

新生儿败血症早期实验室诊断指标的价值评价

姚瑶 屠妍 芦起

(重庆医科大学附属儿童医院新生儿科, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨C反应蛋白(CRP)、中性粒细胞百分比及平均血小板体积(MPV)在新生儿败血症中的临床诊断价值。**方法** 将2010年1月至2014年5月确诊为败血症的315例新生儿分为血培养阳性组($n=207$)和临床诊断组($n=108$),另选取同期住院的132例非感染性疾病新生儿为对照组。检测各组CRP水平、中性粒细胞百分比及MPV变化,并通过绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析CRP、中性粒细胞百分比及MPV对新生儿败血症的诊断价值。**结果** 血培养阳性组和临床诊断组患儿的CRP水平、中性粒细胞百分比及MPV均高于对照组($P<0.05$)。CRP的最佳诊断截点为8.5 mg/L时,敏感度为74.6%,特异度为92.0%;中性粒细胞百分比的最佳诊断截点为0.53时,敏感度为64.4%,特异度为83.3%;MPV的最佳诊断截点为11.4 fL时,敏感度为40.5%,特异度为88.4%。**结论** CRP在诊断新生儿败血症的价值较中性粒细胞百分比和MPV高;监测中性粒细胞百分比及MPV对新生儿败血症的早期诊断具有一定的临床应用价值。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(5): 425-429]

[关键词] 败血症; C反应蛋白; 中性粒细胞百分比; 平均血小板体积; 新生儿

Values of C-reactive protein, percentage of neutrophils and mean platelet volume in early diagnosis of neonatal sepsis

YAO Yao, TU Yan, LU Qi. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Lu Q, Email: qilu_qi@163.com)

Abstract: Objective To study the clinical values of C-reactive protein (CRP), the percentage of neutrophils, and mean platelet volume (MPV) in the diagnosis of neonatal sepsis. **Methods** A total of 315 neonates who were confirmed to have sepsis between January 2010 and May 2014 were divided into two groups: proven sepsis (with a positive blood culture; $n=207$) and clinical sepsis (with a clinical diagnosis; $n=108$). Within the same period, 132 hospitalized neonates with noninfectious diseases were enrolled as the control group. Serum CRP level, percentage of neutrophils, and MPV were measured. The receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the values of the three parameters in the diagnosis of neonatal sepsis. **Results** Serum CRP level, percentage of neutrophils, and MPV were significantly higher in the two sepsis groups than in the control group ($P<0.05$). The optimal cut-off point of CRP for the diagnosis of sepsis was 8.5 mg/L, with the sensitivity and specificity of 74.6% and 92.0%, respectively. The optimal cut-off point of the percentage of neutrophils for the diagnosis of sepsis was 0.53, with the sensitivity and specificity of 64.4% and 83.3%, respectively. The optimal cut-off point of MPV for the diagnosis of sepsis was 11.4 fL, with the sensitivity and specificity of 40.5% and 88.4%, respectively. **Conclusions** The diagnostic accuracy of CRP for neonatal sepsis is superior to those of the percentage of neutrophils and MPV. The measurements of the percentage of neutrophils and MPV hold promise for the early diagnosis of neonatal sepsis. [Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(5): 425-429]

Key words: Sepsis; C-reactive protein; Percentage of neutrophils; Mean platelet volume; Neonate

新生儿败血症是指新生儿期病原体侵入血循环并在其中生长繁殖,产生毒素所造成的全身严重感染性疾病。新生儿败血症起病急,早期无特

异性临床表现,常被误诊和漏诊,其发生率约占活产婴儿的1%~5%,病死率占新生儿败血症患儿的5%~20%^[1]。目前微生物培养仍然是诊断新生

[收稿日期] 2014-09-25; [接受日期] 2014-11-25

[作者简介] 姚瑶,女,硕士研究生。

[通信作者] 芦起,女,副主任医师,副教授。

儿败血症的金标准,但需时较长(48~72 h),血培养阳性率低^[2],样本量不足,给新生儿败血症早期诊断带来一定的困难。国内外学者致力于探索更加敏感的败血症早期诊断指标,如降钙素原(PCT)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)等,但其在临床中的广泛应用受到一定的限制。

