

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.08.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210315.1324.002.html\(2021-03-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210315.1324.002.html(2021-03-15))

## 2017—2019 年河北省 CRPA 临床分布特征及耐药性分析\*

张 伟<sup>1,2</sup>, 詹明华<sup>3</sup>, 时东彦<sup>4</sup>, 侯 欣<sup>2</sup>, 王 娜<sup>5</sup>, 李 甲<sup>1</sup>, 李丽萍<sup>6</sup>, 李采青<sup>1</sup>, 赵建宏<sup>4,7</sup>, 徐英春<sup>2△</sup>

(1. 河北北方学院附属第一医院微生物科, 河北张家口 075000; 2. 中国医学科学院北京协和医院检验科/侵袭性真菌病机制研究与精准诊断北京市重点实验室, 北京 100730; 3. 河北北方学院附属第一医院检验科, 河北张家口 075000; 4. 河北医科大学第二医院检验科, 石家庄 050000; 5. 河北北方学院附属第一医院院感管理科, 河北张家口 075000; 6. 宣钢医院检验科, 河北张家口 075000; 7. 河北医科大学医学检验系/河北省临床检验中心, 石家庄 050000)

**[摘要]** **目的** 研究 2017—2019 年河北省耐碳青霉烯类的铜绿假单胞菌(CRPA)临床分布特征及药物敏感性的变化情况。**方法** 收集河北省 2017—2019 年 CRPA 6 536 株, 采用全自动药物敏感性分析仪器 MIC 法及 K-B 纸片扩散法对其进行药物敏感性试验, 对实验数据进行统计分析。**结果** 河北省 2017—2019 年 CRPA 感染患者男女比例约为 2 : 1, 成年人和老年人分别占 40% 和 55%, 新生儿和未成年人分别占 1% 和 4%。CRPA 在总的铜绿假单胞菌占比从 2017 年的 24.4% 降至 2019 年的 20.4%。2017—2019 年, 亚胺培南耐药率逐年上升, 多粘菌素基本不变, 其他抗菌药物的耐药率均逐年下降。**结论** 2017—2019 年河北省 CRPA 占比和耐药率均呈下降趋势。

**[关键词]** 亚胺培南; 美罗培南; 铜绿假单胞菌; 分布; 耐药性; 耐碳青霉烯类的铜绿假单胞菌

**[中图分类号]** R446.5

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)08-1338-04

## Analysis of clinical distribution characteristics and drug resistance of CRPA in Hebei Province during 2017—2019\*

ZHANG Wei<sup>1,2</sup>, ZHAN Minghua<sup>3</sup>, SHI Dongyan<sup>4</sup>, HOU Xin<sup>2</sup>, WANG Na<sup>5</sup>,

LI Jia<sup>1</sup>, LI Liping<sup>6</sup>, LI Caiqing<sup>1</sup>, ZHAO Jianhong<sup>4,7</sup>, XU Yingchun<sup>2△</sup>

(1. Department of Microbiology, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/Beijing Key Laboratory of Invasive Fungal Disease Mechanism Research and Precision Diagnosis, Beijing 100730, China; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 4. Department of clinical Laboratory, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 075000, China; 5. Department of Hospital Infection Management, First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 6. Department of Clinical Laboratory, Xuan'gang Hospital, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 7. Faculty of Laboratory Medicine, Hebei Medical University/Hebei Provincial Center for Clinical Laboratory, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the clinical distribution characteristics and drug susceptibility change of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) in Hebei Province during 2017—2019. **Methods** A total of 6 536 strains of CRPA in Hebei Province during 2017—2019 were collected. The automatic drug susceptibility analyzer MIC method and K-B disk diffusion method were used to conduct the drug sensitivity test. The experimental data were statistically analyzed. **Results** The ratio of male to female patients with CRPA infection in Hebei Province during 2017—2019 was 2 : 1. The adults and elderly people accounted for 40% and 55%, respectively, while the newborns and minors accounted for 1% and 4%, respectively. The proportion of CRPA in the total *Pseudomonas aeruginosa* was dropped from 24.4% in 2017 to 20.4% in 2019. During 2017—2019, the resistance rate of imipenem was increased year by year, polymyxin remained basically unchanged, and the resistance rate of other antibacterial drugs was decreased year by year.

