

• 论 著 •

神经外科术后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌导致脑膜炎的风险因素研究^{*}

刘志伟¹, 王冬至¹, 卜颖¹, 张国军^{1,2,3}, 郑光辉^{1,2,3,△}

1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科, 北京 100070; 2. 国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070; 3. 北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100070

摘要:目的 探究金黄色葡萄球菌导致的神经外科术后脑膜炎的流行病学特征及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)导致脑膜炎的风险因素。方法 回顾性分析 2012—2020 年首都医科大学附属北京天坛医院神经外科数据库, 对金黄色葡萄球菌导致的术后脑膜炎患者的临床与实验室检查数据进行提取分析, 采用多因素 Logistic 回归分析进行风险因素评价。结果 研究期间, 共纳入 105 例神经外科术后金黄色葡萄球菌脑膜炎患者, 其中 MRSA 脑膜炎患者 42 例, 甲氧西林敏感型金黄色葡萄球菌(MSSA)脑膜炎患者 63 例, 所有金黄色葡萄球菌对万古霉素均敏感。实验室检查显示, MRSA 脑膜炎患者脑脊液中中性粒细胞比例、血白细胞绝对值、血中性粒细胞相对值与血淋巴细胞群相对值 3 项参数均高于 MSSA 脑膜炎患者, 多因素 Logistic 回归分析显示, 患者进行二次手术($OR=5.177, 95\%CI: 2.452\sim 10.934, P<0.001$)与入住重症监护室(ICU)($OR=3.083, 95\%CI: 1.026\sim 9.264, P=0.045$)是感染 MRSA 的独立风险因素。结论 MRSA 和 MSSA 脑膜炎的临床和流行病学存在一定的差异。临床上应重点关注二次手术患者与 ICU 患者, 避免 MRSA 导致术后脑膜炎的发生。

关键词:金黄色葡萄球菌; 脑膜炎; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 风险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.008 **中图法分类号:**R742.9

文章编号:1673-4130(2021)20-2468-05 **文献标志码:**A

Risk factors of neurosurgical meningitis induced by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*^{*}

LIU Zhiwei¹, WANG Dongzhi¹, BU Ying¹, ZHANG Guojun^{1,2,3}, ZHENG Guanghui^{1,2,3}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China; 3. Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100070, China

Abstract: **Objective** To explore the epidemiology of neurosurgery meningitis caused by *Staphylococcus aureus*, and to explore the risk factors for meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Methods** Neurosurgery database of Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University during 2012—2020 was retrospectively analyzed, clinical and laboratory data of patients with postoperative meningitis caused by *Staphylococcus aureus* were extracted and analyzed, multivariate logistic regression analysis was employed for risk factor evaluation. **Results** During the study period, 105 patients were enrolled. Of them, 42 cases were MRSA infection and 63 cases were Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) infection. All *Staphylococcus aureus* were sensitive to vancomycin. Clinical laboratory test showed that the ratio of neutrophils in cerebrospinal fluid, leukocyte count, neutrophils and the relative value of blood lymphocyte count in MRSA infection patients were higher than those of MSSA infection patients. Multivariate logistic regression analysis showed that secondary surgery ($OR=5.177, 95\%CI: 2.452\sim 10.934, P<0.001$) and admission to intensive care unit (ICU, $OR=3.083, 95\%CI: 1.026\sim 9.264, P=0.045$) are independent risk factors for MRSA meningitis. **Conclusion** There are certain differences in the clinical and epidemiology of MRSA and MSSA meningitis. In the process of clinical response to MRSA meningitis, attention should be paid to patients undergoing reoperation and ICU patients to avoid MRSA meningitis.

^{*} 基金项目:北京市医管中心“扬帆计划”基金项目(ZYLX202108)。

作者简介:刘志伟,男,主管技师,主要从事临床微生物研究方面的研究。△ 通信作者, E-mail: zgh999@yeah.net。

本文引用格式:刘志伟,王冬至,卜颖,等.神经外科术后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌导致脑膜炎的风险因素研究[J].国际检验医学杂志, 2021, 42(20): 2468-2472.

