

新生儿败血症生物标志物的研究进展

强月华, 杨光, 高璟英

山西医科大学儿科医学系(太原 030001)



【摘要】 新生儿败血症是新生儿期的危重疾病之一, 发病率及病死率均较高。血培养是诊断新生儿败血症的金标准, 但耗时较长且阳性率低, 然而早期诊断、及时用药对改善新生儿败血症预后极其重要。本文就新生儿败血症的血常规、急性时相反应蛋白、细胞因子、细胞表面抗原、血乳酸、宏基因组测序、微小 RNA 等相关生物标志物的研究现状进行综述, 以期对新生儿败血症的早期诊断等方面提供指导。

【关键词】 新生儿败血症; 生物标志物; 早期诊断; 预后

【中图分类号】 R 722.1 **【文献标识码】** A

Advancement in biomarker of neonatal sepsis

QIANG Yuehua, YANG Guang, GAO Jingying

Department of Pediatrics, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: GAO Jingying, Email: g13633513158@163.com

【Abstract】 Neonatal sepsis (NS) is one of the critical diseases in the neonatal period, with a high incidence rate and mortality. Blood culture serves as the gold standard for diagnosing NS, but it takes a long time and has a low positive rate. Therefore, finding more efficient biomarker for early diagnosis and guiding antibiotic treatment is extremely important for improving the prognosis of NS. This article reviews the current research status of biomarker related to routine laboratory indicators, cytokines, cell surface antigens, and metagenomic sequencing, to provide assistance for the early diagnosis of NS.

【Keywords】 Neonatal sepsis; Biomarker; Early diagnosis; Prognosis

新生儿败血症是指新生儿期各种病原体, 如细菌、真菌或病毒侵入血液循环并在其中生长繁殖, 产生毒素所造成的全身感染性疾病, 是新生儿期危重症及造成死亡的重要原因^[1]。国外研究报告, 世界范围内每年有 300 万新生儿发生败血症, 发生率为 2‰, 死亡率为 11%~19%^[2]。新生儿败血症缺乏特异临床症状, 早期诊断困难, 且易过度治疗。目前诊断新生儿败血症的金标准是血培养, 但培养时间长, 阳性率低, 因此, 寻找

更高效的生物标志物用于早期诊断新生儿败血症及指导抗生素治疗尤为重要。理想的生物标志物应该具有明确的界限, 以及较高的灵敏度、特异度、阳性预测值及阴性预测值。近年来, 随着分子生物学及免疫技术的不断进步, 关于新生儿败血症生物标志物的相关研究也取得了显著进展。本文就新生儿败血症相关生物标志物的研究现状进行综述, 以期对新生儿败血症的早期诊断等方面提供指导。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202407021

基金项目: 国家临床重点专科建设项目; 山西省研究生教育创新计划支持项目(2024JG083)

通信作者: 高璟英, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, Email: g13633513158@163.com

1 血常规

1.1 白细胞计数、未成熟中性粒细胞与中性粒细胞总数比值

目前,血常规作为新生儿败血症生物标志物的有效性尚存争议。有研究表明,连续监测正常的血常规有助于排除新生儿败血症^[3]。血常规中与新生儿败血症相关的部分主要包括白细胞计数和未成熟中性粒细胞与中性粒细胞总数比值(immature/total neutrophil, I/T)。白细胞计数减少对新生儿败血症诊断的特异度高(91%),但灵敏度较低(29%),且针对白细胞的解读,必须结合患儿胎龄动态检测。I/T 在排除新生儿败血症方面阴性预测值高达 99%,目前 I/T 值 > 0.2 被认为可以用于诊断新生儿败血症,但 I/T 易受围产期窒息、产妇高血压、分娩压力和催产素延长诱导等多种因素影响。因此,白细胞计数及 I/T 与新生儿败血症诊断相关,但存在一定局限性。

1.2 红细胞体积分布宽度

新生儿败血症发生时,全身炎症反应可通过影响铁代谢、抑制促红细胞生成素的生成,使红细胞的生成及成熟障碍,致使红细胞过早释放,最终导致外周血红细胞体积分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)升高。多项研究表明,RDW 对新生儿败血症的诊断、病情严重程度及预后评估均有一定价值。一项前瞻性研究发现,新生儿败血症组 RDW 明显升高,且败血症死亡组 RDW 明显高于存活组,RDW > 20% 时死亡率增加 2 倍,提示高 RDW 是新生儿败血症相关死亡率的独立预测因子^[4]。然而,RDW 在急性疾病中是一个动态变化的变量,相较单纯基线数值,动态监测更有意义。有研究表明,在新生儿细菌感染中,初始 RDW 联合 RDW 变化值(Δ RDW)比单独 RDW 更有诊断价值(AUC: 0.81 vs. 0.58; 灵敏度: 78.16% vs. 33.33%)^[4]。

