

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.12.011

论著·临床研究

IL-6 和 IL-8 在诊断新生儿败血症中的价值研究

赵凤霞 刘光辉 张健

(安徽医科大学儿科临床学院 / 安徽省儿童医院新生儿科, 安徽 合肥 230051)

[摘要] **目的** 探讨白细胞介素-6 (IL-6)、IL-8 在新生儿败血症诊断中的临床价值。**方法** 采用前瞻性研究设计, 选取2014年8月至2015年2月患感染性疾病的新生儿共140例(败血症组49例, 局部感染组91例)为研究对象, 非感染性疾病的新生儿61例作为对照组, 比较各组治疗前及治疗3 d后血清中IL-6和IL-8水平的差异, 分析各指标诊断新生儿败血症的价值。**结果** 治疗前败血症组IL-6、IL-8水平均高于局部感染组和对照组, IL-6和IL-8在局部感染组中水平均高于对照组 ($P<0.05$); 治疗3 d后, 败血症组IL-6水平均高于局部感染组和对照组, 局部感染组IL-6水平高于对照组 ($P<0.05$), IL-8在各组间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗前ROC曲线分析显示: 当IL-6取32 pg/mL时, 敏感度、特异度和准确性分别为87.8%、79.6%、81.6%; 当IL-8取54 pg/mL时, 敏感度、特异度和准确性分别为77.6%、63.8%、67.2%; IL-6+IL-8联合诊断时, 敏感度、特异度和准确性分别为71.4%、86.2%、82.6%。**结论** IL-6、IL-8参与炎症反应, 且两者水平与感染严重程度相关, IL-6诊断新生儿败血症的价值高于IL-8, 且两者联合应用可提高新生儿败血症诊断的准确性。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(12): 1311-1315]

[关键词] 白细胞介素-6; 白细胞介素-8; 败血症; 新生儿

Value of IL-6 and IL-8 in the diagnosis of neonatal sepsis

ZHAO Feng-Xia, LIU Guang-Hui, ZHANG Jian. Department of Neonatology, Anhui Provincial Children's Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230051, China (Liu G-H, Email: lgh508@sina.com)

Abstract: Objective To explore the significance of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 in the diagnosis of neonatal sepsis. **Methods** This was a prospective study conducted between August 2014 and February 2015. A total of 140 neonates who were suspected infectious were enrolled and classified into a sepsis group ($n=49$) and a local infection group ($n=91$). Sixty-one neonates who were non-infectious served as the control group. Serum levels of IL-6 and IL-8 were measured before treatment and 3 days after treatment. The value of serum IL-6 and IL-8 for the diagnosis of neonatal sepsis was assessed by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Before treatment, serum levels of IL-6 and IL-8 in the sepsis group were higher than those in the local infection and control groups ($P<0.05$), and the local infection group had higher serum levels of IL-6 and IL-8 than the control group ($P<0.05$). After three days of treatment, the serum IL-6 level in the sepsis group remained higher than that in the local infection and control groups ($P<0.05$), and the local infection group had higher serum level of IL-6 than the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the serum IL-8 level among the three groups. According to the ROC curve, when the cut-off value of serum IL-6 was 32 pg/mL, the sensitivity, specificity and accuracy of serum IL-6 for the diagnosis of neonatal sepsis were 87.8%, 79.6% and 81.6% respectively; when the cut-off value of serum IL-8 was 54 pg/mL, the sensitivity, specificity and accuracy of serum IL-6 for the diagnosis of neonatal sepsis were 77.6%, 63.8% and 67.2% respectively. With the combination of serum IL-6 and IL-8 levels, the sensitivity, specificity and accuracy for the diagnosis of neonatal sepsis were 71.4%, 86.2% and 82.6% respectively. **Conclusions** IL-6 and IL-8 participate in the inflammatory response and the serum levels of both vary with the severity of infection. The diagnostic value of IL-6 for neonatal sepsis is higher than IL-8. The combined detection of serum levels IL-6 and IL-8 may increase the accuracy of diagnosis of neonatal sepsis. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(12): 1311-1315]

