

# 减少四级新生儿重症监护病房中培养阴性败血症的抗生素使用

Jessica M. Lewis, MD, Laura Nell Hodo, MD, Jennifer Duchon, MD, MPH, PhD, Courtney E. Juliano, MD

Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

Address correspondence to: Courtney Juliano, Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, 1184 Fifth Avenue, 6th Floor, New York, NY 10029. courtney.juliano@mssm.edu, 212-241-6186

## 缩略语

AAP: 美国儿科学会 (American Academy of Pediatrics)

AD: 抗生素日 (Antibiotic Day)

AKI: 急性肾损伤 (Acute Kidney Injury)

ASI: 抗生素谱指数 (Antibiotic Spectrum Index)

CBC: 全血细胞计数 (Complete Blood Count)

CNS: 培养阴性的败血症 (Culture-Negative Sepsis)

CRP: C 反应蛋白 (C-Reactive Protein)

Cx: 培养 (Culture)

DOT: 抗生素治疗天数 (Day of Therapy)

Epic: 电子病历系统 (Epic Systems, 一种电子病历软件)

LOS: 晚发型败血症 (Late-Onset Sepsis)

LP: 腰椎穿刺 (Lumbar Puncture)

MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*)

NICU: 新生儿重症监护病房 (Neonatal Intensive Care Unit)

PD: 患者日 (Patient Day)

PDSA: 计划-实施-研究-行动 (Plan-Do-Study-Act)

QI: 质量改进 (Quality Improvement)

Resp: 呼吸道 (Respiratory)

VON: 佛蒙特牛津网络 (Vermont Oxford Network)

## 摘要

**背景与目的** 在新生儿重症监护病房 (NICU) 中, 对于无明确感染源的疑似感染, 抗生素的使用非常普遍。长期使用抗生素与晚发型败血症、死亡以及多重耐药菌的出现风险增加有关。我们的目标是通过设计干预措施, 减少培养阴性的败血症 (CNS) 的抗生素使用次数和疗程, 从而降低抗生素的使用。

**方法** 我们的团队使用改进模型, 通过连续的“计划-实施-研究-行动” (PDSA) 循环, 在我们的四级 NICU 中实施干预措施。这些措施包括制定抗生素使用指南、病例审核、每周抗生素管理查房以及每两周在员工会议上审查 CNS 病例。所有接受过任何剂量抗生素且无重大先天性异常的患者均被纳入研究。主要结局指标为每 1 000 个患者日 (PDs) 的 CNS 疗程和抗生素治疗天数 (DOTs)。我们跟踪了抗生素启动事件数量、重新启动事件数量以及抗生素谱指数作为平衡指标。

**结果** 与研究干预前的基线相比, CNS 的抗生素 DOTs 显著减少了 81%。亚组分析显示, 这一变化主要由于早发型败血症 DOTs 的减少, 从 18.3 DOTs / 1 000 PDs 降至 3.9 DOTs / 1 000 PDs。整个病房的抗生素 DOTs 从 232.5 DOTs / 1 000 PDs 降至 176.7 DOTs / 1 000 PDs。所有预先指定的平衡指标均未发生变化。

**结论** 这项质量改进 (QI) 项目优先考虑病例审查和管理查房, 以促进指南的遵守并减少 CNS 的治疗, 从而在四级 NICU 中减少了抗生素的使用。

## 引言

在没有明确感染源的情况下长期使用抗生素是

新生儿群体中的常见做法。先前的研究表明, 对于疑似感染的抗生素使用量是确诊感染的 10 至 15 倍<sup>[1]</sup>。尽管针对明确适应证的抗生素使用可以挽救患儿生

命，但过度使用会带来个体和社区层面的风险。长期使用与晚发型败血症 (LOS) 和死亡风险增加有关，并且在早产儿中，与支气管肺发育不良、坏死性小肠结肠炎和早产儿视网膜病变等发病率增加有关<sup>[2-6]</sup>。此外，生命早期使用抗生素可能会增加儿童过敏性和特应性疾病的可能性<sup>[7-9]</sup>。过度的抗生素使用还会导致耐药菌的出现。

培养阴性的败血症 (CNS) 是指当 1 个或多个部位 [ 血液、尿液和 ( 或 ) 脑脊液 ] 的培养结果为阴性，但临床症状或实验室检查指标仍提示感染时，给予抗生素治疗的过程<sup>[10]</sup>。败血症的症状通常是非特异性的，并且与其他病症 ( 包括早产 ) 重叠<sup>[11]</sup>。由于败血症的高发病率和死亡率，即使在没有明确感染的情况下，医生可能会倾向于启动并继续使用抗生素。

