

高铁血红蛋白在早期识别早产儿消化道症状相关性感染的临床价值

刘彪, 张国庆

作者单位: 350011 福建 福州, 福建省儿童医院(上海儿童医学中心福建医院)新生儿科, 福建医科大学妇儿临床医学院(刘彪); 200127 上海, 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心新生儿科(刘彪, 张国庆)

作者简介: 刘彪(1993—), 男, 医师。研究方向: 新生儿疾病的诊治

通讯作者: 张国庆, E-mail: tjgqz@aliyun.com

【摘要】 目的 探讨高铁血红蛋白(MetHb)在消化道症状起病早产儿中, 早期识别新生儿感染的价值。**方法** 选取 2021 年 9 月至 2022 年 8 月上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心新生儿科就诊的住院期间以消化道症状起病的早产儿为研究对象, 所有受试者均在起病的 24 h 内就诊, 并在应用抗生素治疗前测定其 C 反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)、MetHb 等相关指标。MaxMetHb 定义为疾病活动期监测到的 MetHb 最高水平与血红蛋白的比值(%)。比较感染及非感染患儿的 CRP、SAA、MaxMetHb 等指标水平, 采用受试者工作特性(ROC)曲线评价 MaxMetHb 及相关炎症指标早期识别新生儿感染的效能。**结果** 53 例以消化道症状为首发表现的早产儿中, 感染组 29 例, 非感染组 24 例, 两组患儿的相关消化道症状未见显著差异, 提示早产儿感染的消化道症状缺乏特异性。辅助检查方面, 感染组患儿的 CRP、SAA、中性粒细胞百分比及 MaxMetHb 较非感染组显著升高, 而嗜酸性粒细胞百分比显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时, 感染组患儿的禁食时间、抗生素使用时间、特殊抗生素使用比例均明显高于非感染组, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。MaxMetHb 可用于新生儿感染的早期鉴别, 其最佳切点为 1.6%, 此时的敏感性、特异性和曲线下面积(AUC)分别为 86.2%、62.5% 和 0.766, 可成功判别 75.5%(40/53)的消化道起病早产儿。若在 MaxMetHb 基础上联合 CRP 和中性粒细胞百分比, 其敏感性、特异性和 AUC 可进一步提升至 93.1%、87.5% 和 0.961, 可以成功判别 90.6%(48/53)的患儿。**结论** MaxMetHb 联合 CRP 和中性粒细胞百分比可用于消化道症状起病早产儿感染与否的早期评估。

【关键词】 新生儿感染; 消化道症状; MetHb; C 反应蛋白; 早产儿

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.01.011

【中图分类号】 R722.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)01-0046-05

Clinical value of methemoglobin in early identification of gastrointestinal symptom-related infection in premature infants LIU Biao, ZHANG Guoqing. Department of Neonatology, Fujian Children's Hospital (Fujian Branch of Shanghai Children's Medical Center), College of Clinical Medicine for Obstetrics & Gynecology and Pediatrics, Fujian Medical University, Fuzhou 350011, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of methemoglobin (MetHb) in early identification of neonatal infection in premature infants with gastrointestinal symptoms at onset of the disease. **Methods** Premature infants who were hospitalized in the NICU from September 2021 to August 2022, with gastrointestinal symptoms at onset were included in this study. All the participants were admitted to our hospital within 24 hours of onset. The related indicators such as C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA) and MetHb were

[23] Asgeirsson T, Zhang S, Nunoo R, et al. Citrulline: a potential immunomodulator in sepsis[J]. Surgery, 2011, 150(4): 744-751.

[24] Lachmann G, Reinhart K. The History of Biomarkers: How Far Have We Come[J]? Crit Care Clin, 2020, 36(1): 1-10.

[25] Eckerle M, Ambroggio L, Puskarich MA, et al. Metabolo-

mics as a Driver in Advancing Precision Medicine in Sepsis [J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(9): 1023-1032.

