

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.04.016

论著·临床研究

儿童金黄色葡萄球菌脓毒症抗生素治疗现状分析

李媛媛^{1,2} 李沁原^{1,2} 张光莉¹ 田小银¹ 陈大鹏³ 罗征秀¹

(1. 重庆医科大学附属儿童医院呼吸科, 重庆 400014;

2. 儿童发育疾病研究教育部重点实验室/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; 3. 重庆医科大学附属儿童医院临床检验中心, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 回顾性分析金黄色葡萄球菌脓毒症患儿经验性抗生素治疗现状, 探讨治疗模式对其预后的影响。**方法** 将2014年1月至2017年8月收治的78例金黄色葡萄球菌脓毒症患儿, 依据血培养报告金黄色葡萄球菌生长前经验性首选抗生素治疗类型分为碳青霉烯类治疗组($n=16$)、 β -内酰胺类治疗组($n=37$)、万古霉素治疗组($n=15$)、万古霉素+ β -内酰胺类治疗组($n=10$)。收集各组患儿的一般情况、基础疾病、急性生理功能与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)、免疫抑制剂使用史、甲氧西林耐药性及预后资料, 进行回顾性分析。采用logistic回归探讨经验性抗生素治疗方案对金黄色葡萄球菌脓毒症患儿临床疗效及预后的影响。**结果** 各组患儿一般情况、基础疾病、免疫抑制剂使用史、APACHE II评分、院内感染、MRSA检出率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。四组间脓毒性休克、院内死亡率比较差异有统计学意义($P<0.05$), 其中碳青霉烯类治疗组脓毒性休克、院内死亡率均最高(分别为69%、50%)。多因素logistic回归分析结果提示, 经验性抗生素治疗类型是金黄色葡萄球菌脓毒症患儿发生脓毒性休克和院内死亡的独立危险因素($P<0.05$); APACHE II评分 ≥ 15 是金黄色葡萄球菌脓毒症患儿发生脓毒性休克的独立危险因素($P<0.05$); 与使用万古霉素治疗组相比, 碳青霉烯类治疗组发生脓毒性休克和院内死亡的风险高($P<0.05$)。**结论** 不恰当的经验性使用抗生素治疗可能导致儿童金黄色葡萄球菌脓毒症预后不佳。临床疑诊金黄色葡萄球菌脓毒症患儿, 不建议经验性使用碳青霉烯类抗菌药物治疗。**[中国当代儿科杂志, 2019, 21(4): 387-392]**

[关键词] 脓毒症; 金黄色葡萄球菌; 抗生素; 预后; 儿童

Current status of antibiotic therapy for *Staphylococcus aureus* sepsis in children

LI Yuan-Yuan, LI Qin-Yuan, ZHANG Guang-Li, TIAN Xiao-Yin, CHEN Da-Peng, LUO Zheng-Xiu. Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Luo Z-X, Email: luozhengxiu816@163.com)

Abstract: Objective To investigate the current status of empirical antibiotic therapy for children with *Staphylococcus aureus* sepsis and the effect of therapeutic paradigm on prognosis based on a retrospective analysis. **Methods** A total of 78 children with *Staphylococcus aureus* sepsis who were admitted from January 2014 to August 2017 were enrolled. According to the preferred empirical antibiotics before the detection of *Staphylococcus aureus* by blood culture, these children were divided into a carbapenem group with 16 children, a β -lactam group with 37 children, a vancomycin group with 15 children and a vancomycin+ β -lactam group with 10 children. A retrospective analysis was performed for related clinical data including general status, underlying diseases, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, history of use of immunosuppressant, drug resistance to methicillin and prognosis. A logistic regression analysis was used to investigate the effect of empirical antibiotic therapy on the clinical outcome and prognosis of children with *Staphylococcus aureus* sepsis. **Results** There were no significant differences among these groups in general status, underlying diseases, history of use of immunosuppressant, APACHE II score, nosocomial infection and detection rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ($P>0.05$). There were significant differences in the incidence rate of septic shock and in-hospital mortality among these four groups ($P<0.05$). The carbapenem group

