

• 论 著 •

脑脊液培养报阳时间对神经外科术后凝固酶阴性葡萄球菌感染的诊断价值^{*}

王红艳, 高宇光, 刘亚楠, 王金明, 杜洪涛, 郑光辉[△]

首都医科大学附属北京天坛医院检验科/北京市免疫诊断临床工程技术研究中心, 北京 100070

摘要:目的 探究脑脊液培养报阳时间(TTP)对凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)在神经外科术后感染的诊断价值。方法 回顾性分析 2019 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后脑脊液培养出 CoNS 的患者,统计患者的 12 项感染相关实验室检查结果与 TTP,验证是否可以作为 CoNS 导致感染与污染的鉴别指标。结果 本研究共纳入培养 CoNS 阳性患者 279 例,其中感染组 146 例,污染组 133 例。感染组的 TTP 明显短于污染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TTP 诊断感染的受试者工作特征曲线下面积为 0.815,最佳截断值为 28.2 h。临床验证发现,阳性验证一致率为 82.2%,阴性验证一致率为 92.4%,总体一致率为 88.3%。结论 脑脊液 TTP 可以作为一项辅助诊断神经外科术后感染的指标,在鉴别 CoNS 导致的感染与污染方面有一定的应用价值。

关键词:凝固酶阴性葡萄球菌; 培养报阳时间; 脑脊液

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.06.010

中图法分类号:R446.5

文章编号:1673-4130(2021)06-0681-05

文献标志码:A

Diagnostic value of cerebrospinal fluid times to positivity culture in neurosurgical coagulase-negative staphylococcal infection^{*}

WANG Hongyan, GAO Yuguang, LIU Yanan, WANG Jinming, DU Hongtao, ZHENG Guanghui[△]

Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University/Beijing Clinical Engineering Technology Research Center of Immunodiagnosis, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To explore the characteristics of neurosurgical coagulase-negative Staphylococci (CoNS) infection and to apply cerebrospinal fluid time to positivity (TTP) for the precise differentiation of neurosurgical infection from contamination. **Methods** A retrospective case-control study was conducted to review medical records of post-neurosurgical patients' CSF that yielded CoNS in 2019 at the Beijing Tiantan Hospital. The results of 12 infection related laboratory tests and TTP were statistically analyzed to verify whether they can be used as indicators to distinguish infection and pollution caused by CoNS. **Results** In this study, a total of 279 patients with CoNS cerebrospinal fluid culture positive were enrolled. Of them, 146 neurosurgical infectious patients were taken as infection group, and 133 were taken into contaminate group. The average TTP in the infection group was significantly shorter than that in the contamination group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The area under receiver operating characteristic curve of TTP in diagnosing infection was 0.815, and cut-off value of the TTP was 28.2 hours. Clinical verification found that the agreement rate of positive verification was 82.2%, and the negative verification was 92.4%, the overall consistency rate was 88.3%. **Conclusion** Cerebrospinal fluid TTP can be used as an indicator to assist in the diagnosis of neurosurgical infection, and it has certain application value in distinguishing infection and contamination caused by CoNS.

Key words: coagulase-negative Staphylococci; time to positivity; cerebrospinal fluid

^{*} 基金项目:北京市优秀人才青年骨干项目(2017000021469G270)。

作者简介:王红艳,女,主管技师,主要从事临床微生物学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zgh999@yeah.net。

本文引用格式:王红艳,高宇光,刘亚楠,等.脑脊液培养报阳时间对神经外科术后凝固酶阴性葡萄球菌感染的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(6):681-684.

神经外科术后感染是医院获得性感染之一,由于其手术创面大、手术复杂等因素,严重影响患者手术成功率,增加其病死率^[1]。文献报道,凝固酶阴性葡萄球菌(CoNS)是神经外科术后感染中分离率最高的病原体^[2],但由于 CoNS 是环境及人体表面的正常菌群之一,具有易受污染的属性^[3],即使实验室脑脊液培养出 CoNS,临床上也并不能完全认为患者发生了感染,如何高效且准确鉴别是 CoNS 导致的术后感染或接种污染问题是目前神经外科与实验室研究的重要问题之一^[4]。

