1 例肠道穿孔患者耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌治疗的药学监护

斯日古楞[1]，乌丹[1]，史录文[2*]
（1. 内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010010；2. 北京大学药学院药事管理与临床药学系，北京 100191）

摘要：目的 探讨临床药师在肠道穿孔继发耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌所致血流感染抗感染治疗中的作用。**方法** 临床药师参与 1 例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌所致血流感染患者的抗感染治疗，协助医师制订早期经验性抗感染方案。根据患者病情变化及辅助检查结果，临床药师先后建议停用比阿培南，给予头孢哌酮钠舒巴坦钠 3.0 g q6h 静脉注射（intravenous injection，ivgtt）联合替加环素 100.0 mg q12h ivgtt，后期加用多黏菌素 B 50.0 mg q12h ivgtt 抗感染治疗。**结果** 医师采纳临床药师建议，经过 24 d 抗感染治疗及拔除腹腔引流管等侵袭性导管后，患者症状好转，血培养连续阴性，转入普通病房继续治疗。**结论** 对于复杂重症感染，临床药师参与制订个体化的抗感染治疗方案，有利于促进抗菌药物的合理使用，提高治疗的有效率和成功率。

关键词：肠道穿孔；耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌；血流感染；抗感染治疗
中图分类号：R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）02-0183-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.02.014

Case analysis of anti-infective treatment for a case of CRAB bloodstream infection induced by intestine perforation

Siriguleng[1], Wudan[1], SHI Luwen[2*]
（*1. Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010010, Inner Mongolia Municipality, China*；
2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, Beijing 100191, China）

Key words: intestine perforation; carbapenem-resistance *Acinetobacter baumannii*（CRAB）; bloodstream infection; anti-infective treatment

鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*）为不动杆菌属中最常见的一种革兰阴性杆菌，广泛存在于自然界的水及土壤、医院环境，及人体皮肤、呼吸道、消化道与泌尿生殖道中，为条件致病菌[1]。2017 年 CHINET 中国细菌耐药监测网（China Antimicrobial Surveillance Network，CHINET）数据表明，临床中革兰阴性杆菌分离率为 70.4%，而鲍曼不动杆菌在阴性杆菌中排第三位，占比为 14.7%。19 246 株不动杆菌属中 91.5% 为鲍曼不动杆菌[2]。同时，鲍曼不动杆菌耐药是长期困扰全球医务工作者的难题之一，鲍曼不动杆菌易产生高获得耐药性并可进行垂直传播（克隆传播），多重耐药鲍曼不动杆菌（对三类或以上常用抗菌药物耐药）(multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*，MDR-AB)、泛耐药鲍曼不动杆菌（对除黏菌素和替加环素以外的抗菌药物耐药）(extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii*，XDR-AB)、全耐药鲍曼不动杆菌（对所有分类的常用抗菌药物全部耐药）(pan-drug resistant acinetobacter baumannii，PDR-AB) 在世界范围内呈流行趋势，耐药鲍曼不动杆菌不仅使医疗费用增加、住院时间延长，亦使感染性疾病的发病率和病死率上升[3]。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（carbapenem-

收稿日期：2020-11-12
作者简介：斯日古楞，副主任药师，研究方向：多重耐药菌的耐药机制及治疗。
通信作者：史录文，教授，研究方向：医药法律与政策。
基金项目：内蒙古自治区人民医院博士启动基金（BS201703）

resistant *Acinetobacter baumannii*，CRAB）一般对碳青霉烯类抗菌药耐药，但可能为XDR-AB，甚至可能为PDR-AB。目前针对CRAB感染的防控、诊断与治疗亟需完善，本文通过1例临床药师参与肠道穿孔CRAB血流感染患者的治疗方案调整，讨论CRAB感染的治疗及药学监护要点，以期促进抗菌药物的合理使用，提高CRAB感染治疗的有效率和成功率。

