

论著·临床研究

球蛋白水平及血小板计数对早产儿早发型败血症的诊断价值研究

孙 婷, 左曹雪, 周诗琪, 张 杰

(十堰市人民医院新生儿科/湖北医药学院第三临床学院, 湖北 十堰 442000)

[摘要] 目的 探讨分析球蛋白(GLB)水平、血小板计数(PLT)及两者联合检测在早产儿早发型败血症(EOS)诊断中的价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月十堰市人民医院收治的 365 例早产患儿, 将其中 113 例诊断为 EOS 的患儿作为研究组, 另 252 例无感染征象的非败血症早产患儿作为对照组。回顾性分析 2 组临床资料, 以探讨 GLB 水平、PLT 对早产儿 EOS 的诊断价值。结果 研究组患儿的平均出生体重、胎龄、GLB 水平、清蛋白(ALB)水平、PLT 均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且极低出生体重($< 1\ 500\text{ g}$), 低胎龄(≤ 34 周), 低 GLB 水平, 低 ALB 水平, 低 PLT 均是早产儿 EOS 的危险因素。受试者工作特征曲线分析显示, 当 GLB 水平低于 15.55 g/L 、PLT 低于 $264.5 \times 10^9\text{ L}^{-1}$ 时对 EOS 的诊断具有提示意义; 其中 GLB 水平对 EOS 诊断的灵敏度(48.4%)和特异度(76.1%)均高于 PLT 的灵敏度(45.6%)和特异度(73.5%)。相比两者单独诊断, PLT 和 GLB 水平联合检测($AUC=0.683$)对 EOS 的诊断价值更高, 两者联合检测的灵敏度(58.7%)和特异度(77.9%)均大于其单独诊断。结论 GLB 水平、PLT 联合检测有助于早产儿 EOS 的早期诊断, 对临床诊断有较高的参考价值。

[关键词] 血小板; 球蛋白; 早产儿; 早发型败血症; 诊断价值

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.015 中图分类号: R722.1

文章编号: 1009-5519(2023)03-0434-05

文献标识码: A

Diagnostic value of globulin level and platelet count in premature infant with early-onset sepsis

SUN Ting, ZUO Caoxue, ZHOU Shiqi, ZHANG Jie

(Department of Neonatology, Shiyan Renmin Hospital/Third Clinical College, Hubei Medical College, Shiyan, Hubei 442000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of globulin (GLB) level, platelet count (PLT), and their combination in premature infant with early-onset sepsis (EOS). **Methods** A total of 365 premature infants admitted to Shiyan Renmin Hospital from January 2017 to December 2021 were selected. A total of 113 infants diagnosed with EOS were selected as the study group, and 252 non-septicemic children with no signs of infection were selected as the control group. Clinical data of the two groups were retrospectively analyzed to explore the diagnostic value of GLB level and PLT in premature infants with EOS. **Results** The mean birth weight, gestational age, GLB level, albumin (ALB) level, and PLT of the infants in the study group were significantly lower than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$), and very low birth weight ($< 1\ 500\text{ g}$), low gestational age (≤ 34 weeks), low GLB level, low ALB level, and low PLT were all risk factors for EOS of premature infants. The receiver operating characteristic curve analysis showed that when the GLB level was below 15.55 g/L , the platelet count was below $264.5 \times 10^9\text{ L}^{-1}$, there was suggestive significance for the diagnosis of EOS, among them, the sensitivity (48.4%) and specificity (76.1%) of GLB for EOS diagnosis were higher than those of PLT sensitivity was 45.6% and specificity was 73.5%. The combined detection of PLT and GLB levels ($AUC=0.683$) was more valuable for the diagnosis of EOS than the single diagnosis. The sensitivity (58.7%) and specificity (77.9%) of the combined detection were greater than those of the single diagnosis. **Conclusion** The combined detection of GLB level and

PLT is helpful for the early diagnosis of EOS in premature infants, and has a high reference value for clinical diagnosis.

