

# 基于当代队列研究更新新生儿早发性败血症计算器



**本研究已知信息：**新生儿早发性败血症计算器是一种有效的早产儿早发性败血症风险分层工具，可以安全地减少新生儿抗生素的使用。自计算器开发以来，美国产科实践已普及了B族链球菌的产前筛查，并且更新了围产期抗生素预防指南。



**本研究新增证据：**基于当代队列研究更新的新生儿早发性败血症计算器在识别早发性败血症病例方面与原始计算器相比，其敏感度相当，但经验性抗生素使用率略有增加。这2种计算器均是量化早发性败血症风险的有效工具。

## 摘要

**背景与目标** 凯撒新生儿早发性败血症计算器 [Kaiser Permanente Neonatal Early-Onset Sepsis (EOS) Calculator] 是一种有效的风险分层工具，可以安全地减少新生儿的抗生素使用。最初的计算器是基于1993—2007年出生的婴儿数据开发的。自那时起，美国产科已普及了B族链球菌产前筛查，并且更新了围产期抗生素预防指南。本研究的目的是基于当代出生队列更新EOS计算器，并评估这些变化对识别EOS病例以及抗生素使用推荐的影响。

**方法** 本研究纳入2010年1月—2020年12月在美国14家医院出生的胎龄 $\geq 35$ 周的新生儿（共计412 595例婴儿，其中113例为EOS病例）。重新估算了模型系数，并使用临床状态的似然比点估计值来计算EOS的后验概率。比较了每一个模型正确识别EOS病例的数量（敏感度）和推荐经验性抗生素使用的婴儿比例。

**结果** 原始模型的敏感度为0.76（95%置信区间：0.63～0.85），更新模型的敏感度为0.80（95%置信区间：0.68～0.89）， $P = 0.15$ 。原始模型推荐经验性抗生素的使用比例为3.5%，而更新模型为3.7%， $P < 0.000 1$ 。更新模型每多识别出1例EOS病例，就会增加158例新生儿接受抗生素治疗。

**Michael W. Kuzniewicz, MD, MPH<sup>a,b,c</sup>, Gabriel J. Escobar, MD<sup>d</sup>, Heather Forquer, MPH<sup>a</sup>, Sherian Li, MS<sup>a</sup>, Di Shu, PhD<sup>e,f</sup>, Patricia Kipnis, PhD<sup>a</sup>, Allen Fischer, MD<sup>b</sup>, Karen M. Puopolo, MD, PhD<sup>h,f,g</sup>**

<sup>a</sup>Division of Research and <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Kaiser Permanente Northern California, Oakland, California; <sup>b</sup>Division of Neonatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California; <sup>d</sup>Touro University California, Mare Island, Vallejo, California; <sup>e</sup>Department of Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>f</sup>Clinical Futures and <sup>h</sup>Division of Neonatology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; and <sup>g</sup>Department of Pediatrics, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania

## 缩略语

CI: 置信区间 (confidence interval)  
EOS: 新生儿早发型败血症 (early-onset sepsis)  
GA: 胎龄 (gestational age)  
GBS: B族链球菌 (group B Streptococcus)  
IAP: 产时抗生素预防 (intrapartum antibiotic prophylaxis)  
KPNC: 北加州凯萨医疗机构 (Kaiser Permanente Northern California)  
LR: 似然比 (likelihood ratio)

**结论** 原始计算器和更新后的 EOS 计算器均是评估胎龄  $\geq 35$  周新生儿 EOS 风险的有效工具。更新模型在识别 EOS 病例方面的敏感度稍高，但同时也提高了抗生素使用率。

2011 年，Puopolo 等开发了一种早发性败血症 (early-onset sepsis, EOS) 风险预测模型，该模型基于孕母在分娩时已知的风险因素，估算新生儿 EOS 的发生概率<sup>[1]</sup>。通过评估新生儿生后 24 h 内的临床状况，使该模型的风险估算能力得到了提高<sup>[2]</sup>。这些模型与临床护理建议相结合，形成了现在凯撒医疗新生儿 EOS 计算器 (Kaiser Permanente Neonatal EOS Calculator, KP EOS Calculator)<sup>[3, 4]</sup>。在北加州凯撒医疗机构 (Kaiser Permanente Northern California, KPNC) 出生中心实施推行这一方法后，血培养检测减少了 66%，出生后 24 h 内抗生素使用减少了 48%<sup>[4]</sup>；而安全性未受到影响，我们未观察到出生后 24 h 后抗生素使用率、严重新生儿疾病或因 EOS 再次入院率的变化。在美国和国际人群中应用 KP EOS 计算器也证实了其在减少新生儿抗生素使用方面的有效性<sup>[5-9]</sup>。2018 年，美国儿科学会将该计算器作为评估新生儿 EOS 风险的一种方法<sup>[10]</sup>。