1 病例概况

患者男性，68岁。因右下腹痛5日，于2019年6月15日住院。入院查体：体温36.2 ℃，脉搏104次/分，呼吸19次/分，血压110/58 mmHg；双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音；心率104次/分，律齐，未闻及杂音；痛苦面容；腹部膨隆，右下腹腹肌紧张，无胃肠蠕动波，无腹壁静脉曲张，右下腹压痛及反跳痛，无波动感，无腹部肿块；肝脏未触及，无肝区压痛；肠鸣音减弱，无血管杂音。查腹部CT示：①阑尾局部增粗，周围间隙清晰，回盲部小淋巴结；②降结肠憩室；③前列腺钙化灶。腹部彩超示：胆囊炎，胆囊结石。血常规：白细胞17.6×10^9/L，中性粒细胞比值77.3%，血小板62.0×10^9/L。生化全项：总蛋白56.2 g/L，白蛋白24.4 g/L，尿素19.8 mmol/L，肌酐272.0 μmol/L，血尿酸546.0 μmol/L，葡萄糖20.0 mmol/L。6月16日于椎管内麻醉下急诊行剖腹探查术。术中探查：腹腔内大量混浊液体，吸引器吸出约1 000 ml混浊液体，小肠肠管表面有脓苔附着，小肠充血水肿，表面有多处出血点，小肠内触及一枣核，尖部刺穿小肠壁，局部切开小肠，取出枣核，长约2.5 cm，两端锐利，碘伏消毒，关闭肠壁。继续探查见胃窦前壁穿孔，直径约0.4 cm，见胃液流出，创缘质软，未触及肿瘤。继续探查见对侧胆囊壁穿孔，直径约0.4 cm，见胆汁流出，周围脓苔附着，切断胆囊管，提出胆囊，温盐水冲洗，未见胆瘘。患者术后诊断为：胃穿孔，胆囊穿孔，小肠穿孔，小肠异物，弥漫性腹膜炎。

2 主要诊疗经过

术后D1，查体：体温36.2℃，脉搏104次/分，呼吸19次/分。血压110/58 mmHg；双肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音；心率104次/分，律齐，未闻及杂音。腹部敷料包扎固定，无渗出液，腹腔、盆腔引流管，引流通畅。血常规：白细胞13.3×10^9/L，淋巴细胞比值18.7%，中性粒细胞绝对值8.7×10^9/L，单核细胞绝对值1.2×10^9/L，红细胞3.9×10^{12}/L，血红蛋白126.0 g/L，红细胞比容0.4，血小板83.0×10^9/L。患者术后血常规指标异常，提示存在感染；PO_2 64.0 mmHg，SPO_2 ＜ 90.0%，低氧血症、休克；尿量少，急性肾损伤。根据患者状态，急性生理与慢性健康评分（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）40分，同时具备多项危险因素，属于肠穿孔所致严重腹腔感染，经验性使用比阿培南（规格：0.3 g/支，批号：20190841，正大天晴药业集团股份有限公司）抗感染治疗，根据美国感染学会《成人与儿童复杂腹腔内感染的诊断与治疗指南2010版》[4]，患者肠穿孔，行剖腹探查术后，不除外肠球菌感染，存在腹腔感染可能，尤其应经验性覆盖粪肠球菌，替加环素（规格：50.0 mg/支，批号：20190722，Wyeth Lederle S.r.l.）对粪肠球菌所致复杂腹腔感染有效，故联合使用替加环素。术后D3，患者呈镇静、镇痛昏迷状态，气管插管有创呼吸机辅助呼吸。白细胞14.6×10^9/L，中性粒细胞比值68.1%。尿素18.6 mmol/L，肌酐451.2 μmol/L，葡萄糖13.7 mmol/L。降钙素原3.2 ng/ml。术后D4，白细胞12.5×10^9/L，淋巴细胞比值14.5%，中性粒细胞绝对值9.3×10^9/L，C-反应蛋白169.3 mg/L。术后D5，血常规：白细胞10.3×10^9/L，中性粒细胞比值81.9%，淋巴细胞比值7.8%，中性粒细胞绝对值8.4×10^9/L，C-反应蛋白134.4 mg/L。血液微生物培养：培养5 d后无细菌生长。腹腔引流管不通畅，于床旁彩超下行腹腔穿刺，穿刺引流液为黄绿色，送检培养。疏通引流管，引流出腹腔黄色引流液约500 ml左右。

