

下呼吸道非发酵菌感染特征与药物敏感性分析

瞿良¹, 王惠莹¹, 夏正武¹, 李云¹, 罗成富²

(1 中国人民解放军昆明总医院, 云南 昆明 650032; 2 云南省武警边防总队医院, 云南 昆明 650031)

[摘要] 目的 分析某院下呼吸道感染非发酵菌的细菌分布及药敏情况。方法 对 2006 年 1 月—2008 年 12 月发生下呼吸道非发酵菌感染的 648 例病例资料进行统计分析。结果 分离率居前 4 位的非发酵菌分别为铜绿假单胞菌(277 株, 42.75%)、鲍曼不动杆菌(158 株, 24.38%)、嗜麦芽窄食单胞菌(59 株, 9.10%)、洋葱伯克霍尔德菌(47 株, 7.25%)。临床分布以患者平均年龄较大的地方干部病房(261 株, 40.28%)和军队高干病房(120 株, 18.52%)为主, 此外是呼吸内科(111 株, 17.13%)、重症监护室(96 株, 14.81%)等。在几种主要致病菌中, 铜绿假单胞菌对阿米卡星和亚胺培南等敏感性较高; 鲍曼不动杆菌对亚胺培南、环丙沙星、阿米卡星以及含 β -内酰胺抑制剂的抗菌药物敏感; 嗜麦芽窄食单胞菌对多数抗菌药高度耐药, 仅对复方磺胺甲噁唑较为敏感; 洋葱伯克霍尔德菌耐药率较高, 对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等表现出一定敏感性。结论 非发酵菌为医院下呼吸道感染的重要致病菌, 且大部分耐药较为严重; 不同菌种对抗菌药物的敏感性有较大差异, 临床治疗应根据药敏结果及该菌耐药机制合理用药。

[关键词] 呼吸道感染; 下呼吸道; 非发酵菌; 医院感染; 微生物敏感性试验; 抗药性; 微生物

[中图分类号] R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2010)03-0192-05

Characteristics and drug sensitivity of non-fermentative bacteria in lower respiratory tract infection

QU Liang¹, WANG Hui-xuan¹, XIA Zheng-wu¹, LI Yun¹, LUO Cheng-fu² (1 Kunming General Hospital of People's Liberation Army, Kunming 650032, China; 2 Yunnan Border Police Hospital, Kunming 650031, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the distribution and drug sensitivity of non-fermentative bacteria in lower respiratory tract infection. **Methods** Sixty hundred and forty-eight cases with non-fermentative bacterial lower respiratory tract infection between January, 2006 and December, 2008 were analysed. **Results** The first four isolated non-fermentative bacteria were *Pseudomonas aeruginosa* (277 strains, 42.75%), *Acinetobacter baumannii* (158 strains, 24.38%), *Stenotrophomonas maltophilia* (59 strains, 9.10%) and *Burkholderia cepacia* (47 strains, 7.25%). Infection cases mainly distributed in local officials wards (261 strains, 40.28%) and military cadres wards (120 strains, 18.52%) with the older average age of patients, department of respiratory medicine (111 strains, 17.13%) and intensive care unit (96 strains, 14.81%) also had a higher isolation rates. *Pseudomonas aeruginosa* was sensitive to amikacin and imipenem; *Acinetobacter baumannii* was sensitive to imipenem, ciprofloxacin, amikacin and antimicrobial agents with β -lactamas inhibitors; *Stenotrophomonas maltophilia* was strongly resistant to multiple antimicrobial agents, but sensitive to sulfamethoxazole/trimethoprim only. *Burkholderia cepacia* had higher drug-resistant rate, but was sensitive to piperacillin/tazobactam and cefoperazone/sulbactam. **Conclusion** Nonfermentative bacteria are important pathogen in nosocomial lower respiratory tract infection, and most of them are serious drug resistant, drug sensitivity varies with different types of strains, clinical treatment should be based on antimicrobial susceptibility tests and mechanisms of drug resistance.

