

新生儿多重耐药菌感染危险因素及超敏C-反应蛋白与白蛋白比值的诊断价值

刘庆倩^{1,2} 乔林霞³ 曹亦陶⁴ 孙晓君² 黄锋^{1,2}

【摘要】目的 分析新生儿重症监护病房(NICU)患儿感染多重耐药菌(MDRO)的危险因素及超敏C-反应蛋白与白蛋白比值(hs-CRP/ALB)的诊断价值。**方法** 以2020年10月至2023年10月昆山市妇幼保健院NICU中发生MDRO感染的105例新生儿作为MDRO组,非MDRO感染的150例作为非MDRO组,收集同期150例健康新生儿为健康组。采用多因素Logistic回归分析感染MDRO的危险因素并采用受试者特征工作(ROC)曲线评价hs-CRP/ALB对新生儿感染MDRO的诊断价值。**结果** 出生时体重($OR = 2.065$ 、95% CI : 1.184~3.600、 $P = 0.011$)、Apgar评分($OR = 2.470$ 、95% CI : 1.294~4.717、 $P = 0.006$)、抗菌药物使用时间($OR = 2.576$ 、95% CI : 1.287~5.155、 $P = 0.008$)、深静脉置管($OR = 2.751$ 、95% CI : 1.268~5.971、 $P = 0.010$)均为NICU新生儿感染MDRO的独立危险因素。与健康组相比,MDRO组患儿hs-CRP、ALB、白细胞(WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、中性粒细胞绝对数(NEUT#)和hs-CRP/ALB在入院第1天和第3天均显著高于健康组(P 均 < 0.05)。与非MDRO组相比,MDRO组患儿hs-CRP、ALB、WBC、NLR、NEUT#和hs-CRP/ALB入院第1天差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),但入院第3天hs-CRP、ALB、NLR和hs-CRP/ALB差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。第3天检测hs-CRP/ALB用于区别诊断MDRO和非MDRO组新生儿的敏感性为63.09%,特异性为86.67%;与存活组相比,死亡组患儿hs-CRP、ALB、hs-CRP/ALB在入院第3天和第5天差异具有统计学意义(P 均 < 0.05),NLR入院第5天差异具有统计学意义($Z = 3.878$ 、 $P < 0.001$),NEUT#入院第3天差异具有统计学意义($Z = 2.533$ 、 $P = 0.013$),而WBC入院第3天和第5天差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌(VRE)、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(MDR/PDR-PA)感染新生儿hs-CRP/ALB均 > 0.36 ;耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)、产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)和耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CR-AB)感染的新生儿hs-CRP/ALB > 0.36 者分别占83.33%、86.67%、80.00%和80.00%。**结论** 检测hs-CRP/ALB可初步判断新生儿感染程度,且应针对新生儿感染MDRO危险因素采取相应预防措施。

【关键词】 新生儿重症监护病房; 多重耐药菌; 超敏C-反应蛋白与白蛋白比值; 危险因素

Risk factors for neonatal multidrug-resistant bacterial infection and diagnostic value of hypersensitive C-reactive protein to albumin ratio Liu Qingqian^{1,2}, Qiao Linxia³, Cao Yitao⁴, Sun Xiaojun², Huang Feng^{1,2}.

¹Department of Clinical Laboratory, The Maternity and Child Care Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, China; ²Department of Clinical Laboratory, ³Neonatology Department, The Affiliated Kunshan People's Hospital of Jiangsu University, Kunshan 215300, China; ⁴Pediatrics Department, Kunshan Second People's Hospital, Kunshan 215300, China

Corresponding author: Huang Feng, Email: huangfengksrmyy@163.com

【Abstract】Objective To analyze the risk factors of multidrug-resistant bacterial (MDRO) infection

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.06.003

基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目(No. F201937); 苏州医学重点学科项目(No. SZXK202124)

作者单位: 215300 昆山市, 昆山市妇幼保健院检验科¹; 215300 昆山市, 江苏大学附属昆山医院检验科²、新生儿科³; 215300 昆山市, 昆山市第二人民医院儿科⁴

