

## Presepsin 在新生儿迟发型脓毒症中的临床价值

陈丽萍<sup>1</sup>, 肖婷<sup>1</sup>, 黄晓华<sup>1</sup>, 康丽霞<sup>2</sup>, 吴定昌<sup>1</sup>

1. 福建省龙岩市第一医院/福建医科大学附属龙岩第一医院检验科, 福建 龙岩 364000;
2. 福建医科大学医学技术与工程学院, 福建 福州 350001)

**摘要:**目的 探讨 presepsin 在新生儿迟发型脓毒症(LOS)早期诊断中的临床价值。方法 选取 2017 年 8 月—2018 年 5 月入住龙岩市第一医院新生儿科 LOS 患儿 46 例和同期无感染性疾病新生儿 36 例。采用化学发光酶免疫法检测两组血液 presepsin 水平,探讨 presepsin 与降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)在新生儿 LOS 中的诊断效能。结果 LOS 组 presepsin、PCT、WBC 水平均显著高于对照组 ( $P < 0.001$ ),而两组间 CRP 则无差异 ( $P > 0.05$ ),且 presepsin 与 PCT、CRP、WBC 间均未见相关性 ( $P > 0.05$ )。LOS 组 presepsin 和 PCT 的曲线下面积 (ROC<sup>AUC</sup>) 分别为 0.925 和 0.986,敏感性分别为 78.26% 和 93.48%,特异性均为 97.22%。Presepsin 联合 PCT 的 ROC<sup>AUC</sup> 最大,为 0.989,且敏感性(95.65%)、特异性(100.00%)均明显高于单独 presepsin 或 PCT 指标。结论 Presepsin 是评价新生儿 LOS 的特异指标,联合 PCT 检测提高了对其新生儿 LOS 的诊断价值,优于单独 presepsin 或 PCT 指标。

**关键词:** sCD14-ST; 婴儿, 新生; 脓毒症; 降钙素

**中图分类号:** R722.13<sup>+</sup>1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1001-5817(2019)02-0135-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2019.02.004

### Clinical value of presepsin in neonatal late-onset sepsis

Chen Liping<sup>1</sup>, Xiao Ting<sup>1</sup>, Huang Xiaohua<sup>1</sup>, Kang Lixia<sup>2</sup>, Wu Dingchang<sup>1</sup>

1. Department of Laboratory Medicine, Longyan First Hospital Affiliated to Fujian Medical University/Longyan First Hospital, Longyan 364000, Fujian, China;
2. College of Medical Technology and Engineering, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical value of presepsin in early diagnosis of neonatal late-onset sepsis(LOS). **Methods** A total of 46 newborns with LOS admitted to the Neonatal Department of Longyan First Hospital from August 2017 to May 2018 and 36 cases of neonates without infectious diseases in the same period were selected. The blood presepsin levels in the two groups were determined by chemilumin-escence enzyme immunoassay, and the diagnostic efficiency of presepsin, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and white blood cell (WBC) for neonatal LOS were investigated. **Results** The levels of presepsin, PCT and WBC in the LOS group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.001$ ), while the CRP between the two groups showed no difference ( $P > 0.05$ ), and there presepsin had no correlation with PCT, CRP and WBC ( $P > 0.05$ ). The area under the receiver-operating characteristic curve (ROC<sup>AUC</sup>) of resepsin and PCT in LOS group was 0.925 and 0.986, respectively, and the sensitivity was 78.26% and 93.48%, respectively, and the specificity of both presepsin and PCT was 97.22%. The ROC<sup>AUC</sup> of presepsin combined with PCT was 0.989 which was the largest, and the sensitivity (95.65%) and specificity (100.00%) were significantly higher than those of presepsin or PCT alone. **Conclusion** Presepsin is a specific indicator to evaluate neonatal LOS. Presepsin combined with PCT detection improves their diagnosis value of neonatal LOS, which is better than the single detection of presepsin or PCT.

