

• 临床检验研究论著 •

血清降钙素原水平监测对指导新生儿细菌感染抗菌疗程的意义

许蔓春¹, 马恒颢¹, 任广立¹, 欧巧群¹, 李旺辉¹, 朱会英^{2△}

(中国人民解放军广州军区广州总医院: 1. 小儿科; 2. 感染控制科 510010)

摘要:目的 探讨降钙素原(PCT)作为监测指标指导新生儿细菌感染抗菌治疗的临床意义。方法 将出生 3 d 内疑似细菌感染的 130 例新生儿, 于抗菌药物治疗 3 d 后检测 PCT 水平, 根据 PCT 水平分为以下各组: I 组患儿 PCT<0.5 $\mu\text{g/L}$, 排除感染, 停用抗菌药物; II 组患儿 PCT>0.5 $\mu\text{g/L}$, 提示感染。再将 II 组分为: II a 组, 每 3 天检测 PCT, 如 PCT<0.5 $\mu\text{g/L}$, 停用抗菌药物; II b 组, 应用抗菌药物至少 7 d, 待临床症状消失且 PCT<0.5 $\mu\text{g/L}$ 后停药。分别比较各组抗菌疗程、再次感染机会和肠道菌群失调发生率。结果 抗菌药物使用疗程 I 组均为 3 d, II a 组大多数患儿需 6~9 d, II b 组患儿需 10 d 或更长。各组停药后再次感染发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。肠道菌群失调发生率 I 组与 II a 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。II b 组高于 II a 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 PCT 可以安全、有效地指导新生儿细菌感染治疗。

关键词: 细菌感染; 降钙素原; 临床方案; 婴儿, 新生

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.11.008

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)11-1299-02

Clinical significance of serum procalcitonin monitoring to guide the course of antibiotic treatment in neonatal bacterial infection

Xu Manchun¹, Ma Henghao¹, Ren Guangli¹, Ou Qiaohun¹, Li Wanghui¹, Zhu Huiying^{2△}

(General Hospital of Guangzhou Military Command: 1. Department of Pediatrics;

2. Department of Infection Control, Guangzhou, Guangdong 51001, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical significance of procalcitonin(PCT) concentration for the guidance of antibiotic treatment course in neonates with bacterial infection. **Methods** 130 neonates, less than 3 days old and with suspected bacterial infection, were enrolled and detected for PCT level 3 days after antibiotic therapy. All enrolled neonates were divided into two groups, including group I with PCT level less than 0.5 $\mu\text{g/L}$ and group II with PCT level more than 0.5 $\mu\text{g/L}$. Neonates in group II were further divided into two groups, including group II a, neonates in which were detected for PCT level every 3 days and antibiotics were withdrawn when PCT level was less than 0.5 $\mu\text{g/L}$, and group II b, neonates in which were treated by antibiotics for at least 7 days and antibiotics were withdrawn when clinical syndromes disappeared and PCT level was less than 0.5 $\mu\text{g/L}$. The duration of antibiotic treatment, the risk of recurrent infection and the incidence of alteration of intestinal flora were compared between different groups. **Results** The duration of antibiotic therapy was 3 days in group I, almost 6—9 days in group IIa and 10 days or longer in group IIb, respectively. There was no significant difference of the incidence of recurrent infection between all groups ($P>0.05$). There was no significant difference of the incidence of alteration of intestinal flora between group I and group II a, but that in group II b was higher than in group II a ($P<0.05$). **Conclusion** Serum PCT concentration might be safe and effective for the guidance of antibiotic therapy in neonates with suspected bacterial infection.

