

论著·临床研究

超敏 C-反应蛋白测定在早产儿早发感染诊断中的意义

步军¹, 孙建华¹, 朱建幸²

(1. 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内科, 上海 200127;

2. 上海交通大学医学院附属新华医院新生儿科, 上海 200092)

[摘要] 目的 通过超敏法检测早产儿出生早期血清 C-反应蛋白(hsCRP)水平,评价该指标在早产儿早发感染早期诊断中的临床价值。方法 以出生3 h内转入该院的早发感染早产儿35例、非感染性疾病早产儿50例和无合并症的单纯早产儿40例为研究对象,应用微粒子增强透射免疫分析法进行血清hsCRP水平检测,并通过诊断试验评价其临床应用价值。结果 早产儿血清hsCRP水平以中位数和四分位间距表示(M, Q_{75-25}),早发感染组为2.19、4.96 mg/L;非感染性疾病组为0.41、0.61 mg/L;单纯早产儿组为0.24、0.28 mg/L。早发感染组血清hsCRP水平明显高于其他两组。通过血清hsCRP测定对早产儿早发感染进行诊断,ROC曲线下面积为0.84,95%可信区间为(0.76,0.93);诊断敏感度为74%,特异度为86%;阳性预测值为37%,阴性预测值为97%。结论 测定血清hsCRP在早产儿早发感染的早期诊断中具有一定的临床应用价值,但不能作为独立的诊断指标。

[中国当代儿科杂志,2009,11(10):813-816]

[关键词] C-反应蛋白;早期诊断;感染;婴儿,早产

[中图分类号] R446.1; R722.13 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2009)10-0813-04

Hypersensitive C-reactive protein test in the diagnosis of early-onset infection in premature infants

BU Jun, SUN Jian-Hua, ZHU Jian-Xin. Department of Medicine, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University Medical School, Shanghai 200127, China (Zhu J-X, Email:jxzh@265.com)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of serum hypersensitive C-reactive protein (hsCRP) test in early diagnosis of early-onset infection in premature infants. **Methods** Thirty-five premature infants with early-onset infection, 50 premature infants with non-infectious diseases and 40 healthy premature infants 3 hrs after birth were enrolled. Serum hsCRP levels were measured by particle enhanced immunoturbidimetric assay. Diagnostic test of hsCRP was performed. **Results** Serum hsCRP levels shown as medium and inter-quartile ranges (M, Q_{75-25}) were 2.19 and 4.96 mg/L respectively in the infection group, 0.41 and 0.61 mg/L respectively in the non-infectious disease group, and 0.24 and 0.28 mg/L respectively in the healthy group. Serum hsCRP levels in the infection group were significantly higher than those in the non-infectious disease and the healthy groups. When serum hsCRP test was used for the diagnosis of early-onset infection, the area under the ROC curve was 0.84, 95% confidence interval was 0.76-0.93, the diagnostic sensitivity and specificity were 74% and 86% respectively, and the positive and negative predictive values were 37% and 97% respectively. **Conclusions** Serum hsCRP test is valuable in early diagnosis of early-onset infection in premature infants, but it can not serve as an independent diagnostic marker. [Chin J Contemp Pediatr, 2009, 11 (10):813-816]

Key words: C-reactive protein; Early diagnosis; Infection; Premature infant

C-反应蛋白(CRP)是新生儿细菌感染临床诊断的重要指标,由于具有高特异度和低敏感度的特点,对其临床应用价值仍有争议^[1]。超敏 C-反应蛋白(hsCRP)检测技术为提高新生儿感染的早期诊断敏感度提供了可能^[2]。但将其应用于早产儿早发感染诊断的临床研究尚属少见。本研究对早发感染早

产儿、非感染性疾病早产儿和无合并症的单纯早产儿出生早期血清hsCRP水平进行检测,通过诊断试验对其在早产儿早发感染诊断中的临床意义进行综合评价,以期将hsCRP作为常规CRP检测的补充,进一步提高CRP在新生儿感染诊断中的应用价值。

[收稿日期]2009-03-09;[修回日期]2009-04-22

[作者简介]步军,男,硕士,副主任医师。主攻方向:新生儿疾病。

[通讯作者]朱建幸,男,教授,上海交通大学医学院附属新华医院新生儿科,邮编:200092。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择从2006年10月至2008年1月之间入院的早产新生儿125例为研究对象,均在出生后3h内转入本院新生儿重症监护室或新生儿病房。将研究对象分为早发感染、非感染性疾病和单纯早产儿3组。

