

论著·临床研究

外周血 IL-6 对新生儿脓毒症诊断价值的 Meta 分析

胡婧 都鹏飞 贝丹丹

(安徽医科大学第二附属医院儿科, 安徽 合肥 230601)

[摘要] **目的** 系统评价外周血 IL-6 对新生儿脓毒症的诊断价值。**方法** 通过计算机检索中国知网、维普、万方、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane 图书馆公开发表的有关文献, 检索时间截止至 2014 年 9 月。采用 QUADAS 量表对纳入文献进行质量评估; 采用 Metadisc1.4 及 Stata11.0 软件进行异质性检验并根据异质性结果选择相应的效应模型进行定量合成; 计算敏感度、特异度及其 95%CI, 绘制汇总受试者工作特征曲线 (SROC), 并计算曲线下面积 (AUC) 及 Q^* 指数。**结果** 共计 33 篇文献纳入 Meta 分析, 分析结果显示: 外周血 IL-6 对新生儿脓毒症诊断的敏感度和特异度分别为 0.79 (95%CI: 0.76~0.81) 和 0.83 (95%CI: 0.81~0.85), SROC 的 AUC 为 0.89, Q^* 指数为 0.83; IL-6 不增高时新生儿脓毒症发生概率为 5%, IL-6 增高时新生儿脓毒症发生概率提高为 60%。**结论** 外周血 IL-6 对新生儿脓毒症诊断的敏感度和特异度较高, 有助于早期诊断新生儿脓毒症。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(11): 1176-1182]

[关键词] 脓毒症; 白介素 6; 诊断; Meta 分析; 新生儿

Diagnostic value of interleukin 6 for neonatal sepsis: a Meta analysis

HU Jing, DU Peng-Fei, BEI Dan-Dan. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China (Du P-F, Email: dpf.ayfy@163.com)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic value of interleukin 6 for neonatal sepsis. **Methods** The databases of CNKI, VIP, Wangfang, Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library were searched (by September 2014) to identify relevantly published studies about estimating the diagnostic value of interleukin 6 for neonatal sepsis. QUADAS tools were used for quality evaluation of the studies. A Meta analysis was performed by employing Meta Disc 1.4 and Stata11.0 software. Heterogeneity of the included articles was tested to select proper efficacy model for calculating pooled weighted sensitivity, specificity and 95%CI. Summary receiver operating characteristic (SROC) curve was made and the area under the curve and Q^* index were calculated. **Results** A total of 33 studies including 3 135 neonates were enrolled. The sensitivity and specificity of interleukin 6 for the diagnosis of neonatal sepsis were 0.79 (95%CI: 0.76-0.81) and 0.83 (95%CI: 0.81-0.85) respectively. The area under SROC curve of interleukin 6 for the diagnosis of neonatal sepsis was 0.89 and Q^* index was 0.83. The post-test probability of diagnosing neonatal sepsis indicated by negative interleukin 6 was 5%, while that of positive interleukin 6 was 60%. **Conclusions** Interleukin 6 measurement is useful for the diagnosis of neonatal sepsis with a high sensitivity and specificity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(11): 1176-1182]

Key words: Sepsis; Interleukin 6; Diagnosis; Meta analysis; Neonate

新生儿脓毒症是导致新生儿死亡的主要原因之一, 在发展中国家新生儿严重脓毒症的病死率为 30%~50%^[1]。新生儿脓毒症早期症状不明显, 造成早期诊断极其困难。从体液 (血液、脑脊液、尿液等) 中分离培养微生物依然是脓毒症诊断的

金标准, 但通常至少需要 48~72 h, 且培养阳性率低, 因此寻找一种快速便捷, 准确率高的检查方法已迫在眉睫^[2]。白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 又称为前炎症细胞因子, 具有抗感染、刺激炎症细胞生长、促进细胞分化和加速细胞急性期

