

• 论 著 •

不同败血症高危因素对新生儿血清降钙素原影响的分析

许蔓春¹, 马恒颢¹, 欧巧群¹, 任广立¹, 彭智勇¹, 欧春泉², 朱会英³

(中国人民解放军广州军区广州总医院:1. 小儿科;3. 感染控制科, 广州 510010;

2. 南方医科大学公共卫生与热带医学学院生物统计学系, 广州 510515)

摘要:目的 分析不同败血症高危因素对新生儿血清降钙素原(PCT)水平的影响。方法 随机选择 181 例住院新生儿, 包括足月儿 121 例和早产儿 60 例。根据有无败血症及其高危因素, 将足月儿分为: 足月对照组、足月败血症高危因素组、足月非败血症高危因素组、足月败血症组。其中足月败血症高危因素组又分为足月宫内窘迫/术后窒息组和足月胎膜早破(PROM)组, 后者按 PROM 不同时间分为大于 18 h 组、>12~18 h 组和 0~12 h 组。早产儿也按相同标准分组。分别检测各组 PCT 水平并进行统计学分析。结果 足月宫内窘迫/术后窒息组与足月非败血症高危因素组比较, PCT 水平差异无统计学意义($P>0.05$); >18 h 组 PCT 水平明显增高, 但与足月败血症组比较无统计学意义差异($P>0.05$)。早产儿各组的组间比较结果与足月儿类似。相比于 C 反应蛋白(CRP), 败血症高危因素新生儿 PCT 水平的动态变化与临床情况更一致($P<0.01$)。结论 不同败血症高危因素对新生儿 PCT 水平有不同的影响, 结合 PCT 水平的动态监测, 能为临床合理使用抗菌药物提供重要依据。

关键词: 婴儿, 新生; 胎膜早破; 降钙素原; 宫内窘迫; 败血症; 高危因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.15.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)15-1710-02

Serum procalcitonin concentration in neonates with risk factors associated with sepsis: a clinical analysis

Xu Manchun¹, Ma Henghao¹, Ou Qiaoqun¹, Ren Gangli¹, Peng Zhiyong¹, Ou Chunquan², Zhu Huiying³

(1. Department of Pediatrics; 3. Department of Infection Control, General Hospital of Guangzhou

Military Command, Guangzhou 510010, China; 2. Department of Biometrics, School of Public Health and Tropical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: **Objective** To analysis the serum procalcitonin(PCT) concentration in neonates with risk factors associated with sepsis. **Methods** The serum concentration of PCT were measured in 181 hospitalized neonates including 121 term newborns and 60 preterm newborns with gestational age 32-37 weeks. Termborns assigned different groups according to the diagnostic criteria of septicemia and its' risk factors; the group with risk factors associated with sepsis including the intrauterine distress/asphyxia group and the three premature rupture of membranes (PROM) groups(the duration of PROM>18 h, >12-18 h, 0-12 h), the septicemia group, the non-infection disease group, the contrast group, and preterm newborns were assigned their groups according to the same criteria. The data obtained were subjected to statistical analysis designed. **Results** The PCT level in the termborns with intrauterine distress/asphyxia group was no significantly difference comparing with the non-infection group ($P>0.05$), the PCT level ($>0.5 \mu\text{g/L}$) was significantly higher in the PROM>18 h group as the same with that in the septicemia group, and on significantly difference between two groups, the similar results of was exist in premature newborns. Compared with classic CRP, dynamic change of PCT was more better correlation with clinical change of infection in the neonates with risk factors of sepsis ($P<0.01$). **Conclusion** Serum PCT concentration are different in neonates with risk factors associated with sepsis, and dynamic detection of PCT can be helpful to the rational use of antibiotics.

