

早发型新生儿败血症血小板计数对化脓性脑膜炎发生的预测研究

赵永萍¹ 肖宗莉¹ 侯仁红¹ 李世瑶¹ 胡伟¹

[摘要] **目的:**分析早发型新生儿败血症(early-onset neonatal sepsis, EOS)患儿血小板计数(PLT)对化脓性脑膜炎发生的预测效能,探讨 EOS 患儿化脓性脑膜炎发生的预测因子。**方法:**使用前瞻性队列研究的方法,入选 2019 年 12 月—2022 年 1 月在重庆市开州区人民医院诊断为 EOS 的 104 例新生儿作为研究对象,以明确诊断 EOS 至疾病完全康复为观察终点,统计化脓性脑膜炎发生情况。入院检查项目包括血常规参数、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素(IL)-6 等炎症指标。使用 logistic 回归分析 PLT 与 EOS 患儿化脓性脑膜炎发生的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,检验 PLT 对 EOS 患儿化脓性脑膜炎发生的预测效能。**结果:**共收录 104 例 EOS 患儿,治疗期间 6 例符合剔除标准,最终 98 例完成研究。98 例新生儿 PLT 检测结果为 $(100.09 \pm 14.81) \times 10^9/L$,发生化脓性脑膜炎 20 例,发生率为 20.41%(20/98)。PLT $< 100 \times 10^9/L$ 的患儿中性粒细胞,血清 CRP、PCT、IL-6 水平均高于 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 的患儿,淋巴细胞低于 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 的患儿,化脓性脑膜炎发生率高于 PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 的患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistic 回归数据显示,PLT 减少,CRP、PCT 高表达均能够增加 EOS 患儿并发化脓性脑膜炎的风险($P < 0.05$)。ROC 曲线数据显示,PLT 预测 EOS 患儿化脓性脑膜炎发生风险的曲线下面积(AUC)为 0.813,具有一定预测价值。**结论:**EOS 患儿 PLT 减少能够导致治疗期间化脓性脑膜炎风险增加,检测 PLT 能够预测 EOS 并发化脓性脑膜炎的风险。

[关键词] 早发型新生儿败血症;化脓性脑膜炎;血小板;预测效能

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.005

[中图分类号] R722.13 **[文献标志码]** A

Predictive study of platelet count in early-onset neonatal sepsis on occurrence of purulent meningitis

ZHAO Yongping XIAO Zongli HOU Renhong LI Shiyao HU Wei

(Department of NICU, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing, 405400, China)

Corresponding author: HU Wei, E-mail: huwei1463@163.com

Abstract Objective: To analyze the predictive effect of platelet count on the occurrence of purulent meningitis in the children with early-onset neonatal sepsis(EOS), and explore the predictive factors of the occurrence of purulent meningitis in the children with EOS. **Methods:** A prospective cohort study was used to select 104 neonates who were diagnosed with EOS in the People's Hospital of Kaizhou District of Chongqing from December 2019 to January 2022 as the study objects. The observation endpoint was from clear diagnosis of EOS to complete recovery of the disease, and the incidence of purulent meningitis was counted. The items of admission examination include blood routine parameters, C-reactive protein(CRP), procalcitonin(PCT), interleukin(IL) -6 and other inflammatory indicators. Logistic regression was used to analyze the relationship between platelet count and the occurrence of purulent meningitis in the children with EOS, draw the ROC curve of subjects, and test the predictive efficacy of platelet count on the occurrence of purulent meningitis in children with EOS. **Results:** Totally 104 EOS children were included. During the treatment, 6 patients met the exclusion criteria, and 98 patients completed the study. The platelet count of 98 neonates was $(100.09 \pm 14.81) \times 10^9/L$, 20 cases had purulent meningitis, the incidence was 20.41%(20/98). In children with platelet count $< 100 \times 10^9/L$, neutrophils(NE), serum CRP, PCT, and IL-6 levels were higher than those with platelets $\geq 100 \times 10^9/L$, lymphocyte and the incidence of purulent meningitis were lower than those with platelets $\geq 100 \times 10^9/L$. The difference was statistically significant($P < 0.05$). Logistic regression data showed that decreased platelet count and high expression of CRP and PCT could increase the risk of purulent meningitis in the children with EOS($P < 0.05$). The ROC curve data showed that the area under the curve(AUC) of platelet count predicting the risk of purulent meningitis in the children with EOS was 0.813, which had certain predictive value. **Conclusion:** The decrease of platelet count in the children with EOS can in-

¹重庆市开州区人民医院新生儿科(重庆,405400)

通信作者:胡伟,E-mail:huwei1463@163.com

crease the risk of purulent meningitis during treatment, and the detection of platelet count can predict the risk of EOS complicated with purulent meningitis.