在发展中国家,诊断新生儿败血症的指标仍以外周血白细胞(WBC)计数和分类、C反应蛋白(CRP)及血培养为主。许多资料证明CRP是目前应用较广泛的感染标志物,但对于新生儿败血症而言,仍是一个非特异性指标,且需建立胎龄、年龄相应的CRP参考值^[3]。中性粒细胞是WBC的重要组成部分,全身细菌感染时,WBC计数与中性粒细胞百分比常升高,但在新生儿阶段,日龄7 d后,中性粒细胞百分比随日龄增加而减小,尚不能建立一个相对恒定的参考值来诊断新生儿败血症,故对中性粒细胞百分比在新生儿败血症中价值的研究较少。在新生儿败血症中,血小板大量活化和消耗,巨核细胞被反馈激活,产生更多新生未成熟的血小板,此类血小板体积大,因而导致平均血小板体积(MPV)增大。有研究表明MPV对新生儿败血症的早期诊断有重要意义,但其灵敏度较CRP低^[4]。对于经济相对落后的地区,经济、快捷、简便的实验室检测指标是相对实用的,中性粒细胞百分比及MPV是血常规中常规检测项目,本文通过回顾性分析中性粒细胞百分比及MPV的水平变化,旨在寻找多个实验室检测指标,为临床诊断新生儿败血症提供一定的线索。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2010年1月至2014年5月重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心收治的败血症患儿315例为研究对象,日龄7~30 d,所有患儿发病时间超过7 d且院外未使用抗生素治疗,除外有严重先天畸形者。依照诊断依据不同将315例败血症患儿分为血培养阳性组($n=207$)和临床诊断组($n=108$);另选取同期于本院新生儿诊治中心收治的非感染性疾病患儿(无感染症状及临床指标为阴性)132例为对照组。

1.2 诊断标准

根据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^[5], (1)确定诊断: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1次(份)血,或无菌体腔内,或导管头培养出同种细菌。(2)临床诊断:具有临床表现且符合以下任1条:①非特异性检查 ≥ 2 项;②血标本病原菌抗原或DNA检测阳性。

1.3 方法

各组患儿在抗生素使用前,无菌法采集外周静脉血2~3 mL,用于血常规、CRP及血培养检测。采用散射比浊法检测血清中CRP水平;血常规采用美国雅培全自动血液分析仪(AbbottCD-1600、AbbottCD-1700)进行检测;血培养使用MicroscanwalkAWAY-40全自动细菌鉴定仪及法国miniVITAL全自动血液培养仪检测。记录所有研究对象的易感因素、临床表现、血培养及血常规结果。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件对数据进行统计学分析。正态性分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验;计数资料采用例数表示,多组间比较采用卡方检验。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)对CRP、中性粒细胞百分比和MPV对新生儿败血症的诊断价值进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患儿一般情况

各组患儿在性别、胎龄、出生体重和分娩方式等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 血培养菌株检出结果

在血培养阳性组207例患儿中,检出革兰阳性菌116例(56.0%),革兰阴性菌83例(40.1%),真菌8例(3.9%)。其中常见的细菌有表皮葡萄球菌(39例,18.8%)、肺炎克雷伯菌(34例,16.4%)、溶血性葡萄球菌(33例,15.9%)和大

肠埃希氏菌(30例, 14.5%)。见表2。

2.3 各组患儿外周血各指标检测结果

血培养阳性组和临床诊断组 CRP 水平、中性粒细胞百分比及 MPV 均较对照组增高 ($P<0.05$)；临床诊断组患儿 CRP 水平及中性粒细胞百分比比较血培养阳性组增高 ($P<0.05$)。见表3。

2.4 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析结果显示：CRP 的最佳诊断截点为 8.5 mg/L 时，敏感度为 74.6%，特异度为 92.0%，曲线下面积 (AUC) 为 0.892；中性粒细胞百分比的最佳诊断截点为 0.53 时，敏感度为 64.4%，特异度为 83.8%，AUC 为 0.776；MPV 的最佳诊断截点为 11.4 fL 时，敏感度为 40.5%，特异度为 88.4%，AUC 为 0.635。见图1。

表1 各组患儿一般资料比较

组别	例数	男/女 (例)	胎龄 ($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	顺产/剖 宫产(例)
对照组	132	86/46	38.7 $\pm$ 1.7	3073 $\pm$ 445	70/62
血培养阳性组	207	130/77	37.8 $\pm$ 2.7	2972 $\pm$ 690	101/106
临床诊断组	108	72/36	38.1 $\pm$ 2.7	3116 $\pm$ 426	50/58
$F(\chi^2)$ 值		(0.51)	7.27	5.01	(1.14)
P 值		0.777	0.450	0.320	0.570