Key words: Staphylococcus aureus; meningitis; methicillin-resistant Staphylococcus aureus; risk factor

神经外科术后脑膜炎是一项严重影响着神经外科治疗成功率的一类疾病,它与患者的手术成功率、住院时间与生存率密切相关^[1]。导致神经外科术后脑膜炎的病原体中革兰阳性菌占比高于革兰阴性菌^[2-3],而金黄色葡萄球菌作为致病性最强的革兰阳性菌之一,具有较强的侵袭力、毒力与耐药性^[4],因此金黄色葡萄球菌引起的术后脑膜炎通常会导致非常严重的后果。

大多数引起脑膜炎的金黄色葡萄球菌主要是甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)。最近的报道表明耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)脑膜炎的发生率正在增加^[5-6],并与高病死率密切相关。然而,MRSA 脑膜炎的相关报道较少,且纳入研究的患者数量较少^[7-8]。之前对 MRSA 脑膜炎的报道证实了 MRSA 与医院感染和高病死率之间的联系^[9]。但对于神经外科术后金黄色葡萄球菌感染的流行病学特征与 MRSA 导致感染的风险因素还有待进一步探讨。

本研究选择在 2012—2020 年首都医科大学附属北京天坛医院(下称本院)神经外科术后感染金黄色葡萄球菌的患者作为研究对象,探索金黄色葡萄球菌脑膜炎的流行病学与 MRSA 感染的风险因素,以便更好地对此类病原体导致的脑膜炎进行预防。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入 2012—2018 年本院神经外科患者的感染数据,纳入标准:成人神经外科患者(>18 岁),术后至少存活 7 d,至少 1 种脑脊液(CSF)培养为金黄色葡萄球菌。排除标准:仅存在腰大池引流或脑室外引流患者,未在医院完成抗菌治疗的患者且临床病历不完整。根据疾病预防控制中心的诊断标准进行诊断,MSSA 术后脑膜炎的标准如下^[10-11]:(1)从神经外科患者的脑脊液中培养 MSSA。(2)存在一项或多项临床症状或体征,包括发烧(>38

℃),头痛,脑膜体征(僵硬的颈部,颅神经体征或易怒),并经过抗感染治疗;(3)一个或多个实验室标志物检查:①脑脊液蛋白水平升高,脑脊液白细胞计数升高,和/或脑脊液葡萄糖减少;②脑脊液革兰染色出现阳性球菌;③患者血培养为金黄色葡萄球菌。

1.2 方法 本研究通过分析神经外科、传染病科和微生物科的临床数据库,分析患者的每日病程记录,纳入了 18 项术后脑膜炎患者的特点从临床数据库中提取风险评估因素,包括入住重症监护(ICU)患者(%)、恶性肿瘤、二次手术、高血压、呼吸机的使用、开颅手术、脑脊液漏、脑室外引流、脑外伤、培养后到治愈时间、切口类型(I 型)、手术部位(头部)、手术时长、糖尿病、体温(℃)、腰大池引流、患者预后、住院时长。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析。所有变量的差异均采用单变量分析。其中,分类变量是通过 χ^2 检验评估,定量资料采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。采用二元 Logistic 算法评价 MRSA 和 MSSA 术后脑膜炎患者的差异进行风险评估。单因素分析中 $P<0.1$ 的变量采用二元 Logistic 回归算法分析 MRSA 术后脑膜炎的独立感染风险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术后金黄色葡萄球菌脑膜炎患者流行病学 2012—2020 年,初步纳入术后金黄色葡萄球菌脑膜炎患者 149 例,根据标准排除 44 例后最终共纳入金黄色葡萄球菌脑膜炎患者 105 例。脑脊液实验室检查中,脑脊液中性粒细胞比例在 MRSA 脑膜炎和 MSS 脑膜炎患者间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);血液参数中,血白细胞绝对值、血中性粒细胞相对值与血淋巴细胞群相对值 3 项参数在 MRSSA 脑膜炎和 MSSA 脑膜炎患者间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 金黄色葡萄球菌术后脑膜炎患者的实验室检查