[Key words] Platelet; Globulin; Premature infant; Early-onset sepsis; Diagnostic value

败血症是新生儿尤其是早产儿较为常见的一种感染性疾病,是由于病原菌侵入其血液循环所引起的全身性炎症反应,早产儿由于机体功能和免疫系统尚未完全成熟,其免疫功能较差,一旦发生感染,病情进展迅速且凶险。有研究数据显示,早产儿败血症在我国感染率和病死率分别为 0.1%~1.0%和 10%~50%^[1],是引起早产儿死亡的重要原因^[2]。按照发病时间,败血症可分为早发型败血症(EOS, <3 d 胎龄)与晚发型败血症(LOS, >3 d 胎龄)^[3]。早产儿 EOS 在临床表现上是非特异性的,同时因血培养结果报告时间慢、培养阳性率低而无法及时确诊错过最佳治疗时机,使病情恶化影响预后。因目前临床上尚缺少迅速有效的方法来及早诊断 EOS,故为了提高早产儿 EOS 诊断效率,本研究通过分析临床资料、球蛋白(GLB)、血小板计数(PLT)及部分实验室指标,以探讨 PLT、GLB 水平及两者联合检测对早产儿 EOS 的诊断价值,为临床诊断提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月本院新生儿科收治的早产患儿,将诊断为 EOS 的 113 例患儿归为研究组,其中男 59 例,女 54 例,平均胎龄(32.16±1.94)周。纳入标准:所有患儿均经临床诊断符合中华医学会儿科学分会制定的《新生儿败血症诊疗方案》(2019 版)中的相关诊断标准^[3]。将同期诊断为非败血症的无感染征象 252 例患儿归为对照组,其中男 133 例,女 119 例,平均胎龄(34.04±1.69)周。排除标准:(1)存在其他严重的脏器疾病;(2)合并先天性遗传代谢疾病;(3)社会因素放弃治疗。本研究已经过医院医学伦理委员会同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 基本情况:性别、胎龄、出生体重,孕母因素有无胎膜早破,相关实验室检查结果:血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(ANC)、淋巴细胞绝对值(ALC)、嗜酸性粒细胞绝对值(AEC)、PLT、红细胞分布宽度(RDW)、血浆清蛋白(ALB)、GLB、前清蛋白(PAB)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)。

1.2.2 血样采集 2 组患儿均在入院 2 h 内,未使用抗生素前及空腹时采集静脉血 3 mL 加入含有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂的抗凝管中,经 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液备用。

1.2.3 检测方法 所有仪器、试剂均在有效期内使用,检测方法严格按照说明书中的仪器操作程序进行。(1)WBC 及其分类、PLT 检测。选用希森美康公司的 XN2100 型血细胞分析仪及其配套试剂进行。阳性参考值大于 10%。(2)ALB、GLB、PAB 等检测。选用 AU5811 全自动生化分析仪,采用速率法检测。(3)CRP 检测。选用 Beckmen 公司的 AU5811 生化分析仪,采用免疫散射比浊法测定。hs-CRP 正常参考值为 0~<10 mg/L。(4)PCT 检测。选用罗氏 Combas 602 系列仪器有限公司的相应试剂,采用电化学发光技术测定。PCT 正常参考值为 0~<0.5 ng/mL。

1.2.4 观察指标及评价标准 观察记录 2 组早产儿相关实验室检查结果,并分析 GLB 水平、PLT 及两者联合检测的受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度,以评价其在早产儿 EOS 中的诊断价值。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%,特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数)×100%。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;不符合正态分布的以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以构成比或率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。描绘 PLT、GLB 水平及联合诊断的 ROC 曲线,计算 AUC、灵敏度、特异度。

2 结果

2.1 影响早产儿发生 EOS 的单因素分析 研究组患儿平均出生体重、胎龄均显著低于对照组,羊水粪染发生率明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患儿胎膜早破发生率明显高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 影响早产儿发生 EOS 的多因素分析 以早产儿是否发生 EOS 为因变量,进行多因素二分类逐步 logistic 回归分析。多因素分析结果显示,低胎龄(≤ 34 周)、极低出生体重($< 1 500$ g)、低 GLB 水平、低 ALB 水平、低 PLT 均是发生早产儿 EOS 的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组检测指标的相关性分析 WBC 及 ALC、AEC、ANC、PAB、RDW 与 EOS 无相关性($P >$

0.05); PLT、ALB、GLB、PCT、CRP 均与 EOS 有相关性($P < 0.05$), 其中 PLT、ALB 和 GLB 与 EOS 呈负相关, PCT 和 CRP 与 EOS 呈正相关。见表 3。