[收稿日期] 2015-05-29; [接受日期] 2015-09-02

[作者简介] 胡婧, 女, 硕士研究生, 主治医师。

[通信作者] 都鹏飞, 男, 主任医师。

蛋白合成的作用,血浆中 IL-6 的水平与机体对感染、创伤等应激反应的强度密切相关,被认为是反映机体感染或非感染等应激状态的可靠指标^[3-4]。目前已有多篇文献对外周血 IL-6 水平诊断新生儿脓毒症的价值进行了探讨,但结果并不统一,为此本研究检索外周血 IL-6 水平诊断新生儿脓毒症的相关文献,采用 Meta 分析方法进行定量合成,为临床早期诊断新生儿脓毒症提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 等英文数据库,以及中国学术期刊网(CNKI)全文数据库、重庆维普(VIP)中文科技期刊全文数据库和万方科技期刊全文数据库。英文检索策略为:(sepsis OR septicemia OR bacteremia OR fungemia OR shock septic) AND (newborn OR neonatal OR infant OR neonate) AND IL-6,中文检索策略为:(新生儿 OR 小儿) AND (IL-6 OR 白介素 6) AND (感染 OR 脓毒症 OR 败血症),检索时间截止为 2014 年 9 月,无语言限制。为避免漏检文献,对相关文献进行必要的参考文献追踪。

1.2 文献筛选标准

文献筛选依据 Cochrane 协作网关于诊断试验性研究的纳入标准进行筛选,纳入标准为:

(1) 研究对象为新生儿疑似脓毒症或败血症患者的前瞻性或回顾性中、英文文献;(2) 检测 IL-6 含量标本为外周血;(3) 金标准描述清楚且所有疑似病例均采用金标准验证;(4) 能从原始文献中提取或通过计算获得外周血 IL-6 诊断新生儿脓毒症的真阳性值(TP)、假阳性值(FP)、真阴性值(TN)、假阴性值(FN)的表格数据;

(5) 对于同一作者在不同期刊上发表的内容相近文献,选取数据最完整的 1 篇。排除标准:

(1) 样本量小于 10,且研究对象为非新生儿的研究;(2) 没有足够信息供提取资料的研究。

1.3 资料提取及质量评估

由 2 名研究人员独立阅读文献并提取资料,意见分歧时,增加 1 名研究人员,讨论协商达成一致意见。每项研究提取的信息包括第一作者、发表时间、感染/非感染数目,金标准、IL-6 检测

方法、IL-6 阈值、TP、FP、TN、FN 具体数目等表格信息。

纳入文献的质量评定采用 QUADAS (quality assessment of diagnostic accuracy studies) 标准评价^[5]。该标准包含共计 14 个问题,对每条问题作出“是”、“否”或“不清楚”的判断,由 2 名研究人员独立进行评价,有分歧时讨论决定。

1.4 统计学分析

采用 Metadisc 1.4 医学分析软件包计算异质性、合并敏感度、特异度、阳性似然比(PLR)、阴性似然比(NLR)、诊断优势比(DOR)及 95% 可信区间(95%CI),同时绘制汇总受试者工作特征曲线(summary receiver operating characteristic, SROC),并计算曲线下面积(AUC)和 Q^* 指数。采用敏感度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数检验其阈值效应,通过计算 DOR 的 *Cochrane-Q* 值检验非阈值效应。利用 Stata 11.0 软件进行敏感性分析并绘制 Fagan 图进行试验后概率估计^[6],绘制 Deeks' 图进行发表性偏倚检测, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征

共检索出文献 1962 篇,经过逐步筛选后最终纳入 33 篇^[7-39],英文 26 篇,中文 7 篇。其中脓毒症诊断经过体液培养确诊有 14 项^[7,9-10,15,20-22,26,28,31,33-34,38-39],余下 19 项脓毒症诊断均经体液培养+临床诊断联合确诊。总共纳入 3135 名患者,确诊 1601 例,其中 4 项研究纳入人群为极低出生体重儿^[23,32,38-39]。33 项研究全部为前瞻性研究,外周血 IL-6 测定除 5 项研究采用免疫荧光技术^[10,14,24,33,35],以及一项研究未说明测定方法外^[7],其他研究均采用 ELISA 检测,纳入文献的基本信息见表 1。

2.2 纳入文献的研究质量评价

QUADAS 质量评价结果显示,8 项纳入人群为极低出生体重儿或确诊脓毒症患儿的研究^[10,20-23,32,38-39],未能代表所研究的疾病,有发生疾病谱偏倚的可能。除 16 项研究详细描述纳入标准外^[7,9,11-12,15-16,24-25,27-30,32-33,35,39],其他研究选择标准偏倚不清楚。所有文献中脓毒症组均采用目前公认的脓毒症诊断标准进行诊断^[40-41],且金标准独立于待评