Key words: bacterial infections; procalcitonin; clinical protocols; infant, newborn

细菌感染在住院新生儿中占有重要地位, 抗菌药物的应用一方面对控制细菌感染起到了积极有效的作用, 另一方面也可能导致细菌耐药、药物毒副反应及医疗费用增加。与传统感染指标比较, 血清降钙素原(PCT)水平是判断新生儿细菌感染更为敏感的指标, PCT>0.5 $\mu\text{g/L}$ 提示新生儿全身细菌感染, PCT 水平与感染严重程度相关^[1-4]。本文拟探讨将 PCT 水平作为对指导新生儿细菌治疗的指标的可行性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 5 月至 2011 年 11 月本院新生儿区住院患儿 130 例。足月儿胎龄为 37~42 周, 体质量 2.5~4.3 kg。早产儿胎龄为 32~37 周, 体质量为 1.5~2.49 kg。入院日龄为 3 d 内, 发病时间少于 48 h, 入院前未用抗菌药物。无合并细菌性脑膜炎、失代偿性休克、多脏器损害, 并排除手术后及先天性畸形者。

1.2 临床指征

1.2.1 新生儿早发细菌感染的指征 病史及临床表现^[5]: 出

生后 7 d 尤其是前 3 d 内发病系产前或产时感染所致, 常有胎膜早破(PROM)、产程延长或孕母发热、难产、羊水浑浊等病史, 有皮肤黏膜损伤史; 有上述病史新生儿, 尤其是早产儿, 一旦出现精神欠佳, 食欲减退, 哭声减弱或体温异常无法解释时, 行实验室指标检查。辅助检查异常^[6]: 病原菌的检出; WBC<5×10⁹/L, 或 WBC>25×10⁹/L; PLT<100×10⁹/L; 未成熟中性粒细胞/成熟中性粒细胞比率大于或等于 0.16; C 反应蛋白水平大于 6 mg/L; 红细胞沉降率大于 15 mm/h; PCT>0.5 $\mu\text{g/L}$ ^[1-2]。具备感染的临床症状和 1 项异常实验室指标者为可疑感染, 有感染的临床症状和 2 项异常实验室指标, 血培养阴性者, 诊断为新生儿感染^[7]。

1.2.2 抗菌药物使用指征 (1) 诊断为早期感染或可疑感染者; (2) 预防用药指征为出生后 24 h 内有败血症的早期表现或有以下高危因素之一^[8]: PROM>24 h; 母亲分娩前有发热或其他羊膜炎征象; 滞产或难产, 伴产程吸入; 重度窒息, 在产房多次插管; 肺透明膜病或胎粪吸入综合征。

△ 通讯作者, E-mail: zhuhuiying@163.com。

1.2.3 停用抗菌药物的指征 I 组和 II a 组:每 3 天复查 PCT, $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 。II b 组:停药抗菌治疗至少 7 d, 临床症状无异常及 $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$, 其中如 $0.25 \mu\text{g/L} < PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 者, 或 $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 伴临床症状可疑者, 均于停用抗菌药物治疗 3 d 后复查 PCT, 未见 PCT 进一步升高, PCT 均小于 $0.5 \mu\text{g/L}$ 。

1.3 方法

1.3.1 分组方法 患儿均使用同一级别抗菌药物治疗 3 d 后首次检测 PCT, 并行以下分组, I 组: $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$, 排除细菌感染, 停用抗菌药物, 共 40 例(男 18 例, 女 22 例)。II 组: 共 90 例, $PCT > 0.5 \mu\text{g/L}$, 提示感染。将 II 组再分为 2 个亚组: II a 组, 每 3 天复查, $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$, 停用抗菌药物, 49 例(男 26 例, 女 23 例)。II b 组, 常规接受抗菌药物 7~14 d, 临床表现消失且 $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 后停药, 41 例(男 25 例, 女 16 例)。上述各组在孕周、体质量、性别组成上, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.3.2 PCT 水平测定 试剂盒由德国 BRAHMS 公司授权生物梅里埃公司开发的 VIDAS BRAHMS PCT 试剂, 采用免疫酶联荧光分析技术测定, 检测范围为 $0.05 \sim 200 \mu\text{g/L}$, 推荐 3~28 d 新生儿正常参考值为 $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 。

