宿主蛋白检测在紧急监护中心儿童急性感染中的应用

Boaz Kalmovich, MD,[1] Ilan Yehoshua, MD,[1,2] Sara Kivity, RN, MA,[1] Daniella Rahamim-Cohen, MD,[1] Noam Orvieto, MD,[1,2] Nechama Sharon, MD,[3] Michal Stein, MD,[2,4] Shirley Shapiro Ben David, MD[1,2]

[1]Division of Health, Maccabi Healthcare Services, Tel Aviv, Israel; [2]Faculty of Medical and Health Sciences, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; [3]School of Medicine, Ariel University, Ariel, Israel; and [4]Pediatric Infectious Disease Unit, Chaim Sheba Medical Center, The Edmond and Lily Safra Children's Hospital, Ramat Gan, Israel

Address correspondence to: Shirley Shapiro Ben David, MD, 27 Hamered Street, Tel Aviv, 6812509, Israel. shapira_sr@mac.org.il

已知信息 急症护理机构中的急性感染儿童需要及时准确的诊断以确保恰当治疗。尽管诊断技术有所进步，但在紧急监护中心 (UCC) 这种快节奏、资源有限的环境中，区分细菌性和病毒性感染仍具挑战性。

补充内容 本研究结果表明，MeMed BV 检测有助于在 UCC 环境下，针对就诊儿童的 ED 转诊和抗生素处方做出临床决策，并且未增加随访期间的住院率或抗生素处方率。

摘 要

目的 评估 MeMed BV (MMBV) 宿主蛋白检测对紧急监护中心 (UCC) 急性感染儿童临床决策的影响。

方法 本研究为真实世界的实用性研究，探讨了在面临疑似感染无法明确诊断时，医生经过培训后应用 MMBV 检测是否能够获益。研究评估了 MMBV 检测对 2 项关键决策的影响：是否转诊至急诊科 (ED)，以及对未转诊的出院患者是否开具抗生素。MMBV 检测评分为 65 ～ 100 分提示细菌感染 (或合并感染)，0 ～ 35 分则提示病毒或非细菌感染。医师需填写检测前和检测后问卷。结局指标包括：急诊转诊率、抗生素处方与 MMBV 结果的一致性，以及 UCC 就诊后 7 d 内的住院率和抗生素处方率。

结果 共有 2 171 例患者接受了 MMBV 检测。根据检测后问卷 (1 677 例) 反馈，MMBV 结果促使转诊的病例占 3.9%，劝阻转诊的占 26.0%。当 MMBV 结果未影响决策与劝阻转诊时，患者的住院率相似 (5.5% vs 4.6%；P = 0.53)。在 1 713 例未转诊的患者中，抗生素处方与 MMBV 结果一致的比例为 80.5%。在 82.0% 的病例中，医师认为 MMBV 结果改变或支持了处方决策。当医师在检测前不确定感染类型时，若 MMBV 提示细菌感染，80.6% 的病例按细菌感染处理；若提示病毒感染，15.9% 按病毒感染处理。当医师倾向于开抗生素但 MMBV 结果为病毒性时，61.7% 的患者未接受抗生素治疗。未治疗组与治疗组在 UCC 就诊后的住院率 (3.3% vs 1.5%；P = 0.49) 和抗生素处方率 (14.7% vs 16%；P = 0.74) 具有可比性。当医师不太可能开抗生素但 MMBV 结果为细菌性时，77.1% 的患者接受了治疗。未在 UCC 接受治疗的病例，其 UCC 就诊后的抗生素处方率更高 (33.3% vs 13.2%；P = 0.02)。

结论 在 UCC，MMBV 检测有助于为急性感染儿童制定安全的临床决策。

引 言

紧急监护中心 (UCC) 在儿科急性护理中发挥关键作用，提供非工作时间的初级诊疗，并减轻急诊科 (ED) 负担 [1-3]。许多因疑似急性感染就诊的儿童患有病毒性感染 [4,5]。细菌性和病毒性感染症状的重叠使得医师难以决定何时应开具抗生素 [4-6]。因此，正如本研究之前的一项试点实施研究所证实，抗生素

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

The article(s) originally appeared in English in the 2026, Volume 157 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.

常被不必要地使用，偶尔也有细菌感染的儿童未得到治疗[7]。这突显了对能够准确区分细菌性与病毒性感染的诊断工具的需求。为了优化抗生素使用，此类工具必须同时具备高敏感度和高特异度。只有这样，其实施才能在降低针对病毒感染的不必要处方的同时，不增加漏诊细菌感染的风险。

MeMed BV (MMBV) 宿主蛋白诊断检测旨在帮助医师区分细菌性和病毒性感染。MMBV 提供了关于患者对感染反应的个性化信息，作为临床评估和其他实验室检查的补充，从而支持临床决策。先前在儿童中进行的研究显示了较高的诊断准确性，敏感度为 84.9% ～ 93.8%，特异度为 89.8% ～ 94.2%，阴性预测值为 96.7% ～ 98.9%[8-12]。尽管这些研究基于感染病因的裁定参考标准证实了 MMBV 的准确性，但并未评估其在真实世界临床决策中的效用。

一项在 3 个 UCC 进行的试点研究表明，MMBV 对成人和儿童的临床治疗产生了积极影响[7]。此外，一项在 10 个 UCC 网络中针对成人开展的更广泛研究进一步证实，MMBV 能优化抗生素处方及急诊转诊决策[13]。本文介绍 MMBV 在儿童中更广泛应用的结局。

这项实用性研究考察了医师在遇到疑似细菌或病毒感染儿童诊断不确定时，经培训后在实际临床中应用 MMBV 检测的情况。在本研究涉及的医疗体系中，病情稳定的患者被指引至 UCC 作为非工作时间急性护理的首站，旨在减少不必要的急诊就诊。相应地，本研究重点关注 MMBV 检测对 UCC 医师做出 2 项关键决策的影响：是否通过将患儿转诊至急诊来升级护理；或对于未转诊的出院患者，是否启动抗生素治疗。通过这样做，本研究旨在弥合诊断准确性与实际应用价值之间的研究空白。

方　法

研究环境

本研究在 Maccabi 医疗服务中心 (MHS) 开展，这是一家覆盖超过 270 万人的医疗机构，研究地点为其下属的 10 个门诊 UCC。关于研究环境的更多细节，请参见补充方法。

