识别 61 ～ 90 日龄发热婴儿侵袭性细菌感染低风险的临床预测模型

Paul L. Aronson, MD, MHS,[1] Prashant Mahajan, MD, MPH, MBA,[2] Huong D. Meeks, PhD,[3,4] Blake Nielsen, MStat,[4] Cody S. Olsen, MS,[4] T. Charles Casper, PhD,[3] Robert W. Grundmeier, MD,[5] Nathan Kuppermann, MD, MPH,[6] on behalf of the PECARN Registry Working Group

[1]Section of Pediatric Emergency Medicine, Departments of Pediatrics and of Emergency Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; [2]Departments of Emergency Medicine and Pediatrics, University of Michigan, Ann Arbor, Missouri; [3]Department of Pediatrics, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah; [4]Utah Data Coordinating Center, University of Utah, Salt Lake City, Utah; [5]Department of Biomedical and Health Informatics, Department of Pediatrics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania; and [6]Departments of Pediatrics and Emergency Medicine, GW School of Medicine and Health Sciences, and Children's National Hospital, Washington, District of Columbia

Address Correspondence to: Paul L. Aronson, MD, MHS, Section of Pediatric Emergency Medicine, Yale School of Medicine, 100 York St, Suite 1F, New Haven, CT 06511. paul.aronson@yale.edu

已知信息 美国儿科学会 (AAP) 发热婴儿临床实践指南将 61 ～ 90 日龄婴儿排除在风险分层之外，原因是该年龄组缺乏循证依据。然而，实际上该群体中仍有 1% ～ 2% 的婴儿会发生侵袭性细菌感染。

研究贡献 本研究基于多中心队列，建立了 2 项精确的预测模型——一项包含降钙素原 (PCT)，另一项不包含 PCT，用于识别 61 ～ 90 日龄发热婴儿中的 IBI 低风险人群。2 项规则均包含 2 个客观变量，便于在外部验证后推广应用。

摘 要

目的 建立并内部验证一项临床预测模型，用于识别 61 ～ 90 日龄发热婴儿中侵袭性细菌感染 (IBI) 的低风险人群。

方法 本研究采用儿科急诊护理应用研究网络登记系统 (PECARN) 中 17 家急诊科室的数据，纳入 2012 年 1 月 1 日至 2024 年 4 月 30 日就诊的 61 ～ 90 日龄发热婴儿 (体温 ≥ 38 ℃)。纳入对象均为既往一般状况良好的患儿，均已完成尿常规和血培养检测。主要结局指标为 IBI，定义为血液或脑脊液培养检出致病菌。采用十折交叉验证的递归分区法，以年龄、体温、尿常规 (阴性 / 阳性) 和中性粒细胞绝对计数 (ANC) 为候选预测因子，建立并验证预测模型。在完成降钙素原 (PCT) 和 ANC 检测的亚组中，进一步评估 PCT 的预测价值。

结果 在 4 952 例纳入婴儿中，100 例 (2.0%) 发生 IBI，其中 95 例 (1.9%) 为无合并脑膜炎的菌血症，5 例 (0.1%) 为细菌性脑膜炎。最优预测模型将“尿常规阴性且热峰 ≤ 38.9℃”的婴儿判定为低风险人群，其敏感度为 86.0% (95% 置信区间：77.6 ～ 92.1)，特异度为 58.9% (95% 置信区间：57.5 ～ 60.3)。在 1207 例完成 PCT 和 ANC 检测的婴儿亚组中，共发现 27 例 IBI (2.2%)，其中 2 例 (0.2%) 为细菌性脑膜炎。确定“PCT ≤ 0.24 ng / mL 且 ANC ≤ 10 710 个 / mm³”作为低风险预测指标，该规则敏感度达 100.0% (95% 置信区间：87.2 ～ 100.0)，特异度为 65.8% (95% 置信区间：63.0 ～ 68.5)。

结论 本研究建立了 2 项精确的临床预测模型，可在完成尿液和血液检测的前提下识别 61 ～ 90 日龄发热婴儿中的 IBI 低风险人群。未来需开展前瞻性验证研究。

引 言

90 日龄以下发热婴儿在美国急诊科 (ED) 十分常

American Academy of Pediatrics
DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

The article(s) originally appeared in English in the 2025, Volume 156 of Pediatrics, published by the American Academy of Pediatrics (AAP), and are hereby authorized for translation into Chinese by Children's Hospital of Soochow University.

见[1]。约 8% ～ 10% 的婴儿存在细菌感染[2,3]，其中尿路感染 (UTI) 最为多见，可通过尿常规准确识别[3,4]，但仍有 2% ～ 3% 发生菌血症或细菌性脑膜炎（统称为侵袭性细菌感染，IBI)[2,5]。因此，发热患儿通常需要接受血液检测，并且在等待细菌培养结果期间，往往还需要进行腰椎穿刺、住院并接受经验性抗生素治疗[6]。为减少不必要的侵入性检查、住院和抗生素使用，目前已开发了多种临床预测模型，这些模型通过结合年龄、临床表现、尿液和（或）血液检测（无需脑脊液检测）对年幼发热婴儿进行 IBI 风险分层[2,7,8]，其中表现最佳的规则通常包含降钙素原 (PCT)，一种血液炎症生物标志物[2,7]。根据这些规则，被划分为“低风险”婴儿的 IBI 发生率不足 1%，通常可以在不使用抗生素的情况下从急诊出院[2,7,8]。

然而，这些规则大多仅在 ≤ 60 日龄的发热婴儿中得以建立、验证和（或）研究[2,8]。尽管“Step-by-Step”方法的验证研究纳入了 90 日龄以内的婴儿，但其中 61 ～ 90 日龄的 IBI 患儿数量有限[7]。鉴于缺乏针对 61 ～ 90 日龄发热婴儿的循证依据，美国儿科学会 (AAP) 临床实践指南仅涵盖 8 ～ 60 日龄的婴儿[3]，但值得注意的是，该年龄段婴儿的 IBI 发生率约为 1.5%[6,7]。

