

降钙素原在新生儿感染性疾病中的临床价值*

宋鉴清,周雯雯,满东亮,杨志东,丁 奇(中国医科大学附属第一医院检验科,沈阳 110001)

【摘要】 目的 探讨血清降钙素原(PCT)在新生儿感染性疾病的临床价值。**方法** 收集 2009 年 3 月至 2012 年 8 月新生儿科患者 223 例,其中败血症 43 例、局部感染 89 例、非细菌感染组 59 例,同时选取对照组 32 例。比较不同感染性疾病组间及其与对照组血清 PCT 浓度的差异;绘制 ROC 曲线计算诊断败血症的截断值,并观察治疗前后 PCT 动态变化。**结果** 非细菌感染组、局部细菌感染组和败血症组血清中 PCT 水平分别为(0.22 ± 0.23)、(1.16 ± 1.25)和(13.85 ± 6.54)ng/mL,高于健康对照组(0.22 ± 0.29)ng/mL。局部感染组、败血症组新生儿患者血清 PCT 水平与白细胞计数呈正相关。以 0.95 ng/mL 为临界值,PCT 诊断新生儿败血症的灵敏度为 95.3% ,特异性为 93.7% 。当细菌感染被控制后,血清 PCT 可以迅速回落至正常范围,动态监测结果优于白细胞。**结论** PCT 可作为新生儿感染性疾病早期诊断的指标,动态监测 PCT 水平可以观察疗效,指导临床用药。

【关键词】 降钙素原; 新生儿; 感染
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)08-1013-03

Diagnostic value of procalcitonin for neonatal infections* SONG Jian-qing, ZHOU Wen-wen, MAN Dong-liang, YANG Zhi-dong, DING Qi (Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical significance of serum procalcitonin (PCT) for neonatal infections. **Methods** A total of 223 cases of neonatal patients, including 43 cases of sepsis, 89 cases of local infection and 59 cases of non-bacterial infection, treated in Department of Neonatology from March 2009 to August 2012, and 32 cases of healthy newborns were enrolled. Serum levels of PCT were compared between each group, and receiver operating characteristic (ROC) curve was prepared to evaluate the diagnostic value of PCT. **Results** Serum levels of PCT in non-bacterial infection group, local bacterial infection group and sepsis group were (0.22 ± 0.23), (1.16 ± 1.25) and (13.85 ± 6.54) ng/mL separately, which were all higher than the (0.22 ± 0.29) ng/mL of healthy control group. Serum levels of PCT in local infection group and sepsis group were positively correlated with the amount of white blood cells (WBC). Taking 0.95 ng/mL as cut-off value, the sensitivity and specificity of PCT for the diagnosis of neonatal infections were 95.3% and 93.7% . When bacterial infections were controlled, serum levels of PCT decreased quickly to normal range, which was superior to WBC. **Conclusion** PCT could be used as indicator for early diagnosis of neonatal infections, and dynamic monitoring of PCT level might be helpful for evaluation of curative effect and guiding clinical medication.

【Key words】 procalcitonin; neonatal; infection

新生儿感染是新生儿最常见的疾病之一,尤其是新生儿败血症,是导致新生儿期死亡的重要原因^[1-3]。然而其早期症状往往无特异性,发病隐匿但进展迅速。因此,临床早期诊断和合理有效地使用抗菌药物治疗尤为重要。目前,对新生儿感染的早期诊断尚缺乏快速、可靠的检测方法,常用的白细胞计数受到的影响因素较多;血培养虽为诊断败血症等严重感染的金标准,但由于时间长,阳性率较低,易污染,其应用受到很大限制。近年来,降钙素原(PCT)作为一种新的炎性反应的早期诊断标志物而得到临床医生的关注^[4-7]。如何将这一具有敏感性和特异性的指标运用到新生儿感染性疾病的诊治中很有必要。本研究通过对新生儿 PCT 水平的测定,并与传统炎症反应指标白细胞计数相关关系进行比对,探讨 PCT 在诊断新生儿感染性疾病中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 3 月至 2012 年 8 月本院新生儿科的

