

脐血CRP、PCT联合胎盘病理检测对新生儿感染预警的研究进展

严 昕¹, 杨卓加², 祝传奇¹, 刘美娅¹, 赵 甲¹, 冶富娟¹, 白玉芳^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月1日; 录用日期: 2023年1月25日; 发布日期: 2023年2月3日

摘 要

新生儿感染是指新生儿期患儿因机体免疫功能不全, 易受病原菌侵袭而发生感染, 严重者可造成新生儿死亡。由于细菌学检查有周期较长、成本较高的缺点, 现临床上早期很难诊断新生儿感染性疾病, 所以亟需快速、高灵敏度和高特异度的实验室指标。本文旨在将脐血CRP、PCT联合胎盘病理检测作为新生儿感染的预警指标加以综述, 提供一些理论依据, 期望早期预测及诊断新生儿感染性疾病, 降低其病死率, 提高出生质量。

关键词

C-反应蛋白, 降钙素原, 脐血, 新生儿感染, 宫内感染

Research Progress of Detection of CRP and PCT in Cord Blood for Early Warning of Neonatal Infection

Xin Yan¹, Zhuojia Yang², Chuanqi Zhu¹, Meiya Liu¹, Jia Zhao¹, Fujuan Ye¹, Yufang Bai^{2*}

¹Institute of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 1st, 2023; accepted: Jan. 25th, 2023; published: Feb. 3rd, 2023

Abstract

Neonatal infection refers to the infection of children in neonatal period due to immune insuffi-
*通讯作者。

文章引用: 严昕, 杨卓加, 祝传奇, 刘美娅, 赵甲, 冶富娟, 白玉芳. 脐血 CRP、PCT 联合胎盘病理检测对新生儿感染预警的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 1185-1190. DOI: 10.12677/acm.2023.132163

ciency, easy to be attacked by pathogenic bacteria, and severe cases can cause neonatal death. Because bacteriological examination has the disadvantages of long cycle and high cost, it is difficult to diagnose neonatal infectious diseases in the early clinical stage. Therefore, laboratory indexes with high sensitivity and specificity are urgently needed. The purpose of this paper is to summarize the CRP and PCT of cord blood combined with placental pathological examination as early warning indicators of neonatal infection, and provide some theoretical basis, hoping to predict and diagnose neonatal infectious diseases early, reduce the mortality of neonatal infectious diseases, and improve the birth quality of newborns.

Keywords

C-Reactive Protein, Procalcitonin, Umbilical Cord Blood, Neonatal Infection, Intrauterine Infection

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

因新生儿早期免疫、呼吸、消化等各系统发育不完全,常导致新生儿感染,感染早期常没有明显的临床症状和体征,同时由于机体不能及时识别并消灭病原菌,导致感染扩散加速,病情进展迅速,进而发展为新生儿败血症、感染性休克、多脏器功能损害等一系列危及新生儿生命健康的危重症[1]。新生儿感染性疾病的早期诊断和临床预后的评估一直是临床医师的研究热点[2],影像学检查评估感染性疾病早期的灵敏度较低,检测血清学指标对于新生儿感染性疾病来说,无疑是最合适的,无论是早期诊断、治疗还是临床预后的评估,均能够提供有效的参考价值。现阶段,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)作为新生儿炎症最常用的标志物,在临床上用于早期诊断和监测病情。降钙素原(procalcitonin, PCT)与机体感染时的炎症严重程度呈正相关性,被认为在新生儿细菌感染性疾病发挥了较好的血清学优势。相关研究表明[3],CRP结合PCT检测在感染性疾病的诊断以及治疗中呈现较高的灵敏度。脐带血是胎儿刚娩出后最容易获取的血液,在采集过程中对母亲和新生儿的伤害最小。胎盘病理检查结果可反映胎儿在宫内的生存状况,在一定程度上体现了新生儿的感染情况。故本研究通过对脐血中CRP、PCT联合胎盘病理检测结果在新生儿感染性疾病中的预警作用加以综述。

