

新型冠状病毒感染后继发肺部感染的病原学特征及危险因素分析

李昊楠, 喻昌利*

华北理工大学附属医院, 呼吸与危重症二科, 河北 唐山

收稿日期: 2025年2月11日; 录用日期: 2025年3月4日; 发布日期: 2025年3月11日

摘 要

目的: 研究新型冠状病毒感染患者继发肺部感染的危险因素及病原学特征。方法: 选取2023年1月~2025年1月就诊于华北理工大学附属医院呼吸科及重症医学科住院治疗的新型冠状病毒感染患者为研究对象。选择其中继发肺部感染的患者作为病例组, 未继发肺部感染的患者为对照组。根据患者病历收集临床资料, 分析病例组常见病原菌分布情况, 比较病例组和对照组各项指标, 采用条件Logistic回归分析研究新型冠状病毒继发肺部感染的危险因素。结果: 84例感染组患者中, 痰培养共检出病原菌94株, 其中革兰氏阴性菌55株, 革兰氏阳性菌15株, 真菌24株。白细胞绝对值、CRP、PCT、白蛋白数值、氧分压以及氧合指数是独立危险因素。结论: 新型冠状病毒继发肺部感染患者常见病原菌为革兰氏阴性菌, 其次为真菌。白细胞绝对值、CRP、PCT、白蛋白数值、氧分压以及氧合指数是新型冠状病毒感染后继发肺部感染的独立危险因素。

关键词

新型冠状病毒感染, 继发感染, 病原学

Pathological Characteristics and Risk Factors of Secondary Pulmonary Infections Following COVID-19 Infection

Haonan Li, Changli Yu*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine II, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Feb. 11th, 2025; accepted: Mar. 4th, 2025; published: Mar. 11th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 李昊楠, 喻昌利. 新型冠状病毒感染后继发肺部感染的病原学特征及危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 696-703. DOI: 10.12677/acm.2025.153667

Abstract

Purpose: To study the risk factors and etiological characteristics of secondary pulmonary infection in patients infected with the novel coronavirus. **Methods:** Patients infected with the novel coronavirus who were hospitalized in the Department of Respiratory Medicine and Department of Critical Care Medicine of Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from January 2023 to January 2025 were selected as the study subjects. Patients with secondary pulmonary infection were assigned to the case group, while those without secondary pulmonary infection were assigned to the control group. Clinical data were collected from the medical records of the patients. The distribution of common pathogens in the case group was analyzed, and various indicators were compared between the case and control groups. Conditional Logistic regression analysis was used to study the risk factors for secondary pulmonary infection following novel coronavirus infection. **Results:** Among the 84 patients with infection, sputum cultures detected a total of 94 strains of pathogens, including 55 strains of Gram-negative bacteria, 15 strains of Gram-positive bacteria, and 24 strains of fungi. The absolute value of white blood cells, CRP, PCT, albumin levels, partial pressure of oxygen, and oxygenation index were identified as independent risk factors. **Conclusion:** The common pathogens in patients with secondary pulmonary infection following novel coronavirus infection are Gram-negative bacteria, followed by fungi. The absolute value of white blood cells, CRP, PCT, albumin levels, partial pressure of oxygen, and oxygenation index are independent risk factors for secondary pulmonary infection following novel coronavirus infection.

Keywords

COVID-19 Infection, Secondary Infection, Etiology

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2019 年 12 月起, 在全球范围内迅速蔓延一种由新型冠状病毒引起的呼吸道传播性疾病[1]。国际病毒分类委员会将此次流行的病毒命名为“SARS-CoV-2” (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), 世界卫生组织(WHO)将 SARS-CoV-2 感染引起的疾病命名为“COVID-19” (Coronavirus Disease 2019) [2]。国内外资料显示, 奥密克戎变异株在肺部的致病能力已明显减弱, 临床症状已由最初以肺炎为主要表现, 逐步转为以呼吸道感染为主要表现[3]。《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》中采用的抗生素、激素、机械通气和循环支持等治疗手段[4], 均为引发继发性肺部感染的高危因素。在既往其他病毒感染大流行过程中, 病毒继发其他病原体感染是预后不良的一个重要因素, 为治疗过程中带来了极大的困难。研究表明, 新型冠状病毒继发感染患者死亡率显著升高, 但其流行病学特征、致病机制及管理策略仍存在争议。本文旨在通过对 COVID-19 继发肺部感染的发病机制、病原菌分布、高危因素分析等进行系统性的分析总结, 为临床救治提供参考。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