新生儿 223 例,其中男 129 例,女 94 例。最后按出院诊断(按照 2003 年《中华儿科杂志》的诊断标准^[7])分为:败血症组 43 例,其中确诊败血症 25 例,临床败血症 18 例;局部感染组 89 例,包括普通肺炎 32 例、脐炎 19 例、尿路感染 21 例、吸入性肺炎 9 例、肠炎 8 例;非细菌感染组 59 例,包括病毒 21 例、支原体 9 例、真菌 8 例、不明病原体感染 21 例;健康对照组 32 例,为健康新生儿 32 例。所有入选者入院前均未接受抗感染治疗,日龄(11.32 ± 5.68)d,胎龄(38.53 ± 2.62)周,体质量(3.28 ± 0.41)kg。4 组性别比、胎龄、日龄及出生体质量等方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对入院后未经抗菌药物治疗的感染患儿立即抽血进行血常规、血清 PCT 和血培养检查。其中血清 PCT 检测选用德国 ROCHE 公司 E170 全自动免疫检测仪及其配套的 ROCHE 诊断 PCT 血清定量检测试剂(电化学发光测量法)。血培养采用梅里埃 VITEK 2 Compact 细菌鉴定系统。

* 基金项目:辽宁省自然科学基金资助项目(201102291)。
作者简介:宋鉴清,男,硕士,教授,主要从事临床生化研究。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性检验用 Kolmogorov Smirnov Z 法,非正态分布用 Mann-Whitney 法。PCT 诊断的灵敏度和特异度以及最佳临界值通过受试者工作曲线下面积(AUC)来计算。Spearman 等级相关回归分析新生儿感染性疾病患者血清 PCT 水平与白细胞的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组新生儿入院时血清白细胞和 PCT 检测结果 非细菌感染组与健康对照组 PCT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);局部细菌感染组、败血症组 PCT 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);败血症组 PCT 水平高于局部细菌感染组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 4 组新生儿治疗前 PCT、白细胞检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PCT(ng/mL)	白细胞($\times 10^9/L$)
健康对照组	32	0.22±0.29	9.16±0.8
非细菌感染组	59	0.22±0.23	10.5±2.3
局部细菌感染组	89	1.16±1.25 ^a	11.2±2.4 ^a
败血症组	43	13.85±6.54 ^{ab}	16.9±8.9 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P > 0.05$;与局部细菌感染组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 新生儿感染性疾病血清 PCT 水平与白细胞的相关性分析 局部感染组、败血症组新生儿患者 132 例做对应血清 PCT 水平与白细胞的线性回归相关性分析,PCT 与白细胞存在相关性, $R^2 = 0.15$,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

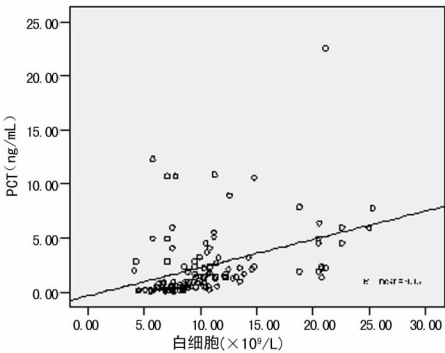


图 1 局部感染组、败血症组新生儿感染性疾病血清 PCT 水平与白细胞的相关性分析

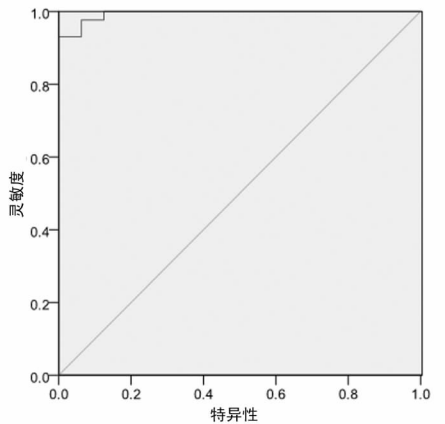


图 2 新生儿感染性疾病血清 PCT 水平判定截点 ROC 曲线分析

2.3 132 例新生儿感染性疾病血清 PCT 水平判定截点 ROC 曲线分析 32 例健康对照组血清 PCT 水平作为对照,新生儿炎症感染患者的 PCT 数据做 ROC 曲线。根据 ROC 曲线,以诊断败血症的敏感性与特异性之和的最高值确定截断值,血清 PCT 最佳截断值为 0.95 ng/mL,此点灵敏度为 95.3%,特异性为 93.7%,ROC 曲线下面积为 0.994。见图 2。

