

DOI:10.13350/j.cjpb.241022

• 临床研究 •

肱骨近端骨折患者手术部位感染病原菌分布特点 及感染风险预测模型构建^{*}

戴海峰¹, 王智慧¹, 李嘉¹, 徐丛¹, 刘凤^{2**}

(1. 承德医学院附属医院关节外科, 河北承德 067000; 2. 承德市中心医院急诊科)

【摘要】 目的 探索肱骨近端骨折患者手术部位感染的病原菌分布特点、耐药性及感染风险预测模型构建。 **方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2021 年 6 月就诊的 148 例肱骨近端骨折患者资料, 患者均进行病原菌分析、药敏检测, 同时, 统计肱骨近端骨折患者手术部位感染几率, 根据患者是否感染分为两组, 即未发生组($n=127$, 手术部位未发生感染), 发生组($n=21$, 手术部位发生感染), 经二元 Logit 回归分析影响患者手术部位感染的独立危险因素。 **结果** 148 例肱骨近端骨折患者, 21 例感染, 其中以革兰阴性菌中大肠埃希菌(5 株)最为常见, 大肠埃希菌和铜绿假单胞菌对氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦钠、阿莫西林耐药率较高。经二元 Logistic 回归模型分析, 年龄 >60 岁($OR: 8.778, 95\%CI: 2.301 \sim 33.479$)、受伤至入院时间 >2 h($OR: 4.398, 95\%CI: 1.301 \sim 14.861$)、急诊手术($OR: 5.972, 95\%CI: 1.769 \sim 20.157$)、手术时间 >120 min($OR: 5.797, 95\%CI: 1.657 \sim 20.275$)、未合理使用抗菌药物($OR: 5.281, 95\%CI: 1.511 \sim 18.455$)是影响肱骨近端骨折患者手术部位感染的独立危险因素。经 Bootstrap 法内验证, AUC 为 0.837, 95%CI 为 0.769~0.906。 **结论** 肱骨近端骨折患者手术部位感染主要以大肠埃希菌为主。而导致手术部位感染的因素为未合理使用抗菌药物、手术时间、急诊手术、受伤至入院时间、年龄, 根据相关因素采取有效预防措施, 可减少手术部位感染率。

【关键词】 肱骨近端骨折; 手术; 感染; 病原菌; 感染风险; 预测模型

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)10-1224-04

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Oct.; 19(10): 1224-1227, 1233.]

Distribution characteristics of surgical site infection in patients with proximal humerus fracture

DAI Haifeng¹, WANG Zhihui¹, LI Jia¹, XU Cong¹, LIU Feng² (1. Joint Surgery Department of Chengde Medical College Affiliated Hospital, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Emergency Department of Chengde Central Hospital)

【Abstract】 Objective To explore the distribution characteristics of pathogen infection, drug resistance and infection risk prediction model in patients with proximal humerus fracture. **Methods** The data of 148 patients with proximal humerus fracture treated from January 2015 to June 2021 were retrospectively analyzed. Pathogenic bacteria analysis and drug sensitivity detection were performed for all patients. Patients were divided into two groups according to whether they were infected, namely, the non-occurrence group ($n=127$, no infection occurred at the surgical site) and the occurrence group ($n=21$, infection occurred at the surgical site). The independent risk factors of surgical site infection were analyzed by binary Logit regression. **Results** Among 148 patients with proximal humerus fracture, 21 were infected, among which gram-negative Escherichia coli (5 strains) was the most common. Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa had high resistance rates to ampicillin, ampicillin-sulbactam sodium and amoxicillin. After a binary Logistic regression model analysis, Age >60 years ($OR: 8.778, 95\%CI: 2.301 \sim 33.479$), the time from injury to hospital admission was >2 hours ($OR: 4.398, 95\%CI: 1.301 \sim 14.861$), emergency operation ($OR: 5.972, 95\%CI: 1.769 \sim 20.157$), operation time >120 min ($OR: 5.797, 95\%CI: 1.657 \sim 20.275$), antibiotics are not used properly ($OR: 5.281, 95\%CI: 1.511 \sim 18.455$) is an independent risk factor for surgical site infection in patients with proximal humerus fractures. According to Bootstrap verification, AUC was 0.837 and 95%CI was 0.769~0.906. **Conclusion** Patients with proximal humeral fracture mainly have E site infection. However, the factors leading to surgical site infection are not reasonable use of antibiotics, operation time, emergency surgery, time from injury to admission, and age. Taking effective preventive measures according to the relevant factors can reduce the rate of surgical site infection.