选取 2023 年 1 月~2025 年 1 月就诊于华北理工大学附属医院呼吸科及重症医学科住院治疗的新型冠

状病毒感染患者为研究对象。选择其中继发肺部感染的患者作为病例组, 未继发肺部感染的患者为对照组。收集患者临床特征、基础性疾病、合并症、住院信息、治疗经过等信息。其中, 基础疾病包括高血压、糖尿病、冠心病、慢性肺部疾病、肿瘤。本研究经我院伦理委员会批准, 所有受试者签署知情同意书。

2.2. 诊断标准

按照国家卫生健康委员会办公厅发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第十版)》的确诊标准[4]收治患者均为新型冠状病毒核酸检测阳性。继发细菌感染诊断标准: 新冠继发感染, 即医院获得性二重感染, 是指患者由于疑似新冠入院, 在接受病原体检测时发现除新冠病毒感染外, 无其他病原体感染, 而在治疗期间(入院 48 h 后)检测出新的病原体[5]。本次研究共纳入 COVID-19 患者继发肺部感染者(病例组)84 例, COVID-19 患者未继发肺部感染者本次研究共纳入 COVID-19 患者继发肺部感染者(病例组)84 例, COVID-19 患者未继发肺部感染者(对照组)92 例。

2.3. 统计学方法

本研究数据采用软件 Excel2013 进行收集整理, 通过软件 SPSS 27.0 进行统计分析。采用双侧检验, $p < 0.05$ 为差异具有统计学意义。单因素分析: 正态分布的定量变量采用“均数 $\pm$ 标准差”表示, 组间均数比较采用 t 检验; 非正态分布的定量变量采用“中位数(Q1, Q3)”表示, 组间中位数比较用非参数秩和检验(Z 检验); 计数资料计算构成比, 组间比较采用 χ^2 检验, 对理论频数小于 1 的采用 Fisher 确切概率法。多因素分析: 以新型冠状病毒感染后是否继发肺部感染为因变量, 以单因素分析筛选出的具有统计学意义的因素为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。

3. 结果

3.1. 新型冠状病毒感染继发肺部感染的病原菌分布

从 84 例继发肺部感染患者共分离出 94 株病原菌, 其中 22 例继发多种病原菌感染, 占比 26.19%; 62 例继发单一病原体, 占比 73.81%; 革兰阴性菌的占比 58.51%, 革兰氏阳性菌占比 15.96%, 真菌占比 25.53%。见表 1。

Table 1. Distribution characteristics of pathogen in patients with pulmonary infection

表 1. 继发肺部感染患者病原菌分布特点

病原菌	株数(n = 94)	构成比(%)
革兰氏阴性菌	55	58.51%
肺炎克雷伯菌	23	24.47%
嗜血杆菌	13	13.83%
鲍曼不动杆菌	9	9.57%
铜绿假单胞菌	6	6.38%
大肠埃希菌	2	2.14%
阴沟肠杆菌	1	1.06%
卡他莫拉菌	1	1.06%
革兰氏阳性菌	15	15.96%
肺炎链球菌	14	14.90%
溶血葡萄球菌	1	1.06%
真菌	24	25.53%

