

论著·临床研究

新生儿早发型败血症预后不良的预测因素

陈洁 余加林

(重庆医科大学附属儿童医院儿科研究所 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 / 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心(重庆) / 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 / 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨新生儿早发型败血症(EOS)预后不良的预测因素。**方法** 收集371例EOS新生儿的临床资料,根据预后分为预后良好组(264例)和预后不良组(107例)。比较两组患儿的围生期特点、临床表现、实验室指标、合并症、治疗过程等,采用多因素logistic回归模型分析EOS预后不良的预测因素。**结果** 预后不良组患儿的出生体重、胎龄均低于预后良好组($P<0.05$);预后不良组的早产、低出生体重、极低出生体重及双胎比例高于预后良好组($P<0.05$);预后不良组母亲产前使用激素、产前使用抗生素比例高于预后良好组($P<0.05$);预后不良组反应差和呼吸功能低下的发生率高于预后良好组,皮肤黄染发生率低于预后良好组($P<0.05$);预后不良组WBC $<5\times 10^9/L$ 、血小板 $<100\times 10^9/L$ 、贫血、凝血功能障碍、肾功能损害、肝功能损害、低蛋白血症及低血糖的发生率高于预后良好组($P<0.05$);预后不良组新生儿呼吸窘迫综合征、肺出血、坏死性小肠结肠炎、脑出血、脑损伤、肺动脉高压及休克的发生率高于预后良好组($P<0.05$);预后不良组住院时间和抗生素疗程长于预后良好组($P<0.05$);预后不良组使用机械通气和血管活性药的比例高于预后良好组($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,极低出生体重($OR=41.734$)、坏死性小肠结肠炎($OR=12.669$)、脑损伤($OR=8.372$)、休克($OR=5.889$)、机械通气($OR=5.456$)及肝功能损害($OR=4.075$)是新生儿EOS预后不良的独立预测因素($P<0.05$)。**结论** 极低出生体重、机械通气及合并坏死性小肠结肠炎、脑损伤、休克或肝功能损害对新生儿EOS预后不良有预测价值。 [中国当代儿科杂志, 2020, 22(2): 146-151]

[关键词] 早发型败血症; 预后; 预测因素; 新生儿

Predictive factors for poor prognosis of neonates with early-onset sepsis

CHEN Jie, YU Jia-Lin. Pediatric Research Institute, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China (Yu J-L, Email: yujialin486@126.com)

Abstract: Objective To study the predictive factors for poor prognosis of neonates with early-onset sepsis (EOS). **Methods** The clinical data of 371 neonates with EOS were collected. According to prognosis, they were divided into a good prognosis group with 264 neonates and a poor prognosis group with 107 neonates. The two groups were compared in terms of perinatal conditions, clinical manifestations, laboratory markers, comorbidities, and treatment process. Multivariate logistic regression analysis was used to investigate the predictive factors for poor prognosis of EOS. **Results** The poor prognosis group had significantly lower birth weight and gestational age than the good prognosis group ($P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher proportions of preterm neonates, low birth weight neonates, very low birth weight neonates and twins ($P<0.05$), as well as a significantly higher proportion of mothers who used hormone or antibiotics before delivery ($P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher incidence rates of poor response and respiratory hypofunction ($P<0.05$) and a significantly lower incidence rate of jaundice ($P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly higher incidence rates of white blood cell count $<5\times 10^9/L$, platelet count