通信作者: 黄锋, Email: huangfengksrmyy@163.com

in neonatal intensive care unit (NICU) and the diagnostic value of hypersensitive C-reactive protein to albumin ratio (hs-CRP/ALB). **Methods** Total of 105 neonates with MDRO infection in NICU of The Maternity and Child Care Hospital of Kunshan from October 2020 to October 2023 were collected as MDRO group, 150 neonates without MDRO infection as non-MDRO group, and 150 healthy newborns as healthy group during the same period. The risk factors for MDRO infection were analyzed by Logistic regression analysis. The diagnostic value of hs-CRP/ALB for neonatal MDRO infection were evaluated by receiver operating curve (ROC) analysis. **Results** Birth weight ($OR = 2.065$, 95% CI : 1.184-3.600, $P = 0.011$), Apgar score ($OR = 2.470$, 95% CI : 1.294-4.717, $P = 0.006$), duration of antibiotic use ($OR = 2.576$, 95% CI : 1.287-5.155, $P = 0.008$), and deep venous catheterization ($OR = 2.751$, 95% CI : 1.268-5.971, $P = 0.010$) were all independent risk factors for neonatal MDRO. Compared with the healthy group, hs-CRP, ALB, white blood cell (WBC) count, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), absolute neutrophil count (NEUT#) and hs-CRP/ALB in the MDRO group were significantly higher on the first and the third day after admission (all $P < 0.05$). Compared with non-MDRO group, there was no significant difference for hs-CRP, ALB, WBC, NLR, NEUT# and hs-CRP/ALB on the first day after admission in MDRO group (all $P > 0.05$), but on the third day after admission, hs-CRP, ALB, NLR and hs-CRP/ALB were statistically significant (all $P < 0.05$). On the third day, the sensitivity and specificity of hs-CRP/ALB for the diagnosis of neonates in MDRO group and non-MDRO group were 63.09% and 86.67%, respectively. Compared with the survival group, the death group showed significant differences in hs-CRP, ALB and hs-CRP/ALB on the third and the fifth day after admission (all $P < 0.05$), NLR was significantly different on the fifth day after admission ($Z = 3.878$, $P < 0.001$); NEUT# was significantly different on the third day after admission ($Z = 2.533$, $P = 0.013$); However, there was no significant difference of WBC on the third and the fifth day after admission (all $P > 0.05$). Hs-CRP/ALB of all neonates infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) and multidrug/pan-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR/PDR-PA) were all higher than 0.36. Among the Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci* (MRCNS), extended-spectrum β -lactamase (ESBLs)-producing *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CR-AB) infection-resistant neonates, hs-CRP/ALB > 0.36 accounted for 83.33%, 86.67%, 80.00% and 80.00%, respectively. **Conclusions** The detection of hs-CRP/ALB ratio can be used to preliminarily determine the severity of neonatal infection and corresponding preventive measures should be taken for the risk factors of neonatal MDRO infection.

【Key words】 Neonatal intensive care unit; Multiple drug resistant organism; High-sensitivity C-reactive protein to albumin ratio; Risk factor

新生儿免疫系统发育尚不完善,若发生感染未得到及时诊疗,会导致病情恶化^[1]。新生儿重症监护病房(neonatal intensive care unit, NICU)新生儿使用大量抗菌药物以及接受多项侵袭性操作,导致NICU成为医院多重耐药菌(multiple drug resistant organisms, MDRO)感染高发区^[2]。虽然细菌培养是诊断MDRO感染的金标准,但其培养周期较长。为快速提高MDRO感染的诊断效率,减少MDRO感染并发症及预后不良,寻找针对MDRO感染的诊断指标对新生儿MDRO感染治疗尤为重要。因此,探讨超敏C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)与白蛋白(albumin, ALB)的比值(hs-CRP/ALB)对MDRO感染的诊断价值,及对NICU新生儿MDRO感染的危险因素进行分析,可提高临床对新生儿MDRO感染的诊疗水平,对

降低MDRO感染率具有重要意义。本研究回顾性分析NICU新生儿感染MDRO的危险因素及hs-CRP/ALB对新生儿发生MDRO感染的诊断价值,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

1. 纳入与排除标准:收集2020年10月至2023年10月昆山市妇幼保健院NICU收治的255例新生儿以及150例健康新生儿。

纳入标准:①新生儿年龄为1~30 d;②医院感染诊断符合国家卫生部颁布的《医院感染诊断标准(试行)》^[3]。排除标准:①检测结果显示和临床判断为多重耐药菌菌株污染标本;②天然耐

药菌株。研究经本院伦理委员会批准(审批号:ksehlsp2023-009)。

二、方法

1. 一般资料: 性别、胎龄、出生方式、标本来源、出生时体重、Apgar评分、住院天数、抗菌药物使用时间、抗菌药物使用种类、气管插管和深静脉置管情况。

2. 实验室指标: 收集入院后第1天、第3天和第5天的超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白蛋白(albumin, ALB)、白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和中性粒细胞绝对数(neutrophil absolute value, NEUT#)的检测结果。

