

早产儿出生后早期血清降钙素原生理变化规律的研究

刘云峰¹ 童笑梅¹ 郑方圆¹ 朴梅花¹ 宁永忠²

(1. 北京大学第三医院儿科, 北京 100191; 2. 北京大学第三医院检验科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨生后不同时间和不同胎龄的早产儿血清降钙素原(PCT)生理变化规律。**方法** 无感染新生儿217例,其中足月儿115例,早产儿102例,后者依据胎龄分为3个亚组:30~32周(30例)、33~34周(35例)、35~36周(37例),分别研究其生后0~12 h、13~24 h、25~36 h、37~48 h、49~72 h、73~96 h、97~120 h、121~144 h PCT水平变化规律。**结果** 新生儿生后随着时间推移,PCT逐渐升高,24 h左右达高峰,其后逐渐下降,生后96 h左右降至儿童正常值。早产儿组PCT峰值晚于足月儿组,约在生后36 h出现,此后缓慢下降,96 h左右降至和足月儿数据相当。30~32周早产儿生后PCT数值维持低浓度水平,37~48 h逐渐升高,升高时间晚于33~34周及35~36周早产儿。**结论** 新生儿在生后早期PCT有一个先增高后下降的动态变化过程,其中早产儿分泌高峰要迟于足月儿。32周以前早产儿生后36 h之内PCT水平较低。 [中国当代儿科杂志,2013,15(2):81-84]

[关键词] 降钙素原;生理变化;胎龄;早产儿

Physiological changes in serum procalcitonin concentrations in premature infants early after birth

LIU Yun-Feng, TONG Xiao-Mei, ZHENG Fang-Yuan, PIAO Mei-Hua, NING Yong-Zhong. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Tong X-M, Email: tongxm2007@126.com)

Abstract: Objective To investigate serum procalcitonin (PCT) concentrations in premature infants with different gestational ages at different times after birth. **Methods** A total of 217 neonates without infection, including 102 premature infants and 115 full-term infants, were enrolled in this study. The premature infants were further divided by gestational age into three subgroups: 30-32 weeks ($n = 30$), 33-34 weeks ($n = 35$) and 35-36 weeks ($n = 37$). All the infants were studied to evaluate serum PCT concentrations at 0-12, 13-24, 25-36, 37-48, 49-72, 73-96, 97-120 and 121-144 hours after birth. **Results** In the newborns, serum PCT concentrations increased gradually after birth, reached peak values at about 24 hours after birth, and then gradually declined and dropped to normal values for children at about 96 hours after birth. In the premature infants, serum PCT concentrations reached peak values at about 36 hours after birth, later than in the full-term infants, then declined slowly and dropped to levels similar to the full-term infants at 96 hours after birth. Serum PCT concentrations in the 30-32 week subgroup remained at low levels after birth, and increased gradually, later than in other premature infants, at 37-48 hours after birth. **Conclusions** Early after birth, neonates have a changing serum PCT concentration, increasing first and then decreasing. Peak serum PCT levels appear later in premature infants than in full-term infants. Serum PCT concentrations of premature infants with a gestational age of under 32 weeks remain at relatively low levels within 36 hours after birth. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(2):81-84]

Key words: Procalcitonin; Physiological change; Gestational age; Premature infant

近年来随着围产医学技术的提高,早产儿存活率逐年增高。但感染仍是导致早产儿死亡的主要原因,尤其是早发性脓毒症,临床无特异表现,死亡率极高。如何早期发现感染迹象,积极治疗,具有实际意义。降钙素原(procalcitonin,PCT)多年来被认为是早期脓毒症的敏感标志物,可协助临床及时发现细菌感染。PCT主要由甲状腺细胞分泌,新生儿出生后48 h内,因其内在的生理变化,PCT数值在生后逐渐增高,24 h左右达高峰,其后逐渐下降,生后72 h左