2. 新生儿感染与宫内感染

新生儿感染(Neonatal infection)是新生儿高死亡率和高致残率的重要因素,据统计,全世界约160万/年活产新生儿因感染各种病原微生物死亡[4],约占儿童死亡率的10%。刘祥英[5]等在对2014年~2020年某院住院新生儿病死率及死亡原因分析的研究中发现,新生儿感染、先天畸形和坏死性小肠结肠炎是新生儿最主要的三大死因,文中指出新生儿感染也是导致早产儿死亡的主要原因。在新生儿期,因免疫功能不全而感染细菌、真菌、病毒等各种病原微生物引起的疾病称新生儿感染性疾病,其中细菌感染是最常见的类型[6]。在感染早期新生儿的症状常不典型,临床上诊断新生儿感染性疾病的金标准一直是血培养[7],由于该方法用时较长,一般不用于感染的早期诊断和病情进展的评估,因此寻找有效、敏感以及可快速反映患儿病情变化的实验室指标尤为重要。

宫内感染(intrauterine infection, IAI)指在孕妇妊娠期间因病原菌等微生物侵入羊膜腔内,导致羊水、

胎儿及胎盘(蜕膜、绒毛膜和羊膜)感染的一类疾病[8],也称绒毛膜羊膜炎。程荣琴,Adi [9] [10]等人统计国内外的宫内感染发生率分别为 0.67%~5.00%, 4.00%~10.50%,可见宫内感染已严重威胁到新生儿的生命安全。临床上引起宫内感染的致病菌较多,其中以细菌最常见,主要通过生殖道上行感染[11],可引起一系列并发症影响患儿预后,如:早产、新生儿呼吸系统疾病(新生儿肺炎、呼吸窘迫综合征)、新生儿败血症、坏死性小肠结肠炎等,严重者可危及母婴生命。迄今为止,胎盘病理检查仍然是诊断新生儿宫内感染的金标准[12],因该检查耗时长,确诊证据获得相对滞后,需快速且准确的指标进行早期诊断。早期诊断新生儿宫内感染是降低新生儿死亡率的关键,同时也可促进临床进行早期干预,达到早诊早治的目标。

3. CRP 与新生儿宫内感染

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种由肝细胞和脂肪细胞产生和释放的可反映炎症的急性期血浆蛋白,属于五聚蛋白家族中的一员,在参与炎症反应和适应性免疫应答的过程中发挥其独特作用[13] [14]。作为一种非特异性的全身性炎症标志物,CRP 在机体感染的急性期和组织损伤后呈大幅升高趋势,临床上将 CRP 常应用于多种感染性疾病的诊断和鉴别[15],也可在治疗时用于抗菌药物的指导,便于监测患儿病情。有研究表明[16],在机体受到以细菌为主的感染时 CRP 可出现明显升高,而遭受病毒等其它病原菌感染时仅有略微升高,由此可见,CRP 在不同病原菌感染时可表现为不同程度的增高。最近的荟萃分析证明,CRP 在新生儿败血症的诊断中具有良好的诊断价值,总体敏感性为 62%~70%,特异性为 74%~89% [17]。尹贵平[18]通过对新生儿肺炎的炎症指标检测中发现细菌性肺炎患儿中 CRP 的阳性检出率最高,远高于病毒性肺炎和其他肺炎患儿,因此可认为 CRP 是鉴别细菌性和其它病原菌感染性新生儿肺炎的依据。王刚[19]在研究中发现 CRP 以其高敏感度作为诊断新生儿败血症的敏感指标,敏感度高达 79.17%,特异度为 50%,CRP 在感染控制后明显下降[20],可见 CRP 在新生儿感染性疾病中的重要地位。MITHAL [21]等纳入 72 例早产儿进行巢式病例进行对照研究表明脐血 CRP 诊断新生儿早发型败血症(血培养阳性)的 AUC 为 0.961,截断值 0.25 mg/L。另一项包含 120 例足月儿的研究结果显示[22],脐血 CRP 诊断新生儿早发型败血症的 AUC 是 0.862。因此,得出结论:在血培养阳性的新生儿早发型败血症的诊断中,脐血 CRP 的决定性作用不容忽视,表明脐血 CRP 可预测新生儿宫内细菌感染。