价试验,表明无多重参照偏倚及金标准偏倚可能。2 篇文献对照组为正常人群^[10,20],部分参照偏倚不清楚。只有 3 篇文献明确指出待评价试验的结果判读是否是在不知晓金标准试验结果的情况下进行的^[10,14,28],1 篇文献金标准试验的结果判读是在

不知晓待评价试验结果的情况下进行的^[28],其他研究金标准解读偏倚,研究试验解读偏倚不清楚;1 项研究待评价试验未提供^[7],5 项研究临床解读偏倚不清楚^[8-10,14,19]。

表 1 纳入 33 项诊断性试验的基本信息

作者	年份	感染 / 非感染 病人人数 (n)	诊断标准	IL-6 检测方法	诊断阈值 (pg/mL)	样本数 (n)			
						TP	FP	FN	TN
Tunc ^[7]	2014	30/20	确诊	NA	7	29	1	1	19
Boskabadi ^[8]	2013	41/43	临床诊断 / 确诊	ELISA	10.85	38	1	3	42
Prashant ^[9]	2013	50/50	确诊	ELISA	16.35	39	11	11	39
金胜鑫 ^[10]	2013	67/133	确诊	CHIA	97.82	54	26	13	57
Abdollahi ^[11]	2012	49/16	临床诊断 / 确诊	ELISA	60	27	0	22	16
Batfalsky ^[12]	2012	24/74	临床诊断 / 确诊	ELISA	33	18	3	6	71
Oncel ^[13]	2012	76/52	临床诊断 / 确诊	ELISA	26	64	1	12	51
戴标 ^[14]	2012	35/72	临床诊断 / 确诊	CHIA	23	30	14	5	58
Cekmez ^[15]	2011	62/43	确诊	ELISA	15	58	2	4	41
Labenne ^[16]	2011	31/182	临床诊断 / 确诊	ELISA	300	27	33	4	149
Celik ^[17]	2010	232/50	临床诊断 / 确诊	ELISA	24.65	167	8	65	42
Dilli ^[18]	2010	35/42	临床诊断 / 确诊	ELISA	24.9	28	3	7	39
Sarafidis ^[19]	2010	31/21	临床诊断 / 确诊	ELISA	69.98	25	4	6	17
解晶 ^[20]	2010	80/50	确诊	ELISA	NA	58	12	22	38
刘德贝 ^[21]	2010	90/20	确诊	ELISA	31	75	5	15	15
陈小琴 ^[22]	2009	67/30	确诊	ELISA	95.62	49	4	18	26
郭艳 ^[23]	2009	55/47	临床诊断 / 确诊	ELISA	83.2	46	8	9	39
Bender ^[24]	2008	29/94	临床诊断 / 确诊	CHIA	12	17	6	12	88
Kocabas ^[25]	2007	26/29	临床诊断 / 确诊	ELISA	3.6	25	3	1	26
Ng ^[26]	2007	44/111	确诊	ELISA	26.1	36	20	8	91
Verboon-Maciolek ^[27]	2006	66/26	临床诊断 / 确诊	ELISA	60	45	6	21	20
Gonzalez ^[28]	2003	8/19	确诊	ELISA	18	6	6	2	13
Laborada ^[29]	2003	48/57	临床诊断 / 确诊	ELISA	18	37	15	11	42
Resch ^[30]	2003	41/27	临床诊断 / 确诊	ELISA	60	22	0	19	27
Santana ^[31]	2003	20/40	确诊	ELISA	30	12	8	8	32
陆中权 ^[32]	2002	23/19	临床诊断 / 确诊	ELISA	5.7	20	3	3	16
Martin ^[33]	2001	12/20	确诊	CHIA	160	12	6	0	14
Mehr ^[34]	2001	11/26	确诊	ELISA	32	9	2	2	24
Heches ^[35]	2000	66/26	临床诊断 / 确诊	CHIA	60	45	6	21	20
Kallman ^[36]	1999	30/28	临床诊断 / 确诊	ELISA	135	29	8	1	20
Silveira ^[37]	1999	66/51	临床诊断 / 确诊	ELISA	32	59	28	7	23
Kuster ^[38]	1998	21/20	确诊	ELISA	25	20	1	1	19
Ng ^[39]	1997	35/46	确诊	ELISA	31	31	2	4	44

