

儿童金黄色葡萄球菌血流感染治疗的研究进展

张 卓, 罗征秀*

重庆医科大学附属儿童医院呼吸科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月16日

摘 要

血流感染是一种由病原微生物侵入血液循环引起的全身性感染性疾病, 是全球重大公共卫生问题, 尽管医学取得了极大进展, 但血流感染仍是全球公共卫生领域面临的严重问题。其中金黄色葡萄球菌引起的血流感染更是全球真性血流感染的三大主要原因之一, 其治疗时间较长、死亡率较高、医疗负担较重。尤其是儿童免疫功能与成人不同, 极易发生血流感染, 血流感染患儿病情进展迅速, 易引起全身性感染, 甚至发生脓毒性休克, 需要更多的关注。本文系统论述了金黄色葡萄球菌血流感染的定义与分类、儿童金黄色葡萄球菌血流感染的流行病学、耐药机制及治疗研究进展, 为儿童金黄色葡萄球菌血流感染的诊疗提供参考。

关键词

儿童, 金黄色葡萄球菌血流感染, 定义, 流行病学, 耐药机制, 治疗

Research Progress in the Treatment of Pediatric *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection

Zhuo Zhang, Zhengxiu Luo*

Department of Respiratory Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 16th, 2025

Abstract

Bloodstream infection (BSI) is a systemic infectious disease caused by pathogenic microorganisms

*通讯作者。

文章引用: 张卓, 罗征秀. 儿童金黄色葡萄球菌血流感染治疗的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 685-693.
DOI: 10.12677/acm.2025.1551423

invading the circulatory system. It remains a major global public health concern, and despite significant medical advancements, BSI continues to pose a serious challenge in the field of public health worldwide. Among these, *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABSI) is one of the three leading causes of true bloodstream infections worldwide, characterized by prolonged treatment duration, high mortality rate, and substantial healthcare burden. Children, with distinct immune functions compared to adults, are particularly vulnerable to rapid disease progression, systemic infections, and septic shock in SABSI, necessitating heightened clinical attention. This article systematically reviews the definition, classification, epidemiology, antimicrobial resistance mechanisms, and therapeutic advances in pediatric SABSI, aiming to provide evidence-based references for clinical diagnosis and treatment.

Keywords

Children, *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection, Definition, Epidemiology, Antimicrobial Resistance Mechanism, Treatment

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

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, SA), 也称金葡菌, 因其显微镜下聚集成葡萄串状, 且常呈现出金黄色菌落而得名, 系革兰氏阳性球菌, 在人体及自然界广泛存在。在人体, 金黄色葡萄球菌主要定植于皮肤、鼻咽部[1], 在免疫力下降或皮肤受损等情况下, 可引起多种形式感染, 如皮肤软组织感染、呼吸道感染、骨关节感染、血流感染等[2]。其中, 血流感染(bloodstream infection, BSI)是指患者血液中存在病原微生物, 伴或不伴有感染的症状和体征, 具有较高的死亡率[3]-[5]。SA 是 BSI 的第二大常见病原体[6], 其所致的 BSI 是该菌最具侵袭性的表型之一, 更是儿童败血症和脓毒性休克的主要病因, 与严重的发病率和死亡率有关[7]。尽管如此, 儿童金黄色葡萄球菌血流感染(*Staphylococcus aureus* bloodstream infection, SABSI)的流行病学特征仍尚未被充分阐明, 关于儿童 SABSI 的治疗策略亦较成人的研究少, 且儿童的免疫功能与成人不同, SABSI 的临床表现和治疗策略也可能存在差异。因此, 专门针对儿童 SABSI 进行综述研究具有重要意义[8]。本文系统综述了儿童 SABSI 的流行病学特征、耐药机制及治疗研究进展, 旨在为儿童 SABSI 的治疗提供参考。

2. 定义及分类

传统的 BSI 定义为有全身感染症状, 即有证据表明患者有发热(体温 $> 38^{\circ}\text{C}$)或低温(体温 $< 36^{\circ}\text{C}$)、寒战、低血压、少尿或高乳酸水平等 1 种或多种症状或体征, 且血培养阳性的全身性感染[9]。但并非所有导致 BSI 的病原体均可通过血培养检出, 由于长期使用糖皮质激素及免疫抑制剂, 使得发生 BSI 后部分患者的全身急性炎症反应不典型, 且部分高危 BSI 患者在留取血培养标本前已接受广谱抗生素治疗, 导致血培养假阴性率增加[9]。所以目前 BSI 是指患者血液中存在病原微生物, 伴或不伴有感染的症状和体征[10]。