部分由于缺乏针对 61 ～ 90 日龄发热婴儿的临床预测模型，尽管各医院的 IBI 发生率相近，但是临床管理策略仍存在显著差异[6]。为填补这一知识空白，本研究旨在建立并进行内部验证临床预测模型，以识别 61 ～ 90 日龄发热婴儿中的 IBI 低风险人群，并评估包含与不包含血清 PCT 检测的 2 种方案。

方　法

数据来源

本回顾性队列研究采用儿科急诊护理应用研究网络 (PECARN) 登记系统的数据。该登记系统每月直接从 10 个医疗系统中的 17 家急诊科室电子健康记录中提取患儿的人口统计学资料、分诊等级、生命体征、实验室结果、用药情况、诊断、操作处置、出院转归以及自由文本叙述等信息[9]。研究纳入 2012 年 1 月 1 日至 2024 年 4 月 30 日的数据。研究方案已获得所有研究中心以及儿童急救医疗服务数据中心机构伦理审查委员会的批准。

研究人群

通过精确的自然语言处理算法[10]，识别出 61 ～ 90 日龄婴儿的所有急诊就诊记录，这些婴儿在急诊期间测量的体温 ≥ 38 ℃，或有就诊前在家或门诊测得至少 38 ℃的体温记录。为符合分析条件，婴儿需在本次急诊就诊期间同时完成尿常规或尿试纸检测和血培养检测。这是因为既往针对 ≤ 60 日龄发热婴儿的预测模型显示，异常尿常规或尿试纸检测结果对 IBI 具有预测价值[2,8]，并且血培养对 IBI 评估至关重要[2]。将“本次就诊”定义为患病 7 d 内的首次急诊就诊，间隔超过 7 d 的就诊被视为另一个疾病周期。排除标准包括在急诊死亡的婴儿以及具有以下情况的婴儿：(1) 危重症，定义为急诊严重指数 (ESI) 分诊 1 级，接受气管插管（通过使用神经肌肉阻滞剂判断）或急诊期间使用血管活性药物；(2) 早产（胎龄 ≤ 32 周，以确保校正胎龄 > 40 周），存在严重基础内科或外科疾病、皮肤或软组织感染（均根据 ICD-9 或 ICD-10 诊断代码判定[11-13]）；(3) 急诊就诊前已使用家庭抗生素[2]。

结局指标

主要结局指标为 IBI，定义为菌血症或细菌性脑膜炎。菌血症指血培养检出病原体，细菌性脑膜炎指脑脊液培养检出病原体（无论是否合并菌血症）[3,8]。培养样本取自本次急诊就诊或 7 d 内再次就诊时。病原体根据既往 PECARN 发热婴儿研究采用的分类系统进行预先定义，对于不确定的微生物由研究团队协商达成共识[2,14]。

研究定义

热峰的定义：就诊前在家或门诊测量的最高体温与急诊首次记录体温中的较高值[2,10]。

尿常规阳性的定义：存在白细胞酯酶、亚硝酸盐或镜检每高倍视野白细胞 > 5 个[4]。

尿路感染 (UTI) 根据 AAP 指南定义：通过导尿或耻骨上穿刺获取的尿培养标本中，尿路病原菌菌落数 ≥ 10^4 CFU / mL 且伴尿常规阳性 (本次急诊就诊或 7 d 内检测)[3]。对于菌落计数缺失，但尿培养检出尿路病原菌且同期血培养检出相同病原菌者，亦归类为 UTI[15]。

统计学分析

分类变量采用频数和百分比描述，连续变量采用中位数和四分位距表示。人口学及临床特征等分类变量组间通过 Pearson χ^2 检验，连续变量组间采用 Wilcoxon 秩和检验。

采用基于二叉递归分区法的分类回归树 (CART) 分析方法构建 IBI 风险预测模型[16]。选择此方法的理由是其无需假设预测变量的潜在分布特征，且可生成易于表述的“若…则”规则。使用基尼指数进行模型训练和内部十折交叉验证。建模时设定错误分类代价比为 100 : 1 (将 IBI 婴儿误判为低风险 vs 未将非 IBI 婴儿判为低风险)。先验概率被设定为与总样本频率匹配。内部节点的最小分裂样本量设为 10，终端节点的最小样本量设为 3。对存在缺失值的预测变量，替代分裂数设为 10。最优树的选择标准为：误分类成本在最小值的 1 个标准误差范围内，或经研究人员一致意见确定最接近最优树的模型。报告的预测模型性能及交叉验证的准确度指标包括：敏感度、特异度、阳性 / 阴性预测值、似然比及相应 95% 置信区间。

主要分析纳入所有符合条件婴儿，评估以下 IBI 预测变量：年龄 (连续变量)、热峰 (连续变量)、本次急诊首次记录的中性粒细胞绝对计数 (ANC，连续变量) 及尿常规结果 (阴性 / 阳性)。因降钙素原 (PCT，74.7% 缺失)、C 反应蛋白 (CRP，82.8% 缺失) 和呼吸道病毒检测结果 (58.7% 缺失) 缺失率较高，未将其纳入主要分析的预测变量。

