

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2302002

论著·临床研究

预测极早产儿早发型败血症发生风险的 列线图模型的构建

魏欣雨 张静 郝庆飞 杜延娜 程秀永

(郑州大学第一附属医院新生儿科, 河南郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨极早产儿早发型败血症 (early-onset sepsis, EOS) 发生的危险因素, 并构建预测 EOS 发生风险的列线图模型。**方法** 回顾性选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月在郑州大学第一附属医院出生并入住新生儿科的 344 例极早产儿, 按 7:3 的比率随机分为训练集 (241 例) 和验证集 (103 例)。训练集根据是否发生 EOS 分为 EOS 组 ($n=64$) 和非 EOS 组 ($n=177$)。采用多因素 logistic 回归分析筛选极早产儿 EOS 发生的危险因素, 利用 R 语言构建列线图, 并由验证集进行验证。分别采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)、校准曲线和决策曲线分析评价模型的区分度、校准度和临床净收益。**结果** 多因素 logistic 回归分析显示, 胎龄、产房气管插管、羊水粪染、生后首日血清白蛋白水平和绒毛膜羊膜炎是极早产儿 EOS 发生的独立危险因素 ($P<0.05$)。训练集 ROC 曲线的曲线下面积为 0.925 (95%CI: 0.888~0.963), 验证集 ROC 曲线的曲线下面积为 0.796 (95%CI: 0.694~0.898), 表明模型的区分度良好。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验表明模型拟合度良好 ($P=0.621$)。校准曲线分析和决策曲线分析提示模型的预测效能和临床应用价值较高。**结论** 胎龄、产房气管插管、羊水粪染、生后首日血清白蛋白水平和绒毛膜羊膜炎与极早产儿 EOS 的发生独立相关; 根据这些因素构建的极早产儿 EOS 发生风险的列线图模型有较高的预测效能和临床应用价值。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 915-922]

[关键词] 早发型败血症; 危险因素; 列线图; 预测模型; 极早产儿

Establishment of a nomogram model for predicting the risk of early-onset sepsis in very preterm infants

WEI Xin-Yu, ZHANG Jing, HAO Qing-Fei, DU Yan-Na, CHENG Xiu-Yong. Department of Neonatology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Cheng X-Y, Email: chengxy188@163.com)

Abstract: Objective To identify risk factors associated with early-onset sepsis (EOS) in very preterm infants and develop a nomogram model for predicting the risk of EOS. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 344 very preterm infants delivered at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University and admitted to the Department of Neonatology between January 2020 and December 2022. These infants were randomly divided into a training set (241 infants) and a validating set (103 infants) in a 7:3 ratio. The training set was further divided into two groups based on the presence or absence of EOS: EOS ($n=64$) and non-EOS ($n=177$). Multivariate logistic regression analysis was performed to identify risk factors for EOS in the very preterm infants. The nomogram model was developed using R language and validated using the validating set. The discriminative ability, calibration, and clinical utility of the model were assessed using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, calibration curve analysis, and decision curve analysis, respectively. **Results** The multivariate logistic regression analysis revealed that gestational age, need for tracheal intubation in the delivery room, meconium-stained amniotic fluid, serum albumin level on the first day of life, and chorioamnionitis were risk factors for EOS in very preterm infants ($P<0.05$). The area under the ROC curve for the training set was 0.925 (95%CI: 0.888-0.963), and that for the validating set was 0.796 (95%CI: 0.694-0.898), confirming the model's good discrimination. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test suggested that the model was well-fitting.

[收稿日期] 2023-02-01; [接受日期] 2023-07-10

[作者简介] 魏欣雨, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 程秀永, 男, 主任医师。Email: chengxy188@163.com。

($P=0.621$). The calibration curve analysis and decision curve analysis demonstrated that the model had high predictive efficacy and clinical applicability. **Conclusions** Gestational age, need for tracheal intubation in the delivery room, meconium-stained amniotic fluid, serum albumin level on the first day of life, and chorioamnionitis are significantly associated with the development of EOS in very preterm infants. The nomogram model for predicting the risk of EOS in very preterm infants, constructed based on these factors, has high predictive efficacy and clinical applicability.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 915-922]

Key words: Early-onset sepsis; Risk factor; Nomogram; Predictive model; Very preterm infant

