·临床研究·

脐带血血清淀粉样蛋白A联合C反应蛋白辅助诊断早产儿细菌感染价值

曲文姝　周皋理　王莉菁

[摘要]　**目的**　探讨早产患儿细菌感染辅助诊断中脐带血血清淀粉样蛋白A(SAA)及C反应蛋白(CRP)联合诊断的临床价值。**方法**　选择早产且有胎儿感染高危因素的150例孕妇作为研究对象,经感染诊断后将其分为细菌感染组(89例),非感染组(61例),分别检测脐带血SAA、CRP、白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)及中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)水平,运用ROC曲线计算各指标灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、约登指数等。**结果**　细菌感染组WBC、PCT、NLR、SAA、CRP均明显高于非感染组,差异均有统计学意义(t分别=12.74、79.42、11.69、32.19、109.13,P均<0.05)。SAA+CRP联合检测的灵敏度为95.17%,特异度为95.36%,SAA的灵敏度为83.15%,特异度为82.05%,CRP的灵敏度为70.82%,特异度为73.81%,SAA+CRP联合检测的灵敏度和特异度最高。**结论**　SAA和CRP与其它单项指标的差异不大,都可作为早产儿细菌感染的诊断指标。SAA+CRP联合检测灵敏度、特异度均比各类单项指标高,能够比单项指标更精准、高效地预测细菌感染情况。

[关键词]　血清淀粉样蛋白A;　C反应蛋白;　细菌感染;　联合检测;　早产儿

Value of umbilical cord blood serum amyloid protein A combined with C-reactive protein in the aided diagnosis of bacterial infection in premature infants QU Wenshu, ZHOU Gaoli, WANG Lijing. Department of Neonatology, Hangzhou Fuyang Women and Children Hospital, Hangzhou 311400, China.

[Abstract]　**Objective**　To explore the clinical value of umbilical cord blood serum amyloid protein A (SAA) combined with C-reactive protein (CRP) in the aided diagnosis of bacterial infection in premature infants. **Methods**　Totally 150 pregnant women who delivered prematurely and had high risk factors for fetal infection were selected as the subjects. After the diagnosis of infection, they were randomly divided into two groups: bacterial infection group (89 cases) and non-infected group (61 cases). The umbilical cord blood SAA, CRP, count of white blood cells (WBC), procalcitonin (PCT), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) levels were detected in both groups. The receiver operator characteristic (ROC) curve was used to calculate the sensitivity, specificity, area under the curve (AUC), positive likelihood ratio, negative likelihood ratio, and Youden index. **Results**　The WBC, PCT, NLR, SAA, and CRP of the bacterial infection group were significantly higher than those of the non-infected group (t =12.74, 79.42, 11.69, 32.19, 109.13, P<0.05). The sensitivity and specificity of SAA and CRP combined detection were 95.17% and 95.36%, respectively. The sensitivity and specificity of SAA were 83.15% and 82.05%; the sensitivity and specificity of CRP were 70.82% and 73.81%, respectively. Thus, the sensitivity and specificity of SAA and CRP combined detection were the highest. **Conclusion**　SAA and CRP can be used as diagnostic indicators for bacterial infection in premature infants. The sensitivity and specificity of SAA and CRP combined detection are higher than those of various individual indicators, which can predict bacterial infections more accurately and efficiently than the single indicator.

[Key words]　serum amyloid protein A;　C-reactive protein;　bacterial infection;　combined detection;　premature infants

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.009.009
基金项目:杭州市富阳区科技计划项目(2018SK008)
作者单位:311400　浙江富阳,杭州市富阳区妇幼保健院新生儿科

