

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.025

新生儿早发型败血症血液检查指标与预后的相关性研究

彭海波¹, 詹媛丽¹, 黄宜娥², 张 敏¹, 杨 婷¹, 林小峰¹, 陈 幽^{1△}

深圳市宝安区妇幼保健院:1. 新生儿科;2. 医院感染管理科, 广东深圳 518106

摘要:目的 探讨新生儿早发型败血症(EOS)血液检查指标与患儿短期预后的相关性。方法 回顾性分析 2011 年至 2020 年本院收治的 EOS 病例共 89 例,根据临床转归分为治愈/好转组 80 例和死亡组 9 例,对两组基本特征、血液非特异性指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对计数(ANC)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)]、血液培养结果及血液培养阳性报警时间进行比较,分析其与患者短期预后的相关性。结果 与治愈/好转组比较,死亡组在起病后 12 h 内 WBC $<5\times 10^9/L$ 比例更高且 WBC、ANC 更低($P<0.05$),死亡组在起病后 12~36 h WBC $<5\times 10^9/L$ 、PLT $<100\times 10^9/L$ 的比例更高,WBC、ANC、PLT 更低,CRP 水平更高($P<0.05$),死亡组起病后 7 d 内 WBC $<5\times 10^9/L$ 、PLT $<100\times 10^9/L$ 比例更高,WBC、血 PLT 更低($P<0.05$)。死亡组血培养阳性报警时间短于治愈/好转组($P<0.05$)。结论 新生儿 EOS 死亡者胎龄小、出生体重低,短期预后与血液 WBC 减少、PLT 减少以及血液培养阳性报警时间短等相关。

关键词:败血症; 早发型; 预后; 血液检查指标

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)20-2842-04

Correlation between prognosis of neonates with early-onset sepsis and blood test indicators

PENG Haibo¹, ZHAN Yuanli¹, HUANG Yi'e², ZHANG Min¹,
YANG Ting¹, LIN Xiaofeng¹, CHEN You¹

1. Department of Neonatology, Shenzhen Baoan Women's and Children's Hospital, Shenzhen 518106, China; 2. Department of Infection Control, Shenzhen Baoan Women's and Children's Hospital, Shenzhen 518106, China

Abstract:Objective To investigate the correlation between blood test indicators and short-term prognosis of neonates with early-onset sepsis(EOS). **Methods** Eighty-nine EOS cases admitted to the hospital from 2011 to 2020 were retrospectively analyzed, and they were divided into cured/improved group ($n=80$) and death group ($n=9$) according to clinical outcome. Basic characteristics, non-specific blood indicators including WBC, absolute neutrophil count(ANC), PLT and C-reactive protein(CRP), blood culture results and the time to positivity of blood culture were compared. **Results** Compared with the cured/improved group, the death group had a higher incidence of WBC $<5\times 10^9/L$ and lower WBC, ANC within 12 h after the onset of sepsis ($P<0.05$). Within 12—36 h after onset of sepsis, incidence of WBC $<5\times 10^9/L$ and PLT $<100\times 10^9/L$ were higher, counts of leucocytes, neutrophils and platelets were lower, and CRP was higher in the death group ($P<0.05$). Within 7 d after onset of sepsis, incidence of WBC $<5\times 10^9/L$ and PLT $<100\times 10^9/L$ were higher, WBC and PLT were lower in the death group($P<0.05$). The time to positivity of blood culture in the death group was significantly shorter than that in the cured/improved group($P<0.05$). **Conclusion** Neonates who die of early-onset sepsis is born with lower gestational age and lower birth weight, short-term prognosis was associated with WBC, PLT reduce, and shorter time to positivity of blood culture.

