

• 论 著 •

金黄色葡萄球菌导致的神经外科术后脑膜炎 患者的死亡风险因素研究*

张曾轶¹, 郑光辉^{2△}

1. 四川大学华西医学临床医学院, 四川成都 610041; 2. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科/国家药监局
体外诊断试剂质量控制重点实验室/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心, 北京 100076

摘要:目的 探讨金黄色葡萄球菌导致的神经外科术后脑膜炎(SAPM)患者的死亡风险因素。方法 纳入 2012 年 1 月至 2021 年 12 月于首都医科大学附属北京天坛医院治疗的 SAPM 患者 134 例, 回顾性分析了导致神经外科术后脑膜炎(PM)的细菌分布与金黄色葡萄球菌的耐药性, 并对 SAPM 患者进行了多因素死亡风险因素分析确定感染死亡的风险因素, 同时获得了 SAPM 患者结局的相关指标。结果 导致 PM 的金黄色葡萄球菌中对青霉素的敏感率最低, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的比例高达 40.7%。在 134 例患者中, 有 21 例在住院期间死亡。单因素分析显示, 经历二次手术($P=0.005$), 术后入住重症加强护理病房(ICU)($P=0.037$), 患者格拉斯哥昏迷评分(GCS) <8 分($P=0.013$), 和 MRSA 感染($P=0.014$)为 SAPM 患者死亡的相关因素($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示: 患者感染 MRSA($OR=3.501, 95\%CI: 1.001\sim 12.247, P=0.050$)与术后 GCS <8 分($OR=16.072, 95\%CI: 4.812\sim 53.647, P<0.001$)为 SAPM 患者死亡的独立风险因素。SAPM 死亡患者的感染治疗时间($P<0.001$)、治疗费用($P<0.001$)显著高于非死亡患者, 预防应用抗菌药物的比例也显著低于非死亡患者, 差异有统计学意义($P=0.039$)。结论 SAPM 是导致神经外科手术患者的重要并发症, MRSA 感染与 GCS <8 分为 SAPM 患者独立的死亡风险因素, 临床应予以注意。

关键词:金黄色葡萄球菌; 脑膜炎; 术后感染; 风险因素

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.21.001

中图法分类号: R651.1

文章编号: 1673-4130(2023)21-2561-05

文献标志码: A

Risk factors of mortality in patients with *Staphylococcus aureus* causing postoperative meningitis in neurosurgery*

ZHANG Zengyi¹, ZHENG Guanghui^{2△}

1. West China School of Medicine, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital
Medical University/Key Laboratory of Quality Control for In Vitro Diagnostic Reagents
of the State Food and Drug Administration/Beijing Immunological Reagent
Clinical Engineering Technology Research Center, Beijing 100076, China

Abstract: **Objective** To explore the risk factors for mortality in patients with neurosurgical meningitis (SAPM) caused by *Staphylococcus aureus*. **Methods** A total of 134 patients with SAPM who were treated at Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2012 to December 2021 were included. The bacterial distribution and resistance of *Staphylococcus aureus* causing postoperative meningitis (PM) in neurosurgery were retrospectively analyzed. Multivariate mortality risk factor analysis was performed on SAPM patients to determine the risk factors for infection death, and outcome related indicators of SAPM patients were obtained. **Results** *Staphylococcus aureus*, which caused PM in neurosurgery, had the lowest sensitivity to penicillin, with a high proportion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) reaching 40.7%. Among 134 patients, 21 cases died during hospitalization. Univariate analysis showed that having undergone a second surgery ($P=0.005$), being admitted to the Intensive Care Unit (ICU) after surgery ($P=0.037$), having a Glasgow Coma Scale (GCS) of less than 8 points ($P=0.013$), and MRSA infection ($P=0.014$) were related factors for mortality in SAPM patients ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that infection with MRSA ($OR=3.501, 95\%CI: 1.001-12.247, P=0.050$) and postoperative

