

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.34.015

母体血清 C 反应蛋白诊断早发性新生儿败血症的临床价值

刘文君,丁国芳,刘红

(首都医科大学附属北京儿童医院新生儿中心 NICU,北京 100045)

摘要:目的 探讨母体血清 C 反应蛋白在诊断早发性新生儿败血症(EONS)中的作用。方法 以该院 2010 年 1 月至 2013 年 6 月收治的 65 例早产新生儿(妊娠 28~36 周)及其母亲为研究对象,新生儿分成败血症组($n=28$)和对照组($n=37$)。免疫比浊法测定产妇产后 72 h 内血清 C 反应蛋白的水平,建立 C 反应蛋白水平 ROC 曲线,将母亲分为 C 反应蛋白阳性组(≥ 1.35 mg/dL, $n=25$)和 C 反应蛋白阴性组(< 1.35 mg/dL, $n=40$),比较母体血清 C 反应蛋白水平与早发性新生儿败血症的关系。结果 新生儿败血症组母体血清 C 反应蛋白水平显著高于对照组[(3.61 ± 2.85)mg/dL vs. (0.82 ± 0.73)mg/dL, $P < 0.01$]。母体血清 C 反应蛋白预测新生儿败血症灵敏度和特异度分别为 72.0% 和 83.0%,母体血清 C 反应蛋白阳性组新生儿败血症发病率明显高于 C 反应蛋白阴性组(71.4% vs. 28.6%, $P < 0.01$),其新生儿患败血症的危险系数是母体 C 反应蛋白阴性组的 10.54 倍($P < 0.01$)。结论 母体血清 C 反应蛋白升高与早发性新生儿败血症显著相关,母体血清 C 反应蛋白可作为早期诊断早发性新生儿败血症的指标。

关键词: C 反应蛋白质;早产;胎膜早破;早发性新生儿败血症;绒毛膜炎

中图分类号: R722.134

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)34-4605-03

Clinical value of maternal C-reactive protein in predicting early-onset neonatal sepsis

Liu Wenjun, Ding Guofang, Liu Hong

(Neonatal Center Intensive Care Unit, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

Abstract: Objective To evaluate the diagnostic performance of C reactive protein(CRP)in predicting early onset neonatal sepsis. **Methods** Those in the study were 65 preterm singleton neonates(gestational age at delivery was 28-36 weeks)and their mothers in the hospital from January 2010 to June 2013 and the neonate were divided into sepsis group($n=28$)and controls($n=37$). Immunoturbidimetry was adopted to detect the CRP measurement within 72 h after delivered, the ROC curve of maternal CRP was used, mothers were divided into CRP positive group($CRP \geq 1.35$ mg/dL, $n=25$)and CRP negative group($CRP < 1.35$ mg/dL, $n=78$), comparing the relationship between maternal serum CRP level and early-onset neonatal sepsis. **Results** Maternal CRP was significantly higher in neonatal sepsis group than that in control group[(3.61 ± 2.85)mg/dL vs. (0.82 ± 0.73)mg/dL, $P < 0.01$]. The sensitivity, specificity of maternal serum CRP level were 72.0% and 83.0% for predicting neonatal sepsis. Incidence of neonatal sepsis in maternal CRP positive group was significantly higher than that of maternal CRP negative group(71.4% vs. 28.6%, $P < 0.01$)and the relative risk of neonatal sepsis was 10.54 times that of the maternal CRP negative group($P < 0.01$). **Conclusion** The elevated levels of maternal serum CRP were significantly associated with early onset neonatal sepsis. Maternal CRP could be used for early diagnosis of early-onset neonatal sepsis.