Key words: infant, newborn; intrauterine distress/asphyxia; fetal membranes, premature rupture; procalcitonin; septicemia; risk factors

降钙素原(PCT)与传统新生儿败血症的诊断指标相比, 具有快速、特异、敏感的特点^[1]。围生期窒息、宫内窘迫、胎膜早破(PROM)、早产等均为新生儿败血症的常见高危因素^[2-3]。国外有研究提示缺氧、窒息新生儿在无细菌感染时也可高水平表达 PCT^[4-6], 也有结果表明无高水平表达^[7-8], 结论不一。PROM 大于 18 h 或大于 12 h 对新生儿 PCT 水平有显著影响^[7-9]。相同高危因素下早产儿的 PCT 浓度变化少见报道。因此, 本文回顾性比较了上述常见败血症高危因素对新生儿 PCT 浓度的影响, 以期临床合理使用抗菌药物提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 5 月至 2009 年 12 月入住本科的高危新生儿, 诊断标准参照文献^[10]。足月儿 121 例, 胎龄为 37~42 周, 早产儿 60 例, 胎龄为 32~37 周。足月对照组 19 例为随机抽取同期住院健康足月新生儿。高危足月新生儿组按围生期高危因素不同, 并排除各高危因素的相互干扰分为: 足月败

血症高危因素组(49 例); 糖尿病母亲婴儿和 ABO 溶血病患儿为足月非败血症高危因素组(27 例); 足月败血症组(26 例), 诊断标准参照文献^[2]。其中败血症高危因素组分为足月 PROM 组(31 例)和足月宫内窘迫/生后窒息组(18 例), 足月 PROM 组按 PROM 不同时间分 3 组(>18 h 组、>12~18 h 组、0~12 h 组)^[11]。早产儿也按上述标准分为早产对照组(11 例)和早产败血症高危因素组, 后者又分为: 早产宫内窘迫/生后窒息组(13 例)、早产 PROM>18 h 组(11 例)、早产败血症组(25 例)。以上除败血症患儿外, 其余各组新生儿均未发生细菌感染性并发症。败血症患儿入院日龄为 3~28 d, 发病时间少于 48 h 并且入院前未使用抗菌药物。足月对照组与高危足月新生儿组的性别构成、胎龄和体质量差异均无统计学意义($P>0.05$); 早产对照组与早产败血症高危因素组各指标也无统计学意义差异($P>0.05$)。足月儿和早产儿性别构成差异无统计学意义($P>0.05$), 但足月儿的胎龄和体质量均显著大于早产儿, 差异有统计学意义($P<0.01$)。

1.2 方法

1.2.1 血标本的留取和检测 所有研究对象初次抽血时间(检测日龄)均为出生后 3~28 d、使用抗菌药物前于桡动脉抽血检测 PCT。败血症高危因素新生儿及败血症患儿治疗前还需检查 C 反应蛋白(CRP)。抗菌药物治疗后 3~5 d 复查 PCT、CRP。

1.2.2 PCT 测定 检测试剂盒为德国 BRAHMS 公司授权生物梅里埃公司开发的 VIDAS BRAHMS PCT 试剂,采用酶联荧光分析技术(ELFA)测定,检测范围为 0.05~200 ng/mL,推荐 3~28 d 新生儿参考值:PCT<0.5 ng/mL。

1.2.3 CRP 测定 检测仪器为 SIEMENS BN II (德国西门子公司),采用免疫速率散射比浊法,参考范围为 0~6 mg/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多个均数的比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,率的比较采用四格表精确概率检验法,多重比较的值均采取 Bonfferoni 方法调整。

2 结果

2.1 足月败血症高危因素组 PCT 测定结果

2.1.1 足月宫内窘迫/产后窒息组与足月非败血症高危因素组 PCT 水平比较 两组 PCT 水平均轻度增高,与足月对照组之间差异有统计学意义($P<0.05$),但两组间差异无统计学意义($P=0.430$),见表 1。

表 1 足月宫内窘迫/产后窒息组与足月非败血症高危因素组 PCT 水平比较 (ng/mL)

组别	n	PCT	中位数(四分位间距)
足月对照组	19	0.09±0.04	0.09(0.05)
足月非败血症高危因素组	27	0.22±0.18*	0.17(0.19)*
足月宫内窘迫/产后窒息组	18	0.29±0.23*	0.28(0.32)*

*: $P<0.05$,与足月对照组比较。

2.1.2 足月儿 PROM 不同时间组与足月败血症组 PCT 水平比较 见表 2。

表 2 足月儿 PROM 不同时间组与足月败血症组 PCT 水平比较 (ng/mL)

组别	n	PCT	中位数(四分位间距)
足月对照组	19	0.09±0.04	0.07(0.07)
>18 h 组	12	2.18±2.25*	1.45(1.36)*
>12~18 h 组	10	0.53±0.27*#△	0.44(0.53)*#△
0~12 h 组	9	0.14±0.14#△▲	0.09(0.10)#△▲
足月败血症组	26	5.86±10.19*	1.85(3.37)*

