

• 论 著 •

新生儿出生早期血清降钙素原浓度变化规律及其影响因素分析*

许蔓春¹, 廖 扬², 任广立¹, 马恒颢¹, 石玉玲²

(广州军区广州总医院: 1. 小儿科, 2. 检验科 510010)

摘要:目的 探讨新生儿出生早期血清降钙素原(PCT)变化规律及常见围产因素对 PCT 水平的影响。方法 分析 2012 年 1 月至 2014 年 12 月该院收治的无感染健康新生儿 470 例, 其中足月儿 240 例, 早产儿 230 例, 分析其出生一周内血清 PCT 水平, 采用多元线性回归分析胎龄等常见围产因素对 PCT 水平的影响。结果 足月儿及早产儿 PCT 水平在出生时极低, 出生后 12 h 内均略上升, 并分别于出生后 $\geq 12 \sim 24$ h 及 $\geq 24 \sim 48$ h 达峰值, 随后均逐步下降, 最后两者分别在出生后约 72 h 后及 96 h 后降至正常婴儿水平。多元回归分析提示早产儿的 PCT 水平与样本检测时间(出生日龄)及其胎龄大小相关, 足月儿 PCT 水平仅与出生日龄相关。结论 足月儿及早产儿在出生早期 PCT 生理波动规律有所不同, 且早产儿胎龄与 PCT 水平相关, 该发现对于新生儿早发细菌感染的诊断与鉴别诊断、指导临床合理使用抗菌药物有重要临床意义。

关键词:降钙素原; 足月儿; 早产儿; 胎龄; 围产因素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.012 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)16-2267-03

Analysis of changes of procalcitonin and influencing factors on infants during the early neonatal period*

XU Manchun¹, LIAO Yang², REN Guangli¹, MA Henghao¹, SHI Yuling²

(1. Department of Pediatrics; 2. Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, Guangdong 510010, China)

Abstract: **Objective** To investigate changes of procalcitonin (PCT) and influencing factors on infants during the early neonatal period. **Methods** A total of 470 healthy neonates including 240 term newborns and 230 preterm newborns were enrolled from January 2012 to December 2014. And the level of PCT between birth and the first week of life was analyzed. Gestational age and other common perinatal variables were investigated to see how the factors influenced PCT concentration by multivariable analysis. **Results** Levels of PCT were lowest at birth in term and preterm newborns and then increased slightly within 12 h after birth, which gradually reached the peak values at $\geq 12 \sim 24$ h and $\geq 24 \sim 48$ h after birth, and then declined slowly to normal levels at 72 h and 96 h after birth, respectively in multivariable analysis, gestational age and neonatal age influenced PCT concentration independently in preterm newborns, and only neonatal age was associated with PCT values in term newborns. **Conclusion** There are different changing rules of PCT level in term and preterm babies during the early neonatal period, and gestation age is related with PCT concentration in preterm babies. The findings are helpful in detecting early-onset neonatal bacterial infection and rational use of antibiotics in clinic.

Key words: procalcitonin; term newborn; preterm newborn; gestational age; perinatal factors

新生儿细菌感染仍然是新生儿死亡的主要原因, 近年研究证明降钙素原(PCT)已成为一种较传统指标和更可靠的感染标记物, 可协助临床更准确地鉴别诊断新生儿感染、指导抗菌药物治疗和评价预后^[1]。研究提示新生儿出生早期血清 PCT 有生理波动^[2-10], 并可能受某些围产因素的影响^[3-8, 11], 对此, 国外报道足月儿及早产儿有不同^[3-6]; 国内相关报道少见^[7]。本研究通过初步观察出生一周内的足月儿及早产儿血清 PCT 水平变化规律差别及常见围产因素对 PCT 水平影响, 以期为进一步探讨新生儿早发细菌感染中不同胎龄、日龄相关的 PCT 诊断阈值提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在本院出生并入院的新生儿及母亲的病案资料。采集母亲生产方式(剖腹, 顺产)、麻醉方式(是否腰椎-硬膜外联合麻醉)、生产年龄、妊娠并发症(妊娠高血压, 糖尿病)、新生儿性别、出生体质量、胎龄、血清 PCT 值等信息。按照排除标准, 最终实际采集病例

