

[2] FAYED N, DAVIS A M, STREINER D L, et al. Children's perspective of quality of life in epilepsy [J]. *Neurology*, 2015, 84(18): 1830-1837.

[3] FISHER R S, CROSS J H, FRENCH J A, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.

[4] MORISKY D E, ANG A, WARD H J, et al. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008, 10(5): 348-354.

[5] 瞿治平. 癫痫发作分类及药物临床疗效评定的建议(草案) [J]. *神经精神疾病杂志*, 1980(4): 248.

[6] HAUT S R, GURSKY J M, PRIVITERA M. Behavioral interventions in epilepsy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 227-236.

[7] DAWIT S, CREPEAU A Z. When drugs do not work: alternatives to antiseizure medications [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(9): 37.

[8] TURAN GÜRHOPEUR F D, IŞLER DALGIÇ A. The effect of a modular education program for children with epilepsy and their parents on disease management [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 78: 210-218.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2022-02-10 修回日期:2022-03-01)

doi:10.13407/j.cnki.jpj.1672-108X.2022.05.004

· 论著 ·

临床药师参与骨髓移植术后铜绿假单胞菌败血症患儿的治疗实践

于丽婷, 蒋樾康, 李岚, 张顺国 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心, 上海 200127)

[摘要]目的:为临床药师参与重度再生障碍性贫血患儿骨髓移植术后铜绿假单胞菌感染治疗提供参考。**方法:**临床药师参与 1 例重度再生障碍性贫血患儿骨髓移植术后出现铜绿假单胞菌败血症的治疗实践,其先后使用了美罗培南、去甲万古霉素、万古霉素、阿米卡星等抗菌药物,氟康唑、伏立康唑、米卡芬净等抗真菌药物,复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子虫,症状未见明显好转,其后患儿血培养为碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌,临床药师参加会诊后将抗感染治疗方案调整为:头孢他啶/阿维巴坦、环丙沙星和米卡芬净。**结果:**治疗方案调整 5 d 后患者体温恢复正常,感染指标明显好转。**结论:**临床药师参与可为骨髓移植后患儿败血症的治疗提供更具有针对性的治疗方案。

[关键词] 临床药师;再生障碍性贫血;骨髓移植术;铜绿假单胞菌

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)05-0014-04

Pharmaceutical Practice for Treatment of Children with *Pseudomonas Aeruginosa* Sepsis after Bone Marrow Transplantation by Clinical Pharmacists

Yu Liting, Jiang Yuelian, Li Lan, Zhang Shunguo (*Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China*)

[Abstract] Objective: To provide reference for clinical pharmacists to participate into the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with severe aplastic anemia after bone marrow transplantation. **Methods:** Clinical pharmacists participated into the treatment of *P. aeruginosa* sepsis in a child with severe aplastic anemia after bone marrow transplantation, and the initial treatment including antibacterial drugs such as meropenem, norvancomycin, vancomycin and amikacin, anti-fungal drugs such as fluconazole, voriconazole and micafennet, and compound sulfamethoxazole was used to prevent *Pneumocystis carinii*, yet the symptoms were not significantly improved. The blood culture of the child was carbapenem-resistant *P. aeruginosa*. After consultation, the clinical pharmacists adjusted the anti-infection treatment regimen to ceftazidime/avibatam, ciprofloxacin and micafenstine. **Results:** The body temperature returned to the normal state after 5 d of adjustment of the treatment regimen, and the infection indicators were improved significantly. **Conclusion:** The participation of clinical pharmacists can provide more targeted treatment for sepsis in children after bone marrow transplantation.