1.3 血小板计数与平均血小板体积

血小板减少在新生儿败血症中反应较慢,通常在感染后 2~3 d 才会出现明显下降,血小板减少诊断新生儿败血症的灵敏度(54.1%)和特异度(70.4%)较低^[5],但与中性粒细胞百分比及降钙素原(procalcitonin, PCT)联合检测可提升诊断效能(特异度为 90.40%、灵敏度

为 93.40%)^[6]。平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)越大,血小板活动度越高,更易导致血栓发生。有研究指出,MPV 可作为早发型败血症(early-onset septicemia, EOS)的预测因子之一,在 MPV 取 8.6 fL 时,其诊断 EOS 的灵敏度、特异度分别为 97.14% 和 100%,而 10.4 fL 是作为 EOS 死亡的最佳截断值,其灵敏度、特异度分别为 70%、82.5%^[7]。Mishra 等^[8]研究也表明,MPV 每增加一个单位,新生儿败血症风险增加 2.48 倍。

2 急性时相反应蛋白

2.1 C反应蛋白

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性时相反应蛋白,是目前预测新生儿败血症最常用的实验室指标^[9]。CRP 来源于肝细胞,半衰期为 24~48 h,感染发生后 10~12 h 才升高,34~48 h 达到高峰,故作为早期诊断新生儿败血症的灵敏度较低^[10]。但在症状出现 24~48 h 内连续监测 CRP,可大幅提高诊断灵敏度,且连续监测 CRP,可作为评估抗生素疗效的有效评判标准(阴性预测值为 99%)。近年来,唾液 CRP 被证实可作为一项无创指标用来预测新生儿败血症,其与血清 CRP 也有一定相关性。有研究表明,唾液 CRP 临界点为 3.48 ng/L 时,对预测新生儿败血症表现出较高的灵敏度(94.3%)和特异度(80.0%);唾液 CRP 临界点为 3.4 ng/L 时,在预测血清 CRP 水平 ≥ 10 mg/L 方面具有相应的灵敏度(94%)和特异度(91.3%)^[11]。

2.2 降钙素原

PCT 是降钙素的前体,也是一种急性时相反应蛋白,由甲状腺 C 细胞产生,当出现严重细菌感染时,PCT 水平在 2~4 h 内明显升高,6~8 h 达到高峰^[12],相较 CRP 可更快诊断。其对 EOS 与晚发型败血症(late-onset septicemia, LOS)指导价值不完全相同。针对 EOS, PCT 更多用于指导用药。Stocker 等^[13]发表在 Lancet 上的一项研究将 1 710 名疑似 EOS 患儿随机分为 PCT 指导治疗组及常规治疗组,常规治疗组患儿根据临床体征及血培养复查结果指导抗生素停用, PCT 指导治疗组患儿连续 2 次 PCT 复查结果均在正常范围后停药,结果表明 PCT 指导下的治疗可缩短经验性抗生素治疗时间近 12.2 h,同时 EOS 患儿住院时

间也缩短近 5.2 h。最新指南也明确指出针对 EOS 疑似病例,连续 2 次监测 PCT 均在正常范围即可考虑停用抗菌药物^[1]。而在 LOS 中,PCT 对疾病诊断价值更大。一项纳入 134 项研究包含 23 179 名新生儿的 Meta 分析指出,在 1.7 ng/mL 临界值时,PCT 诊断新生儿败血症的汇总灵敏度为 81%,特异度为 71%^[14]。值得注意的是,新生儿早期血清 PCT 有生理性增加的表现,24 h 内可达 8~9 ng/mL,有时甚至高达 21 ng/mL,72 h 后降至 0.5 ng/mL 以内,因此,新生儿出生后 72 h 内的 PCT 升高要排除生理性升高的可能^[15]。

2.3 血清淀粉样蛋白 A

同 CRP 类似,血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 也类属于急性时相反应蛋白家族。SAA 在感染侵袭后 5~6 h 内即达到高峰,相较 CRP 而言,上升更早且更剧烈,对诊断 EOS 的准确度也明显高于 CRP (96% vs. 30%)^[16]。一项前瞻性研究表明,SAA 是鉴别和监测新生儿败血症及区分血培养阴性和阳性败血症的重要生物标志物,SAA 在 42.3 mg/L 临界值时对血培养阳性和阴性败血症的诊断灵敏度可达 94%,特异度达 75%^[16]。但 SAA 目前诊断界限尚不明确,且同样受胎龄及非感染性刺激的影响,在新生儿败血症的应用中仍有限制。

