

新生儿败血症诊断新进展

王政力 综述 余加林 审校

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科,重庆 400014)

[摘 要] 新生儿败血症(septicemia)是新生儿时期主要致死病因之一。国外常以发病时间为界将新生儿败血症分为早发型和晚发型。西方发达国家早发型败血症常见致病菌为 B 组链球菌和大肠杆菌,晚发型败血症则以凝固酶阴性葡萄球菌最常见,这与国内情况有一定差异。新生儿败血症临床表现不典型,常易被漏诊和误诊。本文主要对病原菌培养、外周血象、各种细胞因子、脐带血等新生儿败血症相关检查研究进展进行综述,为新生儿败血症早期诊治提供帮助。

[中国当代儿科杂志,2013,15(3):236 – 240]

[关键词] 败血症;感染;诊断;新生儿

Recent progress in the diagnosis of neonatal septicemia

WANG Zheng-Li, YU Jia-Lin. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Email: yujialin486@sohu.com)

Abstract: Neonatal septicemia is one of the major causes of morbidity and mortality worldwide during the neonatal period. It can be classified into two subtypes; early-onset sepsis (EOS) and late-onset sepsis (LOS) depending upon the time of onset. In the western developed countries, group B *Streptococcal* and *Escherichia coli* are leading pathogens for EOS, while the most frequent microorganism involved in LOS is coagulase negative *Staphylococci*, which are different from the domestic data. Clinical manifestations of neonatal septicemia are not specific, so that it is often misdiagnosed. This review describes the progress in diagnostic methods for neonatal septicemia, including blood culture, blood cell counts, cytokine profiles and umbilical cord blood examinations. It provides useful information for early diagnosis and treatment of neonatal septicemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3):236 – 240]

Key words: Septicemia; Infection; Diagnosis; Neonate

1 定义

脓毒症(sepsis)是指各种病原体严重感染导致的、伴有全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)表现的临床综合征^[1-3]。但是由于儿童各年龄阶段生理特点不同等原因,关于 SIRS 的具体定义与成人有较大差异,其中尤以新生儿时期较为特别。2005 年国际儿科脓毒症共识会议^[3]提出了新生儿 SIRS 诊断标准:核心温度(经直肠、膀胱、口腔或中心静脉导管探针测得温度)升高(>38.5℃)或降低(<36℃)、心动过速/过缓、呼吸增快、外周血白细胞计数异常增高/降低或不成熟中性粒细胞比例>0.10。以上 4 项标准须满足≥2 项,且必须至少包括体温异常或白细胞异常两项之一。见表 1。

表 1 新生儿 SIRS 诊断标准参考界值^[3]

年龄	心率(次/min)		呼吸频率 (次/min)	粒细胞计数 (×10 ³ /mm ³)	收缩压 (mm Hg)
	心动过速	心动过缓			
0 天~1 周	>180	<100	>50	>34	<65
1 周~1 月	>180	<100	>40	>19.5 或<5	<75

新生儿败血症(septicemia)则专指细菌或真菌严重感染导致的新生儿脓毒症(图 1)。国外常根据发病时间为界(如生后 48 h 或 72 h 等)将新生儿败血症分为早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)和晚发型败血症(late-onset sepsis, LOS)。我国 2003 年曾修订了新生儿败血症诊断标准^[4],但国际上对其的认识尚未完全一致,至今还没有一个普遍认同的临床诊断标准。

[收稿日期]2012 – 11 – 18;[修回日期]2012 – 12 – 20
[作者简介]王政力,男,硕士研究生。

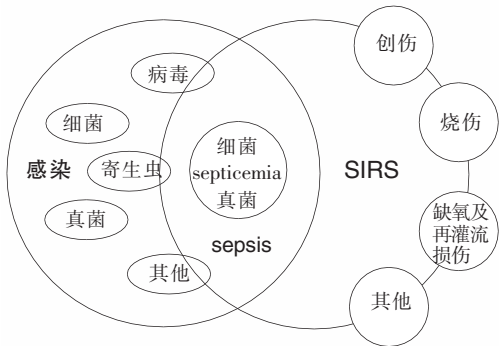


图1 新生儿败血症与脓毒症关系 SIRS:机体在感染或非感染因素刺激下产生的一种失控的全身炎症的统称;其中感染性因素包括细菌、真菌、病毒、寄生虫等,非感染因素包括创伤、烧伤、缺氧及再灌注损伤等。sepsis(脓毒症):各种病原体严重感染导致的、伴有SIRS表现的临床综合征^[1-3];其中细菌或真菌严重感染导致的新生儿脓毒症则为新生儿败血症(septicemia)。

