

· 短篇论著 ·

甘露聚糖结合凝集素在新生儿肺炎合并脓毒症中的研究意义

黄媛, 杨小华, 钟莉

(广州市红十字会医院检验科, 广东广州 510220)

摘要:目的 探讨新生儿肺炎合并脓毒症患儿体内降钙素原(PCT)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和甘露聚糖结合凝集素(MBL)水平的变化,以期对新生儿肺炎合并脓毒症的早期诊断、病情轻重判断及预后评估提供参考依据。方法 选取 120 例新生儿肺炎合并脓毒症患儿作为脓毒症组,120 例单纯新生儿肺炎患儿作为非脓毒症组,120 例健康新生儿作为对照组。脓毒症组患儿根据病情严重程度分为轻度脓毒症亚组($n=71$)和重度脓毒症亚组($n=49$)。比较各组新生儿血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平的不同,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断价值。结果 3 组患儿血清 hs-CRP 和 PCT 水平比较为:脓毒症组>非脓毒症组>对照组,而血清 MBL 水平比较为:脓毒症组<非脓毒症组<对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。轻度脓毒症亚组患儿血清 hs-CRP 和 PCT 水平明显低于重度脓毒症亚组水平,而血清 MBL 水平明显高于重度脓毒症亚组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Person 相关性分析结果显示:新生儿肺炎合并脓毒症患儿血清 MBL 与 hs-CRP、PCT 呈正相关($r=0.20$ 、 0.21 , $P=0.03$ 、 0.02)。绘制 ROC 曲线分析得出血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断曲线下面积分别为 0.797、0.819、0.709,灵敏度分别为 78.3%、68.5%、79.2%,特异度分别为 80.8%、71.7%、82.5%。结论 新生儿肺炎合并脓毒症患儿血清 MBL 水平显著降低,且与脓毒症严重程度密切相关,可用于新生儿肺炎合并脓毒症的诊断和病情监测。

关键词:新生儿肺炎; 脓毒症; 甘露聚糖结合凝集素; 超敏 C-反应蛋白; 降钙素原

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.04.026

中图法分类号:R722.13+5

文章编号:1673-4130(2020)04-0484-04

文献标识码:B

新生儿肺炎是一种由多种微生物和多种发病机制导致的严重呼吸道疾病,具有极高的发病率和病死率^[1-2]。并发症的出现与新生儿肺炎死亡密切相关,其中约有 17.4% 的新生儿肺炎患儿出现脓毒症并发症^[3]。目前,新生儿肺炎合并脓毒症患儿的早期临床表现多不典型,诊断十分困难,常因干预不及时而出现脓毒症休克,进而导致患儿生命垂危。有研究表明,甘露聚糖结合凝集素(MBL)的缺乏是小儿上呼吸道感染反复发生的主要因素之一^[4],但其在新生儿肺炎合并脓毒症患儿中的研究较少。临床常用来判断感染的实验室指标为降钙素原(PCT)和超敏 C-反应蛋白(hs-CRP),故本文通过研究新生儿肺炎合并脓毒症患儿体内 PCT、hs-CRP 和 MBL 水平的变化,以期对新生儿肺炎合并脓毒症的早期诊断、病情轻重判断及预后评估提供一定的参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2018 年 6 月本院收治的 120 例新生儿肺炎合并脓毒症患儿作为脓毒症组,其中早产儿 35 例,足月儿 85 例,男性 71 例,女性 49 例,日龄 2.0~26.0 d,平均(11.16±2.12) d。

同期随机选取 120 例单纯新生儿肺炎患儿作为非脓毒症组,其中早产儿 37 例,足月儿 83 例,男性 72 例,女性 48 例,日龄 3.0~27.0 d,平均(12.23±1.98) d。同期随机选取 120 例体检健康新生儿作为对照组,其中早产儿 34 例,足月儿 86 例,男性 70 例,女性 50 例,日龄 2.0~27.0 d,平均(11.35±2.01) d。脓毒症组患儿根据病情严重程度分为轻度脓毒症亚组($n=71$)和重度脓毒症亚组($n=49$)。3 组受试者和 2 亚组患儿分别在早产儿、足月儿、性别和日龄等基础资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:(1)新生儿肺炎诊断依据《儿科学》(第 8 版)^[5]中相关诊断标准,并经影像学检查显示有斑点状、片状浸润阴影或间质性肺炎等炎性改变。(2)脓毒症诊断均经血培养阳性证实,诊断标准符合中华医学会儿科学分会急救学组于 2015 年制订的《儿童脓毒性休克(感染性休克)诊治专家共识(2015 版)》^[6]中脓毒症相关症状和体征诊断标准:发热(肛温 >38.5 ℃)或低体温(肛温 <35.0 ℃)、心动过速(低体温者可无心动过速),伴以下至少一个脏器功能异常即意识改变、低氧血症、血清乳酸增高或洪脉。严重脓毒症定义为出现