4. PCT 与新生儿宫内感染

降钙素原(procalcitonin, PCT)是由甲状腺 c 细胞合成的,为降钙素的前体,在钙稳态中发挥重要作用。全身炎症可触发甲状腺外非神经内分泌降钙素基因表达[23]。正常人血清 PCT 含量极低,但当机体受到细菌攻击、全身性炎症反应综合征、脓毒症、急性和慢性肺炎时,促使机体产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、白介素-8 (IL-8)等多种炎症因子,这些炎症因子促进了 PCT 的增加[24],因此 PCT 作为早期诊断细菌感染的敏感指标至关重要[25],尤其是对新生儿因感染细菌后引起的宫内感染的诊断。同时,PCT 因其在细菌感染后含量增加,而在新生儿感染性疾病诊断中占有优势,疾病严重程度由其含量高低决定,抗菌药物治疗时间的有效性也通过其反映[26]。刁志英[27]等人指出血清 PCT 因其高敏感性和高精准确性的特点在新生儿感染性疾病中发挥了独特优势。Frendler [28]等也表明,PCT 在新生儿败血症的早期检测中有价值,并且已在革兰氏阴性感染中确定了 PCT 的最高水平。在另一项研究中 Lencot S [29]等人使用脐带血 PCT 水平来区分感染婴儿和健康婴儿,其临界值为 0.6 ng/ml。脐带血 PCT 水平高于 0.6 ng/ml 的婴儿接受诊断性检测,以评估早期新生儿感染。亦有研究表明[30],发生新生儿细菌感染后,PCT 浓度随感染程度的加重而升高。因此,及时检测脐血中 PCT 浓度有助于早期发现新生儿早发型感染,以脐血 PCT 作为预测新生儿重症感染的指标是可靠且有效的。

5. CRP、PCT 与新生儿宫内感染

CRP 及 PCT 作为检测细菌感染后的重要实验室标志物, 备受国内外相关领域研究人员的关注[31]。刘洋[32]等发现, CRP 和 PCT 以其高灵敏度可作为临床早期诊治细菌感染的良好指标。同时可避免因单一的血液检查指标, 如白细胞(white blood cell, WBC)和中性粒细胞百分比(neutrophil, N%)等诊断价值低而否定感染性疾病。张明霞[33]等人在相关研究中发现, 宫内细菌感染新生儿和绒毛膜炎产妇分娩新生儿脐血 CRP 和 PCT 水平阳性率均高于对照组, 表明以脐血 CRP 和 PCT 来预测新生儿宫内细菌感染的可行性。因而可知, CRP 和 PCT 作为新生儿感染性疾病的预测指标毋庸置疑[34], 二者联合诊断的灵敏度和特异度可达 90% 以上, 但其单独诊断时无法达到联合诊断的高效性及精确性, 临床上不推荐单独检测。

6. 脐血优势

临床上新生儿外周血抽取有一定难度, 因达不到标本检测后送检的及时性, 从而影响后期的诊疗效果。脐带血是婴儿娩出后第一时间获取的血液标本, 具有检测的时效性, 为避免对新生儿的侵袭性损伤, 可用脐带血代替新生儿外周血[35]。脐带取样是一种无痛技术[36], 获取简单、方便、快捷, 不仅可以减少新生儿医源性贫血的发生, 同时脐血标本检测结果也可在第一时间表明新生儿早期是否存在宫内感染。脐血标本收集与外周血相比, 不仅获取及时, 而且有损伤性小、安全性高、留血充分等优点, 不存在加重新生儿病情进展的可能, 最重要的是, 也可避开新生儿出生后炎症指标的生理性波动[37]。

