

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.05.016

血清降钙素原(PCT)在新生儿感染中的临床应用价值

宋梦莹¹ 方成志¹ 祝成亮² 李 濛¹ 张丙宏^{1Δ}

(1 武汉大学人民医院儿科 湖北 武汉 430060; 2 武汉大学人民医院检验科 湖北 武汉 430060)

摘要 目的:探讨血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、淀粉样蛋白(SAA)、外周血白细胞计数(WBC)及中性粒细胞比例(N)在新生儿感染中的临床应用价值。**方法:**随机选取 2015 年 10 月~2017 年 6 月在我院治疗并确诊感染的出生三日内的新生儿 106 人,以及未感染新生儿 57 人,将其分为未感染组、一般感染组及败血症组,比较其血清 PCT、CRP、SAA、WBC 及中性粒细胞比例。**结果:**败血症组的 N、PCT 均高于未感染组($P<0.05$),而败血症组的 WBC 高于或者低于未感染组($P<0.05$);一般感染组的 N、PCT 均高于未感染组($P<0.05$);败血症组 PCT 高于感染组($P<0.05$)。WBC、N、PCT 用于鉴别诊断一般感染和败血症的 ROC 曲线的曲线下面积依次为 0.551、0.580、0.815,当 PCT 的值设为 6.785 ng/mL 时,其鉴别诊断一般感染和败血症的灵敏度 50.0%,特异度为 97.7%。**结论:**PCT 对于诊断败血症有较高的诊断价值,能有效鉴别一般感染和败血症,中性粒细胞比例和白细胞在诊断细菌感染方面是 PCT 的补充,三者联合诊断可以提高新生儿细菌感染的诊断准确性。

关键词:新生儿感染;C 反应蛋白;血清淀粉样蛋白;白细胞计数;中性粒细胞比例

中图分类号:R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)05-876-04

Clinical Application Value of Serum Procalcitonin (PCT) for Neonatal Infection

SONG Meng-ying¹, FANG Cheng-zhi¹, ZHU Cheng-liang², LI Meng¹, ZHANG Bing-hong^{1Δ}

(1 Department of Paediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical application value of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), serum amyloid-A (SAA), peripheral blood leukocyte count (WBC) and neutrophil ratio (N) in neonatal bacterial infection. **Methods:** Randomly selected 106 newborns from October 2015 to June 2017 in our hospital treatment and diagnosis of infection within three days of the birth, and 57 uninfected newborns. A total of 163 infants are divided into uninfected group, general infection group and sepsis group, which were hospitalized in our hospital. The PCT, CRP, SAA, WBC and neutrophil proportion (N) of these three group are compared. **Results:** There are significant differences in WBC, N and PCT among the three groups ($P<0.05$), while CRP and SAA are not statistically significant ($P>0.05$). The N and PCT of the sepsis group is higher than that of the uninfected group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The WBC of the sepsis group is higher or lower than that of the uninfected group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The N and PCT of the general infection group is higher than that of the uninfected group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The PCT of the sepsis group is higher than that of the general infection group, and the difference is statistically significant ($P<0.05$). The area of ROC curve of the WBC, N and PCT, which for the differential diagnosis of general infection and sepsis is 0.551, 0.580 and 0.815. When the cutoff of PCT is 6.785 ng/mL, the sensitivity of the differential diagnosis of general infection and sepsis is 50.0%, while the specificity is 97.7%. **Conclusion:** PCT has a higher diagnostic value for the diagnosis of sepsis, which can effectively identify the general infection and sepsis, the proportion of neutrophils and white blood cells is the supplement of PCT in the diagnosis of bacterial infection, three combined diagnosis can improve the accuracy of diagnosis of neonatal bacterial infection.

Key words: Bacterial infection; C-reactive protein; Serum amyloid-A; White blood cell count; Neutrophil ratio

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)05-876-04

前言

细菌感染是新生儿期重要疾病之一,也是引起 5 岁下儿童

作者简介:宋梦莹(1989-),硕士研究生,主要研究方向:新生儿疾病,电话:15827373651, E-mail:497286079@qq.com

Δ 通讯作者:张丙宏,教授,主任医师,主要研究方向:新生儿坏死性小肠结肠炎, E-mail:zbhong6288@163.com

(收稿日期:2017-09-25 接受日期:2017-10-18)