* 基金项目: 北京市医管中心“扬帆计划”(ZYLX202108)。

作者简介: 张曾轶, 女, 本科在读, 主要从事临床微生物学研究。 △ 通信作者, E-mail: zgh999@yeah.net。

GCS $\leq$ 8 ($OR=16.072, 95\%CI:4.812-53.647, P<0.001$) were independent risk factors for mortality in SAPM patients. The infection treatment time ($P<0.001$) and treatment cost ($P<0.001$) of SAPM death patients were significantly higher than those of non death patients, and the proportion of prophylactic use of antibiotics was also significantly lower than that of non death patients, with a statistically significant difference ($P=0.039$). **Conclusion** SAPM is an important complication that leads to neurosurgical surgery in patients. MRSA infection and GCS $\leq$ 8 are independent risk factors for mortality SAPM patients, and clinical attention should be paid to them.

Key words: Staphylococcus aureus; meningitis; postoperative infection; risk factors

神经外科术后脑膜炎(PM)是一项严重的手术并发症,其发病率在 0.3%~25.0%^[1-2],与手术的成功率及患者的死亡率密切相关,相比于非感染患者,PM 患者的住院时间显著延长且死亡率显著上升,因此如何减少 PM 的发生、改善患者的预后,是神经外科与实验室的一项重要工作^[3]。导致 PM 的病原体有多种,多数集中于可以导致医院内感染的细菌,包括金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌及大肠埃希菌等^[4-5]。金黄色葡萄球菌是一种常见的医院内感染细菌,其导致的感染通常是继发于外科手术、分流器或创伤的医院获得性感染,由于具有较强的侵袭力与特殊的耐药性[如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)]的特点,因此容易导致患者出现不良结局^[6]。前期有研究报道显示,对肠杆菌^[7]与非发酵菌^[5]导致的 PM 进行分析可以获得相应的风险因素,而对于金黄色葡萄球菌导致的 PM(SAPM)的风险因素分析鲜见报道。

在本研究中,笔者收集首都医科大学附属北京天坛医院(下称本院)2012—2021 年的数据,对 SAPM 进行流行病学分析,包括微生物分布、耐药表型、实验室检查及临床特征,并遴选了导致患者感染死亡的相关风险因素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2012—2021 年于本院收治的 134 例 SAPM 患者,其中 21 例死于脑膜炎(死亡组),113 例存活(生存组),死亡率为 15.7%。本研究获得了本院伦理委员会的批准(KY2021-079-02),本研究伦理符合《赫尔辛基宣言》的要求。

本研究患者终点为医院内感染死亡,纳入标准:(1)年龄 >18 周岁,(2)患者术后医院内生存超过 7 d;(3)符合文献报道的 PM 患者的诊断标准^[8]。排除标准:(1)患者仅接受脑脊液分流术;(2)患者术后 7 d 内死亡;(3)未进行抗感染治疗的患者;(4)病例不全患者。

本研究纳入的诊断标准为美国疾病预防控制中心(CDC)提供^[8],患者被诊断为 SAPM 需要符合以下条件:(1)患者经历了神经外科手术,且脑脊液培养为金黄色葡萄球菌;(2)患者出现至少以下 1 种临床症状:头疼、发热、颈部强直等;(3)患者至少符合 1 种实

验室检查①患者出现脑脊液蛋白水平上升或脑脊液葡萄糖水平下降;②患者脑脊液中性粒细胞比例上升;③患者脑脊液革兰染色为阳性球菌;④患者血培养为金黄色葡萄球菌。

1.2 方法

1.2.1 患者微生物学特征 研究期间,所有患者均抽取脑脊液进行细菌培养,采用的方法为抽取患者 1~3 mL 脑脊液注入需氧微生物培养瓶中,然后将培养瓶放置于全自动培养系统中,待其细菌生长致对数期,培养回报阳性,然后抽取 50 μ L 培养液进行哥伦比亚血平皿的二次转种,24~48 h 后,观察菌落生长情况。随后选用基质辅助激光解析电离-飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)或全自动细菌培养系统 VITEK-2 Compact 进行细菌鉴定;药敏试验采用 K-B 法或 MIC 法进行,CLSI 2022 为细菌药敏的判断标准。