早发感染组共35例,其中极低出生体重儿8例,低出生体重儿25例,体重>2500g 2例。包括败血症20例,感染性肺炎10例,化脓性脑膜炎3例,坏死性小肠结肠炎2例。全部病例血清学检查排除梅毒和其他先天性病毒感染。败血症病例中血培养阳性6例,包括大肠埃希氏菌3例,肺炎克雷伯菌、无乳链球菌、腐生葡萄球菌各1例;临床诊断14例。血培养阳性率17%。治愈30例,死亡5例,病死率13%。

非感染性疾病组共50例,其中极低出生体重儿13例,低出生体重儿37例。包括产时窒息23例、新生儿呼吸窘迫综合征10例、胎粪或羊水吸入综合征9例、Ⅲ~Ⅳ度脑室内出血5例、红细胞增多症2例和失血性贫血1例。全部病例出生48h实验室检查未提示细菌感染征象,血液和气道分泌物培养均为阴性。

单纯早产儿组共40例,其中极低出生体重儿7例,低出生体重儿32例,体重>2500g 1例。全部病例出生时均无窒息抢救史。入院时除暂时性低体温和一过性轻度低血糖外,无异常症状和体征,并在出生1周观察期内状态稳定。3组早产儿在出生体重和胎龄方面差异均无显著性(表1)。

表1 3组患儿的胎龄和出生体重比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	胎龄(周)	出生体重(g)
单纯早产儿	40	33.6 ± 1.6	1 824 ± 309
非感染疾病	50	32.7 ± 1.9	1 782 ± 335
早发型感染	35	33.3 ± 2.3	1 937 ± 508
F值		1.72	2.26
P值		>0.05	>0.05

在早产儿入院后1h内通过外周静脉穿刺取血1.0 mL,留取血清后在1d内进行hsCRP检测,同时进行血培养和生化检验。在早产儿出生24h内和48h分别采集外围血20 μL,1h内进行常规CRP测定。

1.2 试剂

本研究采用芬兰Orion Diagnostica公司hsCRP

试剂盒进行血清hsCRP水平的检测;采用该公司QuikRead CRP试剂盒进行末梢血常规CRP水平检测。

1.3 测定方法

血清hsCRP测定采用微粒子增强透射免疫分析法,通过Synchron CX5 delta全自动生化分析仪(美国Beckman Coulter公司)进行检测,按照试剂盒说明书操作,测定范围为0~11 mg/L,精确度为0.01 mg/L。如结果超过11 mg/L,则将待检血清标本用0.9%氯化钠注射液稀释10倍后重新测定,测定值×10后记为实际hsCRP数值。

常规CRP测定采用免疫比浊分析法,通过QuikRead CRP 101快速测定仪(芬兰Orion Diagnostica公司)进行检测,按照试剂盒说明书操作,测定范围为8~160 mg/L,精确度为1 mg/L。

1.4 统计学方法

采用SPSS 11.5统计软件对所有数据进行处理。正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用one way ANOVA方差分析;非正态分布的计量资料用中位数和四分位间距表示(M, Q_{75-25}),采用Kruskal-Wallis H秩和检验;配对资料的卡方检验采用McNemar检验;所有检验均以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。诊断试验中ROC曲线按照经验法进行绘制,曲线下面积的计算采用Hanley和McNeil非参数法;分别计算敏感度和特异度,阳性似然比和阴性似然比,并按照Bayes公式计算阳性预测值和阴性预测值。

2 结果

2.1 感染和非感染早产儿血清hsCRP水平的比较

3组早产儿出生3h内血清hsCRP测定值均呈非正态分布,故以中位数和四分位间距表示(M, Q_{75-25})。早发感染组为2.19、4.96 mg/L;非感染性疾病组为0.41、0.61 mg/L;单纯早产儿组为0.24、0.28 mg/L,3组之间差异有非常显著性($\chi^2 = 37.25, P < 0.01$),早发型感染组血清hsCRP水平明显高于其他两组。