尽管该方法有效，但模型是否需要更新？最初的计算器模型系基于 1993—2007 年出生婴儿的数据开发。自 1993 年以来，美国产科已推荐产前普遍进行 B 族链球菌 (group B Streptococcus, GBS) 筛查，并对产时抗生素预防 (intrapartum antibiotic prophylaxis, IAP) 所使用的抗生素种类进行了更新<sup>[11-15]</sup>。原始模型包括 34 周胎龄的早产儿，这些早产儿较高的呼吸窘迫综合征发生率降低了其临床状态在 EOS 预测中的预测价值。在大多数情况下，决定是否进行 EOS 风险评估并不是这些晚期早产儿入住重症监护室的主要原因。此外，原始计算器中的某些方法学选择也受到质疑<sup>[16]</sup>；采用巢式病例对照研究，在应用于不

同基线 EOS 人群发病率时，需要对模型的截距进行统计学调整。

我们的研究目的是基于胎龄  $\geq 35$  周新生儿的当代出生队列，更新 KP EOS 计算器，并且评估这些变化对 EOS 病例识别和抗生素推荐的影响。

## 方 法

### 研究人群

研究对象为 2010 年 1 月—2020 年 12 月在 14 家 KPNC 医院出生的胎龄  $\geq 35$  周的新生儿。排除了在产房死亡以及有重大先天性畸形的新生儿。我们基于 2014 年 7 月—2020 年 12 月（原始计算器在 KPNC 的临床使用期间）出生的新生儿数据，比较了原始模型与更新模型的效能。

### 原始预测模型

原始多因素模型通过以下因素预测出生时的 EOS 风险：胎龄 (gestational age, GA) (连续变量)、分娩前 24 h 内孕母最高体温 (连续变量)、GBS 携带状态 (阴性、阳性或未知)、胎膜破裂时间 (连续变量) 以及围产期抗生素治疗情况 (未接受抗生素治疗；分娩前任何时间接受 GBS IAP；分娩前 4 h 内接受广谱抗生素治疗；分娩前  $\geq 4$  h 接受广谱抗生素治疗)<sup>[1]</sup>。第 2 个模型整合了新生儿的临床状况 (健康、可疑状态或临床患病)<sup>[2]</sup>。通过将第 1 个模型的出生时风险估算值 (修改后的 EOS 先验概率) 乘以相应临床状态的 95% 置信区间上限的似然比 (likelihood ratio, LR)，再结合生后 24 h 内临床状况的变化，计

算出 EOS 的最终后验概率。

## 数据来源与定义

从现有的 KPNC 数据库中，我们获取了母亲的种族与族裔、GA、胎膜破裂时间和分娩方式的数据<sup>[17, 18]</sup>。从住院生命体征记录表中提取分娩前孕母的最高体温；如果未记录体温，则默认赋值为 98.6 °F (37 °C)。我们从电子用药记录中提取了分娩前孕母的抗生素使用数据，并从实验室数据库中获取了母亲的 GBS 状态和新生儿的血培养结果。为了确定临床状态，我们采用了实验室结果、用药数据、呼吸护理记录表和护理记录表。在出生时以及出生后 12 h 和 24 h 对临床状态进行评估。婴儿若符合以下任一条件，则被认为临床患病：(1) 出生时需要吸氧、鼻腔持续正压通气或高流量鼻导管 (> 1 L/min)，并且出生后至少持续 2 h；(2) 5 min Apgar 评分 < 5；(3) 脐带血或出生后 2 h 内的血气分析显示碱缺失 ≥ 16；(4) 使用血管活性药物（如多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素或加压素）；(5) 需要机械通气。如果在 1 h 后开始呼吸支持，则婴儿在启动呼吸支持时被认定为临床患病。若婴儿持续存在以下生理异常，则状态被归为“可疑”：心率 ≥ 160 次/min、呼吸频率 ≥ 60 次/min、体温 ≥ 100.4 °F (38 °C) 或 < 97.5 °F (36.4 °C)，并且 2 次测量至少间隔 4 h。此外，如果在间隔 2 h 的 2 次测量时出现 2 项异常，也符合可疑状态标准。如果婴儿未表现为临床患病或可疑状态，则归为外表健康。