死亡的主要原因之一^[1,2]。由于新生儿时期是特殊时期,特别对于早产儿,一旦发生感染,则病情进展迅速,所以感染的早期诊断、早期治疗对于新生儿至关重要。本研究选取 2015 年 10 月~2017 年 6 月我院收治的患儿并将其分为未感染组、一般感染组及败血症组,检测和比较其血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白(SAA)、外周血白细胞计数(WBC)及中性粒细胞比例(N)水平,并分析其在感染性疾病分级中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

随机选取 2015 年 10 月~2017 年 6 月在我院住院出生三日内的新生儿共 163 例。观察及检测指标包含^[3,4]:(1)血培养或者脑脊液培养阳性结果;(2)有围产期危险因素(胎膜早破大于 18 h,绒毛膜羊膜炎或 B 组链球菌阳性证据);(3)临床症状,包括呼吸功能障碍(窘迫或呼吸暂停),心动过速(心率大于 190 bpm)或心动过缓(心率小于 90 bpm),外周血管循环障碍(毛细血管充盈时间延长大于 3s),神经系统症状(癫痫发作,烦躁或嗜睡),喂养不耐受或腹胀;(4)常规实验室结果 WBC $<5\times 10^9/L$ 或 $>25\times 10^9/L$;CRP $>10\text{ mg/L}$;血小板 $<100\times 10^9/L$ (足月儿)或 $150\times 10^9/L$ (早产儿)。根据上述指标分组:未感染组:无上述指标异常;败血症组:包括确诊败血症(脑脊液或血培养阳性),临床诊断败血症(培养阴性但是上述指标三种或以上有异常);感染组:有上述指标异常,但未达败血症诊断标准。三组患儿的出生时孕周、性别、体重差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 标本采集

新生儿(出生时间大于 12 小时)入院后用 EDTA 抗凝管采集血标本 2 mL,3000 r/min,10 min 离心,收集血清用于检测 PCT、CRP、SAA;用 EDTA 抗凝管采集全血 2 mL,用于检测 WBC、中性粒细胞比例。

1.3 检测方法

采用 Sysmex XN-9000 全自动血细胞分析仪及配套试剂进行白细胞计数、分类,奥普 QPAD 金标数码定量分析仪器及奥普 SAA-SPOT 试剂盒进行 CRP、SAA 检测,Roche Cobas E601 电化学发光分析仪进行降钙素原检测。所有标本检测均严格按照试剂盒说明书及相应仪器标准操作程序进行操作,并进行实验室质量控制。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,各组符合正态分布且方差齐,用单因素方差分析,组间两两比较用 SNK-q 检验;各组不符合正态分布或者方差不齐,用独立样本 Kruskal-Wallis 检验;利用 ROC 分析评价各指标在新生儿感染中的意义,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 未感染组、一般感染组、败血症组间各感染指标的检测结果

三组间 WBC、N、PCT 比较差异有统计学意义(P 均小于 0.05),CRP、SAA 比较差异均无统计学意义(P 均大于 0.05)。其中,败血症组的 N、PCT 均高于未感染组($P<0.05$),而败血症组的 WBC 与未感染组则有明显差异($P<0.05$);一般感染组的 N、PCT 均高于未感染组($P<0.05$);败血症组 PCT 高于一般感染组($P<0.05$),见表 1。

表 1 未感染组、感染组、败血症组间各感染指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the infection index among the uninfected group, general infected group and septic group($\bar{x}\pm s$)

Index	Uninfected group (n=57)	General infected group (n=58)	Septic group (n=48)	P
WBC($10^9/L$)	10.95 $\pm$ 3.95	13.51 $\pm$ 4.92	16.02 $\pm$ 10.23*	0.01
N(%)	48.37 $\pm$ 12.52	62.70 $\pm$ 13.04*	63.21 $\pm$ 17.78*	0.00
CRP(mg/L)	?5	19.75 $\pm$ 18.01	41.07 $\pm$ 39.21	0.510
SAA(mg/L)	9.91 $\pm$ 0.17	25.44 $\pm$ 14.95	51.07 $\pm$ 46.22	0.271
PCT(ng/mL)	0.39 $\pm$ 0.17	1.06 $\pm$ 0.50*	18.90 $\pm$ 8.90*o	0.00

Note: *compared with the uninfected group, $P<0.05$; ° compared with the general infection group, $P<0.05$.