Key words early-onset neonatal sepsis; purulent meningitis; platelet; predictive effectiveness

早发型新生儿败血症 (early-onset neonatal sepsis, EOS) 一般在出生后 3 d 内起病, 往往发生在早产、低出生体重的新生儿中, 这也导致 EOS 患儿的预后较差, 病死率高达 20%^[1]。在 EOS 的特征分析中发现, 化脓性脑膜炎会导致 EOS 患儿抗菌治疗难度增加, 住院时间延长, 是 EOS 预后不良的重要原因之一^[2]。最新共识中也提及, 约 23% 的 EOS 患儿可能合并化脓性脑膜炎, 但血培养阴性率高达 38%, 且明确诊断流程复杂, 往往会延误治疗时机^[3]。因此, 如何预测 EOS 患儿化脓性脑膜炎的发生值得临床深入探讨。血小板计数 (PLT) 在新生儿败血症中具有重要临床意义, 这是因为新生儿败血症的发生会导致内毒素释放并产生骨髓抑制, 从而导致 PLT 减少^[4]。大量研究也证实 PLT 减少提示新生儿败血症预后不良^[5-6], 这一结论提出使得 PLT 在新生儿败血症中的应用愈加广泛, 然而 PLT 能否预测 EOS 化脓性脑膜炎发生至今未得到证实。本研究通过分析 PLT 对 EOS 化脓性脑膜炎的预测效能, 探讨 EOS 化脓性脑膜炎的预测因子, 期望减少 EOS 化脓性脑膜炎的发生。

1 资料与方法

1.1 资料

使用前瞻性队列研究的方法, 入选 2019 年 12 月—2022 年 1 月在重庆市开州区人民医院诊断为 EOS 的新生儿作为研究对象。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则, 研究方案由重庆市开州区人民医院医学伦理委员会批准 (No: 2019 伦审 N-42 号)。

纳入标准: ① EOS 符合《新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版)》^[3] 中诊断依据; ② 在重庆市开州区人民医院完成分娩的新生儿; ③ 发病时间 ≤ 3 日龄; ④ 家属知晓研究内容, 签订知情同意书。排除标准: ① 先天性凝血功能障碍、免疫缺陷性疾病; ② 合并其他新生儿疾病; ③ 脏器功能发育不全; ④ 新生儿阿普加 (APGAR) 评分 < 8 分^[7]; ⑤ 产妇患有梅毒、艾滋病毒、病毒性肝炎等遗传性感染性疾病; ⑥ EOS 发病前因其他疾病转入 NICU; ⑦ EOS 诊断时已经发生化脓性脑膜炎。剔除标准: ① 新生儿夭折; ② 除化脓性脑膜炎外发生其他并发症; ③ 退出研究。

1.2 方法

1.2.1 检查项目 抽取新生儿外周静脉血 6 mL 分别放置在 2 支试管中, 主要检查项目为白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、中性粒细胞 (NE)、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、PLT、血红蛋白 (Hb)、血清 C 反应

蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白细胞介素 (IL)-6。血常规指标均使用血细胞分析仪检测, CRP、PCT 使用放射免疫法试剂盒检测, IL-6 使用酶联免疫吸附法试剂盒检测, 试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。

1.2.2 结局指标 以明确诊断 EOS 至患儿完全康复为观察周期, 将该过程中发生化脓性脑膜炎视为结局指标。化脓性脑膜炎诊断以腰椎穿刺结果为最终标准, 符合以下任意一项则行腰椎穿刺: ① 抗感染治疗效果不佳; ② 有临床表现且非特异性感染指标 ≥ 2 项阳性; ③ 血培养阳性。腰椎穿刺取脑脊液后 2 h 内完成检查, 脑脊液压力升高, 外观呈浑浊或脓性, 脑脊液中蛋白质含量增多, 糖含量减少, 氯化物减少; 血细胞数量增多, 以 NE 增多为主。符合上述脑脊液检查结果即评估为化脓性脑膜炎。

1.3 资料收集

收集患儿一般临床资料, 包括: 性别、胎龄、分娩方式、出生体重、胎膜早破 (premature rupture of fetal membranes, PROM) ≥ 18 h、感染病原谱、WBC、RBC、NE、嗜酸性粒细胞、PLT、Hb、CRP、PCT、IL-6。