过去十年中，针对减少新生儿重症监护病房 (NICU) 中抗生素过度使用的现象，大家付出了一定的努力。2016 年，佛蒙特牛津网络 (VON) 发起了“明智选择抗生素”倡议，以支持 NICU 通过制定改进措施来减少不必要的抗生素使用<sup>[12]</sup>。2018 年，美国儿科学会 (AAP) 建议在培养结果为阴性且无特定部位感染证据的情况下，在 36 至 48 小时内停用早发型败血症的抗生素。这些建议适用于所有胎龄，并强调仅凭心肺不稳定并不是长期使用抗生素的适应证<sup>[13,14]</sup>。

“监测和纠正不必要的抗生素治疗”研究表明，通过标准化“排除”败血症疗程的方法，并将 CNS 和肺炎的治疗限制在 5 天内，可以减少 NICU 中的抗生素使用。这些干预措施在实施过程中是安全的，且未增加抗生素的重新启动<sup>[15]</sup>。以这项研究以及 VON 和 AAP 的建议为框架，并评估驱动我们自身抗生素实践的本地因素，我们希望实施一个质量改进 (QI) 项目，以减少我们病房中 CNS 的抗生素使用负担。

我们制定了两个具体、可衡量、可实现、相

关且有时限 (SMART) 的目标。第一个 SMART 目标是到 2023 年 3 月，将 CNS 的治疗疗程数量减少 30%，从每月每 1 000 个患者日 (PDs) 的 1.6 个疗程减少到 1.1 个疗程。第二个 SMART 目标是将 CNS 的治疗持续时间减少 25%，从每月每 1 000 PDs 的 25.5 DOTs 降至 19.1 DOTs。

## 方 法

### 背景

这项研究在纽约市西奈山 Kravis 儿童医院进行，该医院是一个拥有 46 张床位的四级区域围产中心，每年约有 900 名患者入院。NICU 的多学科团队包括新生儿科医师、研究员、儿科住院医师、高级执业医师和护士。患者群体包括院内出生的患者和院外转诊患者。每年约有 100 名极低出生体重儿在我们的 NICU 接受治疗。

该病房还设有专门护理复杂外科问题、先天性心脏病、先天性代谢缺陷和慢性肺病婴儿的项目，以及需要体外膜肺氧合或透析的婴儿。所有 35 周胎龄以上且具有败血症围生期风险因素的健康婴儿均在新生儿病房管理，除非他们出现败血症的临床症状或血培养结果呈阳性。

本项目采用由流程改进协会开发的改进模型。核心 QI 团队包括一名研究员负责人、NICU 医疗主任以及来自感染科、感染预防科和 QI 的代表。

### 干预措施

基线期从 2020 年 1 月持续到 2021 年 4 月。我们首先制定了关键驱动图，如图 1 所示。2021 年 3 月的初步干预措施包括向教职员工、研究员和高级执业医师介绍项目计划，并回顾与 CNS 相关的病房特定基线数据。随后实施了五项干预措施。

### 干预 1

我们的第一个干预措施侧重于建立临床共识并完成医务人员教育。2021 年 10 月，我们以期刊俱乐

## KEY DRIVER DIAGRAM

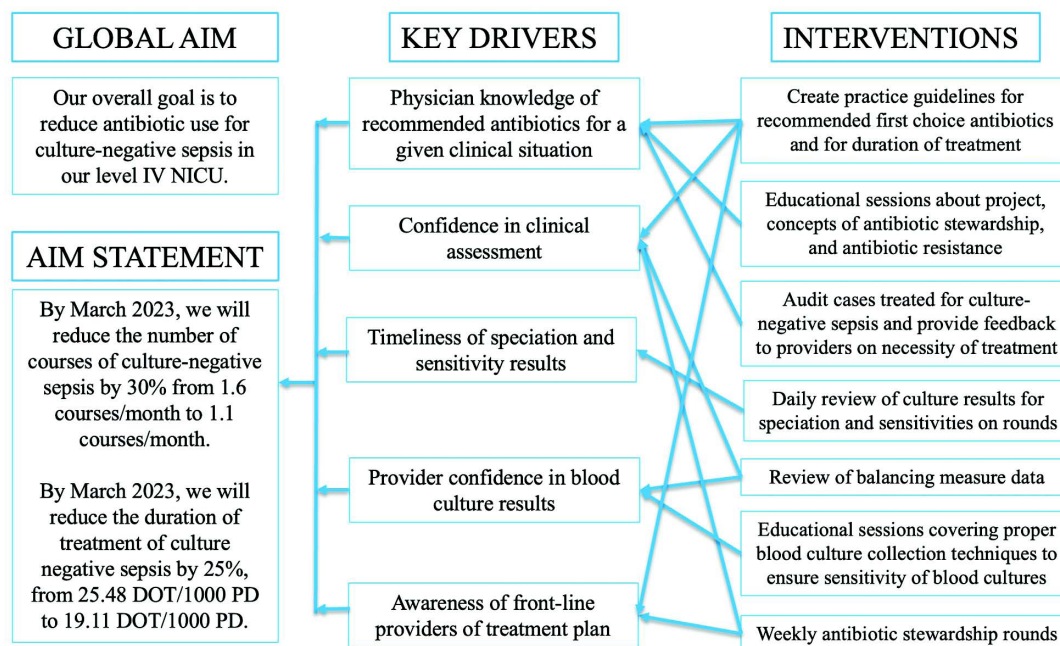


图 1 关键驱动图

部形式与 NICU 教职员工和研究员一起回顾了 CNS 和缩短抗生素疗程安全性的相关文献，并提供了关于血培养结果敏感性的信息。讨论了这些干预措施在我们病房的适用性，并解决了相关问题。此外，医务人员接受了关于无菌技术和获取足够血容量的针对性教育，并创建了一个记录血样采集程序和培养量的模板。