(收稿日期: 2023-07-13)

measured before antibiotic therapy. MaxMetHb(%) was defined as the ratio of the highest MetHb to hemoglobin monitored during active disease. The CRP, SAA and MaxMetHb between infected and non-infected neonates were compared. The receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the efficacy of those indicators in early identification of neonatal infection. **Results** Among the 53 premature infants with gastrointestinal symptoms at onset, 29 subjects were infected and the remaining 24 were non-infected. However, there was no significant difference in the gastrointestinal symptoms between those two groups, suggesting that gastrointestinal symptoms were not specific in premature infants with infection. Compared to those non-infected subjects, CRP, SAA, neutrophils%(Neu%) and MaxMetHb were significantly increased in those infected neonates, while the eosinophils% was significantly lower(all $P < 0.05$). In addition, the fasting time, course of antibiotic use and special antibiotic use rate of infected neonates were significantly higher than those of the non-infected (all $P < 0.001$). MaxMetHb could be used for the early identification of neonatal infection, with its optimal cut-off point being 1.6%, with sensitivity of 86.2%, specificity of 62.5%, and area under the curve(AUC) of 0.766, and 75.5%(40/53) subjects could be successfully identified. When combining CRP and Neu% with MaxMetHb, the sensitivity, specificity and AUC could be further improved up to 93.1%, 87.5%, and 0.961, respectively, and 90.6% patients(48/53) could be successfully identified. **Conclusion** MaxMetHb, combined with CRP and Neu%, is considered to be a suitable indicator for early identification of neonatal infection for premature infants with gastrointestinal symptoms at onset.

【Keywords】 Neonatal infection; Gastrointestinal symptoms; Methemoglobin; C-reactive protein; Premature infant

腹胀、呕吐、便血等消化道症状是早产儿最常见的临床表现之一,然其病因多样,全身或局部感染、新生儿坏死性小肠结肠炎、喂养不耐受、食物过敏、先天性消化道畸形等均可表现为消化道症状^[1-2]。其中,新生儿细菌感染如不早期识别易进展为败血症,甚至威胁生命^[3]。对于非感染性疾病使用抗生素,也会影响患儿康复,加重医疗负担。因此,如何早期识别并处理早产儿感染至关重要。

血培养是诊断新生儿败血症的金标准^[3],但其耗时长,检出率低。临床常用的相关非特异性炎症指标如白细胞计数、血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A, SAA)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等^[4],在识别细菌感染的时效性及筛查效力方面亦存在一定的局限性,影响以消化道症状为首表现患儿的早期病因诊断。

高铁血红蛋白(methemoglobin, MetHb)是由于血红蛋白结构中的亚铁被氧化为三价铁,血红蛋白无法与氧气结合,从而影响组织供氧。当 MetHb 在体内异常蓄积,可引起一系列如青紫、呼吸困难等临床症状^[5]。研究结果显示,新生儿败血症患儿中可见血浆一氧化氮水平升高^[6],而一氧化氮在体内与血红蛋白结合会生成 MetHb。因此, MetHb 或可用于出现消化道症状的早产儿感染与否的早期识别。

本研究以消化道症状起病的早产儿为研究对象,旨在通过评估感染性和非感染性患儿的 MetHb 水平,以探究其能否用于消化道症状起病早产儿感染与否的早期鉴别。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 9 月至 2022 年 8 月上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心新生儿科就诊的住院期间以消化道症状起病的早产儿为研究对象,所有受试者均在出生后 24 h 内住院治疗,并在使用抗菌药物治疗前已完善基线血常规、CRP、血培养、血气分析等相关炎症指标检测。其中 2 例患儿因临床数据不完整未被纳入。最终,共有 53 例受试者纳入本次研究。所有受试者根据临床症状及辅助检查结果被分为感染组 29 例和非感染组 24 例。

本研究经上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心医学伦理委员会批准(SCMCIRB-K2021016-1)。

1.2 诊断标准

新生儿细菌感染包括新生儿败血症及一般细菌感染,其中败血症包括确诊败血症和临床诊断败血症,其诊断标准参照第 5 版《实用新生儿学》^[7]。

一般细菌感染诊断标准为:患有局部感染症状或体征,且同时至少伴有 1 项非特异性检查结果异常,但尚未达到临床败血症诊断标准的新生儿。

1.3 纳入标准

(1)感染组入选标准为:有腹部表现且符合新生儿败血症或新生儿一般感染者;(2)非感染组入选标准为:有腹部临床表现,但根据临床表现及辅助检查,排除细菌感染的新生儿;(3)患儿家属均签署知情同意书。

