

血离子钙对新生儿脓毒症病情的评估价值

杨 欣

赣南医科大学第一附属医院新生儿科,江西赣州 341000

摘要:目的 探究血离子钙(iCa)对新生儿脓毒症病情的评估价值。方法 回顾性分析 2019 年 7 月至 2022 年 3 月赣南医科大学第一附属医院收治的 83 例脓毒症患儿的病历资料,根据病情严重程度分为脓毒症组(53 例)和严重脓毒症组(30 例);比较脓毒症组与严重脓毒症组患儿 iCa、C-反应蛋白(CRP)、清蛋白(ALB)水平;采用 Pearson 相关分析 iCa 水平与 ALB、CRP 水平和 NCIS 的相关性。结果 脓毒症组与严重脓毒症组患儿 iCa、ALB 和 CRP 水平比较,差异均有统计学意义($Z = -5.169, P < 0.001; t = 2.225, P = 0.029; t' = -11.655, P < 0.001$)。Pearson 相关分析结果显示,iCa 水平与 ALB 水平和 NCIS 呈正相关($r = 0.445, P < 0.001; r = 0.480, P < 0.001$),与 CRP 水平呈负相关($r = -0.537, P < 0.001$)。依据新生儿低钙血症定义对 iCa 的界定,将 83 例脓毒症患儿分为 iCa ≥ 1.0 mmol/L 组(57 例)与 iCa < 1.0 mmol/L 组(26 例),iCa ≥ 1.0 mmol/L 组和 iCa < 1.0 mmol/L 组患儿 ALB、CRP 水平及病情危重程度比较,差异均有统计学意义($t = 3.859, P < 0.001; Z = -4.605, P < 0.001; Z = -3.741, P < 0.001$)。结论 iCa 水平与脓毒症新生儿的病情严重程度相关,与 CRP 水平呈负相关,与 ALB 水平、NCIS 呈正相关,病情越重,iCa 水平越低。

关键词:离子钙; 新生儿脓毒症; 清蛋白; C-反应蛋白

中图法分类号:R722.13

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)09-1290-04

Evaluation value of serum ionized calcium in neonatal sepsis

YANG Xin

Department of Neonatology, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China

Abstract: Objective To explore the value of serum ionized calcium (iCa) in the evaluation of neonatal sepsis. Methods The clinical data of 83 neonates with sepsis who met the inclusion criteria and were admitted to the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University from July 2019 to March 2022 were retrospectively analyzed. According to the severity of the disease, the patients were divided into sepsis group (53 cases) and severe sepsis group (30 cases). The differences of iCa, C-reactive protein (CRP) and albumin (ALB) levels were compared between the sepsis group and the severe sepsis group. Pearson correlation was used to analyze the correlation of iCa levels with ALB, CRP levels and NCIS score. Results Comparison of iCa, ALB and CRP levels between the sepsis group and severe sepsis group showed statistically significant differences ($Z = -5.169, P < 0.001; t = 2.225, P = 0.029; t' = -11.655, P < 0.001$). Pearson correlation analysis results showed that iCa level was positively correlated with ALB level and NCIS score ($r = 0.445, P < 0.001; r = 0.480, P < 0.001$) and negatively correlated with CRP level ($r = -0.537, P < 0.001$). According to the definition of iCa based on the definition of neonatal hypocalcemia, 83 neonates with sepsis were divided into 57 cases in the iCa ≥ 1.0 mmol/L group and 26 cases in the iCa < 1.0 mmol/L group, and the differences of ALB, CRP levels and critical grades of the disease between the two groups were statistically significant ($t = 3.859, P < 0.001; Z = -4.605, P < 0.001; Z = -3.741, P < 0.001$). Conclusion iCa level is correlated with the severity of neonatal sepsis, negatively correlated with critical grades of the disease and CRP level, and positively correlated with ALB. The more severe the condition, the lower the level of iCa.