### 干预 2

我们的第二个干预措施涉及实施病例审查流程。2022 年 1 月，我们的团队负责人开始实时审查正在接受 CNS 治疗的患者。为了促进这一审查，我们使用每日 Epic 抗生素使用报告来识别 NICU 中接受抗生素治疗的所有患者，并通过病历审查，识别出在没有阳性培养结果的情况下使用抗生素的病例，并与治疗团队进行讨论。

### 干预 3

干预 3 是制定抗生素使用指南。2022 年 4 月，我们与感染科同事合作，制定了基于发病年龄的疑似败血症抗生素使用指南（图 2），并向 NICU 教职员工和研究员进行了介绍。这两份指南均指出，当临床怀疑败血症时，建议进行血培养和全血细胞计数。对于 7 天及以上的患者，建议进行尿培养和呼吸道培养（当有侵入性气道时）。值得注意的是，仅在阳性培养结果伴随临床症状和实验室检查提示真正感染时才会考虑治疗支气管炎，主要适用于慢性呼吸衰竭的慢性肺病患者。建议的抗生素方案已纳入该协议，推荐首先选用窄谱抗生素，并在特定临床情况下考虑扩大范围。患者每周筛查耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA），仅对已知 MRSA 定植的患者才会经验性使用万古霉素。

如果培养结果为阴性，建议在 48 小时后停用抗生素；如果培养结果为阴性但临床感染可能性较高，建议在 5 天后停用抗生素，此为 CNS 的治疗疗程。这是我们 NICU 中针对疑似败血症管理的首份书面临

床指南。

干预 4

我们的第四个干预措施是于 2022 年 9 月启动每周抗生素管理查房。查房由病房医疗主任和质量负责人主持，每周进行。查房在 NICU 中进行，是在常规床边查房短暂休息期间进行的，并与治疗团队合

作开展。查房过程中审查所有接受抗生素治疗的患者，与主治医生、研究员和一线医务人员讨论抗生素的适应证、当前 DOT、相关培养或敏感性数据、是否需要进一步检查以及抗生素停用计划。