3 细胞因子

3.1 白介素-6

白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是具有多种生物活性的细胞因子,已被证实是识别新生儿细菌感染的早期高敏生物标志物。有研究表明,早产儿在微生物侵入羊膜腔时能够产生全身细胞因子反应,可通过外周血 IL-6 水平来量化^[17]。临床上针对胎龄 < 32 周的新生儿通常会进行预防性抗生素治疗,以防止免疫不成熟导致的感染易感性。对于此类患儿,若早期检测 IL-6 阴性,即可有效避免抗生素使用。一项针对体重 < 2 000 g 早产儿 EOS 的研究发现,当 IL-6 取 40 ng/L 时,其诊断的灵敏度为 75.0%,特异度为 72.8%,AUC 为 0.804^[18]。对于体重 < 2 500 g 的新生儿败血症患儿,IL-6 预测的最佳界值为 12.34 pg/mL,灵敏度为 83.3%,特异度为 71.4%^[19]。但 IL-6 半衰期短,仅 1 h,建议与更晚、特异度更高的 CRP 联合应用,以增加其诊断准确度。

3.2 白介素-8

白介素-8 (interleukin-8, IL-8) 是由单核细胞和内皮细胞分泌的一类促炎细胞因子,在感染发生后极短时间内 (1~3 h) 迅速上升,4 h 后又迅速回落,与 IL-6 相似,可作为感染的早期生物标志物。有 Meta 分析报道,IL-8 检测 EOS 的合并灵敏度和特异度分别为 91% 和 98%,优越性指数为 5.14,而在 LOS 中,合并特异度明显下降,仅为 5%,考虑与 IL-8 的半衰期短、检测时限短有关,可与 CRP 联合检测提高诊断效能^[20]。

3.3 肿瘤坏死因子- α

肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 是一种促炎细胞因子,在感染或炎症发生时,由被激活的巨噬细胞产生。在炎症级联反应中,TNF- α 作为核心因子首先被激活,进而诱导淋巴细胞产生其他因子,如 IL-8。TNF- α 特点及药代动力学类似于 IL-6,通常在感染后 2~4 h 内迅速升高,但其产生不受妊娠及新生儿年龄影响,较为稳定。Meta 分析表明,TNF- α 对 EOS 诊断的灵敏度为 71%,特异度为 68%;对 LOS 诊断的灵敏度为 73%,特异度为 86%,表明 TNF- α 在新生儿败血症诊断方面具有中等的准确度,若与 IL-6 联合,其诊断灵敏度可提高到 98.5%^[21]。

4 细胞表面抗原

4.1 CD64

CD64 是一种高亲和性受体结合的免疫球蛋白 G 抗体的 Fc 部分,是一种膜糖蛋白,正常在中性粒细胞表面呈低水平表达。但在新生儿败血症发生时,中性粒细胞表面 CD64 会在 4~6 h 内迅速升高,且 24 h 内均能维持较高水平,检测窗口较宽,同时不易受非感染性疾病的影响,可作为诊断新生儿败血症的早期生物标志物。一项纳入 16 项研究包含 2 804 例病例的 Meta 分析表明,CD64 诊断新生儿败血症的总灵敏度和特异度分别为 72% 和 78%,AUC 为 87%,提示 CD64 对诊断新生儿败血症具有一定价值^[22]。但 CD64 缺乏统一临界值,现有研究并未推荐其单独用于新生儿败血症诊断,目前建议可将 CD64 与其他生物标志物联用,与 CRP 联用时,诊断灵敏度及特异度高达 96.9%、100%^[23]。

4.2 中性粒细胞黏附分子CD11b

CD11b 是黏附蛋白 β - 整合素家族成员，在未受刺激的中性粒细胞表面低水平表达，但当机体受到外界病原体感染时，可在 5 min 内迅速升高^[24]，可作为诊断新生儿败血症的早期生物标志物。有研究表明，CD11b > 0.695 ng/mL 时，对新生儿败血症诊断的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值均为 100%，对疑似败血症的诊断也显示出 88% 的灵敏度和 80% 的特异度，检测效能较高^[25]。但由于检测设备缺乏及成本较高，临床应用仍有一定困难。

4.3 可溶性髓系细胞触发受体-1

可溶性髓系细胞触发受体-1 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, sTREM-1) 是免疫球蛋白超家族成员，主要表达位点位于单核细胞、巨噬细胞表面。髓系细胞触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM-1) 相关信号转导通路中以 TREM-1/DAP12 信号通路最常见，其可通过激活该通路放大炎症级联反应。新生儿败血症发生时，TREM-1 以 sTREM-1 的形式释放在血浆中，其浓度不受胎龄、出生体重、分娩方式等因素影响。有研究指出，sTREM-1 升高对诊断新生儿败血症的敏感度为 95%，特异度为 87%，提示 sTREM-1 可作为诊断新生儿败血症的早期生物标志物，且 sTREM-1 与新生儿败血症预后也存在相关性^[26]。有 Meta 分析结果显示，sTREM-1 升高对新生儿败血症预后预测价值良好，合并敏感度、特异度和 AUC 值分别为 95%、98% 和 99%^[27]，表明 sTREM-1 可作为区分新生儿败血症生存和死亡的可靠生物标志物。