次要分析要求检测血清 PCT 和 ANC (因 2 者是 PECARN 针对 ≤ 60 日龄发热婴儿预测模型的组成部分[2]，并且被 AAP 指南推荐[3])。在该亚组中，将 PCT 作为连续预测变量，与年龄、热峰、ANC 和尿常规结果共同评估。同时评估 PECARN 预测模型 (以 PCT ≤ 0.5 ng / mL 和 ANC ≤ 4 000 个 / mm^3 作为分类变量) 在包含与不包含尿常规阳性情况下的性能[2]。最后，为推导含 CRP 检测的预测模型，将队列限制为同时完成 ANC 和 CRP 检测的婴儿，并将 CRP 作为连续预测变量与年龄、热峰、ANC 和尿常规结果共同评估。

所有 *P* 值均为双侧检验，$P < 0.05$ 视为有统计学意义。使用 SAS 9.4、R 统计软件 (v4.4.1；R Core Team 2021) 和 Salford Predictive Modeler 22.1.0 完成数据分析。

结　果

主要分析

在 PECARN 登记系统 17 家急诊科室就诊的 100 935 例 61 ～ 90 日龄婴儿中，20 221 例 (20.0%) 在家、门诊或急诊测得发热；其中 6 067 例 (30.0%) 婴儿接受了尿常规或尿试纸和血培养检查。在这 6 067 例发热婴儿中，871 例 (14.4%) 因符合 1 项或多项排除标准而被剔除。在其余的 5 196 例符合条件的就诊者中，244 例因在过去 7 d 内存在其他就诊记录而被进一步排除 (图 1)。与因未进行尿液和 (或) 血培养检查而被排除的婴儿相比，纳入研究的婴儿的热峰更高，ESI 分诊 2 级比例、胃肠外抗生素使用率和住院率更高，但 7 d 内再就诊率相近 (附表 1)。

在纳入主要分析的 4 952 例婴儿中，100 例 (2.0%) 发生 IBI，其中 95 例 (1.9%) 为无合并脑膜炎的菌血症 [其中 54 例 (56.8%) 同时合并 UTI]，另外 5 例 (0.1%) 为细菌性脑膜炎。合并 IBI 的婴儿年龄稍大，热峰、ANC、PCT 和 CRP 水平均更高；同时，女性比例、尿常规阳性率、UTI 发生率、抗生素使用率和住院率也更高 (表 1)。最优预测模型 (不含 PCT 和 CRP) 将“尿

