

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.23.010

血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸联合检测诊断新生儿早发型败血症的临床价值及与预后不良的关系研究*

陈凌 姜波 杨羨球 汤颖 黄萍[△]

(厦门大学附属中山医院新生儿科 福建 厦门 361004)

摘要 目的:探讨血清降钙素原(PCT)、细胞色素 C(Cyt-C)、颗粒蛋白前体(PGRN)、动脉血乳酸联合检测诊断新生儿早发型败血症(EOS)的临床价值,分析其与患儿预后不良的关系。**方法:**选择 2019 年 2 月-2021 年 6 月我院收治的 EOS 患儿 115 例作为 EOS 组,同期健康新生儿 80 例作为对照组,比较两组血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平,并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸对 EOS 的诊断价值。所有患儿出院后随访 6 个月,根据患儿预后结局分为预后良好组和预后不良组,应用单因素和多因素 Logistic 回归分析 EOS 患儿预后不良的危险因素。**结果:**EOS 组血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平显著高于对照组($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸联合检测对 EOS 诊断具有较高的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值,曲线下面积(AUC)为 0.836。预后不良组血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平显著高于预后良好组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,早产、低出生体重儿、病理性黄疸、颅内感染、血清 PCT ≥ 8.32 ng/L、血清 Cyt-C ≥ 42.52 ng/mL、血清 PGRN ≥ 48.83 ng/mL、动脉血乳酸 ≥ 5.21 mmol/L 是 EOS 患儿预后不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**EOS 新生儿血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平异常升高,其联合检测具有较高的诊断价值。早产、低出生体重儿、病理性黄疸、颅内感染、血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸是 EOS 新生儿预后不良的危险因素,对于存在危险因素的新生儿应予以重视,早期采用干预措施,以改善其预后。

关键词:新生儿;早发型败血症;PCT;Cyt-C;PGRN;动脉血乳酸;诊断;预后

中图分类号:R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)23-4450-06

Clinical Value of Combined Detection of Serum PCT, Cyt-C, PGRN and Arterial Blood Lactic Acid in the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis and its Relationship Study with Poor Prognosis*

CHEN Ling, JIANG Bo, YANG Xian-qiu, TANG Ying, HUANG Ping[△]

(Department of Neonatology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian, 361004, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical value of the combined detection of serum procalcitonin (PCT), Cyt-C, progranulin (PGRN) and arterial blood lactic acid in the diagnosis of neonatal early-onset sepsis (EOS), and to analyze the relationship between them and the poor prognosis of children. **Methods:** 115 children with EOS who were admitted to our hospital from February 2019 to June 2021 were selected as EOS group, and 80 healthy neonatal in the same period were selected as control group. The levels of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial blood lactic acid in the two groups were compared, and the diagnostic value of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial blood lactic acid for EOS was analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) curve. All children were followed up for 6 months after discharge. According to the prognosis, they were divided into good prognosis group and poor prognosis group, the risk factors of poor prognosis in children with EOS were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression. **Results:** The levels of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial lactic acid in EOS group were significantly higher than those in control group($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the combined detection of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial blood lactic acid had high sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value for the diagnosis of EOS, and the area under the curve (AUC) was 0.836. The levels of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial lactic acid in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that premature birth, low birth weight infants, pathological jaundice, intracranial infection, serum PCT ≥ 8.32 ng/L, serum Cyt-C ≥ 42.52 ng/mL, serum PGRN ≥ 48.83 ng/mL, arterial blood lactic acid ≥ 5.21 mmol/L were the risk factors for poor prognosis in children with EOS($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial lactic acid in neonatal with EOS are abnormally elevated, and their combined detection has high diagnostic value. Premature

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2017J01587)

作者简介:陈凌(1977-),女,硕士,副主任医师,从事儿内科及新生儿医学方向的研究,E-mail: chenl10242022@163.com

[△] 通讯作者:黄萍(1963-),女,硕士,主任医师,从事儿内科及新生儿医学方向的研究,E-mail: 13696923365@163.com

(收稿日期:2022-05-23 接受日期:2022-06-18)

birth, low birth weight infants, pathological jaundice, intracranial infection, serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial blood lactic acid are risk factors for poor prognosis of neonatal with EOS. Attention should be paid to neonatal with risk factors and early intervention measures should be taken to improve their prognosis.