Key words: Interlukin-6; Interleukin-8; Sepsis; Neonate

[收稿日期] 2015-07-23; [接受日期] 2015-10-16

[基金项目] 安徽省卫生厅科研项目(13FR021)。

[作者简介] 赵凤霞, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 刘光辉, 男, 主任医师, 教授。

新生儿败血症专指细菌或真菌严重感染导致的新生儿脓毒症^[1],是引起新生儿死亡的主要原因之一,在新生儿重症监护室(NICU)显得尤为突出。据世界卫生组织(WHO)估计每年超过 100 万新生儿死于严重感染,其中单独死于新生儿败血症或肺炎的新生儿约有 100 万^[2]。新生儿由于免疫力低下,对细菌感染局限能力差,病情进展快,易造成全身扩散,早期快速诊断和及时治疗是决定预后的关键^[3]。新生儿败血症早期临床表现隐匿且不典型,血培养仍然是诊断新生儿败血症的金标准,但血培养时间较长,有时需长达 3~5 d,其假阳性率及假阴性率较高,故不能早期诊断感染及指导临床抗生素使用,而现有的实验室诊断指标如白细胞计数、C 反应蛋白(CRP)等生物学指标均各有其局限性。有研究表明白细胞介素(IL)-6 或 IL-8 有助于早期诊断新生儿感染^[4-5],但这些研究以单一的指标诊断为主,较少使用联合指标进行诊断。因此本研究旨在探讨联合 IL-6、IL-8 在新生儿败血症中的临床诊断意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性研究设计,选取 2014 年 8 月至 2015 年 2 月入住安徽省儿童医院新生儿科的足月新生儿共 201 例为研究对象,根据患儿感染严重程度将研究对象分为败血症组($n=49$)、局部感染组($n=91$)和对照组($n=61$)。败血症组中,依据血培养阳性确诊的败血症患儿 21 例,依据临床表现及其他检查诊断为败血症患儿 28 例;局部感染组中,包括感染性肺炎、呼吸机相关性肺炎、皮肤感染、化脓性脑膜炎、感染性腹泻等;对照组包括临床上无感染症状及体征、一般感染指标阴性、无显著畸形,因其他原因同期入院的新生儿(如:高胆红素血症、无羊水污染或胎膜早破的吸入性肺炎、吞咽综合征、非感染性腹泻等)。纳入标准:(1)足月新生儿(胎龄:37~41⁺⁶周,出生体重: $>2500\sim 4000$ g,入院日龄 ≤ 28 d);(2)住院时间 ≥ 3 d 且治愈或好转出院的新生儿。排除标准:(1)患儿家属或其监护人不同意入组;(2)入院前使用过抗生素;(3)存在先天性畸形、遗传代谢性疾病、窒息、有 HIV 感染或其他免疫缺陷患儿。

败血症的诊断标准依据 2003 年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的新生儿败血症诊疗方案^[6],其中确诊诊断为具有临床表现并符合下列任 1 条:(1)血培养或无菌体腔内培养出致病菌;(2)如果血培养标本培养出条件致病菌,则必须与另次(份)血、或无菌体腔内、或导管头培养出同种细菌。临床诊断为具有临床表现且具备以下任 1 条:(1)特异性检查 ≥ 2 条;(2)血标本病原菌抗原或 DNA 检测阳性。其他感染性疾病如新生儿肺炎、新生儿感染性腹泻、化脓性脑膜炎等疾病诊断标准参照人民卫生出版社出版的第 4 版《实用新生儿学》^[7]。

1.2 标本采集及处理

所有研究对象入院时采集桡动脉血 2 mL,分别进行 IL-6、IL-8 及 CRP 的检测,感染患儿在抗生素治疗 3 d 时分别再次采血进行 IL-6、IL-8 及 CRP 的检测,1000 r/min 离心 5 min,取血清放置 -80°C 冰箱保存待测,避免反复冻融,同时入院时即进行血常规及血培养等相关检测。

