

降钙素原和 C 反应蛋白在鉴别新生儿血流感染菌种中的价值

莫丽亚, 邓永超, 黄彩芝

湖南省儿童医院, 湖南 长沙 410007

摘要: **目的** 探讨血清降钙素原(procalcitonin,PCT)和 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平对鉴别新生儿血流感染菌种类型的临床应用价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 7 月-2016 年 6 月于湖南省儿童医院新生儿科病房住院的血培养结果为单一细菌且同时检测血清 PCT、CRP 水平的病例 168 例,选择同期因外科疾病住院的非感染性疾病新生儿 42 例为对照组。比较 PCT、CRP 水平在真菌、革兰阳性(G^+)菌、革兰阴性(G^-)菌血流感染新生儿及对照组之间的差异,同时根据受试者工作曲线(ROC)判断 PCT 的诊断性能。**结果** 168 例新生儿血流感染患者中真菌 32 例、 G^+ 菌 76 例、 G^- 菌 60 例及对照组 42 例,四组 PCT 水平中位数分别为 0.57、0.21、3.69 和 0.11 ng/ml,两两比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);四组 CRP 水平中位数分别为 17.66、0.99、18.23 和 0.62 mg/L,两两比较发现真菌组与 G^- 菌组、 G^+ 菌组与对照组比较差异无统计学意义外,余差异均有统计学意义($P < 0.05$)。根据 ROC 曲线,当 PCT 界值定为 0.275 ng/ml 时,PCT 鉴别细菌感染性疾病与非感染性疾病的灵敏度、特异性分别为 71.6%、83.3%;当界值定为 0.505 ng/ml 时,PCT 鉴别真菌与 G^+ 菌的灵敏度、特异性分别为 75.0%、70.1%;当界值定为 0.615 ng/ml 时,PCT 鉴别 G^- 菌与 G^+ 菌的灵敏度、特异性分别为 82.0%、75.8%;当界值定为 1.665 ng/ml 时,PCT 鉴别 G^- 菌与真菌的灵敏度、特异性分别为 70.0%、81.2%。**结论** CRP 作为鉴别新生儿血流感染的病原体菌种的应用价值有限;血清 PCT 水平对鉴别真菌与 G^+ 菌、 G^- 菌与 G^+ 菌及 G^- 菌与真菌所致的新生儿血流感染有一定的临床应用价值。

关键词: 降钙素原; 新生儿; 血流感染; 细菌种类

中图分类号: R722.13 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2017)09-1135-03 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2017.09.031

新生儿血流感染所致的败血症是导致新生儿死亡的重要原因之一,虽然病原微生物培养可提供可靠的诊断依据,但因其方法的局限性难以及时为临床提

作者简介: 莫丽亚,女,本科学历,主任检验师,主要从事医学检验工作。

供诊疗信息,降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)常常作为辅助诊断血流感染的炎症指标,但对新生儿血流感染时鉴别菌种中的临床价值研究报道较少。本研究回顾性分析了 168 例血流感染患儿的血清 PCT、CRP 水平,以评价其在鉴别不同病原体引起新生儿血流感

灰”行动的重要任务;如果在人粪便中或外环境发现 II 型 PV,将是一个重要的公共卫生事件。在 2015 年的中越边贸点污水监测中,从 69 株 PV 分离株中检出了 11 株 II 型 PV,这是中越边境消灭 II 型 PV 的一个有意义时间参考点,也是为今后评估边境地区停用含二价 PV 减毒活疫苗的效果提供了背景资料。

随着我国对外交流与贸易的扩大,防止境外传染病通过口岸输入我国已成为检验检疫部门一项重要工作。由于边贸口岸的人员出入境数量巨大,而边境检验检疫条件受限,加上 PV 携带者绝大多数是隐性感染,要在边境口岸发现并拦截 WPV 或 VDPV 携带者是非常困难的。但是能通过对边境口岸污水的监测,来评估境外输入 WPV 或 VDPV 的风险,并对可能发生的输入事件做出提早的预警及采取提早的防控措施。