[收稿日期] 2019-09-16; [接受日期] 2020-01-08

[作者简介] 陈洁,女,硕士研究生,住院医师。

[通信作者] 余加林,男,教授。Email: yujialin486@126.com。

$<100 \times 10^9/L$, anemia, coagulation disorder, renal dysfunction, liver impairment, hypoproteinemia, and hypoglycemia ($P < 0.05$). The poor prognosis group had significantly higher incidence rates of neonatal respiratory distress syndrome, pulmonary hemorrhage, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, brain injury, pulmonary hypertension, and shock than the good prognosis group ($P < 0.05$). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group had significantly longer length of hospital stay and course of treatment with antibiotics ($P < 0.05$) and a significantly higher proportion of neonates receiving mechanical ventilation or vasoactive agents ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that very low birth weight ($OR=41.734$), necrotizing enterocolitis ($OR=12.669$), brain injury ($OR=8.372$), shock ($OR=5.889$), mechanical ventilation ($OR=5.456$), and liver impairment ($OR=4.075$) were independent predictive factors for poor prognosis of neonates with EOS ($P < 0.05$). **Conclusions** Very low birth weight, mechanical ventilation, necrotizing enterocolitis, brain injury, shock, and liver impairment have a certain value in predicting the poor prognosis of neonates with EOS. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(2): 146-151]

Key words: Early-onset sepsis; Prognosis; Predictive factor; Neonate

新生儿败血症是指新生儿时期各种病原菌侵入血液循环,并在其中生长繁殖和产生毒素引起的全身性感染^[1]。根据发生时间,分为早发型败血症(early-onset sepsis, EOS)和晚发型败血症(late-onset sepsis, LOS)。通常EOS指发病时间 ≤ 3 日龄,LOS指发病时间 >3 日龄^[2]。新生儿败血症是威胁新生儿生命的重大疾病,其发病率为4.5%~9.7%,病死率为11%~19%^[3]。EOS临床表现缺乏特异性,病情变化快,寻找对预后具有指示意义的相关因素,早期对预后做出评估,有利于判断病情轻重,制订恰当的治疗方案,降低其危害。既往文献报道多集中在对EOS发病高危因素的研究^[4-5]。近年来Leal等^[6]的研究报道了新生儿败血症死亡的高危因素,包括早产、低出生体重、围生期窒息、机械通气等。但目前国内外尚缺乏针对EOS预后不良的预测因素的研究。为此,本研究旨在探讨新生儿EOS预后不良的相关预测因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入2018年1月至2019年1月我院收治的371例EOS新生儿作为研究对象,均符合2003版新生儿败血症诊断标准^[7],其中存活345例,死亡26例。按预后分为预后良好组(264例,好转且出院时不遗留后遗症)和预后不良组(107例)。预后不良包括:(1)住院期间死亡或放弃治疗自动出院3d内死亡;(2)出院时临床症状无好转;(3)住院期间发生了需外科处理的并发症;

(4)发育落后:出院后6个月随访,根据《0~6岁小儿神经心理发育检查表》评估患儿发育商为中下智能。排除患严重先天性疾病、遗传代谢病、血液系统疾病者,以及资料不完善者。

1.2 资料收集

收集预后不良组及预后良好组患儿的临床资料,统计并比较母亲围生期情况、患儿临床表现、实验室指标、合并症、治疗情况等。

1.3 统计学分析

采用SPSS 22.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数及四分位数间距 $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ 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或Fisher精确概率检验。采用多因素logistic回归模型分析预后不良的预测因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况的比较

预后不良组出生体重、胎龄均低于预后良好组($P < 0.001$);预后不良组早产、低出生体重(<2500 g)、极低出生体重(<1500 g)及双胞胎比例高于预后良好组($P < 0.001$);两组在性别构成、剖宫产出生率、糖尿病母亲婴儿、巨大儿比例、围生期窒息率方面的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患儿一般情况的比较

项目	预后良好组 (n=264)	预后不良组 (n=107)	χ^2/t 值	P 值
胎龄 ($\bar{x} \pm s, d$)	266 ± 25	234 ± 38	8.071	<0.001
出生体重 ($\bar{x} \pm s, g$)	3 122 ± 688	2 060 ± 1 010	9.985	<0.001
极低出生体重 [n(%)]	5(1.9)	4(3.7)	111.613	<0.001
低出生体重 [n(%)]	46(17.4)	67(62.6)	73.417	<0.001
男性 [n(%)]	150(56.8)	63(58.9)	0.132	0.716
剖宫产 [n(%)]	153(58.0)	55(51.4)	0.997	0.323
早产 [n(%)]	56(21.2)	66(61.7)	56.503	<0.001
双胎 [n(%)]	10(3.8)	18(16.8)	18.504	<0.001
糖尿病母亲婴儿 [n(%)]	29(11.0)	10(9.3)	0.217	0.641
巨大儿 [n(%)]	20(7.6)	3(2.8)	2.218	0.136
围生期窒息 [n(%)]	11(4.2)	6(5.6)	0.362	0.548

