

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.016

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190808.1737.002.html(2019-08-09)

血清高敏 C-反应蛋白联合降钙素原对足月新生儿败血症 并发化脓性脑膜炎的预测价值

方 瑞,都鹏飞[△]

(安徽医科大学第二附属医院儿科,合肥 230000)

[摘要] **目的** 探讨血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)联合降钙素原(PCT)对足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的预测价值。**方法** 选取 2014 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日于该院确诊为足月新生儿败血症患儿 73 例作为研究对象。采用回顾性分析方法,收集所有患儿的性别、胎龄、出生体质量等一般临床资料,以及血清 hs-CRP 及 PCT。根据患儿是否并发化脓性脑膜炎,将其分为单纯败血症组和败血症并发化脓性脑膜炎组。通过二元 Logistic 回归分析方法构建回归方程,并对受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。**结果** 血清 hs-CRP 在单纯败血症组及败血症并发化脓性脑膜炎组的中位表达水平分别为 9.30、21.75 mg/L,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),PCT 在单纯败血症组及败血症并发化脓性脑膜炎组的中位表达水平分别为 1.01、8.87 ng/mL,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。将血清 hs-CRP 及 PCT 作为自变量,以是否并发化脓性脑膜炎作为二分类因变量,建立二元 Logistic 回归方程,结果提示血清 hs-CRP 及 PCT 均是足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的独立危险因素($OR = 1.064, 95\%CI: 1.001 \sim 1.131, P = 0.045; OR = 1.301, 95\%CI: 1.094 \sim 1.547, P = 0.003$)。依据 ROC 曲线分析结果显示,血清 hs-CRP、PCT 及联合指标(hs-CRP+PCT)对足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.85($95\%CI: 0.753 \sim 0.955, P < 0.01$),0.87($95\%CI: 0.786 \sim 0.956, P < 0.01$),0.92($95\%CI: 0.83 \sim 0.97, P < 0.01$)。根据 Yoden 指数最大原则,血清 hs-CRP 及 PCT 预测新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的最佳临界值分别为 11.42 mg/L、2.2 ng/mL,其灵敏度分别为 87.50%、91.67%,特异度分别为 77.55%、71.43%。**结论** 联合监测足月新生儿败血症血清 hs-CRP 及 PCT 水平对于足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎具有一定的预测价值,值得在临床借鉴。

[关键词] 高敏 C 反应蛋白质;降钙素;足月分娩;脓毒症;脑膜炎**[中图分类号]** R722.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4020-04

Predictive value of serum high-sensitivity C-reactive protein combined with procalcitonin for sepsis complicated with purulent meningitis in full-term neonates

FANG Rui, DU Pengfei[△]

(Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) combined with procalcitonin (PCT) for sepsis complicated with purulent meningitis in full-term neonates. **Methods** Seventy-three cases of full-term neonatal diagnosed with sepsis complicated with purulent meningitis in this Hospital from January 1, 2014 to December 31, 2018 were selected as the study subjects. General clinical data such as gender, gestational age, and birth weight, as well as serum hs-CRP and PCT, were collected by using retrospective analysis. According to whether the children were complicated with purulent meningitis, they were divided into the simple sepsis group and the sepsis complicated with purulent meningitis group. The regression equation was constructed by binary Logistic regression analysis methods, and the ROC curve was analyzed. **Results** The median expression levels of serum hs-CRP were 9.30 mg/L and 21.75 mg/L in the simple sepsis group and the sepsis complicated with purulent meningitis group, respectively, the median expression levels of PCT in the simple sepsis group and the sepsis complicated with purulent meningitis group were 1.01 ng/mL and 8.87 ng/mL, respectively, there were significant differences between the two groups of the two indicators ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that serum hs-CRP and PCT were independent risk factors for sepsis complicated with purulent meningitis in full-term neonates ($OR = 1.064, 95\%CI: 1.001 - 1.131, P = 0.045; OR = 1.301, 95\%CI: 1.094 - 1.547, P = 0.003$). The results of ROC curve analysis showed

that the ROC-AUC of serum hs-CRP, PCT and combined indicators (hs-CRP + PCT) for septicemia complicated with purulent meningitis in full-term neonates were 0.85 (95% CI: 0.753 - 0.955, $P < 0.01$), 0.87 (95% CI: 0.786 - 0.956, $P < 0.01$), 0.92 (95% CI: 0.83 - 0.97, $P < 0.01$), respectively. According to the maximum principle of Yoden index, the optimal threshold values of serum hs-CRP and PCT for predicting neonatal sepsis complicated with purulent meningitis were 11.42 mg/L and 2.20 ng/mL, respectively. The sensitivities were 91.67% and 87.50%, respectively, specialties were 77.55% and 71.43%, respectively. **Conclusion** The combined monitoring of serum hs-CRP and PCT levels has a certain predictive value for sepsis complicated with purulent meningitis in full-term neonates, which is worthy of clinical reference.