1.3.3 血标本的留取时间和检测 所有研究对象检测日龄均为出生 3~28 d, 并于抗菌药物使用前于桡动脉抽血查血常规、C 反应蛋白(CRP), 并作血培养。抗菌药物治疗后按各组要求查 PCT、血常规。抗菌药物治疗前及治疗中至少每 3 天收集患儿大便行菌群分析, 菌群失调标准参考文献[8]。

1.4 统计学处理 本研究所有计量资料比较采用 t 检验, 计数资料的组间比较采用 χ^2 检验。所有的统计分析采用 SPSS10.0 软件完成。

2 结 果

抗菌药物治疗后 I 组与 II a 组指标比较见表 1, II a 组与 II b 组指标比较见表 2。

表 1 抗菌药物治疗后 I 组与 II a 组指标比较(n)

组别	抗菌药物疗程		肠道菌群失调	
	$\leq 3 \text{ d}$	$> 3 \text{ d}$	异常	正常
I 组	40	0	0	40
II a 组	0	49*	2	47

*: $P < 0.01$, 与 I 组比较。

表 2 抗菌药物治疗后 II a 组与 II b 组指标比较(n)

组别	抗菌药物疗程		肠道菌群失调	
	$< 10 \text{ d}$	$\geq 10 \text{ d}$	异常	正常
II a 组	37	12*	2	47#
II b 组	0	41	8	33

*: $P < 0.01$; #: $P < 0.05$, 与 II b 组比较。

3 讨 论

鉴于败血症病死率高, 早期表现和实验室检查缺乏特异性, 临床对怀疑新生儿细菌感染者, 在完成必要的细菌学检查后, 抗菌药物治疗 48~72 h, 如无临床症状和实验室检查阴性, 可停用抗菌药物[5]。当临床怀疑严重细菌感染者开始经验用抗菌药物, 并持续 48~72 h, 直到血培养和临床表现除外感染, 临床诊断新生儿败血症的抗菌疗程一般约 1~3 周[9]。血培养是检测细菌感染的金标准, 由于其结果可能存在假阴性, 该方

法耗时长, 使得临床无法及时作出病原学诊断, 因此, 血培养不便于及时指导临床抗菌疗程。所以在未获得可靠的病原学诊断时如何决定抗菌疗程是临床治疗新生儿细菌感染的关注点。已知 PCT 与传统炎症指标比较, 具有更高的敏感性和特异性。PCT 指导抗菌药物治疗在成人呼吸道感染等疾病中得到了较广泛的研究[10]。在 PCT 指导新生儿抗菌治疗的研究中, Stocker 等[3]在其一项前瞻性随机干预研究中, 将可疑感染并经验使用抗菌药物的出生 3 d 内的新生儿随机分为 PCT 检测组和常规治疗组, 常规治疗组接受常规的抗菌药物治疗, PCT 组患儿如果临床无感染证据, 连续 2 次 PCT 监测值降低至专为新生儿指定的正常值范围以内时, 则停用抗菌药物。其中出生 72 h 者停用抗菌药物指标为 $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 。最终分别比较 PCT 组与常规治疗组在接受大于 72 h 抗菌治疗患儿例数以及抗菌药物平均治疗时间两项指标的差异, 结果 PCT 组均少于常规治疗组, 缩短了传统抗菌治疗的疗程, 但治疗天数的减少与感染程度无相关性。

应用 PCT 指导抗菌药物方案中, 需要遵守 PCT 的判读规则, 已知新生儿生后 3 d $PCT > 0.5 \mu\text{g/L}$ 为诊断细菌感染的阳性阈值, 但 PCT 指导停用抗菌药物的界值因疾病不则而有所不同。在成人呼吸道感染疾病中, $PCT < 0.25 \mu\text{g/L}$ 则不建议使用抗菌药物[12]。本研究参考文献[1-4], 当 $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 时停用抗菌药物, 各组抗菌疗程、肠道菌群失调的发生率差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。停用抗菌药物后 2 周内随访, 各组均未再次使用抗菌药物。对 PCT 在 $0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/L}$ 范围内的患儿, 于停用抗菌药物治疗 3 d 后复查 PCT, 均未见 PCT 升高。将 $PCT < 0.25 \mu\text{g/L}$ 者与 $PCT 0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/L}$ 者比较, 停抗菌药物后 2 周内感染复发差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示当 $PCT < 0.5 \mu\text{g/L}$ 时停用抗菌药物是安全有效的, 与前述文献结果相符[3]。此外, 由于本研究中新儿细菌感染为临床诊断或可疑感染, 无严重并发症, 故在病情严重时, PCT 指导抗菌治疗的临床意义还需进一步研究。