注: NA: 未提供; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性; ELISA: 酶联免疫吸附实验; CHIA: 化学发光免疫分析。

2.3 异质性检验

将各项研究合并绘制 ROC 平面图,未发现 ROC 平面图呈“肩臂”状分布,提示不存在阈值

效应,进一步计算敏感度对数与 1- 特异度对数的 Spearman 相关系数为 0.38, $P=0.98$,提示不存在阈值效应。绘制 DOR 森林图,每一研究的诊断

比数比与合并诊断比数比并不沿同一直线分布且 $Cochrane-Q=82.28$, $P<0.05$, 提示存在非阈值效应引起的异质性, 以患者是否为极低出生体重儿、诊断金标准类型、IL-6 检测方法、人种为协变量采用 Meta 逐步回归探讨异质性来源未发现上述 4 项是异质性的主要来源。见表 2。

2.4 Meta 分析结果

鉴于纳入文献数据间有高度异质性, 进一步的合并效应量采用随机效应模型, 33 篇文献合并后敏感度为 0.79 (95%CI: 0.76~0.81, $\chi^2=117.98$, $P<0.05$) (图 1); 特异度为 0.83 (95%CI: 0.81~0.85, $\chi^2=148.11$, $P<0.05$) (图 2); PLR 为 4.94 (95%CI: 3.84~6.37, $Cochrane-Q=131.25$, $P<0.05$); NLR 为 0.25 (95%CI: 0.21~0.30, $Cochrane-Q=104.09$, $P<0.05$); SROC 的 AUC=0.8981, Q^* 指数为 0.8292 (图 3)。根据临床表现及常规的实验室检查诊断新生儿脓毒症概率约 20%, 根据 Fagan 图 (图 4), 检测外周血 IL-6 增高时, 新生儿脓毒症可能性概率提高到 60%, 外周血 IL-6 不增高时, 新生儿脓毒症发生概率降低到 5%。

2.5 敏感性分析

逐一剔除每项研究, 然后对余下的研究进行汇总分析, 结果显示, 剔除文献后的各诊断参数可信区间与原数据较大部分重叠, 提示结论较可靠。

表 2 Meta 回归分析结果

异质性因素	系数	标准误	P 值
Meta- 回归 (1)			
诊断标准	-0.136	0.4684	0.7731
人种	0.373	0.5277	0.4852
检测方式	0.147	0.4930	0.7681
是否极低体重	1.012	0.8450	0.2413
Meta- 回归 (2)			
人种	0.307	0.4723	0.5210
检测方式	0.130	0.4801	0.7879
是否极低体重	0.950	0.7952	0.2421
Meta- 回归 (3)			
人种	0.287	0.4542	0.5329
是否极低体重	0.916	0.7587	0.2369
Meta- 回归 (4)			
是否极低体重	0.725	0.6748	0.2911