**Key words:** presepsin; infant, newborn; sepsis; procalcitonin

**基金项目:**福建省自然科学基金资助项目(2018J01401);福建省卫生计生青年课题(2016-1-96)

**第一作者简介:**陈丽萍(1988-),女,硕士,主管技师,研究方向:新生儿脓毒症临床及分子生物学研究, E-mail:clpg106@163.com

**通信作者简介:**吴定昌(1972-),男,主任技师,研究方向:高血压及细菌耐药机制研究, E-mail:wudely@163.com

新生儿迟发型脓毒症(late-onset sepsis, LOS)是新生儿期常见感染性疾病,发病率和病死率高,其发病率在住院新生儿中占0.61%~14.2%不等,是新生儿死亡常见原因之一<sup>[1-2]</sup>。目前,因其非特异性临床特征,血培养的准确性和延迟性问题,以及C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)等单一标志物或联合指标诊断准确性的缺乏,使得LOS早期诊断存在一定挑战<sup>[3]</sup>。因此,急需寻找敏感、可靠和早期新生儿LOS诊断指标。近年来研究表明可溶性白细胞分化抗原14-亚型(sCD14-ST,即presepsin)在成人、儿童、新生儿败血症中是一个可信的诊断和预防标志物<sup>[3-5]</sup>,但其在迟发型脓毒症中的研究较少。故本研究通过检测新生儿LOS患儿presepsin水平,探讨其与血清PCT、CRP、WBC等指标在新生儿LOS中的相关性和诊断效能,为临床迟发型败血症的诊断提供新的参考依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年8月—2018年5月入住福建省龙岩市第一医院新生儿科LOS患儿46例,其中男21例,女25例,平均年龄(15.37±7.44)d,均符合新生儿脓毒症诊断标准<sup>[6]</sup>。新生儿迟发型脓毒症指出生72h后发生的脓毒症<sup>[7]</sup>。选取同期36例高胆红素血症、无感染性疾病新生儿为对照组,其中男20例,女16例,平均年龄(12.89±10.13)d。

## 1.2 研究方法

1.2.1 标本采集与检测 所有研究对象于清晨空腹抽取5ml分离胶促凝静脉血,3500 r/min离心10

min,用于检测PCT、CRP。另留取2ml EDTA抗凝静脉血,用于检测presepsin和WBC。

1.2.2 试剂与仪器 Presepsin采用化学发光酶免疫法于PATHFAST心脏标志物免疫分析仪上测定,而PCT、CRP、WBC分别采用免疫色谱检测法、免疫散射比浊法和电阻抗光学法于HR201检测仪(德国B. R. A. H. M. S勃拉姆斯 GmbH公司)、AU2700分析仪(美国贝克曼公司)、XE-5000分析仪(日本希森美康公司)上测定。

1.2.3 临床资料收集整理 记录患者姓名、性别、年龄、出生体重、病史、孕周、分娩方式等。

1.3 统计学方法 所有数据采用SPSS 19.0进行处理。经正态性检验后计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验;非正态资料采用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。采用Spearman或Pearson法进行相关性分析。对数据进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,ROC曲线下面积比较采用 $Z$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床基础资料 LOS患儿与对照组比较,孕周存在显著差异( $P < 0.001$ ),而年龄、性别、出生体重、分娩方式均无统计学意义( $P > 0.05$ ),结果见表1。

2.2 两组间血液presepsin、PCT、CRP、WBC水平比较 LOS组患儿presepsin、PCT、WBC水平均显著高于对照组( $P < 0.001$ ),而两组间CRP水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

表1 LOS组与对照组临床基础资料

组别	n	性别(男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s, d$ )	孕周 ( $\bar{x} \pm s, 周$ )	出生体重 ( $\bar{x} \pm s, g$ )	分娩方式	
						剖宫产	顺产
LOS组	46	21/25	15.37±7.44	37.00±3.20	2916.00±646.00	20	26
对照组	36	20/16	12.89±10.13	38.60±1.90	3143.00±555.00	11	25
$t/\chi^2$		0.792	1.278	2.654	1.678		1.434
$P$		0.373	0.205	<0.001	0.097		0.231

表2 LOS组与对照组presepsin、PCT、CRP、WBC水平比较

组别	presepsin	PCT	CRP	WBC( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$ )
	( $\bar{x} \pm s, pg/ml$ )	[ $M(P_{25} \sim P_{75}), ng/ml$ ]	[ $M(P_{25} \sim P_{75}), ng/ml$ ]	
LOS组	502.00±308.84	0.11(0.10~0.27)	1.28(0.63~10.01)	9.78±3.67
对照组	163.63±51.17	0.035(0.042~0.049)	2.57(1.34~3.53)	6.67±1.50
$t/Z$	7.304	22.500	669.000	5.221
$P$	<0.001	<0.001	0.137	<0.001

注:presepsin和WBC采用 $t$ 检验;PCT和CRP采用Mann-Whitney  $U$ 检验

2.3 新生儿LOS患儿presepsin与PCT、CRP、WBC相关性分析 LOS患儿presepsin与PCT、CRP、WBC

间均未见相关性( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 3 LOS 组 presepsin 与 PCT、CRP、WBC 相关性分析

