

磷霉素与头孢哌酮 / 舒巴坦联用及分别联合其他抗生素对多重耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌活性对比研究

贾宇驰 吴晓妹 张利娟 祁伟*

(天津医科大学第二医院感染性疾病研究所, 天津 300211)

摘要: **目的** 评价磷霉素与头孢哌酮 / 舒巴坦作为基础药物, 二者联用及分别与亚胺培南、米诺环素的联合用药方案, 用于多重耐药鲍曼不动杆菌的体外联合抗菌效应对比。 **方法** 分离多重耐药鲍曼不动杆菌临床株 30 株, 采用微量肉汤稀释棋盘法, 测定不同浓度组合的抗生素联用最低抑菌浓度, 并计算部分抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration index, FICI) 判定联合效应。将不同联合用药配伍方案进行对比, 评价优劣。 **结果** 磷霉素联合亚胺培南、头孢哌酮 / 舒巴坦联合亚胺培南、磷霉素联合米诺环素、头孢哌酮 / 舒巴坦联合米诺环素、头孢哌酮 / 舒巴坦联合磷霉素, FIC 指数分布分别为: $FICI \leq 0.5$ 占 56.7%(17/30)、10%(3/30)、36.7%(11/30)、50%(15/30)、6.7%(2/30); $0.5 < FICI \leq 1$ 占 43.3%(13/30)、83.3%(25/30)、63.3%(19/30)、40%(12/30)、50%(15/30); $1 < FIC < 4$ 占 0、6.7%(2/30)、0、10%(3/30)、43.3%(13/30); $FIC \geq 4$ 均为 0。磷霉素和头孢哌酮 / 舒巴坦分别使联用后的亚胺培南 MIC_{50} 降为单用时的 1/16、1/2, MIC_{90} 降为单用时的 1/8、1/2; 均使联用后的米诺环素 MIC_{50} 、 MIC_{90} 降为单用时的 1/8 和 1/4。 **结论** 联合用药方案对比, 头孢哌酮 / 舒巴坦联合米诺环素最具优势, 协同作用最强, 优于磷霉素联合米诺环素, 但提高米诺环素抗菌活性的能力相当。头孢哌酮 / 舒巴坦联合亚胺培南以相加、无关效应为主, 试验结果可见联用后效果逊于磷霉素联合亚胺培南, 且磷霉素提高亚胺培南抗菌活性的能力更强。

关键词: 磷霉素; 头孢哌酮 / 舒巴坦; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 联合药敏; 部分抑菌浓度指数

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

The comparisons of fosfomycin and cefoperazone/sulbactam in combination or with other antibiotics for their *in vitro* antibacterial activity against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

Jia Yu-chi, Wu Xiao-mei, Zhang Li-juan and Qi Wei

(The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211)

Abstract Objective To evaluate the *in vitro* antimicrobial effects of fosfomycin and cefoperazone/sulbactam as the basic drugs in combination with each other, and with imipenem and minocycline against multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. **Methods** 30 clinical strains of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* were isolated. Adopting a checkerboard design, the broth microdilution assay was used to test the effects of the compounds on the organisms. We also determined the single and combination MIC of antibacterial drugs against 30 strains of *Acinetobacter baumannii* and calculated the fractional inhibitory concentration (FIC) index, to judge the combination effects. Different combinations of drugs were compared to evaluate their advantages and disadvantages. **Results** After the combined application of fosfomycin with imipenem, cefoperazone/sulbactam with imipenem, fosfomycin with minocycline, cefoperazone/sulbactam with minocycline, or cefoperazone/sulbactam with fosfomycin, the

收稿日期: 2019-03-11

作者简介: 贾宇驰, 女, 生于 1990 年, 检验技师, 主要研究方向为微生物耐药机制及抗生素合理使用, E-mail:jiayuchijia@126.com

