

血浆肝素结合蛋白、降钙素原、白介素-6在新生儿细菌性感染早期诊断中的应用价值研究

李兵杰, 蒋晓宏*

安徽医科大学附属巢湖医院, 安徽 合肥

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月22日

摘要

目的: 探讨血浆肝素结合蛋白(HBP)、降钙素原(PCT)、白介素-6 (IL-6)在新生儿细菌性感染早期诊断中的诊断价值。方法: 收集2022年10月至2023年9月安徽医科大学附属巢湖医院新生儿病房收治的细菌感染新生儿81例作为研究组, 另外选取单纯性高胆红素血症的新生儿78例作为对照组。在清晨相对空腹时抽取静脉血, 以免疫荧光干式定量法检测HBP水平, 以电化学发光免疫分析仪检测PCT及IL-6水平。通过对两组儿童血清HBP, PCT, IL-6水平进行分析, 并对其进行统计学分析, 并采用工作特性曲线对各感染指标进行独立测定和三种方法联合测定对新生儿细菌感染的诊断价值。结果: 感染组患儿血清HBP、PCT、IL-6水平较非感染组明显升高($P < 0.05$)。结果分析显示HBP、PCT、IL-6诊断新生儿早期细菌感染的曲线下面积(AUC)分别为0.916、0.723、0.770, 三者联合检测的曲线下面积(AUC)为0.936。结论: HBP对于早期诊断新生儿细菌性感染具有较高的临床价值, 三者联合检测诊断价值更高, 更有利于及时治疗。

关键词

肝素结合蛋白, 降钙素原, 白介素-6, 新生儿细菌性感染

Application Value of Plasma Heparin-Binding Protein, Procalcitonin and Interleukin-6 in Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection

Bingjie Li, Xiaohong Jiang*

Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

文章引用: 李兵杰, 蒋晓宏. 血浆肝素结合蛋白、降钙素原、白介素-6 在新生儿细菌性感染早期诊断中的应用价值研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1163-1168. DOI: 10.12677/acm.2024.143824

Abstract

Objective: To investigate the diagnostic value of plasma heparin-binding protein (HBP), procalcitonin (PCT) and interleukin-6 (IL-6) in the early diagnosis of neonatal bacterial infection. **Methods:** A total of 81 cases of neonatal bacterial infection admitted to the Department of Neonatology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University from October 2022 to September 2023 were selected as the study group, and 78 cases of neonatal with simple hyperbilirubinemia were selected as the control group (non-infected group). Venous blood was taken on an empty stomach in the early morning, and HBP levels were detected by immunofluorescence dry quantification, and PCT and IL-6 levels were detected by electrochemical luminescence immunoanalyzer. Comparison of HBP, PCT, and IL-6 in plasma was carried out. The detection results were statistically recorded and the diagnostic efficacy of individual and combined detection of each index in neonatal bacterial infection was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of HBP, PCT and IL-6 in the diagnosis of early neonatal bacterial infection were 0.916, 0.723 and 0.770, respectively, and the AUC of the combined detection of the three was 0.936. **Conclusion:** HBP has high clinical value in early diagnosis of neonatal bacterial infection, and the combined detection of HBP has higher diagnostic value and is more conducive to timely treatment.

Keywords

Heparin-Binding Proteins, Procalcitonin, Interleukin-6, Bacterial Infection in the Newborn

Copyright © 2024 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

细菌感染是导致新生儿死亡的重要因素[1] [2]。新生儿细菌感染发病迅速, 早期诊断比较困难, 如果不能得到有效的治疗, 很可能会威胁到儿童的生命[3]。有相关研究报道, 2015 年全世界有 60 万新生儿死于感染, 2016 年有调查显示新生儿败血症和其他新生儿细菌性感染在新生儿死亡中排名第三。微生物培养作为诊断细菌感染的“金标准”已被广泛应用[4], 然而其存在着培养周期长、需血量大、容易被污染、阳性率低等问题, 严重影响了临床的快速防控。肝素结合蛋白是一项新发现的感染标志物, 已经有多项研究表明它在脓毒症或其他感染性疾病的早期诊断中具有较高的应用价值[5] [6], 《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南》[7]中说明 HBP 可用于脓毒症的临床诊断。本研究为了找到更为准确且灵敏的诊断指标, 为临床早期诊断及治疗提供参考, 检测并分析了外周血肝素结合蛋白、降钙素原和白介素-6 等指标。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