[Keywords] clinical pharmacists; aplastic anemia; bone marrow transplantation; *Pseudomonas aeruginosa*

再生障碍性贫血是一组由多种病因所致的骨髓造血功能衰竭性综合征。急性再生障碍性贫血起病急,进展迅速,常以出血和感染发热为首要表现,病初贫血常不明显,但随着病程进展,呈进行性发展。几乎都有出

血倾向,60%以上有内脏出血,主要表现为消化道出血、血尿、眼底出血和颅内出血。皮肤、黏膜出血广泛而严重,且不易控制。病程中几乎均有发热,系感染所致,常在口咽部和肛门周围发生坏死性溃疡,从而导致败血

作者简介:于丽婷(1985.08-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: yuliting20091396@163.com。

通讯作者:张顺国(1969.04-),男,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: zhangshunguo@scmc.com.cn。

症,肺炎也很常见。感染和出血互为因果,使病情日益恶化。年龄<30岁,无特殊禁忌证,有人类白细胞抗原(HLA)相合同胞供者的重型再生障碍性贫血患者,应首先进行造血干细胞移植^[1]。有文献报道血液病患者感染耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)后病死率高,预后差,强调预防免疫能力高度受损患者 CRPA 的获得和感染有重要意义^[2]。本文系临床药师参与 1 例重度再生障碍性贫血患儿骨髓移植术后出现铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)菌败血症的治疗实践。

1 病例介绍

1.1 一般资料

患儿,女,1岁10个月。因“发现血象三系降低 10 余天,发热半天”于 2019 年 9 月 6 日入院,体温:腋温 36.8℃,脉搏 110 次/分,呼吸 24 次/分,血压 90/50 mm Hg,身高 92 cm,体质量 14 kg。神志清,精神反应可,发育正常,面色正常,营养良好。浅表淋巴结未扪及。口唇无明显干燥,咽不红,扁桃体无肿大,口腔黏膜完整。患儿因发热起病,查血常规提示三系降低,中性粒细胞(NEUT)0.05×10⁹/L,骨髓涂片提示重度低下,查体肝脾不大,并已完善遗传性骨髓衰竭(IBM)及噬血细胞性淋巴组织增生综合征(HLH)检查,结果未出。患儿三系降低,出现发热,偶咳嗽,故考虑感染性疾病,门诊已做血培养检查。入院诊断:1. 重度再生障碍性贫血;2. 感染性发热。

1.2 治疗经过

9月6日,患儿三系降低,出现发热,偶咳嗽,故考虑感染性疾病,予以美罗培南、去甲万古霉素、氟康唑、复方磺胺甲噁唑(防卡氏肺囊虫感染)抗感染治疗,用法用量见表 1。

表 1 抗感染药物使用情况

药物名称	开始日期	停止日期	用法用量
美罗培南	2019-09-06	2019-10-10	0.45 g, q12h, ivgtt
去甲万古霉素	2019-09-06	2019-09-14	220 mg, q12h, ivgtt
万古霉素	2019-09-14	2019-09-25	280 mg, q12h, ivgtt
阿米卡星	2019-09-25	2019-10-02	60 mL, qd, ivgtt
利奈唑胺	2019-09-25	2019-10-10	0.15 g, q8h, ivgtt
氟康唑	2019-09-06	2019-09-11	75 mg, qd, ivgtt
米卡芬净	2019-09-11	2019-10-19	35 mg, qd, ivgtt
伏立康唑	2019-09-14	2019-10-10	100 mg, q12h, ivgtt
复方磺胺甲噁唑	2019-09-06	2019-10-10	240 mg, q12h, ivgtt
环丙沙星	2019-10-11	2019-10-19	150 mg, q12h, ivgtt
头孢他啶/阿维巴坦	2019-10-11	2019-10-19	32.5 mg, q12h, ivgtt

9月11日,患儿仍发热,热峰 38.5℃,发热时间较前延长,阵发性咳嗽,有痰,无气促,无发绀,无呕吐腹泻,精神食纳可,大小便无异常。患儿胸部 CT(2019-09-10)提示感染明显,将氟康唑换成米卡芬净继续抗感染治疗,用法用量见表 1。患儿咳嗽有痰,加用雾化止咳,盐酸氨溴索祛痰对症治疗,余治疗不变,继续观察患儿

体温变化,血常规检查结果见表 2。

表 2 血常规检查结果

日期	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L)	中性粒细胞比 例/%	淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)	C 反应蛋白/ mg/L	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	降钙素原/ ng/mL
2019-09-07	0.17	0.02	11.7	0.13		58	0.33
2019-09-11	0.13	0.01	7.7	0.11	45	10	
2019-09-14	0.21	0.19	89.0	0		58	
2019-09-19	0.14	0.05	18.9	0	23	33	
2019-09-25	0.07	0	0	0		106	
2019-10-01	0.21	0.03	14.3	0.16	122	25	0.24
2019-10-12	2.04	0.12	36.0	0.34			
2019-10-19	4.13	0.52	73.0	1.20	38	118	