Key words: Neonatal; Early-onset sepsis; PCT; Cyt-C; PGRN; Arterial blood lactic acid; Diagnosis; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)23-4450-06

前言

新生儿败血症是由于细菌或真菌侵入新生儿血液循环,并在血液中繁殖,产生毒素,引起新生儿全身感染,是造成新生儿死亡的重要原因^[1]。根据败血症发病时间将新生儿败血症分为早发型和晚发型,新生儿早发型败血症(Early-onset sepsis, EOS)是指新生儿出生后72 h内发生的败血症,是新生儿败血症的常见类型^[2]。与新生儿晚发型败血症相比, EOS病情更凶险,病死率更高,预后更差,因此,分析EOS患儿预后不良相关因素对改善患儿的预后具有重要意义。血培养是EOS诊断的金标准,但血培养时间较长,且受到采血量、母亲分娩前抗生素应用情况等影响^[3]。血清学标志物具有操作简单、检测时间短、可反复采集等优点。寻找EOS诊断的可靠且高效的血清学标志物是目前研究的热点。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是降钙素前体,健康群体血清中其水平较低,当机体发生感染或炎症时,其水平可以显著升高^[4]。细胞色素C(Cyt-C)是生物氧化过程中的电子传递体,主要存在于线粒体中^[5]。研究发现,当机体出现感染时,线粒体受损,大量Cyt-C释放到血液中,导致血液Cyt-C水平升高^[6]。颗粒蛋白前体(Progranulin, PGRN)是一种自分泌生长因子,具有多种免疫调节功能,在感染性疾病中其水平升高^[7]。乳酸是机体无氧酵解的产物,当机体出现感染时,影响组织灌注水平,动脉血乳酸水平升高^[8]。故本研究探讨血清PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸联合检测诊断EOS的临床价值及与患儿预后不良的关系,旨在为EOS的诊断以及预后改善提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年2月-2021年6月我院收治的EOS患儿115例作为EOS组,纳入标准:(1)所有患儿符合《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)》关于EOS诊断标准^[9];(2)患儿存在早产和(或)低出生体重、出生时有复苏史、羊水污染、产妇产前胎膜早破 ≥ 18 h、产妇产后绒毛膜羊膜炎等感染危险因素;(3)患儿母亲为单胎妊娠;(4)患儿家属对研究知情同意。排除标准:(1)合并严重的肝肾功能异常者;(2)合并先天性疾病、遗传性

代谢疾病;(3)新生儿免疫系统异常者;(4)检测前新生儿使用过激素或抗生素等;(5)无法完成后续研究检查及随访者。EOS患儿男性62例、女性53例;胎龄32~38周,平均 (36.23 ± 0.88) 周;日龄1~3 d,平均 (2.06 ± 0.35) d。选择同期健康新生儿80例作为对照组,男性43例,女性37例;胎龄38~40周,平均 (39.08 ± 0.45) 周;日龄1~3 d,平均 (2.12 ± 0.31) d。两组儿童性别构成、平均日龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,本研究经我院医学伦理委员会批准实施。

1.2 血清PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸检测

所有受试对象于出生后6 h内采集外周静脉血2 mL,经3000 r/min离心10 min,分离血清,离心半径10 cm。应用电化学发光法检测血清PCT水平,仪器为罗氏公司生产的Coabs 6000全自动电化学发光分析仪,试剂盒为罗氏公司生产的配套试剂。应用双抗体酶联免疫吸附法检测血清Cyt-C、PGRN水平,试剂盒购自广州微米生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明进行。应用Osmetech OPTICCA血气分析仪检测受试新生儿动脉血乳酸水平。