1.3 标本检测

采用固相夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)及进口分装试剂检测 IL-6 和 IL-8;采用免疫散射比浊法对 CRP 进行测定,试剂盒购自深圳国赛生物技术有限公司;使用 Sysmex XE-5000 全自动血液分析仪进行血常规的检测;采用美国贝克曼库尔特公司儿科专用培养基行血培养试验,血培养阳性者加做药敏试验。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行统计学分析,正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 法;不符合正态分布计量资料以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多组比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验,组间两两比较采用扩展的 t 检验法;计数资料以率(%)表示,多组比较采用 χ^2 检验;诊断性能评价采用 ROC 曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

各组在性别构成、日龄、胎龄、体重方面比

较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性 (表 1)。血培养阳性确诊的 21 例败血症患儿中, 20 例为细菌感染, 1 例为真菌感染, 其中表皮葡萄球菌 5 例、中间型葡萄球菌 2 例、人葡萄球菌亚种 3 例、金黄色葡萄球菌 1 例、施氏葡萄球菌亚种 1 例、肺炎克雷伯菌 2 例、无乳链球菌 1 例、大肠埃希菌 5 例; 局部感染患儿 91 例, 包括感染性肺炎 55 例、化脓性脑膜炎 10 例、感染性腹泻 10 例、皮肤感染 10 例、脐炎 6 例; 对照组患儿 61 例, 包括高胆红素血症 30 例、新生儿吸入性肺炎 15 例、新生儿吞咽综合征 10 例, 非感染性腹泻 6 例。

2.2 治疗前 3 组患儿血清中 IL-6、IL-8 和 CRP 水平比较

治疗前败血症组 IL-6 和 IL-8 水平均高于局部感染和对照组, 局部感染组 IL-6 和 IL-8 水平均高于对照组 ($P<0.05$); CRP 水平在败血症组和局部感染组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 但均高于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组患儿一般资料比较

组别	例数	男 [例 (%)]	日龄 ($\bar{x} \pm s, d$)	胎龄 ($\bar{x} \pm s, 周$)	体重 ($\bar{x} \pm s, g$)
对照组	61	35(57)	14 ± 8	39.3 ± 1.2	3512 ± 691
局部感染组	91	58(64)	14 ± 9	39.0 ± 1.4	3332 ± 604
败血症组	49	35(71)	15 ± 9	39.3 ± 1.1	3472 ± 667
$F(\chi^2)$ 值		(2.232)	0.668	0.972	0.786
P 值		0.128	0.805	0.327	0.376

表 2 3 组患儿治疗前 IL-6、IL-8 及 CRP 水平比较

组别	例数	IL-6 ($\bar{x} \pm s, pg/mL$)	IL-8 ($\bar{x} \pm s, pg/mL$)	CRP [$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]
对照组	61	12 ± 8	33 ± 21	3.3(3.0, 8.1)
局部感染组	91	27 ± 13 ^a	54 ± 22 ^a	18.0(11.7, 29.8) ^a
败血症组	49	39 ± 9 ^{a,b}	65 ± 18 ^{a,b}	23.0(8.8, 59.8) ^a
$F(H)$ 值		88.813	32.417	(77.634)
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与局部感染组比较, $P<0.01$ 。

2.3 治疗 3 d 后 3 组患儿血清中 IL-6、IL-8 和 CRP 水平比较

在治疗 3 d 后, 败血症组 IL-6 水平仍高于局部感染组和对照组, 局部感染组 IL-6 水平高于对照组 ($P<0.05$); IL-8 水平在 3 组之间比较差异无

统计学意义 ($P>0.05$); 败血症组 CRP 水平高于局部感染组和对照组 ($P<0.05$), 而在局部感染组和对照组之间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 治疗 3 d 后 3 组患儿 IL-6、IL-8 及 CRP 水平比较