本研究经 MHS 机构审查委员会批准 (IRB# MHS-0138-21)，并豁免知情同意。本研究遵循“使用常规收集的观察性健康数据的研究报告声明”进行报告[14]。

研究设计

这项实用性前瞻性队列研究评估了 MMBV 检测在促进审慎的 ED 转诊和抗生素使用方面的有效性，该评估是检测融入常规护理实施的一部分。在对患者进行包括病史和体格检查在内的初步评估后，医师可根据临床判断，在认为必要的其他检测之外开具 MMBV 检测。纳入对象为开具了 MMBV 检测、年龄为 3 月龄～ 18 岁的患者。

作为实施的一部分，医师接受了培训，以便为疑似患有急性感染且存在诊断不确定性的儿童开具 MMBV 检测。关于培训的更多细节，请参见补充方法。

本研究中定义和分析的队列包括：

- 研究队列：开具了 MMBV 检测的 3 月龄～ 18 岁患者；
- 未转诊队列：医师决定让其离院而未转诊至 ED 的患者；
- 建议使用 MMBV 队列：研究队列中，排除那些在培训期间被建议不应开具 MMBV 检测的患者。

研究流程与数据收集

开具 MMBV 检测的医师在访视过程中的 2 个时间点填写电子问卷（补充图 1）。首先，在开具 MMBV 检测时，他们报告其开具抗生素的检测前倾向。MMBV 检测与医师认为必要的其他检测一同进行，除培养外，可获得就诊期间的其他检测结果。MMBV 结果以评分和结果解读的形式提供。就诊结束时，医师需说明 MMBV 是否影响了他们关于 ED 转诊（劝阻、鼓励或无影响）和抗生素治疗（改变、支持或无影响）

的决策。问卷内嵌于 UCC 就诊管理系统，在就诊期间以电子方式收集回答。由于研究初期存在间歇性技术相关错误，检测后问卷偶尔未能向医师显示。此错误导致了一些数据的随机缺失，并在 3 个月内得到解决。所有数据在分析前均经过匿例化处理。医师可申请获取关于处方与 MMBV 结果一致性的反馈，并召开了全体会议讨论项目结果。

目的与结局指标

本研究旨在评估 MMBV 检测对 UCC 就诊时 ED 转诊和抗生素处方决策的影响，以及就诊后 7 d 内后续住院和抗生素处方的发生率。

测量的结局指标如下：(1) ED 转诊比例，在研究队列中计算；(2) 在未转诊队列中，抗生素处方与 MMBV 结果一致的比例，定义为对 MMBV 结果为细菌性的患者开具抗生素，而对 MMBV 结果为病毒性的患者不开具抗生素。MMBV 结果不确定的患者被排除在此计算之外，因为建议医师在治疗这些患者时依赖其他临床信息，而不参考 MMBV 结果。

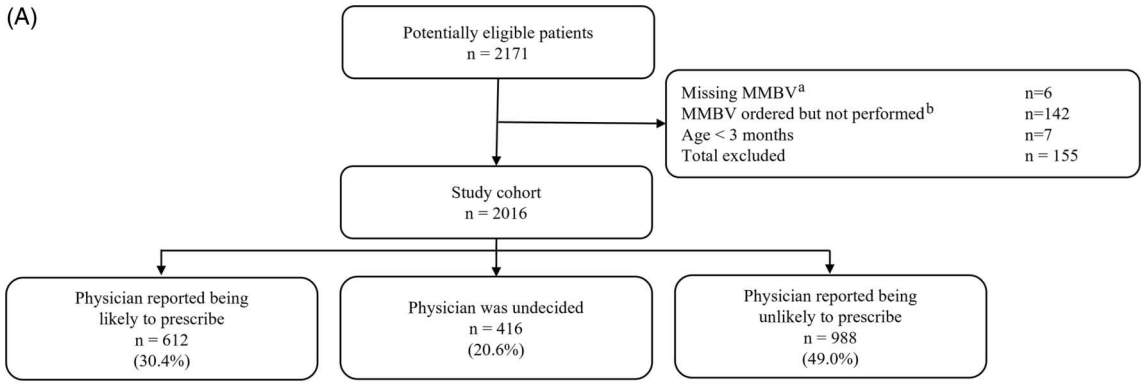
随访

在就诊后 7 d 检索抗生素处方和住院数据。由于 MHS 是一个封闭的医疗系统，其医师可以查看重复就诊记录。

MMBV 检测

MMBV 检测由 UCC 的实验室人员使用 MeMed Key® 快速免疫分析平台进行。检测结果基于对循环血液

(A)



(B)

MMBV Score	FDA indication for use (etiology)	Recommendation
0 ≤ score ≤10	Viral infection (or other non-bacterial)	Strongly consider **not** prescribing antibiotics
10 < score <35		
35 ≤ score ≤65	Equivocal	Continue with routine care
65 < score <90	Bacterial infection (or co-infection)	Consider prescribing antibiotics
90 ≤ score ≤100		Strongly consider prescribing antibiotics

图 1　关于医师开具抗生素的检测前倾向及 MMBV 解读的培训。(A) 潜在符合条件的患者指所有医师选择为其开具 MMBV 检测的患者，估计约占研究期间因疑似急性感染就诊于 UCC 网络儿童总数的 10%。开具抗生素的初始倾向根据医师对检测前电子问卷的回答确定。(B) MMBV 评分 (0 ～ 100) 根据预定义的评分区间进行解读，遵循制造商的使用说明。培训期间向医师提供了抗生素治疗建议。值得注意的是，不确定的 MMBV 结果是有效的检测结果，表明 MMBV 未提供关于感染病因的额外信息。

[a] 缺失 MMBV 结果的病例指医师开具了检测，但因技术问题未能记录 MMBV 结果的患者。
[b] 开具但未执行 MMBV 检测的病例指仅通过指尖毛细血管采血（而非静脉采血）或因父母或儿童拒绝、离开 UCC、检测前转诊至 ED 或其他后勤原因导致检测未能完成静脉采血的患者。
ED：急诊科；FDA：美国食品药品监督管理局；MMBV：MeMed BV；UCC：紧急监护中心。

中肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体、10 kDa 干扰素 -γ 诱导蛋白、IP-10 和 C 反应蛋白水平的计算整合，得出 0 ～ 100 的评分（图 1）。MMBV 检测使用血清样本，检测结果在 1 h 内即可在患者的医疗记录中进行查询。

