

· 论 著 ·

血小板计数与新生儿败血症预后关系分析

焦建成¹, 余加林^{2△}

(1. 河北省儿童医院新生儿科, 石家庄 050031; 2. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 400014)

摘要:目的 了解新生儿败血症血小板水平与预后的关系。方法 回顾性分析 243 例新生儿败血症病例, 总结分离细菌的种类, 分析不同菌种患儿的血小板水平与预后的关系, 血小板水平、新生儿危重病例评分(NCIS)、合并新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)发生率与预后的关系, NEC 分期与血小板计数的关系, 血小板减少程度与预后的关系等。结果 在 243 例患儿中, 病死率为 11.52%(28/243), 血小板减少发生率为 36.63%(89/243), 新生儿败血症合并血小板减少者病死率为 22.47%(20/89), 合并 NEC 发生率为 5.35%(13/243), 138 例确诊病例中, 革兰阳性(G⁺)球菌占 74.64%(103/138), 革兰阴性(G⁻)杆菌占 25.36%(35/138)。死亡组与存活组在性别、胎龄、出生体质量、发病年龄、是否合并肺炎及黄疸等方面比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 但在血小板计数 $[(80.36 \pm 34.48) \times 10^9/L$ 与 $(184.73 \pm 62.70) \times 10^9/L]$ 、新生儿危重病例评分 $[(84.27 \pm 23.37)$ 分与 (93.45 ± 15.63) 分]及合并 NEC 发生率 $[28.57\%$ (8/28) 与 2.73% (5/153)]等方面比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。G⁺球菌与 G⁻杆菌败血症患儿血小板计数 $[(115.34 \pm 45.38) \times 10^9/L$ 与 $(123.22 \pm 53.45) \times 10^9/L]$ 比较, 差异无统计学意义($t = 0.85$, $P > 0.05$), 两组病死率 $[15.53\%$ (16/103) 与 11.43% (4/35)]比较, 差异亦无统计学意义($\chi^2 = 0.037$, $P > 0.05$)。血小板减少组 NCIS $[(78.34 \pm 23.48)$ 分]明显低于正常组 $[(90.06 \pm 14.27)$ 分], 合并 NEC 发生率 $[10.11\%$ (9/89)]高于正常组 $[2.60\%$ (4/154)], 血小板减少组病死率 22.47% (20/89)亦高于血小板正常组 $[5.20\%$ (8/154)], 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。II 期及其以上 NEC 组血小板水平 $[(58.36 \pm 18.47) \times 10^9/L]$ 明显低于 I 期 NEC 组 $[(132.67 \pm 26.73) \times 10^9/L]$, $t = 5.60$, $P < 0.05$ 。新生儿败血症病死率与血小板水平呈负相关($r = -0.535$, $P < 0.05$)。结论 血小板水平与新生儿败血症预后相关, 能较好地反映新生儿败血症患儿的病情及预后。

关键词: 新生儿败血症; 血小板; 新生儿危重病例评分; 新生儿坏死性小肠结肠炎; 预后

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.15.013

中图分类号: R722.131; R446.111

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)15-1970-03

Relationship between the platelet counts and prognosis in neonatal septicemia

JIAO Jian-cheng¹, YU Jia-lin^{2△}

(1. Department of Neonatology, Hebei Provincial Hospital for Children, Shijiazhuang, Hebei 050031, China;

2. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

Abstract Objective To investigate the relationship between platelet counts and prognosis in newborns with septicemia. **Methods** Parameters in 243 newborns with septicemia were analyzed retrospectively, to show the bacterial kinds. The difference between Gram-positive cocci and Gram-negative bacillus in neonatal septicemia were observed in terms of platelet counts and prognosis. platelet counts, the degree of critical illness(neonatal critical illness scoring, NCIS), and the incidence rate of NEC were also observed the relationship with prognosis. The relationship between different stage of NEC with platelet counts, the effects of plate-reduction level to prognosis. **Results** The mortality was 11.52%(28/243), the incidence rate of thrombocytopenia was 36.63%(89/243), the mortality of thrombocytopenia was 22.47%(20/89), the incidence rate of NEC was 5.35%(13/243), Gram-positive cocci and Gram-negative bacillus [74.64%(103/138) vs 25.36%(35/138) respectively]. There had no difference in sex, gestation age (weeks) $(36.15 \pm 3.48$ vs $37.36 \pm 3.94)$, birth weight(g) $(2603.75 \pm 882.66$ vs $2833.24 \pm 941.22)$, and invasion age(days) $(7.72 \pm 4.92$ vs $9.06 \pm 5.45)$ between the death group and survival group, also including pneumonia and jaundice($P > 0.05$). However, comparing the death group and survival group, platelet counts $(\times 10^9/L)$ $(80.36 \pm 34.48$ vs $184.73 \pm 62.70)$, NCIS $(84.27 \pm 23.37$ vs $93.45 \pm 15.63)$ and the incidence rate of NEC $[28.57\%$ (8/28) vs 2.73% (5/153)] were closely correlated with prognosis($P < 0.05$). There was no difference in platelet counts($t = 0.85$, $P > 0.05$) and the mortality of septicemia($\chi^2 = 0.037$, $P > 0.05$) between Gram-positive cocci and Gram-negative bacillus in newborns with septicemia. Plate-reduction were correlated with NCIS($t = 4.84$, $P < 0.05$), NEC($\chi^2 = 6.29$, $P < 0.05$) and the mortality of neonatal septicemia($\chi^2 = 16.51$, $P < 0.05$). NEC stage II or higher had more level plate count than NEC stage I ($t = 5.60$, $P < 0.05$). There was an inverse association between the mortality of neonatal septicemia and platelet count($r = -0.535$; $P < 0.05$). **Conclusion** There is association between the prognosis of neonatal septicemia and the level of platelet count. Platelet counts are good indicators of prognosis and severity in neonatal septicemia.

Key words: newborn; septicemia; platelet counts; NCIS; NEC; prognosis

新生儿败血症(neonatal septicemia)指新生儿期细菌或真菌侵入血循环并在其中生长繁殖产生毒素所造成的全身性感染。其是新生儿期较常见也较严重的疾病之一,但因缺乏特殊的临床表现,使诊断存在一定困难,对于病情变化的观察也缺

乏客观、定量指标。近年来发现新生儿感染时血小板计数发生改变。Torkaman等^[1]研究发现,败血症是引起血小板减少的明确危险因素,发生率为49.1%。Sharma等^[2]也发现,新生儿败血症的严重性与血小板计数之间存在负相关。目前国内关

△ 通讯作者, E-mail: yujialin486@sohu.com

表 1 死亡组与存活组临床资料比较

组别	n	性别 (男/女)	胎龄 (周, $\bar{x}\pm s$)	出生体重 (g, $\bar{x}\pm s$)	发病年龄 (d, $\bar{x}\pm s$)	黄疸有/无 (n/n)	肺炎有/无 (n/n)	NEC 有/无 (n/n)	NCIS (分, $\bar{x}\pm s$)	血小板计数 ($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)
存活组	183	112/71	37.36 \pm 3.94	2833.24 \pm 941.22	9.06 \pm 5.45	128/55	172/11	5/178	93.45 \pm 15.63	184.73 \pm 62.70
死亡组	28	13/15	36.15 \pm 3.48	2603.75 \pm 882.66	7.72 \pm 4.92	17/11	26/2	8/20	84.27 \pm 23.37	80.36 \pm 34.48
$\chi^2(t)$	—	2.20	1.54	1.21	1.23	0.96	0.05	28.04	2.69	8.60
P	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

—: 表示无此项。

于新生儿败血症预后与血小板水平的关系的研究较少, 为此本研究回顾性分析新生儿败血症血小板计数变化与预后的关系。

1 临床资料

1.1 一般资料 243 例病例为 2008 年 1 月至 2009 年 12 月入住重庆医科大学附属儿童医院新生儿科诊断为败血症的患者, 诊断标准均符合 2003 年昆明会议制定的新生儿败血症诊疗方案之确诊标准和临床诊断标准^[3]。病情严重程度按新生儿危重病例评分法(neonatal critical illness scoring, NCIS)进行评分^[4]。其中确诊病例 138 例(56.79%), 临床诊断病例 105 例(43.21%); 男 144 例(59.26%), 女 99 例(40.74%)。