1.3 临床资料的收集

收集患儿基本情况、母亲围生期情况、病史等基线资料。

1.4 预后评价

所有EOS患儿出院后随访6个月,如患儿好转无后遗症作为预后良好组;患儿出现以下情况作为预后不良组^[10]:(1)死亡或放弃治疗;(2)治疗后临床症状无好转甚至加重;(3)随访6个月,患儿出现发育异常或智力低下。

1.5 统计学方法

应用SPSS 23.0统计软件进行分析,计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,应用t检验,计数资料以率或比表示,采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线以分析PCT、乳酸、Cyt-C、PGRN对EOS的诊断价值,并应用单因素和多因素Logistic回归分析EOS患儿预后不良的危险因素, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平比较

EOS组血清PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平显著高于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 EOS患儿与健康新生儿血清PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

Table 1 Comparison of the levels of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial blood lactic acid between children with EOS and healthy neonatal $(\bar{x} \pm s)$

Groups	n	PCT(ng/mL)	Lactic acid(mmol/L)	Cyt-C(ng/mL)	PGRN(ng/mL)
EOS groups	115	7.04 \pm 2.31	5.21 \pm 1.85	42.52 \pm 9.83	48.83 \pm 11.84
Control group	80	0.31 \pm 0.17	1.42 \pm 0.45	24.36 \pm 6.11	23.26 \pm 5.38
t		25.989	17.945	14.664	18.053
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸对 EOS 的诊断价值

以 115 例 EOS 患儿及 80 例健康新生儿分别作为阳性样本、阴性样本，对血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸进行 ROC 曲线分析，结果显示，血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳

酸对 EOS 诊断具有较高的曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值，其中血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸联合检验对 EOS 的诊断价值最高，见图 1，表 2。

表 2 血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸对 EOS 的诊断价值

Table 2 Diagnostic value of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial blood lactic acid for EOS

Indexes	Best cutoff value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Positive predictive value(%)	Negative predictive value(%)	AUC(95%CI)
PCT	4.76 ng/mL	82.28	83.65	83.28	84.26	0.786(0.742~0.815)
Lactic acid	3.78 mmol/L	80.34	74.11	76.17	78.12	0.721(0.691~0.757)
Cyt-C	30.12 ng/mL	73.47	71.85	74.26	75.12	0.642(0.618~0.679)
PGRN	33.74 ng/mL	78.41	80.12	78.23	82.14	0.732(0.701~0.763)
PCT combined with lactic acid combined with Cyt-C combined with PGRN	-	85.27	88.83	89.30	88.12	0.836(0.803~0.862)

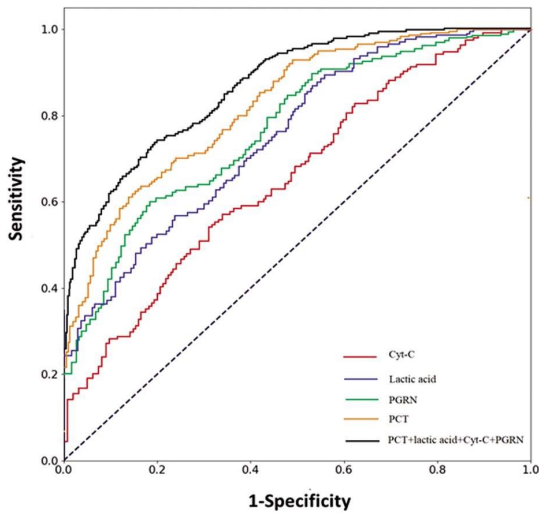


图 1 血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸诊断 EOS 的 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curve of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial blood lactic acid in diagnosing EOS