3. 分组: 从同一临床标本中至少两次分离出同一多重耐药菌菌株的新生儿为MDRO感染组(105例); 各部位标本未培养出多重耐药菌菌株的新生儿为非MDRO感染组(150例)。两组均以细菌培养结果作为诊断“金标准”。同时选择本院同期出生的150例健康新生儿作为健康组。根据MDRO感染新生儿的临床结局又分为存活组(98例)和死亡组(7例)。

4. 多重耐药菌筛查鉴定: 应用耐甲氧西林葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus*, MRSA)、耐万古霉素肠球菌(vancomycin resistant *Enterococci*, VRE)、产超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum beta-lactamases, ESBLs)显色培养基并结合VITEK-2-Compact全自动微生物分析仪的耐药结果对多重耐药菌进行鉴定。VITEK-2鉴定卡和VITEK-2药敏卡均购自法国生物梅里埃公司。多重耐药菌判定标准参照《MDR、XDR、PDR多重耐药菌暂行标准定义》^[4]: MRSA、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin resistant coagulase-negative *Staphylococci*, MRCNS)、VRE、ESBLs肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CR-AB)和多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(multidrug resistant *P. aeruginosa*/pan-drug resistant *P. aeruginosa*, MDR/PDR-PA)。

三、统计学处理

采用SPSS 26.0软件对所收集数据行统计学分

析, 计量资料中ALB、WBC和NEUT#呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验、多组间比较采用ANOVA分析; 计量资料中hs-CRP、NLR和hs-CRP/ALB呈偏态分布, 采用中位数(四分位数)M(P25, P75)表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验、多组间比较采用Kruskal-Wallis检验。计数资料(性别、出生方式、标本来源、胎龄、出生时体重、Apgar评分、住院天数、抗菌药物使用时间、抗菌药物使用种类、气管插管、深静脉置管和病原菌分布)以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析新生儿感染MDRO的独立危险因素。绘制受试者特征工作(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算诊断新生儿感染MDRO的曲线下面积(area under ROC curve, AUC), 计算Youden指数确定最佳临界值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组新生儿基线资料

MDRO感染组105例新生儿中男63例、女42例; 37例顺产、68例剖宫产; 标本来源: 60例来自痰液、6例来自尿液、37例来自血液及2例来自其他标本。

非MDRO感染组150例新生儿中男95例、女55例; 51例顺产、99例剖宫产; 标本来源: 82例来自痰液、8例来自尿液、51例来自血液及9例来自其他标本。

两组新生儿性别、胎龄、出生方式以及标本来源差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。MDRO组与非MDRO组新生儿出生胎龄、出生时体重、Apgar评分、抗菌药物使用时间、抗菌药物使用种类、气管插管和深静脉置管差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 但两组新生儿住院天数 ≥ 7 d者占比差异无统计学意义($\chi^2 = 0.876$, $P = 0.349$), 见表1。

二、新生儿发生MDRO感染影响因素的多因素Logistic回归分析

以发生MDRO感染为因变量, 出生时体重、Apgar评分、抗菌药物使用时间、抗菌药物使用种类、气管插管、深静脉置管为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示出生时体重($OR = 2.065$, 95%CI: 1.184~3.600、 $P = 0.011$)、

Apgar评分 ($OR = 2.470$ 、 $95\%CI: 1.294 \sim 4.717$ 、 $P = 0.006$)、抗菌药物使用时间 ($OR = 2.576$ 、 $95\%CI: 1.287 \sim 5.155$ 、 $P = 0.008$)、深静脉置管 ($OR = 2.751$ 、 $95\%CI: 1.268 \sim 5.971$ 、 $P = 0.010$) 均为新生儿发生MDRO感染的独立危险因素。见图1。

三、入院第1天和第3天的MDRO组、非MDRO组及健康组新生儿实验室指标

MDRO组患儿入院第1天hs-CRP、ALB、WBC、NLR、NEUT#和hs-CRP/ALB均显著高于健康组新生儿 (P 均 < 0.05)；与非MDRO组患儿比较，各项指标差异均无统计学意义 (P 均 $>$

0.05)。MDRO组患儿入院第3天hs-CRP、ALB、WBC、NLR、NEUT#和hs-CRP/ALB均显著高于健康组新生儿 (P 均 < 0.05)；而与非MDRO组患儿比较，hs-CRP、ALB、NLR和hs-CRP/ALB差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)，见表2。

