

脐血炎症标志物预测胎膜早破新生儿败血症的价值

沈仁,刘红艳,许敏,林素琴,蔡萍萍

(玉环市人民医院新生儿科,浙江 玉环 317600)

摘要:目的 探讨胎膜早破产妇新生儿脐血中白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、血清淀粉样蛋白A(SAA)水平在新生儿败血症早期诊断中的价值。方法 选择2019年1月-2020年7月在玉环市人民医院产科出生且母亲胎膜早破>18h的160例新生儿作为观察组,母亲未发生胎膜早破的80例新生儿作为对照组。两组病例均检测脐血IL-6、hsCRP和SAA水平。观察组新生儿根据是否发生新生儿败血症,分为败血症组和非败血症组,比较各组脐血IL-6、hsCRP和SAA水平,并绘制其诊断新生儿败血症的ROC曲线。结果 观察组IL-6、hsCRP、SAA水平高于对照组($P<0.05$);败血症组IL-6、hsCRP和SAA水平高于非败血症组($P<0.05$);经ROC曲线分析显示,脐血IL-6、hsCRP、SAA及三者联合检测对诊断新生儿败血症准确性较高,曲线下面积分别为:0.943(95%CI:0.904~0.983)、0.897(95%CI:0.845~0.948)、0.885(95%CI:0.835~0.935)及0.967(95%CI:0.942~0.992)。脐血IL-6、hsCRP、SAA及三者联合检测诊断新生儿败血症的敏感度分别为76.21%、85.70%、88.11%及85.72%;特异度分别为:98.52%、80.31%、77.30%及94.42%。结论 胎膜早破产妇新生儿发生败血症风险增加,脐血IL-6、hsCRP和SAA检测有助于早期诊断新生儿败血症,其中IL-6的特异度较高,SAA的敏感度较高,三者联合检测预测新生儿败血症准确性较高。

关键词:白介素-6;超敏C反应蛋白;血清淀粉样蛋白A;新生儿败血症;胎膜早破

中图分类号:R722.13

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.20.026

文章编号:1006-1959(2021)20-0105-03

The Value of Umbilical Cord Blood Inflammatory Markers in Predicting Neonatal Sepsis with Premature Rupture of Membranes

SHEN Ren,LIU Hong-yan,XU Min,LIN Su-qin,CAI Ping-ping

(Department of Neonatology,Yuhuan People's Hospital,Yuhuan 317600,Zhejiang,China)

Abstract: Objective To investigate the value of interleukin-6 (IL-6), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and serum amyloid A (SAA) in the early diagnosis of neonatal sepsis in puerpera with premature rupture of membranes. **Methods** A total of 160 neonates born in the Department of Obstetrics of Yuhuan People's Hospital from January 2019 to July 2020 and whose mothers had premature rupture of membranes >18 h were selected as observation group, and 80 neonates whose mothers did not have premature rupture of membranes were selected as control group. The level of IL-6, hsCRP and SAA in cord blood were detected in both groups. The neonates in the observation group were divided into sepsis group and non-sepsis group according to whether neonatal sepsis occurred. The levels of IL-6, hsCRP and SAA in umbilical cord blood of each group were compared, and the ROC curve was drawn for the diagnosis of neonatal sepsis. **Results** The level of IL-6, hsCRP and SAA in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$); the level of IL-6, hsCRP and SAA in sepsis group were higher than those in non-sepsis group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that cord blood IL-6, hsCRP, SAA and its combined detection had high accuracy in the diagnosis of neonatal sepsis, and the area under the curve was 0.943 (95% CI:0.904-0.983), 0.897 (95% CI:0.845-0.948), 0.885 (95% CI:0.835-0.935) and 0.967 (95% CI:0.942-0.992), respectively. The sensitivity of umbilical cord blood IL-6, hsCRP, SAA and its combined detection in the diagnosis of neonatal sepsis was 76.21%, 85.70%, 88.11% and 85.72%, respectively; the specificity was 98.52%, 80.31%, 77.30% and 94.42%, respectively. **Conclusion** There is an increased risk of sepsis in neonates with premature rupture of membranes. The detection of umbilical cord blood IL-6, hsCRP and SAA is helpful for the early diagnosis of neonatal sepsis, among which the specificity of IL-6 is high, the sensitivity of SAA is high, and the combined detection of the three has a high accuracy in predicting neonatal sepsis.