表3 两组患儿临床表现的比较 [n (%)]

项目	预后良好组 (n=264)	预后不良组 (n=107)	χ^2 值	P 值
气促	163(61.7)	73(68.2)	1.382	0.240
发绀	93(35.2)	52(48.6)	5.717	0.17
反应差	62(23.5)	50(46.7)	19.520	<0.001
皮肤黄染	42(15.9)	4(3.7)	9.924	0.02
吐奶	27(10.2)	4(3.7)	3.382	0.066
呼吸功能低下	4(1.5)	13(12.1)	-	<0.001 [#]
发热	12(4.5)	6(5.6)	0.186	0.666
喂养困难	15(5.7)	2(1.9)	-	0.169 [#]
腹胀	6(2.3)	7(6.5)	-	0.059 [#]
血便	3(1.1)	3(2.8)	-	0.361 [#]
惊厥	5(1.9)	6(5.6)	-	0.085 [#]

注：[#] 采用 Fisher 精确概率检验法。

2.2 两组母亲围产期情况的比较

预后不良组母亲产前使用激素和使用抗生素的比例均高于预后良好组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组羊水粪染、胎膜早破、宫内窘迫、产前发热或感染、绒毛膜羊膜炎的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组患儿母亲围产期情况的比较 [n (%)]

项目	预后良好组 (n=264)	预后不良组 (n=107)	χ^2 值	P 值
羊水粪染	74(28.0)	27(25.2)	0.301	0.609
胎膜早破	67(25.4)	29(27.1)	0.118	0.731
宫内窘迫	43(16.3)	16(15.0)	0.101	0.750
产前使用激素	27(10.2)	36(33.6)	29.618	<0.001
产前使用抗生素	15(5.7)	16(15.0)	8.547	0.003
产前发热或感染	15(5.7)	6(5.6)	0.01	0.978
绒毛膜羊膜炎	10(3.8)	6(5.6)	-	0.434 [#]

注：[#] 采用 Fisher 精确概率检验法。

2.3 两组临床表现的比较

预后不良组反应差和呼吸功能低下（呼吸不规则或呼吸暂停）的发生率均高于预后不良组，皮肤黄染发生率低于预后不良组，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组气促、发绀、吐奶、发热、喂养困难、腹胀、血便、惊厥发生率的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

2.4 两组实验室指标的比较

预后不良组患儿白细胞（WBC）计数、中性粒细胞绝对值及血小板（PLT）计数低于预后良好组，C反应蛋白（CRP）高于预后不良组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；此外，预后不良组 $WBC < 5 \times 10^9/L$ 、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 、贫血、凝血功能障碍、肾功能损害、肝功能损害、低蛋白血症及低血糖的发生率高于预后良好组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组的不成熟中性粒细胞/总中性粒细胞比值（I/T）、降钙素原（PCT）水平及高乳酸血症发生率的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表4。

2.5 两组合并症的比较

预后不良组新生儿呼吸窘迫综合征、肺出血、坏死性小肠结肠炎、脑出血、脑损伤、肺动脉高压及休克的发生率高于预后良好组，病理性黄疸发生率低于预后良好组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组消化道出血、颅内感染及动脉导管未闭发生率的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

2.6 两组治疗情况的比较

预后不良组住院时间、抗生素使用疗程及机械通气时间高于预后良好组 ($P < 0.05$)；预后不良组使用机械通气和血管活性药物比例高于预后良好组 ($P < 0.05$)；两组持续气道正压通气比例差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表6。