统计学方法

采用描述性统计方法总结研究队列的人口学和临床特征。连续变量以中位数和四分位距表示，分类变量以频数和百分比表示。出院诊断经分组后用于人口学分析（补充表 1）。分类变量（如性别、抗生素处方）的组间比较采用 Fisher 精确检验或 χ^2 检验，连续变量（如年龄）的组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。多因素分析采用广义线性混合模型来预测抗生素处方 [15-17]。更多细节详见补充方法。数据分析使用 R 4.4.0 版本、gtsummary 软件包 [18,19] 以及 lme4 软件包 [15] 进行。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

研究环境与研究参与者

2022 年 4 月至 2023 年 3 月在研究参与的 10 个

表 1　按医师开具抗生素可能性分组的患者的基线特征

特征	研究队列 (2 016 例)[a]	医师报告可能会开具抗生素 (612 例)[a]	医师报告不确定 (416 例)[a]	医师报告不太可能开具抗生素 (988 例)[a]
人口统计学特征				
年龄（中位数，IQR）	3 (2.0, 6)	3 (2.0, 5)	3 (1.0, 6)	3 (2.0, 6)
性别：女性	1 037 (51.4%)	317 (51.8%)	220 (52.9%)	500 (50.6%)
年龄组				
3 月龄～< 1 岁	33 (1.6%)	9 (1.5%)	7 (1.7%)	17 (1.7%)
1 岁～≤ 3 岁	1 311 (65.0%)	432 (70.6%)	261 (62.7%)	618 (62.6%)
4 岁～≤ 8 岁	358 (17.8%)	100 (16.3%)	81 (19.5%)	177 (17.9%)
9 岁～< 18 岁	314 (15.6%)	71 (11.6%)	67 (16.1%)	176 (17.8%)
就诊前病史 (UCC 就诊前 7 d)				
初级医疗就诊（过去 7 d）	1 569 (77.8%)	465 (76.0%)	329 (79.1%)	775 (78.4%)
抗生素处方（过去 7 d）	218 (10.8%)	74 (12.1%)	59 (14.2%)	85 (8.6%)
体征和症状[b]				
发热	1 877 (93.1%)	580 (94.8%)	376 (90.4%)	921 (93.2%)
咳嗽	606 (30.1%)	196 (32.0%)	102 (24.5%)	308 (31.2%)
鼻炎	353 (17.5%)	67 (10.9%)	56 (13.5%)	230 (23.3%)
腹泻或呕吐	161 (8.0%)	32 (5.2%)	36 (8.7%)	93 (9.4%)
咽喉痛	122 (6.1%)	32 (5.2%)	22 (5.3%)	68 (6.9%)
皮疹	49 (2.4%)	10 (1.6%)	9 (2.2%)	30 (3.0%)
其他	152 (7.5%)	38 (6.2%)	47 (11.3%)	67 (6.8%)
症状持续时间				
≤ 2 d	537 (26.6%)	176 (28.8%)	127 (30.5%)	234 (23.7%)
3 ～ 7 d	1 298 (64.4%)	379 (61.9%)	248 (59.6%)	671 (67.9%)
	181 (9.0%)	57 (9.3%)	41 (9.9%)	83 (8.4%)

UCC：紧急监护中心。

[a] n (%)；中位数 (IQR)。

[b] 体征和症状分布依据检测前医师问卷。1 例患者可具有多个特征。

UCC 中，156 例医师为 3 月龄 ～ 18 岁的儿童共开具了 2 171 次 MMBV 检测。医师为约 10% 疑似急性感染就诊的儿童开具了 MMBV 检测。

在开具了 MMBV 检测的 2 171 例患者中，2 016 例构成了研究队列（图 1），其中 1 037 例为女性患者 (51.4%；表 1)。大多数儿童的年龄为 1 ～ 3 岁 (65.0%)，中位年龄为 3.0 岁。1 569 例 (77.8%) 儿童在 UCC 就诊前 7 d 内有过初级保健就诊记录，218 例 (10.8%) 患者被开具了抗生素。与 MMBV 检测同时开具的最多的 3 项检测是血常规 (1 867，92.6%)、CRP (1 177，58.4%) 和胸部 X 光片 (674，33.4%)（表 2)。开具抗生素的倾向与血常规检测的开具率之间没有关联。当医生倾向于不开具抗生素时，有 29.1% 的病例被安排进行胸部 X 光检查；而在医生不确定时，这一比例为 33.9%；当医生倾向于开具抗生素时，该比例则为 40.0%。除培养外，可同时获得与 MMBV 同时开具的其他检测结果。

常见的出院诊断包括发热 (65.5%)、病毒感染 (19.2%)、上呼吸道感染 (12.8%) 和下呼吸道感染 (12.5%；表 2；补充表 1)。在 7 d 随访期内，无论是 UCC 转诊后还是未经转诊离院后，共有 150 例 (7.4%) 儿童后续住院，318 例 (15.8%) 在 UCC 就诊后获得了抗生素处方。

医师为所有病例填写了检测前问卷，并为 2 016 例中的 1 677 例 (83.2%) 填写了检测后问卷。在填写了检测后问卷的病例与未填写的病例 (339 例) 之间，MMBV 评分分布（细菌性：317 / 1 677 vs 80 / 339；不确定：190 / 1 677 vs 42 / 339；病毒性：1 170 / 1 677 vs 217 / 339；$P = 0.09$) 或住院率 (117 / 1 677 vs 33 / 339；$P = 0.10$) 均无显著差异。医师报告，对于 612 例 (30.4%) 可能开具抗生素，对于 988 例 (49.0%) 不太可能开具抗生素，对于 416 例 (20.6%) 不确定（图 1A)。397 例儿童 (19.7%) 的 MMBV 结果为细菌性，其中 212 例 (10.5%) 落在细菌感染可能性高的评分区间（图 1B)。1 387 例儿童 (68.8%) 的 MMBV 结果为病毒性，其中 1 035 例 (51.3%) 落在病毒感染可能性高的评分区间。232 例儿童 (11.5%) 的 MMBV 结果不确定。

在研究队列的 2 016 例患者中，303 人被转诊至 ED，1 713 人从 UCC 送回家中（未转诊儿童；表 2；补充表 2)。转诊儿童的 7 d 住院率显著高于未转诊儿童 [97 / 303 (32.0%) vs 53 / 1 713 (3.1%)；$P < 0.001$]。