1.2.2 流行病学与风险因素分析 在本研究中,笔者选取了两组患者的 2 项基础信息、17 项生存相关的指标、3 项结局相关指标进行了运算。

1.2.3 治疗 在本研究中,抗菌药物使用的 3 种类型构成了整个治疗方案,包括抗菌药物预防(AP)、抗菌药物经验治疗(AET)和抗菌药物最终治疗(ADT)。3 种类型定义如下:(1)AP 为 PM 患者在神经外科手术前 0.5 h 接受抗菌药物的应用;(2)AET 为 PM 患者在药敏试验回报结果前接受了抗菌药物治疗;(3)ADT 为 PM 患者在药敏试验指导下接受抗菌药物治疗。

1.3 统计学处理 本研究采用 WHONET 5.5 统计学软件进行病原菌分布和耐药数据的表征,使用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析。计数资料采用例或百分率表示,组间采用 χ^2 或 Fisher 精确检验进行比较,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 表示,组间采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行比较。为确定 SAPM 死亡的独立危险因素,将单因素分析中 $P<0.1$ 的变量构建 Logistic 回归模型,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 导致 SAPM 的耐药性 导致 SAPM 的金黄色葡萄球菌的耐药性对于青霉素的敏感率为 17.9%,

MRSA 的比例为 40.7%,对于大环内酯类抗菌药物红霉素与克林霉素的敏感率分别为 31.5%与 67.3%,对于氨基糖苷类抗菌药物阿米卡星及妥布霉素的敏感率为 85.2%与 72.8%,对于糖肽类抗菌药物万古霉素、替考拉宁与恶唑烷酮类抗菌药理奈唑胺的敏感率为 100.0%。见表 1。

表 1 导致 SAPM 的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	40.7	0.6	58.6
庆大霉素	28.4	1.9	69.8
利福平	8.6	0.6	90.7
利奈唑胺	0.0	0.0	100.0
青霉素 G	81.5	0.6	17.9
红霉素	64.8	3.7	31.5
万古霉素	0.0	0.0	100.0
复方磺胺甲噁唑	7.4	0.6	92.0
四环素	29.0	2.5	68.5
克林霉素	30.9	1.9	67.3
环丙沙星	24.1	2.5	73.5
替考拉宁	0.0	0.0	100.0
阿米卡星	13.0	1.9	85.2
妥布霉素	26.5	0.6	72.8
左旋氧氟沙星	31.5	0.6	67.9
莫西沙星	29.6	2.5	67.9
替加环素	1.2	0.6	98.1
阿莫西林/克拉维酸	6.8	0.6	92.6

2.2 SAPM 的单因素分析 SAPM 的 17 项死亡相关单因素分析,生存组与死亡组患者经历二次手术($P=0.005$)、术后入住 ICU($P=0.037$)、患者格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≤ 8 分($P=0.013$)和 MRSA 感染($P=0.014$)差异有统计学意义。见表 2。

表 2 SAPM 患者死亡风险的单因素分析 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]			
项目	死亡组 ($n=21$)	生存组 ($n=113$)	P
肿瘤	16(76.2)	66(58.4)	0.149
恶性肿瘤	10(47.6)	32(28.3)	0.122
糖尿病	1(4.8)	7(6.2)	0.999
高血压	4(19.0)	16(14.2)	0.519
手术时长 ≥ 3.5 h	11(52.4)	60(53.1)	0.999
二次手术	11(52.4)	23(20.4)	0.005
开颅	16(76.2)	83(73.5)	0.999
手术部位(头部)	21(100.0)	108(95.6)	0.999
切口类型(Ⅰ型)	14(66.7)	63(55.8)	0.472
术后入住 ICU	13(61.9)	43(38.1)	0.037

