

基于Cox比例风险模型探讨早发败血症 新生儿早期死亡的影响因素

黄向荣,杨祖铭,蔡燕,高楚楚,冯宗太

(南京医科大学附属苏州医院(苏州市立医院)新生儿科,江苏苏州215002)

[摘要]目的 探讨早发败血症(EOS)新生儿早期死亡的影响因素,以为后续质量改进提供依据。方法 选取2010年1月至2020年12月在南京医科大学附属苏州医院住院的EOS新生儿为研究对象,分为:死亡组(存活时间 $<$ 生后7d),幸存组(存活时间 $\geq$ 生后7d)。回顾性收集两组的临床资料,进行倾向性评分匹配后构建Cox比例风险模型分析EOS新生儿早期死亡的影响因素。结果 研究期间共纳入160例EOS新生儿,其中临床诊断34例,确诊126例,血培养检出致病菌中以无乳链球菌最常见(22.22%);幸存组133例,死亡组27例,病死率为16.88%。相较幸存组,死亡组的出生胎龄、出生体重更低($t=-7.86$ 、 -7.11 , $P<0.001$)。按出生胎龄、入院年份进行1:1倾向性评分匹配后构建Cox回归模型,单因素分析提示影响EOS早期死亡的因素包括:胎膜早破 >18 h($HR=0.21$, 95%CI:0.05~0.88)、出生窒息($HR=2.45$, 95%CI:1.08~5.54)、入院体温 $<36.5^{\circ}\text{C}$ ($HR=2.85$, 95%CI:1.18~6.88)、入院需机械通气($HR=2.50$, 95%CI:1.03~6.06)、入院需血管活性药($HR=3.72$, 95%CI:1.65~8.38)、血培养阳性($HR=0.25$, 95%CI:0.11~0.59), P 均 <0.05 ;进一步行多因素分析发现:入院需血管活性药($HR=2.53$, 95%CI:1.07~5.99)、血培养阳性($HR=0.33$, 95%CI:0.13~0.83)与EOS早期死亡密切相关($P<0.05$)。结论 入院时需血管活性药维持是EOS患儿发生早期死亡的危险因素,而血培养阳性则为保护因素。

[关键词]新生儿;早发败血症;Cox比例风险模型;预后

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2025.07.014

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2025)07-0097-06

Exploring the risk factors for early death in neonates with early-onset sepsis based on the Cox proportional hazards model

HUANG Xiangrong, YANG Zuming, CAI Yan, GAO Chuchu, FENG Zongtai

(Department of Neonatology, The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University
(Suzhou Municipal Hospital), Jiangsu Suzhou 215002, China)

[Abstract]Objective To investigate the risk factors associated with early mortality in neonates with early-onset sepsis (EOS), with the aim of providing evidence for future quality improvement initiatives. Methods This retrospective cohort study included neonates diagnosed with EOS and hospitalized at The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University, between January 2010 and December 2020. The neonates were divided into two groups: the death group (survival time < 7 days after birth) and the survival group (survival time ≥ 7 days). Clinical data were collected retrospectively for both groups. After 1:1 propensity score matching based on gestational age and year of admission, a Cox proportional hazards model was constructed to identify factors associated with early mortality. Results A total of 160 neonates with EOS were included, comprising 34 clinically diagnosed cases and 126 confirmed cases. Among the pathogens identified through blood culture, *Streptococcus agalactiae* was the most common (22.22%). Of the total cases, 133 survived and 27 died, resulting in a case fatality rate of 16.88%. Compared to the survival group, neonates in the death group had significantly lower gestational ages and birth weights ($t=-7.86$ and -7.11 , respectively, both $P<0.001$). After propensity score matching, univariate Cox regression analysis revealed several factors associated with early mortality in EOS neonates: premature rupture of membranes >18 hours ($HR=0.21$, 95%CI:0.05-0.88), birth asphyxia ($HR=2.45$, 95%CI:1.08-5.54), admission temperature $<36.5^{\circ}\text{C}$ ($HR=2.85$, 95%CI:1.18-6.88), need for mechanical ventilation upon admission ($HR=2.50$, 95%CI:1.03-6.06), use of vasopressors upon admission ($HR=3.72$, 95%CI:1.65-8.38), and positive blood culture ($HR=$