由于神经外科术后感染患者脑脊液中的细菌水平明显高于因污染引入培养瓶中的细菌水平,而细菌培养的原始水平越高,其培养时间就越短,故患者脑脊液培养报阳时间(TTP)可作为一种区分感染与污染的手段。文献报道,当血培养出 CoNS 的时间≤16 h,更倾向于判断患者为血流感染,当时间>16 h,更倾向于判断为污染^[5]。但对于 TTP 在神经外科术后感染方面的应用较少,本研究回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 5 月首都医科大学附属北京天坛医院神经外科患者脑脊液分离出的 CoNS 数据,对其作流行病学分析,统计脑脊液 TTP,验证诊断效能,以更好地辅助临床进行 CoNS 感染的诊断。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后脑脊液培养出 CoNS 的患者的微生物与耐药数据。纳入标准:(1)患者经历了神经外科手术;(2)患者术后脑脊液培养为 CoNS。排除标准:(1)患者<18 周岁;(2)患者住院时间<7 d;(3)患者未经治疗直接出院。将所有入组患者分成感染组与污染组,脑脊液 CoNS 感染与污染的诊断标准如下。采用文献报道的诊断标准进行 CoNS 脑膜炎的诊断,同时满足以下标准的患者作为感染组^[6-7]:(1)至少两次脑脊液细菌培养 CoNS 阳性。(2)从患者的脑脊液分离物中培养出 CoNS,并出现头痛、发烧和精神症状等临床症状。(3)存在以下至少一种明显的炎症标志物:①脑脊液白细胞计数>250×10⁶/L,主要含有多形核细胞;②脑脊液乳酸水平>3.5 mmol/L;③脑脊液葡萄糖水平/血清葡萄糖水平<0.4。脑脊液 CoNS 污染的诊断标准:(1)出院诊断证书中未提及 CoNS 阳性培养物。(2)相关医生将 CoNS 评为没有临床意义。(3)不符合上述神经外科手术后感染的标准。(4)在同时抽取的多套脑脊液培养物中只鉴定出一次 CoNS 分离株。(5)在神经外科手术之前接受抗葡萄球菌抗菌药物治疗的患者。同时满足以上 5 条标准的患者作为污染组。

1.2 脑脊液细菌培养 当患者出现脑膜炎刺激征(体温>38℃,颈部强直等)时,神经外科医生对患者进行消毒,采用 70%异丙醇与 10%聚维酮-碘于脊柱 L₃~L₄、L₄~L₅ 或 L₅~S₁ 处采集 1~3 mL 脑脊液,

所有脑脊液标本直接转送到临床实验室进行培养,选用的设备为 BacT/ALERT 3D (法国生物梅里埃公司)全自动细菌培养仪,培养仪每 10 min 自动监测一次,待培养瓶报阳之后,记录 TTP,将培养液进行革兰染色并转种到哥伦比亚羊血琼脂中进行二次培养 24 h,直到长出菌落。采用 MALDI-TOF MS (法国生物梅里埃公司)或 VITEK-2 (法国生物梅里埃公司)进行鉴定,药敏试验采用微量肉汤稀释法(法国生物梅里埃公司)与平板扩散法进行,通过美国临床和实验室标准协会(CLSI)2018 的药敏标准进行判定。

1.3 验证方法 再次入组 2020 年 1—5 月首都医科大学附属北京天坛医院所有神经外科术后脑脊液培养出 CoNS 的患者作为验证队列,并根据临床诊断规则将其分为感染组和污染组。验证队列中有 45 例患者为感染组,66 例患者为污染组。对两组患者进行阳性和阴性验证。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 20.0 进行数据处理及统计分析,所有图标采用 Prism 7.0 进行绘制。不符合正态分布的计量数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,所有连续性变量采用 Mann-Whitney *U* 检验,分类变量采用 Fisher's exact 检验,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算 ROC 曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、阳性似然比、阴性似然比、约登指数与最佳截断值,并进行正反验证。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 神经外科术后患者脑脊液培养 CoNS 的构成分布 研究期间,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科术后患者共 13 597 例,其中脑脊液培养阳性患者 1 074 例,阳性率为 7.9%。通过纳入标准,本研究共纳入培养 CoNS 阳性患者共 279 例,其中感染组患者 146 例,污染组患者 133 例,分离率最高的 CoNS 是表皮葡萄球菌(117 例,41.9%)、人葡萄球菌(75 例,26.9%)和溶血葡萄球菌(42 例,15.0%),见表 1。146 例感染组患者中,耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCoNS)占 71.2%,感染组患者的药敏试验结果见表 2。