2 新生儿败血症流行病学

2.1 新生儿败血症发生率

澳大利亚新西兰新生儿网络关于2009年住院新生儿资料年度报道Ⅲ级NICU住院新生儿败血症(血培养阳性)发生率约7.7%,其中49.1%孕周小于28周,73.6%孕周小于32周;EOS(<48 h)发生率约1.08%(96/8986),LOS(≥48 h)发生率约6.59%(584/8866)^[5]。加拿大新生儿网络(Canadian Neonatal Network, CNN)2010年度报告^[6]对13147名NICU住院新生儿统计指出(简称“CNN2010”)EOS(<48 h)发生率约0.6%,LOS(≥48 h)约5.1%。Vergnano等^[7]报道英国新生儿感染监测网新生儿总体EOS发病率约0.9/1000活产儿,而住院新生儿EOS发生率约0.9%;新生儿总体LOS发病率约3/1000活产儿,住院新生儿发生率约2.9%。Weston等^[8]报道美国新生儿EOS发病率约0.76/1000活产儿(2008年),黑人早产儿EOS发病率最高约5.14/1000活产儿。我国2005年较大规模流行病学调查显示住院新生儿败血症发生率约5%^[9]。

2.2 新生儿败血症病原菌

Stoll等^[10]对美国NICHD新生儿研究网络中心近40万新生儿统计资料指出,EOS主要病原菌为B组链球菌(GBS,构成比约43%,发生率约0.41/1000活产儿)和大肠杆菌(*E. coli*,构成比约29%,发生率约0.28/1000活产儿),其中GBS感染者约73%为足月儿,而*E. coli*感染者约81%为早产儿。CNN2010报道^[6]EOS主要病原菌分别为GBS(29%)、*E. coli*(27%)、凝固酶阴性葡萄球菌(CONS,24.7%);而LOS中约1/5感染≥2种病原菌,构成比依次为CONS

(79%)、*E. coli*(10%)和金黄色葡萄球菌(7%)。Vergnano等^[7]报道英国新生儿感染监测网住院新生儿EOS主要致病菌依次为GBS(58%)、*E. coli*(18%);而LOS则依次为CONS(54%)、*E. coli*(21%)、金黄色葡萄球菌(18%)、真菌(9%)。据我国2005年流行病学资料^[9],新生儿败血症主要病原菌与印度相似,主要为葡萄球菌(66.6%),其次为克雷伯菌(7.0%)、*E. coli*(6.0%)。刘玲等^[11]报道湖北地区其主要病原菌为CONS,占79.8%,其次是肠球菌属(7.0%)、金葡菌(4.5%)和克雷伯菌属(1.7%)。

3 新生儿败血症临床资料

虽然目前对新生儿败血症诊断的研究深入到分子水平,但国内外均十分强调临床资料的重要性。国际共识中明确将心率、呼吸频率、血压纳入诊断SIRS的标准^[3],而我国2003年新生儿败血症诊疗方案中亦将临床资料放在重要位置^[4]。密切观察患儿临床变化,有助于早期对新生儿败血症的诊治。

4 新生儿败血症实验室检查

4.1 微生物培养

虽然微生物培养的方法有灵敏度不高、培养出阳性结果时间(the time to positivity, TTP)较长、假阴性率较高等不足,但目前尚无足以取代其地位的其他方法,故加拿大、澳大利亚新西兰、英国等大型新生儿网络中心仍以血液或无菌体腔培养出细菌/真菌作为新生儿败血症的金标准^[5-7]。Pammi等^[12]的meta分析亦称分子检测虽可作为较好的补充检查手段,但不能替代血培养。故微生物培养仍然是目前诊断败血症的金标准。