[收稿日期] 2018-10-08; **[接受日期]** 2019-03-05

[基金项目] 国家临床重点专科建设项目(2011-873)。

[作者简介] 李媛媛, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 罗征秀, 女, 主任医师, 教授。Email: luozhengxiu816@163.com。

had the highest incidence rate of septic shock and in-hospital mortality (69% and 50% respectively). The multivariate logistic regression analysis showed that empirical antibiotic therapy with different antibiotics had different risks for septic shock and in-hospital death in children with *Staphylococcus aureus* sepsis ($P<0.05$), and that an APACHE II score of ≥ 15 was an independent risk factor for septic shock in these children ($P<0.05$). The carbapenem group had significantly higher risks of septic shock and in-hospital death than the vancomycin group ($P<0.05$). **Conclusions** Inappropriate empirical use of antibiotics may lead to a poor prognosis in children with *Staphylococcus aureus* sepsis. Empirical use of carbapenems is not recommended for children suspected of *Staphylococcus aureus* sepsis.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(4): 387-392]

Key words: Sepsis; *Staphylococcus aureus*; Antibiotic; Prognosis; Child

脓毒症是由机体对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍^[1]。文献报道脓毒症在中国儿童的发病率高达181/100 000，其中脓毒性休克发生率约为10%^[2]，病死率高达14.4%^[3]。儿童脓毒症最常见的病原菌为葡萄球菌，最易发生部位为呼吸道及血流。金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)是成人及儿童血流感染的重要细菌之一^[4]，其感染也是脓毒症患儿入住重症监护室的主要原因^[5-6]。儿童金黄色葡萄球菌脓毒症在发达国家的发病率为10~30/100 000^[7]，2012年中国15所医院送检的血标本培养监测结果显示，在共分离得到的8 490菌株中，金黄色葡萄球菌占7.2%，居第5位^[8]，其发病率及病死率极高^[9-11]。快速诊断及精准治疗能够显著改善金黄色葡萄球菌脓毒症患儿预后^[12]，研究显示脓毒性休克患者生存率与早期的有效抗菌药物治疗密切相关^[13-14]。2011年美国感染病学会(IDSA)发布的《关于万古霉素治疗成人和儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床实践指南》中建议甲氧西林敏感性金黄色葡萄球菌(methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, MSSA)败血症使用 β -内酰胺类抗生素治疗，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)败血症首选万古霉素抗感染治疗^[15]。血培养尚未完全明确细菌感染结果前，抗菌药物的选用与医生对患者病情的判断、对引发感染的致病微生物流行病学特征的了解及对不同种类抗菌药物特性的掌握密切相关。因此，本研究分析我院血培养报告金黄色葡萄球菌生长前金黄色葡萄球菌脓毒症经验性治疗对其预后的影响，以期为临床合理治疗金黄色葡萄球菌脓毒症、减少不良结局发生提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2014年1月至2017年8月在重庆医科大学附属儿童医院住院的78例金黄色葡萄球菌血流感染脓毒症患儿的临床资料进行回顾性分析，其中男51例，女27例，中位年龄为56.0(10.5~127.2)月龄。纳入标准：(1)年龄1月龄至18岁；(2)至少有1次血培养结果提示金黄色葡萄球菌阳性；(3)诊断为脓毒症^[1]。排除标准：(1)失访；(2)血培养结果提示金黄色葡萄球菌阴性者；(3)血培养结果提示合并其他细菌感染者；(4)使用除万古霉素、 β -内酰胺类、碳青霉烯类以外抗生素治疗者；(5)临床数据不完整或不清楚者。

根据患儿血培养结果明确为金黄色葡萄球菌感染前的抗生素使用情况，将78例患儿分为经验性碳青霉烯类抗生素治疗组(碳青霉烯类组， $n=16$)、经验性 β -内酰胺类抗生素治疗组(β -内酰胺类组， $n=37$)、经验性万古霉素+ β -内酰胺类抗生素治疗组(万古霉素+ β -内酰胺类组， $n=10$)、经验性万古霉素治疗组(万古霉素组， $n=15$)。