血流感染按照有无复杂因素可分为非复杂性和复杂性 BSI, 分类不同, 其治疗持续时间也不尽相同, 但是目前对于“复杂”和“非复杂”BSI 的确切定义尚未达成共识, 且目前诸多指南均针对金葡菌血症(*Staphylococcus aureus* bacteremia, SAB), 并未将 SABSI 与 SAB 细分[11] [12]。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》[13], 将存在以下所有情况 SAB 定义为非复杂性 SAB (uncomplicated SAB): ①血培养于治疗 2~4 天内转阴; ②经有效治疗后 72 小时内退热; ③无人工植入装置; ④无感染性心内膜炎和转移性感染。不符合上述定义者即为复杂性 SAB (complicated SAB)。但是这种分类方法不能完全解释 SAB/SABSI 的异质性, 在大多数评分系统中, 转移性感染和确诊转移性感染的危险因素被认为是等效的, 这可能导致存在转移感染风险但未确诊的患者被经验性诊断为复杂性 SAB 而接受长期抗生素治疗。Kouijzer I、Fowler V J 等[11]提出重新定义 SAB 的必要性, 以及最新的指导诊断和治疗管理的结构化方法: 通过对转移性感染的存在进行临床风险评分, 将 SAB 分为高风险和低风险 SAB, 对高风险 SAB 患者进一步评估, 根据逐步评估的结果定义“最终临床诊断”, 进而制定个体化的最终治疗计划。这种结构化的治疗管理方法, 可以更准确地区分非复杂性和复杂性 SAB, 进而明确治疗持续时间、静脉转口服时机、以及预后情况。

3. 儿童 SABSI 的流行病学

金黄色葡萄球菌是儿童 BSI 的常见病原体, 亦是儿科重症监护室(PICU)及院内感染重要病原体[14]-[16]。尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)引起的 BSI 患者的比例逐年增加, 治疗过程更加困难、复杂, 感染后果严重[17]。

SABSI 的全球发病率差异很大, 据报道儿童的发病率从新西兰的 16.9/10 万[18]到美国的 37/10,000 [19]不等。国外最新大规模儿科队列研究显示: 澳大利亚全年龄段儿童 SABSI 年发病率分别为 8.3/10 万, 中位发病年龄为 4.75 岁(四分位数范围, 2 月~12 岁), 30 天死亡率为 4.7%, MRSA 占比 13.2% [20]。SABSI 在低龄儿童中发病率高, 考虑可能原因可能系低龄儿童, 尤其是新生儿皮肤粘膜发育不完善、呼吸道血供丰富, 免疫系统尚未发育成熟, SA 更容易成为机会致病菌侵入血液[21]。在中国尚缺乏对儿童 SABSI 的大样本研究。成都地区的一项研究[22]显示, 2010~2017 年成都地区儿童 BSI 病原菌中, SA 位于检出革兰阳性菌第四位, SA 占比为 7%, MRSA 占比 24.9%, 与葡萄牙[16]MRSA 检出率(21.7%)相当。而在南宁地区[23], 2017~2018 年间儿童 BSI 病原菌中, SA 位于检出革兰阳性菌的第三位, 检出率为 1.62%, 其中 MRSA 占比 21.0%。刘敏雪等[24]研究发现, 2008~2011 年杭州地区儿童 BSI 病原菌中, SA 位于革兰阳性菌第二位(12.0%), 但其 MRSA 检出率较高为 51.6%, 考虑可能与其样本量小有关。但这些研究均未对时间分层, 无法准确反映儿童 SABSI 每年的流行病学特征。浙江瑞安地区一项研究显示: 在 2005~2009 年间, 血液标本中 SA 检出率位于革兰阳性菌中位列第四(2.10%); 至 2010~2014 年, 其排名降至第五位, 检出率减少至 1.04%, 呈现下降趋势, 一定程度上反映了儿童 SABSI 的局部流行趋势[25]。总之, 仍需更多地区的临床数据进而阐明儿童 SABSI 的流行病学情况。

在全球范围内, SA 感染的流行病学也一直在发生变化。在我国成人 SABSI 患者中, MRSA 检出率较前持续降低, 由 2014 年的 33.9%下降到 25.3% [26]。在欧洲 MRSA 的检出率也从 2015 年的 19.0%下降到 2019 年的 15.5% [27]。但国外有报道称, 在新型冠状病毒流行前, 美国 MRSA-BSI 呈逐年下降趋势, 而在 2020 年下半年, MRSA-BSI 发生率则上升了近 25% [28] [29]。因此, 在后疫情时期, 我国儿童 MRSA-BSI 是否具有类似的现象需要进一步监测和分析。

当前流行病学研究多基于医院监测数据, 可能低估社区获得性感染的真实负担, 且儿童 MRSA 感染与死亡率的相关性存在争议[16], 建议通过建立区域性分子流行病学监测网络(如全基因组测序追踪克隆传播), 更详细、准确地反映儿童 SABSI 的流行病学特征, 从而为儿童 SABSI 的诊疗提供有力的数据支撑。