续表

烟曲霉菌	14	14.89%
黄曲霉菌	4	4.25%
黑曲霉菌	4	4.25%
毛霉菌	2	2.14%

3.2. 新型冠状病毒感染后继发肺部感染单因素分析

对两组资料进行统计学分析, 缺失数据采用平均数值填充法填充。两组的抗菌素及激素使用时长、机械通气、白细胞、CRP、PCT、氧分压、氧合指数、血尿素氮差异有统计学意义($p < 0.05$), 见表 2。

Table 2. Single factor analysis of secondary pulmonary infection after COVID-19 infection

表 2. 新型冠状病毒感染后继发肺部感染单因素分析

	病例组(n = 84)	对照组(n = 92)	统计量	p 值
性别/[例(%)]			0.001	0.975
男	39 (47.3)	48 (52.5)		
女	45 (52.8)	44 (47.5)		
年龄	68.79 ± 13.65	68.63 ± 15.15	0.056	0.956
吸烟史/[例(%)]			0.884	0.358
有	24 (28.3)	19 (20.6)		
无	60 (71.7)	73 (79.4)		
饮酒史/[例(%)]				
有	16 (18.9)	19 (20.6)	0.019	0.891
无	68 (81.8)	73 (79.4)		
高血压/[例(%)]			0.974	0.324
有	40 (47.2)	53 (57.5)		
无	44 (52.8)	39 (42.5)		
糖尿病/[例(%)]			0.126	0.722
有	24 (28.3)	23 (25.0)		
无	60 (71.7)	69 (75.0)		
冠心病/[例(%)]			0.094	0.759
有	19 (22.6)	19 (20.6)		
无	65 (77.4)	73 (79.4)		
脑血管疾病/[例(%)]			0.126	0.722
有	24 (28.3)	23 (25.0)		
无	60 (71.7)	69 (75.0)		
肺部基础疾病/[例(%)]			0.239	0.625
有	16 (18.9)	14 (15.0)		
无	68 (81.1)	78 (85.0)		

续表

住院时间/[例(%)]	15 (11.00, 24.00)	14 (11.00, 17.00)	-1.77	0.076
抗菌素使用/[例(%)]			0.062	0.804
有	82 (98.1)	87 (95.0)		
无	2 (1.9)	5 (5.0)		
抗菌素使用时长	13 (10.00, 21.50)	11 (7.00, 12.75)	-2.902	0.004
激素使用/[例(%)]			1.398	0.237
有	77 (96.2)	73 (87.5)		
无	7 (3.8)	19 (12.5)		
激素使用时长	11 (7.00, 19.50)	8.5 (6.25, 12.00)	-2.902	0.027
机械通气/[例(%)]			3.901	0.048
有	16 (18.9)	5 (5.5)		
无	68 (81.1)	87 (94.5)		
侵入性操作/[例(%)]			0.664	0.442
有	8 (9.4)	7 (7.6)		
无	76 (90.6)	85 (92.4)		
白细胞	6.1 (4.40, 8.20)	7.85 (5.83, 12.50)	-2.97	0.003
淋巴细胞	0.89 (0.70, 1.12)	0.98 (0.61, 1.47)	-0.761	0.447
中性粒细胞	4.71 (2.43, 7.20)	4.49 (2.68, 5.36)	-0.594	0.553
NLR	4.95 (2.83, 7.4)	3.73 (1.95, 7.73)	-1.257	0.209
血红蛋白	125.00 (108.50, 138.50)	130.50 (117.25, 139.50)	-0.52	0.603
血小板	177.00 (125.00, 236.50)	194.00 (136.25, 236.75)	-0.741	0.459
D-二聚体	581 (362.5, 1378)	600.5 (300.75, 932.5)	-0.784	0.433
天冬氨酸	27 (20.5, 35)	22.5 (16.5, 31.5)	-1.604	0.109
丙氨酸	25 (16, 33.5)	23 (14.25, 31)	-0.726	0.468
白蛋白	37.7 (33.75, 41.5)	39.05 (34.65, 41.95)	-0.974	0.330
肌酐	69 (55.5, 83.5)	69 (52, 82.75)	-0.52	0.603
尿素氮	6.26 (5.43, 7.53)	5.82 (4.345, 6.7925)	-1.975	0.048
总胆红素	10.1 (8.25, 14.9)	11.3 (8.35, 17.5)	-0.842	0.400
乳酸脱氢酶	251 (199, 347)	228 (185.75, 293.75)	-1.742	0.081
钾	3.8 (3.57, 4.06)	3.92 (3.49, 4.33)	-0.796	0.426
BNP	475.02 (227.95, 776.47)	726.20 (345.03, 1198.45)	-1.364	0.173
CRP	48.21 (32.80, 102.21)	37.15 (17.25, 55.98)	-2.322	0.020
PCT	0.12 (0.10, 0.52)	0.10 (0.11, 0.10)	-2.231	0.026
ESR	41 (31, 49)	44 (28.5, 58.25)	-0.066	0.947