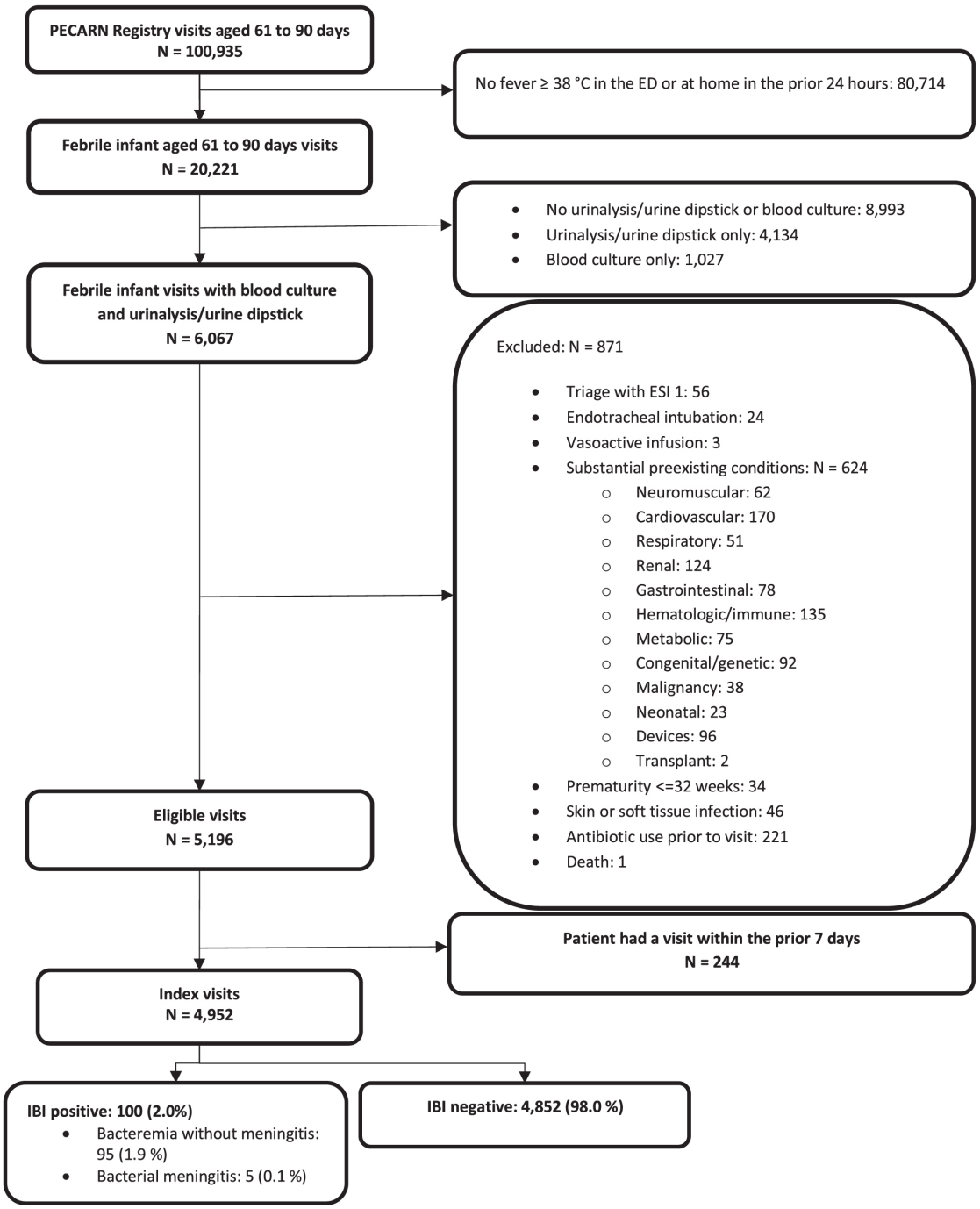


图 1　研究流程

ED：急诊科；ESI：急诊严重指数；IBI：侵袭性细菌感染；PECARN：儿科急诊护理应用研究网络。

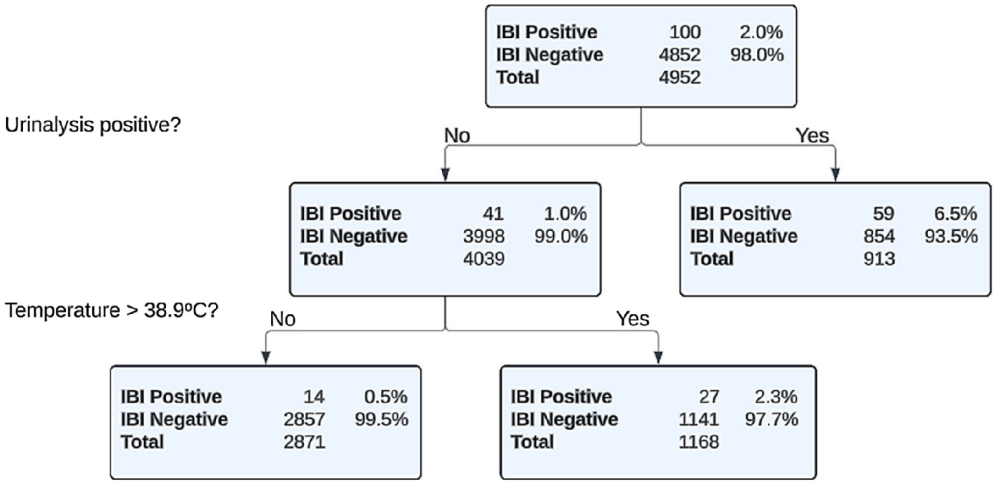
常规阴性且热峰 ≤ 38.9 ℃”的婴儿判定为低风险人群，其敏感度为 86.0% (95% 置信区间：77.6 ～ 92.1)，特异度为 58.9% (95% 置信区间：57.5 ～ 60.3)，交叉验证结果相近 (图 2)。共有 14 例 IBI 婴儿被误判为低风险，其中 13 例为无脑膜炎的菌血症，最常见病原体为 B 族链球菌 (5 例)、肺炎链球菌 (4 例) 和肠杆菌属 (3 例)；另有 1 例低风险婴儿罹患 B 族链球菌脑膜炎 (该婴儿从急诊收住院) (表 2)。

表 1　按 IBI 状态分组的所有符合条件的急诊就诊婴儿的人口学及临床特征

特征	IBI 阳性 (100 例)	IBI 阴性 (4 852 例)	总体 (4 952 例)	*P* 值
日龄				0.005[a]
例数	100	4 852	4 952	
中位数 (Q1,Q3)	76.0 (67.5，84.0)	72.0 (65.0，81.0)	72.0 (65.0，81.0)	
性别，n (%)				0.005[b]
男性	40 (40.0)	2 627 (54.1)	2 667 (53.9)	
女性	60 (60.0)	2 225 (45.9)	2 285 (46.1)	
种族与民族[c]，n (%)				***[d]
西班牙裔	22 (22.0)	1 097 (22.6)	1 119 (22.6)	
非西班牙裔白人	34 (34.0)	1 826 (37.6)	1 860 (37.6)	
非西班牙裔黑人	25 (25.0)	1 293 (26.6)	1 318 (26.6)	
其他非西班牙裔[e]	15 (15.0)	497 (10.2)	512 (10.3)	
未知	4 (4.0)	139 (2.9)	143 (2.9)	
热峰 / ℃				＜ 0.001[a]
例数	100	4 852	4 952	
中位数 (Q1,Q3)	39.2 (38.6，39.6)	38.7 (38.3，39.1)	38.7 (38.3，39.1)	
首次 ANC (×10^3 个 / mm^3)				＜ 0.001[a]
例数	93	4 449	4 542	
中位数 (Q1，Q3)	7.0 (3.8，10.6)	4.1 (2.5，6.8)	4.2 (2.5，6.8)	
首次 PCT (ng / mL)				＜ 0.001[a]
例数	28	1 223	1 251	
中位数 (Q1,Q3)	3.6 (0.6，14.1)	0.1 (0.1，0.5)	0.1 (0.1，0.5)	
首次 CRP (mg / dL)				＜ 0.001[a]
例数	24	827	851	
中位数 (Q1,Q3)	5.5 (2.3，15.3)	1.0 (0.4，3.1)	1.1 (0.5，3.1)	
尿常规阳性，n (%)				＜ 0.001[b]
否	41 (41.0)	3 998 (82.4)	4 039 (81.6)	
是	59 (59.0)	854 (17.6)	913 (18.4)	
进行 CSF 检测，n (%)				＜ 0.001[b]
否	72 (72.0)	4 379 (90.3)	4 451 (89.9)	
是	28 (28.0)	473 (9.7)	501 (10.1)	
7 d 疾病周期内 UTI，n (%)				＜ 0.001[b]
否	46 (46.0)	4 394 (90.6)	4 440 (89.7)	
是	54 (54.0)	458 (9.4)	512 (10.3)	
静脉 / 肌注抗生素，n (%)				＜ 0.001[b]
否	37 (37.0)	3 644 (75.1)	3 681 (74.3)	
是	63 (63.0)	1 208 (24.9)	1 271 (25.7)	
住院，n (%)				＜ 0.001[b]
否	34 (34.0)	3 238 (66.7)	3 272 (66.1)	
是	66 (66.0)	1 614 (33.3)	1 680 (33.9)	

