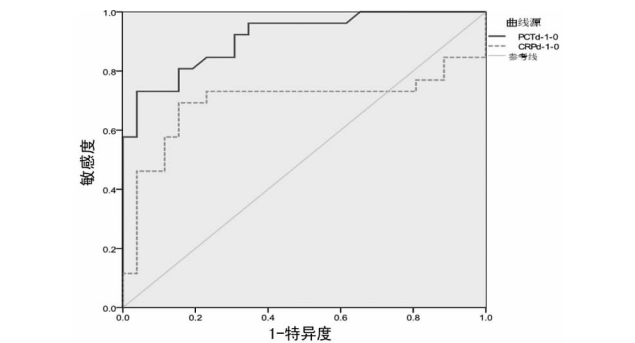


图 2 Δ PCTd₋₁₋₀和 Δ CRPd₋₁₋₀对早产儿败血症的 ROC 曲线

3 讨 论

新生儿败血症是一种由细菌入侵新生儿的血液,并在其中生长与繁殖,从而产生全身性感染的疾病。由于早产儿免疫的特殊性、病原及感染途径多样性及新生儿重症监护室中心静脉置管、气管插管等侵袭性操作技术的广泛应用,使得血流感染发病率较高,如不及早医治,病情会不断恶化,是新生儿特别是早产儿最为常见的一类死亡原因。虽然血培养结果对诊断新生儿败血症有重要的诊断价值,但其操作费时,培养阳性率低,由于污染易产生假阳性,难以早期诊断新生儿败血症,造成延迟的或不必要的治疗^[5-6]。因此,早期的、高敏感度和特异度的实验室指标,在新生儿败血症的早期诊断和治疗方面具有重要的意义。

长期以来,WBC 一直被作为细菌感染的炎症指标而在临床中发挥重要作用,但是由于部分细菌感染患者受多种因素的影响,WBC 数目和分类变化不显著,不能给临床提供更加准确的信息,在全身严重细

菌感染时,WBC 数目有时也只是暂时性或间歇性的增高,而且此检测项目易受各种外界因素的干扰^[7]。本次研究,非败血症患儿包括高胆红素血症、低氧血症、呼吸道感染、皮肤感染,部分患儿 WBC 未随体征变化而升高,甚至出现升高延时而降低的特点,这可能与早产儿自身反应有关,由此 WBC 计数在诊断早产儿败血症和非败血症感染敏感度和特异度方面差异无统计学意义($P>0.05$),证明 WBC 计数早期诊断早产儿败血症不能提供准确信息,这与 POVOA 等^[8]研究结论相一致。

PCT 是降钙素的前肽,是由 116 个氨基酸组成的糖蛋白,相对分子质量为 14.5×10^3 。PCT 在甲状腺 C 细胞合成并通过水解成为由 32 个氨基酸组成成熟的激素^[9]。近年研究表明,PCT 在细菌感染时 3~6 h 开始升高,12~48 h 达高峰,且与细菌内毒素和一些炎性细胞因子具有密切的相关性,而在病毒感染时,PCT 表现为正常或者仅轻度升高,因此,PCT 在临床上通常反映细菌感染及其程度^[10-12]。新生儿出生后 24~48 h 内,PCT 水平呈生理性增高,3 d 后恢复至正常水平,研究表明,新生儿 PCT 在感染时显著升高,可作为感染早期一项实验室指标。

CRP 是由肝脏合成的一种急性反应相蛋白,炎症感染时显著升高,2~3 d 达高峰,广泛应用于感染性疾病诊断中。由于早产儿肝脏等发育不完全,部分细胞未完全成熟,PCT 多不稳定,在早产儿中的水平大多低于新生儿,健康新生儿的 CRP 多低于 $10 \mu\text{g/mL}$,但败血症时 PCT、CRP 在数小时大幅度升高。本次研究,分析败血症和非败血症感染患儿在发病前后连续 5 d 数据,分析发现,败血症组患儿在血培养阳性前,PCT 和 CRP 开始急剧升高,非败血症患儿只有 CRP 有变化,PCT 变化不明显。为了消除自身生理因素带来的误差,本文对发病当天和前 1 d 的差值情况进行分析,研究发现,当 Δ PCTd₋₁₋₀ 达到 1.49 时,其诊断早产儿败血症的敏感度和特异度为 0.73 和 0.96,同时 Δ CRPd₋₁₋₀ 达到 15.40,其诊断早产儿败血症的敏感度和特异度为 0.69 和 0.86。但是,有研究表明,CRP 在细菌、病毒、真菌、寄生虫等病原体所引起的局部组织和全身炎性反应时也会明显升高,使得它难以独立诊断败血症。败血症组在治疗 3 d 后,检

测 PCT 水平明显降低,表明 PCT 水平与病情的严重程度有关。CRP 在治疗 3 d 内与非败血症患儿比较差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与它本身敏感度高有关。

