

铁蛋白在新生儿早发型败血症诊断中的临床意义

孟林¹ 白萌萌² 李文¹ 张红波³ 桑艳峰¹ 唐静¹ 张冬梅¹ 付田丽¹

【摘要】目的 探讨铁蛋白(SF)在新生儿早发型败血症诊断中的临床意义。**方法** 选取2017年8月至2019年8月承德市中心医院新生儿重症监护室(NICU)收治的新生儿早发型败血症109例,根据SF水平分为铁蛋白正常组54例(SF < 200 ng/ml)和铁蛋白升高组55例(SF ≥ 200 ng/ml),比较两组新生儿一般资料(性别、发病日龄、孕母年龄、是否胎心异常或窒息、孕母晚期是否贫血、足月/早产、分娩方式、是否胎膜早破),炎症指标C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平,采用多因素Logistic回归分析早发型败血症中铁蛋白升高的危险因素,绘制CRP和PCT预测铁蛋白水平的ROC曲线,比较两组新生儿的炎症指标变化及其预测价值。**结果** 两组新生儿性别、胎心异常或窒息、孕母晚期有无贫血、发病日龄、孕母年龄等差异均无统计学意义(P 均> 0.05);而分娩方式($\chi^2=13.799$ 、 $P<0.001$)、足月/早产($\chi^2=10.717$ 、 $P=0.001$)以及胎膜早破($\chi^2=10.639$ 、 $P=0.001$)等差异均有统计学意义。铁蛋白正常组新生儿CRP[(5.43 ± 4.75) mg/L]和PCT[(5.85 ± 3.56) ng/ml]水平低于铁蛋白升高组[CRP:(13.79 ± 4.36) mg/L、PCT:(13.58 ± 7.42) ng/ml],差异均有统计学意义($t=2.890$ 、 $P=0.006$, $t=2.158$ 、 $P=0.034$)。多因素Logistic回归分析显示,顺产($OR=5.16$ 、 $P=0.032$)、胎膜早破($OR=0.195$ 、 $P=0.038$)以及足月($OR=4.104$ 、 $P=0.041$)均为早发型败血症患儿铁蛋白升高的独立危险因素。CRP和PCT预测铁蛋白升高的ROC曲线显示:CRP最佳诊断分界点> 10.4 mg/L,敏感性和特异性分别为56.0%和87.6%,PCT最佳诊断分界点> 5.54 ng/ml,敏感性和特异性分别为73.5%和62.6%。**结论** 顺产、胎膜早破和足月均为早发型败血症患儿铁蛋白升高的独立危险因素;铁蛋白升高可作为炎症指标辅助诊断早发型败血症。

【关键词】 新生儿;早发型败血症;铁蛋白;炎症蛋白

Clinical significance of serum ferritin in diagnosis of early-onset sepsis in neonates Meng Lin¹, Bai Mengmeng², Li Wen¹, Zhang Hongbo³, Sang Yanfeng¹, Tang Jing¹, Zhang Dongmei¹, Fu Tianli¹.

¹Department of Pediatric Surgery, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China; ²Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430000, China; ³Department of Neurosurgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Li Wen, Email: wenwen9155@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical significance of ferritin (SF) in the diagnosis of neonatal early-onset sepsis. **Methods** Total of 109 cases of neonatal early-onset sepsis in neonatal intensive care unit (NICU) of Chengde Central Hospital were selected from August 2017 to August 2019, among whom, 54 cases (SF < 200 ng/ml) as SF normal group and 55 cases (SF ≥ 200 ng/ml) as SF elevated group. The general conditions (sex, onset day, gestational age, fetal heart abnormality or asphyxia, anemia in late pregnancy, full-term/preterm delivery, mode of delivery, premature rupture of membranes), inflammatory indicators levels such as C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) were compared. Multivariate

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.03.008

基金项目: 中国博士后科学基金资助面上项目(No. 2018M1640802); 承德市科学技术研究及发展项目(No. 201706A026)

作者单位: 067000 承德市, 承德市中心医院儿科(承德医学院第二临床学院)¹; 430000 武汉市, 湖北省妇幼保健院²; 510282 广州市, 南方医科大学珠江医院神经外科³