续表

IL-6	15.42 (5.76, 65.59)	8.96 (7.23, 22.78)	-0.972	0.331
SAA	136.39 (43.41, 195.40)	127.87 (50.305, 187.00)	-0.123	0.902
氧分压	75.54 ± 24.61	86.18 ± 29.38	-2.432	0.017
二氧化碳分压	32.8 (30.85, 37.5)	31.8 (29.925, 35.75)	-1.556	0.120
氧合指数	250.16 ± 84.87	297.17 ± 101.31	-2.432	0.023

3.3. 新型冠状病毒感染后继发肺部感染多因素分析

将上述差异有统计学意义的单因素进行多因素 Logistic 回归分析, 根据最终结果显示, 白细胞绝对值、CRP、PCT、白蛋白数值、氧分压以及氧合指数是新型冠状病毒感染后继发肺部感染的独立危险因素, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Multivariate analysis of secondary pulmonary infection after COVID-19 infection

表 3. 新型冠状病毒感染后继发肺部感染多因素分析

	β 值	Wald χ^2	OR	95%CI	p 值
尿素氮	-0.008	0.243	1.008	0.963~1.023	0.622
激素使用时间	-0.026	0.110	0.975	0.838~1.133	0.740
抗菌素使用时间	0.149	2.971	1.161	0.980~1.375	0.085
机械通气	0.347	0.143	1.414	0.838~1.133	0.707
白细胞	0.210	7.072	0.810	0.694~0.946	0.008
CRP	0.16	3.965	1.016	1.001~1.003	0.046
PCT	0.849	4.494	6.352	1.150~35.097	0.034
白蛋白	-0.124	4.898	0.884	0.792~0.986	0.027
氧合指数	-0.006	5.307	0.994	0.990~1.011	0.021
氧分压	-0.020	5.307	0.981	0.985~0.997	0.021

4. 讨论

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染后继发细菌性肺炎的发病机制复杂, 涉及病毒介导的免疫抑制、呼吸道上皮损伤、菌群失调及抗生素滥用等多因素相互作用[6]。新型冠状病毒会对淋巴细胞产生影响, 特别是对 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞的影响较大, 新冠病毒感染可导致淋巴细胞(尤其是 CD4+、CD8+T 细胞)显著减少, 削弱宿主对细菌的免疫应答。因此, 新冠感染期间继发感染的一个重要诱因是免疫系统功能的下降[7]。新型冠状病毒对肺上皮细胞具有亲和力, 通过与 II 型肺泡上皮及纤毛细胞表达的血管紧张素转换酶 2 结合造成肺泡损伤, 增加肺上皮和血管的通透性, 从而为真菌入侵血管创造条件。新型冠状病毒感染所引起的缺氧及呼吸窘迫综合征均可削弱机体抗真菌先天免疫应答。新型冠状病毒能激活维他命 A 酸, 诱导基因 1 样受体, TOLL 样受体 3, TOLL 样受体 7, 核苷酸结合寡聚化结构的域样受体。Toll 样受体与核苷酸结合寡聚化结构的域样受体之间的相互作用, 会使细胞因子的释放明显增强, 从而引起过度的炎症反应, 进而严重影响病人的预后[8]。