干预 5

我们的最后一个干预措施是建立病例审核流

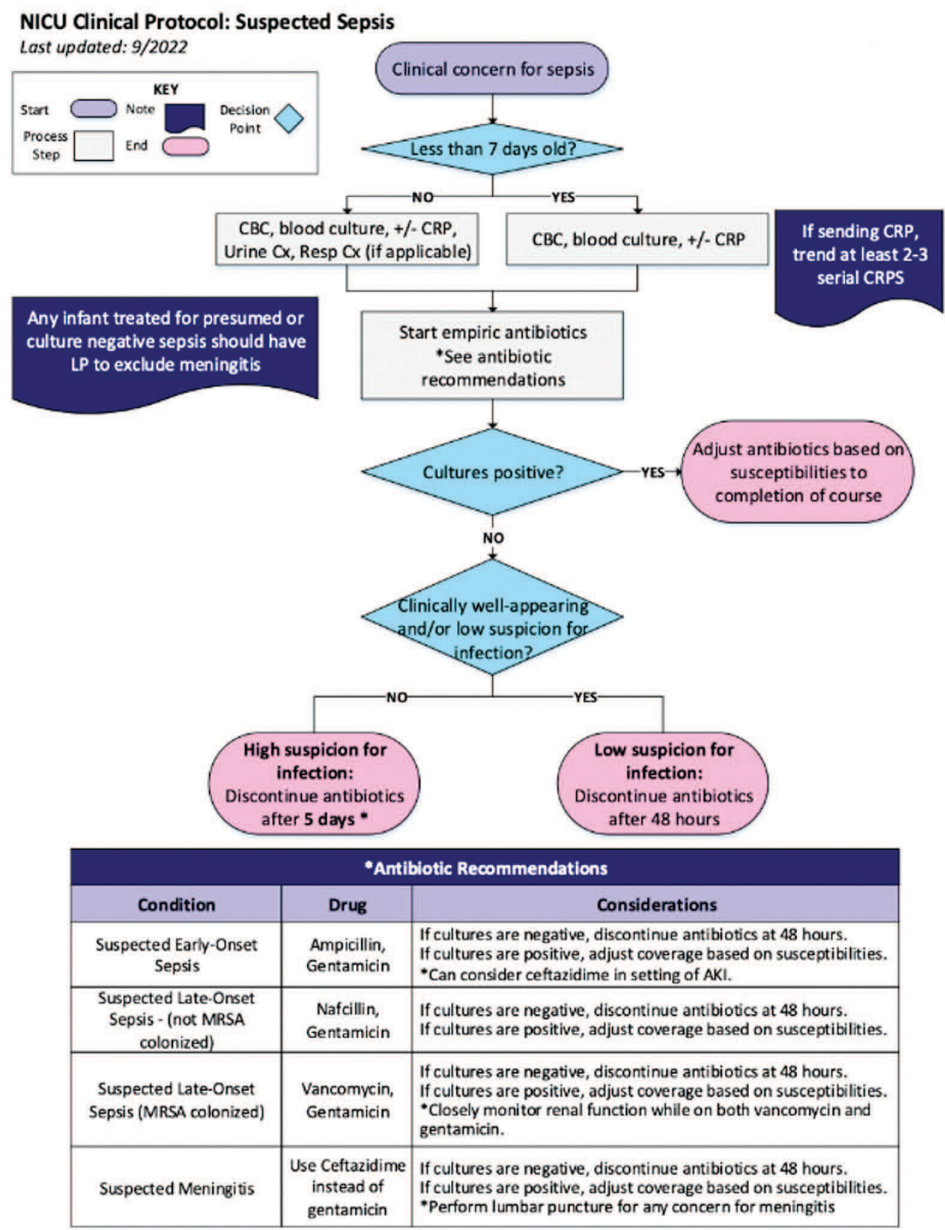


图 2 7 天及以上患者的疑似败血症临床协议。AKI: 急性肾损伤; CBC: 全血细胞计数; CRP: C-反应蛋白; Cx: 培养; LP: 腰椎穿刺; MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; Resp: 呼吸系统



程。2022 年 9 月，QI 团队开始在每两周的员工会议上审查每个 CNS 治疗疗程，会议由 NICU 教职员、研究员和护理领导组成。审查每位患者的检查、抗生素选择和 DOTs，并讨论任何偏离指南的情况。平衡指标数据也会被审查。

指标

我们的主要结局指标是 CNS 的治疗疗程数和 CNS 的抗生素 DOTs，均以 PDs 标准化。我们将 CNS 定义为在没有阳性培养结果的情况下，抗生素治疗超过 72 小时。研究期间提取了每个抗生素的数据，并按患者和疗程日期分组。超过 48 小时的抗生素疗程通过手动病历审查确定适应症。疗程由一位作者 (J.M.L.) 编码，并根据缺乏阳性培养结果或特定部位感染的记录分类为 CNS，对于存在真正感染疑问的病例（如记录有尿路感染但培养结果 < 50 000 个菌落形成单位），我们将其计为 CNS。

我们选择 DOTs 作为抗生素使用的指标，该指标通过给药频率乘以给药次数除以 24 计算。该指标使用每种抗生素的 DOTs 总和。例如，如果患者接受了 7 天的氨苄西林和庆大霉素疗程，则为 14 个 DOTs<sup>[16]</sup>。

根据这些定义，我们跟踪了每 1 000 PDs 的 CNS 治疗疗程数和每 1 000 PDs 的 CNS 抗生素 DOTs。我们还测量了每 1 000 PDs 的任何适应证的抗生素 DOTs。我们对早发型败血症（在出生后 72 小时内启动）和晚发型败血症（在出生后 72 小时后启动）进行了亚组分析。

我们纳入了两个过程指标。作为衡量指南依从性的指标，我们监测了用 5 天或更短时间治疗的 CNS 疗程的百分比。此外，还跟踪了在部门会议上审核和审查的 CNS 疗程的百分比。

作为平衡指标，我们监测了总体抗生素使用事件、抗生素重新使用事件和抗生素谱指数 (ASI)。第一个平衡指标的选择是为了确保由于研究工作，接受抗生素治疗的患者数量没有增加，尽管我们预期减少 CNS 治疗可能会导致排除败血症的疗程数量增

加。选择第二个平衡指标是为了确定早期停用抗生素是否会导致抗生素重新使用率增加。对于这一指标，我们跟踪了每月 CNS 疗程中在停用后 10 天内重新使用抗生素的百分比。最后，鉴于 DOTs 作为指标可能会增加广谱单药治疗，我们旨在通过跟踪每抗生素日 (AD) 的 ASI 来确保我们的广谱抗生素使用没有增加。ASI 的计算基于一个评分系统，该系统根据每种抗生素对病原体的有效性分配分值<sup>[17]</sup>。较低的 ASI 表示较窄的覆盖范围。