Key words: ionized calcium; neonatal sepsis; albumin; C-reactive protein

随着医疗水平的不断发展和进步,很多疾病都被攻克,但脓毒症迄今仍对人类生命健康造成严重威胁,其在儿童中的发病率最高^[1]。脓毒症作为全身炎症反应综合征(SIRS)的临床表现形式,是机体对感染反应失调,产生级联放大炎症反应的结果,造成器官

功能障碍,进而危及生命,是新生儿死亡的主要原因之一^[2-3]。有研究表明,血离子钙(iCa)对脓毒症的病情及预后有一定评估价值^[4-5]。iCa 与脓毒症关系的相关研究主要集中于成人和儿童人群,二者在新生儿群体中关系的相关研究较少。故本文主要探讨了血

iCa 对新生儿脓毒症病情的评估价值, 以期为临床提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 7 月至 2022 年 3 月本院新生儿科收治的 83 例临床诊断为脓毒症的患儿作为研究对象。纳入标准: (1) 出生胎龄为 28~<41⁺⁶ 周; (2) 出生后 28 d 内; (3) 符合《儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)》^[4] 相关诊断标准; (4) 确诊脓毒症 24 h 内完善血 iCa、清蛋白(ALB)、C-反应蛋白(CRP)检查。排除标准: (1) 先天性发育畸形、血液系统疾病、自身免疫系统疾病、遗传代谢病; (2) 甲状旁腺功能异常、严重胃肠道疾病或近期手术、严重外伤、补钙、输血、输注 ALB; (3) 临床资料不全。根据脓毒症和 SIRS 的诊断标准^[6], 参照细菌学和感染学的理论依据, 并结合患儿的临床表现及其影像学资料, 将 83 例脓毒症患儿分为脓毒症组 53 例和严重脓毒症组 30 例, 脓毒性休克患者纳入严重脓毒症组。所有研究对象的家属均知晓本研究, 且本研究已通过本院医学伦理委员会审核(批号: LLSC-2023 第 206 号)。

1.2 方法 收集入组患儿的一般资料, 包括娩出方式、性别、胎龄、体质量、出生窒息情况, 记录研究对象诊断为脓毒症 24 h 内的 iCa、ALB、CRP 水平和新生儿危重病例评分(NCIS), 若患儿诊断为脓毒症 24 h

内同一项目多次检测, 则 iCa、ALB、NCIS 取最低值, CRP 取最高值。采集入组患儿孕母的围生期情况, 包括胎膜早破、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, 等级资料比较采用秩和检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较方差齐采用独立样本 t 检验, 方差不齐采用独立样本 t' 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分析采用 Pearson 相关分析 iCa 水平与 ALB、CRP 水平、NCIS 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脓毒症组与严重脓毒症组患儿基本情况、iCa、ALB、CRP 水平和孕母围生期情况比较 脓毒症组与严重脓毒症组患儿的剖宫产率、男性占比、胎龄、体质量、出生窒息发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。脓毒症组与严重脓毒症组孕母围生期胎膜早破、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压发生率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。脓毒症组与严重脓毒症组患儿 iCa、ALB 和 CRP 水平比较, 差异均有统计学意义($Z = -5.169, P < 0.001; t = 2.225, P = 0.029; t' = -11.655, P < 0.001$)。见表 1。

表 1 脓毒症组与严重脓毒症组患儿基本情况、iCa、ALB、CRP 水平和孕母围生期情况比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	剖宫产	男性	胎龄(周)	体质量(kg)	出生窒息
脓毒症组	53	20(37.7)	36(67.9)	36.80±1.64	2.92±0.35	12(22.6)
严重脓毒症组	30	16(53.3)	17(56.7)	37.05±1.22	2.85±0.39	5(16.7)
$\chi^2/t/Z/t'$		1.898	1.052	-0.734	0.801	0.420
<i>P</i>		0.168	0.305	0.465	0.425	0.517

组别	<i>n</i>	iCa(mmol/L)	ALB(g/L)	CRP(mg/L)	孕母围生期情况		
					胎膜早破	妊娠期糖尿病	妊娠期高血压
脓毒症组	53	1.15(1.09, 1.20)	30.56±4.56	27.38±1.99	20(37.7)	9(17.0)	13(24.5)
严重脓毒症组	30	0.95(0.87, 1.10)	28.32±4.10	42.76±7.07	8(26.7)	6(20.0)	10(33.3)
$\chi^2/t/Z/t'$		-5.169	2.225	-11.655	1.050	0.118	0.741
<i>P</i>		<0.001	0.029	<0.001	0.306	0.731	0.389

2.2 iCa 水平与 ALB、CRP 水平和 NCIS 的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, iCa 水平与 ALB 水平呈正相关($r = 0.445, P < 0.001$), 与 CRP 水平呈负相关($r = -0.537, P < 0.001$), 与脓毒症患儿 NCIS 呈正相关($r = 0.480, P < 0.001$)。