【Keywords】 Proximal humerus fracture; surgery; infection; pathogen; infection risk; prediction model^{***}

* **【基金项目】** 河北省医学科学研究重点课题计划项目(No. 20231356)。

** **【通讯作者】** 刘 凤, E-mail: 306311442@qq.com

【作者简介】 戴海峰(1982-), 男(满族), 河北滦平人, 本科, 副主任医师, 研究方向: 关节外科与运动医学。E-mail: loy.26f@163.com

经统计,肱骨近端骨折占有所有骨折的5%^[1],是临床常见的一类骨折,目前主要以手术治疗为主,虽可恢复骨骼结构和功能,但可受到多种因素影响,导致手术部位感染,一旦合并,处理不当,会导致软组织覆盖困难、肢体残疾、骨不连等并发症,造成截肢,加重患者身心健康痛苦,故如何有效治疗、预防、控制感染一直是临床骨科的一个难题^[2-3]。抗菌药物是治疗感染主要方式,但随着近年来滥用抗菌药物现象越发严重,导致病原菌耐药性不断变化,增加抗感染治疗难度,因此还需通过鉴定病原菌和药敏分析实验,明确病菌分布、耐药性,以期更为安全、有效用药^[4-5]。

本研究分析了肱骨近端骨折患者手术部位感染的病原菌分布、抗菌药物药敏实验,建立了基于数据挖掘和统计学技术的感染风险预测模型,实现对感染风险定量预测和评估,以期为临床治疗、预防方案调整提供科学依据。

材料和方法

1 临床资料

对在2015年1月至2021年6月期间收集的148例肱骨近端骨折患者基本资料进行回顾性分析,其中,男性97例,女性51例,平均年龄(56.15 ± 5.65)岁,受伤至入院时间(5.45 ± 3.65)d;创伤原因:交通事故伤61例,坠落伤38例,爆炸伤32例,其他17例;麻醉方式:全麻76例,局麻72例,ASA分级:I级52例,II级50例,III级46例。纳入标准:①经影像学检查,确诊为肱骨近端骨折;②年龄 ≥ 20 岁;③均进行关节镜下锚钉缝合固定术,符合手术适应症;④受伤至手术时间 < 3 周;⑤临床资料齐全。排除标准:①病理性骨折者;②既往有肩关节疼痛史者;③陈旧性骨折者;④合并血液性、感染性疾病者;⑤接受保守治疗者。

2 病原菌分析和药敏检测

病原菌分析:使用无菌棉拭子收集患者感染部位的分泌物,放于无菌管中待检。使用VITEK-3全自动细菌分析仪(由法国生物梅里埃公司提供)鉴定病原菌。操作方式、步骤严格按照临床检验操作规程要求。

药敏分析:使用全自动微生物分析仪(VITEK-2 Compact)进行药敏实验和分析鉴定,革兰阴性菌、革兰阳性菌的药物敏感实验均采用MIC稀释法,判定标准和试验方法均按照临床实验室标准化研究所判定规定。

3 调查方法

查阅患者住院病历,回顾性分析患者临床资料,综合分析可能引起感染的危险因素。根据患者是否感染分为两组,即发生组($n=21$,手术部位发生感染),未发生组($n=127$,手术部位未发生感染),比较两组性

别、年龄、受伤至入院时间、创伤原因、手术性质、手术时间、麻醉方式、ASA分级、合并慢性病、使用植入物、使用内镜、抗菌药物使用情况。

4 统计分析

采用SPSS20.0统计学软件处理,影响肱骨近端骨折患者手术部位感染的独立危险因素采用二元Logit回归分析,最终得到预测模型,用曲线下面积(AUC)评价模型准确性,同时利用Bootstrap法进行内验证,绘制校准图,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验,计数资料用(%)表示,行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 分析病原菌分布情况