统计自 2022 年 10 月至 2023 年 9 月安徽医科大学附属巢湖医院新生儿病房收治的细菌感染新生儿

81 例作为研究组, 另外选取非感染性疾病的新生儿 78 例作为对照组。感染组患儿中男 37 名、女 44 名, 出生时间 6~40 小时, 平均(21.75 ± 8.5)小时, 出生体重 2.81~3.96 公斤, 平均(3.2 ± 0.27)公斤; 对照组患儿中男 40 名、女 38 名, 出生时间 10~43 小时, 平均(24.88 ± 9.0)小时, 出生体重 2.7~4.2 公斤, 平均(3.3 ± 0.34)公斤。2 组患儿性别、出生时间、出生体重比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有参与者法定监护人均对本研究知情同意。

2.2. 选取标准

1) 纳入标准: 所有研究对象法定监护人均知情同意, 临床资料完整性良好; 经血常规+CRP、胸部仰卧位 X 线片等常规检查, 结合临床表现, 诊断为新生儿感染的患儿, 新生儿肺炎、新生儿脐炎、泌尿系感染等诊断标准参照《实用新生儿学》第 5 版[8]。2) 排除标准: 出生体重在 1500 克及以下的早产儿, 如有遗传代谢和内分泌疾病, 自身免疫性疾病, 恶性肿瘤, 严重创伤, 以及严重创伤的儿童; 而那些在入院之前就已经在医院或者已经使用了抗菌药物的儿童也不被包括在内。

2.3. 检测方法

所有受试对象均在入院当天 2 h 内相对空腹状态下抽取血液样本, 并且在 3 h 内送检。采用 Jet-iStar3000 型免疫荧光分析仪进行 HBP 的测定, 所用的仪器和试剂都是从中翰盛泰生物科技有限公司购买的, 所有的测试程序都是严格的按说明书进行的, HBP 含量以 ng/mL 表示。PCT 和 IL-6 检测设备为强生 5600 和 MAGICL6000, 具体检测步骤均严格按照试剂盒说明书进行, PCT 含量以 ng/mL 表示, IL-6 含量以 pg/mL 表示。

2.4. 观察指标

1) 比较两组患儿血浆中 HBP、PCT、IL-6 水平。2) 比较三种方法分别与组合对诊断效果的影响。3) 对各种方法的灵敏度和特异度进行比较。

2.5. 统计学方法

采用 SPSS26.0 统计软件进行数据的处理与分析。经正态性检验, HBP、PCT、IL-6 资料均呈偏态分布, 用中位数(百分位数) [M (P25, P75)]表示; 采用非参数秩和检验评价两组数据间的差异性。采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)比较各指标的诊断效能, 选取约登指数最大时的检测值作为该指标诊断疾病的临界值; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 2 组患儿血浆肝素结合蛋白、降钙素原、白介素-6 指标比较

感染组患儿的 HBP、PCT、IL-6 指标水平均高于非感染组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

Table 1. Comparison of HBP, PCT and IL-6 levels between the two groups of children [M (P25, P75)]

表 1. 2 组患儿 HBP、PCT、IL-6 水平比较[M (P25, P75)]

组别	例数	HBP (ng/mL)	PCT (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)
研究组	81	14.64 (11.96, 17.43)	1.64 (0.53, 3.92)	54.3 (23.65, 106.15)
对照组	78	8.02 (6.79, 9.65)	0.27 (0.12, 0.94)	15.85 (6.87, 31.95)
Z		-9.063	-4.862	-5.878
P		<0.001	<0.001	<0.001

3.2. 各项炎症指标对新生儿细菌性感染的诊断效能评估

根据图 1 ROC 曲线分析显示, HBP、PCT、IL-6 单独检测时的曲线下面积分别为 0.916、0.723、0.770, 三者联合检测的曲线下面积为 0.936, 大于单独检测时的曲线下面积, 见表 2。

