

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.08.002
文章编号: 1005-8982 (2022) 08-0006-05

儿科感染性疾病·论著

脐血CRP、PCT、IL-6对新生儿早发型败血症的诊断价值分析*

陈章宇¹, 朱惠芳², 罗开源²

(1. 赣南医学院第一临床医学院, 江西 赣州 341000; 2. 赣南医学院第一附属医院
新生儿重症监护病房, 江西 赣州 341000)

摘要: 目的 探讨脐血C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)对新生儿早发型败血症(EOS)的诊断价值。**方法** 选取2019年3月—2019年12月赣南医学院第一附属医院产科出生并3 d内转新生儿科收治的168例患儿。根据病情将患儿及其产妇分为EOS组(31例)和对照组(137例)。通过ELISA法测定患儿出生时脐血CRP、PCT、IL-6水平, 比较两组以上指标的差异, 绘制ROC曲线分析CRP、PCT、IL-6以及三者联合检测的诊断效能。**结果** 两组新生儿性别、胎龄、出生体重比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。EOS组产妇产前绒毛膜羊膜炎和胎膜早破比例高于对照组($P < 0.05$), 两组产妇产前分娩方式比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。EOS组新生儿脐血CRP、PCT、IL-6水平高于对照组($P < 0.05$)。CRP、PCT、IL-6均有良好的诊断价值($AUC > 0.7$)。PCT、IL-6的敏感性($> 80\%$)及特异性($> 90\%$)较高, CRP欠佳。与三者单独诊断比较, CRP+PCT+IL-6联合诊断EOS的AUC及特异性略有提高, 但敏感性不如PCT、IL-6。**结论** 脐血CRP、PCT、IL-6对EOS均有较高的诊断价值, 选择最合适的指标有助于早期诊断EOS, 但3项指标联合检测的意义不大。

关键词: 败血症; C反应蛋白; 降钙素原; 白细胞介素-6; 新生儿; 诊断

中图分类号: R515.3

文献标识码: A

The diagnostic value of cord blood CRP, PCT, and IL-6 for early-onset neonatal sepsis*

Zhang-yu Chen¹, Hui-fang Zhu², Kai-yuan Luo²

(1. The First Clinical Medical College, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000, China;
2. Neonatal Intensive Care Unit, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University,
Ganzhou, Jiangxi 341000, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of cord blood C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and interleukin-6 (IL-6) for early-onset neonatal sepsis (EOS). **Methods** One hundred and sixty-eight neonates born in the Department of Obstetrics and transferred to the Department of Neonatology of the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University within 3 days after birth between March 2019 and December 2019 were selected. We divided them into the EOS group (31 cases) and the control group (137 cases) according to their conditions. The cord blood CRP, PCT, and IL-6 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the differences in these indicators between the two groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of CRP, PCT, IL-6, and their combined detection for EOS.

收稿日期: 2021-10-29

* 基金项目: 江西省教育厅科技项目(No: GJJ160988)

[通信作者] 罗开源, E-mail: luokaiyuan2008@126.com; Tel: 15907975166

Results There was no difference in the sex ratio, gestational age or birth weight between the two groups ($P > 0.05$). The proportions of maternal chorioamnionitis and premature rupture of membrane were higher in the EOS group than those in the control group ($P < 0.05$), while the way of delivery was similar between the two groups ($P > 0.05$). The levels of cord blood CRP, PCT, and IL-6 in the EOS group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The areas under the ROC (AUC) curve of cord blood CRP, PCT, and IL-6 were all greater than 0.7, exhibiting high diagnostic values. However, the sensitivity ($> 80\%$) and specificity ($> 90\%$) of PCT and IL-6 but not CRP were relatively high. Compared with these indicators used alone, the combined detection of CRP, PCT and IL-6 slightly improved the AUC and specificity for diagnosing EOS, whereas the sensitivity was not as high as that of PCT and IL-6. **Conclusions** Cord blood CRP, PCT, and IL-6 all exhibit high diagnostic values for EOS. Choosing the most suitable indicator helps in early diagnosis of EOS, but the combined detection of the three indicators is of little significance.

