

• 论 著 •

血清降钙素原检测在新生儿细菌感染性疾病诊断中的应用

高原, 邹琛, 王欢, 王宝平, 张泓

(上海交通大学附属儿童医院检验科, 上海 200040)

摘要:目的 探讨降钙素原(PCT)在新生儿细菌感染性疾病中的诊断价值。方法 用酶联免疫荧光分析技术对 90 例新生儿血清 PCT 进行检测。细菌学培养结果阳性、临床有发热感染症状符合细菌感染诊断的归为观察组(48 例);细菌学培养结果为阴性、临床资料未显示有感染症状的归为对照组(42 例)。记录同期检测的 PCT、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)结果,计算各项指标的灵敏度和特异度,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并进行比较。结果 PCT 灵敏度 87.50%、特异度 85.71%、阳性预测值(PPV)87.50%、阴性预测值(NPV)85.71%;CRP 灵敏度 81.25%、特异度 83.33%、PPV 84.78%、NPV 79.54%;IL-6 灵敏度 93.75%、特异度 71.43%、PPV 78.95%、NPV 90.91%;WBC 灵敏度 68.75%、特异度 57.14%、PPV 64.70%、NPV 61.53%。PCT、CRP、IL-6、WBC 用于新生儿细菌感染性疾病诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.859、0.852、0.803、0.647。结论 与其他感染性指标相比,PCT 在诊断新生儿细菌感染性疾病时有较高的灵敏度和特异度,操作方法简便可行,能为诊断提供实验室依据。

关键词:降钙素原; 细菌感染性疾病; 新生儿

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)17-2519-03

Application of serum procalcitonin test in diagnosis of neonatal bacterial infectious diseases

Gao Yuan, Zou Chen, Wang Huan, Wang Baoping, Zhang Hong

(Department of Clinical Laboratory, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of procalcitonin(PCT) in bacterial infectious diseases for newborns.

Methods Using enzyme-linked immune fluorescence analysis technology to determine PCT of 90 samples of neonatal serum. The Observation group(48 cases) and control group(42 cases) were grouped according to the gold standard which were microbial culture result of sterile body fluid and clinical diagnosis. Recorded the values of PCT, WBC, CRP and IL-6 detected in the same period, then calculate the sensitivity and specificity, and draw the ROC curve to compare sensitivity and specificity between PCT and the other infectious indicators. **Results** The sensitivity and specificity of PCT were 87.50% and 85.71% respectively, the positive predictive value(PPV) and negative predictive value(NPV) of it were 87.50% and 85.71%. However, the sensitivity and specificity of CRP were 81.25% and 83.33%, the PPV and NPV of it were 84.78% and 79.54%. The sensitivity and specificity of WBC were 68.75% and 57.14%, the PPV and NPV of it were 64.70% and 61.53%. The sensitivity and specificity of IL-6 were 93.75% and 71.43%, the PPV and NPV of it were 78.95% and 90.91%. In addition to that, the area under the ROC of PCT, CRP, IL-6 and WBC, which were 0.859, 0.852, 0.803 and 0.647 respectively. **Conclusion** Compared with the other 3 infectious indicators, PCT has high sensitivity and specificity in the diagnosis of neonatal bacterial infection diseases. Moreover, the detection method of PCT is simple and feasible. PCT could also provide laboratory basis for the diagnosis.

Key words: procalcitonin; bacterial infectious diseases; newborns

全世界每年大约有 160 万新生儿死于各种感染^[1],新生儿感染的早期临床表现和其他疾病相似,不具备特异性,滞后的微生物学培养结果或阴性结果使得临床早期诊断尤为困难^[2]。在细菌培养确认之前提早治疗是非常重要的。在诊断新生儿化脓性脑膜炎、细菌性肺炎、泌尿系统感染和脓毒血症时降钙素原(PCT)检测是一个可靠的方法^[3-5]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集上海市儿童医院 2014 年 1~3 月新生儿血清 90 人份,以及同期的抗凝全血标本,新生儿日龄 5~28 d。记录标本来源的 90 例患者的临床资料,包括病史、无菌体液(中段尿、脑脊液或血液)细菌学培养结果。以无菌体液细菌学培养结果和临床体征诊断作为诊断金标准,将细菌学培养结果阳性、临床有发热感染症状符合细菌感染诊断的作为观察组(48 例);细菌学培养结果为阴性、临床资料未显示有感染症状