[Key words] high-sensitivity C-reactive protein; calcitonin; term birth; sepsis; meningitis forecasting

新生儿败血症是指新生儿期细菌或真菌侵入血液循环并生长繁殖,产生毒素所造成的全身性感染,是新生儿时期常见的感染性疾病,一般新生儿败血症中有一定概率会并发化脓性脑膜炎,其发生率占活产儿的 0.2%~1.0%,早产儿可高达 3.0%^[1]。近年来研究发现血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)及降钙素原(PCT)对于新生儿败血症的诊断具有一定的临床价值^[2-3],但 hs-CRP 及 PCT 对于足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎有无预测价值尚未见相关文献报道。本研究旨在通过回顾性分析方法,探讨血清 hs-CRP 及 PCT 水平对于足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的预测价值,为指导临床的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日在本院新生儿科住院的血培养阳性及临床诊断阳性的 73 例足月新生儿败血症患儿作为研究对象。其中男 41 例,女 32 例;平均胎龄(38.60±0.68)周,出生平均体质量(3 237.53±408.98)g。患者家属均知情同意并签订知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 方法 纳入研究的全部患儿入院时及使用抗菌药物前均行无菌操作留取静脉血标本送检双侧血培养,同时行 hs-CRP、PCT 等检查。一旦血培养结果阳性及临床诊断败血症,即行腰椎穿刺术并取脑脊液行常规检测及培养检查。根据脑脊液检查结果分为败血症并发脑膜炎组和单纯败血症组。

1.3 诊断标准 新生儿败血症诊断标准参考中华医学会儿科学分会新生儿组 2000 年昆明会议制订的《新生儿败血症诊疗方案》的诊断标准^[4],新生儿化脓性脑膜炎的诊断参考《实用新生儿学》关于化脓性脑膜炎的诊断标准^[1]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用百分率(%)或构成比表示。对于连续型计量资料,首先进行正态性检验,如果各组均满足正态分布且两组间方差齐,采用 t 检验进行组间比较;若以上条件不满足则采用非参数 Mann-Whitney U 检验;对于计数资料采用 χ^2 检验;采用二元 Logistic 回归分析方法构建回归方程,绘制血清 hs-CRP、PCT 水平及两者联合预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的受试者工作特征(ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(AUC),根据 Yoden 指数最大原则,确定血清 hs-CRP 及 PCT 水平预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的最佳临界值,并计算其敏感度及特异度。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般情况及实验室检查结果比较 73 例足月新生儿败血症患儿中并发脑膜炎 24 例(32.88%),单纯败血症 49 例(67.12%)。两组间在性别比、出生胎龄、出生体质量方面差异无统计学意义($P > 0.05$),而 hs-CRP 及 PCT 在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿一般情况及实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	败血症并发脑膜炎组($n=24$)	单纯败血症组($n=49$)	$\chi^2/Z/t$	P
性别(n)			0.445	0.583
男	15	26		
女	9	23		
胎龄($\bar{x} \pm s$,周)	38.55±0.54	38.71±0.89	0.781	0.441
出生体质量($\bar{x} \pm s$,g)	3 248.98±415.46	3 214.17±403.16	0.340	0.735
hs-CRP(mg/L)	21.75	9.30	4.891	<0.01
PCT(ng/mL)	8.87	1.01	5.122	<0.01

2.2 二元 Logistics 回归分析血清 hs-CRP、PCT 与足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的关系 Logistic 回归分析结果显示,血清 hs-CRP 及 PCT 升高均为足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的独立危险因素($OR = 1.064, 95\%CI: 1.001 \sim 1.131, P = 0.045$; $OR = 1.301, 95\%CI: 1.094 \sim 1.547, P = 0.003$), 见表 2。

2.3 血清 hs-CRP、PCT 及联合指标预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的 ROC 曲线分析结果 通过 ROC 曲线分析结果显示,血清 hs-CRP、PCT 水平及联合指标(hs-CRP+PCR)对足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的 AUC 分别为 0.85 (95% CI: 0.75~0.96, $P < 0.01$), 0.87 (95% CI: 0.79~0.96,

$P < 0.01$), 0.92 (95% CI: 0.83~0.97, $P < 0.01$)。根据 Yoden 指数最大原则,血清 hs-CRP 及 PCT 预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的最佳临界值分别为 11.42 mg/L, 2.2 ng/mL, 其灵敏度分别为 87.50%、91.67%, 特异度分别为 77.55%、71.43%。见表 3、图 1。