*: $P<0.05$,与足月对照组比较;#: $P<0.05$,与大于 18 h 组比较;△: $P<0.05$,与足月败血症组比;▲: $P<0.05$,与 12~18 h 组比较。

2.2 早产败血症高危因素组各亚组 PCT 测定结果 详见表 3。为比较单纯早产因素对 PCT 水平有无影响,将足月对照组数据放入表 3 中。

表 3 足月对照组及早产败血症高危因素组各亚组 PCT 水平 (ng/mL)

组别	n	PCT	中位数(四分位间距)
足月对照组	19	0.09±0.04	0.07(0.07)
早产对照组	11	0.09±0.05	0.07(0.07)
早产宫内窘迫/产后窒息组	13	0.36±0.17*#	0.28(0.22)*#
早产 PROM>18 h 组	11	3.04±2.53#△	2.34(4.79)*#△
早产败血症组	25	7.04±15.50*#△	1.25(3.01)*#△

*: $P<0.05$,与足月对照组比较;#: $P<0.05$,与早产对照组比较;△: $P<0.05$,与早产宫内窘迫/产后窒息组比较。

2.3 使用抗菌药物治疗后 PCT、CRP 水平的变化 全部败血

症高危因素新生儿抽血检测 PCT 后均预防性使用抗菌药物,治疗 3~5 d 后复查 PCT,对 PCT<0.5 ng/mL 者停药,共观察病例 60 例,无一例病情反复。如复查 PCT 水平逐渐增高和(或)符合败血症诊断标准者,调整抗菌药物并增加支持治疗,治疗后 PCT 水平均下降至 0.5 ng/mL 以下,同时症状、体征缓解,观察 27 例次,PCT 水平与患儿病情变化相符。对上述败血症患儿中的 12 例同时动态测定 CRP 及 PCT,比较两指标的变化趋势与临床情况(症状、体征)的一致性,结果 12 例患儿的 PCT 水平与临床变化全部一致,仅有 3 例患儿 CRP 水平与临床变化一致,两者差异有统计学意义($P=0.0001$)。

3 讨论

围生期宫内窘迫/产后窒息、PROM、早产为败血症高危因素^[2-3],它们可能导致新生儿发生细菌感染性疾病的概率增加。出生后 3~28 d 的健康新生儿血清 PCT 水平应低于 0.5 ng/mL,高于此值提示可能存在全身细菌感染,本研究分析了常见败血症高危因素对新生儿 PCT 水平的影响,为合理使用抗菌药物提供了参考依据。

宫内窘迫/产后窒息可能导致全身多脏器功能的非感染性和(或)感染性并发症。笔者观察了足月宫内窘迫/产后窒息组与足月非败血症高危因素组的 PCT 水平,两组无统计学意义差异($P>0.05$),PCT 水平轻度增高(<0.5 ng/mL),而未达到阳性水平^[4-6],与文献结果一致^[7-8]。提示单纯宫内窘迫/产后窒息这一因素未造成高危儿全身细菌感染,此时 PCT 检测结果对决定是否给予高危儿抗菌药物具有指导价值。笔者认为,尽管宫内窘迫/产后窒息为败血症高危因素,如果患儿 PCT 水平未增高或轻度增高,则不建议临床盲目使用广谱抗菌药物。

感染是引发 PROM 的主要原因,PROM 对新生儿的主要危害之一也是增加新生儿感染性疾病的发生率^[11]。本研究发现足月儿 PROM>18 h 组与足月败血症组一样,PCT 水平明显升高,这与国外文献报道一致^[7],据此可间接推测 PROM 使新生儿发生感染的风险增高。>18 h 组 PCT>0.5 ng/mL,较 PROM 其他两组明显增高,这也支持了 PROM>18 h 为败血症危险因素的结论^[3]。>12~18 h 组 PCT 水平接近诊断阈值,也提示对 PROM>12 h 者也需结合临床征象动态监测 PCT,以鉴别是否存在感染。

本研究比较了 32~37 周早产儿在同样高危因素下各组 PCT 水平的变化,提示单纯早产新生儿 PCT 水平未增高,早产宫内窘迫/产后窒息组 PCT 水平轻度增高,早产 PROM>18 h 组 PCT 水平增高明显,结果均与足月儿相似,提示 32 周后的足月或早产儿 PCT 水平均不受胎龄影响。Guibourdenche 等^[12]报道,PCT 水平在非感染新生儿中均不受胎龄影响,而在细菌感染中则明显升高,国内少见相关报道。

