

• 专家述评 •

新型冠状病毒感染相关细菌真菌感染特点及管理现状^{*}

曲俊彦

(四川大学华西医院感染性疾病中心, 四川 成都 610041)

【摘要】 在新型冠状病毒感染(COVID-19)全球大流行的背景下,合并细菌真菌感染的报道持续增加,成为导致 COVID-19 患者死亡的重要原因之一。COVID-19 合并的细菌感染较流行前出现更多的耐药菌,合并的真菌感染以曲霉菌、念珠菌及毛霉菌多见,给 COVID-19 疾病控制带来极大困难。本文对 COVID-19 相关细菌真菌感染现状及处理原则做一述评,目的在于加强临床医生对 COVID-19 相关细菌真菌感染的重视,为进一步规范抗菌药物治疗与管理提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒感染;细菌;真菌;抗菌药物;合理使用

【中图分类号】 R511.7;R563.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.03.001

Progress and characteristics of COVID-19 associated bacterial and fungal infections

QU Junyan

(Center of Infectious Disease, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 During the global pandemic of novel coronavirus infection (COVID-19), an increasing number of bacterial and fungal infections have been reported, becoming one of the important causes of death from COVID-19. Compared with before the pandemic, there are more antimicrobial resistance bacteria in COVID-19 associated bacterial infections, and *Aspergillus*, *Candida* and *Mucor* are more common in COVID-19 associated fungal infections, which brings great challenges to COVID-19 disease control. In this paper, progress and characteristics of COVID-19 associated bacterial and fungal infections are reviewed to strengthen the clinical attention to COVID-19 associated bacterial and fungal infections and provide reference for further standardizing antimicrobial treatment and management.

【Key words】 COVID-19; Bacteria; Fungus; Antibacterial agents; Rational use

自 2019 年底,由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒感染(Coronavirus disease-19, COVID-19)迅速在全球蔓延,截止到 2023 年 6 月,已造成 7 亿多人感染,600 多万人死亡^[1]。2020 年 3 月世

界卫生组织(WHO)宣布新冠疫情为国际关注的突发公共卫生事件。SARS-CoV-2 通过广泛分布在各种组织和免疫细胞上的血管紧张素转换酶 2(ACE-2)受体侵入宿主,可引起多种临床表现,如轻度的发热、肌痛、咳嗽、咳痰,中度的肺炎以及包括弥散性血管内凝血(DIC)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、多器官功能障碍综合征(MODS)等各种危重症^[2]。病毒诱发的免疫病理损伤是 COVID-19 病情进展的重要因素^[3]。

COVID-19 相关免疫病理、基础疾病(如糖尿病、慢性结构性肺病、高血压、心脑血管疾病、自身免疫性疾病)、COVID-19 免疫抑制治疗(激素、JAK 抑制剂、炎症细胞因子阻滞剂)及自身免疫性疾病患者免疫抑制治疗等因素均导致 COVID-19 患者出现共同/继发性机会性感染几率增高^[4]。机会性感染进一步加剧了 COVID-19 的病理生理进展,增加 COVID-19 患者病死率^[5]。本文拟从 COVID-19 合并细菌真菌感染特

基金项目: 四川省科技厅重点研发项目(2021YFS70)

执行编委简介: 曲俊彦,医学博士,主任医师,硕士研究生导师;加拿大英属哥伦比亚大学访问学者;长期从事感染性疾病医教研工作,特别在疑难细菌真菌感染诊治、不明原因发热等方面具有丰富的临床经验;目前任四川省卫健委学术技术带头人后备人选;中国医院协会抗菌药物合理应用工作委员会委员、四川省医学会感染与耐药防治专委会委员;《中华传染病杂志》《国外医药抗生素分册》等杂志通讯编委,《中国抗生素杂志》《西部医学》等杂志审稿专家;UpToDate 临床顾问翻译专家;近年主持国家自然科学基金、四川省科技厅等多项省部级以上课题,以第一作者或通讯作者发表 50 余篇论文,其中 SCI 论文 20 余篇。

引用本文: 曲俊彦. 新型冠状病毒感染相关细菌真菌感染特点及管理现状[J]. 西部医学, 2024, 36(3): 313-316, 324. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.03.001