右降至儿童正常值,呈现一个先增高后逐渐降低的动态变化过程^[1-2]。研究显示,围产期缺氧、血流动力学异常、呼吸困难等机体应激状况也可导致PCT反应性增高^[3-5]。早产儿由于各器官发育不成熟,生后面临着多种系统并发症,更易出现各种应激情况,使得早产儿PCT的数值变化较为复杂。本研究拟通过观察无感染早产儿生后1周内PCT数值的变化,探讨其生后早期的生理变化规律,以期为临床应用PCT正确判断早产儿早发脓毒症提供参考。

[收稿日期]2012-06-16; [修回日期]2012-10-28

[作者简介]刘云峰,女,博士,主治医师。

[通信作者]童笑梅,教授。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入对象 2011年1月至2012年6月,出生后即收住新生儿病房的所有新生儿为研究对象。

1.1.2 排除标准 (1)临床检查确诊感染或疑似感染;(2)生后检测CRP增高和/或血常规白细胞及分类异常;(3)血培养阳性;(4)出生及CRP检测时存在缺氧或循环障碍表现;(5)头颅影像学检查存在颅内缺氧缺血改变或严重出血性改变;(6)母亲和患儿围产期存在甲状腺功能异常;(7)使用机械通气;(8)各种原因导致的呼吸困难。

1.1.3 病例分组 符合入组标准的病例共217例,将纳入对象分为足月儿组和早产儿组。足月儿组115例,胎龄中位数39周(37~41周),体重中位数3362g(2180~4490g),多数因黄疸住院;早产儿组102例,胎龄中位数34周(30~36周),体重中位数1880g(1050~3310g)。早产儿组根据胎龄不同再分为3个亚组:30~32周组30例,33~34周组35例,35~36周组37例,多数为低体重、轻度黄疸的早产儿。

1.2 研究方法

收集临床常规检查如CRP及血生化的废血标本1mL,高速离心,取血清100μL,利用OLMPUS全自动免疫分析仪,进行PCT测定,记录取血时间。根据采血取样时间研究住院新生儿在0~12h、13~24h、25~36h、37~48h、49~72h(生后第3天)、73~96h(生后第4天)、97~120h(生后第5天)、121~144h(生后第6天)的数值变化规律。

1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件进行分析。不符合正态分布的计量资料采用中位数法表示,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用方差分

析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿生后PCT变化趋势

新生儿生后PCT存在先增高后下降的动态变化过程,24~72h PCT变异较大,见图1。生后0~12h、13~24h、25~36h、37~48h、49~72h、73~96h、97~120h、121~144h均值分别为 0.90 ± 1.52 、 2.74 ± 2.30 、 2.62 ± 1.91 、 2.27 ± 2.04 、 0.66 ± 0.80 、 0.31 ± 0.45 、 0.41 ± 0.24 、 0.16 ± 0.15 ng/mL。提示生后随着时间推移,PCT出现动态变化,起先逐渐升高,24h左右达高峰,最高峰值可达8.9 ng/mL,其后逐渐下降,至73~96h(生后第4天)降至儿童正常值(< 0.5 ng/mL)。

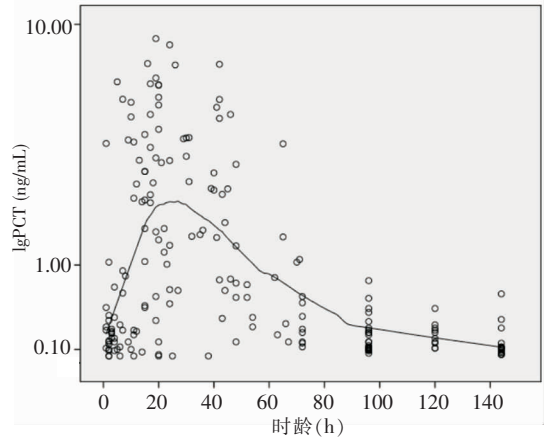


图1 新生儿生后PCT数值变化图

2.2 早产儿生后PCT变化规律

早产儿和足月儿组测得的PCT结果比较可知,足月儿PCT峰值在24h左右即达高峰,此后迅速下降,72h左右降至儿童正常值水平并维持稳定。早产儿PCT峰值略晚于足月儿,约在生后36h出现,此后缓慢下降,96h左右数值趋于稳定,降至和足月儿数据相当。见表1、图2。

