

• 临床检验研究论著 •

降钙素原和超敏 C 反应蛋白联合检测在新生儿败血症早期诊断的价值研究*

段宝生, 赵娜, 梁超, 王艳海

(鄂尔多斯市中心医院检验科, 内蒙古 017000)

摘要:目的 探讨联合测定降钙素原(PCT)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)对新生儿败血症早期诊断和病情评估的应用价值。方法 收集 2011 年 11 月至 2013 年 5 月期间收治于鄂尔多斯市中心医院的新生儿败血症患儿 48 例,记录患儿的 PCT、hs-CRP 及血培养等资料,并与同期 48 例非败血症新生儿的血清 PCT 和 hs-CRP 检测结果作对比分析。结果 败血症患儿血清 PCT(93.75%)、hs-CRP(10.42%)明显高于非败血症患儿血清 PCT(79.17%)、hs-CRP(50%),两组间阳性率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 PCT 和 hs-CRP 在新生儿败血症早期有显著改变,血清 PCT 和 hs-CRP 的联合测定可以作为诊断新生儿败血症的早期诊断指标,且 PCT 的灵敏度和特异度均较 hs-CRP 高,两者的联合检测能为临床提供准确、快速的诊断依据。

关键词:降钙素原; 超敏 C 反应蛋白; 新生儿败血症; 病情评估

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.014

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)20-2754-03

Value of procalcitonin and high sensitivity C-reactive protein in early diagnosis of neonatal septicemia*

Duan Baosheng, Zhao Na, Liang Chao, Wang Yanhai

(Department of Clinical Laboratory, Ordos Municipal Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017000, China)

Abstract: Objective Too investigate the application value of procalcitonin(PCT) and high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) in early diagnosis of neonatal septicemia and disease condition assessment. **Methods** 48 patients with neonatal septicemia treated in the hospital from November 2011 to May 2013 were collected. The data of PCT, hs-CRP and blood culture were recorded and performed the comparative analysis with the serum PCT, hs-CRP detection results in contemporaneous 48 neonates without septicemia. **Results** The serum PCT and hs-CRP was 93.75% and 10.42% in the neonates with septicemia, which were significantly higher than 79.17% and 50% in the neonates without septicemia($P < 0.05$), the positive rate had statistical difference between the two groups. **Conclusion** PCT and hs-CRP have remarkable change in the early stage of neonatal sepsis, the combination detection of serum PCT and hs-CRP can be used as the indicators for early diagnosis of neonatal sepsis, moreover the sensitivity and specificity of PCT for diagnosing neonatal septicemia are higher the those of hs-CRP, their combined detection can provide fast and accurate diagnostic basis for clinic

Key words: procalcitonin; high sensitivity C-reactive protein; neonatal septicemia; disease assessment

新生儿败血症是指新生儿期细菌侵入血液循环,并且在血液中生长、繁殖,产生毒素所造成的全身炎症反应综合征^[1],因其免疫功能低下,细菌发展迅速,极易引起全身播散。加之发病隐匿,临床症状缺乏特异性,实验室检查也不能提供敏感特异的早期诊断依据,而且金标准血培养阳性率低、病原菌分离、培养时间长^[2],使得临床上早期确诊新生儿败血症困难。由于上述种种原因,导致新生儿败血症成为新生儿期的危重病症,也是造成新生儿期死亡的主要原因之一。目前临床常用的检测方法主要有白细胞计数、红细胞沉降率、C 反应蛋白、血小板、流式细胞及分子生物学技术等^[3-4],但因对于早期诊断败血症的灵敏度和特异度较低、价格昂贵、临床应用得不到广泛扩展等原因,存在一定的局限性。基于对以上种种方法的比较,许多学者都认为,需要找到一种价格合理、针对于新生儿败血症的灵敏度与特异度都较高的检测方法。近年来国际上越来越多的人发现降钙素原(PCT)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与细菌感染密切相关,认为他们是早期感染诊断的敏感指标。PCT 尤其在新生儿中的特殊意义非常受到重视^[5],这是因为新生儿时期的 PCT 水平并不受母体 PCT 水平高低以及窒息缺氧的损伤而引起的全身性炎症反应综合征影响,仅与新生儿自身细菌感染的严重程度有关。本文通过回顾性分析新生儿