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81971979); 河北省卫生健康委员会科研基金项目(20190904); 河北省医学科学研究重点课题(20180843)。 作者简介: 张伟(1984—), 主管技师, 硕士, 主要从事细菌真菌耐药机制研究。 △ 通信作者, E-mail: 15369318318@163.com。

**Conclusion** The proportion and drug resistance rate of CRPA in Hebei Province during 2017—2019 both showed a downward trend.

**[Key words]** imipenem; meropenem; pseudomonas aeruginosa; distribution; drug resistance; carbapenem resistant pseudomonas aeruginosa

细菌耐药逐年升高已成为非常严峻的社会问题并引起了全世界的关注,早在 2016 年杭州 G20 峰会就已将抗菌药物耐药问题作为重要议题展开讨论,世界卫生组织预测至 2050 年,全世界因抗菌药物耐药引起的死亡将达到 1 000 万人/年。随着大量抗菌药物应用于人体及畜牧业,在药物选择压力下筛选出了众多的多重耐药菌,导致越来越多的病患死于多重耐药菌感染。常见的多重耐药菌为耐碳青霉烯类的铜绿假单胞菌(CRPA)、多耐药的鲍曼不动杆菌(CRAB)、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)等<sup>[1]</sup>。虽然 CRPA 分离率并不高但其引起的感染是临床面临的非常棘手的问题<sup>[2]</sup>,其耐药机制涉及外膜通透性降低、外排泵高表达、抗菌药物作用靶位改变、产生灭活酶及形成生物膜等<sup>[3]</sup>,加之 CRPA 对氨基西林、阿莫西林、头孢噻肟、头孢曲松、四环素类、替加环素、厄他培南等多种类型抗菌药物天然耐药,导致临床治疗此菌面临非常困难的问题。世界各地病原体分布情况存在地域性差异<sup>[4]</sup>,本文对 2017—2019 年河北省 43 家三甲医院分离的 CRPA 的临床分布及耐药性进行了详细研究,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

菌株分离自 2017—2019 年河北省 43 家三甲医院患者痰、血液、分泌物等临床标本,剔除同一患者重复送检数据,共得到 6 536 株 CRPA,质控菌株铜绿假单胞菌 ATCC27853 来自国家卫生健康委员会临床检验中心。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 仪器与试剂

VITEK2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统、BacT/ALERT 3D120 全自动血培养仪(法国生物梅里埃公司);细菌鉴定仪 phoenix100、FX-200 全自动血培养仪(美国 BD 公司);OXOID 药敏纸片(英国 Thermo Fisher 公司);配套试剂全部购自原厂;微生物血平板、中国蓝平板、麦康凯平板、MH 平板(广州市迪景微生物科技有限公司)。

#### 1.2.2 研究方法

使用美国临床与实验室标准化研究所(CLSI)推荐的细菌药物敏感性试验,药物敏感性采用 2019 版 CLSI 药敏折点判定。将对亚胺培南或美罗培南其中之一耐药判定为 CRPA。

### 1.3 统计学处理

采用 WHONET5.6 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示。

## 2 结果

### 2.1 CRPA 临床特征

#### 2.1.1 CRPA 标本分布

2017—2019 年共分离铜绿假单胞菌 28 943 株,其中 CRPA 6 536 株(22.58%)。在所有分离出 CRPA 的 6 536 份标本中,痰 5 411 份(82.78%);分泌物为第 2 位,占 496 份(7.59%);尿为第 3 位,占 235 份(3.69%);气管吸取物为第 4 位,占 114 份(1.74%);血液为第 5 位,占 84 份(1.28%),见表 1。