470 例, 按照常规分为: 胎龄大于等于 37 周并小于 42 周为足月儿组, 胎龄小于 37 周为早产儿组。足月儿组共 240 例, 均为单胎, 胎龄 37~42 周, 平均 38.9 周; 体质量 2 500~4 100 g, 平均 3 260 g; 血清 PCT 检测标本共计 282 例次。早产儿组共 230 例, 单胎, 胎龄 32~36⁺⁶ 周, 平均 34.5 周, 其中 32~33⁺⁶ 周为 136 例, 34~36⁺⁶ 周 145 例; 早产儿组体质量 1 580~2 700 g, 平均 2 130 g; 血清 PCT 检测标本共计样本 281 例次。两组新生儿在住院期间均无抗菌药物等治疗。排除标准为存在以下任一情况的病例均予以剔除: (1) 宫内缺氧或出生后缺氧表现, 如产程异常、胎心异常、Apgar 评分异常; (2) 临床确诊感染或疑似感染; (3) 各种原因所致循环或呼吸或神智异常者; (4) 同时存在多个非感染产科高危因素相关的并发症如贫血和出血等; (5) 母及患儿围产期甲状腺功能异常。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集 收集临床血清生化测定后血清标本, 各组分别在出生当时、第一天至第六天收集标本, 即 0 h、 $<1 \sim <$

* 基金项目: 2014 年广东省省级科技计划项目(2013B31800009)。

作者简介: 许蔓春, 女, 主任医师, 主要从事新生儿感染方向的研究。

12 h, 12~<24 h, 24~<48 h, 48~<72 h, 72~<96 h, 96~<120 h 和 120~144 h, 立即进行 PCT 测定。

1.2.2 PCT 测定 使用德国 B. R. A. H. M. S 授权生物梅里埃公司开发的 VIDAS B. R. A. H. M. S PCT 原装试剂, 检测原理为酶联免疫荧光分析技术, 检测方法按照试剂盒说明书, 试剂盒有效检测范围为 0.05~200.00 μg/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间数据的比较采用两独立样本 t' 检验, 若两组方差不齐则采用校正的 t 检验。采用多元线性回归分析, 对早产儿和足月儿分别建模, 研究围产因素对早期新生儿 PCT 水平变化的影响, 以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 母亲及新生儿一般信息 与足月产儿相比, 早产儿更多通过剖腹产(50% vs. 41%, $P = 0.032$), 其体质量和胎龄显著低于足月产, 而性别构成和无联合麻醉的比例差异无统计学意义, 母亲各方面情况差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 足月儿和早产儿基本情况比较

指标	足月组 (n=282)	早产组 (n=281)	χ^2/t	P
剖腹产[n(%)]	116(41.0)	140(50.0)	4.609	0.032
无联合麻醉[n(%)]	32(11.3)	38(13.6)	0.663	0.416
母亲高血压[n(%)]	8(2.8)	14(5.0)	1.770	0.183
母亲糖尿病[n(%)]	21(7.4)	29(10.4)	1.500	0.221
男性[n(%)]	142(50.2)	140(50.0)	0.002	0.967
母亲年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	30.90 ± 5.79	31.41 ± 6.19	1.011	0.312
体质量(kg, $\bar{x} \pm s$)	3.26 ± 0.48	2.13 ± 0.27	39.264	0.001
胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	38.93 ± 1.28	34.48 ± 1.23	41.798	0.001

2.2 新生儿出生早期 PCT 的变化规律 足月儿及早产儿

PCT 水平在出生时极低, 出生后 12 h 内均略上升, 并分别于出生后 $\geq 12 \sim 24$ h 及 $\geq 24 \sim 48$ h 达峰值, 随后均逐步下降, 最后 PCT 水平分别于出生约 72 h 后及 96 h 后降至正常婴儿水平。此外, 早产儿 PCT 峰值水平与足月儿比较, 两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 新生儿出生早期血清 PCT 检测结果(μg/L, $\bar{x} \pm s$)

检测时间	足月儿组	早产儿组	t	P
0 h	0.18 ± 0.1(20)	0.17 ± 0.1(20)	0.247	0.806
1~<12 h	0.54 ± 0.49(42)	0.49 ± 0.34(42)	0.356	0.723
12~<24 h	1.79 ± 1.68(47)	1.29 ± 1.19(47)	0.940	0.350
24~<48 h	1.18 ± 1.41(48)	2.27 ± 1.85(46)	3.525	0.001
48~<72 h	0.49 ± 0.22(41)	0.7 ± 0.39(42)	2.061	0.043
72~<96 h	0.22 ± 0.1(44)	0.41 ± 0.21(44)	3.376	0.001
96~<120 h	0.15 ± 0.08(20)	0.16 ± 0.1(20)	0.262	0.795
120~144 h	0.14 ± 0.07(20)	0.15 ± 0.07(20)	0.450	0.655