表 1 影响早产儿发生 EOS 的单因素分析

组别	n	男/女(n/n)	出生体重($\bar{x} \pm s$, kg)	胎龄[M(P_{25} , P_{75}), 周]	胎膜早破[n(%)]	羊水粪染[n(%)]
研究组	113	59/54	1.830 ± 0.530	32.01(31.00, 33.43)	51(45.1)	9(8.0)
对照组	252	133/119	2.120 ± 0.460	33.46(32.30, 34.79)	90(35.7)	8(3.2)
$\chi^2/t/Z$	—	0.010	5.312	-8.362	2.919	4.031
P	—	0.920	<0.001	<0.001	0.088	0.045

注:—表示无此项。

表 2 影响早产儿发生 EOS 的多因素分析

因素	B	S. E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
胎膜早破情况	0.392	0.230	2.905	0.088	1.481	0.943~2.325
羊水粪染情况	0.971	0.500	3.771	0.052	2.639	0.991~7.030
极低出生体重(<1 500 g)	1.188	0.309	14.800	<0.001	3.280	1.791~6.007
胎龄(≤ 34 周)	1.909	0.305	39.279	<0.001	6.744	3.713~12.250
低 GLB	0.958	0.429	4.987	0.026	2.606	1.124~6.040
低 ALB	1.084	0.246	19.461	<0.001	2.956	1.826~4.785
低 PLT	0.775	0.232	11.175	0.001	2.171	1.378~3.419

注: B 为回归系数; S. E. 为标准误; OR 为比值比; 95%CI 为 95%置信区间。

表 3 两组检测指标的相关性分析

相关变量	相关系数(r)	P
RDW	0.045	0.390
WBC	-0.080	0.125
ALC	0.002	0.974
AEC	-0.058	0.272
ANC	-0.087	0.096
PLT	-0.156	0.003
ALB	-0.324	<0.001
GLB	-0.227	<0.001
PAB	-0.055	0.295
PCT	0.500	<0.001
CRP	0.442	<0.001

2.4 两组 GLB、ALB 水平及 PLT 的比较 研究组 GLB、ALB 水平及 PLT 均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组 GLB、ALB 水平及 PLT 比较

组别	n	GLB[M(P_{25} , P_{75}), g/L]	ALB[M(P_{25} , P_{75}), g/L]	PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9 L^{-1}$)
研究组	113	14.04(11.40, 15.50)	14.04(11.40, 13.40)	230.74 ± 63.97
对照组	252	16.00(12.90, 17.40)	30.84(28.80, 30.60)	251.31 ± 58.99
t/Z	—	-4.325	-6.184	3.000
P	—	<0.001	<0.001	0.003

注:—表示无此项。

2.5 GLB 水平、PLT 对 EOS 诊断的 ROC 曲线分析 使用 ROC 曲线(图 1)分析比较 PLT、GLB 水平诊断 EOS 的效能(表 5), 结果显示: GLB 水平的截断值为 15.55, PLT 的截断值为 264.5, 即当 GLB 水平低于 15.55 g/L, PLT 低于 $264.5 \times 10^9 L^{-1}$ 时对 EOS 的诊断具有提示意义; 同时, GLB 水平和 PLT 的特异度均高于其灵敏度, 且 GLB 的灵敏度(48.4%)和特异度(76.1%)均高于 PLT 的灵敏度(45.6%)和特异度(73.5%); 除此之外, PLT 和 GLB 均有较好的诊断价值($AUC > 0.600$), 且 GLB 的 $AUC(0.642) > PLT$ 的 $AUC(0.608)$; 综合来说, GLB 水平的诊断效能优于 PLT; 而相比两者单独诊断, PLT 和 GLB 联合检测($AUC = 0.683$)对 EOS 的诊断价值更高, 并且, 两者联合检测的灵敏度(58.7%)和特异度(77.9%)均大于其单独诊断。

表 5 GLB 水平、PLT 对 EOS 诊断价值分析

诊断指标	截断值	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)
GLB 水平	15.55	0.642	48.4	76.1
PLT	264.5	0.608	45.6	73.5
两者联合	—	0.683	58.7	77.9