通信作者: 李文, Email: wenwen9155@sina.com

Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of elevated SF in early-onset sepsis. The changes of inflammatory indexes and their predictive value in the groups of newborns were compared by the ROC curves of CRP and PCT to predict ferritin level. **Results** There were no significant differences in sex, abnormal fetal heart or asphyxia, anemia in late pregnancy, age of onset and age of pregnant mother between the two groups (all $P > 0.05$). But the delivery mode ($\chi^2 = 13.799$, $P < 0.001$), full-term/preterm delivery ($\chi^2 = 10.717$, $P = 0.001$) and premature rupture of membranes ($\chi^2 = 10.639$, $P = 0.001$) were significantly different between the two groups. The levels of CRP [(5.43 ± 4.75) mg/L] and PCT [(5.85 ± 3.56) ng/ml] of neonates in SF normal group were significantly lower than those of SF elevated group [CRP: (13.79 ± 4.36) mg/L, PCT: (13.58 ± 7.42) ng/ml], with significant differences ($t = 2.890$, $P = 0.006$; $t = 2.158$, $P = 0.034$). Multivariate Logistic regression analysis showed that spontaneous delivery ($OR = 5.16$, $P = 0.032$), premature rupture of membranes ($OR = 0.195$, $P = 0.038$) and full-term ($OR = 4.104$, $P = 0.041$) were all independent risk factors for elevated SF in children with early-onset sepsis. The ROC curve of CRP and PCT to predict the increase of ferritin showed that: the best diagnostic cut-off point of CRP was > 10.4 mg/L, the sensitivity and specificity were 56.0% and 87.6%, respectively. The best diagnostic cut-off point of PCT was > 5.54 ng/ml, the sensitivity and specificity were 73.5% and 62.6%, respectively. **Conclusions** Early delivery, premature rupture of membranes and full-term were all independent risk factors for elevated SF in children with early-onset sepsis. Elevated SF could be used as an inflammatory marker to assist the diagnosis of early-onset sepsis.

【Key words】 Neonatal; Early onset sepsis; Serum ferritin; Inflammatory protein

铁蛋白 (serum ferritin, SF) 可作为提示机体炎症反应的炎性指标^[1]。新生儿败血症是一种全身炎性反应^[2], 按照发病时间, 小于3日龄诊断为早发型败血症 (early onset sepsis, EOS)。目前, EOS 血培养阳性率较低, 各项检测值特异性不高^[3]。近年文献报道铁蛋白水平与细菌感染相关^[4-5], 但在 EOS 中的诊断价值研究尚少。本文通过分析 EOS 感染的危险因素, 探讨铁蛋白对新生儿 EOS 的临床意义和诊断价值, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象及分组

记录日龄 12~24 h 的 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和铁蛋白检测值, 并记录患儿的一般资料。

1. 纳入标准: ①2017年8月至2019年8月入院; ②入院日龄 24 h 内; ③诊断为早发型败血症, 根据新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019版)^[3] 中临床诊断标准, 有临床异常表现, 同时满足下列条件中任何 1 项: 血液非特异性检查两项及以上阳性, 根据日龄参考: 白细胞 (white blood cell, WBC) 计数 $> 30 \times 10^9/L$ 或 $< 5 \times 10^9/L$, 杆状核细胞/中性粒细胞 (immature/total neutrophils,

I/T) ≥ 0.16 , CRP ≥ 5 mg/L, PCT ≥ 0.5 mg/L; 脑脊液检查为化脓性脑膜炎改变; 血液中检出致病菌 DNA; 患儿采血前未应用抗菌药物, 应用抗菌药物治疗后痊愈出院。

2. 排除标准: 新生儿溶血、遗传代谢性疾病、先天性畸形及有先天性血液系统疾病患儿。

3. 分组: 根据文献报道铁蛋白为 200 ng/ml 为炎症状态下的上限值^[6], 故本研究将铁蛋白 < 200 ng/ml 为铁蛋白正常组, 铁蛋白 ≥ 200 ng/ml 为铁蛋白升高组。本研究经承德中心医院医学伦理委员会批准, 患儿家属或监护人均知情同意。

二、方法

比较铁蛋白正常组和铁蛋白升高组新生儿的一般资料 (性别、发病日龄、孕母年龄、是否胎心异常或窒息、孕母晚期是否贫血、足月/早产、分娩方式、是否胎膜早破)、炎性指标水平 (CRP 和 PCT), 并进行多因素 Logistic 回归分析, 绘制炎性指标预测铁蛋白水平的 ROC 曲线。