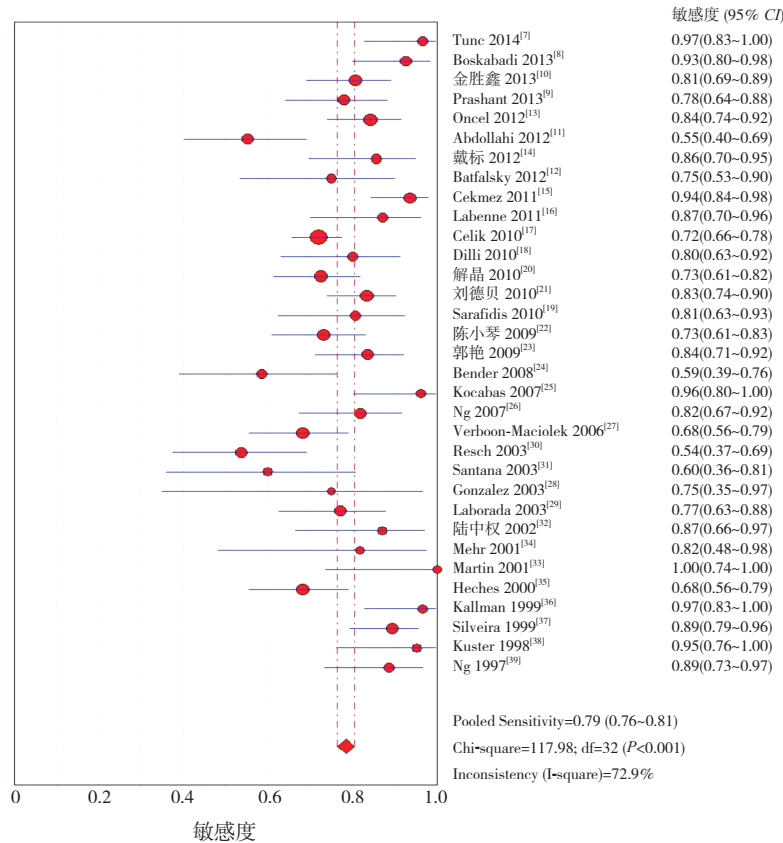


图 1 IL-6 诊断新生儿脓毒症的汇总敏感度

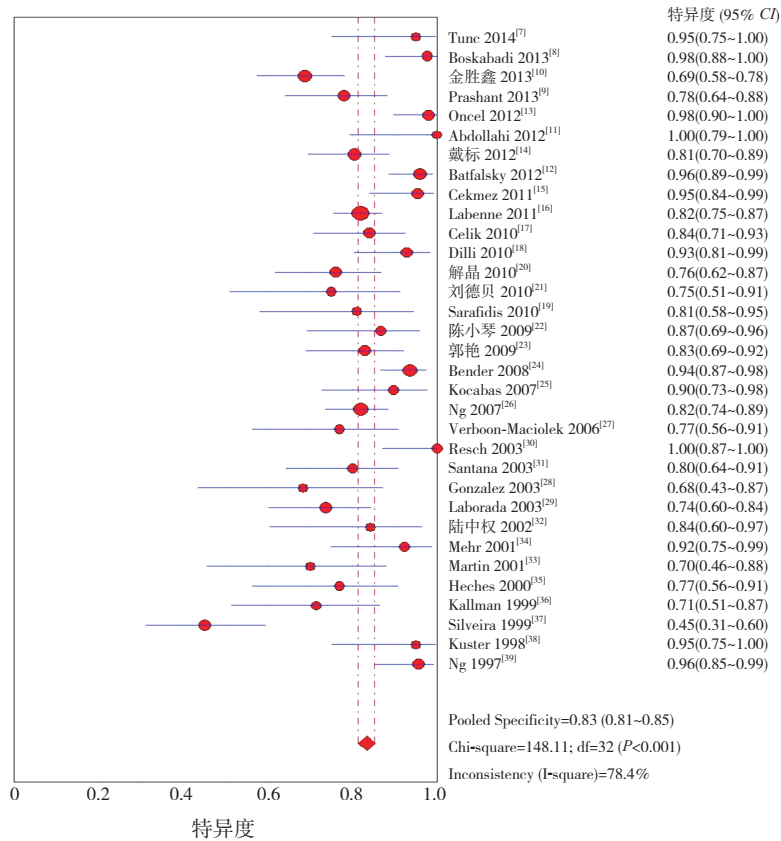


图 2 IL-6 诊断新生儿脓毒症的汇总特异度

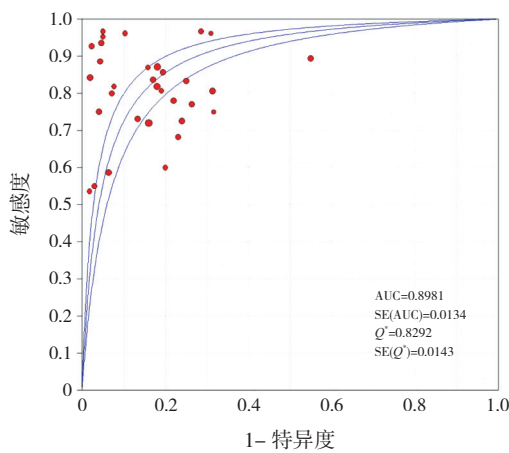


图 3 IL-6 诊断新生儿脓毒症的 SROC 曲线

2.6 发表性偏倚

采用 Deeks' 法进行发表性偏倚检测, 结果显示斜率 $t=1.40$, $P=0.17$, 表明该 Meta 分析所纳入文献未见发表性偏倚。

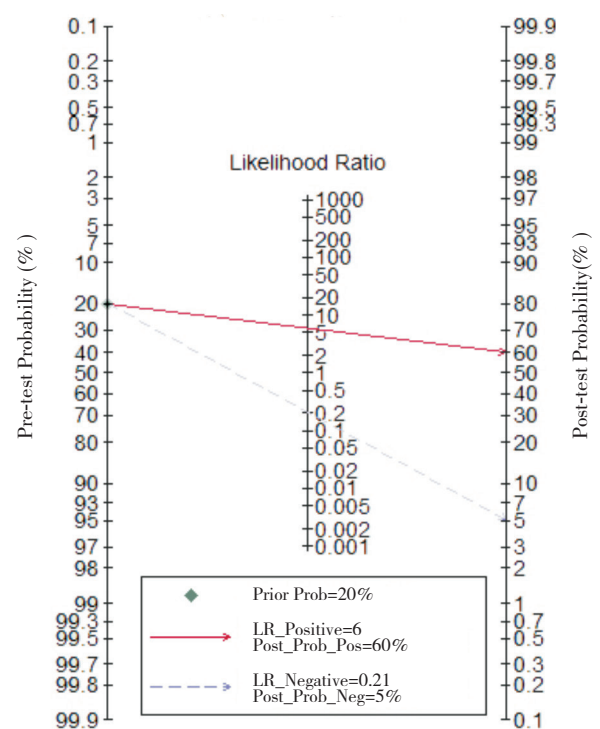


图 4 IL-6 诊断新生儿脓毒症的 Fagan 图

3 讨论

新生儿免疫系统发育不完善, 容易发生细菌感染, 且早期症状不典型, 病情进展快, 易造成全身扩散, 是导致新生儿死亡的重要原因之一, 早期诊断及治疗与预后密切相关, 因此迫切要求寻找一个敏感性和特异性较高的实验室检测指标^[42]。

传统的实验室检查如 CRP、白细胞计数、微生物培养等对新生儿感染早期诊断价值各有不足, CRP 常在感染后 12~24 h 升高, 达到峰值的时间较迟, 不利于早期诊断和治疗, 而且 CRP 在某些非感染性疾病中可表现为阳性, 特异性不高; 白细胞计数在新生儿中变化范围较大, 且并非所有细菌感染患儿均有改变; 微生物培养耗时且阳性率偏低, 限制了其在新生儿感染性疾病的早期诊断中的应用^[43]。