早发型败血症 (early-onset sepsis, EOS) 是指在出生 72 h 内发生的新生儿败血症, 主要通过母婴垂直传播的细菌病原体引起^[1-2]。研究表明, 早产、低出生体重、羊水异常、绒毛膜羊膜炎、产房气管插管、母亲围生期感染与极早产儿 (胎龄 <32 周) EOS 相关^[3-4]。在临床上缺乏早期预测感染的可靠性指标, 许多无症状的早产儿接受不必要的抗生素应用, 同时也有部分早产儿因抗生素应用延迟而死亡^[5]。由于极早产儿 EOS 临床表现隐匿, 发病率和病死率较高, 大约 80% 的极早产儿在出生时就予以经验性抗生素治疗^[6]。长期抗生素暴露会导致极早产儿在儿童期发生支气管哮喘、肥胖、免疫系统性疾病等的风险增加^[7-9]。有研究表明 EOS 与极早产儿死亡和 2 岁时神经发育障碍相关^[10]。因此, 早期预测极早产儿 EOS 发生的风险, 有助于临床医生把握经验性抗生素的应用时机, 从而降低病死率和改善存活患儿的预后。目前关于预测极早产儿 EOS 发生风险的模型研究甚少。Palatnik 等^[11] 建立了一个极早产儿 EOS 发生风险的预测模型, 但该预测模型未纳入产时的危险因素及产后首次相关实验室检查指标。本研究对极早产儿的围生期资料进行回顾性分析, 探讨极早产儿发生 EOS 的危险因素, 从而构建预测极早产儿 EOS 发生风险的列线图模型, 为早期预测和干预极早产儿 EOS 提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月—2022 年 12 月在我院出生并于产后立即转入新生儿科住院治疗的早产儿作为研究对象。纳入标准: (1) 胎龄 <32 周; (2) 在我院新生儿科住院时间 ≥ 3 d。排除标准: (1) 患有先天性畸形、遗传代谢病; (2) 临床资料不完整。本研究经我院医学伦理委员会批准 (审批号: 2020-KY-228)。

1.2 资料收集

回顾性收集入组患儿住院 3 d 内及其母亲孕期资料。(1) 患儿一般情况: 胎龄、出生体重、性别、是否为试管婴儿、是否行产房气管插管、羊水情况、产后首日血清白蛋白 (serum albumin, ALB) 水平。(2) 母亲孕期资料: 产前糖皮质激素应用情况、分娩方式、是否有胎膜早破 ≥ 18 h、是否有绒毛膜羊膜炎、是否产前 24 h 使用抗生素, 以及是否有妊娠糖尿病、妊娠期高血压疾病、宫内窘迫。

1.3 诊断标准

EOS 的确定诊断: 为产后 72 h 内有相关临床表现, 且血培养或脑脊液 (或其他无菌腔液) 致病菌培养阳性^[3]。

EOS 的临床诊断: 产后 72 h 内有相关临床表现, 同时满足下列条件中任何一项, 即 (1) 血液非特异性检查 ≥ 2 项阳性; (2) 脑脊液检查呈化脓性脑膜炎改变; (3) 血中检出致病菌 DNA^[3]。

母亲孕期疾病诊断标准参考第 4 版《实用妇产科学》^[12]。

1.4 研究对象分组

应用 R 语言 (R4.2.1) 将纳入的全部研究对象根据 7:3 的比率随机分为训练集和验证集。训练集用于分析极早产儿 EOS 的影响因素和构建列线图预测模型, 验证集用于验证。根据是否发生 EOS, 训练集和验证集均分为 EOS 组和非 EOS 组。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验; 非正态分布的计量资料用中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。采用多因素 logistic 回归分析筛选 EOS 发生的独立危险因素。采用 R 语言 (R4.2.1) 绘制列线图预测模型。采用 Hosmer-Lemeshow 检验评估模型的拟合优度。采用验证集对列线图模型进行验证。

采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评估模型的区分度; 采用校准曲线评价模型的校准度; 采用决策曲线分析评估模型的临床净收益。鉴别和校准均采用 1 000 个重复抽样 Bootstrap 算法进行评估。所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 344 例极早产儿, 其中训练集 241 例, 验证集 103 例。各变量在训练集和验证集中的比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 训练集和验证集临床资料的比较