2.3 不同 iCa 水平患儿一般资料及 ALB、CRP 水平比较 依据新生儿低钙血症定义对 iCa 水平的界定, 将 83 例脓毒症患儿分为 iCa ≥ 1.0 mmol/L 组 57 例与 iCa < 1.0 mmol/L 组 26 例。iCa ≥ 1.0 mmol/L 组和 iCa < 1.0 mmol/L 组患儿男性占比、胎龄、体质量

比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); iCa ≥ 1.0 mmol/L 组和 iCa < 1.0 mmol/L 组 ALB、CRP 水平比较, 差异均有统计学意义($t = 3.859, P < 0.001; Z = -4.605, P < 0.001$)。见表 2。

2.4 不同 iCa 水平患儿病情危重程度比较 根据新生儿 NCIS 的分值等级将 83 例脓毒症患儿分为非危重(>90 分)33 例; 危重(70~90 分)45 例; 极危重(<70 分)5 例; iCa < 1.0 mmol/L 组的危重程度高于 iCa ≥ 1.0 mmol/L 组, 差异有统计学意义($Z = -3.741, P < 0.001$)。见表 3。

表 2 不同 iCa 水平患儿一般资料及 ALB、CRP 水平比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	男性	胎龄(周)	体质量(kg)	ALB(g/L)	CRP(mg/L)
iCa≥1.0 mmol/L 组	57	40(70.2)	37.0(36.1,38.1)	2.93±0.32	30.94±4.04	27.30(26.20,30.15)
iCa<1.0 mmol/L 组	26	13(50.0)	36.8(36.0,37.3)	2.81±0.43	27.14±4.44	41.40(29.50,44.93)
$\chi^2/Z/t$		3.149	1.391	1.515	3.859	-4.605
<i>P</i>		0.076	0.164	0.134	<0.001	<0.001

表 3 不同 iCa 水平患儿病情危重等级分布情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	非危重	危重	极危重
iCa≥1.0 mmol/L 组	57	31(54.39)	23(40.35)	3(5.26)
iCa<1.0 mmol/L 组	26	2(7.69)	22(84.62)	2(7.69)
<i>Z</i>			-3.741	
<i>P</i>			<0.001	

3 讨 论

新生儿处于生长发育的特殊阶段,具有独特的生理特点,免疫保护屏障薄弱,容易遭受各种病原体的感染,是发生脓毒症的高风险人群。2017 年全球约 20%的死亡与脓毒症有关^[7]。新生儿脓毒症是主要的全球健康问题。在临床工作中,对于新生儿脓毒症病情严重程度的及时正确判断显得尤其重要。但新生儿脓毒症的临床症状和体征往往具有非特异性。找到能评估新生儿脓毒症病情严重程度的指标有助于发现病情变化,及时调整治疗方案,改善预后。

钙是人的主要矿物质,人体中大约 99%的钙存在于骨骼和牙齿中,以羟基磷灰石的形式储存,羟基磷灰石负责组织的矿化^[8-9]。钙元素在人体内以 2 种形式存在着,即 iCa 与结合钙。iCa 是钙元素发挥生物活性的主要存在形式^[10]。iCa 作为人体中最重要的阳离子之一,几乎参与了所有的生物过程,在维持细胞的正常生理功能中起着至关重要的作用。在临床中,通过血气分析即可检测 iCa 水平。一项回顾性队列研究发现在脑出血危重患者中,低钙血症与住院和 ICU 死亡的高风险相关^[11]。入院时低钙血症是新型冠状病毒感染合并肝硬化患者疾病进展的重要预后因素^[12]。有研究显示 iCa 是极低出生体质量儿并发晚发性败血症预后不良的预测因子^[13]。可见 iCa 与多种疾病预后相关。LIU 等^[14]的一项回顾性研究探讨了 iCa 与新生儿脓毒症的关系,纳入研究对象共 472 例,脓毒症组 169 例,对照组 303 例,两组 iCa 水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。本研究同样属于回顾性研究,但纳入人群均为脓毒症新生儿,按脓毒症严重程度分为脓毒症组(53 例),严重脓毒症组(30 例),两组 iCa 水平比较,差异有统计学意义($Z=-5.169,P<0.001$),表明 iCa 与新生儿脓毒症严重程度相关。ZHENG 等^[15]纳入的研究对象均为极低出生体质量儿,研究结果同样显示了 iCa 与新生儿脓毒症严重程度相关。CRP 为临床工作中常规检测的项目之一,是肝脏对炎症和/或感染刺激做出反应时产生的一种急性时相反应蛋白。有研究把严重脓毒