三、统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料 (发病日龄、孕母年龄、CRP 和 PCT) 符合正态分布, 采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 t 检验; 计数资料 (性别、胎心是否异常或窒息、孕母晚期是否贫血、足月/早产、分娩方式、

胎膜是否早破)用例(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义;多因素分析采用Logistic回归法,并采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)预测铁蛋白水平升高的诊断价值。

结 果

一、两组EOS患儿的一般资料

EOS患儿中铁蛋白正常组54例,铁蛋白升高组55例,两组患儿性别、发病日龄、孕母年龄、胎心是否异常或窒息、孕母晚期是否贫血等差异无统计学意义(P 均 > 0.05);足月/早产、分娩方式、胎膜是否早破等差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),详见表1。

二、不同EOS铁蛋白水平组的多因素Logistic回归分析

根据文献^[3, 22-23]报道,将早产/足月、分娩方式

(顺产/剖宫产)、胎心是否异常或窒息、孕母晚期是否贫血、胎膜是否早破5个相关因素为新生儿EOS公认的危险因素,将此5项因素进行Logistic回归分析,得出足月、顺产和胎膜早破是EOS中铁蛋白升高的独立危险因素,见表2。

三、不同铁蛋白水平EOS患儿的炎症指标

铁蛋白正常组新生儿CRP $[5.43 \pm 4.75]$ mg/L和PCT $[5.85 \pm 3.56]$ ng/ml水平显著低于铁蛋白升高组[CRP: (13.79 ± 4.36) mg/L、PCT: (13.58 ± 7.42) ng/ml],差异均有统计学意义($t = 2.890$ 、 $P = 0.006$, $t = 2.158$ 、 $P = 0.034$)。

四、炎症指标预测铁蛋白水平升高的ROC曲线

炎症指标CRP和PCT预测铁蛋白升高的ROC曲线显示:CRP曲线下面积(AUC)为0.697,诊断分界点 > 10.4 mg/L,敏感性和特异性分别为56.0%和87.6%;PCT曲线下面积(AUC)为0.649,诊断分界点 > 5.54 ng/ml,敏感性和特异性分别为73.5%和62.6%。见表4和图1。

表1 不同铁蛋白水平 EOS 患儿的一般资料

组别	例数	男/女(例)	足月/早产(例)	发病日龄($\bar{x} \pm s$, h)	孕母年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)
铁蛋白正常组	54	27/27	28/26	6.4 ± 5.6	29.0 ± 4.5
铁蛋白升高组	55	28/27	44/11	7.0 ± 4.5	28.4 ± 5.1
统计量		$\chi^2 = 0.012$	$\chi^2 = 10.717$	$t = 0.298$	$t = -0.478$
P值		0.914	0.001	0.766	0.635

组别	例数	顺产/剖宫产(例)	胎膜早破(是/否, 例)	胎心异常或窒息(无/有, 例)	孕母晚期贫血(有/无, 例)
铁蛋白正常组	54	19/35	34/20	30/24	40/14
铁蛋白升高组	55	36/19	28/27	37/18	42/13
统计量		$\chi^2 = 13.799$	$\chi^2 = 10.631$	$\chi^2 = 1.636$	$\chi^2 = 0.036$
P值		< 0.001	0.001	0.201	0.849

表2 EOS 患儿铁蛋白升高的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	Wald值	P值	OR值	95%CI值
分娩方式					
顺产(36例)	-1.654	4.673	0.032	5.16	1.154~22.112
剖宫产(19例)			Ref		
胎膜早破					
是(28例)	-1.655	4.316	0.038	0.195	0.043~0.910
否(27例)			Ref		
早产					
否(11例)	1.415	3.259	0.041	4.104	1.158~18.110
是(44例)			Ref		

表4 CRP和PCT对铁蛋白水平升高预测的ROC曲线参数

指标	曲线下面积	诊断最佳点	敏感性 (%)	特异性 (%)
CRP	0.697	> 10.4 mg/L	56.0	87.6
PCT	0.679	> 5.54 ng/ml	73.5	62.6