## 模型修订

### 孕母抗生素分类

原始预测模型依据美国 CDC 2002 年的建议，将红霉素、克林霉素和万古霉素归类为 GBS IAP<sup>[19]</sup>。随着 GBS 抗生素敏感度的变化以及胎盘转运抗生素信息的更新，对 GBS IAP 推荐进行了修订<sup>[11-15, 20-23]</sup>。在更新模型中，仅将使用氨苄西林、青霉素和头孢唑林的情况视为充分的 GBS IAP<sup>[11, 23]</sup>。同时，GBS IAP 若与氨基糖苷类、氨基曲南、阿奇霉素或甲硝唑联用，

则归为广谱抗生素。此外，二代、三代或四代头孢菌素、广谱青霉素、氟喹诺酮类、碳青霉烯类、四环素类和磺胺甲恶唑/甲氧苄啶也归为广谱抗生素。

原始模型将抗生素的使用时间分为 3 组：分娩前 ≥ 4 h、< 4 h、未使用抗生素<sup>[1]</sup>。在临床实施中，分娩前 2 h 内使用的抗生素归为“未使用抗生素”；若在分娩前 ≥ 2 h 使用，则视为充分的 IAP，因为此时间窗内 IAP 预防 GBS 相关 EOS 的有效率 ≥ 89%<sup>[24-27]</sup>。

在更新模型中，我们将抗生素使用时间分为 4 组：分娩前 ≥ 4 h、2 ~ 3.9 h、< 2 h、未使用抗生素。

## 模型系数再校准

基于 2010 年 1 月—2020 年 12 月 GA ≥ 35 周的全部新生儿出生队列数据，我们通过 logistic 回归重新估算了更新模型的系数。EOS 的定义是出生后 ≤ 72 h 内从血培养中分离出细菌病原体。如果培养结果为共生菌（如凝固酶阴性葡萄球菌），临床考虑为新生儿感染（证据为抗生素治疗 ≥ 5 d 或新生儿死亡），则为 EOS。模型效能通过引导抽样 (bootstrap resampling) 估算受试者工作特征曲线下面积的置信区间 (confidence interval, CI) 并计算综合校准指数（相当于预测概率与通过平滑校准曲线得出的观察概率之间的平均差异）进行评估<sup>[28-30]</sup>。

## 临床状态的 LR

在原始计算器中，使用临床状态 LR 的 95% CI 上限计算 EOS 后验概率<sup>[3, 4]</sup>。这一设计旨在估算最高风险，从而提供额外的安全保障。在多项研究<sup>[5-9]</sup>证明这种方法安全后，更新后的模型改用 LR 的点估计值，以消除风险估算中的偏差。更新模型中采用的 LR 分别为：临床患病状态 14.5（原始值为 21.2）、可疑状态 3.65（原始值为 5.0）、外表健康状态 0.36（原始值为 0.41）<sup>[2]</sup>。

## 截距估算与调整

原始模型基于所有 EOS 病例和随机抽取的对照样本进行开发，因此结果中 EOS 发生率高于基础人

群。这需要对模型截距进行调整，以反映病例和对照组在总体人群中的实际占比。补充信息中详细比较了这种基于引导抽样的截距调整方法与标准方法<sup>[16, 31]</sup>。修订后的模型基于整个出生队列直接计算截距。在将该模型应用于 KPNC 以外的人群时，如果 EOS 的发生率因为预测因子发生率差异以外的因素而有所不同时，则可能需要对截距进行调整。补充信息中详细介绍了调整的方法。

### 模型比较

我们使用 2014 年 7 月—2020 年 12 月出生的研究人群对模型进行了比较。比较内容包括研究人群中出生时 EOS 风险评分的总体分布、每一个模型正确识别的 EOS 病例数（敏感度）以及建议使用经验性抗生素的新生儿比例。若新生儿的 EOS 风险评分达

表 1 人群特征

特征	EOS 病例	总人群
<i>n</i>	113	412 543
母亲年龄，均数 (SD)	29.1 (5.7)	30.8 (5.5)
母亲人种 / 族裔， <i>n</i> (%)		
亚裔	25 (22.1)	91 539 (22.2)
黑种人	10 (8.8)	27 077 (6.6)
西班牙裔	27 (23.9)	94 775 (23.0)
白种人	37 (32.7)	148 969 (36.1)
其他	12 (10.6)	49 025 (11.9)
多胎妊娠， <i>n</i> (%)	5 (4.4)	10 983 (2.7)
剖宫产， <i>n</i> (%)	34 (30.1)	107 969 (26.2)
GA， <i>n</i> (%)		
35 ~ 36 周	11 (9.7)	21 301 (5.2)
37 ~ 40 周	78 (69.0)	344 611 (83.5)
≥ 41 周	22 (19.5)	46 629 (11.3)
GBS 状态， <i>n</i> (%)		
阳性	15 (13.3)	87 379 (21.2)
阴性	87 (77.0)	306 528 (74.3)
未知	9 (8.0)	18 634 (4.5)
产时母亲抗生素， <i>n</i> (%)		
针对 GBS 的抗生素	9 (8.0)	75 033 (18.2)
广谱抗生素	5 (4.4)	14 764 (3.6)
母亲发热 ≥ 100.4 °F (38.0 °C)， <i>n</i> (%)	31 (27.4)	32 400 (7.9)