148例肱骨近端骨折患者,感染21例,检出21株病原菌。革兰阴性菌12株(占8.11%),其中大肠埃希菌5株(占3.38%),铜绿假单胞菌4株(占2.70%),肺炎克雷伯菌2株(占1.35%),阴沟肠杆菌1株(占0.67%);革兰阳性菌8株(占5.41%),其中金黄色葡萄球菌4株(占2.70%),表皮葡萄球菌3株(占2.03%),凝固酶阴性葡萄球菌1株(占0.67%);真菌1株(占0.67%),为白假丝酵母菌。检出病原菌以革兰阴性菌中大肠埃希菌最为常见,其次为铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌。

2 分析革兰阴性菌的耐药情况

对亚胺培南、美罗培南、复方磺胺甲噁唑片、阿莫西林、氨苄西林-舒巴坦钠、氨苄西林耐药的大肠埃希菌分别为0、0、2、3、3、4株,铜绿假单胞菌耐药菌株数分别为0、1、3、3、3、3株。大肠埃希菌和铜绿假单胞菌对氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦钠、阿莫西林有较高耐药性。

3 单因素分析

经单因素分析,性别、创伤原因、麻醉方式、ASA分级、合并慢性病、使用植入物、使用内镜不会对术后合并感染造成影响(均 $P > 0.05$),年龄、受伤至入院时间、手术性质、手术时间、抗菌药物使用会对术后合并感染造成影响(均 $P < 0.05$)(表1)。

4 多因素二元logistics回归分析

以“年龄(≤ 60 岁=0, > 60 岁=1)、受伤至入院时间(≤ 2 h=0, > 2 h=1)、手术性质(急诊=0,择期=1)、手术时间(≤ 120 min=0, > 120 min=1)、抗菌药物使用(合理=0,不合理=1)”作为协变量,将“手术部位感染情况(0=发生感染,1=未发生感染)”作为因变量,纳入二元Logistic回归模型中进行分析,结果显示,年龄 > 60 岁、受伤至入院时间 > 2 h、急诊手术、手术时间 > 120 min、未合理使用抗菌药物是影响肱骨近

端骨折患者手术部位感染的独立危险因素(均 $P < 0.05$)(表 2,图 1)。

表 1 对比两组一般资料(n,%)

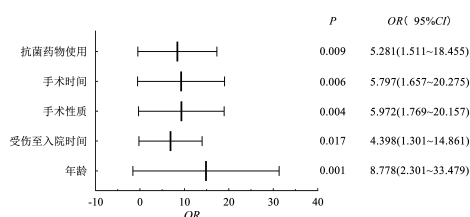
Table 1 Comparison of General Information between Two Groups

指标 Index	分类 Classification	发生组 Occurrence group (n=21)	未发生组 No group occurred (n=127)	χ^2	P
性别	男性	15(71.43)	82(64.57)	0.376	0.540
	女性	6(28.57)	45(35.43)		
年龄(岁)	≤ 60	7(33.33)	86(67.72)	9.123	0.003
	> 60	14(66.67)	41(32.28)		
创伤原因	交通事故伤	9(42.86)	52(40.94)	0.190	0.663
	坠落伤	5(23.81)	33(25.98)		
	爆炸伤	4(19.05)	28(22.05)		
	其他	3(14.29)	14(11.02)		
麻醉方式	全麻	11(52.38)	65(51.18)	0.010	0.919
	局麻	10(47.62)	62(48.82)		
受伤至入院 时间(h)	≤ 2	6(28.57)	85(66.93)	11.196	0.001
	> 2	15(71.43)	42(33.07)		
手术性质	急诊	14(66.67)	42(33.07)	8.647	0.003
	择期	7(33.33)	85(66.93)		
ASA 分级	I 级	6(28.57)	46(36.22)	0.139	0.709
	II 级	7(33.33)	43(33.86)		
	III 级	8(38.10)	38(29.92)		
手术时间 (min)	≤ 120	8(38.10)	88(69.29)	7.695	0.006
	> 120	13(61.90)	39(30.71)		
合并慢性病	合并	6(28.57)	47(37.01)	0.558	0.455
	未合并	15(71.43)	80(62.99)		
抗菌药物使用	合理	7(33.33)	85(66.93)	8.647	0.003
	不合理	14(66.67)	42(33.07)		
使用植入物	是	6(28.57)	46(36.22)	0.463	0.496
	否	15(71.43)	81(63.78)		
使用内镜	是	13(61.90)	72(56.69)	0.200	0.655
	否	8(38.10)	55(43.31)		