Keywords: sepsis; c-reactive protein; procalcitonin; interleukin-6; newborn; cord blood; diagnosis

新生儿败血症是指新生儿感染病原体后出现的全身炎症反应综合征^[1]。将 ≤ 3 d发病时间定义为早发型败血症(EOS), > 3 d发病时间定义为晚发型败血症(LOS)^[2]。与LOS相比,EOS更加凶险,病死率高达1.5%~40%^[3]。EOS早期临床表现不典型,缺乏可靠的诊断指标,血液、脑脊液检查特异性差,病原学检查耗时长、阳性率低。脐血作为新生儿分娩断脐的副产物,血量充足,获取简便,不额外造成医源性创伤,是一种极为经济的标本,易得到患儿家属支持。此外,EOS病原菌常通过母体于产前或产时垂直传播给新生儿,脐血炎症生物标志物能更快提示产前感染,同时避免预防性抗生素治疗造成的干扰。脐血C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)被认为来源于胎儿自身,可以反映个体真实的炎症状态^[4-6]。本研究通过测定新生儿脐血CRP、PCT、IL-6水平,比较三者 EOS 与非EOS患儿中的差异,探讨三者单独检测及联合检测对EOS的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年3月—2019年12月赣南医学院第一附属医院产科出生并3 d内转新生儿科收治的168例患儿。其中,将31例EOS患儿及其产妇作为EOS组,包括临床诊断22例和确定诊断9例(大肠杆菌4例,表皮葡萄球菌2例,溶血性葡萄球菌1例,肺炎克雷伯杆菌1例,铜绿假单胞菌1例);将137例患儿及其产妇作为对照组。诊断标准参照《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年

版)》^[1]: ①3 d龄内有疑似下列任何一项, a. 异常临床表现, b. 母亲有绒毛膜羊膜炎, c. 胎膜早破 ≥ 18 h。如无异常临床表现,血培养阴性,间隔24 h连续2次血液非特异性检查 < 2 项阳性,则可排除败血症; ②临床诊断有异常表现,同时满足下列条件中任何一项, a. 血液非特异性检查 ≥ 2 项阳性, b. 脑脊液检查为化脓性脑膜炎改变, c. 血中检出致病菌DNA; ③确定诊断为有临床表现,血培养或脑脊液(或其他无菌腔液)培养阳性。本研究经赣南医学院第一附属医院伦理委员会批准,并获得患儿家属书面同意。

1.2 方法

新生儿于出生时收集3 mL脐静脉血并置于EDTA管,3 000 r/min离心10 min,吸取上清液移至EP管,随后储存在 -80°C 冰箱。同时详细记录产妇绒毛膜羊膜炎、胎膜早破(≥ 18 h)、分娩方式、性别、胎龄、出生体重等信息。待脐血标本全部收集完成后,选取新生儿科收治的患儿标本,统一行ELISA法测定CRP、PCT、IL-6,试剂盒均购于武汉菲恩生物科技有限公司,操作严格遵循说明书。

1.3 统计学方法

数据分析采用MedCalc 18.2.1统计软件。计数资料以构成比表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数和四分位间距[M(P_{25}, P_{75})]表示,比较用 t 检验或秩和检验;绘制ROC曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组新生儿一般资料比较

两组新生儿性别、胎龄、出生体重比较,差

差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组新生儿一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/ 例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	出生体重/(g, $\bar{x} \pm s$)
EOS组	31	18/13	36.8 ± 1.8	2 759 ± 582
对照组	137	69/68	37.6 ± 2.4	2 929 ± 420
χ^2/t 值		0.597	1.746	1.884
<i>P</i> 值		0.440	0.083	0.061

2.2 两组产妇临床资料比较

两组产妇绒毛膜羊膜炎和胎膜早破比例比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), EOS组高于对照组, 两组产妇分娩方式比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组新生儿脐血 CRP、PCT、IL-6 水平比较