点做一述评,以期更好地理解 COVID-19 并有助于合理使用抗菌药物及管理、治疗 COVID-19 相关细菌真菌感染。

1 COVID-19 相关细菌真菌感染机制

共同感染是指两个或多个病原体和/或菌株同时感染细胞或宿主,一般指 COVID-19 入院后 48 h 内诊断出合并有细菌感染^[6],而继发感染是指一种病原体在另一种病原体感染宿主之后一段时间感染宿主^[7],COVID-19 继发细菌感染指 COVID-19 入院后 48 h 后诊断出合并有细菌感染^[8]。宿主的临床转归主要取决于宿主的保护性免疫和免疫病理之间的相互平衡^[9]。人类共同感染的发生率和发生机制尚不明确,共同感染的病原体能够改变初始感染病原体的负荷^[8]。

其它病原体(细菌、病毒、真菌)共同感染可刺激 SARS-CoV-2 感染病理生理,导致 COVID-19 在诊断、治疗和预后方面更复杂,增加疾病严重程度及病死率。继发感染时,SARS-CoV-2 介导的全身免疫反应及免疫失衡可导致肺组织损伤,受损的上皮细胞能够表达其它机会性病原体受体导致继发感染,继发感染的病原菌进一步诱导固有免疫和适应性免疫、氧气交换、气道微生物群改变等导致肺部对这些病原体更易感^[10]。另外,COVID-19 患者中严重淋巴细胞减少和淋巴细胞功能障碍也可能有利于真菌感染^[11]。

2 COVID-19 相关细菌真菌感染特点

2.1 COVID-19 相关细菌感染 COVID-19 患者入院后出现医院获得性感染的风险会随着 COVID-19 疾病的严重程度和住院时间的增加而显著增加^[12]。一项纳入 171 项研究的荟萃分析表明,COVID-19 共同细菌感染的患病率约为 5.1%,继发性细菌感染的患者率约为 13.1%^[13]。脓毒症是 COVID-19 患者最常见并发症^[5]。英国一项研究报告发现在 COVID-19 早期住院期间,合并细菌感染率较低(入院后 0~5 d 感染率为 3.2%)^[14]。重症患者(如需入住 ICU 和机械通气治疗的患者)合并细菌感染率显著升高(25.5% vs 1.8%, $P<0.001$)^[15]。一项纳入 989 例 COVID-19 合并细菌感染患者的研究发现检出的病原菌主要包括肺炎链球菌(16.2%)、金黄色葡萄球菌(16.2%)、铜绿假单胞菌(13.5%)、大肠杆菌(9.5%)、肺炎克雷伯菌(8.1%)、屎肠球菌(5.4%)和流感嗜血杆菌(2.7%)^[8]。虽然抗菌药物不能治疗 COVID-19,但因为呼吸道疾病患者的初始诊断不明确,确诊 COVID-19 的患者易合并细菌感染,大部分患者通常会使用抗菌药物,且部分患者是在非危重情况或经验性使用。抗菌药物(包括 β 内酰胺酶复合制剂、喹诺酮类、碳青霉烯类等)的消耗量较疫情前有明

显上升^[16]。在 COVID-19 大流行中后期,COVID-19 患者合并细菌感染较流行前出现更多耐药菌^[17],常见的耐药菌包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(CRE)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)、超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌^[12,18]。在重症 COVID-19 患者中,44.2% 的患者至少合并一种细菌感染,合并感染者病死率高达 31.7%,老年患者、未进行 SARS-CoV-2 疫苗接种、入住 ICU 和住院时间过长与预后不良相关^[19]。

2.2 COVID-19 相关真菌感染 COVID-19 相关的侵袭性真菌感染是大量 COVID-19 危重住院患者的重要并发症。COVID-19 合并的 3 种主要真菌包括曲霉菌、毛霉菌和念珠菌。

COVID-19 相关肺曲霉病(CAPA)发病率报道不一,在机械通气 COVID-19 患者中约为 20.1%^[20]。CAPA 发生较晚,ICU 患者合并 CAPA 的诊断中位数为 8 d。地塞米松和托珠单抗联合使用、有创通气和高龄为发生 CAPA 的危险因素^[21]。CAPA 和 COVID-19 相关炎症反应综合征症状相似,且血清学诊断效能有限,部分患者诊断延迟。一旦合并 CAPA,COVID-19 患者病死率明显上升约 50% 以上,如 CAPA 侵入血流,GM 试验阳性,病死率可达 80% 以上^[22]。CAPA 是 COVID-19 患者死亡的独立危险因素。

