

尿路感染抗菌药物治疗的进展

Advances in antimicrobial therapy for urinary tract infection

谢景超(XIE Jing-chao)

(中南大学湘雅二医院, 湖南 长沙 410011)

(The Second Xiangya Hospital, Changsha 410011, China)

[关键词] 尿路感染; 泌尿系感染; 抗菌药物; 抗药性; 微生物; 合理用药; 治疗

[中图分类号] R691.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2010)03-0219-05

广泛使用抗菌药物后诱发耐药与多重耐药现象已十分严重。对产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)革兰阴性(G^-)菌、多重耐药铜绿假单胞菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)及耐万古霉素肠球菌(VRE)尿路感染的治疗十分困难。在多重耐药病原菌尿路感染高发区必须掌握本部门耐药动向,及时调整用药方案,既要使临床取得良好的疗效,又要能阻遏耐药菌株扩散。

1 尿路感染常见病原菌的耐药动向

20 世纪 40 年代首次证实大肠埃希菌产 β -内酰胺酶^[1];近 10 年来大肠埃希菌产 CTX-M 型 ESBLs 全球扩散^[2];2005 年报道各种需氧 G^- 菌可以产 ESBLs, TEM 型 >130 种, SHV 型 >50 种, 另外还有其它 β -内酰胺酶(如 AmpC 酶及碳青霉烯类等), 至今总共有 >200 种 β -内酰胺酶, 可使大多数 β -内酰胺类药物失去抗菌活性, 造成对多重耐药 G^- 菌感染治疗困难^[1,3]。我国江苏省报道尿源性大肠埃希菌耐药问题严重, 对萘啶酸、美洛西林、氨苄西林、四环素及复方磺胺甲噁唑(SMZco)耐药最常见^[4]。对 SMZco 及/或喹诺酮类耐药的尿源性大肠埃希菌还可因产 ESBLs 引起对大多数强而广谱的头孢菌素耐药^[5]。我国广东省报道大肠埃希菌产 β -内酰胺酶阳性率 88.84%, ESBLs 阳性率 59.14%, 碳青霉烯酶阳性率 1.9%, 并可对其他药物交叉耐药^[6]。西班牙 11 所医院对社区大肠埃希菌产与不产 ESBLs 菌株的对比研究表明^[7], >60 岁、女性、糖尿

病、复发性尿路感染、尿路侵犯性操作、门诊追踪 ≥ 2 次及有使用氨基青霉素类、头孢菌素类或喹诺酮类药物史, 是诱发产 ESBLs 菌株流行的危险因素, 并可预测产 ESBLs 菌株引起的尿路感染。

铜绿假单胞菌是医院复杂尿路感染的重要病原菌之一, 碳青霉烯类药物对耐药的 G^- 菌具有独特的抗菌活性, 但铜绿假单胞菌可以由于产 β -内酰胺酶(碳青霉烯酶类)、外膜渗透性改变及泵出机制引起对碳青霉烯类药物耐药^[5]。铜绿假单胞菌产生强力泵出机制 Mex AB-Opr M 引起对大多数 β -内酰胺类、喹诺酮类、四环素、氯霉素及 SMZco 固有耐药, 还可由于突变表达 Mex CD-Opr J 及 Mex EF-Opr N 非体质性泵出机制诱发耐药^[3]。全国医院感染监控网医院收集 1999—2007 年的铜绿假单胞菌 3 090 株进行亚胺培南药敏试验, 耐药率为 30.42%; 对亚胺培南耐药的铜绿假单胞菌, 对美罗培南的耐药率达 83.33%^[8]。近来研究还表明^[5], 铜绿假单胞菌多重耐药株还可进一步扩散, 这些 β -内酰胺酶基因可以传播给其他需氧 G^- 菌, 并在其间相互传播; 而渗透性改变及泵出机制亦可引起对其他抗菌药物耐药, 这些对大多数强力抗菌药物耐药的倾向已扩散至医院及社区的肠杆菌科细菌家族(如克雷伯菌属、大肠埃希菌及肠杆菌属), 诱发对碳青霉烯类药物耐药, 造成更为可怕的后果。有些地区由于 G^- 菌(主要为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌)多重耐药株感染治疗失败, 导致重新使用多粘菌素类药物, 随之偶可诱发对所有抗菌药物(包括多粘菌素类)耐药的菌株, 称为全耐药