近年来 PCT 在感染性疾病诊断中的价值已经得到肯定, 敏感性及特异性均优于其他指标, 但正常新生儿在生后 48 h 内亦可检测到 PCT 水平生理性升高, 且范围较大 (1~10 ng/mL), 其发生机制尚不清楚, 且对有宫内感染高危因素的新生儿发生感染的早期预测价值有一定缺陷^[44]。

外周血 IL-6 增高是感染的早期标志, 已有的文献报道其对新生儿脓毒症诊断的敏感度及特异度变异较大。本研究是目前唯一的一项通过 Meta 分析外周血 IL-6 对新生儿脓毒症诊断价值的研究, 定量合成 33 项研究后的敏感度为 0.79, 特异度为 0.83, 尽管研究间异质性较大, 但 AUC 为 0.89, Q* 指数为 0.83, 显示了 IL-6 检测对早期新生儿脓毒症诊断具有较高的准确性。DOR 是一项联合了敏感度和特异度综合评价待测试验诊断价值的指标, 其取值为 0 至无穷大, 越大代表试验诊断准确性越高, 该研究中 DOR 为 24.56, 亦反映了 IL-6 对新生儿脓毒症早期诊断具有较大价值。实用性是另一项很重要的循证医学诊断性试验评价标准, 合并 PLR 后为 4.94, 显示 IL-6 阳性的新生儿脓毒症的概率较未感染概率增加约 5 倍。合并 NLR 后为 0.25, 显示 IL-6 阴性的新生儿, 感染的概率为 25%, 意味着即使 IL-6 阴性并不能排除败血症的可能。常规的检查及临床表现发现新生儿脓毒症概率为 20%。基于贝叶斯概率原理, Fagan 图将试验前概率、似然比、试验后概率以 3 个纵轴表示, 可以形象地揭示试验前概率、阳性似然比、阴性似然比和试验后概率的关系, 若 IL-6 为阳性时,