2.3 不同预后 EOS 患儿血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平比较

出院后随访 6 个月，无失访病例，其中预后不良患儿 32 例，预后良好患儿 83 例。预后不良组血清 PCT、Cyt-C、PGRN、

动脉血乳酸水平显著高于预后良好组($P<0.05$)，见表 3。

2.4 EOS 患儿预后不良影响因素的单因素分析

预后不良组早产、低出生体重儿、病理性黄疸、颅内感染比例显著高于预后良好组($P<0.05$)，而两组母体因素如剖宫产、糖尿病、妊娠期高血压、胎膜早破 ≥ 18 h、绒毛膜羊膜炎、羊水污染比例以及新生儿因素如性别、巨大儿、围生期窒息、消化道出血、出生时有复苏史比例比较无统计学差异($P>0.05$)。见表 4。

2.5 EOS 患儿预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以 EOS 患儿预后不良为因变量(赋值:是=1,否=0)，以表 3、表 4 中有统计学意义的指标早产(是=1,否=0)、低出生体重儿(是=1,否=0)、病理性黄疸(是=1,否=0)、颅内感染(是=1,否=0)、血清 PCT(≥ 8.32 ng/L=1, <8.32 ng/L=0)、动脉血乳酸(≥ 5.21 mmol/L=1, <5.21 mmol/L=0)、血清 Cyt-C(≥ 42.52 ng/mL=1, <42.52 ng/mL=0)、血清 PGRN(≥ 48.83 ng/mL=1, <48.83 ng/mL=0)为自变量并进行赋值，纳入多因素 Logistic 回归分析模型。自变量剔除 $\alpha_{退出}=0.05$ ，结果显示，早产、低出生体重儿、病理性黄疸、颅内感染、血清 PCT ≥ 8.32 ng/L、动脉血乳酸 ≥ 5.21 mmol/L、血清 Cyt-C ≥ 42.52 ng/mL、血清 PGRN ≥ 48.83 ng/mL 是 EOS 患儿预后不良的危险因素 ($P<0.05$)，见表 5。

表 3 不同预后 EOS 患儿血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the levels of serum PCT, Cyt-C, PGRN and arterial lactic acid in children with EOS with different prognosis($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PCT(ng/mL)	Lactic acid(mmol/L)	Cyt-C(ng/mL)	PGRN(ng/mL)
Poor prognosis group	32	10.11 \pm 1.01	7.03 \pm 0.87	50.82 \pm 3.12	57.25 \pm 4.21
Good prognosis group	83	7.63 \pm 1.92	4.51 \pm 1.02	39.32 \pm 7.28	45.58 \pm 8.21
t		6.933	12.343	8.618	7.648
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 EOS 患儿预后不良影响因素的单因素分析[n(%)]

Table 4 Univariate analysis of influencing factors of poor prognosis in children with EOSn(%)

Indexes	Poor prognosis group (n=32)	Good prognosis group (n=83)	χ^2	P
Maternal factors				
Cesarean section			0.255	0.614
Yes	12(37.50)	27(32.53)		
No	20(62.50)	56(67.47)		
Diabetes			0.147	0.701
Yes	3(9.38)	6(7.23)		
No	29(90.62)	77(92.77)		
Pregnancy induced hypertension			0.441	0.506
Yes	4(12.50)	7(8.43)		
No	28(87.50)	76(91.57)		
Premature rupture of membranes ≥ 18 h			2.694	0.101
Yes	3(9.38)	2(2.41)		
No	29(90.62)	81(97.59)		
Chorioamnionitis			1.793	0.181
Yes	6(18.75)	8(9.64)		
No	26(81.25)	75(90.34)		
Amniotic fluid pollution			0.693	0.405
Yes	8(25.00)	15(18.07)		
No	24(75.00)	68(81.93)		
Neonatal factors				
Gender			0.097	0.755
Male	18(56.25)	44(53.01)		
Female	14(43.75)	39(46.99)		
Premature birth			6.474	0.011
Yes	12(37.50)	13(15.67)		
No	20(62.50)	70(84.33)		
Low birth weight infants			9.295	0.002
Yes	13(40.63)	12(14.46)		
No	19(59.37)	71(85.54)		
Gigantic			0.159	0.690
Yes	1(3.13)	4(4.82)		
No	31(96.87)	79(95.18)		
Perinatal asphyxia			0.096	0.757
Yes	2(6.25)	4(4.82)		
No	30(93.75)	79(95.18)		
Pathological jaundice			9.870	0.002
Yes	18(56.25)	21(25.30)		
No	14(43.75)	62(74.70)		
Gastrointestinal bleeding			0.063	0.801