[收稿日期] 2009-06-22

[作者简介] 谢景超(1932-), 男(汉族), 浙江省临海县人, 教授, 主要从事老年医学研究。

[通讯作者] 谢景超 E-mail: decca2cd@yahoo.com.cn

G⁻ 菌^[9]。

G⁺ 球菌(葡萄球菌属及肠球菌属)引起的尿路感染或定植约占尿培养的 10%~15%,更好发于留置导尿管的患者^[10]。金黄色葡萄球菌尿路感染多见于尿路侵袭性操作后或血源性累及肾脏,可因其产 β -内酰胺酶(青霉素酶)及低亲和力的青霉素结合蛋白 2a(PBP2a)诱发 MRSA^[5]。医院 MRSA 约占金黄色葡萄球菌的 60%^[11];社区 MRSA 虽对常用口服药物克林霉素、喹诺酮类、SMZco、四环素类及利福平敏感,但已有多重耐药菌株出现,有些甚或因细菌壁增厚及肽聚糖前体末位氨基酸改变而引起对糖肽类药物敏感性降低(GISA)或耐药(GRSA),虽属少见,但由于临床实验室难以检出,且 MRSA 的药敏试验结果常与临床疗效有差别,临床上难以预测^[5,12]。

肠球菌属细菌是下消化道正常菌群之一,95%为粪肠球菌,对万古霉素敏感(VSE),而屎肠球菌则属 VRE,两者的比例随使用药物(特别是糖肽类药物)及住院时间而异。肠球菌属细菌最常引起胆道及尿路感染^[12],是医院复杂尿路感染第 2 种常见病原菌。肠球菌属体外药敏试验敏感,但治疗不一定有效,屎肠球菌 90%对万古霉素耐药,100%对氨苄西林耐药^[3,5]。近来有报道^[5],VRE 感染性心内膜炎患者使用最好的抗 VRE 药物治疗仍不能清除血中 VRE 而死亡,并认为缺乏新的抗菌药物治疗耐药的“超级菌”感染,表明有些耐药菌株感染的抗菌药物治疗已返回到抗生素前时代,是 21 世纪临床最严重的挑战。

2 治疗尿路感染的抗菌药物

2.1 SMZco SMZco 治疗非复杂尿路感染的疗效可与喹诺酮类药物相当,优于头孢菌素类药物口服剂、呋喃妥因及磷霉素,但由于大肠埃希菌耐药率高,常导致治疗失败。在耐药率>20%的地区应改用呋喃妥因、磷霉素或喹诺酮类药物^[13]。

2.2 呋喃妥因 呋喃妥因属尿路抗菌药,对所有肠杆菌科细菌及肠球菌属细菌均具弱的抗菌活性,对变形杆菌及铜绿假单胞菌无抗菌活性。该药在临床已使用 50 多年,大肠埃希菌对其的耐药率<2%,又无交叉耐药问题^[3],但其他肠杆菌科细菌对其的耐药率可高达 40.2%^[14]。口服吸收后下尿路浓度高,对大多数产 ESBLs 大肠埃希菌感染仍有效,可用于治疗对 SMZco 高耐药率地区的非复杂下尿路感染

及导尿管相关菌尿(包括 VSE/VRE 引起的感染及菌尿),但不用于全身感染及血肌酐廓清率 ≤ 30 mL/min 的患者^[3,10]。

2.3 磷霉素 磷霉素对 G⁺ 菌及 G⁻ 菌均具抗菌活性,但其强度不及 SMZco 及喹诺酮类药物,且对铜绿假单胞菌、肠球菌属及葡萄球菌属细菌的抗菌活性低。因大肠埃希菌对磷霉素的耐药率为 1%~3%^[3],其他肠杆菌科细菌耐药率为 15.6%,克雷伯菌属耐药率为 56.7%^[14],故可用来治疗对 SMZco 或喹诺酮类耐药的产 ESBLs 大肠埃希菌引起的非复杂尿路感染^[13]。西班牙(2008)报道磷霉素治疗产 ESBLs 大肠埃希菌引起的膀胱炎治愈率达 93%^[7]。