表2 207例血培养阳性患儿检出结果

细菌名称	例数	比例 (%)
革兰阳性菌	116	56.0
表皮葡萄球菌	39	18.8
溶血性葡萄球菌	33	15.9
其他凝固酶阴性葡萄球菌	9	4.3
金黄色葡萄球菌	12	5.8
肠球菌	9	4.3
链球菌	6	3.0
其他	8	3.9
革兰阴性菌	83	40.1
肺炎克雷伯菌	34	16.4
大肠埃希氏菌	30	14.5
其他	19	9.2
真菌	8	3.9
合计	207	100

表3 各组 CRP 水平、中性粒细胞百分比及 MPV 结果比较
($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP(mg/L)	中性粒细胞 百分比 (%)	MPV(fL)
对照组	132	5.1 $\pm$ 2.7	0.41 $\pm$ 0.14	10.7 $\pm$ 0.6 ^b
血培养阳性组	207	24.4 $\pm$ 22.7 ^a	0.53 $\pm$ 0.18 ^a	11.1 $\pm$ 1.3 ^a
临床诊断组	108	40.0 $\pm$ 28.3 ^{a,b}	0.68 $\pm$ 0.14 ^{a,b}	11.1 $\pm$ 0.8 ^a
F 值		33.96	11.54	6.01
P 值		<0.001	<0.001	0.003

注：CRP：C 反应蛋白；MPV：平均血小板体积。a 示与对照组比较， $P<0.05$ ；b 示与血培养阳性组比较， $P<0.05$ 。

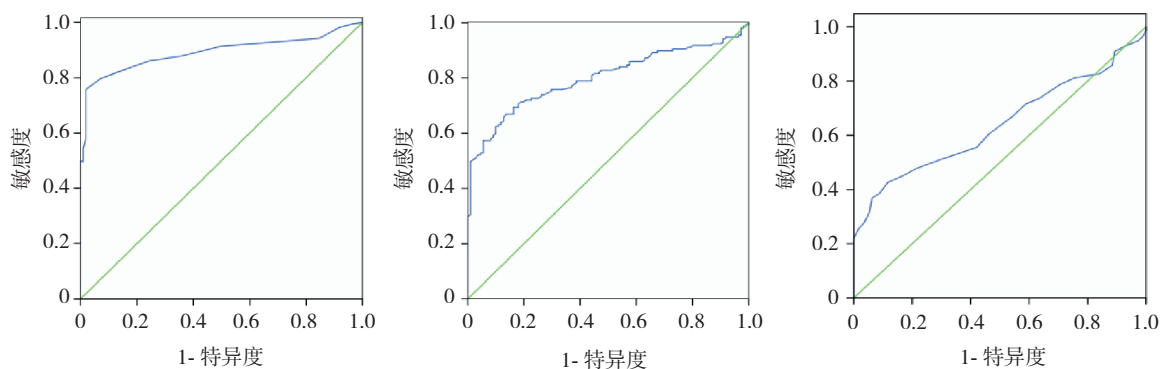


图1 ROC 曲线分析 从左至右依次为 C 反应蛋白、中性粒细胞百分比及平均血小板体积对诊断新生儿败血症的 ROC 曲线分析图。

3 讨论

新生儿败血症起病急，临床表现不典型，病原菌培养阳性是诊断的金标准，但其结果受培养技

术、污染、样本量及抗生素应用等因素影响而受限。在病原菌结果出来以前就已经根据经验加用了抗生素，从而增加了不必要的抗生素应用和耐药菌株的出现，早期确诊、治疗对改善患儿预后有极

大帮助。多中心研究表明,凝固酶阴性葡萄球菌都是发达国家和发展中国家新生儿晚发型败血症的主要病原菌^[6-8],其构成比有逐年上升的趋势^[9]。本研究检出的血培养病原菌中革兰阳性菌(56.0%)较革兰阴性菌(40.1%)和真菌(3.9%)比例高,主要的致病菌为凝固酶阴性葡萄球菌(39.0%)和肺炎克雷伯菌(16.4%)。而在Watson等^[10]的研究中真菌的构成比相对较高,为10%。