表 2 血清 hs-CRP 及 PCT 水平预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的二元 Logistics 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
血清 hs-CRP	0.062	0.031	4.033	0.045	1.064	1.001~1.131
PCT	0.263	0.089	8.823	0.003	1.301	1.094~1.547
常数项	-3.000	0.649	21.367	0.000	0.050	-

-:无数据

表 3 血清 hs-CRP、PCT 及联合诊断的 ROC 面积、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值及 Youden 指数

项目	AUC	阈值	Youden 指数	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
hs-CRP	0.85	11.42 mg/L	0.65	87.50	77.55	65.60	92.71
PCT	0.87	2.20 ng/mL	0.63	91.67	71.43	61.11	94.60
hs-CRP+PCT	0.92	-	0.69	95.83	73.47	63.90	97.31

-:无数据

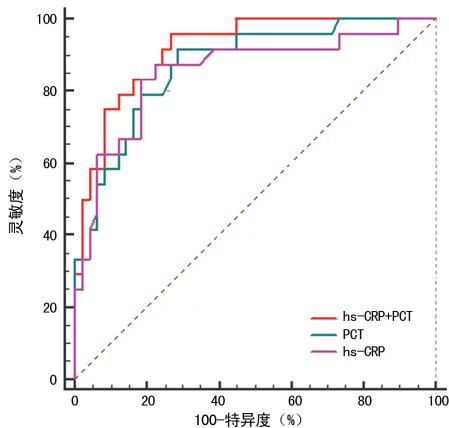


图 1 血清 hs-CRP、PCT 水平及两者联合对足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的 ROC 曲线

3 讨论

由于新生儿对外界环境的适应能力弱,抵抗力差,免疫功能低下,易受细菌侵犯而致全身感染,因此新生儿败血症是新生儿时期较为常见的感染性疾病。新生儿血脑屏障发育不完善,一旦血流发生感染,感染可通过血脑屏障至患儿中枢神经系统,是诱发化脓性脑膜炎的主要原因^[5]。新生败血症并发化脓性脑膜炎的概率较大,化脓性脑膜炎的确诊依据脑脊液常规检测及生化检测的判断,脑脊液培养的阳性率不高,考虑与行脑脊液检查前应用过抗菌药物有关^[6]。有文献报道新生儿败血症并发脑膜炎的概率为 10%~35%^[7]。本组资料显示足月新生儿败血症并发脑膜炎发生率达 32.88%,与相关文献报道相似。

有研究表明,急性反应相因子在新生儿败血症中具有重要作用,其中以 PCT 及 CRP 为代表^[8-10]。PCT 是一种糖蛋白,正常情况下稳定性较高,而在严重细菌感染性疾病中才出现明显升高^[11],有研究表明,PCT 在全身感染时比局部感染时升高明显,反映了感染的程度^[12]。CRP 是非特异性的急性时相蛋白,是临床最常用的感染性疾病和炎症性疾病诊断指标,在炎症感染时可显著升高^[13],有研究表明败血症患儿在血培养阳性前,PCT 及 CRP 急剧升高^[8]。血清 hs-CRP 与普通的 CRP 属同一种蛋白,可激活补体系统,可参与细菌免疫反应,可促进巨噬细胞与中性粒细胞的吞噬作用,因此可作为机体产生炎症反应的参照指标,当机体受到细菌感染时,血清 hs-CRP 水平明显升高,升高的幅度与细菌感染的程度相关^[14-15]。近年来,血清 hs-CRP 与 PCT 的检测逐渐应用于新生儿败血症的诊断。研究表明,联合血清 hs-CRP 及 PCT 可提高新生儿败血症的诊断价值^[16-18]。本研究显示败血症并发脑膜炎组患儿 hs-CRP 及 PCT 水平明显高于单纯败血症组,且通过二元 Logistic 回归分析显示血清 hs-CRP 及 PCT 水平升高均是足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的独立危险因素,提示血清 hs-CRP 及 PCT 可能作为预测是否并发化脓性脑膜炎的预测指标。

本研究结果显示,血清 hs-CRP 及 PCT 预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的 AUC 分别为 0.85

(95%CI: 0.75~0.96, $P < 0.01$), 0.87 (95%CI: 0.79~0.96, $P < 0.01$), 而联合指标则明显高于单独指标, 且灵敏度明显优于单独指标诊断。血清 hs-CRP 及 PCT 水平预测足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的最佳预测值分别为 11.42 mg/L, 2.2 ng/mL, 提示当血清 hs-CRP > 11.42 mg/L, PCT > 2.2 ng/mL, 此时足月新生儿败血症临床上更容易并发化脓性脑膜炎, 应引起医生的足够重视。