[Key words] respiratory tract infection; lower respiratory tract; nonfermentative bacteria; nosocomial infection; antimicrobial susceptibility tests; drug resistance, microbial

[收稿日期] 2009-10-15

[作者简介] 瞿良(1972-), 男(汉族), 陕西省西安市人, 主治医师, 主要从事微生物及分子生物学研究。

[通讯作者] 瞿良 E-mail: quliang.112quliang@yahoo.com.cn

[Chin Infect Control, 2010, 9(3): 192 - 195, 191]

非发酵菌是指一群不发酵葡萄糖或仅以氧化形式利用葡萄糖的需氧或兼性厌氧、无芽孢的革兰阴性杆菌,是一类存在于自然界的腐生菌,多为条件致病菌,常造成医院感染。近年来,随着介入性诊疗技术的开展和新型抗菌药物的广泛应用,非发酵菌感染的发生率和耐药性都有增加趋势。这些细菌由于细胞膜通透性障碍而对多种抗菌药物天然耐药,加之这些菌株极易产生获得性耐药,故其普遍存在多药耐药现象,给临床治疗带来很大的困难。

临床上非发酵菌主要检出于患者的痰液、咽拭子,其次是脓性分泌物、穿刺液、尿液等,脑脊液和血液中偶见。非发酵菌致病菌的分布和组成也在不断发生着变化,因此,应加强对该类细菌的监测工作。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 菌株分离自我院 2006 年 1 月—2008 年 12 月间门诊和住院患者送检的痰液标本(患者咳痰及纤维支气管镜吸痰),共 648 株,剔除分离自同一患者具有相同药敏结果的同一菌株。

1.2 标本采集及处理 采集标本前,嘱患者用清水漱口数次,以除去口腔内大部分杂菌。采用自然咳痰法时,让患者用力自气管深部咳出痰液至无菌的痰盒内;采用支气管镜下采集法时,则直接在纤维支气管镜下采集痰及分泌物标本。对送检痰标本首先进行镜检,以白细胞 >25 个/低倍镜视野,鳞状上皮细胞 <10 个/低倍镜视野为合格标本,于无菌环境中接种培养合格标本。

1.3 培养基及试剂 培养基采用血琼脂平板、中国蓝平板,药敏试验采用水解酪蛋白-琼脂(M-H)平板。所用平板均按照《全国临床检验操作规程》的配方和制做方法自制。细菌生化鉴定管及相关试剂购于杭州天和微生物试剂有限公司。

1.4 培养方法 无菌环境中,直接挑取痰液标本或经无菌盐水洗涤并充分研磨的痰标本分别接种于血平板、中国蓝平板和巧克力平板,经 $(35 \pm 1)^\circ\text{C}$ 培养 18~24 h 后观察结果。

1.5 菌种鉴定及药敏分析 采用手工鉴定与仪器相结合的方法。标本经分离培养后,通过革兰染色镜下观察以及氧化酶试验、克氏双糖试验(KIA)、葡萄糖氧化发酵试验(O/F)和动力试验进行初步分群,最后采用微量细菌生化鉴定管进行菌种鉴定。药敏定

性采用 K-B 纸片琼脂扩散法,定量采用美国 BD PHEONIX™ 100 细菌鉴定及药敏系统。试验中所采用的药敏纸片有:阿米卡星($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、氨基糖苷类($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、头孢噻肟($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、头孢他啶($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、头孢唑啉($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、环丙沙星($5 \mu\text{g}/\text{片}$)、亚胺培南($10 \mu\text{g}/\text{片}$)、头孢吡肟($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、复方磺胺甲噁唑($23.75/1.25 \mu\text{g}/\text{片}$)、左氧氟沙星($5 \mu\text{g}/\text{片}$)、头孢曲松($30 \mu\text{g}/\text{片}$)、头孢哌酮/舒巴坦($75/30 \mu\text{g}/\text{片}$)、头孢他啶/舒巴坦($30/10 \mu\text{g}/\text{片}$)、哌拉西林/他唑巴坦($100/10 \mu\text{g}/\text{片}$)。

1.6 质控菌株及结果判读 参考菌株包括:金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、大肠埃希菌 ATCC 25922 和铜绿假单胞菌 ATCC 27853。结果判读按照《全国临床检验操作规程》(第 3 版)和美国临床实验室标准化研究所(CLSI)制定的标准进行。

