

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.22.025

重症监护室耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌致医院获得性肺炎 抗感染疗效评价

蒋俊杰,刘正东,王法财,常 伟,沈炳香,聂松柳[△]

(安徽医科大学附属六安医院,安徽 六安 237005)

摘要:目的 探讨多种方案治疗重症监护室(ICU)耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的医院获得性肺炎的临床疗效。方法 回顾性分析2016年1月至2017年12月ICU中因耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的重症医院获得性肺炎患者95例,按抗感染治疗方案的不同分为A组(29例)、B组(33例)和C组(33例),A组使用米诺环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗,B组使用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合阿米卡星治疗,C组单用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗,疗程均超过5 d。结果 A组总有效率为82.76%,明显高于B组的63.64%和C组的51.52% ($P=0.035$);3组患者微生物清除率、药品不良反应发生率、ICU住院时间比较均无明显差异;3组患者治疗后的主要炎症指标,包括白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)均显著降低 ($P<0.05$),且A组下降更明显 ($P<0.05$)。结论 对于ICU耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌引起的重症医院获得性肺炎,以头孢哌酮钠舒巴坦钠为基础的联合用药方案较单用方案有更好的临床疗效,推荐米诺环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠方案。

关键词:米诺环素;阿米卡星;头孢哌酮钠舒巴坦钠;鲍曼不动杆菌;重症监护室;医院获得性肺炎;临床疗效

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)22-0082-04

Evaluation of Anti-Infection Treatment for Patients with Hospital Acquired Pneumonia in ICU Caused by Carbapenems-Resistant *Acinetobacter Baumannii*

Jiang Junjie, Liu Zhengdong, Wang Facai, Chang Wei, Shen Bingxiang, Nie Songliu

(Lu'an Hospital Affiliated to Medical University of Anhui, Lu'an, Anhui, China 237005)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of various regimens in the treatment of hospital acquired pneumonia(HAP) caused by carbapenems-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Methods** The data of 95 patients with severe HAP caused by carbapenems-resistant *Acinetobacter baumannii* in ICU from January 2016 to December in 2017 were analyzed retrospectively. The patients were divided into group A(29 cases), group B(33 cases) and group C(33 cases) according to the different anti-infective treatment regimens. Group A was treated with minocycline combined with cefoperazone sodium / sulbactam sodium, group B was treated with cefoperazone sodium / sulbactam sodium combined with amikacin, group C was treated with cefoperazone sodium / sulbactam sodium. All the courses of treatment were more than 5 d. **Results** The total effective rate of group A was 82.76%, which was significantly higher than 63.64% of group B and 51.52% of group C ($P=0.035$). There was no statistical difference in microbial clearance rate, incidence rate of adverse drug reaction and hospitalization time in ICU among the three groups. The main inflammatory indexes of WBC, CRP and PCT in the three group were significantly decreased after treatment ($P<0.05$), and the decrease in group A was more significant ($P<0.05$).

Conclusion Cefoperazone sodium / sulbactam sodium-based combination regimen has better clinical efficacy than single-use regimen in the treatment of HAP caused by carbapenems-resistant *Acinetobacter baumannii* in ICU, whereas minocycline combined with cefoperazone sodium / sulbactam sodium is a more effective clinical treatment regimen.

Key words: minocycline; amikacin; cefoperazone sodium / sulbactam sodium; *Acinetobacter baumannii*; ICU; hospital acquired pneumonia; clinical effect

鲍曼不动杆菌为临床重要致病菌,可引起医院获得性肺炎、血流感染、腹腔感染、中枢神经系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染等^[1]。其在院内感染最常见的部位是肺部,重症监护室(ICU)由于重症患者免疫功能相对低下、抗菌药物使用广泛、侵袭性操作多等原因,一直是该菌主要分布场所^[2-4]。早期,碳青霉烯类抗菌药物是治疗鲍曼不动杆菌的主要品种,但其疗效随着抗

生素滥用和该菌耐药性的增强而逐渐降低,多重耐药鲍曼不动杆菌甚至泛耐药菌株已逐步成为医院感染的主要致病菌。近几年,ICU肺部感染患者痰培养多重耐药鲍曼不动杆菌检出率逐年增高,且以耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌居多。本研究中考察了ICU病房耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺炎治疗方案的临床效果及安全性,并按抗感染治疗方案的不同进行分类研究。现报道如下。