Yes	4(12.50)	9(10.84)		
No	28(87.50)	74(89.16)		
Intracranial infection			10.749	0.001
Yes	4(12.50)	0(0.00)		
No	28(87.50)	83(100.00)		
History of resuscitation at birth			3.190	0.074
Yes	4(12.50)	3(3.61)		
No	28(87.50)	80(96.39)		

表 5 EOS 患儿预后不良相关因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of related factors to poor prognosis in children with EOS

Variable	β	Standard error	Wald χ^2	P	OR (95%CI)
Premature birth	0.323	0.344	5.936	0.017	1.562(1.182~1.734)
Low birth weight infants	0.414	0.522	7.673	0.005	1.785(1.281~1.986)
Pathological jaundice	0.528	0.453	8.149	0.003	2.104(1.633~2.702)
Intracranial infection	0.463	0.491	9.863	0.002	2.744(2.307~3.186)
Serum PCT ≥ 8.32 ng/L	0.477	0.411	13.732	0.000	2.994(2.522~3.472)
Arterial blood lactic acid ≥ 5.21 mmol/L	0.502	0.508	10.232	0.000	2.843(2.401~3.228)
Serum Cyt-C ≥ 42.52 ng/mL	0.447	0.533	7.281	0.007	1.896(1.478~2.256)
Serum PGRN ≥ 48.83 ng/mL	0.352	0.478	10.274	0.000	2.913(2.621~3.282)

3 讨论

EOS 是新生儿严重的感染性疾病,由于新生儿尚处于对外环境的适应期,机体免疫系统发育尚未成熟,细胞免疫和体液免疫能力较弱,一旦发生 EOS 很容易扩散,增加死亡风险^[11]。有研究表明,EOS 患儿死亡率高达 30%~50%,是造成新生儿死亡的重要原因之一^[12,13]。早期诊断并予以及时有效的治疗对于提高 EOS 治愈率、改善 EOS 预后具有重要的临床意义。然而,由于 EOS 早期临床表现不典型,患儿可能仅表现为发热、心动过速、烦躁、呼吸窘迫等,部分患儿甚至出现体温不升、喂养不耐受、嗜睡等表现,仅通过临床表现诊断,易出现漏诊或误诊。"血培养"是诊断 EOS 的金标准,但"血培养"往往需要数天的时间,且培养的结果可能受到样本采集、新生儿目前药物使用情况、培养条件、操作技术等多种因素的影响,有时出现假阴性,也不利于疾病的早期发现^[14]。EOS 的本质仍是感染,细菌是其主要病原体,当发生 EOS 时可引起新生儿血液中某些物质特异性升高,通过检测血清指标可以为 EOS 的诊断提供辅助依据,加之血清指标具有采集方便、检测时间短、可多种标志物联合检验等优点,适合 EOS 的早期诊断。

PCT 是《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)》推荐的实验室检查指标^[9]。有研究报道,当机体感染 2~4 h 内血清 PCT 出现上升趋势,12~24 h 血清 PCT 水平可达高峰^[15,16]。目前 PCT 已经广泛应用于感染性疾病的诊断^[17,18]。乳酸是机体代谢的重要产物,正常情况下主要由肝脏及肾脏产生,当机体组织灌注不足或缺氧状态时,可以产生大量的乳酸,其水平可以反映机体组织灌注情况^[9]。Cyt-C 是生物氧化过程中的电子传