医学上将妊娠期满28周但不满37周分娩的新生儿定义为早产儿,由于早产儿发育不健全,其身体内的免疫功能较弱,抵抗力较正常新生儿低,

在出生后更容易受到细菌的感染侵害[1]。目前，早产儿感染诊断的金标准是外周血病原学培养，但病原学培养检测虽然能有效鉴别感染的病原体种，但存在对标本处理质量要求高，培养时间长、系统误差大、阳性率低等[2]缺点。因此，本次研究旨在探究更为灵敏的实验室检测指标，使临床感染诊断更准确高效，有利于进行早期、有效的治疗，同时还可以避免滥用抗生素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年12月至2019年10月在杭州市富阳区妇幼保健院新生儿科产科早产且有胎儿感染高危因素的150例孕妇，年龄22～35岁，平均年龄（28.62±3.47）岁，产妇分娩时胎龄30～36周，平均胎龄（34.23±1.51）周。纳入标准为：①产妇分娩时胎龄＜37周；②产妇分娩前或出生时胎儿存在如下感染高危因素：a.胎膜早破超过18 h；b.孕妇产前体温升高或血清炎症因子水平明显升高；c.羊水Ⅲ度粪染或有异臭；d.分娩时胎儿宫内窘迫或出生时窒息；e.胎盘早剥。排除：①产前确诊胎儿宫内感染者；②胎儿伴其他可能导致脐带血血清淀粉样蛋白A（serum amyloid A，SAA）和C反应蛋白（C-reaction protein，CRP）升高疾病者，如孕妇产时组织损伤，有手术创伤史或产妇伴发心肌梗死、心律失常等。本次研究已经医院医学伦理委员会批准，产妇及家属知情同意。

1.2 方法 对所有入选的早产儿进行全面感染诊断（临床症状、外周血病原学培养、外周血白细胞计数及血小板计数及影像学检查手段等）。感染诊断标准：①病原学培养阳性确诊为感染；②病原学培养阴性，但出现感染临床表现，包括：a.体温不升或发热；肛温＜36°C或≥38°C；b.呼吸变化：出生1 h后平静状态下呼吸仍＞60次/分或发生呼吸暂停、末梢紫绀；c.反应差：睡眠状态持久、对于刺激后的应激反应较差；d.皮疹、皮肤黄染：出生后不久便迅速出现皮肤皮疹并伴有化脓表现，或皮肤黄染迅速加重、24 h内经皮测黄疸值超过10 mg/dl（排除新生儿溶血病）。

早产儿生后断开脐带时即刻用2 ml无菌注射器沿着脐静脉内壁采集脐静脉血2 ml，注入促凝管内。血液样本凝固后在4 000 r/min的离心机中离心10 min，将血清进行分离。CRP、SAA测定采用贝克曼全自动生化分析仪检测。脐带血SAA测定采用胶乳增强免疫比浊法，判定＞10 mg/L为阳性。脐带血CRP测定采用免疫比浊法，＞8 mg/L判定为阳性。血常规采用SYSMEX XS-800i血液分析仪计数，并计算中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil-to-lymphocyteratio，NLR）。降钙素原（procalcitonin，PCT）利用免疫色谱法检测，≥0.5 ng/ml为阳性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用t检验。计数资料用例（%）表示，行χ^2检验，并运用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析诊断价值。设$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试早产儿感染情况及一般资料比较 确诊为细菌感染的早产儿样本共89例，其中金黄色葡萄球菌感染34例、表皮葡萄球菌感染25例、凝固酶阴性葡萄球菌13例、大肠埃希菌17例，纳入细菌感染组。诊断无感染的早产儿共61例，纳入非感染组。两组早产儿各项指标比较见表1。

表1 两组早产儿性别、体重、胎龄和分娩方式的比较

组别	n	性别/例		体重/g	胎龄/周	分娩方式/例	
		男	女			自然分娩	剖腹产
细菌感染组	89	48	41	2077.43 ± 389.97	31.75 ± 4.53	51	38
非感染组	61	34	27	2035.69 ± 402.84	31.44 ± 2.78	35	26

由表1可见，两组早产儿的性别、分娩方式、体重、胎龄比较，差异均无统计学意义（χ^2分别=0.05、0.01，t分别=0.64、0.48，P均＞0.05）。

2.2 两组受试早产儿临床指标比较见表2

表2 两组受试早产儿临床指标比较

组别	WBC/ × 10^9/L	PCT/ng/ml	NLR	SAA/mg/L	CRP/mg/L
细菌感染组	14.75 ± 3.72*	65.73 ± 5.41*	3.96 ± 1.57*	36.58 ± 6.72*	62.85 ± 3.43*
非感染组	6.78 ± 3.83	7.56 ± 2.23	1.23 ± 1.12	8.34 ± 1.57	5.25 ± 2.76

注：*：与非感染组比较，$P<0.05$。

由表2可见，细菌感染组早产儿的WBC、PCT、NLR、SAA、CRP均明显高于非感染组，差异均有统计学意义（t分别=12.74、79.42、11.69、32.19、109.13，P均<0.05）。

