

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.008

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210723.1300.008.html>(2021-07-24)

2016—2019 年铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物 DDDs 的相关性^{*}

喻明洁, 杨杰, 熊丽蓉, 冯伟, 孙凤军[△]

(陆军军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨铜绿假单胞菌(PA)耐药率与抗菌药物用药频度(DDD_s)之间的相关性,为临床合理使用抗菌药物提供参考依据。**方法** 收集该院 2016—2019 年 PA 药敏结果及抗菌药物使用量,分析 PA 耐药率和抗菌药物 DDD_s 的变化趋势,并探讨两者的相关性。**结果** 2016—2019 年该院 PA 检出率总体呈上升趋势,2019 年最高,为 10.3%。PA 对阿米卡星的耐药率每年均为最低,平均值为 4.0%。PA 对亚胺培南的耐药率与氨曲南的 DDD_s 呈负相关($r = -0.962$),与头孢哌酮/舒巴坦的 DDD_s 呈正相关($r = 0.975$);PA 对庆大霉素的耐药率与氨曲南的 DDD_s 呈正相关($r = 0.993$),与头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南的 DDD_s 呈负相关($r = -0.973$ 、 -0.952);PA 对阿米卡星的耐药率与头孢吡肟的 DDD_s 呈负相关($r = -0.991$)。**结论** 临床用药应尽量选择与 PA 耐药率呈负相关或无相关性的抗菌药物。

[关键词] 铜绿假单胞菌;抗菌药物;耐药率;用药频度;相关性

[中图法分类号] R446.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3102-04

Correlation between resistance rate of pseudomonas aeruginosa and the use of antibacterial drugs from 2016 to 2019^{*}

YU Mingjie, YANG Jie, XIONG Lirong, FENG Wei, SUN Fengjun[△]

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between defined daily dose system (DDD_s) of antibacterial drugs and drug resistance rate of pseudomonas aeruginosa (PA) from 2016 to 2019 in Third class a hospital, provide references for guiding reasonable application of antibiotics. **Methods** Collected the hospital drug sensitivity results of PA from 2016 to 2019, analyzed the change trend of drug resistance rate of PA and DDD_s of antibacterial drugs, and explored their correlation. **Results** From 2016 to 2019, the PA detection rate of the hospital was on the rise, and the highest rate in 2019 was 10.3%. The resistance rate of PA to amikacin was the lowest each year, averaging 4.0%. The resistance rate of PA to imipenem was negatively correlated with the DDD_s of aztreonam ($r = -0.962$), which was positively correlated with the DDD_s of cefoperazone/sulbactam ($r = 0.975$). The resistance rate of PA to gentamicin was positively correlated with DDD_s of aztreonam ($r = 0.993$), and negatively correlated with DDD_s of cefoperazone/sulbactam and meropenem ($r = -0.973$, -0.952); the drug resistance rate of PA to amikacin was negatively correlated with the DDD_s of cefepime ($r = -0.991$). **Conclusion** Clinical medication should try to choose antibacterial drugs that are negatively correlated or not related to PA resistance rate.

[Key words] pseudomonas aeruginosa; antimicrobial agents; resistance rate; defined daily dose system; correlation

铜绿假单胞菌(pseudomonas aeruginosa, PA), 又称绿脓杆菌, 是一种非发酵的革兰阴性杆菌, 其对环境的适应能力极强, 在人体皮肤、呼吸道和肠道等

均有分布, 是医院感染最常见的条件致病菌之一^[1]。由于近年来侵袭性诊疗手段的增多及抗菌药物的不合理使用, 导致 PA 耐药现象日益严峻, 给临床治疗带

* 基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1200400)。 作者简介: 喻明洁(1984—), 主管药师, 硕士, 主要从事药效学研究。

