

Presepsin 在新生儿败血症诊断中的研究进展

康文芹¹,徐晓燕²

(1. 蚌埠医学院研究生院,安徽 蚌埠 233030;2. 沭阳协和医院儿科,江苏 沭阳 223600)

摘要:在发展中国家,新生儿败血症的发生率逐年增加,近年研究发现一种新的标记物,即 Presepsin(可溶性 CD14 分子亚型, sCD14-T)。其在成人脓毒症诊断与评价的研究中显示了良好的临床意义,因此在生物标记中,Presepsin 很可能是反映机体脓毒症严重程度的最好指标。该文就 Presepsin 本身及其在新生儿败血症领域的相关研究进行综述。

关键词:Presepsin;早发型败血症;晚发型败血症

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.005

Research advances of Presepsin in the diagnosis of neonatal sepsis

KANG Wenqin¹,XU Xiaoyan²

(1. Bengbu Medical College Graduate School, Bengbu, Anhui 233030, China; 2. Department of Pediatrics, The Shuyang Union Hospital, Shuyang, Jiangsu 223600, China)

Abstract: The incidence of neonatal sepsis has increased in the developing world. In recent years, the study found a new marker, named soluble or Presepsin (sCD14-T). In the diagnosis and evaluation of adult sepsis, it shows good clinical value, so the Presepsin is likely to be the best index reflecting the severity of sepsis body in biomarkers. In this paper, the study of Presepsin and its related research in the field of neonatal sepsis were summarized.

Keywords: Presepsin; early-onset sepsis; late-onset sepsis

我国 2009 年流行病学调查显示住院新生儿各类疾病中败血症的发生率约为 5%^[1],新生儿败血症是指病原体入侵新生儿的血液循环中,并在其中快速繁殖、产生毒素,造成了全身性炎症反应,依据患儿发病时间可以划分为早发型和晚发型败血症,目前国内外,倾向将出生后 72 h 内发病的定义为早发型败血症(EOS),72 h 后发生的为晚发型败血症(LOS)。虽目前诊断新生儿败血症的实验室检查 and 治疗方法有很多,技术也在进步,但是因新生儿的生理特征以及免疫系统发育不完善,败血症的发病隐匿、早期症状不典型,故具有较高的发病率和病死率,故新生儿败血症仍是全球医疗行业所面临的一个挑战,尤其在早产儿、极低体质量(<1 500 g)新生儿中的病死率更高。据统计,每 1 000 例新生儿中有 1~10 例新生儿发生败血症,在发展中国家会更高^[2]。

1 常用诊断新生儿败血症的生物标记

新生儿败血症的早期阶段没有特异的生物标记及临床症状,目前常用的实验室方法包括血常规、血培养、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)等。2012 年美国儿科学会胎儿和新生儿委员会提出,外周血白细胞计数在诊断新生儿败血症中阳性预测值低,几乎没有价值^[3]。血培

养目前是诊断新生儿败血症的金标准,但是血样标本容易污染,培养需要的时间长,阳性率不高,假阳性率较高,不利于新生儿败血症的早期诊断。特别是在新生儿早发型败血症中,血培养阳性率不到 10%^[4],当采血量低于 0.5 mL 时,即使血液中存在病原体,其阳性率只有 40%~60%。CRP 是指当人体受到炎症反应和感染的刺激下,由肝细胞合成的急性期蛋白,在患儿创伤、缺血性组织损伤、胎粪吸入综合征、胎儿宫内窒息中可产生,CRP 在感染后 4~6 h 出现,12 h 内可在血清中测得,在 30~50 h 达到高峰,CRP 诊断新生儿期的败血症有较高的阴性预测值,但需连续监测 CRP 才能提高其灵敏度。PCT 是降钙素的前驱蛋白,甲状腺 C 细胞释放,肝细胞和巨噬细胞产生,其血清水平在细菌内毒素释放的 2~4 h 后开始增加,6~8 h 达高峰,24 h 后开始下降,其血清值与感染的严重程度相一致,比 CRP 指标更早开始增加,治疗后比 CRP 较早开始下降。其在细菌性败血症时迅速升高,在应用有效抗生素治疗后迅速下降,虽 PCT 具有很好的诊断价值,但其在新生儿生后的 3 d 内存在波动,且范围较大,所以对于早产儿 EOS 的诊断还存在一定的争议^[5]。当炎症刺激诱导 B 细胞分泌免疫球蛋白和激活 T 细胞增殖时,产生一种很重要的细胞因子