续表 2 SAPM 患者死亡风险的单因素分析 [$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]			
项目	死亡组 ($n=21$)	生存组 ($n=113$)	P
脑脊液漏	1(4.8)	14(12.4)	0.465
脑室外引流	11(52.4)	36(31.9)	0.084
腰大池引流(LD)	12(57.1)	63(55.8)	0.999
呼吸机	10(47.6)	36(31.9)	0.211
体温($^{\circ}\text{C}$)	37.6 $\pm$ 0.6	37.6 $\pm$ 0.7	0.999
GCS ≤ 8 分	7(33.3)	12(10.6)	0.013
MRSA	14(66.7)	40(35.4)	0.014

2.3 SAPM 多因素感染风险分析 以获得单因素分析中 $P<0.1$ 的指标构建多因素 Logistic 回归分析模型,患者感染 MRSA($OR=3.501,95\%CI 1.001\sim 12.247,P=0.050$)与术后 GCS ≤ 8 分($OR=16.072,95\%CI 53.647,P<0.001$)为患者的死亡风险因素。见表 3。

表 3 SAPM 患者死亡风险的多因素分析			
因素	OR	95%CI	P
二次手术	2.828	0.774~10.334	0.116
术后入住 ICU	1.527	0.445~5.243	0.501
脑室外引流	1.501	0.420~5.366	0.532
MRSA	3.501	1.001~12.247	0.050
GCS ≤ 8 分	16.072	4.812~53.647	<0.001

2.4 SAPM 的治疗 两组人员的住院时长差异无统计学意义,但感染的治疗时间差异有统计学意义($P<0.001$),死亡组的治疗时间显著长于生存组,用药方面,死亡组患者的 AP 比例显著低于生存组,差异有统计学意义($P=0.039$),治疗花费方面,死亡组也显著高于生存组,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 4。

表 4 SAPM 患者治疗相关参数[$M(P_{25}\sim P_{75})$ 或 $n(\%)$]			
项目	死亡组(21)	生存组(113)	P
住院时长	32(22~41)	22(16~31)	0.712
感染治疗时间	18(10~29)	13(9~17)	<0.001
术后感染时间	9(6~12)	8(5~12)	0.893
AP	9(42.8)	60(53.1)	0.039
AET	20(95.2)	105(92.9)	0.999
ADT	21(100.0)	113(100.0)	0.999
治疗费用(元)	103 059(51 196~190 358)	65 982(52 111~93 752)	<0.001

3 讨 论

金黄色葡萄球菌作为一种常见细菌,可以导致多种感染,包括皮肤感染、呼吸道感染和血液感染及神经系统感染等^[9-11]。SAPM 是一种严重的外科并

发症^[11],在神经外科手术中,由于其高风险性质,如果感染得不到及时治疗,可能导致严重并发症和死亡,故对 SAPM 患者进行流行病学分析与死亡风险因素评估十分重要。

多种病原体可以导致神经外科术后感染,如金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等^[12-13],本研究结果显示,革兰阳性菌占据优势地位,金黄色葡萄球菌作为最重要的革兰阳性菌,在 PM 中,占据 162/2 245,但由于凝固酶阴性葡萄球菌占据了超过 40.0%的比例,其在所有革兰阳性菌中的比例仍为最高。与文献报道类似^[14-15],导致 SAPM 的 MRSA 比例为 40.7%,极大地限制了临床的用药,但有文献报道,MRSA 的比例近年来并未上升^[16],大多维持在 30.0%~40.0%,原因为新的 ST 型占据了优势,意味着金黄色葡萄球菌的感染尚不用担心耐药性上升的问题。但是 SAPM 超过 40.0%的耐药率,且毒力伴随上升,对于临床来说仍然是一个巨大的威胁,虽然糖肽类抗菌药物可以作为 MRSA 导致的 SAPM 的候选药物,但由于其肝肾毒性,临床治疗仍然棘手^[17],故通过死亡风险因素的遴选,进而降低死亡率十分重要。