表4 两组患儿实验室指标的比较

项目	预后良好组 (n=264)	预后不良组 (n=107)	χ^2/Z 值	P 值
WBC [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	22.8(11.6, 28.3)	12.0(6.6, 25.9)	-3.738	<0.001
N [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	16.3(7.9, 22.1)	8.4(3.7, 20.0)	-3.939	<0.001
I/T [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]	0.08(0.06, 0.13)	0.09(0.07, 0.13)	-1.049	0.294
PLT [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	254(181, 308)	251(140, 281)	-3.272	0.001
CRP [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	12(7, 27)	21(10, 41)	-2.395	0.017
PCT [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, ng/L]	8.5(2.1, 25.3)	5.6(0.9, 30.1)	-1.318	0.188
WBC< $5 \times 10^9/L$ [n(%)]	27(10.2)	23(21.5)	8.291	0.04
PLT< $100 \times 10^9/L$ [n(%)]	27(10.2)	36(33.6)	29.618	<0.001
贫血 [n(%)]	51(19.3)	62(57.9)	53.631	<0.001
凝血功能障碍 [n(%)]	37(14.0)	38(35.5)	21.819	<0.001
肾功能损害 [n(%)]	35(13.3)	48(22.4)	43.785	<0.001
肝功能损害 [n(%)]	18(6.8)	24(44.9)	18.485	<0.001
高乳酸血症 [n(%)]	159(60.2)	71(66.4)	1.213	0.271
低蛋白血症 [n(%)]	76(28.8)	67(62.6)	36.785	<0.001
低血糖 [n(%)]	27(10.2)	24(22.4)	9.562	0.02

注: 贫血指血红蛋白<145 g/L; 低蛋白血症指白蛋白<30 g/L; 高乳酸血症指乳酸>2 mmol/L; 低血糖指全血葡萄糖<2.2 mmol/L。[WBC] 白细胞; [N] 中性粒细胞; [I/T] 不成熟中性粒细胞/总中性粒细胞比值; [PLT] 血小板; [CRP] C反应蛋白; [PCT] 降钙素原。

表5 两组患儿合并症发生率的比较 [n (%)]

项目	预后良好组 (n=264)	预后不良组 (n=107)	χ^2 值	P 值
病理性黄疸	182(68.9)	48(44.9)	18.738	<0.001
呼吸窘迫综合征	36(13.6)	46(43.0)	38.106	<0.001
肺出血	20(7.6)	35(32.7)	38.094	<0.001
消化道出血	36(13.6)	25(23.4)	5.425	0.22
坏死性小肠结肠炎	7(2.7)	11(10.3)	9.599	0.02
脑出血	31(11.7)	30(28.0)	14.716	<0.001
颅内感染	14(5.3)	11(10.3)	3.002	0.083
脑损伤	8(3.0)	11(10.3)	8.237	0.04
动脉导管未闭	103(39.0)	53(49.5)	3.456	0.063
肺动脉高压	28(10.6)	34(31.8)	24.515	<0.001
休克	9(3.4)	22(20.6)	29.250	<0.001

表6 两组患儿治疗情况的比较

项目	预后良好组 (n=264)	预后不良组 (n=107)	χ^2/Z 值	P 值
住院时间 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, d]	11.0(8.0, 16.0)	32.0(8.5, 58.5)	-5.662	<0.001
抗生素疗程 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, d]	9.0(8.0, 12.0)	21.0(8.5, 37.5)	-5.846	<0.001
机械通气时间 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, d]	4(3, 6)	6(4, 18)	-2.625	0.01
持续气道正压通气 [n(%)]	74(28.0)	39(36.4)	2.574	0.110
机械通气 [n(%)]	57(21.6)	70(65.4)	64.569	<0.001
血管活性药的使用 [n(%)]	57(21.6)	58(54.2)	37.866	<0.001

2.7 EOS 预后预测因素的多因素分析

将单因素分析有统计学意义的因素(极低出生体重、双胎、产前使用激素、产前使用抗生素、反应差、呼吸功能低下、 $WBC < 5 \times 10^9/L$ 、 $PLT < 100 \times 10^9/L$ 、贫血、凝血障碍、肝功能损害、肾功能损害、低蛋白血症、低血糖、病理性黄疸、呼吸窘迫综合征、肺出血、坏死性小肠结肠炎、