表1 早产儿和足月儿生后PCT数值比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测时间	足月儿组	早产儿组	t值	P值
0~12h	$1.02 \pm 1.80(35)$	$0.83 \pm 1.84(31)$	-0.36	0.720
13~24h	$3.17 \pm 2.44(38)$	$2.39 \pm 2.18(40)$	-1.04	0.322
25~36h	$2.36 \pm 1.80(13)$	$3.32 \pm 2.45(14)$	-2.13	0.054
37~48h	$1.59 \pm 1.39(14)$	$2.64 \pm 2.03(11)$	1.82	0.048
49~72h	$0.40 \pm 0.26(31)$	$0.97 \pm 1.01(12)$	1.97	0.045
73~96h	$0.21 \pm 0.19(27)$	$0.28 \pm 0.83(15)$	1.74	0.055
97~120h	$0.17 \pm 0.08(7)$	$0.61 \pm 0.83(10)$	1.53	0.157
121~144h	$0.14 \pm 0.18(13)$	$0.20 \pm 0.11(11)$	0.63	0.538

注:PCT数值后括号中的数据表示检测例数。

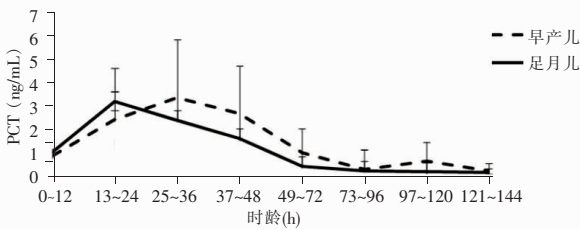


图2 早产儿和足月儿生后 PCT 变化趋势比较

2.3 不同胎龄早产儿 PCT 变化规律

为观察生后 48 h 内胎龄对早产儿 PCT 水平的

表2 不同胎龄早产儿生后 PCT 数值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测时间	30~32 周组	33~34 周组	35~36 周组	F 值	P 值
0~12 h	0.62 ± 1.01 (10)	0.60 ± 1.17 (11)	1.67 ± 2.03 (10)	1.44	0.254
13~24 h	0.82 ± 0.88 (13)	2.82 ± 2.04 (15)	2.39 ± 1.90 (12)	1.52	0.245
25~36 h	0.72 ± 0.06 (4)	3.59 ± 1.53 (5) ^a	3.73 ± 2.49 (5) ^a	4.32	0.044
37~48 h	1.25 ± 0.18 (3)	0.58 ± 0.44 (4)	1.25 ± 1.66 (4)	0.49	0.625

注: PCT 数值后括号中的数据表示检测例数。a: 与 30~32 周早产儿组比较, $P < 0.05$

3 讨论

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质,由 116 个氨基酸组成,生理情况下由甲状腺 C 细胞产生,但量极少,健康人群血清中通常检测不到 ($< 0.1 \text{ ng/mL}$)^[6]。但严重细菌感染特别是脓毒血症时,血清 PCT 水平会明显升高,且随感染的进展持续居于高水平状态,并在感染控制后逐渐下降^[7]。近年来国内外已将 PCT 监测广泛应用于重症感染患者并将其作为早期感染诊断的新指标,其敏感度和特异度优于其他炎症指标^[8-9]。由于新生儿感染临床表现不典型,PCT 更是作为脓毒血症早期标志物而日益受到重视^[10],近年来发现 PCT 与新生儿脓毒症关系密切,PCT 在感染后 2~3 h 即可升高,6~12 h 明显超过正常,24 h 达高峰,对感染的反应较 CRP 灵敏^[11-12]。然而研究发现新生儿生后早期尤其是 2 d 内,PCT 会出现生理性增加^[1-2],这使得 PCT 在新生儿早发脓毒血症的早期诊断中,其参考价值变得复杂化。而明确新生儿尤其是早产儿生后早期 PCT 变化规律及其影响因素,对临床正确判断脓毒血症有重要参考价值。本研究显示,无感染新生儿生后 PCT 逐渐增高,24 h 左右达高峰,其后逐渐下降,生后第 4 天稳定于儿童相仿的正常值,与文献报道一致^[3,13]。再次证实了新生儿特殊的 PCT 分泌变化趋势。本研究进一步对早产儿 PCT 变化趋势进行了比较分析,可见早产儿 PCT 分泌高峰要迟于足月儿,与