1.2 诊断标准

根据2016年公开发表在JAMA上的关于脓毒症、脓毒性休克的定义标准^[1]。根据2005年修正的小儿脓毒症定义^[16]，根据年龄特异性呼吸频率和收缩压阈值进行不同年龄组患儿的快速序贯器官衰竭评分(quick sepsis-related organ failure assessment, qSOFA)^[17]。

1.3 临床资料收集

收集患儿的临床资料,包括年龄、性别、基础疾病(血液系统恶性疾病、先天性心脏病、中性粒细胞减少、原发性免疫缺陷、低白蛋白血症、慢性肾功能不全)、感染来源、急性生理功能与慢性健康状况评分系统 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、免疫抑制剂使用史、甲氧西林耐药性、血培养结果明确为金黄色葡萄球菌感染前首选抗生素类型、脓毒性休克及院内死亡发生率。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行统计学分析。非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料采用百分率(%)表示,

多组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 logistic 回归分析评价脓毒性休克及院内死亡发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同经验性抗感染治疗各组间临床特征比较

碳青霉烯类组、 β -内酰胺类组、万古霉素组、万古霉素 + β -内酰胺类组四组间比较,一般情况、基础疾病、免疫抑制剂使用史、APACHE II 评分、院内感染、MRSA 检出率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$);四组间脓毒性休克、院内死亡发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),其中碳青霉烯类组发生脓毒性休克及院内病死率均最高(分别为 69%、50%)。见表 1。

表 1 金黄色葡萄球菌脓毒症经验性抗感染治疗各组间临床特征比较

临床特征	碳青霉烯类组 (n=16)	β -内酰胺类组 (n=37)	万古霉素组 (n=15)	万古霉素 + β -内酰胺类组 (n=10)	$\chi^2(H)$ 值	P 值
年龄 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, 月]	111.50(37.00~137.25)	25.00(8.32~114.50)	31.00(10.93~88.00)	125.50(7.78~152.25)	(5.079)	0.166
男 / 女 (例)	11/5	22/15	12/3	6/4	2.170	0.538
基础疾病 [例 (%)]						
先天性心脏病	3(19)	6(16)	3(20)	1(10)	0.489	0.921
慢性肾功能不全	1(6)	1(3)	0(0)	0(0)	1.511	0.680
血液系统恶性疾病	3(19)	3(8)	1(7)	2(20)	2.263	0.520
原发性免疫缺陷	0(0)	3(8)	2(13)	1(10)	2.064	0.559
中性粒细胞减少	2(12)	3(8)	2(13)	2(20)	1.175	0.759
低白蛋白血症	3(19)	2(5)	1(7)	0(0)	3.834	0.280
免疫抑制剂使用史 [例 (%)]	3(19)	4(11)	2(13)	2(20)	0.899	0.826
APACHE II 评分 ≥ 15 [例 (%)]	8(50)	9(24)	4(27)	2(20)	4.149	0.246
院内感染 [例 (%)]	3(19)	7(19)	3(20)	0(0)	2.276	0.517
检出 MRSA [例 (%)]	9(56)	10(27)	7(47)	1(10)	7.789	0.051
脓毒性休克 [例 (%)]	11(69)	5(14)	1(7)	1(10)	23.640	<0.001
院内死亡 [例 (%)]	8(50)	4(11)	1(7)	0(0)	21.380	<0.001

注: [APACHE II] 急性生理功能与慢性健康状况评分系统 II; [MRSA] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌。

2.2 金黄色葡萄球菌脓毒症患者发生脓毒性休克的危险因素分析

以脓毒性休克为因变量,将性别、年龄、基础疾病、院内感染、APACHE II 评分 ≥ 15 、免疫抑制剂使用史、检出为 MRSA、经验性抗生素治疗类型分别纳入 logistic 回归分析,对经验性抗生素治疗类型进行哑变量处理,经验性抗生素治疗类型以万古霉素作为参照,赋值 0;以碳青霉烯类