4. 耐药机制

SA 的耐药机制可分为天然耐药与获得耐药两大类型, 其耐药性演变对临床抗感染治疗构成严峻挑

战, 从分子水平对耐药菌株耐药机制深入机制, 可促进药物研发的进展。

4.1. 天然耐药

SA 的天然耐药机制主要有以下几种: ① 外膜通透性改变: 细胞膜通透性降低导致药物摄入减少, SA 对氨基糖苷类药物耐药与此相关[30]。膜结构改变直接影响细菌能量代谢及药物跨膜运输效率。② 外排系统激活: SA 外排系统蛋白(如 NorA、NorB、QacA)通过质子梯度驱动, 排出氟喹诺酮类、季铵盐等杀菌剂, 使得抗菌敏感性降低[30]。③ β -内酰胺酶作用: β -内酰胺酶即青霉素酶, 是一种催化多种 β -内酰胺类抗生素水解的酶, 由位于质粒上的 blaZ 基因编码, 具有可转移性[31]。其主要通过两种途径介导 MRSA 耐药[31]: 水解反应: 直接降解 β -内酰胺类抗生素; 挤压机制: 大量 β -内酰胺酶结合胞外药物, 阻止其进入胞内作用于青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins, PBPs)靶点。

4.2. 获得耐药

SA 的获得耐药机制主要包括: ① 基因突变: SA 可通过靶 DNA 回旋酶或外膜蛋白的基因突变而产生耐药性, 从而减少药物积累[32]。② 耐药基因的获得: MRSA 通过质粒介导获取编码 PBPs 的 mecA 基因, mecA 基因整合到甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)染色体元件(SCCmec)中, 导致敏感菌株耐药[33][34]。③ 生物膜介导: 生物膜通过胞外多糖基质阻碍药物渗透、内部微环境诱导细菌进入低代谢状态、群体感应调控耐药相关基因表达来增强细菌耐药性[35][36]。生物膜的存在使细菌对抗菌药物的耐药性可达浮游生物的千倍以上。④ 存留细胞的存在: 存留细胞是指微生物种群中遗传同源但表型异质的一小部分细胞, 生长缓慢或休眠, 在高浓度抗生素下存活[37]。存留细胞的存在给清除细菌感染和预防反复感染制造了障碍[38], 其机制复杂, 涉及毒素-抗毒素系统、能量代谢抑制等机制, 仍需大量研究来阐明。

5. 儿童 SABSIs 的治疗研究

5.1. 抗生素基础治疗方案

儿童 SABSIs 是儿童败血症和脓毒性休克的主要病因, 与严重的发病率和死亡率有关。由于 MRSA 可获得耐药基因, 随时间推移其耐药性不断增加, 导致 MRSA-BSI 治疗难度更大。对疑诊 SABSIs 患儿, 应尽可能在抗菌药物治疗前进行血培养和药敏试验[39]。

对于儿童 MRSA-BSI, IDSA 在 2011 年发布的指南推荐首选万古霉素[15 mg/(kg·次)], 静脉滴注, 每 6 h 1 次来治疗 SABSIs 和感染性心内膜炎, 治疗时间为 2~6 周[13]。治疗持续时间取决于感染来源, 是否合并血管内感染及是否有转移性感染灶等情况而定。但 IDSA 指南对儿童 SABSIs 治疗时间的推荐相对简单, 既往多参考成人 SAB 指南进行治疗[40]。IDSA 指南与英国治疗 MRSA-BSI 指南均推荐: 成人非复杂性 BSI, 万古霉素或达托霉素治疗最少 2 周; 对于复杂性 BSI, 依赖于感染程度, 推荐使用万古霉素或达托霉素治疗 4~6 周, 对于感染性心内膜炎成人患者给予万古霉素或达托霉素治疗 6 周[13][41]。儿童 SABSIs 的治疗持续时间主要基于临床实践, 成人和儿童 SABSIs 静脉注射治疗持续时间并不能完全等同, 国外最新发布的儿童 SABSIs 临床管理综述对此做了推荐, 在获得更好的证据之前, 对于大多数无并发症的 SABSIs 患儿, 建议静脉注射治疗 7~14 天, 新生儿 14 天, 感染性心内膜炎患儿至少 4~6 周[12][42]。未来需要更多的研究来明确儿童 SABSIs 的治疗持续时间及静脉转口服治疗时机。

由于顾及用药安全性和有效性, 儿童血流感染可供选择的药物有限。可选择达托霉素[6~10 mg/(kg·次)], 静脉滴注, 1 次/天进行治疗[13][40]。有研究显示达托霉素治疗能提高 MRSA 菌血症患者 60 d 存活率[43]。利奈唑胺因其在肺组织药物浓度高, 越来越多地应用于 MRSA 肺炎的治疗, 但由于利奈唑胺对金黄色葡萄球菌是抑菌剂, 故不常规推荐用于治疗 SABSIs 或导管相关性 BSI, 除非在菌血症迅速清除