表 1 神经外科术后患者脑脊液培养 CoNS 的构成分布[n(%)]

菌株	感染组(n=146)	污染组(n=133)	合计(n=279)
表皮葡萄球菌	75(51.4)	42(31.6)	117(41.9)
人葡萄球菌	30(20.6)	45(33.8)	75(26.9)
溶血葡萄球菌	26(17.8)	16(12.0)	42(15.0)
头状葡萄球菌	8(5.5)	13(9.8)	21(7.5)
沃氏葡萄球菌	4(2.7)	10(7.5)	14(5.0)
科氏葡萄球菌	1(0.7)	4(3.0)	5(1.8)
路邓葡萄球菌	1(0.7)	1(0.8)	2(0.7)

续表 1 神经外科术后患者脑脊液培养 CoNS 的构成分布[n(%)]			
菌株	感染组(n=146)	污染组(n=133)	合计((n=279)
模仿葡萄球菌	1(0.7)	0(0.0)	1(0.4)
木糖葡萄球菌	0(0.0)	1(0.8)	1(0.4)
佩腾科费尔葡萄球菌	0(0.0)	1(0.8)	1(0.4)
合计	146(100.0)	133(100.0)	279(100.0)

2.2 神经外科术后感染 CoNS 的患者实验室检查 对两组患者的 13 项参数进行对比分析,结果显示,两组脑脊液白细胞计数、脑脊液多核细胞比例、脑脊液细胞总数、脑脊液氯离子水平、脑脊液葡萄糖水平、乳酸水平及 TTP 比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。绘制 ROC 曲线发现,TTP 诊断感染的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.815,最佳截断值为 28.2 h,模型的诊断灵敏度和特异度分别为 80.5%、70.5%,阳性预测值、阴性预测值分别为 73.2%、78.3%。见图 1。

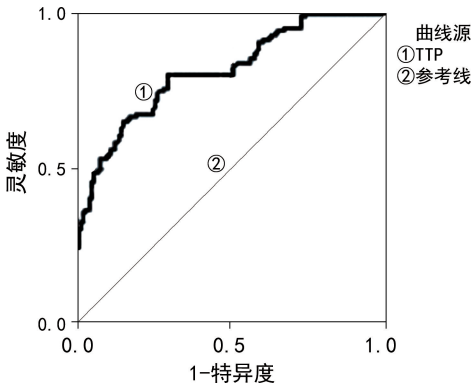


图 1 脑脊液 TTP 诊断感染的 ROC 曲线

表 2 神经外科术后患者脑脊液培养 CoNS 的药敏试验结果(%)			
抗菌药物	耐药	中介	敏感
阿米卡星	3.4	1.4	95.2
阿莫西林/克拉维酸	5.5	0.0	94.5
苯唑西林	71.2	0.0	28.8
呋喃妥因	1.4	8.2	90.4
复方磺胺甲噁唑	36.3	2.1	61.6
红霉素	77.4	4.1	18.5
环丙沙星	37.0	3.4	59.6
克林霉素	25.3	3.4	71.2
喹努普汀/达福普汀	0.7	0.7	98.6
利福平	7.5	0.7	91.8
利奈唑胺	3.4	0.0	96.6
莫西沙星	25.3	17.1	57.5
青霉素 G	82.2	0.0	17.8
庆大霉素	23.3	4.8	71.9
四环素	18.5	2.1	79.5
替加环素	0.7	0.0	99.3
替考拉宁	0.0	0.0	100.0
妥布霉素	22.6	6.2	71.2
万古霉素	0.0	0.0	100.0
左氧氟沙星	40.4	2.1	57.5

2.3 TTP 诊断效能的验证 验证队列的感染组中 37 例的 TTP 小于 28.2 h,阳性验证一致率为 82.2%。在污染组中,61 例患者的 TTP 大于 28.2 h,阴性验证一致率为 92.4%,总体一致率为 88.3%。

表 3 两组患者的实验室检查指标[M(P₂₅,P₇₅)]