各种实验室指标在新生儿败血症中的敏感度范围波动在30%~90%^[11],其中CRP广泛应用于临床,对诊断新生儿败血症有较好的指导意义,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。在IL-1、TNF,尤其是在IL-6的刺激下CRP急剧上升,24~48 h达峰值后,随着炎症的控制而下降^[12-14]。有研究显示CRP在诊断新生儿严重细菌感染时,敏感度、特异度较PCT低^[15],在败血症患儿疾病早期,CRP含量与血中PCT呈明显的正相关^[16],因CRP检测在临床上相对经济实用,故应用较为广泛,动态观察CRP的变化可反映炎症的强度和组织受累的程度,对监测药物的疗效及发现并发症是很有用的^[8,17]。国外Kocabas等^[18]报道当CRP取10 mg/L时,其敏感度、特异度分别为80.8%和100%。本文通过绘制ROC曲线,得到CRP的最佳截断值为8.5 mg/L,其敏感度、特异度分别为74.6%和92.0%,结果显示CRP检测是一种快捷、经济的监测感染的方法,实用性强,但不能作为诊断新生儿败血症的唯一实验室指标。

在新生儿期间,生后4~6 d时中性粒细胞比例与淋巴细胞比例约相等,然后,中性粒细胞百分比继续下降,至1~2岁时淋巴细胞约占0.60,中性粒细胞约占0.35。在正常婴儿中,日龄为7 d、14 d及1个月时的中性粒细胞百分比均值分别为45%、40%及35%,因中性粒细胞百分比随着日龄有着动态的变化,所以国内外对其在新生儿败血症中的诊断价值研究较少。本研究中分析日龄7 d后的新生儿败血症患儿的中性粒细胞百分比水平变化,取中性粒细胞百分比为0.53时,其敏感度、特异度分别为64.4%和83.8%。从数值上看,中性粒细胞百分比的敏感度、特异度较CRP低,诊断价值不如CRP。但血常规是一项基层医疗机构可开展的廉价、简单的检查方法,一旦考虑诊断新

生儿败血症,几乎都会有血常规的检测,中性粒细胞百分比也是其中的必备项目,有需血量少,可重复性强等优点。陈小杰等^[19]报道血CRP与中性粒细胞百分比显著相关,提示两者均为诊断细菌感染的较好指标。由于炎症产物的作用,可使骨髓内储存的中性粒细胞大量释放而使外周血中性粒细胞数目显著增高^[20-21],有利于更多的中性粒细胞进入炎症区域。日龄大于7 d的正常新生儿中性粒细胞百分比随着时间的增加而减小,当以0.53作为一个诊断线索时,可以相对提高新生儿败血症的特异度,减少误诊率。然而,中性粒细胞减少可出现在下列情况:任何细菌感染都可导致急性中性粒细胞减少,其为短暂(6~12 h)、正常的反应;胎儿生长受限和/或母亲高血压或糖尿病是早产儿中性粒细胞减少最常见的病因;在严重感染时,由于骨髓耗尽,混合形态的形成有限。这些因素都会对研究结果造成一定影响,临床医生需结合患儿基本情况综合考虑。

MPV的测定起始于20世纪70年代,现已成为临床常规检测项目,在健康人群中PLT和MPV呈非直线负相关关系^[22]。在骨髓功能正常时,MPV增大提示周围PLT破坏增加及骨髓代偿性增生,从而形成大量的新生PLT释放入血液循环中,进而可以评估PLT的代谢状态。本研究结果得到MPV的最佳截断值为11.4 fL,其敏感度、特异度分别为40.5%和81.2%。Guclu等^[23]报道:MPV的最佳截断值为8 fL,其敏感度为53.47%,特异度为87.41%。Catal等^[24]也有研究显示,在MPV取10.35 fL时,其在诊断新生儿败血症的敏感度、特异度分别为97.8%和78.7%;在区分败血症患儿严重程度,MPV取10.75 fL,敏感度、特异度分别为95.2%和84.9%。国内也有类似的实验研究,但敏感度、特异度都较高,分别为66.67%和91.67%^[25]。相比而言,本研究结果MPV的敏感度、特异度都较低,可能与本研究为非多中心前瞻性研究且选取的对照组患儿为非正常新生儿有关。研究结果虽得到感染组患儿MPV较对照组患儿增高,但其敏感度低,漏诊不可避免。MPV结果的获得相对简便、经济、快捷,临床医师在全面评估患儿临床表现的同时,可结合MPV水平变化,为新生儿败血症的早期诊治提供一定线索。