9月14日患儿昨日仍间断发热,热峰 40℃,退热药物应用后能降至正常,但易反复,无气促,无发绀,无呕吐腹泻,精神食纳可,大小便无异常。患儿三系极低,血常规见表 2。高热,提示合并严重感染,病原尚不能明确,改去甲万古霉素为万古霉素,加用伏立康唑联合抗真菌治疗,用法用量见表 1。

9月16日患儿体温平稳,未发热,咳嗽明显,可闻及喉鸣,呼吸稍促,费力,无发绀及呼吸困难,鼻导管给氧下血氧饱和度(SpO₂)100%,无呕吐腹泻,精神食纳可,大小便无异常。继续鼻导管吸氧,甲泼尼龙抗炎治疗,用法用量见表 3。口服丙卡特罗平喘对症处理,并复查胸部 CT 了解肺部病变,继续目前抗感染治疗。

表 3 其他药物治疗情况

药物名称	开始日期	停止日期	用法用量
环孢霉素	2019-09-08	2019-09-23	50 mg, q12h, po
十一酸睾酮软胶囊	2019-09-08	2019-09-23	40 mg, qd, po
甲泼尼龙	2019-09-16	2019-09-19	15 mg, q12h, ivgtt
环孢霉素	2019-10-07	2019-10-10	50 mg, q12h, po
吗替麦考酚酯分散片	2019-10-07	2019-10-10	0.2 g, q12h, po
利妥昔单抗	2019-10-07	2019-10-07	100 mg, st, ivgtt
静脉用丙种球蛋白	2019-10-08	2019-10-08	5 g, st, ivgtt
氟达拉滨	2019-10-01	2019-10-04	27.5 mg, qd, ivgtt
甲泼尼龙	2019-10-03	2019-10-05	30 mg, qd, ivgtt
兔抗人胸腺细胞球蛋白	2019-10-03	2019-10-04	5 mg, qd, ivgtt
白消安	2019-10-04	2019-10-05	16 mg, q6h, 微泵

9月19日患儿热平,体温正常,咳嗽好转,无明显喉鸣,呼吸稍促,无发绀及呼吸困难,鼻导管给氧下 SpO₂ 100%,无呕吐腹泻,精神食纳可,大小便无异常。呼吸道标本(一般细菌和嗜血杆菌)培养及鉴定结果:呼吸道正常菌丛生,流感嗜血杆菌未检出。患儿甲泼尼龙平喘足 3 d,气促好转,予以停用,继续雾化、孟鲁司特钠平喘,血小板偏低嘱加用血小板,余继续抗感染治疗。

9月24日患儿昨日热峰 38.9℃,咳嗽,夜间咳嗽明显,伴有吼喘,无气促、发绀,无呼吸困难,鼻导管吸氧下 SpO₂ 正常,食纳差,精神反应一般,大小便无异常。9月25日患儿仍有发热,虽然血培养结果显示无细菌生长(见表 4),但结合患儿炎症因子检查结果(见表 2)考虑

革兰阳性球菌感染可能性大,加用利奈唑胺+阿米卡星协同抗感染治疗。

10月1日,患儿骨髓移植配型成功,细胞数极低,行骨髓移植预处理,预处理方案氟达拉滨(4 d)+环磷酰胺(2 d)+兔抗人胸腺细胞球蛋白(3 d),用法用量见表3。

10月7日,患儿按计划行利妥昔单抗输注、回输脐血。患儿肛周黏膜损伤遵外科医嘱予外用护理,大便次数增多但量未见明显增加,考虑肛周疼痛刺激排便可

能,但患儿血象低,感染不能完全排除,予蒙脱石散改善大便秘状,完善粪便感染检查,继续目前抗感染治疗。

10月11日患儿目前血培养提示耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(+),血培养及药敏结果见表4。病情危重,目前已积极抗感染治疗,拔除经外周静脉穿刺中心静脉置管术(PICC)管。临床药师会诊更改抗感染方案为抗细菌给予环丙沙星+头孢他啶/阿维巴坦;抗真菌给予米卡芬净。用法用量见表1。