ANC：中性粒细胞绝对计数；CRP：C 反应蛋白；CSF：脑脊液；IBI：侵袭性细菌感染；IM：肌内注射；IV：静脉注射；NH：非西班牙裔；PCT：降钙素原；UTI：尿路感染。

[a]Wilcoxon 秩和检验。[b]χ^2 检验。[c] 种族与民族从电子健康记录 (EHR) 中提取，采用 EHR 分类方法 (方法不确定)，用于展示研究队列的代表性，而非用于分析变量。[d] 未对种族与民族进行统计学比较 (其为社会性而非生物学概念)。[e]“其他非西班牙裔”包括：美国印第安人或阿拉斯加原住民、亚裔、夏威夷原住民或其他太平洋岛民、多种族及其他。



	Derivation, No.			Cross-Validation, No.		
	IBI	No IBI	Total	IBI	No IBI	Total
IBI per rule	86	1995	2081	86	2025	2111
No IBI per rule	14	2857	2871	14	2827	2841
Total	100	4852	4952	100	4852	4952

	Derivation	Cross-Validation
Prediction rule sensitivity (95% CI), %	86.0 (77.6, 92.1)	86.0 (77.6, 92.1)
Prediction rule specificity (95% CI), %	58.9 (57.5, 60.3)	58.3 (56.9, 59.7)
Negative predictive value (95% CI), %	99.5 (99.2, 99.7)	99.5 (99.2, 99.7)
Positive predictive value (95% CI), %	4.1 (3.3, 5.1)	4.1 (3.3, 5.0)
Negative likelihood ratio (95% CI)	0.24 (0.15, 0.39)	0.24 (0.15, 0.39)
Positive likelihood ratio (95% CI)	2.09 (1.92, 2.28)	2.06 (1.89, 2.25)

图 2　符合条件婴儿全队列的递归分区分析

IBI：侵袭性细菌感染。

次要分析

在 4 952 例完成尿常规或尿试纸和血培养检测的婴儿中，1 207 例 (24.4%) 同时检测了 PCT 和 ANC，该亚组中 27 例 (2.2%) 发生 IBI，包括 2 例 (0.2%) 细菌性脑膜炎。最优预测模型将“PCT ≤ 0.24 ng / mL 且 ANC ≤ 10 710 个 / mm³”为低风险预测指标，其敏感度为 100.0% (95% 置信区间：87.2 ～ 100.0)，特异度为 65.8% (95% 置信区间：63.0 ～ 68.5)。交叉验证中敏感度有所下降，但总体准确度相近 [验证样本：0.69 (95% 置信区间：0.66 ～ 0.71) vs 推导集：0.67 (95% 置信区间：0.64 ～ 0.69)] (图 3)。

在评估 PECARN 预测模型的低风险指标 (PCT ≤ 0.5 ng / mL 且 ANC ≤ 4 000 个 / mm³) ，且不包含尿常规时，敏感度为 100% (95% 置信区间：87.2 ～ 100)，特异度为 49.7% (95% 置信区间：46.8 ～ 52.6) (补充图 1)。增加尿常规阴性作为预测指标时，PECARN 预测模型的敏感度仍为 100%，特异度略有下降 (补充图 2)。

未能建立基于 CRP 的预测模型，因为由 CART 确定的最优树仅为根节点，意味着未进行任何数据分裂)，这表明在仅获得 CRP 检测的婴儿中，所评估的预测变量均未能提供足够的判别力来进行 IBI 风险分层。

讨　论

表 2　主要分析中被错误分类为低风险的 IBI 婴儿特征

日龄	热峰 /℃ [a]	首次 CRP (mg / dL)	首次 ANC (×10³ / mm³)	首次 PCT (ng / mL)	尿常规	尿培养	血培养	脑脊液培养	急诊处置
64	38	未检测	6.35	未检测	阴性	无生长	B 族链球菌	无生长	收住院
64	38.7	未检测	4.41	未检测	阴性	无生长	B 族链球菌	无生长	收住院
65	38.8	未检测	20.12	6.74	阴性	无生长	A 族链球菌	无生长	收住院
66	38.3	未检测	1.26	未检测	阴性	无生长	肺炎克雷伯菌	无生长	收住院
70	38.3	未检测	5.54	0.4	阴性	无生长	B 族链球菌	无生长	出院
71	38.8	未检测	3.79	未检测	阴性	无生长	阴沟肠杆菌	无生长	出院
75	37.5[b]	未检测	未检测	未检测	阴性	无生长	B 族链球菌	无生长	收住院
77	38.2	未检测	6.795	未检测	阴性	无生长	B 族链球菌	B 族链球菌	收住院
85	38.3	19.1	10.95	0.1	阴性	无生长	肺炎链球菌	无生长	收住院
86	38.3	未检测	17.29	0.12	阴性	无生长	肺炎链球菌	无生长	出院
86	38.5	5	7.03	未检测	阴性	无生长	肺炎链球菌	无生长	出院
89	38.5	未检测	10.64	未检测	阴性	无生长	肺炎链球菌	无生长	出院
90	38.5	未检测	9.9	未检测	阴性	无生长	阴沟肠杆菌	无生长	收住院
90	38.9	未检测	3.59	未检测	阴性	无生长	肠杆菌属和沙门菌属	无生长	出院