第一作者:蒋俊杰,男,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学及临床药学,(电子信箱)86757143@qq.com。

[△]通信作者:聂松柳,女,大学本科,主任药师,硕士研究生导师,研究方向为临床药学及药事管理,(电子信箱)nsllay@163.com。

1 资料与方法

1.1 纳入及排除标准

回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 12 月六安市人民医院 ICU 收治的耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺炎患者的临床资料。纳入标准:经病原学检查,痰液细菌培养,符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》的诊断标准^[2];体温升高,分泌的痰量明显增加,肺部听诊可闻及干湿罗音;血常规结果示白细胞计数及中性粒细胞百分比增高;肺部影像学检查结果显示有炎性浸润;前期抗感染治疗 3~5 d 后评估无效。排除标准:生命垂危;严重肝、肾功能障碍或造血系统疾病;过敏体质或对头孢菌素类、四环素类、氨基苷类药物过敏。

1.2 研究对象

共纳入 95 例患者,根据抗感染治疗方案的不同分为 A 组(29 例)、B 组(33 例)、C 组(33 例)。3 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)	
		范围	$\bar{X} \pm s$
A 组($n=29$)	17/12	27~85	67.24 ± 16.53
B 组($n=33$)	23/10	48~91	66.85 ± 13.90
C 组($n=33$)	24/9	41~89	71.00 ± 12.91

1.3 抗菌药物品种选择与用法用量

A 组予盐酸米诺环素胶囊(惠氏制药有限公司,国药准字 H10960010,规格为每粒 100 mg)联合注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,国药准字 H10960113,规格为每支 1 g,含头孢哌酮及舒巴坦各 0.5 g)治疗,B 组予头孢哌酮钠舒巴坦钠联合硫酸阿米卡星注射液(河南辅仁怀庆堂制药有限公司,规格为每支 2 mL:0.2 g)治疗,C 组单用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗。A 组患者应用盐酸米诺环素胶囊的首次剂量为 200 mg,而后为单次 100 mg,12 h 1 次。头孢哌酮钠舒巴坦钠的用法用量为 2 g/d,8 h 给药 1 次;B 组患者应用盐酸阿米卡星注射液 0.6 g,1 d 1 次。头孢哌酮钠舒巴坦钠的用法用量为 6 g/d,分 3 次给药;C 组头孢哌酮钠舒巴坦钠的用法用量为 6 g/d,8 h 给药 1 次,每次持续 1 h 泵入。注射剂型均溶入 0.9% 氯化钠注射液中静脉滴注,治疗 5 d 后观察效果。药物应用全过程操作方法均严格按照原卫生部 2011 年发布的《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》标准执行。

1.4 观察指标及疗效评价方法

比较 3 组患者的临床特征、总有效率、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌清除率、药品不良反应,以及治疗前后白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)水平、C 反应蛋白

(CRP)水平、ICU 住院时间。

根据《社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2013 版)》和《2015 版抗菌药物临床应用指导原则》对疗效进行评价。治愈:体温正常;痰培养结果为阴性;心率 ≤ 100 次/分;呼吸 ≤ 24 次/分;未吸氧情况下,动脉血氧饱和度正常;WBC 正常;肺部影像学检查正常。显效:体温正常;心率 ≤ 100 次/分;呼吸 ≤ 24 次/分;WBC 趋于正常;未吸氧情况下,动脉血氧饱和度显著提高;肺部影像学检查显著改善。有效:体温显著下降;心率降低;平静呼吸次数减轻;WBC 趋于正常;未吸氧情况下,动脉血氧饱和度显著提高;肺部影像学检查显著改善。无效:各项临床检查指标无变化或进行性加重。总有效 = 治愈 + 显效。

细菌清除效果参照文献[5]相关标准评定。清除:细菌培养结果显示为阴性;假定清除,患者症状体征消失,但无法获取痰液及其他标本;替换:细菌培养结果为其其他细菌生长,且鲍曼不动杆菌消失;再感染:再次被鲍曼不动杆菌感染。总清除 = 清除 + 假定清除 + 替换。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件进行处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。3 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.366$, $P = 0.505$)。3 组患者 ICU 住院时间比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 87.092$, $P = 0.777$)。