2.4 败血症组治疗前后 PCT、白细胞动态变化 本研究动态监测 43 例败血症组新生儿血清 PCT、白细胞水平发现,在抗菌药物治疗前,败血症组新生儿血清 PCT 水平可显著升高,当细菌感染被控制后,血清 PCT 可以迅速回落至正常范围,而中性粒细胞总数、白细胞在细菌感染被控制后仍维持在高水平,其回落速度慢于血清 PCT(表 2)。

表 2 败血症组 PCT、白细胞治疗前后动态变化($\bar{x} \pm s$)

时间	PCT(ng/mL)	白细胞($\times 10^9/L$)
治疗前	13.35±6.91	16.9±8.9
使用抗生素 24 h	12.35±5.87	15.6±8.6
使用抗生素 72 h	6.73±3.24	13.2±7.6
使用抗生素 7 d	1.33±0.89	12.2±5.8
出院前	<0.05	7.5±2.6

3 讨 论

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质,由 116 个氨基酸组成,生理情况下由甲状腺 C 细胞产生,但量极少,健康人群血清中通常检测不到,但严重细菌感染特别是败血症时,血清 PCT 水平会明显升高,且随感染的进展持续居于高水平状态,并在感染控制后逐渐下降^[8-11]。近年来,PCT 监测广泛应用于重症感染患者,并将其作为早期感染诊断的新指标,其敏感度和特异性优于其他炎性指标^[12-15]。新生儿感染尤其是新生儿败血症是致死、致残率很高的疾病,病情变化快且病情发展重,早期诊断及早期合理有效使用抗菌药物是治疗的关键。但目前对新生儿感染的早期诊断仍缺乏一种快速而可靠的检测手段,常用的感染标志物均存在一定的局限性。

本组资料显示,新生儿入院时血清 PCT 检测非细菌感染组、局部细菌感染组、败血症组呈逐渐升高的趋势。非细菌感染组与健康对照组 PCT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),局部细菌感染组、败血症组 PCT 水平高于健康对照组,败血症组 PCT 水平高于局部细菌感染组。根据本研究结果,结合临床表现及病原学检查,PCT 可作为临床诊断新生儿细菌感染的指标。对于新生儿感染性疾病,传统的白细胞指标与 PCT 的相关性研究结果显示,二者相关性差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果还显示,新生儿合理应用抗菌药物治疗后,血清 PCT 水平下降非常明显,随病情变化而变化,患儿痊愈后可基本降至正常水平,说明 PCT 可作为抗菌药物治疗疗效观察的指标。通过新生儿感染性疾病患儿 PCT 数据进行 ROC 曲线分析,血清 PCT 最佳截断值为 0.95 ng/mL,此点灵敏度为 95.3%,特异性为 93.7%,ROC 曲线下面积为 0.994。更进一步证实,PCT 在早期诊断新生儿医院感染败血症中的临床应用前景。

早期诊断新生儿感染性疾病对于及时救治新生儿,减少新生儿病死率和改善预后非常重要。本研究发现 PCT 可以早期诊断新生儿感染性疾病,并且具有较高的诊断敏感度、特异性和准确性,具有一定的临床应用价值。

参考文献

[1] 冯亚群,胡祥华,梁亚勇.联合检测降钙素原和超敏 C 反应蛋白对新生儿败血症早期诊断的临床价值[J].实用医学杂志,2010,26(9):1582-1584.

[2] Mathew B,Roy D D,Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children[J]. J Clin Diagn Res, 2013,7(2):305-307.

[3] 呼新建.降钙素原的研究进展[J].医学综述,2010,16(12):1795-1797.