7. 总结

新生儿感染性疾病由于其早期诊断指标的缺乏和临床表现的多种多样, 使得临床医生早期识别该病困难, 后期治疗达不到预期结果。早期发现并诊断新生儿宫内感染对新生儿感染性疾病来说是非常重要的, 诊断的及时性与诊疗方案密切相关。CRP 可由肝脏在应激、损伤、感染时大量合成和分泌, 进而活化成单核细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等加强炎症反应, 作为一种急性时相蛋白已成为诊断病原菌感染的常用指标。当机体感染时, 血清 PCT 由淋巴细胞、单核细胞以及巨噬细胞等大量免疫细胞聚集成, 短时间内血液 PCT 含量急剧增加, 已成为感染诊断的常规标志物。CRP 和 PCT 与全身炎症反应和感染性疾病均有关, 因此可作为新生儿感染的预警指标。脐血的采集是新生儿出生后第一时间的血液来源, 不仅能较早地诊断疾病并指导临床决策, 同时还可减少新生儿医源性损伤的可能。本研究意在选取灵敏度及特异度高的新生儿感染指标, 同时结合胎盘病理学检查结果, 期望能及早发现新生儿感染性疾病, 达到早期诊断、控制感染及提高预后水平的目的。

基金项目

基金项目编号: ASRF-2022-YB-11。

参考文献

- [1] 刘素粉, 江莲, 沈颖. C 反应蛋白, 降钙素原及外周血白细胞计数在新生儿感染诊断中的意义[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(1): 154-156.
- [2] 郭伟中, 蔡燕鸿, 吴盛桥. 血清降钙素原在新生儿感染性疾病诊断中的临床价值[J]. 中国实用医药, 2015(17): 64-65.
- [3] 周红娟, 高锦萍. WBC/hsCRP/PCT 在新生儿感染性疾病早期诊断中的价值[J]. 西部医学, 2015, 27(11): 1692-1694.
- [4] 魏克伦. 我国新生儿感染现状与展望[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(1): 1-2.

- [5] 刘祥英, 吴金星, 胡梅英, 等. 2014 年-2020 年某院住院新生儿病死率及死亡原因分析[J]. 中国病案, 2021, 22(11): 63-67.
- [6] 刘瑶, 刘捷. 新生儿感染性疾病的早期诊断[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(22): 1584-1586.
- [7] 王晶, 殷剑松, 吕君, 等. 血清降钙素原与超敏 C 反应蛋白对新生儿早发性细菌感染的诊断及疗效评估价值[J]. 中国实用医药, 2021, 16(11): 97-100.
- [8] 银益飞, 朱宝生. 常见宫内感染的母婴结局及干预对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(9): 806-811.
- [9] 程荣琴, 余蓓萌, 赵萍萍, 等. 产妇宫内感染对早产儿免疫功能及细胞因子水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(3): 448-451.
- [10] Aran, A., Rosenfeld, N., et al. (2016) Loss of Function of PCDH12 Underlies Recessive Microcephaly Mimicking Intrauterine Infection. *Neurology*, **86**, 2016-2024. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002704>
- [11] 徐郁, 李彩霞, 于晓霞, 等. PCT, IL-6 及 CRP 对新生儿宫内细菌感染的诊断价值[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(15): 2953-2955+2964.
- [12] 王慧英, 张蕊, 于莎莎, 李楠. 围生期宫内感染临床分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(6): 739-743.
- [13] Sproston, N.R. and Ashworth, J.J. (2018) Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- [14] Ngwa, D.N. and Agrawal, A. (2019) Structure-Function Relationships of C-Reactive Protein in Bacterial Infection. *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 166. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00166>
- [15] 黄美琼, 张广清, 葛晶晶, 等. 感染性疾病患儿血清降钙素原、CRP 及 WBC 的变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015(12): 1670-1671+1673.
- [16] 孙霆芳, 赵环宇. 83 例小儿急性下呼吸道感染的病原学检测及其分析[J]. 中国医学创新, 2018, 15(12): 34-37.
- [17] Brown, J.V., Meader, N., Wright, K., Cleminson, J. and McGuire, W. (2020) Assessment of C-Reactive Protein Diagnostic Test Accuracy for Late-Onset Infection in Newborn Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, **174**, 260-268. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.5669>
- [18] 尹贵平. 联合检测 CRP、心肌酶谱及血气分析在新生儿肺炎中的临床意义探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2016(2): 216-217+220.
- [19] 王刚, 郑平, 陶梦婕. PCT、CRP 和中性粒细胞联合检测在新生儿 败血症早期诊断中的应用观察[J]. 现代诊断与治疗, 2019, 30(11): 1937-1938.
- [20] 王浩龙. 降钙素原和 CRP 联合应用对新生儿科的临床意义[J]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(3): 53-54.
- [21] Mithal, L.B., Palac, H.L., Yogev, R., Ernst, L.M. and Mestan, K.K. (2017) Cord Blood Acute Phase Reactants Predict Early Onset Neonatal Sepsis in Preterm Infants. *PLOS ONE*, **12**, e0168677. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168677>
- [22] 卢卫娜, 卢红军, 刘军霞, 等. 脐血降钙素原和 C-反应蛋白检测对胎膜早破新生儿早发型败血症的诊断效能分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(A1): 15-18.
- [23] Chiesa, C., Pacifico, L., Osborn, J.F., et al. (2015) Early-Onset Neonatal Sepsis: Still Room for Improvement in Procalcitonin Diagnostic Accuracy Studies. *Medicine*, **94**, e1230. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001230>
- [24] Pontrelli, G., De Crescenzo, F., Buzzetti, R., et al. (2017) Accuracy of Serum Procalcitonin for the Diagnosis of Sepsis in Neonates and Children with Systemic Inflammatory Syndrome: A Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 302. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2396-7>
- [25] Becker, K.L., Snider, R. and Nysten, E.S. (2010) Procalcitonin in Sepsis and Systemic Inflammation: A Harmful Biomarker and a Therapeutic Target. *British Journal of Pharmacology*, **159**, 253-264. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00433.x>
- [26] Kurul, Ş., Simons, S.H.P., Ramakers, C.R.B., De Rijke, Y.B., Kornelisse, R.F., Reiss, I.K.M. and Taal, H.R. (2021) Association of Inflammatory Biomarkers with Subsequent Clinical Course in Suspected Late Onset Sepsis in Preterm Neonates. *Critical Care*, **25**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03423-2>
- [27] 刁志英, 刘天鉴, 钱爱民, 等. 降钙素原、C 反应蛋白及白细胞计数在诊断新生儿感染中的应用价值[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(4): 84-86.
- [28] Fendler, W.M. and Piotrowski, A.J. (2010) Procalcitonin in the Early Diagnosis of Nosocomial Sepsis in Preterm Neonates. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **44**, 114-118. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01230.x>
- [29] Lencot, S., Cabaret, B., Sauvage, G., et al. (2014) A New Procalcitonin Cord-Based Algorithm in Early-Onset Neonatal Infection: For a Change of Paradigm. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **33**, Article