2 结果

2.1 非发酵菌的菌种分布 在临床各类送检标本中共分离出非发酵菌 708 株,其中痰标本分离 648 株,占所分离非发酵菌总数的 91.53%。痰标本中分离率居前 4 位的菌株分别为铜绿假单胞菌 277 株(42.75%),鲍曼不动杆菌 158 株(24.38%),嗜麦芽窄食单胞菌 59 株(9.10%),洋葱伯克霍尔德菌 47 株(7.25%)。非发酵菌菌种构成比见表 1。

表 1 2006 年 1 月—2008 年 12 月下呼吸道非发酵菌感染患者菌种构成

Table 1 Constitutional ratio of lower respiratory tract infection with nonfermentative bacteria between January, 2006 and December, 2008

细菌种类	株数	构成比(%)
铜绿假单胞菌	277	42.75
鲍曼不动杆菌	158	24.38
嗜麦芽窄食单胞菌	59	9.10
洋葱伯克霍尔德菌	47	7.25
产碱假单胞菌	36	5.56
醋酸钙不动杆菌	28	4.32
恶臭假单胞菌	12	1.85
溶血巴斯德菌	9	1.39
荧光假单胞菌	9	1.39
其他菌种	13	2.01
合计	648	100.00

2.2 下呼吸道感染非发酵菌的临床分布 在全部

送检科室中,下呼吸道感染非发酵菌所占构成比以地方干部病房最高,共检出 261 株(40.28%);其次为军队高干病房检出 120 株(18.52%),呼吸内科检出 111 株(17.13%),重症监护室(ICU)检出 96 株

(14.81%),其他科室检出 60 株(9.26%)。

2.3 非发酵菌的药敏试验结果 几种主要致下呼吸道感染非发酵菌的药敏试验结果见表 2。

表 2 下呼吸道感染主要致病非发酵菌的药物敏感性(株,%)

Table 2 Antimicrobial susceptibility of nonfermentative bacteria in lower respiratory tract infection (strain,%)

抗菌药物	铜绿假单胞菌 (n=277)	鲍曼不动杆菌 (n=158)	嗜麦芽窄食单胞菌 (n=59)	洋葱伯克霍尔德菌 (n=47)
阿米卡星	231(83.39)	110(69.62)	7(11.86)	6(12.77)
氨基糖甙	23(8.30)	17(10.76)	5(8.47)	11(23.40)
头孢噻肟	40(14.44)	29(18.35)	5(8.47)	11(23.40)
头孢他啶	176(63.54)	92(58.23)	10(16.95)	25(53.19)
头孢吡辛	22(7.94)	31(19.62)	0(0.00)	10(21.28)
环丙沙星	117(42.24)	83(52.53)	15(25.42)	16(34.04)
亚胺培南	201(72.56)	142(89.87)	0(0.00)	19(40.43)
头孢吡肟	89(32.13)	78(49.37)	11(18.64)	21(44.68)
复方磺胺甲噁唑	38(13.72)	55(34.81)	40(67.80)	24(51.06)
左氧氟沙星	60(21.66)	66(41.77)	10(16.95)	21(44.68)
头孢曲松	29(10.47)	40(25.32)	5(8.47)	11(23.40)
头孢哌酮/舒巴坦	179(64.62)	101(63.92)	21(35.59)	30(63.83)
头孢他啶/舒巴坦	188(67.87)	100(63.29)	15(25.42)	28(59.57)
哌拉西林/他唑巴坦	143(51.62)	76(48.10)	17(28.81)	32(68.09)

3 讨论

非发酵菌是医院感染中一组很重要的病原菌,对多种抗菌药物耐药,治疗十分困难。对多种抗菌药物天然耐药以及使用抗菌药物后又极易产生获得性耐药,是非发酵菌耐药性的一个重要特点^[1]。非发酵菌的耐药机制相当复杂,现已知的主要有:(1)改变青霉素结合蛋白(PBPs)结构和功能,降低其与抗菌药物的亲和力;(2)降低外膜的通透性;(3)产生β-内酰胺酶;(4)产生氨基糖苷类修饰酶;(5)表达细胞外膜主动外排系统^[2]。其中,β-内酰胺酶的产生是非发酵菌最主要的耐药机制,它可由β-内酰胺抗菌药物诱导生成。此外,铜绿假单胞菌可生成 AmpC 酶、质粒介导酶、碳青霉烯酶^[3];鲍曼不动杆菌可产生质粒介导的 TEM-1、TEM-2 及染色体介导的 AmpC 型头孢菌素酶^[4];嗜麦芽窄食单胞菌可产生 L1 和 L2 酶(L1 为金属酶,L2 为头孢菌素酶),L1 是介导嗜麦芽窄食单胞菌耐药的主要因素,L1 和 L2 均可同时被诱导生成,其中亚胺培南为强诱导剂,表现为对几乎所有β-内酰胺类抗菌药物耐药^[5]。介导β-内酰胺酶的质粒还可通过接合、转导、转化等方式在菌种间传递,产生耐药性的传播^[6]。