在 COVID-19 大流行之前,印度和巴基斯坦的侵袭性毛霉菌负担最高,主要发生在血糖控制不佳的糖尿病患者、血液系统肿瘤或器官移植患者。COVID-19 及其治疗措施导致 COVID-19 相关毛霉菌病(COVID-19-associated mucormycosis, CAM)发病率明显升高。印度是报道病例最多的国家,其 COVID-19 住院患者的 CAM 患病率为 0.27%,ICU 患者的 CAM 患病率为 1.6%^[23]。另外,肺和播散性毛霉菌病的 CAM 与 COVID-19 部分临床表现相似,存在漏诊和延误诊断的情况。

入住 ICU、肠外营养、机械通气及全身性皮质类固醇使用使 COVID-19 患者易合并念珠菌(COVID-19-associated candidiasis, CAC)感染。有研究发现,COVID-19 患者念珠菌血症发病率比非 COVID-19 患者高 2~10 倍^[24]。白色念珠菌是 COVID-19 危重患者中最常分离的念珠菌,约为 44%^[25],但在某些地区,耳念珠菌占主导地位^[26]。与 COVID-19 相关的耳念珠菌爆发相关死亡率为 30%~83%^[27]。皮质类固醇使用、脓毒症和高龄是 CAC 患者死亡的独立危险因素^[24]。

3 COVID-19 相关感染处理原则

3.1 COVID-19 相关细菌感染 COVID-19 大流行

期间,合并细菌感染流行病学在不同国家或地区有所差异。中国台湾 COVID-19 相关细菌和真菌感染的诊断和管理建议和指南纳入了 191 项研究^[28],不建议 COVID-19 相关细菌感染常规开具抗菌药物,如根据患者临床表现、实验室检查、影像学表现、疾病严重程度等综合考虑有细菌感染时才考虑使用。经验性抗感染治疗前应进行全面的病原微生物检查,使用抗菌药物治疗过程中应注意监测,及时调整或停药。对于危重 COVID-19 患者,如入住 ICU 或机械通气患者,有更高的合并细菌感染风险,可能需要使用抗菌药物;如患者白细胞计数、CRP 值较高或 PCT>0.5 ng/mL 表明患者合并细菌感染可能性较大;使用免疫调节剂如皮质类固醇或 IL-6 抑制剂的患者不建议常规使用抗菌药物;在非危重症或非 ICU 环境中共同细菌感染时,可经验性使用能同时覆盖社区获得性肺炎中典型和非典型病原体的抗菌药物,继发细菌感染者可使用抗铜绿假单胞菌单药治疗;在危重症或 ICU 环境中共同肺部细菌感染患者可经验性加用抗 MRSA 药物,继发细菌感染者,根据当地流行病学可使用抗假单胞菌联合抗 MRSA 抗菌药物。

如临床经验性治疗过程中明确某种病原菌感染,可根据患者情况及体外药敏结果评估是否需要调整用药。如体外分离到多重耐药菌特别是碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染,排除污染或定植后,可结合患者的感染部位、疾病严重程度、药物 PK/PD 特点等参照国内外相关指南/专家共识合理选择用药^[29-31]。如 CRE 感染的治疗包括单药治疗和联合治疗,目前除头孢他啶阿维巴坦外,CRE 感染多需要联合治疗。主要治疗药物包括头孢他啶阿维巴坦、多粘菌素、替加环素,联合治疗可选择以多粘菌素、替加环素、碳青霉烯类药物(MIC≤8 mg/L 时选择)为基础的治疗,如可及,也可选择美罗培南/法硼巴坦或亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦,对产金属酶的 CRE 可考虑使用氨曲南联合头孢他定阿维巴坦。选择药物时需要注意了解相关药物特点,如多粘菌素不推荐单独应用,对于老年人、肾功能受损等患者,需监测肾功能;由于替加环素在血液和脑脊液中浓度低,不常规推荐用于 CRE 血流感染和中枢神经系统感染;头孢他啶阿维巴坦对包括碳青霉烯酶在内的 A 类、C 类 β-内酰胺酶、某些 D 类酶具有抑制作用,但对 B 类酶(金属酶)无效;氨曲南对金属酶稳定,与阿维巴坦联合后对产 A 类、B 类及 C 类 β-内酰胺酶的肠杆菌科细菌均显示一定的抗菌活性。