表 1 2017—2019 年 CRPA 标本分布特征[n(%)]

项目	2017 年 (n=1 939)	2018 年 (n=2 410)	2019 年 (n=2 187)
痰	1 630(84.06)	1 974(81.91)	1 807(82.62)
分泌物	122(6.29)	217(9.00)	157(7.18)
尿	76(3.92)	88(3.65)	71(3.25)
气管吸取物	15(0.77)	49(2.03)	50(2.29)
血液	28(1.44)	26(1.08)	30(1.37)
胸腔积液	17(0.88)	9(0.37)	14(0.64)
腹水	8(0.41)	8(0.33)	21(0.96)
引流液	8(0.41)	5(0.21)	7(0.32)
胆汁	8(0.41)	5(0.21)	5(0.23)
脑脊液	7(0.36)	9(0.37)	4(0.18)
咽拭子	3(0.15)	11(0.46)	7(0.32)
粪便	8(0.41)	3(0.12)	9(0.41)
其他	9(0.46)	6(0.25)	5(0.23)

#### 2.1.2 CRPA 资料汇总

2017、2018、2019 年 CRPA 在所有分离的铜绿假单胞菌中占比分别为 24.4%(1 939/7 939)、23.4%(2 410/10 297)和 20.4%(2 187/10 707);2017、2018、2019 年男女性别比例基本无变化,约为 2:1;老年人(>60 岁)占比约 55%,成年人(18~60 岁)占比约 40%,未成年人和新生儿分别约占 4%和 1%。

### 2.2 CRPA 药物敏感性分析

2017—2019 年,CRPA 除对亚胺培南耐药率上升、多粘菌素保持不变外,对其他抗菌药物的耐药率均呈下降趋势。CRPA 对亚胺培南的耐药率最高,其次为美罗培南,见表 2。

表 2 2017—2019 年 CRPA 对多种抗菌药物的耐药情况 (%)

项目	2017 年			2018 年			2019 年		
	<i>n</i>	耐药率	敏感率	<i>n</i>	耐药率	敏感率	<i>n</i>	耐药率	敏感率
多粘菌素	809	3.0	96.0	1 000	2.6	95.5	916	3.5	95.5
氨曲南	1 681	58.1	19.6	1 841	57.8	19.6	1 398	51.1	27.8
哌拉西林	2 260	50.1	26.7	2 517	51.9	27.5	1 753	41.5	36.8
妥布霉素	1 808	46.7	50.1	2 232	41.2	56.5	2 070	29.8	67.9
庆大霉素	2 193	47.8	46.8	2 857	42.9	51.5	2 499	35.8	58.1
美罗培南	2 240	84.7	6.7	2 787	82.9	7.9	2 510	77.2	11.2
哌拉西林/他唑巴坦	2 282	40.7	33.8	2 736	40.2	31.8	2 557	33.9	39.2
环丙沙星	2 254	47.9	41.5	2 765	47.1	43.7	2 561	40.9	48.3
头孢他啶	2 312	41.5	42.8	2 729	41.1	42.4	2 646	39.8	46.7
阿米卡星	2 317	21.1	73.8	2 798	19.8	75.8	2 692	16.8	79.4
左氧氟沙星	2 236	48.8	40.1	2 829	48.4	41.8	2 702	41.0	47.9
头孢吡肟	2 314	41.1	39.0	2 908	43.1	38.2	2 713	35.4	47.1
亚胺培南	2 341	87.3	5.6	2 901	91.3	3.6	2 732	92.0	3.6

### 3 讨 论

铜绿假单胞菌又称绿脓杆菌,于 1882 年从伤口脓液中分离出,是一种革兰阴性、需氧、细长杆菌,有 1~3 根鞭毛,能单向运动,在人体皮肤、呼吸道、肠道及自然界广泛存在,属于人和植物的条件致病菌,感染后因脓液和渗出液呈绿色而得名。在氧气湿化瓶、沐浴头、医疗器械等潮湿环境常有铜绿假单胞菌生长,是医院感染暴发的主要病原体。CRPA 的产生涉及多种耐药机制<sup>[3]</sup>,其感染成为临床治疗非常棘手的问题。