变量	训练集 (n=241)	验证集 (n=103)	t/Z/ χ^2 值	P 值
一般情况				
胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	30.3(29.0, 31.1)	29.8(29.1, 30.9)	-1.405	0.160
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 315 \pm 350	1 247 \pm 331	1.104	0.312
剖宫产 [n(%)]	198(82.2)	84(81.6)	0.018	0.894
男婴 [n(%)]	128(53.1)	50(48.5)	0.603	0.437
试管婴儿 [n(%)]	46(19.1)	12(11.7)	2.847	0.092
产房气管插管 [n(%)]	34(14.1)	22(21.4)	2.784	0.095
羊水粪染 [n(%)]	52(21.6)	29(28.2)	1.735	0.188
生后首日 ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	28.0 \pm 3.2	28.2 \pm 3.1	-0.625	0.532
母亲孕期资料 [n(%)]				
产前糖皮质激素应用	193(80.1)	89(86.4)	1.954	0.162
胎膜早破 ≥ 18 h	37(15.4)	20(19.4)	0.862	0.353
绒毛膜羊膜炎	32(13.3)	13(12.6)	0.027	0.869
产前 24 h 使用抗生素	72(29.9)	30(29.1)	0.019	0.889
妊娠糖尿病	48(19.9)	21(20.4)	0.010	0.920
妊娠期高血压疾病	104(43.2)	48(46.6)	0.348	0.555
宫内窘迫	56(23.2)	21(20.4)	0.337	0.562
早发型败血症 [n(%)]	64(26.6)	35(34.0)	1.941	0.164

注: [ALB] 血清白蛋白。

2.2 训练集 EOS 组与非 EOS 组临床资料的比较

训练集共纳入极早产儿 241 例, 其中 EOS 组 64 例, 非 EOS 组 177 例。单因素分析显示: 胎龄、出生体重、剖宫产、产房气管插管、羊水粪染、生后首日 ALB 水平和绒毛膜羊膜炎与极早产儿 EOS 的发生有关 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 极早产儿 EOS 发生的多因素回归分析

将上述有统计学意义的 7 个变量 (胎龄、出生体重、剖宫产、产房气管插管、羊水粪染、生后首日 ALB 和绒毛膜羊膜炎) 纳入 logistic 回归模型进行多因素分析, 结果显示: 胎龄、产房气管插管、羊水粪染、生后首日 ALB 和绒毛膜羊膜炎是极早产儿 EOS 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 构建极早产儿 EOS 发生风险的预测模型

根据上述多因素 logistic 回归分析中有意义的 5 个变量, 即胎龄、产房气管插管、羊水粪染、生后首日 ALB 和绒毛膜羊膜炎, 应用 R 软件绘制极早产儿 EOS 发生风险的列线图, 见图 1。根据变量情况得到相应分值, 将各变量分值相加得到总分, 总分对应到风险轴的值即为患儿发生 EOS 的概率。总分越高, 患儿发生 EOS 的风险越高。例如, 某患儿胎龄为 29 周 (得 20 分), 无羊水粪染 (得 0 分), 无产房气管插管 (得 0 分), 生后首日 ALB 为 26 g/L (得 60 分), 其母亲有绒毛膜羊膜炎 (得 25 分), 总分约为 105 分, 根据列线图 (图 1) 可以预测此患儿发生 EOS 的概率约为 80%。

表 2 训练集 EOS 组与非 EOS 组临床资料的比较

变量	非 EOS 组 (n=177)	EOS 组 (n=64)	t/Z/ χ^2 值	P 值
一般情况				
胎龄 [M(P_{25} , P_{75}), 周]	30.7(29.7, 31.4)	28.6(27.7, 29.6)	-7.575	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s$, g)	1 353 \pm 339	1 138 \pm 316	-5.324	<0.001
剖宫产 [n(%)]	154(87.0)	44(68.8)	10.686	0.001
男婴 [n(%)]	89(50.3)	39(60.9)	2.143	0.143
试管婴儿 [n(%)]	36(20.3)	10(15.6)	0.676	0.411
产房气管插管 [n(%)]	12(6.8)	22(34.3)	29.539	<0.001
羊水粪染 [n(%)]	29(16.4)	23(35.9)	10.621	0.001
生后首日 ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	29.0 \pm 2.7	25.1 \pm 2.7	-9.978	<0.001
母亲孕期资料 [n(%)]				
产前糖皮质激素应用	144(81.4)	49(76.6)	0.677	0.411
胎膜早破 ≥ 18 h	25(14.1)	12(18.8)	0.774	0.379
绒毛膜羊膜炎	12(6.8)	20(31.3)	24.443	<0.001
产前 24 h 使用抗生素	49(27.7)	23(35.9)	1.529	0.216
妊娠糖尿病	34(19.2)	14(21.9)	0.209	0.647
妊娠期高血压疾病	76(42.9)	28(43.8)	0.013	0.910
宫内窘迫	42(23.7)	14(21.9)	0.091	0.763