1.2 研究方法 在各种原因所致败血症患儿中, 细菌培养遵循严格无菌操作, 取股静脉血 1~3 mL 按 10:1 接种于专用增菌培养基中, 入院第 1、3 天取末梢血进行血常规检查。根据患儿转归分为死亡组和存活组, 根据分离菌株分为革兰阳性(G⁺)球菌组与革兰阴性(G⁻)杆菌组, 根据败血症发生时血小板计数水平(< 100 $\times 10^9/L$ 为血小板减少)分为血小板减少组与正常组。分析比较不同组间患儿血小板变化的差异。入选病例除外合并重度窒息昏迷、严重心律失常、复杂青紫先心病者。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 12.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计量资料采用两组独立样本 t 检验, 计数资料应用 χ^2 检验, 以 P< 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料统计结果 243 例中存活 183 例(75.31%), 死亡 28 例(11.52%), 放弃治疗(预后不明)32 例(13.17%); 血小板减少 89 例(36.63%); 合并新生儿坏死性小肠结肠炎(necrotizing enterocolitis, NEC)13 例(5.35%), 其中 I 期 NEC 3 例(23.08%), II 期及其以上 10 例(76.92%)。138 例确诊病例中, 感染 G⁺球菌 103 例(74.64%) 其中凝固酶阴性葡萄球菌(CONS)69 例, 金黄色葡萄球菌 24 例, 肠球菌 10 例; G⁻杆菌 35 例(25.36%), 其中大肠埃希杆菌 14 例, 克雷伯杆菌 12 例, 鲍曼不动杆菌 4 例, 阴沟肠杆菌 3 例, 铜绿假单胞菌 2 例。

2.2 死亡组与存活组临床资料比较 死亡组与存活组在性别、胎龄、出生体质量、发病年龄等方面比较, 差异无统计学意义(P> 0.05), 是否合并肺炎及黄疸与预后无关(P> 0.05), 但血小板计数、NCIS 及是否合并 NEC 与预后之间差异均有统计学意义(P< 0.05), 见表 1。

2.3 不同菌种感染患儿血小板计数及预后的比较 不同菌种感染新生儿的血小板计数比较, 差异无统计学意义(P> 0.05), 两组患儿病死率比较, 差异亦无统计学意义(P> 0.05), 见表 2。感染金黄色葡萄球菌、CONS、大肠埃希菌患儿血小板减少的发生率分别为 45.83%(11/24)、37.68%(26/69)、42.86%(6/14), 差异无统计学意义($\chi^2=0.54, P> 0.05$)。

2.4 血小板计数与 NCIS、合并 NEC 发生率的关系 血小板减少组 NCIS 明显低于正常组, 合并 NEC 发生率及病死率则

高于正常组, 差异均有统计学意义(P< 0.05), 见表 3。

表 2 G⁺球菌组与 G⁻杆菌组患儿血小板计数及预后比较

组别	n	血小板计数($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)	存活/死亡(n/n)
G ⁺ 球菌组	103	115.34 \pm 45.38	87/16
G ⁻ 杆菌组	35	123.22 \pm 53.45	31/4
t(χ^2)	—	0.85	0.037
P	—	> 0.05	> 0.05

—: 表示无此项。

表 3 血小板计数与 NCIS、NEC 发生率及病死率的关系

血小板计数 ($\times 10^9/L$)	n	NCIS (分, $\bar{x}\pm s$)	NEC 发生率 (%)	病死率(%)
< 100	89	78.34 \pm 23.48	10.11(9/89)	22.47(20/89)
≥ 100	154	90.06 \pm 14.27	2.60(4/154)	5.20(8/154)
t(χ^2)	—	4.84	6.29	16.51
P	—	< 0.05	< 0.05	< 0.05

