

引用本文:张宁,李博,陈蓉,等.脓毒症新生儿早期肾损伤的致病因素和风险评估[J].安徽医药,2022,26(8):1548-1551.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.015.



◇临床医学◇

## 脓毒症新生儿早期肾损伤的致病因素和风险评估

张宁<sup>1,2</sup>,李博<sup>1,2</sup>,陈蓉<sup>2</sup>,张春磊<sup>2</sup>,马常建<sup>2</sup>,高健<sup>2</sup>

作者单位:<sup>1</sup>潍坊医学院儿科系,山东 潍坊 261053;

<sup>2</sup>潍坊市妇幼保健院儿科,山东 潍坊 261011

通信作者:高健,男,主任医师,研究方向为新生儿肾病,Email:gaojian1650@126.com

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS089)

**摘要:** **目的** 分析早期脓毒症引起肾损伤发生的风险因素。**方法** 选取2017年10月至2018年9月潍坊市妇幼保健院收住的确诊为脓毒症的新生儿61例,根据尿微量白蛋白升高与否分为肾小球损伤组21例和肾小球无损伤组40例。估算新生儿肾小球滤过率(eGFR)来评估肾损伤,并找出易引起肾损伤的风险因素。**结果** 两组性别、胎龄、出生体质量、分娩方式及日龄等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。出生时使用呼吸机、出现黄疸、合并新生儿呼吸窘迫综合征(NRDS)、凝血功能障碍、胎盘病理证实的绒毛膜羊膜炎、降钙素原(PCT)增高是新生儿脓毒症出现早期肾小球功能损伤的危险因素。进一步行logistic回归分析,结果显示出生时出现黄疸[ $OR=10.86, 95\%CI(2.05, 57.67)$ ]、凝血功能障碍[ $OR=9.75, 95\%CI(1.66, 57.40)$ ]、PCT增高[ $OR=1.07, 95\%CI(1.02, 1.13)$ ]是脓毒症新生儿发生早期肾小球功能损伤的主要危险因素。**结论** 脓毒症可导致新生儿不同程度的早期肾小球功能损伤,出生时出现黄疸、凝血功能障碍及PCT增高是脓毒症新生儿发生早期肾小球功能损伤的主要危险因素。

**关键词:** 脓毒症; 新生儿; 肾损伤; 风险因素

### Risk factors of early renal injury in neonates with sepsis

ZHANG Ning<sup>1,2</sup>, LI Bo<sup>1,2</sup>, CHEN Rong<sup>2</sup>, ZHANG Chunlei<sup>2</sup>, MA Changjian<sup>2</sup>, GAO Jian<sup>2</sup>

Author Affiliations:<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Weifang Medical College, Weifang, Shandong 261053, China;

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Weifang Maternal and Child Health Hospital, Weifang, Shandong 261011, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the risk factors of renal injury caused by early sepsis. **Methods** Sixty-one cases of neonatal sepsis in Weifang Maternal and Child Health Hospital from October 2017 to September 2018 were selected. According to the increase of urinary microalbumin, the neonatal sepsis group was divided into 21 cases of glomerular injury group and 40 cases of glomerular non-injury group. Glomerular filtration rate (eGFR) was used to evaluate renal injury and identify the risk factors of renal injury. **Results** There were no significant differences in gender, gestational age, birth weight, mode of delivery and age and other general information between the two groups ( $P>0.05$ ). Univariate analysis of the risk factors of neonatal glomerular injury in sepsis group showed that the use of ventilator, jaundice, neonatal respiratory distress syndrome (NRDS), coagulation dysfunction, chorioamnionitis confirmed by placental pathology and increased procalcitonin (PCT) were the risk factors for early glomerular injury in neonatal sepsis. Further logistic regression analysis showed that jaundice at birth [ $OR=10.86, 95\%CI(2.05, 57.67)$ ], coagulation dysfunction [ $OR=9.75, 95\%CI(1.66, 57.40)$ ], increased PCT [ $OR=1.07, 95\%CI(1.02, 1.13)$ ] were the main risk factors of early glomerular dysfunction in sepsis newborns factor. **Conclusions** Sepsis can lead to different degrees of early glomerular dysfunction in neonates. Jaundice, coagulation dysfunction and increased PCT at birth are the main risk factors for early glomerular dysfunction in neonates with sepsis.