Key words: Interleukin-6; Hypersensitive C-reactive protein; Serum amyloid A; Neonatal sepsis; Premature rupture of membranes

胎膜早破(PROM)是指产妇在临产前出现胎膜自然破裂,是产科常见的并发症;若胎膜早破时间长,产妇及胎儿感染风险增加^[1]。产妇宫内感染易引发胎儿炎症反应,从而增加新生儿出生早期发生感染性疾病的风险,尤以新生儿败血症危害性最大^[2]。新生儿败血症早期症状隐匿,缺乏特异性,加之新生儿免疫力低下,病情进展迅速,若不能及时有效治疗,可引起严重后果,是导致新生儿死亡的重要原因。因此,新生儿败血症的早期诊断显得尤为重要。目前诊断败血症的金标准是血培养阳性,但通常至少需要48~72h,且阳性率低,不能达到早期诊断的目的。因此,寻找能够在早期、快速、准确诊断新生儿

败血症的感染标记物,具有重要临床意义。本研究主要通过检测脐血白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hsCRP)、血清淀粉样蛋白A(SAA)水平,探讨其在新生儿败血症早期诊断中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月-2020年7月在玉环市人民医院产科出生且母亲胎膜早破>18h的160例新生儿作为观察组。另选择同期在玉环市人民医院产科出生的且母亲未发生胎膜早破的80例新生儿作为对照组。纳入标准:①胎膜早破的诊断标准符合第9版《妇产科学》^[3];②胎龄34~42周;③母亲分娩前无呼吸系统、消化系统等宫腔外感染表现,且产后无临床感染表现。排除标准:①新生儿存在新生儿呼吸窘迫综合征、严重先天畸形、染色体异常、遗传代谢性疾病者;②母亲合并肿瘤、严重内科疾病

基金项目:玉环市科技局项目(编号:2018057)

作者简介:沈仁(1984.11-),男,浙江台州人,硕士,副主任医师,主要从事新生儿临床工作

或有生殖道畸形等情况者;③新生儿出生时有窒息抢救史者。两组在母亲年龄、产次、性别、胎龄、出生体重比较,差异无统计学意义($P>0.05$),研究可行,见

表1。本研究已通过玉环市人民医院医学伦理委员会的审核批准,征得所有研究对象监护人的知情同意,并签署知情同意书。

表1 两组一般情况比较($n, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	母亲年龄(岁)	产次(初产/经产)	性别(男/女)	胎龄(周)	出生体重(g)
观察组	160	27.04±4.88	108/52	84/76	38.28±1.69	3291.88±492.62
对照组	80	26.99±4.94	45/35	38/42	38.33±1.64	3293.14±485.75
统计值		<i>t</i> =0.074	χ^2 =2.921	χ^2 =0.533	<i>t</i> =-0.246	<i>t</i> =-0.019
<i>P</i>		0.941	0.087	0.465	0.806	0.985

1.2 方法

1.2.1 早产儿与足月儿处理 母亲胎膜早破>18 h的早产儿(<37周)诊断疑似败血症收住新生儿科,给予抗菌药物治疗,每隔24 h复查血常规、hsCRP,2次阴性予以排除,停用抗菌药物;母亲胎膜早破>18 h的足月儿(≥37周),如无异常临床表现,母亲无绒毛膜羊膜炎则行产科观察,每隔24 h复查血常规、hsCRP,2次阴性予以排除。新生儿败血症诊断标准参照《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)》^[9]。

1.2.2 指标检测 两组新生儿娩出后立即使用无菌注射器抽取脐动脉血2 ml,静置于促凝管中,经3000 r/min离心15 min,将分离的血清放置在-80℃冰箱保存待测。IL-6检测采用化学发光法,试剂盒由西门子公司生产,hsCRP和SAA检测采用胶乳免疫比浊法,试剂盒分别由BECKMAN公司和宁波普瑞柏生物技术股份有限公司生产。

1.3 统计学方法 应用SPSS 23.0软件进行分析。计数资料比较采用Pearson χ^2 检验。符合正态分布、方差齐的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本*t*检验或单因素方差分析;不符合正态分布或方差不齐的