根据向医师培训时的描述，共有 561 例患者（占研究队列的 27.8%) 可被视为不在建议使用 MMBV 的队列范围内。在建议使用 MMBV 的队列 (1 455 例) 中，20.1% 的患者报告有鼻炎，4.9% 报告有腹泻或呕吐（补充表 2)。该队列中较少开具咽拭子培养或快速链球菌检测。

转诊至 ED

根据检测后问卷，MMBV 结果劝阻了 436 例（占 1 677 份有效检测后问卷的 26.0%) 的 ED 转诊（图 2)。在这些病例中，416 例 (95.4%) 患者在 7 d 随访期内未住院。MMBV 劝阻转诊患者的住院率显著低于 MMBV 鼓励转诊的患者 (4.6% vs 48.0%；$P < .001$)，并且与 MMBV 对转诊无影响的患者相比无显著差异 (4.6% vs 5.5%；$P = .53$)。

在建议使用 MMBV 队列 (n = 1 455) 中，医师报告称 MMBV 结果劝阻了 316 例（占 1 217 份有检测后问卷回复的 26.0%) 的 ED 转诊，鼓励了 45 例 (3.7%) 转诊，对 856 例 (70.3%) 无影响。在 MMBV 结果劝阻转诊的病例中，7 d 随访住院率显著低于鼓励转诊的病例 (4.7% vs 55.6%；$P < .0001$)，与无影响的病例相似 (4.7% vs 4.9%；$P = .91$)。

在建议使用 MMBV 队列 (n = 1 455) 中，医师报告 MMBV 结果在 316 例（占 1 217 例有检测后问卷回复的 26.0%) 中劝阻了 ED 转诊，在 45 例 (3.7%) 中鼓励了转诊，对 856 例 (70.3%) 无影响。在 MMBV 结果劝阻 ED 转诊的病例中，7 d 随访住院率显著低于鼓励转诊的情况 (4.7% vs 55.6%；$P < .0001$)，并且与无影响的病例相似 (4.7% vs 4.9%；$P = .91$)。

抗生素处方与 MMBV 结果的一致性

研究队列中，抗生素处方与 MMBV 结果的一致性为 77.6%（表 3；补充图 3)。对于填写了检测后问

表 2　按医师开具抗生素可能性分组的 UCC 就诊期间及就诊后的患者特征

特征	研究队列 (2 016 例)[a]	医师报告可能开具抗生素 (612 例)[a]	医师报告不确定 (416 例)[a]	医师报告不太可能开具抗生素 (988 例)[a]
MMBV 结果 (%)				
细菌性	397 (19.7)	154 (25.2)	88 (21.2)	155 (15.7)
不确定	232 (11.5)	63 (10.3)	49 (11.8)	120 (12.1)
病毒性	1 387 (68.8)	395 (64.5)	279 (67.1)	713 (72.2)
与 MMBV 同时开具的其他检查比例 (%)				
血常规	1 867 (92.6)	565 (92.3)	383 (92.1)	919 (93.0)
CRP	1 177 (58.4)	357 (58.3)	286 (68.8)	534 (54.0)
胸部 X 光片	674 (33.4)	245 (40.0)	141 (33.9)	288 (29.1)
尿液分析	673 (33.4)	205 (33.5)	160 (38.5)	308 (31.2)
血培养	559 (27.7)	172 (28.1)	126 (30.3)	261 (26.4)
尿培养	435 (21.6)	147 (24.0)	105 (25.2)	183 (18.5)
咽拭子培养或快速链球菌检测	125 (6.2)	50 (8.2)	29 (7.0)	46 (4.7)
冠状病毒快速抗原检测	84 (4.2)	28 (4.6)	16 (3.8)	40 (4.0)
无	51 (2.5)	20 (3.3)	10 (2.4)	21 (2.1)
其他实验室检查结果 (可获得数据的例数) (%)				
CRP (mg/dL) (1 264 例)	1.8 (0.6, 6)	2.0 (0.7, 7.3)	2.0 (0.7, 6.6)	1.5 (0.6, 4.2)
CRP ≥ 80 (1 264 例)	226 (17.9)	95 (23.3)	52 (17.0)	79 (14.3)
WBC (1 961 例)	11.3 (7.5, 16.1)	12.7 (8.2, 18.8)	11.4 (7.5, 15.4)	10.7 (7.2, 14.6)
WBC ≥ 15 (1 961 例)	569 (29.0)	231 (38.4)	109 (26.8)	229 (24.0)
血小板 (1 961 例)	289.0 (227.0, 371.0)	298.5 (235.8, 382.5)	277.5 (218.0, 364.0)	287.0 (226.5, 369.0)
中性粒细胞 (1 968 例)	5.7 (3.3, 9.5)	6.9 (3.7, 11.4)	5.7 (3.7, 9.4)	5.0 (2.9, 8.3)
淋巴细胞 (1 964 例)	3.5 (2.0, 5.5)	3.6 (2.2, 5.5)	3.4 (1.8, 5.4)	3.4 (2.0, 5.5)
单核细胞 (1 965 例)	1.0 (0.7, 1.5)	1.2 (0.7, 1.7)	1.0 (0.7, 1.5)	1.0 (0.6, 1.4)
AST (908 例)	16.1 (12.8, 22.4)	16.2 (12.4, 21.9)	16.2 (13.0, 22.2)	16.0 (12.6, 23.0)
ALT (903 例)	32.0 (24.6, 43.0)	32.0 (25.0, 43.0)	31.4 (24.0, 41.2)	32.8 (25.0, 43.6)
出院诊断[b] (%)				
发热	1 321 (65.5)	369 (60.3)	267 (64.2)	685 (69.3)
病毒感染	388 (19.2)	87 (14.2)	72 (17.3)	229 (23.2)
上呼吸道感染	258 (12.8)	96 (15.7)	46 (11.1)	116 (11.7)
下呼吸道感染	252 (12.5)	117 (19.1)	51 (12.3)	84 (8.5)
胃肠道感染	189 (9.4)	60 (9.8)	44 (10.6)	85 (8.6)
咳嗽	135 (6.7)	67 (10.9)	22 (5.3)	46 (4.7)
咽炎	122 (6.1)	49 (8.0)	23 (5.5)	50 (5.1)
疼痛	66 (3.3)	25 (4.1)	20 (4.8)	21 (2.1)
尿路感染	54 (2.7)	25 (4.1)	7 (1.7)	22 (2.2)
其他	55 (2.7)	25 (4.1)	12 (2.9)	18 (1.8)
UCC 就诊结局 (%)				
开具抗生素	652 (32.3)	312 (51.0)	118 (28.4)	222 (22.5)
与 MMBV 结果一致[c]	1 384 (77.6)	368 (67.0)	290 (79.0)	726 (83.6)
转诊至 ED	303 (15.0)	108 (17.6)	78 (18.8)	117 (11.8)
7 d 随访 (%)				
住院 (7 d 随访)	150 (7.4)	64 (10.5)	33 (7.9)	53 (5.4)
UCC 外开具抗生素 (7 d 随访)	318 (15.8)	132 (21.6)	66 (15.9)	120 (12.1)