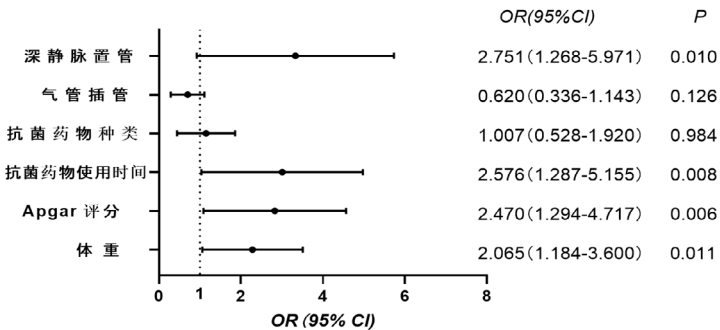
四、入院第3天hs-CRP、ALB、NLR和hs-CRP/ALB的ROC曲线

因感染组新生儿hs-CRP在炎症发生的6~12 h开始升高，24~48 h显著升高，并持续升高至72 h；而非感染组新生儿hs-CRP水平于48 h达峰值后开始下降，感染组患儿入院第3天时hs-CRP、ALB、NLR

表1 MDRO组与非MDRO组患儿临床特征[例(%)]

临床特征	MDRO组 (105例)	非MDRO组 (150例)	χ^2 值	P 值
性别			1.156	0.282 ^a
男	63 (60.00)	95 (63.33)		
女	42 (40.00)	55 (36.67)		
出生方式			0.042	0.838 ^a
顺产	37 (35.24)	51 (34.00)		
剖宫产	68 (64.76)	99 (66.00)		
标本来源				
痰液	60 (57.14)	82 (54.67)	0.153	0.695 ^a
尿液	6 (5.71)	8 (5.33)	0.017	0.985 ^a
血液	37 (35.24)	51 (34.00)	0.042	0.838 ^a
其他	2 (1.90)	9 (6.00)	1.615	0.204 ^b
出生胎龄 < 36 周	39 (37.14)	35 (23.33)	6.036	0.014 ^a
出生时体重 $< 2\,500$ g	61 (58.10)	55 (36.67)	11.438	< 0.001 ^a
Apgar评分 < 7 分	68 (64.76)	75 (50.00)	5.465	0.019 ^a
住院天数 ≥ 7 d	78 (74.29)	114 (76.00)	0.876	0.349 ^a
抗菌药物使用时间 ≥ 7 d	69 (65.74)	65 (45.33)	12.408	< 0.001 ^a
抗菌药物使用种类 ≥ 3 种	59 (56.19)	56 (37.33)	8.870	0.003 ^a
气管插管	39 (37.14)	38 (25.33)	4.364	0.037 ^a
深静脉置管	29 (27.62)	15 (10.00)	13.429	< 0.001 ^a

注：^a：Pearson 卡方检验，^b：连续校正卡方检验



注：由于胎龄和体重两个变量之间存在共线性，在多因素Logistic回归分析中未纳入

图1 新生儿发生MDRO感染影响因素的多因素Logistic回归分析

和hs-CRP/ALB的ROC曲线显示, hs-CRP、ALB、NLR和hs-CRP/ALB诊断新生儿MDRO感染的AUC分别为0.717、0.772、0.698和0.796。其中hs-CRP/ALB对新生儿发生MDRO感染的诊断效能最高, 最佳临界值为0.36, 敏感性为63.09%, 特异度为86.67%。见图2和表3。

五、存活组和死亡组患儿入院第3天和第5天实验室指标

与存活组相比, 死亡组患儿hs-CRP (第3天: $Z = 3.083$ 、 $P = 0.002$, 第5天: $Z = 4.418$ 、 $P < 0.001$)、ALB (第3天: $t = 2.342$ 、 $P = 0.021$, 第5天: $t = 6.219$ 、 $P < 0.001$) 和hs-CRP/ALB (第3天: $Z = 3.711$ 、 $P < 0.001$; 第5天: $Z = 4.232$ 、 $P < 0.001$) 入院第3天和第5天差异均有统计学

意义, NLR入院第5天差异有统计学意义 ($Z = 3.878$ 、 $P < 0.001$), NEUT#入院第3天差异有统计学意义 ($Z = 2.533$ 、 $P = 0.013$), 而WBC入院第3天和第5天差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表4。

六、hs-CRP/ALB > 0.36 MDRO感染组患儿病原菌分布

hs-CRP/ALB诊断新生儿发生MDRO感染的最佳临界值为0.36, 该临界值下MDRO感染类型: 12例MRCNS、45例产ESBLs肠杆菌科细菌、10例CRE、5例CR-AB感染的新生儿中分别有10例 (83.33%)、39例 (86.67%)、8例 (80.00%) 和4例 (80.00%) 患儿hs-CRP/ALB > 0.36 , 见表5。