* 通讯作者, E-mail: qiweiwyx@163.com

distribution of the FIC index was as follows: $FICI \leq 0.5$ accounting for 56.7% (17/30), 10% (3/30), 36.7% (11/30), 50% (15/30), 6.7%(2/30), $0.5 < FICI \leq 1$ accounting for 43.3% (13/30), 83.3% (25/30), 63.3% (19/30), 40% (12/30), 50% (15/30), $1 < FICI < 4$ accounting for 0, 6.7% (2/30), 0, 10% (3/30), 43.3% (13/30), and no antagonistic effects were observed. Fosfomycin and cefoperazone/sulbactam reduced the MIC_{50} of the combined drug imipenem to 1/16 and 1/2 of the single-use time, and MIC_{90} to 1/8 and 1/2 of the single-use time respectively; they both reduced the MIC_{50} and MIC_{90} of the combined drug minocycline to 1/8 and 1/4 of the single-use time. **Conclusion** Cefoperazone/sulbactam combined with minocycline had the strongest synergistic effects and is superior to fosfomycin combined with minocycline, but the ability to improve the antimicrobial activity of minocycline is comparable. Cefoperazone/sulbactam combined with imipenem had additive and irrelevant effects in most cases. The results showed that the combined effects were inferior to fosfomycin combined with imipenem, and fosfomycin had stronger ability to improve the antimicrobial activity of imipenem.

Key words Fosfomycin; Cefoperazone/sulbactam; Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*; Combined drug sensitivity; FICI

近年来, 耐药鲍曼不动杆菌的流行趋势愈演愈烈, 已成为我国院内感染的主要致病菌之一。鲍曼不动杆菌作为一种革兰阴性非发酵菌, 其耐药机理复杂, 且具有快速获得和传播耐药性的能力。现今临床对治疗多重耐药鲍曼不动杆菌 (multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB) 感染仅使用单一类型抗生素已难以达到令人满意的疗效, 因此专家指南中多建议采取联合用药, 对于泛耐药鲍曼不动杆菌感染常采用两药甚至三药联合方案治疗^[1]。

由于新型抗菌药物的缺乏, “老药新用”为临床治疗感染提供了新思路。磷霉素作为我国近年临床使用较少的一种抗生素, 其作用机理独特, 自成一类, 与其他种类抗菌药物作用机制及作用靶点都不相同^[2]。其可通过破坏细菌外层结构使药物容易进入细菌体内富集, 且可与多种抗生素表现出良好的协同作用。本研究采取体外药敏研究方法, 针对 MDRAB 进行以磷霉素为基础药, 对比常见方案中以头孢哌酮/舒巴坦为基础与亚胺培南、米诺环素进行联合用药体外抗菌效应的测定, 并计算 FICI, 进一步评价磷霉素联合其他抗生素用药方案的优劣性和可行性。

1 对象与方法

1.1 实验菌株

无重复分离 30 株受试鲍曼不动杆菌菌株, 来源于 2017 年 1 月—2018 年 6 月天津医科大学第二医院感染科的 30 例不同住院患者体液标本中 (自肺炎患者痰标本中分离 25 株, 泌尿系感染患者清洁中段尿标本中分离 5 株), 菌株分离培养步骤依照《全国临床检验操作规程》第 4 版进行^[3]。全部菌株均采用 BD Phoenix 全自动微生物鉴定/药敏分析仪重新鉴定, 对 5 类抗菌药物 (头孢菌素类、碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂、氟喹诺酮类和氨基糖苷类) 中的 3

类及以上耐药, 符合 MDRAB 标准^[4]。

1.2 主要试剂和仪器

磷霉素、米诺环素标准品均购自中国药品生物制品检定所, 注射用亚胺培南西司他丁钠 (1:1)1g 购自杭州默沙东制药有限公司, 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 (2:1)1.5g 购自美国辉瑞制药有限公司。MH 肉汤粉 (Mueller-Hinton Broth) 购自青岛高科园海博生物技术有限公司, 葡萄糖 -6- 磷酸二钠购自上海浦津生物科技有限公司, 血平皿培养基和无菌 96 孔平板为天津金章科技发展有限公司产品, 电热恒温培养箱购自上海新苗医疗器械制造有限公司, 比浊仪购自美国 BD 公司, BD Phoenix 全自动微生物鉴定/药敏分析仪购自苏州碧迪医疗器械有限公司。