有研究证实增加样本血量可增加血培养灵敏度^[13-14],Fischer等^[15]对183例临床诊断败血症的研究发现标本血量为1 mL和3 mL的血培养敏感性分别为30%~40%、70%~80%。然而新生儿往往抽血较困难,样本血量不足是新生儿血培养假阴性的常见原因,为保证一定的灵敏度/特异度,新生儿血培养标本量应至少1 mL^[16-17]。Jardine等^[18]报道,采血后细菌在室温下的容器中仍能繁殖,但比立即将容器放入专门的微生物培养机器中慢;因此若标本在室温环境中放置时间过长,其在培养机器中的时间可适当缩短。Guerti等^[19]研究报道G⁻菌TTP中间值为11.17 h(Q1~Q3 8.84~15.67),明显较G⁺菌23.59 h(Q1~Q3 15.29~34.58, *P*<0.001)

短,故48 h培养仍为阴性,可考虑单独针对G⁺菌继续培养;而生后72 h内采集的血液标本TTP较长。Blackburn等^[20]报道伦敦Ⅲ级新生儿中心2000~2010年间血培养阳性率仅11.99%(1068/8904),其中出生当天采集的标本阳性率最低(2%,除外皮肤共生菌则为0.8%),而日龄7~8 d采集的标本阳性率最高。

4.2 外周血象

新生儿外周血象在出生早期波动范围很大,必须注意采血时的孕周和时龄具体分析。Hornik等^[21]对16万余疑诊EOS的新生儿多中心资料报道,低白细胞计数、低中性粒细胞计数(absolute neutrophil count,ANC)、不成熟/总中性粒细胞计数(immature/total neutrophil count,I/T)均是感染EOS的高危因素(OR值分别为5.38、6.84、7.97);特异度和阴性预测值(negative predictive value,NPV)分别高达73.7%~99.9%、>99.8%,但灵敏度仅0.3%~54.5%。Sriram^[22]对外周血各指标的研究亦指出外周血指标有助于诊断败血症(表2),但单一的外周血指标可靠性欠佳。

表2 外周血各指标对新生儿败血症诊断价值 ^[22] (%)				
项目	灵敏度	特异度	PPV	NPV
WBC <5000 个/mm ³	63.6	51.0	12.1	93.0
ANC <1800 个/mm ³	50.0	49.6	3.5	96.5
I/T ≥0.2	52.2	56.5	82.8	22.8
PLT <1.5 × 10 ⁵ 个/mm ³	57.5	53.3	39.7	70.2

注:ANC为中性粒细胞计数;I/T为不成熟/总中性粒细胞计数;PLT为血小板;PPV为阳性预测值;NPV为阴性预测值。

Rodwell等^[23]曾设计了一个早期诊断新生儿败血症的外周血评分系统(hematologic scoring system,HSS),对I/T、不成熟/成熟中性粒细胞比(immature to mature neutrophil ratio,I/M)、ANC、不成熟中性粒细胞计数、总白细胞计数、中性粒细胞退行性改变、血小板计数7项指标进行分析,每项指标1分(若外周血涂片中没有成熟中性粒细胞则ANC项计2分),总分最高8分,最低0分;其中≤2分败血症可能性小,3或4分为可疑,≥5分可能性很大。Narasimha等^[24]报道HSS是一项简单、经济、快速早期诊断新生儿败血症的方法,并指出这7项指标中I/T和I/M的单一诊断价值最高。Khair等^[25]报道HSS分数≥4时灵敏度、特异度分别为100%、60%,结合CRP时灵敏度、特异度、PPV、NPV分别可达75%、85%、41%、96%。外周血检验有方便、快捷、廉价等诸多优点,但部分指标如I/T、I/M、中性粒细胞退行性改变等有赖于检验员的人工修正,因此其可信度受人为主因素影响较大。