IL-6, 同时 IL-6 也可以进一步刺激肝脏细胞合成并释放急性时相蛋白, IL-6 通常是机体感染后的 60 min 内释放, 当败血症出现症状时, IL-6 就明显升高, 可作为诊断败血症的早期指标^[6]。目前国内外针对 IL-6 在诊断新生儿败血症上仍存在争议, 因其在血液循环中达到高峰的时间早, 半衰期仅有几个小时, 在血液中存在的时间短, 若血液标本采集不够及时, 容易出现阴性结果^[7], 不利于诊断。

2 Presepsin 概述

目前诊断新生儿败血症的潜在的生物学标记物可分为 4 类: 急性时相蛋白 (CRP、PCT)、趋化因子和细胞因子、可溶性黏附分子、细胞表面抗原。CD14 是一种多功能的细胞表面糖蛋白, 可在各种细胞上表达, 包括单核巨噬细胞、中性粒细胞、软骨细胞、B 细胞、树突状细胞、人类肠道上皮细胞等等。CD14 是脂多糖-脂多糖结合蛋白 (LPS-LBP) 复合体的受体, 该分子的梭基端通过糖脂酰肌醇锚定在各类细胞的膜上, 在 Toll 样受体 4 的帮助下将内毒素的信号下传, 逐渐激活下游一系列酪氨酸蛋白激酶和丝裂原活化蛋白激酶, 最终激活核转录因子 NF- κ B 等, 诱导多种细胞因子如肿瘤坏死因子、干扰素等的释放^[8], 随后活化炎症级联反应的二级水平、激活获得性免疫系统, 释放更多的细胞因子、黏附分子等, 引起机体产生全身炎症反应综合征 (SIRS)、脓毒症休克、弥散性血管内凝血 (DIC) 和多器官功能障碍综合征 (MODS)。CD14 包括膜结合 (mCD14) 型和可溶性 (sCD14) 两种形式, sCD14 分布于血浆中, 可由 mCD14 型脱落及细胞分泌产生。sCD14 可能被视为次要的急性期蛋白质, 但其不是特定疾病所有的, 不是一个理想的脓毒症的标志, 当血清中的 sCD14 遇到病原体后被蛋白酶分解, 就形成了 sCD14-T, 即 Presepsin。

3 Presepsin 检测方法

全血 Presepsin 的测定操作简单, 用血量少, 不易污染。主要采用化学发光酶免疫分析法, 具有高度特异性、较高敏感度、操作简便、检测需要的时间短等特点而得到广泛运用。现今基于化学发光酶联免疫法原理的 PATHFAST Presepsin 分析系统检测所需时间只要 21 min, 准确性和酶联免疫吸附法 (ELISA) 并驾齐驱, 且可以使用血浆、肝素抗凝血清、肝素抗凝全血、四元羧酸乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝血清作为检测标本^[9]。

4 Presepsin 与新生儿败血症的关系

有研究认为 Presepsin 可以作为一个可靠地诊断成人败血症的标记物, 与经典的 CRP、PCT 相比,

Presepsin 具有更好的敏感度、特异性以及预后判断能力^[10]。然而, 很少有研究评估 Presepsin 在新生儿败血症诊断中的作用, 李真玉等^[11]研究发现 Presepsin 在炎症刺激后 2 h 开始升高, 3 h 达到高峰, 其对败血症的早期诊断、治疗评估、结局预测方面均优于 CRP、PCT。