1.3 研究方法

1.3.1 菌悬液的制备

选取已于血平皿分纯并过夜培养的鲍曼不动杆菌菌落 4~5 个, 接种于灭菌 MH 肉汤中增菌 6h, 菌液以比浊仪校正浊度至 1.5×10^8 CFU/mL, 用灭菌 MH 肉汤稀释至 3×10^5 CFU/mL 备用。

1.3.2 各抗菌药物储备液的配制

参照 2017 年版美国国家临床实验室标准委员会 (Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI) 对制备抗菌药物储备液所需的溶剂和稀释剂规定^[4], 磷霉素、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦以无菌蒸馏水为溶剂配置成最终浓度为 1280 μ g/mL 的储备液, 亚胺培南以无菌磷酸盐缓冲液 (pH7.2, 0.01mol/L) 为溶剂配置成最终浓度为 1280 μ g/mL 的储备液。

1.3.3 测定各抗生素单独应用时的最低抑菌浓度

设定起始药物浓度 512mg/L, 以无菌 MH 肉汤倍比稀释 11 个浓度梯度至 0.25mg/L。磷霉素稀释肉汤需含葡萄糖 -6- 磷酸盐 (25 μ g/mL)。96 孔板每孔加入

药液 100 μ L, 再加入 3 \times 10⁵CFU/mL 的菌液 100 μ L, 每板设置仅加入肉汤的阴性对照孔, 与仅加入菌液的阳性对照孔。置于 37 $^{\circ}$ C 温箱培养 18~20h 观察结果, 记录单药的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值。

1.3.4 联合药敏测定

根据上一步测定出的各单药 MIC 值设计联合药敏实验的药物稀释度。采取微量肉汤稀释法, 将磷霉素、头孢哌酮/舒巴坦和各联合药物用 MH 肉汤 (磷霉素稀释肉汤含 25 μ g/mL 葡萄糖 -6- 磷酸盐) 浓度依次倍比稀释, 设置 8 个稀释浓度。交叉药物浓度设定: 亚胺培南、米诺环素的测试浓度分别为 0.25~32mg/L、0.125~16mg/L, 使不同浓度的磷霉素 (2~256mg/L)、头孢哌酮/舒巴坦 (2~256mg/L) 彼此联合, 以及分别各自与以上两种药物交叉组合呈棋盘式分布。横、竖排的两种药物均从低浓度至高浓度依次加药, 每孔加入不同药液各 50 μ L 共计 100 μ L, 再将 3 \times 10⁵CFU/mL 的菌液 100 μ L 加入每孔中, 并设置阴、阳性对照孔。置于 37 $^{\circ}$ C 温箱培养 18~20h 观察结果, 记录各自的 MIC_{甲药联用} 和 MIC_{乙药联用}, 以计算 FIC 指数 (Fractional inhibitory concentration index, FICI)。

1.3.5 FIC 指数计算与判读标准

$FIC = MIC_{甲药联合} / MIC_{甲药单用} + MIC_{乙药联合} / MIC_{乙药单用}$ 。
FICI \leq 0.5, 协同作用; 0.5 < FICI \leq 1, 相加作用; 1 < FICI < 4, 无关作用; FICI \geq 4, 拮抗作用^[5]。

1.3.6 数据处理

应用 SPSS 19.0 软件进行数据处理, 药物单用与药物联用 MIC 值比较应用几何均数及独立样本 *t* 检验。药物联用后 FIC 值应用 χ^2 检验计算。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抗菌药物单独应用对 30 株鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性

根据 CLSI 制定的耐药标准^[4], 可见米诺环素敏感度较高, 占 33.3%(10/30), 头孢哌酮/舒巴坦次之, 为 13.3%(4/30)。其他抗菌药物敏感株比例均在 10% 以下, 见表 1。

2.2 磷霉素、亚胺培南、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦单用与联合应用后 MIC 值比较

可以看出亚胺培南、米诺环素、头孢哌酮/舒巴坦单用时 MIC 值比较联用磷霉素后 MIC 值, P 值小于 0.001, 按 $\alpha = 0.05$ 标准, 有统计学意义, 可认为单用与联合使用后 MIC 值有明显差异, 而磷霉素本

表 1 30 株 MDRAB 对各抗菌药物的敏感度和 MIC 值

Tab. 1 Rates of susceptibility and resistance to different antimicrobial agents and minimal inhibitory concentrations (MICs) of 30 MDRAB clinical isolates