参数	金黄色葡萄球菌脑膜炎(<i>n</i> =105)	MRSA 脑膜炎(<i>n</i> =42)	MSSA 脑膜炎(<i>n</i> =63)	<i>P</i>
男性[<i>n</i> (%)]	63(60.0)	26(61.9)	37(58.7)	0.840
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	39.8±16.7	41.4±17.5	38.7±16.3	0.766
脑脊液白细胞数(10^6 /L)	335.0(46.8~1 477.8)	348.0(35.5~1 503.5)	322.0(72.0~1 473.0)	0.296
脑脊液多核细胞(%, $\bar{x}\pm s$)	66.6±28.3	75.8±20.0	61.1±31.2	0.016
脑脊液细胞总数(10^6 /L)	2 139.5(405.3~9 292.5)	2 335.0(447.0~10 007.0)	1 673.0(312.0~7 792.0)	0.521
脑脊液蛋白浓度(mg/dL)	109.9(58.9~191.2)	109.2(70.4~172.5)	110.6(55.7~190.2)	0.360
脑脊液氯离子浓度(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	119.1±7.3	119.9±7.7	118.6±7.0	0.395
脑脊液葡萄糖浓度(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.6±1.5	2.8±1.2	2.1±1.6	0.601
血葡萄糖浓度(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.6±2.1	7.1±2.3	6.1±1.9	0.057

续表 1 金黄色葡萄球菌术后脑膜炎患者的实验室检查

参数	金黄色葡萄球菌脑膜炎(<i>n</i> =105)	MRSA 脑膜炎(<i>n</i> =42)	MSSA 脑膜炎(<i>n</i> =63)	<i>P</i>
血白细胞绝对值($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	12.8±6.3	14.8±7.5	11.5±5.1	0.043
血中性粒细胞相对值($\%, \bar{x} \pm s$)	77.0±11.2	82.0±9.5	73.8±11.1	0.003
血淋巴细胞群相对值($\%, \bar{x} \pm s$)	15.7±9.2	11.6±7.8	18.4±9.1	0.002
血小板绝对值($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	327.3±146.3	306.5±135	340.8±153.3	0.357
脑脊液乳酸浓度(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.1±4.3	5.3±3.3	5.0±4.7	0.889

2.2 金黄色葡萄球菌耐药性 金黄色葡萄球菌脑膜炎患者的药敏试验显示,MRSA 的比例为 40.0%(42/105),其对于大环内酯类抗菌药物红霉素的耐药率为 64.4%,氨基糖苷类抗菌药物庆大霉素的耐药率为 28.2%,喹诺酮类抗菌药物左氧氟沙星的耐药率为 31.5%,万古霉素、利奈唑胺与替考拉宁的敏感率为 100.0%,其他药敏试验结果见表 2。

表 2 金黄色葡萄球菌的药敏试验(%)

抗菌药物	耐药	中介	敏感
苯唑西林	40.9	0.7	58.4
庆大霉素	28.2	2.0	69.8
利福平	8.7	0.7	90.6
利奈唑胺	0.0	0.0	100.0
青霉素 G	81.2	0.7	18.1
红霉素	64.5	4.0	31.5
万古霉素	0.0	0.0	100.0
复方磺胺甲噁唑	7.4	0.7	91.9
四环素	28.9	2.7	68.4
克林霉素	30.9	2.0	67.1
环丙沙星	24.2	2.7	73.1
替考拉宁	0.0	0.0	100.0
阿米卡星	12.8	2.0	85.2
妥布霉素	26.8	0.7	72.5
左旋氧氟沙星	31.5	0.7	67.8
莫西沙星	29.5	2.7	67.8
替加环素	1.3	0.7	98.0
阿莫西林/克拉维酸	6.7	0.7	92.6

2.3 MSSA 脑膜炎风险评估的单因素分析 本研究纳入的感染风险因素与临床结局见表 3,在 MRSA 与 MSSA 两组患者中,3 项参数差异有统计学意义($P<0.05$),分别为入住 ICU($P=0.010$),二次手术($P=0.002$)与呼吸机的使用($P=0.038$)。两组患者的结局差异有统计学意义($P=0.009$)。

2.4 金黄色葡萄球菌脑膜炎风险评估的多因素分析 以单因素分析获得的 3 项参数为基准,建立多因素 Logistic 回归分析模型,见表 4。患者进行二次手术($OR=5.177,95\%CI:2.452\sim10.934,P<0.001$)与入住 ICU($OR=3.083,95\%CI:1.026\sim9.264,P=$

0.045)是感染 MRSA 脑膜炎的独立风险因素。H-L 值为 0.402。

表 3 MRSA 导致术后脑膜炎的单因素分析[*n*(%)]