2.2 诊断试验

分别以hsCRP测定值0.5、1.0、3.0和8.0 mg/L为诊断截断值,通过SPSS 11.5软件进行经验受试者操作特征(ROC)曲线绘制。曲线下面积为0.84,95%可信区间(CI)为0.76、0.93。根据ROC曲线,选择以1 mg/L为诊断阈值,诊断敏感度为74%,特异度为86%;阳性似然比为5.29,阴性似然比为

0.3;阳性预测值为37%,阴性预测值为97%。

2.3 血清hsCRP和常规CRP测定的比较

将早发感染组早产儿在出生24h内和48h常规末梢血CRP测定分别与血清hsCRP测定进行诊断敏感度比较:常规CRP以检测下限值8mg/L为感染诊断阈值,hsCRP以1mg/L为感染诊断阈值,可见在hsCRP与常规CRP诊断敏感度之间差异有显著性(表2)。

表2 hsCRP与常规CRP诊断敏感度比较

分组	阳性例数	敏感度(%)
CRP		
24 h	8	23
48 h	17	49
hsCRP		
3 h	26	74 ^a

a:与CRP 24 h和48 h组比较,P<0.05

3 讨论

虽然目前国内外新生儿感染诊断中仍以血液细菌培养为金标准,但根据国外统计其总体阳性率仅为8%~73%。本研究中血液细菌培养阳性率也仅为17%。产前针对胎膜早破、先兆早产等高危产妇广泛应用抗生素治疗可能是主要原因之一,因此早产儿出生早期血液细菌培养阴性已不能作为停用抗生素的依据。出生早期临床表现的非特异性和培养的低阳性率,使其他实验室辅助检查在早产儿早发感染诊断中的地位更为突出,在国内则普遍采用由中华医学会儿科学分会新生儿学组修订的诊断标准^[3]。

CRP在新生儿感染的临床诊断中占重要地位,但是对于其诊断价值始终存在较大分歧。Benitz等^[4]最早对于CRP在新生儿感染诊断中的价值进行大样本的回顾性研究,发现在早发感染的早期诊断敏感度仅为39.4%,但特异度可达92.5%。国外研究发现,CRP在新生儿败血症诊断中的敏感度在43%~96%之间,特异度在80%~100%之间^[5];由于未对胎龄进行区分,观察对象的差异可能是导致不同结果的重要原因。虽然Ng等^[6]曾报道在足月儿早发感染中CRP的诊断敏感度和特异度均处于中等水平,但尚无针对早产儿早发感染诊断的单独研究。

CRP是存在于健康人体循环中的微量蛋白,新生儿出生时体内CRP水平极低^[7]。由于受到检测下限的影响,常规检测难以发现低水平的CRP变

化。本研究通过超敏检测法发现在感染早产儿出生早期CRP合成即有增加,但因升幅较小,仅6例(17%)血清hsCRP水平达到常规CRP检测下限值(8mg/L),造成常规CRP的诊断敏感度低下。Yoon等^[8]的研究也发现先天性败血症新生儿的脐静脉血CRP水平即有上升,以0.2mg/L为诊断阈值,其诊断敏感度可达82%,此与本研究的结果相似。由于对早发感染的发生时间难以确定,在新生儿早期进行检测可能更为合理。

hsCRP在成人心肌梗死等心脑血管疾病预测中多以3mg/L作为截断值,但在新生儿感染的诊断中尚无公认的诊断阈值。以3mg/L为新生儿感染的诊断阈值,葛青玮等^[9]报道诊断敏感度为96%;而近期庄晓岚等^[10]报道在足月新生儿败血症诊断中敏感度仅为49.35%。研究对象不同可能是导致结果差异较大的主要原因。国外研究发现新生儿出生早期CRP存在显著的生理性波动^[11],对不同胎龄和不同日龄的新生儿采用不同的诊断阈值,可能是提高CRP诊断敏感度的途径。由于新生儿感染具有治疗的相对低风险性和漏诊的高风险性特点,因此提高诊断敏感度更为重要,本研究发现,选择1mg/L为诊断阈值有助于提高早产儿早发感染的早期诊断敏感度。虽然hsCRP测定在早产儿早发感染的诊断上仍具有相对低敏感度和高特异度的特点,其比常规CRP检测具有更高的诊断敏感度。尽管常规CRP的诊断敏感度较低,但由于具有微创、简易和快速的特点,所以在新生儿感染的初步判断和连续监测中仍占有重要地位。有研究发现,除感染外的其他因素如缺氧缺血性脑病也可影响足月儿血清hsCRP水平^[12],但在本研究中非感染性疾病组的窒息和脑室内出血早产儿的未见类似变化,有待进一步研究。