递体,主要存在于线粒体中。近年来研究发现,当机体发生感染和炎症反应时,引起炎症级联反应,线粒体破坏,大量 Cyt-C 释放入血,引起血清 Cyt-C 水平升高^[20]。PGRN 是一种可以在外周血中检测到的生长因子,主要在巨噬细胞、上皮细胞中表达^[21]。研究表明,PGRN 具有防御细菌感染和免疫调节的作用。当机体发生感染性疾病时,血清 PGRN 水平可以升高^[22]。本研究结果发现 EOS 组血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平显著高于对照组,由于发生 EOS 时,细菌可以产生大量的内毒素,并刺激刺激单核细胞、巨噬细胞等合成并释放大量的 PCT,导致血液中 PCT 水平升高^[23]。由于 EOS 会导致机体组织灌注不足,无氧酵解增加,进而引起乳酸生成增加,血乳酸水平升高^[24]。血清 Cyt-C 升高主要与患儿细胞损伤,线粒体破坏,大量 Cyt-C 释放入血有关^[25],PGRN 升高可能与患儿抗感染反应有关^[26]。

本研究结果显示,血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸对 EOS 诊断均具有较高的诊断价值,其敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均在 70%以上,其中血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸联合检验对 EOS 诊断的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值进一步提高,临床中可以通过对疑似或存在 EOS 危险因素的患儿进行血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸联合检验,为 EOS 的早期诊断提供辅助依据。

多因素 Logistic 回归分析显示:早产、低出生体重儿、病理性黄疸、颅内感染是 EOS 患儿预后不良的危险因素。早产儿和低出生体重儿各器官发育尚不成熟,发生 EOS 后,感染容易扩散,增加预后不良的发生风险^[27]。新生儿病理性黄疸通常由血液疾病、免疫系统疾病和肝胆疾病引起^[28]。发生病理性黄疸则增加了对免疫系统的损害,亦增加 EOS 不良预后的风险。颅内

感染是新生儿严重的感染性疾病, 可以导致脑白质损伤、脑缺血等, 也增加了脑瘫、智力障碍、神经运动发育迟缓的风险^[29], 增加 EOS 预后不良的风险。另外本研究多因素 Logistic 回归结果还显示, 血清 PCT ≥ 8.32 ng/L、血清 Cyt-C ≥ 42.52 ng/mL、血清 PGRN ≥ 48.83 ng/mL、动脉血乳酸 ≥ 5.21 mmol/L 是 EOS 患儿预后不良的危险因素, 提示血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平异常升高, 导致预后不良的风险增加。血清 PCT 水平较高的 EOS 患儿往往存在较严重的感染, 血液中存在大量的细菌, 产生大量的内毒素, 并刺激刺激单核细胞、巨噬细胞等合成并释放大量的 PCT, 内毒素可以导致患儿脏器损伤, 因此患儿预后较差^[30]。血清 Cyt-C 水平较高的 EOS 患儿可能伴有严重的感染和炎症反应, 线粒体破坏, 因此, 预后也不佳^[31]。血清 PGRN 水平较高的 EOS 患儿可能存在免疫功能失调, 巨噬细胞因吞噬细菌和毒素大量的消耗, 患儿抵御感染的能力也降低^[32]。动脉血乳酸水平较高的 EOS 患儿存在组织灌注不足, 甚至出现休克等, 患儿预后较差^[33]。

综上所述, EOS 患儿血清 PCT、Cyt-C、PGRN、动脉血乳酸水平异常升高, 其联合检测诊断 EOS 具有较高的价值, 有助于提高 EOS 的早期诊断率。早产、低出生体重儿、病理性黄疸、颅内感染、血清 PCT ≥ 8.32 ng/L、动脉血乳酸 ≥ 5.21 mmol/L、血清 Cyt-C ≥ 42.52 ng/mL、血清 PGRN ≥ 48.83 ng/mL 是 EOS 患儿预后不良的危险因素, 对于存在以上因素的患儿应予以重视, 早期治疗, 有助于改善患儿的预后。

参考文献(References)