表 2 影响肱骨近端骨折患者手术部位感染的多因素二元 logistics 回归分析

Table 2 Multivariate binary logistic regression analysis on surgical site infection in patients with proximal humeral fractures

项目 Project	B	SE	Wald	P	OR	95% CI
年龄(1)	2.172	0.683	10.114	0.001	8.778	2.301~33.479
受伤至入院时间(1)	1.481	0.621	5.684	0.017	4.398	1.301~14.861
手术性质	1.787	0.621	8.289	0.004	5.972	1.769~20.157
手术时间(1)	1.757	0.639	7.566	0.006	5.797	1.657~20.275
抗菌药物使用(1)	1.664	0.638	6.795	0.009	5.281	1.511~18.455
常量	-4.409	1.276	11.936	0.001	0.012	

图 1 影响肱骨近端骨折患者手术部位感染的 Logistic 回归分析
Fig. 1 Logistic regression analysis of surgical site infection in patients with proximal humeral fractures

5 验证预测模型

利用 Bootstrap 法对模型进行内验证,即 $\text{Logit}(P) = -4.409 + 2.172 \times \text{年龄} + 1.481 \times \text{受伤至入院时间} + 1.787 \times \text{手术性质} + 1.757 \times \text{手术时间} + 1.664 \times \text{抗菌药物使用}$ 。再利用 AUC 评价模拟区分度,其中 AUC 为 0.837,95%CI 为 0.769~0.906(表 3,图 2)。

表 3 方程式中的变量 Bootstrap

Table 3 The variable Bootstrap in the equation

指标 Index	B	Bootstrap ^a				
		偏差 Deviation	标准误 Standard error	P	95% CI	
					下限 Lower limit	上限 Upper limit
年龄(1)	2.172	0.290	1.509	0.002	1.064	4.169
受伤至入院时间(1)	1.481	0.248	1.517	0.019	0.171	3.349
手术性质	1.787	0.230	1.354	0.004	0.497	3.951
手术时间(1)	1.757	0.250	1.338	0.001	0.610	3.542
抗菌药物使用(1)	1.664	0.196	1.081	0.001	0.467	3.503
常量	-4.409	-0.531	2.778	0.001	-8.500	-2.108

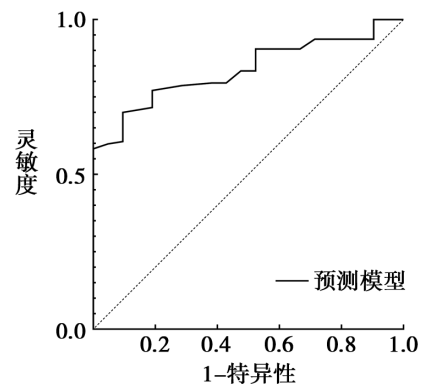


图 2 验证预测模型的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of the validation prediction model

讨论

肱骨近端骨折是一种发生在肱骨外科颈及其以上部位的骨折,若处理不当,会导致患肢功能受损,出现明显疼痛、肿胀,无法正常活动,甚至引起肢体畸形,增加致残率,通过手术治疗能够恢复骨骼解剖结构,促进关节功能恢复^[6-7]。然而,术后可因多种因素导致感染,不仅延长恢复时间,还会增加骨髓炎等严重并发症,故需加以预防、治疗^[8-9]。为了防止耐药性发生,本次对感染患者进行了病原菌鉴定和药敏分析,结果显示,20 例感染患者,其中以革兰阴性菌最为常见,可能与环境有关^[10]。大肠埃希菌是人体肠道内正常菌群之一,可通过术中接触物,如手术器械,进入肠道,从而引发感染^[11-12]。而通过药敏试验,大肠埃希菌和铜绿假单胞菌对氨苄西林、氨苄西林-舒巴坦钠有较高耐药性,对亚胺培南有较高敏感性,可能是因亚胺培南属于碳青霉烯类抗菌药物,其对多种菌群均具有较高敏感性,能够通过抑制细菌细胞壁的合成来发挥杀菌作用,