表2 MDRO组、非MDRO组和健康组新生儿入院第1天和第3天实验室指标

实验室指标	MDRO组 (105例)	非MDRO组 (150例)	健康组 (150例)	统计量	P值
入院第1天					
hs-CRP [M (P25, P75), mg/L]	11.12 (7.35, 15.97) ^a	10.16 (5.5, 13.47)	0.25 (0.05, 0.98)	$H = 265.724$	< 0.001
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	35.41 ± 4.55^a	35.28 ± 3.47	40.80 ± 3.69	$F = 3.313$	0.037
WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	12.28 (10.07, 16.56) ^a	12.96 (10.02, 16.33)	7.54 (5.48, 10.60)	$H = 111.367$	< 0.001
NLR [M (P25, P75)]	4.87 (4.01, 5.98) ^a	4.86 (4.06, 5.95)	2.99 (2.67, 3.65)	$H = 208.530$	< 0.001
NEUT# [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	10.45 (6.99, 11.65) ^a	8.65 (6.44, 10.96)	2.25 (1.47, 4.07)	$H = 232.040$	< 0.001
hs-CRP/ALBM [(P25, P75)]	0.33 (0.21, 0.46) ^a	0.30 (0.17, 0.37)	0.01 (0.00, 0.23)	$H = 267.977$	< 0.001
入院第3天					
hs-CRP [M (P25, P75), mg/L]	15.32 (11.28, 17.93) ^{ab}	10.23 (8.02, 13.13)	0.46 (0.05, 1.01)	$H = 284.848$	< 0.001
ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	30.24 ± 4.31^{ab}	33.76 ± 3.45	40.76 ± 3.66	$F = 369.33$	< 0.001
WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	12.36 (9.21, 15.46) ^a	11.87 (8.96, 15.28)	7.54 (5.54, 10.60)	$H = 81.832$	< 0.001
NLR [M (P25, P75)]	5.98 (5.26, 6.65) ^{ab}	3.65 (3.16, 4.16)	2.99 (2.67, 3.65)	$H = 215.157$	< 0.001
NEUT# [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	8.45 (7.65, 12.68) ^a	8.65 (6.65, 11.25)	3.87 (2.25, 4.00)	$H = 176.330$	< 0.001
hs-CRP/ALBM [(P25, P75)]	0.47 (0.37, 0.65) ^{ab}	0.32 (0.23, 0.36)	0.13 (0.00, 0.26)	$H = 298.568$	< 0.001

注: ^a: 与健康组比较, $P < 0.05$, ^b: 与非MDRO比较, $P < 0.05$ 。

组间两两比较: 入院第1天: hs-CRP: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 0.145$ 、 $P = 0.999$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 11.344$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 11.198$ 、 $P < 0.001$; ALB: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = -3.356$ 、 $P = 0.392$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = -5.679$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = -2.323$ 、 $P = 0.680$; WBC: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 0.053$ 、 $P = 1.000$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 5.017$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 4.965$ 、 $P < 0.001$; NLR: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 0.037$ 、 $P = 0.993$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 1.846$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 1.810$ 、 $P < 0.001$; NEUT#: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 0.766$ 、 $P = 0.251$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 9.765$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 8.998$ 、 $P < 0.001$; hs-CRP/ALBM: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 0.040$ 、 $P = 0.199$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 0.323$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 0.283$ 、 $P < 0.001$ 。

入院第3天: hs-CRP: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 4.333$ 、 $P < 0.001$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 14.708$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 10.375$ 、 $P < 0.001$; ALB: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = -4.096$ 、 $P < 0.001$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = -10.820$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = -6.724$ 、 $P < 0.001$; WBC: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 0.081$ 、 $P = 0.999$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 4.484$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 4.402$ 、 $P < 0.001$; NLR: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 2.052$ 、 $P < 0.001$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 2.652$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 0.600$ 、 $P < 0.001$; NEUT#: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 1.647$ 、 $P = 1.015$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 3.036$ 、 $P = 0.985$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 4.683$ 、 $P = 0.947$; hs-CRP/ALBM: MDRO组 vs. 非MDRO组: $Z = 0.191$ 、 $P < 0.001$, MDRO组 vs. 健康组: $Z = 0.497$ 、 $P < 0.001$, 非MDRO组 vs. 健康组: $Z = 0.307$ 、 $P < 0.001$ 。