1.4 排除标准

(1)足月儿/早产儿出生后在其他医院住院,后因病情变化转入;(2)存在严重窒息、先天性畸形、遗传代谢病或免疫缺陷病等;(3)先天性高铁血红蛋白血症或者高铁血红蛋白血症家族史。

1.5 标本采集及检测

所有研究对象均进行完整的体格检查,收集并记录其基本情况(性别、胎龄、出生体质量)、采样日龄、现病史、母孕信息、家族史、出院转归等相关资料。所有受试者均在出现症状的1 h内,未用抗菌药物前采集患儿平卧位股动脉或桡动脉血共 3.5 mL,其中 1 mL 注入需氧血培养瓶(BD BACTEC Peds Plus/F),1 mL 注入厌氧血培养瓶(BD BACTEC Lytic/10 Anaerobic/F)行血培养;1 mL 注入乙二胺四乙酸抗凝管,行 CRP、SAA、血细胞分析,0.5 mL 行血气分析。其中, MetHb 水平通过 ABL900FLEX® 血气分析仪(Radiometer GmbH, Denmark)测定。MaxMetHb 定义为疾病活动期监测到的 MetHb 最高水平与血红蛋白的比值(%)。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件和 MedCalc 19.2.0 统计软件分析相关研究数据。对所有连续性变量行单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验,符合正态分布的变量以($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。分类变量以频数(百分数)表示。正态分布变量的组间比较采用 t 检验,非正态分布变量的组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,分类变量的组间比较采用 χ^2 检验。通过受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析相关指标早期鉴别新生儿感染的效力,并根据 Youden 指数确定其最佳切点。以双侧 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本临床特征

两组患儿在性别、入院时间、胎龄、出生体质量、剖宫产及胎膜早破、宫内生长受限、胎盘异常、胎儿宫内窘迫等产前异常和妊娠高血压、妊娠期糖尿病、妊娠合并自身免疫疾病、妊娠期贫血等母孕期疾患方面差异均无统计学意义($P>0.05$)。同时,两组患儿在腹胀、呕吐、便血等消化道症状比较差异也无统计学意义($P>0.05$),提示早产儿感染的消化道症状缺乏特异性。见表 1。在非感染组中有 17 例(70.8%)诊断为早产儿喂养不耐受,7 例(29.2%)疑似牛奶蛋白过敏,但因未有早产儿牛奶蛋白过敏的诊断标准,故而暂不能明确诊断。

表 1 两组研究对象基本临床特征比较[$n(\%)$]

临床特征	感染组($n=29$)	非感染组($n=24$)
性别(男/女, n)	18/11	11/13
入院时间[$M(P_{25}, P_{75})$, h]	1.5(1.0, 3.5)	1.8(1.0, 3.0)
胎龄($\bar{x}\pm s$, 周)	31.7 $\pm$ 2.4	32.0 $\pm$ 2.6
出生体质量($\bar{x}\pm s$, kg)	1.57 $\pm$ 0.49	1.76 $\pm$ 0.46
剖宫产	23(79.3)	18(75.0)
胎膜早破	12(41.4)	6(25.0)
宫内生长受限	5(17.2)	2(8.3)
胎盘异常	2(6.9)	2(8.3)
胎儿宫内窘迫	5(17.2)	1(4.2)
妊娠高血压	8(27.6)	4(16.7)
妊娠期糖尿病	2(6.9)	3(12.5)
妊娠合并自身免疫疾病	2(6.9)	0(0.0)
妊娠期贫血	2(6.9)	1(4.2)
患儿腹胀	19(65.5)	15(62.5)
患儿呕吐	3(10.3)	3(12.5)
患儿便血	13(44.8)	11(45.8)

血培养是诊断新生儿细菌感染的金标准,感染组有 18 例(62.1%)诊断为新生儿败血症,9 例(31.0%)诊断为新生儿坏死性小肠结肠炎,2 例(6.9%)诊断为肠道细菌感染。非感染组无诊断败血症病例。53 例患儿中血培养阳性 9 例(17.0%),其中表皮葡萄球菌 2 例,屎肠球菌 2 例,溶血性葡萄球菌 1 例,大肠埃希菌 2 例,肺炎克雷伯菌 1 例和阴沟肠杆菌 1 例。