脓毒症诱导的组织低灌注或器官功能障碍。脓毒症患儿达不到严重脓毒症诊断标准者均纳入轻度脓毒症亚组。(3)新生儿家属均自愿签署知情同意书。排除标准:(1)有窒息病史者。(2)有先天性心脏病、支气管发育不良、消化道或者呼吸道畸形等先天性疾病者。(3)有肿瘤、先天性心脏病、自身免疫性疾病、营养不良等疾病者。(4)入院前接受过退热、抗炎、止咳等对症治者。(5)临床资料不完整者。

1.2 方法 所有受试者经无菌操作采集静脉血 3 mL,4 000 r/min 离心 10 min,取血清进行 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平的检测。hs-CRP 检测采用免疫比浊法,使用全自动生化分析仪(购自中国日立公司,型号 HITACHI 7600)及其配套试剂进行;PCT 检测采用双向侧流免疫法免疫分析仪(购自中国深圳瑞莱生物工程有限公司)及其配套试剂检测;MBL 检测采用酶联免疫吸附试验测定法,试剂盒购自美国 Immuno Way 公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 使用 SPSS18.0 软件包进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用 Person 相关进行新生儿肺炎合并脓毒症患儿血清 MBL 和 hs-CRP、PCT 间的相关性分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析各指标对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组新生儿血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平的比较 3 组患儿血清 hs-CRP 和 PCT 水平比较为:脓毒症组 > 非脓毒症组 > 对照组,而血清 MBL 水平比较为:脓毒症组 < 非脓毒症组 < 对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组新生儿血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MBL ($\mu\text{g/mL}$)	hs-CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
对照组	120	2.18 ± 0.97	6.15 ± 2.23	0.12 ± 0.05
非脓毒症组	120	1.84 ± 0.08	11.72 ± 5.16	1.36 ± 0.37
脓毒症组	120	1.12 ± 0.24	23.67 ± 8.69	2.79 ± 0.95
F		104.51	256.31	656.63
P		0.00	0.00	0.00

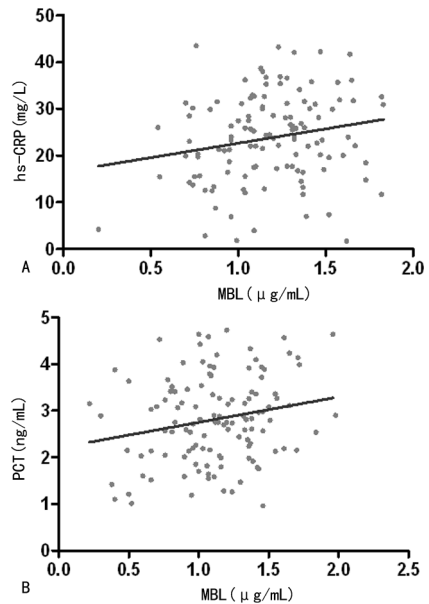
2.2 血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平与新生儿肺炎合并脓毒症病情严重程度关系 轻度脓毒症亚组患儿血清 hs-CRP 和 PCT 水平明显低于重度脓毒症亚组水平,而血清 MBL 水平明显高于重度脓毒症亚组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 新生儿肺炎合并脓毒症患儿血清 MBL 与 hs-

CRP、PCT 的相关性分析 Person 相关性分析结果显示:新生儿肺炎合并脓毒症患儿血清 MBL 与 hs-CRP、PCT 呈正相关($r = 0.20、0.21, P = 0.03、0.02$)。见图 1。