3 讨论

3.1 鲍曼不动杆菌耐药机制

2016 年 CHINET 细菌耐药监测提示,不动杆菌属中 90.6% 为鲍曼不动杆菌,该细菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 68.6% 和 71.4%,对头孢哌酮舒巴坦和米诺环素的耐药率分别为 43.0% 和 25.9%,对碳青霉烯类的耐药率逐年上升^[6]。鲍曼不动杆菌耐药机制复杂,多重耐药菌比例超过 70%^[6-7]。对 β -内酰胺类抗

表 2 3 组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
A 组($n=29$)	14(48.28)	10(34.48)	4(13.79)	1(3.45)	24(82.76)
B 组($n=33$)	13(39.39)	8(24.24)	8(24.24)	4(12.12)	21(63.64) ^a
C 组($n=33$)	11(33.33)	6(18.18)	10(30.30)	6(18.18)	17(51.52) ^a

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 3 3 组患者细菌清除情况比较[例(%)]

组别	清除	假定清除	替换	再感染	总清除
A 组($n=29$)	12(41.38)	7(24.14)	3(10.34)	7(24.14)	22(75.86)
B 组($n=33$)	10(30.30)	8(24.24)	5(15.15)	10(30.30)	23(69.69)
C 组($n=33$)	10(30.30)	9(27.27)	2(6.06)	12(36.36)	21(63.64)

表4 3组患者治疗前后炎症指标水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	WBC($\times 10^9/L$)		CRP(mg/L)		PCT(mg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组($n=29$)	16.95 $\pm$ 3.81	6.69 $\pm$ 1.40	62.41 $\pm$ 18.87	4.55 $\pm$ 1.57	9.76 $\pm$ 5.13	0.66 $\pm$ 0.77
B组($n=33$)	15.97 $\pm$ 2.72	7.94 $\pm$ 1.92 ^a	63.91 $\pm$ 20.21	5.82 $\pm$ 2.10 ^a	9.46 $\pm$ 4.94	1.35 $\pm$ 1.06 ^a
C组($n=33$)	15.61 $\pm$ 3.88	8.36 $\pm$ 2.11 ^b	62.42 $\pm$ 20.77	6.15 $\pm$ 1.92 ^a	9.43 $\pm$ 4.12	1.20 $\pm$ 0.97 ^a

注:与A组治疗后比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

表5 3组患者不良反应及ICU住院时间比较

组别	不良反应[例(%)]					ICU住院时间 ($\bar{X} \pm s, d$)
	腹泻	肝功能损害	肾功能损害	皮肤过敏反应	合计	
A组($n=29$)	2(6.90)	2(6.90)	1(3.45)	1(3.45)	6(20.69)	38.4 $\pm$ 17.4
B组($n=33$)	2(6.06)	2(6.06)	2(6.06)	1(3.03)	7(21.21)	43.6 $\pm$ 22.5
C组($n=33$)	1(3.03)	1(3.03)	0(0)	1(3.03)	3(9.09)	45.4 $\pm$ 29.9

菌药物耐药主要是由于抗菌药物诱导细菌产生 β -内酰胺酶,使青霉素结合蛋白(PBPs)改变,使抗菌药物失效,鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的主要耐药机制是产生碳青霉烯酶,该酶能水解碳青霉烯类抗菌药物^[8]。产生的碳青霉烯酶主要类型为OXA-23型,是我国鲍曼不动杆菌耐碳青霉烯的重要药物机制^[9]。形成生物膜是鲍曼不动杆菌多重耐药的另一机制,有专家统计,临床监测有42%的菌株能形成生物膜,其中多重耐药鲍曼不动杆菌占73%^[10]。

3.2 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的抗菌药物选择

舒巴坦为 β -内酰胺酶抑制剂,对不动杆菌抗菌活性强,这是因为其与其他类酶抑制剂的作用靶位存在差异,能不可逆地结合不动杆菌中的PBP₂,从而显现了对不动杆菌独特的杀菌能力,同时还可抑制多种 β -内酰胺酶^[11-12]。第3代头孢菌素类抗菌药物头孢哌酮与舒巴坦在体外对不动杆菌存在协同活性,因此将两者的复合制剂视为不动杆菌感染的重要药物。本研究结果显示,95例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎患者均为多重耐药或泛耐药。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》建议^[2],对于泛耐药的鲍曼不动杆菌,需2种或2种以上抗菌药物联合治疗,方案之一是舒巴坦或含舒巴坦的复合制剂为基础的联合用药。如头孢哌酮舒巴坦+多西环素(静脉滴注)/米诺环素(口服),但目前仍缺乏大规模临床研究。