Antibiotics	Susceptibility/%			MIC/(mg/L)		
	S	I	R	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{ranges}
FOS	10.0	13.3	76.7	256	256	32~512
IMP	6.7	10.0	83.3	8	16	2~64
MIN	33.3	60	6.7	8	8	2~16
SCF	13.3	20	66.7	64	128	16~128

注: FOS: 磷霉素; IMP: 亚胺培南; MIN: 米诺环素; SCF: 头孢哌酮/舒巴坦; S: 敏感; I: 中介; R: 耐药。MIC₅₀、MIC₉₀ 是指抑制一群菌株的 50% 或 90% 的最低抑菌浓度

身无明显差异。米诺环素与头孢哌酮/舒巴坦联用后 MIC 值比较单用时, 两药 P 值均小于 0.001, 有明显差异。亚胺培南与头孢哌酮/舒巴坦联用后比较 MIC 值变化, 此二者 P 值均大于 0.05, 认为差异无统计学意义 (表 2)。

2.3 不同联合用药方案的 FIC 值构成比

磷霉素与亚胺培南主要表现为协同作用, 达 56.7%, 剩余表现为相加作用, 为 43.3%。头孢哌酮/舒巴坦联合亚胺培南主要表现为相加与无关作用, 比例共达到 90%, 协同作用仅占 10%。磷霉素联合米诺环素后, 协同作用占 36.7%, 相加作用占 63.3%。头孢哌酮/舒巴坦联合米诺环素协同和相加作用比例分别为 50% 与 40%, 但也同时存在 10% 的无关效应。头孢哌酮/舒巴坦与磷霉素联合后, 主要表现达 50% 为相加作用。在所有药物组合中均未发现有拮抗作用。不同联合组间对比 $P < 0.001$, 认为差异有统计学意义 (表 3)。

3 讨论

鲍曼不动杆菌广泛存在于自然环境中, 可于人体的皮肤表面、黏膜、呼吸道、泌尿道等多部位定植, 是一类重要的条件致病菌^[6], 其耐药机制复杂, 几乎包括了目前已知的所有耐药机制, 如产酶灭活抗生素、外膜孔蛋白改变、外排泵过表达、结合蛋白位点改变和靶位缺失等^[7], 使治疗耐药鲍曼不动杆菌引起的感染成为难题。寻求新的抗菌药物, 或使用联合用药治疗方案成为目前针对耐药不动杆菌感染的重要研究方向。

磷霉素在分类上属多磷类, 抗菌谱较广, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌均有杀灭作用。其作用机理独特, 可通过抑制细菌细胞壁的初期合成杀灭细菌; 因破坏细菌胞壁完整性, 从而利于其他抗菌药物进入细菌体内富集^[8]; 同时有实验证明磷霉素具有抑

表2 不同基础药物联合亚胺培南、米诺环素后对30株MDRAB的体外抗菌活性对比

Tab. 2 *In vitro* antimicrobial activity of different basic drugs combined with imipenem and minocycline against 30 MDRAB clinical isolates (n=30)

Antibiotics	Alone MIC/(mg/L)			Combined MIC/(mg/L)			T值	P值	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{ranges}	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC _{ranges}			
FOS+ IMP	FOS	256	256	32~512	32	128	4~256	7.621	0.419
	IMP	8	16	2~64	0.5	2	0.25~4	4.509	0.001
FOS+ MIN	FOS	256	256	32~512	32	128	16~128	7.547	0.341
	MIN	8	8	2~16	1	2	0.25~2	8.727	0.000
SCF+ IMP	SCF	64	128	16~128	32	128	16~128	2.457	0.081
	IMP	8	16	2~64	4	8	0.5-64	1.520	0.172
SCF+ MIN	SCF	64	128	16~128	16	128	8~128	5.098	0.000
	MIN	8	8	2~16	1	2	0.25~8	7.751	0.000
SCF + FOS	SCF	64	128	16~128	16	64	16~64	8.762	0.000
	FOS	256	256	32~512	32	128	16~256	9.558	0.200

表3 FICI结果分布

Tab 3 Comparison of the distribution of FICI result values (n=30)