参考文献

- [1] Ogonuki H. Evaluation of Sabin live poliovirus vaccine in Japan. IV. Marker tests on poliovirus us strains recovered from vaccines and their contacts [J]. Jpn J Med Sci Biol, 1967, 20(2): 167-173.
- [2] Iwai M, Hasegawa S, Obara M, et al. Continuous presence of noroviruses and sapoviruses in raw sewage reflects infections among inhabitants of Toyama, Japan (2006 to 2008) [J]. Appl Environ Microbiol, 2009, 75(5): 1264-1270.
- [3] 中华人民共和国卫生部. WS 294-2008 脊髓灰质炎诊断标准[S]. 北京:人民卫生出版社, 2008: 3-5.
- [4] Kew OM, Sutter RW, Nottay BK, et al. Prolonged replication of a type I vaccine-derived poliovirus in an immunodeficiency patient [J]. J Clin Microbiol, 1998, 36(10): 2893-2899.
- [5] 马宇燕, 韦一知, 韦敬航, 等. 2010-2014 年广西脊髓灰质炎病原学监测结果分析[J]. 应用预防医学, 2016, 22(2): 131-134.

收稿日期: 2017-03-21

染中的价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2015 年 7 月-2016 年 6 月在湖南省儿童医院新生儿科住院所有血培养阳性患儿 213 例,其中真菌感染 42 例(19.7%),革兰阳性菌感染 82 例(38.5%),革兰阴性菌感染 78 例(36.6%),混合菌(细菌与真菌 or 细菌与细菌)感染 11 例(5.2%)。排除混合菌感染 11 例、未检测 PCT 和(或)CRP 的 34 例,纳入本研究 168 例,其中男 94 例,女 74 例,年龄 3~27 d,平均年龄(15.1±3.6)d。根据血培养结果分为真菌组 32 例,革兰阳性菌(G⁺)组 76 例,革兰阴性菌(G⁻)组 60 例;并选取同期因外科疾病住院的无感染指征新生儿 42 例(包括先天性无肛、幽门狭窄、单纯血管瘤等)作为对照组,其中男 25 例,女 17 例,年龄 4~25 d,平均年龄(13.4±2.9)d。以上各组在年龄和性别上差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 检测方法 所有患儿均于入院后即抽取静脉血,分别进行血培养和 PCT、CRP 检测。血培养及鉴定均采用法国梅里埃血培养仪及 VITEK-Ⅱ COM-PACT 微生物鉴定分析仪及配套试剂;PCT 采用法国梅里埃 VIDAS 荧光免疫分析仪及配套试剂,检出限为 0.05 ng/ml;CRP 采用西门子 BN Ⅱ 特定蛋白分析仪及配套试剂,严格按照使用说明书操作。

1.3 统计学方法 所有统计学分析采用 SPSS13.0 软件处理。PCT 及 CRP 均呈偏态分布,以中位数(P_{50})和四分位数间距($P_{25}~P_{75}$)表示集中趋势和离散程度;组间比较采用多样本 Kruskal-Wallis 秩和检验。根据真菌、G⁺菌、G⁻菌绘制 PCT 的 ROC 曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入病例病原菌分布情况 纳入新生儿血流感染 168 例,其中真菌组 32 例,占 19.1%;G⁺菌组 76 例,占 45.2%;G⁻菌组 60 例,占 35.7%。病原菌分布见表 1。

表 1 168 例血流感染患儿的主要病原菌					
真菌	菌株数 (构成比,%)	G ⁺ 菌	菌株数 (构成比,%)	G ⁻ 菌	菌株数 (构成比,%)
		76		60	
近平滑酵母菌	15(46.9)	表皮葡萄球菌	35(46.1)	大肠埃希菌	24(40.0)
白假丝酵母菌	10(31.3)	溶血葡萄球菌	11(14.5)	肺炎克雷伯菌	16(26.7)

续表 1					
真菌	菌株数 (构成比,%)	G ⁺ 菌	菌株数 (构成比,%)	G ⁻ 菌	菌株数 (构成比,%)
克柔假丝酵母菌	3(9.4)	无乳链球菌	8(10.5)	斯氏假单胞菌	3(5.0)
白色念珠菌	2(6.2)	屎肠球菌	8(10.5)	嗜麦芽芽孢单胞菌	3(5.0)
其他	2(6.2)	其他	14(18.4)	其他	14(23.3)