Key words: Sepsis; early-onset; prognosis; blood test

早发型败血症(EOS)是指新生儿生后 72 h 内发生的全身性细菌感染,是导致新生儿早期死亡的主要原因之一^[1]。不同地区报道的 EOS 发病率存在差异,美国的发病率为 0.108%,病死率为 16.2%^[2]。我国尚无 EOS 发病率及病死率的大样本量多中心研究,多项单中心研究结果显示 EOS 的病死率为 7.4%~19.6%^[3-5]。由于 EOS 具有较高的病死率,

尽早识别高风险患者对降低病死率具有重要意义。有研究表明,EOS 患者死亡的独立危险因素是出生体重 $<1\,500\text{ g}$ 和大肠埃希菌感染^[6]。BERARDI 等^[7]发现小胎龄、急诊剖宫产及血小板计数(PLT) $<150\times 10^9/L$ 是 EOS 死亡或神经系统损害的危险因素。临床用于 EOS 诊断的血液检查指标包括白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对计数(ANC)、PLT、C 反

应蛋白(CRP)等。而上述指标能否用于 EOS 预后判断,目前尚无统一意见。为探讨上述血液检查指标与 EOS 患者短期预后的相关性,本研究对本院新生儿科 2011~2020 年收治的 89 例确诊为 EOS 的患儿临床资料、血液检查结果进行了回顾性分析,旨在为临床治疗及预后判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2011 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日广东省深圳市宝安区妇幼保健院新生儿科收治的确定诊断 EOS 的新生儿共 89 例纳入研究。纳入标准:符合 EOS 的确诊标准,即 3 日龄内出现中毒症状临床表现,且血培养或脑脊液、其他无菌腔液培养阳性的新生儿^[8]。排除标准:(1)单份血培养或脑脊液培养结果为条件致病菌或污染菌;(2)非疾病本身因素放弃治疗者;(3)存在先天发育畸形、遗传代谢性疾病或免疫缺陷性疾病者;(4)检验结果缺失者。将纳入研究的患儿根据临床转归分为治愈/好转组(80 例)和死亡组(9 例),转归观察终点为患者死亡或出院。好转指经治疗后病情稳定,但因其他原因办理自动出院,未完成败血症治疗疗程。

1.2 方法 本研究为回顾性研究,通过查询病历系统,收集并记录以下信息。(1)一般情况:胎龄、出生体重、性别、分娩方式、合并症、预后;(2)血液检查指标:血液非特异性指标(包括 WBC、ANC、PLT、CRP)、血液培养结果及血培养阳性报警时间。由于降钙素原及外周血涂片在 2017 年前未常规检查,故本研究未纳入降钙素原及不成熟中性粒细胞/总中性粒细胞比值两项指标。根据距离发病的时间,将血液检查结果进行分段和汇总分析:起病后 0~<12 h、起病后 12~36 h 及发病后 7 d 内。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病原菌分布情况 纳入本研究的 89 例患儿中,病原菌为革兰阳性菌的有 53 例(59.55%),为革兰阴性菌的有 36 例(40.45%),真菌 0 例。革兰阳性菌感染包括 B 族链球菌(GBS)感染 39 例(43.82%)、凝固酶阴性葡萄球菌感染 6 例(6.74%)、李斯特菌感染 3 例(3.37%)、屎肠球菌感染 2 例(2.25%)、缓症链球菌感染 1 例(1.12%)、草绿色链球菌感染 1 例(1.12%)、粪肠球菌感染 1 例(1.12%);革兰阴性菌感染包括大肠埃希菌感染 29 例(32.58%)、肺炎克雷伯杆菌感染 3 例(3.37%)、黏质沙雷菌感染 3 例(3.37%)和溶血不动杆菌感染 1 例(1.12%)。

2.2 两组患儿一般情况比较 死亡组患儿 12 h 内死亡 4 例,2 d 死亡 3 例,3 d 死亡 1 例,5 d 死亡 1 例,与治愈/好转组比较,死亡组患儿胎龄更小、出生体重更低($P<0.05$)。男性比例、阴道分娩比例、早产比例两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 血液检查指标与预后的关系 死亡组 $WBC<5\times10^9/L$ 比例(发病 12 h 内、12~36 h、7 d 内)、 $PLT<100\times10^9/L$ 比例(12~36 h、7 d 内)高于治愈/好转组($P<0.05$)。与治愈/好转组相比,死亡组发病 12 h 内、12~36 h WBC 及 ANC 更低($P<0.05$),发病 12~36 h PLT 更低、CRP 更高,7 d 内最低 WBC、最低 PLT 更低($P<0.05$)。见表 2~4。