Combinations	FICI/%				FICI ranges
	FICI ≤ 0.50	0.5 < FICI ≤ 1	1 < FICI < 4	FICI ≥ 4	
FOS+IMP	56.7	43.3	0	0	0.06~1.0
SCF+IMP	10	83.3	6.7	0	0.25~2.0
FOS+MIN	36.7	63.3	0	0	0.12~1.0
SCF+MIN	50	40	10	0	0.09~2.0
SCF+FOS	6.7	50	43.3	0	0.19~2.0

注: $\chi^2=193.384$; $P<0.001$

制细菌生物被膜形成的作用^[9]。基于其作用机制,理论上磷霉素可与大多数抗菌药物联用起到协同效果,且不易产生交叉耐药。

根据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》,临床上面对多重耐药、泛耐药的鲍曼不动杆菌感染多建议采用两种及以上抗生素联合应用的治疗方案,其中以头孢哌酮/舒巴坦为基础联用其他种类抗生素(米诺环素或多西环素、多黏菌素类、氨基糖苷类、碳青霉烯类中的一种)的方式最为常用^[1]。头孢哌酮/舒巴坦是一种复合制剂,其中舒巴坦可以保护头孢哌酮免受 β -内酰胺酶降解,并大大拓宽其抗菌谱。碳青霉烯类抗生素被临床上称为治疗革兰阴性杆菌的“最后一道防线”,但近年来不动杆菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率已超过70%^[10],使其早已不再适合于经验用药与首选用药。目前在中国不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率持续走高,其过度使用被认为是导致耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)产生的独立高危因素^[11]。米诺环素是一种半

合成四环素类抗生素,具有广谱抗菌性和强抗菌活性,其作用于核糖体30S亚基,阻止氨基酰-tRNA与核糖体结合,从而抑制蛋白质合成^[12]。

本实验中,亚胺培南与磷霉素联用后, MIC₅₀与MIC₉₀分别降为单用时的1/16和1/8,磷霉素联用后的MIC₅₀与MIC₉₀降为单用时的1/8和1/2,主要呈协同作用(比例达56.7%),且无无关效应出现。而亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦联用后,两药的MIC₅₀与MIC₉₀仅降为单用时的1/2,主要呈相加作用与无关作用,协同效应只有10%。对比可见亚胺培南联用头孢哌酮/舒巴坦的效果远逊于联合磷霉素。其原因可能由于舒巴坦与碳青霉烯均与鲍曼不动杆菌细胞膜表面的PBP2结合,联合使用后可能存在竞争性拮抗^[13]。本实验中虽未见拮抗效应出现,但已有研究实验报道:亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦对于部分产碳青霉烯酶的鲍曼不动杆菌菌株(26株中的10株)表现为拮抗作用,甚至有菌株出现了促进生长的现象^[4]。对于一项实验中同时出现相对立的作用结果的原因,可能与不同菌株自身差异有关,虽都为产碳青霉烯酶菌株,但酶种类和抗生素具体结合位点仍存在差异,机制尚需进一步使用分子学方法研究。目前许多临床试验报道亚胺培南联合头孢哌酮/舒巴坦可以提高临床不动杆菌感染的治愈率,降低死亡率,认为是一种有效的联合方案,但不能否认临床上会存在使用这两种药物联合后反而降低抗菌效果的菌株。因此建议对于使用亚胺培南和头孢哌酮/舒巴坦组合治疗产碳青霉烯酶鲍曼不动杆菌引起的感染应当更加慎重,不能单凭经验用药。