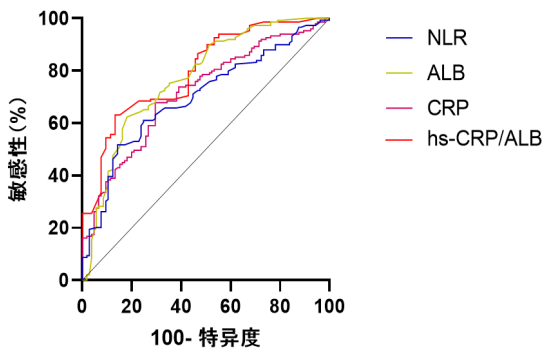


图2 新生儿发生MDRO感染第3天实验室指标的ROC曲线

表3 诊断新生儿发生 MDRO 感染实验室指标的 ROC 曲线分析

指标	Cut-off值	灵敏度 (%)	特异性 (%)	AUC	95%CI
CRP (mg/L)	13.53	67.79	70.48	0.717	0.654~0.779
ALB (g/L)	33.55	62.42	81.90	0.772	0.712~0.831
NLR	4.99	51.68	85.71	0.698	0.634~0.763
hs-CRP/ALB	0.36	63.09	86.67	0.796	0.742~0.850

注: 应用 Medcalc 软件行各实验室指标 AUC 两两比较: ALB vs. CRP: $Z=1.132$ 、 $P=0.258$; ALB vs. NLR: $Z=1.603$ 、 $P=0.109$; ALB vs. hs-CRP/ALB: $Z=0.472$ 、 $P=0.637$; CRP vs. NLR: $Z=0.380$ 、 $P=0.703$; CRP vs. hs-CRP/ALB: $Z=3.806$ 、 $P<0.001$; NLR vs. hs-CRP/ALB: $Z=2.035$ 、 $P=0.042$

表4 存活组与死亡组患儿入院第3天和第5天实验室指标

实验室指标	存活组 (98例)	死亡组 (7例)	统计量	P值
入院第3天				
hs-CRP [M (P25, P75), mg/L]	16.00 (12.23, 18.13)	30.99 (29.65, 35.65)	$Z=3.083$	0.002
ALB ($\bar{x}\pm s$, g/L)	32.90 ± 6.23	26.31 ± 4.04	$t=2.342$	0.021
WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	15.46 (12.66, 20.22)	14.64 (13.21, 19.65)	$Z=1.644$	0.103
NLR [M (P25, P75)]	5.98 (5.26, 6.65)	6.35 (6.21, 6.68)	$Z=1.371$	0.170
NEUT# [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	12.87 (9.83, 14.23)	14.06 (10.60, 16.23)	$Z=2.533$	0.013
hs-CRP/ALB, M [(P25, P75)]	0.51 (0.39, 0.66)	1.24 (1.22, 1.25)	$Z=3.711$	<0.001
入院第5天				
hs-CRP [M (P25, P75), mg/L]	8.88 (5.70, 12.54)	38.00 (36.24, 39.00)	$Z=4.418$	<0.001
ALB ($\bar{x}\pm s$, g/L)	31.17 ± 2.55	21.51 ± 2.24	$t=6.219$	<0.001
WBC [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	15.01 (8.46, 18.13)	17.21 (12.32, 21.65)	$Z=1.051$	0.296
NLR [M (P25, P75)]	4.79 (4.01, 5.79)	6.23 (6.04, 6.87)	$Z=3.878$	<0.001
NEUT# [M (P25, P75), $\times 10^9/L$]	10.87 (7.67, 12.23)	12.65 (8.68, 13.23)	$Z=0.172$	0.864
hs-CRP/ALB [M (P25, P75)]	0.29 (0.17, 0.37)	1.73 (1.56, 1.92)	$Z=4.232$	<0.001

表5 MDRO 感染组患儿不同病原菌 hs-CRP/ALB > 0.36 的株数 [株 (%)]

病原菌	总株数	hs-CRP/ALB > 0.36的株数
MRSA	24	24 (100.00)
MRCNS	12	10 (83.33)
VRE	3	3 (100.00)
产ESBLs肠杆菌科细菌	45	39 (86.67)
CRE	10	8 (80.00)
CR-AB	5	4 (80.00)
MDR/PDR-PA	6	6 (100.00)

讨论

NICU是医院感染和耐药菌株产生及传播的高发区域^[5]。多种抗菌药物在NICU患儿治疗中广泛使用, 导致多重耐药菌株产生^[6]。MDRO感染往往病情严重且伴随并发症, 细菌培养作为诊断细菌感染的“金标准”需48~72 h, 但新生儿病情变化快, 故及时动态监测相关炎症指标至关重要^[7]。