2.2 各组患儿血清 PCT、CRP 水平比较 血流感染患儿 CRP 水平比较差异有统计学意义,两两比较发现,真菌组与 G⁻菌组、G⁺菌与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示 CRP 鉴别新生儿血流感染的病原体菌种的价值有限;血流感染患儿 PCT 水平比较差异有统计学意义,G⁻菌组>真菌组>G⁺菌组,各组之间 PCT 两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组患儿血清 CRP、PCT 水平比较				
组别	例数	CRP	PCT	
		[mg/L, P_{50} (P_{25}, P_{75})]	[ng/ml, P_{50} (P_{25}, P_{75})]	
真菌组	32	17.66(3.87, 52.67)	0.57(0.44, 1.52)	
G ⁺ 菌组	76	0.99(0.5, 4.91)	0.21(0.12, 0.69)	
G ⁻ 菌组	60	18.23(1.36, 85.67)	3.69(0.86, 17.70)	
对照组	42	0.62(0.31, 1.38)	0.11(0.09, 0.19)	
H 值		55.521	94.846	
P 值		0.000	0.000	

2.3 各组患儿血清 PCT 水平 ROC 曲线及诊断性能 对患儿血清 PCT 的 ROC 曲线进行分析,各组之间患儿 PCT 水平诊断性能比较见表 3。

表 3 各组之间血清 PCT 水平诊断性能比较					
组别	P 值	临界值(ng/ml)	灵敏度(%)	特异度(%)	曲线下面积
感染组与对照组	0.000	0.275	71.6	83.3	0.882
真菌组与 G ⁺ 菌组	0.014	0.505	75.0	70.1	0.712
G ⁻ 菌组与 G ⁺ 菌组	0.000	0.615	82.0	75.8	0.831
G ⁻ 菌组与真菌组	0.000	1.665	70.0	81.2	0.775

3 讨论

新生儿由于免疫系统尚未发育成熟,容易受到各种病原体所致的血流感染,加之感染后临床症状和体征缺乏特异性,若不及时诊治易导致新生儿败血症,因此早期明确诊断、对合理应用抗生素具有重要意义。血培养阳性是诊断血流感染的金指标,但由于其方法

的局限性需要更快速、简便的感染指标辅助诊断。PCT 是近年来公认的反应细菌感染的重要指标,与血培养阳性有明确的相关性,血培养阳性患者 PCT 水平升高^[1]。CRP 是由肝脏上皮细胞合成的一种急性时相反应蛋白,是机体感染和损伤等炎症反应时的重要指标,虽在新生儿感染时升高,但升高较为缓慢达峰值时间较长,故早期诊断新生儿感染的灵敏度和特异性均较 PCT 低^[2-3]。WBC 是临床监测感染的传统指标,在机体中直接抵御病原微生物的侵袭而升高,但由于其易受年龄、性别、应激、生理、免疫状态等多种因素影响,诊断感染的特异性较低,这点在本研究的前期研究中也得到证实,故未作为新生儿血流感染的指标研究。

本次研究纳入的 168 例新生儿血流感染中,真菌 32 例占 19.1%,G⁺菌 76 例占 45.2%,G⁻菌 60 例占 35.7%;与石秀兰等^[4]报道的新生儿病房血流感染比例相近,均是 G⁺菌感染多于 G⁻菌和真菌,但本院的新生儿真菌感染率高于他院,且早产儿比例较高(19/32),提示早产儿因各个系统器官发育不完全更易受到真菌侵袭,对血流感染早产儿若抗生素治疗效果欠佳,应高度怀疑真菌感染。

从各组患儿 CRP 水平分析发现,细菌感染时 CRP 均有不同程度的升高,水平最高为 G⁻菌组,其次为真菌组,该两组组间比较差异无统计学意义;而 G⁺菌组与对照组 CRP 水平相近,比较差异亦无统计学意义,提示 CRP 鉴别新生儿血流感染的病原体菌种的应用价值有限。