米诺环素与磷霉素联用后其MIC₅₀与MIC₉₀分别

降至单用时的 1/8 和 1/4, 与联合头孢哌酮 / 舒巴坦后两值的降低程度相同。磷霉素在联用后 MIC₅₀ 与 MIC₉₀ 降为单用时的 1/8 和 1/2, 头孢哌酮 / 舒巴坦的 MIC₅₀ 降至单用时的 1/4, MIC₉₀ 未改变。米诺环素与头孢哌酮 / 舒巴坦主要呈协同作用, 达 50%, 而米诺环素与磷霉素的协同作用略低, 占 36.7%, 其余表现为相加作用, 未见无关及拮抗作用。由此可见, 米诺环素和头孢哌酮 / 舒巴坦联用后与联合磷霉素后对比, 对增强米诺环素的抗菌活性的能力相当, 但协同作用优于和磷霉素联用。此前有艾阳等^[15]学者报道: 其实验中米诺环素与磷霉素联合表现为拮抗作用, 认为两药联合无效考虑与 MDRAB 在体内形成了生物膜有关。由于研究受标本量和地区流行菌株耐药基因差异限制, 与本实验所得结论有所不同, 究其原因尚需对耐药机制进一步研究。目前在专家共识中, “头孢哌酮 / 舒巴坦 + 米诺环素 (或多西环素)” 是临床最常采用的方案, 且这两者自身的总体耐药率较其他常见抗生素更低, 联合治疗中, 头孢哌酮、舒巴坦和米诺环素分别作用于细菌的不同位点, 不存在竞争, 可以共同发挥抗菌作用。虽然磷霉素与米诺环素的协同性略低于头孢哌酮 / 舒巴坦, 但其降低米诺环素 MIC 值的能力较强, 此点优势为进一步研究选取磷霉素为联合治疗用药的可行性打下基础。相比米诺环素与头孢哌酮 / 舒巴坦的高协同作用, 磷霉素与头孢哌酮 / 舒巴坦联用后协同作用仅为 6.7%, 但对头孢哌酮 / 舒巴坦的 MIC 值也有明显降低作用, 因磷霉素自身 MIC 仍偏高, 联用后的抗菌性仍逊于 “头孢哌酮 / 舒巴坦 + 米诺环素” 方案。

磷霉素在我国早已非临床一线用药, 在世界范围也没有被广泛使用, 反而使其敏感性得到了较好的保护。对于中、重度以上的感染, 因磷霉素单药 MIC 值较高, 主要被选择与其他抗菌药物联合使用的方式, 疗效确切^[16]。本实验也表明其与碳青霉烯类抗生素表现出最为明显的协同效应。与目前临床认可且常用的联合用药方案对比也具有一定优势。因此, 对临床 MDRAB 造成的复杂感染, 考虑磷霉素与其他抗生素联合应用, 优化给药方案, 值得进一步的研究与推广。

致谢: 感谢天津医科大学第二医院感染研究所、感染免疫科所有工作人员的支持。

参考文献

- [1] 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, 92(8): 3-8.
- [2] 祝文婷, 封藏燕. 磷霉素的复苏 [J]. 中国处方药, 2012, 10(2): 29-34.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 568-571.
- [4] CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI Supplement M100.27th ed[S]. Wayne, P A: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017.
- [5] Evans B A, Hamouda A, Amyes S G. The rise of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Curr Pharmaceut Design*, 2013, 19(2): 223-238.
- [6] Longo F, Vuotto C, Donelli G. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*[J]. *New Microbiologica*, 2014, 37(2): 119-127.
- [7] 刘秋萍, 徐凌. 鲍曼不动杆菌耐药机制的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(10): 1179-1187.
- [8] 黄祥, 王健民, 李勇. 磷霉素的药理学药效学特性与临床应用 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(2): 156-158.
- [9] 连家建, 唐青云. 磷霉素钠与其他抗菌药联用的协同作用及其临床应用 [J]. 国外医药抗生素分册, 2003, 24(1): 44-46.
- [10] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [11] Cao J, Song W, Gu B, et al. Correlation between carbapenem consumption and antimicrobial resistance rates of *Acinetobacter baumannii* in a university-affiliated hospital in China[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(1): 96-102.
- [12] 杨继勇, 罗燕萍, 辛露. 舒巴坦与米诺环素对多药耐药鲍氏不动杆菌体外联合药敏研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(9): 1125-1127.
- [13] Fernandez-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] 于亮, 王梅. 亚胺培南联合头孢哌酮 / 舒巴坦对耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌的抗菌作用 [J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(7): 396-398.
- [15] 艾阳, 豆姗姗, 陆思静. 米诺环素联合 11 种抗生素对多重耐药鲍曼不动杆菌体外药敏研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(6): 702-707.
- [16] Karageorgopoulos D E, Wang R, Xu H Y, et al. Fosfomycin: Evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(2): 255-268.