Key words: C reactive protein; premature birth; fetal membranes, premature rupture; early-onset neonatal sepsis; chorioamnionitis

新生儿败血症是新生儿期细菌侵入血液循环,并在其中繁殖和产生毒素所致造成的全身性感染,发生率为 1%~21%,病死率达 30%~69%,尤其是早产儿和低出生体质量儿^[1]。由于早期临床症状不典型,给早期诊断造成一定困难,即使存活病例也经常伴随早产儿视网膜病变、脑室周围白质软化等疾病,增加新生儿长期后遗症和残疾的危险^[2]。因此,对于早发型新生儿败血症的诊断是当前临床急需解决的问题。C 反应蛋白作为非特异性急性期反应物与新生儿败血症密切相关(65.2%),在新生儿感染前 12 h 显著上升^[3]。C 反应蛋白检测具有快速、非侵入、花费低等特点^[4],作为新生儿败血症诊断和治疗安全指标灵敏度可达 92.6%~96.3%^[5]。本文拟采用免疫比浊法测定母体血清 C 反应蛋白水平,研究母体血清 C 反应蛋白在预测早发型新生儿败血症中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 1 月至 2013 年 6 月收治的 65 例早产新生儿及其母亲为研究对象。新生儿平均孕周为(32.0 ± 3.5)周,平均体质量($18\ 857.0 \pm 625.0$)g;围产期产妇平均年龄(30 ± 3.6)岁,分娩胎次为(1.8 ± 0.6)次。新生儿须符合以下条件:为早产或胎膜破裂、羊水感染等有细菌感染危险因素或有体温不升或发热、少吃、少哭、黄疸延迟消退、咳嗽、呕吐、腹泻等疑似细菌感染征象的新生儿;排除入院前已使用过抗菌药物治疗、具有代谢性疾病、染色体和遗传异常的新生儿。围产期产妇需符合以下条件:单胎、产妇产前或产后 72 h 之内采集血液;孕龄 28~36 周;产妇产前无先天性异常;排除具有自身免疫性疾病和肿瘤、孕妇高血压、子痫前期、肝炎、心脏疾病、类风湿病、多囊卵巢综合征、结缔组织病等引起 C 反

应蛋白水平升高疾病的产妇。早发性新生儿败血症的最终诊断按照 2003 年《中华儿科杂志》的诊断标准。

1.2 方法 采集分娩 72 h 内围产期产妇和新生儿出生 72 h 内静脉血,即刻离心 5 min,提取血清存放于 -70°C 保存,采用自动生化分析仪(Toshiba 200FR,日本)测定母体和新生儿血清 C 反应蛋白水平,免疫比浊试剂购自 Roche 公司,检出限为 0.1 mg/L 。将入选的 65 例新生儿分为新生儿败血症组($n=28$)和对照组($n=37$),新生儿败血症组有 3 例血培养确诊病例,其余 25 例为临床诊断败血症病例。比较新生儿败血症组和对照组在孕周、体质量、白细胞计数和 C 反应蛋白水平之间的差异。入选的 65 例围产期产妇根据其子宫感染情况,组织学检查发现,宫内感染 25 例,其他感染 4 例,正常无感染 36 例。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间差异比较采用 Fisher 检验,组间 C 反应蛋白比较采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 新生儿和母亲败血症特征分析 败血症组新生儿孕周和出生时体质量明显低于对照组,而新生儿出生 72 h 内 C 反应蛋白水平明显高于对照组;同时,败血症组新生儿母体血清 C 反应蛋白水平($3.61\pm 2.85\text{ mg/dL}$)也显著高于对照组($0.82\pm 0.73\text{ mg/dL}$),以上比较差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 新生儿和母亲败血症特征分析($\bar{x}\pm s$)

对象	败血症组($n=28$)	对照组($n=38$)	P
母亲			
白细胞计数(mm^3)	$14\ 253.00\pm 4\ 536.00$	$10\ 287.00\pm 3\ 527.00$	0.002
C 反应蛋白(mg/dL)	3.61 ± 2.85	0.82 ± 0.73	0.001
新生儿			
孕周(周)	30.50 ± 3.50	32.90 ± 2.80	0.003
出生体质量(kg)	$1\ 730.00\pm 783.00$	$2\ 061.00\pm 562.00$	0.052
白细胞计数(mm^3)	$16\ 154.00\pm 8\ 737.00$	$11\ 651.00\pm 5\ 374.00$	0.013
C 反应蛋白(mg/dL)	0.45 ± 0.48	0.22 ± 0.26	0.016