术后 D6，体温 39.6 ℃，血常规：白细胞 13.4×10^9/L，中性粒细胞比值 88.8%，C- 反应蛋白 202.5 mg/L；生化全项：降钙素原 1.8 ng/ml。患者体温再次升高，不除外导管相关性感染，拔出颈内静脉置管，留取培养，行锁骨下静脉置管。术后 D10，血常规：白细胞 14.3×10^9/L，中性粒细胞比值 89.4%，淋巴细胞比值 5.6%，中性粒细胞绝对值 12.8×10^9/L，血红蛋白 71.0 g/L，C- 反应蛋白 218.6 mg/L，导管血、外周血微生物培养：CRAB，美罗培南最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration，MIC）≥ 16.0 mg/L。患者体温仍高，各项感染指标如白细胞、C- 反应蛋白呈上升趋势，感染症状未得到控制。

患者停用比阿培南，换用头孢哌酮钠舒巴坦钠（规格：1.5 g/ 支，批号：20180256，辉瑞制药有限公司）联合替加环素治疗 CRAB。术后 D13，患者体温 38.5 ℃，脉搏 110 次 / 分，呼吸 16 次 / 分，去甲肾上腺素泵入，血压 128/68 mmHg，白细胞 15.5×10^9/L，中性粒细胞比值 82.0%，肌酐 152.9 μmol/L。患者休克状态，持续多日急性肾损伤，胃、肠、胆囊多器官、多处穿孔，腹腔感染严重。腹腔液培养、痰培养、血培养、导管培养均见 CRAB，且 PDR-AB 不除外。头孢哌酮钠舒巴坦钠联合替加环素治疗方案未能有效控制感染，效果不理想，病情仍重，调整治疗方案为头孢哌酮钠舒巴坦钠联合多黏菌素 B（规格：5×10^5 U，批号：20190724，上海上药第一生化药业有限公司）联合抗感染治疗（整体治疗方案详见表 1），观察引流管及引流量，监测床旁 B 超查看腹腔液量。术后 D15，查体：体温 36.0 ℃，心率 90 次 / 分，血压 112/67 mmHg。白细胞 11.6×10^9/L，中性粒细胞比值 81.2%，血红蛋白 59.0 g/L，血小板 135.0×10^9/L。患者已脱机拔管，面罩吸氧，血氧饱和度 98.0%，血气分析各项指标正常，拔出腹腔引流管一根，拔出盆腔引流管。术后 D22，查体：体温 37.1 ℃，心率 120 次 / 分，血压 130/60 mmHg，左肺呼吸音弱，腹部平坦，肠鸣音弱，术口开放，予以负压引流，清创换药。连续两次血培养，培养 5 d 无细菌生长。患者意识清楚，四肢肌力较前增强，转普通病房治疗。

表 1 抗感染治疗用药方案

Table 1 Scheme of antibiotic treatment

术后给药时间	治疗方案	用量	给药途径
D2至D11	比阿培南＋0.9%氯化钠溶液250 ml	0.3 g q8h	ivgtt[1)]
D2至D11	替加环素＋0.9%氯化钠溶液100 ml	50.0 mg q12h	ivgtt[1)]
D12至D16	头孢哌酮钠舒巴坦钠＋0.9% 氯化钠溶液250 ml	3.0 g q6h	ivgtt[1)]
D12至D26	替加环素＋0.9%氯化钠溶液100 ml	100.0 mg q12h	ivgtt[1)]
D16至D26	联合多黏菌素B＋0.9%氯化钠溶液100 ml	50.0 mg q12h	ivgtt[1)]

注：[1)]静脉注射

Note: [1)]intravenous injection

3 临床药学监护

3.1 重症监护病房（intensive care unit，ICU）对 CRAB 治疗药学监护

鲍曼不动杆菌在医院内广泛分布，可长期存活于呼吸机等医疗设备，易在住院患者皮肤、结膜、口腔、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖道等部位定植，极易造成危重患者的感染。鲍曼不动杆菌可造成手术部位感染、引发呼吸道感染、泌尿系感染、菌血症、败血症、继发性脑膜炎、呼吸机相关性肺炎等，其中，鲍曼不动杆菌引起的相关血流感染（bloodstream infection，BSI）最为严重，治疗不当易造成脓毒症休克[5]。