本研究显示,河北省 CRPA 主要分离自痰标本,占比高达 82.78%,与 LIU 等<sup>[5]</sup>研究结果一致。CRPA 占总铜绿假单胞菌的比例逐年下降,从 2017 年的 24.4%下降至 2019 年的 20.4%,与德国海德堡和伊朗分离的 CRPA 占总分离铜绿假单胞菌的比例 23.00%和 28.17%接近<sup>[6]</sup>,远低于巴西 CRPA 的分离率(66.00%)<sup>[7]</sup>。2005—2015 年欧洲抗菌素耐药性监测网络(EARS-Net)显示 CRPA 检出率在 39.0%~40.4%,世界卫生组织网络监测(WHO-network)显示 CRPA 检出率在 28.8%~30.4%。但据 WHO-network 统计,1995—2015 年 CRPA 检出率从 6.8%升至 28.8%<sup>[8]</sup>。河北省 CRPA 感染患者男性多于女性,但在澳大利亚的一项研究中男女比例接近<sup>[9]</sup>。河北省 CRPA 感染以老年人和成年人占绝大多数(95%),而澳大利亚的成人与儿童 CRPA 感染率则相同<sup>[9]</sup>。

2017—2019 年,河北省 CRPA 对亚胺培南的耐药率在上升但对美罗培南的耐药率在下降,CRPA 对亚胺培南耐药是由于外膜蛋白(Opr)膜孔蛋白失活所

致,而其对美罗培南耐药是由于外排泵的过表达引起<sup>[10-11]</sup>。金属 β 内酰胺酶在碳青霉烯酶的产生过程中占据重要权重,自 1994 年日本发现第 1 株 CRPA 由 IMP-1 基因突变引起以来,先后在加拿大、意大利、中国陆续报道了 IMP-7、IMP-9 等耐药基因型别,如今已有 VIM-3、VIM-5、VIM-6、VIM-11、VIM-14、VIM-15、VIM-16 和 VIM-18 等基因型的 CRPA 在全世界报道<sup>[8]</sup>。作为同为氨基糖苷类药物的庆大霉素和阿米卡星,对 CRPA 的活性具有明显差异,庆大霉素对于 CRPA 的活性及耐药趋势与妥布霉素几乎无差别,但阿米卡星相对前两者具有明显的活性优势。单独使用氨基糖苷类治疗 CRPA 可能导致失败,需联合广谱半合成青霉素、第 3 代头孢菌素或氟喹诺酮类等,且由于氨基糖苷类药物普遍具有肾毒性、耳毒性及神经肌肉传导阻滞,故使用前应详细评估患者的肾功能等身体机能,尽量避免因药物毒副作用对患者造成的二次伤害。两种喹诺酮类药物左氧氟沙星和环丙沙星耐药率相近,约为 40%,可以根据药物敏感性试验选择应用此类药物,但应考虑其不良反应较多,严禁儿童及孕妇等人群使用。CRPA 对哌拉西林/他唑巴坦的耐药率约为 40%,低于单药哌拉西林的 50%,表明加酶抑制剂他唑巴坦对于 CRPA 有一定的抑制作用,但效果并不显著。CRPA 对第 3 代头孢菌素头孢他啶和第 4 代头孢菌素头孢吡肟的耐药率无差异。虽然第 4 代头孢菌素囊括并强效于第 3 代头孢菌素<sup>[12]</sup>,但在治疗 CRPA 时,头孢吡肟并未显示出其性能优越性,Ceftolozane-他唑巴坦作为第 5 代头孢菌素有望成为治疗 CRPA 的新药物<sup>[13-15]</sup>。CRPA 对多粘菌素的耐药率最低,仅约为 3%,敏感性高达