注: [ALB] 血清白蛋白。

表 3 极早产儿 EOS 发生的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数项	30.096	6.429	21.915	<0.001	1.176	
胎龄	-0.601	0.240	6.284	0.012	0.548	0.343~0.877
出生体重	<-0.001	0.001	0.034	0.853	1.000	0.998~1.002
剖宫产	-0.843	0.569	2.194	0.139	0.431	0.141~1.313
产房气管插管	1.255	0.614	4.182	0.003	4.821	1.054~11.682
羊水粪染	1.573	0.521	9.106	0.041	3.508	1.736~13.391
生后首日 ALB	-0.494	0.097	25.985	<0.001	0.610	0.505~0.738
绒毛膜羊膜炎	2.503	0.681	13.499	<0.001	12.222	3.215~46.462

注: [ALB] 血清白蛋白。胎龄、出生体重和生后首日 ALB 为连续变量, 剖宫产、产房气管插管、羊水粪染和绒毛膜羊膜炎为二分类变量。

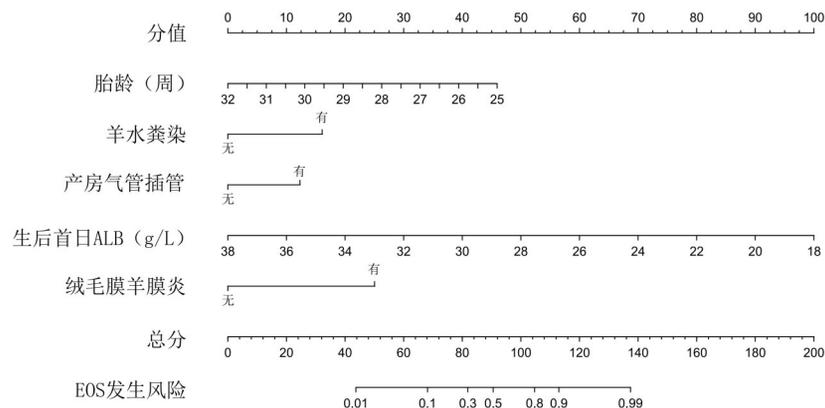


图 1 极早产儿发生 EOS 风险的列线图预测模型 根据变量情况得到相应分值, 将各变量分值相加得到总分, 总分对应风险轴, 即可得出极早产儿发生 EOS 的风险。[ALB] 血清白蛋白; [EOS] 早发型败血症。

2.5 预测模型的验证与评价

列线图模型的 ROC 曲线分析结果显示：训练集中列线图模型预测极早产儿 EOS 发生的 AUC 为 0.925 (95% CI: 0.888~0.963)，验证集中列线图模型预测极早产儿 EOS 发生的 AUC 为 0.796 (95% CI: 0.694~0.898)，说明模型的鉴别能力较好，见图 2。

Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验表明模型拟合度良好 ($\chi^2=6.236, P=0.621$)。绘制列线图模型的校正曲线，显示训练集和验证集的校正曲线与理想曲线均接近，提示模型预测效能良好，见图 3。决策曲线分析显示该列线图模型的临床应用价值较高，见图 4。