表 2 更新后的 EOS 模型系数与效能统计结果

	β 系数	OR	<i>P</i>
截距	57.299 294 99		0.221 2
最高母体温度 <sup>a</sup>	0.851 946 56	2.344	< 0.000 01
GA <sup>b</sup>	-7.722 471 24	0.000	0.001 27
GA 平方	0.098 423 83	1.103	0.001 41
胎膜破裂时间 <sup>c</sup>	0.867 708 62	2.381	0.000 16
Abx1 <sup>d</sup>	-2.131 429 45	0.119	< 0.000 01
Abx2 <sup>e</sup>	-2.339 859 17	0.096	0.000 12
GBS 阳性	1.022 653 53	2.781	0.001 02
GBS 状态未知	1.137 101 11	3.118	0.002 67
引导式效能指标	均数	95% CI	
AUC-ROC	0.788	0.737	0.829
整合校准指数	0.000 086	0.000 025	0.000 175

Abx: 抗生素; AUC-ROC: 曲线下面积-受试者工作特征; OR: 比值比。

<sup>a</sup> 温度记录到最接近的 0.1 °F。

<sup>b</sup> GA 以准确的天数进行记录。

<sup>c</sup> 时间以 h+0.05 的 1/5 次方。

<sup>d</sup> Abx1: 如果在分娩前 ≥ 2 h 使用 GBS IAP 或在分娩前 ≥ 2 h 但 < 4 h 使用广谱抗生素，则记为 1。

<sup>e</sup> Abx2: 如果在分娩前 ≥ 4 h 使用广谱抗生素，则记为 1。

到或超过 3 / 1 000 例活产婴儿，或婴儿被判断为临床患病，则建议使用经验性抗生素。敏感度比较采用 McNemar 检验（带 Yates 校正）进行分析。

本研究仅涉及数据分析，已获得 KPNC 机构审查委员会的批准，并免除了知情同意要求。

## 结 果

研究队列包括 2010 年 1 月—2020 年 12 月出生的 412 543 例新生儿，血培养阳性 EOS 为 113 例（每 1 000 例活产新生儿中 0.27 例），人群特征见表 1，胎龄 < 37 周新生儿约占 5%；95.5% 的新生儿有 GBS 筛查结果；89% 的新生儿在出生后 24 h 内表现为外表健康，1.5% 的新生儿出生时有临床患病表现，而 1.4% 的新生儿在出生后 24 h 内发展为临床患病状态。在 EOS 病例中，50 例 (44%) 出生时有疾病症状，33 例 (29%) 出生后 24 h 内出现症状，仅 6 例 (5%) 在 48 h

或更晚时间出现症状，18 例 (16%) 无患病症状，其中 8 例在使用抗生素前进行了血培养检测。所有 113 例 EOS 病例的特征详见补充表 6 和表 7。

预测模型的  $\beta$  系数和比值比详见表 2。模型显示了良好的区分能力和校准效果 (表 2)。

比较 2014 年 7 月—2020 年 12 月出生的新生儿 ( $n = 264\,347$ ) 与原始模型中的新生儿。在 2 种模型中，EOS 风险的总体分布均呈右偏态 (图 1)。更新模型的偏态程度较低。有 EOS 风险的新生儿人数较多： $\geq 0.5 / 1\,000$  例活产婴儿。

基于 2014 年 7 月—2020 年 12 月出生队列，我们比较了出生时、12 h 和 24 h 应用新生儿临床状态后的模型敏感度 (表 3)，在任何时间点的敏感度均无显著差异：出生时为 0.45 (95% CI: 0.33 ~ 0.58) vs 0.48 (95% CI: 0.36 ~ 0.61),  $P = 0.29$ ；12 h 为 0.65 (95% CI: 0.52 ~ 0.76) vs 0.70 (95% CI: 0.57 ~ 0.80),  $P = 0.15$ ；24 h 为 0.76 (95% CI: 0.63 ~ 0.85) vs 0.80 (95% CI: 0.68 ~ 0.89),  $P = 0.15$ 。与原始计算器相比，更新计算器在出生时推荐使用抗生素的比例相同 (1.7% vs