其他临床常用指标,感染组患儿的 CRP、SAA、中性粒细胞百分比较非感染组患儿明显升高,而嗜酸性粒细胞百分比和嗜酸性粒细胞计数则明显低于非感染组患儿,差异有统计学意义($P<0.05$),但在白细胞计数、乳酸、pH、 HCO_3^- 、碱剩余方面差异无统计学意义($P>0.05$)。同时,我们还发现,感染组患儿的 MaxMetHb 较非感染早产儿显著升高,差异有统计学意义($P=0.001$)。见表 2。感染组 MetHb 的平均达峰时间在生后(14.4 $\pm$ 9.7)d,非感染组在生后(20.4 $\pm$ 15.2)d。

此外,还进一步分析两组患儿的治疗及预后。结果显示,感染组患儿的禁食时间、抗生素使用时间 & 特殊抗生素使用比例均明显高于非感染组,差异有统计学意义($P<0.001$),两组住院时间比较差异无统计学意义($P=0.063$)。见表 3。

2.2 MaxMetHb 可用于新生儿感染的早期识别

我们以《实用新生儿科学》第 5 版诊断标准为诊断新生儿细菌感染标准绘制 ROC 曲线,以探究 MaxMetHb 及临床常用炎症指标鉴别消化道症状起病的早产儿是否存在感染的效力。

表 2 受试者主要实验室检查结果[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

变量	感染组($n=29$)	非感染组($n=24$)	t/Z	P
CRP(mg/L)	7.1(2.3,23.4)	1.3(0.8,3.2)	-3.952	<0.001
SAA(mg/L)	14.2(4.8,48.8)	4.8(4.8,4.8)	-3.817	<0.001
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.67(4.84,12.56)	10.3(9.14,12.27)	-1.054	0.292
中性粒细胞百分比(%)	47.8 $\pm$ 18.2	36.0 $\pm$ 17.1	-2.407	0.020
嗜酸性粒细胞百分比(%)	1.2(0.6,4.6)	7.3(1.4,12.0)	-2.815	0.005
嗜酸性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	0.13(0.04,0.54)	0.80(0.16,1.16)	-2.887	0.004
pH	7.36 $\pm$ 0.15	7.41 $\pm$ 0.07	1.573	0.123
乳酸(mmol/L)	1.7(1.1,2.2)	1.9(1.2,2.5)	-0.859	0.390
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	22.8(20.8,25.0)	22.9(21.9,25.4)	-0.813	0.416
碱剩余(mmol/L)	-1.2(-3.9,1.8)	-2.1(-4.1,1.1)	-0.652	0.514
MaxMetHb(%)	1.95 $\pm$ 0.36	1.65 $\pm$ 0.28	-3.372	0.001

表 3 受试者治疗及预后情况比较[$M(P_{25},P_{75})$]

变量	感染组($n=29$)	非感染组($n=24$)	χ^2/Z	P
禁食时间(h)	7.0(3.0,9.0)	2.5(0.0,3.0)	-3.883	<0.001
抗生素使用时间(d)	14.0(10.0,14.0)	1.9(0.0,6.5)	-5.795	<0.001
特殊抗生素使用比例[$n(\%)$]	14.0(48.3)	0(0.0)	15.745	<0.001
住院时间(d)	49.0(36.5,78.0)	38.5(30.5,54.0)	-1.859	0.063

研究结果显示,单纯以 MaxMetHb 进行早期识别,其最佳切点为 1.6%,即 MaxMetHb>1.6%考虑存在新生儿感染,此时的敏感性可达 86.2%,但特异性仅为 62.5%,曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.766,可成功判别 75.5%(40/53)的消化道起病早产儿。若单纯用 CRP 或 SAA 来鉴别两者,此时的敏感性、特异性和 AUC 分别为 65.5%、95.8%、0.818 及 69.0%、87.5%、0.790,两者的筛查效力与 MaxMetHb 比较差异无统计学意

义($P=0.607,0.805$)。见表 4 和图 1。但考虑筛查指标需要更优的敏感性,MaxMetHb 或许是较 CRP 和 SAA 更优的早期识别新生儿感染的指标。