死亡风险因素评估在降低患者死亡率、改善预后方面发挥着重要的作用,通过了解个体的死亡风险因素,可以采取针对性的干预措施,以降低其患病和死亡的风险,具有非常实际的意义和重要性^[18]。由于患者经历了神经外科手术,导致患者存在大型创伤、免疫力低下等特点,故 PM 患者的死亡率一直居高不下。有文献报道,PM 患者的医院内死亡率高达 20.0%^[19],患者具有脑脊液漏^[20]、术后昏迷^[21]、意识受损^[22]等症状,长时间手术及辅助通气均为 PM 患者的死亡风险因素^[23],课题组的前期研究对多种病原体导致的神经外科术后感染的风险因素进行了评价,也完成了多项死亡风险预测,结果显示不同病原体导致的感染风险因素均不相同。本研究对于产 ESBL 肠杆菌做了死亡风险预测,结果显示恶性肿瘤和开颅手术为其风险因素^[1],对于非发酵革兰阴性杆菌导致的 PM 的风险因素显示,患者合并高血压,治疗期间的辅助通气和存在脑室外引流为患者的死亡风险因素^[5],但目前尚未对 SAPM 的死亡风险预测研究,本研究结果显示,患者感染 MRSA 与 GCS<8 分为患者的死亡风险因素。MRSA 作为特殊的耐药方式,自上世纪 60 年代出现之后一直是金黄色葡萄球菌的最重要的耐药方式,其主要耐药机制为金黄色葡萄球菌由于变异产生 *mecA* 基因,进而表达青霉素结合蛋白 2A (PBP2A)^[24],其导致感染的治疗方面,也仅有万古霉素等几类抗菌药物有效,MRSA 导致的 PM,由于抗菌药物的选择范围较窄,治疗时间较长,而导致患者容易出现预后不良。另一项死亡风险因素为 GCS 评

分,它是一个评价昏迷的主要指标,文献报道,昏迷可以通过 GCS 评分分为 3 类:严重 GCS<8 分;中度 GCS 9~12 分;轻度 GCS>13 分^[25],故具有一个低 GCS 评分患者容易导致预后不良。因此患者具有 MRSA 感染或术后 GCS<8 分的患者更需要加强术后管理,如提高经验应用抗菌药物的级别等方法进而改善患者的预后。

SAPM 的治疗相关参数显示,在感染治疗时间方面存在明显差异,这是由于预后不良患者通常治疗时间较长,而金黄色葡萄球菌的感染治疗上,由于抗菌药物的后遗效应导致患者很少出现持续治疗而治愈感染的现象^[26-27],故对于生存组来说,治疗时间较短,而死亡组治疗时间较长,且两组住院期间花费也存在明显差异。

综上所述,SAPM 是一项严重影响神经外科术后患者预后的疾病,在本研究中,对 SAPM 患者的临床及微生物流行病学进行了分析,获得了患者 MRSA 感染与 GCS<8 分为患者的死亡风险因素,临床应予以注意。

参考文献

[1] ZHENG G, CAO Y, LIU C, et al. Phenotype, molecular characterisation and risk factors for postoperative meningitis caused by ESBL-producing-Enterobacteriaceae; a six years multi-Centre comparative cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 85.

[2] VALENTINI L G, CASALI C, CHATENOU D L, et al. Surgical site infections after elective neurosurgery: a survey of 1747 patients[J]. Neurosurgery, 2008, 62(1): 88-95.

[3] HUSSEIN K, BITTERMAN R, SHOFTY B, et al. Management of post-neurosurgical meningitis: narrative review[J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(9): 621-628.

[4] MESCHIARI M, FRANCONI I, BACCA E, et al. Ce-ftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam for the treatment of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* post-neurosurgical infections: three cases and a review of the literature[J]. Infection, 2021, 49(3): 549-553.

[5] ZHENG G, WANG S, LV H, et al. Nomogram analysis of clinical characteristics and mortality risk factor of non-fermentative gram-negative bacteria-induced post-neurosurgical meningitis[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 6379-6389.

[6] MERMER S, TURHAN T, BOLAT E, et al. Ceftazoline versus vancomycin in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in an experimental MRSA meningitis model[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22: 147-151.