表 1 两组间一般情况比较

组别	<i>n</i>	男性[<i>n</i> (%)]	阴道分娩[<i>n</i> (%)]	早产[<i>n</i> (%)]	胎龄($\bar{x}\pm s$,周)	出生体重($\bar{x}\pm s$,g)
治愈/好转组	80	56(70.00)	52(65.0)	32(40.00)	36.91±4.09	2 670.13±856.75
死亡组	9	8(88.89)	4(44.44)	6(66.67)	33.93±4.03	2 000±948.59
χ^2/t		0.643	0.717	1.388	2.643	2.202
<i>P</i>		0.421	0.397	0.239	0.010	0.030

表 2 两组 12 h 内血液检查指标比较[*n*(%), $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC< 5×10 ⁹ /L	CRP> 8 mg/L	PLT< 100×10 ⁹ /L	WBC (×10 ⁹ /L)	ANC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)
治愈/好转组	80	29(36.25)	27(33.75)	0(0)	6.40(3.96,12.42)	3.50(1.62,8.27)	200.50(158.50,235.50)	4.00(0.50,18.40)
死亡组	9	7(77.78)	1(11.11)	0(0)	3.10(2.86,5.67)	0.57(0.28,0.97)	196.00(129.50,257.00)	3.60(1.75,5.15)
χ^2/Z		4.196	1.016	0.001	-2.130	-3.416	-0.061	-0.494
<i>P</i>		0.041	0.313	1.000	0.033	0.001	0.951	0.622

2.4 血培养情况与预后的关系 死亡组病原菌包括 大肠埃希菌 5 例及 GBS 4 例,GBS 及大肠埃希菌占比

与治愈/好转组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。死亡组血培养阳性报警时间明显短于治愈/

好转组($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组 12~36 h 血液检查指标比较[$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC< 5×10 ⁹ /L	CRP> 8 mg/L	PLT< 100×10 ⁹ /L	WBC (×10 ⁹ /L)	ANC (×10 ⁹ /L)	PLT (×10 ⁹ /L)	CRP (mg/L)
治愈/好转组	80	13(16.25)	63(78.75)	13(16.25)	9.99(6.26,16.42)	6.45(4.12,12.99)	158.50(122.50,216.75)	28.60(11.75,50.90)
死亡组	5*	3(60.00)	5(100.00)	4(80.00)	3.62(3.35,6.71)	2.10(0.37,2.95)	72.00(67.50,91.00)	67.10(50.00,74.20)
χ^2/Z		3.379	0.282	8.301	-2.596	-3.213	-2.951	-2.089
<i>P</i>		0.044	0.578	0.004	0.009	0.001	0.003	0.037

注:*表示死亡组在该时间段内仅剩 5 例患儿。

表 4 两组 7 d 内血液检查指标比较[$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	WBC< 5×10 ⁹ /L	CRP> 8 mg/L	PLT< 100×10 ⁹ /L	最低 WBC (×10 ⁹ /L)	最高 ANC (×10 ⁹ /L)	最低 PLT (×10 ⁹ /L)
治愈/好转组	80	38(47.50)	67(83.75)	19(23.75)	5.38(3.10,8.92)	46.50(20.06,85.20)	145.50(105.25,199.75)
死亡组	9	8(88.89)	8(88.89)	7(77.78)	3.10(2.86,3.60)	65.00(5.35,74.20)	67.00(30.00,114.00)
χ^2/Z		4.016	0.000	8.956	-2.130	-0.327	-3.001
<i>P</i>		0.045	1.000	0.003	0.033	0.744	0.003

表 5 两组血培养结果比较

组别	<i>n</i>	GBS [$n(\%)$]	大肠埃希菌 [$n(\%)$]	血培养阳性报警时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h]
治愈/好转组	80	35(43.75)	24(30.00)	9.50(7.00,13.86)
死亡组	9	4(44.44)	5(55.56)	8.00(3.92,9.53)
χ^2/Z		0.001	1.382	-2.073
<i>P</i>		1.000	0.240	0.038