症患儿按危重程度不同分为非危重、危重、极危重组,结果显示不同危重程度患儿的血清 ALB 水平存在显著差异,且与 NCIS 呈正相关,随着 NCIS 的降低而降低,脓毒症病情越重,血清 ALB 越低^[16]。本研究对脓毒症组及严重脓毒症组的 ALB、CRP 水平进行比较,结果显示两组 ALB、CRP 水平比较,差异均有统计学意义($t=2.225,P=0.029;t'=-11.655,P<0.001$)。采用 Pearson 相关分析 iCa 水平与 ALB、CRP 水平和 NCIS 之间的相关性,结果显示,iCa 水平与 ALB 水平、NCIS 呈正相关($r=0.445,0.480,P<0.001$),与 CRP 水平呈负相关($r=-0.537,P<0.001$),进一步表明 iCa 水平随着新生儿脓毒症病情的加重而下降。ZHENG 等^[15]的研究结果显示 iCa 水平与第 3 代儿童死亡危险评分呈负相关,表明 iCa 可用于评估脓毒症新生儿的疾病严重程度。新生儿血 iCa<1.0 mmol/L 即可诊断为低钙血症。本研究根据研究对象的 iCa 水平,将其分为 iCa ≥ 1.0mmol/L 组和 iCa<1.0 mmol/L 组,两组患者的 ALB、CRP 水平比较,差异均有统计学差异($t=3.859,P<0.001;Z=-4.605,P<0.001$)。本研究进一步分析了不同 iCa 水平脓毒症患儿不同危重程度情况,结果表明,iCa<1.0 mmol/L 组的危重程度高于 iCa≥1.0 mmol/L 组,差异有统计学意义($Z=-3.741,P<0.001$)。本研究分析不同 iCa 水平组脓毒症患儿一般情况、实验室指标和病情危重程度的变化,进一步证实了血清 iCa 可作为脓毒症患儿入院时判断病情严重程度的标志物,对早期识别严重脓毒症具有重要意义。在脓毒症患者中,低钙血症发生的病理生理机制尚不确切。脓毒症期间,由于炎症细胞因子诱导的钙摄取和过度释放之间的不平衡,导致钙平衡失调。这种钙失衡可引起位于 T 细胞表面的钙感受体的激活,从而促进活性氧(ROS)的释放。脓毒症时 ROS 和炎症细胞因子水平升高可直接损伤内皮细胞,破坏屏障功能,导致体液渗漏和组织炎症细胞^[17]。脓毒症期间低钙血症的发展可能由不同的机制引起,如甲状腺激素分泌减少、组织 Ca^{2+} 积聚、 Ca^{2+} 释放到腹水和低镁血症^[18]。 Ca^{2+} 从血液流入到细胞间隙和 Ca^{2+} 释放到腹水可能导致脓毒症低钙,这一过程可能是由于内毒素和细胞因子的协同作用^[19]。脓毒症患儿体内炎症因子大量释放,刺激肝脏产生 CRP,炎症因子释放的同时增加了毛细血管的通透性,导致 ALB 渗漏,ALB 减少,这可能是 iCa 与 ALB、CRP 相关的病理机制之一。iCa 对维持机体细胞的正常生理功能至关重要,低钙血症的发生增加脓毒症新

生儿的病死率^[14]。有研究表明,院内低钙血症与较高的院内病死率之间有显著关联^[20]。低钙血症增加患者病死率的内在机制尚不明确,以下几点或许是低钙血症与死亡关联的部分机制^[21-23]:(1)钙是心肌发挥收缩、舒张功能的必要元素,低钙血症可能导致心泵功能下降;(2)钙在凝血级联反应中发挥关键作用,低钙水平可能与凝血障碍相关,增加低钙新生儿出血风险;(3)低钙血症是 QTc 间期延长的危险因素,可能导致致命性心律失常。本文研究了血 iCa 与新生儿脓毒症病情严重程度的关联,由于属于回顾性研究,且纳入的研究样本量较少,难免产生一定程度的偏倚。今后可进一步进行前瞻性大样本研究,探讨 iCa 对新生儿脓毒症预后的预测价值;对不同胎龄、不同体质量脓毒症新生儿进行分层分析,进一步探索 iCa 与新生儿脓毒症的关系。