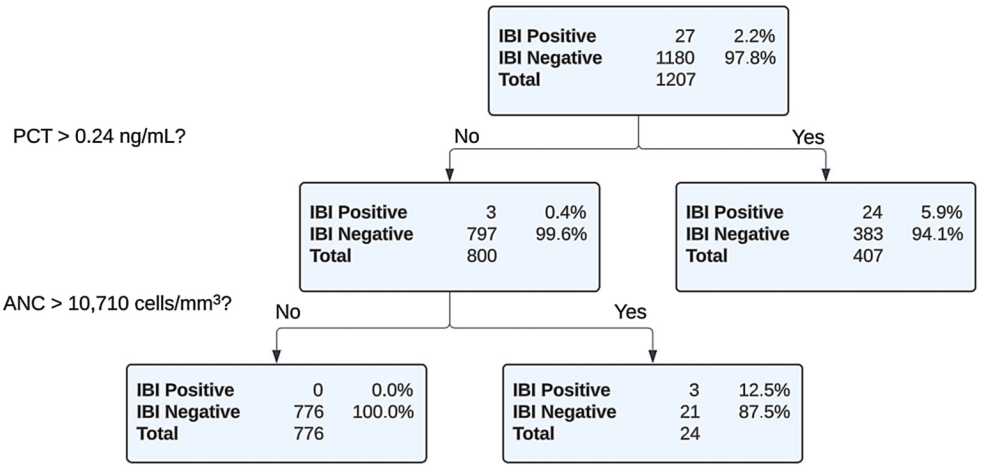
ANC：中性粒细胞绝对计数；CRP：C 反应蛋白；CSF：脑脊液；ED：急诊科；GBS：B 族链球菌；PCT：降钙素原。

[a] 热峰定义为急诊首次记录体温与就诊前在家或门诊测量的最高体温中的较高值。[b] 急诊首次记录体温为 37.5 ℃，由于就诊前未记录热峰，该值被视为“热峰”。该病例仍被纳入研究是因为同次急诊就诊期间后续记录了 38.6 ℃的体温，符合纳入标准。

在这项基于数据登记系统的多中心研究中，通过对近 5 000 例急诊就诊病例的分析，建立并内部验证了 2 项新型临床预测模型，用于识别 61 ～ 90 日龄发热婴儿的 IBI 低风险人群。不依赖 PCT 的规则仅包含尿常规和体温指标，无需血液检测，使其在无法进行 PCT 检测时也具有实用价值。2 个规则均具有 ＞ 99% 的高阴性预测值和极低的假阴性率，其中基于 PCT 的规则未误判任何 IBI 婴儿。此外，2 个规则均仅包含 2 个客观变量，有利于在外部验证后推广应用。

尽管目前已建立多个针对 ≤ 60 日龄发热婴儿的预测模型 [3,7,17]，但仅 PECARN 预测模型和 Aronson 等建立的规则是经过统计学推导的 [2,8]。本研究新建立的预测模型的优势之一在于与 PECARN 预测模型类似 [2]，2 者均通过递归分区分析这一稳健的统计方法进行推导和内部验证，该方法能识别最优预测变量及其临界值。此外，据我们所知，这是首个专门针对 61 ～ 90 日龄发热婴儿建立的预测模型，而该年龄段虽被排除在 AAP 发热婴儿临床实践指南之外 [3]，但仍存在 IBI 风险 [6]。该年龄组的管理存在显著差异，这些预测模型一旦经过验证和实施后，有望实现诊疗标准化并减少不当变异 [6]。

非 PCT 基于的规则仅包含尿常规和体温 2 个预测指标（在社区医院和学术医疗中心均易获得），显著提高了临床实用性。既往一项使用临床因素和尿常规来识别 90 日龄以下发热婴儿 IBI 低风险（无需血液检测）的预测模型，显示出高敏感度和中等特异度 [18]，但该规则仅基于 2 家急诊科室的研究，纳入的 61 ～ 90 日龄婴儿不足 1 000 例，其中仅 7 例发生 IBI[18]。尽管本规则误判了 14% 的 IBI 婴儿，但其阴性预测值达 99.5% (95% 置信区间下限为 99.2%)，表明被判定为低风险的婴儿中 IBI 发生率不足 1%。此外，除 1 例以外，所有误判病例均为单纯菌血症。既往研究显示，即使延迟诊断，这类患儿的预后仍然良



	Derivation, No.			Cross-Validation, No.		
	IBI	No IBI	Total	IBI	No IBI	Total
IBI per rule	27	404	431	23	374	397
No IBI per rule	0	776	776	4	806	1180
Total	27	1180	1207	27	1180	1207

	Derivation	Cross-Validation
Prediction rule sensitivity (95% CI), %	100.0 (87.2, 100.0)	85.2 (66.3, 95.8)
Prediction rule specificity (95% CI), %	65.8 (63.0, 68.5)	68.3 (65.6, 71.0)
Negative predictive value (95% CI), %	100.0 (99.5, 100.0)	99.5 (98.7, 99.9)
Positive predictive value (95% CI), %	6.3 (4.2, 9.0)	5.8 (3.7, 8.6)
Negative likelihood ratio (95% CI)	-	0.22 (0.09, 0.54)
Positive likelihood ratio (95% CI)	2.92 (2.70, 3.16)	2.69 (2.25, 3.21)

图 3　使用同时完成 PCT 和 ANC 检测的婴儿亚组进行的递归分区分析

ANC：中性粒细胞绝对计数；IBI：侵袭性细菌感染；PCT：降钙素原。

好[19,20]，但由于菌血症可能进展为脓毒症和脑膜炎，因此在获得外部验证前，该规则应谨慎使用，并对被判定为低风险的婴儿进行密切随访。被误判为低风险的 1 例细菌性脑膜炎婴儿在首次就诊时即接受了脑脊液检测并住院，提示该患儿在就诊时可能已有病容，因为在该年龄段并不常规进行腰椎穿刺[6]。未来的验证研究应纳入临床表现评估，以便在风险分层中更好地考虑这一因素。