与万古霉素比较,赋值 1;以 β 内酰胺类与万古霉素比较,赋值 2;以 β 内酰胺类 + 万古霉素与万古霉素比较,赋值 3。单因素分析结果显示经验性抗生素治疗类型、APACHE II 评分 ≥ 15 、血液系统恶性疾病、中性粒细胞减少与脓毒性休克有关 ($P < 0.05$)。将单因素分析中有统计学意义的因素纳入多因素 logistic 回归分析,结果提示经验性抗生素治疗类型、APACHE II 评分 ≥ 15 是金黄色葡

萄球菌脓毒症患儿发生脓毒性休克的独立危险因素 ($P<0.05$)；与经验性万古霉素治疗组比较，碳

青霉烯类治疗组患儿脓毒性休克发生率显著增加 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 金黄色葡萄球菌脓毒症患儿发生脓毒性休克的 logistic 回归分析

变量	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
经验性抗生素治疗类型*	—	—	<0.001	—	—	0.003
碳青霉烯类	30.80	3.126~303.436	0.003	39.14	3.141~487.609	0.004
β-内酰胺类	2.187	0.234~20.486	0.493	2.630	0.246~27.985	0.424
β-内酰胺类 + 万古霉素	1.556	0.086~20.486	0.765	2.040	0.094~44.361	0.651
APACHE II 评分 ≥ 15	8.910	2.743~28.939	<0.001	10.040	2.303~43.768	0.002
血液系统恶性疾病	5.385	1.267~22.878	0.023	—	—	0.569
中性粒细胞减少	5.385	1.267~22.878	0.023	—	—	0.183

注：[APACHE II] 急性生理功能与慢性健康状况评分系统 II。* 示对经验性抗生素治疗类型进行哑变量处理，以血培养报告金黄色葡萄球菌生长前首选万古霉素治疗作为参照。

2.3 金黄色葡萄球菌脓毒症患儿院内死亡的危险因素分析

采用 logistic 回归分析各临床特征与预后的关系，以院内死亡为因变量，协变量与哑变量的纳入及设置情况参照 2.2 小节。单因素分析结果显示经验性抗生素治疗类型、APACHE II 评分 ≥ 15 与

院内死亡有关。多因素 logistic 回归分析结果提示经验性抗生素治疗类型是金黄色葡萄球菌脓毒症患儿发生院内死亡的独立危险因素 ($P<0.05$)；与经验性万古霉素治疗组比较，碳青霉烯类治疗组患儿院内死亡发生率显著增加 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 金黄色葡萄球菌脓毒症患儿发生院内死亡的 logistic 回归分析

变量	单因素			多因素		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
经验性抗生素治疗类型*	—	—	0.005	—	—	0.005
碳青霉烯类	14.00	1.471~133.233	0.022	14.00	1.471~133.233	0.022
β-内酰胺类	0.800	0.067~9.545	0.860	0.800	0.067~9.545	0.860
β-内酰胺类 + 万古霉素	0	0	0.999	0	0	0.999
APACHE II 评分 ≥ 15	5.58	1.445~21.534	0.013	—	—	0.069

注：[APACHE II] 急性生理功能与慢性健康状况评分系统 II。* 示对经验性抗生素治疗类型进行哑变量处理，以血培养报告金黄色葡萄球菌生长前首选万古霉素治疗作为参照。

3 讨论

金黄色葡萄球菌是儿童脓毒症的重要病原菌^[17]，近年来，由于 MRSA 检出率上升，金黄色葡萄球菌脓毒症治疗难度加大。及时准确抗感染治疗对其预后影响极为重要^[18-20]，不恰当抗感染治疗可能使金黄色葡萄球菌血流感染患儿住院时间延长、治疗费用增加、死亡风险增高^[14,18,21-22]。