非发酵革兰阴性杆菌依次为:铜绿假单胞菌(42.75%)、鲍曼不动杆菌(24.38%)、嗜麦芽窄食单胞菌(9.10%)、洋葱伯克霍尔德菌(7.25%),此结果与国内文献报道^[2,7]一致。非发酵病原菌主要分离自呼吸道痰标本(91.53%),提示呼吸系统极易感染非发酵革兰阴性杆菌。

几种主要的非发酵致病菌主要分离于干部科、呼吸内科和 ICU 等。这些病区的患者大多有较重的基础疾病病史,多为住院接受大量广谱或超广谱抗菌药物、放(化)疗药物以及免疫抑制剂和介入性等医疗操作的老年、免疫力低下、危重患者,且合并多种病菌的感染,病原菌表现出多重高度耐药。非发酵菌已成为危及患者生命的重要病原菌,应引起临床医生的足够重视。

近年来,铜绿假单胞菌对多种抗菌药物耐药严重,其耐药的主要机制是产生多种灭活抗菌药物的酶(如质粒介导 AmpC 酶、超广谱β-内酰胺酶、碳青霉烯酶等)和多种药物外排泵(如 MexAB-OrpM),以及使膜通透性降低等^[8-9]。在本研究中,铜绿假单胞菌对多数头孢类药物表现出高度耐药性,如对头孢噻肟、头孢吡辛的敏感率均<15%,仅对头孢他啶具有相对良好的敏感性(63.54%)。阿米卡星(敏感率 83.39%)和亚胺培南(敏感率 72.56%)对铜绿假单胞菌具有较高的抗菌能力,此结果与黄佩芬

2006—2008 年期间,我院临床分离的几种常见

等^[10]报道相似。临床疑似该菌感染时,在实验室确诊之前可先试用阿米卡星和亚胺培南来控制病情。但随着铜绿假单胞菌感染率和耐药株的不断增加,以及抗菌药物的广泛使用,该菌对亚胺培南的耐药率也在明显上升^[11]。鉴于此,国外有学者建议亚胺培南应用于多种微生物混合感染(特别是合并厌氧菌感染)或在铜绿假单胞菌对其他抗菌药物产生耐药时使用^[12],以减少细菌对亚胺培南耐药。

不动杆菌属细菌极易通过质粒结合方式获得耐药性^[10],其耐药机制仍是以产生 β -内酰胺酶为主;此外,*gyrA* 和 *parC* 基因突变导致拓扑酶 II 和拓扑异构 IV 结构改变^[8],使其对氨基糖苷类和喹诺酮类药物产生耐药;还通过降低外膜通透性、产 OXA-23 碳青霉烯酶、减少外膜蛋白、提高 AmpC 酶表达、PBPs 缺失^[13]等多方面使其耐药性不断增加。本研究显示,亚胺培南(敏感率 89.87%)对鲍曼不动杆菌具有较强的灭菌活性,但为防止不动杆菌属细菌耐药株增多,应控制该药的临床使用率。此外,鲍曼不动杆菌对大多数头孢类药物的敏感性相对较低,这与喻华等^[8]对鲍曼不动杆菌耐药性的监测报道接近。舒巴坦、他唑巴坦等对细菌 β -内酰胺酶具有抑制作用,可明显增强头孢类药物对临床多重耐药菌的抗菌活性^[14],如头孢哌酮/舒巴坦(敏感率 63.92%)、头孢他啶/舒巴坦(敏感率 63.29%)对鲍曼不动杆菌均具有较好的敏感性。因此,临床上多建议使用含有一种 β -内酰胺酶抑制剂的复方合剂,如头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/舒巴坦等可作为一线选择药物。