的作为对照组(42 例)。

1.2 仪器与试剂 主要仪器包括 MiniVIDAS 全自动荧光酶标免疫分析仪(法国生物梅里埃公司)、XS 800i 全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司)、Quikreadgo[®] C 反应蛋白(CRP)分析仪(Orion Diagnostica Oy 公司)、Thermo scientific 酶标仪、Heal Force Neofuge 15 台式高速离心机、海尔-80℃低温冰箱。主要试剂包括血清 PCT 检测使用的 VIDAS BRAHMS PCT 定量测定试剂盒(法国生物梅里埃公司)。白细胞介素-6(IL-6)检测使用人 IL-6 酶联免疫吸附试验(ELISA)分析试剂盒(美国 R&D 公司)。外周血白细胞计数(WBC)、CRP 检测试剂均为仪器配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 外周血 WBC 检测 用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝的 Eppendorf 管采集新生儿末梢血,在 XS-800i 全自动血

液分析仪上进行检测并记录原始数据。全自动血液分析仪每天开机后进行质控分析,数据在控后方可进行检测。

1.3.2 CRP 检测 采集末梢血 20 μL 于 CRP 缓冲液反应杯中混匀上机,记录原始数据。每天检测前进行质控分析,数据在控后方可进行检测。CRP 大于 8 mg/L 为阳性。

1.3.3 PCT 检测 采集新鲜血液标本 1 mL,离心吸取上层血清 200 μL 备用,在 MiniVIDAS 全自动荧光酶标免疫分析仪上进行检测,每次检测之前进行质控分析,对开启新批号的试剂进行定标。PCT 浓度高于 0.1 ng/mL 为阳性^[6]。

1.3.4 IL-6 检测 采集同期新鲜血液标本 1 mL,离心吸取上层血清 50 μL 分装于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 低温保存,待标本集中后进行 ELISA 检测。标本从冰箱取出、复温、融解和混匀后,严格按照试剂说明书步骤进行操作。IL-6 的最佳临界浓度为 14.5 ng/L。

1.4 统计学处理 记录患者的 WBC、CRP、PCT、IL-6 的检测结果,计算灵敏度和特异度,绘制这 4 项指标用于细菌感染诊断的受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积。

2 结 果

2.1 病例统计 48 例观察组患者中 24 例肺炎(50.00%)、17 例败血症(35.43%)、3 例特指感染(6.25%)、2 例尿路感染(4.16%)、2 例化脓性脑膜炎(4.16%)。细菌学培养结果 43 例血培养结果阳性(89.59%)、3 例脑脊液细菌学培养结果阳性(6.25%)、2 例中段清洁尿细菌学培养结果阳性(4.16%)。42 例对照组中 23 例高胆红素血症(55.0%)、7 例咽下综合征(16.67%)、5 例围产窒息(11.90%)、4 例先天性心脏病(9.52%)、2 例早产儿(4.76%)、1 例 ABO 溶血症(2.38%)。无菌体液细菌学培养结果均为阴性。