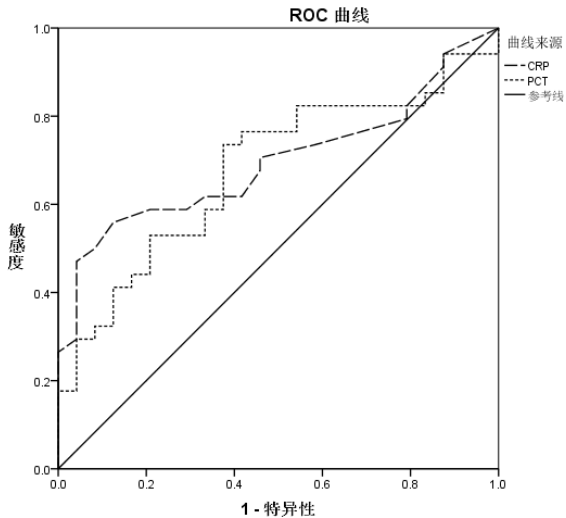


图1 CRP和PCT对铁蛋白水平升高预测的ROC曲线

讨 论

全世界每年有超100万的新生儿死亡^[7],而新生儿败血症是主要的死亡原因之一^[8]。一项荟萃分析^[9]显示,其发病率在存活新生儿中为(4.5~9.7)/1 000。近年来铁蛋白作为评价全身炎症反应的一项诊断指标逐渐应用于儿童感染性疾病。据文献^[10]报道,军团菌等细菌感染性肺炎患儿铁蛋白水平升高。多项研究显示SF在儿童脓毒症及其他炎性反应疾病中具有应用价值^[11-12]。

乔培修^[11]研究显示,脓毒症儿童入院后6 h内铁蛋白有显著升高的趋势,Garcia等^[13]在一项36例儿童脓毒症的队列研究中发现脓毒症患儿中高水平的铁蛋白提示预后不良,当铁蛋白> 500 ng/ml,患儿病死率为58% (7/12)。但铁蛋白水平在EOS中的诊断价值仍然缺乏依据。而CRP和PCT均诊断EOS的重要感染炎性指标^[14-15],2019版共识^[3]指出在新生儿出生后或者怀疑感染后6~24 h以及再延24 h后连续2次测定CRP,若均正常,则对败血症(包括EOS和LOS)的阴性预测值达99.7%,而PCT在新生儿生后3日龄内存在生理性波动,对EOS诊断时应考虑生后日龄,需要结合临床症状及多个非特异性的实验室指标综合判断才能提高EOS的诊断率^[3, 16-17]。

本研究将按照铁蛋白水平分组,观察CRP和PCT在不同组中水平,显示铁蛋白升高组EOS患儿CRP和PCT显著高于铁蛋白正常组,提示SF对新生儿EOS严重程度有一定的评估价值。本研究中炎性指标(CRP和PCT)在EOS中预测铁蛋白升高的曲线下面积(AUC)分别为0.697和0.649,提示在EOS中CRP和PCT对预测铁蛋白升高有诊断价值,亦表明铁蛋白水平与EOS患儿炎性反应有关,可作为EOS的辅助诊断指标。

铁蛋白作为急性时相蛋白,不仅在细菌感染中存在,与其他因素引起的炎性反应也存在一定的相关性,可受到肝病、恶性肿瘤、病毒感染的影响^[18-19]。新生儿体内储铁量与孕晚期母体铁储存有关,本研究显示足月为EOS患儿铁蛋白升高的独立危险因素,可能因早产儿的基础铁蛋白水平较足月儿低^[20],免疫系统功能较足月儿不完善等原因导致^[16]。Kell等^[21]和Benzing等^[22]研究报道围产期相关因素会导致应激反应,使细胞受损,导致铁蛋白升高,如经阴道分娩、胎膜早破、产程中缺氧等应激因素。本研究结果显示顺产、胎膜早破是EOS患儿铁蛋白升高的独立危险因素,可能对铁蛋白诊断EOS产生干扰。但胎膜早破、产程中缺氧等围产期因素亦为EOS发生的独立危险因素,可增加EOS的发生风险^[23-24],可见铁蛋白升高与EOS发生密切相关。

综上,EOS的炎性指标(CRP和PCT)与铁蛋白升高有一定的关系,顺产、足月以及胎膜早破是铁蛋白升高的独立危险因素,提示铁蛋白可作为辅助诊断EOS非特异指标之一,围产期因素有助于临床医生综合判断患儿体内铁蛋白升高的原因。但本研究尚存在一定的局限性:样本量少,未持续监测炎性指标及铁蛋白的动态变化,未对EOS进行严重程度分级,尚有待增大样本量和进行连续性研究。

参 考 文 献

- [1] Shao J, Lou J, Rao R. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy[J]. J Nutr, 2012, 142(11):2004-2009.
- [2] Baier C, Pirr S, Ziesing S, et al. Prospective surveillance of bacterial