1.7%)，12 h 时增加 0.1% (3.2% vs 3.3%)，24 h 时增加 0.2% (3.5% vs 3.7%)。更新计算器在出生后 24 h 内推荐使用经验性抗生素 (EOS 风险  $\geq 3 / 1\,000$  例活产婴儿) 或血培养检测 (EOS 风险为 1 ~ 2.9 / 1 000 例活产婴儿) 的比例为 88% (58 / 66)。应用更新模型后，每多识别出 1 例 EOS，则增加 158 例新生儿经验性抗生素使用 (表 3)。

表 4 详细列出了原始或更新模型出生后 24 h 内未推荐使用经验性抗生素的 EOS 病例。在 3 例 EOS 病例 (病例 1、2、7) 中，更新 EOS 计算器推荐使用经验性抗生素，而原始计算器仅推荐进行血培养。在这些病例中，抗生素的使用是在血培养标记为阳性后启动的；然而，在所有 3 例中，重复血培养在抗生素使用前均为无菌结果。在 13 例 EOS 病例中，无论是原始还是更新计算器均未推荐使用经验性抗生素。其中的 2 例 (病例 3 和 4) 婴儿从未表现出患病症状，重复血培养在使用抗生素前均为无菌结果。13 例中的 5 例婴儿在出生后 24 h 内表现出可疑症状，因此进行了血培养 (病例 5、6、8 ~ 10)；在病例 5 和 6 中，重复血培养在使用抗生素前均为无菌结果。2 例在 48 h 后出现患病症状的婴儿感染了较不常见

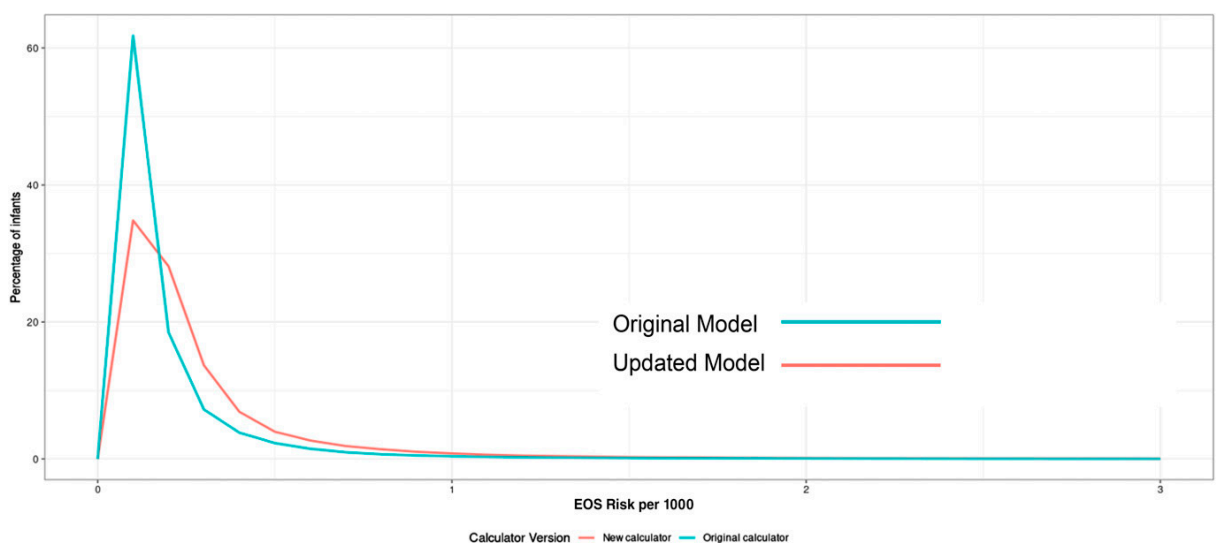


图 1 2 种模型中，出生时 EOS 风险的分布

表 3 模型比较 (2014 年 7 月至 2020 年 12 月出生队列)

临床分类	原始模型				更新模型				
	识别的 EOS 病例数	敏感度	经验性抗生素使用人数	抗生素使用率	识别的 EOS 病例数	敏感度	经验性抗生素使用人数	抗生素使用率	每额外识别病例的抗生素使用人数
出生时	30	0.45	4 393	1.70%	32	0.48	4 408	1.70%	7.5
12 h	43	0.65	8 466	3.20%	46	0.7	8 737	3.30%	90.3
24 h	50	0.76	9 381	3.50%	53	0.8	9 854	3.70%	157.7