2.2 PCT 检测 观察组 48 例有 42 例阳性,6 例阴性;对照组 42 例中有 6 例阳性,36 例阴性;灵敏度 87.50%、特异度 85.71%、阳性预测值(PPV)87.50%、阴性预测值(NPV)85.71%。

2.3 CRP 检测 观察组 48 例中有 39 例阳性,9 例阴性;对照组 42 例中有 7 例阳性,35 例阴性;灵敏度 81.25%、特异度 83.33%、PPV 84.78%、NPV 79.54%。

2.4 IL-6 检测 观察组中 45 例阳性、3 例阴性;对照组中 12 例阳性、30 例阴性;灵敏度 93.75%、特异度 71.43%、PPV 78.95%、NPV 90.91%。

2.5 WBC 检测 新生儿细菌感染时 WBC 波动很大,WBC 明显增高($>20 \times 10^9/\text{L}$)且伴核左移和中毒颗粒时对新生儿细菌感染性疾病早期诊断有重要意义^[7]。观察组中 33 例 WBC $>20 \times 10^9/\text{L}$,15 例 WBC $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$;对照组中 18 例 WBC $>20 \times 10^9/\text{L}$,24 例 WBC $\leq 20 \times 10^9/\text{L}$;灵敏度 68.75%、特异度 57.14%、PPV 64.70%、NPV 61.53%。

2.6 比较不同指标之间的灵敏度和特异度 绘制 PCT、CRP、IL-6 和 WBC 用于感染性疾病诊断的 ROC 曲线,曲线下面积分别为 0.859、0.852、0.803、0.647。见图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。

3 讨 论

细菌感染性疾病是新生儿常见病,而重症感染是导致新生儿死亡的主要原因。由于新生儿免疫功能不健全,病原菌和一些条件致病菌可以引起不同系统的感染,早期正确地诊断新生儿细菌感染性疾病是减少新生儿死亡的重要途径之一。

PCT 作为诊断细菌感染性疾病的指标,能够帮助临床早

期鉴别细菌和非细菌感染,诊断严重细菌感染和脓毒症,评估脓毒症的严重程度和指导抗菌药物的应用及随访。PCT 是降钙素的前肽物质,无激素活性,生物半衰期 25~30 h,健康人血液中 PCT 浓度很低,只有在细菌感染时,在细菌毒素和炎症细胞因子的诱导下 PCT 浓度会升高,诱导期为 4~12 h,其浓度随感染的扩散和加重而升高^[8]。本研究中,PCT 诊断新生儿细菌性感染的灵敏度和特异度分别为 87.50% 和 85.71%,与文献^[9]的报道相近。但值得注意的是,新生儿出生后几天可存在炎症指标的生理性升高,不一定是细菌感染相关的,连续监测 PCT 变化有助于鉴别生理性升高和细菌感染。

CRP 是由肝脏合成的一种生物半衰期为 19 h 左右的全身炎症反应急性期的非特异性标志物,为一种急性时相反应蛋白,是反映机体炎症反应的敏感指标。CRP 血清浓度超过 10 mg/L 时可考虑感染的诊断,当浓度超过 100 mg/L 时,可预测存在严重感染,但这样的浓度可发生在不同非细菌诱导的疾病中,如病毒感染、自身免疫性疾病等。本研究中,CRP 用于细菌性感染疾病诊断的灵敏度和特异度分别为 81.25% 和 83.33%,特异度低于 PCT,与文献^[10-11]的报道一致。

IL-6 是一种生物半衰期为 1 h 左右且能够与多种细胞反应具有广泛的生物学效应的细胞因子,可由免疫细胞产生。细菌感染时 IL-6 比 PCT 更早出现在血液中,但细菌/病毒感染、自身免疫过程或组织创伤均可诱导 IL-6,因此 IL-6 不是感染的非特异性指标,同时升高的 IL-6 降低比较快,体内变化水平很大,给在临床实际判读起来带来困难,本实验中 IL-6 的灵敏度比 PCT、CRP 和 WBC 都较高,但特异度较 PCT、CRP 低,比 WBC 高,与文献^[12]的报道一致。

WBC 在新生儿细菌感染时受生理病理因素影响,波动范围较大。当外周血 WBC 显著升高($>20 \times 10^9/\text{L}$)时,有诊断意义。本研究中 WBC 的灵敏度为 72.91%、特异度为 57.14%,说明 WBC 用于新生儿感染性疾病诊断时缺乏特异性。