[△] 通信作者, E-mail: feng_sun@163.com。

来极大困难^[2]。对其进行耐药因素相关性分析,对指导 PA 医院感染的控制及临床合理使用抗菌药物有着重要意义。有研究表明,细菌耐药程度与抗菌药物的用药频度(defined daily dose system, DDDs)有一定的宏观量化关系,通过调整某些抗菌药物的 DDDs,可在一定程度上恢复条件致病菌(如 PA)对抗菌药物的敏感性,起到延缓耐药作用^[3-5]。本文回顾性分析 PA 的院内耐药情况,以及与常用抗菌药物的 DDDs 之间的相关性,旨在对临床工作者优化抗菌药物使用方案和遏制 PA 耐药性提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院临床科室 2016 年 1 月至 2019 年 12 月送检的培养标本,包括痰液、分泌物、尿液、血液、腹水等,从中分离出 6 518 株 PA。质控菌株为 ATCC27853,购自国家卫健委临床检验中心。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂

BacT/Alert 3D 全自动血培养仪及配套培养瓶, Vitek-2 Compact 全自动细菌鉴定及药敏分析系统与配套试剂(法国梅里埃公司);药敏检测纸片:氨曲南、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、美罗培南、庆大霉素、左氧氟沙星、阿米卡星(英国 Oxoid 公司);血平板、麦康凯平板、药敏 M-H 平板(重庆庞通医疗器械有限公司)。

1.2.2 细菌鉴定与药敏实验

细菌的分离培养按照《全国临床检验操作规程》(第四版)的方法进行,细菌的鉴定和自动药敏实验(MIC 法)采用 Vitek-2 Compact 全自动细菌鉴定/药敏分析系统进行,部分药敏实验采用 K-B 纸片扩散法,参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)2017 年发布的药物折点标准^[6]判断药敏实验结果。用标准质控菌株 ATCC27853 作为药敏实验质控菌。细菌耐药率=耐药菌株数/总体菌株数×100%。

1.2.3 抗菌药物 DDDs 计算

通过医院信息系统,汇总本院 2016—2019 年常用抗菌药物年消耗量。采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量法,根据各品种的限定日剂量,计算抗菌药物的 DDDs。限定日剂量值参照《中华人民共和国药典》(2015 年版)及《新编药理学》(第 17 版)和药品说明书计算。DDD_s=某一时期某药品的销售总量(g)/该药限定日剂量值。DDD_s 越大表示此种药物的使用频率越高,反之则越低。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,相关性采用 Pearson 分析,相关系数用 r 表示, $r > 0$ 表示二者呈正相关, $r < 0$ 表示二者

呈负相关。相关程度判断标准: $|r| \geq 0.3 \sim < 0.5$ 为低度相关关系, $|r| \geq 0.5 \sim < 0.8$ 为中度相关, $|r| \geq 0.8$ 为高度相关,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,线性回归分析 $R^2 > 0.7$ 为有临床专业意义。

2 结果

2.1 PA 的分离情况

2016 年 1 月至 2019 年 12 月从临床标本中共分离出 6 518 株 PA。4 年间,每年 PA 检出率在所有病原菌检出率中均排名前 5,总体呈上升趋势,2017 年较 2016 年有所下降,2017 年最低,2019 年检出率最高,平均检出率为 9.43%,见表 1。

表 1 2016—2019 年 PA 的检出情况

项目	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
临床标本(n)	15 249	14 826	18 308	20 752
PA 株数(n)	1 378	1 180	1 818	2 142
检出率(%)	9.04	7.96	9.93	10.32

2.2 PA 的耐药情况

2016—2019 年,PA 对头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星耐药率总体呈上升趋势,对庆大霉素耐药率呈下降趋势,其余 4 种药物在一定范围有所浮动,趋于平稳。4 年间,耐药平均值排名前 3 的分别为氨曲南、亚胺培南、美罗培南。对头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、庆大霉素、左氧氟沙星、阿米卡星 5 种药物的耐药率每年均低于 10%,其中对阿米卡星的耐药率最低,见表 2。

表 2 2016—2019 年 PA 的耐药情况(%)