2.2 WBC、N、PCT 对新生儿感染的诊断价值评价

WBC、N、PCT 用于诊断败血症组的 ROC 曲线见图 1,其曲线下面积依次为 0.633、0.785、0.888,其临床诊断性能参数见表 2。WBC、N、PCT 用于诊断一般感染的 ROC 曲线见图 2,其曲线下面积依次为 0.663、0.811、0.599,其诊断性能参数见表 3。WBC、N、PCT 用于鉴别诊断一般感染和败血症的 ROC 曲线见图 3,其曲线下面积依次为 0.551、0.580、0.815,其诊断性能参数见表 4。当 PCT 的 cutoff 值设为 6.785 ng/mL 时,灵敏度 50.0%,特异性为 97.7%,结果表明 PCT 对于鉴别一般感染和败血症有很好的检验效能。

3 讨论

ROC 曲线体现了不同截断点值对应的灵敏度与特异度,并与患病率无关,其曲线下面积描述了诊断系统正反两种状态的判别能力。ROC 分析被公认为衡量诊断信息和诊断决策质量的最佳方法,阳性似然比和阴性似然比时评价诊断实验真实性的重要指标,反映了灵敏度和特异度两个方面的特性,其不受患病率的影响,较灵敏度和特异度稳定。阳性似然比越大,阴

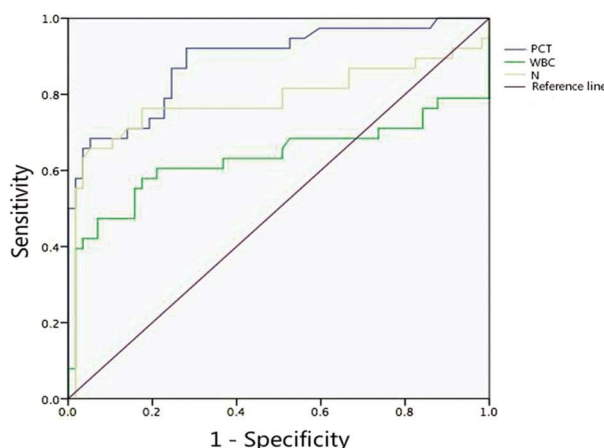


图 1 WBC、N、PCT 用于诊断败血症的 ROC 曲线

Fig.1 WBC, N, PCT's ROC curve for the diagnosis of sepsis
性似然比越小,表明实验诊断真实性越好。早期鉴别诊断一般感染和败血症有助于帮助选择使用抗生素及决定抗生素的用药周期,防止抗生素的滥用^[5,6]。本研究结果显示:中性粒细胞比例是诊断一般感染的有效指标;降钙素原是诊断败血症的有效

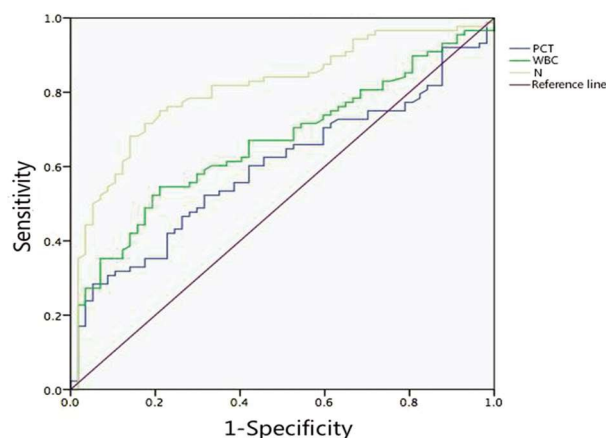


图2 WBC、N、PCT 用于诊断一般感染的 ROC 曲线

Fig.2 WBC, N, PCT's ROC curve for the diagnosis of general infected

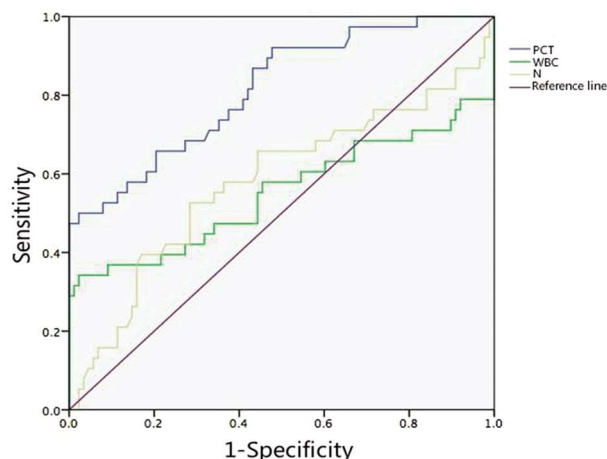


图3 WBC、N、PCT 用于鉴别诊断一般感染和败血症的 ROC 曲线

Fig.3 WBC, N, PCT's ROC curve for differential diagnosis of general infection and sepsis