本研究还观察了败血症高危因素新生儿治疗前后 PCT 水平的变化,发现与 CRP 相比,PCT 水平变化与临床病情的变化更加一致,提示 PCT 在败血症的诊断和疗效评估方面更有优势^[1,13-14]。是否对败血症高危因素新生儿预防性使用抗菌药物治疗,目前临床尚无统一标准。根据本研究结果,笔者认为对败血症高危因素新生儿,可根据临床情况和治疗环境不同采取以下策略:无条件早期检测 PCT 者,预防使用抗菌药物后,以 PCT 动态水平决定抗菌药物疗程;如初次检查 PCT 正常者,临床情况良好,即使有败血症高危因素,也建议不必预防性使用抗菌药物,仅在发生可疑感染时再根据 PCT 水平变化决定治疗方案;初次检查 PCT 异常者,根据 PCT 动态水平决定抗菌药物疗程。

综上所述,不同败血症高危因素对新生儿 PCT 水平有不同的影响,结合临床情况动态监测 PCT,能(下转第 1713 页)

法的关联性;所有统计分析均采用 SPSS15.0 统计软件进行, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 HP 在胃组织中的感染 染色后,可见大量染色呈深蓝色的杆状 HP 位于胃腺体内,与周围正常组织对比明显,见图 1。

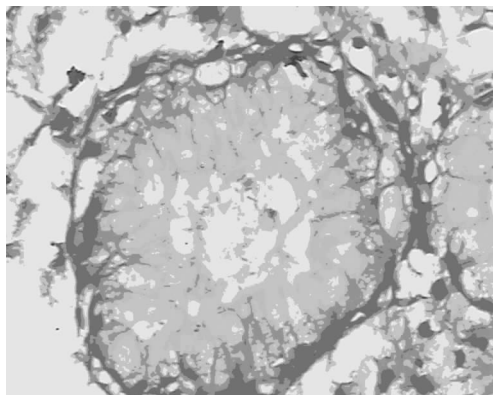


图 1 HP 在胃组织中的感染(400 倍)

2.2 qRT-PCR 标准扩增曲线和回归曲线 本实验所采用的模板浓度均出现阳性扩增,模板浓度与扩增阳性 Ct 值间相关系数 $r^2 = 0.956$,标准回归曲线 $Y = -0.5331gX + 28.967$ 。

2.2 W-S 染色法和 qRT-PCR 检测 HP 的阳性率比较 两种检测方法阳性率分别为 64.2% 和 67.9%,qRT-PCR 法阳性率高于改良 W-S 染色法,但差异无统计学意义($P = 0.205$)。

2.3 W-S 染色法和 qRT-PCR 关联性分析 W-S 染色法和 qRT-PCR 两种检测方法阳性符合例数为 66 例,阴性符合例数为 32 例,W-S 染色法和 qRT-PCR 法关联系数 $r = 0.895$ ($P < 0.05$),提示两种检测方法具有较好的相关性。

3 讨 论

本研究结果表明,采用 W-S 染色法和 qRT-PCR 检测 HP 具有相似的阳性率和阴性率,且两种检测方法具有较好的相关性($r = 0.895$, $P < 0.05$),提示两种检测方法对 HP 检测效率相似。

W-S 染色法是利用 HP 具有嗜银性,在一定条件下能够吸附硝酸银溶液中的银离子,经显色剂孵育处理后,被 HP 吸附

的银离子能够还原为金属银而使 HP 显深蓝色,在不同颜色背景下具有较好的分辨率,能够提高 HP 的检出率,是一种简便又经济的方法,适合在基层医院开展和普及^[5]。既往主要使用普通 PCR 用于分子生物学检测,与传统 PCR 相比,qRT-PCR 具有灵敏度高、特异性强和重复性好的优点^[6-7],近 10 年来 qRT-PCR 也被广泛应用于分子生物学指标的检测,且采用 qRT-PCR 检测 HP 16S rRNA 具有较好的诊断价值。