本研究中,PCT、CRP、IL-6、WBC 在诊断新生儿感染性疾病中均有一定的作用,从不同指标的 ROC 曲线下面积比较来看,对细菌感染性疾病的诊断价值由大到小依次为 PCT、CRP、IL-6、WBC。PCT 在诊断新生儿细菌感染性疾病具有一定的诊断价值且检测方法简便,具有较大的可行性。但不同感染性指标的灵敏度、特异度参差不齐,各有特点,需要在诊断细菌感染性疾病中联合几个指标同时检测,或组合检测指标来提高诊断效率。在平行试验中观察组有 44 例 PCT 或 CRP 检测为阳性结果,4 例 PCT 和 CRP 检测结果均为阴性;对照组有 13 例 PCT 或 CRP 检测为阳性结果,29 例 PCT 和 CRP 检测结果均为阴性;联合检测 PCT 和 CRP 的灵敏度为 91.67%,特异度为 69.05%,PPV 为 77.19%,NPV 为 87.88%,均大于 PCT 和 CRP 单独检测的灵敏度,但特异度均有所下降。在序列试验中观察组 PCT 和 CRP 结果同时为阳性的有 37 例,而 PCT 或 CRP 为阴性结果的有 11 例;在对照组中,PCT 和 CRP 结果同时为阳性的有 2 例,PCT 或 CRP 检测结果为阴性的 40 例;此时灵敏度 77.08%、特异度 95.24%、PPV 94.87%、NPV 78.43%。PCT 和 CRP 同时阳性作为诊断细菌感染性疾病灵敏度虽然下降,但比单独应用 PCT 或 CRP 的特异度都要高,细菌感染性疾病的阳性检出率增加(PPV 94.87%),NPV 下降,避免了假阴性发生。

(下转第 2523 页)

共分离细菌 235 株,其中 G⁻ 菌 179 株(76.17%),G⁺ 菌 52 株(22.12%),真菌 4 株(1.70%)。第 14 天,第 2 次留取的痰液及护士手表标本共分离细菌 398 株,其中 G⁻ 杆菌 272 株(68.34%),G⁺ 球菌 82 株(20.60%),真菌 43 株(10.80%)。第 2 次收集的标本分离出的病原菌数量明显高于第 1 次。下呼吸道痰液和护士洗手后手表标本分离的主要病原体大体一致,但是第 1 次下呼吸道痰液未分离出金黄色葡萄球菌和真菌,而护士手表标本分离出金黄色葡萄球菌和真菌各 4 株(1.70%)。交叉感染是医院获得性病原菌的重要来源。分离出的 3 种最常见非发酵菌,可以存在于医院的各种环境,定植于患者的呼吸道、消化道、皮肤表面,导致抵抗力低下的患者发生多种部位的感染,而且这几种菌的抵抗力强,对多种抗菌药物的耐药性较高^[6]。护士的手在护理操作中是这些病原体交叉感染的传播媒介,可以导致医院感染的发生。因此,在重型颅脑损伤气管切开后肺部感染患者经验治疗中应覆盖最可能的病原菌,同时注意机会感染菌的感染,如嗜麦芽窄食单胞菌、凝固酶阴性葡萄球菌等。

近年来,非发酵菌中的 G⁻ 杆菌成为重症监护室医院获得性感染最主要的病原菌之一,一旦感染,患者住院时间长,住院费用增加,甚至威胁患者生命,导致病死率升高。据报道,铜绿假单胞菌可导致下呼吸道感染,还可引起严重的眼部感染,由此导致的角膜炎、眼内坏死须作急诊处理,否则将会永久失明^[7]。嗜麦芽窄食单胞菌对临床常用抗菌药物的耐药性在几种常见非发酵菌中最强,耐药机制十分复杂^[8]。鲍曼不动杆菌广泛存在于日常生活环境中,存在于医院各种干燥或潮湿物体表面(如窗帘、门、把手、机械、通气设备等),是造成该细菌在医院内传播的重要原因,其分离自呼吸道标本的比例最高^[9]。周东升等^[10]报道重症监护室工作人员手污染率为 23%,这是医院获得性非发酵 G⁻ 杆菌感染的危险因素,下呼吸道感染与护