分析

如果患者在 NICU 住院期间接受了任何剂量的抗生素，则被纳入研究。所有患者的 CNS 疗程均被跟踪，但如果患者有严重先天性畸形，则从初步分析中排除（表 1）。项目完成后，重新分析数据，将先天畸形患者的抗生素使用纳入评估的结局指标。所有结局指标均为比率，并使用 u 图进行跟踪。过程和平衡指标为比例数据，并使用 p 图进行跟踪。我们使用 Provost 和 Murray 在《医疗保健数据指南》中的特殊原因变异规则来分析我们的控制图。此外，使用 Fisher 精确检验 (GraphPad Prism 10.3.1 for Windows) 分析了用不超过 5 天抗生素治疗的 CNS 疗程与时期（干预前和干预后）之间的关系。

伦理考虑

该项目作为一项质量改进计划完成，被克拉维斯儿童医院 QI 委员会确定为免于机构审查委员会审查。

表 1 从分析中排除的严重先天性畸形

异常
中重度导水管狭窄
先天性心脏病（需手术干预）
先天性代谢缺陷
先天性肺发育不良
先天性肾脏异常（需透析或移植）
先天性神经系统异常（如脑积水）
先天性胃肠道异常（如肠闭锁）

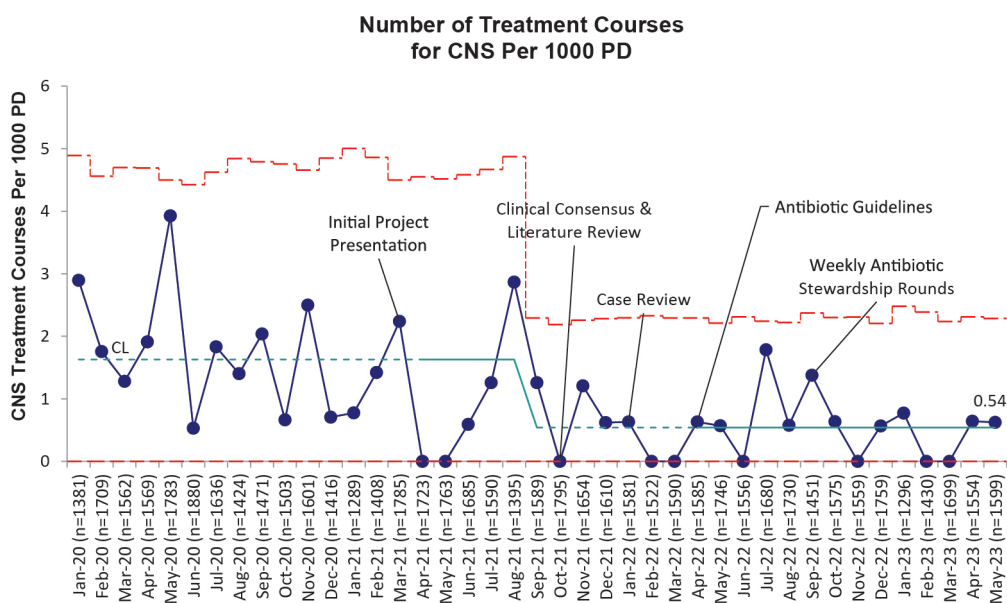


图3 每1000患者日(PDs)的CNS疗程数变化。CNS, 培养阴性败血症; PD, 患者日。

## 结果

CNS 疗程数从每月每1000 PDs的2.0个疗程减少至0.7个疗程, 减少了65%。

### CNS 疗程

在整个研究期间, 每1000 PDs每月的疗程数减少, 特殊原因变异从2021年9月开始。平均值从每月1.6个疗程下降到0.5个疗程, 降幅达68%(图3)。如果考虑病房中的所有患者(包括先天性畸形患者),

### 抗生素 DOTs

CNS 的总体 DOTs 减少了81%, 从每月每1000 PDs的25个DOTs减少至4.6个DOTs, 特殊原因变异从2021年10月开始(图4)。这一变化几乎完全由早