ICU 是集中抢救和治疗重危患者的特殊科室，MDR-AB 已成为我国 ICU 感染最重要的病原菌之一[6]。由于 ICU 中的有创呼吸机、床旁血滤机，以及维持血流动力学、镇静、镇痛所需的中心静脉置管，导尿管、其他引流管，以及各类侵入性操作较常见，引起 BSI 的高危因素较多，患者发生 BSI 的风险增加[7]。鲍曼不动杆菌是 ICU BSI 及导管相关 BSI（catheter related blood stream infection，CRBSI）最为常见的阴性杆菌[8]。留置深静脉导管导致血流屏障破坏、术后留置导管操作过多的高危患者，常

发生耐药革兰阴性菌所致的 CRBSI[9]。BSI 应根据临床表现结合实验室检查确定，本例患者外周静脉血和导管血培养结果均为 CRAB，体温＞ 38.0 ℃，寒战，血流动力学不稳定，需去甲肾上腺素（规格：2.0 mg/ 支，批号：20180701，天津金耀药业有限公司）维持血压，根据以上症状诊断为 BSI。

根据 2017 CHINET 数据网数据显示，所有报告医院 CRAB 耐药率平均为 70.5%。19 246 株不动杆菌属，其中鲍曼不动杆菌（91.5%）对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 66.7%、69.4%[3]。CRAB 发生的危险因素包括：发病前 90 d 使用过广谱抗菌药、ICU 住院时间＞ 5 d，病情严重、营养状况低下使用肠外营养制剂、使用糖皮质激素和免疫抑制剂、人工气道的建立及机械通气、各种介入操作导致的解剖屏障和生理屏障破坏 [10]。本例患者由于枣核导致小肠、胃、胆囊穿孔，继发腹膜炎腹腔感染，腹腔引流管引流脓液，长期入住 ICU ＞ 10 d，同时由于急性肾损伤，使用床旁血滤机；急性呼吸窘迫综合征使用有创呼吸机长期机械通气，维持血流动力学稳定使用中心静脉置管，术后使用比阿培南联合替加环素抗感染治疗 9 d，效果欠佳，血培养及导管尖端培养结果报告，病原体为 CRAB，根据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》[11]，结合患者疾病程度，休克状态，血流动力学不稳定，因药敏结果亚胺培南及美罗培南均为耐药，且 MIC ≥ 16.0 mg/L，停止使用比阿培南抗感染治疗。对于 XDR-AB 或 PDR-AB 感染的治疗原则常需要联合用药。国外文献也报道了对鲍曼不动杆菌感染，可选用舒巴坦及含有舒巴坦的 β- 内酰胺类复方制剂、碳青霉烯类、多黏菌素类、替加环素、四环素类及氨基糖苷类等，有时需联合用药 [12]。舒巴坦因不可逆的结合不动杆菌青霉素结合蛋白 2（PBP2），对鲍曼不动杆菌有着直接的杀伤作用。对于 XDR-AB 的联合治疗推荐方案中，首选舒巴坦及含舒巴坦的 β- 内酰胺酶抗菌药的复合制剂，常用剂量 3.0 g（头孢哌酮 2.0 g ＋舒巴坦 1.0 g）q8h 或 q6h，静脉滴注，肾功能减退患者，需调整给药剂量。替加环素在 MIC ≥ 1.0 mg/L 时负荷剂量 200.0 mg，维持 100.0 mg，q12h[13]。因舒巴坦对于鲍曼不动杆菌有较好杀菌作用，临床药师建议停止使用比阿培南，更换为头孢哌酮钠舒巴坦钠 3.0 g q6h ivgtt 联合替加环素，调高维持剂量为 100.0 mg q12h。给药 5 d 后，患者体温仍有升高（＞ 38.0 ℃），血常规中白细胞、中性粒细胞比值、血小板计数及降钙素原仍高于正常值。对于 PDR-AB，多黏菌素 B 联合 β- 内酰胺类抗菌药或替加环素是可供选择的方案 [14]。临床药师建议加用多黏菌素 B 进行治疗，用法用量为 50.0 mg q12h ivgtt。3 种抗菌药物联合使用 11 d 后，患者意识逐渐恢复，7 月 10 日脱除有创呼吸机，恢复自主呼吸，拔除腹腔引流管，消除感染危险因素，白细胞、中性粒细胞比值呈下降趋势，感染指征如体温、意识状态好转，可转入普通病房进行治疗。