士手表标本分离的病原体存在发生交叉感染的可能性。医护人员严格遵守无菌技术操作规程强化手卫生可避免气管切开后患者发生肺部交叉感染。

参考文献

- [1] 吴安华,文细毛,李春辉,等. 2012 年全国医院感染现患率与横断面抗菌药物使用率调查报告[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1):8-15.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 南京:东南大学出版社,2006.
- [3] 金晓冰,邓敏,邹俊宁,等. ICU 下呼吸道感染病原菌分布与耐药现状分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(5):998-1000.
- [4] 张小江,张辉,窦红涛,等. 2012 年北京协和医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, (2):104-111.
- [5] 贾育红,袁天柱,刘滨,等. 重症监护室医院下呼吸道感染常见非发酵菌的耐药性与危险因素[J]. 中国感染控制杂志, 2012, 11(2):104-108.
- [6] 张艳,吕庆排,杨选英. 某院常见非发酵菌的临床分布及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(1):46-49.
- [7] 刘锡光. 现代诊断微生物学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.
- [8] 孔繁林,储从家,管新龙,等. 嗜麦芽窄食单胞菌在临床标本中的检出及其耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2011, 12(6):456-458.
- [9] 习慧明,徐黄春,朱德妹,等. 2012 年中国 CHNET 鲍曼不动杆菌耐药检测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(2):98-104.
- [10] 周东升,鲍凤,林荣,等. ICU 耐碳青霉烯类鲍氏不动杆菌医院感染监测与控制[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(6):1082-1085.

(收稿日期:2015-01-08)

(上接第 2520 页)

参考文献

- [1] World Health Organization. The world health report 2004: Changing history[R/OL]. Geneva, Switzerland: WHO. (2010-10-20) [2014-12-15]. <http://www.who.int/whr/2004/en>.
- [2] Monsef A, Eghbalian F. Evaluation of diagnostic value of procalcitonin as a marker of neonatal bacterial infections[J]. Iran J Pediatr, 2012, 22(3):314-318.
- [3] Kordek A, Łoniewska B, Podraza W, et al. Usefulness of estimation of blood procalcitonin concentration versus C-reactive protein concentration and white blood cell count for therapeutic monitoring of sepsis in neonates[J]. Postępy Hig Med Dosw, 2014, 68(68):1516-1523.
- [4] Diez-Padriza N, Bassat Q, Morais L, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as predictors of blood culture positivity among hospitalised children with severe pneumonia in Mozambique[J]. Trop Med Int Health, 2012, 17(9):1100-1107.
- [5] Montagna MT, Coretti C, Rella A, et al. The role of procalcitonin in neonatal intensive care unit patients with candidemia[J]. Folia Microbiol(Praha), 2013, 58(1):27-31.
- [6] Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, et al. Detection of procalcitonin(PCT) in healthy controls and patients with local in-

fection by a sensitive ILMA[J]. Clin Lab, 2002, 48(5/6):263-270.

- [7] 吴延雷,汪晓英,方正,等. 降钙素原与 C-反应蛋白和白细胞计数在新生儿感染性疾病诊断应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(24):6063-6065.
- [8] Hatzistilianou M. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin in infections[J]. ScientificWorldJournal, 2010, 10(1):1941-1946.
- [9] 黄笑,张国勋. 降钙素原检测在新生儿感染中的临床运用[J]. 吉林医学, 2014, 49(23):5200.
- [10] Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, et al. Indian J Crit Care Med, 2011, 15(1):1-5.
- [11] Vasilcan G, Avasiloaiei A, Moscalu M, et al. Procalcitonine—early marker of neonatal infection[J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2012, 115(4):1243-1250.
- [12] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(6):1605-1608.

(收稿日期:2015-01-08)