项目	感染组(n=146)	污染组(n=133)	P
脑脊液白细胞计数($\times 10^6/L$)	1 776.0 (335.0,3 287.0)	28.0 (7.0,145.0)	<0.001
脑脊液多核细胞比例(%)	79.1 (68.0,88.4)	40.5 (14.7,68.2)	<0.001
脑脊液细胞总数($\times 10^6/L$)	2 000.0 (1 113.0,14 277.0)	299.0 (28.0,1 628.0)	0.032
脑脊液蛋白水平(g/L)	1.9 (0.8,2.4)	0.5 (0.3,0.9)	0.106
脑脊液氯离子水平(mmol/L)	119.0 (115.0,123.0)	124.0 (120.0,127.0)	<0.001
脑脊液葡萄糖水平(mmol/L)	2.2 (2.2,3.9)	3.4 (2.9,3.9)	0.041
血葡萄糖水平(mmol/L)	5.4 (5.2,7.4)	5.6 (5.0,6.7)	0.323
脑脊液血糖比例	0.4 (0.3,0.6)	0.6 (0.5,0.7)	0.113
白细胞绝对值($\times 10^9/L$)	9.5 (8.5,12.9)	9.6 (7.5,12.2)	0.272
中性粒细胞相对值(%)	74.2 (70.8,82.6)	72.7 (66.8,82.6)	0.083
快速 C 反应蛋白水平(mg/L)	21.0 (10.8,57.2)	10.9 (4.3,20.6)	0.165
乳酸水平($\mu\text{mol/L}$)	5.7 (3.5,6.3)	2.4 (1.8,3.1)	<0.001
TTP(h)	24.7 (18.8,29.0)	33.6 (28.8,36.2)	<0.001

3 讨 论

CoNS 在无菌体液感染中占据着重要的位置,如菌血症、胸腹膜炎、手术部位感染、导管相关性感染等

均可分离出 CoNS,临床上常由于采样或接种时的不规范而出现假阳性的情况,且该菌侵袭力相对较弱,故临床上常把 CoNS 作为污染菌进行处理,但这种简

单的归类可能导致对感染的漏诊。针对血培养出的 CoNS,判断感染或污染的方法通常为双瓶确证,若双瓶均出现了同种 CoNS,则将其归为血流感染,若仅单瓶培养出 CoNS,则认为是标本接种时导致的污染,但由于脑脊液标本的接种量少(1~3 mL),通常并不进行双瓶培养,无法通过该方法进行感染与污染的鉴别诊断^[8]。

本研究结果显示,脑脊液分离出的所有 CoNS 中,表皮葡萄球菌占比最高,其次分别为人葡萄球菌、溶血葡萄球菌与头状葡萄球菌,但在感染组与污染组,二者的分布出现了差异,表皮葡萄球菌在感染组最多,占比为 51.4%,而在污染组中,占比仅为 31.6%。文献报道,表皮葡萄球菌是导管相关性感染分离率最高的病原体^[9-10],而神经外科术后感染患者经常存在脑室外引流置管或腰大池引流置管等^[11-12],存在导管相关性感染的风险。人葡萄球菌分离率较高的原因可能是由于患者皮肤消毒不彻底,人葡萄球菌通过伤口进入患者脑脊液,导致感染的发生^[13]。溶血葡萄球菌由于溶血特征,存在一定的侵袭力,且相较于人葡萄球菌,其在感染组中占比更高,值得临床加强关注^[14]。药敏试验方面,感染组患者分离出的 CoNS 对苯唑西林敏感率仅为 28.8%,意味着 MR-CoNS 比例超过 70.0%,导致 β -内酰胺类抗菌药物普遍效果较差,应对 CoNS 感染,最有效的抗菌药物仍然为糖肽类抗菌药物如万古霉素、替考拉宁,以及恶唑烷酮类抗菌药物如利奈唑胺等。

本研究中,笔者假设病原体 TTP 可以作为判别 CoNS 真感染的一个有效方法,首先对脑脊液培养阳性患者按照诊断标准进行严格分组,计算脑脊液 TTP 是否可以作为判断 CoNS 感染与污染的参数之一,并进行了新入组患者的正反验证。结果显示,感染组患者的脑脊液培养 TTP 中位数为 24.7 h,而污染组患者的脑脊液 TTP 为 33.6 h,诊断感染的最佳截断值为 28.2 h,AUC 为 0.815,正反验证显示,总体一致率为 88.3%,表现出了较好的诊断效率。