指标	$r$	$P$
PCT	-0.175	0.246
CRP	-0.081	0.593
WBC	0.061	0.685

注: Presepsin 与 WBC 间采用 Pearson 检验,其余采用 Spearman 检验

2.4 LOS 患儿 presepsin、PCT、CRP、WBC 的 ROC 曲线分析 LOS 患儿 presepsin 和 PCT 的曲线下面积( $ROC^{AUC}$ )分别为 0.925 和 0.986,敏感性分别为 78.26%和 93.48%,特异性均为 97.22%;Presepsin 联合 PCT 的  $ROC^{AUC}$  最大,为 0.989,且敏感性(95.65%)、特异性(100.00%)均明显高于单独 presepsin 或 PCT 指标,结果见图 1、表 4。

3 讨论

近年来,新生儿死亡率下降不明显,每年近 260 万死亡新生儿中,死于脓毒症的新生儿达 13%,使脓毒症成为除早产、窒息所致新生儿死亡的第三位原因<sup>[8]</sup>。

表 4 LOS 患儿各检测指标的诊断效能分析

项目	AUC	诊断界值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)	标准误	$P$	95%可信区间
presepsin	0.925	282.00	0.755	78.26	97.22	0.029	<0.001	0.868~0.981
PCT	0.986	0.10	0.907	93.48	97.22	0.010	<0.001	0.966~1.000
CRP	0.458	6.02	0.320	34.78	97.22	0.067	0.516	0.326~0.590
WBC	0.772	99.16	0.482	56.50	91.70	0.052	<0.001	0.671~0.874
presepsin+PCT	0.989	586.16	0.957	95.65	100.00	0.011	<0.001	0.969~1.000
presepsin+CRP	0.958	264.58	0.836	89.13	94.44	0.022	<0.001	0.914~1.000
presepsin+WBC	0.934	367.54	0.820	84.78	97.22	0.030	<0.001	0.874~0.993

大量研究表明,presepsin 在成人、儿童、新生儿早发型脓毒症中显著升高,是脓毒症早期诊断和预后判断指标<sup>[3-4,10]</sup>。Poggi 等<sup>[11]</sup>研究发现 presepsin 是诊断新生早产儿 LOS 的一个准确标志物。本研究通过对 46 例新生儿迟发型脓毒症患儿研究发现,新生儿 LOS 组与对照组比较孕周存在显著差异,可能由于新生儿 LOS 组早产儿更多。此外,新生儿 LOS 组 presepsin 水平较对照组明显升高,与 Topcuoglu 等<sup>[12]</sup>研究结果一致。可见,presepsin 在新生儿感染性疾病中变化尤为显著,提示其在 LOS 患儿中具有潜在早期诊断价值。

急性时相反应蛋白,如 CRP 和 PCT 被称为全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)的常见生物标志物。虽研究显示<sup>[13]</sup>血清 CRP 和 PCT 水平在 LOS 中显著上调,被广泛用

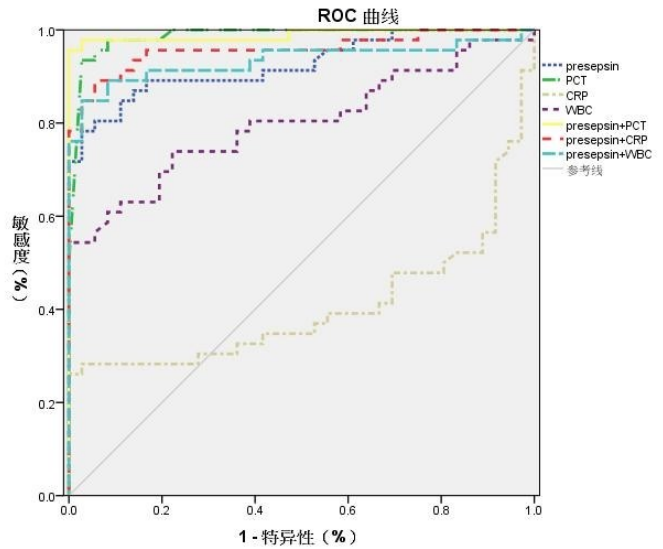


图 1 LOS 患儿各检测指标的 ROC 曲线

新生儿 LOS 早期缺乏典型的临床表现,缺乏特异性,病情进展迅速,早期识别及诊断极为困难。目前临床上常用指标,如 PCT、CRP、WBC 及血培养等,均存在局限性<sup>[8]</sup>。Presepsin 作为潜在的实验室诊断标志物之一,在脓毒症早期诊断中具有重要价值<sup>[9]</sup>。

