

联合 3 种不同诊断指标对新生儿败血症诊断价值分析

王婵¹ 朱武¹ 陈垣² 汪学耀³

[摘要] 目的:分析联合检测 CD14⁺/CD16⁺、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及降钙素原(PCT)3 种不同诊断指标对新生儿败血症的诊断价值。方法:将 2016-01—2018-03 收治的 66 例新生儿败血症患儿作为病例组,另同期选取 30 例健康新生儿为对照组。采集 2 组新生儿血清标本,CD14⁺/CD16⁺的检测采用流式细胞技术,TNF-α 的检测采用酶联免疫吸附法,PCT 的检测采用免疫发光法,并通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析单独或联合检测 CD14⁺/CD16⁺、TNF-α 及 PCT 对新生儿败血症的诊断效能,计算曲线下面积、敏感度及特异度。结果:病例组患儿血清 CD14⁺/CD16⁺、TNF-α 及 PCT 水平较对照组均显著升高(均 $P < 0.01$)。ROC 曲线结果显示,CD14⁺/CD16⁺ 以 8.48%、TNF-α 以 7.52 pg/ml、PCT 以 1.02 ng/ml 为诊断阈值时,三者联合检测对新生儿败血症的诊断效能最高,其曲线下面积为 0.85,灵敏度和特异度分别为 93.94%(62/66)、80.00%(24/30);CD14⁺/CD16⁺、TNF-α 及 PCT 单独检测对新生儿败血症的诊断效能较低,其 ROC 曲线下面积分别为 0.65、0.69、0.76,灵敏度分别为 69.70%(46/66)、77.27%(51/66)、80.30%(53/66),特异度分别为 66.67%(20/30)、73.33%(22/30)、70.00%(21/30)。三者在诊断阈值时联合检测与新生儿生后实验诊断结果基本一致,并无显著性差异($\chi^2 = 0.10, P = 0.75$)。结论:联合检测 CD14⁺/CD16⁺、TNF-α 及 PCT 对新生儿败血症具有良好的诊断价值,可视为临床重要的诊断方法。

[关键词] 新生儿败血症;CD14⁺/CD16⁺;肿瘤坏死因子-α;降钙素原;诊断价值

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.04.005

[中图分类号] R722.13 **[文献标志码]** A

Diagnostic value of combined detection of three different diagnostic indexes for neonatal septicemia

WANG Chan¹ ZHU Wu¹ CHEN Yuan² WANG Xueyao³

(¹Department of Clinical Laboratory, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital, Ankang, 725000, China; ²Department of Pediatrics, Ankang Traditional Chinese Medicine Hospital; ³Department of Clinical Laboratory, Third People's Hospital of Hanbin District)

Corresponding author: WANG Xueyao, E-mail: wxylgqzz@163.com

Abstract Objective: To analyze the diagnostic value of combined detection of CD14⁺/CD16⁺, tumor necrosis factor-alpha(TNF-α) and procalcitonin(PCT) in neonatal sepsis. **Method:** A total of 66 cases of neonatal sepsis in our hospital from January 2016 to March 2018 were selected as case group and 30 healthy neonates as control group. Serum samples were collected from two groups of neonates. CD14⁺/CD16⁺ was detected by flow cytometry, TNF-α was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and PCT was detected by immunoluminescence assay. The area, sensitivity and specificity of the receiver operating characteristic(ROC) curve were calculated. **Result:** The serum levels of CD14⁺/CD16⁺, TNF-α and PCT in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). ROC curve showed that when CD14⁺/CD16⁺ was 8.48%, TNF-α was 7.52 pg/ml, and PCT was 1.02 ng/ml, the combined detection of CD14⁺/CD16⁺ and TNF-α was the most effective in the diag-

¹安康市中医医院检验科(陕西安康,725000)

²安康市中医医院儿科

³汉滨区第三人民医院检验科

通信作者:汪学耀,E-mail:wxylgqzz@163.com

[7] 熊华平,吴志云,查本俊.急性高容量血液稀释联合控制性降压用于全髋关节置换术患者的临床观察[J].临床军医杂志,2015,43(11):843-847.
[8] 赵国文,赵兴昌,崔拥国,等.6%羟乙基淀粉预扩容对颅脑外伤患者围术期血流动力学及炎症因子的影响[J].海南医学院学报,2016,22(24):3065-3069.
[9] 张红梅,宋阳,邹明,等.骨科重症创伤患者血清白介素-6、肿瘤坏死因子-α、高敏 C 反应蛋白水平联合检测的临床价值分析[J].标记免疫分析与临床,2018,

25(9):1331-1334.