与针对 ≤ 60 日龄发热婴儿的 PECARN 预测模型类似[2]，基于 PCT 的预测模型在识别 IBI 的婴儿方面具有最高的准确度。在所分析的队列中，其敏感度为 100%，但在交叉验证中敏感度有所降低。交叉验证的不稳定性提示该规则在外部验证时的准确度可能降低，而外部验证是临床推广应用前的必要环节。本规则相对较高的特异度能使较少的非 IBI 婴儿在接受血液检测后被误判为非低风险，这有望减少不必要的脑脊液检测、经验性抗生素使用和住院治疗，而这些情况在本研究队列中的发生率分别为 10.1%、25.7% 和 33.9%。

基于 PCT 的预测模型在此年龄组的特异度高于 PECARN 预测模型，这可能与本研究采用了更高的 ANC 临界值有关。然而，PECARN 预测模型在 ≤ 60 日龄的发热婴儿中广泛使用的临界值仍达到了 100% 的敏感度，因而可能更易于推广实施。值得注意的是，虽然本研究中约半数 IBI 婴儿存在菌血症性的尿路感染，但在基于 PCT 的规则中，尿常规并未成为 IBI 的

预测指标。尽管尿常规分析能有效识别伴有尿路感染的发热婴儿Ⅰ[4]，但在获得 PCT 检测结果的情况下，尿常规阳性与 IBI 并无关联[21]。因此，对于这一年龄段已进行血液检测的婴儿，应使用 PCT 检测结果来指导 IBI 风险的临床决策。

研究期间，61 ～ 90 日龄发热婴儿中仅 30% 同时接受了尿液和血液检测。尽管基于 PCT 的判定规则在推导过程中表现出完美敏感度，但不建议临床医生在此年龄组常规进行血液检测。相反，当基于临床因素或医生风险判断需进行血液检测时，规则可为临床医生提供关于检测指标和临界值的依据。同样，该规则并非用于判断非低风险分类婴儿是否需进行腰椎穿刺，尤其考虑到研究期间细菌性脑膜炎发生率仅为 0.1%。鉴于该年龄组的尿路感染发生率较高[6,22]，临床医生应降低尿液检测阈值。若临床医生根据临床表现和热峰等因素决定进行血液检测，可采用本研究确定的 PCT 和 ANC 临界值进行风险分层。对 PCT 或 ANC 升高者，医生可结合自身风险承受能力和家属意愿，综合考虑住院、抗生素治疗和（或）脑脊液检测。

本研究存在若干局限性。首先，纳入标准要求完成尿常规或尿试纸和血培养检测，导致 70% 的 61 ～ 90 日龄的发热婴儿因未同时完成 2 项检测而被排除。因此，本研究对象仅代表在急诊就诊的该年龄段发热婴儿中的特定群体，根据更高的 ESI 分诊等级、抗生素使用率和住院率等特征，该群体部分患儿在就诊时的病情可能更重。因此，推导的预测模型仅适用于临床考虑进行血液检测的婴儿。此外，仅约 25% 的纳入婴儿同时检测了 PCT 和 ANC，使次要分析样本量限于约 1 200 例，但该样本仍包含 27 例 IBI 婴儿，略少于 PECARN 针对 ≤ 60 日龄发热婴儿的预测模型推导研究中的病例数[2]。由于呼吸道病毒数据缺失严重，本研究未能评估该指标作为预测因子的价值。鉴于合并呼吸道病毒感染的发热婴儿的 IBI 发生率较低[23-25]，未来前瞻性研究应评估病毒检测对预测模型性能的提升作用。本研究采用十折交叉验证进行内部验证，针对罕见结局指标，此法比拆分样本验证更稳健[26]。

尽管已排除了危重症婴儿，但无法对纳入婴儿的临床表现进行准确评估。部分被误分类为低风险的 IBI 婴儿很可能呈现病容状态，特别是那些从急诊收治入院的患儿，包括被误判为低风险的细菌性脑膜炎婴儿。最后需要指出的是，虽然本研究从 10 个医疗系统中的 17 个急诊科室（含 5 家分院急诊科）的大规模婴儿队列推导出这些预测模型，但这些急诊科室大多隶属于儿童医院的儿科急诊中心。未来的验证研究应当纳入在非儿科中心接受评估的婴儿群体，以增强研究结果的普适性。

结　论

本研究建立并内部验证了 2 项临床预测模型，用于识别 61 ～ 90 日龄发热婴儿中的 IBI 低风险人群。非 PCT 规则包含尿常规和体温指标且无需血液检测，适用于无法进行 PCT 检测的机构。基于 PCT 的规则在推导中未误判任何 IBI 病例且具有较高特异度。未来需开展多中心前瞻性研究对这 2 项预测模型进行外部验证，并明确规则适用的目标人群。

缩略语

AAP：美国儿科学会
ANC：中性粒细胞绝对计数
CART：分类回归树分析
CRP：C 反应蛋白
CSF：脑脊液
ED：急诊科
ESI：急诊严重指数
IBI：侵袭性细菌感染
ICD：国际疾病分类
PCT：降钙素原
PECARN：儿科急诊护理应用研究网络

UTI：尿路感染

（杨小凤 译　丁欣 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1 Ramgopal S, Aronson PL, Marin JR. United States' emergency department visits for fever by young children 2007–2017. West J Emerg Med. 2020;21(6):146–151. PubMed doi: 10.5811/westjem.2020.8.47455

2 Kuppermann N, Dayan PS, Levine DA, et al; Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). A clinical prediction rule to identify febrile infants 60 days and younger at low risk for serious bacterial infections. JAMA Pediatr. 2019;173(4):342–351. PubMed doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.5501

3 Pantell RH, Roberts KB, Adams WG, et al; Subcommittee on Febrile Infants. Evaluation and management of well-appearing febrile infants 8 to 60 days old. Pediatrics. 2021;148(2):e2021052228. PubMed doi: 10.1542/peds.2021-052228