1.4 统计学方法

研究数据使用 SPSS 25.0 软件处理, 计数资料使用例 (%) 表示, 使用 χ^2 检验; 使用 Shapiro-Wilk 检验计量资料, 服从正态分布的数据使用 $\bar{X} \pm S$ 表示, 组间比较使用独立样本 t 检验; 偏态分布数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 使用非参数 Mann-Whitney U 检验; 新生儿 EOS 患儿 PLT 对化脓性脑膜炎发生的影响使用 logistic 回归检验; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 以曲线下面积 (area under curve, AUC) 评估 PLT 对 EOS 发生化脓性脑膜炎的预测效能; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EOS 患儿 PLT 检测结果及化脓性脑膜炎发生情况

2019 年 12 月—2022 年 1 月连续入组 104 例 EOS 患儿, 治疗期间 2 例死于多器官功能衰竭, 3 例退出研究, 1 例发生新生儿坏死性小肠结肠炎, 均符合剔除标准, 最终 98 例完成研究。98 例新生儿 PLT 检测结果为 $(100.09 \pm 14.81) \times 10^9/L$, 发生化脓性脑膜炎 20 例, 发生率为 20.41% (20/98)。

2.2 不同 PLT 检测结果的 EOS 患儿一般资料比较 PLT $< 100 \times 10^9/L$ 的患儿 NE、血清 CRP、

PCT、IL-6 水平均高于 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 的患儿, 淋巴细胞低于 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 的患儿, 化脓性脑膜炎发生率高于 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ 的患儿, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 PLT 对 EOS 并发化脓性脑膜炎的影响

Logistic 回归数据显示, PLT 减少、CRP、PCT 高表达均能够增加 EOS 并发化脓性脑膜炎的风险 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 不同 PLT 检测结果的 EOS 患儿一般资料比较

一般资料	PLT < $100 \times 10^9/L$ (n=50)	PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ (n=48)	t/Z/ χ^2	P
性别/例(%)			1.974	0.160
男	34(68.00)	26(54.17)		
女	16(32.00)	22(45.83)		
胎龄/周	34.00(33.00,37.00)	33.50(33.00,36.50)	1.251	0.211
分娩方式/例(%)			0.352	0.553
剖宫产	40(80.00)	36(75.00)		
自然分娩	10(20.00)	12(25.00)		
出生体重/g	2 285.41 \pm 247.58	2 196.19 \pm 238.67	1.815	0.073
PROM \geq 18 h/例(%)			1.640	0.200
是	27(54.00)	32(66.67)		
否	23(46.00)	16(33.33)		
感染病原谱/例(%)			2.234	0.525
GBS	22(44.00)	15(31.25)		
大肠埃希菌	15(30.00)	18(37.50)		
李斯特菌	6(12.00)	9(18.75)		
铜绿假单胞菌	7(14.00)	6(12.50)		
WBC/($\times 10^9/L$)	27.50 \pm 4.16	26.75 \pm 4.35	0.941	0.349
RBC/($\times 10^{12}/L$)	4.00(4.00,4.00)	4.00(4.00,4.25)	1.069	0.285
NE/%	70.50 \pm 6.62	67.46 \pm 7.66	2.107	0.038
嗜酸性粒细胞/%	4.43 \pm 0.51	4.59 \pm 0.46	1.642	0.104
淋巴细胞/%	21.07 \pm 2.81	22.17 \pm 2.40	2.075	0.041
Hb/(g/L)	131.42 \pm 12.65	132.72 \pm 15.42	0.460	0.647
CRP/(mg/L)	12.64 \pm 1.65	11.42 \pm 1.56	3.772	<0.001
PCT/(ng/mL)	14.21 \pm 2.02	11.42 \pm 1.56	2.430	0.018
IL-6/(pg/mL)	241.31 \pm 17.86	231.03 \pm 19.48	2.726	0.008
化脓性脑膜炎/例(%)			5.782	0.016
是	15(30.00)	5(10.42)		
否	35(70.00)	43(89.58)		

表 2 PLT 对 EOS 并发化脓性脑膜炎的影响

项目	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
PLT	-0.094	0.043	4.781	0.029	0.910	0.736~0.990
NE	0.092	0.092	1.003	0.317	1.097	0.916~1.313
淋巴细胞	-0.523	0.273	3.668	0.055	0.593	0.347~1.012
CRP	0.866	0.403	4.609	0.032	2.377	1.078~5.242
PCT	0.866	0.425	4.145	0.042	2.378	1.033~5.475
IL-6	0.037	0.031	1.374	0.241	1.037	0.976~1.103
常量	-20.353	13.146	2.397	0.122	—	—