4.1 有关健康新生儿 Presepsin 的研究 Pugni 等^[12]通过 684 例健康新生儿 (484 例足月新生儿, 200 例早产儿) 血液进行分析显示, 正常足月新生儿血浆 Presepsin 浓度的中位数为 $603.5 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\text{SD} = 257$), 90% CI 为 $466.5 \sim 791 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, 正常早产儿血浆 Presepsin 浓度的中位数为 $620 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ($\text{SD} = 329$), 90% CI 为 $503 \sim 864 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Musap 等^[13]研究发现在无感染的足月儿和邻近足月儿中血清 Presepsin 水平的中位数为 $580 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。以上结果可为 Presepsin 在新生儿败血症诊断阈值的估计提供参考。

4.2 Presepsin 在新生儿感染性疾病中的研究 新生儿 EOS 病原菌大多为大肠埃希菌和 B 族链球菌 (GBS), 主要从产前或产时从母亲泌尿生殖道垂直传播。EOS 主要发生在足月儿和近足月儿, 虽早产儿的 EOS 发生率不高, 但随着胎龄愈低, 感染的风险却急剧增加^[14]。EOS 具有起病隐匿而迅速、临床表现缺乏特异性、数小时即可出现休克、多脏器功能衰竭、病死率高等特点。Benitz 等^[15]最近指出, 目前需专注于发展一种具有高敏感度、较高的阴性预测值、能够快速诊断新生儿 EOS 的指标, 对处于低风险、有症状的婴儿避免一些不必要的治疗。

Ozdmir 等^[16]对 69 例足月新生儿 (其中 29 例 EOS, 40 例无感染足月新生儿) 分别检测治疗前 (T0 期)、治疗 3 d 后 (T1 期)、治疗 7 d 后 (T2 期) 中血清中 CRP、PCT 及 Presepsin 的水平。结果发现败血症组 (T0 期) Presepsin (704.27 ± 223.54) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 明显高于正常组 (508.33 ± 165.46) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在败血症组 T1 期, T2 期的血清中 CRP、PCT 及 Presepsin 的平均水平均较 T0 期下降, 在败血症组 T0 期血清 Presepsin 值以 $539 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为截断值, CRP 以 $6.35 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为截断值, 同时 PCT 以 $2.25 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 作为截断值, 将三者进行比较, Presepsin 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 80%、75%、91%、59%。CRP 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 83%、75%、97%、75%。PCT 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 67%、67%、84%、59%。说明血清 Presepsin 可以作为诊断新生儿早发型败血症的一种可靠和精确

的标记物,且或许可以与 CRP、PCT 结合起来提高新生儿早发型败血症的诊断。

Montaldo 等^[17]对 70 例胎龄 <34 周的早产儿, (其中 32 例 EOS,38 列无感染早产儿)在其 T0 期 [生后 (2.0 ± 0.9) h], T12 (生后 12 h), T24 (生后 24 h), T48 (生后 48 h) 分别检测血清中的 CRP、PCT 及 Presepsin 的水平,通过一系列的统计学分析,在 T24 (生后 24 h) 感染组 Presepsin 的 ROC 曲线下的面积为 0.97,以 788 ng · L⁻¹ 作为截断值 Presepsin 敏感度、特异度分别是 93%、100%。同时感染组在 T0、T12、T24、T48 的 Presepsin 的水平明显高于非感染组,而 CRP、PCT 只在 T12、T24、T48 高于非感染组,说明 Presepsin 可以作为早期诊断新生儿早发型败血症的生物标记,并且通过 ROC 曲线的分析,发现与 CRP、PCT 相比,Presepsin 可以更精确地识别细菌性败血症。

新生儿 LOS 病原菌大多为葡萄球菌和机会致病菌,LOS 主要发生在早产儿和极低体质量儿,因早产儿一些特殊的生理病理特点,LOS 出现呼吸暂停、喂养不耐受、腹胀、循环差和反应力低下的发生率显著高于早发型败血症。