4.3 C反应蛋白

C反应蛋白(CRP)是一种急性时相蛋白,能激活补体系统、促进吞噬并具有其他的免疫调控作用。CRP和超敏CRP(hs-CRP)检测广泛应用于临床,对诊断新生儿败血症有着较好的指导意义。Ucar等^[26]报道CRP对预测新生儿败血症特异度、灵敏度甚至优于PCT、TNF-α等。Chiesa等^[27]对健康新生儿生后CRP动态变化的研究指出,新生儿CRP值第95百分位在出生时、生后24 h、生后48 h分别为:5.0、14.0、9.7 mg/L;Chiesa等^[28]还指出诊断EOS在产时、生后24 h、生后48 h,CRP的临界值分别为≥4、≥10、≥10 mg/L时灵敏度、特异度较好。Kocabas等^[29]报道:CRP ≥ 10 mg/L时灵敏度、特异度、PPV、NPV分别为80.8%、100%、100%、85.2%。Abdollahi等^[30]报道hs-CRP临界值为≥2.5 mg/L时灵敏度、特异度、PPV、NPV分别为69%、96%、96%、67%;而≥8 mg/L时则分别为49%、100%、100%、58%,故2.5 mg/L更优。高波等^[31]报道hs-CRP在确诊新生儿败血症组、临床诊断败血症组及非败血症组浓度的中位数分别为15.0、11.0及1.0 mg/L;hs-CRP诊断新生儿败血症的ROC曲线下面积为0.851,最佳诊断界值点为3.0 mg/L,其灵敏度、特异度分别为90.1%、66.0%。CRP及hs-CRP检测是一项经济、快捷的监测感染的方法,需血量极少、操作简单,实用性较强。

4.4 血沉棕黄层涂片

Sriram^[22]对115名临床疑诊败血症的新生儿行血液检查后认为血沉棕黄层涂片(blood buffy coat smear,BBCS)是最好的单一非特异性检查之一,灵敏度、特异度、PPV、NPV高达74.3%、86.7%、89.7%、68.4%。Rajendra等^[32]报道BBCS在血培养证实的病例中灵敏度、特异度、PPV和NPV分别为55.3%、86.1%、74.6%和72.3%。Jha等^[33]亦报道BBCS是一项基层医疗机构亦可开展的廉价、简单、高效的检查方法,以助于早期诊断败血症。

4.5 降钙素原

降钙素原(PCT)是一种降钙素前体,近年来逐渐广泛应用于临床。健康人血浆中PCT水平极低,几乎不能检测到(<0.1 ng/mL);而在感染者中,PCT在体内浓度与感染程度呈正相关^[34-35](图2)。Weckermann等^[35]报道PCT在严重感染后6~12 h内迅速上升,在健康人体内半衰期约为25~30 h(图3),在感染控制后迅速下降;对PCT的监测有益于了解感染控制情况,以指导治疗,可降低住院时间及抗生素使用时间。Vouloumanou等^[36]meta分析发现PCT对诊断新生儿

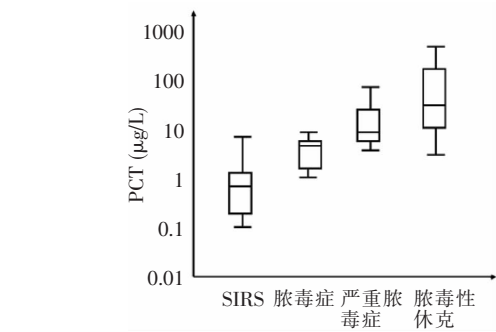


图2 PCT 在 SIRS、脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克时的浓度示意图^[34] 注:PCT 在 SIRS、脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克病人的平均浓度分别约为 0.6 (0~5.3)、3.5 (0.4~6.7)、6.2 (2.2~85)、21.3(1.2~654) μg/L^[34]。