表 2 各指标诊断败血症的诊断性能参数结果

Table 2 Indexes for diagnosis of sepsis

Index	PCT	WBC	N
AUC	0.888	0.633	0.785
Cutoff	0.238	15.40	65.65
Sensitivity(%)	92.1	47.4	65.8
Specificity(%)	71.9	93.0	94.7
PLR	3.28	6.77	12.41
NLR	0.11	0.57	0.36

表 3 各指标诊断一般感染的诊断性能参数结果

Table 3 Indexes for diagnosis of general infection

Index	PCT	WBC	N
AUC	0.599	0.663	0.811
Cutoff	0.816	12.69	61.1
Sensitivity(%)	28.4	54.5	68.2
Specificity(%)	94.7	78.9	86.0
PLR	5.36	2.58	4.87
NLR	0.76	0.58	0.37

表 4 各指标鉴别诊断一般感染和败血症的诊断性能参数结果

Table 4 Indexes for differential diagnosis of general infection and sepsis

Index	PCT	WBC	N
AUC	0.815	0.551	0.580
Cutoff	6.785	23.72	70.6
Sensitivity(%)	50.0	34.2	52.6
Specificity(%)	97.7	97.7	71.6
PLR	21.73	14.87	1.85
NLR	0.52	0.67	0.66

指标,同时也是鉴别诊断一般感染和败血症的有效指标。

CRP 是由肝脏分泌急性期蛋白,其在感染 10-12 小时后才开始改变,半衰期为 24-48 小时^[7],对早期新生儿感染的指示作用不大,但对于治疗后停止使用抗生素有很好的指导意义^[8,9]。SAA 也是由肝脏合成的脂蛋白,其在机体受到伤害或者感染

时分泌,因其水平受机体的营养状况和肝脏功能限制,所以对于新生儿感染只能起到提示的作用^[10,11]。由于正常新生儿出生后白细胞波动范围较大,对于新生儿感染指示作用也较差^[12,13]。与其它研究结果一致,本研究结果也显示 CRP、SAA 对于新生儿感染诊断意义不大,WBC 仅在一般感染、败血症患儿和未感

染患儿中有差异,但 ROC 分析显示其对于诊断一般感染、败血症以及鉴别一般感染与败血症的曲线下面积分别为0.663、0.633、0.551,均较中性粒细胞比例及 PCT 低,故与其相比,WBC 诊断新生儿的感染效能较低。

中性粒细胞比例在新生儿时约为 0.65,随后白细胞总数下降,中性粒细胞比例也随之下降,当细菌感染时中性粒细胞比例可以上升^[14,15]。也有研究证实^[16,17]中性粒细胞比例可以用于诊断新生儿感染。本研究结果显示中性粒细胞比例的 P 值小于 0.05,且在 ROC 分析中诊断一般感染的曲线下面积为 0.811,较 PCT、WBC 高,但在鉴别一般感染和败血症时的曲线下面积较低,同时在诊断一般感染时其的灵敏度 68.2%,特异度为 86.0%,阳性似然比和阴性似然比分别为 4.87、0.37,表明中性粒细胞比例对于诊断一般感染效能较好,但是对于鉴别一般感染和败血症效能较低。

PCT 也属于急性期反应物,负责与全身炎症反应综合征相关的血管反应和免疫调节,在感染 2-4 小时内即开始由肝脏和单核细胞合成^[11,18]。此前有很多关于 PCT 关于新生儿感染的研究,但是给出 cutoff 值的研究较少^[16,19,20]。本研究结果显示 PCT 的 P 值小于 0.05,进一步 ROC 分析表明其诊断败血症和鉴别败血症与一般感染的曲线下面积分别 0.888、0.815,较中性粒细胞比例和 WBC 高。在诊断败血症时其灵敏度和特异度分别为 92.1%、71.9%,阳性似然比和阴性似然比分别为 3.28、0.11,表明 PCT 对于诊断败血症有指导意义,且在截点为 6.785 ng/mL 时对于鉴别诊断败血症和一般感染也有很好的指导作用。

综上所述,PCT 对于诊断败血症有较高的诊断价值,能有效鉴别一般感染和败血症,中性粒细胞比例和白细胞在诊断细菌感染方面是 PCT 的补充,三者联合诊断可以提高新生儿细菌感染的诊断准确性,为指导临床诊断和治疗提供实验室依据。