—: 表示无此项。

2.5 NEC 分期与血小板计数的关系 根据 1986 年 Walsh 和 Kliegman^[5]改进分期标准将 NEC 分为 3 期, 本研究将其分为两组, 比较两组间血小板水平, II 期及其以上 NEC 患儿血小板水平明显低于 I 期 NEC 患儿, 差异有统计学意义(P< 0.05), 见表 4。

表 4 NEC 分期与血小板计数的关系

NEC 分期	n	血小板计数($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)
I 期	3	132.67 \pm 26.73
\geq II 期	10	58.36 \pm 18.47
t	—	5.60
P	—	< 0.05

—: 表示无此项。

表 5 血小板减少程度与新生儿败血症病死率的关系

血小板计数($\times 10^9/L$)	n	病死率(%)
< 20	6	83.33
20~50	17	41.18
51~100	66	12.12
> 100	154	5.20
r	—	-0.535
P	—	< 0.05

—: 表示无此项。

2.6 血小板减少程度与新生儿败血症病死率的关系 血小板

减少程度与新生儿败血症病死率呈负相关($r = -0.535$, $P < 0.05$), 见表 5。

3 讨 论

新生儿败血症常伴有血小板计数的下降, 危重症患儿血小板减少是多因素引起的。败血症时, 循环中血小板淹没在炎症介质中, 激活凝血因子。在穿越血管时, 血小板与白细胞、激活的内皮细胞等其他细胞相互作用, 在此过程中血小板被隔离在内皮, 并被不可逆地激活、破坏, 不再回到循环池中; 也会陷入纤维蛋白凝块内。大部分患儿凝血系统也被激活, 严重时造成循环丝氨酸蛋白酶广泛消耗及继发 DIC, 最终导致循环衰竭期缩短, 继发血小板减少。血小板不仅是败血症进展中的牺牲品, 在病理过程中也发挥防御作用。血小板一旦被激活会发生聚集, 为凝血复合物提供富含磷脂的表面, 释放促炎介质如白介素-18, 还会产生富含促凝物质的微粒, 有助于形成凝血酶原状态。最后, 血小板与激活的内皮细胞相互作用, 通过正反馈引起宿主反应加强^[6]。败血症时血小板减少与血小板激活、血小板与内皮相互作用增强及潜在高凝状态并存。血小板与肝酶、肺功能等一样是器官障碍的提示因素。血小板减少是宿主反应强度的标记, 已作为严重败血症时血液系统紊乱最常用的检测标志^[7]。

本研究结果显示, 新生儿败血症病死率为 11.52%, 与 Tiskumara 等^[8]关于亚洲 8 个国家新生儿败血症病死率报道基本一致。血小板减少 89 例(36.63%), 与国外文献报道相差不大^[1]。确诊病例中, 感染 G^+ 球菌患儿与 G^- 杆菌患儿分别为 74.64%、25.36%, 与国内报道基本相同^[9-10]。

感染 G^+ 球菌患儿与 G^- 杆菌患儿血小板计数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 两组患儿病死率比较, 差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。感染 CONS、金黄色葡萄球菌和大肠埃希杆菌患儿血小板减少的发生率分别为 37.68%、45.83%、42.86%, 但三者比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.54$, $P > 0.05$)。结果与 Manzoni 等^[11]研究一致, 也有文献报道, 对感染 G^+ 球菌及 G^- 杆菌的败血症大鼠肝脏萃取液进行基因表达分析表明, 两者在相同的时间段内可引起共同的 mRNA 基因表达, 推测两者可能因相同的发病机制, 引起相似的病理生理变化及临床表现^[12]。本研究结果与上述文献报道结果相符, 提示血小板计数可作为反映败血症病情严重程度的重要指标。