Benitz等^[4]研究发现,早发感染病例仅占感染高危新生儿的10%左右。根据这一数据计算,在本研究中hsCRP测定在早产儿早发感染诊断中的阳性预测值仅为37%,因此hsCRP仍不能作为独立的感染诊断指标。由于具有很高的阴性预测值,hsCRP可能更适合作为筛查指标,在早产儿出生早期感染筛查中发挥作用,需要通过大样本筛检试验进一步加以证实。

近20多年以来国内外研究发现的新生儿感染相关标志物层出不穷,但在临床中的应用价值大多数未得到充分证实^[13]。虽然研究发现降钙素原在新生儿早发感染的早期诊断中较CRP可能更具有价值^[14],目前认为任何已知指标均不能成为新生儿

早发感染理想的诊断标准,联合应用多种感染相关指标并结合密切的临床观察,仍是早产儿早发感染诊断的最有效途径^[15]。

[参 考 文 献]

[1] Chiesa C, Panero A, Osborn JF, Simonetti AF, Pacifico L. Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge [J]. Clin Chem, 2004, 50(2):279-287.

[2] Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson N, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2[J]. Clin Chem, 2001, 47(3):418-425.

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

[4] Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection [J]. Pediatrics, 1998, 102(4):E41-50.

[5] Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis [J]. Clin Chem, 2004, 50(8): 1301-1314.

[6] Ng PC, Li G, Chui KM, Chu WC, Li K, Wong RP, et al. Neutrophil CD64 is a sensitive diagnostic marker for early-onset neonatal infection [J]. Pediatr Res, 2004, 56(5): 796-803.

[7] Cicarelli LM, Perroni AG, Zugaib M, de Albuquerque PB, Campa A. Maternal and cord blood levels of serum amyloid A, C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and interleukin-8 during and after delivery [J]. Mediators Inflamm, 2005, 2005(2): 96-100.

[8] Yoon BH, Romero R, Shim JY, Shim SS, Kim CJ, Jun JK. C-reactive protein in umbilical cord blood: a simple and widely available clinical method to assess the risk of amniotic fluid infection and funisitis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2003, 14(2):85-90.

[9] 葛青玮, 高原, 黄洁. 高敏感C反应蛋白检测在新生儿感染性疾病中的应用[J]. 上海医学检验杂志, 2002, 17(4): 211-212.

[10] 庄晓岚, 何丽, 朱艳, 黄绮薇. 新生儿败血症C反应蛋白的检测和评价[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(2):136-138.

[11] Ishibashi M, Takemura Y, Ishida H, Watanabe K, Kawai T. C-reactive proteins kinetics in newborns: application of a high-sensitivity analytic method in its determination[J]. Clin Chem, 2002, 48(7): 1103-1106.

[12] 单英, 郑成中, 秦炯, 牛杰, 左扬萍, 郝佳. 缺氧缺血性脑病新生儿血清超敏C-反应蛋白与血小板参数的变化和临床意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(12): 751-752.

[13] Malik A, Hui CPS, Pennie RA, Kirpalani H. Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systemic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003, 157(6):511-516.

[14] Jorum 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): 65-66.

[15] Mishra UK, Jacobs SE, Doyle LW, Garland SM. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006, 91(3): 208-212.

(本文编辑:徐福兰)

· 消息 ·

欢迎订阅 2010 年《中国当代儿科杂志》

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管,中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国科学引文数据库(CSCD)收录期刊,北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《化学文摘》(CA)和荷兰《医学文摘》(EM)收录期刊。同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊,并被《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重,反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有英文论著、中文论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究)、临床经验、病例讨论、病例报告、社区医师园地、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊2009年起已改为月刊,每月15日出版,向国内外公开发行。中国标准刊号:ISSN 1008-8830, CN 43-1301/R。欢迎全国各高等医学院校,各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位,各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价12元,全年144元。邮发代号:国内42-188;国外3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统,免收审稿费。审稿周期3~6周。欲浏览本刊或投稿,请登录本刊网站。

联系地址:湖南省长沙市湘雅路87号《中国当代儿科杂志》编辑部 邮编:410008

电话:0731-84327402 传真:0731-84327922 Email:ddek7402@163.com

网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)