败血症的敏感度、特异度分别为 81% (74%~87%) 和 79% (69%~87%), ROC 曲线下面积达 0.87, 对 LOS 诊断价值优于 EOS。Auriti 等^[37] 多中心研究报道 PCT>0.5 ng/mL 患新生儿败血症的可能性增加一倍以上;而极低出生体重儿中 PCT>2.4 ng/mL 诊断新生儿败血症的 PPV 将近 50%, 建议早期应用抗生素;而正常出生体重儿中 PCT≤2.4 ng/mL 提示新生儿败血症可能性较小。Abdollahi 等^[30] 报道 PCT 临界值 ≥1.7 ng/mL 时其灵敏度为 76.6%, 特异性为 78.2%, 而 ≥4.7 ng/mL 时则分别为 72.0% 和 80.4%。另外 Chiesa 等^[28] 指出, 由于产前、产时相关因素的影响, 新生儿最初几天 PCT 对感染的反应强度较其他时期高, Monneret 等^[38] 亦报道新生儿产后第 1 天有一个与感染无关的 PCT 高峰。因此对 PCT 的临床分析需充分考虑其生理因素、半衰期、反应时间等。

4.6 细胞因子

近年来 IL-6、IL-8 和 TNF-α 等细胞因子的研究较

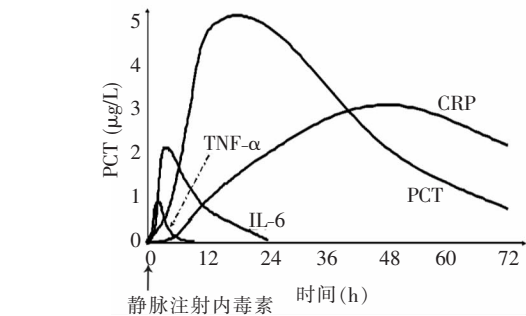


图3 PCT 与 TNF-α、IL-6、CRP 的动力学示意图(参见 Weckermann 等,2012^[35] 或访问 www.atsjournals.org) 注:PCT 在严重感染 6~12 h 内迅速上升,其在健康人体内半衰期约为 25~30 h^[35]。

为广泛(表 3)。Chiesa 等^[27] 对 148 名健康新生儿的研究报道, IL-6 水平受孕周及时龄影响: 足月儿 (113 名) 在出生时、生后 24 h 和 48 h 时 IL-6 的几何平均值分别为 1.69、4.09、3.45 ng/L, 而近足月儿 (35 名) 则分别为 10.9、9.3、8.4 ng/L。目前研究多集中于细菌性败血症生物标志物, 真菌性感染相关研究则相对匮乏。Sood 等^[39] 报道超低出生体重儿真菌性败血症组 TNF-α、IL-10、IL-18 水平较细菌性败血症组及非败血症组高, 而 TGF-β 反之。总体而言, 各种细胞因子检测真正应用于临床还需深入研究。

4.7 脐带血

脐带血检查对于新生儿是一种无创、无痛且可避免医源性贫血的检查, 对 EOS 早期诊断有较大帮助。Fan 等^[41] 系统回顾近 20 年资料指出, 脐带血生物标志物对诊断 EOS 有重要意义。见表 4~5。

表 3 部分细胞因子对新生儿败血症的诊断价值

细胞因子 (pg/mL)	n	灵敏度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	作者
IL-6 (≥3.6)	55	96.2	89.7	86.2	96.1	Kocabas 等,2007 ^[29]
IL-6 (≥60)	95	54	100	100	59	Abdollahi 等,2012 ^[30]
IL-6 (≥10)	95	71	65	76	60	Abdollahi 等,2012 ^[30]
IL-6 (≥150)	95	46	100	100	55	Abdollahi 等,2012 ^[30]
IL-8 (>60)	80	95	10	97	10	Boskabadi 等,2010 ^[40]
IL-8 (≥0.65)	55	34.6	86.2	69.2	59.5	Kocabas 等,2007 ^[29]
TNF-α (≥7.5)	55	100	96.6	96.2	96.5	Kocabas 等,2007 ^[29]

表 4 脐带血 PCT 对 EOS 的诊断价值^[41]