值得注意的是，对入住 ICU 的患者，尽量减少并尽早解除各种侵入性导管，可一定程度上降低患者多重耐药菌感染的风险及改善预后。本例患者在抗感染治疗过程中，保持腹腔引流管通畅，拔除颈内静脉置管，更换为锁骨下静脉，尽早撤掉有创呼吸系统并拔除各类腹腔导管，尿管等，尽量消除因破坏解剖和生理屏障引起的感染风险。

3.2 CRAB 的耐药机制及精准治疗

CRAB 的耐药机制复杂，主要包括产生水解碳青霉烯类抗菌药的碳青霉烯酶（OXA 类酶），主动外排泵高表达，外膜孔蛋白下调或缺失，生物膜形成等。OXA 类酶具有遗传多样性，研究发现，OXA-58、OXA-24 及内在的 OXA-51 家族等均具有水解碳青霉烯活性 [13]。

研究表明，鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药与 OXA-23 水解酶家族的关系非常密切，世界各地均从 MDR-AB 中检测出 OXA-23。OXA-23 基因位于质粒或染色体上，OXA-23 家族主要包括 OXA-23、OXA-27、OXA-49、OXA-102、OXA-103、OXA-105、OXA-133、OXA-165 等。我国进行的一项关于

CRAB 耐药机制的研究检测了 46 株耐药菌株的耐药基因，其中有 44 株携带有 OXA-23，表明 OXA-23 可能是主要的耐药基因 [14]。OXA-23 基因高表达可能与鲍曼不动杆菌生物被膜形成早期耐药相关 [15]。OXA-24 家族，包括 OXA-24、OXA-25、OXA-26、OXA-40、OXA-143、OXA-160、OXA-182 等，其同源性为 98.0%。OXA-51 家族是唯一鲍曼不动杆菌天然携带的基因，主要为 OXA-66（62.3%），其次为 OXA-69（19.1%）、OXA-132（7.6%）和其他 OXA-51 样基因（10.3%）[16]。英国的一项研究发现，CRAB 分离株中均存在 OXA-51 样基因，但只有在 OXA-51 相邻位置存在 ISAba1 序列的菌株对碳青霉烯耐药，可能与其增强了 OXA-51 的表达有关 [16]。OXA-58 家族通常为质粒介导，在法国、英国、阿根廷、西班牙、土耳其、罗马尼亚、澳大利亚、雅典、苏格兰和科威特均有分布 [17]。

CRAB 同样耐药表型的菌株，往往存在不同的耐药机制。了解鲍曼不动杆菌多重耐药机制，有助于耐药菌株的快速诊断，进一步指导临床合理使用抗菌药物，控制 CRAB 的流行。鉴别与抗菌药耐药相关联的基因型和表型，有助于确定针对分子靶点的合理抗菌药治疗方案，精准治疗 CRAB 引起的呼吸机相关性肺炎、血流感染等各类型感染，例如确定致病菌为 CRAB 的耐药基因后，常规治疗联合替加环素克服细菌的外排泵机制，同时破坏核糖体，可改善临床症状率（治疗后好转病例数 / 总感染例数）及微生物清除率（治疗后转阴病例数 / 培养阳性病例数）。因 OXA-23 与不动杆菌生物被膜形成相关，及时使用多黏菌素 B 可针对 OXA-23 型 CRAB 治疗。个性化使用抗菌药对不同类型不动杆菌进行精准治疗，可在增强治疗效果的同时降低细菌耐药性的产生，为新药的研发和评估提供依据，如研究 OXA-24 基因结构，为进一步研究针对 OXA 类碳青霉烯酶的药物研发提供了重要的理论基础 [18]。

4 讨论

本例为肠穿孔继发腹腔感染，进展为 CRAB 血流感染患者。结合 CRAB 耐药特点及感染部位，需联合使用舒巴坦、碳青霉烯类（MIC 为 4.0 ～ 8.0 mg/L）、多黏菌素 B、替加环素等。患者在前期经验性使用碳青霉烯类药物治疗腹腔感染效果不佳，结合病原学检测调整用药方案为头孢哌酮钠舒巴坦钠联合替加环素常规治疗 CRAB 血流感染，感染仍未得到控制，临床药师建议联合多黏菌素 B 抗感染治疗，获得满意治疗效果。依此病例，以多黏菌素 B 为基础，联合头孢哌酮钠舒巴坦钠和替加环素，可能为常规 CRAB 感染治疗方案失败后的抢救性治疗选择之一。