组别	例数	IL-6 ($\bar{x} \pm s, pg/mL$)	IL-8 ($\bar{x} \pm s, pg/mL$)	CRP [$M(P_{25}, P_{75}), mg/L$]
对照组	61	12 ± 8	33 ± 21	3.3(3.0, 8.1)
局部感染组	91	16 ± 8 ^a	37 ± 18	3.0(1.6, 8.5)
败血症组	49	22 ± 12 ^{a,b}	42 ± 22	10.0(3.0, 22.8) ^{a,b}
$F(H)$ 值		15.242	2.615	(12.075)
P 值		<0.001	0.076	0.002

注: a 示与对照组比较, $P<0.05$; b 示与局部感染组比较, $P<0.01$ 。

2.4 治疗前血清 IL-6、IL-8 与 CRP 水平预测新生儿败血症 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示: IL-6、IL-8 和 CRP 预测败血症曲线下面积 (AUC) 分别为 86.5%、73.2%、66.3% (图 1)。当血清 IL-6 截断值取 32 pg/mL 时, 其敏感度和特异度分别为 87.8%、79.6%; 当血清 IL-8 截断值取 54 pg/mL 时, 其敏感度和特异度分别为 77.6%、63.8%; 当 CRP 截断值取 26.4 mg/L 时, 其敏感度和特异度分别为 44.9%、83.6%; 3 项指标单独诊断新生儿败血症以 IL-6 准确性最高。见表 4。

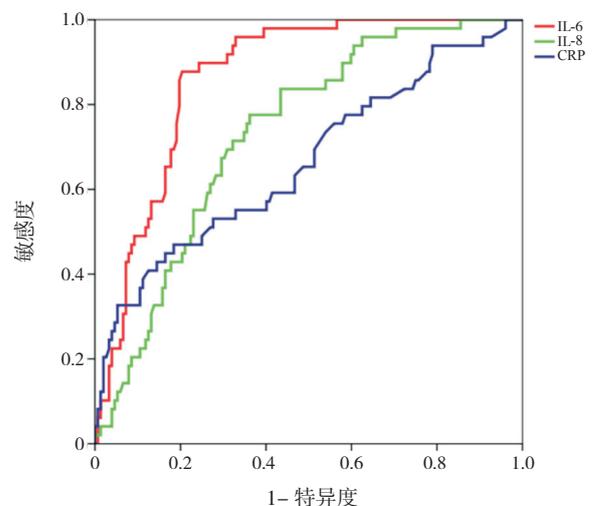


图 1 治疗前 IL-6、IL-8 及 CRP 诊断新生儿败血症的 ROC 曲线

表 4 治疗前各指标预测新生儿败血症 ROC 曲线分析结果

指标	截断值	曲线下面积 (%)	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden 指数	准确性 (%)
IL-6	32 pg/mL	86.5	87.8	79.6	58.1	95.3	0.67	81.6
IL-8	54 pg/mL	73.2	77.6	63.8	40.9	89.8	0.41	67.2
CRP	26.4 mg/L	66.3	44.9	83.6	46.8	82.5	0.29	74.1

注：PPV 为阳性预测值；NPV 为阴性预测值。

2.5 联合各指标用于诊断新生儿败血症的评价结果

早期诊断新生儿败血症，联合诊断显示以 IL-6+IL-8 联合诊断新生儿败血症的敏感度、阳性预测值、阴性预测值和 Youden 指数最高，分别为 71.4%、62.5%、90.3%、0.58；应用 IL-6+IL-8 联合诊断的截断值（表 4），在本组 49 例确诊的败血症患儿中，有 35 例患儿符合，IL-6+IL-8 联合诊断新生儿败血症准确性及特异度（82.6%、86.2%）均高于 IL-6（81.6%、79.6%）。CRP+IL-6+IL-8 联合诊断新生儿败血症的特异度最高（93.4%），但敏感度仅为 30.6%。故以 IL-6+IL-8 联合诊断的价值最高。见表 5。

表 5 联合两项指标以上诊断新生儿败血症的诊断试验评价

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	Youden 指数	准确性 (%)
IL-6+IL-8	71.4	86.2	62.5	90.3	0.58	82.6
IL-6+CRP	36.7	90.8	56.2	81.7	0.27	77.6
CRP+IL-8	32.7	88.8	48.5	80.4	0.22	76.6
CRP+IL-6+IL-8	30.6	93.4	60.0	80.7	0.24	78.1