临界值 (ng/mL)	n	灵敏度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR (+)	LR (-)	作者
1.22	286	80	71	35	95	2.84	0.28	Kordek 等,2008 ^[42]
0.5	197	88	99	88	99	67.32	0.13	Joram 等,2006 ^[43]
0.6	2151	92	97	28	99	32	0.08	Joram 等,2011 ^[44]

表 5 脐带血细胞因子对早发性 EOS 的诊断价值^[41]

细胞因子 (临界值,pg/mL)	<i>n</i>	灵敏度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR(+)	LR(-)	作者
TNF-α (13)	94	75	88	67	51	6.25	0.28	Berner 等,1998 ^[45]
TNF-α (15)	110	78	41	—	—	1.32	0.53	Kowalik 等,2003 ^[46]
IL-1 β (10)	94	83	86	71	94	5.92	0.20	Berner 等,1998 ^[45]
IL-1 β (6.2)	24	74	70	—	—	2.47	0.37	Døllner 等,2001 ^[47]
IL-6 (100)	94	87	93	76	97	12.42	0.14	Berner 等,1998 ^[45]
IL-6 (33.0)	24	84	70	—	—	2.80	0.23	Døllner 等,2001 ^[47]
IL-6 (100.8)	31	50	87	31	66	3.85	0.57	Santana 等 2001 ^[48]
IL-6 (80)	100	96	95	—	—	19.20	0.04	Krueger 等,2001 ^[49]
IL-6 (39)	70	100	81	37	100	5.26	0.00	Tasci 等,2006 ^[50]
IL-8 (300)	94	91	93	91	97	13.00	0.10	Berner 等,1998 ^[45]
IL-8 (50.7)	24	81	77	—	—	3.52	0.25	Døllner 等,2001 ^[47]
IL-8 (111.7)	31	78	91	100	84	8.67	0.24	Santana 等 2001 ^[48]
IL-8 (90)	100	87	94	—	—	14.50	0.14	Krueger 等,2001 ^[49]

4.8 结语

新生儿败血症是新生儿死亡的主要原因之一，早期确诊、治疗对改善患儿预后有很大帮助。因此寻找一种快速、可靠的诊断方法显得尤为迫切。许多研究已深入到分子水平，如对中性粒细胞 CD64^[51-52]、血清可溶性细胞间黏附分子 1 (sICAM-1)、聚合酶链反应技术、病原 DNA 提取等方法均取得了较大进展，尤其是 16SrRNA PCR、16SrDNA PCR 等方法的研究成果让人深受鼓舞^[53-54]。但这些真正服务于临床还需大量进一步研究。因此临床医生须紧密结合临床及现有辅助检查方法尽可能对新生儿败血症进行早期综合诊治。

[参 考 文 献]

[1] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference [J]. Intensive Care Med, 2003, 29 (4): 530-538.

[2] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008 [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(1): 17-60.

[3] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. Pediatr Crit Care Med, 2005, 6(1): 2-8.

[4] 吴仕孝,余加林. 新生儿败血症诊疗方案 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.

[5] Australian and New Zealand Neonatal Network. Report of the Australian and New Zealand neonatal network 2008 + 2009 [EB/OL]. (2012) [2012-10-23]. [http://www.preru.unsw.edu.au/PRERU-Web.nsf/resources/AnnualReports/\\$file/ANZNN+Annual+Report+2008+2009+WEB.pdf](http://www.preru.unsw.edu.au/PRERU-Web.nsf/resources/AnnualReports/$file/ANZNN+Annual+Report+2008+2009+WEB.pdf).

[6] Canadian Neonatal Network. CNN 2010 annual report [EB/OL]. (2011) [2012-05-07]. http://www.canadianneonatalnetwork.org/Portal/LinkClick.aspx?fileticket=vis_K7gRBsc%3d&tabid=39.

[7] Vergnano S, Menson E, Kennea N, Embleton N, Russell AB, Watts T, et al. Neonatal infections in England: the NeonIN sur-

veillance network [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2011, 96(1): F9-F14.

[8] Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008 [J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(11): 937-941.

[9] 魏克伦,杨于嘉,姚裕家,杜立中,王庆红. 中国住院新生儿流行病学调查 [J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(1): 15-20.