[4] Assicot M,Gendrel D,Carsin H,et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet,1993,341(8844):515-518.

[5] 马明洲,张铮,秦海东,等.动态监测血清降钙素原在短程抗菌治疗策略中的临床价值[J].实用医学杂志,2010,26(7):1168-1170.

[6] 任碧琼,刘丰伟,贺军宇.动态观察血清降钙素原、总胆固醇及全血白细胞总数在急性创伤患者感染诊治中的作用[J].临床检验杂志,2010,28(6):478-479.

[7] 邹国英,任碧琼,徐飞,等.革兰阴性菌感染患者降钙素原的测定[J].国际检验医学杂志,2010,31(5):494-495.

[8] 崔赛男,谷丽.降钙素原用于新生儿感染诊断的临床价值[J].世界临床药物,2010,31(6):351-354.

[9] 刘云峰,童笑梅,郑方圆,等.早产儿生后早期血清降钙素原生理变化规律的研究[J].中国当代儿科杂志,2013,15

(2):81-84.

[10] Tulek B,Koylu H,Kanat F,et al. Serum C-reactive protein and procalcitonin levels in non-small cell lung Cancer patients[J]. Contemp Oncol,2013,17(1):68-72.

[11] Freyne B,Divilley R,Kissoon-Harrison G,et al. Field testing the utility of procalcitonin and the acute infantile observation score in febrile infants 6 to 36 months old presenting to the pediatric emergency department with no obvious focus of infection[J]. Clin Pediatr (Phila), 2013,52(6):503-506.

[12] 李光富,胡孝彬,王诗涛.降钙素原在儿童感染性疾病中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2012,33(22):2797-2798.

[13] 许蔓春,马恒颢,任广立,等.血清降钙素原水平监测对指导新生儿细菌感染抗菌疗程的意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1299-1300.

[14] Hoeboer SH,Groeneveld AB. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients[J]. PLoS One,2013,8(6):e65564.

[15] Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [J]. Korean J Intern Med,2013,28(3):285-291.

(收稿日期:2013-10-04 修回日期:2013-12-28)

(上接第 1012 页)

GFR 与尿中小相对分子质量蛋白关系的因素之一^[12]。

总之,通过尿 α_1 MG、 β_2 MG 指标在国际新分期 2~4 期慢性肾病患者的检测,提示尿 α_1 MG、 β_2 MG 指标是判断慢性肾病患者肾脏功能有价值的指标。

参考文献

[1] Eddy AA,Neilson EG. Chronic kidney disease progression [J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(11):2964-2966.

[2] Phillips AO. The role of renal proximal tubular cells in diabetic nephropathy[J]. Curr Diab Rep,2003,3(6):491-496.

[3] Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests[J]. Semin Nucl Med,2008,38(1):32-46.

[4] Castro AF,Coresh J. CKD surveillance using laboratory data from the population-based National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)[J]. Am J Kidney Dis,2009,53(Suppl 3):46-55.

[5] Earley A,Miskulin D,Lamb EJ,et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization;a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2012,156(11):785-795.

[6] Levey AS,de Jong PE,Coresh J,et al. The definition, classification,and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report[J]. Kidney Int,

2011,80(1):17-28.

[7] Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients;diagnostic accuracy of urinary β -trace protein[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2010,299(6):1407-1423.

[8] Astor BC,Matsushita K,Gansevoort RT,et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts[J]. Kidney Int,2011,79(12):1331-1340.

[9] Levey AS,Stevens LA,Schmid CH,et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009,150(9):604-612.

[10] Glassock RJ,Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney;with an emphasis on the glomeruli[J]. Kidney Int,2012,82(3):270-277.

[11] Filler G,Priem F,Lepage N,et al. Beta-trace protein,cystatin C, β_2 -microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children[J]. Clin Chem,2002,48(5):729-736.

[12] White CA,Akbari A,Doucette S,et al. Estimating GFR using serum beta trace protein;accuracy and validation in kidney transplant and pediatric populations[J]. Kidney Int,2009,76(7):784-791.

(收稿日期:2013-12-16 修回日期:2014-02-10)