2.3 常见独立围产因素对新生儿出生早期血清 PCT 变化的影响 在早产儿中, PCT 水平与胎龄存在显著的正相关关系($r = 0.275, 0.141, P < 0.001$), 而足月儿中并未发现该相关关系。两组新生儿的 PCT 水平均与出生体质量无关, 分别按是否剖腹、有无联合麻醉、母亲是否有高血压、母亲是否有糖尿病、母亲年龄以及新生儿性别分组, PCT 水平组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。以 PCT 的对数值为因变量, 样本检测时间、是否剖腹等以上 9 个因素为自变量, 对早产儿和足月儿分别建立多元线性回归模型, 分析发现: 早产儿的 PCT 水平与检测时间(出生日龄)和胎龄有关, 胎龄越长, PCT 水平越高($P < 0.001$)。而足月儿的 PCT 水平只与检测时间(出生日龄)有关, 与其他常见围产因素均无显著相关, 见表 3。

表 3 新生儿出生早期 PCT 的影响因素分析

因素	早产儿 PCT				足月儿 PCT			
	β	SE	t	P	β	SE	t	P
检测时间								
1~<12 h	0.40	0.09	4.230	0.000	0.37	0.11	3.545	0.000
12~<24 h	0.72	0.09	7.748	0.000	0.81	0.10	7.839	0.000
24~<48 h	1.01	0.09	10.833	0.000	0.66	0.10	6.360	0.000
48~<72 h	0.63	0.09	6.631	0.000	0.45	0.10	4.283	0.000
72~<96 h	0.35	0.09	3.770	0.000	0.17	0.11	1.562	0.119
96~<120 h	-0.03	0.11	0.259	0.796	-0.10	0.12	0.825	0.410
120~144 h	0.01	0.11	0.101	0.920	-0.08	0.12	0.614	0.540
剖腹	-0.07	0.05	1.457	0.146	0.01	0.05	0.148	0.882
联合麻醉	-0.11	0.07	1.602	0.110	0.05	0.08	0.636	0.525
母亲年龄	0.00	0.00	1.116	0.266	0.00	0.00	0.188	0.851
母高血压	0.07	0.10	0.739	0.460	0.15	0.14	1.032	0.303
母糖尿病	0.12	0.07	1.720	0.087	0.02	0.09	0.176	0.861
性别	-0.01	0.04	0.265	0.792	0.02	0.05	0.411	0.682
体质量	-0.10	0.07	1.281	0.201	0.07	0.05	1.250	0.213
胎龄	0.10	0.02	5.409	0.000	-0.03	0.02	1.309	0.192

3 讨 论

PCT 的结构是一种由 116 种氨基酸组成的糖蛋白, 除生理情况下甲状腺滤泡旁细胞分泌外, PCT 存在异质性分泌现象, 中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等在炎性介质刺激

时也可以释放。PCT 是一种继发性介质, 对感染的炎症反应具有放大效应, 本身并不启动炎症反应。PCT 在接触感染的 2~4 h 内开始释放, 6~8 h 达到高峰, 升高至少持续 24 h, 当应用抗菌药物治疗 48 h 后开始清除, 半衰期为 20~24 h。因此,

PCT 的生物学特点使其成为既能诊断细菌感染又能指导抗菌药物的生物学标记物,其敏感性和特异性优于其他传统炎症指标,在新生儿细菌感染中有重要的诊断价值^[1]。由于出生早期新生儿 PCT 水平有生理波动,因此,进一步了解足月儿及早产儿出生早期 PCT 水平生理规律及其影响因素将有助于早期新生儿细菌感染的正确判断。

本研究显示足月儿及早产儿在出生一周内的 PCT 水平有不同的生理波动,主要表现在早产儿较足月儿 PCT 分泌峰值时间以及由峰值恢复至正常婴儿水平的时间均延迟,此变化规律与文献报道一致^[4,6-7],原因可能由于早产儿内分泌与甲状腺功能发育不成熟^[4,6],当出生时产程压力及宫内外环境发生变化,早产儿的应激反应较缓慢。