之后且不涉及血管内感染灶时才能考虑使用[13][40][44]。目前尚缺乏足够证据支持万古霉素常规联合利福平或庆大霉素治疗儿童 BSI 或感染性心内膜炎[13]。

对于儿童 MSSA-BSI, 推荐在无过敏禁忌时选用 β -内酰胺类抗生素, 如苯唑西林或氟氯西林, 备选一、二代头孢菌素[40][44]。临床医生常在药敏结果回示前经验性地使用万古霉素治疗 SABSIs, 但研究发现儿童 MSSA 感染时, 与选择其他替代药物相比, 选择万古霉素抗感染将导致患儿病死率升高(14.0%比 2.6%)[20]。对于 MSSA-BSI 患儿, β -内酰胺类抗生素及一、二代头孢类药物疗效优于万古霉素和替考拉宁等糖肽类药物, 应作为首选治疗药物, 而阿奇霉素、多西环素、左氧氟沙星等可以作为次选药物[45][46]。MSSA-BSI 的静脉注射治疗时间是否短于 MRSA-BSI 尚不清楚, 需要更多的临床研究来阐明[12]。

5.2. 抗生素的优化使用

在临床治疗策略方面, 多项研究聚焦于抗生素的优化使用。

一般来说, 由于担心严重并发症和治疗失败风险, 临床常使用较长时间的静脉抗生素对 SABSIs 进行治疗。然而, 由于社会经济负担和长时间静脉通路相关的不良事件, 人们对口服治疗在成人和儿童 BSI 中的作用越来越感兴趣[47]。针对低风险 SABSIs 患者的早期口服转换治疗研究(SABATO)显示, 患者在抗生素静脉治疗 5~7 天后转换口服治疗与继续静脉治疗的效果相当, SABSIs 相关并发症发生率分别为 13% 和 12%, 达到非劣效性标准[48]。儿童 SABSIs 静脉治疗的持续时间较短(中位数 11 天), 在 1 项小型随机临床试验中, 口服转换最早发生在治疗第 3 天[49]。Chowdhary 等[50]对新生儿 SABSIs 的研究发现, 抗生素静脉治疗 7 天者较静脉抗生素治疗 14 天者的治疗失败率高; 也有研究发现[51], 在非复杂性 SABSIs 患儿中, 虽然短疗程静脉治疗(<14 天)和中疗程静脉治疗(≥ 14 天)两组间结局无显著差异, 但短疗程静脉治疗与复发显著相关, 这两项研究均反映了短疗程静脉抗生素治疗疗效的欠缺。最新的荟萃分析[52]指出, SABSIs 的最短静脉抗生素治疗时间为 7~14 天, 其中建议 MSSA-BSI 进行 7~14 天的静脉抗生素治疗, MRSA-BSI 进行 14 天的静脉抗生素治疗, 如果血培养持续阳性或出现并发症, 则治疗时间延长, 但其证据等级较低(D-IV), 且未给出口服转换时机的建议。总之, 在治疗 SABSIs 时, 确定静脉抗生素持续时间应十分谨慎, 需要更多临床研究来提供证据。

在抗生素疗程方面, 一项多中心随机对照试验比较了 7 天与 14 天抗菌治疗的效果[53]。结果显示, 7 天疗程与 14 天疗程在主要结局 90 天全因死亡率方面无显著差异(14.5%比 16.1%) [53]。这一结果对于优化临床治疗策略、减少不必要的抗菌药物暴露具有重要意义。虽然该研究未纳入 SABSIs 感染患者, 但作为一项多中心大样本的研究仍具有一定的参考意义。此外, 三项小样本观察性研究表明, 如果根除感染病灶, 非复杂性导管相关 SABSIs 治疗 7 天是有效的, 并且与更高的复发风险无关[54]-[56]。在所有报告的病例中, 随访血培养均为阴性, 患者没有出现不良事件或并发症[54]-[56]。然而, 目前关于 SAB 抗生素总疗程的证据有限, 一项针对非复杂性 SABSIs 的 7 天和 14 天抗生素治疗疗效的前瞻性研究正在进行中, 有望为非复杂性 SABSIs 患者提供优化治疗的重要信息[57]。

5.3. 非抗生素治疗

过去, 主要通过使用抗生素来治疗 SA 感染, 但由于抗生素滥用, SA 对多种抗生素产生耐药性, 包括甲氧西林、万古霉素等[58]。应对 MRSA 耐药性并避免新的耐药性产生显得极为重要。非抗生素治疗手段的研发变得尤为关键, 包括免疫疗法、抗毒力因子疗法、光动力学疗法(PDT)、噬菌体疗法等, 为未来抗感染治疗提供了更多可能性[59]。