[收稿日期]2025-01-01

[基金项目]江苏省医学会科研专项基金资助项目[SYH-32034-0080(20230027)]

[作者简介]黄向荣(1989—),女,主治医师,主要从事新生儿科常见病及多发病的临床研究。

[通讯作者]冯宗太,副主任医师。

0.25, 95%CI: 0.11-0.59), all with $P < 0.05$. Multivariate Cox analysis identified vasopressor use at admission ($HR = 2.53$, 95%CI: 1.07-5.99) and positive blood culture ($HR = 0.33$, 95%CI: 0.13-0.83) as independent factors significantly associated with early mortality ($P < 0.05$). **Conclusion** The requirement for vasopressor support upon admission is an independent risk factor for early mortality in neonates with EOS, while a positive blood culture appears to be a protective factor.

[Key words] neonate; early-onset sepsis; Cox proportional hazards model; prognosis

由于机体免疫功能发育尚不成熟,败血症在新生儿临床实践中十分常见,也是导致新生儿死亡的主要原因之一^[1]。按发病时间不同,新生儿败血症可分为早发败血症(early-onset sepsis, EOS)及晚发败血症^[2]。其中 EOS 一般在出生后 3 天内发病,由于其发病隐匿,进展迅速,临床症状体征缺乏特异性,尤其是在早产儿人群中,常常导致不良结局^[3]。早期死亡是指新生儿在出生后一周内发生的死亡,是衡量围产期医疗水平的重要指标之一^[4]。既往研究报道早期死亡是住院新生儿死亡的主要占比类型,而 EOS 是引起早期死亡的主要疾病类型^[4-5]。然而,目前对导致 EOS 早期死亡相关因素的探讨尚有不足。故本研究回顾我院 2010 至 2020 年收治的 EOS 病例,分析其临床特征,并基于 Cox 比例风险模型探讨影响 EOS 早期死亡的因素,为后续开展针对性的质量改进提供依据,以进一步改善 EOS 预后。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日南京医科大学附属苏州医院收治的 160 例 EOS 患儿为研究对象。纳入标准:出生胎龄 < 42 周、入院日龄 < 3 d 的 EOS 新生儿,其中 EOS 诊断系参照《2019 版新生儿败血症诊断及治疗专家共识》^[6]重新核准,并按存活时间分为:死亡组(存活时间 < 7 d);幸存组(存活时间 ≥ 7 d)。排除标准:因家属意愿放弃治疗或合并危及生命的先天畸形、遗传代谢性疾病、免疫缺陷性疾病的 EOS 患儿。本回顾性研究已获得医院伦理委员会批准(伦理批号:KL901587)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

通过检索电子病例系统收集相关临床病例数据,主要包括:①患儿情况:出生胎龄(gestational age, GA)、出生体重(birth weight, BW)、性别、是否剖宫产、试管婴儿(in vitro fertilization, IVF)、出生

窒息(1 或 5 分钟 Apgar 评分 ≤ 7 分)、入院体温、入院气管插管有创机械通气、血管活性药应用及实验室指标(如血常规白细胞、血小板、CRP、血培养及脑脊液结果)。②围产情况:母亲年龄、是否多胎、规律产检、妊娠期合并症(如:糖尿病、高血压)、产前高危因素(如:羊水污染、胎膜早破 > 18 h、产前发热)、实验室指标(如:血常规白细胞、血小板、CRP)及治疗情况(如:产前应用抗生素、糖皮质激素、硫酸镁)等。

1.2.2 EOS 诊断标准^[6]

EOS 发病时间 $\leq$ 生后 3 天,临床诊断:在临床异常表现的前提下,满足以下条件中任意 1 项:①血液非特异性检查阳性 ≥ 2 项(生后 6h ~ 3 d WBC $\geq 30 \times 10^9/L$ 或 $< 5 \times 10^9/L$;生后 3d 内不成熟中性粒细胞/中性粒细胞 ≥ 0.16 ; PLT $\leq 100 \times 10^9/L$;生后 6h 内 CRP ≥ 3 mg/L; 6 ~ 24 h CRP ≥ 5 mg/L; 24h 后 CRP ≥ 10 mg/L; PCT ≥ 0.5 ng/mL);②脑脊液检查呈化脓性脑膜炎改变;③血中检出致病菌 DNA。确诊:在临床异常表现的前提下,血培养或脑脊液(或其他无菌腔液)培养检出致病菌。