败血症患儿,与同期住院的非败血症新生儿作对比分析,旨在讨论 PCT 和 hs-CRP 在新生儿败血症诊治中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 11 月至 2013 年 5 月收治于鄂尔多斯市中心医院的新生儿住院病例 96 例,按出院诊断分为两组。败血症组 48 例,其中男性 25 例,女性 23 例,日龄 1~30 d,平均 15.5 d,新生儿败血症患儿的诊断均符合 2003 年全国新生儿组制定的新生儿败血症的诊断标准,血培养均为阳性,同时将 PCT 分为四级:小于 0.5 ng/mL,0.5~2.0 ng/mL,2.0~10.0 ng/mL,大于或等于 10.0 ng/mL,以大于等于 0.5 ng/mL 为阳性^[6]。诊断非败血症组 48 例,其中男性 24 例,女性 24 例,包括胎粪吸入综合征 10 例,新生儿缺氧综合征 12 例,糖尿病以及妊娠期高血压疾病母亲的新生儿 26 例,日龄为 1~30 d,平均 16.5 d,临床均无感染现象,血培养阴性。两组年龄、体重等一般资料相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得鄂尔多斯市中心医院医学伦理委员会的批准,并签署知情同意书。

1.2 仪器及试剂 E601 电化学发光免疫分析仪及 7600 全自动生化分析仪均由瑞士罗氏公司提供,Allegra X-15R 离心机由德国 Beckman 公司提供。各种型号加样器由美国杰尔森公司提

* 基金项目:内蒙古自然科学基金资助项目(2013MS1116)。 作者简介:段宝生,男,教授,主要从事微生物学检验。

供, PCT 等相关配套试剂由瑞士罗氏 Roche 公司提供, hs-CRP 诊断试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供。全自动血培养仪 Bact/ALERT 3D、全自动微生物鉴定仪 VITEK 32、儿童专用血培养瓶及微生物鉴定卡由法国生物梅里埃公司提供。

1.3 方法 各研究对象均于入院后立即按照无菌要求空腹抽取股静脉或头皮静脉血, 并将血液置于含有分离胶的真空采血容器中留取标本, 及时送检, 以 5 000 r/min, 离心 5 min 后取患儿血清进行 PCT、hs-CRP 的检测。同时按照第 3 版《全国临床检验操作规程》血液标本的采集和处理规范进行血培养, 菌种鉴定, 以此为金标准。PCT 检测采用罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析系统, 严格按照免疫色谱定量检测法标准操作规程检测血清 PCT 表达水平, 大于 0.5 ng/mL 为阳性。hs-CRP 检测采用罗氏 7600 全自动生化分析仪, 严格按照颗粒增强透射比浊法标准操作规程检测血清中的 hs-CRP 水平, 大于等于 3 mg/L 为阳性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 降钙素原测定结果 在 48 例败血症组中, PCT 阳性 45 例, 阳性率占 93.75%。非败血症组 PCT 阳性 5 例, 阳性率占 10.42%, 两组间 PCT 测定阳性率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患儿 PCT 阳性检测结果 [n(%), ng/mL]

组别	<i>n</i>	<0.5	0.5~<2.0	2.0~<10.0	≥10.0
败血症组	48	3(6.25)	8(16.67)	20(41.67)	17(35.42)
非败血症组	48	43(89.58)	5(10.42)	0(0)	0(0)

2.2 超敏 C 反应蛋白测定结果 在 48 例败血症组中, hs-CRP 阳性 38 例, 阳性率占 79.17%。非败血症组 hs-CRP 阳性 24 例, 阳性率占 50%。两组间 hs-CRP 阳性率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿血清 hs-CRP 阳性检测结果 [n(%), mg/L]