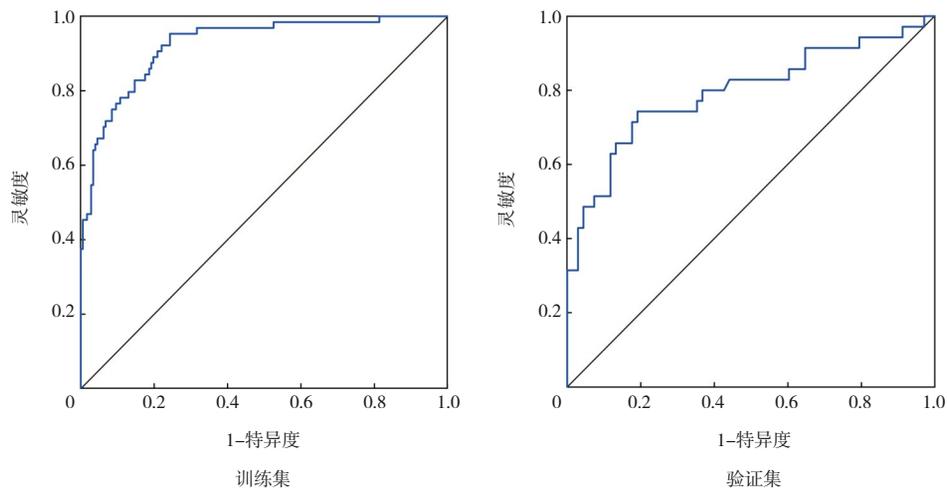


图 2 列线图预测模型的 ROC 曲线 训练集和验证集中列线图模型预测极早产儿 EOS 发生的 AUC 分别为 0.925、0.796，提示模型的鉴别能力较好。

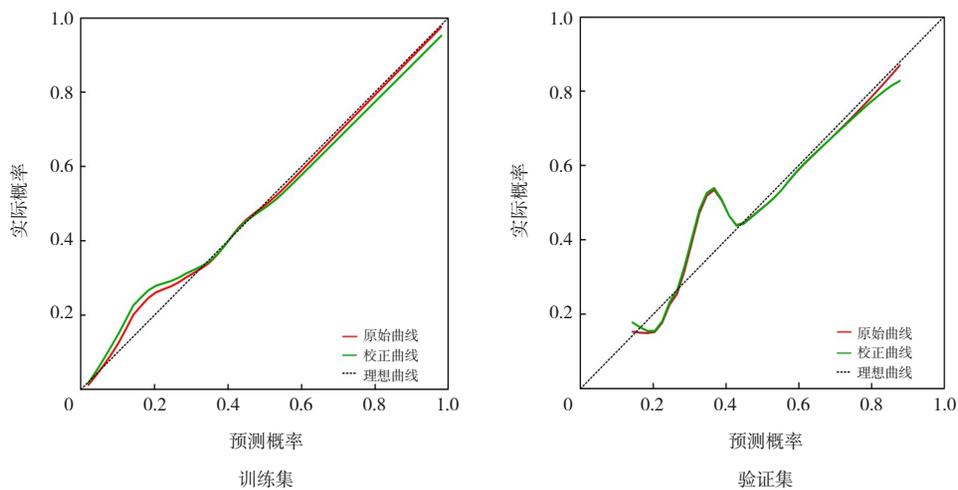


图 3 列线图预测模型的校正曲线 横轴表示模型的预测概率，纵轴表示实际概率，校正曲线越接近理想曲线，表明模型的校准度越好。本研究列线图模型训练集和验证集的校正曲线与理想曲线均接近，提示该模型预测效能良好。