No. 1229. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2065-3>

- [30] 郝玲, 刘桂玲. 降钙素原在新生儿败血症诊断中的价值[J]. 河北医药, 2010, 32(11): 1386-1387.
- [31] Gao, D.J., Chen, X.C., Wu, H., Wei, H.D. and Wu, J.L. (2017) The Levels of Serum Pro-Calcitonin and High-Sensitivity C-Reactive Protein in the Early Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease during Acute Exacerbation. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **14**, 193-198. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4496>
- [32] 刘洋, 江威, 韩伦英, 等. PCT、CRP、WBC 和 N%在细菌感染性疾病中的诊断价值评估[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(4): 641-644+652.
- [33] 张明霞, 赵瑞卿, 李庆霞, 等. 胎膜早破对新生儿宫内细菌感染的影响及与脐血 IL-6, PCT, CRP, TNF- α 相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(21): 4968-4970.
- [34] 陈霆, 燕旭东, 涂惠英, 等. PCT 及 CRP 联合检测在新生儿感染性疾病诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(5): 617-619+622.
- [35] 傅虹, 严海雅, 何珊珊, 倪建萍. 脐带血与新生儿外周血血型鉴定和抗体效价检测结果比较[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(3): 63-64.
- [36] 周欢. 脐带血降钙素原对早期诊断新生儿宫内细菌感染的临床应用研究[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 55-57.
- [37] Meena, J., Charles, M.V.P., Ali, A., *et al.* (2015) Utility of Cord Blood Culture in Early Onset Neonatal Sepsis. *The Australasian Medical Journal*, **8**, 263-267. <https://doi.org/10.4066/AMJ.2015.2460>