2.4 PLT 预测 EOS 并发化脓性脑膜炎的 ROC 曲线

ROC 曲线数据显示,PLT 预测 EOS 患儿化脓性脑膜炎发生风险的 AUC 值为 0.813,95%CI 0.722~0.903 ($P < 0.05$),当 PLT 截断值取 $91.5 \times 10^9/L$ 时,能够获得最佳灵敏度 0.821 和特异度 0.550,计算得出约登指数为 0.371。见图 1。

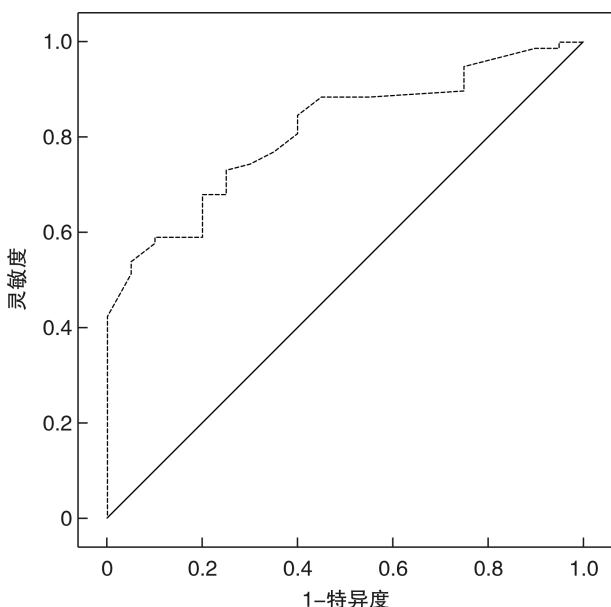


图 1 PLT 预测 EOS 并发化脓性脑膜炎的 ROC 曲线

3 讨论

本研究 98 例 EOS 患儿中化脓性脑膜炎发生率高达 20.41%。化脓性脑膜炎是 EOS 比较常见的并发症,EOS 并发化脓性脑膜炎会导致抗生素联合使用增多,且治疗时间长达 14~21 d,严重则需要更久^[8]。据文献报道,化脓性脑膜炎是导致新生儿致死致残的重要因素,即使存活的新生儿仍有 50%的可能性留有神经后遗症^[9]。因此,EOS 患儿并发化脓性脑膜炎必然会导致疾病负担增加。本研究将探讨 EOS 并发化脓性脑膜炎的预测因子,有望早期评估化脓性脑膜炎发生风险。

PLT 是凝血、止血的重要标志物,不仅在血栓形成、凝血过程中占据主导地位,且参与免疫应答、炎症反应、病原菌感染及组织修复等病理、生理反应,PLT 的这些生物学作用为新生儿败血症的研究开辟新的前景^[10-11]。长期以来,PLT 减少被认为是危重症患者死亡的独立因素和疾病严重程度的敏感指标,PLT 也因此成为临床判断疾病预后的不可或缺指标^[12]。在 PLT 与新生儿败血症的关系研究中,文献报道结果倾向于 PLT 减少导致感染程度增加,往往提示预后不良,其中一项纳入 980 例大样本的多中心研究显示,败血症患者在感染性休克早期即发生不同程度 PLT 减少,PLT 减

少能够解释新生儿败血症感染程度^[13]。本研究中,EOS 患儿 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 时,化脓性脑膜炎风险高达 30%,并伴随 NE、CRP、PCT、IL-6 等炎症因子表达增加,研究数据说明,EOS 患儿 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 时,病原菌感染和炎症程度处于进展趋势,导致化脓性脑膜炎风险增加。

相关研究报道,在感染过程中病原菌分泌产物能够导致血管内皮细胞损害,内皮细胞损害可导致 PLT 活化并释放大量细胞因子和血管活性胺等物质,其中包括众多炎症因子,这一过程被认为是“炎症风暴”效应的关键促发因素,同时也会导致 PLT 因过度消耗而减少^[14]。Dib 等^[15]研究报道,活化的 PLT 能够黏附白细胞至病原体感染区域并在该区域诱导大量细胞因子释放,促进宿主免疫系统的激活,导致局部炎症反应产生。因此有理由认为,PLT 减少提示 EOS 患儿病情往炎症风暴趋势发展,化脓性脑膜炎风险增加。本研究数据显示,EOS 患儿 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 时,NE、CRP、PCT、IL-6 等炎症因子表达相继增加,PLT 减少 ($OR = 0.910, 95\%CI 0.736 \sim 0.990$)、CRP ($OR = 2.377, 95\%CI 1.078 \sim 5.242$)、PCT ($OR = 2.378, 95\%CI 1.033 \sim 5.475$) 高表达均是导致 EOS 并发化脓性脑膜炎的风险因子。总而言之,PLT 活化是炎症反应进行性加重的关键指标,PLT 活化会导致自身过度消耗并减少,且增加 EOS 并发化脓性脑膜炎的风险。除此之外,本研究中 PLT 预测 EOS 患儿化脓性脑膜炎发生风险的 AUC 值为 0.813,PLT 减少至 $91.5 \times 10^9/L$ 时,提示化脓性脑膜炎风险增加,预测最佳灵敏度为 0.821。将 PLT 作为 EOS 病情监测的指标不仅能够评估病情进展,且对于化脓性脑膜炎的及时发现能够带来一定指导价值。