[10] 王继辉,张庆.急性高容量血液稀释联合控制性降压对脊柱手术患者全身炎症反应的影响[J].临床麻醉学杂志,2015,31(2):148-150.
[11] 王彩霞,段启瑞,王莹,等.急性高容量血液稀释对下肢缺血-再灌注损伤病人外周血细胞因子的影响[J].内蒙古医科大学学报,2018,40(5):508-510.

(收稿日期:2018-11-15)

nosis of neonatal sepsis. The area under the curve was 0.85, and the sensitivity and specificity were 93.94% (62/66) and 80.00% (24/30), respectively. The diagnostic efficiency of CD14⁺/CD16⁺, TNF- α and PCT alone was lower in neonatal septicemia. The ROC curves were 0.65, 0.69 and 0.76, with sensitivity of 69.70% (46/66), 77.27% (51/66) and 80.30% (53/66), specificity of 66.67% (20/30), 73.33% (22/30) and 70.00% (21/30), respectively. The results of combined detection of the diagnostic thresholds were basically consistent with those of postnatal infants, and there was no significant difference ($\chi^2 = 0.10, P = 0.75$). **Conclusion:** Combined detection of CD14⁺/CD16⁺, TNF- α and PCT might have a good diagnostic value for neonatal sepsis, which can be regarded as an important clinical diagnostic method.

Key words neonatal sepsis; CD14⁺/CD16⁺; tumor necrosis factor-alpha; procalcitonin; diagnostic value

新生儿败血症是新生儿时期常见的一种疾病, 是因致病菌侵入血循环, 并在血液中生长和增殖, 出现毒素, 导致急性全身性感染。随着病情的进展, 该病可由原发感染部位向骨髓、脑或心脏等其他重要脏器发展, 导致转移性脓肿, 严重时可引起死亡^[1-2]。尽早发现和有效控制病情进展是治疗新生儿败血症的关键所在, 而血培养是其中的可靠诊断依据, 但该操作过程复杂, 且耗时长, 故此对及早诊断该病极为不利, 而在临床应用中存在一定局限性^[3-4], 因此探索一种有效、快速且敏感的诊断方法显得尤为重要。既往研究指出^[5-6], 在新生儿败血症发病过程中, 机体可出现炎症反应, 使得体内产生大量免疫因子, 以清除侵入的病原体, 其中单核巨噬细胞在机体免疫防御过程中发挥着显著的作用, 以 CD14⁺、CD16⁺ 为常见。TNF- α 在机体受细菌内毒素刺激下可迅速大量生成, 在血浆中的浓度迅速升高。PCT 在机体因病原体感染后, 可出现

炎症反应, 且在炎症因子和细菌毒素的作用下使得大量 PCT 产生于肠道淋巴细胞、肺脏神经内分泌细胞、肝脏单核巨噬细胞等^[7]。为此, 本研究通过血清学检测, 分析联合检测降钙素原 (procalcitonin, PCT)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)、CD14⁺/CD16⁺ 3 种不同诊断指标对新生儿败血症的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 资料

将我院 2016-01—2018-03 收治的 66 例新生儿败血症患儿作为病例组, 包括肺炎克雷伯杆菌阳性 9 例, 溶血性葡萄球菌阳性 10 例, 大肠埃希菌阳性 17 例, 皮葡萄球菌阳性 30 例。同期选取 30 例健康新生儿为对照组。2 组新生儿性别、孕周、日龄及出生体重比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表 1。2 组新生儿的家属均自愿签署知情同意书。