总人群: 264 347 例; EOS 病例: 66 例。

的 EOS 病原体, 包括金黄色葡萄球菌和尿肠球菌。

## 讨 论

更新后的 KP EOS 计算器在出生后 24 h 内识别 EOS 病例的效能与原始版本相似。我们将提供更新版本以供临床使用, 但研究表明, 2 种版本均可安全用于 EOS 风险分层。尽管这 2 种计算器在敏感度方面的差异无统计学意义, 但更新模型在病例识别上略占优势, 在出生后 24 h 内建议使用经验性抗生素的比例略高 (3.7% vs 3.5%)。在 264 347 例新生儿中, 更新计算器在出生后 24 h 内每多识别出 1 例 EOS 病例, 就会增加 158 例新生儿接受抗生素治疗。

与原始模型的系数<sup>[1]</sup>相比, 更新模型中变化最大的是 GA 系数 (原始模型: GA -6.932 5, GA2 0.087 7; 更新模型: GA -7.7225, GA2 0.098 4) 和未知 GBS 状态系数 (原始模型: GA 0.042 7; 更新模型: 1.137 1)。这些变化可能是由于研究人群的差异造成的。原始模型包括胎龄  $\geq 34$  周的新生儿, 而更新模型仅包括胎龄  $\geq 35$  周的新生儿。在原始模型研究中, 仅 45% 的新生儿有 GBS 筛查结果, 而在当代队列中, 95.5% 的新生儿有 GBS 筛查结果<sup>[1]</sup>。

2014 年 7 月—2020 年 12 月的 66 例 EOS 病例中, 更新计算器在出生后 24 h 内识别出 58 例 (58 / 66, 88%), 其中 53 例 (53 / 66, 80%) 建议使用经验性抗生

素, 另外 8% 的病例建议仅进行血培养检测。仅有 32 例 (32 / 66, 48%) EOS 病例在出生时出现患病症状或 EOS 风险  $\geq 3 / 1\,000$  例活产婴儿, 这强调了在出生后 24 h 内对所有新生儿进行良好临床监测的重要性。任何风险分层方法都无法在出生时即识别 100% 的 EOS 病例, 原因有以下几点。首先, 并非所有的 EOS 病例都发生在有已知临床风险因素的新生儿中。本研究中, 12% 的 EOS 新生儿基于风险因素被评估为低风险, 但在 24 h 后出现患病症状。这些病例可能代表出生时未感染但被高风险病原体定植的新生儿, 在出生后由定植进展为侵袭性感染而发病。其次, 风险分层模型只能利用现有的风险数据。尽管如此, GBS 筛查阴性的孕妇所生的新生儿中仍有 GBS EOS 病例发生<sup>[12]</sup>。

最后, 在本研究中, 我们发现了 2 例在出生后  $> 48$  h 发生的 EOS 病例, 其病原体在足月儿中并不典型。这类病例可能具有不同于我们模型预测因子的感染发病机制, 或者可能代表医院获得性感染病例。此外, 我们中心的一项公认实践是在估计 EOS 风险为  $1 / 1\,000 \sim 3 / 1\,000$  时, 采集血培养但不启动经验性抗生素。这一做法使我们能够识别出 7 例在启动抗生素前重复血培养为无菌的 EOS 病例。这些病例可能代表短暂性菌血症, 但将这些病例视为侵袭性感染治疗的临床益处尚不明确。

也采用过其他风险分层方法, 如基于分类风险

因素的评估<sup>[19, 32, 33]</sup>或基于新生儿状况的评估<sup>[34-36]</sup>。KP EOS 计算器的优势在于明确计算风险和治疗阈值，由此可以权衡及时识别 EOS 病例与减少未感染婴儿抗生素暴露之间的关系。模型系数的重新校准或者选择不同的统计学方法可能导致 EOS 风险估计略有不同。这些差异仅在新生儿被移至治疗阈值上下时才有实际影响。选择的治疗阈值对模型的敏感度和特

异度有重要影响。通过提高治疗阈值可以减少经验性抗生素的使用，但这要求临床医师和家庭接受更多婴儿将根据晚期临床疾病进行鉴定。治疗阈值的选择及其权衡可能因医院、医师甚至家庭而异。补充表 5 显示了使用不同治疗阈值时，更新模型在敏感度与抗生素使用之间的权衡。此外，通过考虑最初用于早产儿风险分层的低 EOS 风险表型，也可能