本研究首次比较了 W-S 染色法与 qRT-PCR 检测 HP 的阳性率,并评估了两种检测方法的关联性。结果显示,qRT-PCR 阳性率稍高于 W-S 染色法,但差异无统计学意义($P = 0.205$)。根据既往经验及本研究结果,笔者认为 W-S 染色法具有与 qRT-PCR 相似的阳性率,主要是因为 W-S 法染色后 HP 呈现蓝色或深蓝色,在不同颜色背景下具有较高的分辨率^[8-10]。采用 Spearman 秩相关分析提示 W-S 染色法和 qRT-PCR 相关系数 $r = 0.895$ ($P < 0.05$),说明两种检测方法关联性较好。

综上所述,W-S 染色与 qRT-PCR 法具有相似阳性检出率,相关性好,且与 qRT-PCR 相比,W-S 染色法更便宜,适宜在基层医院推广。

参考文献

- [1] 彭霞.改良 W-S 银染法在幽门螺杆菌染色中的应用[J].贵阳中医学院学报,2008,30(3):45.
- [2] 王飞波.胃幽门螺杆菌病理学检测方法的比较[J].现代实用医学,2002,14(5):246-247.
- [3] 王安国,张义东.荧光定量 PCR 快速检测幽门螺杆菌的研究[J].中国卫生检验杂志,2008,18(12):2625-2760.
- [4] 任英霞,崔东来,张玉琢.用荧光定量 PCR 法检测胃黏膜诊断 H. pylori 感染[J].现代中西医结合杂志,2008,17(18):2810-2811.
- [5] 辛强.改良 Warthin-Starry 银染色法在幽门螺杆菌检测中的应用[J].中国卫生检验杂志,2008,18(11):2345.
- [6] 聂常富,何蕴韶,高劲松.荧光定量逆转录聚合酶链反应检测外周血 Wilm's 瘤基因的表达[J].中华检验医学杂志,2001,24(5):309-310.
- [7] 张如华,徐双兵,胡开顺,等.幽门螺杆菌尿素酶基因的克隆及表达[J].分子诊断与治疗杂志,2010,2(6):387-389.

(收稿日期:2011-06-02)

(上接第 1711 页)

为临床合理使用抗菌药物提供重要依据。

参 考 文 献

- [1] 余章斌,朱春,韩树萍,等.降钙素原对新生儿脓毒症诊断价值的 Meta 分析[J].中国循证儿科杂志,2010,5(1):25-34.
- [2] 余加林,吴仕孝.新生儿败血症诊疗方案[J].中华儿科杂志,2003,41(12):897-899.
- [3] Davies JK, Gibbs R. Obstetric factors associated with infection of the fetus and newborn infant [M]. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1345-1370.
- [4] 李耿,伍佰祥.新生儿细菌感染标记物的研究进展[J].中华儿科杂志,2007,45(9):674-677.
- [5] Kafetzis DA, Tigani GS, Costalos C. Immunologic marker in the neonatal period Diagnostic value and accuracy in infection[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2005, 5(2):231-239.
- [6] Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications and infection[J]. Clin Chem, 2003, 49(1):60-68.
- [7] Assumma M, Signore F. Procalcitonin concentrations in term de-

living mothers and healthy offspring: a longitudinal study [J]. Clin Chem, 2000, 46(10):1583-1587.

- [8] 刘雪梅,余健,罗莉漫.新生儿败血症中血清降钙素原的动态变化[J].中国当代儿科杂志,2001,3(3):221-223.
- [9] López Sastre JB, Solís DP, Serradilla VR, et al. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission [J]. BMC Pediatr, 2007, 7:9.
- [10] 李齐岳.现代儿科诊疗常手册[M].北京:北京医科大学出版社,1994:40-41.
- [11] 吴静,刘敬,封志纯,等.胎膜早破对健康新生儿危害的研究[J].中华儿科杂志,2009,47(6):452-456.
- [12] Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, et al. Biochemical markers of neonatal sepsis: value of procalcitonin in the emergency setting [J]. Ann Clin Biochem, 2002, 39(Pt 2):130-135.
- [13] López Sastre JB, Pérez Solís D, Roqués Serradilla V, et al. Procalcitonin is not sufficiently reliable to be the sole marker of neonatal sepsis of nosocomial origin [J]. BMC Pediatr, 2006, 6:16.
- [14] 苏卫东,翟尔力,黄育丹,等.降钙素原在诊断新生儿感染中的应用价值[J].中华围产医学杂志,2006,9(1):21-23.

(收稿日期:2011-05-18)