96%，此数据与北伊朗的 92.96% 较为接近<sup>[16]</sup>，但此药物可能会出现过敏、消化道毒性、肾毒性及神经肌肉信号传导阻滞等多种不良反应，临床应用较少。

细菌产生耐药是其自身在药物选择压力下的一种生存策略，抗菌药物的使用是细菌对抗菌药物产生耐药的最主要的诱导因素<sup>[10,17-18]</sup>。世界各国已充分认识到细菌耐药趋势的严重性，若放任不管，可怕的“后抗菌药物时代”的到来将给人类带来无法预料的灾难，因此，早在 2017 年世界卫生组织已经组织编写了《医疗机构耐碳青霉烯的肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌防控指南》，我国也在 2016 年出台了《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020 年）》《抗菌药物临床应用指导原则》等相应的法律法规，旨在遏制细菌耐药蔓延，降低细菌耐药率，提升公众健康意识。

综上所述，细菌耐药是全人类面临的公共健康问题，若放任抗菌药物滥用将加快细菌耐药进程，最终进入后抗菌药物时代，造成大量的生命提前终结和巨大的经济损失，这无疑将是人类的重大灾难。各国科学家及政要早已意识到问题的严重性并在 WHO 的统领下出台了遏制细菌耐药针对政策。在我国多项举措实施、严抓共管的积极管控态势下，河北省已初见成效，本研究 CRPA 的检出率及对抗菌药物的敏感性在逐年下降，未来将持续进行相关数据监测，为政策执行提供证据支持。

## 参考文献

- [1] ZHAO X, JIA Y, DONG R, et al. Bimetallic nanoparticles against multi-drug resistant bacteria[J]. Chem Commun (Camb), 2020, 56(74):10918-10921.
- [2] KARAIKOS I, LAGOU S, PONTIKIS K, et al. The "Old" and the "New" antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when, and how[J]. Front Public Health, 2019, 7:151.
- [3] PANG Z, RAUDONIS R, GLICK B R, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies[J]. Biotechnol Adv, 2019, 37(1): 177-192.
- [4] KIRKLAND T N, FIERER J. *Coccidioides immitis* and *posadasii*; a review of their biology, genomics, pathogenesis, and host immunity[J]. Virulence, 2018, 9(1):1426-1435.
- [5] LIU M, MA J, JIA W, et al. Antimicrobial resistance and molecular characterization of gene cassettes from class 1 integrons in *Pseudomonas aeruginosa* strains[J]. Microb Drug Resist, 2020, 26(6):670-676.
- [6] TEWELDEMEDHIN M, GEBREYESUS H, ATSBABA A H, et al. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review[J]. BMC Ophthalmol, 2017, 17(1):212.
- [7] LABARCA J A, SALLES M J, SEAS C, et al. Carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in the nosocomial setting in Latin America[J]. Crit Rev Microbiol, 2016, 42(2):276-292.
- [8] KARAMPATAKIS T, ANTACHOPOULOS C, TSAKRIS A, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an endemic area: comparison with global data[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(7):1211-1220.
- [9] SMITH D J, RAMSAY K A, YERKOVICH S T, et al. *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance in Australian cystic fibrosis centres[J]. Respirology, 2016, 21(2):329-337.
- [10] MARTIN J K, SHEEHAN J P, BRATTON B P, et al. A dual-mechanism antibiotic kills gram-negative bacteria and avoids drug resistance[J]. Cell, 2020, 181(7):1518-1532.
- [11] XU Y, ZHENG X, ZENG W, et al. Mechanisms of heteroresistance and resistance to imipenem in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13:1419-1428.
- [12] BUI T, PREUSS C V. Cephalosporins[M]. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright, 2021.
- [13] LI L, LI X, XIA Y, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11:786.
- [14] LOS-ARCOS I, BURGOS J, FALCÓ V, et al. An overview of ceftolozane sulfate + tazobactam for treating hospital acquired pneumonia[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(9): 1005-1013. (下转第 1346 页)