本研究的局限性在于:(1)新生儿期间,中

性粒细胞百分比在日龄7d后,随着时间的增加而减少,单用一个截断值,只能为新生儿败血症提供线索,不能作为一个诊断界值,其临床应用受到限制;(2)本研究样本量有限,缺乏同日龄试验组与对照组新生儿的中性粒细胞百分比的比较,不能得出不同日龄的败血症患儿中性粒细胞百分比的诊断值,尚需进一步扩大样本量进行分析;(3)本研究是基于单中心的回顾性病例对照研究,对照组患儿为非正常新生儿,其研究结果和适用性仍值得推敲,尚有待多中心、前瞻性的研究进一步求证。

新生儿败血症是新生儿死亡的主要原因之一,早期诊断和治疗对于改善患儿预后极大帮助,许多研究已经深入分子水平,但其广泛应用于临床尚需进一步研究。CRP是临床广泛应用的实验室指标,对新生儿败血症的诊断及治疗都有很大的指导意义。同时,中性粒细胞百分比及MPV对于血容量相对小的新生儿,因其简便易行,需血量少,可重复性强,基层医院也具备检测能力等优点,虽不能作为新生儿败血症的实验室诊断指标,但可以为临床医师诊断新生儿败血症提供一定的线索,减少新生儿败血症的误诊、漏诊率。

[参 考 文 献]

- [1] Rodwell RL, Taylor KM, Tudehope DI, et al. Hematologic scoring system in early diagnosis of sepsis in neutropenic newborns[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1993, 12(5): 372-376.
- [2] Stefanovic IM. Neonatal sepsis[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2011, 21(3): 276-281.
- [3] Chiesa C, Natale F, Pascone R, et al. C reactive protein and procalcitonin: reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 1053-1059.
- [4] Aydin B, Dilli D, Zenciroglu A, et al. Mean platelet volume and uric acid levels in neonatal sepsis[J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(12): 1342-1346.
- [5] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 新生儿败血症诊疗方案[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(2): 897-899.
- [6] Isaacs D; Australasian Study Group For Neonatal Infections. A ten year, multicentre study of coagulase negative staphylococcal infections in Australasian neonatal units[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2003, 88(2): F89-F93.
- [7] Hira V, Sluijter M, Esteveao S, et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in intensive care neonates[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(7): 607-612.
- [8] Tallur SS, Kasturi AV, Nadgir SD, et al. Clinico-bacteriological study of neonatal septicemia in Hubli[J]. *Indian J Pediatr*, 2000, 67(3): 169-174.
- [9] Stroll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E.coli disease continues[J]. *Pediatrics*, 2011, 127(5): 817-826.
- [10] Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(5): 695-701.
- [11] Hofer N, Zacharias E, Muller W, 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.
- [12] Zimmerman MA, Selzman CH, Cothren C, et al. Diagnostic implications of C-reactive protein[J]. *Arch Surg*, 2003, 138(2): 220-224.
- [13] Lee KH, Hui KP, Tan WC. Thrombocytopenia in sepsis: a predictor of mortality in the intensive care unit[J]. *Singapore Med J*, 1993, 34(3): 245-246.
- [14] Xavier SL, Franciscols LS. 儿童细菌感染的急性期反应及其临床表现[J]. *国外医学(儿科学分册)*, 1993, 12(1): 83-87.
- [15] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Feverish illness in children: assessment and initial management in children younger than 5 years[M]. London: RCOG Press, 2013: 168-173.
- [16] 刘雪漫, 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, 6(3): 221-223.
- [17] Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients[J]. *Chest*, 2003, 123(6): 2043-2049.
- [18] 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.
- [19] 陈小杰, 汪相武, 汪天林. 非细菌性肺炎炎CRP临床意义[J]. *中国微生态杂志*, 2003, 15(4): 230-231.
- [20] Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor[J]. *Blood*, 1991, 78(11): 2791-2808.
- [21] Chirico G, Loda C. Laboratory aid to the diagnosis and therapy of infection in the neonate[J]. *Pediatr Rep*, 2011, 3(1): e1.
- [22] Hande A, Nihal P, Deniz A, et al. Platelet and mean platelet volume kinetics in adult patients with sepsis[J]. *Platelets*, 2012, [Epub ahead of print].
- [23] Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices[J]. *Afr Health Sci*, 2013, 13(2): 333-338.
- [24] Catal F, Tayman C, Tonbul A, et al. Mean platelet volume(MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(7): 1193-1200.
- [25] 孙晓, 秦桂秀. 血小板计数、血小板体积及血清降钙素原在新生儿败血症中的临床意义[J]. *中国药物与临床*, 2014, 3(14): 340-342.

(本文编辑: 万静)