注：—表示无此项。

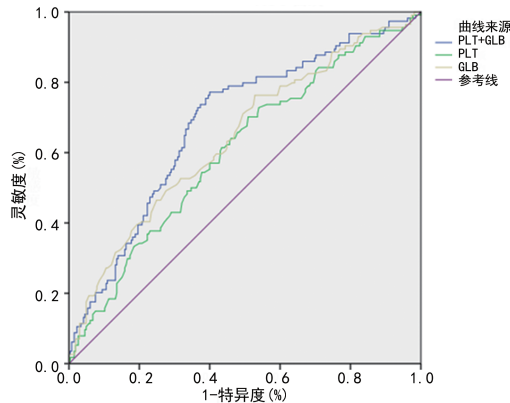


图 1 GLB 水平、PLT 对 EOS 诊断的 ROC 曲线分析

3 讨 论

新生儿败血症是新生儿发生的一类严重感染性疾病,早产儿发病率和死亡率均较高,且 EOS 的病死亡率相对 LOS 更高。通过早期诊断 EOS、积极的治疗对改善患儿预后极大帮助。目前,临床上仍然以血培养为诊断败血症的“金标准”,但其灵敏度不高,阳性率低^[4],在 EOS 中尤其低^[3],因此,结合临床及现有辅助检查方法尽早对 EOS 诊断显得尤为重要。作者拟通过分析临床资料、GLB、PLT 及部分实验室指标,旨在寻找方便、经济、实用性强的实验室指标,为早产儿 EOS 早期诊断提供依据。

本研究通过对临床资料回顾性分析,发现研究组患儿的平均出生体重和胎龄均显著低于对照组,多因素分析结果显示,低胎龄(≤ 34 周)、极低出生体重(< 1500 g)、低 GLB 水平、低 ALB 水平、低 PLT 均是发生早产儿 EOS 的危险因素。这与新生儿败血症诊断及治疗专家共识相一致,提示早产、极低出生体重为 EOS 的高危因素,对 EOS 的诊断有提示意义。通过对监测指标的分析,PLT、GLB、ALB 水平与 EOS 呈负相关($P < 0.05$),PCT 和 CRP 与 EOS 呈正相关($P < 0.05$),提示低 PLT、低 GLB 水平、低 ALB 水平,高 PCT、高 CRP 水平对早产儿 EOS 均有一定诊断价值。

PLT 是在骨髓中由成熟巨核细胞脱落下来形成的小块,其具有止血和凝血功能。当新生儿发生细菌感染性败血症后,会不断释放内毒素造成血小板内网状系统的受损,使得血液循环中 PLT 数量下降,同

时,细菌感染后,部分血小板、脂多糖和炎症介质相互结合,血小板受损速度也不断加速,血小板水平随之快速下降^[5-6]。本研究中,EOS 组 PLT 明显低于对照组,与败血症呈负相关($r = -0.156, P < 0.05$),提示 PLT 越低,发生 EOS 的风险越大。LU 等^[7]对纳入的 650 例新生儿败血症患儿进行对照研究,结果显示 PLT 诊断 LOS 的 AUC 为 0.80,灵敏度为 66.7%,特异度为 88.8%,可见 PLT 对晚发型败血症有较高的诊断价值。而本研究结果显示,PLT 诊断 EOS 的 AUC 为 0.608,其灵敏度为 45.6%,特异度为 73.5%,这提示 PLT 单独检测对 EOS 有一定诊断价值;但其灵敏度相对不高,这与血小板减少病因主要与感染性疾病有关外,还与肝脏疾病、血液系统疾病等有关,故还需临床医生结合其他临床表现及实验室检查予以鉴别。

GLB 是由肝细胞合成的一类具有免疫作用的蛋白质,在早产儿体内主要存在的免疫球蛋白 G(IgG)是通过母体获得。尤其是胎龄越小或体重越低的早产儿,其 IgG 水平则更低,更易引起新生儿败血症。陈小燕等^[8]在反复呼吸道感染与 Ig 研究结果中发现,感染组的 IgM、IgG 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),这同样说明了 GLB 对感染有一定提示意义。在本研究中,研究组 GLB 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。魏从真等^[9]研究结果表明,败血症患儿 IgG 水平明显低于健康对照组,IgM 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在本研究中并未采集研究指标 GLB 的临床亚型资料,故无法进一步研究其亚型在临床中的诊断价值,但本研究结果显示,GLB 在败血症诊断中的 AUC 为 0.642,灵敏度为 48.4%,特异度为 76.1%。结合以往研究依然可以初步分析,单独检测 GLB 对 EOS 的诊断有一定价值。而在吴玉霞^[10]的研究中可以看出,GLB 单独检测对新生儿败血症的诊断价值明显低于 PCT、CRP 单独检测。而在临床实际工作中,仍有较多 EOS 患者在早期未出现 CRP、PCT 明显升高,故低 GLB 水平对诊断有一定价值,有助于及早地诊断 EOS,及时给予治疗。