表 4 原始或更新模型中，EOS 风险 < 3 / 1 000 例活产婴儿且在出生后 24 h 内不符合临床疾病标准的 EOS 新生儿的特征

病例	症状时 间 / h	血培养时 间 <sup>a</sup> / h	病原体	Abx 前重复 血培养结 果为无菌	> 1 次血 培养阳性	每 1 000 例活产 婴儿中最高 EOS 风险（原始）	每 1 000 例活产 婴儿中最高 EOS 风险（更新）	TTP / h	备注
1	无	4	GBS	是	否	2.35	6.33	21	状态良好
2	无	4	GBS	是	否	2.83	4.96	44	状态良好
3	无	23	肺炎克雷伯菌	是	否	0.07	0.12	24	ABO 不相容，CBC 左移提示血培养
4	无	9	大肠埃希菌	是	否	1.15	1.5	20	状态良好
5	出生时	1	大肠埃希菌	是	否	1.25	1.63	20	喘鸣和呼吸急促，状态不明确
6	8	14	金黄色葡萄球菌	是	否	1.8	2.64	20	体温过低，状态不明确
7	9	40	大肠埃希菌	是	否	2.24	3.3	44	呼吸急促，状态不明确
8	11	14	GBS	否	是	1.53	1.96	18	喘鸣和呼吸急促，状态不明确
9	20	22	大肠埃希菌	否	否	1.36	1.64	19	呼吸窘迫，状态不明确
10	24	30	大肠埃希菌	否	是	0.92	1.21	28	体温过低、低血糖、喂养不良， 状态不明确，脑脊液检测发 现大肠埃希菌
11	28	30	大肠埃希菌	否	是	1.64	2.10	33	呼吸急促
12	28	32	大肠埃希菌	否	否	0.04	0.07	19	呼吸暂停
13	35	36	GBS	否	否	0.11	0.16	18	发热
14	38	40	大肠埃希菌	否	否	0.09	0.16	17	低血糖、心肺功能衰竭、坏死 性小肠结肠炎
15	> 48	72	金黄色葡萄球菌	否	否	0.05	0.09	21	喂养不良、嗜睡、发热
16	50	53	粪肠球菌	否	否	0.02	0.02	25	烦躁、发热、低血糖

Abx：抗生素；CBC：全血细胞计数；TTP：至阳性的时间（从采血到血培养阳性的时间）。

<sup>a</sup> 血培养时间是指出生后血培养的采集时间。

进一步减少足月儿的经验性抗生素使用。例如，对于因孕母或胎儿非感染相关原因而剖宫产出生且无分娩或引产尝试、胎膜在分娩时破裂的婴儿，研究表明其 EOS 风险接近于零<sup>[23, 37-39]</sup>。

本研究的优势是我们能够利用包含 412 595 例新生儿的详细临床、生理和微生物数据。然而，本研究的局限是我们使用电子病历中的客观生理数据来确定临床状态，这可能遗漏了有主观症状（如气促、三凹征、呻吟）的新生儿。此外，我们的客观标准可能与临床医师的实时评估有所不同。低 EOS 风险表型的足月新生儿，即使需要呼吸支持超过 2 h，由于其感染的先验概率接近于零，也可能不需要进行血培养或接受经验性抗生素治疗<sup>[39]</sup>。

总之，原始版和更新版 KP EOS 计算器都是有效的风险分层工具，可用于量化胎龄  $\geq 35$  周新生儿的 EOS 风险。

（耿海峰 译 朱雪萍 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

## 参考文献

- Puopolo KM, Draper D, Wi S, et al. Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1155–e1163
- Escobar GJ, Puopolo KM, Wi S, et al. Stratification of risk of early-onset sepsis in newborns  $\geq 34$  weeks' gestation. *Pediatrics*. 2014;133(1):30–36
- Kuzniewicz MW, Walsh EM, Li S, et al. Development and implementation of an early-onset sepsis calculator to guide antibiotic management in late preterm and term neonates. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42(5):232–239
- Kuzniewicz MW, Puopolo KM, Fischer A, et al. A quantitative, risk-based approach to the management of neonatal early-onset sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(4):365–371
- Achten NB, Dorigo-Zetsma JW, van der Linden PD, et al. Sepsis calculator implementation reduces empiric antibiotics for suspected early-onset sepsis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(5):741–746
- Achten NB, Klingenberg C, Benitz WE, et al. Association of use of the neonatal early-onset sepsis calculator with reduction in antibiotic therapy and safety: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2019;173(11):1032–1040
- Deshmukh M, Mehta S, Patole S. Sepsis calculator for neonatal early onset sepsis—a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(11):1832–1840
- Dhudasia MB, Mukhopadhyay S, Puopolo KM. Implementation of the sepsis risk calculator at an academic birth hospital. *Hosp Pediatr*. 2018;8(5):243–250
- Strunk T, Buchiboyina A, Sharp M, et al. Implementation of the neonatal sepsis calculator in an Australian tertiary perinatal centre. *Neonatology*. 2018;113(4):379–382
- Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of neonates born at  $\geq 35$  0/7 weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894
- Prevention of group b streptococcal early-onset disease in newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):e51–e72
- Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group b streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015: multistate laboratory and population-based surveillance. *JAMA Pediatr*. 2019;173(3): 224–233
- Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K, et al. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2008;2008:727505
- Teatero S, Ferrieri P, Martin I, et al. Serotype distribution, population structure, and antimicrobial resistance of group b streptococcus strains recovered from colonized pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2017;55(2):412–422
- Bulska M, Szcześniak P, PięR ta-Dolińska A, et al. The placental transfer of erythromycin in human pregnancies with group B streptococcal infection. *Ginek Pol*. 2015;86(1):33–39
- Benitz WE, Achten NB. Technical assessment of the neonatal early-onset sepsis risk calculator. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5): e134–e140
- Kuzniewicz MW, Escobar GJ, Newman TB. Impact of universal bilirubin screening on severe hyperbilirubinemia and phototherapy use. *Pediatrics*. 2009;124(4):1031–1039
- Chimmula S, Dhuru R, Folck B, et al. PS2-44: VDW data sources: Kaiser Permanente Northern California. *Clin Med Res*. 2012; 10(3):193
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-11):1–22
- Creti R, Imperi M, Berardi A, et al; Italian Neonatal GBS Infections Working Group. Neonatal group b streptococcus infections:

- prevention strategies, clinical and microbiologic characteristics in 7 years of surveillance. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(3):256–262
- 21 Nanovskaya T, Patrikeeva S, Zhan Y, et al. Transplacental transfer of vancomycin and telavancin. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(4):e331–e336
  - 22 Hnat MD, Gainer J, Bawdon RE, Wendel GD Jr. Transplacental passage of vancomycin in the ex vivo human perfusion model. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2004;12(2):57–61
  - 23 Puopolo KM, Lynfield R, Cummings JJ; Committee on Fetus and Newborn; Committee on Infectious Diseases. Management of infants at risk for group b streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019;144(2):e20191881
  - 24 Colombo DF, Lew JL, Pedersen CA, et al. Optimal timing of ampicillin administration to pregnant women for establishing bactericidal levels in the prophylaxis of group B streptococcus. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(2):466–470
  - 25 de Cueto M, Sanchez MJ, Sampedro A, et al. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmission of group B streptococcus. *Obstet Gynecol*. 1998;91(1):112–114
  - 26 Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, et al. The effectiveness of riskbased intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(6):1204–1210
  - 27 Illuzzi JL, Bracken MB. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1254–1265
  - 28 Gengsheng Qin, Hotilovac L. Comparison of non-parametric confidence intervals for the area under the ROC curve of a continuous scale diagnostic test. *Stat Methods Med Res*. 2008;17(2):207–221
  - 29 Carpenter J, Bithell J. Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Stat Med*. 2000;19(9):1141–1164
  - 30 Austin PC, Steyerberg EW. The Integrated Calibration Index (ICI) and related metrics for quantifying the calibration of logistic regression models. *Stat Med*. 2019;38(21):4051–4065
  - 31 King S, Zeng L. Logistic regression in rare events data. *Polit Anal*. 2001;9:137–163
  - 32 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep*. 1996;45(RR-7):1–24
  - 33 Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):21–26
  - 34 Cantoni L, Ronfani L, Da Riol R, Demarini S; Perinatal Study Group of the Region Friuli-Venezia Giulia. Physical examination instead of laboratory tests for most infants born to mothers colonized with group B streptococcus: support for the Centers for Disease Control and Prevention's 2010 recommendations. *J Pediatr*. 2013;163(2):568–573
  - 35 Berardi A, Fornaciari S, Rossi C, et al. Safety of physical examination alone for managing well-appearing neonates 35 weeks' gestation at risk for early-onset sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(10):1123–1127
  - 36 Joshi NS, Gupta A, Allan JM, et al. Clinical monitoring of wellappearing infants born to mothers with chorioamnionitis. *Pediatrics*. 2018;141(4):e20172056
  - 37 Coggins SA, Mukhopadhyay S, Triebwasser J, et al. Association of delivery risk phenotype with early-onset sepsis in preterm infants. *J Perinatol*. 2023;43(9):1166–1172
  - 38 Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, et al; NICHD Neonatal Research Network. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics*. 2017;140(5):e20170925
  - 39 Flannery DD, Mukhopadhyay S, Morales KH, et al. Delivery characteristics and the risk of early-onset neonatal sepsis. *Pediatrics*. 2022;149(2):e2021052900
  - 40 Hosmer D, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. 2nd ed. New York, NY: John Wiley and Sons; 2000

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2024;154(4):e2023065267】