Paul 等进行的一项多中心研究结果认为，与单独使用黏菌素相比，联合应用黏菌素和美罗培南并不增加疗效。另外两项随机对照研究与该研究结果一致 [15]。尽管如此，Paul 的研究中并未包括鲍曼不动杆菌对碳青霉烯产生耐药的分子机制。是否存在某些特殊的基因型或表型，决定着其对联合抗菌药治疗的反应，这仍然是药物治疗不动杆菌的难点，因此我们迫切需要针对 CRAB（产 OXA-23、OXA-24 及 OXA-58 碳青霉烯酶）的新型抗菌药，但对上述碳青霉烯酶仍保持活性或具有相应抑制剂的抗菌药极难发现。2019 年 11 月获批的新型抗菌药头孢地尔（cefiderocol，商品名 Fetroja），对 CRAB 以及产金属 β- 内酰胺酶细菌具有良好的体外活性，但其临床疗效尚有待进一步验证 [16]。

本例患者手术 10 d 后，始接受针对 CRAB 有效的抗菌药治疗。这表明在临床工作中改进方法快速鉴定出革兰阴性菌是否对碳青霉烯耐药极其必要，一方面结合耐药菌的流行病学研究和临床研究，采用适宜的抗菌药治疗；另一方面，使用分子检测手段鉴定出革兰阴性菌对碳青霉烯的耐药基因和表型，进一步确定针对耐药基因的个性化抗生素治疗方案。由此，抗菌药治疗可迈向精准医学时代。我们迫切需要投入力量加速上述转变，得到高质量证据以指导耐碳青霉烯革兰阴性菌感染的治疗方案选择。

XDR-AB 尤其是 CRAB 引起 BSI 的药物治疗，尚需积累更多的临床经验，特别是大样本量的前瞻性

临床研究以及符合我国国情的基础研究，为国内院内感染 CRAB 的治疗提供更为可靠的依据。临床药师关注 CRAB 治疗，并积极开展药物临床研究，包括治疗方案精细化、合理化调整及针对分子靶点的新型抗菌药研发等，都是我们今后工作的方向。

参考文献：

[1] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. Acinetobacter baumannii: emergence of a suceessful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21(3): 538-582.

[2] 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.

[3] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1): 1-9.

[4] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, *et al*. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(2): 133-164.

[5] 张瑞凌, 冼盈, 张扣兴. 鲍曼不动杆菌感染与免疫研究进展[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(2): 224-228.

[6] Buetti N, Timsit JF. Management and prevention of central venous catheter-related infections in the ICU[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2019, 40(4): 508-523.

[7] Tomczyk S, Zanichelli V, Grayson ML, *et al*. Control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and pseudomonas aeruginosa in healthcare facilities: a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies[J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(5): 873-884.

[8] Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, *et al*. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis[J]. Antimicrob Chemother, 2018, 73(1): 22-32.

[9] Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(12): 1123-1140.

[10] Viale P, Tumietto F, Giannella M, *et al*. Impact of a hospital-wide multifaceted programme for reducing carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections in a large teaching hospital in northern Italy[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(3): 242-247.

[11] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.

[12] Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Multiresistant *Acinetobacter baurnannii* infections: epidemiology and management[J]. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23(4): 332-339.

[13] Sopirala MM, Mangino JE, Gebreyes WA, *et al*. Synergy testing by Etest, microdilution checkerboard, and time-kill methods for pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimierub Agents Chemother, 2010, 54(11): 4678-4683.

[14] 杨启文, 王辉, 徐英春, 等. 腹腔感染细菌流行病学调查[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2009, 3(5): 427-433.

[15] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, *et al*. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(4): 391-400.

[16] Chen CC, Lin YC, Sheng WH, *et al*. Genome sequence of a dominant, multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain, TCDC-AB0715[J]. J Bacteriol 2011, 193(9): 2361-2362.

[17] Zhou H, Zhang T, Yu D, *et al*. Genomic analysis of the multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain MDR-ZJ06 widely spread in China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(10): 4506-4512.

[18] 王同慧, 刘男男, 凌保东. 插入序列ISAba1对多重耐药鲍曼不动杆菌碳青霉烯酶基因表达的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2014, 39(3): 229-233.

（编辑：史琦琪）