组别	<i>n</i>	<3	3~<30	>30
败血症组	48	10(20.83)	28(58.33)	10(20.83)
非败血症组	48	24(50.00)	15(31.25)	9(18.75)

2.3 PCT 和 hs-CRP 两项指标的比较 PCT 阳性率高于 CRP, 且 PCT 的灵敏度与特异度也均高于 hs-CRP, PCT 的灵敏度为 95.0%, 特异度为 90.0%, CRP 的灵敏度为 65%, 特异度为 67.5%, 两者灵敏度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两者特异度比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 PCT 与 hs-CRP 的灵敏度和特异度比较 [% (n/n)]

指标	灵敏度	特异度
PCT	93.75(45/48)	91.67(44/48)
CRP	79.17(38/48)	66.67(32/48)

3 讨论

新生儿期细菌感染发病率高, 细菌等病原体进入新生儿血液循环并在其中生长繁殖, 产生毒素而造成的全身炎症反应综合征, 即导致新生儿败血症, 新生儿败血症是造成新生儿期死

亡的主要原因之一, 新生儿败血症发病率占活产儿的 0.1%~1.0%, 且出生体重越低, 发病率越高, 极低体重儿高达 16.4%, 长期住院者更高, 达 30%, 病死率达 13%~15%^[7], 因此早期的诊断和治疗, 可以很大限度的降低败血症的致死率和致残率。检测新生儿感染的标志物有很多, 白细胞计数、红细胞沉降率、C 反应蛋白、血小板以及血培养是目前新生儿败血症的常用诊断指标, 但以上指标的灵敏度和特异度有限, 影响因素较多, 因此有一定的局限性。目前主要的研究多集中在 PCT 和 hs-CRP, 因此国内外很多学者对 PCT 和 hs-CRP 在早期诊断新生儿感染性疾病中的价值进行临床研究^[8]。

PCT 是无激活性降钙素前肽物质, 由 116 个氨基酸组成, 相对分子质量为 13×10^3 , 半衰期为 25~30 h, 细菌内毒素是 PCT 的唯一刺激因子, 细菌感染后 PCT 主要产生于肝脏, 其他产生 PCT 的重要场所还包括外周血单核细胞、脾、肺或小肠的神经内分泌细胞^[9]。多项实验表明, 全身细菌感染时 PCT 最早在血浆中出现, 2 h 即可检测到, 6 h 急剧上升, 8~24 h 维持高水平, 这为 PCT 成为败血症早期诊断指标带来了依据^[10]。PCT < 0.5 ng/mL, 表示有局部细菌感染; 0.5 ng/mL ≤ PCT ≤ 2 ng/mL 时, 表示有中度危险可能性, 患儿在临床上应当密切监护, 且应在 6~24 h 内重新评估; 当 PCT 水平为 2 ng/mL ≤ PCT ≤ 10 ng/mL 时, 表示极有可能为败血症, 且极有可能进展为全身重度感染; PCT ≥ 10.0 ng/mL 时, 表示为败血症, 且极有可能进展为全身重度感染或感染性休克^[6]。研究表明, 全身细菌感染时 PCT 浓度升高, 在病毒感染或者局部炎症时 PCT 则保持较低水平, 是区别于病毒感染和细菌感染最灵敏的指标^[11]。本资料中的两组新生儿筛选的日龄均大于 2 d, 48 例败血症患儿中的 PCT 阳性率 93.75%, 非败血症阳性率 10.42%, 两组间 PCT 阳性率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PCT 特异度为 93.75%, 提示测定血 PCT 易可判断细菌感染的严重程度。