4.4 可溶性CD14亚型

可溶性 CD14 亚型 (soluble CD14-subtype, sCD14-ST) 是 CD14 的可溶性 N 端片段，在巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞表面广泛表达。生理状况下的表达与分布主要通过 Toll-4 受体调节，可参与多种细菌产物的识别。sCD14-ST 作为一种新型感染标志物，受非感染性因素影响较小，在新生儿败血症诊断中具有较高的灵敏度及特异度。一项 Meta 分析显示，sCD14-ST 诊断新生儿败血症的汇总灵敏度和特异度分别为 93% 和 91%，明显高于 CRP 与 PCT；亚组分析指出较 EOS 及 LOS 混合研究相比，仅针对 EOS 的研

究显示出更高的特异度 (99% vs. 89%)^[28]。既往 Meta 分析也表明，与健康对照组相比，新生儿败血症患儿发病 24 h 内首次测定的 sCD14-ST 水平显著升高，而与 LOS 相比，在 EOS 患儿中升高的水平较低，但会在 24 h 内持续升高，LOS 则无继续升高趋势^[29]。提示 sCD14-ST 存在一定的时间依赖性，在 EOS 及 LOS 中需设立不同的界值才能得到准确的诊断效能。此外，sCD14-ST 也可用于新生儿败血症预后评估。有研究发现，在新生儿败血症治疗过程中连续检测 sCD14-ST 水平，如呈下降趋势则提示预后良好，而呈上升趋势则提示诊治困难且预后较差^[30]。

5 其他

5.1 血乳酸

对于新生儿败血症，监测组织灌注对于及早发现和处理严重循环衰竭，避免不良预后至关重要，而血乳酸作为葡萄糖参与无氧代谢后的终产物之一，是反映全身灌注和氧代谢的重要指标，因此，监测血乳酸水平对预测新生儿败血症预后有一定价值。赵艳梅等^[31]研究发现，与单纯新生儿败血症组相比，新生儿败血症休克组血乳酸水平显著较高，截断值取 1.85 mmol/L 时，其对新生儿败血症休克预测的灵敏度达 81%，特异度达 96%；而经治疗后，休克组中死亡患儿血乳酸水平明显高于存活患儿，表明血乳酸水平越高，患儿病情严重程度越高，预后越差。此外，血乳酸水平对新生儿败血症早期诊断也有一定价值。Yilmaz 等^[32]研究指出，出生脐血及入院 6 h 血乳酸水平均与临床 EOS 发生相关，入院 6 h 血乳酸水平 > 3.38 mmol/L 时，关联度最高。

5.2 维生素D

现有研究表明，维生素 D 受体除在骨骼系统表达外，还广泛表达于淋巴细胞、吞噬细胞、自然杀伤细胞等免疫系统细胞表面，通过刺激该受体，维生素 D 可诱导相关抗菌肽编码基因向抗菌肽和防御素转化，进而增强新生儿抗菌能力^[33]。当维生素 D 水平缺乏时，患儿免疫调节功能紊乱，EOS 发生概率大大增加。有研究表明，与健康新生儿相比，EOS 患儿血清维生素 D 水平明显降低，当取临界值 20 nmol/L 时，其预测灵敏度为 84%，阳性预测值为 94.7%，提示维生素 D 可作为诊断 EOS 的有效生物标志物^[34]。对于 EOS 患儿，

进行抗生素治疗的同时给予维生素 D 辅助治疗可降低败血症评分和炎症因子水平。但针对维生素 D 的分析,要排除新生儿先天代谢性疾病及母孕期疾病等相关因素的影响。

此外,可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体、铁调素、肾上腺髓质素、新喋呤等目前也被认为是新生儿败血症的潜在生物标志物^[35-36]。

6 新的发展方向

6.1 宏基因组测序

对于新生儿败血症患儿,在病原菌未确定之前,通常经验性使用抗生素治疗,有可能导致患儿不必要地暴露于广谱抗生素治疗中,进而引发一系列并发症风险。宏基因组测序(metagenomic next-generation sequencing, mNGS)作为一项二代基因测序技术,以其无偏倚、广覆盖、高通量、快速精准等优势,可有效解决目前存在的问题,其从测序到鉴定的时间范围只在几小时之内^[37],有效缩短培养时间,达到早期调整抗生素使用的目的。此外,mNGS在微生物鉴定方面也优于血培养,其可有效检测血培养阴性的败血症病原体,降低假阴性率,同时对异常微生物(在培养基中难以生长的细菌、真菌、病毒和寄生虫)的检测也有较大优势,其检测结果不受抗生素使用时长影响,且可提供抗生素耐药检测^[38]。国内指南也指出,在疑似原发灶的病原学检测为阴性或无法获取合适标本时,可选取血 mNGS 作为二线检测方法^[39]。但目前临床针对 mNGS 的研究较少,其结果解读仍需结合临床,以审视的态度进行分析决策。

6.2 微小RNA

微小 RNA (microRNA, miRNA) 作为一小类非编码单链 RNA,在炎症反应的病理机制中发挥

着重要作用,因此可考虑作为新生儿败血症的潜在生物标志物^[40]。目前相关研究尚少,但已证实 miR-16、miR-16A、miR-150 和 miR-146a 在新生儿败血症中具有显著的诊断效能^[41]。