表 2 血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平与新生儿肺炎合并脓毒症病情严重程度关系($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MBL ($\mu\text{g/mL}$)	hs-CRP (mg/L)	PCT (ng/mL)
轻度脓毒症亚组	71	1.59 ± 0.10	16.65 ± 10.36	1.69 ± 0.45
重度脓毒症亚组	49	0.07 ± 0.04	29.95 ± 11.79	3.20 ± 1.23



注:A 表示 MBL 与 hs-CRP 的相关性;B 表示 MBL 与 PCT 的相关性。

图 1 新生儿肺炎合并脓毒症患儿血清 MBL 与 hs-CRP、PCT 的相关性分析

表 3 血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断价值

指标	曲线下面积	P	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
MBL($\mu\text{g/mL}$)	0.797	0.00	1.45	78.3	80.8
hs-CRP(mg/L)	0.819	0.00	20.25	68.5	71.7
PCT(ng/mL)	0.709	0.00	2.15	79.2	82.5

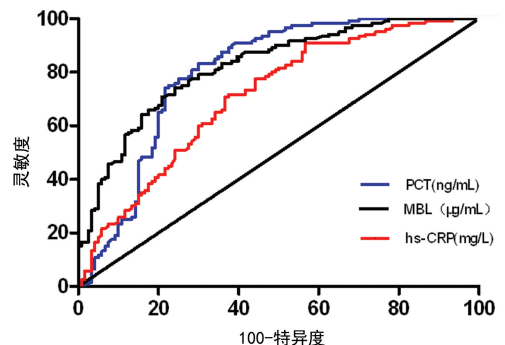


图 2 血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断价值

2.4 血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 水平对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断价值 绘制 ROC 曲线分析得出血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断曲线下面积分别为:0.797、0.819、0.709,灵敏度分别为:78.3%、68.5%、79.2%,特异度分别为:80.8%、71.7%、82.5%,见表 3、图 2。

3 讨 论

新生儿脓毒症是由细菌、真菌等病原菌入侵血液循环后,通过毒素的产生而导致的全身性感染,其病死率为 10%~50%^[7-8]。随着近年来新生儿监护技术的改善和抗感染治疗的规范化,新生儿脓毒症患儿的病死率在全球范围内呈下降趋势,但其发病率仍处于较高水平,且新生儿脓毒症的主要表现为体温改变和(或)呼吸困难等呼吸系统症状及患儿喂养困难和(或)烦躁等精神系统状态的改变,缺乏典型的临床特征,容易导致新生儿发生全身炎症反应综合征和急性多器官功能障碍,是导致新生儿特别是低体质量早产儿死亡的主要原因^[9]。新生儿肺炎是诱导新生儿脓毒症的主要原因之一,故对新生儿肺炎并发脓毒症进行准确的早期识别和诊断,是改善预后和降低病死率的关键。

目前对脓毒症的诊断金标准为血培养,但在新生儿状态下,血培养具有采血困难、培养周期长、阳性率低和易受干扰等缺点。而临床上常用的 hs-CRP、PCT 和白细胞计数等感染指标,往往缺乏特异性,从而导致新生儿脓毒症的诊断困难,故寻求新的灵敏而特异的诊断指标或者寻找新的联合诊断指标以提高新生儿脓毒症的诊断成为亟待解决的问题。

脓毒症的发病机制涉及促炎因子与抗炎因子的相互平衡作用,这一平衡是否稳定与脓毒症的疾病发生、发展及疾病的转归关系密切,而机体免疫代谢在促炎因子与抗炎因子的平衡中产生着重要的作用。KUMAR 等^[10]强调了脓毒症相关免疫应答和相关免疫代谢的重要性及其作为未来治疗脓毒症的靶向性。MBL 是一种由肝脏产生的急性反应蛋白,也是机体补体系统中重要的天然抗感染免疫分子,具有识别和结合病原体、调理吞噬和启动补体系统活化等多种作用^[11]。MADSEN 等^[12]通过前瞻性队列研究发现儿童甘露糖结合凝集素水平与入院时的感染状态或从全身炎症反应综合征进展为脓毒症或感染性休克无关。BADAWY 等^[13]研究发现脓毒症新生儿血清 MBL 水平低于非脓毒症组,差异有统计学意义($P=0.028$)。本文研究结果发现脓毒症组患儿血清 MBL 水平较非脓毒症组和对照组明显降低,这一结果与 BADAWY 等^[13]的发现具有一致性。而且笔者还发现重度脓毒症患儿血清 MBL 水平低于轻度脓毒症患