国内外报道 NEC 的发病率约占活产婴的 1~3/100^[13-14], 占 NICU 患儿的 2%~5%, 而总体死亡率为 10%~50%。II 期及其以上 NEC 且出生体质量小于 750 g 的患儿病死率可达 40%~100%。本组 NEC 患儿病死率为 61.54%, 稍高于文献报道, 可能与样本中 II 期及其以上 NEC 患儿较多有关(10/13, 占 76.92%)。近 20 年建立的鼠 NEC 动物模型发现某些内源性调节因子, 特别是血小板活化因子(PAF)对发病有关键作用。注射 PAF 可引起肠坏死, 而 PAF 拮抗剂则可防止由细菌内毒素、低氧、合并肿瘤坏死因子(TNF)所造成的肠损伤。本组 NEC 并发血小板减少发生率为 69.23%。血小板减少组与正常组比较, 血小板减少组 NCIS 明显低于正常组, 而合并 NEC 发生率则高于正常组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这与国内外文献报道一致^[15-16]。II 期及其以上 NEC 患儿血小板水平明显低于 I 期 NEC 患儿, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 也表明血小板水平可作为反映 NEC 病情严重程度的指标。

本研究还发现, 血小板水平与新生儿败血症病死率呈负相关($r = -0.535$, $P < 0.05$), 这与 Sharma 等^[2]研究结果相符,

支持血小板下降程度是疾病严重性的提示因素, 是预后不良的危险因素。

综上所述, 血小板检查临床采样方便, 而且能较灵敏地反映危重败血症患儿的病情和预后, 因而可作为新生儿败血症预后监测的一个可靠指标。

参考文献:

- [1] Torkaman M, Afsharpaiman SH, Hoseini MJ, et al. Platelet count and neonatal sepsis; a high prevalence of Enterobacter spp [J]. Singapore Med J, 2009, 50: 482.
- [2] Sharma R, Tepas JJ, Hudak ML, et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure; role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis [J]. Pediatr Surg, 2007, 42(3): 454.
- [3] 余加林, 吴仕孝. 新生儿败血症诊疗方案 [J]. 中华儿科杂志, 2003, 41: 897.
- [4] 中华医学会急诊学分会儿科学组. 新生儿危重病例评分法(草案) [J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(1): 42.
- [5] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria [J]. Pediatr Clin North Am, 1996, 33(1): 179.
- [6] Joop K, Berckmans RJ, Nieuwland R, et al. Microparticles from patients with multiple organ dysfunction syndrome and sepsis support coagulation through multiple mechanisms [J]. Thromb Haemost, 2001, 85: 810.
- [7] Warkentin TH, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial Interactions; sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome [J]. Hematology, 2003, 46(1): 497.
- [8] Tiskumara R, Fakharee SH, Liu CQ, et al. Neonatal infections in Asia [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009, 94(2): 144.
- [9] 刘斌. 220 例新生儿败血症患者细菌感染血分离株及其耐药性分析 [J]. 重庆医学, 2008, 37(5): 506.
- [10] 刘文娟, 曹春梅, 周樱. 3 455 例儿童血培养结果分析 [J]. 海南医学, 2006, 17(10): 142.
- [11] Manzoni P, Mostert M, Galletto P, et al. Is thrombocytopenia suggestive of organism-specific response in neonatal sepsis [J]. Pediatr Int, 2009, 51(2): 206.
- [12] Yu SL, Chen HW, Yang PC, et al. Differential gene expression in gram-negative and gram-positive sepsis [J]. Crit Care Med, 2004, 169: 1135.
- [13] 林建军. 坏死性小肠结肠炎 X 线诊断 [J]. 广西医学, 2005, 27(10): 1652.
- [14] Hällström M, Koivisto AM, Janas M, et al. Frequency and risk factors for necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation [J]. Acta Paediatr, 2003, 92(1): 111.
- [15] 陈盛, 何念海. 136 例新生儿坏死性小肠结肠炎临床分析 [J]. 重庆医学, 2004, 33(4): 494.
- [16] Brown RE, Rimsza LM, Pastos K, et al. Effects of sepsis on neonatal thrombopoiesis [J]. Pediatr Res, 2008, 64(4): 399.

(收稿日期: 2009-11-10 修回日期: 2010-01-10)