

铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识

中华医学会呼吸病学分会感染学组

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, *P. aeruginosa*, PA) 是一种革兰阴性杆菌,也是临床最常见的非发酵菌,在自然界广泛分布,可作为正常菌群在人体皮肤表面分离到,还可污染医疗器械甚至消毒液,从而导致医源性感染,是医院获得性感染重要的条件致病菌,具有易定植、易变异和耐药的特点。下呼吸道是医院内细菌感染最常见的发生部位,感染种类主要包括支气管扩张合并感染、慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)合并感染和肺炎等,由多重耐药 PA (multidrug resistant *P. aeruginosa*, MDR-PA) 引起的下呼吸道感染病死率高,治疗困难,因此规范 PA 下呼吸道感染的诊断和治疗具有特别重要的意义。

一、微生物学特点

假单胞菌属为需氧、有鞭毛、无芽孢及无荚膜的革兰阴性杆菌和不动杆菌属、黄杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌及洋葱伯克霍尔德菌等共同构成非发酵糖革兰阴性杆菌,是常见的条件致病菌,尤其是医院感染的主要病原之一。PA 是假单胞菌的代表菌株,占有假单胞菌感染的 70% 以上。PA 呈球杆状或长丝状,宽约 0.5 ~ 1.0 μm ,长约 1.5 ~ 3.0 μm ,一端有单鞭毛,无芽孢,成双或短链排列。PA 能产生多种色素,如绿脓素和荧光素等,专性需氧,部分菌株能在兼性厌氧条件下生长。

二、流行病学

(一) 流行状况

近年来,PA 感染的流行病学特点突出地表现在两个方面,一是院内感染,尤其是肺部感染的发病率不断增加。国内已有多项大型流行病学调查显示我国 PA 感染的严重性,其中最具有代表性的“中国 CHINET 细菌耐药性监测”资料显示,2012 年综合性教学医院 PA 的分离率占有所有分离菌的第 5 位,2005—2012 年 PA 的分离率分别占革兰阴性菌的 11.6%、14.1%、16.9%、16.4%、15.8%、14.8%、14.2% 和 14.0%,居第 2 ~ 5 位^[1]。有 13 家教学医院参与的中国医院院内获得性细菌耐药性分析 (CARES) 结果显示,2009 年和 2011 年 PA 在所有分离细菌中也是居第 4 位,分离率分别为 10.8% 和 12.6%^[2],且 MDR-PA 的比例高达 12.7%。这一点在呼吸系统感染更为突出,美国疾病预防控制中心 (CDC) 的全国医院感染研究数据显示,PA 肺炎的发生率在逐年升

高,1975—2003 年医院获得性肺炎 (HAP) 中 PA 比例从 9.6% 上升至 18.1%,几乎翻了 1 倍^[3]。一项大规模 ICU 感染病原学的流行病学调查结果显示,PA 是最常见的革兰阴性需氧菌,占 23% (8 244/35 790),也是最常见的从呼吸道分离出的细菌 (31.6%)^[4]。美国一项关于呼吸机相关性肺炎 (VAP) 的回顾性研究结果显示,PA 分离率达 9.3%。即便得到有效的治疗,PA 导致的感染总病死率仍高达 42.1% ~ 87.0%,直接病死率为 32.0% ~ 42.8%^[5]。2005 年胡必杰等^[6]报道 562 例 HAP 中 PA 的分离率为 18.6%,列第 1 位;我国近期进行的 13 家大型教学医院 HAP 的临床调查结果显示,PA 的分离率为 20.9%,居第 2 位^[7]。2011 年 CARES 研究也证实 HAP 中 PA 的分离率为 22.9%,居第 2 位^[2]。二是 PA 的耐药率居高不下,全球细菌耐药监测数据 (SENTRY) 显示,PA 在 HAP 致病原中居前几位,同时对常用抗菌药物的耐药率逐年升高^[8]。中国 CHINET 2005—2012 年连续监测资料显示,PA 对常用抗菌药物的耐药率保持在较高水平,但略呈下降趋势。如亚胺培南的年度耐药率分别为 31.0%、42.8%、35.8%、30.5%、30.5%、30.8%、29.1% 和 29.1%,对美罗培南的年度耐药率分别为 32.0%、34.1%、28.5%、24.5%、25.2%、25.8%、25.0% 和 27.1%,但其中全耐药 (PDR) 菌株数量显著增多,在 2011 年和 2012 年分别达到 1.8% 和 1.5%^[1]。2011 年 CARES 研究也证实 PA 对亚胺培南和美罗培南的耐药率达 29.3% 和 22.1%,这一点在呼吸系统感染中更为突出,我国 HAP 临床调查结果显示,PA 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别高达 70.7% 和 48.8%^[7],远高于 CHINET 监测中各种标本分离菌中 PA 对碳青霉烯类的耐药率。PA 对于其他具有抗假单胞菌活性的药物敏感度也不容乐观,2012 年的中国 CHINET 资料显示 PA 对阿米卡星、头孢哌酮-舒巴坦、头孢他啶、环丙沙星和哌拉西林-他唑巴坦的耐药率分别为 13.5%、19.8%、19.6%、17.9% 和 17.5%^[1]。

PA 导致的社区获得性肺炎 (CAP) 非常少见,在美国 CAP 中 PA 的分离率仅有 0.9% ~ 1.9%,中国的流行病学调查结果类似,只有 1.0%^[9]。一项包括 127 项研究、涉及 33 148 例患者的荟萃分析结果提示,由 PA 引起的 CAP 患者只有 18 例,但是总病死率高达 61.1% (11/18)^[10]。说明需要入住 ICU、有结构性肺病变的 CAP 中 PA 也是不可忽视的致病原^[9]。