儿,表明血清 MBL 水平的监测与脓毒症疾病的轻重程度存在相关性,提示 MBL 水平较高时预后良好。笔者猜测原因可能与高水平的 MBL 减弱促炎作用和增强抗炎作用有关,其涉及的分子机制可能与 MBL 的基因多态性和影响炎症调节免疫信号通路相关^[14]。

本文研究发现新生儿肺炎合并脓毒症患儿血清 hs-CRP 和 PCT 水平明显升高,MBL 明显降低。血清 hs-CRP 和 PCT 水平在新生儿肺炎合并脓毒症患儿中的变化,验证了秦庆员等^[15]的研究结果,表明 hs-CRP 和 PCT 可用于脓毒症患儿疾病的诊断和病情轻重的监测。为了比较血清 MBL、hs-CRP 和 PCT 对新生儿肺炎合并脓毒症和单纯新生儿肺炎患儿的诊断价值,通过绘制 ROC 曲线,笔者发现血清 MBL 对新生儿肺炎合并脓毒症的诊断价值高于 hs-CRP,而低于 PCT,这表明血清 MBL 对新生儿肺炎合并脓毒症具有一定的诊断灵敏度和特异度,虽其灵敏度和特异度不及 PCT,但在临床应用中可通过联合诊断来提高新生儿肺炎合并脓毒症的诊断效率。

本研究的不足之处在于未对 MBL 和 hs-CRP、PCT 进行联合诊断价值的分析以及进行相关分子机制的研究,笔者将在后续的研究中进一步收集病例,通过加大标本量,得出更加准确的最佳临界值,并分析 MBL 与 hs-CRP 或者与 PCT 联合诊断时的诊断价值。后续将通过使用 PCR、蛋白质印迹法或者动物实验等方式来探讨 MBL 在新生儿肺炎合并脓毒症中可能的分子机制。综上所述,血清 MBL 水平在新生儿肺炎合并脓毒症患儿机体中明显降低,且与疾病的严重程度呈负相关,对新生儿肺炎合并脓毒症具有较高的诊断灵敏度和特异度,具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

- [1] REITERER F. Neonatal pneumonia[J]. Neonatal Bact Infect, 2013, 16(6):19-32.
- [2] SHKURUPI D. Prevention of ventilator-associated pneumonia in newborns[J]. Wiad Lek, 2018, 71(4):821-823.
- [3] 王立芹,赵西军,李风云.性别和血计数异常对新生儿肺炎预后的预测作用[J].中国妇幼保健,2016,31(14):2852-2855.
- [4] 熊思敏,赵娜,裴宇容,等. MASP2 在小儿上呼吸道感染中的意义[J].南方医科大学学报,2015(6):888-893.
- [5] 王卫平.儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [6] 中华医学会儿科学分会急救学组,中华医学会儿科学分会急诊医学分会,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].中国小儿急救医学,2015,22(11):739-743.
- [7] 李春亮.新生儿脓毒症临床研究进展[J].中国妇幼保健,2016,31(1):216-218.

- [8] 崔雪薇, 富建华. 新生儿脓毒症及脓毒性休克诊疗策略[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(5): 321-325.
- [9] 吴伟彬, 黄为民. 前 B 细胞集落增强因子对新生儿脓毒症诊疗的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(10): 787-789.
- [10] KUMAR V. Immunometabolism: another road to sepsis and its therapeutic targeting[J]. Inflammation, 2018, 42(3): 765-788.
- [11] SINGH S S, CHEUNG R C, WONG J H, et al. Mannose binding lectin: a potential biomarker for many human diseases[J]. Curr Med Chem, 2016, 23(33): 3847-3860.
- [12] MADSEN E C, LEVY E R, MADDEN K, et al. Mannose-binding lectin levels in critically ill children with severe infections[J]. Pediatric Critical Care Medicine, 2017, 18(2): 103-111.
- [13] BADAWY M, MOSALLAM D S, SABER D, et al. Use of mannose-binding lectin gene polymorphisms and the serum MBL level for the early detection of neonatal sepsis[J]. J Pediatr Genet, 2018, 7(4): 150-157.
- [14] HARTZ A, PAGEL J, HUMBERG A, et al. The association of mannose-binding lectin 2 polymorphisms with outcome in very low birth weight infants[J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0178032.
- [15] 秦庆员, 刘晓玲. 血清降钙素原和高敏 C 反应蛋白在新生儿肺炎合并脓毒症诊断及治疗中的临床价值[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(23): 86-88.