表 1 2 组新生儿临床基本资料的比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	男/女/例	孕周/w	日龄/d	出生体重/g
对照组	30	18/12	37.79 \pm 2.14	8.96 \pm 2.16	3 290.67 \pm 321.54
病例组	66	38/28	37.25 \pm 2.45	9.04 \pm 2.19	3 367.96 \pm 322.85

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 病例组经病史、临床症状、超声表现、CT 表现、血培养 (实验室检查) 或血常规等综合检查确诊为新生儿败血症; 对照组均为健康新生儿, 无急慢性疾病。排除标准: 伴有严重凝血系统疾病、免疫缺陷家族史、先天性免疫缺陷等; 伴有染色体疾病、先天畸形等; 伴有心、脑、肺、肝、肾等重要脏器功能不全。

1.3 检测方法

2 组新生儿均于入组后次日采集清晨上肢静脉血 5 mL, 将血标本放置于无菌抗凝试管中, 采用常规棉签止血, 对新生儿血清 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 的水平进行检测。其中, CD14⁺/CD16⁺ 的检测采用流式细胞技术 (流式细胞分析仪产自美国 Becton Dickinson 公司, 型号为 FACSCalibur) 及配套试剂盒; 采用全自动生化分析仪 (产自

美国贝克曼公司, 型号为 AU5800) 对 TNF- α 和 PCT 的水平进行检测, TNF- α 的检测采用酶联免疫吸附法, PCT 的检测采用免疫发光法, 检测试剂盒购自北京百奥森泰生物技术有限公司, 严格按照试剂盒说明书指示完成检测操作。

1.4 统计学方法

将数据录入 SPSS 23.0 版统计学软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并采用 t 检验, 计数资料的比较则用 χ^2 检验, 通过绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析单独或联合检测 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 对新生儿败血症的诊断效能, 计算曲线下面积、敏感度及特异度, 其中敏感度 = 真阳性 / (真阳性 + 假阴性) \times 100%, 特异度 = 真阴性 / (真阴性 + 假阳性) \times 100%, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组新生儿血清 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 、PCT 水平的比较

病例组患儿血清 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 水平较对照组均显著升高(均 $P < 0.01$), 见表 2。

2.2 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 单独或联合检测对新生儿败血症诊断效能 ROC 曲线结果显示

CD14⁺/CD16⁺ 以 8.48%、TNF- α 以 7.52 pg/ml、PCT 以 1.02 ng/ml 为诊断阈值时, 三者联合检测对新生儿败血症的诊断效能最高, 其曲线下面积为 0.85, 灵敏度和特异度分别为 93.94% (62/66)、80.00% (24/30); CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及

PCT 单独检测对新生儿败血症的诊断效能较低, 其 ROC 曲线下面积分别为 0.65、0.69、0.76, 灵敏度分别为 69.70% (46/66)、77.27% (51/66)、80.30% (53/66), 特异度分别为 66.67% (20/30)、73.33% (22/30)、70.00% (21/30)。见图 1。

2.3 联合检测与实验诊断对新生儿败血症诊断效能的比较

CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 的诊断阈值分别为 8.48%、7.52 pg/ml、1.02 ng/ml 时, CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 联合检测与新生儿生后实验诊断结果基本一致, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.10, P = 0.75$), 见表 3。

表 2 2 组新生儿血清 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 水平的比较

组别	例数	CD14 ⁺ /CD16 ⁺ /%	TNF- α /(pg · ml ⁻¹)	PCT/(ng · ml ⁻¹)
对照组	30	7.70 ± 1.22	6.33 ± 1.98	0.90 ± 0.25
病例组	66	10.09 ± 2.84	24.98 ± 6.43	5.86 ± 1.62
χ^2		4.42	15.52	16.63
P		<0.01	<0.01	<0.01