结构性肺病变如支气管扩张症、慢阻肺、肺囊性纤维化患者是 PA 感染的高发人群,研究结果显示,3% ~ 20% 的稳定期慢阻肺患者下呼吸道痰标本和经支气管镜吸引标本的

DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.01.005

通信作者:刘又宁,解放军总医院呼吸科,100853 北京,Email: liuyn301@126.com;施毅,南京军区南京总医院呼吸与危重症医学科,210002,Email: shiyi56@126.com

PA 培养阳性,而且定植的频率随着气流阻塞的加重而增加;采用经支气管镜保护性毛刷采集的标本,在避免了呼吸道感染的情况下,仍有 3%~10%的慢阻肺急性加重患者的下呼吸道标本中可分离到 PA^[11]。

(二) 耐药机制

1. 定义:一般认为多重耐药(MDR)是指细菌对于常见抗菌药物(包括头孢菌素类、碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、氟喹诺酮类和氨基糖苷类)中 3 类或 3 类以上的药物耐药,广泛耐药(XDR)是指细菌仅对 1~2 种抗菌药物敏感(通常指黏菌素和替加环素),而 PDR 则是指对目前所有临床应用的有代表性的各类抗菌药物均耐药的菌株。

2. PA 是临床最常见的 MDR 和 PDR 致病菌之一,其耐药机制涉及多个方面^[12]:(1)产生灭活酶:PA 可产生 β -内酰胺酶、氨基糖苷类修饰酶、氯霉素乙酰转移酶等,其中 β -内酰胺酶是耐药的主要机制,具有重要的临床价值,主要包括 C 类头孢菌素酶(AmpC)、超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)、金属酶(MBL)和肺炎克雷伯菌产的碳青霉烯酶(KPC)等。(2)膜通透性下降:①主动外排系统过度表达:PA 细胞膜上的许多蛋白具有将抗菌药物主动外排到细胞外的作用,并与细胞外膜的低通透性共同对耐药起协同作用,在致 PA 多重耐药中发挥越来越重要的作用。在 PA 细胞膜上常见的 7 种外排系统包括 MexAB-oprM、MexXY-oprM、MexCD-oprJ、MexEF-oprN、MexJk-oprM、MexGHI-opmD 和 MexVW-oprM 等。外排系统能有效清除除多黏菌素外的所有抗菌药物,从而导致 MDR。②膜孔蛋白丢失或表达下降:中国碳青霉烯耐药 PA 的主要耐药机制是外膜孔蛋白 OprD2 缺失及表达量下降,导致药物难以进入细菌细胞内。(3)靶位改变:①拓扑异构酶突变:氟喹诺酮类抗菌药物的作用靶位是细菌 DNA 拓扑异构酶 II 和拓扑异构酶 IV。PA 对喹诺酮类药物耐药主要是由于编码两类拓扑异构酶的基因突变,导致酶结构改变,使药物不能与酶-DNA 复合物稳定结合而失去抗菌效力。②16s 核糖体 RNA 甲基酶是氨基糖苷类抗菌药物耐药的原因之一。(4)细菌生物被膜(bacterial biofilm)形成:生物被膜是指细菌附着于惰性物体表面后,繁殖并分泌一些多糖基质和纤维蛋白等复合物,将细菌粘连包裹其中而形成的膜样物。细菌能够通过生物被膜的形式生存,逃避机体免疫和抗菌药物的杀伤作用。密度感知系统(quorum sensing, QS)的细胞沟通机制在革兰阴性杆菌,特别是 PA 的生物被膜形成中发挥重要作用。目前已经知道 PA 的 QS 效应机制主要通过 2 个信号系统(LasI-LasR 和 RhII-RhIR)构成的级联反应来实现调控。生物被膜相关感染包括生物医学材料相关感染(如导管插管相关感染等)和细菌生物被膜病(如弥漫性泛细支气管炎等),常呈慢性过程,反复发作,难以治愈。目前比较认可的是 14 元环和 15 元环大环内酯类抗生素,虽然其自身没有对抗 PA 的作用,但能抑制生物被膜的形成,同时具有调节免疫及增强吞噬细胞的吞噬作用,其中红霉素、克拉霉素、阿奇霉素和罗红霉素均可有效抑制生物被膜的形成,可与抗 PA 药物联合应用治疗 PA 生物被膜相关感染。

16 元环大环内酯类抗生素如麦迪霉素、交沙霉素、乙酰螺旋霉素等对生物被膜形成无效。除 14 元环、15 元环大环内酯类外,喹诺酮类也有一定的抑制细菌生物被膜形成的作用。(5)其他耐药机制:整合子(integron)是存在于细菌质粒、染色体或转座子上的一种基因捕获和表达的遗传单位,可以通过接合、转化、转导和转座等方法在细菌间转移,成为细菌 MDR 迅速发展的重要原因,这种情况在革兰阴性菌尤其是 PA 中更为显著。近些年对于整合子的研究日趋增多,整合子检出率呈逐年上升趋势,由 2006 年的 37.5% 上升至 2008 年的 52.4%。

值得注意的是,2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对碳青霉烯类的耐药率已经高于青霉素类和头孢菌素类抗生素^[11],其机制尚需要进一步探讨,应引起临床医生的高度重视。

三、诊断

由于 PA 在呼吸道的定植极为常见,目前临床上对 PA 所致下呼吸道感染的最大困惑是诊断问题,即痰或者经气管吸引标本分离到的 PA 应该如何区别是定植菌还是感染菌?区别定植与感染对于抗菌药物的合理使用非常重要,否则极易导致治疗不足或治疗过度,但这恰恰是呼吸道感染临床迄今仍难以解决的问题。