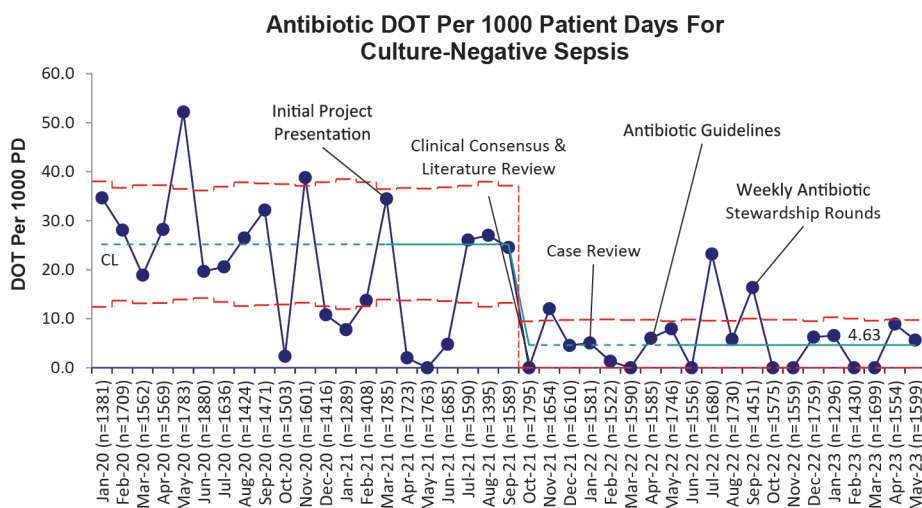


图4 每1000患者日(PDs)的CNS抗生素治疗天数(DOTs)变化

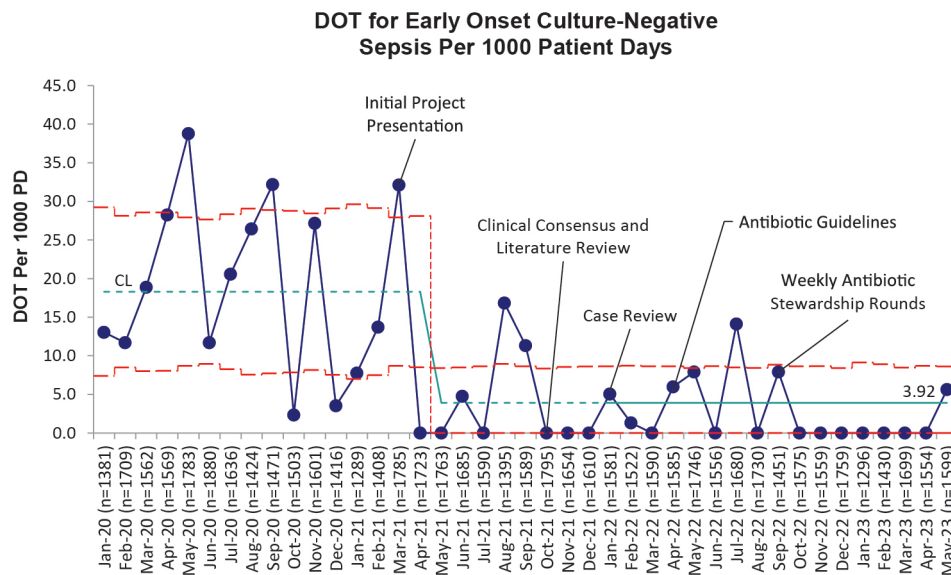


图5 早发型与晚发型 CNS 的抗生素治疗天数 (DOTs) 变化

早发型 CNS 的 DOTs 减少驱动，从每月每 1 000 PDs 的 18.3 个 DOTs 减少至 3.9 个 DOTs (图 5)。当我们分析所有患者 (包括先天性畸形患者) 时，DOTs 从每月每 1 000 PDs 的 26.9 个 DOTs 减少至 9.2 个 DOTs，减少了 66%。晚发型 CNS 的 DOTs 没有变化，尽管基线较低，

为每月每 1 000 PDs 的 5 个 DOTs。研究期间，NICU 中任何适应证的总体抗生素 DOTs 减少了 24%，从 232.5 减少至 176.7 DOTs / 1 000 PDs (图 6)。

#### 过程 and 平衡指标

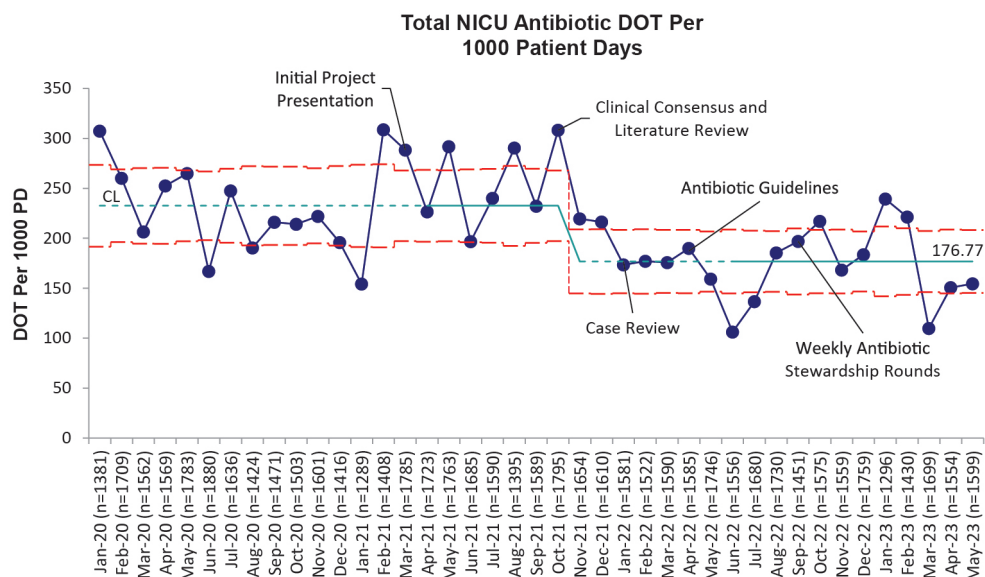


图6 每 1 000 患者日 (PDs) 的总体抗生素治疗天数 (DOTs) 变化

表 2 干预前后接受 ≤ 5 天抗生素治疗的培养阴性败血症病例数

干预时期	接受 ≤ 5 天抗生素疗程治疗		
	是, 例数	否, 例数	总计, 例数
干预后	14	11	25
干预前	2	38	40
总计, 例数	16	49	65