有研究报道,PCT 对于新生儿细菌感染具有重要的诊断价值^[5]。胎儿娩出后体内的 PCT 水平不再受母体 PCT 水平及缺氧导致的急性炎症影响,可以较稳定地反映新生儿机体的感染情况。本研究显示,新生儿细菌感染后 PCT 均明显升高,当以 0.275 为临界点时,区分细菌感染性疾病与非感染性疾病的曲线下面积可达 0.882,再次证实 PCT 诊断细菌感染有较高的临床价值。PCT 升高幅度依次为 G⁻菌>真菌>G⁺菌,这与 G⁻菌、真菌和 G⁺菌细胞壁成分不同有关^[6]。G⁻菌细胞壁中主要成分是内毒素,它可在无细胞因子参与的情况下体外直接诱导多种组织细胞产生高水平的 PCT,而真菌和 G⁺菌细胞壁无此成分,只能通过细菌侵袭时先引起机体炎症反应,再由不同的信号途径刺激释放细胞因子从而引起血清 PCT 升高,即 G⁻菌是在内毒素和细胞因子双重影响的诱导下使得 PCT 升高,故较之真菌和 G⁺菌的单方面刺激 PCT 升高幅度

更大^[7-8]。

本研究对血流感染新生儿 PCT 水平 ROC 曲线分析发现,以 0.505 ng/ml 为临界点时,鉴别真菌与 G⁺菌感染的灵敏度和特异性可达 75.0% 和 70.1%;以 0.615 ng/ml 为临界点时,鉴别 G⁻菌与 G⁺菌感染的灵敏度和特异性可达 82.0% 和 75.8%;而当设定 0.165 ng/ml 为临界点时,鉴别 G⁻菌与真菌感染的灵敏度为 70.0%、特异度为 81.2%;均低于温妙云、陈炜等^[9-10]报道的临界点,这可能由于后两项研究均为成人 ICU 严重脓毒症患者,亦存在病人发病时间及 PCT 采血时间难以统一等混杂因素,造成结果存在一定的偏倚。

综上所述,PCT 作为诊断新生儿血流细菌感染的辅助指标,可弥补金标准-血培养耗时较长、受血量及采血时机等多种因素影响的局限性,且可初步鉴别真菌与 G⁺菌、G⁻菌与 G⁺菌及 G⁻菌与真菌感染,为临床使用抗生素提供循证依据。但因本研究存在标本量不够大、病人发病时间不同等不确定因素,还有待更多、更大样本的新生儿相关研究加以证实。

参考文献

- [1] Santuz P, Somali M, Dorizzi RM, et al. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach[J]. Clin Biochem, 2008, 41(14): 1150-1155.
- [2] 高波. 超敏 C 反应蛋白在新生儿感染性疾病的应用进展[J]. 儿科学杂志, 2012, 18(1): 51-55.
- [3] Favrege B, Attou D, Cahérec A, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of early neonatal infection[J]. Arch Pediatr, 2014, 21(2): 184-186.
- [4] 石秀兰, 李文胜, 周明锦. 新生儿血流感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 河南医学研究, 2013, 22(1): 16-18.
- [5] 戴红梅, 曹彬. 降钙素原、白细胞介素-6 和 C-反应蛋白与新生儿细菌感染类型及严重程度的相关性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志, 2014, 8(6): 764-767.
- [6] Elson G, Dunn-sjogrist I, Daubeuf B, et al. Contribution of toll like receptors to the innate immune response to gram-negative and gram-positive bacteria[J]. Blood, 2007, 109(4): 1574-1578.
- [7] 王建, 庄国华, 牛野, 等. 血清降钙素原对 ICU 血流感染患者菌种鉴别中的应用研究[J]. 中国医师杂志, 2015, 17(9): 1369-1372.
- [8] 张林, 余翠花, 周舟, 等. 降钙素原在鉴别脓毒症患者细菌感染类别的临床意义[J]. 实用预防医学, 2012, 19(9): 1409-1410.
- [9] 温妙云, 方明, 邓医宇, 等. 降钙素原在鉴别重症监护病房血流感染患者菌种中的作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(7): 783-786.
- [10] 陈炜, 牛素平, 藏学峰, 等. 早期联合测定炎症因子对不同病原菌血流感染的鉴别诊断价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2015, 24(4): 369-373.

收稿日期: 2017-02-20