新生儿脓毒症可能性提高到 60%; 若 IL-6 为阴性时, 新生儿脓毒症可能性降低为 5%, 可以定量定性地分析结果的可信度。

本研究汇总分析结果比较理想, 诊断评价指标相对稳定, 未见发表性偏倚, 对临床新生儿脓毒症早期诊断具有一定意义, 但敏感度、特异度、PLR 和 NLR 在文献间具有显著的异质性, Meta 回归未发现异质性与极低体重新生儿、诊断金标准类型、IL-6 检测方法、人种因素有关, 造成异质性的可能原因有: (1) 研究只纳入已发表文献, 对于“灰色”文献未检索。(2) 各项研究的样本量比较小。(3) 纳入文献人群存在差异性, 包括健康新生儿、早产儿、低出生体重儿等。(4) 本研究未将新生儿脓毒症区分为早发与晚发型等。

综上所述, 外周血 IL-6 测定在临床上用于诊断新生儿脓毒症具有一定价值, 有利于早期对新生儿脓毒症作出诊断。

[参 考 文 献]

- [1] Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, 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.
- [2] Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2004, 51(4): 939-959.
- [3] Adib-Conquy M, Cavaillon JM. Stress molecules in sepsis and systemic inflammatory response syndrome[J]. *FEBS Lett*, 2007, 581(19): 3723-3733.
- [4] Palmieri C, Augsburger M. Markers for sepsis diagnosis in the forensic setting: state of the art[J]. *Croat Med J*, 2014, 55(2): 103-114.
- [5] Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2003, 3: 25.
- [6] Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem[J]. *N Engl J Med*, 1975, 293(5): 257.
- [7] Tunc T, Cekmez F, Cetinkaya M, et al. Diagnostic value of elevated CXCR4 and CXCL12 in neonatal sepsis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014: 1-6.
- [8] Boskabadi H, Maamouri G, Afshari JT, 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.
- [9] Prashant A, Vishwanath P, Kulkarni P, et al. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis-a case control study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68426.
- [10] 金胜鑫, 石海帆, 李伟. 血清降钙素原与超敏 C 反应蛋白及白介素 6 在新生儿早期感染中的诊断价值 [J]. *中华医院感染*