ALT：丙氨酸氨基转移酶；AST：天冬氨酸氨基转移酶；CRP：C 反应蛋白；ED：急诊科；FU：随访；LRTI：下呼吸道感染；MMBV：MeMed BV；UCC：紧急监护中心；URTI：上呼吸道感染；WBC：白细胞计数。

[a]n (%)；中位数 (IQR)。

[b] 出院诊断定义见补充表 1。

[c] 与 MMBV 结果一致的比例计算时排除了 MMBV 结果不确定的病例。

卷的患者 (n = 1 677；包括 MMBV 结果不确定者)，医师报告 MMBV 结果改变了其中 269 / 1 677 例 (16.0%) 的患者治疗决策，对 332 / 1 677 例 (19.8%) 的决策无影响，支持了 1 076 / 1 677 例 (64.2%) 的决策。

在未转诊队列和建议使用 MMBV 队列中观察到相似结果 (表 3；图 3；补充图 4)。

医师报告为不确定时的抗生素处方

在未转诊患者中，根据检测前问卷，医师对 338 例儿童的抗生素处方决策不确定 (图 3A)。其中 MMBV 结果为细菌性的儿童，有 80.6% (50 / 62) 予抗生素后离院；MMBV 结果为病毒性的儿童，有 15.9% (38 / 239) 予抗生素后离院。在 7 d 随访期内，处方与 MMBV 结果一致的患者与不一致的患者相比，住院率 (7 / 251 vs 1 / 50；*P* = 1.00) 或抗生素处方率 (39 / 251 vs 7 / 50；*P* = .78) 均无显著差异。

医师报告可能开具处方且 MMBV 结果为病毒性的患者

医师报告可能对 504 例未转诊患者开具抗生素 (图 3B)，其中 342 例 (67.9%) 患者的 MMBV 结果为病毒性。在这 342 例潜在不必要的抗生素处方中，131 例 (38.3%) 接受抗生素治疗后离院。与未使用抗生素而离院的患者相比，接受抗生素治疗后离院的患者在 7 d 随访期内的住院率 (7 / 211 vs 2 / 131；*P* = .49) 或抗生素处方率 (31 / 211 vs 21 / 131；*P* = .74) 均无显著差异。

医师报告不太可能开具处方且 MMBV 结果为细菌性的患者

医师报告对 871 例未转诊患者不太可能开具抗生素 (图 3C)，其中 118 例 (13.5%) 患者的 MMBV 结果为细菌性。91 例患者 (占 118 例的 77.1%) 在接受抗生素治疗后离院。与 27 例未被开具抗生素而离院的患者相比，被开具抗生素而离院的患者就诊前的症状持续时间更长 (症状持续 ＞ 1 周：13 例 vs 0 例；*P* = 0.04)，年龄更小 [中位年龄：2.0 岁 (IQR：1.0 ～ 4.0) vs 4.0 (IQR：2.0 ～ 5.5) 岁；*P* = 0.03]，并且 MMBV 评分更高 [中位数：91 (80 ～ 98) vs 81 (73 ～ 84)；*P* = 0.001]。不带抗生素离院的患者，其 UCC 就诊后的抗生素处方率显著高于在 UCC 即开具抗生素处方的患者 (33.3% vs 13.2%；*P* = 0.02)。

MMBV 相较于其他生物标志物和因素的附加价值

一项多因素分析用于评估病毒性 MMBV 检测结果 (相对于其他生物标志物和因素) 对抗生素处方的影响 (详见补充结果)。该分析在以下范围内进行：(1) 整个研究队列；(2) 医师自行决定在开具 MMBV 检

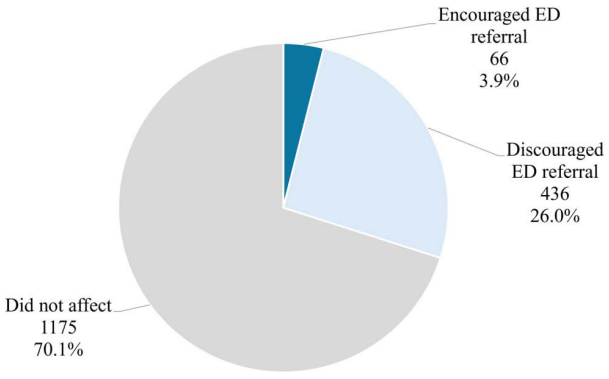


图 2 关于研究队列中医师报告的 MMBV 对 ED 转诊的影响。所示数据依据医师对 n = 1 677 例病例的检测后电子问卷回答得出 (见补充图 1)。缺失问卷已被排除。

缩写：ED，急诊科；MMBV，MeMed BV。

表 3　抗生素处方与 MMBV 结果一致的比例 vs 医师报告的 MMBV 对决策的影响

指标	研究队列 (n = 2 016)	未转诊队列 (n = 1 713)	建议使用 MMBV 队列 (n = 1 455)
抗生素处方与 MMBV 结果一致的比例 [a] (%)	77.6	80.5	79.4
医师报告的 MMBV 对决策影响 [b]：“改变”(%)	16.0	15.0	15.6
医师报告的 MMBV 对决策影响 [b]：“支持”(%)	64.2	67.1	65.8

缩写：MMBV，MeMed BV；UCC，紧急监护中心。

[a] 与 MMBV 结果一致的比例，基于医疗记录中 UCC 就诊时的抗生素处方，并排除了 MMBV 结果不确定的病例后计算得出。

[b] MMBV 对决策的影响依据检测后问卷，研究队列 2 016 例患者中有 1 677 例完成，未转诊队列 1 713 例中有 1 436 例完成，建议使用 MMBV 队列 1 455 例中有 1 217 例完成。