参数	金黄色葡萄球菌脑膜炎(<i>n</i> =105)	MRSA 脑膜炎(<i>n</i> =42)	MSSA 脑膜炎(<i>n</i> =63)	<i>P</i>
入住 ICU	46(43.8)	25(59.5)	21(33.3)	0.010
恶性肿瘤	48(45.7)	20(47.6)	28(44.4)	0.842
二次手术	27(25.7)	20(47.6)	13(20.6)	0.002
高血压	16(15.2)	7(16.7)	9(14.3)	0.786
呼吸机的使用	37(35.2)	20(47.6)	17(27.0)	0.038
开颅手术	74(70.5)	28(66.7)	46(73.0)	0.518
脑脊液漏	10(9.5)	3(7.1)	7(11.1)	0.736
脑室外引流	43(41.0)	17(40.5)	26(41.3)	0.999
脑外伤	7(6.7)	4(9.5)	3(4.8)	0.434
切口类型(I型)	66(62.9)	25(59.5)	41(65.1)	0.681
手术部位(头部)	102(97.1)	40(95.2)	62(98.4)	0.562
糖尿病	5(4.8)	3(7.1)	2(3.2)	0.387
腰大池引流	69(65.7)	28(66.7)	41(65.1)	0.999
预后不良	19(18.1)	13(31.0)	6(9.5)	0.009

表 4 MRSA 导致术后脑膜炎的多因素 Logistic 回归分析

参数	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	H-L
呼吸机的使用	0.723	1.234	0.385~3.955	0.402
二次手术	<0.001	5.177	2.452~10.934	
入住 ICU	0.045	3.083	1.026~9.264	

3 讨论

金黄色葡萄球菌是目前临床上分离率最高的一类病原体,在导致神经系统感染的革兰阳性菌中居第一位,其侵袭力强,毒性大,且 MRSA 的所占比例的增加,使得该细菌导致的脑膜炎的治疗极为棘手,术后患者进行金黄色葡萄球菌感染风险评估的临床意义重大^[12-13]。本研究提取了本院 2012—2020 年神经外科数据,其用于流行病学分析与风险因素评估,具有非常重要的临床意义。

金黄色葡萄球菌在临床上的危害较大,主要原因是其产生了严重的耐药性,MRSA 自上世纪 60 年代出现后,一直是困扰临床治疗的耐药菌之一^[14],对于其治疗,临床上只能选择万古霉素与利奈唑胺^[15],本

研究显示,MRSA 的比例为 40.0%,其对于氨基糖苷、喹诺酮及大环内酯等均具有一定的耐药性,但所有金黄色葡萄球菌对万古霉素全敏感,证明截止到目前,本院还未出现万古霉素耐药金黄色葡萄球菌(VRSA),但有报道显示,VRSA 出现的风险依然存在^[16-17]。脑膜炎和脑室炎的治疗指南最近已经发表,美国感染性疾病学会^[18]和欧洲临床微生物学和感染性疾病学会^[19]推荐抗葡萄球菌青霉素如苯唑西林,而对于 MRSA 感染推荐万古霉素作为一线治疗药物。美国 MRSA 感染指南也建议使用万古霉素治疗脑膜炎。与目前的指南一致,目前大多数患者也是使用万古霉素治疗 MRSA 脑膜炎。另外,据报道达托霉素^[20]与第五代头孢菌素头孢洛林^[21]对 MRSA 感染有一定的治疗效果,可在治疗中选用。

虽然 MSSA 脑膜炎的临床特征与其他细菌性脑膜炎相似,但 MRSA 和 MSSA 感染在临床表现上存在一些差异。有文献报道,MRSA 感染时头痛和脑膜征象的频率较低,但 MRSA 导致的脑膜炎严重性要高于 MSSA^[22]。本研究显示,MRSA 脑膜炎患者脑脊液中性粒细胞比例、血白细胞绝对值、血中性粒细胞相对值与血淋巴细胞群相对值 4 项参数均高于 MSSA 脑膜炎。

目前已有多项研究评价了神经外科术后脑膜炎的风险因素,但它们大多集中在神经外科脑膜炎的发生率和总风险因素。有研究报道,腰大池引流、脑室外引流和糖尿病是神经手术后脑膜炎的风险因素^[22]。另有研究表明,脑积水、KOOS IV 级、长时间手术(>3 h)、术中出血量>400 mL 是前庭神经鞘瘤术后感染的独立风险因素。另有一项 4 578 例病例对照研究显示,脑脊液漏、男性%、诊断、手术类型、手术时间是神经外科术后感染的独立风险因素^[11]。很少有研究关注临床特征和危险因素,特别是某一特定病原体导致的术后感染。