随后,我们又进一步探究了 MaxMetHb 联合临床常用炎症指标在早期识别新生儿感染中的效力(表 4 和图 1)。若在 MaxMetHb 的基础上联合 CRP 和中性粒细胞百分比,此时的敏感性为 93.1%,特异性为 87.5%,AUC 为 0.961,可以成功判别 90.6%(48/53)的患儿,其筛查效力可进一步提升。

表 4 不同指标早期识别消化道症状起病早产儿感染与否的效力

指标	AUC	敏感性	特异性
CRP	0.818(95%CI 68.7%~91.0%)	65.5%(95%CI 45.7%~82.1%)	95.8%(95%CI 78.9%~99.9%)
SAA	0.790(95%CI 65.6%~89.0%)	69.0%(95%CI 49.2%~84.7%)	87.5%(95%CI 67.6%~97.3%)
MaxMetHb	0.766(95%CI 62.9%~87.1%)	86.2%(95%CI 68.3%~96.1%)	62.5%(95%CI 40.0%~81.2%)
MaxMetHb+CRP+中性粒细胞百分比	0.961(95%CI 86.9%~99.5%)	93.1%(95%CI 77.2%~99.2%)	87.5%(95%CI 67.6%~97.3%)

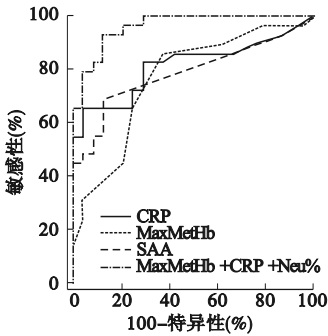


图 1 相关指标早期识别早产儿感染相关性消化道症状的 ROC 曲线结果

3 讨论

早产儿红细胞中的抗氧化酶活性较低,胎儿血红蛋白水平较高,易被氧化为 MetHb,因此, MetHb 是反映早产儿早期氧化应激的指标之一^[5]。MetHb 与成人及儿童的肠源性脓毒症^[8-9]、新型冠状病毒感染后肺损伤^[10]、先天性心脏病姑息治疗后慢性组织缺氧等相关^[11],也与新生儿食物蛋白相关性小肠结肠炎^[12]、晚发型败血症存在相关性^[13]。其潜在机制考虑与多种疾病状态下炎症反应的激活有关。当 MetHb>1.8%时可能提示新生儿败血

症^[13],并可用于评估预后,但尚无其在早产儿感染早期的相关研究。早产儿消化道症状病因复杂^[1],病情急、进展快,临床很难早期快速识别,本研究首次提出, MetHb 可用于早产儿消化道相关感染的早期识别。以 MaxMetHb>1.6% 为界判别新生儿感染,同时, MaxMetHb 联合 CRP 和中性粒细胞百分比成功判别 90% 以上的患儿,或许是早期识别新生儿感染的合适指标。

既往研究认为 MetHb 与酸中毒相关,且血乳酸与败血症预后相关^[14],但在现有新生儿败血症研究中^[13],未被发现有相关性。本研究中 MetHb 水平亦与酸中毒、高乳酸血症无直接相关,因此,酸中毒可能不是败血症相关性 MetHb 的病因。新生儿细菌感染中 MetHb 升高的机制可能是:(1)被激活的肠道内皮细胞释放大一氧化氮,其与血红蛋白相互作用,形成 MetHb 和硝酸盐,硝酸盐可转化为亚硝酸盐。具有硝酸盐还原酶的细菌又将亚硝酸盐转化为一氧化氮,启动形成 MetHb 的恶性循环。(2)早产儿中 MetHb 升高可能与肠内营养建立延迟,导致肠道中的微生物菌群失调有关^[15]。

MetHb 与 CRP、SAA 一样“时效性”。CRP 在新生儿感染后 24~48 h 上升,早期灵敏度较差,且可见于多种非感染性疾病^[16]。SAA 在感染急性期 3~6 h 内升高,灵敏度高,联合现有血清标志物检测对早期细菌性败血症、新生儿坏死性小肠结肠炎的诊断有重要意义^[17],但其易受母体因素影响^[18]。且二者均需送检验科化验,无法实现床旁实时检测。目前临床上主要通过血气分析仪检测 MetHb。血气分析是 ICU 最方便可获得的床旁实验室检查之一^[19],因此, MetHb 可实现床旁快速监测。然而, MetHb 的生理及疾病状态达峰时间及具体的变化特征需进一步明确。