2.4 喹诺酮类药物 环丙沙星及左氧氟沙星主要对 G⁻ 菌具抗菌活性,对 G⁺ 菌的作用较弱,新开发的喹诺酮类药物对 G⁻ 菌的抗菌活性仍不及环丙沙星^[15]。环丙沙星及左氧氟沙星可作为一线药物治疗非复杂尿路感染(包括急性肾盂肾炎),尤其适用于 SMZco 高耐药率地区的患者^[13]。10 多年来,喹诺酮类药物的使用量增长,有近 50%的老年尿路感染急症首选单用喹诺酮类药物或与其他药物联合治疗^[15]。由于喹诺酮类药物的广泛使用,尿源性病原菌的耐药率明显增加,如我国湖南报道老年脑血管病后遗症伴尿路感染常见的病原菌对环丙沙星的敏感率仅 16.67%~29.82%,产 ESBLs 大肠埃希菌对氨苄西林、哌拉西林、氨基曲南、头孢唑林、头孢唑肟及环丙沙星的敏感率均为 0%^[16]。广东也报道大肠埃希菌产 ESBLs 株对环丙沙星及左氧氟沙星的耐药率均为 86.3%;肺炎克雷伯菌产 ESBLs 株对上述两药的耐药率分别为 46.2%及 50%;上述 2 种产酶株对喹诺酮类耐药率已与对 SMZco 耐药率(74%及 76.9%)相当,且产 ESBLs 株和对喹诺酮类药物耐药高度一致^[17-18]。表明我国广泛使用头孢菌素类及喹诺酮类药物后诱发耐药与多重耐药现象已十分严重,可能威胁到临床使用喹诺酮类药物治疗尿路感染的成功率。

2.5 氨基糖苷类药物 氨基糖苷类药物能在近端肾小管上皮重吸收,使肾组织的浓度高于血浓度,可一线或二线经验性选择庆大霉素或妥布霉素单用或与氨苄西林联合治疗急性非复杂尿路感染(包括肾盂肾炎)。尿源性大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌产 ESBLs 菌株对庆大霉素的耐药率分别为 68.5%及 80.8%,对阿米卡星的耐药率分别为 11.0%及 57.7%^[18]。阿米卡星对铜绿假单胞菌具高度抗菌

活性,只有一个部位对灭活酶敏感,较少诱发耐药菌株;庆大霉素及妥布霉素则有 6 个部位对灭活酶敏感,较易诱发耐药菌株。使用阿米卡星后可防止铜绿假单胞菌对庆大霉素耐药,当铜绿假单胞菌对庆大霉素耐药菌株流行时,使用阿米卡星取代后可以控制与逆转耐药现象。阿米卡星联合其他药物可用于治疗铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及鲍曼不动杆菌多重耐药菌株感染^[10]。VRE 因氨基糖苷修饰酶或核糖体突变诱发对氨基糖苷类药物高度耐药,联用 β -内酰胺类药物亦不具协同作用^[5]。

2.6 青霉素类药物 青霉素类药物长期用于临床后,大肠埃希菌产 ESBLs 株对阿莫西林的耐药率可高达 88.2%^[19],且对氨苄西林的耐药率尤高,已危及临床疗效^[3]。但氨苄西林对粪肠球菌仍具高度抗菌活性^[12],仍可单用氨苄西林治疗粪肠球菌引起的非复杂尿路感染,亦可与氨基糖苷类药物联用治疗急性非复杂肾盂肾炎^[13]。虽体外药敏试验 VSE 对青霉素敏感,但单用青霉素治疗仍可能无效,与庆大霉素联合治疗 VSE 感染可有效^[12]。阿莫西林/克拉维酸(适用于 MIC \leq 8 μ g/mL 者)^[7]、哌拉西林/他唑巴坦^[11]及替卡西林/克拉维酸^[13]均可治疗敏感 G⁻菌引起的尿路感染。美洛西林对 G⁻菌作用较强,近似哌拉西林,大肠埃希菌对其的敏感率为 95.8%。匹美西林为美西林酯,口服吸收后体内水解生成美西林,北欧国家常用来治疗非复杂急性膀胱炎,可用于治疗对 SMZco 及喹诺酮类耐药菌株感染。替莫西林是一种半合成青霉素类药物,对 β -内酰胺酶稳定,对产 ESBLs 菌株仍具抗菌活性,可用于治疗产 ESBLs 菌株引起的复杂尿路感染^[3]。