计量资料以[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,采用Kruskal-Wallis或Mann-Whitney *U*检验, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。绘制ROC,比较不同指标的诊断价值。

2 结果

2.1 观察组与对照组脐血IL-6、hsCRP和SAA水平比较 观察组IL-6、hsCRP、SAA水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.2 观察组中发生败血症者与未发生败血症者脐血IL-6、hsCRP和SAA水平比较 观察组中诊断为新生儿败血症者有42例,其中临床诊断新生儿败血症者30例,确诊新生儿败血症者12例,42例新生儿败血症均为早发型新生儿败血症。观察组中发生败血症者IL-6、hsCRP和SAA水平高于未发生败血症者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 脐血IL-6、hsCRP、SAA及三者联合检测预测新生儿败血症的价值 ROC曲线分析结果显示:脐血IL-6、hsCRP、SAA及三者联合检测均可预测新生儿败血症,根据曲线下面积,上述标志物预测价值大小由高到低依次为联合检测>IL-6>hsCRP>SAA,见表4、图1。

表2 两组脐血IL-6、hsCRP和SAA水平比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/ml)	hsCRP(mg/L)	SAA(mg/L)
观察组	160	5.00(3.50~13.38)	5.10(3.20~11.88)	4.70(3.20~11.90)
对照组	80	4.50(3.40~6.10)	4.00(3.10~6.30)	3.95(3.20~5.55)
<i>Z</i>		-2.610	-2.002	-2.891
<i>P</i>		0.009	0.045	0.004

表3 败血症与非败血症者IL-6、hsCRP和SAA水平比较[$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	IL-6(pg/ml)	hsCRP(mg/L)	SAA(mg/L)
败血症组	42	32.35(16.23~41.10)	16.45(7.80~32.03)	15.65(8.00~34.65)
非败血症组	118	4.50(3.40~6.10)	3.70(2.20~5.53)	3.80(3.18~5.93)
<i>Z</i>		-8.584	-7.735	-7.282
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

表4 脐血IL-6、hsCRP、SAA及三者联合检测预测新生儿败血症的价值

项目	AUC	<i>P</i>	约登值	截断值	敏感度(%)	特异度(%)
IL-6	0.943	0.000	0.747	16.700	76.21	98.52
hsCRP	0.897	0.000	0.660	6.550	85.70	80.31
SAA	0.885	0.000	0.654	5.850	88.11	77.30
三者联合检测	0.967	0.000	0.802	0.233	85.72	94.42

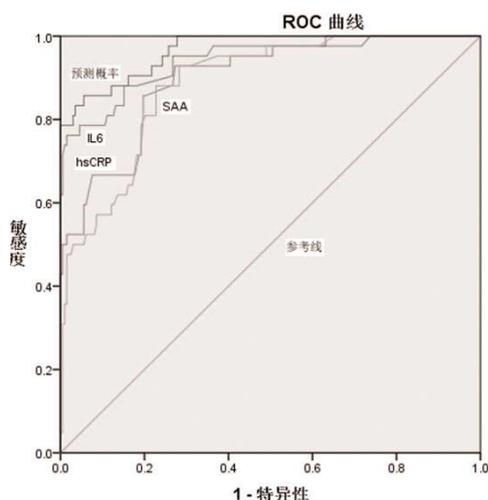


图 1 脐血 IL-6、hsCRP、SAA 及三者联合检测的 ROC 曲线

3 讨论

胎膜早破是妊娠晚期常见的并发症之一,足月单胎胎膜早破发生率约为 8%,且产妇绒毛膜羊膜炎可能导致新生儿感染^[4]。可见,胎膜早破是引起早期新生儿细菌性感染的重要原因,一旦发生感染容易导致早发型新生儿败血症,是导致新生儿致残甚至死亡的重要原因之一。IL-6 是一种促炎细胞因子,在健康新生儿血清中几乎不表达或表达水平很低,当细菌感染后可迅速升高,从而参与炎症反应的启动^[5]。SAA 是一种急性时相反应蛋白,在正常情况下机体中含量极少,当受到病原微生物刺激后,肝脏细胞能合成并分泌大量的 SAA 进入血液,在 5~6 h 内可迅速升高约 1000 倍^[6]。hsCRP 也是一种急性时相反应蛋白,是目前应用最广泛的感染指标,可作为诊断各种感染性疾病的重要指标之一,但在感染早期其敏感性往往不高。单个感染标记物检测与多种感染标记物联合检测相比,其敏感性和特异性都偏低,故目前临床上往往将多个感染标记物联合检测,有利于提高新生儿败血症的早期诊断的效率^[7]。