(一) PA 感染的危险因素

PA 下呼吸道感染患者多有危险因素,常见的包括:(1)皮肤黏膜屏障发生破坏,如气管插管、机械通气、严重烧伤、留置中心静脉导管或胃管;(2)免疫功能低下,如中性粒细胞缺乏、实体肿瘤放化疗、糖皮质激素治疗及获得性免疫缺陷综合征(AIDS);(3)慢性结构性肺病,如支气管扩张症、慢阻肺、肺囊性纤维化;(4)长期住院,尤其是长期住 ICU;(5)曾经长期使用第三代头孢菌素、碳青霉烯类或者含酶抑制剂青霉素等抗菌药物,致菌群失调。当患者存在这些危险因素时,如再与已感染 PA 的患者处于同一病房,或工作人员疏于环境和手部清洁,或不合理使用抗菌药物等,则发生 PA,甚至 MDR-PA 下呼吸道感染的机会更多^[5]。

在呼吸系统疾病中,慢阻肺是最常见的容易发生 PA 感染的基础疾病之一,尤其是进展期以及因病情加重需要住 ICU 和机械通气的患者。当慢阻肺急性加重患者出现以下 4 项中的 2 项时应考虑 PA 感染的可能:(1)近期住院史;(2)有经常(>4 个疗程/年)或近期(近 3 个月内)抗菌药物应用史;(3)病情严重($FEV_1 < 30\%$);(4)应用口服糖皮质激素(近 2 周服用泼尼松龙 > 10 mg/d)^[13]。

(二) PA 感染的临床表现

PA 为条件致病菌,常在患者体内或者医院环境中寄植,感染多继发于免疫功能低下的患者。因此,当这些患者出现发热、咳嗽、咳黄色或黄绿色脓性痰、痰液黏稠且伴有气急等呼吸道症状时,应考虑 PA 感染的可能;尤其是原有肺部慢性疾病的患者,平时常伴慢性咳嗽、咳痰,当出现黄绿色脓痰、呼吸困难加重及肺功能进行性减退时,应考虑 PA 感染的可能。HAP 患者,尤其是 VAP 患者 PA 是最常见的致病

菌之一,这与气管插管或者切开建立人工气道后 PA 能够直接侵入下呼吸道,引起吸入性感染有关。PA 下呼吸道感染的影像学无特异性,可表现为弥漫性支气管肺炎,伴有小结节和小的透亮区“微脓肿”(其病理改变基础类似体表感染,为特征性坏死性深脓疱,周围有红斑环绕)。PA 菌血症多继发于大面积烧伤、静脉导管、心瓣膜置换术及各种严重慢性疾病等的过程中,病死率高,可有高热,常伴休克、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或弥散性血管内凝血(DIC)等。在严重全身感染时炎症标志物,如内毒素和降钙素原(PCT)可以出现升高。PA 下呼吸道感染可以分为 3 种类型:(1)慢性气道疾病合并 PA 感染;(2)吸入性肺炎(社区获得性或医院获得性);(3)血源性 PA 肺炎。值得注意的是,在临床怀疑 PA 下呼吸道感染引起的体温升高时,需排除其他感染如鼻窦炎、尿路感染或导管相关感染等导致的发热。

(三)如何区别定植与感染

PA-HAP 很少血培养阳性,所以难以通过血培养确定病原学诊断,判断感染与否的证据主要来自呼吸道标本,而 PA 在结构性肺病患者呼吸道存在较高的定植率,因此,临床上面临的一个难题是如何区别培养阳性的 PA 是定植还是感染。从气管插管后气道内分泌物中能够在很长时间内持续培养出 PA,但可以没有症状、体征和相应的肺部影像学表现,即使是脓性痰或者气管内分泌物 PA 培养阳性亦不能诊断 VAP。文献报道,4%~15%的慢阻肺患者痰中能够分离到 PA^[12]。广谱抗菌药物的使用能增加 ICU 患者气道中 PA 的定植,这是由于 PA 能增加黏液的分泌,破坏纤毛的活力,引起上皮结构受损,影响肺的清除能力。但与血培养中分离的 PA 相比,气道寄植的 PA 虽然毒力较弱,但耐药性更强,更易产生生物被膜^[14]。即使经过有效地抗菌药物治疗,PA 仍可从 VAP 发生后 8 d 的下呼吸道分离到。因此,呼吸道分泌物,包括痰、咽拭子、气管吸引标本、保护性毛刷采集的标本及 BALF 等 PA 培养阳性,必须慎重评估其临床意义。

就目前的认知水平,可从以下几个方面着手解决 PA 定植与感染的鉴别诊断问题。首先,临床医师采集呼吸道标本时,应严格掌握痰标本的正确留取方法,如对患者进行充分培训,留取深部咳出的痰液,并尽量避免上呼吸道分泌物的污染;气管吸引标本、保护性毛刷标本和 BALF 标本要比痰标本更可靠、更有价值,应尽可能采用,以提高呼吸道分泌物标本的质量。临床微生物实验室要严格把握痰标本的质量,痰标本接种前应进行革兰染色镜检,判断痰标本是否合格,同时注意有无白细胞吞噬或伴行现象及细菌的染色和形态。痰培养应尽量采用定量培养,至少应做半定量培养。呼吸道标本的半定量、定量细菌培养能够为临床提供有帮助的参考价值。细菌定量培养结果气管内吸引物($PA \geq 10^5$ CFU/ml)、BALF($PA \geq 10^4$ CFU/ml)、防污染保护性气管镜毛刷采集的标本($PA \geq 10^3$ CFU/ml)达到上述阈值时,有更大的参考价值。

当呼吸道标本 PA 培养阳性时,应结合临床情况进行仔细分析。首先患者是否存在肺部感染的临床与实验室表现,

是否有 PA 感染的危险因素,如果患者一般情况良好,又没有危险因素,PA 培养阳性多考虑为污染或定植,可以观察,暂不做抗感染处理,更多地采取感染控制措施。但如果患者存在高危因素或已有下呼吸道感染的临床表现,应高度警惕 PA 感染的可能,再充分参考其他临床指标如痰涂片镜检和定量、半定量培养结果,C 反应蛋白和降钙素原等综合判断。