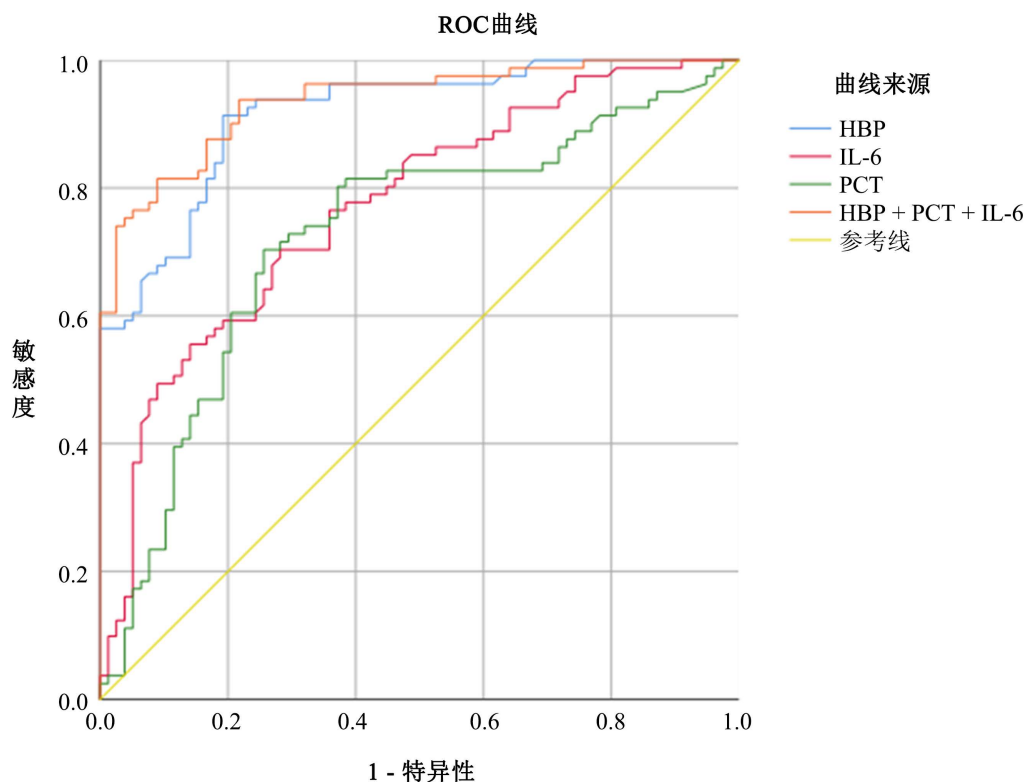


Figure 1. ROC curves of HBP, PCT, and IL-6 for the diagnosis of bacterial infections in neonates

图 1. HBP、PCT、IL-6 诊断新生儿细菌感染的 ROC 曲线

Table 2. Diagnostic efficacy of individual and combined tests for various inflammatory indicators in the diagnosis of bacterial infections in neonates

表 2. 各项炎症指标单独检测及联合检测对新生儿细菌感染的诊断效能

单项检测	约登指数	最佳 cut-off 值	AUC	灵敏度	特异度
HBP	0.722	10.180	0.916	0.914	0.808
PCT	0.448	0.812	0.723	0.704	0.744
IL-6	0.422	28.100	0.770	0.704	0.718
HBP + PCT + IL-6			0.936	0.815	0.910

4. 讨论

有研究显示, 因细菌感染所致新生儿死亡人数, 占到新生儿死亡人数的五分之一[9], 其中尤其新生儿肺炎是新生儿时期最多见的一种呼吸系统疾病之一, 有数据表明, 全世界每年大约有两百万新生儿因肺炎而死亡, 虽然给予了有力的支持性疗法, 并应用了抗生素, 但死亡率仍然下降缓慢[10]。所以, 对新

生儿肺炎的早期诊断, 对提高其存活率、减少治疗的延迟具有重要意义。降钙素原、白介素-6、C 反应蛋白、血常规检查中的白细胞、中性粒细胞计数等炎性指标可以反映细菌感染的发病情况和病情, 对细菌感染的早期诊断具有重要意义[11] [12] [13], 近年来, 随着医学技术的进展, 越来越多的实验室指标被发现与感染性疾病密切相关。