尽管目前对新生儿细菌感染经验用抗菌药物尚无共识, 但本研究结果支持通过 PCT 动态水平决定抗菌药物的疗程, 可以减少不必要的, 大量长期、无效的抗菌治疗, 能降低肠道菌群失调发生, 减少医疗费用, 不会增加新生儿细菌感染的复发。将 PCT 指标整合到新生儿细菌感染抗菌治疗监测和指导中, 对今后优化新生儿抗菌治疗方案, 推动个体化用药, 具有重要的临床意义。

(感谢南方医科大学卫生与热带医学院生物统计学系欧春泉教授对本统计给予的指导)。

参考文献

[1] 任艳丽, 陈涵强. 降钙素原在早期诊断新生儿感染疾病的临床意义[J]. 中国新生儿杂志, 2009, 24(2): 125-128.
[2] Joran N, Boscher C, Denizot S, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C-reactive protein concentrations as marker for early diagnosis of very early onset neonatal infection[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal, 2006, 91(1): 65-66.
[3] Stocker M, Fontana M, El Helou S, et al. Effect of procalcitonin-guided decision-making on shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis: prospective randomized intervention trial[J]. Neonatology, 2010, 97(2): 165-174.
[4] 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. (下转第 1302 页)

重塑不良导致胎盘缺血有关。而近年来研究发现,在 PE 的众多发病机理中, RAAS 失衡发挥着中心环节的作用^[4]。事实上,已有研究证实子宫、胎盘等肾外组织也存在局部的 RAAS^[5]。RAAS 在妊娠期间保持钠平衡方面起着决定性的作用,它能拮抗由黄体酮、精氨酸升压素、心钠素以及前列腺素等所产生的促尿钠排泄效应^[6]。在健康妊娠过程中,除了肾脏以外,卵巢和胎盘也会产生肾素,因此在孕早期就会出现血浆 PRA 活性上升的现象。另外由于妊娠期钠潴留及结合水潴留的原因,在血浆 PRA 活性提高的同时,Ang II 和 Ald 水平也出现不同程度的升高^[7]。从本研究结果也可以看出,健康妊娠妇女血浆 PRA、Ang II 及 Ald 水平均高于健康未妊娠妇女。有文献指出,血浆 PRA、Ang II 及 Ald 活性最强的时期是在妊娠晚期,而在分娩后这些指标会迅速降低到正常水平^[8]。

PRA 是肾小球旁器的球旁细胞释放的一种蛋白水解酶,能催化血管紧张素原转变成 Ang I, Ang I 再通过转换酶降解为 Ang II,因此 PRA 的释放是决定血浆中 Ang 浓度的关键。Ald 是由肾上腺皮质球状带细胞合成和分泌的一种盐皮质激素,主要作用为增加对钠离子的重吸收和促进钾离子的排泄。在本研究中,PE 患者的血浆 PRA、Ald 水平与健康未妊娠妇女相近且差异无统计学意义($P>0.05$),这个结果与国外研究所报道的结果相一致^[9]。

Ang II 在循环系统中能通过与特异性受体结合,发挥强烈的收缩血管、收缩全身微动脉等作用^[10],此外,它还可促进肾上腺皮质分泌 Ald,使 Ald 作用于肾小管,起到保钠、保水、排钾的作用,从而引起血压升高。在健康妊娠过程中,由于黄体酮和前列环素的调节作用,血管系统会对 Ang II 产生一定的拮抗,因此健康妊娠妇女的血压并不会异常升高^[11]。而本研究结果显示,与健康妊娠妇女以及健康未妊娠妇女相比,PE 患者血浆 Ang II 水平明显升高,差异均具有统计学意义($P<0.05$),提示循环血浆中异常升高的 Ang II 可能与 PE 的发生有关,Ang II 的高水平表达增加了血管的敏感性,使胎盘血管收缩痉挛,导致胎盘功能低下,参与了 PE 的发生。