注：PPV 为阳性预测值；NPV 为阴性预测值。

3 讨论

新生儿败血症有较高的发病率和病死率，且临床表现不典型，病情进展快，治疗不及时预后很差，是导致新生儿死亡的主要原因之一，但传统的感染指标不能为临床诊疗提供准确的依据，而金标准血培养时间长且假阳性及假阴性率高，因此寻找早期快速诊断新生儿败血症的理想指标显得尤为重要。近年有研究表明 IL-6、IL-8 在早期诊断新生儿败血症中显示出优越的诊断价值，Su 等^[8]进行的 Meta 分析表明脐血 WBC、CRP 不能早期准确的诊断新生儿败血症，而 IL-6 是早期

诊断新生儿败血症的可靠指标。而项文娜等^[9]研究提示 IL-6 诊断早产儿感染敏感性高，而 IL-8 的特异度、阳性预测值、准确度均较高。

IL-6 是一种促炎细胞因子，在正常新生儿中水平很低，细菌感染后可迅速升高，参与炎症反应的启动。IL-6 由活化的单核细胞、T 细胞、内皮细胞等产生，可刺激 T 细胞、B 细胞、杂交瘤细胞的增殖，促进 B 细胞产生免疫球蛋白，促进细胞毒性 T 细胞和巨核细胞分化，诱导急性时相反应蛋白如 CRP 等的产生^[10]。本研究中新生儿败血症组、局部感染组、对照组 IL-6 平均水平呈依次递减趋势，治疗前及治疗 3 d 后组间两两比较差异均有统计学意义，提示新生儿细菌感染后 IL-6 升高，且其水平的高低与感染严重程度相关；与 CRP、IL-8 相比，IL-6 单独诊断新生儿败血症的临床意义更大。Shahkar 等^[11]进行的 Meta 分析表明：IL-6 的敏感度和特异度分别为 79% 和 84%，AUC 为 89%（95%CI：84%~94%），该研究表明 IL-6 可能有助于新生儿败血症的早期诊断。Boskabadi 等^[12]研究表明在和 CRP 相比，感染早期 IL-6 有较高的敏感度（92.5%）和阴性预测值（93.1%），这些研究结果均与本研究较一致，明确了 IL-6 在新生儿感染性疾病中的重要诊断价值。

IL-8 是一种趋化因子，主要由单核-巨噬细胞和上皮细胞等产生，感染后可迅速增加，且与感染的严重程度相关。在正常情况下 IL-8 含量很低，而且不受胎龄和出生时间的影响。炎症病变时，IL-8 在 1~3 h 内迅速升高，半衰期短，不超过 4 h，可用于早期诊断新生儿败血症以及辅助疗效评价^[10]。本研究提示 IL-8 水平与 IL-6 类似，细菌感染后 IL-8 可迅速增加，治疗前败血症组、局部感染组及对照组 3 组水平呈依次递减趋势，组与组之间两两比较差异有统计学意义，提示 IL-8 与感染严重程度相关。治疗 3 d 后 IL-8 水平在 3 组之间比较差异无统计学意义，考虑不论感染严重程

度的高低,IL-8在抗生素有效治疗后均可迅速下降,提示IL-8可能有助于早期诊断新生儿败血症,但治疗3d后IL-8降至正常水平,考虑可能与其半衰期较短有关,在早期感染应激后分泌迅速减低,同时结合IL-8诊断的敏感度、特异度、准确性均低于IL-6,考虑IL-8在诊断败血症中的诊断价值可能低于IL-6。本研究提示IL-8诊断新生儿败血症的敏感度和特异度分别为77.6%及63.8%,提示IL-8在新生儿败血症中的诊断价值优于CRP,这与国内外大部分研究是一致的。Boskabadi等^[13]对80例新生儿研究表明IL-8截断值取60pg/mL时,其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为:95%、10%、97%、10%,在全身性感染中IL-8诊断价值优于CRP。因此,IL-8是早期诊断新生儿败血症的敏感指标。