一项来自中国的多中心回顾性研究[9]发现, 重症新冠继发感染最常见的病原菌为: 肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌、白念珠菌和假单胞菌属细菌。[5]研究发现, 6.97%的新冠患者继发侵

侵袭性真菌感染, 以曲霉属、毛霉目、念珠菌属为主。本研究中从 84 例继发肺部感染患者共分离出 94 株病原菌, 其中革兰阴性菌的占比 58.51%, 检出率从高到低依次为肺炎克雷伯菌嗜血杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌、卡他莫拉菌, 革兰氏阳性菌占比 15.96%, 检出率从高到低依次为肺炎链球菌、溶血葡萄球菌; 真菌占比 25.53% 检出率从高到低依次为烟曲霉菌、黄曲霉菌、黑曲霉菌、毛霉菌。这一结果与 Westblade LF [7] 研究结果基本一致。

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染后继发细菌或真菌感染的危险因素复杂, 主要涉及宿主免疫功能受损、基础疾病、药物干预及医疗环境暴露等多方面。美国一项回顾性队列研究[10]发现, 需要入住 ICU、侵袭性机械通气、使用糖皮质激素与医疗相关感染独立相关。中国一项荟萃分析[11]发现, 在新冠患者中使用糖皮质激素会增加继发细菌感染风险及病死率。多项研究表明, 重症 COVID-19 患者继发感染率可达 20%~30%, 其中呼吸机相关性肺炎(VAP)和侵袭性真菌感染(IFI)最为常见[12]。宿主相关危险因素中, 高龄(>65 岁)、糖尿病、慢性肾病及恶性肿瘤导致的免疫抑制状态显著增加继发感染风险[13]。而且糖皮质激素(如地塞米松)和免疫调节剂(如托珠单抗、巴瑞替尼)的使用是继发感染的重要危险因素。RECOVERY 等人的研究中证实, 地塞米松的使用使继发感染风险增加 2.5 倍, 尤其延长使用(>10 天)时 IFI 发生率显著上升[14]。IL-6 受体拮抗剂可抑制 Th17 细胞分化, 削弱抗真菌免疫, 其使用与侵袭性曲霉病风险呈剂量依赖性相关。广谱抗生素的应用导致的肠道菌群失调亦被证实为独立危险因素, 通过减少微生物代谢产物(如丁酸盐)破坏肺部免疫屏障[15]。ICU 住院时间延长(>7 天)、有创机械通气和中心静脉导管置入分别使继发感染风险增加 4.2 倍、3.8 倍和 2.6 倍[16]。新冠相关肺曲霉病(COVID-19-associated pulmonary aspergillosis, CAPA)的危险因素包括: 而 ICU 环境空气暴露、ICU 空气负压; 地塞米松、托珠单抗以及两者联合、全身糖皮质激素过度使用、慢性阻塞性肺疾病、由新冠引起的肺上皮性损伤、高龄、入住 ICU、机械通气、肝脏疾病、阿奇霉素使用、实体肿瘤、多发性骨髓瘤、AIDS/HIV 感染、肺血管疾病等均为新冠相关肺曲霉病的危险因素[17]。明确 COVID-19 继发感染的危险因素, 可为临床筛选高危人群并制定针对性干预策略提供参考信息。比如对重症、危重症患者及入住 ICU 患者, 需加强监管, 尽量减少机械通气等侵入性操作, 严格执行无菌操作相关要求, 应用糖皮质激素以及免疫抑制剂时应权衡收益和风险并缩短疗程。关于抗菌药物的应用, 建议轻症患者, 不常规应用抗菌素; 对于中型、重型患者, 若合并基础疾病, 或有明确病原学证据证明继发细菌感染时, 可根据药敏结果或结合当地抗菌谱特异性选择抗菌药物; 而危重型患者, 则要根据个体化制定抗感染方案[18]。