6.3 机器学习

目前,人工智能在生物医学研究与临床实践中起着越来越重要的作用。机器学习作为重要子集,主要通过整合异质来源的多重数据,如蛋白组学、代谢组学、疾病风险因素、治疗方案及随访数据等,利用不同算法分析数据规律,进行风险建模、疾病诊断与治疗、预后预测及个性化筛查等,极大推进了当前精准医疗的发展^[42]。如 HRC 监测预测模型通过早期识别显著降低了极低出生体重儿(< 1 500 g)的败血症相关死亡^[43]。Gogakd 等^[44]构建的神经网络模型,采用体温、CRP、白细胞及血小板计数预测新生儿败血症,灵敏度及特异度高达 98.8%、95.5%。但机器学习过程信息干扰较多,拟合性差,还会造成一定病例的遗漏,因此在临床实践中还需与传统方法相结合^[45]。

6.4 微阵列技术

微阵列技术也是较新的诊断技术之一^[46],其特点为在预先加载了蛋白质和核酸产物阵列的载玻片上进行样品杂交,可同时实现病原体检测及微生物毒力测定,并可揭示宿主免疫反应谱,具有较高的灵敏度与特异度。Smith 等^[47]使用微阵列技术确定了一个包括先天免疫和适应性免疫基因的 52 基因网络,在诊断细菌感染新生儿和健康新生儿方面准确率达 98%,但该技术需要专业的仪器及技术人员操作,临床应用较为困难。

现将新生儿败血症各项生物标志物的适用性和优缺点总结如表 1 所示。

表1 新生儿败血症生物标志物的适用性和优劣势

Table 1. Applicability advantages and disadvantages of biomarkers for neonatal septicemia

生物标志物	浓度变化	适应性	优点	缺点
血常规				
白细胞计数	-	疾病诊断	特异度高	灵敏度低
IT	-	疾病诊断	特异度高	影响因素多
RDW	-	早期诊断 预后评估	简便易行	诊断效能中等
MPV	-	早期诊断	动态监测诊断效能高	受检测设备影响

续表1

生物标志物	浓度变化	适应性	优点	缺点
急性时相反应蛋白				
CRP	上升期10~12 h 半衰期24~48 h	疾病诊断 评估疗效	①简便易行，应用广泛；②特异度高	灵敏度低
PCT	上升期2~4 h 半衰期22~29 h	早期诊断 指导停药	①上升时间早，较CRP敏感；②指导用药，缩短抗生素使用时间	①新生儿出生后72h内生理性升高；②细菌感染敏感，对于病毒、真菌等诊断价值较低
SAA	上升期5~6 h 半衰期50 min	早期诊断	①较CRP上升早；②可用于鉴别血培养阳性与阴性败血症	①影响因素较多；②诊断界限不明确
细胞因子				
IL-6	上升期0~1 h 半衰期1 h	早期诊断	灵敏度高	半衰期短，较晚检测易出现假阴性
IL-8	上升期1~3 h 半衰期4 h	早期诊断	灵敏度高	半衰期短
TNF- α	上升期2~4 h 半衰期1 h	疾病诊断	受围生期因素影响小	回落快，早期诊断效能低
细胞表面抗原				
CD64	上升期4~6 h	早期诊断	①检测窗口宽；②不受非感染因素影响	无统一临界值
CD11b	上升期5 min	早期诊断	①灵敏度、特异度均较高；②可预测疑似病例	技术要求高
sTREM-1	上升期3~6 h	早期诊断 预后评估	不受围生期因素影响	研究少，无统一临界值
sCD14-ST	上升期2~3 h	早期诊断 预后评估	受非感染性因素影响小	无统一临界值
其他				
血乳酸	-	早期诊断 预后评估	①操作简易；②预后评估价值高	研究少
维生素D	-	早期诊断	早期预测	研究少
新技术				
宏基因组测序	-	早期诊断	①培养时间短；②异常微生物检测	研究少
微小RNA	-	早期诊断	分子生物技术	研究少
机器学习	-	早期诊断	人工智能	存在偏倚，研究少
微阵列技术	-	早期诊断	生物技术	技术要求高

7 结语

目前，关于新生儿败血症诊断相关的生物标志物研究较多，而关于指导抗生素治疗或预后评估相关的研究较少，且各种标志物均有其优势及不足，尚未有一种生物标志物能完全满足理想生物标志物的标准。血常规、急性时相反应蛋白、

细胞因子等检测指标简便易行，但其特异度不高，易受其他因素影响。新型生物标志物虽早期诊断效能较高，但单一诊断仍有缺陷，且临床研究较少，缺乏大样本、多中心研究验证其诊断有效性。此外，有些新型生物标志物，如CD11b等检测成本高，技术要求高，不宜开展。因此，目前对于新生儿败血症的诊断及预后评估不能靠单一的