1.2.3 血管活性药物使用

由主治以上医师综合肤色、血压、心率、毛细血管再充盈时间、血气、乳酸及超声心动图等,决定血管活性药的使用时机、种类及剂量。存在感染性休克早期表现,先予 10 ~ 20 mL/kg 生理盐水扩容,对难治性休克选择多巴胺($2.5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)联合多巴酚丁胺($2.5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$);如患儿血压下降,扩容后给予肾上腺素($0.05 \sim 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$);如患儿合并肺动脉高压,给予米力农($0.2 \sim 0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)联合肾上腺素($0.05 \sim 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件进行数据分析。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 t 检验;计数资料以例(n)和百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。倾向性评分匹配比例为 1:1,卡钳值为 0.2;倾向性评分匹配后首先进行单因素

Cox 回归分析,然后将具有统计学意义的变量纳入多因素 Cox 回归分析,并计算风险比(hazard ratio, HR)及 95%可信区间(confidence interval, CI)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 EOS 发生的一般情况

最终共纳入 EOS 患儿 160 例,其中临床诊断 34 例,确诊 126 例,血培养检出致病菌的前 5 位依次为:无乳链球菌 28 例(22.22%),粪肠球菌 21 例(16.67%),表皮葡萄球菌 17 例(13.49%),大肠埃希

菌 8 例(6.35%),产单核李斯特菌 8 例(6.35%)。依据 EOS 患儿的存活时间分为:幸存组(存活时间≥生后 7d)133 例,死亡组(存活时间<生后 7d)27 例,病死率为 16.88%。

2.2 EOS 患儿基线资料比较

两组患儿在性别、分娩方式、是否多胎儿、IVF 方面无统计学差异(P>0.05);死亡组患儿的出生胎龄、出生体重均显著低于幸存组,差异具有统计学意义(t=-7.86、-7.11,P<0.001),提示两组 EOS 患儿的基线资料具有较大异质性(见表 1)。

表 1 EOS 患儿基线资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 1 Comparison of baseline characteristics of neonates with EOS [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	死亡组(n=27)	幸存组(n=133)	t/χ ²	P
GA(w)	32.02±3.76	37.74±3.38	-7.86	<0.001
BW(g)	1784.07±658.53	2949.55±797.79	-7.11	<0.001
男婴/女婴	17(63.00)/10(37.00)	66(49.60)/67(50.40)	1.60	0.291
剖宫产	11(40.70)	67(50.40)	0.83	0.291
多胎儿	3(11.10)	9(6.80)	0.15	0.428
IVF	2(7.40)	4(3.00)	0.29	0.267

注:GA:出生胎龄;BW:出生体重;IVF:试管婴儿。

为控制组间异质性及救治技术发展对结局的影响,对死亡组按出生胎龄、入院年份与幸存组进行 1:1 比例倾向性评分匹配(其中 3 例死亡因无有效匹配,予以剔除),匹配后死亡组与幸存组各 24 例。

匹配后两组患儿在出生胎龄、出生体重、性别、出生方式、多胎儿、IVF 方面均无统计学差异(P>0.05),见表 2。

表 2 倾向性评分匹配后 EOS 患儿基线资料比较[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 2 Comparison of baseline characteristics of neonates with EOS after propensity score matching [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	死亡组 [#] (n=24)	幸存组 [#] (n=24)	t/χ ²	P
GA(w)	32.61±3.51	34.07±4.35	-1.27	0.209
BW(g)	1 833.33±671.09	2 237.50±975.15	-1.67	0.101
男婴/女婴	10(41.67)/14(58.33)	10(41.67)/14(58.33)	0.00	1.000
剖宫产	11(45.83)	10(41.70)	0.09	1.000
多胎儿	3(12.50)	2(8.33)	0.22	1.000
IVF	2(8.30)	0(0.00)	2.09	0.489