本研究对多项可能的感染风险因素进行评估,对其进行了单因素与多因素 Logistic 分析,表明二次手术与入住 ICU 是 MRSA 术后感染的独立风险因素。对于二次手术患者,手术操作一般比较复杂,预后差,患者自身免疫力差,可能导致患者耐药菌如 MRSA 的感染。ICU 患者由于自身免疫力较低,而环境中耐药菌占比较高,容易感染 MRSA。另外,ICU 患者在术前和经验治疗中常用高阶抗菌药物,也可能诱导金黄色葡萄球菌耐药性的产生。临床上应对这两类患者做特定的护理,减少术后 MRSA 脑膜炎的发生。临床结局显示,金黄色葡萄球菌脑膜炎患者的病死率较高,可达 18.1%,然而,MRSA 感染与脑膜感染预后的相关性尚不清楚。有研究发现 MRSA 脑膜炎患者的病死率(38.0%~56.0%)高于 MSSA 脑膜炎患者的病死率(13.0%~25.0%),但差异无统计学意义^[7-8]。本文还发现 MRSA 脑膜炎患者的病死率显

著高于 MSSA 脑膜炎患者。在其他系统的感染中,如菌血症或心内膜炎,MRSA 与更高的病死率相关^[23],但所有研究的证据并不一致。

本研究存在一定的局限性,首先,本研究是一项回顾性研究,对于一些信息的缺失无法弥补,只能舍弃,且不能排除一定程度的主观解释或残留混杂。其次,本研究为一项单中心研究,通用性较差,在随后的工作中,本研究计划开展多中心研究,更好地进行 MRSA 感染患者的风险评估。

综上所述,金黄色葡萄球菌脑膜炎是一项相对少见但严重的疾病,大多数病例以医院感染的形式出现在神经外科患者中,由于 MRSA 的高感染率与 MRSA 脑膜炎的高病死率,使得对 MRSA 感染的预防意义重大,具有二次手术与入住 ICU 特征的神经外科手术患者更易感染 MRSA,临床应加以重视。

参考文献

- [1] ADAPA A R, LINZEY J R, MORIGUCHI F, et al. Risk factors and morbidity associated with surgical site infection subtypes following adult neurosurgical procedures [J]. *Br J Neurosurg*, 2021, 1(1): 1-7.
- [2] KHANUM I, ANWAR S, FAROOQUE A. Enterococcal Meningitis/Ventriculitis: A Tertiary Care Experience [J]. *Asian J Neurosurg*, 2019, 14(1): 102-105.
- [3] NOGUCHI T, NAGAO M, YAMAMOTO M, et al. Staphylococcus epidermidis meningitis in the absence of a neurosurgical device secondary to catheter-related bloodstream infection: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2018, 12(1): 106.
- [4] PLANET P J, PARKER D, RUFF N L, et al. Revisiting bacterial interference in the age of methicillin-resistant staphylococcus aureus: insights into staphylococcus aureus carriage, pathogenicity and potential control [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(9): 958-966.
- [5] MURRA M, MORTENSEN K L, WANG M. Livestock-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus (clonal complex 398) causing bacteremia and epidural abscess [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 81: 107-109.
- [6] FERNÁNDEZ-HIDALGO N, RIBERA A, LARROSA M N, et al. Impact of Staphylococcus aureus phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis: a multicentre, longitudinal, prospective, observational study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(9): 985-991.
- [7] RODRÍGUEZ GUARDADO A, MARADONA HIDALGO J A, PÉREZ GONZÁLEZ F, et al. Postsurgery meningitis by Staphylococcus aureus: comparison between methicillin-sensitive and resistant strains [J]. *Med Clin (Barc)*, 2005, 124(3): 102-103.
- [8] CHANG W N, LU C H, WU J J, et al. Staphylococcus aureus meningitis in adults: a clinical comparison of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-sensi-