参考文献(References)

- [1] Global, regional, national, and selected subnational levels of stillbirths, neonatal, infant, and under-5 mortality, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1725-1774
- [2] 陆文峰,张洁,方成志.新生儿败血症发病情况及早期诊断指标分析[J].*中国妇幼健康研究*, 2017, (08): 908-910
Lu Wen-feng, Zhang Jie, Fang Cheng-zhi. Analysis of the incidence and early diagnosis of neonatal sepsis [J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2017, (08): 908-910
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,余加林,吴仕孝.新生儿败血症诊疗方案[J].*中华儿科杂志*, 2003, (12): 19-21
Neonatal branch of Chinese Medical Association, Yu Jia-lin, Wu Shi-xiao. Neonatal sepsis diagnosis and treatment program [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2003, (12): 19-21
- [4] R A Polin. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. *Pediatrics*, 2012, 129(5): 1006-1015
- [5] M Stocker, W van Herk, S El Helou, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (NeoPIs)[J]. *Lancet*, 2017, 25(1): 30-36
- [6] H A Tabl, N T Abed. Diagnostic Value of Presepsin in Neonatal Sepsis [J]. *Egypt J Immunol*, 2016, 23(2): 29-37
- [7] N Hofer, E Zacharias, W Muller, et al. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1): 25-36
- [8] W E Benitz. Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis[J]. *Clin Perinatol*, 2010, 37(2): 421-438
- [9] M A Fattah, A F Omer, S Asaif, et al. Utility of cytokine, adhesion molecule and acute phase proteins in early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Nat Sci Biol Med*, 2017, 8(1): 32-39
- [10] T Yamada, N Miyake, K Itoh, et al. Further characterization of serum amyloid A4 as a minor acute phase reactant and a possible nutritional marker[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, 39(1): 7-10
- [11] N Chauhan, S Tiwari, U Jain. Potential biomarkers for effective screening of neonatal sepsis infections: An overview [J]. *Microb Pathog*, 2017, 107: 234-242
- [12] R D Christensen, G Rothstein, H R Hill, et al. Fatal early onset group B streptococcal sepsis with normal leukocyte counts[J]. *Pediatr Infect Dis*, 1985, 4(3): 242-245
- [13] 周玉福,张莉梅,吴亦农,等. C 反应蛋白、前清蛋白联合白细胞计数在新生儿感染性疾病中的诊断及应用[J].*重庆医学*, 2017, (22): 3088-3089
Zhou Yu-fu, Zhang Li-mei, Wu Yi-nong, et al. C reactive protein, pre-albumin and white blood cell count in the diagnosis and application of neonatal infectious diseases [J]. *Chongqing Medical J*, 2017, (22): 3088-3089
- [14] B Resch, R B, H N Comparison Between Pathogen Associated Laboratory and Clinical Parameters in Early-Onset Sepsis of the Newborn [J]. *Open Microbiol J*, 2016, 10: 133-139
- [15] W D Engle, C R Rosenfeld, A Mouzinho, et al. Circulating neutrophils in septic preterm neonates: comparison of two reference ranges[J]. *Pediatrics*, 1997, 99(3): E10
- [16] 李梅,夏宏林.超敏 C 反应蛋白、白细胞计数及中性粒细胞分类在新生儿败血症早期诊断中的临床分析 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2014, (04): 20-22
Li Mei, Xia Hong-lin. Clinical analysis of high sensitivity C reactive protein, white blood cell count and neutrophil classification in early diagnosis of neonatal sepsis [J]. *Journal of Mudanjiang Medical University*, 2014, (04): 20-22
- [17] J Wang, J Yu, J Fan, et al. Evaluation of altitude-appropriate reference ranges for neutrophils in diagnosis of sepsis in very low birth weight infants: A multicenter retrospective study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0171571
- [18] D J Qin, Z S Tang, S L Chen, et al. Value of combined determination of neutrophil CD64 and procalcitonin in early diagnosis of neonatal bacterial infection[J].*Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2017, 19(8): 872-876
- [19] 王政力,余加林.新生儿败血症诊断新进展[J].*中国当代儿科杂志*, 2013, (03): 236-241
Wang Zheng-li, Yu Jia-lin. New progress in diagnosis of neonatal sepsis [J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2013, (03): 236-241
- [20] G Pontrelli, F De Crescenzo, R Buzzetti, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis [J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 302