两组新生儿脐血 CRP、PCT、IL-6 水平比较,

差异有统计学意义($P<0.05$), EOS组高于对照组。见表 3。

表 2 两组产妇临床资料比较

组别	<i>n</i>	绒毛膜羊膜炎 例(%)	胎膜早破 例(%)	顺产/剖宫产/ 例
EOS组	31	11(35.5)	18(58.1)	16/15
对照组	137	22(16.1)	32(23.4)	80/57
χ^2 值		6.008	14.480	0.472
<i>P</i> 值		0.014	0.000	0.492

2.4 CRP、PCT、IL-6 诊断 EOS 的诊断效能分析

CRP、PCT、IL-6 均有良好的诊断价值 (AUC>0.7)。PCT、IL-6 的敏感性(>80%)及特异性(>90%)较高, CRP 欠佳。与三者单独诊断比较, CRP+PCT+IL-6 联合诊断 EOS 的 AUC 及特异性略有提高, 但敏感性不如 PCT、IL-6。见表 4 和图 1。

表 3 两组新生儿脐血 CRP、PCT、IL-6 水平比较 [M(P_{25} , P_{75})]

组别	<i>n</i>	CRP/(mg/L)	PCT/(ng/mL)	IL-6/(pg/mL)
EOS组	31	3.22(0.64, 5.60)	8.93(4.34, 12.40)	199.82(67.70, 306.96)
对照组	137	1.01(0.22, 1.79)	0.39(0.24, 0.55)	26.22(18.58, 34.74)
<i>Z</i> 值		4.389	6.528	6.401
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表 4 CRP、PCT、IL-6 单独诊断及联合诊断 EOS 的诊断效能

诊断指标	截断值	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
CRP	1.91 mg/L	0.753	0.680	0.816	64.52	0.454	0.808	94.89	0.898	0.979
PCT	0.69 ng/mL	0.876	0.816	0.922	87.10	0.702	0.964	91.24	0.852	0.954
IL-6	47.11 pg/mL	0.869	0.808	0.916	83.87	0.663	0.945	93.43	0.879	0.970
CRP+ PCT+ IL-6	-	0.925	0.874	0.960	80.65	0.625	0.925	97.08	0.927	0.992

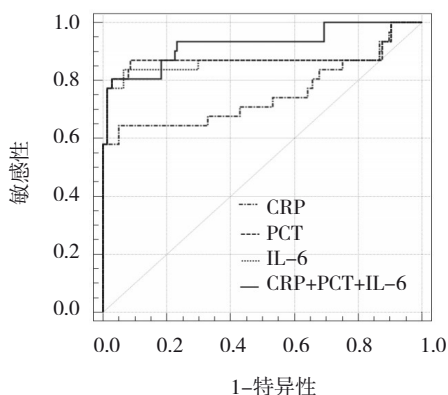


图 1 脐血 CRP、PCT、IL-6 单独及联合诊断 EOS 的 ROC 曲线

3 讨论

EOS 是新生儿最常见的感染性疾病之一, 尽管近年来新生儿医学取得了巨大进展, 但 EOS 的病死率仍然很高, 主要原因是早期缺乏可靠的诊断指标, 为此, 学者们将目光转向新生儿特有的标本——脐血。有研究认为, 脐血中的急性期反应物或细胞因子有望成为新的诊断 EOS 的工具^[7], 其中 CRP、PCT、IL-6 是重要的感染相关指标。本研究发现 EOS 患儿脐血 CRP、PCT、IL-6 水平较非 EOS 患儿显著升高。