Kurokawa等^[14]对49例有羊膜早破的早产儿的研究表明,与IL-10、IL-12、p70、IL-1 β 、TNF- α 相比,IL-6+IL-8联合诊断早产儿早发型感染临床价值最大,其准确性可高达97%。Hatzidaki等^[15]对有羊膜早破的早产儿肺炎患儿的脐血IL-6及IL-8的检测发现,IL-6和IL-8对新生儿重症感染(如败血症)的临床价值较高,对新生儿局部感染的早期诊断也有较大意义。本文通过比较IL-6、IL-8、CRP的AUC、敏感度、特异度、阳性和阴性预测值,发现IL-6、IL-8、CRP在单独诊断新生儿败血症中均有一定意义,在联合各指标诊断分析中,显示IL-6+IL-8联合早期诊断新生儿败血症准确性最高(82.6%),价值高于IL-6+CRP(77.6%)、CRP+IL-8(76.6%)、IL-6+IL-8+CRP(78.1%)。和IL-6、IL-8单独诊断新生儿败血症相比较,IL-6与IL-8联合诊断明显提高了新生儿败血症的诊断价值。

综上所述,IL-6、IL-8两种感染指标在感染早期即参与炎症反应,且两者水平高低与感染严重程度相关,因此联合IL-6、IL-8对早期诊断新生儿败血症、判断感染严重程度、指导临床抗生素应用有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] 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,2013,15(3):236-241.
- [2] Qazi SA, Stoll BJ. Neonatal sepsis: a major global public health challenge[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(1 Suppl): S1-S2.
- [3] 汪盈,杨祖钦,孙忠敏,等.血清淀粉酶A蛋白、中性粒细胞表面抗原CD64在新生儿败血症中的诊断价值[J].临床儿科杂志,2013,31(6):526-529.
- [4] 郑婧,李莉,蒯丽慧.IL-6、IL-8、CD64和CD11b检测对新生儿感染性疾病的诊断价值[J].检验医学与临床,2015,12(5):591-593.
- [5] Meem M, Modak JK, Mortuza R, et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal infections: A systematic analysis of their potential as a point-of-care diagnostics[J]. *J Glob Health*, 2011, 1(2): 201-209.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,《中华医学会儿科杂志》编辑委员会.新生儿败血症诊疗方案[J].中华儿科杂志,2003,41(12):897-899.
- [7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕.实用新生儿学[M].第4版.北京:人民卫生出版社,2011:347-351,401-408,467-472.
- [8] Su H, Chang SS, Han CM, et al. Inflammatory markers in cord blood or maternal serum for early detection of neonatal sepsis-a systematic review and meta-analysis[J]. *J Perinatol*, 2014, 34(4): 268-274.
- [9] 项文娜,黄雨茅,吴亮.早产儿感染诊断中检测白介素-6、白介素-8、白介素-10的临床价值[J].中国医刊,2013,48(5):91-93.
- [10] 陈霞,姜春明.新生儿败血症诊断指标的研究进展[J].国际儿科学杂志,2013,40(2):148-151.
- [11] Shahkar L, Keshtkar A, Mirfazeli A, et al. The role of IL-6 for predicting neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Iran J Pediatr*, 2011, 21(4): 411-417.
- [12] Boskabadi H, Maamouri G, Tavakol Afshari J, et al. Evaluation of serum interleukins-6, 8 and 10 levels as diagnostic markers of neonatal infection and possibility of mortality[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(12): 1232-1237.
- [13] Boskabadi H, Maamouri G, Afshari JT, et al. Serum interleukin 8 level as a diagnostic marker in late neonatal sepsis[J]. *Iran J Pediatr*, 2010, 20(1): 41-47.
- [14] Kurokawa CS, Hashimoto M, de Souza Rugolo LM, et al. Cord blood cytokine levels in focal early-onset neonatal infection after preterm premature rupture of membranes[J]. *Turk J Pediatr*, 2013, 55(6): 598-605.
- [15] Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, et al. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84(7): 632-638.

(本文编辑:万静)