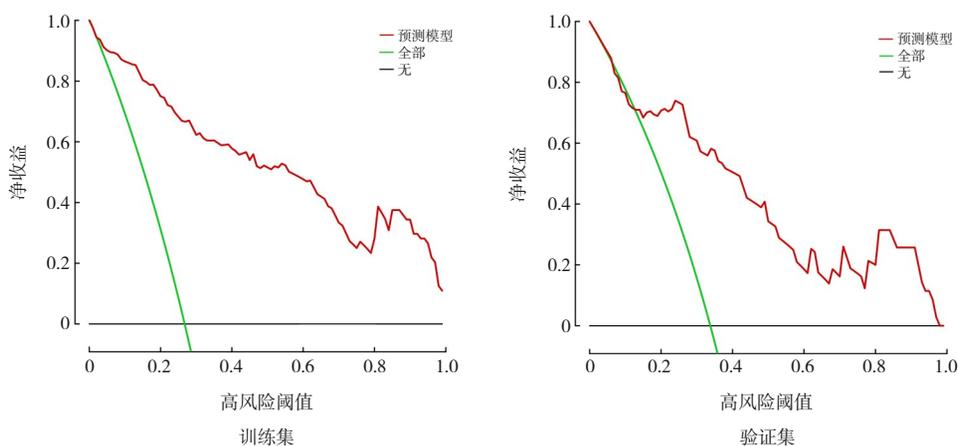


图 4 列线图预测模型的决策曲线分析 黑线表示对所有极早产儿均不进行干预，净收益为 0，绿线表示对所有极早产儿均进行干预，该线的斜率为净收益，红线表示模型预测极早产儿发生 EOS 风险的净收益，红线均高于黑线和绿线，表示预测模型的临床应用价值较高。

3 讨论

尽管围生期保健及新生儿重症救治水平明显提高，新生儿 EOS 仍然是全球新生儿死亡的第三大原因^[13]。由于缺乏早期预测感染的可靠性指标，在临床实践中，许多疑似 EOS 的极早产儿常规予以抗生素应用，但长期的抗生素暴露可能会对极早产儿在新生儿期的生长发育产生潜在的负面影响^[14-15]，还会增加极早产儿远期发生支气管哮喘、肥胖、免疫系统性疾病等的风险^[7-9]。因此早期预测极早产儿 EOS 发生的风险，有助于临床医生及时治疗并减少不必要的抗生素应用。本研究对极早产儿的临床资料进行了回顾性分析，结果显示，胎龄、产房气管插管、羊水粪染、生后首日 ALB 和绒毛膜羊膜炎是极早产儿 EOS 发生的独立危险因素，据此构建了极早产儿发生 EOS 的列线图预测模型，并进行了验证。列线图将复杂的统计模型可视化，为患者提供一个精确的数字化的生存或者风险概率，辅助临床医生进行决策，体现了个体化医疗的思想。本研究训练集和验证集 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.925 (95%CI: 0.888~0.963) 和 0.796 (95%CI: 0.694~0.898)，表明模型的区分度良好。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验和校准曲线说明模型在预测概率和实际概率之间有较好的一致性和准确度，同时决策曲线分析显示模型的临床应用价值高。

据统计，不同地区极早产儿 EOS 发生率差异较大。Stoll 等^[16]报道美国胎龄 <28 周早产儿 EOS 的发生率为 1.8%，Duggan 等^[17]报道澳大利亚和新

西兰胎龄 <32 周早产儿 EOS 发生率为 0.98%~1.94%。由于国内对于极早产儿 EOS 的发生率的流行病学调查极少，目前尚无明确的发生率报道。本研究显示，胎龄 <32 周早产儿 EOS 发生率较高 (28.8%)，可能与本研究将临床诊断和确诊诊断的病例均纳入总体样本中有关。胎龄越小，EOS 发生率越高^[16]。本研究也显示，随着胎龄减小，极早产儿发生 EOS 的风险增大。

有研究表明，绒毛膜羊膜炎明显增加 EOS 发生的风险^[18]。一项 Meta 分析也证明了组织学确诊绒毛膜羊膜炎与血培养确诊的和临床诊断的新生儿 EOS 相关 (OR 分别为 4.42、5.88)，临床诊断绒毛膜羊膜炎也与血培养确诊的和临床诊断的新生儿 EOS 相关 (OR 分别为 6.82、3.90)^[19]。本研究显示绒毛膜羊膜炎对极早产儿 EOS 发生的影响最大 (OR=12.22)。绒毛膜羊膜炎不仅增加极早产儿 EOS 发生的风险，还与极早产儿远期的不良预后相关。瑞典的一项回顾性研究发现绒毛膜羊膜炎会增加神经发育障碍的风险，尤其是脑性瘫痪、孤独症谱系障碍、注意力缺陷多动障碍和智力障碍^[20]。因此，对于确诊绒毛膜羊膜炎孕母的极早产儿应注意监测有无 EOS 的发生。羊水粪染增加羊膜腔感染的风险，从而使胎儿受感染概率增高^[21]。Taşkın 等^[22]研究发现，羊水粪染可能是新生儿 EOS 的危险因素。本研究发现羊水粪染 (OR=3.508, 95%CI: 1.054~11.682) 是极早产儿 EOS 发生的独立危险因素。极早产儿肺部发育不成熟，在出生后常需要予以呼吸支持，在极早产儿产房复苏中，气管插管占据重要地位。我国一项多中