已有研究显示，初始经验性抗菌药物类型是决定儿童金黄色葡萄球菌脓毒症预后的独立危险因素，后期调整治疗方案并不能改善其预后^[20,23]。

目前临床经验性抗感染策略为：在怀疑细菌感染时，根据疑似病原菌及危险因素选择抗菌药物，随后可根据病原学及药敏结果调整治疗方案^[24]。万古霉素是目前治疗 MRSA 的首选药物，被推荐作为可疑金黄色葡萄球菌感染患儿的经验性抗感染药物^[25-27]。碳青霉烯类作为抗菌力较强的广谱抗生素，对大多数革兰阳性/阴性需氧菌、厌氧菌及多重耐药菌均有较强抗菌活性，因此常被用于重症感染患者。吴琳琳^[28]在对大连地区儿童血培养病原菌耐药性的分析发现，金黄色葡萄球菌对亚胺培南耐药性仅为 1.61%。我院并未对金黄色葡萄

球菌进行碳青霉烯类药敏检测,尚无相应药敏证据。但有较多研究显示,早期广谱抗生素的使用与细菌耐药性形成密切相关,并可能降低精准治疗时抗生素的敏感性,导致病死率增加^[29-32]。本研究发现,金黄色葡萄球菌脓毒症患者经验性抗生素治疗类型与脓毒性休克、院内死亡发生率有关,经验性碳青霉烯类治疗组脓毒性休克、院内死亡率均显著高于其他组。经验性碳青霉烯类治疗组院内死亡率为万古霉素治疗组的14倍,脓毒性休克发生率为万古霉素治疗组的39.14倍,提示经验性碳青霉烯类抗感染治疗是金黄色葡萄球菌脓毒症患者预后不良的独立危险因素。Arias-Ortiz等^[33]对成年人金黄色葡萄球菌多重耐药性危险因素的分析显示,既往碳青霉烯类抗感染史与金黄色葡萄球菌多重耐药性有关。本研究结果可能与碳青霉烯类药物导致金黄色葡萄球菌对后续抗感染药物最低抑菌浓度(MIC)升高、药物敏感性降低,以及诱导细菌耐药形成导致预后不佳等因素有关。

近年来由于金黄色葡萄球菌MIC值逐渐升高,临床常将万古霉素与其他类型抗生素联合抗感染治疗。有研究发现,单用万古霉素抗感染的细菌清除效率低、组织渗透性较差、复发率较高^[34-35],与其他药物联用时可显著提高其组织渗透力^[36]、细菌清除效率^[37],并降低病死率^[26]。但为避免联合用药引起细菌耐药及副作用发生,仅推荐用于难治性或复发脓毒症患者^[36]。本研究结果显示,经验性万古霉素+ β -内酰胺类治疗组与万古霉素组相比,其脓毒性休克、院内死亡发生率比较差异并无统计学意义。因此对临床疑诊金黄色葡萄球菌脓毒症患者不推荐经验性使用万古霉素+ β -内酰胺类进行联合抗感染治疗,临床症状较轻者建议给予耐酶青霉素、头孢菌素类等抗感染治疗,症状较重者建议予以万古霉素抗感染治疗^[36],且每日应对抗菌药物治疗方案进行再评估^[38],血培养结果回报后可根据药敏结果及经验性抗感染治疗效果调整治疗方案。

综上所述,金黄色葡萄球菌脓毒症患者经验性抗感染治疗方案与其不良预后可能相关,经验性碳青霉烯类治疗可能是儿童金黄色葡萄球菌脓毒症预后不佳的独立危险因素。临床对疑诊金黄色葡萄球菌脓毒症患者,不建议经验性使用碳青霉烯类抗感染治疗。

本研究样本量有限,且为回顾性研究,可能使各指标检验效能降低;且由于本研究中MSSA与MRSA脓毒症患者样本量悬殊,尚未分别针对MRSA/MSSA进行不同经验性抗感染治疗方案的统计分析;临床抗感染治疗方案多样,本研究排除了其他抗感染治疗方案病例,可能使数据可信度降低。后期需进行多中心大样本研究,进一步探讨经验性治疗方案与金黄色葡萄球菌脓毒症患者预后的关系。

[参 考 文 献]