PLT 一直以来是新生儿败血症的常规检查项目,但至今缺少研究探讨 PLT 与 EOS 的深层关系。化脓性脑膜炎是 EOS 常见并发症,但临床诊断流程复杂、难度大,本研究证实 PLT 减少能够预测 EOS 并发化脓性脑膜炎的风险,这无疑为化脓性脑膜炎的及时发现提供有利的预测手段,此为本研究先进性。考虑将 PLT 用于 EOS 的监测项目中,对于改善 EOS 患儿预后的意义重大。但近期一项 meta 分析中提出,在败血症期间,PLT 可能表现为隐藏-再现的过程,导致 PLT 产生波动,检查结果受到一定影响,研究推荐动态检查 PLT 变化,综合评估患者评估^[16]。但本研究由于开展较早,尚未完善此结果,研究数据可能会与后期研究产生一定偏差,这也是本研究的局限,今后将以大样本量和动态测量的方式对 EOS 患儿 PLT 变化情况展开分析。

综上,EOS 并发化脓性脑膜炎与 PLT 减少有

关,PLT减少提示EOS炎症处于进行性发展阶段,化脓性脑膜炎风险增加。PLT能够作为EOS并发化脓性脑膜炎的预测指标,强调PLT检查有助于化脓性脑膜炎的及时发现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal Sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49-60.
- [2] 张敏,杨帆,程玲,等. 82例新生儿败血症病原学与临床特点[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(12): 1791-1795.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257.
- [4] Panda SK, Nayak MK, Thangaraj J, et al. Platelet parameters as a diagnostic marker in early diagnosis of neonatal sepsis-Seeking newer answers for older problems[J]. *J Family Med Prim Care*, 2022, 11(5): 1748-1754.
- [5] 林垦,刘鹏,杨锋,等. 新生儿败血症病原菌分布及血清炎症因子、血小板参数诊断价值分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(7): 701-704.
- [6] Arabdin M, Khan A, Zia S, et al. Frequency and severity of thrombocytopenia in neonatal Sepsis[J]. *Cureus*, 2022, 14(2): e22665.
- [7] Hodgins C. Apgar score[J]. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*, 1997, 26(1): 15-16.
- [8] Vilnits AA, Skripchenko NV, Gorelik EY, et al. Possibilities for optimizing the pathogenetic therapy of purulent meningitis in children[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2019, 119(12): 46-50.
- [9] 郑孟秋,曹传顶,丁颖,等. 81例新生儿化脓性脑膜炎临床分析[J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19(5): 440-446.
- [10] 张战强,张改玲,李文倩,等. 血小板数值与CD19-CAR-T细胞治疗难治/复发急性B淋巴细胞白血病疗效的关系[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(9): 674-676, 679.
- [11] Kerris EWJ, Hoptay C, Calderon T, et al. Platelets and platelet extracellular vesicles in hemostasis and sepsis[J]. *J Investig Med*, 2020, 68(4): 813-820.
- [12] Al Saleh K, AlQahtani RM. Platelet count patterns and patient outcomes in sepsis at a tertiary care center[J]. *Medicine*, 2021, 100(18): e25013.
- [13] Menard CE, Kumar A, Houston DS, et al. Evolution and impact of thrombocytopenia in septic shock: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(4): 558-565.
- [14] 岳福仁,闫瑞振,魏志斌,等. 血流感染患者血小板参数动态变化及其预后价值[J]. *临床检验杂志*, 2021, 39(7): 514-516.
- [15] Dib PRB, Quirino-Teixeira AC, Merij LB, et al. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(4): 1157-1182.
- [16] 周南君,汤展宏. 血小板减少症对脓毒症患者预后的影响:系统回顾和Meta分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(3): 238-242, 256.

(收稿日期:2022-12-30)