嗜麦芽窄食单胞菌的耐药机制相对复杂。该菌生成能水解青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类抗菌药物的 L1 金属酶,该酶活性不能被 β -内酰胺酶抑制剂如克拉维酸抑制;而产生的主要水解头孢菌素类、单环头孢菌素类抗菌药的头孢菌素酶 L2,其活性可被 β -内酰胺酶抑制剂抑制^[5];生成的天然修饰酶可使氨基糖苷类抗菌药物水解,表现出对氨基糖苷类药物天然耐药;此外,嗜麦芽窄食单胞菌还可改变外膜蛋白的通透性,引起其对阿米卡星、庆大霉素的高度耐药^[15]。表 3 中药敏结果显示,嗜麦芽窄食单胞菌对多数抗菌药物耐药严重,表现出对亚胺培南天然耐药,仅对复方磺胺甲噁唑敏感性(67.80%)相对较高,此结果与毛盛尧等^[16]报道一致。为达到较好的抗菌效果,临床可选用替卡西林/克拉维酸与复方磺胺甲噁唑联合应用治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染。有实验表明^[17],复方磺胺甲噁唑与替卡西林/克拉维

酸联合应用,在体外有 100% 的协同作用;与环丙沙星联合应用,有 77% 的协同作用。

洋葱伯克霍尔德菌的临床分离率不断增加,且该菌的耐药率较高,可能与近年来碳青霉烯类及头孢哌酮/舒巴坦等抗菌药物的应用有关^[2]。该菌对含 β -内酰胺酶抑制剂的复方合剂表现出一定敏感性,如哌拉西林/他唑巴坦(敏感率 68.09%)、头孢哌酮/舒巴坦(敏感率 63.83%),此结果类同于罗燕萍等^[18]的报道。临床治疗洋葱伯克霍尔德菌引起的感染时,可考虑选用哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等菌株敏感药物。

通过对结果分析对比可知,在细菌药敏鉴定报告发出之前,含酶抑制剂的复方型抗菌药物头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦以及头孢他啶、环丙沙星等可作为临床治疗疑似非发酵菌感染的首选药物;亚胺培南虽然对多种非发酵菌菌种能发挥较好的药物活性,鉴于对其耐药的的非发酵菌呈逐年增加趋势,临床上不应将其作为一线药物选用。研究中发现氨曲南、头孢噻肟和头孢呋辛等药物对大部分非发酵菌的抗菌活性较低。另外,与广谱头孢菌素类药物相比,氨曲南的药性不够稳定^[19]。因此,在临床治疗中,应避免使用这类药物,以免造成病情拖延或加重。同时,应及时送检患者相关标本,明确病原菌,根据药敏结果对使用药物进行调整,以达到降低治疗成本、提高治愈率的目的。

参考文献

- [1] 张军民,赵莉萍,吴坚,等.嗜麦芽窄食假单胞菌简易鉴定方法探讨[J].中华检验医学杂志,1998,21(2):115.
- [2] 陈淑兰,路娟,宋熙瑶,等.常见非发酵菌的临床分布与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2008,18(4):589-591.
- [3] 常东,蒋伟,魏华,等.多重耐药铜绿假单胞菌超广谱 β -内酰胺酶基因研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(9):961-964.
- [4] 陈榆,黄文密,单浩,等.1999—2003 年鲍氏不动杆菌耐药变迁与 β -内酰胺酶表型及基因型检测[J].中华医院感染学杂志,2005,15(1):12-16.
- [5] Avison M B, Higgins C S, Ford P J. Differential regulation of L1 and L2 beta-lactamase expression in *Stenotrophomonas maltophilia* [J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49(2): 387-389.
- [6] 王继东,金辉,糜祖煌,等.医院感染铜绿假单胞菌菌株亲缘性分析[J].中华医院感染学杂志,2006,16(12):1337-1339.
- [7] 严碧琼,高英鸿,冯汉斌,等.321 株非发酵革兰阴性杆菌的耐药性报道[J].中华医院感染学杂志,2008,18(1):97-98.
- [8] 喻华,刘华,颜英俊,等.2003 年~2007 年非发酵革兰阴性杆菌的耐药性变迁[J].实验与检验医学,2008,26(5):489-492.