注:GA:出生胎龄;BW:出生体重;IVF:试管婴儿;[#]:倾向性评分匹配后死亡组与幸存组。

2.3 EOS 早期死亡的影响因素

首先,将以下因素:羊水Ⅲ度、出生窒息、胎膜早破>18h、产前发热、产前血白细胞或 CRP 异常、妊

娠合并症(高血压、胆汁淤积、糖尿病)、产前治疗(糖皮质激素、抗生素、硫酸镁)、入院体温<36.5℃、入院需气管插管有创机械通气、入院需血管活性药、入

院血培养阳性纳入单因素 Cox 分析,结果提示:胎膜早破>18h、出生窒息、入院体温<36.5℃、入院需有

创机械通气、入院需血管活性药、血培养阳性与 EOS 患儿早期生存时间相关($P<0.05$),见图 1。

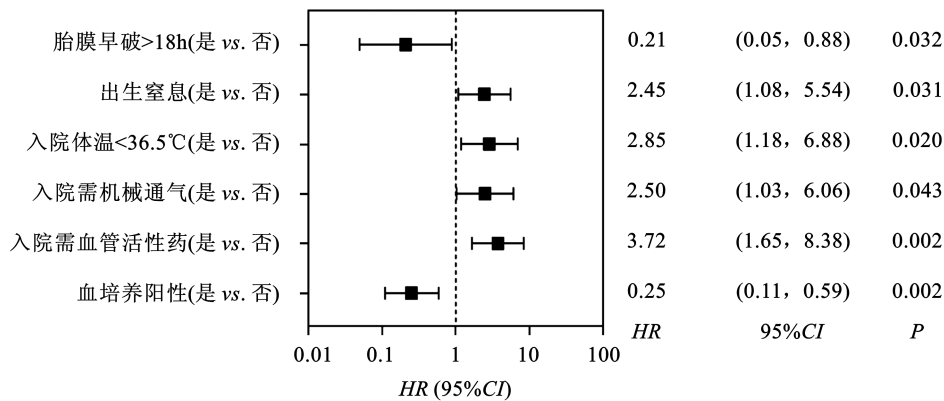


图 1 单因素 Cox 分析中影响 EOS 生存时间的因素

Fig.1 Factors affecting survival time in EOS neonates based on univariate Cox analysis

进一步分析,将上述潜在危险因素纳入多因素 Cox 比例风险模型,结果显示:入院需血管活性药 ($HR=2.53$, 95%CI:1.07~5.99)是 EOS 早期死亡

的独立危险因素,而血培养阳性 ($HR=0.33$, 95%CI:0.13~0.83)则为保护性因素($P<0.05$),见图 2。

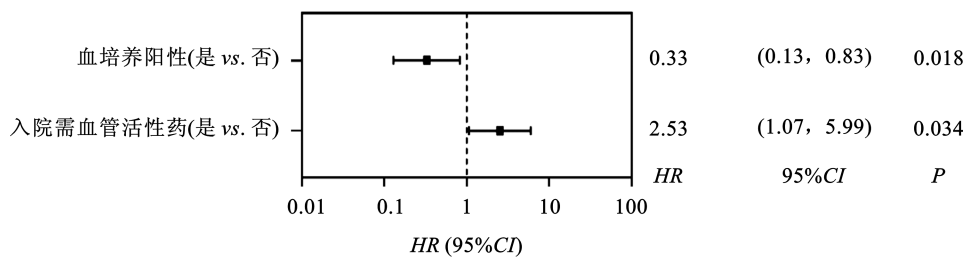


图 2 多因素 Cox 分析中影响 EOS 生存时间的因素

Fig.2 Factors affecting survival time in EOS neonates based on multivariate Cox analysis

3 讨论

3.1 EOS 的病原菌、发病率、死亡率

EOS 是新生儿临床实践中的一种常见疾病,其病原谱因地区不同而有所差异。在发达国家中以无乳链球菌最为常见,而国内既往以肠杆菌属为主,但无乳链球菌有逐年增高趋势^[6]。本研究中血培养检出致病菌以无乳链球菌占比最高(22.22%),与近年来国内 EOS 致病菌谱的演变趋势相符。