综上所述,iCa 水平与脓毒症新生儿的病情严重程度相关,与 CRP 水平呈负相关,与 ALB 水平、NCIS 呈正相关;病情越重,iCa 水平越低。临床医师需要密切关注患儿的 iCa 水平,及时评估病情,识别危重患者,合理调整治疗方案,改善预后。

参考文献

- [1] FLEISCHMANN-STRUZEK C, GOLDFARB D M, SCHLATTMANN P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*, 2018, 6(3): 223-230.
- [2] HENDERSON R, KIM S, LEE E. Use of melatonin as adjunctive therapy in neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2018, 39: 131-136.
- [3] 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.
- [4] 倪菊平, 张曹庚, 徐瑞芳, 等. 外周血游离钙对老年脓症患者预后的评估价值[J]. *中国医师进修杂志*, 2020, 43(7): 581-584.
- [5] 杨喆, 黄斌, 林芬, 等. 血清钙离子对小儿脓毒症及相关性弥散性血管内凝血的评估价值[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2021, 42(12): 1013-1016.
- [6] 中华医学会儿科学分会急救学组, 中华医学会急诊医学分会儿科学组, 中国医师协会儿童重症医师分会. 儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(8): 576-580.
- [7] RUDD K E, JOHNSON S C, AGESA K M, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200-211.
- [8] GRACIA-MARCO L. Calcium, vitamin D, and health[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 416.
- [9] CIOSEK Ž, KOT K, KOSIK-BOGACKA D, et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 506.
- [10] PHYLACTOU M, COMNINOS A N, SALIH A, et al. Derivation and comparison of formulae for the adjustment of total calcium[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1070443.
- [11] GU F, ZHAO W, DUAN X, et al. Association of hypocalcemia with in-hospital mortality in critically ill patients with intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1054098.
- [12] DRÁCZ B, MÜLLER V, TAKÁCS I, et al. Hypocalcemia on admission is a predictor of disease progression in COVID-19 patients with cirrhosis: a multicenter study in hungary[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6): 1541.
- [13] ZHENG X, CHEN J, CHENG Q, et al. A predictive model for prognosis in very low birth weight infants with late-onset sepsis[J]. *Pediatr Res*, 2023, 94(2): 643-652.
- [14] LIU Y, CHAI Y, RONG Z, et al. Prognostic value of ionized calcium levels in neonatal sepsis[J]. *Ann Nutr Metab*, 2020, 76(3): 193-200.
- [15] ZHENG X, LI Y, CHENG Q, et al. Predictive value of ionized calcium for prognosis of sepsis in very low birth weight infants[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15: 3749-3760.
- [16] 武秀梅, 马英, 乔晓霞, 等. 严重脓毒症患儿血清白蛋白和降钙素原与危重度及预后的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(5): 107-111.
- [17] SOOD A, SINGH G, SINGH T G, et al. Pathological role of the calcium-sensing receptor in sepsis-induced hypotensive shock: therapeutic possibilities and unanswered questions[J]. *Drug Dev Resh*, 2022, 83(6): 1241-1245.
- [18] HE W, HUANG L, LUO H, et al. The positive and negative effects of calcium supplementation on mortality in septic ICU patients depend on disease severity: a retrospective study from the MIMIC-III[J]. *Cri Care Res Pract*, 2022, 2022: 2520695.
- [19] HE W, HUANG L, LUO H, et al. Hypocalcemia in sepsis: analysis of the subcellular distribution of Ca^{2+} in septic rats and LPS/TNF- α -treated HUVECs[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2020, 14(8): 908-917.
- [20] THONGPRAYOON C, HANSRIVIJIT P, PETNAK T, et al. Hospital-acquired serum ionized calcium derangements and their associations with in-hospital mortality[J]. *Medicines (Basel)*, 2020, 7(11): 70.
- [21] MOROTTI A, CHARIDIMOU A, PHUAH C, et al. Association between serum calcium level and extent of bleeding in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1285-1290.
- [22] MIURA S, YOSHIHISA A, TAKIGUCHI M, et al. Association of hypocalcemia with mortality in hospitalized patients with heart failure and chronic kidney disease[J]. *J Card Fail*, 2015, 21(8): 621-627.
- [23] HEEMSKERK C P M, PEREBOOM M, VAN STRALEN K, et al. Risk factors for QTc interval prolongation[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018, 74(2): 183-191.