于诊断败血症并监测新生儿抗生素治疗反应,但其效用值得怀疑。由于 CRP 峰值只有在感染刺激后 2~3 d 才会达到,而其在非感染炎症事件后也会增加;相反,PCT 比 CRP 更早达到峰值,发生在感染后 10~12 h<sup>[14-15]</sup>。本研究显示新生儿 LOS 组 PCT 和 WBC 水平较对照组显著升高,而两组间 CRP 水平则无差异。这可能与 CRP 升高的延迟性有关。此外,LOS 患儿 presepsin 水平与 PCT、CRP、WBC 的相关性研究显示:presepsin 与 PCT、CRP、WBC 均未见相关性。这与 Xiao 等<sup>[4]</sup>研究显示 sCD14-ST(即 presepsin)作为一种急性时相蛋白与 CRP 存在显著正相关结果不一致。

最近研究显示 presepsin 是早产儿迟发型败血症早期诊断和疗效监测的可靠指标<sup>[11-12]</sup>。且 PCT 在极低体重出生儿迟发型败血症中的诊断效能优于 CRP 和 WBC<sup>[16]</sup>。本研究通过建立 ROC 曲线分析 presepsin

sin、PCT、CRP 和 WBC 对新生儿迟发型脓毒症的诊断价值,结果显示 presepsin 诊断临界值为 282.00 pg/ml 时,其曲线下面积(ROC<sup>AUC</sup>)为 0.925,敏感性和特异性分别为 78.26%和 97.22%;而 PCT 诊断临界值为 0.098 时,其 ROC<sup>AUC</sup>为 0.986,敏感性和特异性分别为 93.48%和 97.22%。提示 PCT 在新生儿迟发型脓毒症中的诊断效能优于 presepsin。虽 PCT 对疾病诊断和预后评价具有重要价值,但当 PCT<10 μg/L 时,其临床意义仅仅是可能存在感染,应在 6~24 h 后继续评估。可见,PCT 在脓毒症早期诊断方面并没有太大优势。

目前,还没有一个单一生物标志物能够满足新生儿脓毒症诊断标准<sup>[17]</sup>。本研究通过联合 presepsin 和 PCT 两种指标,评价其对新生儿 LOS 的诊断价值,发现 presepsin 联合 PCT 的 ROC<sup>AUC</sup>最大,为 0.989,且敏感性(95.65%)、特异性(100.00%)均明显高于单独 presepsin 或 PCT 指标。提示 presepsin 是评价新生儿 LOS 的特异指标,联合 PCT 检测提高了新生儿 LOS 的诊断价值。但由于本研究样本量小,观测时间短,其可靠性有待进一步大样本研究证实。

#### 参考文献:

[1] Pammi M, Weisman LE. Late-onset sepsis in preterm infants; update on strategies for therapy and prevention[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(4): 487-504.

[2] Dong Y, Speer CP. Late-onset neonatal sepsis: recent developments[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, 100(3): F257-F263.

[3] Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, García-De La Torre A, et al. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients; C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2016, 54(1): 163-168.

[4] Xiao T, Chen LP, Zhang LH, et al. The clinical significance of sCD14-ST for blood biomarker in neonatal hematosepsis: A diagnostic accuracy study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(18): e6823.

[5] 肖婷,陈丽萍,黄晓华,等. sCD14-ST 在儿童脓毒症早期诊断中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(4): 251-255.

[6] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.

[7] Wynn JL, Wong HR, Shanley TP, et al. Time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(6): 523-528.

[8] 李芬,彭华保,朱文军,等. 可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体对新生儿晚发型败血症的预测价值[J]. *中华新生儿科杂志(中英文)*, 2017, 32(5): 341-345.

[9] Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, et al. The diagnostic accuracy of presepsin in neonatal sepsis: a meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(5): 625-632.

[10] 肖婷,陈丽萍,黄晓华,等. sCD14-ST 在新生儿早发型脓毒症中的表达及其临床研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(5): 451-454, 458.

[11] Poggi C, Bianconi T, Gozzini E, et al. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(1): 68-75.

[12] Topcuoglu S, Arslanbuga C, Gursoy T, et al. Role of presepsin in the diagnosis of late-onset neonatal sepsis in preterm infants[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(11): 1834-1839.

[13] 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.

[14] Hahn WH, Song JH, Kim H, et al. Is procalcitonin to C-reactive protein ratio useful for the detection of late onset neonatal sepsis? [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(6): 822-826.

[15] Park IH, Lee SH, Yu ST, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker of neonatal sepsis[J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(10): 451-456.

[16] Bustos BR, Araneda CH. Procalcitonin for the diagnosis of late onset sepsis in newborns of very low birth weight [J]. *Rev Chilena Infectol*, 2012, 29(5): 511-516.

[17] Ng PC, Lam HS. Biomarkers in neonatology: the next generation of tests[J]. *Neonatology*, 2012, 102(2): 145-151.

收稿日期:2019-03-07;修回日期:2019-03-28