测的同时，开具 C 反应蛋白和白细胞计数的儿童亚组；(3) 医师自行决定在开具 MMBV 检测的同时，开具 C 反应蛋白和白细胞计数的建议使用 MMBV 亚组。在每项分析中均发现，病毒性 MMBV 结果最有可能促使医生避免开具抗生素处方，而医生自述的开具抗生素倾向是导致开具处方可能性最高的因素。

讨　论

本研究报告了在全美国范围内 10 个 UCC 中实施细菌性与病毒性宿主蛋白检测 (MMBV) 对儿童应用的研究结果。医师根据自身判断对存在诊断不确定性的病例开具 MMBV 检测。医师报告称，MMBV 在 26.0% 的病例中帮助避免了 ED 转诊，并且后续未住院。在从 UCC 离院（未转诊）的儿童中，抗生素处方与 MMBV 结果一致的比例为 80.5%，并且影响了 82.0% 病例的患者治疗决策（改变或支持）。这些发现与先前的一项试点研究和一项更大规模的成人研究结果一致。在这 2 项研究中，医师分别报告 MMBV 结果在 87% 和 86% 的病例中辅助了他们的抗生素决策 [7,13]。

在 Maccabi 医疗系统中，共同付费结构鼓励病情稳定的患者前往 UCC 而非 ED 就诊，旨在减轻 ED 负担和成本。相应地，UCC 医师为疑似急性细菌或病毒感染的儿童做出 2 项关键决策：是否通过转诊至 ED 来升级治疗，或者对于未转诊患者，是否启动抗生素治疗。为支持此决策过程，多因素分析结果表明，转诊至 ED 能够显著预测抗生素的避免使用。这一临床行为模式应在未来评估 MMBV（及其他类似检测）对抗生素处方影响的干预性试验中予以考量。

抗生素处方并非总是与 MMBV 结果一致。因为 MMBV 并非设计为独立工具，医师通常会综合考虑完整的临床情况。尽管 MMBV 结果为细菌性但未被开具抗生素的儿童通常年龄较大、症状持续时间较短、评分较低，医师预计感染会自行缓解：在随访期间，这些儿童有 33.3% 获得了抗生素处方，而在 UCC 即开具处方的比例仅为 13.2%。需要开展进一步研究来探讨若根据 MMBV 结果对这些儿童进行及时治疗，是否会改善结局。值得注意的是，在某些情况下，尽管初始开具抗生素处方的倾向与 MMBV 一致，但最终处方却偏离了 MMBV 结果，这可能源于家长对抗生素使用的压力 [20-23]、辅助检查结果存在矛盾 [24,25]、患者或家长的偏好 [26] 或诊断为自限性感染 [27]。这些发现凸显了临床决策的复杂性。未来的研究可以进一步探讨主观印象如何与客观临床参数相互作用，从而完善预测模型。