本研究观察足月儿及早产儿在出生早期两者各有其日龄相关的 PCT 水平范围,PCT 水平波动较大的时间段主要在出生第 1 天及第 2 天,与文献报道相符^[2-10]。但本研究 PCT 值与相关文献报道足月儿及早产儿 PCT 值不完全一致^[3-7]。分析可能有如下原因:第一是本研究观察对象的围产因素构成与相关文献不完全一致。国外文献研究对象包括胎膜早破^[3-5]、缺氧^[3-4]及贫血^[7]等围产因素,本研究对象不包括上述因素。研究提示无论足月儿或早产儿如胎膜早破^[4-5]、围产期窒息缺氧均可能导致新生儿出生早期应急反应增加^[8,11],PCT 水平增高。新生儿贫血也可能影响其 PCT 水平^[7]。由于足月儿文献研究对象未排除上述因素^[3,5,7],而可能导致 PCT 峰值水平都高于本研究值。本课题组早产儿出生早期 PCT 水平与也与文献不完全一致^[3-4,6-7]。Chiesa 等^[3]研究显示早产儿组由于也存在胎膜早破及缺氧高危围产因素,其 PCT 分泌峰值及出现时间较本研究值明显增高或提前。此外,研究提示早产儿胎龄大小可能影响 PCT 水平^[3-4,6-7],胎龄与 PCT 水平有相关性^[3-4]。本研究早产儿组胎龄均大于 32 周,与 Turner 等^[4]及国内文献^[7]的早产组胎龄分布不完全一致,前者早产儿组出生第一天及第二天的 PCT 值与本研究类似,后者的早产儿 PCT 值高于本课题组,但 Turner 其研究对象存在胎膜早破、缺氧及胎龄小于 32 周早产儿占比例相对较大的干扰因素^[4]。国内报道^[7]也存在新生儿贫血及其早产儿组中小于 32 周胎龄约占 1/3 的影响因素。因此,由于研究对象胎膜早破^[3-5]、缺氧^[3-4]、贫血^[7]以及早产儿的胎龄大小等围产因素均可能影响 PCT 分泌水平,而可能导致本研究健康足月儿与早产儿在出生早期 PCT 水平与相关文献报道值不完全一致^[3-7]。上述围产因素对新生儿出生早期 PCT 生理水平影响的具体机制等仍然不清楚^[3-11],包括早产儿胎龄与 PCT 水平的具体相关机制等^[3-4],均有待动物及临床继续深入探讨研究。本研究虽然已排除上述可能影响 PCT 水平的围产因素,但由于临床样本采集时间的限制等未能明确出生时间相关的 PCT 水平,有待今后多中心联合研究,排除可能影响 PCT 水平的干扰因素或对其影响因素分层研究,制定出生日龄(小时)与胎龄相关的健康新生儿在出生早期 PCT 变化水平范围或趋势图,以准确指导临床诊断和治疗新生儿细菌感染。

本研究通过多元回归分析新生儿 PCT 水平与母亲生产方式、麻醉方式、妊娠高血压、妊娠糖尿病、母亲年龄、新生儿性别、出生体质量及胎龄大小等非感染围产危因素的关系发现,出生早期早产儿 PCT 水平仅与出生日龄和胎龄相关,而足月儿 PCT 水平仅与出生日龄有关,结果同文献报告类似^[3-5],进一步提示足月儿与早产儿在出生早期各有其不同的 PCT 变化

规律。总之,本研究结果显示,健康足月儿及早产儿在出生早期 PCT 生理波动规律有所区别,常见非感染围产因素中早产儿胎龄与其 PCT 水平相关。本结果为今后进一步探讨新生儿早发细菌感染中不同胎龄、日龄相关的 PCT 诊断阈值提供了一些依据。

(志谢:感谢南方医科大学卫生与热带医学学院生物统计学系欧春泉教授给予本文资料的统计学处理与指导!)

参考文献

- [1] 余章,朱春,韩树萍,等.降钙素原对新生儿脓毒症诊断价值的 Meta 分析[J].中国循证儿科杂志,2010,5(1):25-34.
- [2] Stocker M,Fontana M,El Helou S,et al. Use of procalcitonin-guided decision-making to shorten antibiotic therapy in suspected neonatal early-onset sepsis:prospective randomized intervention trial[J]. Neonatology,2010,97(2):165-174.
- [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] Turner N,Hammerman C,Rudensky B,et al. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life:introducing an age related nomogram[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal ED,2006,91(4):F283-286.
- [5] Assumma M,Signore F,Pacifico L,et al. Serum Procalcitonin concentrations in term deliverin mothers and their healthy off-spring: a longitudinal study[J]. Clin Chem,2000,46(10):1583-1587.
- [6] Janota J,Satranak Z,Belohlavkova S,et al. Postnatal increase of PCT in premature newborns is enhanced by chorioamnionitis and neonatal sepsis[J]. Eur J Clin Invest,2000,31(11):978-983.
- [7] 刘云峰,董笑梅,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.
- [8] López Sastre JB,Solis DP,Serrailla VR,et al. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal spesis of vertical transmission[J]. BMC Pediatr,2007,Feb 26(1):9.
- [9] Krasteva M,Karastaneva A,Besheva M,et al. Dynamics in levels of procalcitonin in healthy term newborns during the 24 hours of life[J]. Akush Ginekol(Sofiiia),2013,52(6):23-28.
- [10] Santuz P,Soffiati M,Dorizzi RM,et al. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: A multilevel probabilistic approach [J]. Clin Biochem,2008,41(14/15),1151-1155.
- [11] Joram N,Muller JB,Denizot S,et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infection:a 4-year university hospital cohort study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2011,30(8):1005-1013.