在新型疗法的探索方面, 我国研究人员结合传统疫苗技术和反向疫苗技术, 历时 11 年研制世界首个多靶标的重组金葡萄菌疫苗, 已获批临床 I、II 和 III 期试验, 目前进行 II 期临床试验[60]。通过注射金葡

菌疫苗引导人体产生特异免疫反应, 进而使人体更快速、有效地应对金葡菌感染, 从而降低感染的严重性和发病率。传统抗菌药物对 SA 释放的毒力蛋白束手无策, 利用单克隆抗体中和毒力蛋白可以有效减轻细菌感染所致症状, 目前临床上正聚焦于干扰细胞功能和损伤细胞膜的毒力蛋白单克隆抗体的研究[61]。有研究发现, 5-氨基乙酰丙酸(ALA)作为光敏剂的抗菌光动力疗法对 MRSA 有杀菌作用; 以亚甲蓝为光敏剂的 PDT 减少了感染 SA 的人骨标本中的生物膜形成[59][62]。此外, 目前已有几种针对 SA 的噬菌体疗法正在测试[63], 基于噬菌体裂解酶而开发的抗菌药物、用于治疗 SABSIs 的裂解酶 CF-301 目前也已进入 II 期临床阶段[64]。但是, 对 SA 感染的非抗生素治疗研究大多仍处于探索阶段, 其应用于临床仍有诸多瓶颈。免疫疗法中的疫苗设计需要寻找安全稳定的靶点; 毒力蛋白抗体需要修饰其结构使其更好地特异性结合抗原并减少对机体的刺激; 光敏剂在体外表现出良好的治疗效果, 但其如何安全运输进体内以及发挥效果的光源波长仍需进一步探索; 而噬菌体疗法对胞内菌的灭杀能力欠佳, 噬菌体如何安全进入人体细胞发挥杀菌功能将是新的挑战[59]。这些问题都还需要大量实验去探索。

总之, 对于 SA 感染的非抗生素治疗研究大致方向已经得到确定, 许多研究已进入临床试验阶段, 为预防和治疗 SA 感染带来了新的希望。虽然目前并没有成功上市的非抗生素治疗 SA 感染的药物, 但是随着对 SA 致病机制、耐药机制的相关分子靶点和信号通路的深入研究, 不久的将来非抗生素治疗策略将揭示它们对 SABSIs 的疗效和治疗潜力。

6. 结语

SABSIs 是儿童 BSI 的常见原因, 但儿童并不等同于“缩小版成人”, 其疾病特征与治疗策略也不能照搬成人指南。未来, 临床研究的优先问题包括确定儿童非复杂性和复杂性 SABSIs 的最佳静脉抗生素治疗持续时间、抗生素总疗程、抗生素降阶梯使用策略以及联合治疗对复杂性 SABSIs 儿童是否有益。在这些问题解决之前, 儿童 SABSIs 的最佳综合管理策略仍缺乏强有力的证据, 儿科医生临床用药时应参考儿童用药指南及国际最新研究进展, 根据患儿药敏结果制定个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] Tong, S.Y.C., Davis, J.S., Eichenberger, E., Holland, T.L. and Fowler, V.G. (2015) *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clinical Microbiology Reviews*, **28**, 603-661. <https://doi.org/10.1128/cmr.00134-14>
- [2] 徐卫华, 田克印, 李小双, 等. 儿童金黄色葡萄球菌血流感染临床特征及耐药分析[J]. 中山大学学报(医学版), 2019, 40(4): 578-584.
- [3] Lamy, B., Sundqvist, M. and Idelevich, E.A. (2020) Bloodstream Infections—Standard and Progress in Pathogen Diagnostics. *Clinical Microbiology and Infection*, **26**, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>
- [4] 卢阳, 耿平. 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌血流感染治疗的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2025, 29(3): 128-132.
- [5] Laupland, K.B., Lyytikäinen, O., Sgaard, M., Kennedy, K.J., Knudsen, J.D., Ostergaard, C., et al. (2013) The Changing Epidemiology of *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection: A Multinational Population-Based Surveillance Study. *Clinical Microbiology and Infection*, **19**, 465-471. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03903.x>
- [6] Lam, J.C., Gregson, D.B., Robinson, S., Somayaji, R., Conly, J.M. and Parkins, M.D. (2019) Epidemiology and Outcome Determinants of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Revisited: A Population-Based Study. *Infection*, **47**, 961-971. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01330-5>
- [7] Tabah, A. and Laupland, K.B. (2022) Update on *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Current Opinion in Critical Care*, **28**, 495-504. <https://doi.org/10.1097/mcc.0000000000000974>
- [8] Munro, A.P.S., Blyth, C.C., Campbell, A.J. and Bowen, A.C. (2018) Infection Characteristics and Treatment of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia at a Tertiary Children's Hospital. *BMC Infectious Diseases*, **18**, Article No. 387. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3312-5>
- [9] Vallés, J. and Ferrer, R. (2009) Bloodstream Infection in the ICU. *Infectious Disease Clinics of North America*, **23**, 557-

569. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2009.04.005>
- [10] 上海市微生物学会临床微生物专业委员会, 上海市医学会检验医学专科分会, 上海市医学会危重病专科分会. 血流感染临床检验路径专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(8): 457-475.
- [11] Kouijzer, I.J.E., Fowler, V.G. and ten Oever, J. (2023) Redefining *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Structured Approach Guiding Diagnostic and Therapeutic Management. *Journal of Infection*, **86**, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.10.042>
- [12] McMullan, B.J., Campbell, A.J., Blyth, C.C., McNeil, J.C., Montgomery, C.P., Tong, S.Y.C., et al. (2020) Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Neonates, Children, and Adolescents. *Pediatrics*, **146**, e20200134. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0134>
- [13] Liu, C., Bayer, A., Cosgrove, S.E., Daum, R.S., Fridkin, S.K., Gorwitz, R.J., et al. (2011) 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. *Clinical Infectious Diseases*, **52**, 285-292. <https://doi.org/10.1093/cid/cir034>
- [14] Wang, X., Zhao, C., Li, H., et al. (2018) Microbiological Profiles of Pathogens Causing Nosocomial Bacteremia in 2011, 2013 and 2016. *Chinese Journal of Biotechnology*, **34**, 1205-1217.
- [15] Luthander, J., Bennet, R., Giske, C.G., Eriksson, M. and Nilsson, A. (2020) Trends of Pediatric Bloodstream Infections in Stockholm, Sweden: A 20-Year Retrospective Study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **39**, 1069-1074. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002850>
- [16] Ferreira, M., Santos, M., Rodrigues, J., Diogo, C., Resende, C., Baptista, C., et al. (2023) Epidemiology of Bacteremia in a Pediatric Population—A 10-Year Study. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, **41**, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.06.011>
- [17] Larru, B., Gong, W., Vendetti, N., Sullivan, K.V., Localio, R., Zaoutis, T.E., et al. (2016) Bloodstream Infections in Hospitalized Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **35**, 507-510. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000001057>
- [18] Hill, P.C., Wong, C.G.S., Voss, L.M., Taylor, S.L., Pottumarthy, S., Drinkovic, D., et al. (2001) Prospective Study of 125 Cases of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Children in New Zealand. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **20**, 868-873. <https://doi.org/10.1097/00006454-200109000-00009>
- [19] Burke, R.E., Halpern, M.S., Baron, E.J. and Gutierrez, K. (2009) Pediatric and Neonatal *Staphylococcus aureus* Bacteremia Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **30**, 636-644. <https://doi.org/10.1086/597521>
- [20] McMullan, B.J., Bowen, A., Blyth, C.C., Van Hal, S., Korman, T.M., Buttery, J., et al. (2016) Epidemiology and Mortality of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Australian and New Zealand Children. *JAMA Pediatrics*, **170**, 979-986. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.1477>
- [21] 王春, 阮小玲, 刘昌硕, 等. 2016-2018 年上海市儿童血流感染病原菌的种类分布及耐药性分析[J]. 微生物与感染, 2022, 17(4): 227-234.
- [22] 詹志祥. 756 例儿童血培养病原菌的分布及主要病原菌耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(8): 1524-1527.
- [23] 刘敏雪, 黄丽英, 梁嘉慧, 等. 2017-2018 年南宁地区儿童血流感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(4): 527-531.
- [24] 张勇, 凌建英. 儿童血培养阳性标本病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(3): 732-734.
- [25] 黄梦, 李克诚, 徐旭. 儿童败血症病原菌及耐药性 10 年的回顾性分析[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 165-168.
- [26] 陈云波, 嵇金如, 应超群, 等. 2014 至 2015 年全国血流感染细菌耐药监测报告[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 24-37.
- [27] Giamarellos-Bourboulis, E.J., Zinkernagel, A.S., De Robertis, E., Azoulay, É., De Luca, D., Artigas, A., et al. (2023) Sepsis, a Call for Inclusion in the Work Plan of the European Center for Disease Prevention and Control. *Intensive Care Medicine*, **49**, 1138-1142. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07127-3>
- [28] Baker, M.A., Sands, K.E., Huang, S.S., Kleinman, K., Septimus, E.J., Varma, N., et al. (2022) The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections. *Clinical Infectious Diseases*, **74**, 1748-1754. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab688>
- [29] Weiner-Lastering, L.M., Pattabiraman, V., Konnor, R.Y., Patel, P.R., Wong, E., Xu, S.Y., et al. (2021) The Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) on Healthcare-Associated Infections in 2020: A Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **43**, 12-25. <https://doi.org/10.1017/ice.2021.362>