影响,本研究对不同胎龄新生儿之间的 PCT 变化关系进行比较。发现 33~34 周及 35~36 周亚组 PCT 水平随着生后时间的推移,呈逐渐升高的过程,并在生后 25~36 h 达到高峰,其后逐渐下降。30~32 周亚组生后 0~12 h、13~24 h、25~36 h PCT 数值相对稳定于较低水平,明显低于 33~34 周及 35~36 周亚组,生后 37~48 h 逐渐升高,数值升高时间晚于 33~34 周及 35~36 周亚组。见表 2。

Janota 等^[14]和 Turner 等^[15]报道一致。分析原因考虑为早产儿内分泌及甲状腺机能发育不完善,下丘脑-垂体-甲状腺功能的调节不健全,从而导致当宫内外环境发生变化时,早产儿出现应激状态的反应较缓慢^[16]。

关于早产儿达到 PCT 分泌高峰的时间和峰值,Turner 等^[15]通过对 100 例(30 周以下早产儿 30 例及 30 周以上早产儿 70 例)早产儿生后 48 h 内变化规律的研究显示,两组早产儿 PCT 分泌高峰在生后 28 h,最高可达 20 ng/nL,此后逐渐下降,在 72 h 左右降至与足月儿数值相当 ($< 0.5 \text{ ng/mL}$)。本研究显示早产儿 PCT 分泌高峰为生后 36 h,高峰值均低于 Turner 的研究。分析产生差异的原因主要为入选对象的条件不一致。PCT 的分泌除感染外还可受多种因素的影响。有研究显示,有血流动力学异常的非感染新生儿,其 PCT 数值亦可明显增高^[3-4]。Bonac 等^[5]报道,颅内出血、气胸或严重窒息复苏后的新生儿其血清 PCT 浓度也显著高于正常新生儿。而围产期窒息缺氧、呼吸困难等更可导致机体应激性增高,出现 PCT 数值增高^[3,17]。Turner 的研究中并未排除上述干扰因素,由此推测其所测得的早产儿 PCT 的分泌高峰出现的时间和峰值可能会比实际提前或增高。相比之下,本研究入选对象时排除了上述因素的干扰,所得 PCT 变化规律更接近生理状态。由此提示临床:早产儿生后 3 d 内出现 PCT 升高并非都存在感染或脓毒症,应考虑到早产儿自身分泌规律对其数值的影响,以免过度诊断感染,过度应用抗生素。

PCT由甲状腺细胞分泌,然而甲状腺发育在胚胎不同时期,出现不同的变化规律,胚胎第3周开始发育,12周时能合成甲状腺激素,但合成激素水平较低,直至第30周三碘甲状腺原氨酸(T₃)血清水平仍较低。36~40周前甲状腺尚不存在自身调节机制^[18]。因此对于不同胎龄的早产儿,PCT变化可能随胎龄出现不同的变化规律。Turner等^[15]的研究显示:30周以下的无感染早产儿生后PCT的分泌低于30周以上的早产儿。本研究显示30~32周早产儿生后PCT数值维持在一个较低水平,直至生后36h左右才出现增高,体现了极小早产儿甲状腺机能发育的不完善。33~36周早产儿甲状腺机能发育比32周以前的早产儿成熟,故而生后PCT显现出了逐渐增高,36h达高峰其后逐步下降的变化趋势。由此推测:32周以前的早产儿生后2d内如果出现PCT的显著升高则需警惕感染的存在,应结合临床充分考虑有无脓毒血症。但本研究未涉及30周以下早产儿,因多数30周以下的早产儿会患有各种严重并发症,需要多种复杂的系统治疗措施,干扰因素多可能会对PCT数值产生影响,此后的研究中尚需增加小胎龄早产儿的例数。