EOS 临床预后不良,死亡率高。美国一项前瞻性研究表明,活产婴儿中 EOS 发病率为 1.1%,其中 EOS 早产儿病死率高达 29%^[7]。另一项发展中国家研究报道,32%的 EOS 新生儿发生死亡^[8]。在本研究中,EOS 患儿早期死亡率同样高达 16.88%。可见,EOS 所致的早期死亡仍是影响新生儿存活

严重威胁之一。探讨影响 EOS 早期死亡相关因素,将有助于进一步改善 EOS 预后。

3.2 倾向性评分匹配在 EOS 预后影响因素分析中的应用

既往有研究报道,EOS 患儿的出生胎龄、出生体重与其临床预后密切相关,出生胎龄越小、出生体重越低,死亡风险越高^[9]。本研究中倾向性评分匹配前的基线资料比较显示,死亡组中出生胎龄、出生体重明显低于幸存组,这与既往研究结果一致。本研究在进一步分析 EOS 早期死亡的影响因素前,首先对出生胎龄、入院年份进行了倾向性评分匹配。对出生胎龄的匹配,可有效消除出生胎龄、出生体重的基线异质性对 EOS 预后影响。而匹配入院年份,可大限度地降低入院不同年份的救治技术差异对预后干扰。因此,倾向性评分匹配后,采用 Cox 比例风

险模型分析 EOS 患儿早期死亡影响因素,更有利于聚焦 EOS 临床管理实践,便于指导后续开展针对性质量改进。

3.3 EOS 早期死亡的影响因素分析

单因素分析提示出生窒息、胎膜早破 $>18\text{h}$ 、入院体温 $<36.5^{\circ}\text{C}$ 、入院需气管插管有创机械通气、入院需血管活性药、血培养阳性与 EOS 早期死亡可能相关。既往 Meta 分析证实出生窒息与 EOS 的发生相关($OR=3.00, 95\%CI:2.18\sim4.13$)^[10],宫内感染本身可明显增加出生窒息的发生率^[11]。出生窒息不仅是新生儿早期死亡的常见原因之一^[12],也可导致新生儿脑病、多器官功能衰竭,进而促发死亡^[13]。单因素分析中胎膜早破 $>18\text{h}$ 对 EOS 早期死亡具有一定保护($HR=0.21, 95\%CI:0.05\sim0.88$),但从生物学角度讲胎膜早破 $>18\text{h}$ 通常导致感染风险升高。这种矛盾可能与干预混杂因素或幸存偏倚有关。如临床上胎膜早破 $>18\text{h}$ 的产妇及新生儿更可能接受了产前或产后早期的抗生素干预,这有助于降低宫内感染的严重程度^[14];此外,研究单位为省级新生儿救治中心,部分胎膜早破的严重宫内感染胎儿可能宫内死亡或产后很快死亡未转诊至本中心。入院体温 $<36.5^{\circ}\text{C}$ 可导致早期死亡增加,这与国外既往研究相符,如 Malka 等^[15]报告入院时低体温可以使早期死亡的发生几率增加 2.67 倍($95\%CI:1.41\sim5.02$)。重症感染时组织细胞缺氧、循环灌注不足微循环障碍,乳酸在机体大量堆积可导致持续性肺动脉高压,出现呼吸循环衰竭需有创机械通气呼吸支持,新生儿死亡的几率增加^[16]。

多因素分析表明入院需血管活性药是影响 EOS 生存时间的独立危险因素,而血培养阳性则为独立保护因素。感染后机体会做出免疫应答反应,当机体应答紊乱,伴有循环障碍,常导致组织灌注不足,需要初步液体复苏。对于液体复苏后难以纠正的失代偿型脓毒性休克,血管活性药物常常作为纠正休克的重要治疗手段^[17]。关于新生儿脓毒性休克预后的一项研究发现死亡组新生儿中血管活性药指数显著高于存活组^[18]。本研究多因素 Cox 回归分析提示入院需血管活性药($HR=2.53, 95\%CI:1.07\sim5.99$)是 EOS 早期死亡的独立危险因素,因