米诺环素是半合成四环素类药物,属第2代四环素类,具有高效、长效、低毒等特点^[13],又名美满霉素或二甲胺四环素,抗菌机制一是以非共价键与细菌30S核糖体结合,阻断RNA与细菌核糖体A位结合,阻止氨基酸进入肽链,从而阻碍蛋白合成;二是其在四环素的第7位引进2个甲基,提高了脂溶性,增加对细菌细胞膜的通透性,使核苷酸等物质从细胞内漏出,导致细菌DNA的复制合成障碍而产生抗菌作用^[14-15]。米诺环素

在四环素类中抗菌作用强,用于治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染有较好的效果,多采取联合用药,治愈率及细菌清除率较高^[16]。美国食品药品监督管理局(FDA)批准米诺环素针剂用于敏感鲍曼不动杆菌感染的治疗,国内由于无米诺环素注射剂型,故使用口服片剂与其他抗菌药物联合治疗鲍曼不动杆菌感染^[2]。鉴于鲍曼不动杆菌严峻的耐药性现状,在治疗时建议可经验性选用米诺环素,对于严重感染患者可考虑米诺环素与头孢哌酮钠舒巴坦联合用药方案。

阿米卡星为氨基苷类抗生素,不推荐单独用于多重耐药鲍曼不动杆菌治疗,与其他抗菌药物联合用于敏感鲍曼不动杆菌感染治疗可取得良好疗效^[17]。阿米卡星用药剂量国外推荐每天15~20 mg/kg,国内为每次0.6 g,1次/日,静脉滴注,严重感染且肾功能指标正常患者,加量至0.8 g/d给药。但该药有潜在的肾毒性,用药期间需监测尿常规、肾功能、血药浓度等^[2]。另有阿米卡星超说明书用药雾化吸入方式用于鲍曼不动杆菌呼吸机相关肺炎,朱军东等^[18]和曹广科等^[19]报道,治疗鲍曼不动杆菌呼吸机相关性肺炎,能显著改善患者的临床症状,治愈率高,且对肾功能无明显影响,安全性较好。本研究中,含有阿米卡星静脉给药方案的B组患者发生肾功能轻度损害2例,3组患者药品不良反应无明显差异,安全性较好。

3.3 不同抗感染治疗方案的疗效比较

本研究结果显示,A组患者总有效率高于B组和C组,C组最低,3组患者治疗后的WBC,CRP,PCT均较治疗前有显著改善($P<0.05$);且A组明显低于B组和C组($P<0.05$)。可见,以头孢哌酮钠舒巴坦为基础的两种联合用药方案较单用方案具有更好的临床疗效($P<0.05$)。安庆丽等^[11]、高飞等^[14]的研究采用头孢哌酮舒巴坦联合米诺环素方案治疗鲍曼不动杆菌感染的临床有效率在69.7%~70.8%之间,细菌清除率在45.5%~58.3%

之间。本研究中A方案总有效率及细菌总清除率均高于上述研究结果,可能是由于样本量不大、清除率设定方法不统一、不同区域不同医院细菌耐药性情况不同等因素导致。

3.4 其他

2016年,CHINET监测显示鲍曼不动杆菌对替加环素的耐药率为8.7%,低于米诺环素的25.9%^[6]。替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠用于多重耐药鲍曼不动杆菌抗感染治疗临床疗效很好,专家共识也有推荐^[2]。安庆丽等^[11]报道,米诺环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎,与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦比较,总有效率、细菌清除率无明显差异。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌目前主要耐药机制是产OXA型碳青霉烯酶,产OXA酶的不动杆菌对舒巴坦多为中介,但对米诺环素仍有部分敏感^[20-21]。此外,替加环素市场价格昂贵,从药物经济学角度,米诺环素相对于替加环素存在明显优势。另外,多黏菌素类抗菌药物包括多黏菌素E和多黏菌素B,是对革兰阴性杆菌较好的抗生素,指南也推荐以多黏菌素为基础的联合用药用于泛耐药及全耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗,但由于其肾毒性和神经毒性导致不良发生率较高,限制了其应用,目前,国内该药物临床应用经验极少。因为越来越缺乏有效治疗多重耐药菌的药物,所以尽管多黏菌素毒副作用较大,可能仍是ICU病房耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌抗感染治疗的最后屏障。