[7] SHI Y J, ZHENG G H, QIAN L Y, et al. Longitudinal analysis of risk factors for clinical outcomes of enterobacteriaceae

- meningitis/encephalitis in post-neurosurgical patients; a comparative cohort study during 2014—2019[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 2161-2170.
- [8] LEVERSTEIN-VAN HALL M A, HOPMANS T E, VAN DER SPENKEL J W, et al. A bundle approach to reduce the incidence of external ventricular and lumbar drain-related infections[J]. *J Neurosurg*, 2010, 112(2): 345-353.
- [9] CHEUNG G, BAE J S, OTTO M. Pathogenicity and virulence of staphylococcus aureus[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 547-569.
- [10] KRISHNA S, MILLER L S. Innate and adaptive immune responses against staphylococcus aureus skin infections[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(2): 261-280.
- [11] BARDAK-OZCEM S, SIPAHI O R. An updated approach to healthcare-associated meningitis[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(3): 333-342.
- [12] LAI W A, LU C H, CHANG W N. Mixed infection in adult post-neurosurgical bacterial meningitis: a hospital-based study[J]. *Biomed J*, 2013, 36(6): 295-303.
- [13] WANG K W, CHANG W N, HUANG C R, et al. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes[J]. *J Clin Neurosci*, 2005, 12(6): 647-650.
- [14] PINTADO V, PAZOS R, JIMÉNEZ-MEJÍAS M E, et al. Staphylococcus aureus meningitis in adults: a comparative cohort study of infections caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible strains[J]. *J Hosp Infect*, 2019, 102(1): 108-115.
- [15] JENSEN A G, ESPERSEN F, SKINHØJ P, et al. Staphylococcus aureus meningitis. A review of 104 nationwide, consecutive cases[J]. *Arch Intern Med*, 1993, 153(16): 1902-1908.
- [16] JIAN Y, ZHAO L, ZHAO N, et al. Increasing prevalence of hypervirulent ST5 methicillin susceptible staphylococcus aureus subtype poses a serious clinical threat[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 109-122.
- [17] LESTNER J M, HILL L F, HEATH P T, et al. Vancomycin toxicity in neonates: a review of the evidence[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(3): 237-247.
- [18] ZHANG J, LU X, LI H, et al. Risk factors for mortality in patients undergoing peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 743-753.
- [19] KARVOUNIARIS M, BROTI S A G, TSIAMALOU P, et al. The role of intraventricular antibiotics in the treatment of nosocomial ventriculitis/meningitis from gram-negative pathogens: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: e637-e650.
- [20] CHEN Y, LI F, ZHU M, et al. Outcome and factors of patients with nosocomial meningitis by multi-drug-resistant gram-negative bacteria in a tertiary hospital in China: a retrospective study[J]. *Br J Neurosurg*, 2020, 34(3): 324-328.
- [21] OLSON D, LAMB M M, GAENSBAUER J T, et al. Risk factors for death and major morbidity in guatemalan children with acute bacterial meningitis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(7): 724-728.
- [22] MCCORMICK D W, WILSON M L, MANKHAMBO L, et al. Risk factors for death and severe sequelae in malawian children with bacterial meningitis, 1997—2010[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(2): 54-61.
- [23] O'GRADY N P, ALEXANDER M, BURNS L A, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(9): 162-193.
- [24] ZHAN X Y, ZHU Q Y. Evolution of methicillin-resistant staphylococcus aureus: evidence of positive selection in a penicillin-binding protein (PBP) 2a coding gene mecA[J]. *Infect Genet Evol*, 2018, 59: 16-22.
- [25] FU W, SHI N, WAN Y, et al. Risk factors of acute gastrointestinal failure in critically ill patients with traumatic brain injury[J]. *J Craniofac Surg*, 2020, 31(2): e176-e179.
- [26] GERIAK M, HADDAD F, RIZVI K, et al. Clinical data on daptomycin plus ceftaroline versus standard of care monotherapy in the treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5): 2483.
- [27] HAUKLAND H H, VORLAND L H. Post-antibiotic effect of the antimicrobial peptide lactoferricin on Escherichia coli and staphylococcus aureus[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, 48(4): 569-571.

(收稿日期: 2023-02-10 修回日期: 2023-08-06)