此,入院需血管活性药维持提示 EOS 患儿入院时病情更重,故其发生早期死亡的风险更高。此外,血培养阳性($HR=0.33, 95\%CI:0.13\sim0.83$)为 EOS 早期死亡的保护性因素。这种保护并非直接效应而是因 EOS 治疗有效性高度依赖病原体准确鉴定及抗生素合理选择。血培养作为 EOS 诊断“金标准”,其检出阳性可驱动临床及时干预,从而间接降低 EOS 早期死亡风险。

综上所述,本研究基于倾向性评分匹配后 EOS 患儿数据构建 Cox 比例风险模型,探讨了影响 EOS 患儿早期死亡的相关因素,多因素分析表明:入院需血管活性药是 EOS 早期死亡的独立危险因素,而血培养阳性则为独立保护因素。后续针对性开展质量改进,提高血培养的检出阳性率,重视对入院需血管活性药维持患儿的临床管理,将有助于进一步减少 EOS 早期死亡。本研究作为单中心回顾性研究,样本量相对偏小,可能存在一定偏倚,未来仍需更多大样本前瞻性研究验证。

[参考文献]

- [1] Celik I H, Hanna M, Canpolat F E, et al. Diagnosis of neonatal sepsis: the past, present and future[J]. *Pediatr Res*, 2022, 91(2): 337-350.
- [2] Glaser M A, Hughes L M, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: a review of pathophysiology and current management strategies[J]. *Adv Neonatal Care*, 2021, 21(1): 49-60.
- [3] Flannery D D, Puopolo K M. Neonatal early-onset sepsis[J]. *Neoreviews*, 2022, 23(11): 756-770.
- [4] Tesfay N, Tariku R, Zenebe A, et al. Cause and risk factors of early neonatal death in Ethiopia[J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0275475.
- [5] 陈宇宏, 陆李珩, 杨祖铭, 等. 住院期间早期与晚期新生儿死亡的临床特征比较[J]. *中国病案*, 2024, 25(5): 84-86.
- [6] 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.
- [7] Stoll B J, Puopolo K M, Hansen N I, 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.

- [8]Ogundare E, Akintayo A, Aladekomo T, et al. Presentation and outcomes of early and late onset neonatal sepsis in a Nigerian hospital[J]. *Afr Health Sci*, 2019, 19(3): 2390-2399.
- [9]王义, 田家豪, 唐小晶, 等. 基于 logistic 回归模型构建预测新生儿早发败血症预后的相关模型[J]. *中国医师杂志*, 2022, 24(3): 415-419.
- [10]Guo L, Han W, Su Y, et al. Perinatal risk factors for neonatal early-onset sepsis: a meta-analysis of observational studies[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(2): 2259049.
- [11]杨露, 孙晓红, 荆玉慧, 等. 妊娠晚期宫内感染 B 族链球菌对孕妇血清炎症因子的影响及妊娠结局分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(6): 1352-1356.
- [12]Goldenberg R L, Dhadad S, Saleem S, et al. Birth asphyxia is under-rated as a cause of preterm neonatal mortality in low-and middle-income countries: a prospective, observational study from PURPOSE [J]. *BJOG*, 2022, 129(12): 1993-2000.
- [13]Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, et al. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia[J]. *An Pediatr (Engl Ed)*, 2022, 97(4): 280.e1-280.e8.
- [14]Dotters-Katz S. Antibiotics for prophylaxis in the setting of preterm prelabor rupture of membranes[J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2020, 47(4): 595-603.
- [15]Malka E S, Solomon T, Kassa D H, et al. Time to death and predictors of mortality among early neonates admitted to neonatal intensive care unit of Addis Ababa public hospitals, Ethiopia: institutional-based prospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0302665.
- [16]朱晓洁, 王粉, 张君平, 等. 新生儿感染性休克的死亡危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(9): 2111-2113, 2117.
- [17]詹实娜, 韩彤妍. 新生儿重症监护室血流动力学评估及血管活性药物选择[J]. *儿科药学杂志*, 2023, 29(8): 57-63.
- [18]王义, 田家豪, 杨雪峰, 等. 乳酸浓度联合乳酸清除率对新生儿脓毒性休克预后的预测价值[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(6): 489-494.
- [专业责任编辑: 周熙惠]
[中文编辑: 刘昕田; 英文编辑: 杨寅]