[10] Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues [J]. Pediatrics, 2011, 127(5): 817-826.

[11] 刘玲,王春香. 新生儿败血症的细菌分布和耐药率分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(005): 582-585.

[12] Pammi M, Flores A, Leeflang M, Versalovic J. Molecular assays in the diagnosis of neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Pediatrics, 2011, 128(4): e973-e985.

[13] Connell TG, Rele M, Cowley D, Buttery JP, Curtis N. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital [J]. Pediatrics, 2007, 119(5): 891-896.

[14] Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, Kost SI. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children [J]. J Pediatr, 1996, 128(2): 190-195.

[15] Fischer JE, Seifarth FG, Baenziger O, Fanconi S, Nadal D. Hind-sight judgement on ambiguous episodes of suspected infection in critically ill children: poor consensus amongst experts? [J]. Eur J Pediatr, 2003, 162(12): 840-843.

[16] Schelonka RL, Chai MK, Yoder BA, Hensley D, Brockett RM, Ascher DP. Volume of blood required to detect common neonatal pathogens [J]. J Pediatr, 1996, 129(2): 275-278.

[17] Polin RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis [J]. Pediatrics, 2012, 129(5): 1006-1015.

[18] Jardine LA, Sturgess BR, Inglis GD, Davies MW. Neonatal blood cultures: effect of delayed entry into the blood culture machine and bacterial concentration on the time to positive growth in a simulated model [J]. J Paediatr Child Health, 2009, 45(4): 210-214.

[19] Guerti K, Devos H, Ieven MM, Mahieu LM. Time to positivity of neonatal blood cultures: fast and furious? [J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 4): 446-453.

[20] Blackburn RM, Muller-Pebody B, Planche T, Johnson A, Hopkins S, Sharland M, et al. Neonatal sepsis—many blood samples, few positive cultures: implications for improving antibiotic prescribing [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(6):

F487-F488.