- [1] Wynn JL. Defining neonatal sepsis[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2016, 28(2): 135-140
- [2] Schrag SJ, Farley MM, Petit S, et al. Epidemiology of Invasive Early-Onset Neonatal Sepsis, 2005 to 2014 [J]. *Pediatrics*, 2016, 138(6): e20162013
- [3] Tziialla C, Manzoni P, Achille C, et al. New Diagnostic Possibilities for Neonatal Sepsis[J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(6): 575-577
- [4] Kyriazopoulou E, Liaskou-Antoniou L, Adamis G, et al. Procalcitonin to Reduce Long-Term Infection-associated Adverse Events in Sepsis. A Randomized Trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(2): 202-210
- [5] Aghamiri ZS, Mohsennia M, Rafiee-Pour HA. Immobilization of cytochrome c and its application as electrochemical biosensors[J]. *Talanta*, 2018, 176(7): 195-207
- [6] Chea EE, Deredge DJ, Jones LM. Insights on the Conformational Ensemble of Cyt C Reveal a Compact State during Peroxidase Activity [J]. *Biophys J*, 2020, 118(1): 128-137
- [7] Pogonowska M, Poniatowski ŁA, Wawrzyniak A, et al. The role of progranulin (PGRN) in the modulation of anti-inflammatory response in asthma[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2019, 44(1): 97-101
- [8] 许镜清, 陈晗, 李俊, 等. 早期乳酸水平监测对血流感染相关脓毒性休克患者预后评价的价值 [J]. *福建医科大学学报*, 2020, 54(3): 166-170
- [9] 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, 70(4): 252-257
- [10] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 340-347
- [11] Akangire G, Simpson E, Weiner J, et al. Implementation of the Neonatal Sepsis Calculator in Early-Onset Sepsis and Maternal Chorioamnionitis[J]. *Adv Neonatal Care*, 2020, 20(1): 25-32
- [12] 蒋福明, 王润田, 范亚可. 小儿败血症临床流行病学及药敏试验分析[J]. *临床儿科杂志*, 2001, 19(3): 190
- [13] 郭金珍, 姜泓, 宋文萍, 等. 陕西省住院新生儿出生胎龄 < 34 周早产儿院内感染败血症多中心流行病学调查[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(23): 1774-1777
- [14] Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis - a systematic review and meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(11): 1832-1840
- [15] 沈维维, 吴瑛婷, 孙文琴, 等. IL-8、PCT 及 CRP 联合检测在新生儿败血症诊断中的临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(11): 2152-2154
- [16] Tujula B, Hämaläinen S, Kokki H, et al. Review of clinical practice guidelines on the use of procalcitonin in infections [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52(4): 227-234
- [17] Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2019, 57(9): 1308-1318
- [18] Bassetti M, Russo A, Righi E, et al. Role of procalcitonin in bacteremic patients and its potential use in predicting infection etiology [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2019, 17(2): 99-105
- [19] Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, et al. The role of lactic acid production by probiotic *Lactobacillus* species in vaginal health [J]. *Res Microbiol*, 2017, 168(9-10): 782-792
- [20] Mensah EA, Sarfo B, Bonney EY, et al. Symptoms of Toxicity and Plasma Cytochrome c Levels in Human Immunodeficiency Virus-infected Patients Receiving Anti-retroviral Therapy in Ghana: A Cross-sectional Study [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2020, 20(1): 88-97
- [21] Xu W, Tan CC, Cao XP, et al. Neuroinflammation modulates the association of PGRN with cerebral amyloid- β burden [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 103(2): 52-59
- [22] Wang P, Zhao Q, Xu T, et al. Interaction between PGRN gene and the early trauma on clinical characteristics in patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2020, 263(5): 134-140
- [23] Agostinis C, Rami D, Zacchi P, et al. Pre-eclampsia affects procalcitonin production in placental tissue[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(4): e12823
- [24] Plummer EL, Bradshaw CS, Doyle M, et al. Lactic acid-containing products for bacterial vaginosis and their impact on the vaginal microbiota: A systematic review[J]. *PLoS One*, 2021, 16(2): e0246953
- [25] 刘雨, 吴运芹, 庄严, 等. 线粒体偶联因子 6、细胞色素 C 在新生儿败血症中的变化及临床意义 [J]. *中国小儿急救医学*, 2017, 24(7): 536-540
- [26] Wang J, Zu Q, Wang W. Analysis of factors of pulmonary fungal infection in mice in respiratory medicine department based on logistic regression analysis model and Progranulin[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2020, 27(2): 629-635
- [27] Williams EE, Greenough A. Lung Protection During Mechanical Ventilation in the Premature Infant [J]. *Clin Perinatol*, 2021, 48(4): 869-880