注:  $P < 0.0001$ 。

用不超过 5 天治疗的 CNS 疗程百分比从干预前的 5% 增加至干预后的 54% (表 2 和图 S1), 并且在整个研究期间, 所有 CNS 病例均与 NICU 团队进行了审查。抗生素重新使用的百分比 (图 S2) 或整个研究期间的抗生素使用总数没有变化。整个项目期间, 每 AD 的 ASI 也没有显著变化。

## 讨 论

通过一项质量改进计划, 我们减少了 CNS 的治疗发生率和 CNS 的 DOTs 以及整个病房的抗生素 DOTs。抗生素管理计划已被证明可以有效减少抗生素的过度使用<sup>[18]</sup>。计划通常侧重于标准化治疗明确适应证<sup>[19]</sup>。为 CNS 创建管理干预措施具有挑战性, 因为推荐的抗生素和治疗持续时间通常基于最常检测到的病原体。我们的结果表明, 这一质量改进计划成功地减少了我们 NICU 中 CNS 的抗生素使用负担。此外, 这些变化是安全实施的, 并且没有增加抗生素再使用的情况。由于我们使用了 ASI 作为平衡指标, 我们的研究还表明, 由于我们的干预措施, 广谱单药治疗的使用频率并没有增加。

该项目主要影响的是早期培养阴性败血症 (CNS) 的患者。患者通常因症状与败血症相似而被送入 NICU, 在此项目之前, 许多患者接受了针对 CNS 的抗生素治疗疗程。提高我们病房关于 CNS 的实践意识是关键的第一步。早期 CNS 的治疗代表了一种容

易调整的行为, 许多医务人员在初步讨论后甚至在正式干预措施实施之前就进行了调整。教育课程、文献回顾和临床共识讨论增强了医务人员的信心, 并强化了治疗观念的改变。然而, 这种改变不太可能持续。为构建我们 NICU 中败血症评估方法而制定的指南、管理查房以及定期数据审查, 有助于进一步增强对该方法的信心, 并促成持续的实践改变。可能对持续改进最具影响力的干预措施是每周的管理查房, 这提高并保持了对抗生素管理工作的意识, 并强化了在没有明确感染的情况下更保守地使用抗生素的方法。

晚发型败血症 (LOS) 仍然是我们 NICU 中的一个改进机会。然而, LOS 的基线 DOTs 较低, 仅为每 1 000 个患者日 (PDs) 5 DOTs。通常, 接受 LOS 评估或治疗的患者具有多种并发症和风险因素, 这导致更高的关注度, 未来的工作需要探索并解决提供者与 LOS 相关的行为。

我们认识到我们的控制限较窄, 并且在我们的几个控制图中有一些数据点超出了控制限。这可能与我们的样本量大且一致有关。然而, 尽管患者数量保持稳定, 但患者的病情严重程度在不同月份之间往往差异显著。在审查患者层面的数据时, 我们识别出了一些临床案例, 这些案例解释了部分观察到的变异性。例如, 2022 年 9 月, 有 2 名患者因特殊的临床情况接受了多次和长期的 CNS 治疗疗程, 并导致了较高的分子值。其中一名是手术患者, 接受了长期的抗生素疗程。他随后被诊断为腹腔内脓肿, 但由于诊断在治疗时未知, 因此被计入 CNS DOTs。另一名婴儿因频繁的失代偿症状而被疑诊为败血症, 且给予相应的治疗, 但后来被确认为先天性代谢缺陷。

我们的研究有几个局限性。由于重点主要是针对医务人员的干预措施, 包括了核心质量改进 (QI) 团队等, 但未包括护理人员或家属代表。未来的管



理工作应包括这些人员以获取更广泛的视角。其次，我们不能排除在某些情况下，培养结果可能代表定植，医务人员可能倾向于记录感染（如肺炎或气管炎）以避免 CNS 的指定。然而，我们 NICU 中任何适应证的抗生素 DOTs 总体下降，表明如果这些行为确实发生，总体干预措施在实现有意义的改变方面是成功的。抗生素疗程的编码由 1 位作者完成，因此无法计算评分者间可靠性；然而，这些疗程是基于客观指标进行编码的。在任何关于确定细菌来源的明确识别存在疑问的情况下，都赋予了 CNS 的诊断。因此，数据可能高估了我们病房中 CNS 的存在。最后，原始分析中排除了具有严重先天性畸形患者，并且这些患者未在我们的计划 - 执行 - 研究 - 行动 (Plan-Do-Study-Act) 周期中作为重点，这可能限制了我们的研究结果的普遍性。然而，当进行包括这些患者的额外分析时，我们发现 CNS 疗程的数量以相似的比例下降，DOTs 仍然下降了 66%。这表明，尽管这些干预措施并非专门针对这一更复杂的人群设计，但仍可能对这一更广泛的群体有效。