hs-CRP 是一种由炎症细胞因子介导的, 肝脏合成的急性时相反应蛋白, 一般在炎症或急性组织损伤后 4~6 h 内迅速升高, 36~50 h 达到峰值, 炎症后 6~12 h 可以检测, 治疗后 3~7 d 降至正常。作为早期诊断指标不理想, 在某些病毒感染、结缔组织病和肿瘤等病理状态也会增高, 且在某些严重细菌感染的早期可无明显升高^[12]。本研究结果显示, 40 例败血症患儿中 hs-CRP 阳性率为 79.17%, 非败血症组阳性率为 50%, 两组间 hs-CRP 阳性率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。虽然 hs-CRP 在诊断新生儿败血症中有较高的灵敏度 (79.17%) 和特异度 (66.17%), 但均低于 PCT。故其作为新生儿感染的指标不及 PCT, 不适宜单独使用判断细菌感染, hs-CRP 可以作为新生儿败血症的一个诊断炎症性指标。

综上所述, PCT 测定有利于新生儿败血症的早期诊断, 而 hs-CRP 的水平可以受到应激反应、生理性峰值、组织损伤、肿瘤和胎粪综合征等诸多因素的干扰, 单独测定尚不能确诊或者排除新生儿感染。因此 PCT 和 hs-CRP 的联合测定可以提高特异度, 有助于新生儿败血症的早期诊断, 筛查出非感染情况, 能降低误诊率, 有利于指导治疗。

参考文献

[1] 金汉珍, 黄德珉, 官希吉. 实用儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 342-349.
 [2] Raynor LL, Saucerman JJ, Akinola MO, et al. (下转第 2757 页)

有很重要的临床价值。

表 1 脑挫裂伤患者血清 4 项检测指标水平与对照组比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	n	GFAP	MBP
轻型组	68	0.78 ± 0.37	4.37 ± 1.84
重型组	44	4.26 ± 1.96	14.72 ± 6.77
对照组	83	0.13 ± 0.09	1.98 ± 0.89
F 值	—	283.727	205.569
P 值	—	<0.05	<0.05

—: 无数据。

表 2 轻、重型颅脑损伤组与健康对照组三组间两两比较

组间比较	项目	GFAP	MBP
轻型组与对照组	q 值	5.881	6.018
	P 值	<0.05	<0.05
重型组与轻型组	q 值	26.639	22.029
	P 值	<0.05	<0.05
重型组与对照组	q 值	32.797	28.134
	P 值	<0.05	<0.05

3 讨 论

目前对颅脑损伤患者早期诊断主要依赖于患者的临床表现(GCS 评分)和影像学表现,然而对于受伤时间较短尤其症状较轻但病情变化迅速的脑挫裂伤患者,单纯依靠 CT、MRI 及其他辅助检查往往难以明确诊断及受伤程度,为临床诊断带来困惑^[2]。因此,在传统的 NSE、S100β 蛋白检测之外,选取了 GFAP、MBP 颅脑损伤标志物进行研究^[3-4]。

GFAP 是一种相对分子质量为 $(50 \sim 52) \times 10^3$ 的酸性蛋白,是星形胶质细胞中直径为 $8 \sim 10 \mu\text{m}$ 的中间丝,位于核周和细胞质中,是星形胶质细胞所独有的细胞骨架蛋白,对于维持星形胶质细胞形态结构的稳定至关重要,对受损部位神经元的存活、突起的再生和神经系统功能的恢复有重要的影响,并决定着星形细胞对损伤程度反应,是星形胶质细胞的特异性分子标志物之一。中枢神经系统损伤后,星形细胞活化增生、胞体肥大、突起增多增长,GFAP 快速合成和水平增加,其体液水平是评估星形胶质细胞增多症和星形胶质细胞激活的重要手段,可以间接反映脑损伤的程度。方强等^[5]研究证实 GFAP

是反映颅脑损伤程度和预后的敏感标志物。本次研究也表明脑挫裂伤患者早期血清 GFAP 明显高于人群。

MBP 在中枢神经系统由少突胶质细胞合成,周围神经系统由施万细胞合成,其在髓鞘的形成中具有重要作用,并维持中枢神经系统髓鞘结构和功能的稳定。少突胶质细胞坏死后,MBP 释放至脑脊液,并经受损的血脑屏障进入血液循环。脑损伤程度越重,死亡崩解的少突胶质细胞越多,血脑屏障损害程度越高,神经元释放入血的 MBP 越多。研究表明脑挫裂伤患者早期血清 MBP 明显高于健康对照组,伍益^[6]对 MBP 进行研究表明它是很好反映颅脑损伤程度的标志物。