表4 病原学检测结果

日期	标本	药敏试验
2019-09-26	血培养:无细菌生长	
2019-10-10	血培养:耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(+),肛周分泌物铜绿假单胞菌(+)	环丙沙星、左氧氟沙星、多粘菌素敏感
2019-10-15	咽拭:嗜麦芽窄食单胞菌	头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、米诺环素、复方磺胺甲噁唑敏感

2 临床药师会诊情况

10月11日临床药师会诊,患儿腋温 36.8℃,脉搏 110次/分,呼吸 24次/分,血压 90/50 mm Hg,身高 92 cm,体质量 14 kg。神志清,精神反应可,发育正常,面色正常,营养良好。血培养示耐碳青霉烯铜绿假单胞菌阳性。目前已积极抗感染治疗,拔除 PICC 管,病情缓解不明显。根据 2019 年美国胸科学会/美国感染病学会(ATS/IDSA)指南推荐^[3],晚发或伴有多重抗药性(MDR)病原体感染高危因素的院内获得性肺炎(HAP)、呼吸机相关性肺炎(VAP)和医源性肺炎(HCAP)患者推荐使用抗假单胞菌头孢菌素+抗假单胞菌氨基糖苷类药物来针对铜绿假单胞菌感染的治疗,依据患者血培养和药敏试验结果,建议选用对于多重耐药铜绿假单胞菌具有良好杀菌作用的头孢他啶/阿维巴坦,考虑到患儿目前仍处于免疫抑制状态,感染症状仍重,依据《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》,需对其进行联合用药治疗。2019 年中国细菌药物监测网(CHINET)报告显示喹诺酮类药物对铜绿假单胞菌敏感度高,其中环丙沙星抗 PA 活性更强^[4],虽然喹诺酮类药物存在关节病变的可能性,但是考虑到患儿病情和药敏试验结果,仍建议加用同 β-内酰胺类具有协同作用的环丙沙星。根据《血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则》^[5],免疫缺陷、长期应用糖皮质激素治疗后出现不明原因发热,广谱抗菌药物治疗 7 d 无效者,可经验性应用抗真菌治疗。根据 IDSA 关于中性粒细胞缺乏的发热患儿真菌感染预防指南对于可能有念珠菌血症或侵袭性念珠菌病的中性粒细胞减少症患者,推荐使用米卡芬净进行治疗^[3]。因此建议使用米卡芬净进行抗真菌治疗(覆盖曲霉菌+念珠菌等常见致病菌)。患儿严重粒细胞缺乏,免疫力极低,建议输注全血纠正贫血,补充白蛋白纠正低蛋白血症,输注免疫球蛋白辅助抗感染治疗。加强对患儿肛周及会阴的清洁,对其家属进行健康教育。

3 转归

10月11日调整治疗方案后,患儿逐渐退热,10月

16日体温恢复正常,10月19日患儿血常规指标恢复正常(WBC 4.13×10⁹/L,NEUT 0.52×10⁹/L,CRP 38 mg/L),考虑患儿病情明显好转,复查病原学结果(血、尿、痰培养)均为阴性,家属请求出院。