- tive strains[J]. *Infection*, 2001, 29(5):245-250.
- [9] PINTADO V, PAZOS R, JIMÉNEZ-MEJÍAS M E, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis in adults: a multicenter study of 86 cases[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2012, 91(1):10-17.
 - [10] HORAN T C, GAYNES R P, MARTONE W J, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1992, 13(10):606-608.
 - [11] KOURBETI I S, VAKIS A F, ZIAKAS P, et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis[J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(5):1113-1119.
 - [12] PUTRA I, RABIEE B, ANWAR K N, et al. *Staphylococcus aureus* alpha-hemolysin impairs corneal epithelial wound healing and promotes intracellular bacterial invasion[J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181:263-270.
 - [13] GRUNERT T, STESSL B, WOLF F, et al. Distinct phenotypic traits of *Staphylococcus aureus* are associated with persistent, contagious bovine intramammary infections[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15968.
 - [14] VALLEJO J G, CAIN A N, MASON E O, et al. *Staphylococcus aureus* Central Nervous System Infections in Children[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(10):947-951.
 - [15] TAKADA H, HIFUMI T, NISHIMOTO N, et al. Linezolid versus vancomycin for nosocomial pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the elderly: a retrospective cohort analysis: effectiveness of linezolid in the elderly[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(2):245-248.
 - [16] DAHDOUN E, DÍAZ-POLLÁN B, FALCES-ROMERO I, et al. Characterization of an osteomyelitis case caused by dalbavancin, ceftaroline, and vancomycin non-susceptible methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(9):2029-2032.
 - [17] MCGUINNESS W A, MALACHOWA N, DELEO F R. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*[J]. *Yale J Biol Med*, 2017, 90(2):269-281.
 - [18] TUNKEL A R, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 infectious diseases society of america's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6):e34-e65.
 - [19] VAN DE BEEK D, CABELLOS C, DZUPOVA O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(3):37-62.
 - [20] YI YH, WANG JL, YIN WJ, et al. Vancomycin or daptomycin plus a β -lactam versus vancomycin or daptomycin alone for methicillin-resistant *staphylococcus aureus* bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Microb Drug Resist*, 2021, 15:1089.
 - [21] JOHNSON T M, MOLINA K C, MILLER M A, et al. Combination ceftaroline and daptomycin salvage therapy for complicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia compared with standard of care[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(4):106310.
 - [22] CHEN C, ZHANG B, YU S, et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in China: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101961.
 - [23] YAW L K, ROBINSON J O, HO K M. A comparison of long-term outcomes after methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia: an observational cohort study [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10):967-975.

(收稿日期:2020-12-12 修回日期:2021-04-28)

(上接第 2467 页)

- MALUF M C V R. Iron Bisglycinate Chelate and Polymaltose Iron for the Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Pilot Randomized Trial[J]. *Curr Pediatr Rev*, 2018, 14(4):261-268.
- [14] 李海深, 宗慧丽. 上消化道出血患者红细胞分布宽度、谷胱甘肽过氧化物酶、过氧化脂质的变化及其临床意义[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(4):863-867.
 - [15] 宋怡然, 张树荣, 任福祥. 红细胞分布宽度在肝硬化病程中的相关分析[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(1):38-42.
 - [16] 秦娇, 强丽, 陈文, 等. 红细胞分布宽度可作为乙型肝炎相关慢加急性肝衰竭患者短期死亡的独立预测因子[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(11):1354-1359.
 - [17] LOU Y, WANG M, MAO W. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with hepatitis B[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5):e37644.
 - [18] 孙喜斌, 张玉虹, 左路广, 等. 血清 IL-6 与红细胞分布宽度联合检测对上消化道再出血的预测价值[J]. *山东医药*, 2020, 60(19):50-53.
 - [19] ZHANG H D, JIANG L H, SUN D W, et al. The role of miR-130a in cancer[J]. *Breast Cancer*, 2017, 24(4):521-527.
 - [20] 霍续磊, 李三强, 乔新杰, 等. 微小 RNA-130a 和微小 RNA-130b 在肝硬化患者血清中的表达及其意义[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(1):3-5.
 - [21] LI L, KIM I K, CHIASSON V, et al. NF- κ B mediated miR-130a modulation in lung microvascular cell remodeling: Implication in pulmonary hypertension[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 359(1):235-242.
 - [22] 陈煊森. 肝硬化并上消化道出血患者预后的相关因素研究[J]. *河北医学*, 2015, 21(1):86.
 - [23] 王柳青, 李盛楠, 张国顺. 肝硬化并发首次上消化道出血的危险因素分析[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(6):451-454.

(收稿日期:2021-01-13 修回日期:2021-05-11)