研究显示在脑挫裂伤早期,血清 GFAP、MBP 水平明显增高,与健康对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。颅脑重型损伤组比轻型组水平明显升高,q 检验差异有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,对于急性颅脑损伤患者,选用早期血清 GFAP、MBP 联合检测,可以进一步提高诊断的准确性和避免误诊及漏诊,尤其对于头颅 CT 或 MRI 无法明确诊断的轻微脑挫裂伤患者,为临床诊疗方案提供有力的参考依据,是对传统项目 NSE、S100β 蛋白检测很好的补充。但是,由于急性颅脑损伤是急重症,而 GFAP、MBP 的 ELISA 检测方法时间长,如果有更先进的检测方法进入临床,将进一步提高 GFAP、MBP 的临床诊断价值。

参考文献

- [1] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2003:266-269.
- [2] 叶继业. 创伤性颅脑损伤标志物的研究进展[J]. 医学综述,2012,18(20):3350-3352.
- [3] Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(11):1553-1561.
- [4] Mörtberg E, Zetterberg H, Nordmark J, et al. S-100B is superior to NSE, BDNF and GFAP in predicting outcome of resuscitation from cardiac arrest with hypothermia treatment[J]. Resuscitation, 2011, 82(1):26-31.
- [5] 方强, 缪昌峰, 胡林旺. S100β、NSE 及 GFAP 对颅脑损伤程度及预后的评估意义[J]. 中国保健营养, 2013, 06(2):2896.
- [6] 伍益. 颅脑外伤后血清、脑脊液髓鞘碱性蛋白的变化及其临床意义[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(3):115-117.

(收稿日期:2014-04-03)

(上接第 2755 页)

Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia[J]. *Pediatr Res*, 2012, 71(3):261-266.

- [3] Fjaertoft G, Håkansson LD, Pauksens K, et al. Neutrophil CD64 (FcγRIIb) expression is a specific marker of bacterial infection: a study on the kinetics and the impact of major surgery[J]. *Scand J Infect Dis*, 2007, 39(7):525-535.
- [4] 俞惠民, 尚世强, 洪文澜, 等. 用聚合酶链反应加反相杂交扩增细菌 16S rRNA 基因快速诊断新生儿败血症[J]. *中华围产医学杂志*, 1998, 1(2):83-86.
- [5] 吴少卿, 王道林. 血清降钙素原与 C-反应蛋白在感染性疾病诊断中的应用价值[J]. *检验医学与临床*, 2008, 5(12):737-738.
- [6] Beqja-Lika A, Bulo-Kasneji A, Refatllari E, et al. Serum procalcitonin levels as an early diagnostic indicator of sepsis[J]. *Mater Sociomed*, 2013, 25(1):23-25.

- [7] 常立文. 新生儿败血症[J]. *新医学*, 2006, 37(9):608-609.
- [8] Gervais A. Commentary: procalcitonin to detect invasive bacterial infection in febrile infants[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(6):647-648.
- [9] 周永贤, 黄瑞玉, 周才, 等. 降钙素原在新生儿败血症诊断中的应用[J]. *广东医学*, 2011, 32(5):629-630.
- [10] 邓锐, 尚颖, 叶阮健, 等. 降钙素原对成人下呼吸道感染诊断价值的研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(12):1069-1072.
- [11] 李淑丽, 王北海, 孙和才. 降钙素原检测对新生儿败血症早期诊断及病情评估的临床意义[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(11):26-27.
- [12] 李思袖, 刘小乖, 于淑群, 等. 降钙素原和 hs-CRP 在新生儿败血症诊断中的价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2012, 23(3):326-327.

(收稿日期:2014-04-08)