心的回顾性研究发现, 极低出生体重儿的复苏气管插管率高达 71.5%^[23]。气管插管属于侵袭性操作, 可能会对极早产儿的黏膜造成损伤, 因此产房气管插管会增加极早产儿的感染风险。本研究发现产房气管插管 ($OR=4.821$, $95\%CI: 1.736\sim 13.391$) 会增加极早产儿 EOS 发生的风险, 这与我国一项关于极/超早产儿 EOS 的研究结果一致^[4]。

ALB 是在肝脏内合成的一种多功能血浆蛋白, 参与调控血浆渗透压, 调节炎症途径及微血管完整性, 具有抗炎、抗氧化应激等作用^[24]。有研究显示生后首日血清 ALB 水平与早产儿严重感染有关^[25]。Torer 等^[26]通过对 199 例胎龄 <32 周极早产儿进行前瞻性研究发现, 生后首日 ALB 水平越低, 极早产儿 EOS 的发生率和病死率越高, ALB 低于 27.2 g/L 与病死率相关。薛茹等^[27]报道在出生体重 <1 500 g 的极低出生体重儿中, EOS 组与非 EOS 组相比, EOS 组发生低蛋白血症比例较高 (52.8% vs 10.2%)。本研究发现生后首日 ALB 水平降低增加极早产儿 EOS 发生风险, 提示首日 ALB 水平对极早产儿 EOS 的发生有早期预测价值。

综上所述, 本研究显示, 胎龄、产房气管插管、羊水污染、生后首日 ALB 水平和绒毛膜羊膜炎与极早产儿 EOS 的发生独立相关, 并根据这些因素构建了极早产儿 EOS 发生风险的列线图预测模型。该模型预测价值较高, 有助于临床医生早期预测极早产儿发生 EOS 的风险。本研究存在的局限性: (1) 血培养阳性是诊断新生儿 EOS 的金标准, 由于极早产儿血培养阳性率极低, 故该研究将临床诊断和确诊诊断的病例均纳入总体样本中; (2) 本研究为单中心回顾性研究, 总样本量偏少, 可能存在选择偏倚, 且缺乏外部数据对建立的模型进行验证。因此, 未来还需要进行大样本、多中心的研究, 对模型进行外部验证, 进一步优化预测模型。

[参 考 文 献]

- [1] Achten NB, Visser DH, Tromp E, et al. Early onset sepsis calculator implementation is associated with reduced healthcare utilization and financial costs in late preterm and term newborns[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(5): 727-734. PMID: 31897840. PMID: PMC7160215. DOI: 10.1007/s00431-019-03510-9.
- [2] Okomo UA, Darboe S, Bah SY, et al. Maternal colonization and early-onset neonatal bacterial sepsis in the Gambia, West Africa: a genomic analysis of vertical transmission[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(3): 386.e1-386.e9. PMID: 36243352. DOI: 10.1016/j.cmi.2022.10.012.
- [3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识 (2019 年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(4): 252-257. PMID: 30934196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.04.005.
- [4] 晏路标, 沙莉, 韩树萍, 等. 极/超早产儿血培养阳性早发型败血症的临床研究[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2022, 37(2): 107-111. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20200903-01456.
- [5] Benincasa BC, Silveira RC, Schlatter RP, et al. Multivariate risk and clinical signs evaluations for early-onset sepsis on late preterm and term newborns and their economic impact[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(12): 1859-1865. PMID: 32623627. DOI: 10.1007/s00431-020-03727-z.
- [6] Puopolo KM, Mukhopadhyay S, Hansen NI, et al. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(5): e20170925. PMID: 28982710. PMID: PMC5654397. DOI: 10.1542/peds.2017-0925.
- [7] Strömberg Celind F, Wennergren G, Vasileiadou S, et al. Antibiotics in the first week of life were associated with atopic asthma at 12 years of age[J]. *Acta Paediatr*, 2018, 107(10): 1798-1804. PMID: 29577417. PMID: PMC6175332. DOI: 10.1111/apa.14332.
- [8] Aghaali M, Hashemi-Nazari SS. Association between early antibiotic exposure and risk of childhood weight gain and obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(5): 439-445. PMID: 31042643. DOI: 10.1515/jpem-2018-0437.
- [9] Mitre E, Susi A, Kropp LE, et al. Association between use of acid-suppressive medications and antibiotics during infancy and allergic diseases in early childhood[J]. *JAMA Pediatr*, 2018, 172(6): e180315. PMID: 29610864. PMID: PMC6137535. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.0315.
- [10] Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Impact of early-onset sepsis and antibiotic use on death or survival with neurodevelopmental impairment at 2 years of age among extremely preterm infants[J]. *J Pediatr*, 2020, 221: 39-46. e5. PMID: 32446491. PMID: PMC7248124. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.02.038.
- [11] Palatnik A, Liu LY, Lee A, et al. Predictors of early-onset neonatal sepsis or death among newborns born at <32 weeks of gestation[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(7): 949-955. PMID: 31089257. DOI: 10.1038/s41372-019-0395-9.
- [12] 徐丛剑, 华克勤. 实用妇产科学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 149-206.
- [13] Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis[J]. *Lancet*, 2015, 385(9966): 430-440. PMID: 25280870. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61698-6.
- [14] Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(1): 23-29. PMID: 24529620. PMID: PMC6137535.