2.3　各项指标鉴别早产儿细菌感染的效能分析见表3

表3　各项指标鉴别诊断细菌感染诊断学评价指标

指标	灵敏度/%	特异度/%	约登指数	阳性似然比/%	阴性似然比/%
SAA	83.15	82.05	0.65	6.34	0.19
CRP	70.82	73.81	0.45	3.59	0.36
SAA+CRP	95.17	95.36	0.90	20.23	0.05
WBC	78.73	80.37	0.59	4.10	0.27
PCT	86.52	83.64	0.70	5.27	0.16
NLR	73.04	82.01	0.55	4.06	0.33

由表3可见，SAA+CRP联合检测的灵敏度和特异度最高。

3　讨论

由于细菌感染的症状较为隐匿，无特异性，真正感染发病速度又很快，容易错过最好的治疗阶段，耽误患儿病情[3,4]。SAA、CRP都是由肝脏产生的急性时相反应蛋白，当病原体侵害机体时，会呈现显著升高的态势[5]。国内已有不少关于SAA+CRP联合检测在新生儿细菌感染中诊断应用[6]及血清SAA或者CRP与未足月胎膜早破并发亚临床绒毛膜炎相关性研究[7,8]等均证明外周血SAA和CRP在新生儿感染性疾病中明显升高，但脐带血SSA与早产儿感染的关联性几乎未见报道。因此，本次研究通过检测早产儿脐带血SAA、CRP以及WBC、PCT、NLR水平，分析脐带血SAA、CRP及两者联合检测与早产儿早期细菌感染之间的关系，对日后临床上改善高危感染因素的早产儿预后具有重要价值。

本次研究结果显示，细菌感染组早产儿的WBC、PCT、NLR、SAA、CRP均明显高于非感染组（P均<0.05）。SAA+CRP联合检测的灵敏度为95.17%，特异度为95.36%，SAA的灵敏度为83.15%，特异度为82.05%，CRP的灵敏度为70.82%，特异度为73.81%，可见SAA+CRP联合检测的灵敏度和特异度最高。一般来说，SAA在肝脏由巨噬细胞及纤维母细胞短时间内大量分泌，在炎性刺激几小时内就可以达到最高水平，升高幅度可以达到原来的1 000倍左右[9,10]。在单项指标中，SAA对于早产患儿早期微弱感染的诊断效能比CRP单独检测更加敏感。

脐带血是新生儿最早也是最容易被采取到的血液标本，其留取操作简单，对新生儿不会造成任何损伤，但脐带血的研究关注度却远远不够[11,12]。在本次研究中，SAA+CRP联合检测的灵敏度、特异度、阳性似然比都要高于其它单项指标。由此可见，脐带血SAA和CRP联合检测指标则能更高效且准确地预测早期细菌感染的程度，从而减少抗生素不良使用后果。

本研究针对性地对早产儿SAA+CRP联合检测在各指标中的地位水平进行了探究，但是其本身无法直接反映患儿的细菌感染水平，只是间接借助体内炎症的水平进行反馈，期望后续进一步进行更大范围样本的针对性实验。

参考文献

1　Sobczak A, Klepacka J, Amrom D, et al. Umbilical catheters as vectors for generalized bacterial infection in premature infants regardless of antibiotic use[J]. J Med Microbiol, 2019, 68(9): 1306-1313.

2　Mirzarahimi M, Barak M, Eslami A, et al. The role of interleukin-6 in the early diagnosis of sepsis in premature infants [J]. Pediatr Rep, 2017, 9(3): 55-57.

3　雷璐华，廖丽芬. 血清降钙素原、淀粉样蛋白A、C反应蛋白及血常规对儿童早期感染疾病的诊断分析[J]. 医学理论与实践，2020，33(10)：1674-1675，1679.

4　李天浩，林新祝. 新生儿细菌感染的预防性管理策略[J]. 中华新生儿科杂志，2017，32(6)：473-476.

5　Chen QY, Tang QN, Tang LQ, et al. Pretreatment serum amyloid A and C-reactive protein comparing with Epstein-Barr virus DNA as prognostic indicators in patients with nasopharyngeal carcinoma: A prospective study[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(3): 701-711.