- 学杂志, 2013, 23(7): 1600-1601, 1637.
- [11] Abdollahi A, Shoar S, Nayyeri F, et al. 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.
- [12] Batfalsky A, Lohr A, Heussen N, et al. Diagnostic value of an interleukin-6 bedside test in term and preterm neonates at the time of clinical suspicion of early- and late-onset bacterial infection[J]. *Neonatology*, 2012, 102(1): 37-44.
- [13] Oncel MY, Dilmen U, Erdevi O, et al. Proadrenomedullin as a prognostic marker in neonatal sepsis[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(5): 507-512.
- [14] 戴标. IL-6、CRP 和 CD64 在新生儿感染性疾病诊断中的价值[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2012, 22(5): 434-436.
- [15] Cekmez F, Canpolat FE, Cetinkaya M, et al. Diagnostic value of resistin and visfatin, in comparison with C-reactive protein, procalcitonin and interleukin-6 in neonatal sepsis[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22(2): 113-117.
- [16] Labenne M, Lizard G, Ferdynus C, et al. A clinic-biological score for diagnosing early-onset neonatal infection in critically ill preterm infants[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2011, 12(2): 203-209.
- [17] Celik IH, Demirel FG, Uras N, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis?[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(6): 407-412.
- [18] Dilli D, Oguz SS, Dilmen U, et al. Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24(6): 363-370.
- [19] Sarafidis K, Soubasi-Griva V, Piretzi K, et al. Diagnostic utility of elevated serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells (sTREM)-1 in infected neonates[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(5): 864-868.
- [20] 解晶, 喻长法, 戴卫峰. 白细胞介素-6、降钙素原和 C-反应蛋白联合检测在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(22): 3628-3629.
- [21] 刘德贝, 曹艳林, 邹飞扬, 等. 超敏 CRP、IL-6 及 PCT 对新生儿脓毒症早期诊断的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(3): 212-213, 216.
- [22] 陈小琴, 陈云. 血清 IL-6、CRP、PCT 水平对新生儿败血症的诊断价值[J]. *山东医药*, 2009, 49(47): 1-3.
- [23] 郭艳, 刘海樱, 曹兆兰, 等. PCT、IL-6、CRP 在早期诊断极低出生体重儿败血症中的意义[J]. *现代预防医学*, 2009, 36(22): 4240-4242.
- [24] Bender J, Thaarup J, Varming K, et al. Early and late markers for the detection of early-onset neonatal sepsis[J]. *Dan Med Bull*, 2008, 55(4): 219-223.
- [25] Kocabas E, Sarikcioglu A, Aksaray N, et al. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Turk J Pediatr*, 2007, 49(1): 7-20.
- [26] Ng PC, Li K, Chui KM, et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants[J]. *Pediatr Res*, 2007, 61(1): 93-98.
- [27] Verboon-Macielek MA, Thijssen SFT, Hemels MAC, et al. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy[J]. *Pediatr Res*, 2006, 59(3): 457-461.
- [28] Gonzalez BE, Mercado CK, Johnson L, et al. Early markers of late-onset sepsis in premature neonates: clinical, hematological and cytokine profile[J]. *J Perinat Med*, 2003, 31(1): 60-68.
- [29] Laborada G, Rego M, Jain A, et al. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis[J]. *Am J of Perinatol*, 2003, 20(8): 491-501.
- [30] Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate[J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(2): 243-245.
- [31] Santana RC, Garcia-Munoz F, Reyes D, et al. Role of cytokines (interleukin-1beta, 6, 8, tumor necrosis factor-alpha, and soluble receptor of interleukin-2) and C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Acta Paediatr*, 2003, 92(2): 221-227.
- [32] 陆中权, 张信良, 林忠东, 等. 早期诊断极低出生体重儿细菌性感染的实验室指标评价[J]. *中华儿科杂志*, 2002, 40(11): 686-689.
- [33] Martin H, Olander B, Norman M. Reactive hyperemia and interleukin 6, interleukin 8, and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(4): E61.
- [34] Mehr SS, Doyle LW, Rice GE, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 in newborn bacterial infection[J]. *Am J Perinatol*, 2001, 18(6): 313-324.
- [35] Heches X, Pignol M, Van Ditzhuyzen O, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 as useful parameters for the early diagnosis of neonatal bacterial infection[J]. *Immuno-Analyse et Biologie Specialisee*, 2000, 15(5): 346-353.
- [36] Kallman J, Ekholm L, Eriksson M, et al. Contribution of interleukin-6 in distinguishing between mild respiratory disease and neonatal sepsis in the newborn infant[J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88(8): 880-884.
- [37] Silveira RC, Prociandy RS. Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta for early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *Acta Paediatr*, 1999, 88(6): 647-650.
- [38] Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, et al. Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation[J]. *Lancet*, 1998, 352(9136): 1271-1277.
- [39] Ng PC, Cheng SH, Chui KM, et al. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1997, 77(3): F221-F227.
- [40] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 编辑委员会中华医学会儿科学分会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(12): 897-899.
- [41] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2): 580-637.
- [42] Du Pont-Thibodeau G, Joyal JS, Lacroix J. Management of neonatal sepsis in term newborns[J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 67.
- [43] Ahmed Z, Ghafoor T, Waqar T, et al. Diagnostic value of C-reactive protein and haematological parameters in neonatal sepsis[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2005, 15(3): 152-156.
- [44] Bouyahia O, Ncibi N, Fedhila F, et al. Value of procalcitonin measurement in maternal fetal infection[J]. *Tunis Med*, 2009, 87(3): 191-195.