物标志物来实现, 多项指标联合可能达到更高的诊断价值。此外, 随着科技的不断进步, 未来组学技术及机器学习可能会帮助更加高效、准确地进行疾病诊断、指导抗生素治疗及预后评估等。

参考文献

- 1 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊断与治疗专家共识(2024)[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(10): 931-940. [The Neonatology Group of the Chinese Medical Association Science Branch, Editorial Committee of the Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and management of neonatal bacteria sepsis (2024)[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2024, 62(10): 931-940.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112140-20240505-00307](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20240505-00307).
- 2 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. DOI: [10.1016/s2213-2600\(18\)30063-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30063-8).
- 3 Shil PK, Majumder BK, Basak AK, et al. Role of white blood cell count, immature to total ratio and C-reactive protein in early detection of clinically suspected neonatal sepsis[J]. Mymensingh Med J, 2023, 32(3): 721-726. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37391965/>.
- 4 Martin SL, Desai S, Navati R, et al. Red cell distribution width and its association with mortality in neonatal sepsis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(12): 1925-1930. DOI: [10.1080/14767058.2017.1421932](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1421932).
- 5 Gatseva P, Blazhev A, Yordanov Z, et al. Early diagnostic markers of late-onset neonatal sepsis[J]. Pediatr Rep, 2023, 15(3): 548-559. DOI: [10.3390/pediatric15030050](https://doi.org/10.3390/pediatric15030050).
- 6 汪丹丹, 李亚林, 万元. 新生儿败血症 NEU%、PCT、PLT 的表达水平及临床指导意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(8): 1327-1330. [Wang DD, Li YL, Wan Y, et al. Expression levels and clinical significance of NEU%, PCT, PLT in neonatal sepsis[J]. Journal of Molecular Diagnostics and Therapy, 2023, 15(8): 1327-1330.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-6929.2023.08.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-6929.2023.08.012).
- 7 Shaaban HA, Safwat N. Mean platelet volume in preterm: a predictor of early onset neonatal sepsis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2020, 33(2): 206-211. DOI: [10.1080/14767058.2018.1488161](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1488161).
- 8 Mishra S, Jaiswar S, Saad S, et al. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes[J]. Int J Hematol, 2021, 113(2): 199-206. DOI: [10.1007/s12185-020-03025-2](https://doi.org/10.1007/s12185-020-03025-2).
- 9 Gopal N, Chauhan N, Jain U, et al. Advancement in biomarker based effective diagnosis of neonatal sepsis[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2023, 51(1): 476-490. DOI: [10.1080/21691401.2023.2252016](https://doi.org/10.1080/21691401.2023.2252016).
- 10 Sharma D, Farahbakhsh N, Shastri S, et al. Biomarkers for diagnosis of neonatal sepsis: a literature review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(12): 1646-1659. DOI: [10.1080/14767058.2017.1322060](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1322060).
- 11 Ramavath C, Katam SK, Vardhelli V, et al. Examining the utility of rapid salivary C-reactive protein as a predictor for neonatal sepsis: an analytical cross-sectional pilot study[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(5): 867. DOI: [10.3390/diagnostics13050867](https://doi.org/10.3390/diagnostics13050867).
- 12 Memar MY, Alizadeh N, Varshochi M, et al. Immunologic biomarkers for diagnostic of early-onset neonatal sepsis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(1): 143-153. DOI: [10.1080/14767058.2017.1366984](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1366984).
- 13 Stocker M, van Herk W, El Helou S, et al. Procalcitonin-guided decision making for duration of antibiotic therapy in neonates with suspected early-onset sepsis: a multicentre, randomised controlled trial (neopins)[J]. Lancet, 2017, 390(10097): 871-881. DOI: [10.1016/s0140-6736\(17\)31444-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31444-7).
- 14 Rees CA, Lim J, Westbrook AL, et al. Systematic review and Meta-analysis of the diagnostic value of four biomarkers in detecting neonatal sepsis in low-and middle-income countries[J]. BMJ Paediatr Open, 2023, 7(1): e001627. DOI: [10.1136/bmjpo-2022-001627](https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001627).
- 15 Patel K, McElvania E. Diagnostic challenges and laboratory considerations for pediatric sepsis[J]. J Appl Lab Med, 2019, 3(4): 587-600. DOI: [10.1373/jalm.2017.025908](https://doi.org/10.1373/jalm.2017.025908).
- 16 Bourika V, Hantzi E, Michos A, et al. Clinical value of serum amyloid-a protein, high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein-A1 in the diagnosis and follow-up of neonatal sepsis[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(8): 749-755. DOI: [10.1097/inf.0000000000002682](https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002682).
- 17 Oshima Y, Tanaka S, Tsumura K, et al. Amniotic fluid gram stain and interleukin-6 can predict early-onset neonatal sepsis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020. DOI:

- 10.1111/jog.14595.
- 18 Ebenebe CU, Hesse F, Blohm ME, et al. Diagnostic accuracy of interleukin-6 for early-onset sepsis in preterm neonates[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(2): 253–258. DOI: [10.1080/14767058.2019.1606194](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1606194).
- 19 周炜, 俞君, 曾雪琪, 等. 白介素-6 和降钙素原在低出生体重新生儿细菌感染性疾病中的预测价值[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(21): 109–112. [Zhou W, Yu J, Zeng XQ, et al. The value of interleukin-6 and procalcitonin to predict bacterial infection in low birth weight neonates[J]. *China Medical Herald*, 2020, 17(21): 109–112.] https://xueshu.baidu.com/usercenter/paper/show?paperid=102g08x0p71t04m0t70x0e10dt279040&site=xueshu_se&hitarticle=1
- 20 Xing W, Wang Y, Liu J, et al. Role of interleukins in the detection of neonatal sepsis: a network Meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1267777. DOI: [10.3389/fped.2023.1267777](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1267777).
- 21 柳丽丽, 金尾静, 周素芽. 肿瘤坏死因子 α 诊断新生儿败血症的 Meta 分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(7): 1361–1366. [Liu LL, Jin WJ, Zhou SY. Diagnostic value of tumor necrosis factor- α for neonatal sepsis: a Meta-analysis[J]. *Maternal & Child Health Care of China*, 2020, 35(7): 1361–1366.] DOI: [10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.07.060](https://doi.org/10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2020.07.060).
- 22 杨晓燕, 石晶, 赵静, 等. 中性粒细胞 CD64 诊断新生儿败血症准确性的 Meta 分析 [J]. *中国新生儿科杂志*, 2016, 31(3): 201–205. [Yang XY, Shi J, Zhao J, et al. Diagnostic value of neutrophil CD64 for neonatal sepsis: a Meta-analysis[J]. *Chinese Journal of Neonatology*, 2016, 31(3): 201–205.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-6710.2016.03.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-6710.2016.03.010).
- 23 Hashem HE, Abdel Halim RM, El Masry SA, et al. The utility of neutrophil CD64 and presepsin as diagnostic, prognostic, and monitoring biomarkers in neonatal sepsis[J]. *Int J Microbiol*, 2020, 2020: 8814892. DOI: [10.1155/2020/8814892](https://doi.org/10.1155/2020/8814892).
- 24 Soucek O, Kacerovsky M, Musilova I, et al. Amniotic fluid CD11b levels in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(9): 1703–1711. DOI: [10.1080/14767058.2020.1767578](https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1767578).
- 25 ELMeneza S, Mohamed W, Elbagoury I, et al. Role of neutrophil CD11b expression in diagnosis of earlyonset neonatal sepsis in full-term infant[J]. *Clin Exp Pediatr*, 2021, 64(1): 44–45. DOI: [10.3345/cep.2019.01319](https://doi.org/10.3345/cep.2019.01319).
- 26 Bellos I, Fitrou G, Daskalakis G, et al. Soluble TREM-1 as a predictive factor of neonatal sepsis: a Meta-analysis[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(7): 571–578. DOI: [10.1007/s00011-018-1149-4](https://doi.org/10.1007/s00011-018-1149-4).
- 27 Chang C, Gao Q, Deng G, et al. Diagnostic and prognostic predictive values of triggering receptor expressed on myeloid cell-1 expression in neonatal sepsis: a Meta-analysis and systematic review[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 929665. DOI: [10.3389/fped.2022.929665](https://doi.org/10.3389/fped.2022.929665).
- 28 Poggi C, Lucenteforte E, Petri D, et al. Presepsin for the diagnosis of neonatal early-onset sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2022, 176(8): 750–758. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2022.1647](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.1647).
- 29 van Maldeghem I, Nusman CM, Visser DH. Soluble CD14 subtype (SCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Immunol*, 2019, 20(1): 17. DOI: [10.1186/s12865-019-0298-8](https://doi.org/10.1186/s12865-019-0298-8).
- 30 万君, 卢晓颖, 张晓梅. 血浆可溶性 CD14 亚型在新生儿败血症中的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2022, 49(8): 553–557. [Wan J, Lu XY, Zhang XM. Progress of plasma soluble CD14 subtype in neonatal septicemia[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2022, 49(8): 553–557.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2022.08.011](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2022.08.011).
- 31 赵艳梅, 曹孟宸, 王颖源, 等. 血清 ADMA、IL-6、内毒素及乳酸在新生儿败血症所致感染性休克中的表达及临床意义 [J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9(9): 93–96. [Zhao YM, Cao MC, Wang YY, et al. Expression and clinical significance of serum ADMA, IL-6, endotoxin and lactic acid in septic shock caused by neonatal sepsis[J]. *Clinical Research and Practice*, 2024, 9(9): 93–96.] DOI: [10.19347/j.cnki.2096-1413.202409023](https://doi.org/10.19347/j.cnki.2096-1413.202409023).
- 32 Yilmaz A, Kaya N, Gonen I, et al. Evaluating of neonatal early onset sepsis through lactate and base excess monitoring[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14837. DOI: [10.1038/s41598-023-41776-0](https://doi.org/10.1038/s41598-023-41776-0).
- 33 Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(6): 535–546. DOI: [10.1056/NEJMoa1800927](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800927).