在 ED 和 UCC 工作的医师通常面临较高的决策负担 [28-31]。支持病因学评估的工具可以帮助优先处理需要更多关注的病例。在本研究中，医师报告 MMBV

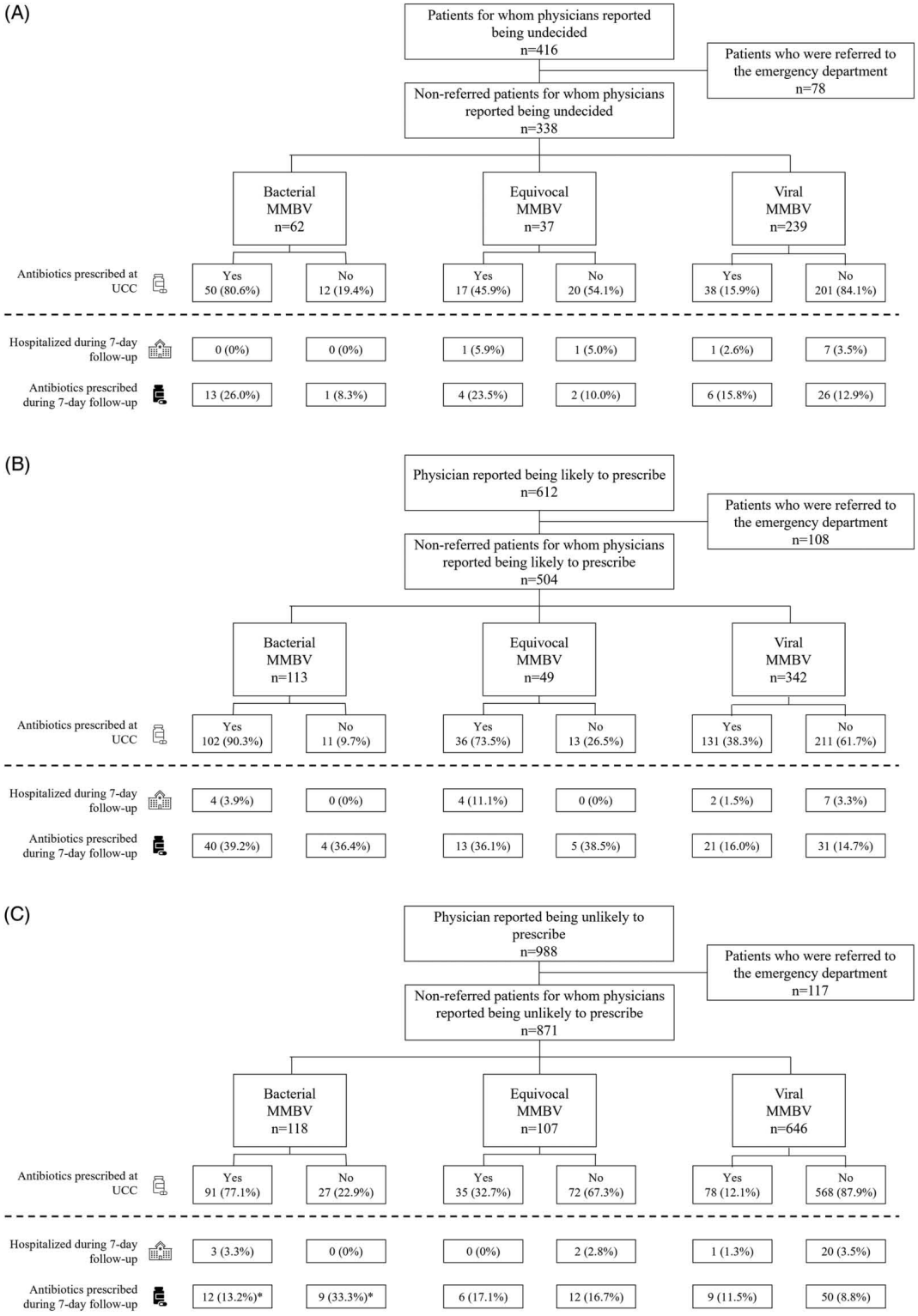


图 3 未转诊队列中抗生素处方与 MMBV 结果的一致性及 UCC 就诊后 7 d 结局。医师在检测前电子问卷中报告了其初始的开具抗生素倾向（见补充图 1）。虚线将 UCC 就诊期间发生的事件与 7 d 随访期间发生的事件分隔开。在图 C 中，(*) 表示在 UCC 就诊时根据细菌性 MMBV 结果开具了抗生素的患者，其 7 d 随访期间的抗生素处方率显著低于那些在 UCC 就诊时虽为细菌性 MMBV 结果但未开具抗生素的患者 (P = 0.02)，即在 UCC 就诊时处方与细菌性 MMBV 结果不一致与后续需要处方相关。

缩写：FU，随访；MMBV，MeMed BV；UCC，紧急监护中心。

在 64.2% 的病例中支持了决策，这表明其可能减轻决策负担。未来的研究应调查医师是否认为 MMBV 减轻了他们的决策负担，并识别采用的障碍和驱动因素，以指导针对性的教育项目 [32,33]。

本研究有几项优势，其实用性设计使得 MMBV 能够融入常规实践，为那些被医师判断存在诊断不确定性并有必要开具 MMBV 的儿童提供了真实世界决策的深入见解。大样本量和在 10 个 UCC 的全美国性实施增强了研究结果的普遍性。此外，实时电子数据收集最大程度地减少了回忆偏倚，并提高了准确性。

本研究存在一些局限性。首先，实用性设计允许医师自行决定是否开具 MMBV，可能引入对早期采用者的选择偏倚。其次，缺乏随机对照设计限制了 MMBV 使用与临床结局之间的因果推断。最近一项针对成人的随机对照研究表明，MMBV 的可及性与患者结局改善相关 [34]。第三，本研究未捕捉辅助检查对决策的影响，而这可能影响 MMBV 结果的解读。为解决此问题，我们询问了医师 MMBV 是否具体辅助了决策。此外，我们发现不同 MMBV 结果组在额外检查开具方面无显著差异。第四，本研究未生成感染病因学的参考标准，因为其设计旨在评估 MMBV 对抗生素处方和患者结局的影响，而非其诊断准确性（后者已在其他研究中确立）。第五，我们未收集未开具 MMBV 检测的儿童信息。一项旨在评估 UCC 就诊的所有儿童（无论是否接受 MMBV 检测）的随访研究正在进行中。第六，在医师报告 MMBV 影响了转诊决策的病例中，本研究未收集关于医师在检测前对转诊意图的信息。最后，为反映真实世界实践，在多因素分析中将 MMBV 的影响与其他临床因素进行比较时，仅限于医师选择在开具 MMBV 的同时也开具 CRP 和白细胞计数的患者亚队列。

总之，这项真实世界研究表明，对于在 UCC 就诊的儿童，MMBV 能够安全地辅助医师进行有关 ED 转诊和抗生素处方的决策。

缩略语

ALT：丙氨酸氨基转移酶

AST：天冬氨酸氨基转移酶

CRP：C 反应蛋白

ED：急诊科

FU：随访

LRTI：下呼吸道感染

MHS：Maccabi 医疗服务中心

MMBV：MeMed BV

UCC：紧急监护中心

URTI：上呼吸道感染

WBC：白细胞计数

（周益秀 译　柏振江 校）

联系人：丁欣 etyxcbzx@suda.edu.cn

参考文献

1 Stenehjem E, Wallin A, Willis P, et al. Implementation of an antibiotic stewardship initiative in a large urgent care network. JAMA Netw Open. 2023;6(5):e2313011. PubMed doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.13011

2 Poon SJ, Schuur JD, Mehrotra A. Trends in visits to acute care venues for treatment of low-acuity conditions in the United States from 2008 to 2015. JAMA Intern Med. 2018;178(10):1342–1349. PubMed doi: 10.1001/jamainternmed.2018.3205

3 Weinick RM, Burns RM, Mehrotra A. Many emergency department visits could be managed at urgent care centers and retail clinics. Health Aff (Millwood). 2010;29(9):1630–1636. PubMed doi: 10.1377/hlthaff.2009.0748

4 Nedved A, Fung M, Bizune D, et al. A multisite collaborative to decrease inappropriate antibiotics in urgent care centers. Pediatrics. 2022;150(1):e2021051806. PubMed doi: 10.1542/peds.2021-051806

5 Burvenich R, Dillen H, Trinh NTH, et al. Antibiotic use in ambulatory care for acutely ill children in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2022;107(12):1088–1094. PubMed doi: 10.1136/archdischild-2022-324227

6 Islam S, Mannix MK, Breuer RK, Hassinger AB. Guideline

adherence and antibiotic utilization by community pediatricians, private urgent care centers, and a pediatric emergency department. Clin Pediatr (Phila). 2020;59(1):21–30. PubMed doi: 10.1177/0009922819879462

7 Kalmovich B, Rahamim-Cohen D, Shapiro Ben David S. Impact on patient management of a novel host response test for distinguishing bacterial and viral infections: real world evidence from the urgent care setting. Biomedicines. 2023;11(5):1498. PubMed doi: 10.3390/biomedicines11051498

8 van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. Lancet Infect Dis. 2017;17(4):431–440. PubMed doi: 10.1016/S1473-3099(16)30519-9

9 Srugo I, Klein A, Stein M, et al. Validation of a novel assay to distinguish bacterial and viral infections. Pediatrics. 2017;140(4):e20163453. PubMed doi: 10.1542/peds.2016-3453

10 Papan C, Argentiero A, Porwoll M, et al. A host signature based on TRAIL, IP-10, and CRP for reducing antibiotic overuse in children by differentiating bacterial from viral infections: a prospective, multicenter cohort study. Clin Microbiol Infect. 2022;28(5):723–730. PubMed doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.019