**Key words:** Sepsis; Newborn; Renal injury; Risk factors

急性肾损伤(AKI)特征是肾小球滤过率突然降低。由于新生儿AKI通常是无症状的,如果不进行相关调查,许多此类病例将被漏检<sup>[1]</sup>。因此,评估AKI的易感因素和发现早期亚临床表现对于提高该病的治疗效果非常重要。本课题研究引起脓毒症肾损伤危险因素,以指导临床重点关注高风险人

群,降低严重脓毒症肾损伤病儿的发病率和死亡率。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2017年10月至2018年9月潍坊市妇幼保健院新生儿科收住的被确诊为脓毒症的新生儿61例,根据尿微量白蛋白升高与否,分为

肾小球损伤组 21 例和肾小球无损伤组 40 例。所有病例经过新生儿监护人签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 新生儿脓毒症诊断标准(纳入标准)** 参照新生儿败血症诊疗方案(2003年)及第四版《实用新生儿学》败血症的诊断标准,具有临床表现且具有以下任一条:(1)非特异性检查 $\geq 2$ 条;(2)血标本病原菌抗原或DNA检测阳性。

全身表现:(1)体温改变,可有发热或低体温;(2)少吃、少哭、少动、面色欠佳、四肢凉、体重不增或增长缓慢;(3)黄疸:有时是败血症的惟一表现,严重时可发展为胆红素脑病;(4)休克,四肢冰凉,伴花斑,股动脉搏动减弱,毛细血管充盈时间延长,血压降低,严重时可有弥漫性血管内凝血(DIC)。

各系统表现:(1)皮肤、黏膜:硬肿症,皮下坏疽,脓疱疮,脐周或其他部位蜂窝织炎,甲床感染,皮肤烧灼伤,瘀斑、瘀点,口腔黏膜有挑割损伤。(2)消化系统:厌食、腹胀、呕吐、腹泻,严重时可出现中毒性肠麻痹或坏死性小肠结肠炎(NEC),后期可出现肝脾肿大。(3)呼吸系统:气促、发绀、呼吸不规则或呼吸暂停。(4)中枢神经系统:易合并化脓性脑膜炎。表现为嗜睡、激惹、惊厥、前囟张力及四肢肌张力增高等。(5)心血管系统:感染性心内膜炎、感染性休克。(6)血液系统:可合并血小板减少、出血倾向。(7)泌尿系统感染。(8)其他:骨关节化脓性炎症、骨髓炎及深部脓肿等。

非特异性检查:(1)白细胞(WBC)计数:出生 12 h 以后采血结果较为可靠。WBC 减少( $< 5 \times 10^9/L$ ),或 WBC 增多( $\leq 3$  d 者  $WBC > 25 \times 10^9/L$ ;  $> 3$  d 者  $WBC > 20 \times 10^9/L$ )。 (2)白细胞分类:杆状核细胞/中性粒细胞(L/T) $\geq 0.16$ 。(3)C-反应蛋白(CRP):炎症发生 6~8 h 后即可升高, $\geq 8$  mg/L(末梢血方法)。血清降钙素原(PCT)或白细胞介素 6(IL-6)测定。(4)血小板 $\leq 100 \times 10^9/L$ 。(5)微量血沉 $\geq 15$  mm/h。

**1.3 排除标准** 排除伴有以下疾病或情况者:先天畸形儿(心、脑、肾);遗传代谢类疾病;单纯急性肾损伤;各类肿瘤;合并病毒性心肌炎;合并重症肝炎及肝硬化;脓毒症患儿其孕母未进行胎盘病理检查者;孕母未正规产检,产检、分娩资料不全的患儿;

新生儿近亲属不能配合者。

**1.4 资料采集** 收集两组新生儿的母亲妊娠史、羊水、脐带及胎盘情况、胎盘病理、新生儿出生史、性别、新生儿出生体质量、身高、Apgar 评分、脓毒症患儿住院期间详细资料(辅助检查、治疗措施、病情进展、出院诊断等)、血液、尿液检查等。

测定两组新生儿血清肌酐、尿素氮、尿酸、胱抑素 C 及尿肌酐、尿 $\beta_2$ -微球蛋白和尿微量白蛋白水平。根据上述资料估算新生儿的肾小球滤过率(eGFR)。胎盘病理由两名病理科医生进行病理诊断。