脑损伤、脑出血、肺动脉高压、休克、机械通气、血管活性药的使用)纳入多因素 logistic 回归分析,以预后不良为因变量,logistic 回归分析结果显示:极低出生体重、坏死性小肠结肠炎、脑损伤、休克、机械通气及肝功能损害是 EOS 预后不良的独立预测因素($P < 0.05$),见表 7。

表 7 EOS 预后预测因素的多因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
极低出生体重	3.731	0.538	48.062	<0.001	41.734	14.533~119.847
坏死性小肠结肠炎	2.539	0.628	16.335	<0.001	12.669	3.698~43.404
脑损伤	2.125	0.594	12.801	<0.001	8.372	2.614~26.813
休克	1.773	0.512	11.972	0.001	5.889	2.157~16.078
机械通气	1.697	0.344	24.396	<0.001	5.456	2.783~10.698
肝功能损害	1.549	0.447	11.998	0.001	4.705	1.959~11.301
常量	-2.895	0.286	102.320	0.001	0.055	

3 讨论

本研究多因素 logistic 回归分析显示,围产期因素中,极低出生体重对 EOS 预后不良具有独立预测价值,与既往报道一致^[6];而绒毛膜羊膜炎、羊水粪染、胎膜早破、宫内窘迫、围生期窒息等 EOS 发生的围产期高危因素^[8]则与预后预测无明显关联。此外,本研究单因素分析显示,预后不良组母亲产前激素使用率较高,可能与低出生体重儿产前多使用激素促胎肺成熟有关;预后不良组母亲产前抗生素使用率较高,表明母体产前感染状态可能与 EOS 预后相关。

EOS 临床表现无特异性,早产儿通常表现为呼吸暂停、心动过缓、活动过少,足月儿通常表现为呼吸窘迫^[9]。本研究中,对比两组患儿临床特点,预后不良组患儿反应差和呼吸功能低下的发生率均高于预后良好组,余多数临床表现无明显不同,与既往研究结果一致^[10],故对反应低下或呼吸功能低下的新生儿应当密切观察,警惕病情进展,积极采取治疗措施。

本研究多因素 logistic 回归分析显示,肝功能损害是 EOS 预后不良的独立预测因素,与既往研究^[11]早期肝功能损害是脓毒症患者死亡的独立预警因素一致。败血症合并肝功能损害往往提示多器官功能受损,预后不良。监测 EOS 患儿的肝功

能对评估其预后具有一定预示作用,应对肝功能损害的患儿加强监护、及时采取干预,尽早改善肝功能有助于改善预后。CRP、PCT 是判断新生儿败血症最常用的临床指标。近年来研究表明,PCT 在全身感染性疾病的鉴别诊断和感染病情的严重程度评价中具有重要作用,对于病情进展以及患儿预后的判断也有一定价值^[12-13]。值得注意的是,本研究中两组患儿入院时 PCT 均值分别为 22.60 ng/L、18.91 ng/L,均超过传统临界值 2 ng/L^[12,14],但两组患儿入院时的 PCT 值差异并无统计学意义,提示早期 PCT 值无法预测 EOS 预后。还有研究显示,暴发性死亡的败血症患儿中,其 PCT 值有明显升高(77.66~200 $\mu\text{g/L}$)^[13],对于 PCT 显著升高的情况,亦应引起临床医生的重视。本研究还发现,EOS 预后不良者更易发生 WBC 减少、PLT 减少、贫血、凝血功能障碍、肾功能损害、低蛋白血症、低血糖等,这些实验室指标可作为患儿病情预测的参考指标。新生儿病情变化快,出现以上实验室指标异常时,应密切观察病情,积极对症处理,遏制病情进展。

本研究多因素 logistic 回归分析显示,坏死性小肠结肠炎、脑损伤和休克可作为 EOS 预后不良的独立预测因素。EOS 合并坏死性小肠结肠炎时,肠黏膜屏障及肠壁被破坏,感染不易控制,发生外科并发症的可能性较大,预后较差。存活患儿