ALB 是由肝脏合成的含有 585 个氨基酸残基的一类多肽,起着维持血浆胶体渗透压稳定的作用,是血浆中最主要的蛋白质,与 CRP 同为血浆中的急性时相反应蛋白,其水平的降低可能与营养不良和全身炎症有关。在本研究中,ALB 水平与早产儿 EOS 的发生呈负相关性($P < 0.05$),即 ALB 水平越低,败血症发生的可能性越高,这也与最近的一项研究结果相符^[11],这说明 ALB 对败血症同样有提示意义。在郑

国光^[12]的研究中,新生儿感染性疾病中 PAB 血清浓度降低,尤其在败血症、细菌性肺炎、下呼吸道感染疾病中下降较为明显。然而关于 PAB,本研究中并未得出相似的结果。

万玲玲等^[13]研究中发现,CRP 与 PCT 联合检测诊断新生儿 EOS 的灵敏度(48%)、特异度(50%)及准确率(98%)高于 CRP、PCT 单独检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示在新生儿 EOS 的早期诊断中,应将 PLT 和 GLB 结合进行联合检测。本研究中联合检测结果显示,PLT 与 GLB 联合检测下的 AUC 达到 0.683,灵敏度为 58.7%,特异度为 77.9%。相比 PLT、GLB 单独检测而言,联合检测的灵敏度、特异度均提高,也高于万玲玲等^[13]研究中 CRP 与 PCT 联合检测的结果。因此,PLT 和 GLB 联合检测对早产儿 EOS 有重要的诊断价值。

综上所述,PLT、GLB 的单独测定有助于早产儿 EOS 的早期诊断,但尚不能确诊。而 PLT 和 GLB 联合检测对早产儿 EOS 的诊断价值相比单独检测来说更高,对于临床诊断有较高的参考价值。

参考文献

- [1] SHANE A L, SANCHEZ P J, STOLL B J. Neonatal sepsis[J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1770-1780.
- [2] 陈潇, 富建华. 新生儿败血症诊治的研究进展[J]. 中华新生儿科杂志, 2017, 32(3): 236-239.
- [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] HE Y, DU W X, JIANG H Y, et al. Multiplex cytokine profiling identifies interleukin-27 as a novel biomarker for neonatal early onset sepsis[J]. Shock, 2017, 47(2): 140-147.
- [5] DEWITTE A, LEPREUX S, VILLENEUVE J, et al. Blood platelets and sepsis pathophysiology: A new therapeutic prospect in critically [corrected] ill patients? [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 115.
- [6] THACHIL J, WARKENTIN T E. How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? [J]. Br J Haematol, 2017, 177(1): 27-38.
- [7] LU Q, DUAN H, YU J, et al. Are global coagulation and platelet parameters useful markers for predicting late-onset neonatal sepsis? [J]. Clin Lab, 2016, 62(1/2): 73-79.
- [8] 陈小燕, 周卫萍. 反复呼吸道感染患儿的病原菌分布与免疫功能监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(19): 4521-4523.
- [9] 魏从真, 孙静娜, 陈正立, 等. 新生儿败血症血清 25(OH)D 与免疫球蛋白水平变化分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4): 546-551.
- [10] 吴玉霞. 降钙素原及超敏 C 反应蛋白诊断新生儿败血症的临床价值[J]. 继续医学教育, 2012, 26(3): 43-45.
- [11] 陈红, 莫蔚农, 张琳. 早产儿早期血清白蛋白水平与败血症发生关系分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(18): 2020-2023.
- [12] 郑国光. 前白蛋白与 C 反应蛋白在新生儿感染性疾病早期诊断中的临床价值[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(6): 957-959.
- [13] 万玲玲, 曾晓辉, 喻云. 血清 CRP、PCT、sTREM-1 在新生儿早发型败血症中的诊断意义[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2648-2650.

(收稿日期: 2022-08-19 修回日期: 2022-12-31)