染。各种侵袭性操作等因素使患者对各种病原体(包括真菌)的易感性增加。真菌感染一旦发生,则会加重病情,使病情及治疗变得复杂,病死率高,亦称“临终感染”。

本组 60 例重症肝病合并医院真菌感染患者的临床分析发现,医院真菌感染部位以肠道为主,占 50.60%;其次为上呼吸道、下呼吸道、腹腔、泌尿道和血液,与国内张春兰等^[3]报道的以上呼吸道真菌感染为主(45.33%)有所不同,可能与我们让重症肝病者常规应用 3%碳酸氢钠清洁口腔有关。本组病例医院真菌感染率为 12.37%,与陈小苹等^[4]报道的 14.2%相近,说明本地区真菌感染在重症肝炎患者中发生率较高,应引起临床医生的重视。

本组病例医院感染真菌以假丝酵母菌属为主,占 61.67%;其次为近平滑假丝酵母菌、热带假丝酵母菌等。尚未分离到毛霉菌及曲霉菌,可能与此 2 种真菌感染发病率较低及培养技术有关。临床工作中,需重视毛霉菌及曲霉菌感染的发生。

合并医院真菌感染的重症肝病者病死率明显高于无医院真菌感染患者,表明医院真菌感染可导致肝细胞进一步破坏,患者病情加重,病死率增高。

重症肝病者在治疗过程中出现不能用原发病

解释的发热、咳嗽胸闷、腹胀及心率增快等症状和体征或病情稍稳定后又突然恶化,特别是伴有外周血白细胞计数或中性分叶核粒细胞比例增高,抗菌药物治疗无效时应高度警惕医院真菌感染的发生。国外报道^[5]重症肝病医院真菌感染发生率明显增加。预防及控制医院真菌感染可降低重症肝病患者的病死率。严格掌握抗菌药物使用的指征及缩短应用时间是预防与控制医院真菌感染的关键。

[参考文献]

- [1] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志, 2001, 11(1): 13-14.
 - [2] 郑明新, 高绪文. 医院感染[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 7-8.
 - [3] 张春兰, 陈万山, 范慧敏, 等. 150 例重症肝病合并院内真菌感染的病例分析[J]. 热带医学杂志, 2005, 5(5): 589-592.
 - [4] 陈小苹, 陈学福. 重型肝炎患者医院内真菌感染——附 31 例报告[J]. 新医学, 2004, 35(9): 543-545.
 - [5] Beck Sague C, Jarvis W R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infection in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infection Surveillance System[J]. J Infect Dis, 1993, 167(5): 1245-1251.
-
- (上接第 195 页)
- [9] [美] P. R. 默里, F. C. 特诺维, E. J. 巴伦, 等. 临床微生物学手册[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 2131-2145.
 - [10] 黄佩芬, 黄源春. 常见非发酵 G⁻ 杆菌的体外抗菌活性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2003, 13(12): 1174-1176.
 - [11] 贾坤如, 胡龙华, 胡晓彦, 等. 革兰阴性杆菌对亚胺培南耐药率变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(1): 92-94.
 - [12] Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, et al. Multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(1): 43-48.
 - [13] Fernández-Cuenca F, Martínez-Martínez L, Conejo M C, et al. Relationship between beta-lactamase production, outer membrane protein and penicillin-binding protein profiles on the activity of carbapenems against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(3): 565-574.
 - [14] McLaughlin J C, Harry A L, Fuchs P C, et al. In vitro activity of five beta-lactam/ beta-lactamase inhibitor combinations against consecutive isolates of the Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Antimicrob Chemother, 1994, 33(2): 223-230.
 - [15] 谢翠娥, 何周文, 王北冰. 嗜麦芽窄食假单胞菌在下呼吸道感染中的耐药分析[J]. 南华大学学报, 2005, 33(4): 529-531.
 - [16] 毛盛尧, 朱幼珠, 张翊. 医院感染常见非发酵革兰阴性菌的临床分布和耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(6): 694-696.
 - [17] Poulos C D, Matsumura S O, Willey B M, et al. In vitro activities of antimicrobial combination against *Stenotrophomonas maltophilia* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(10): 2220-2223.
 - [18] 罗燕萍, 张军民, 刘丽, 等. 洋葱伯克霍尔德菌对 29 种抗生素的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(10): 731-733.
 - [19] Fass R J, Barnishan J, Solomon M C, et al. In vitro activities of quinolones, beta-lactams, tobramycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative gram-negative bacilli[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(6): 1412-1418.