患者在出现下呼吸道感染时第一次呼吸道标本 PA 培养阳性的临床意义较大,应结合临床危险因素进行分析是否为感染致病菌;而在初始治疗采用不针对非发酵菌的抗菌药物治疗过程中,治疗有效又反复培养出 PA,则应考虑为抗菌药物筛选的结果。临床另一困难之处是在那些具有 PA 感染危险因素的患者,呼吸道分泌物 PA 与其他病原体同时培养阳性时责任菌的判断,需要谨慎确定。未经治疗患者如果与常见对抗菌药物敏感的致病菌如肺炎克雷伯菌、肠杆菌属细菌等同时培养阳性,则 PA 为定植菌的可能性大;如果与 MDR 菌如耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(MRSA)、鲍曼不动杆菌等同时培养阳性,前者又占优势,则需要分析各自定量和半定量培养结果,如果 PA 为低浓度培养阳性则定植菌的可能性大。

总之,与其他非发酵菌相同,在痰标本中分离出 PA 的临床意义即使想尽办法仍很难正确评价。本共识建议临床与微生物专家互通信息,共同协作解决这一问题,但最终判定责任归于临床而非微生物科。有无感染的临床表现最为重要,即使是合格痰标本分离到多量单一 PA,但临床并不存在任何下呼吸道感染的表现,也无需针对 PA 治疗。如果同时分离到其他细菌,又有下呼吸道感染的临床表现,则需要区别何种是真正的致病原或为混合感染。当针对单一 PA 治疗后疗效满意时较易确定是 PA 感染,但当疗效不满意时也难以完全否定,因为尚有剂量、疗程、联合用药与否、是否有混合感染(特别是厌氧菌)等许多问题的干扰,也可能在治疗过程中产生急性耐药(以单药治疗最为常见)。

因此,在呼吸道标本分离到 PA 的患者是否需要抗菌药物治疗应当参考以下几点:(1)有与下呼吸道感染相符合的临床症状、体征和影像学上出现新的、或持续的、或加重的肺部渗出、浸润、实变;(2)宿主因素,如基础疾病、免疫状态、先期抗菌药物治疗、其他与发病相关的危险因素如机械通气与否及时间等;(3)正在接受非抗 PA 抗菌药物治疗的患者如果病情一度好转,复又加重,在时间上与 PA 的出现相符合,并排除其他因素引起的病情加重;(4)从标本采集方法、标本质量、细菌浓度(定量或半定量培养)、涂片所见等,综合评价阳性培养结果的临床意义,如痰培养多次提示 PA 优势生长则具有较大的临床意义^[3]。

一旦决定针对 PA 进行治疗后,应在 72 h 内评价疗效,判定是否继续原治疗方案。

四、治疗

由于细菌耐药性的不断增加,临床上对 PA 下呼吸道感染的治疗面临越来越多的困难。常应用于 PA 感染治疗的药物包括抗假单胞菌青霉素和头孢菌素、氨曲南、氨基糖苷

类、氟喹诺酮类及碳青霉烯类等,特别是碳青霉烯类敏感度均有所降低。近年来在大型综合医院内由于 PA 对碳青霉烯类耐药性迅速增加,且同时对其他多种抗菌药物耐药,导致 XDR 甚至 PDR 菌株不断增多,使可应用的敏感药物非常有限,治疗困难。

(一) PA 下呼吸道感染的治疗原则

PA 下呼吸道感染的治疗应该遵循以下原则:(1)选择有抗 PA 活性的抗菌药物,通常需要联合治疗;(2)根据药代动力学(PK)/药效学(PD)理论选择正确的给药剂量和用药方式;(3)充分的疗程;(4)消除危险因素;(5)重视抗感染外的综合治疗。

(二) 具有抗 PA 活性的抗菌药物(表 1)

1. 抗 PA 青霉素类及其与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂:包括替卡西林、羧苄西林、哌拉西林、美洛西林、阿洛西林、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸,其中最具有代表性的药物是哌拉西林/他唑巴坦。2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对哌拉西林/他唑巴坦的敏感度为 68.4%,高于单药哌拉西林(62.6%),而替卡西林/克拉维酸的敏感度仅为 19.7%^[1]。即使在 HAP 中 PA 对哌拉西林/他唑巴坦的敏感度同样可达 78.0% (而单药哌拉西林为 67.1%)^[7],显示了良好的抗 PA 活性,是治疗 PA 感染的基础用药之一。

2. 抗 PA 头孢菌素类及其与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂:2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对头孢他啶、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦的敏感度分别为 74.0%、49.6%、71.7% 和 62.5%^[1]。

3. 抗假单胞菌碳青霉烯类:包括美罗培南、亚胺培南、帕尼培南和比阿培南。2012 年 CHINET 各种标本分离细菌耐药性检测结果显示,PA 对亚胺培南、美罗培南的敏感度分别为 66.6% 和 67.7%^[1],但在教学医院 HAP 患者痰中分离到的 PA 对这两种药物的敏感度只有 30% 左右^[7]。对 PA 引起的严重感染,美罗培南的常用剂量为 1 g,1 次/6~8 h,最好能使用静脉泵给药,每次静脉滴注时间持续 3 h。亚胺培南的常用剂量为 1 g,1 次/6~8 h,使用静脉泵给药,每次持续 2 h。其他如帕尼培南,常用剂量为 0.5 g,1 次/6~8 h,或 1 g,1 次/12 h;比阿培南的常用剂量为 0.3 g,1 次/6 h,或 0.6 g,1 次/12 h。需要注意的是,厄他培南对 PA 无抗菌活性。国内目前还有法罗培南供应,属青霉烯类而非碳青霉烯类,但为口服制剂,很少用于 PA 感染的治疗。