肝素结合蛋白是由中性粒细胞活化后分泌的一种蛋白质分子, 在中性粒细胞活化后, 由胞外分泌而被快速释放, 其释放速率远高于弹力蛋白酶和其它亲核物质[14]。89%的 HBP 在嗜中性白血球被特殊的细菌结构激发后, 会通过分泌反应快速地向周围环境中释放[15]。已有研究显示, HBP 可作为新生儿早期细菌感染的重要指标, 陈芬等[16]前期对轻、重型细菌感染新生儿进行的流行病学调查, 发现重症感染患儿血清 HBP 含量显著高于轻、未感染人群, 明确了 HBP 在小儿重症及轻型感染诊断中的应用价值, 为临床早期用药提供依据。封丹等[17]将 108 例败血症新生儿按感染轻重分为轻、重两组, 并设置 55 名正常对照, 检测血清 HBP 含量, 发现 HBP 在新生儿感染早期诊断中有很好的应用前景。本研究发现 HBP 在感染组患儿中明显高于非感染组, 当临界值为 10.18 ng/mL 时, HBP 诊断新生儿感染的灵敏度和特异度分别达到 91.4% 和 80.8%, 具有较佳的诊断效能。

PCT 是甲状腺组织中一种不含激素的活性糖蛋白, 它可以在病理情况下从甲状腺以外的组织和器官中分泌出来, 当被细菌感染后, PCT 的含量在 6 小时之内就会明显上升, 并且在 24 小时之内可以保持很高的水平, 所以可以通过 PCT 来判断是否存在细菌感染[18]。本项目的研究成果将为临床诊断脓毒症和重症感染提供新的思路, 为临床诊断和治疗提供新的思路。本研究发现, PCT 在感染组患儿中水平高于非感染组, 差异有统计学意义, 这表明 PCT 对新生儿感染诊断具有临床价值, 这与秦道建[19]等的研究结果一致。

IL-6 是一种多功能的多细胞性细胞因子, 它是由激活的 T 细胞和成纤维细胞所分泌的, 它可以对 B 细胞、内皮细胞等生长分化因子起作用, 从而提高 NK 细胞的杀伤能力[20]。正常情况下, IL-6 含量很低, 当严重感染时, 其浓度会迅速升高, 并能促进 PMN 的凋亡, 抑制炎症反应, 并促进巨噬细胞分泌转化生长因子, 造成身体的损伤, 从而抑制免疫功能[21]。本研究结果显示, IL-6 在感染组患儿中检测结果为 54.3 (23.65, 106.15) pg/mL, 明显高于非感染组, 差异有统计学意义, 提示 IL-6 在新生儿感染的早期诊断中具有较高的临床价值, 这与李真[22]等的研究结果一致。

本课题拟在前期研究基础上, 通过对早期细菌感染新生儿血清中 HBP, PCT, IL-6 含量的测定, 得出 HBP 的 AUC 为 0.916, PCT 的 AUC 为 0.723, IL-6 的 AUC 为 0.770, 可以得出三者对于新生儿细菌感染的早期诊断均有临床应用价值, 且 HBP 的诊断效能高于 PCT 和 IL-6, 但三者单独检测均有一定的局限性, HBP 是近年来才被发现的一个新的感染指标, 在有关领域中, 人们对其认识不足, 使用也比较少; 目前的检测手段以 ELISA 为主, 但操作繁琐, 耗时长, 不利于对疾病的早期诊断。

研究表明联合检测可以提高其对感染性疾病的诊断价值[23]。PCT 是一种较灵敏的感染指示物, 但其在新生儿 48 小时之内存在生理峰值的起伏, 缺乏确切的诊断门槛, 易造成延迟和假阳性[24]。有研究显示, IL-6 在诊断感染性疾病中更加敏感, 炎症发生后短时间内就会上升, 在新生儿败血症达到高峰浓度为 3 h, 在血循环中消失的时间为 6 h [25]。但由于血液样本的收集时间不易控制, 故其在临床上的应用价值也会受到一定的影响。因此三者联合检测可以互相弥补单独检测的局限性, 从研究结果来看, 三者联合检测的 AUC 为 0.936, 高于三者单独检测, 能提供更好的临床应用价值。

综上所述, HBP 是一种较为敏感的新生儿细菌感染标志物, 但其检测具有一定局限性, 血清 HBP、IL-6 和 PCT 三项指标的联合测定, 可以有效地诊断新生儿的细菌感染, 减少误诊和漏诊, 同时也为临床合理用药提供了依据。