COVID-19 大流行期间合并耐药菌感染形势严峻,需要采取多种措施应对^[16]:①尽量减少不合理抗

菌药物使用是最有效的方法,可以参照当地或国际抗菌药物使用及指南/专家共识使用。我国新冠治疗方案明确指出应避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物^[32]。美国国立卫生研究院对新冠的处理建议也认为抗菌药物通常是不推荐的,除非有更多的证据证实细菌感染存在^[33]。新冠合并细菌感染治疗关键在于早期的识别,合理选择用药。②开发包括 SARS-CoV-2 在内的常见呼吸道病原体检测试剂盒,尽快检出致病微生物^[34],指导抗菌药物合理使用。③因为大多耐药菌感染与住院时间长及入住 ICU 有关,住院期间需严格控制院内感染,包括呼吸机相关肺炎、导管相关血流感染及导管相关泌尿系统感染等。④在医务人员中实施感染预防措施包括手卫生、设备清洁消毒、个人防护等减少医院获得性多重耐药菌感染^[35],同时做好耐药菌监测。另外,COVID-19 大流行期间由于个人防护用品使用增加及抗菌药物使用增加,造成塑料垃圾剧增及污水处理厂抗菌药物残留,会进一步增加抗菌药物耐药,需积极改进污水处理厂技术,减少抗菌药物残留^[36]。

3.2 COVID-19 相关真菌感染 真菌感染对 COVID-19 病死率具有重要影响,相比其他病原体,真菌感染研究相对薄弱,现有抗真菌治疗药物有限,降低 COVID-19 相关真菌感染病死率的重要措施包括早期诊断及早期治疗。在没有抗真菌预防性治疗情况下,对 COVID-19 患者进行真菌疾病筛查非常重要^[37]。临床怀疑 CAPA 和 CAM 时需对下呼吸道标本进行反复送检,培养和组织学病理检测是诊断 CAM 和 CAC 的关键。CAPA 的一线治疗包括伏立康唑和艾沙康唑,二线治疗可考虑两性霉素 B 制剂^[31]。新的治疗药物包括 Opelconazole(吸入性抗真菌药物,具有较少的药物相互作用,可用于早期治疗及预防)和 Fosmanogepix(对唑类耐药的 CAPA 有活性,具有较少的药物相互作用)^[38]。CAM 的一线治疗推荐两性霉素 B 制剂,二线治疗包括艾沙康唑、泊沙康唑。抗真菌治疗的同时需要立即手术清创^[35]。新的治疗药物 Fosmanogepix 对毛霉有活性,动物模型中与两性霉素 B 脂质体联合有协同作用^[32]。CAC 治疗^[28],非危重症患者推荐使用氟康唑作为一线经验性治疗,危重症、近期有唑类药物暴露史、氟康唑耐药高风险人群推荐使用棘白菌素类;如存在持续念珠菌血症或棘白菌素类治疗效果欠佳且无两性霉素 B 耐药证据,可考虑使用两性霉素 B 制剂。新的治疗药物 Ibrexafungerp 半衰期长,对耐药念珠菌有活性^[32]。抗真菌药物的治疗持续时间应根据临床治疗反应、实验室检查和影像学结果综合评判。

4 小结与展望

COVID-19 相关细菌真菌问题还将持续,需要深入了解其机制、流行病学特点、临床特征、治疗方案等,寻找更有效的应对措施。另外,COVID-19 带给我们的还有很多问题,如长新冠发生机制及感染时间、新冠后遗症、新冠感染后人类生活方式改变带来的次生问题等,这些也可能会影响 COVID-19 相关细菌真菌感染,需大家共同持续努力尽量减少 COVID-19 带来的危害。