4. 噻吩单酰胺菌素类:2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对氨曲南的敏感度为 49.9%^[1],可试用于对青霉素及头孢菌素过敏者以及产金属酶的革兰阴性菌感染者,但氨曲南一般不单独用于抗 PA 感染,应联合其他抗 PA 的有效药物,可以发挥协同作用。

5. 抗 PA 喹诺酮类:此类药物中环丙沙星和左氧沙星都具有较强的抗 PA 活性,但环丙沙星的抗 PA 活性更强, MIC 值为 0.5 mg/L,低于左氧沙星(1.0 mg/L);左氧沙星的抗菌活性与环丙沙星相仿,其口服吸收率高,肺组织浓度高,但左

氧沙星通常不用于 PA 的肺外感染。2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对环丙沙星和左氧沙星的敏感度分别为 75.2% 和 72.5%。此类药物为浓度依赖性抗生素,半衰期较长者多主张 1 次/d 给药,如左氧沙星 0.5~0.75 g,静脉滴注,1 次/d;欧洲建议重症感染可用到 0.5 g,静脉滴注,1 次/12 h^[13]。环丙沙星由于半衰期较短,同时日剂量单次给药会明显增加不良反应,故依然采用日剂量分次给药。

6. 氨基糖苷类:常用的有阿米卡星、庆大霉素和妥布霉素,应用于临床的还有异帕米星、奈替米星、依替米星,其中以阿米卡星的活性最强。2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对阿米卡星和庆大霉素的敏感度分别为 82.3% 和 71.3%^[1]。此类药物通常不单独应用于肺部感染。根据 PK/PD 理论,此类药物的药效为浓度依赖性,且耳肾的毒性反应并不依赖于血药浓度,主张无论半衰期长短都将过去常用的 2 次/d 或多次给药方法改为日剂量单次给药,但国内外的推荐剂量之间有差别,国内通常推荐剂量阿米卡星为 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉滴注,1 次/d;妥布霉素和庆大霉素为 7 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉滴注,1 次/d;我国常用的还有异帕米星、奈替米星和依替米星。阿米卡星欧洲推荐的剂量为 15~20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,ATS 推荐的剂量为 20 mg·kg⁻¹·d⁻¹,高于我国的推荐剂量,这值得引起我国临床医生的注意,提示我国在临床实践中可能存在治疗剂量不足的情况;另外,欧美推荐的剂量是否适合我国人群,其安全性尚需要我国高等级循证医学证据来支持。为减少不良反应的发生,此类药物建议疗程通常不超过 1 周。

7. 多黏菌素:包括多黏菌素 B、多黏菌素 E (colistin,黏菌素),主要应用于 XDR-PA 菌株,或联合治疗应用于 PDR-PA 菌株感染。2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对多黏菌素 B 的敏感度为 99.0%^[1],此类药物的肾毒性明显,剂量选择必须根据肌酐清除率调整。临床上主要应用的是多黏菌素 E,该类物质存在一定的异质性耐药,常常联合应用其他抗菌药物,可与抗 PA 碳青霉烯类或氨基糖苷类、喹诺酮类、抗 PA 其他 β -内酰胺类联合使用。在一项 VAP 的对照研究中,静脉滴注多黏菌素的临床有效率达 75%,与对照组亚胺培南的 72% 相似^[15]。

8. 磷霉素:磷霉素通过与细菌催化肽聚糖合成的磷酸烯醇转移酶不可逆结合来抑制细菌细胞壁合成,从而起到杀菌作用。2012 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示,PA 对磷霉素的敏感度为 53.6%^[1]。磷霉素对包括 PA 在内的多种致病菌均有较弱的抗菌活性,该药消除半衰期 T_{1/2 β} 均为 5.7 h。磷霉素钠注射剂可与其他抗菌药物联合应用,治疗由敏感 PA 所致中、重症感染,如血流感染、腹膜炎、呼吸道感染、泌尿系感染及骨髓炎等,但一般不单独应用。

(三) 抗菌药物的合理使用

1. 抗菌药物的选择:对于分离菌为非 MDR-PA 的较轻症下呼吸道感染患者,没有明显基础疾病,可以采用上述具有抗假单胞菌活性的抗菌药物单药治疗,通常采用抗 PA β -内酰胺类抗生素,如酶抑制剂复合制剂(哌拉西林/他唑巴