- [1] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [2] Wang Y, Sun B, Yue H, et al. An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in China[J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(9): 814-820.
- [3] Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al. Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database[J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(9): 828-838.
- [4] 魏泽庆,沈萍,陈云波,等. Mohnarin 2011 年度报告:血流感染细菌构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(24): 5497-5502.
- [5] Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(1): 46-54.
- [6] Ostrowski JA, MacLaren G, Alexander J, et al. The burden of invasive infections in critically ill indigenous children in Australia[J]. Med J Aust, 2017, 206(2): 78-84.
- [7] Verhoeven PO, Gagnaire J, Botelho-Nevers E, et al. Detection and clinical relevance of Staphylococcus aureus nasal carriage: an update[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014, 12(1): 75-89.
- [8] 李光辉,朱德妹,汪复,等. 2012 年中国 CHINET 血培养临床分离菌的分布及耐药性[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(6): 474-481.
- [9] Kim CJ, Kim HB, Oh MD, et al. The burden of nosocomial staphylococcus aureus bloodstream infection in South Korea: a prospective hospital-based nationwide study[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 590.
- [10] Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management[J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(3): 603-661.
- [11] Felsenstein S, Bender JM, Spoto R, et al. Impact of a rapid blood culture assay for Gram-positive identification and detection of resistance markers in a pediatric hospital[J]. Arch Pathol Lab Med, 2016, 140(3): 267-275.

- [12] Jung N, Rieg S. Essentials in the management of *S. aureus* bloodstream infection[J]. *Infection*, 2018, 46(4): 441-442.
- [13] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- [14] Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(10): 2133-2140.
- [15] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285-292.
- [16] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
- [17] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [18] Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(11): 2409-2417.
- [19] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1589-1596.
- [20] Paul M, Shani V, Muchtar E, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(11): 4851-4863.
- [21] Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): 1749-1755.
- [22] Lodise TP, McKinnon PS. Clinical and economic impact of methicillin resistance in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2005, 52(2): 113-122.
- [23] 牛志民, 李艳红. 205例脓毒症患儿生存分析[J]. *临床儿科杂志*, 2012, 30(1): 18-21.
- [24] 邱瑜, 胥志跃, 肖政辉, 等. PICU患儿脓毒症病原学分析及WHO推荐抗感染治疗应用现状[J]. *医学临床研究*, 2014, 31(8): 1611-1612.
- [25] McConeghy KW, Bleasdale SC, Rodvold KA. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for *Staphylococcal* bacteremia[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(12): 1760-1765.
- [26] Schweizer ML, Furuno JP, Harris AD, et al. Empiric antibiotic therapy for *Staphylococcus aureus* bacteremia may not reduce in-hospital mortality: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11432.
- [27] Marchaim D, Kaye KS, Fowler VG, et al. Case-control study to identify factors associated with mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(6): 747-752.
- [28] 吴琳琳. 住院患儿金黄色葡萄球菌感染的临床研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2012.
- [29] Carrara E, Pfeffer I, Zusman O, et al. Determinants of inappropriate empirical antibiotic treatment: systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(4): 548-553.
- [30] Gasch O, Camoez M, Dominguez MA, et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(6): 1423-1430.
- [31] Marquet K, Liesenborgs A, Bergs J, et al. Incidence and outcome of inappropriate in-hospital empiric antibiotics for severe infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 63.
- [32] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting[J]. *Chest*, 2000, 118(1): 146-155.
- [33] Arias-Ortiz PM, Calderón LD, Castillo JS, et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a multicenter matched case-control study[J]. *Biomedica*, 2016, 36(4): 612-619.
- [34] Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(2): 190-196.
- [35] Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and linezolid[J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(3): 571-588.
- [36] Dilworth TJ, Ibrahim O, Hall P, et al. β -Lactams enhance vancomycin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia compared to vancomycin alone[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(1): 102-109.
- [37] Wong D, Wong T, Romney M, et al. Comparative effectiveness of β -lactam versus vancomycin empiric therapy in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteremia[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15: 27.
- [38] 艾宇航. 脓毒症的治疗[J]. *中国感染控制杂志*, 2008, 7(5): 293-296.

(本文编辑: 万静)