2.7 头孢菌素类药物 1~3 代头孢菌素类药物口服剂常用来治疗非复杂尿路感染,但其疗效不及 SMZco 及喹诺酮类药物^[13]。近 10 年来,全球广泛使用喹诺酮类及头孢菌素类药物,诱发大肠埃希菌产 ESBLs 株的产生与扩散^[2]。柬埔寨报道产 ESBLs 的社区尿源性大肠埃希菌对第三代头孢菌素的耐药率为 37.7%,并可对喹诺酮类及氨基糖苷类药物交叉耐药^[19]。土耳其报道一家私人医院由于抗菌药物使用不规范,尿源性大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌产 ESBLs 率为 12%,产酶菌株对 1~4 代头孢菌素及氨基曲南耐药,亦对喹诺酮类及氨基糖苷类交叉耐药^[20]。我国广东省最近报道尿源性产 ESBLs 大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌对 3~4 代头孢菌素的耐药率分别为 97.3%~98.6%及 73.1%~100%,对氨基曲南的耐药率分别为 96%及 92%,对头孢哌

酮/舒巴坦的耐药率分别为 8.2%及 19.3%^[18];产与非产 ESBLs 的大肠埃希菌对头孢替坦的耐药率分别为 0.4%及 3.6%^[6]。临床上头孢菌素类药物药敏试验示敏感,治疗后不一定都有效,不宜使用头孢菌素类药物治疗严重的产 ESBLs 菌株感染^[15]。头孢菌素类药物(头孢他啶除外)可治疗对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(MSSA)感染,不治疗 MRSA 感染,不具抗 VSE 活性(头孢哌酮除外),亦不治疗 VRE 感染^[5,10]。

2.8 碳青霉烯类药物 碳青霉烯类药物对 G⁻菌、G⁺菌及厌氧菌均具抗菌活性,除了能被碳青霉烯酶(KPC、MBL)水解外^[11],仍对其他 β -内酰胺酶(包括 AmpC 酶及 ESBLs)稳定^[3]。对头孢菌素耐药的尿源性肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的敏感率为 94%~99%^[21],碳青霉烯类药物仍常用来治疗产 ESBLs 的 G⁻菌引起的复杂尿路感染;治疗产 ESBLs 菌株脓毒症病死率 $<$ 10%^[15]。厄他培南半衰期长,可每天给药 1 次,治疗产 ESBLs 的 G⁻菌引起的社区复杂尿路感染,但不用于铜绿假单胞菌、VRE 及 MRSA 感染。亚胺培南及美罗培南可用于治疗医院 G⁻菌及 G⁺菌复杂尿路感染,但不用以治疗 VRE 及 MRSA 感染^[3]。Doripenem 为一种新剂型,治疗医院复杂尿路感染(包括肾盂肾炎)的疗效与左氧氟沙星相当,虽对 G⁺菌亦具抗菌活性,但不用于 VRE 或 MRSA 感染的治疗,对某些铜绿假单胞菌感染的抗菌活性可优于美罗培南^[3],要保留用于多重耐药 G⁻菌、多病原菌或铜绿假单胞菌严重感染的患者^[22]。因广泛使用碳青霉烯类药物后会加重诱发多种病原菌耐药及多重耐药,临床仍应注意合理使用^[3]。