表 1 铜绿假单胞菌 (PA) 感染的抗菌药物选择

药物	是否能单药使用	推荐理由 ^a	常用推荐剂量与疗程 ^b	主要不良反应	是否可以气道局部应用	评论
哌拉西林	可以	抗菌谱广,对 PA 有较强的抗菌活性,敏感度为 62.6%	9~16 g,分 3~4 次静脉滴注,10~14 d	过敏反应,肠道菌群失调	-	由于易被细菌 β-内酰胺酶分解,单药已较少用,多用复合制剂
哌拉西林/他唑巴坦	可以	抗菌谱广,对 PA 活性在青霉素类中最强,敏感度为 68.4%,常作为敏感菌的首选用药之一	4.5 g,1 次/8~6 h,静脉滴注,10~14 d	过敏反应,肠道菌群失调		附加损害较小的抗菌药物
头孢他啶	可以	对 PA 抗菌活性最强的头孢菌素之一,敏感度为 74.0%,常作为敏感菌的首选用药之一	2 g,1 次/8 h,静脉滴注,10~14 d	过敏反应,肠道菌群失调	有局部应用的报道	国内最为广泛使用的抗假单胞菌头孢菌素之一
头孢哌酮	可以	是主要的抗 PA 头孢菌素之一,敏感度为 49.6%	2 g,1 次/8 h,静脉滴注,10~14 d	过敏反应,肠道菌群失调		由于易被细菌 β-内酰胺酶分解,单药已较少用,多用复合制剂
头孢哌酮/舒巴坦	可以	抗菌谱广,是有较高抗 PA 活性的头孢菌素之一,敏感度为 62.5%,也是敏感菌的首选药物之一	3 g(2:1 剂型),1 次/8 h,静脉滴注,10~14 d	过敏反应,肠道菌群失调		国内最为广泛使用的抗假单胞菌头孢菌素之一
头孢吡肟	可以	是抗 PA 活性高的第四代头孢菌素,敏感度为 71.7%,是敏感菌的首选药物之一	2 g,1 次/12~8 h,静脉滴注,10~14 d	过敏反应,肠道菌群失调		是目前铜绿假单胞菌敏感性较高的头孢菌素
亚胺培南	可以	对假单胞菌属有很强的抗菌活性,敏感度为 66.6%;由于抗菌谱广,抗菌活性强,通常用于重症感染或混合感染	0.5 g,1 次/6 h;1 g,1 次/8~6 h;静脉滴注,10~14 d	肠道菌群失调		近年来耐药性有所增加
美罗培南	可以	对假单胞菌属有很强的抗菌活性,敏感度为 67.7%;由于抗菌谱广,抗菌活性强,通常用于重症感染或混合感染	1 g,1 次/8~6 h,静脉滴注,10~14 d	肠道菌群失调		近年来耐药性有所增加
氨曲南	可以,但一般不单用	仅对革兰阴性菌有抗菌活性的窄谱抗菌药物,对 PA 的敏感度仅为 49.9%,常需要联合用药	2 g,1 次/8~6 h,静脉滴注,10~14 d	较少见	有局部应用的报道	用于铜绿假单胞菌感染需要较大剂量
环丙沙星	可以	对铜绿假单胞菌抗菌活性最强的氟喹诺酮类药物,敏感度为 75.2%,更多与 β-内酰胺类联合应用	0.4 g,1 次/12~8 h ^c ,静脉滴注,10~14 d	胃肠道反应,神经系统反应	正在试验用于局部雾化吸入治疗	属于传统氟喹诺酮类,由于半衰期较短,与毒性有浓度依赖性,仍需要分次给药
左氧沙星	可以	抗菌活性与环丙沙星相仿,敏感度为 72.5%。主要用于 PA 下呼吸道感染的治疗,更多与 β-内酰胺类联合应用。	0.5~0.75 g,1 次/d;0.5 g,1 次/12 h ^c ,静脉滴注,10~14 d	胃肠道反应,神经系统反应		浓度依赖性抗菌药物,对 MDR 菌需要应用高剂量,主要用于呼吸道感染
阿米卡星	联合治疗	对铜绿假单胞菌的敏感度很高,为 82.3%;但不建议单独应用于肺部感染,主要作为联合用药	15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,1~2 周	耳毒性与肾毒性	可以用于局部雾化吸入治疗	不良反应与疗程过长关系更为密切
妥布霉素	联合治疗	不建议单独应用于肺部感染,主要作为联合用药	7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,1~2 周	耳毒性与肾毒性	可以用于局部雾化吸入治疗	国内应用较少,局部治疗的主要推荐药物
庆大霉素	联合治疗	较早应用的氨基糖苷类药物,在此类药物中敏感度较低,为 71.3%;不建议单独应用于肺部感染,主要作为联合用药	7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,1~2 周	耳毒性与肾毒性	可以用于局部雾化吸入治疗	目前国内已经较少应用
多黏菌素 E	可以	主要应用于 XDR-PA 菌株,或联合应用治疗 PDR-PA 菌株感染,是此类药物临床应用的主要品种	2.5~5 mg/kg(200 万~400 万 U/d),分 3~4 次静脉滴注,1~2 周	肾毒性和神经系统反应	可以用于局部雾化吸入治疗	由于不良反应大,通常在 XDR 菌株感染时使用,并应密切观察
多黏菌素 B	可以	敏感度为 99.0%,主要应用于 XDR-PA 菌株,或联合应用治疗 PDR-PA 菌株感染	2.5~5 mg/kg(200 万~400 万 U/d),分 3~4 次静脉滴注,1~2 周	肾毒性和神经系统反应	可以用于局部雾化吸入治疗	由于不良反应大,通常在 XDR 菌株感染时使用,并应密切观察
磷霉素	否	敏感度为 53.6%。可与 β-内酰胺类、氨基糖苷类等其他抗菌药物联合应用,治疗由敏感菌所致的中、重症感染	300 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ,分 2~3 次静脉滴注	轻度胃肠道反应,偶有伪膜性肠炎		作为针对 MDR 菌联合治疗的药物之一,可提高疗效

注:^a 本表中所有药物敏感度数据均来自 2012 年 CHINET 资料,PA 分离自各系统标本,应强调单纯呼吸道标本来源 PA 菌群的耐药性要更高;^b 多数抗菌药物(如 β-内酰胺类、氟喹诺酮类)的建议疗程为 10~14 d,特殊情况下可以适当延长。氨基糖苷类和多黏菌素类由于肾毒性大,建议疗程不超过 1 周;^c 氟喹诺酮类是浓度依赖性药物,其中左氧沙星欧美指南中建议最大可用至 0.5 g,1 次/12 h,环丙沙星最大可用至 1200 mg/d(分 3 次给药),均超出我国说明书的推荐剂量,仅供国内同道们参考;XDR:广泛耐药;PDR:全耐药

坦、头孢哌酮/舒巴坦)、头孢菌素类(头孢他啶、头孢吡肟)和碳青霉烯类(美罗培南、亚胺培南),经静脉给药,并予以充分的剂量。氟喹诺酮类和氨基糖苷类可在 β -内酰胺类过敏或其他原因不能使用时采用,或作为联合治疗用药。对于分离菌为非 MDR-PA 但有基础疾病或存在 PA 感染危险因素的下呼吸道感染患者,需要根据其具体情况决定,通常轻症患者也可以采用单药治疗,但应避免选择近期内患者曾经使用过的药物;而重症患者常需要联合治疗。对耐药 PA 感染患者的初始治疗应采用联合治疗。