**1.5 统计学方法** 使用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验、连续校正 $\chi^2$ 检验(必要时)、Fisher 确切检验(必要时),不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  描述,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;多因素分析采用 logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料比较** 两组性别、胎龄、出生体质量、分娩方式及日龄等方面比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

**2.2 新生儿脓毒症早期肾小球功能损伤的单因素分析** 患儿使用呼吸机、出现黄疸、合并新生儿呼吸窘迫综合征(RDS)、凝血功能障碍、绒毛膜羊膜炎、PCT 增高是新生儿脓毒症出现早期肾小球功能损伤的危险因素。两组性别、是否早产、是否为低出生体质量儿、合并电解质紊乱、脑损伤及 CRP 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**2.3 新生儿脓毒症早期肾小球功能损伤的多因素 logistic 回归分析** 对单因素分析中有统计学意义的危险因素:使用呼吸机、出现黄疸、合并新生儿呼吸窘迫综合征、凝血功能障碍、胎盘病理证实的绒毛膜羊膜炎、降钙素原增高等,进一步行 logistic 回归分析,结果显示出现黄疸 [ $P = 0.005, OR = 10.86, 95\%CI(2.05, 57.67)$ ]、凝血功能障碍 [ $P = 0.012, OR = 9.75, 95\%CI(1.66, 57.40)$ ]及降钙素原增高 [ $P = 0.009, OR = 1.07, 95\%CI(1.02, 1.13)$ ]是脓毒症新生儿发生早期肾小球功能损伤的主要危险因素。见表 3。

表 1 新生儿脓毒症 61 例一般资料比较

组别	例数	性别/例		胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$ )	分娩方式/例		出生体质量/(kg, $\bar{x} \pm s$ )	日龄/(d, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女		顺产	剖宫产		
肾小球无损伤组	40	27	13	37.83 $\pm$ 2.421	10	30	3.054 $\pm$ 0.717	4.50 $\pm$ 2.699
肾小球损伤组	21	14	7	37.29 $\pm$ 2.915	8	13	3.037 $\pm$ 0.707	4.48 $\pm$ 2.786
<i>t</i> ( $\chi^2$ )值		(0.00)		-0.77	(1.14)		-0.09	-0.03
<i>P</i> 值		0.947		0.444	0.284		0.929	0.974

表2 新生儿脓毒症早期肾小球损伤的单因素分析

危险因素	肾小球	非肾小球	$\chi^2(Z)$ 值	P值
	损伤组 (n=21)	损伤组 (n=40)		
性别/例			0.00	0.947
男	7	13		
女	14	27		
早产儿/例			0.10	0.753
是	6	13		
否	15	27		
低出生体质量儿/例			0.00	1.000
是	2	5		
否	19	35		
有创呼吸机辅助呼吸/例			4.15	0.042
是	8	6		
否	13	34		
出现黄疸/例			5.22	0.022
是	8	4		
否	13	36		
电解质紊乱/例			0.84	0.361
是	7	9		
否	14	31		
合并脑损伤/例			0.48	0.490
是	7	10		
否	14	30		
合并RDS/例			6.29	0.012
是	16	17		
否	5	23		
凝血功能障碍/例			4.95	0.026
是	7	3		
否	14	37		
CRP/ [mg/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	5.00(5.00, 12.50)	5.00(5.00, 18.25)	(-0.20)	0.845
PCT/ [μg/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	11.94(6.72, 23.01)	5.38(2.35, 11.86)	(-2.98)	0.003
胎盘病理/例			4.57	0.032
绒毛膜羊膜炎	11	10		
否	10	30		

注: RDS为新生儿呼吸窘迫综合征, CRP为反应蛋白, PCT为降钙素原。

表3 新生儿脓毒症早期肾小球功能损伤的多因素 logistic 回归分析

因素	$\beta$ 值	SE值	Wald值	P值	OR	95%CI
出现黄疸	2.39	0.85	7.84	0.005	10.86	(2.05, 57.67)
凝血功能障碍	2.28	0.90	6.34	0.012	9.75	(1.66, 57.40)
PCT/(μg/L)	0.07	0.03	6.86	0.009	1.07	(1.02, 1.13)