- PMC4074569. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.01.010.
- [15] Ting JY, Roberts A, Sherlock R, et al. Duration of initial empirical antibiotic therapy and outcomes in very low birth weight infants[J]. *Pediatrics*, 2019, 143(3): e20182286. PMID: 30819968. DOI: 10.1542/peds.2018-2286.
- [16] Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(7): e200593. PMID: 32364598. PMCID: PMC7199167. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0593.
- [17] Duggan HL, Chow SSW, Austin NC, et al. Early-onset sepsis in very preterm neonates in Australia and New Zealand, 2007-2018[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2023, 108(1): 31-37. PMID: 35705325. DOI: 10.1136/archdischild-2021-323243.
- [18] Venkatesh KK, Jackson W, Hughes BL, et al. Association of chorioamnionitis and its duration with neonatal morbidity and mortality[J]. *J Perinatol*, 2019, 39(5): 673-682. PMID: 30723279. DOI: 10.1038/s41372-019-0322-0.
- [19] Beck C, Gallagher K, Taylor LA, et al. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obstet Gynecol*, 2021, 137(6): 1007-1022. PMID: 33957655. PMCID: PMC8905581. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004377.
- [20] Tsamantioti E, Lisonkova S, Muraca G, et al. Chorioamnionitis and risk of long-term neurodevelopmental disorders in offspring: a population-based cohort study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(2): 287.e1-287.e17. PMID: 35305960. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.03.028.
- [21] Zaki D, Balayla J, Beltempo M, et al. Interaction of chorioamnionitis at term with maternal, fetal and obstetrical factors as predictors of neonatal mortality: a population-based cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2020, 20(1): 454. PMID: 32770947. PMCID: PMC7414575. DOI: 10.1186/s12884-020-03142-0.
- [22] Taşkın A, Can E, Hamilçikan Ş. Suspected or proven early-onset sepsis and NLR, PLR, and MPV parameters in neonates with born through MSAF[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(6): 609-615. PMID: 33032327. DOI: 10.1055/s-0040-1718369.
- [23] 李帅军, 冯琪, 童笑梅, 等. 超低出生体重儿复苏及呼吸支持治疗的多中心临床研究[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021, 36(2): 27-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2021.02.005.
- [24] De Simone G, di Masi A, Ascenzi P. Serum albumin: a multifaced enzyme[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10086. PMID: 34576249. PMCID: PMC8466385. DOI: 10.3390/ijms221810086.
- [25] Yang C, Liu Z, Tian M, et al. Relationship between serum albumin levels and infections in newborn late preterm infants[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 92-98. PMID: 26747243. PMCID: PMC4716710. DOI: 10.12659/msm.895435.
- [26] Torer B, Hanta D, Yapakci E, et al. Association of serum albumin level and mortality in premature infants[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(6): 867-872. PMID: 27074970. PMCID: PMC6807091. DOI: 10.1002/jcla.21949.
- [27] 薛茹, 李展莉, 倪黎明, 等. 血清白蛋白水平与极低出生体重儿早发型败血症相关性研究[J]. *中华新生儿科杂志*, 2022, 37(3): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2022.03.005.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)