Topcuoglu 等^[18]对 82 例胎龄 ≤32 周,年龄在 4~28 d 之间的早产儿(其中 42 例 LOS,40 例无感染早产儿)血清中 CRP、PCT 及 Presepsin 的水平在治疗前(T0 期)、治疗 3 d 后,治疗 7 d 后进行一系列检测分析。发现 Presepsin 水平通过治疗后逐渐下降。治疗前的败血症组 Presepsin 水平 [1 024 (295 ~ 8 202) ng · L⁻¹] 明显高于对照组 [530 (190 ~ 782) ng · L⁻¹],初始治疗前败血症组 Presepsin 的 ROC 曲线下的面积为 0.864,Presepsin 敏感度、特异度分别是 67%、100%。Auriti 等^[19]报道的 PCT 的 ROC 曲线下的面积为 0.82,其敏感度、特异度分别是 62%、84%,上述结论可以说明血清 Presepsin 水平能有效地诊断新生儿晚发型败血症,可对疾病的严重程度进行判断。

Poggi 等^[20]对 40 例胎龄 ≤32 周,年龄 4~60 d 的早产儿(其中 19 例 LOS,21 例无感染早产儿)血清中 CRP、PCT 及 Presepsin 的水平在治疗前(T0 期)、治疗 1 d 后(T1 期),治疗 3 d 后(T2 期),治疗 7 d 后(T3 期)进行一系列检测分析,发现败血症组 Presepsin 的水平 T1 期较 T0 期有所下降,而 CRP、PCT 未见明显下降。在 T0 期,败血症组的早产儿 Presepsin 的 ROC 曲线下的面积是 0.972,以 885 ng · L⁻¹ 作为截断值,Presepsin 敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 94%、100%、100%、

95%,提示 Presepsin 可以作为早期诊断新生儿晚发型败血症的生物标记,并可以提前预测新生儿晚发型败血症的发生。

综上所述,Presepsin 在新生儿无论早发型还是晚发型败血症的诊断上都具有敏感性、特异性高的特点,可以作为新生儿是否发生败血症的一个有效的参考指标,还可以监测败血症的临床治疗疗效、对疾病的预后判断进行客观评价。当联合 CRP、PCT 时,可更好的提高新生儿败血症的诊断价值,依据 Presepsin 的生物学特性,可有效提高感染性疾病正确诊断率,减少某些疾病的漏诊率和误诊率,提高患儿的生存率,早期治疗减少疾病对患儿的后遗症,同时对减少抗生素的滥用亦具有积极意义。

虽然已有许多关于 Presepsin 相关内容的研究,但仍存在许多有待解决的问题,如 Presepsin 在脓毒症瀑布中的具体作用尚不十分明确,大多来源于临床观察,尚未建立合适的动物模型以供研究。同时目前大多数研究 Presepsin 都是单中心、小样本研究,研究例数比较少,存在一定的局限性,因此开展大规模、多中心的临床及基础研究意义重大。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 中国住院新生儿流行病学调查[J]. 中国当代儿科杂志,2009,11(1):15-20.
- [2] STRONATI M, BOLLANI L, MARAGLIANO R, et al. Neonatal sepsis; new preventive strategies [J]. Minerva Pediatr, 2013, 65(1):103-110.
- [3] POLIN RA. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis [J]. Pediatrics, 2012, 129(5):1006-1015.
- [4] KELLOGG JA, MANZELLA JP, BANKERT DA. Frequency of low-level bacteremia in children from birth to fifteen years of age [J]. J Clin Microbiol, 2000, 38(6):2181-2185.
- [5] SANTUZ P, SOFFIATI M, DORIZZI RM, et al. Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: A multilevel probabilistic approach [J]. Clinical Biochemistry, 2008, 41(15):1150-1155.
- [6] 姜毅. 新生儿败血症诊疗进展 [J]. 中国新生儿科杂志, 2010, 25(2):69-72.
- [7] 徐美莲, 杨长仪, 陈涵强. 白细胞介素-6 在新生儿感染性疾病早期诊断中的研究进展 [J]. 中国新生儿科杂志, 2012, 27(2):131-134.
- [8] 邹琪, 张新超. 新型脓毒症生物标记物 Presepsins (CD14 亚型) 的研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(8):935-937.
- [9] OKAMURA Y, YOKOI H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) [J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(23/24):2157-2161.
- [10] CHENEVIER-GOBEAUX C, BORDERIE D, WEISS N, et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis [J]. Clin Chim Acta, 2015, 450:97-103.