6　杨薇，刘小毅，陈涌泉. 血清淀粉样蛋白A、C反应蛋白和血常规检测在儿童呼吸道感染早期诊断中的应用价值[J]. 国际医药卫生导报，2019，25(4)：576-579.

（下转第806页）

2 保红平,杨浩雷,高瑞岗,等.腹部外科手术后肠内营养支持的临床研究[J].中华消化外科杂志,2015,6(10):32-34.
3 谢晓东,朱永康.人参皂苷对胃癌术后化疗患者血清VEGF的影响[J].中国肿瘤外科杂志,2014,6(3):149-152.
4 陈伟,王贵玉,陈英罡,等.1810 例左右半结肠癌临床病理分析[J].中华结直肠疾病电子杂志,2015,2(4):162-164.
5 王耀鹏.115 例结肠癌患者临床病理分析[J].中外医疗,2015,13(33):90-92.
6 Stanisavljevic L, Sosndenaa K, Slorli KE, et al.The total number of lymph nodes in resected colon cancer specimens is affected by several factors but the lymph node ratio is independent of these[J]. APMIS, 2015, 122(6): 490-498.
7 Yao H, Bian X, Mao L, et al.Preoperative enteral nutritional support in patients undergoing hepatec; tomy for hepatoc; ellular carcinoma: a strengthening the reporting of observational studies in epidemiology article[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(46): e2006.
8 Lang H, Zhao F, Zhang T, et al.MicroRNA-149 contributes to scarless wound healing by attenuating inflammatory response[J].Molecul Med Rep, 2017, 16(2): 2156-2162.
9 Soumaoro LT, Uetake H, Takagi Y, et al.Coexpression of VEGF-C and Cox-2 in human colorectal cancer and its association with lymph node metastasis[J].Dis Colon Rectum, 2016, 49(3): 392-398.
10 裘加人.多层螺旋CT联合C反应蛋白、纤维蛋白原对老年结肠癌患者术前评估[J].全科医学临床与教育,2015,13(4):410-412.
11 谭海洋,罗良弢,严想元.肠内营养与肠外营养在腹腔镜胃肠道肿瘤患者术后早期应用的临床研究[J].临床外科杂志,2016,24(12):910-912.
12 田文鑫,佟宏峰,孙耀光,等.非小细胞肺癌胸腔镜与常规开胸术后血清VEGF、MMP-9变化的研究[J].中国肺癌杂志,2016,17(1):24-29.
13 姚永明,阎贺,张泽敏,等.兔脂肪源性间充质干细胞对兔皮肤深Ⅱ度烫伤创面愈合的影响[J].中华烧伤杂志,2016,32(7):402-407.
14 周欢琴,翁秀妹,叶雄伟,等.肺癌患者血清VEGF-C、IL-6和TNF-α水平变化的临床观察[J].全科医学临床与教育,2014,8(6):665-666.
15 董浙清,陶四青,范剑.ER、PRL、HER-2、VEGF、E-cadherin在乳腺浸润性导管癌中的表达分析[J].全科医学临床与教育,2015,8(4):372-374.

(收稿日期　2020-01-12)
(本文编辑　蔡华波)

(上接第802页)

7 曾文娟,黄启涛,王海臻,等.血清淀粉样蛋白A与未足月胎膜早破并发亚临床绒毛膜羊膜炎的关系研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(4):90-93.
8 周密,赵静.血清CRP、PCT联合检测诊断未足月胎膜早破合并绒毛膜羊膜炎的价值[J].南昌大学学报(医学版),2017,57(3):48-51.
9 梁结玲,罗标,钟晓红,等.联合检测血清淀粉样蛋白A(SAA)和超敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平在小儿支原体感染早期鉴别诊断中的价值[J].吉林医学,2019,62(6):1262-1264.
10 Michelle BC, Rebecca L, Amelia G, et al.Comparison of serum amyloid A and C-reactive protein as diagnostic markers of systemic inflammation in dogs [J].Can Vet J, 2014, 55(2): 161-168.
11 Abo-Hagar, Hamdy H, Abo-Elezz, et al.Diagnostic efficacy of serum amyloid A protein and soluble intercellular adhesion molecule 1 in pediatric ventilator-associated pneumonia [J].J Intensive Care Med, 2019, 34(6): 503-510.
12 赵欢,王强.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].中外女性健康研究,2019,27(6):57,59.

(收稿日期　2019-11-15)
(本文编辑　蔡华波)