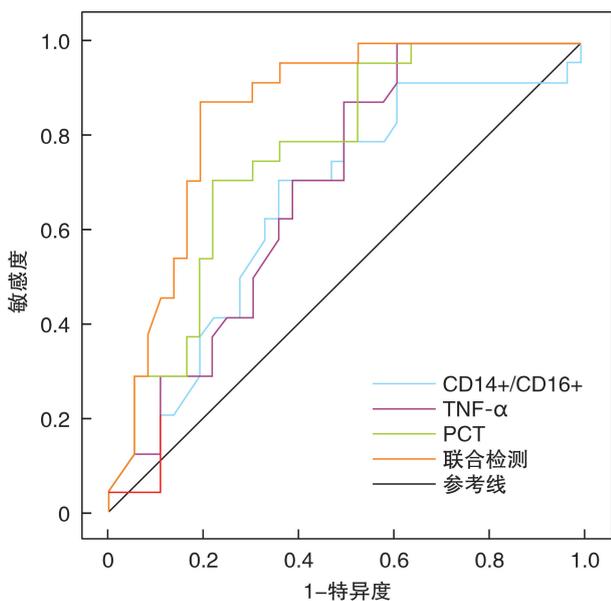


图 1 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 单独或联合检测诊断新生儿败血症的 ROC 曲线

表 3 CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及 PCT 联合检测与实验诊断对新生儿败血症诊断效能的比较

实验诊断	CD14 ⁺ /CD16 ⁺ 、TNF- α 及 PCT 联合检测		合计
	阳性	阴性	
阳性	62	4	66
阴性	6	24	30
合计	68	28	96

3 讨论

败血症是严重危及新生儿生命的疾病之一, 此类患儿死亡率较高^[8]。新生儿败血症是临床常见性的感染性疾病之一, 临床症状主要表现在关节痛、休克、肝脾肿大、高热等, 因新生儿免疫系统尚未成熟, 其免疫功能低下, 发病急, 且险恶, 可导致全身性广泛炎症反应, 严重者可侵及机体重要脏器如骨髓、脑、心等形成转移性脓肿^[9], 对患儿的生命安全极为不利。该病早期多伴有不典型的临床症状, 因此如何有效、快速且准确鉴别与诊断新生儿败血症以有效控制病情进展, 改善患儿预后, 确保生命安全仍是目前急需解决的一大问题。既往研究指出^[10], 新生儿败血症是因病原体侵入患儿血液中, 且生长和繁殖, 同时因细菌毒素而引起, 可导致机体严重炎症反应, 使得多种炎症因子在血清中的浓度迅速升高, 故此临床通过检测这些炎症因子对该病的诊断具有重要的评估价值。

在单核细胞中, CD14⁺/CD16⁺ 在正常情况下的占比 < 10%, 但在机体发生免疫反应时, 可诱导单核细胞进行分化, 使得 CD14⁺/CD16⁺ 的比值升高, 进一步诱导 T 淋巴细胞进行分化和成熟, 使之成为具有免疫活性的 T 细胞并在免疫反应中发挥重要作用。TNF- α 是机体内常见性的细胞因子之一, 可通过诱导内皮细胞与吞噬细胞等生成多种炎症因子, 如 IL-1 等^[11], 引起炎症及组织受损, 故其在炎症反应中扮演着重要的角色。PCT 是机体内的一种糖蛋白, 亦是降钙素的前体物质, 同时是非甾体炎抗炎物质之一, 其分子量为 13 kD, 由 116

个氨基酸组成^[13]。PCT在正常情况下由甲状腺C细胞合成,其在血清中的浓度较低,主要起到调节细胞因子的作用^[14]。有研究指出,在机体受脓毒症、真菌、寄生虫、细菌及多脏器功能衰竭等情况时,PCT在血浆中的浓度迅速升高,故此可作为一个急性参数用于鉴别与诊断细菌性与非细菌性感染及炎症^[15]。