综上所述,对ICU病房耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌重症医院获得性肺炎感染,优选含头孢哌酮钠舒巴坦钠的联合用药方案,且其联合米诺环素疗效相对更好,值得推荐。另外,因为本研究对象仅为对ICU感染耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的重症肺炎患者,并未从年龄段、不同基础性疾病等方面予以分组研究,可能存在一定局限性,今后需要进一步加大样本量,从多角度进行研究。

参考文献:

- [1] Munoz - Price LS, Robert AW. *Acinetobacter Infection*[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(12): 1271 - 1281.
- [2] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 76 - 85.
- [3] 裴贵珍, 旷南岳, 李文军, 等. ICU耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染的危险因素研究进展[J]. *临床合理用药*, 2017, 10(1A): 171 - 172.
- [4] 宁永忠, 杨林, 李祥, 等. 鲍曼不动杆菌感染的诊断与治疗[J]. *传染病信息*, 2017, 30(5): 277 - 281.
- [5] 赵智慧, 王晓莉, 马志强. 超说明书使用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究[J]. *中国药房*, 2017, 28(2): 201 - 204.
- [6] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2016年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(5): 481 - 491.
- [7] Tasbakan MS, Pullukcu H, Sipahi OR, et al. Is tigecycline a good choice in the treatment of multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii pneumonia*[J]. *J Chemother*, 2011, 23(6): 345 - 349.
- [8] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 285例鲍曼不动杆菌对米诺环素体外药敏分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(13): 1954 - 1955.
- [9] 马序竹, 吕媛, 李耘, 等. 头孢哌酮/舒巴坦(2:1, 1:1)联合米诺环素对亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2010, 26(3): 167 - 170.
- [10] Gurung J, Khyriem AB, Banik A, et al. Association of biofilm production with multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2013, 17(4): 214 - 218.
- [11] 安庆丽, 喻昌利, 王键伟, 等. 头孢哌酮舒巴坦联合米诺环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效评价[J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(5): 558 - 561.
- [12] 王丹, 许颖. 鲍曼不动杆菌的分布特征及耐药性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(3): 361 - 363.
- [13] 俞汝佳, 吕晓菊, 高燕渝, 等. 鲍曼不动杆菌对米诺环素等抗菌药物的耐药性研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2011, 36(1): 70 - 73.
- [14] 高飞, 许红阳, 王秋卉, 等. 头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的疗效[J]. *广东医学*, 2013, 34(10): 1600 - 1602.
- [15] 向希映, 邓群. 米诺环素对泛耐药鲍曼不动杆菌的体外药敏分析[J]. *微生物学杂志*, 2012, 32(1): 106 - 109.
- [16] 石岩, 徐英春, 刘晔, 等. 头孢哌酮舒巴坦联合米诺环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(40): 2847 - 2850.
- [17] 李丹. 头孢哌酮/舒巴坦联合阿米卡星对多重耐药鲍曼不动杆菌的疗效分析[J]. *中外医疗*, 2016, 35(23): 130 - 133.
- [18] 朱军东, 蒋海涛, 骆建国, 等. 阿米卡星在治疗鲍曼不动杆菌呼吸机相关性肺炎的价值分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(11): 1319 - 1321.
- [19] 曹广科, 赵玉良, 李之海, 等. 雾化吸入阿米卡星治疗鲍曼不动杆菌呼吸机相关肺炎的效果和安全性分析[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(32): 66 - 68.
- [20] Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, et al. Emergence and Widespread dissemination of OXA - 23, - 24/40 and - 58 carbapenemases among *Acinetobacter* spp. in Asia - Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 63(1): 55 - 59.
- [21] Lolans K, Rice TW, Munoz - Price LS, et al. Multicity outbreak of carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii* isolates producing the carbapenemase OXA - 40[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(9): 2941 - 2945.

(收稿日期: 2018 - 06 - 25)