抗菌药物	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年	平均值
氨曲南	17.3	15.9	16.7	15.2	16.3
头孢哌酮/舒巴坦	12.4	11.0	6.1	16.4	11.5
亚胺培南	12.4	14.4	18.5	17.5	15.7
头孢吡肟	9.3	7.7	8.1	9.4	8.6
美罗培南	8.6	11.4	14.8	13.5	12.1
哌拉西林/他唑巴坦	8.2	6.9	6.3	8.0	7.4
庆大霉素	7.5	7.2	5.8	5.3	6.5
左氧氟沙星	4.9	5.3	4.7	9.3	6.1
阿米卡星	4.5	5.2	2.7	3.4	4.0

2.3 常用抗菌药物使用情况

常用抗菌药物主要包括了 β 内酰胺类(头孢菌素类、碳青霉烯类、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂和单环- β 内酰胺类)、喹诺酮类、氨基糖苷类,2016—2019 年 DDD_s 排名前 3 名的均为左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦,且左氧氟沙星每年均排名第一。氨曲南、庆大霉素 DDD_s 呈明显下降趋势;左氧氟沙星、头孢哌酮/舒巴坦总体呈上升趋势,但头

孢哌酮/舒巴坦在 2019 年略有下降;其余抗菌药物则趋势平稳,在一定范围内浮动,见表 3。

表 3 2016—2019 年常用抗菌药物 DDDs

抗菌药物	2016 年	2017 年	2018 年	2019 年
氨曲南	3 875	3 162	1 250	847
头孢哌酮/舒巴坦	18 000	19 072	26 262	25 848
亚胺培南	18 974	17 638	19 373	19 128
头孢吡肟	2 004	1 675	3 450	3 081
美罗培南	10 045	11 045	11 768	12 453
哌拉西林/他唑巴坦	22 480	25 350	22 855	22 301
庆大霉素	7 400	4 800	3 400	1 094
左氧氟沙星	99 839	89 210	99 987	136 257
阿米卡星	2 576	2 132	2 400	3 362

2.4 PA 耐药率与抗菌药物 DDDs 相关性

表 4 PA 耐药率与抗菌药物 DDDs 的 Pearson 相关分析(r)

项目	氨曲南	头孢哌酮/ 舒巴坦	亚胺培南	头孢吡肟	美罗培南	哌拉西林/ 他唑巴坦	庆大霉素	左氧氟沙星	阿米卡星
PA-氨曲南	0.597	0.317	0.236	-0.180	-0.786	-0.185	0.842	-0.619	-0.517
PA-头孢哌酮/舒巴坦	-0.025	-0.113	-0.076	-0.214	0.162	-0.235	-0.291	0.699	0.745
PA-亚胺培南	-0.962 ^a	0.975 ^a	0.478	0.898	0.905	-0.251	-0.843	0.460	0.336
PA-头孢吡肟	-0.082	0.067	0.575	0.175	0.014	-0.821	-0.099	0.720	0.821
PA-美罗培南	-0.924	0.930	0.350	0.828	0.890	-0.101	-0.822	0.356	0.219
PA-哌拉西林/他唑巴坦	0.279	-0.343	0.134	0.292	-0.248	-0.468	0.131	0.507	0.625
PA-庆大霉素	0.993 ^a	-0.973 ^a	-0.578	-0.894	-0.952 ^a	-0.465	0.935	-0.759	-0.664
PA-左氧氟沙星	-0.601	0.474	0.189	0.324	0.705	-0.348	-0.791	0.937	0.903
PA-阿米卡星	0.828	-0.911	-0.866	-0.991 ^a	-0.646	0.677	0.581	-0.487	-0.434