2.9 多粘菌素类药物 为细菌壁去污剂,对铜绿假单胞菌及产 ESBLs 的 G⁻菌(变形菌属除外)具杀菌作用。对头孢菌素耐药的肠杆菌科细菌对多粘菌素类药物的敏感率为 83%~89%,治疗多重耐药 G⁻菌引起的复杂尿路感染具有良好的效果^[21]。由于多重耐药 G⁻菌(特别是铜绿假单胞菌)感染发病率增加,又无更有效的抗假单胞菌药物,故重新使用多粘菌素类药物来治疗多重耐药菌株引起的复杂尿路感染^[3]。现在常用的制剂有多粘菌素 B、粘菌素及甲磺酸多粘菌素 E(为粘菌素前体,在体内转变为粘菌素,有效率 83%)^[3,10],但因其肾毒性反应高达 31%,治疗后病死率可高达 46%,仍应慎用^[11]。临床上使用多粘菌素类药物后偶可诱发全耐药铜绿假单胞菌或肺炎克雷伯菌感染,则需与其他抗菌药物

(特别是碳青霉烯类)联合治疗^[9]。

2.10 达托霉素 为一种半合成环脂肽类抗生素,对 G⁻ 菌不具抗菌活性,对 G⁺ 菌具独特的抗菌活性;可使 G⁺ 菌蛋白崩解,为浓度依赖型杀菌药,治疗 MSSA、MRSA 及 VRE 引起的复杂尿路感染优于万古霉素,亦可以治疗对万古霉素敏感性降低的金黄色葡萄球菌(VISA)感染^[10]。治疗 VRE 感染的剂量要比治疗 MRSA 感染时大一倍,但要随肾功能调节剂量;对 VSE 感染的疗效与万古霉素相当^[3,10],不诱发 VRE 流行^[12]。MRSA 可因尚未完全阐明的细菌壁与膜改变/VRE 可因不明机制诱发对达托霉素耐药,VISA 菌株亦可对达托霉素不敏感^[5]。

2.11 利奈唑胺 为一种噁唑酮类合成抗菌药物,抑制细菌蛋白质合成,口服后吸收快,生物利用度 100%。可口服或静脉用药,对 G⁺ 菌具抗菌活性,对耐甲氧西林及耐喹诺酮类药物的 G⁺ 菌具抗菌作用,可用以治疗对甲氧西林及喹诺酮类耐药的 G⁺ 菌复杂尿路感染,亦可用于 VISA 感染^[3,10] 或伴全身严重 VRE 感染的治疗^[12],但其抗菌作用不比万古霉素强,还可因为 MRSA 及 VRE 23S 核糖体 RNA 突变诱发对利奈唑胺耐药^[5],伴 VISA 菌株扩散^[11]。可诱活血小板减少^[12]。

2.12 奎奴普汀/达夫普汀 主要经胆道排泄,约 15%~19%经尿排泄;对 VRE、MSSA 及 MRSA 具抗菌活性,但对粪肠球菌(如 VSE)不具抗菌活性,可以因为灭活酶及靶位改变诱发 VRE 菌株对奎奴普汀/达夫普汀耐药。可诱发肌痛^[5,12]。

2.13 糖肽类药物 尿源性 G⁺ 菌对万古霉素及替考拉宁高度敏感^[23],此 2 种药对 VSE、MSSA 及 MRSA 均具抗菌活性,但广泛使用万古霉素后可诱发 VRE 流行,并可使 MRSA 对万古霉素的 MIC 值升高,治疗时作用缓慢或无效。当 MIC ≤ 0.5 μg/mL 时,治疗 MRSA 菌血症的成功率为 55.6%,但当 MIC 为 1~2 μg/mL 时治疗仅 9.5% 成功。为遏制耐药的 G⁺ 菌流行,应限制使用糖肽类抗菌药物^[11-12]。

2.14 Tigecycline 属广谱抗菌药物,对 MRSA、VRE、多重耐药肺炎链球菌及产 ESBLs 的 G⁻ 菌均具抗菌活性,但对变形菌属、普罗威登斯菌属及假单胞菌属不具抗菌活性^[24],不诱发 VRE 流行^[12];因尿中浓度低,不宜治疗尿路感染^[3],只用于伴全身严重感染经常规治疗失败的患者^[2,4],但因血浓度低,治疗菌血症仍可能无效,且由于治疗后可诱发耐药,