- [30] Anuj, S.A., Gajera, H.P., Hirpara, D.G. and Golakiya, B.A. (2019) Interruption in Membrane Permeability of Drug-Resistant *Staphylococcus aureus* with Cationic Particles of Nano-Silver. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **127**, 208-216. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.11.005>
- [31] Zimmermann, S., Klinger-Strobel, M., Bohnert, J.A., Wendler, S., Rödel, J., Pletz, M.W., et al. (2019) Clinically Approved Drugs Inhibit the *Staphylococcus aureus* Multidrug Efflux Pump and Reduce Biofilm Formation. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 2762. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02762>
- [32] Yang, J., Cheng, A., Tai, H., Chang, L., Hsu, M. and Sheng, W. (2020) *Microbial Drug Resistance*, **26**, 110-117. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0048>
- [33] Vestergaard, M., Frees, D. and Ingmer, H. (2019) Antibiotic Resistance and the MRSA Problem. *Microbiology Spectrum*, **7**, 1-23. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0057-2018>
- [34] Haaber, J., Penadés, J.R. and Ingmer, H. (2017) Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, **25**, 893-905. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.05.011>
- [35] O'Neill, E., Pozzi, C., Houston, P., Humphreys, H., Robinson, D.A., Loughman, A., et al. (2008) A Novel *Staphylococcus aureus* Biofilm Phenotype Mediated by the Fibronectin-Binding Proteins, FnBPA and FnBPB. *Journal of Bacteriology*, **190**, 3835-3850. <https://doi.org/10.1128/jb.00167-08>
- [36] Craft, K.M., Nguyen, J.M., Berg, L.J. and Townsend, S.D. (2019) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Antibiotic-Resistance and the Biofilm Phenotype. *MedChemComm*, **10**, 1231-1241. <https://doi.org/10.1039/c9md00044e>
- [37] Kouhsari, E., Kaviar, V.H., Asadi, A., Ahmadi, A., Sholeh, M., Mirbalouchzahi, A., et al. (2023) Bacterial Persister Cells: Mechanisms of Formation, Control, and Eradication. *Infectious Disorders-Drug Targets*, **23**, e110523216805. <https://doi.org/10.2174/1871526523666230511142054>
- [38] Wainwright, J., Hobbs, G. and Nakouti, I. (2021) Persister Cells: Formation, Resuscitation and Combative Therapies. *Archives of Microbiology*, **203**, 5899-5906. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02585-z>
- [39] 于菲菲, 罗征秀. 万古霉素在儿童社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的个体化抗感染治疗策略[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(2): 99-103.
- [40] 符跃强, 许峰. 儿童耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染治疗进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(6): 416-419.
- [41] Brown, N.M., Goodman, A.L., Horner, C., Jenkins, A. and Brown, E.M. (2021) Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Updated Guidelines from the UK. *JAC-Antimicrobial Resistance*, **3**, dlaa114. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa114>
- [42] Sanchez, M.J., Patel, K., Lindsay, E.A., Tareen, N.G., Jo, C., Copley, L.A., et al. (2022) Early Transition to Oral Antimicrobial Therapy among Children with *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Acute Hematogenous Osteomyelitis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, **41**, 690-695. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000003594>
- [43] Moore, C.L., Osaki-Kiyan, P., Haque, N.Z., Perri, M.B., Donabedian, S. and Zervos, M.J. (2011) Daptomycin versus Vancomycin for Bloodstream Infections Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with a High Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration: A Case-Control Study. *Clinical Infectious Diseases*, **54**, 51-58. <https://doi.org/10.1093/cid/cir764>
- [44] 赵德育, 严莎莎. 儿童革兰阳性球菌感染的临床治疗及危重症早期预警[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(16): 1214-1218.
- [45] 杨帆. 《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》解读[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(5): 390-393.
- [46] Stryjewski, M.E., Szczech, L.A., Benjamin, D.K., Inrig, J.K., Kanafani, Z.A., Engemann, J.J., et al. (2007) Use of Vancomycin or First-Generation Cephalosporins for the Treatment of Hemodialysis-Dependent Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, **44**, 190-196. <https://doi.org/10.1086/510386>
- [47] Minter, D.J., Appa, A., Chambers, H.F. and Doernberg, S.B. (2023) Executive Summary: State-of-the-Art Review: Contemporary Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Controversies in Clinical Practice. *Clinical Infectious Diseases*, **77**, 1489-1491. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad525>
- [48] Kaasch, A.J., López-Cortés, L.E., Rodríguez-Baño, J., Cisneros, J.M., Dolores Navarro, M., Fätkenheuer, G., et al. (2024) Efficacy and Safety of an Early Oral Switch in Low-Risk *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection (SABATO): An International, Open-Label, Parallel-Group, Randomised, Controlled, Non-Inferiority Trial. *The Lancet Infectious Diseases*, **24**, 523-534. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(23\)00756-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(23)00756-9)
- [49] Peltola, H. and Pääkkönen, M. (2014) Acute Osteomyelitis in Children. *New England Journal of Medicine*, **370**, 352-360. <https://doi.org/10.1056/nejmra1213956>
- [50] Chowdhary, G., Dutta, S. and Narang, A. (2006) Randomized Controlled Trial of 7-Day vs. 14-Day Antibiotics for Neonatal Sepsis. *Journal of Tropical Pediatrics*, **52**, 427-432. <https://doi.org/10.1093/tropej/fml054>
- [51] Chong, Y.P., Moon, S.M., Bang, K., Park, H.J., Park, S., Kim, M., et al. (2013) Treatment Duration for Uncomplicated