本研究结论相较于文献报道血流感染患者的血培养的时间较长^[15],原因分析如下:(1)低接种量,脑脊液接种量为 1~3 mL,而血培养通常为 8~10 mL,培养物越多,TTP 越短;(2)脑脊液中免疫细胞较少,细菌即使在很低水平时,仍然能导致严重的脑膜炎,而使得 TTP 的延长;(3)脑膜炎患者通常进行预防应用抗菌药物,会抑制病原体的生长,进而延长 TTP。前期也有文献报道,婴儿脑脊液 TTP 为 $(28.6 \pm 16.8)h$ ^[4],结果稍高于本研究,原因可能为,相比于婴儿的脑脊液,术后感染的成人患者中脑脊液病原体水平更高,而使得 TTP 更短。

虽然本研究的结果可以很好地诊断 CoNS 导致的感染,但本研究仍有一定的缺陷:(1)本研究为一项

单中心回顾性分析,只能通过后期入组完成标本筛选,存在一定的局限性;(2)患者脑脊液接种量为一个范围(1~3 mL),会对 TTP 造成些许影响;(3)本研究基于法国生物梅里埃公司的检测系统,结果仅对采用同样系统的标本有效,其普适性需要进一步验证。

综上所述,本研究通过脑脊液 TTP 对 CoNS 导致的神经外科术后感染进行鉴别诊断,当患者脑脊液 TTP<28.2 h,更偏向诊断患者为脑膜炎,而当 TTP>28.2 h,更倾向判断 CoNS 为诊断污染菌,临床验证结果显示,总体一致率为 88.3%,可以作为 CoNS 导致的神经外科术后感染的辅助诊断。

参考文献

- [1] KUMAR D,PANNU A K,DHIBAR D P,et al. The epidemiology and clinical spectrum of infections of the central nervous system in adults in north India[J]. Trop Doct,2020,51(1):4947-4950.
- [2] AZIMI T,MIRZADEH M,SABOUR S,et al. Coagulase-negative staphylococci (CoNS) meningitis;a narrative review of the literature from 2000 to 2020[J]. New Microbes New Infect,2020,37(4):100-103.
- [3] COUFFIN S,LOBO D,COOK F,et al. Coagulase-negative staphylococci are associated to the mild inflammatory pattern of healthcare-associated meningitis;a retrospective study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2018,37(4):755-763.
- [4] LEAZER R,ERICKSON N,PAULSON J,et al. Epidemiology of cerebrospinal fluid cultures and time to detection in term infants[J]. Pediatrics,2017,139(5):3268-3271.
- [5] KASSIS C,RANGARAJ G,JIANG Y,et al. Differentiating culture samples representing coagulase-negative staphylococcal bacteremia from those representing contamination by use of time-to-positivity and quantitative blood culture methods[J]. J Clin Microbiol,2009,47(10):3255-3260.
- [6] CHANG W N,LU C H,HUANG C R,et al. Epidemiology of adult staphylococcal meningitis in southern Taiwan;a clinical comparison of Staphylococcus aureus infection and coagulase-negative staphylococcal infection[J]. Jpn J Infect Dis,2007,60(5):262-266.
- [7] HUANG C R,LU C H,WU J J,et al. Coagulase-negative staphylococcal meningitis in adults;clinical characteristics and therapeutic outcomes[J]. Infection,2005,33(2):56-60.
- [8] HORVATH L L,GEORGE B J,MURRAY C K,et al. Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for candida growth detection[J]. J Clin Microbiol,2004,42(1):115-118.
- [9] DE LA CRUZ-HERNÁNDEZ I,CORNEJO-JUÁREZ P,TELLEZ-MIRANDA O,et al. Microbiology and prevalence of E2SKAPE-resistant strains in catheter-related bloodstream infections in patients with cancer[J]. Am J Infect Control,2020,48(1):40-45. (下转第 689 页)