2. 联合治疗:主要用于 MDR-PA 下呼吸道感染患者。体外抗菌研究结果显示,某些联合治疗方案存在不同程度的协同作用,如碳青霉烯类(亚胺培南)联合阿米卡星或异帕米星体外抗 MDR-PA 时 4.0% 呈现协同作用,46.0% 呈现部分协同作用^[16],临床研究结果也证实多药联合治疗可降低 PA 肺部感染患者的病死率^[17]。包含 5 个临床研究的荟萃分析结果显示,比较单药与多药联合治疗 PA 感染的疗效,联合用药组的病死率较单药治疗组低 10% ~ 20%^[18-19]。 β -内酰胺类抗生素与氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物联合后均可提高对 PA 的抗菌活性,但氨基糖苷类对 β -内酰胺类抗生素的增效作用略强于氟喹诺酮类。所以,PA 肺炎治疗的国内外指南(无论 2007 年的 IDSA 还是 2005 年 ATS 指南)均推荐联合用药,包括抗 PA β -内酰胺类 + 氨基糖苷类,或抗 PA β -内酰胺类 + 抗 PA 喹诺酮类,或抗 PA 的喹诺酮类 + 氨基糖苷类;也可采用双 β -内酰胺类药物治疗,如哌拉西林/他唑巴坦 + 氨基曲南。而对碳青霉烯类耐药尤其是 PDR-PA 肺部感染,国外推荐在上述联合的基础上再加多黏菌素。

14 元环与 15 元环大环内酯类药物与抗 PA 有效药物联合应用对 PA 生物被膜相关感染具有协同作用。磷霉素与抗 PA 有效药物联合应用对 PA 感染具有协同或相加作用。近年提出磷霉素与其他抗 PA 药物联合应用时间差治疗学的方案,系指提前 1 h 应用磷霉素,可以提高合并用其他药物对 PA 细胞壁的渗透性,增强疗效。磷霉素与氨基糖苷类药物联合应用可以减轻后者的耳毒性和肾毒性。

3. PK/PD 理论的应用:抗 PA 的青霉素类和头孢菌素类及其与酶抑制剂复合制剂均属于时间依赖性抗生素, $T > MIC\%$ 与临床疗效密切相关。这类药物需日剂量分 3 ~ 4 次给药,以延长药物与 PA 的接触时间,加强杀菌作用,提高临床疗效。

抗 PA 碳青霉烯类属于时间依赖性但抗菌后效应持续时间较长的抗生素,可通过延长滴注时间提高对 PA 严重感染的疗效,如美罗培南、亚胺培南和多尼培南可缓慢持续静脉输注 2 ~ 3 h,目的是延长给药间隔内血药浓度高于 MIC 的时间。

氨基糖苷类药物是浓度依赖性抗生素, C_{max}/MIC 与细菌清除率和临床有效率密切相关,同时肾小管上皮细胞与耳蜗毛细胞对较高浓度的氨基糖苷类摄取有“饱和”现象。国外大量文献报道日剂量单次给药可保证疗效,减少耳、肾毒性,遏制细菌耐药性,故临床实施氨基糖苷类药物日剂量单

次给药方案来控制感染性疾病。我国制定的“抗菌药物临床应用指导原则(2004)”中也建议氨基糖苷类药物日剂量单次给药,但鉴于我国生产的氨基糖苷类药物药品说明书尚未按照 PK/PD 特点来修正,临床需要全面斟酌。

抗 PA 的氟喹诺酮类药物主要有环丙沙星和左氧沙星,均为浓度依赖性抗菌药物,AUC/MIC 与临床有效率相关性最高。日剂量单次给药可提高临床疗效,但其毒性具有浓度依赖性。目前左氧沙星因半衰期较长,推荐日剂量单次给药,但环丙沙星由于其半衰期较短,且单次给药会明显增加不良反应,故依然采用日剂量分 2 ~ 3 次给药的方案。

多黏菌素也表现出浓度依赖性的抗菌活性,但从药理学角度为达到尽可能的抑制耐药菌,每 6 ~ 8 h 给药 1 次最为理想^[20]。而磷霉素是时间依赖性抗生素,临床用药应日剂量分 3 ~ 4 次给药,可发挥更佳疗效。

4. 局部抗菌药物的雾化治疗:用于雾化吸入途径的抗菌药物主要是氨基糖苷类、多肽类和喹诺酮类,主要用于有结构性肺病变的 PA 感染,如支气管扩张症、慢阻肺、囊性肺纤维化和肺移植术后。抗菌药物雾化吸入后局部肺内药物浓度高而血浆浓度低,通常建议局部抗菌药物应在全身应用的基础上应用,或作为静脉治疗的补充。雾化吸入的抗菌药物主要有氨基糖苷类(妥布霉素、阿米卡星、庆大霉素)和多肽类(黏菌素、多黏菌素 B)^[21-25],如多黏菌素 B 和妥布霉素雾化吸入作为静脉治疗的补充用于 MDR-PA 难治性肺炎的治疗。头孢他啶和氨基曲南也用于局部雾化治疗^[23-24],但考虑有可能导致过敏反应和支气管痉挛,一般不建议 β -内酰胺类抗生素雾化吸入;近期也有吸入剂型的环丙沙星进入临床研究。通常使用的剂量,妥布霉素和庆大霉素 200 mg/次,2 次/d;阿米卡星 400 mg/次,2 次/d;环丙沙星 400 mg/次,2 次/d;通常疗程为 7 ~ 14 d。以上雾化吸入剂型的抗菌药物国外正在积极开发,但国内尚待获得批准。