3 讨 论

EOS是导致新生儿早期死亡的常见原因之一,虽然 EOS 发病率低,但其病死率高,需要通过积极防治提高 EOS 新生儿救治成功率。EOS 症状常常不典型,结合血液检查指标辅助判断预后,有助于提高临床的警惕性,降低 EOS 患者病死率。

新生儿败血症诊断常用的非特异性指标包括 WBC、不成熟中性粒细胞/总中性粒细胞比值、CRP、降钙素原等。虽然非特异性指标已广泛应用于 EOS 的诊断中,但其与 EOS 预后的相关性尚无定论。本研究发现,死亡组患者发病后 12 h 内 WBC<5×10⁹/L 的比例近 80%,是治愈/好转组的 2.2 倍,提示发病早期 WBC 减少可能与疾病的严重程度相关,与 FUNKE 等^[9]的报道结果一致。通常情况下,当宿主受到细菌感染时,骨髓粒细胞贮备池释放粒细胞入血以抵抗感染,外周血 WBC 增高。但部分病例血 WBC 及 ANC 减少,原因与感染后骨髓粒细胞贮备池耗竭、粒细胞生成不足,宿主抵抗细菌侵袭能力下降所致,与仅表现为 WBC 增高的病例相比,具有更高的病死率^[10]。但新生儿 WBC 也受到母亲合并症如高血压

或子痫^[11]、免疫系统疾病、药物等因素的影响,临床中应注意鉴别。CRP 是重要的炎症指标,在感染后 6~8 h 升高,24 h 达到顶峰。本研究中发病 12 h 内死亡和治愈/好转组间 CRP 水平无明显差异,但 12~36 h 复查 CRP 结果显示死亡组患儿 CRP 水平明显高于治愈/好转组。该结果与 CRP 在患者感染后升高的规律一致,也反映了病情严重的患者炎症反应更重,CRP 上升速度更快。

虽然 PLT 并未纳入非特异性诊断指标,但 PLT 减少有助于判断 EOS 患者预后^[8]。本研究中,EOS 死亡组发病后 12~36 h PLT<100×10⁹/L 的比例高于治愈/好转组,而发病后 7 d 内 PLT<100×10⁹/L 的比例是治愈/好转组的 3.3 倍,最低 PLT 值也低于治愈/好转组。PLT 通常在败血症发生后 24~48 h 下降至最低值^[12],PLT<150×10⁹/L 发生率约为 50%,PLT 减少的 EOS 患者病死率是 PLT 正常者的 4 倍^[13],与本文结果类似。但也有学者提出,新生儿败血症的病死率与 PLT 减少程度无相关性,而与输注 PLT 次数相关,持续难以纠正的 PLT 减少可能与新生儿败血症死亡相关^[14]。败血症导致 PLT 减少的机制主要包括 PLT 生成和消耗两方面,新生儿发生败血症时 PLT 生成速度增快(PLT 生成素浓度以及网织 PLT 比例增高),但感染引发的弥漫性血管内凝血、细菌毒素对 PLT 的破坏等导致 PLT 的消耗速度大于其生成速度,从而发生 PLT 减少^[15],严重感染者 PLT 减少发生率更高^[16]。

本研究结果显示,EOS 最常见的病原菌为 GBS 和大肠埃希菌,与部分发达国家或地区的报道一致^[17-19]。本研究死亡病例的病原菌均为 GBS 或大肠

埃希菌,约 80% 死亡病例是在发病 3 d 内死亡。对血液培养阳性报警时间的比较发现,死亡组血液培养阳性报警时间较治愈/好转组短,可能与细菌种类及送检标本的细菌初始浓度有关。研究表明,细菌浓度与临床严重程度及预后密切相关^[20]。临床上,对于培养阳性报警时间短及病原菌为大肠埃希菌的患者,需高度警惕其病情恶化乃至死亡的可能。本院 2011—2020 年总分娩量超过 12 万例,但所收集到的 EOS 病例数仅 89 例,反映了真实世界 EOS 研究的难度。本研究结果提示血液检查结果对预后的评估有一定参考价值,但仍存在一定的局限性。第一,本研究是回顾性研究,临床数据为回顾性收集,并未进行前瞻性设计,部分患者无法在相应时间段采集标本进行检验,导致存在数据的缺失。第二,由于诊疗手段的进步,近几年败血症的救治成功率较前增高,可能对研究结果产生影响。第三,本研究仅为单中心研究,样本量小,尚需通过多中心研究扩大样本量,提高结果的可靠性。