- 34 Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, et al. Neonatal and maternal 25-oh vitamin D serum levels in neonates with early-onset sepsis[J]. *Children (Basel)*, 2017, 4(5): 37. DOI: [10.3390/children4050037](https://doi.org/10.3390/children4050037).
- 35 Ma J, Chen X, Wang X, et al. The accuracy of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for the diagnosis of neonatal sepsis: a Meta-analysis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1169114. DOI: [10.3389/fmed.2023.1169114](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1169114).
- 36 赵双葵, 许燕萍. 新生儿败血症早期诊断生物标志物的研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2024, 51(5): 331-334. [Zhao SK, Xu YP. Advances in biomarkers for early diagnosis of neonatal sepsis[J]. *International Journal of Pediatrics*, 2024, 51(5): 331-334.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2024.05.010](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2024.05.010).
- 37 Gu W, Deng X, Lee M, et al. Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids[J]. *Nat Med*, 2021, 27(1): 115-124. DOI: [10.1038/s41591-020-1105-z](https://doi.org/10.1038/s41591-020-1105-z).
- 38 Agudelo-Pérez S, Fernández-Sarmiento J, Rivera León D, et al. Metagenomics by next-generation sequencing (mNGS) in the etiological characterization of neonatal and pediatric sepsis: a systematic review[J]. *Front Pediatr*, 2023, 11: 1011723. DOI: [10.3389/fped.2023.1011723](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1011723).
- 39 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(11): 681-689. [Editorial Board of Chinese Journal of Infectious Diseases. Clinical practice expert consensus for the application of metagenomic next generation sequencing[J]. *Chinese Journal of Infectious Diseases*, 2020, 38(11): 681-689.] DOI: [10.3760/cma.j.cn311365-20200731-00732](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn311365-20200731-00732).
- 40 Boscarino G, Migliorino R, Carbone G, et al. Biomarkers of neonatal sepsis: where we are and where we are going[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(8): 1233. DOI: [10.3390/antibiotics12081233](https://doi.org/10.3390/antibiotics12081233).
- 41 Formosa A, Turgeon P, Dos Santos CC. Role of miRNA dysregulation in sepsis[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 99. DOI: [10.1186/s10020-022-00527-z](https://doi.org/10.1186/s10020-022-00527-z).
- 42 Sullivan BA, Kausch SL, Fairchild KD. Artificial and human intelligence for early identification of neonatal sepsis[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(2): 350-356. DOI: [10.1038/s41390-022-02274-7](https://doi.org/10.1038/s41390-022-02274-7).
- 43 Koppens HJ, Onland W, Visser DH, et al. Heart rate characteristics monitoring for late-onset sepsis in preterm infants: a systematic review[J]. *Neonatology*, 2023, 120(5): 548-557. DOI: [10.1159/000531118](https://doi.org/10.1159/000531118).
- 44 O'Sullivan C, Tsai DH, Wu IC, et al. Machine learning applications on neonatal sepsis treatment: a scoping review[J]. *BMC Infect Dis*, 2023, 23(1): 441. DOI: [10.1186/s12879-023-08409-3](https://doi.org/10.1186/s12879-023-08409-3).
- 45 束礼梅, 李秋芳, 顾慧敏, 等. 机器学习在新生儿败血症早期识别和护理中的研究进展 [J]. *中华危急重症护理杂志*, 2023, 4(6): 515-518. [Shu LM, Li QF, Gu HM, et al. Research progress of machine learning in the early identification and nursing of neonatal sepsis[J]. *Chinese Journal of Emergency and Critical Care Nursing*, 2023, 4(6): 515-518.] DOI: [10.3761/j.issn.2096-7446.2023.06.006](https://doi.org/10.3761/j.issn.2096-7446.2023.06.006).
- 46 Attia Hussein Mahmoud H, Parekh R, Dhandibhotla S, et al. Insight into neonatal sepsis: an overview[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e45530. DOI: [10.7759/cureus.45530](https://doi.org/10.7759/cureus.45530).
- 47 Smith CL, Dickinson P, Forster T, et al. Identification of a human neonatal immune-metabolic network associated with bacterial infection[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4649. DOI: [10.1038/ncomms5649](https://doi.org/10.1038/ncomms5649).

收稿日期: 2024 年 07 月 09 日 修回日期: 2024 年 10 月 21 日
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 强月华, 杨光, 高璟英, 等. 新生儿败血症生物标志物的研究进展[J]. *医学新知*, 2024, 34(11): 1302-1310. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202407021](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202407021).
Qiang YH, Yang G, Gao JY, et al. Advancement in biomarker of neonatal sepsis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2024, 34(11): 1302-1310. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202407021](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202407021).