5. 疗程:对于 PA 感染的临床诊断不确定且临床症状在 3 d 内稳定者,推荐 8 d 疗程。如果分离的 PA 为 MDR 或 PDR 菌株,或者为重症 PA-HAP,则推荐 10 ~ 14 d 疗程,特殊情况下可以适当延长。欧美指南中通常推荐 2 周疗程。值得注意的是,在有结构性肺病变等慢性气道疾病或长期机械通气的患者中,可根据病情适当延长疗程,但治疗的目标应该是临床表现好转,而不应将 PA 的清除作为停用抗菌药物的指征。

(四) 综合治疗

综合治疗包括气道分泌物的引流和廓清,适当的免疫治疗及营养支持等,对 PA 下呼吸道感染的控制同样非常重要。

抑制生物被膜的形成也有助于慢性 PA 感染的治疗。大环内酯类抗生素如红霉素、克拉霉素、阿奇霉素和罗红霉素等自身没有抗 PA 的作用,但都能抑制生物被膜的形成,同时可增强吞噬细胞的吞噬作用,其中以阿奇霉素的作用最强。但 16 元环大环内酯类抗生素如麦迪霉素、交沙霉素、乙酰螺旋霉素等则对生物被膜无效。氟喹诺酮类也有类似的

抑制 PA 生物被膜形成的作用。但这些药物的临床疗效究竟如何,其最适当的剂量和疗程是多少,长期使用的不良反应如何以及对细菌耐药的影响等,还需要进一步的研究结果证实。

五、MDR-PA 播散的控制措施^[26]

需要注意的是,如果仅仅是呼吸道分泌物 PA 分离培养阳性而没有临床症状和影像学依据,可以暂时不需要抗感染治疗。机械通气患者如果病情允许应该尽早拔除气管插管,必要时可以用无创呼吸机辅助呼吸。另一方面,临床容易忽视的是预防,要控制 PA 下呼吸道感染最重要的措施是防止 PA 在医疗机构中暴发流行,如防止湿化器、吸引器和家具、血压袖带的污染,注意医疗工作人员手部的清洁,对易感染患者行床边隔离消毒、口腔清洁及医疗侵袭性操作时注意清洁等^[3]。同样重要的是抗菌药物的管理,包括:(1)缩短抗菌药物疗程;(2)限制或防止细菌耐药性产生:制定抗菌药物治疗指南,采用抗菌药物轮换使用策略;在医院中对某些抗菌药物的使用加以限制;对轻、中度感染尽可能采用窄谱抗菌药物;对 MDR-PA 感染者采用联合治疗,尤其是粒细胞减低和血流感染的患者;(3)主动监测和隔离医院内 MDR-PA 感染的患者。

参加编写人员(按姓氏汉语拼音排序):曹彬,陈宝元,杜志强,高占成,何礼贤,贺蓓,姜淑娟,刘又宁,赖国祥,李国华,李尔然,李燕明,马俊义,马忠森,瞿介明,施毅,孙坚,孙铁英,余丹阳,童朝晖,熊盛道,杨岚,叶枫,余秉翔,赵立,张湘燕

志谢 北京协和医院检验科徐英春给予的支持

参 考 文 献

- [1] 汪复,朱德妹,胡付品,等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013,13:321-330.
- [2] 陈宏斌,赵春江,王辉,等. 2011 年中国 13 家教学医院院内感染常见病原菌耐药性分析[J]. 中华内科杂志, 2013,52:203-212.
- [3] Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli[J]. Clin Infect Dis, 2005,41:848-854.
- [4] Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use[J]. JAMA, 2003,289:885-888.
- [5] Fujitani S, Sun HY, Yu VL, et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source[J]. Chest, 2011,139:909-919.
- [6] 胡必杰,张秀珍,倪语星,等. 医院获得性肺炎发病时间对病原构成影响的回顾性队列研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005,28:43-47.
- [7] 刘又宁,曹彬,王辉,等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012,35:739-746.
- [8] 朱德妹,汪复,胡付品,等. 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011,11:321-329.
- [9] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis[J]. JAMA, 1996,275:134-141.
- [10] 刘又宁,陈民钧,赵铁梅,等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006,29:3-8.
- [11] Parameswaran GI, Sethi S. *Pseudomonas* infection in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Future Microbiol, 2012,7:1129-1132.
- [12] Robert A, Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Clin Infect Dis, 2006,43 Suppl 2:S49-56.
- [13] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version[J]. Clin Microbiol Infect, 2011,17 Suppl 6:E1-59.
- [14] Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008,177:853-860.
- [15] Bergen PJ, Li J, Nation RL, et al. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model[J]. J Antimicrob Chemother, 2008,61:636-642.
- [16] Song W, Woo HJ, Kim JS, et al. In vitro activity of beta-lactams in combination with other antimicrobial agents against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Int J Antimicrob Agents, 2003,21:8-12.
- [17] Park SY, Park HJ, Moon SM, et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia[J]. BMC Infect Dis, 2012,12:308.
- [18] Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2004,4:519-527.
- [19] El Solh AA, Akinnusi ME, Wiener-Kronish JP, et al. Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008,178:513-519.
- [20] Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009,63:426-433.
- [21] Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007,58:235-240.
- [22] Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2007,60:1216-1226.
- [23] Lu Q, Yang J, Liu Z, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011,184:106-115.
- [24] Kalleh H, Hergafi L, Bahloul M, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study[J]. Intensive Care Med, 2007,33:1162-1167.
- [25] Michalopoulos A, Fotakis D, Vartzili S, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study[J]. Respir Med, 2008,102:407-412.
- [26] Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species[J]. Clin Infect Dis, 2006, 43 Suppl 2: S43-S48.

(收稿日期:2013-10-23)

(本文编辑:李文慧)