综上所述,疑似 EOS 的患者,尤其是胎龄小、出生体重低的早产儿,若血液检查出现 WBC 减少、PLT 减少、CRP 持续增高、血培养短时间内报告阳性时,应高度警惕患者的不良临床转归,及时采取更高级别的支持措施来进行救治,避免患者死亡。

参考文献

- [1] CELIK I H, HANNA M, CANPOLAT F E, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 337-350.
- [2] STOLL B J, PUOPOLO K M, HANSEN N I, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(7): e200593.
- [3] 陈潇, 富建华. 新生儿败血症 229 例临床特点、病原学分布及转归分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(10): 740-744.
- [4] 黄小艺, 刘志伟. 妇幼保健院新生儿早发型血流感染分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(11): 2329-2332.
- [5] 祝垚, 林雅茵, 赖基栋, 等. 产前使用抗生素对新生儿早发型败血症临床特征及病原菌分布的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(1): 21-26.
- [6] SCHRAG S J, FARLEY M M, PETIT S, et al. Epidemiology of invasive early-onset neonatal sepsis, 2005 to 2014[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(6): e20162013.
- [7] BERARDI A, BARONI L, BACCHI R M, et al. The burden of early-onset sepsis in Emilia-Romagna (Italy): a 4-year, population-based study[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(19): 3126-3131.
- [8] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257.
- [9] FUNKE A, BERNER R, TRAICHEL B, et al. Frequency, natural course, and outcome of neonatal neutropenia[J]. *Pediatrics*, 2000, 106(1 Pt 1): 45-51.
- [10] HIBBERT J E, CURRIE A, STRUNK T. Sepsis-induced immunosuppression in neonates[J]. *Front Pediatr*, 2018, 6: 357.
- [11] 刘艳会, 梁琨. 妊娠期高血压疾病对胎龄 28—34 周早产儿外周静脉血细胞计数的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(1): 60-64.
- [12] MURRAY N A, HOWARTH L J, MCCLOY M P, et al. Platelet transfusion in the management of severe thrombocytopenia in neonatal intensive care unit patients[J]. *Transfus Med*, 2002, 12(1): 35-41.
- [13] REE I, FUSTOLO-GUNNINK S F, BEKKER V, et al. Thrombocytopenia in neonatal sepsis: incidence, severity and risk factors[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e185581.
- [14] RESCH E, HINKAS O, URLESBERGER B, et al. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(7): 1045-1052.
- [15] EISSA D S, EL-FARRASH R A. New insights into thrombopoiesis in neonatal sepsis[J]. *Platelets*, 2013, 24(2): 122-128.
- [16] BROWN R E, RIMSZA L M, PASTOS K, et al. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis[J]. *Pediatr Res*, 2008, 64(4): 399-404.
- [17] STOLL B J, HANSEN N I, SANCHEZ P J, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and *E. coli* disease continues[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 817-826.
- [18] CAILES B, KORTSALIOUDAKI C, BUTTERY J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018, 103(6): 547-553.
- [19] SINGH T, BARNES E H, ISAACS D. Early-onset neonatal infections in Australia and New Zealand, 2002-2012[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2019, 104(3): 248-252.
- [20] ALVAREZ R, VINAS-CASTILLO L, LEPE-JIMENEZ J A, et al. Time to positivity of blood culture association with clinical presentation, prognosis and ESBL-production in *Escherichia coli* bacteremia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(9): 2191-2195.

(收稿日期: 2022-02-12 修回日期: 2022-06-23)