综上所述,PCT 定量检测是细菌性感染快速、特异的检测指标,为新生儿血流感染早期诊断提供了很好的诊断依据。本次研究对象为早产儿,为消除自身因组织器官发育不成熟,功能不全等造成的影响因素,采用对 Δ PCT 进行研究, Δ PCT 检测可快速判定诊断患儿是否存在感染,并鉴别细菌、非细菌感染,对 Δ PCT d_{-1-0} 值大于 1.49 ng/mL 的患儿,应高度怀疑血流感染,尽早给予抗生素治疗。同时 Δ PCT 可以检测细菌感染的临床过程,当重度感染被控制以后,PCT 值快速恢复到正常范围(<0.5 ng/mL), Δ PCT 水平降低。动态监测 PCT 水平,特别是 Δ PCT 水平,可帮助临床判断疗效,指导预后,制订准确有效的治疗方案,并最终控制感染。因此, Δ PCT 不管用于新生儿细菌感染前期诊断还是用于预后治疗监测都是很好的指标,值得深入研究。

参考文献

- [1] 修文龙,杨长仪,林惠姿,等.早产儿医院感染败血症的临床特点与病原学分析[J].中国新生儿科杂志,2014,29(5):289-292.
- [2] SANTUZ P,SOFFIATI M,DORIZZI R M,et al. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach [J]. Clin Bio Chem, 2008,41(14/15):1150-1155.
- [3] LLORENTE E,PRIETO B,CARDO L,et al. Umbilical cord blood serum procalcitonin by Time-Resolved Ampli-

fied Cryptate Emission (TRACE) technology: reference values of a potential marker of vertically transmitted neonatal sepsis[J]. Clin Chem Lab Med,2007,45(11):1531-1535.

- [4] UCAR B,YILDIZ B,AKSIT M A,et al. Serum amyloid A, procalcitonin, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-1beta levels in neonatal late-onset sepsis[J]. Mediators Inflamm,2008(2008):737141.
- [5] 张凤.血清降钙素原与高敏 C 反应蛋白早期诊断新生儿脓毒血症价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(1):85-86.
- [6] 郭卫红,宋宏先,安艳芳.血清降钙素原的测定及在临床中的应用[J].国际检验医学杂志,2010,31(2):123-124.
- [7] 吕海军.降钙素原在临床重症细菌感染中的应用价值探讨[J].国际检验医学杂志,2013,34(13):1749-1750.
- [8] POVOA P,COELHO L,ALMEIDA E,et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study[J]. Crit Care,2006,10(2):R63.
- [9] WHICHER J,BIENVENU J,MONNERET G. Procalcitonin as an acute phase marker[J]. Ann Clin Biochem, 2001,38(Pt 5):483-493.
- [10] AFSHARI A,HARBARTH S. Procalcitonin as diagnostic biomarker of sepsis[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(5):382-384.
- [11] STRUCK J. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin[J]. Clin Chim Acta,2003,328(1/2):199.
- [12] PARK I H,LEE S H,YU S T,et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis[J]. Korean J Pediatr,2014,57(10):451-456.

(收稿日期:2018-01-26 修回日期:2018-04-12)

(上接第 2724 页)

- 国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2016,25(1):1-8.
- [3] 唐小万,雷金华,李建华,等.促红细胞生成素治疗肿瘤相关性慢性贫血患者的疗效[J].中华全科医学,2017,15(10):1722-1724.
- [4] 刘彤华.肿瘤相关性贫血相关因素分析[J].中国实验诊断学,2013,17(9):1688-1691.
- [5] CSCO 肿瘤相关性贫血专家委员会. EPO 治疗肿瘤相关性贫血中国专家共识(2010-2011 版) [J]. 临床肿瘤学杂志,2010,15(10):925-936.
- [6] 吴付兵,王明元,王康霞,等.肿瘤相关性贫血的研究进展[J].现代肿瘤医学,2011,19(4):825-828.
- [7] 相娜娜,程继荣,邵国安.肿瘤相关性贫血的研究进展[J].肿瘤基础与临床,2013,26(2):159-162.
- [8] WEI F,WU Y,TANG L,et al. Trend analysis of cancer incidence and mortality in China [J]. Sci China Life Sci,

2017,60(11):1271-1275.

- [9] YANG Z,ZHENG R,ZHANG S,et al. Comparison of cancer incidence and mortality in three GDP per capita levels in China, 2013 [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(5):385-394.
- [10] 刘淑成,李亦工.216 例胃癌患者肿瘤相关性贫血的临床分析[J].宁夏医科大学学报,2011,33(2):162-164.
- [11] LUDWIG H,VAN BELLE S,BARRETT-LEE P,et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients [J]. Eur J Cancer,2004,40(15):2293-2306.
- [12] 张成侠,冯志刚,刘艳芬,等.1024 例肿瘤相关性贫血的几个相关因素分析[J].贵阳中医学院学报,2014,36(1):88-90.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-04-14)