故对其治疗菌血症的有效性提出质疑^[5,12]。

2.15 其他 氯霉素及多西环素亦可用于治疗敏感菌株引起的复杂尿路感染(包括伴全身严重 VRE 感染,但均不治疗铜绿假单胞菌感染)^[3,12]。其他新型药物(如 Ceftobiprole、Ceftaroline 等)对 MRSA 具抗菌活性,但对 VRE 不具抗菌活性,有待进一步临床研究^[5]。

3 尿路感染抗菌药物治疗的新动向

临床医生合理地选择抗菌药物治疗感染,除了对病情要有准确的判断,获取相关标本查明病原菌及其药敏,及时采取相应措施治疗基础疾病及并发症外,还要掌握本部门病原菌流行病学及耐药新动向,了解抗菌药物消耗量与诱发耐药的相关性,善于区分感染与定植的病原菌(后者不需抗菌药物治疗),准确判断药敏试验的实际价值及注意防控抗菌药物的毒副作用,才有助于拟定结合本部门及患者实际的合理用药方案^[12,25]。欧洲尿路感染治疗指南建议^[13]:急性非复杂尿路感染首选 SMZco 治疗,次选头孢泊肟、喹诺酮类、磷霉素、匹美西林、甲氧苄啶或呋喃妥因治疗;对急性非复杂肾盂肾炎则首选喹诺酮类,次选氨基青霉素类/β-内酰胺酶抑制剂、头孢菌素类(第三代)、SMZco 或氨基糖苷类药物。对复杂尿路感染可选用青霉素类或氨基糖苷类药物,联合用药可加强抗菌活性,适当使用广谱抗菌药物^[26]。临床医生应尽力按上述意见拟定治疗方案,但近 10 年来由于青霉素类(包括 β-内酰胺酶抑制剂)、头孢菌素类、碳青霉烯类及喹诺酮类药物的使用量成倍增加,相关药物的耐药率亦随之增加,且伴交叉耐药^[25];SMZco 的使用量虽下降,但耐药率仍居高不下,可能已危及这些药物的临床疗效^[13,16],加之又无新的更有效的药物可供选择,造成某些部门尿路感染临床抗菌药物治疗困惑^[3,27]。面对这一严峻挑战,强调重新使用老的低耐药率药物(尚需进一步验证实用价值),限用高耐药率药物,不过度使用某一特殊药物及尽力保护新型广谱抗菌药物抗菌活性的重要性^[3,26]。因为不同地区、不同医院在不同时段可以有不同的耐药动向^[3],故各医院都要建立长期的临床监控机制,对确定为多重耐药菌株高流行区者则要及时根据本部门实际情况,限用消耗量大伴高耐药率的药物,落实感染控制措施,以期逆转高耐药率^[3,25]。经验性用药后 48~72 h 要评定疗效,对疗效不满意且确系耐药菌株感染者,

要及时调整用药^[13]。对确定为多重耐药的 G⁻ 菌引起的复杂尿路感染, 可选用替莫西林^[3]、头孢替坦^[6]、哌拉西林/他唑巴坦或头孢吡肟联合阿米卡星治疗^[11], 但都主张使用碳青霉烯类药物; 对碳青霉烯类耐药者需使用多粘菌素类药物; 对全耐药菌株感染者则需使用多粘菌素类联合碳青霉烯类或其他药物治疗^[3,9,11]。对多重耐药的 G⁺ 菌引起的复杂尿路感染, 需选用达托霉素或利奈唑胺治疗^[3]; 伴全身严重感染者亦可联用奎奴普汀/达夫普汀或 Tigecycline 治疗^[12,24]。

[参 考 文 献]