本研究尚存在一些局限性。首先,本研究样本量稍小,故而研究结论仍需进一步的大样本多中心研究证实。其次,本研究纳入的受试者是以消化道症状起病的早产儿,该切点是否适用于所有早产儿乃至新生儿期感染性疾病仍需进一步的验证。

4 结论

本研究首次指出 MaxMetHb 可用于新生儿感染的早期筛查,其最佳切点为 1.6%。若在 MaxMetHb 基础上联合传统炎症指标 CRP 和中性粒细胞百分比,可以早期识别 90% 以上的患儿。

参考文献

[1] 万程全,唐成和. 坏死性小肠结肠炎早产儿临床特征及影响因

素分析[J]. 中国中西医结合儿科学,2023,15(3):237-240.

[2] Weeks CL, Marino LV, Johnson MJ. A systematic review of the definitions and prevalence of feeding intolerance in preterm infants [J]. Clin Nutr,2021,40(11):5576-5586.

[3] Worku M, Aynalem M, Biset S, et al. Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. BMC Pediatr,2022,22(1):411.

[4] Tunç T, Polat A, Özdemir R, et al. Assessment of novel biomarkers: sTREM-1, pentraxin-3 and pro-adrenomedullin in the early diagnosis of neonatal early onset sepsis[J]. J Neonatal Perinatal Med,2020,13(1):47-54.

[5] Iolascon A, Bianchi P, Andolfo I, et al. Recommendations for diagnosis and treatment of methemoglobinemia[J]. Am J Hematol,2021,96(12):1666-1678.

[6] Buechler C, Pohl R, Aslanidis C. Pro-resolving molecules-new approaches to treat sepsis[J]? Int J Mol Sci,2017,18(3):476.

[7] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2019:510-520.

[8] 王倩倩,柴红丽,张亚州,等. 肠源性脓毒症继发高铁血红蛋白血症一例[J]. 中华儿科杂志,2017,55(12):957-958.

[9] Khemiri M, Labassi A Jr, Tlili Y Jr, et al. Severe toxic methemoglobinemia mimicking septic shock in an infant [J]. Int Emerg Nurs,2009,17(3):181-183.

[10] Naymagon L, Berwick S, Kessler A, et al. The emergence of methemoglobinemia amidst the COVID-19 pandemic[J]. Am J Hematol,2020,95(8):E196-197.

[11] Swartz MF, Makhija P, Rubenstein J, et al. Met-hemoglobin is a biomarker for poor oxygen delivery in infants following surgical palliation [J]. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2019,10(4):485-491.

[12] Makita E, Kuroda S, Sato H, et al. Comparison of methemoglobin levels in food protein-induced enterocolitis syndrome and other gastrointestinal diseases in neonates[J]. Allergol Immunopathol (Madr),2020,48(5):490-495.

[13] Schierz IAM, Pinello G, Piro E, et al. Methemoglobinemia Associated with Late-Onset Neonatal Sepsis: A Single-Center Experience[J]. Am J Perinatol,2019,36(14):1510-1513.

[14] 孙玉姗,余加林. 血乳酸在判断新生儿败血症预后中的临床价值[J]. 中国当代儿科杂志,2019,21(7):629-634.

[15] Molloy EJ, Bearer CF. Paediatric and neonatal sepsis and inflammation[J]. Pediatr Res,2022,91(2):267-269.

[16] 陆文峰,张洁,方成志. 多种指标在新生儿重症感染早期诊断中的临床意义[J]. 检验医学,2018,33(7):612-615.

[17] 中国妇幼保健协会临床诊断与实验医学分会. SAA 单独和与 CRP 联合检测在儿童感染性疾病中的应用专家共识[J]. 检验医学,2021,36(7):685-690.

[18] 许玉子,石文静. 血清淀粉样蛋白 A 在新生儿感染性疾病诊治中的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2022,49(5):311-314.

[19] Hyun DG, Ji W, Ahn JH, et al. Reliability of central venous blood gas values compared with arterial blood gas values in critically ill patients[J]. Respir Care,2022,67(7):863-870.