本研究发现,PCT在新生儿生后早期有一个逐步增高,生后24h达高峰,此后逐渐下降的变化过程。而早产儿分泌高峰要迟于足月儿,36h达到高峰,生后4d左右降至正常。32周以前的早产儿生后48h内PCT水平明显低于33周以上的早产儿。由此提示临床,利用PCT水平判断早产儿早发脓毒血症时,应充分考虑到早产儿自身的生理变化规律,结合临床综合评估病情。

本研究的局限性:研究中部分时段的新生儿PCT标准差与均值比较变化较大,分析原因可能存在未知的影响PCT变化的因素,如分娩方式、母亲孕期合并症—妊高征和糖尿病、新生儿贫血等都有可能对早产儿产生应激反应,从而影响PCT的分泌,这些尚有待于进一步研究。另外由于采血的限制,48h以后不同胎龄早产儿的血清PCT水平变化规律尚不清楚,在今后的研究中需增加样本,继续探讨。

[参 考 文 献]

[1] Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in

newborn infants without infection[J]. Clin Chem, 1998, 44(6 Pt 1): 1343-1344.

[2] Spada S, Cuccu A, Mussap M, Testa M, Puddu M, Pisu C, et al. Reliability of procalcitonin in neonatology. Experience in 59 preterm newborns[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2009, 22(Suppl 3): 96-101.

[3] van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children[J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4(10): 620-630.

[4] Lapillonne A, Basson E, Monneret G, Bienvenu J, Salle BL. Lack of specificity of procalcitonin for sepsis diagnosis in premature infants[J]. Lancet, 1998, 351(9110): 1211-1212.

[5] Bonac B, Derganc M, Wraber B, Hojker S. Interleukin-8 and procalcitonin in early diagnosis of early severe bacterial infection in critically ill neonates[J]. Pflugers Arch, 2000, 440(5 Suppl): R72-R74.

[6] Irwin AD, Carrol ED. Procalcitonin[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2011, 96(6): 228-233.

[7] Sudhir U, Venkatachalaiah RK, Kumar TA, Rao MR, Kempgowda P. Significance of serum procalcitonin in sepsis[J]. Indian J Crit Care Med, 2011, 15(1): 1-5.

[8] Vouloumanou EK, Plessa E, Karageorgopoulos DE, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(5): 747-762.

[9] 余章斌,朱春,韩树萍. 降钙素原对新生儿脓毒症诊断价值的Meta分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2010, 5(1): 25-34.

[10] 刘雪梅,余健,罗莉漫. 新生儿败血症血清降钙素原的动态改变[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(3): 221-223.

[11] Li H, Luo YF, Blackwell TS, Xie CM. Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(12): 5900-5906.

[12] Meynaar IA, Droog W, Batstra M, Vreede R, Herbrink P. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, Il-6, or LBP[J]. Crit Care Res Pract, 2011, 2011: 594645.

[13] Boo NY, Nor Azlina AA, Rohana J. Usefulness of a semi-quantitative procalcitonin test kit for early diagnosis of neonatal sepsis[J]. Singapore Med J, 2008, 49(3): 204-208.

[14] Janota J, Stranák Z, Bělohávková S, Mudra K, Simák J. Postnatal increase of procalcitonin in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis[J]. Eur J Clin Invest, 2001, 31(11): 978-983.

[15] Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006, 91(4): F283-F286.

[16] Forghami N, Aye T. Hypothyroxinemia and prematurity[J]. Neonviews, 2008, 9: e66-e71.

[17] Joram N, Muller JB, Denizot S, Orsonneau JL, Caillon J, Rozé JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(8): 1005-1013.

[18] Iyer P, Root AW. Evaluation and management of hypothyroxinemia and hypocortisolemia in preterm neonates: current concepts and contentious issues[J]. Pediatr Health, 2010, 4(3): 329-341.

(本文编辑:王庆红)