- [9] TANAKA C, KANDA M, MUROTANI K, et al. Long-term quality of Life and nutrition status of the aboral pouch Reconstruction after total gastrectomy for gastric cancer: a prospective multicenter observational study (CCOG1505) [J]. *Gastric Cancer*, 2019, 22(3): 607-616.
- [10] 李林娟, 汪秀云, 牟倩倩, 等. 基于互联网的营养支持小组对胃癌化疗病人营养状态的干预效果研究[J]. *安徽医药*, 2019, 23(10): 1983-1987.
- [11] 王警, 吴齐. 多学科团队在早期胃癌规范化治疗中的作用[J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(5): 305-308.
- [12] 王家成, 孙琳, 丁玉珍, 等. 集束化护理改善胃癌术后患者肠内营养耐受性的效果研究[J]. *中华现代护理杂志*, 2017, 23(30): 3821-3826.
- [13] SHAH S C, ITZKOWITZ S H, JANDORF L. Knowledge gaps among physicians caring for multiethnic populations at increased gastric cancer risk[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(1): 38-45.
- [14] 屈清荣, 石佩玉, 杨程舒, 等. 胃癌患者主要家庭照顾者营养知识认知水平及需求调查分析[J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(22): 1730-1734.
- [15] BOEYKENS K, VAN HECKE A. Advanced practice nursing: Nutrition Nurse Specialist role and function[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 26(8): 72-76.
- [16] OTTERY F D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology[J]. *Nutrition*, 1996, 12(1 Suppl): S15-19.
- [17] 马甜芳. 基于 PG-SGA 的个体化营养干预对胃癌术后化疗患者的干预效果[J]. *慢性病学杂志*, 2020, 21(8): 1193-1195.
- [18] 徐兰兰, 萧家芳, 徐萍萍. 人性化护理模式联合情境体验式健康教育对胃癌根治术患者负性心理、治疗依从性及生活质量的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(12): 729-734.
- [19] SOETERS P, BOZZETTI F, CYNOBER L, et al. Defining malnutrition: a plea to rethink[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 896-901.
- [20] 陈鑫容, 李卡, 冯金华. 加速康复外科理念下胃癌病人围术期营养管理研究进展[J]. *护理研究*, 2019, 33(4): 607-611.
- [21] QIU M, ZHOU Y X, JIN Y, et al. Nutrition support can bring survival benefit to high nutrition risk gastric cancer patients who received chemotherapy [J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(7): 1933-1939.
- [22] 唐毅, 王惠群, 王黔, 等. 院外营养干预对胃癌术后患者营养状况的影响[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(8): 949-953.
- [23] 屈清荣, 杨程舒, 何卫芳, 等. 胃癌根治术后患者化疗期营养风险的动态评估及饮食指导启示[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(9): 827-831.
- [24] BILLE S J, FJALSTAD B W, CLAUSEN M B, et al. The effect of special diets on weight and nutritional intake in hematological cancer patients: a randomized study [J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(6): 874-878.

(收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2021-01-09)

(上接第 1341 页)

- [15] POGUE J M, KAYE K S, VEVE M P, et al. Ceftolozane/Tazobactam vs polymyxin or aminoglycoside-based regimens for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(2): 304-310.
- [16] DOGONCHI A A, GHAEMI E A, ARDEBILI A, et al. Metallo- $\beta$ -lactamase-mediated resistance among clinical carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates in northern Iran: a potential threat to clinical therapeutics [J]. *Tzu Chi Med J*, 2018, 30(2): 90-96.
- [17] KARAMAN R, JUBEH B, BREIJYEH Z. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches [J]. *Molecules*, 2020, 25(12): 2888.
- [18] VILA J, MORENO-MORALES J, BALLESTÉ-DELPYERRE C. Current landscape in the discovery of novel antibacterial agents [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(5): 596-603.

(收稿日期: 2020-08-18 修回日期: 2020-12-29)