目前越来越多的研究表明,对于尚处于临床症状不明显阶段的原发性高血压,ARR 在预示心脏动脉硬化方面起着极为重要的作用。同时,ARR 也是旋内酯甾酮疗效的预测指标之一。在本研究中,尽管 PE 患者的 PRA 和 Ald 水平均低于健康妊娠妇女,但是由于 Ald 水平的降低程度低于 PRA,因此 PE 患者的 ARR 高出健康妊娠妇女 1.1 倍,这个数值低于既往国外文献报道的结果^[9],可能与样本量的大小、标本采集或检测方法不同有关。提示在今后的研究中联合使用 PRA、Ald

两个指标,采用 ARR 更能准确地反映 PE 患者的真实情况。综上所述,PE 患者血浆 Ang II 水平与健康妊娠妇女相比明显升高,PRA 及 Ald 水平则明显下降,提示检测妊娠妇女血液中 PRA、Ang II 及 Ald 水平有助于 PE 的早期诊断和疗效观察。另外,明确 RAAS 作用机制,特别是母胎界面微环境 RAAS 的异常改变,对预防及控制 PE 发病,改善母婴预后具有极其重要的意义。

参考文献

[1] Merrill DC,Karoly M,Chen K,et al. Angiotensin-(1-7) in normal and preeclamptic pregnancy[J]. Endocrine,2002,18(3):239-245.
[2] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:94.
[3] Israel A,Peceno A. Renin-angiotensin-aldosterone system in pregnancy-induced hypertension[J]. J Hum Hypertens,2000,14(Suppl 1):S36-39.
[4] Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2005,288(4):614-625.
[5] Hassan E,Creatsas G,Mastorskos G,et al. Clinical implications of the ovarian/endometrial renin-angiotensin-aldosterone system[J]. Ann N Y Acad Sci,2000(900):107-118.
[6] Weir RJ,Brown JJ,Fraser R,et al. Plasma renin,renin substrate,angiotensin II, and aldosterone in hypertensive disease of pregnancy[J]. Lancet,1973,1(7798):291-294.
[7] Elsheikh A,Creatsas G,Mastorakos G,et al. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy[J]. Arch Gynecol Obstet,2001,264(4):182-185.
[8] August P,Lenz T,Ales KL,et al. Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: deviations related to the development of superimposed preeclampsia[J]. Am J Obstet Gynecol,1990,163(5 Pt 1):1612-1621.
[9] Brown MA,Zammit VC,Mitar DA,et al. Renin-aldosterone relationships in pregnancy-induced hypertension[J]. Am J Hypertens,1992,5(6 Pt 1):366-371.
[10] 那开宪,余平. 血管紧张素 II 受体阻滞剂的临床应用[J]. 中华全科医师杂志,2005,34(1):537-539.
[11] Bentley-Lewis R,Graves SW,Seely EW. The renin-aldosterone response to stimulation and suppression during normal pregnancy[J]. Hypertens Pregnancy,2005,24(1):1-16.

(收稿日期:2012-02-20)

(上接第 1300 页)

[5] 张家骧,魏克伦,薛辛东. 新生儿急救学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2009.
[6] 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.
[7] Zaidi AK,Huskins WC,Thaver D,et al. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries[J]. Lancet,2005,365(9465):1175-1188.
[8] 张秀荣. 肠道菌群粪便涂片检查图谱用于菌群失调的诊断和防治

[M]. 北京:人民军医出版社,2000:12-25.
[9] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
[10] Christ-Crain M,Jaccard-Stolz D,Bingisser R,et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial[J]. Lancet,2004,363(9409):600-607.

(收稿日期:2012-01-15)