- [18] Isaev N K, Genrikhs E E, Oborina M V, et al. Accelerated aging and aging process in the brain[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(3): 233-273
- [19] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(10): 565-581
- [20] Lin L, Xion M, Jin Y, et al. Review on Neuroimaging Studies of Cognitive Reserve During Brain Aging [J]. *Journal of Beijing University of Technology*, 2022, 48(7): 794-804
- [21] Boisvert M M, Erikson G A, Shokhirev M N, et al. The Aging Astrocyte Transcriptome from Multiple Regions of the Mouse Brain[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(1): 269-285
- [22] Singh A, Kukreti R, Ssao L, et al. Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative Diseases[J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1583
- [23] Peluso I, Morabito G, Urban L, et al. Oxidative stress in atherosclerosis development: the central role of LDL and oxidative burst [J]. *Endocr Metab Immune*, 2012, 12(4): 351-360
- [24] Phaniendra A, Jestadi D B, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2015, 30(1): 11-26
- [25] Weyemi U, Dupuy C. The emerging role of ROS-generating NADPH oxidase NOX4 in DNA-damage responses [J]. *Mutat Res*, 2012, 751(2): 77-81
- [26] Zorvo D B, Juhaszova M, Sollott S J. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release[J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(3): 909-950
- [27] Acosta J C, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(8): 978-90
- [28] Ovadya Y, Krizhanovsky V. Senescent cells: SASPected drivers of age-related pathologies[J]. *Biogerontology*, 2014, 15(6): 627-642
- [29] Orjalo A V, Bhaumik D, Gengler B K, et al. Cell surface-bound IL-1 α is an upstream regulator of the senescence-associated IL-6/IL-8 cytokine network [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(40): 17031-17036
- [30] Laberge R M, Sun Y, Orjalo A V, et al. MTOR regulates the pro-tumorigenic senescence-associated secretory phenotype by promoting IL1A translation[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(8): 1049
- [31] Ushakov R E, Aksenov N D, Pugovkina N A, et al. Effects of IGFBP3 knockdown on human endometrial mesenchymal stromal cells stress-induced senescence [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 570(9): 143-147
- [32] Lennicke C, Cochemé H M. Redox regulation of the insulin signalling pathway[J]. *Redox biology*, 2021, 42: 101964
- [33] Zhang L Q, Li C H, Jiang L, et al. ROS Factors in Aging Hypothesis [J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2020, 51(05): 327-331
- [34] Jenwitheesuk A, Boontem P, Wongchitrat P, et al. Melatonin regulates the aging mouse hippocampal homeostasis via the sirtuin1-FOX-O1 pathway[J]. *Excli Journal*, 2017, 16: 340-353

(上接第 4455 页)

- [28] Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(1): 154-168
- [29] Tan AP, Svrckova P, Cowan F, et al. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2018, 22(4): 690-717
- [30] Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 191
- [31] Hung YC, Huang KL, Chen PL, et al. UQCRC1 engages cytochrome c for neuronal apoptotic cell death[J]. *Cell Rep*, 2021, 36(12): 109729
- [32] 李玉华, 马兵, 胡莹莹, 等. 重症肺炎患儿血清颗粒蛋白前体、血清淀粉样蛋白 A 水平变化及其与病情和预后的关系 [J]. *山东医药*, 2021, 61(16): 16-19
- [33] 钟婉玲, 黄宇戈. 早期乳酸测定联合儿童危重病例评分在重症监护室脓毒症患儿预后评估中的作用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(12): 934-937