且会诱导细菌产生诱导酶,使菌种对碳青霉烯类的耐药性上升^[13-14]。

而本次建立二元 Logistic 回归模型,结果显示,年龄、受伤至入院时间、急诊手术、手术时间、未合理使用抗菌药物是影响肱骨近端骨折患者手术部位感染的独立危险因素。其中:①年龄:高龄患者抵抗力弱、机能差,细菌更易侵袭伤口,引起繁殖、感染,且随着年龄增长,组织修复、再生能力降低,使得手术后创口愈合缓慢,更易引发感染。此外,高龄患者多合并多种疾病,需服用各类药物,容易导致菌群失调,增加感染风险^[15-16]。对此需在手术前全面评估患者机能状态,尤其是进行免疫功能评估,及时发现潜在风险因素,加以干预,同时,注意避免滥用抗生物,减少菌群失调风险^[17];②受伤至入院时间:受伤后,人体虽会开启防御系统,抵抗细菌侵袭,但随着时间延长,防御能力会随之下降,增加感染风险,且受伤时间越长,意味着细菌可能通过伤口入血的几率越大,感染几率也越高^[18-19]。对此需尽早处理伤口,减少细菌繁殖时间,必要时合理使用抗生素,控制感染^[20];③急诊手术:急诊手术往往是在开放性伤口或污染伤口情况下进行的,导致处理时并非绝对无菌原则,加之术前未彻底清洁伤口,导致带出某些细菌,增加切口感染风险,且大部分急诊手术患者病情较重,此时免疫力可能较弱,对病原体抵抗能力下降,容易引发感染^[21]。对此需尽可能充分进行术前准备,术中严格遵守无菌操作原则,减少手术区域创伤,降低感染风险^[22];④手术时间:手术时间延长意味着患者受到更长时间创伤,使身体更容易受到外界病原体侵袭,且手术时间延长会增加局部暴露在空气时间,增加病原体污染机会^[23]。对此需格遵守无菌操作规范,提高操作者技能水平,尽可能缩短手术时间,减少感染风险^[24];⑤未合理使用抗菌药物:当细菌接触到抗菌药物时,会产生适应性遗传变异,以抵抗药物作用,但经常性使用抗菌药物,细菌便会产生耐药性,无法控制感染,且不合理的抗菌药会破坏菌群平衡,导致某些微生物过度生长,从而增加感染风险,对此需减少不必要抗菌药使用,根据细菌培养和药敏试验结果选择合适的药物^[25]。

综上所述,肱骨近端骨折患者主要以革兰阴性菌为主。而导致感染的主要原因是年龄、受伤至入院时间、急诊手术、手术时间、未合理使用抗菌药物,针对高危因子需加以干预,减少感染率。