4 讨论

患儿为重度免疫力低下患者,血象极低,发烧入院考虑感染可能性非常大,依据《中国粒细胞缺乏伴发热抗菌药物指南》(2016版)推荐,对于重症患者的初始经验性治疗药物推荐使用降阶梯治疗,药物选择碳青霉烯类药物,如果有阳性菌感染风险,推荐同时联用糖肽类抗生素,因此入院后经验性使用美罗培南+去甲万古霉素+氟康唑(覆盖阳性菌、阴性菌、真菌)治疗感染合理。患儿胸部CT(2019-09-10)提示感染明显,临床为了加强抗真菌治疗,将氟康唑换成米卡芬净继续抗感染治疗。相较于氟康唑,米卡芬净作为一种水溶性、半合成的棘白菌素类脂肽,具有剂量依赖性 1,3-β-D 葡聚糖合成酶非竞争性抑制机制,对于念珠菌,包括对于氟康唑具有高度耐药性的光滑念珠菌和克柔念珠菌均具有良好的抗菌作用,对于曲霉菌也有较强的抑制作用,同时由于哺乳动物不表达 1,3-β-D 葡聚糖合成酶,因此米卡芬净对人体细胞影响较小,在儿童患者中具有良好的耐受性^[6],使用棘白菌素类能有效预防高危患者的念珠菌病和侵袭性曲霉菌病^[7]。9月14日患儿胸片提示感染严重,反复发烧,考虑到去甲万古霉素使用剂量的限制,并且无法进行常规的药物治疗监测(TDM),因此换用可以进行TDM的万古霉素抗感染。此后患儿体温仍有反复。9月25日根据患儿炎症因子检查结果考虑革兰阳性菌感染可能性大,加用利奈唑胺+阿米卡星协同抗感染治疗,此后患儿体温控制平稳,配型成功后于2019年10月1日进行骨髓移植治疗,移植后患儿血象偏低[白细胞计数 0.07×10⁹/L(↓),血红蛋白 65.0 g/L(↓),红细胞比容 20.0%(↓),血小板计数 106×10⁹/L],骨髓抑制严重。患儿移植后又出现反复发热,当时的抗感染药物为美罗培南+利奈唑胺+伏立康唑+米卡芬净。

10月10日患儿血培养结果 PA 阳性,Zhu J等^[8]报道在免疫力低下的血液病患者中,以 PA 的检出率最高,

感染前住院时间长和使用碳青霉烯类药物是发生 CRPA 的重要原因^[9], 血液病患者感染耐 CRPA 后的病死率 (60.7%) 比重症监护病房 (ICU) 患者 (41.0%~49.0%) 还要高, 本例患儿属于重度血液病患者, 如果不及时控制 CRPA, 随时会有生命危险。有研究证明头孢他啶/阿维巴坦在体外对 PA 有良好的杀菌活性^[10], 并且药敏试验结果显示致病菌对环丙沙星、多粘菌素、左氧氟沙星敏感, 因此临床药师推荐患儿使用头孢哌酮/阿维巴坦+环丙沙星+米卡芬净抗感染治疗。

铜绿假单胞菌是一种常见的条件致病菌, 属于非发酵革兰阴性菌、专性需氧菌, 常发生在机体抵抗力明显降低、或伴有严重基础病、反复多次住院、有侵入性操作的患者, 大部分为院内感染, 病情危重^[11]。铜绿假单胞菌的耐药机制较复杂, 主要因素有: (1) 抗菌药物作用的靶位发生改变, 如青霉素结合蛋白 (PBPS)、DNA 旋转酶等结构发生改变; (2) 细菌产生抗菌活性酶, 如 β -内酰胺酶、氨基糖苷钝化酶等; (3) 生物膜的形成; (4) 外膜通透性降低; (5) 细胞膜外主动外排系统的表达等^[12-13]。2019 年 CHINET 细菌耐药性检测结果显示: PA 对哌拉西林/他唑巴坦的敏感度为 70.1%^[3]; 在 HAP 中 PA 对哌拉西林/他唑巴坦的敏感度仍可达 78.0%, 是治疗 PA 感染的基础用药之一。头孢菌素及其与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂对 PA 的敏感度比较高, 如头孢他啶敏感度为 74.0%, 头孢吡肟为 71.7%。我国 HAP 临床调查结果显示, PA 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别高达 70.7% 和 48.8%, 远高于 CHINET 监测中各种标本分离菌中对碳青霉烯类的耐药率^[14]。