2.2 母体血清 C 反应蛋白诊断新生儿败血症的灵敏度和特异度 母体血清 C 反应蛋白在诊断新生儿败血症时 ROC 曲线下面积 $\text{AUC}=0.822\ 3$,标准误差为 0.042 ,临界值为 1.35 mg/dL ,此时的灵敏度为 72.0% ,特异度为 83.0% 。根据 ROC 曲线,设定母体血清 C 反应蛋白阳性组浓度为 C 反应蛋白大于或等于 1.35 mg/dL ,母体血清 C 反应蛋白阴性组 C 反应蛋白浓度小于 1.35 mg/dL 。见图 1。

2.3 母体血清 C 反应蛋白水平与新生儿败血症关系 根据母体血清 C 反应蛋白水平 ROC 曲线,分娩 72 h 内血清 C 反应蛋白大于或等于 1.35 mg/dL 为 C 反应蛋白阳性组,共 25 例;C 反应蛋白小于 1.35 mg/dL 为 C 反应蛋白阴性组,40 例。母体血清 C 反应蛋白阳性组宫内感染和其他炎症多于母体血清 C 反应蛋白阴性组,同时母体血清 C 反应蛋白阳性组白细胞计数明显增加。经比较,母体血清 C 反应蛋白阳性组生产的新生儿具有新生儿败血症危险关系更加密切, $\text{OR}=6.680$, $95\%\text{ CI}$ 为 $10.54(4.21\sim 26.58)$,两组新生儿患新生儿败血症百分

比比,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

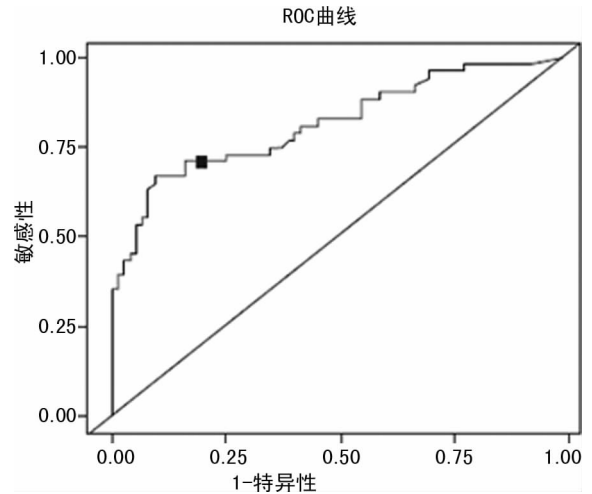


图 1 新生儿母体血清 C 反应蛋白水平 ROC 曲线

表 2 母体血清 C 反应蛋白水平与新生儿败血症关系

对象	C 反应蛋白阳性组($n=25$)	C 反应蛋白阴性组($n=40$)	P
母亲			
宫内感染[$n(\%)$]	15(60.0)	10(25.0)	0.018
其他感染[$n(\%)$]	1(4.0)	3(8.0)	0.155
白细胞计数($\bar{x}\pm s, \text{mm}^3$)	$14\ 025\pm 4\ 479$	$10\ 574\pm 3\ 876$	0.002
C 反应蛋白($\bar{x}\pm s, \text{mg/dL}$)	3.76 ± 2.38	0.63 ± 0.56	0.000
新生儿			
败血症组[$n(\%)$]	20(71.4)	8(28.6)	0.000
对照组[$n(\%)$]	5(13.5)	32(86.5)	