由于自身肠道炎症等及相关治疗措施,营养状况较其他患儿差,常伴有生长发育落后,可影响生存质量及神经系统发育^[15]。国外有研究显示,败血症新生儿较正常新生儿更易发生脑损伤^[16]。免疫细胞及全身炎性因子介导的多环节的炎症反应是脑损伤特别是脑白质损伤的主要机制,同时败血症常伴有循环功能衰竭,可导致脑缺血、酸中毒、低血糖及高热,均可参与脑损伤的发病机制中。脑损伤是新生儿期死亡和儿童神经系统后遗症的重要原因之一,存活患儿常遗留脑瘫、精神运动发育迟滞、听觉或视觉障碍。本研究显示休克是预后不良的独立预测指标,与Giannoni等^[17]的研究结果一致。感染性休克病死率及致残率高,救治难度大,死亡风险高,常常预示着预后不良。因此早期诊断、早期有效的液体复苏、积极的器官功能支持,是降低新生儿感染性休克的关键,有利于改善预后。

本研究多因素 logistic 回归分析显示,机械通气是EOS预后不良的预测因素,与Leal等^[6]的报道一致。气管插管破坏了患儿气管黏膜屏障,增加了感染风险,机械通气过程中还易出现呼吸机相关肺炎、肺出血、气胸、颅内出血等呼吸机相关并发症,可进一步加重病情,影响患儿预后,且无有效干预措施。严格无菌操作、规范使用呼吸机、尽量缩短机械通气时间等措施,可有效减少呼吸机相关并发症,改善患儿预后。

综上所述,对EOS预后相关因素分析表明,极低出生体重、坏死性小肠结肠炎、脑损伤、休克、机械通气及肝功能损害是EOS预后不良的独立预测指标。医护人员应重视这些预示因素,密切观察患儿病情变化,早期采取相应措施,降低EOS的预后不良率。

[参 考 文 献]

[1] 江载芳,申昆玲,沈颖,等. 褚福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2015:491-495.

[2] 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.

[3] Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review[J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(3): 223-230.

[4] 邓洪涛,周敏,王家蓉. 新生儿早发败血症相关高危因素的研究进展[J]. 重庆医学,2011,40(9):916-917.

[5] Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study[J]. BMJ, 2002, 325(7359): 308.

[6] Leal YA, Álvarez-Nemegyei J, Velázquez JR, et al. Risk factors and prognosis for neonatal sepsis in southeastern Mexico: analysis of a four-year historic cohort follow-up[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2012, 12: 48.

[7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会儿科杂志编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志,2003,41(12):897-899.

[8] Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis[J]. Lancet, 2017, 390(10104): 1770-1780.

[9] Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis[J]. Clin Microbiol Rev, 2014, 27(1): 21-47.

[10] 盖建芳,冀湧,张勇. 早发败血症早产儿81例临床分析[J]. 中国实用医刊,2016,43(17):77-79.

[11] 崔金玲,任新生. 脓毒症发生早期肝功能障碍的临床研究[J]. 岭南急诊医学杂志,2007,12(4):251-252.

[12] 许蔓春,廖扬,任广立,等. 不同日龄降钙素原与C反应蛋白对新生儿早发型败血症的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2017,33(22):3814-3818.

[13] 张瑾,曲东,任晓旭,等. 降钙素原对新生儿败血症病情及预后的评估[J]. 中华医学杂志,2018,98(16):1267-1272.

[14] 中华医学会儿科学分会医院感染管理与控制专业委员会. 血清降钙素原检测在儿童感染性疾病中的临床应用专家共识[J]. 中华儿科杂志,2019,57(1):9-15.

[15] Al Tawil K, Sumaily H, Ahmed IA, et al. Risk factors, characteristics and outcomes of necrotizing enterocolitis in late preterm and term infants[J]. J Neonatal Perinatal Med, 2013, 6(2): 125-130.

[16] Smilga AS, Garfinkle J, Ng P, et al. Neonatal infection in children with cerebral palsy: a registry-based cohort study[J]. Pediatr Neurol, 2018, 80: 77-83.

[17] Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, et al. Neonatal sepsis of early onset, and hospital-acquired and community-acquired late onset: a prospective population-based cohort study[J]. J Pediatr, 2018, 201: 106-114.e4.

(本文编辑:邓芳明)