### 3 讨论

脓毒症是一种致命的器官功能障碍, 由宿主对感染的反应失调引起<sup>[2]</sup>。报道显示, 在我国新生儿

脓毒症的发病率为4.51%, 病死率高达26.67%<sup>[3]</sup>。脓毒症一直是新生儿群体中发生AKI的一个危险因素, 占AKI病例的78%。发展为脓毒症的新生儿通常认为易患AKI, 尽管维持全身血压和肾血流, AKI仍可能发生, 这表明败血症可能直接通过影响微血管损伤肾脏<sup>[4]</sup>。急性肾损伤是脓毒症死亡的独立危险因素<sup>[5]</sup>, Hoste等<sup>[6]</sup>对急性肾损伤进行的全球流行病学调查(AKI-EPI)研究结果显示, 危重病人急性肾损伤的发生率高达57.3%, 也表示肾损伤是影响危重病人短期和长期死亡率的独立危险因素。

**3.1 凝血功能** 凝血指标异常与早期肾功能损害相关。在脓毒症的初始阶段, 约20%~50%的病人会出现血小板减少, 与病程中没有出现血小板减少的病人相比这部分病人的预后通常较差<sup>[7]</sup>。Tökés-Füzesi等<sup>[8]</sup>应用流式细胞仪测量外周血血小板的衍生微粒, 结果显示与对照组相比, 脓毒症相关肾损伤病人的外周血中血小板衍生微粒的数量明显增高。多项研究结果均认为血小板激活参与的凝血功能紊乱是脓毒症相关性肾损伤的发病机制之一<sup>[9-10]</sup>。本研究显示凝血功能障碍是脓毒症新生儿发生早期肾小球功能损伤的主要危险因素, 查阅文献未发现具体相关机制的描述, 不过血小板聚集在肾小球内可释放二十烷类花生酸衍生物和生长因子等, 促进肾小球的炎性改变相关, 可引起肾小球损伤, 考虑与此因素相关。

**3.2 PCT** Jensen等<sup>[11]</sup>研究发现脓毒症病人血PCT升高与脓毒症导致的肾脏等器官功能障碍相关。PCT可以作为脓毒症AKI发生的早期预警指标, 并与AKI的严重程度成正相关<sup>[12-13]</sup>。本次研究示PCT增高是脓毒症新生儿发生早期肾小球功能损伤的主要危险因素, 其可能机制为, 脓毒症发生时, 细菌、病毒和原虫等作为抗原与特异性抗体相结合, 形成免疫复合物, 免疫复合物随血液流经到肾脏不能被过滤, 沉积于肾小球内皮细胞, 引起肾小球病变。PCT是反应脓毒症严重程度的指标, 脓毒症越严重, 沉积于肾脏的循环免疫复合物对肾小球的损伤越严重, 故应综合分析PCT增高在脓毒症早期肾小球功能损伤中相关危险因素, 对脓毒症新生儿, 如果PCT数值明显升高, 提示感染较重, 应及早检测其肾脏功能, 及时干预。

**3.3 新生儿高胆红素血症** 越来越多的研究表明, 除了对神经系统造成损害外, 高胆红素血症还可引起多器官如胃肠、心血管和肾脏等功能损害, 特别是由于胆红素结晶的沉淀引起的肾脏组织损害较为多见<sup>[14]</sup>。研究表明<sup>[15-16]</sup>黄疸能刺激肾血流重新分布, 影响肾实质的血流灌注, 容易导致急性肾功能

损伤,袁霞<sup>[16]</sup>研究表明黄疸患儿血中胆红素水平的升高会增加新生儿肾脏和肝脏的负担,病理状态下的败血症增加了新生儿肝肾功能损伤的风险,并表明黄疸是新生儿败血症早期肾功能损伤的独立危险因素。本研究提示出现黄疸是脓毒症新生儿发生早期肾小球功能损伤的主要危险因素,查阅文献并未发现有新生儿黄疸与肾小球损伤发生机制的相关研究,考虑可能机制为胆红素结晶在肾脏组织中的沉淀所致。黄疸有时是新生儿脓毒症的唯一表现,故当新生儿出现黄疸并迅速加重时,应注意监测早期肾功能变化。