本研究发现,观察组 IL-6、hsCRP 和 SAA 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示母亲胎膜早破 >18 h 的新生儿发生宫内感染的风险增加,发生早发型新生儿败血症的可能性增大,这与 Mithal LB 等^[8]的部分研究结果一致。这可能是由于胎膜早破破坏了羊膜腔屏障的完整性,使得宫内环境与外界相通,细菌容易上行性感染羊膜腔,容易引发绒毛膜羊膜炎;宫内感染后,胎儿容易通过胎盘脐带的直接感染、血行感染及吸入被感染的羊水等发生感染,从而引起胎儿炎症反应,导致出生后新生儿细菌性感染发生风险明显增加。

近些年来随着抗菌药物的广泛使用,新生儿败血症的发病率有所下降,但早发型败血症仍然是全球范围内新生儿死亡的一个重要原因^[9]。脐血与外

周血相比易早期采集,且对于新生儿相对无创,因此,对脐血中一些重要炎症标志物检测有利于早期发现并诊断新生儿感染性疾病,以便早期治疗,从而降低新生儿的死亡率和致残率。本研究显示,脐血 IL-6、hsCRP、SAA 及三者联合检测均可预测新生儿败血症,曲线下面积分别为 0.943、0.897、0.885 和 0.967,上述标志物预测价值大小依次为三者联合检测 >IL-6>hsCRP>SAA,这与陆文峰等^[10]的研究结果相似。脐血 IL-6、hsCRP、SAA 及三者联合检测时的敏感度分别为 76.21%、85.70%、88.11% 及 85.72%;特异度分别为 98.52%、80.31%、77.30% 及 94.42%。可见,脐血 IL-6、hsCRP 和 SAA 检测有助于早期诊断新生儿败血症,三者联合检测预测新生儿败血症准确性较高。

综上所述,胎膜早破 >18 h 产妇新生儿发生败血症的风险增加,脐血 IL-6、hsCRP 和 SAA 检测有助于早期诊断新生儿败血症,其中 IL-6 的特异度较高,SAA 的敏感度较高,三者联合检测预测新生儿败血症准确性较高,值得临床应用。

参考文献:

- [1]Navathe R,Schoen CN,Heidari P,et al.Azithromycin vs erythromycin for the management of preterm premature rupture of membranes[J].Am J Obstet Gynecol,2019,221(2):144.e1-144.e8.
- [2]杨长仪,张宝泉,陈涵强.胎膜早破新生儿脐血白细胞介素 6 和 C 反应蛋白水平与早发型新生儿败血症的关系[J].中华新生儿科杂志,2017,32(2):110-114.
- [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,2018,57(4):252-257.
- [4]Mercer BM.Brief latency after premature rupture of the membranes at term:correction of a propagated error [J].Am J Obstet Gynecol,2017,217(6):663-664.
- [5]Khaertynov KS,Boichuk SV,Khaiboullina SF,et al.Comparative assessment of cytokine pattern in early and late onset of neonatal sepsis[J].J Immunol Res,2017(2017):8601063.
- [6]赵彬泉.血清 PCT、sICAM-1、IαIP 及 SAA 在新生儿败血症中的表达及临床意义[J].中国妇幼保健,2018,33(14):3238-3240.
- [7]许自成,李林,沈洁.联合检测 CD64 CRP 和 PCT 对早期诊断新生儿败血症的意义[J].安徽医学,2019,40(1):60-62.
- [8]Mithal LB,Palac HL,Ram Y,et al.Cord blood acute phase reactants predict early onset neonatal sepsis in preterm infants[J].PLoS One,2017,12(1):e0168677.
- [9]Memar MY,Alizadeh N,Varshochi M,et al.Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis [J].J Matern Fetal Neonatal Med,2019,32(1):143-153.
- [10]陆文峰,张洁,方成志.新生儿败血症发病情况及早期诊断指标分析[J].中国妇幼保健研究,2017,28(8):908-910.

收稿日期:2021-04-13;修回日期:2021-04-27
编辑/宋伟