- [1] Turner P J. Extended-spectrum beta-lactamases[J]. Clin Infect Dis, 2005; 41(suppl 4): s273 - 275.
- [2] Zahar J R, Lortholary O, Martin C, et al. Addressing the challenge of extended-spectrum beta-lactamases[J]. Curr Opin Investig Drugs, 2009, 10(2): 172 - 180.
- [3] Wagenlehner F M, Weidner W, Naber K G. Antibiotics in urology: new essentials[J]. Urol Clin North Am, 2008, 35(1): 69 - 79.
- [4] Zhao L, Chen X, Zhu X, et al. Prevalence of virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* in Jiangsu province [J]. Urology, 2009, 74(3): 702 - 707.
- [5] Arias C A, Murray B E. Antibiotic-resistant bugs in the 21st century—a clinical super-challenge [J]. N Engl J Med, 2009, 360(5): 439 - 443.
- [6] 刘素玲, 王媚, 何启勇, 等. 大肠埃希菌表型分布及其耐药性分析[J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(2): 94 - 97.
- [7] Rodriguez-Bano J, Alcalá J C, Cisneros J M, et al. Community infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* [J]. Arch Intern Med, 2008, 168(17): 1897 - 1902.
- [8] 文细毛, 任南, 吴安华, 等. 全国医院感染监控网医院耐亚胺培南铜绿假单胞菌检出情况及药敏分析[J]. 中国感染控制杂志, 2009, 8(2): 89 - 93.
- [9] Falagas M E, Bliziotis I A, Kasiakou S K, et al. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) gram-negative bacteria [J]. BMC Infect Dis, 2005, 5(1): 24.
- [10] Cunha B A. New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited[J]. Med Clin North Am, 2006, 90(6): 1089-1107.
- [11] Burgess D S, Rapp R P. Bugs versus drugs: addressing the pharmacist's challenge[J]. Am J Health Syst Pharm, 2008, 65(9 suppl 2): s4-s15.
- [12] Cunha B A. Antimicrobial therapy of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant *Enterococci*, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. Med Clin North Am, 2006, 90(6): 1165 - 1182.
- [13] Nicolle L E. Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis[J]. Urol Clin North Am, 2008, 35(1): 1 - 12.
- [14] Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO. SENS Project[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(1): 69 - 76.
- [15] Paterson D L, 李光辉. 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌所致严重感染的推荐治疗[J]. Clin Microbiol Infect, 2000, 5(9): 460 - 463.
- [16] Caterino J M, Weed S G, Espinola J A, et al. National trends in emergency department antibiotic prescribing for elders with urinary tract infection, 1996—2005 [J]. Acad Emerg Med, 2009, 16(6): 500 - 507.
- [17] 喻红波, 罗俊卿, 黄美良. 老年脑血管后遗症患者尿路感染的病原菌及药敏分析[J]. 中南药学, 2009, 7(4): 313 - 315.
- [18] 阳宇, 王大果, 欧逸华. 尿路感染病原菌中产超广谱 β -内酰胺酶菌的药敏分析[J]. 中南药学, 2009, 7(4): 311 - 313.
- [19] Ruppé E, Hem S, Lath S, et al. CTX-M β -lactamases in *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections [J]. Emerg Infect Dis, 2009, 15(5): 741 - 748.
- [20] Akyar I. Antibiotic resistance rates of extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* strains isolated from urinary tract infections in a private hospital [J]. Mikrobiyal Bul, 2008, 42(4): 713-715.
- [21] Miftode E, Dorneanu O, Leca D, et al. Antimicrobial resistance profile of *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* from urine in the infectious diseases hospital Iasi [J]. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2008, 112(2): 478 - 482.
- [22] Matthews S J, Lancaster J W. Doripenem monohydrate, a broad-spectrum carbapenem antibiotic [J]. Clin Ther, 2009, 31(1): 42 - 63.
- [23] Hasan A S, Nair D, Kaur J, et al. Resistance patterns of urinary isolates in a tertiary Indian hospital [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2007, 19(1): 39 - 41.
- [24] Bhattacharya M, Parakh A, Narang M. Tigecycline [J]. J Postgrad Med, 2009, 55(1): 65 - 68.
- [25] Jensen U S, Skjot-Rasmussen L, Olsen S S, et al. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals [J]. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(4): 812 - 815.
- [26] Neal D E. Complicated urinary tract infections [J]. Urol Clin North Am, 2008, 35(1): 13 - 22.
- [27] Guajardo-Lara C E, González-Martínez P M, Ayala-Gaytán J J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections. What antimicrobial to use? [J]. Salud Publica Mex, 2009, 51(2): 155 - 159.