## 结 论

通过实施质量改进计划，我们能够减少四级 NICU 中 CNS 的抗生素使用。我们的干预措施包括制定临床指南、实施抗生素管理查房以及审查所有 CNS 病例。这些干预措施导致 CNS 疗程和 DOTs 显著减少，且未增加抗生素重新使用或广谱抗生素的使用。未来的研究应评估这些干预措施对患者结局和耐药菌出现的长期影响。

(丁欣 译 孙斌 校)

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

## 参考文献

- 1 Wirtschafter DD, Padilla G, Suh O, Wan K, Trupp D, Fayard EE. Antibiotic use for presumed neonatally acquired infections far exceeds that for central line-associated blood stream infections: an exploratory critique. *J Perinatol*. 2011;31(8):514–518. PubMed doi: 10.1038/jp.2011.39
- 2 Cotten CM, McDonald S, Stoll B, Goldberg RN, Poole K, Benjamin DK Jr; National Institute for Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The association of third-generation cephalosporin use and invasive candidiasis in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006;118(2):717–722. PubMed doi: 10.1542/peds.2005-2677
- 3 Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al; NICHD Neonatal Research Network. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):58–66. PubMed doi: 10.1542/peds.2007-3423
- 4 Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr*. 2011;159(5):720–725. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2011.05.033
- 5 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. PubMed doi: 10.1542/peds.2017-0925
- 6 Ting JY, Synnes A, Roberts A, et al; Canadian Neonatal Network Investigators. Association between antibiotic use and neonatal mortality and morbidities in very low-birth-weight infants without culture-proven sepsis or necrotizing enterocolitis. *JAMA Pediatr*. 2016;170(12):1181–1187. PubMed doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2132
- 7 Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics*. 2007;119(1):e225–e231. PubMed doi: 10.1542/peds.2006-0896
- 8 Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Mother's and offspring's use of antibiotics and infant allergy to cow's milk. *Epidemiology*. 2013;24(2):303–309. PubMed doi: 10.1097/EDE.0b013e31827f520f
- 9 Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):310–318. PubMed doi: 10.1093/aje/kwq400
- 10 Cantey JB, Baird SD. Ending the culture of culture-negative sepsis in the neonatal ICU. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20170044. PubMed doi: 10.1542/peds.2017-0044
- 11 Cantey JB, Prusakov P. A proposed framework for the clinical management of neonatal “culture-negative” sepsis. *J Pediatr*. 2022;244:203–211. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2022.01.006

- 12 Dukhovny D, Buus-Frank ME, Edwards EM, et al. A collaborative multicenter QI initiative to improve antibiotic stewardship in newborns. *Pediatrics*. 2019;144(6):e20190589. PubMed doi: 10.1542/peds.2019-0589
- 13 Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee On Fetus and Newborn; Committee On Infectious Diseases. Management of neonates born at  $\leq 34\frac{6}{7}$  weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182896. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-2896
- 14 Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE; Committee On Fetus and Newborn; Committee On Infectious Diseases. Management of neonates born at  $\geq 35\frac{0}{7}$  weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2018;142(6):e20182894. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-2894
- 15 Cantey JB, Wozniak PS, Pruszyński JE, Sánchez PJ. Reducing unnecessary antibiotic use in the neonatal intensive care unit (SCOUT): a prospective interrupted time-series study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1178–1184. PubMed doi: 10.1016/S1473-3099(16)30205-5
- 16 US Centers for Disease Control and Prevention. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Accessed June 8, 2023. <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/hcp/core-elements/hospital.html>
- 17 Gerber JS, Hersh AL, Kronman MP, Newland JG, Ross RK, Metjian TA. Development and application of an antibiotic spectrum index for benchmarking antibiotic selection patterns across hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(8):993–997. PubMed doi: 10.1017/ice.2017.94
- 18 Rajar P, Saugstad OD, Berild D, et al. Antibiotic stewardship in premature infants: a systematic review. *Neonatology*. 2020;117(6):673–686. PubMed doi: 10.1159/000511710
- 19 Zachariah P, Saiman L. Expanding antimicrobial stewardship strategies for the NICU: management of surgical site infections, perioperative prophylaxis, and culture negative sepsis. *Semin Perinatol*. 2020;44(8):151327. PubMed doi: 10.1016/j.semperi.2020.151327

**【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2025;155(3):e2023065098】**