总之, 足月新生儿败血症并发化脓性脑膜炎的血清 hs-CRP 及 PCT 水平较未并发化脓性脑膜炎的明显升高, 同时监测其水平对于足月新生儿败血症是否并发化脓性脑膜炎具有一定的预测价值。

参考文献

- [1] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-347.
- [2] 张苏红, 任红娟, 王卫华, 等. PCT 含量检测对新生儿败血症辅助诊断及病情严重程度的评估价值[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(13): 1276-1279.
- [3] 王蕾, 王宗燕. CRP IL-6 PCT 水平变化在新生儿败血症诊断中的意义[J]. 河北医学, 2016, 22(10): 1593-1595.
- [4] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- [5] XU C, ZHU H, WU J. et al. Increased permeability of blood-brain barrier is mediated by serine protease during *Cryptococcus meningitis*[J]. J Int Med Res, 2014, 42(1): 85-92.
- [6] 吕剑, 易璐, 刘海英, 等. 早产儿败血症并发化脓性脑膜炎的临床分析[J]. 中南医学科学杂志, 2013, 41(5): 505-507.
- [7] 胡月圆, 李贵南, 孙正香, 等. 新生儿败血症并发化脓性脑膜炎临床分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2009, 24(6): 369-

370.

- [8] 陈素明, 何叶莉, 赵利利, 等. 降钙素原和 C 反应蛋白水平差值在早产儿败血症中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(18): 2725-2728.
- [9] 殷静. 血清超敏 C-反应蛋白, 降钙素原, 血小板参数在新生儿感染中的变化及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3539-3541.
- [10] 李维春, 张克昌, 杨续, 等. 降钙素原和 C 反应蛋白在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 中国当代医药, 2018, 25(4): 109-111.
- [11] 谷磊, 杨玉芹, 王霞. PCT, hs-CRP 及二者联合检测对新生儿败血症的诊断价值[J]. 检验医学, 2018, 33(07): 597-600.
- [12] 赵宏伟, 张俊玲. 联合检测 CRP PCT 对新生儿败血症早期诊断的价值[J]. 河北医学, 2014, 20(12): 2092-2094.
- [13] 何华云, 雷翠蓉, 陈新红, 等. 血清炎性因子、血小板相关指标单独及联合检测对新生儿细菌感染性败血症的诊断价值[J]. 山东医药, 2017, 57(2): 53-55.
- [14] 于波海, 余敏红, 张萌, 等. 降钙素原和超敏 C 反应蛋白预测败血症血液培养阳性的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(5): 659-661.
- [15] 贺军民. 新生儿败血症早期血清降钙素原及超敏 C 反应蛋白的变化特点[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(26): 151-152.
- [16] 魏良铜. 降钙素原及超敏 C 反应蛋白在诊断新生儿败血症中的临床价值[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(12): 9-12.
- [17] 马长武, 萧翡音, 黄小芹, 等. 降钙素原高敏 C 反应蛋白在新生儿败血症早期诊断中的价值[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(6): 676-677.
- [18] 邱海南. 血清 hs-CRP 和 PCT 水平检测对新生儿败血症的早期诊断及疗效判断价值[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(10): 1353-1355.

(收稿日期: 2019-03-05 修回日期: 2019-05-22)

(上接第 4019 页)

- 基因多态性的检测[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 208-213.
- [4] 姚懿桐, 王爽, 董天葳, 等. AGTR1 基因多态性与心血管疾病的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2016, 39(6): 16-18.
- [5] 许景峰, 刘静, 许茜, 等. 抗高血压药物相关基因多态性在中国汉族人群中的分布与检测[J]. 解放军药学报, 2011, 12(6): 471-474, 479.
- [6] 赵晓丽, 史琼华, 黄宏伟, 等. 云南地区汉族人群 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(8): 1052-1054.
- [7] 张国强, 刘俊, 徐文科, 等. 皖南某地汉族人群 CYP2C9 1075A>C 和 VKORC1 1639G>A 基因多态性研究[J]. 贵州医药, 2015, 11(11): 964-966.

- [8] 黄红, 陈波, 李燕, 等. 云南汉族原发性高血压 ACE 基因多态性与厄贝沙坦降压疗效相关性[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(7): 40-43.
- [9] 王绍红, 刘大男, 袁露, 等. 贵州布依族、汉族原发性高血压与 ACE 基因多态性的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(7): 1286-1289.
- [10] 张仁云, 杨楹, 邹连勇, 等. 中国汉族人群 CYP2D6, CYP3A5, CYP1A2 基因多态性研究[J]. 精神医学杂志, 2018, 31(2): 129-132.
- [11] 幸芦琴, 苏锦坤, 张建明, 等. 广东口岸原发性高血压患者基因库建设及应用[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2016, 39(3): 175-179.

(收稿日期: 2019-03-25 修回日期: 2019-08-11)