(收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-09-25)

• 短篇论著 •

过氧乙酸氧化法检测尿碘水平的方法探讨

罗秀霞¹, 上官美荣², 刘富菊², 李琼英², 韩学婷², 李 梦², 叶志中^{1△}
 (1. 深圳市福田区风湿病专科医院风湿病实验室, 广东深圳 518040;
 2. 深圳市赛尔生物技术有限公司, 广东深圳 518055)

摘要:目的 探讨过氧乙酸氧化法测定尿液中碘水平的方法和技术。方法 过氧乙酸氧化法和砷铈催化分光光度法(国标法)平行测定 80 份尿液样品的含碘量, 对测定结果进行相关性分析; 用尿碘标准物质及碘标准液分析过氧乙酸氧化法的精密性、线性范围、准确度。结果 该方法线性范围 5~300 μg/L, 在此范围内标准曲线的线性相关系数 $r > 0.990$; 对高、中、低 3 份碘标准液进行精密性测定, 相对偏倚分别为 1.5%、2.4%、2.2%; 对高、中、低 3 份尿碘标准物质进行准确度测定, 相对偏倚分别为 3.9%、2.0%、0.1%; 加标回收率测定结果在 96.49%~101.25%; 维生素 C、NaCl、NaBr 和胆红素对尿碘标准物质的干扰的相对偏倚分别为 2.5%、1.8%、1.5%、2.3%, 该法与国标法结果比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 该法操作简单、标准曲线线性关系良好, 准确度高、特异性好、重复性好。

关键词: 尿碘; 过氧乙酸氧化法; 砷铈催化分光光度法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.04.027

中图法分类号: R-33

文章编号: 1673-4130(2020)04-0487-04

文献标识码: B

碘是人体各系统特别是甲状腺激素合成和神经系统发育必不可少的微量元素, 有“智力元素”之称, 主要来源于食物 (80%~90%) 和饮水 (10%~20%)^[1-2]。碘缺乏和过量均可能导致甲状腺疾病, 对人体构成一系列损害^[3], 特别是孕妇缺碘可能会导致胎儿或婴幼儿不可逆转的智力低下和精神运动障碍^[4]。为此, 中国在 1994 年实行了“全民食盐加碘”的综合防治策略, 建立了比较完善的监测体系。碘主要通过肾脏和消化道排出, 人体约 90% 的碘是经肾脏排出, 在个体代谢稳定的情况下, 肾脏碘排出量基本可以反映出人体碘摄入量^[5]。所以, 尿碘水平目前已经作为衡量人群碘营养状况的重要指标, 广泛应用于医院临床诊治、医疗保健和疾病防治等方面^[6]。

目前, 尿碘检测方法主要有电感耦合等离子体-质谱法、中子消化法、分光光度法、气相色谱法等。中国现行的用于检测尿碘的标准方法是原卫生部在 2016 年新颁布的砷铈催化分光光度法(国标法)^[7], 此方法具有重复性好、抗干扰能力强、灵敏度高优点, 但是此法中的三氧化二砷有毒, 且手工步骤较多, 操作复杂, 存在一定的局限性和危险性。本文采用的过氧乙酸氧化法是一种快速定量检测尿液碘的方法, 该方法采用活性炭纯化尿液, 除去干扰物质^[8]; 此方法操作简单、快速, 大大减少实验的人力、物力, 试剂中不含有毒物质, 避免了有毒物质的污染, 测量结果准确、可靠, 具有很高的临床应用价值。本文选择了 80 份尿液标本, 分别用过氧乙酸氧化法与国标法对本进

△ 通信作者, E-mail: yezhizhong@126.com。

本文引用格式: 罗秀霞, 上官美荣, 刘富菊, 等. 过氧乙酸氧化法检测尿碘水平的方法探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(4): 487-491.