3 讨 论

C 反应蛋白作为判断感染的指标之一,可在多种感染情况下增高。研究表明,新生儿 C 反应蛋白水平与败血症状态呈统计学正相关^[6]。West 等^[7]对 420 例临床怀疑败血症的新生儿进行为期 6 个月的前瞻性研究,发现 C 反应蛋白检测新生儿败血症的灵敏度为 74.0% ,特异度为 74.1% ,阳性和阴性预测值分别为 68.4% 和 79.0% ,可快速检测新生儿败血症。因此,C 反应蛋白可以作为新生儿败血症的检测和治疗指标^[8-9]。

Chan 等^[10]研究发现,母体感染和细菌定植与新生儿感染密切相关,可导致早发性新生儿败血症的发生,使第 1 周出生的婴儿大部分死亡,尤其是早产儿和体质量小于 $1\ 500\text{ g}$ 的新生儿。C 反应蛋白在母亲怀孕时保持一个常数值,在母体感染或新生儿感染后逐渐升高,在 $6\sim 12\text{ h}$ 后才能在血液中检测到,在细胞因子 IL-1、TNF、IL-6 等刺激下 48 h 使其达到最大值,并在 $8\sim 9\text{ h}$ 后逐渐减半^[11]。虽然分娩时抗菌药物预防可以显著降低早发型 B 组链球菌、大肠杆菌等宫腔内感染^[12],然而世界上对于早发性新生儿败血症的危险因素和发生途径却知之甚少。因此,采用母亲分娩 72 h 内血清检测联合应用其他实验室指标对于诊断早发性新生儿败血症具有重要的临床价值^[13]。

本研究以本院 2010 年 1 月至 2013 年 6 月间收治的 65 例早产新生儿及其母亲为研究对象,采集母亲分娩 72 h 内血清和新生儿血清,采用免疫比浊法测定血清 C 反应蛋白水平,分

析母体分娩后血清 C 反应蛋白水平与早发性新生儿败血症的关系。由于新生儿的免疫反应不成熟、免疫状态低下,与成人和年长儿相比,感染新生儿 C 反应蛋白水平较低为 1.1~3.6 mg/L,而且 C 反应蛋白水平与日龄有关。本研究通过建立母体血清 C 反应蛋白水平 ROC 曲线,确定母体血清 C 反应蛋白诊断早产和胎膜早破新生儿败血症的 ROC 节点为 1.35 mg/L,ROC 曲线下面积 AUC=0.822 3,说明母体血清 C 反应蛋白水平在诊断新生儿败血症中的准确性较高,灵敏度为 72.0%,特异度为 83.0%,与传统新生儿血清 C 反应蛋白检测方法比较,灵敏度和准确性均较高^[14-15]。

本研究发现,新生儿败血症组母体血清 C 反应蛋白水平显著高于对照组,可以看出母亲感染与新生儿败血症的发生密切相关。母体血清 C 反应蛋白阳性组新生儿败血症发生率为 71.4%,而母体血清 C 反应蛋白水平阴性组新生儿败血症发生率仅为 28.6%,经 Fisher 检验,两组新生儿败血症发生率差异有统计学意义($P<0.01$)。同时,在母体血清 C 反应蛋白阳性组,新生儿患新生儿败血症的危险系数是母体血清 C 反应蛋白阴性组的 10.54 倍,因此作者认为,母亲感染与母体血清 C 反应蛋白水平及新生儿败血症的发生密切相关,母亲分娩后 72 h 内的血清 C 反应蛋白可以预测新生儿败血症的发生。对胎膜早破或早产的孕妇分娩前积极治疗,快速检测血清 C 反应蛋白水平,产后进行密切观察,减少感染的发生,可以降低新生儿败血症的发生率和病死率。

参考文献:

- [1] 陈小琴,陈云.血清 IL-6、C 反应蛋白、PCT 水平对新生儿败血症的诊断价值[J].山东医药,2009,49(47):1-3.
- [2] Leviton A, Dammann O, Engelke S, et al. The clustering of disorders in infants born before the 28th week of gestation[J]. Acta Paediatr, 2010, 99(12):1795-1800.
- [3] Bhattacharyya K, Bandyopadhyay M, Karmakar BC, et al. A study on blood culture positivity and C-reactive protein variability in neonatal septicaemia at neonatal intensive care unit of a tertiary care hospital[J]. J Indian Med Assoc, 2012, 110(12):920-921, 925.
- [4] Papa F, Rongioletti M, Majolini MB, et al. Fast bedside measurement of blood count and C-reactive protein in newborns compared with conventional methods[J]. Clin

Lab, 2012, 58(9/10):951-957.

- [5] Boonkasidecha S, Panburana J, Chansakulporn S, et al. An optimal cut-off point of serum C-reactive protein in prediction of neonatal sepsis[J]. J Med Assoc Thai, 2013, 96 (Suppl 1):S65-70.
- [6] Coghe F, Orrù G, Ferraguti P, et al. C-reactive protein levels in the first days of Life: a systematic statistical approach[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25 (Suppl 5):S47-50.
- [7] West BA, Peterside O, Ugwu RO, et al. Prospective evaluation of the usefulness of C-reactive protein in the diagnosis of neonatal sepsis in a sub-Saharan African region[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2012, 1(1):22.
- [8] Nabulsi M, Hani A, Karam M. Impact of C-reactive protein test results on evidence-based decision-making in cases of bacterial infection[J]. BMC Pediatr, 2012, 12:140.
- [9] 李浩. C 反应蛋白与降钙素原对新生儿败血症早期诊断价值的系统评价[D].重庆:重庆医科大学,2012.
- [10] Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, et al. Risk of Early-Onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and Meta-Analysis[J]. PLoS Med, 2013, 10(8):e1001502.
- [11] Picklesimer AH, Jared HL, Moss K, et al. Racial differences in C-reactive protein levels during normal pregnancy[J]. Am J Obstet Gynecol, 2008, 199(5):523.
- [12] Shah BA, Padbury JF. Neonatal sepsis: an old problem with new insights[J]. Virulence, 2014, 5(1):170-178.
- [13] Jeon JH, Namgung R, Park MS, et al. Positive maternal C-reactive protein predicts neonatal sepsis[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1):113-117.
- [14] 钱国胜. C-反应蛋白检测在新生儿败血症中的应用价值研究[J].现代预防医学,2012,39(15):3834-3835, 3838.
- [15] Celik IH, Demirel FG, Uras N, et al. What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis? [J]. J Clin Lab Anal, 2010, 24(6):407-412.

(收稿日期:2014-06-16 修回日期:2014-08-04)

(上接第 4604 页)

to analysis in randomized controlled trials in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(3):349-355.

- [6] Chilcot J, Spencer BW, Maple H, et al. Depression and kidney transplantation[J]. Transplantation, 2014, 97(7):717-721.
- [7] Fadeyi EA, Stratta RJ, Farney AC, et al. Successful unintentional ABO-incompatible renal transplantation: Blood group A1B donor into an A2B recipient [J]. Am J Clin Pathol, 2014, 141(5):724-726.
- [8] Field M, Lowe D, Cobbold M, et al. The use of NGAL and IP-10 in the prediction of early acute rejection in highly sensitized patients following HLA-incompatible renal

transplantation[J]. Transpl Int, 2014, 27(4):362-370.

- [9] Locatelli F, Cavalli A, Viganò SM, et al. Lessons from recent trials on hemodialysis[J]. Contrib Nephrol, 2011, 171:30-38.
- [10] Jain AK, Sontrop JM, Perl J, et al. Timing of peritoneal dialysis initiation and mortality: analysis of the Canadian Organ Replacement Registry[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(5):798-805.
- [11] Murea M, James KM, Russell GB, et al. Risk of catheter-related bloodstream infection in elderly patients on hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(4):764-770.

(收稿日期:2014-05-27 修回日期:2014-07-04)