^a: $P < 0.05$ 。

表 5 PA 耐药率的线性回归分析

项目	DDD _s	非标准化系数	标准化系数	t	P	R^2
PA-亚胺培南	氨曲南	-0.002	-0.962	-4.995	0.038	0.926
	头孢哌酮/舒巴坦	0.001	0.975	6.204	0.025	0.951
PA-庆大霉素	氨曲南	0.001	0.993	12.204	0.007	0.987
	头孢哌酮/舒巴坦	-0.000 ^a	-0.973	-5.987	0.027	0.947
	美罗培南	-0.000 ^a	-0.952	-4.422	0.048	0.907
PA-阿米卡星	头孢吡肟	-0.001	-0.991	-10.687	0.009	0.983

^a: |非标准化系数| < 0.001 。

3 讨 论

PA 是院内感染中最常见的条件致病菌之一,在非发酵革兰阴性菌中的检出率仅次于鲍曼不动杆菌感。据 2016—2018 年中国细菌耐药监测网(CHINET)全国细菌耐药监测报告显示,PA 全国平均检出率在 2016、2017 年分别为 8.66%、8.69%,排名均为第五,在 2018 年其分离率上升至 10%左右,且排名上

PA 对亚胺培南的耐药率与氨曲南的 DDD_s 呈负相关,与头孢哌酮/舒巴坦的 DDD_s 呈正相关($P < 0.05$);PA 对庆大霉素的耐药率与氨曲南的 DDD_s 呈正相关,与头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南的 DDD_s 呈负相关($P < 0.05$);PA 对阿米卡星的耐药率与头孢吡肟的 DDD_s 呈负相关($P < 0.05$),且上述相关性均呈现高度相关,见表 4。

2.5 PA 耐药率的线性回归分析

将 Pearson 分析结果中 $P < 0.05$ 的自变量纳入线性回归分析,以 PA 对抗菌药物耐药率为因变量,以抗菌药物的 DDD_s 为自变量,进行线性回归分析。结果显示,PA 对亚胺培南、庆大霉素、阿米卡星的耐药率与抗菌药物的 DDD_s 相关性的确定系数 $R^2 > 0.7$,具有临床专业意义,见表 5。

升为第 3 名^[7-8],说明其耐药趋势日趋严峻。而本院除 2016 年稍高于全国平均水平外,2017、2018 年均低于平均值,可能与近年来重视院感管理与控制有关。

在耐药率方面,与 2016—2018 年 CHINET 全国细菌耐药监测的数据相比,PA 对本院上述 9 种常见抗菌药物的耐药率均低于全国平均值。耐药率排名前 3 的均为 β -内酰胺类抗菌药物,分别是单环- β 内酰

胺类(氨基糖苷类)、碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南),故对此类药物,特别是对于特殊使用级的碳青霉烯类,选择用药时应持谨慎态度。另与全国监测结果一致的是本院 PA 对阿米卡星的耐药率也最低,这也与全球多个耐药监测机构如 SERNIR、SENTRY 及 SMART 等监测数据显示的结果一致^[9],提示 PA 对氨基糖苷类耐药率明显下降,可作为未来几年临床工作的用药指导。头孢哌酮/舒巴坦仅做了多重耐药菌的检测,检测菌株数有限,故各年差异较大,与文献报道相似^[10-11]。

PA 耐药率与抗菌药物 DDDs 相关性统计分析显示,PA 对亚胺培南的耐药率与氨基糖苷类的 DDDs 呈负相关,与头孢哌酮/舒巴坦的 DDDs 呈正相关。PA 对亚胺培南耐药的主要机制是碳青霉烯酶的产生及外膜蛋白(OprD)的缺失或减少^[12-13],可能因为 β -内酰胺类抗菌药物可诱导 PA 产生灭活酶及使药物作用靶点改变,引起 β -内酰胺类药物之间的交叉耐药^[14]。另一方面,头孢哌酮/舒巴坦可通过升高外排泵(MexD)和降低 OprD,将敏感的 PA 诱导成多重耐药 PA,甚至是耐碳青霉烯 PA^[15]。故在临床上,除了尽量减少对碳青霉烯类的使用外,同时也要有效控制对三代头孢菌素的使用。PA 对庆大霉素的耐药率与氨基糖苷类的 DDDs 呈正相关,与头孢哌酮/舒巴坦和美罗培南的 DDDs 呈负相关;PA 对阿米卡星的耐药率与头孢吡肟的 DDDs 呈负相关。表明氨基糖苷类抗菌药物对 PA 的耐药率与 β -内酰胺类具有相关性,这也与文献结论相似^[9,16]。PA 对氨基糖苷类抗菌药物的耐药机制有氨基糖苷修饰酶钝化作用、外膜通透降低、外排泵高表达、靶位突变或甲基化修饰和核开关调控^[17]等,其相关性是否与 β -内酰胺类抗菌药物调控上述机制有关,还有待进一步研究。