参考文献

- [1] 于红霞. 血清 PCT 和 hsCRP 在新生儿细菌感染中的临床意义[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2020, 36(1): 43-45.
- [2] 张利华, 易婷婷, 徐永君. 细菌感染性肺炎新生儿血清 IL-6 与 PCT 和 hs-CRP 的表达及诊断价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(3): 453-457.
- [3] 贺丽丽. 192 株细菌感染性新生儿病原菌的分布特征及其药敏试验结果分析[J]. 抗感染药学, 2020, 17(9): 1290-1293.
- [4] 吴任贤, 廖承芳. 婴幼儿脓毒症临床特征与预后危险因素分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(9): 60-62.
- [5] 陈敏, 表佳辉, 杨舟鑫, 等. 肝素结合蛋白对成人脓毒症诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(3): 1224-1230.
- [6] 董照刚, 郑喜胜, 冯永利, 等. 肝素结合蛋白联合人体抗菌肽 LL-37 对脓毒症患者预后的评估价值[J]. 广东医学, 2020, 41(4): 396-399.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018) [J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(9): 567-588.
- [8] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [9] Huang, G., Li, X., Lu, D., et al. (2018) Lysozyme Improves Gut Performance and Protects against Enterotoxigenic *Escherichia coli* Infection in Neonatal Piglets. *Veterinary Research*, **49**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0511-4>
- [10] 祝丽丽. 长春市某医院新生儿肺炎的病例回顾性分析[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2017.
- [11] 吴小红, 颜海峰, 古裕鸟, 等. 感染标志物、炎症因子、血小板参数诊断新生儿早发型败血症的价值[J]. 中华医学感染学杂志, 2023, 33(7): 1090-1093.
- [12] 李静, 唐娜, 王长远, 等. 肝素结合蛋白、中性粒细胞与淋巴细胞比值和降钙素原在急诊老年脓毒症患者中的应用价值[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(4): 518-521.
- [13] 王感华. C 反应蛋白和白细胞与降钙素原对细菌感染诊断灵敏度的影响[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(29): 67-69.
- [14] 任玮, 吴淼, 魏捷, 等. 肝素结合蛋白、降钙素原和白细胞计数在脓毒症早期的临床对比初探[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1853-1856.
- [15] Yang, Y., Liu, G., He, Q., et al. (2019) A Promising Candidate: Heparin-Binding Protein Steps onto the Stage of Sepsis Prediction. *Journal of Immunology Research*, **2019**, e7515346. <https://doi.org/10.1155/2019/7515346>
- [16] 陈芬, 洪开听, 陈萍, 等. 肝素结合蛋白在儿童重症感染性疾病早期诊断中的应用价值研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(12): 972-973.
- [17] 封丹, 朱琼. 肝素结合蛋白对新生儿早期细菌感染性疾病诊断的参考价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 26(2): 232-235.
- [18] Schuetz, P., Beishuizen, A., Broyles, M., et al. (2019) Procalcitonin (PCT)-Guided Antibiotic Stewardship: An International Experts Consensus on Optimized Clinical Use. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **57**, 1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
- [19] 秦道建, 唐宗生, 陈淑丽, 等. 中性粒细胞 CD64 和降钙素原联合检测在新生儿细菌感染早期诊断中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(8): 872-876.
- [20] 惠正刚, 贺利军. 血清降钙素原与超敏 C-反应蛋白在新生儿感染性疾病中的表达及其临床评价[J]. 贵州医药, 2019, 43(7): 1135-1136.
- [21] 陈婧, 林祥芳. hs-CRP/PCT 及 NLR 对儿童非细菌性肺炎病原体的鉴别诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(20): 3042-3046.
- [22] 李真, 赵勇, 李俊杰, 等. IL-6、PCT、hs-CRP 和 WBC 在新生儿细菌感染性疾病早期诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 1-5.
- [23] 张国辉. 血液 HBP、CRP 和 WBC 联合检测对儿童脓毒症早期诊断价值研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 107-111.
- [24] Hamed, S., Behnes, M., et al. (2017) Diagnostic Value of Pentraxin-3 in Patients with Sepsis and Septic Shock in Accordance with Latest Sepsis-3 Definitions. *BMC Infectious Diseases*, **17**, Article No. 554. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2606-3>
- [25] Prashant, A., Vishwanath, P., Kulkarni, P., et al. (2013) Comparative Assessment of Cytokines and Other Inflammatory Markers for the Early Diagnosis of Neonatal Sepsis—A Case Control Study. *PLOS ONE*, **8**, e68426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068426>