【参考文献】

- [1] WHO. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard[R/OL][J]. <https://covid19.who.int/>.
- [2] YANG L, XIE X, TU Z, *et al.* The signal pathways and treatment of cytokine storm in COVID-19[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 255.
- [3] MEHTA P, MCAULEY D F, BROWN M, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [4] ABDOLI A, FALAHI S, KENARKOOHI A. COVID-19-associated opportunistic infections; a snapshot on the current reports [J]. *Clin Exp Med*, 2022, 22(3): 327-346.
- [5] ZHOU F, YU T, DU R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054-1062.
- [6] ELABBADI A, TURPIN M, GEROTZIAFAS G T, *et al.* Bacterial coinfection in critically ill COVID-19 patients with severe pneumonia[J]. *Infection*, 2021, 49(3): 559-562.
- [7] SALAS-BENITO J S, DE NOVA-OCAMPO M. Viral Interference and Persistence in Mosquito-Borne Flaviviruses[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 873404.
- [8] GARCIA-VIDAL C, SANJUAN G, MORENO-GARCIA E, *et al.* Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(1): 83-88.
- [9] MAKOTI P, FIELDING B C. HIV and Human Coronavirus Coinfections; A Historical Perspective[J]. *Viruses*, 2020, 12(9): 937.
- [10] HOQUE M N, AKTER S, MISHU I D, *et al.* Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis [J]. *Microb Pathog*, 2021, 156: 104941.
- [11] KVEDARAITE E, HERTWIG L, SINHA I, *et al.* Major alterations in the mononuclear phagocyte landscape associated with COVID-19 severity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6): e2018587118.
- [12] O'TOOLE R F. The interface between COVID-19 and bacterial healthcare-associated infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(12): 1772-1776.
- [13] LANGFORD B J, SO M, LEUNG V, *et al.* Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4): 491-501.
- [14] HUGHES S, TROISE O, DONALDSON H, *et al.* Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(10): 1395-1399.
- [15] ZHANG G, HU C, LUO L, *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104364.
- [16] LAI C C, CHEN S Y, KO W C, *et al.* Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57(4): 106324.
- [17] LANGFORD B J, SO M, SIMEONOVA M, *et al.* Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(3): e179-e191.
- [18] REHMAN S. A parallel and silent emerging pandemic: Antimicrobial resistance (AMR) amid COVID-19 pandemic[J]. *J Infect Public Health*, 2023, 16(4): 611-617.
- [19] MUTUA J M, NJERU J M, MUSYOKI A M. Multidrug resistant bacterial infections in severely ill COVID-19 patients admitted in a national referral and teaching hospital, Kenya[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 877.
- [20] RUTSAERT L, STEINFORT N, VAN HUNSEL T, *et al.* COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 71.
- [21] PRATTES J, WAUTERS J, GIACOBBE D R, *et al.* Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4): 580-587.
- [22] ERGÜN M, BRÜGGEMANN R J M, ALANIO A, *et al.* Aspergillus Test Profiles and Mortality in Critically Ill COVID-19 Patients[J]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59(12): e0122921.
- [23] PATEL A, AGARWAL R, RUDRAMURTHY S M, *et al.* Multicenter Epidemiologic Study of Coronavirus Disease-Associated Mucormycosis, India[J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(9): 2349-2359.
- [24] KAYAASLAN B, ESER F, KAYA KALEM A, *et al.* Characteristics of candidemia in COVID-19 patients; increased incidence, earlier occurrence and higher mortality rates compared to non-COVID-19 patients[J]. *Mycoses*, 2021, 64(9): 1083-1091.
- [25] SEAGLE E E, JACKSON B R, LOCKHART S R, *et al.* The Landscape of Candidemia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(5): 802-811.
- [26] ARASTEHFAR A, CARVALHO A, NGUYEN M H, *et al.* COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions? [J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(4): 211.
- [27] VILLANUEVA-LOZANO H, TREVIÑO-RANGEL R J, GONZÁLEZ G M, *et al.* Outbreak of *Candida auris* infection in a COVID-19 hospital in Mexico [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27(5): 813-816.