【参考文献】

- [1] Rossi LA,Guillermi BM,Buljubasich M,et al. Cemented versus uncemented reverse shoulder arthroplasty for acute proximal humeral fractures[J]. J Shoulder Elbow Surg,2022,31(2):261-268.
- [2] 吴兴源,张国如,陈尉,等. GustiloⅢ型开放性骨折患者术后感染病原菌及炎症因子和免疫指标改变分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(2):241-244,248.
- [3] 孙少君,沈进,马军,等. 前臂开放性骨折并发感染的病原菌分布和耐药性分析[J]. 中华手外科杂志,2022,38(5):374-377.
- [4] Della Rotonda G,Guastafierro A,Viglione S,et al. Analysis of early and late clinical and radiologic complications of proximal humeral fractures using open reduction, internal fixation, and intramedullary titanium cage augmentation[J]. J Shoulder Elbow Surg,2020,29(9):1843-1851.
- [5] 刘召琼,刘丽霞,王志强,等. 老年创伤性肢体骨折患者术后伤口感染的危险因素分析及病原菌分布[J]. 四川医学,2022,43(8):782-786.
- [6] 王波,王斌. 创伤性胫骨平台骨折术后切口感染的病原菌分布与影响因素分析[J]. 海南医学,2020,31(14):1811-1814.
- [7] 章月红,王霞容,罗惠,等. 老年腰椎骨折术后深部切口感染患者病原菌和感染危险因素分析[J]. 中国微生态学杂志,2022,34(9):1082-1087.
- [8] 陈彦,林琳,严小林,等. 四肢骨折术后切口感染病原菌及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志,2021,31(2):259-263.
- [9] 吴欢乐,吴军,杨成伟,等. 老年髋部骨折术后肺部感染病原菌与影响因素[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(23):3605-3609.
- [10] 张华,路倩,乔荣芳. 开放性胫骨骨折创面感染患者病原菌分布情况及骨折愈合的影响因素分析[J]. 医学临床研究,2021,38(6):886-889.
- [11] 郎春法,胡苏球,林颖. 开放性骨折患者创伤部位术后感染的病原菌特点及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(14):1707-1709.
- [12] Fleischhacker E,Siebenb rger G,Helfen T,et al. Varus malposition relates to functional outcomes following open reduction and internal fixation for proximal humeral fractures:A retrospective comparative cohort study with minimum 2 years follow-up[J]. Injury,2021,52(3):506-510.
- [13] 钱闯,景延辉,郑一鸣,等. 闭合复位克氏针内固定治疗肱骨髁上骨折术后摄片的必要性和内固定松动的风险因素分析[J]. 中华创伤骨科杂志,2023,25(2):130-135.
- [14] 张琼,沈飞燕,罗峻超,等. 四肢骨折内固定术后手术部位感染的微生物特征及危险因素分析[J]. 浙江临床医学,2022,24(8):1130-1132.
- [15] 郑德攀,吴兴源,周才盛,等. 踝关节骨折术后手术部位感染的危险因素分析及预测模型构建[J]. 创伤外科杂志,2022,24(12):895-901.
- [16] 邱双玲,陶海荣. 四肢开放性骨折外固定术创口感染的危险因素分析[J]. 北华大学学报(自然科学版),2021,22(1):83-86.
- [17] 王斌,张文贤,廖敏捷,等. 闭合性胫骨骨折内固定术后切口感染相关危险因素分析[J]. 中国医药导报,2021,18(3):79-83.
- [18] 黄婷敏,陈雪,袁凤来,等. 老年股骨骨折患者术后感染危险因素分析及肺部感染的预防措施[J]. 河北医药,2020,42(15):2309-2312.
- [19] 王洋,田壮,刘伟,等. 老年髋部骨折患者术后泌尿系感染的危险因素及风险预测模型构建[J]. 中国老年学杂志,2022,42(8):1863-1866.
- [20] 章月红,王霞容,罗惠,等. 老年腰椎骨折术后深部切口感染患者病原菌和感染危险因素分析[J]. 中国微生态学杂志,2022,34(9):1082-1087.

(下转 1233 页)