11 Mor M, Paz M, Amir L, et al. Bacterial vs viral etiology of fever: a prospective study of a host score for supporting etiologic accuracy of emergency department physicians. PLoS One. 2023;18(1):e0281018. PubMed doi: 10.1371/journal.pone.0281018

12 Klein A, Shapira M, Lipman-Arens S, et al. Diagnostic accuracy of a real-time host-protein test for infection. Pediatrics. 2023;152(6):e2022060441. PubMed doi: 10.1542/peds.2022-060441

13 Kalmovich B, Rahamim-Cohen D, Yehoshua I, Kivity S, Orvieto N, Shapiro Ben David S. Implementation of a rapid host-protein diagnostic test for distinguishing bacterial and viral infections in adults presenting to urgent care centers: a pragmatic cohort study. BMC Med. 2025;23(1):63. PubMed doi: 10.1186/s12916-025-03903-8

14 Benchimol EI, Smeeth L, Guttmann A, et al. The REporting of studies conducted using observational routinely-collected health data (RECORD) statement. PLoS Med. 12(10):e1001885. PubMed doi: 10.1371/journal.pmed.1001885

15 Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4. J Stat Softw. 2015;67(1):1–48. doi: 10.18637/jss.v067.i01

16 Luke SG. Evaluating significance in linear mixed-effects models in R. Behav Res Methods. 2017;49(4):1494–1502. PubMed doi: 10.3758/s13428-016-0809-y

17 Myers RH, Montgomery DC, Vining GG, Robinson TJ. Random effects in generalized linear models. In: Generalized Linear Models: With Applications in Engineering and the Sciences. John Wiley & Sons, Ltd; 2010:319–407.

18 Sjoberg DD, Whiting K, Curry M, Lavery JA, Larmarange J. Reproducible summary tables with the gtsummary package. R J. 2021;13(1):570–580. Accessed November 6, 2023. https://journal.r-project.org/archive/2021/RJ-2021-053/index.html

19 Kassambara A. rstatix: pipe-friendly framework for basic statistical tests. February 2023. https://cran.r-project.org/web/packages/rstatix/index.html. Accessed November 6, 2023.

20 Little P, Dorward M, Warner G, Stephens K, Senior J, Moore M. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. BMJ. 2004;328(7437):444. PubMed doi: 10.1136/bmj.38013.644086.7C

21 Hampton T, Ogden J, Higgins HM. Understanding doctors' emergency department antibiotic prescribing decisions in children with respiratory symptoms in the UK: a qualitative study. BMJ Open. 2021;11(12):e051561. PubMed doi: 10.1136/bmjopen-2021-051561

22 Cabral C, Lucas PJ, Ingram J, Hay AD, Horwood J. "It's safer to…" parent consulting and clinician antibiotic prescribing decisions for children with respiratory tract infections: an analysis across four qualitative studies. Soc Sci Med. 2015;136-137:156–164. PubMed doi: 10.1016/j.socscimed.2015.05.027

23 Krockow EM, Patel S, Roland D. Decision challenges for managing acute paediatric infections: implications for antimicrobial resistance. Antibiotics (Basel). 2023;12(5):828. PubMed doi: 10.3390/antibiotics12050828

24 Shaikh N, Hoberman A, Shope TR, et al. Identifying children likely to benefit from antibiotics for acute sinusitis: a randomized clinical trial. JAMA. 2023;330(4):349–358. PubMed doi: 10.1001/jama.2023.10854

25 Kuo K-C, Huang Y-H, Chen I-L, et al. Are antibiotics beneficial to children suffering from enterovirus infection complicated with a high C-reactive protein level? Int J Infect Dis. 2014;25:100–103. PubMed doi: 10.1016/j.ijid.2014.04.010

26 Chlabicz S, Rogowska-Szadkowska D, Pytel-Krolczuk B, Marcinowicz L, Milewska AJ, Strumilo J. Patients with respiratory tract infections who do not want antibiotics: direct observational study of primary care in Poland. Fam Pract. 2019;36(2):187–191. PubMed doi: 10.1093/fampra/cmy058

27 Borek AJ, Anthierens S, Allison R, et al; On Behalf of the Step-Up Study Team. Social and contextual influences on antibiotic prescribing and antimicrobial stewardship: a qualitative study with clinical commissioning group and general practice professionals. Antibiotics (Basel). 2020;9(12):859. PubMed doi: 10.3390/antibiotics9120859

28 Sbaffi L, Walton J, Blenkinsopp J, Walton G. Information overload in emergency medicine physicians: a multisite case study exploring the causes, impact, and solutions in four North England national health service trusts. J Med Internet Res. 2020;22(7):e19126. PubMed doi: 10.2196/19126

29 Watson AG, McCoy JV, Mathew J, Gundersen DA, Eisenstein RM. Impact of physician workload on burnout in the emergency department. Psychol Health Med. 2019;24(4):414–428. PubMed doi: 10.1080/13548506.2018.1539236

30 Moy AJ, Hobensack M, Marshall K, et al. Understanding the perceived role of electronic health records and workflow fragmentation on clinician documentation burden in emergency departments. J Am Med Inform Assoc. 2023;30(5):797–808. PubMed doi: 10.1093/jamia/ocad038

31 Joseph MM, Mahajan P, Snow SK, Ku BC, Saidinejad M; Committee on Pediatric Emergency Medicine; American College of Emergency Physicians Pediatric Emergency Medicine Committee; Emergency Nurses Association Pediatric Committee. Optimizing pediatric patient safety in the emergency care setting. Pediatrics. 2022;150(5):e2022059674. PubMed doi: 10.1542/peds.2022-059674

32 Nilsen P. Making sense of implementation theories, models and frameworks. Implement Sci. 2015;10:53. PubMed doi: 10.1186/s13012-015-0242-0

33 Kierkegaard P, Hicks T, Allen AJ, et al; CONDOR Steering Committee. Strategies to implement SARS-CoV-2 point-of-care testing into primary care settings: a qualitative secondary analysis guided by the Behaviour Change Wheel. Implement Sci Commun. 2021;2(1):139. PubMed doi: 10.1186/s43058-021-00242-6

34 Singer AJ, Hollander JE, Kean ER, et al. Effect of host-protein test (TRAIL/IP-10/CRP) on antibiotic prescription and emergency department or urgent care center return visits: the JUNO pilot randomized controlled trial. Acad Emerg Med. 2025. PubMed doi: 10.1111/acem.70031

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS 2026;157(1):e2024069961*】