4 Tzimenatos L, Mahajan P, Dayan PS, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Accuracy of the urinalysis for urinary tract infections in febrile infants 60 days and younger. Pediatrics. 2018;141(2):e20173068. PubMed doi: 10.1542/peds. 2017-3068

5 Biondi EA, Lee B, Ralston SL, et al. Prevalence of bacteremia and bacterial meningitis in febrile neonates and infants in the second month of life: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(3):e190874. PubMed doi: 10.1001/jamanetworkopen. 2019.0874

6 Aronson PL, Thurm C, Alpern ER, et al; Febrile Young Infant Research Collaborative. Variation in care of the febrile young infant <90 days in US pediatric emergency departments. Pediatrics. 2014;134(4):667–677. PubMed doi: 10.1542/peds. 2014-1382

7 Gomez B, Mintegi S, Bressan S, Da Dalt L, Gervaix A, Lacroix L; European Group for Validation of the Step-by-Step Approach. Validation of the "step-by-step" approach in the management of young febrile infants. Pediatrics. 2016;138(2):e20154381. PubMed doi: 10.1542/peds.2015-4381

8 Aronson PL, Shabanova V, Shapiro ED, et al; Febrile Young Infant Research Collaborative. A prediction model to identify febrile infants ≤60 days at low risk of invasive bacterial infection. Pediatrics. 2019;144(1):e20183604. PubMed doi: 10.1542/peds. 2018-3604

9 Deakyne Davies SJ, Grundmeier RW, Campos DA, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network. The Pediatric Emergency Care Applied Research Network Registry: A multicenter electronic health record registry of pediatric emergency care. Appl Clin Inform. 2018;9(2):366–376. PubMed doi: 10.1055/s-0038- 1651496

10 Aronson PL, Kuppermann N, Mahajan P, et al; PECARN Registry Working Group. Natural language processing to identify infants aged 90 days and younger with fevers prior to presentation. Hosp Pediatr. 2025;15(1):e1–e5. PubMed doi: 10.1542/hpeds. 2024-008051

11 Feinstein JA, Hall M, Davidson A, Feudtner C. Pediatric complex chronic condition system version 3. JAMA Netw Open. 2024;7(7): e2420579. PubMed doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.20579

12 Tchou MJ, Hall M, Shah SS, et al; Pediatric Research in Inpatient Settings (PRIS) Network. Patterns of electrolyte testing at children's hospitals for common inpatient diagnoses. Pediatrics. 2019;144(1):e20181644. PubMed doi: 10.1542/peds.2018-1644

13 Foradori DM, Lopez MA, Hall M, et al. Invasive bacterial infections in infants younger than 60 days with skin and soft tissue infections. Pediatr Emerg Care. 2021;37(6):e301–e306. PubMed doi: 10. 1097/PEC.0000000000001584

14 Mahajan P, Kuppermann N, Mejias A, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Association of RNA biosignatures with bacterial infections in febrile infants aged 60 days or younger. JAMA. 2016;316(8):846–857. PubMed doi: 10.1001/ jama.2016.9207

15 Schroeder AR, Chang PW, Shen MW, Biondi EA, Greenhow TL. Diagnostic accuracy of the urinalysis for urinary tract infection in infants <3 months of age. Pediatrics. 2015;135(6):965–971. PubMed doi: 10.1542/peds.2015-0012

16 Brieman L, Friedman J, Olshen R, Stone C. Classification and Regression Trees. Chapman & Hall; 1984.

17 Hui C, Neto G, Tsertsvadze A, et al. Diagnosis and Management of Febrile Infants (0–3 Months). Evidence Report/Technology Assessments, No. 205. Agency for Healthcare Research and Quality. PubMed

18 Yaeger JP, Jones J, Ertefaie A, Caserta MT, Fiscella KA. Derivation of a clinical-based model to detect invasive bacterial infections in febrile infants. J Hosp Med. 2022;17(11):893–900. PubMed doi: 10.1002/jhm.12956

19 Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al. Management and outcomes of care of fever in early infancy. JAMA. 2004;291(10):1203– 1212. PubMed doi: 10.1001/jama.291.10.1203

20 Pruitt CM, Neuman MI, Shah SS, et al; Febrile Young Infant Research Collaborative. Factors associated with adverse outcomes among febrile young infants with invasive bacterial

infections. J Pediatr. 2019;204:177–182.e1. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds. 2018.08.066

21 Marom A, Yannopoulos A, Dionne KA, Burstein B. Procalcitonin and other inflammatory markers in febrile infants aged 60 days or younger. Pediatrics. 2025;155(4):e2024069507. PubMed doi: 10.1542/peds.2024-069507

22 Hsiao AL, Chen L, Baker MD. Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. Pediatrics. 2006;117(5):1695–1701. PubMed doi: 10.1542/peds. 2005-1673

23 Mahajan P, Browne LR, Levine DA, et al; Febrile Infant Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Risk of bacterial coinfections in febrile infants 60 days old and younger with documented viral infections. J Pediatr. 2018;203:86–91.e2. PubMed doi: 10.1016/j.jpeds.2018. 07.073

24 Blaschke AJ, Korgenski EK, Wilkes J, et al. Rhinovirus in febrile infants and risk of bacterial infection. Pediatrics. 2018;141(2):e20172384. PubMed doi: 10.1542/peds.2017-2384

25 Aronson PL, Mahajan P, Nielsen B, et al. Risk of bacterial infections in febrile infants 61 to 90 days old with respiratory viruses. Pediatrics. 2025;156(1):e2025070617.

26 Kuhn M, Johnson K. Applied Predictive Modeling. Springer; 2013.

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2025;156(3):e2025071666*】