本研究结果显示, 出生时体重、Apgar评分、

抗菌药物使用时间和深静脉置管均为新生儿发生MDRO感染的独立危险因素。NICU新生儿Apgar评分常低于7分,其体液免疫和细胞免疫功能不完善,导致其抵抗病原菌感染的能力减弱。王丹妮等^[8]研究表明,新生儿体重越低,NICU院内感染发生率越高,出生时体重<1 500 g为NICU新生儿发生院内感染的独立危险因素。谢朝云等^[9]研究也表明,新生儿出生时体重越低,免疫功能越低下,在NICU发生MDRO感染的概率越高。在NICU住院期间,一系列侵袭性操作前后均需使用一段时间及超过1种类型的抗菌药物,另外随着病情变化,也会使用不同种类的抗菌药物抗感染,且会随着病情发展评估使用时间,导致MDRO的发生^[10-12]。本研究表明,抗菌药物使用时间 ≥ 7 d与NICU新生儿感染MDRO有着密切关系。多项研究表明^[13-14],应用抗菌药物的种类越多,其发生MDRO感染的风险越高。本研究结果显示,MDRO感染以产ESBLs肠杆菌科细菌最多见,可能与本院长时间使用三代头孢类抗菌药物有关。

新生儿血常规中WBC、NLR和NEUT#常被用于判断是否发生感染,但单独使用会误诊^[15]。不同月龄新生儿的以上指标参考范围存在差异,且参考范围较宽,提示感染的敏感性不佳。外周血CRP是机体炎症反应的重要指标,在炎症反应发生6~12 h后显著增高,峰值可达到正常值的100~1 000倍。因母体外周血CRP仅极微量能穿过胎盘,新生儿外周血CRP几乎均来自于其内源性合成^[16]。但单独检测hs-CRP水平对NICU新生儿感染诊断和疾病预测的特异性不足^[17]。有研究表明,连续监测hs-CRP水平才能进一步评估新生儿感染的病情进展^[18]。ALB是肝脏所合成蛋白质中含量最高的,低蛋白血症与疾病严重程度密切相关,是影响疾病预后的重要因素^[19-20]。有报道指出^[21],ALB和hs-CRP与脓毒血症及脓毒性休克所致全身炎症反应严重程度有关。临床可将hs-CRP/ALB作为评估患者感染程度的生物标志物。其已被证实对各种炎症相关疾病的急性加重期具有预测价值^[22-25]。Alicia等^[26]研究显示,当hs-CRP/ALB的AUC为0.80时,评估NICU新生儿感染的病死率和预后具有较高灵敏度。本研究表明,入院第3天时hs-CRP/ALB区别诊断MDRO感染组和非MDRO感染组新生儿的Cut-off值为0.36,提示第3天检测的hs-CRP/ALB有利于初步区分MDRO感染和非MDRO感染的新生儿。与存活组

相比,死亡组患儿hs-CRP、NLR持续升高,表明患儿处于高炎症和免疫失衡状态;ALB下降则与营养代谢不良有关;hs-CRP/ALB的持续上升贯穿整个病程;以上这些因素可能是共同导致不良预后的关键机制。临床需动态监测这些指标,及时干预炎症风暴并改善营养支持,以降低死亡风险。何敏等^[27]和Melanie等^[28]研究显示,新生儿感染MDRO中革兰阴性菌占多数,其中多重耐药肠杆菌科细菌为NICU患儿发生感染的主要菌种,与本研究结果一致。本研究采用hs-CRP/ALB > 0.36 为诊断MDRO感染的标准,发生MRSA、VRE、MDR/PDR-PA感染的新生儿中hs-CRP/ALB均 > 0.36 ;另外在MRCNS、产ESBLs肠杆菌科细菌、CRE和CR-AB感染新生儿中检测出hs-CRP/ALB > 0.36 的比例亦较高。

综上,hs-CRP/ALB对于区分MDRO和非MDRO感染新生儿有一定意义,故应及时对hs-CRP/ALB升高的新生儿进行有效的针对性干预。NICU新生儿MDRO感染的防治应从出生时体重、抗菌药物使用时间以及是否采取深静脉操作等危险因素入手,合理有效应用抗菌药物、加强新生儿营养、联合实验室相关指标等早期诊断等手段来防治MDRO感染。此外,本研究为单中心研究,今后将进行多中心联合研究,以期提供更有说服力的依据。