CRP是肝细胞在感染或缺氧时合成的急性时相蛋白,位于JAK/STAT3通路下游,由促炎细胞因子IL-6介导合成^[8],其浓度在炎症反应起始12~24 h内升高,并在整个炎症过程中保持高水平^[9]。MITHAL等^[10]纳入72例早产儿进行巢式病例对照,结果显示脐血CRP诊断EOS(血培养阳性)的AUC为0.961,截断值0.25 mg/L。另一项包含120例足月儿的^[11]研究结果显示,脐血CRP诊断EOS(血培养阳性)的AUC为0.862^[11],可见脐血CRP对血培养阳性的EOS,无论是早产儿还是足月儿,都具有较高的诊断价值。杨长仪等^[12]研究中的EOS组包括临床诊断和确诊患儿,结果显示,脐血CRP诊断EOS的AUC为0.785,截断值1.88 mg/L,本研究的AUC为0.753,截断值1.91 mg/L,与本研究结果相似。与前两项研究相比,后两项研究的AUC较低,可见将血培养阴性的患儿纳入EOS组后,脐血CRP对EOS的诊断效能有所下降。

PCT是一种作用于钙稳态的降钙素前体多肽,由甲状腺滤泡旁C细胞和肺、肠神经内分泌细胞产生^[13],于感染后4~5 h升高,反应速度比CRP更快^[14],在感染诊断中具有良好的敏感性和特异性,但新生儿血清PCT在生后3 d内有生理性升高现象,为避免这一干扰,有学者考虑将脐血PCT用于判断产前感染^[15]。有研究发现^[16-17],在纳入足月儿和早产儿的队列中,脐血PCT诊断EOS的AUC为1.000,敏感性高达100%,特异性高达99.1%,截断值为0.88 μg/L。本研究同样纳入足月儿和早产儿,AUC为0.876,敏感性87.10%,特异性91.24%,截断值0.69 ng/mL。FREROT等^[18]研究脐血PCT对极早产儿EOS的诊断价值后发现,AUC为0.750,敏感性69%,特异性70%,截断值0.70 μg/L。卢卫娜等^[11]研究发现,脐血PCT诊断胎膜早破>12 h新生儿EOS的AUC为0.840,敏感性74.01%,特异性74.98%。后两项研究的AUC与前三项研究有一定差距,可能与纳入对象均为高危儿有关,或者与产妇是否接受预防性抗菌治疗有关。此外,卢卫娜等^[11]比较脐血PCT和CRP的诊断效能后发现,CRP优于PCT,其AUC为0.862,敏感性82.10%,特异性84.03%,这与本研究结果相反,提示在高风险队列中,CRP的诊断价值或许比PCT更加可靠。

IL-6由单核巨噬细胞、血管内皮细胞及滋养

层细胞生成,当机体严重感染时,应激状态下产生的儿茶酚胺使血浆中IL-6浓度显著升高,并在6 h内达到高峰,48 h后开始下降,是一种反应迅速的炎性介质^[7, 19]。杨长仪等^[12]研究发现,脐血IL-6诊断EOS的AUC为0.864,高于CRP的0.785,其敏感性76.5%,特异性90.6%,截断值81.1 pg/mL,与CERNADA等^[19]研究结果相似(0.88 VS 0.70),本研究结果也支持这一点(0.869 VS 0.753)。此外COBO等^[20]研究纳入176例胎膜早破的早产儿,发现脐血IL-6诊断EOS的AUC为0.908,敏感性83%,特异性82%,截断值38 pg/mL,可见IL-6在不同研究队列中均有良好的EOS诊断价值。

通过多项指标的联合检测来提高诊断效能是常用的研究方法。卢卫娜等^[11]联合脐血PCT和CRP诊断EOS,发现联合检测的诊断效能高于单一检测,同样,杨长仪等^[12]研究发现,脐血IL-6联合CRP能提高诊断效能。本研究结果显示,脐血CRP、PCT、IL-6联合诊断EOS的AUC为0.925,明显优于CRP,但与PCT、IL-6并无显著差异,因此,在临床实际中,考虑到经济因素,不盲目推荐联合诊断。此外,在本研究队列中,EOS组产妇绒毛膜羊膜炎和胎膜早破比例显著高于对照组,间接说明这两项感染高危因素可能增加EOS发生的风险,对此2项感染高危因素的新生儿而言,脐血感染相关指标的准确性或许更高,协助临床诊断的意义更大,值得进一步研究。