- iovasc Dis, 2020, 63(1):10-21.
- [3] MARESCA A M, GUASTI L, BOZZINI S, et al. sRAGE and early signs of cardiac target organ damage in mild hypertensives[J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1):17-22.
- [4] ANDERSON G, MAZZOCOLI G. Left ventricular hypertrophy: roles of mitochondria cyp1b1 and melatonergic pathways in co-ordinating wider pathophysiology[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16):4068-4072.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7):579-616.
- [6] MANCIA G, FAGARD R, NARKIEWICZ K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2013, 34(28):2159-2219.
- [7] 高天林, 任晖, 王甲文, 等. 乌拉地尔治疗高血压伴急性心力衰竭疗效及其对心功能、血清 N 末端脑钠肽前体的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4):344-347.
- [8] LOVIC D, NARAYAN P, PITTARAS A, et al. Left ventricular hypertrophy in athletes and hypertensive patients [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2017, 19(4):413-417.
- [9] SIMÓ-SERVAT O, PLANAS A, CIUDIN A, et al. Assessment of advanced glycation end-products as a biomarker of diabetic outcomes[J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2018, 65(9):540-545.
- [10] LIM S, LEE M E, JEONG J, et al. sRAGE attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting RAGE-NF κ B-NLRP3 activation[J]. Inflamm Res, 2018, 67(8):691-701.
- [11] HEO D, LIM S, LEE J, et al. Radiological assessment of effectiveness of soluble RAGE in attenuating Angiotensin II-induced LVH mouse model using in vivo 9. 4T MRI [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):8475-8480.
- [12] LEE E J, KANG M K, KIM D Y, et al. Chrysin inhibits advanced glycation end products-induced kidney fibrosis in renal mesangial cells and diabetic kidneys[J]. Nutrients, 2018, 10(7):882-886.
- [13] 张克巨, 李莉, 崔天祥. 高血压合并左室肥厚患者晚期糖基化产物与血管紧张素 II 的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(3):21-23.
- [14] 唐康, 程勇. AGE/RAGE 参与结直肠癌细胞上皮-间质转化及肿瘤干性的调控[J]. 肿瘤, 2017, 37(6):576-586.
- [15] AMARAL F G, CIPOLLA-NETO J. A brief review about melatonin, a pineal hormone[J]. Arch Endocrinol Metab, 2018, 62(4):472-479.
- [16] NDUHIRABANDI F, MAARMAN G J. Melatonin in heart failure: a promising therapeutic strategy[J]. Molecules, 2018, 23(7):1819.
- [17] SIMKO F, BEDNAROVA K R, KRAJCIROVICOVA K, et al. Melatonin reduces cardiac remodeling and improves survival in rats with isoproterenol-induced heart failure [J]. J Pineal Res, 2014, 57(2):177-184.
- [18] SIMKO F, PECHANOVA O, REPOVA B K, et al. Hypertension and cardiovascular remodelling in rats exposed to continuous light: protection by ACE-inhibition and melatonin[J]. Mediat Inflamm, 2014, 2014(6):703175.
- [19] 唐蛟, 沈达勇, 周苏, 等. 褪黑素对脑梗死的保护作用及研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(17):3397-3400.
- [20] SU H, LI J, CHEN T, et al. Melatonin attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy through the CyPA/CD147 signaling pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 422(1/2):85-95.

(收稿日期:2020-07-23 修回日期:2020-11-26)

(上接第 684 页)

- [10] BALIKCI E, YILMAZ B, TAHMASEBIFAR A, et al. Surface modification strategies for hemodialysis catheters to prevent catheter-related infections: a review[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2021, 109(3):314-327.
- [11] JIANG H, SU M, KUI L, et al. Prevalence and antibiotic resistance profiles of cerebrospinal fluid pathogens in children with acute bacterial meningitis in Yunnan province, China, 2012 – 2015 [J]. PLoS One, 2017, 12(6):e0180161.
- [12] CHANG C J, YE J J, YANG C C, et al. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(4):301-309.
- [13] PEREIRA E M, DE MATTOS C S, DOS SANTOS O C, et al. Staphylococcus hominis subspecies can be identified by SDS-PAGE or MALDI-TOF MS profiles[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):11736.
- [14] BOUCHAMI O, ACHOUR W, MEKNI MA, et al. Antibiotic resistance and molecular characterization of clinical isolates of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci isolated from bacteremic patients in oncohematology[J]. Folia Microbiol (Praha), 2011, 56(2):122-130.
- [15] ORIHUELA-MARTÍN J, RODRÍGUEZ-NÚÑEZ O, MORATA L, et al. Performance of differential time to positivity as a routine diagnostic test for catheter-related bloodstream infections: a single-centre experience [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(3):383-390.

(收稿日期:2020-08-06 修回日期:2020-12-27)