参 考 文 献

- [1] Eichberger J, Resch E, Resch B. Reliability of IL-6 alone and in combination for diagnosis of late onset sepsis: A systematic review[J]. *Children*, 2024, 11: 486.
- [2] 蒋琳, 李欣妍, 廖祯, 等. NICU新生儿医院感染临床特点及危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023(1): 125-128.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [4] 李春辉. MDR, XDR, PDR多重耐药菌暂行标准定义-国际专家建议[J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13(1): 62-64.
- [5] 黄辉萍, 秦维霞, 林文斌, 等. 综合干预预防新生儿多耐药菌医院感染的效果评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020(4): 600-604.
- [6] Adler A, Fredman ND, Marchair D. Multidrug-resistant Gram-negative *Bacilli*: infection control implications[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2016, 30(4): 967-997.
- [7] 王品品, 常晶, 王广州, 等. 新生儿重症监护室医院获得性感染病原菌监测及多重耐药相关影响因素[J]. *儿科药理学杂志*, 2021, 27(9): 15-18.
- [8] 王丹妮, 黄金艳, 项梦婷, 等. 低出生体重儿NICU多重耐药菌定植菌株及感染分析[J]. *医院管理论坛*, 2021, 38(3): 70-73.
- [9] 谢朝云, 蒙桂鸾, 熊芸, 等. 新生儿重症监护病房中重症肺炎多种菌感染相关因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(4): 260-263.
- [10] 孔庆芳, 张红芳, 程科萍, 等. 重症监护病房患者多重耐药菌定植情况及其危险因素分析[J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(11): 1503-1505.

- [11] 林凌洁, 张丹如, 张玲利. 儿科重症监护室多重耐药革兰阴性菌感染危险因素[J]. 中国消毒学杂志, 2017, 34(10): 955-958.
- [12] 许莉, 王仁媛, 陈贝贝, 等. 新生儿重症监护病房多重耐药菌感染的危险因素及防控措施[J]. 中华全科医学, 2018, 16(8): 1314-1317.
- [13] 尹燕燕, 刘爱贤. 多重耐药菌感染呼吸机相关性肺炎的危险因素及预后分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024, 18(2): 83-90.
- [14] 周芳, 董亚琳. ICU多重耐药菌医院感染的危险因素分析[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1916-1920.
- [15] Worku M, Aynalem M, Biset S, et al. Role of complete blood cell count parameters in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. BMC Pediatrics, 2022, 22: 411.
- [16] Ara R, Jebunnesa, Haque N, et al. The role of C-reactive protein (CRP) in the diagnosis of neonatal sepsis[J]. East African Scholars J Med Sci, 2023, 6(1): 16-22.
- [17] Huppert Laura A, Matthey Michael A, Ware Lorraine B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(1): 31-39.
- [18] Gomathi V, Chitrasivasankari G, Uma T, et al. Serial quantification of CRP and total leukocyte count as a complementary tool in neonatal sepsis[J]. Bioinformation, 2022, 18(10): 920-924.
- [19] 马金兰, 丁欢, 杨晓军, 等. 脓毒症患者hs-CRP/ALB和hs-CRP/PA与膈肌功能障碍的相关性[J]. 中国急救医学, 2023, 43(9): 704-710.
- [20] Ahn SS, Yoon T, Song JJ, et al. Serum albumin, prealbumin, and ischemia-modified albumin levels in patients with ANCA-associated vasculitis: a prospective cohort study[J]. PLoS One, 2022, 17: e0271055.
- [21] 赵磊, 臧学峰, 陈炜, 等. 血中炎性指标水平与细菌性血流感染所致脓毒症患者病情严重程度的相关性分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 448-453.
- [22] Kaçer İ, Çağlar A, Akıllı NB. The prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio in acute mesenteric ischemia[J]. Am Surg, 2023, 89(5): 1661-1667.
- [23] Luo GB, Feng FQ, Xu HY, et al. Prognostic significance of the hs-CRP/ALB ratio for cardiovascular events in patients with end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(7): 3108-3116.
- [24] Cınar T, Çağdas M, Rencüzo gullarlı, et al. Prognostic efficacy of C-reactive protein/albumin ratio in ST elevation myocardial infarction[J]. Scand Cardiovasc J, 2019, 53(2): 83-90.
- [25] Li T, Li X, Wei Y, et al. Predictive value of C-reactive protein to albumin ratio for neonatal sepsis[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 3207-3215.
- [26] Alicia M, Korta J, Sardón P, et al. *Streptococcus pneumoniae*, an unusual cause of early-onset neonatal sepsis and necrotizing pneumonia[J]. Clin Case Rep, 2018, 6(8): 1604-1607.
- [27] 何敏, 张勇, 刘德松, 等. 2012-2016年某院新生儿科多重耐药菌的分布与变迁[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4193-4195.
- [28] Melanie N, Katherine L, Amy L, et al. Systematic review of the clinical utility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) nasal screening for MRSA pneumonia[J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(6): 627-638.

(收稿日期: 2024-09-18)

(本文编辑: 孙荣华)

刘庆倩, 乔林霞, 曹亦陶, 等. 新生儿多重耐药菌感染危险因素及超敏C-反应蛋白与白蛋白比值的诊断价值[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2024, 18(6): 335-342.