本研究发现,病例组患儿血清CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及PCT水平较对照组均显著升高。分析其原因,一方面,可能因新生儿败血症在发病观察组,因病原体的侵入,使得毒素大量产生,诱发机体严重炎症反应,使得PCT等炎症因子在机体血清中的浓度迅速升高,且诱导TNF- α 在机体内大量生成,造成炎症和组织损伤。另一方面,因病原体侵袭机体后,机体免疫系统可做出相应的免疫防御反应,诱导单核细胞进行分化及成熟,使得CD14⁺/CD16⁺在单核细胞中的比例升高,诱导T淋巴细胞成为具有免疫活性的T细胞,使之发挥清除及灭杀体内病原体的作用,因此CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及PCT在血清中的水平较健康人群明显升高,故此通过检测三者的浓度可在一定程度上反映新生儿败血症的发生和发展。此外,本研究经ROC曲线结果显示,CD14⁺/CD16⁺以8.48%、TNF- α 以7.52 pg/ml、PCT以1.02 ng/ml为诊断阈值时,三者联合检测对新生儿败血症的诊断效能最高,其曲线下面积为0.85,灵敏度和特异度分别为93.94%、80.00%;CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及PCT单独检测对新生儿败血症的诊断效能较低,其ROC曲线下面积分别为0.65、0.69、0.76,灵敏度分别为69.70%、77.27%、80.30%,特异度分别为66.67%、73.33%、70.00%。CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及PCT的诊断阈值分别为8.48%、7.52 pg/ml、1.02 ng/ml时,CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及PCT联合检测与新生儿产后实验诊断结果基本一致,差异无统计学意义。结果表明,联合检测CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及PCT对新生儿败血症具有良好的诊断价值,可作为临床诊断该病的重要依据。

综上所述,联合检测CD14⁺/CD16⁺、TNF- α 及PCT对新生儿败血症具有良好的诊断价值,可视为临床重要的诊断方法。

参考文献

[1] 李惠卿,陈日炳,唐万兵. PCT、hs-CRP和Nst分类计数联合检测在新生儿败血症诊断中的应用[J]. 热带医学杂志,2014,14(4):507-509.

- [2] 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.
- [3] Bhargava M, Saluja S, Sindhuri U, et al. Elevated mean neutrophil volume + CRP is a highly sensitive and specific predictor of neonatal sepsis[J]. Int J Lab Hematol,2014,36:e11-e14.
- [4] 陈国庆. 头孢噻肟联合丙种球蛋白治疗新生儿败血症的疗效及对C反应蛋白、降钙素原和CD64的影响[J]. 儿科药学杂志,2015,21(6):21-23.
- [5] Pontrelli G, De Crescenzo F, Buzzetti R, et al. Accuracy of serum procalcitonin for the diagnosis of sepsis in neonates and children with systemic inflammatory syndrome: a meta-analysis[J]. BMC Infect Dis,2017,17:302.
- [6] 赵玫,高瑾,崔珊. 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分析[J]. 中国现代药物应用,2016,10(2):15-16.
- [7] 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.
- [8] 谢文. 连续7年15424份新生儿血培养结果分析[J]. 临床血液学杂志,2017,30(6):416-420.
- [9] 倪志红. CRP、PCT、TNF- α 在新生儿败血症中诊断价值分析[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(19):157-158.
- [10] 郭大斌,陈丽,雷永珍,等. 大青龙汤联合西药治疗败血症的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2014,32(5):1216-1218.
- [11] 陆良华,丁晓春. IL-6、TNF- α 、PCT和CRP在新生儿败血症诊断中的意义[J]. 江苏医药,2015,41(12):1415-1417.
- [12] Aydemir C, Aydemir H, Kokturk F, et al. The cut-off levels of procalcitonin and C-reactive protein and the kinetics of mean platelet volume in preterm neonates with sepsis[J]. BMC Pediatr,2018,18:253.
- [13] Nakstad B. The diagnostic utility of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8, and hyaluronic acid in the Norwegian consensus definition for early-onset neonatal sepsis(EONS)[J]. Infect Drug Resist,2018,11:359-368.
- [14] Pravin Charles MV, Kalaivani R, Venkatesh S, et al. Evaluation of procalcitonin as a diagnostic marker in neonatal sepsis[J]. Indian J Pathol Microbiol,2018,61:81-84.
- [15] Quadir AF, Britton PN. Procalcitonin and C-reactive protein as biomarkers for neonatal bacterial infection[J]. J Paediatr Child Health,2018,54:695-699.

(收稿日期:2018-11-08)