临床药师在确定患儿给药方案后, 继续对抗菌药物的用法用量进行监测。应用抗菌药物治疗时, 当治疗药物浓度高于防突变浓度 (MPC), 不仅可以治疗成功, 而且不会出现耐药突变; 药物浓度低于最低抑菌浓度 (MIC), 则不能达到预期的治疗效果, 因此要准确计算药物的给药剂量及给药间隔。头孢他啶/阿维巴坦属于时间依赖性药物, 抗菌作用与同细菌接触时间密切相关, 建议每日多次给药。环丙沙星属于氟喹诺酮类药物, 为浓度依赖性药物, 多数有较长的抗生素后效应 (PAE) 和较高的组织浓度, 而且 PAE 随着浓度的增加而增加, 不良反应与血药浓度呈正相关, 因此不宜剂量太大, 当 $C_{max}/MIC > 8$ 或者曲线下面积 (AUC)/MIC ≥ 100 时, 疗效较好, 多数给药为日剂量分 1~2 次给药^[15]。临床药师还要监测药物的不良反应。头孢他啶/阿维巴坦属于新型抗菌药物, β -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦能够恢复或增强头孢他啶的抗菌活性, 该组合对耐药革兰阴性细菌具有强有力的杀菌活性, 推荐其作为治疗耐碳青霉烯类肠杆菌 (CRE) 感染的一线用药^[16]。目前革兰阴性菌对头孢他啶/阿维巴坦耐药率较低, 头孢他啶/阿维巴坦在临床中具有良好的耐受性和疗效, 表现出与头孢他啶一致的安全性, 在治疗 HAP/VAP、复杂尿路感染和复杂性腹腔内感染时可作为潜在的碳青霉烯类药物的治疗替代方案^[17], 尤其对于血液肿瘤科免疫力低下的儿童

来说是比较安全有效的药物。环丙沙星属于喹诺酮类药物, 由于可致幼龄动物关节病变, 因此使用过程中要严密监测患儿的不良反应发生情况, 确保用药安全。

参考文献:

- [1] 王玲, 王恒湘, 朱玲, 等. HLA 相合无关供者造血干细胞移植联合脐带间充质干细胞输注治疗儿童重型再生障碍性贫血 19 例疗效及安全性研究[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6): 453-457.
- [2] 卫菊, 朱秋丽, 孙喆, 等. 碳青霉烯类耐药的铜绿假单胞菌感染对血液病患者病死率的影响[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 353-359.
- [3] GREGORY O, DAVIS A M. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia [J]. JAMA, 2020, 323(9): 885-886.
- [4] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测. [J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 20(3): 233-243.
- [5] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染的诊断标准与治疗原则 (第三次修订) [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(5): 451-454.
- [6] 陈欢, 刘开彦, 陈育红, 等. 米卡芬净治疗异基因造血干细胞移植后侵袭性曲霉感染临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2009(6): 577.
- [7] VAN BURIK J A, RATANATHARATHORN V, STEPAN D E, et al. Miconazole versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(10): 1407.
- [8] ZHU J, ZHOU K, JIANG Y, et al. Bacterial pathogens differed between neutropenic and non-neutropenic patients in the same hematological ward: an 8-year survey [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67: S174-S178.
- [9] LAUTENBACH E, SYNNESTVEDT M, WEINER M G, et al. Imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: emergence, epidemiology, and impact on clinical and economic outcomes [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(1): 47-53.
- [10] SUAREZ C, PENA C, TUBAU F, et al. Clinical impact of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections [J]. J Infect, 2009, 58(4): 285-290.
- [11] 陈建国. 铜绿假单胞菌院内感染的防控策略[D]. 江苏大学, 2008.
- [12] 刘德华. 铜绿假单胞菌耐药性及其变迁研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(19): 4852-4854.
- [13] 龚燕. 铜绿假单胞菌肺炎 52 例临床及药物敏感性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2011, 11(3): 178-180.
- [14] 余丹阳. 中国 16 家大型教学医院 HAP 临床调查[C]. 中国药理学会第十一届全国化疗药理学学术研讨会论文集. 2012.
- [15] 李彦, 杨学军. 抗菌药物的 PK/PD 参数及其合理用药[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(24): 142-144.
- [16] 王琴, 邹自英, 谭积善, 等. 头孢他啶-阿维巴坦在耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌中的药物敏感性分析[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(6): 802-804.
- [17] 黄天敏, 阳映霞, 姜赛平, 等. 头孢他啶阿维巴坦的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(3): 129-134.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2020-03-24 修回日期:2020-08-15)