综上所述, COVID-19 继发肺细菌感染的病原菌主要为革兰氏阴性菌, 继发真菌感染的病原菌主要为曲霉菌。危险因素包括白细胞绝对值、CRP、PCT、白蛋白数值、氧分压以及氧合指数。

同意书

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] World Health Organization (2023) WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.
- [2] Wang, C., Horby, P.W., Hayden, F.G. and Gao, G.F. (2020) A Novel Coronavirus Outbreak of Global Health Concern. *The Lancet*, 395, 470-473. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30185-9)
- [3] Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., et al. (2020) The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5, 536-544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- [4] 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版) [J]. 传染病信息, 2023(36): 18-25.
- [5] Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., et al. (2021) Incidence of Co-Infections and Superinfections in Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study.

- Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
- [6] Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., *et al.* (2020) Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine*, **8**, 420-422. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30076-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30076-x)
 - [7] Westblade, L.F., Simon, M.S. and Satlin, M.J. (2021) Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends in Microbiology*, **29**, 930-941. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2021.03.018>
 - [8] Lu, S., Li, T., Xi, X., Chen, Q., Liu, X., Zhang, B., *et al.* (2014) Prognosis of 18 H7N9 Avian Influenza Patients in Shanghai. *PLOS ONE*, **9**, e88728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088728>
 - [9] 孔诚, 陈晖, 苏晓聪, 等. 重症新型冠状病毒患者合并细菌真菌感染流行病学调查[J]. 医药前沿, 2024, 14(4): 128-131.
 - [10] Kubin, C.J., McConville, T.H., Dietz, D., Zucker, J., May, M., Nelson, B., *et al.* (2021) Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated with Health Care-Associated Infections. *Open Forum Infectious Diseases*, **8**, ofab201. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab201>
 - [11] Yang, Z., Liu, J., Zhou, Y., Zhao, X., Zhao, Q. and Liu, J. (2020) The Effect of Corticosteroid Treatment on Patients with Coronavirus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infection*, **81**, e13-e20. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.062>
 - [12] Hraiech, S., Ladjal, K., Guervilly, C., Hyvernât, H., Papazian, L., Forel, J.M., *et al.* (2023) Lung Abscess Following Ventilator-Associated Pneumonia during COVID-19: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *Critical Care*, **27**, Article No. 385. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04660-x>
 - [13] Hoenigl, M., Seidel, D., Sprute, R., Cunha, C., Oliverio, M., Goldman, G.H., *et al.* (2022) COVID-19-Associated Fungal Infections. *Nature Microbiology*, **7**, 1127-1140. <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01172-2>
 - [14] The RECOVERY Collaborative Group (2021) Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, **384**, 693-704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
 - [15] Langford, B.J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J.R., Westwood, D., *et al.* (2021) Antibiotic Prescribing in Patients with COVID-19: Rapid Review and Meta-Analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, **27**, 520-531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>
 - [16] Grasselli, G., Scaravilli, V., Mangioni, D., Scudeller, L., Alagna, L., Bartoletti, M., *et al.* (2021) Hospital-Acquired Infections in Critically Ill Patients with COVID-19. *Chest*, **160**, 454-465. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
 - [17] Calderon, M., Gysin, G., Gujjar, A., McMaster, A., King, L., Comandé, D., *et al.* (2023) Bacterial Co-Infection and Antibiotic Stewardship in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Infectious Diseases*, **23**, 14-29. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07942-x>
 - [18] Puzniak, L., Bauer, K.A., Yu, K.C., Moise, P., Finelli, L., Ye, G., *et al.* (2021) Effect of Inadequate Empiric Antibacterial Therapy on Hospital Outcomes in SARS-CoV-2-Positive and -Negative US Patients with a Positive Bacterial Culture: A Multicenter Evaluation from March to November 2020. *Open Forum Infectious Diseases*, **8**, 232-248. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab232>