综上所述,脐血CRP、PCT、IL-6对EOS均有较高的诊断效能,但当研究队列的整体特性趋于单一或多元化时,CRP、PCT的诊断效能有一定的波动,CRP在高风险患儿中的敏感性有较大提升,PCT在低风险患儿中的诊断价值更高,而IL-6的稳定性较好,适用于危险因素不明的患儿,暂不推荐三项指标的联合检测。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会.新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J].中华儿科杂志,2019,57(4):252-257.
- [2] POLIN R A. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis[J]. Pediatrics, 2012, 129(5): 1006-1015.
- [3] WESTON E J, PONDO T, LEWIS M M, 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.
- [4] BELO L, SANTOS-SILVA A, ROCHA S, et al. Fluctuations in C-reactive protein concentration and neutrophil activation during normal human pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005, 123(1): 46-51.
- [5] HORINOUCI T, YOSHIKATO T, KOZUMA Y, et al. Prediction of histological chorioamnionitis and neonatal and infantile outcomes using procalcitonin in the umbilical cord blood and amniotic fluid at birth[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2018, 44(4): 630-636.
- [6] CHIESA C, SIGNORE F, ASSUMMA M, 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.
- [7] FAN Y, YU J L. Umbilical blood biomarkers for predicting early-onset neonatal sepsis[J]. *World J Pediatr*, 2012, 8(2): 101-108.
- [8] SPROSTON N R, ASHWORTH J J. Role of C-Reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 754.
- [9] ARAMESH M R, DEHDASHTIAN M, MALEKIAN A, et al. Relation between fetal anthropometric parameters and cord blood adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in gestational diabetes mellitus[J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(3): 228-232.
- [10] MITHAL L B, PALAC H L, YOGEV R, et al. Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0168677.
- [11] 卢卫娜, 卢红军, 刘军霞, 等. 脐血降钙素原和C-反应蛋白检测对胎膜早破新生儿早发型败血症的诊断效能分析[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(A1): 15-18.
- [12] 杨长仪, 张宝泉, 陈涵强. 胎膜早破新生儿脐血白细胞介素6和C反应蛋白水平与早发型新生儿败血症的关系[J]. *中华新生儿科杂志*, 2017, 32(2): 110-114.
- [13] SCHNEIDER H G, LAM Q T. Procalcitonin for the clinical laboratory: a review[J]. *Pathology*, 2007, 39(4): 383-390.
- [14] DANDONA P, NIX D, WILSON M F, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(6): 1605-1608.
- [15] STRANAK Z, FEYEREISL J, KORCEK P, et al. Procalcitonin is more likely to be released by the fetus rather than placental tissue during chorioamnionitis[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, 160(4): 499-502.
- [16] 苗莉, 李娟. 脐血降钙素原对新生儿早发败血症诊断价值研究[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(8): 623-626.
- [17] 陈晓君, 郭瑞娟, 曾丽森. 脐血降钙素原在新生儿早发败血症诊断中的应用价值[J]. *包头医学院学报*, 2018, 34(11): 9-10.
- [18] FREROT A, BAUD O, COLELLA M, et al. Cord blood procalcitonin level and early-onset sepsis in extremely preterm infants[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(9): 1651-1657.
- [19] CERNADA M, BADÍA N, MODESTO V, et al. Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis[J]. *Acta Paediatr*, 2012, 101(5): e203-e207.
- [20] COBO T, KACEROVSKY M, ANDRYS C, et al. Umbilical cord blood IL-6 as predictor of early-onset neonatal sepsis in women with preterm prelabour rupture of membranes[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69341.

(李科 编辑)

本文引用格式: 陈章宇, 朱惠芳, 罗开源. 脐血CRP、PCT、IL-6对新生儿早发型败血症的诊断价值分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(8): 6-10.

Cite this article as: CHEN Z Y, ZHU H F, LUO K Y. The diagnostic value of cord blood CRP, PCT, and IL-6 for early-onset neonatal sepsis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(8): 6-10.