研究表明,院内耐药病原菌的增加与患者使用抗菌药物特别是广谱抗菌药物如 β -内酰胺类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类等具有相关性。且院内病原菌的敏感性不仅受到一种抗菌药物使用的影响,其与多种抗菌药物使用有关^[18]。这也与本研究结果一致。国内外的研究显示,细菌耐药率与抗菌药物 DDDs 相关性研究的差异较大,这是因为细菌耐药机制复杂,受多种因素影响。故单纯控制抗菌药物的使用并不能完全减少耐药率的上升,还需与控制医院感染、规范无菌操作、加强病房环境监测等制度和措施相结合,才能遏制耐药的发生。

本研究还存在一定局限性,如仅纳入抗菌药物 DDDs 的因素,忽略了细菌本身具有的交叉耐药性;且仅对本院 PA 耐药性和抗菌药物 DDDs 的整体情况进行了统计、分析,没有针对各科室具体情况进行深入探讨。

参考文献

- [1] 熊丽蓉,龚雅丽,刘耀.某院 2006—2017 铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(20):2511-2513.
- [2] 李耘,吕媛,郑波,等.中国细菌耐药监测研究 2017—2018 革兰氏阴性菌监测报告[J].中国临床药理学杂志,2019,35(19):2508-2528.
- [3] 谢清,周颖,崔一民,等.抗菌药物使用量与大肠埃希菌耐药率相关性分析[J].中国临床药理学杂志,2019,35(12):1237-1240.
- [4] JOSEPH N M, BHANUPRIV A B, SHEWADE D G, et al. Relationship between antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in Escherichia coli and Klebsiella pneumonia isolates[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(2):8-12.
- [5] 李婷婷,韩冠英.某院铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用量的相关性分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(19):1689-1693.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-second informational supplement. CLSI document M100-S22[S]. Wayne, PA: CLSI, 2017.
- [7] 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.
- [8] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [9] 蒙光义,周丽娟,梁翠玲,等.铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用强度的相关性研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(1):87-91.
- [10] 盛雪鹤,许锦英,王幼林,等.某三级医院常见细菌耐药性与抗菌药物使用相关性分析[J].中国临床药理学与治疗学,2019,24(7):778-785.
- [11] 余斌,解雪峰,杨婷,等.某三甲医院铜绿假单胞菌耐药性与抗菌药物使用强度的相关性研究[J].中国医院药学杂志,2019,39(5):521-524.
- [12] 杨菁菁,艾效曼,胡云建,等.泛耐药铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药机制研究[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(1):14-18.
- [13] 郭仲辉,黎毓光,卓超.抗生素压力下铜绿假单胞菌耐药机制变化的动态研究[J].中国抗生素杂志,2010,35(9):715-720. (下转第 3109 页)