- [21] Hornik CP, Benjamin DK, Becker KC, Benjamin DK Jr., Li J, Clark RH, et al. Use of the complete blood cell count in early-onset neonatal sepsis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(8): 799-802.
- [22] Sriram R. Correlation of blood culture results with the sepsis score and the sepsis screen in the diagnosis of neonatal septicemia[J]. *Int J Biol Med Res*, 2011, 2(1): 360-368.
- [23] Rodwell RL, Leslie AL, Tudehope DI. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system[J]. *J Pediatr*, 1988, 112(5): 761-767.
- [24] Narasimha A, Harendra Kumar ML. Significance of Hematological Scoring System (HSS) in early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2011, 27(1): 14-17.
- [25] Khair KB, Rahman MA, Sultana T, Roy CK, Rahman MQ, Ahmed AN. Early diagnosis of neonatal septicemia by hematologic scoring system, C-reactive protein and serum haptoglobin[J]. *Myensingh Med J*, 2012, 21(1): 85-92.
- [26] Ucar B, Yildiz B, Aksit MA, Yazar C, Colak O, Akbay Y, et al. Serum amyloid A, procalcitonin, tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β levels in neonatal late-onset sepsis[J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008: 737141.
- [27] Chiesa C, Signore F, Assumma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn JF, et al. Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period; reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders [J]. *Clin Chem*, 2001, 47(6): 1016-1022.
- [28] Chiesa C, Pellegrini G, Panero A, Osborn JF, Signore F, Assumma M, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period; influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(1): 60-68.
- [29] Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, Seydaoglu G, Seyhun Y, Yaman A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor- α in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Turk J Pediatr*, 2007, 49(1): 7-20.
- [30] Abdollahi A, Shoar S, Nayeri F, Shariat M. Diagnostic value of simultaneous measurement of procalcitonin, interleukin-6 and hs-CRP in prediction of early-onset neonatal sepsis[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2012, 4(1): e2012028.
- [31] 高波,余加林. 新生儿败血症超敏C反应蛋白诊断界值探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 2012, 27(12): 902-905.
- [32] Rajendra Prasad B, Basavaraj K. Rapid diagnosis of neonatal septicemia by buffy coat smear examination and C-reactive protein test in correlation with blood culture [J]. *Int J Biol Med Res*, 2012, 3(2): 1658-1661.
- [33] Jha B, Singh Y, Mahadevmurthy S, Chaudhary N. Septicemia detection by blood buffy coat smear in primary health care centers[J]. *J College Med Sciences-Nepal*, 2011, 7(1): 19-23.
- [34] Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(3): 396-402.
- [35] Weckermann R, Dinter C, Wissmann C. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in lower respiratory tract infections and sepsis [J]. *Eur Respir Dis*, 2012, 8(1): 71-74.
- [36] 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.
- [37] Auriti C, Fiscarelli E, Ronchetti MP, Argentieri M, Marrocco G, Quondamcarlo A, et al. Procalcitonin in detecting neonatal nosocomial sepsis[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011 [Epub ahead of print].
- [38] Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections[J]. *Acta Paediatr*, 1997, 86(2): 209-212.
- [39] Sood BG, Shankaran S, Schelonka RL, Saha S, Benjamin Jr DK, Sanchez PJ, et al. Cytokine profiles of preterm neonates with fungal and bacterial sepsis[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(2): 212-220.
- [40] Boskabadi H, Maamouri G, Afshari JT, Ghayour-Mobarhan M, Shakeri MT. Serum interleukin 8 level as a diagnostic marker in late neonatal sepsis[J]. *Iran J Pediatr*, 2010, 20(1): 41-47.
- [41] Fan Y, Yu JL. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis[J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(2): 101-108.
- [42] Kordek A, Halasa M, Podraza W. Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2008, 46(8): 1143-1148.
- [43] Joram N, Boscher C, Denizot S, Loubersac V, Winer N, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2006, 91(1): F65-F66.
- [44] 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 Diseases*, 2011, 30(8): 1005-1013.
- [45] Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, et al. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-1 β , IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis[J]. *Pediatr Res*, 1998, 44(4): 469-477.
- [46] Kowalik K, Czeszynska MB, Celewicz Z. Evaluation of diagnostic usefulness of the cord blood TNF- α levels as a marker of early onset neonatal infection [J]. *Ginekol Pol*, 2003, 74(6): 439-445.
- [47] Døllner H, Vatten L, Linnebo I, Zanussi GF, Laerdal A, Austgulen R. Inflammatory mediators in umbilical plasma from neonates who develop early-onset sepsis[J]. *Biol Neonate*, 2001, 80(1): 41-47.
- [48] Santana C, Guindeo MC, Gonzalez G, Garcia-Munoz F, Saavedra P, Domenech E. Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis[J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(10): 1176-1181.
- [49] Krueger M, Nauck MS, Sang S, Hentschel R, Wieland H, Berner R. Cord blood levels of interleukin-6 and interleukin-8 for the immediate diagnosis of early-onset infection in premature infants[J]. *Biol Neonate*, 2001, 80(2): 118-123.
- [50] Tasci Y, Dilbaz B, Uzmez Onal B, Caliskan E, Dilbaz S, Doganci L, et al. The value of cord blood interleukin-6 levels for predicting chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2006, 128(1-2): 34-39.
- [51] Streimish I, Bizzarro M, Northrup V, Wang C, Renna S, Koval N, et al. Neutrophil cd64 as a diagnostic marker in neonatal sepsis [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2012, 31(7): 777-781.
- [52] Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates; neutrophil CD64 as a diagnostic marker [J]. *Pediatrics*, 2008, 121(1): 129-134.
- [53] Venkatesh M, Flores A, Luna RA, Versalovic J. Molecular microbiological methods in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8(9): 1037-1048.
- [54] Esparcia O, Montemayor M, Ginovart G, Pomar V, Soriano G, Pericas R, et al. Diagnostic accuracy of a 16S ribosomal DNA gene-based molecular technique (RT-PCR, microarray, and sequencing) for bacterial meningitis, early-onset neonatal sepsis, and spontaneous bacterial peritonitis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 69(2): 153-160.