- Staphylococcus aureus* Bacteremia to Prevent Relapse: Analysis of a Prospective Observational Cohort Study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**, 1150-1156. <https://doi.org/10.1128/aac.01021-12>
- [52] McMullan, B.J., Andresen, D., Blyth, C.C., Avent, M.L., Bowen, A.C., Britton, P.N., *et al.* (2016) Antibiotic Duration and Timing of the Switch from Intravenous to Oral Route for Bacterial Infections in Children: Systematic Review and Guidelines. *The Lancet Infectious Diseases*, **16**, e139-e152. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(16\)30024-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(16)30024-x)
- [53] The Balance Investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group, the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada Clinical Research Network, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, and the Australasian Society for Infectious Diseases Clinical Research Network (2025) Antibiotic Treatment for 7 versus 14 Days in Patients with Bloodstream Infections. *New England Journal of Medicine*, **392**, 1065-1078. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2404991>
- [54] Fowler, V.G., Sanders, L.L., Sexton, D.J., Kong, L., Marr, K.A., Gopal, A.K., *et al.* (1998) Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia According to Compliance with Recommendations of Infectious Diseases Specialists: Experience with 244 Patients. *Clinical Infectious Diseases*, **27**, 478-486. <https://doi.org/10.1086/514686>
- [55] Blyth, C.C., Darragh, H., Whelan, A., O'Shea, J.P., Beaman, M.H. and McCarthy, J.S. (2002) Evaluation of Clinical Guidelines for the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteraemia. *Internal Medicine Journal*, **32**, 224-232. <https://doi.org/10.1046/j.1445-5994.2001.00205.x>
- [56] Nissen, J.L., Skov, R., Knudsen, J.D., Østergaard, C., Schønheyder, H.C., Frimodt-Møller, N., *et al.* (2013) Effectiveness of Penicillin, Dicloxacillin and Cefuroxime for Penicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteraemia: A Retrospective, Propensity-Score-Adjusted Case-Control and Cohort Analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **68**, 1894-1900. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt108>
- [57] Thorlacius-Ussing, L., Andersen, C.Ø., Frimodt-Møller, N., Knudsen, I.J.D., Lundgren, J. and Benfield, T.L. (2019) Efficacy of Seven and Fourteen Days of Antibiotic Treatment in Uncomplicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia (SAB7): Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Trials*, **20**, Article No. 250. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3357-9>
- [58] 陈诗琪, 黄珊, 谈琦, 等. 金黄色葡萄球菌的耐药机制及治疗进展[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(9): 976-980.
- [59] 广承灵, 张笑恺, 王于, 等. 金黄色葡萄球菌感染非抗生素治疗手段研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2025, 50(1): 15-21.
- [60] 邹全明, 石云. 超级细菌疫苗研究进展[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(7): 663-668.
- [61] Clegg, J., Soldaini, E., McLoughlin, R.M., Rittenhouse, S., Bagnoli, F. and Phogat, S. (2021) *Staphylococcus aureus* Vaccine Research and Development: The Past, Present and Future, Including Novel Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 705360. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705360>
- [62] Rosa, L.P., da Silva, F.C., Nader, S.A., Meira, G.A. and Viana, M.S. (2015) Antimicrobial Photodynamic Inactivation of *Staphylococcus aureus* Biofilms in Bone Specimens Using Methylene Blue, Toluidine Blue Ortho and Malachite Green: An *in Vitro* Study. *Archives of Oral Biology*, **60**, 675-680. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.02.010>
- [63] Vuong, C., Yeh, A.J., Cheung, G.Y. and Otto, M. (2015) Investigational Drugs to Treat Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **25**, 73-93. <https://doi.org/10.1517/13543784.2016.1109077>
- [64] Fowler, V.G., Das, A.F., Lipka-Diamond, J., Schuch, R., Pomerantz, R., Jáuregui-Peredo, L., *et al.* (2020) Exebacase for Patients with *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 3750-3760. <https://doi.org/10.1172/jci136577>