异常率,减少肢体功能损伤,并有效避免术中患者体位移动,同时降低术后并发症发生率。

参考文献

- [1] 孙克桂,王月青,周伟伟,等.基于正中神经体感诱发电位的监测对侧卧位颅脑手术侧上肢体位的持续性改进[J].立体定向和功能神经外科杂志,2018,31(5):315-317.
- [2] 田渤涛,李世圆,周庆伟,等.侧卧位神经外科手术非受压侧上肢约束带的制作与应用[J].中华现代护理杂志,2018,24(28):3448-3451.
- [3] 张逵,邓学云,李林,等.头偏仰卧位与侧卧位在后颅窝手术中的应用对比[J].华南国防医学杂志,2019,33(10):681-684.
- [4] 苏清彬,石冰,陈玮玮.两种体位在痉挛性斜颈三联术中的效果比较及护理[J].护士进修杂志,2019,34(19):1801-1803.
- [5] 王耀娟,房会娥,朱美琴,等.坐位与侧卧位排痰对神经外科气管切开患者通气功能的影响研究[J].护理学报,2018,25(6):54-57.
- [6] 孙克桂,王月青,张学琴,等.改良术侧上肢体位在神经外科侧卧位手术中的应用[J].护理研究,2019,33(10):1803-1805.
- [7] 徐秀珍,王芝静,孙杰,等.集束化护理在神经外科侧卧位手术患者体位安置与压疮防护中的应用[J].现代中西医结合杂志,2020,29(15):1687-1690.
- [8] 王耀娟,周松茂,施景芳,等.不同体位排痰对缩短神经外科患者气管套管留置时间的影响[J].中国实用护理杂志,2018,34(23):1788-1791.
- [9] 陈日玉,吴艳,林琼.重度颅脑外伤术后持续性昏迷患者的体位护理[J].西南国防医药,2019,29(5):619-620.
- [10] 王耀娟,施景芳,周松茂,等.神经外科气管切开患者坐位与侧卧位排痰效果比较[J].护理学杂志,2018,33(4):35-37.
- [11] 柏艳芳,杨天珍,刘梅丽,等.抽真空塑型垫在胸科手术患者侧卧位安置中的应用[J].中华现代护理杂志,2019(22):2820-2824.
- [12] 甄文瑞,肖顺武,犹春跃,等.颅脑外伤去骨瓣减压术后体位对颅内压及脑血流速度的影响[J].遵义医学院学报,2019,42(3):306-310.
- [13] 王耀娟,周松茂,施景芳,等.不同体位咳嗽对气管切开术后继发肺部感染患者体温恢复的影响[J].中国临床神经外科杂志,2019,24(6):367-369.
- [14] 田渤涛,周庆伟,张瑞芹,等.神经外科侧卧位手术太空沙体位垫的设计与应用[J].中华现代护理杂志,2018,24(23):2808-2810.
- [15] 袁航,王莺.神经外科患者手术室获得性压力性损伤的发生率及影响因素分析[J].老年医学与保健,2018,24(6):605-607.
- [16] 余菲,孙晓阳.基于舒适护理的保护性约束在神经外科躁动患者中的应用[J].医学临床研究,2019,36(10):2070-2072.
- (收稿日期:2021-01-11 修回日期:2021-04-27)
- (上接第 3105 页)
- [14] 赵凝秋,刘聪,薛云新,等.细菌对抗菌化合物的交叉与共耐药研究[J].中国抗生素杂志,2021,46(1):11-19.
- [15] 梁卓政,冯定云,吴文斌,等.头孢哌酮钠舒巴坦钠诱导对铜绿假单胞菌的耐药性影响[J].新医学,2020,51(2):121-126.
- [16] 王超,郭帅,郭佳亮,等.铜绿假单胞菌耐药率与抗菌药物使用情况的相关性分析[J].中国药业,2019,28(23):78-81.
- [17] 屈艳,张崇,曹开源,等.耐氨基糖苷类铜绿假单胞菌相关耐药基因的研究[J].中国抗生素杂志,2012,37(7):501-506.
- [18] RIOU M, CARBONNELLE S, AVRAIN L, et al. In vivo development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract of intensive care unit patients with nosocomial pneumonia and receiving antipseudomonal therapy [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 36(6): 513-522.
- (收稿日期:2020-07-29 修回日期:2021-03-24)