**3.4 绒毛膜羊膜炎(CAM)** 国内外报道表明CAM与新生儿败血症密切相关。早发型脓毒症主要来自子宫内,其次是母体血液感染,或更常见的是绒毛膜羊膜炎<sup>[17]</sup>。此外,CAM与新生儿窒息、围产期脑损伤、围产期死亡等有密切关系。CAM可影响母体与胎儿间的氧气和营养物质交换,进而导致胎儿宫内缺氧、新生儿窒息等的发生<sup>[18]</sup>。CAM可分为临床型绒毛膜羊膜炎和组织学绒毛膜羊膜炎(histological chorioamnionitis, HCA),HCA可导致血管内皮损伤,绒毛小叶血管血栓形成,纤维蛋白样物沉着在绒毛膜板下和绒毛间,导致绒毛灌注不足,进而影响胎儿的氧气和血液供给。这些病理变化可能与胎儿感染,生长受限,神经损伤或死亡有关。综上所述,尽管绒毛膜羊膜炎不能直接导致新生儿脓毒症肾损伤的发生,但是绒毛膜羊膜炎与新生儿脓毒症有密切关系,可能是导致脓毒症致肾损伤的高危因素,故不应考虑CAM是脓毒症肾损伤研究的独立危险因素,而应该上述因素综合分析得出相关危险因素。

本研究结果表明,出现黄疸、凝血功能障碍及PCT增高是新生儿脓毒症肾小球损伤的主要危险因素。在临床工作中应重点关注有以上危险因素的脓毒症患儿,可提前干预以期预防肾功能损伤的发生。

本研究也存在局限性,入选的样本量有限,需要大规模、多中心的临床研究进一步验证和研究;本次研究进行的是横断面分析,未对实验对象进行长期随访,脓毒症新生儿发生肾损伤对病人远期肾功能的影响还需要进一步的研究随访。

### 参考文献

[1] COULTHARD MG. The management of neonatal acute and chronic renal failure: a review[J]. Early Hum Dev, 2016, 102:25-29.

[2] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.

[3] LIU H, LIU Y, SUN JK, et al. Extravascular lung water monitoring of renal replacement therapy in lung water scavenging for septic acute kidney injury [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18907-18916.

[4] BLATT NB, SRINIVASAN S, MOTTES T, et al. Biology of sepsis: its relevance to pediatric nephrology [J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(12):2273-2287.

[5] JOANNIDIS M, DRUML W, FORNI LG, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: expert opinion of the working group on prevention, aki section, european society of intensive care medicine[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(6):730-749.

[6] HOSTE EA, BAGSHAW SM, BELLOMO R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(8):1411-1423.

[7] LIU Y, JIN G, SUN J, et al. Recombinant human thrombopoietin in critically ill patients with sepsis-associated thrombocytopenia: a clinical study[J]. Int J Infect Dis, 2020, 98:144-149.

[8] TOKES-FUZESI M, WOTH G, ERNYEY B, et al. Microparticles and acute renal dysfunction in septic patients [J]. J Crit Care, 2013, 28(2):141-147.

[9] ELISABETTA G, ENRICO L, ORNELLA B, et al. Platelets and multi-organ failure in sepsis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10):18102200. DOI:10.3390/ijms18102200.

[10] 郭先锋,何柳芳,郭长根,等.脓毒症患儿凝血功能指标与新生儿危重评分的相关性[J].安徽医药, 2015, 19(10):1897-1900.

[11] JENSEN JU, HEIN L, LUNDGREN B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial[J]. Crit Care Med, 2011, 39(9):2048-2058.

[12] 方红龙,陈娟,罗建,等.降钙素原测定对重症脓毒症患者急性肾损伤的预测价值[J].医学研究杂志, 2014, 43(5):70-72.

[13] 许继泽.降钙素原在脓毒症致急性肾损伤中的临床价值[J].临床合理用药杂志, 2013, 6(22):24-25.

[14] 辛亚男,姜采荣,杨俊峰,等. $\beta_2$ 微球蛋白及血清胱氨酸蛋白酶抑制剂C在高胆红素血症新生儿肾功能评估中的价值[J].临床儿科杂志, 2013, 31(6):511-513.

[15] 周群英.新生儿败血症早期肾功能损伤的危险因素分析[J].中国妇幼保健, 2017, 32(11):2389-2391.

[16] 袁霞.新生儿败血症早期肾功能损伤的logistics回归分析[J].山西职工医学院学报, 2018, 28(2):21-23.

[17] 黄为民.新生儿脓毒症的诊治进展[J].中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(22):1757-1760.

[18] LEE JY, AHN TG, JUN JK. Short-term and long-term postnatal outcomes of expectant management after previable preterm premature rupture of membranes with and without persistent oligohydramnios[J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(5):947-953.

(收稿日期:2020-11-15,修回日期:2021-01-15)