- 注损伤的保护作用及其机制[J]. 西部医学, 2022, 34(3): 335-339, 346.
- [7] 余福林, 高延, 王利, 等. PI3K/Akt 信号参与介导虎杖甙对缺血/再灌注心肌的保护作用[J]. 心脏杂志, 2022, 34(4): 373-377, 388.
- [8] 程虎, 陈婷婷, 亚力·亚森, 等. 抑制线粒体动力相关蛋白 1 通过 PI3K/AKT 通路对糖尿病大鼠七氟醚后处理心肌细胞凋亡的影响[J]. 西部医学, 2021, 33(3): 321-325.
- [9] 李宛霖, 李冰燕. 滇重楼的研究现状与发展[J]. 普洱学院学报, 2021, 37(3): 10-12.
- [10] ZHANG C, LI C, JIA X, *et al.* In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of polyphyllin VII through downregulating MAPK and NF- κ B pathways[J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 875.
- [11] 郑淑娴, 邱鹏程, 王媛媛, 等. 重楼皂苷抗胶质瘤作用机制的研究进展[J]. 环球中医药, 2022, 15(11): 2234-2242.
- [12] HUANG R, SHU J, DAI X, *et al.* The protective effect of polyphyllin I on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(10): 644.
- [13] 江振涛, 魏读辉, 马小峰, 等. 重楼皂苷 I 对柯萨奇病毒 B3 诱导的病毒性心肌炎小鼠心肌的保护作用及其机制[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(11): 1986-1991.
- [14] 王妮妮, 吴雪松, 张红苗, 等. 重楼皂苷 I 对体外抑制冠状动脉内皮细胞增殖的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2016, 37(11): 37-40.
- [15] 陈兴华, 张继倬, 韩露. 阿司匹林调节 miR-340-5p/HMGB1/TLR4 通路对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(20): 2508-2513.
- [16] 吴彬, 曹亚红, 李锐. 加巴喷丁通过 PI3K-AKT 信号通路减轻大鼠心肌缺血-再灌注损伤[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(3): 344-348.
- [17] 叶桢干, 王雪静. 血根碱通过 PI3K/AKT 信号通路减轻心肌缺血再灌注损伤[J]. 河南科技大学学报(医学版), 2019, 37(1): 18-21.
- [18] 闫清支, 麻春杰, 郝蔷薇, 等. 蒙药额尔敦乌日勒预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织自噬相关蛋白表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(4): 333-338.
- [19] 兰卓. 柚皮素对心肌缺血/再灌注损伤大鼠 PI3K/AKT 信号通路和内质网应激及其相关凋亡通路的影响[D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- [20] 孙念梓, 雋兆东, 管英俊, 等. PI3K/AKT/Bcl-2 通路在吡格列酮保护缺血再灌注损伤心肌细胞中作用的研究[J]. 中国医学创新, 2011, 8(6): 27-30.
- [21] ZENG C, JIANG W, YANG X, *et al.* Pretreatment with total flavonoid extract from *Dracocephalum moldavica* L. attenuates ischemia reperfusion-induced apoptosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17491.
- [22] 王欢. 柚皮素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的抗氧化作用及机制研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2022.

(收稿日期: 2023-01-12; 修回日期 2024-01-08; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 316 页)

- [28] WU H Y, CHANG P H, HUANG Y S, *et al.* Recommendations and guidelines for the diagnosis and management of Coronavirus Disease-19 (COVID-19) associated bacterial and fungal infections in Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(2): 207-235.
- [29] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(12): 2089-2114.
- [30] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, *et al.* Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*) [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(2): 187-212.
- [31] 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36): 2850-2860.
- [32] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅, 中华人民共和国国家中医药管理局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[J]. 中国医药, 2023, 18(2): 161-166.
- [33] NIH. Clinical Management of Adults Summary | COVID-19 Treatment Guidelines [EB/OL]. <http://www.nih.gov/>.
- [34] LAI C C, WANG C Y, KO W C, *et al.* In vitro diagnostics of coronavirus disease 2019: Technologies and application[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54(2): 164-174.
- [35] MITCHELL B G, RUSSO P L, KIERNAN M, *et al.* Nurses' and midwives' cleaning knowledge, attitudes and practices: An Australian study[J]. *Infect Dis Health*, 2021, 26(1): 55-62.
- [36] RIZVI S G, AHAMMAD S Z. COVID-19 and antimicrobial resistance: A cross-study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 807(Pt 2): 150873.
- [37] HOENIGL M, SEIDEL D, SPRUTE R, *et al.* COVID-19-associated fungal infections[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(8): 1127-1140.
- [38] HOENIGL M, SPRUTE R, EGGER M, *et al.* The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin[J]. *Drugs*, 2021, 81(15): 1703-1729.

(收稿日期: 2023-07-15; 修回日期: 2024-01-15; 编辑: 刘灵敏)