- colonization and primary sepsis: findings of a tertiary neonatal intensive and intermediate care unit[J]. *J Hosp Infect*,2019,7(3):325-333.
- [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] 黄奕娟. 铁蛋白对军团菌肺炎诊断分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2014,6(24):1555-1557.
- [5] Meza J, Perry D, James S, et al. Ferritin and iron in pediatric infections in the emergency department: A pilot study[J]. *J Pediatr Inf Dis-Ger*,2015,9(4):177-182.
- [6] Darveau M, Denault AY, Blais N, et al. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients [J]. *Crit Care*,2004,8(5):356-362.
- [7] 曹芳芹, 刘黎明. 国内外住院新生儿疾病病种构成分析[J]. *中国妇幼健康研究*,2015,3(26):664-665.
- [8] Wang XL, Wang J, Yuan L, et al. Trend and causes of neonatal mortality in a level III children's hospital in Shanghai: a 15-year retrospective study [J]. *World J Pediatr*,2018,14(1):44-51.
- [9] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. *Lancet Respir Med*,2018,6(3):223-230.
- [10] 李长振, 饶菁菁, 黄水国, 等. 军团菌肺炎患儿铁蛋白水平变化及意义[J]. *广东医学*2012,33(11):1571.
- [11] 乔培修. 脓毒症儿童血清降钙素原, 铁蛋白水平变化及相关分析[J]. *实用临床医药杂志*,2014,11(18):70-72.
- [12] Suchdev PS, Williams AM, Mei Z, et al. Assessment of iron status in settings of inflammation: challenges and potential approaches[J]. *Am J Clin Nutr*,2017,106(Suppl 6):1626S-1633S.
- [13] Garcia PC, Longhi F, Branco RG, et al. Ferritin levels in children with severe sepsis and septic shock[J]. *Acta paediatr*,2007,96(12):1829- 1831.
- [14] Liu S, Hou Y, Cui H. Clinical values of the early detection of serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cells for neonates with infectious diseases[J]. *Pak J Med Sci*,2016,32(6):1326-1329.
- [15] 许蔓, 春廖扬, 任广立, 等. 不同日龄降钙素原与C反应蛋白对新生儿早发型败血症的诊断价值[J]. *实用医学杂志*,2017,22(33):3816-3818.
- [16] Walker O, Kenny CB, Goel N. Neonatal sepsis[J]. *Paediatrics and Child Health*,2019,29(6):263-268.
- [17] Eschborn S, Weitkamp JH. Procalcitonin versus C-reactive protein: review of kinetics and performance for diagnosis of neonatal sepsis[J]. *J Perinatol*,2019,39(7):893-903.
- [18] Kato S, Lindholm B, Yuzawa Y, et al. High ferritin level and malnutrition predict high risk of infection-related hospitalization in incident dialysis patients: A Japanese prospective cohort study[J]. *Blood Purification*,2016,42(1):56-63.
- [19] Pammi M, Haque KN. Pentoxifylline for treatment of sepsis and necrotizing enterocolitis in neonates[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2015,3:CD004205.
- [20] 李裕昌. 早产与足月新生儿血清铁水平的比较及其与体质量的关系[J]. *广东医学院学报*,2016,3(34):324-325.
- [21] Kell DB, Pretorius E. Serum ferritin is an important inflammatory disease marker, as it is mainly a leakage product from damaged cells[J]. *Metallomics*,2014,6(4):748-773.
- [22] Benzing J, Wellmann S, Achini F, et al. Plasma copeptin in preterm infants: a highly sensitive marker of fetal and neonatal stress[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2011,96(6):E982-E985.
- [23] Al-Lawama M, AlZaatreh A, Elrajabi R, et al. Prolonged rupture of membranes, neonatal outcomes and management guidelines[J]. *J Clin Med Res*,2019,11(5):360-366.
- [24] Abdel-Malek K, El-Halwagi MA, Hammad BE, et al. Role of maternal serum ferritin in prediction of preterm labour[J]. *J Obstet Gynaecol*,2018,38(2):222-225.

(收稿日期: 2019-07-24)

(本文编辑: 孙荣华)

孟林, 白萌萌, 李文, 等. 铁蛋白在新生儿早发型败血症诊断中的临床意义[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志 (电子版)*, 2020,14(3):224-228.