- microwell hybridization assay screening for arbovirus and parasitic infections in febrile patients living in endemic regions of colombia[J]. Trop Med Infect Dis, 2023, 8(10): 466.
- [45] Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, et al. Syndromic panel-based testing in clinical microbiology[J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 31(1): e00024-17.
- [46] Zhang B, Salieb-Beugelaar GB, Nigo MM, et al. Diagnosing dengue virus infection: rapid tests and the role of micro/nanotechnologies[J]. Nanomedicine, 2015, 11(7): 1745-1761.
- [47] Rashmi SH, Disha KS, Sudheesh N, et al. Repurposing of approved antivirals against dengue virus serotypes: an in silico and in vitro mechanistic study[J]. Mol Divers. Published online August 26, 2023.
- [48] Low JG, Sung C, Wijaya L, et al. Efficacy and safety of celgosivir in patients with dengue fever (CELADEN): a phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(8): 706-715.
- [49] Chan CY, Ooi EE. Dengue: an update on treatment options[J]. Future Microbiol, 2015, 10(12): 2017-2031.
- [50] Low JG, Ooi EE, Vasudevan SG. Current status of dengue therapeutics research and development[J]. J Infect Dis, 2017, 215(suppl_2): S96-S102.
- [51] Purohit P, Barik D, Dansana J, et al. Investigating Lycotoxin-An1a (An1a), a defense antiviral peptide from *Alopecosa nagpaga* venom as prospective anti-dengue agent against DENV-2 NS2B-NS3 protease [J]. Comput Biol Chem, 2024, 108: 108005.
- [52] Zulkifli N, Khairat JE, Azman AS, et al. Antiviral activities of streptomyces KSF 103 methanolic extracts against dengue virus type-2[J]. Viruses, 2023, 15(8): 1773.
- [53] Rothan HA, Mohamed Z, Paydar M, et al. Inhibitory effect of doxycycline against dengue virus replication *in vitro* [J]. Arch Virol, 2014, 159(4): 711-718.
- [54] Kaushik S, Kaushik S, Dar L, et al. Eugenol isolated from supercritical fluid extract of *Ocimum sanctum*: a potent inhibitor of DENV-2[J]. AMB Express, 2023, 13(1): 105.
- [55] 覃直然, 刘旭玲, 蔡雯念, 等. 柴石解毒颗粒对感染登革2型病毒的1型干扰素受体阻断小鼠疗效的研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1002-1007.
- [56] 张波, 王军文, 谭行华, 等. 柴石解毒颗粒治疗登革热临床观察[J]. 西部中医药, 2021, 34(7): 91-94.
- [57] 彭敏桦. 木犀草素抑制登革病毒成熟阶段的分子作用机制研究[D]. 广州中医药大学, 2018.
- [58] Li C, Lin L, Tang Y, Huang S. Molecular mechanism of ChaiShi JieDu granule in treating dengue based on network pharmacology and molecular docking: A review[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(52): e36773.
- [59] 刘玉峰, 李鲁盼, 马海燕, 等. 金银花化学成分及药理作用的研究进展[J]. 辽宁大学学报(自然科学版), 2018, 45(3): 255-262.
- [60] 刘城鑫, 郑文江, 蔡贝贝, 等. 金银花治疗登革热的网络药理学分析[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(2): 207-213.
- [61] 艾英. 基于体内外模型研究青杏颗粒治疗登革热的作用及机制[D]. 广州中医药大学, 2023.
- [62] Saravanan KS, Arjunan S, Kunjiappan S, et al. Phytoconstituents as lead compounds for anti-dengue drug discovery[J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1322: 159-193.
- [63] 吴鹏, 江勇, 郑文江, 等. 基于网络药理学探讨热毒宁注射液治疗登革热的分子机制[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(1): 143-151.
- [64] 周文, 李芹, 官升灿, 等. 登革1号方联合西药治疗湿热郁遏型登革热患者41例临床观察[J]. 中医杂志, 2020, 61(16): 1431-1434.
- [65] Huang CH, Tsai YT, Wang SF, et al. Dengue vaccine: an update [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(12): 1495-1502.
- [66] Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4-16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 395(10234): 1423-1433.
- [67] Whitehead SS. Development of TV003/TV005, a single dose, highly immunogenic live attenuated dengue vaccine; what makes this vaccine different from the Sanofi-Pasteur CYDTM vaccine? [J]. Expert Rev Vaccines, 2016, 15(4): 509-517.
- [68] Coronel D, Garcia-Rivera EJ, Rivera DM, et al. Immune response persistence and safety of a booster dose of the tetravalent dengue vaccine in adolescents and adults who previously completed the 3-dose schedule 4-5 years earlier in latin America: A randomized placebo-controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(10): 961-968.
- [69] Jearanaiwitayakul T, Warit S, Lekjinda K, et al. The adjuvant activity of BCG cell wall cytoskeleton on a dengue virus-2 subunit vaccine[J]. Vaccines (Basel), 2023, 11(8): 1344.

【收稿日期】 2024-04-20 【修回日期】 2024-07-15

(上接 1227 页)

- [21] 王燕, 韩佳慧, 徐策, 等. 开放性骨折患者低蛋白血症与手术部位感染的相关性[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(1): 110-113.
- [22] Horton SA, Hoyt BW, Zaidi SMR, et al. Risk factors for treatment failure of fracture-related infections[J]. Injury, 2021, 52(6): 1351-1355.
- [23] 高博, 王红武, 谢亮, 等. 老年股骨粗隆间骨折患者创口感染分泌物病原菌分布、药敏性特征调查分析[J]. 贵州医药, 2022, 46(10): 1606-1607.
- [24] 张蕾, 于红, 李建安, 等. 上肢开放性骨折术后感染病原菌及其耐药性[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33(16): 2473-2477.
- [25] Du P, Zhu Y, Guo J, et al. Incidence and risk factors associated with surgical site infection after surgically treated hip fractures in older adults: a retrospective cohort study[J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(5): 1139-1148.

【收稿日期】 2024-04-29 【修回日期】 2024-07-20