

文章编号: 1001-8689(2020)09-0935-05

## ICU抗菌药物用量与革兰阴性菌耐药的相关性分析

曾哲 徐领城 李雷清 胡阳敏\*  
(浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

**摘要:** 目的 分析我院2013—2018年ICU抗菌药物用量与常见革兰阴性菌耐药率变化的关系, 为临床合理使用抗菌药物提供参考。方法 回顾性调查我院ICU病房6年来抗菌药物用量和常见革兰阴性菌的分布情况及耐药率, 采用Pearson相关性分析方法分析两者之间的关系。结果 6年来我院ICU病房抗菌药物的总用量逐年上升, 碳青霉烯类和 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的使用量排在前两位。ICU病房分离的排名前3位的革兰阴性菌为鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌, 2018年3种细菌的耐碳青霉烯菌株分离率分别达到了84.62%、53.54%和66.41%。相关性分析显示碳青霉烯类的用量与鲍曼不动杆菌对替加环素的耐药率( $r=0.871, P=0.024$ )及对左氧氟沙星的耐药率( $r=0.900, P=0.015$ )成正相关, 与肺炎克雷伯菌对美罗培南( $r=0.852, P=0.031$ )、头孢吡肟( $r=0.817, P=0.047$ )及左氧氟沙星( $r=0.857, P=0.029$ )的耐药率成正相关。**结论** 广谱抗菌药物的使用与革兰阴性菌的耐药之间存在复杂的相关性, 因此应严格控制并合理使用抗菌药物, 以延缓细菌耐药的发展。

关键词: 抗菌药物; 革兰阴性菌; 耐药性

中图分类号: R978.1 文献标志码: A

## Correlations between the consumption of antibiotics and the resistance of Gram-negative bacteria in ICU

Zeng Zhe, Xu Lin-cheng, Li Lei-qing and Hu Yang-min  
(Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009)

**Abstract Objective** To investigate the correlations between the consumption of antibiotics and resistance of Gram-negative bacteria in ICU from 2013 to 2018, and to provide useful information for rational use of antimicrobial agents. **Methods** The consumption of antimicrobial agents and the distribution and resistant rates of Gram-negative bacilli from 2013 to 2018 in ICU were retrospectively analyzed, and the Pearson correlation analysis method was used to analyze the relationship between them. **Results** In the past six years, the consumption of antimicrobial agents has been increasing year by year in ICU. The usage of carbapenems and  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitors ranked the top two. The top three Gram-negative bacteria isolated from ICU wards were *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. In 2018, the isolation rates of carbapenems resistant strains of the three bacteria reached 84.62%, 53.54% and 66.41% respectively. The correlation analysis showed that the use of carbapenems and the resistant rates of *Acinetobacter baumannii* to tigecycline ( $r=0.871, P=0.024$ ) and levofloxacin ( $r=0.900, P=0.015$ ) were positively correlated, and the resistance rates of *Klebsiella pneumoniae* to meropenem ( $r=0.852, P=0.031$ ), cefepime ( $r=0.817, P=0.047$ ), and levofloxacin ( $r=0.857, P=0.029$ ) were also positively correlated. **Conclusion** There is a complex correlation between the use of broad-spectrum antibacterial drugs and the drug resistance of Gram-negative bacteria, and thus the clinical application of antimicrobial agents should be strictly

收稿日期: 2019-12-31

作者简介: 曾哲, 女, 生于1976年, 药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: xlcsself@zju.edu.cn

\*通讯作者, E-mail: zrhym@zju.edu.cn

and rationally controlled to slow down the development of bacterial resistance.

**Key words** Antimicrobial agents; Gram-negative bacteria; Drug resistance

革兰阴性杆菌是院内感染的重要致病菌，是引起腹腔感染、尿路感染、呼吸机相关性肺炎和菌血症的常见病原菌<sup>[1]</sup>。2018年全国细菌耐药监测报告显示，革兰阴性菌占比达到了70.6%，其中鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率达到了56.1%<sup>[2]</sup>。有国外研究报道卫生保健相关感染中，63%的致病菌为革兰阴性杆菌，鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率分别达到了68.3%和36.8%<sup>[3]</sup>。重症监护病房(Intensive care unit, ICU)中因为各种侵入性操作，免疫抑制剂的使用及抗菌药物的大量使用，使得ICU患者的细菌感染及耐药愈加复杂和严重。在ICU病房多重耐药革兰阴性杆菌感染达到了47%，其中以耐药的鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌最为常见<sup>[4-5]</sup>。

碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)如碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)，多重耐药(multidrug resistance, MDR)甚至广泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)的非发酵菌如鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌的感染，使得临床可供选择的治疗药物寥寥无几，而抗菌药物使用与细菌耐药之间存在复杂的相关性<sup>[6]</sup>。为了解我院ICU患者抗菌药物的使用情况及细菌耐药性的关系，本文回顾性分析了2013—2018年ICU病房抗菌药物的用量与ICU分离的革兰阴性菌耐药情况，为临床合理使用抗菌药物提供参考，以促进抗菌药物规范管理与控制细菌耐药的增长。

## 1 材料与方法

### 1.1 抗菌药物使用量

从医院HIS系统中提取2013年1月—2018年12月ICU患者消耗的主要针对革兰阴性菌感染的治疗药物包括碳青霉烯类， $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂(哌拉西林/三唑巴坦、哌拉西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)，广谱注射用头孢菌素(第三、四代头孢菌素，为统计方便，氧头孢烯类也归于此类)，氟喹诺酮类(包括注射剂和口服剂)、氨基糖苷类和替加环素。限定日剂量(defined daily dose, DDD)的确定根据WHO规定的值及药品说明书推荐的剂量，用药频度(DDDs)=某种抗菌药物年消耗量/该药DDD值，为了统计方便，本文以DDDs/1000表示。

### 1.2 菌株来源及药敏试验

菌株来源于2013年1月—2018年12月我院ICU住院患者送检的各种标本(痰、血液、脑脊液、尿液和体液等)，主要包括我院ICU患者分离的菌株数量排名前3位的革兰阴性菌(肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌)。剔除重复菌株，同一患者同一住院期间内同一部位分离到的相同耐药表型菌株视为重复菌株。依据美国临床和实验室标准化委员会的标准(CLSI2018)，应用纸片扩散法和VITEK2系统对分离菌株进行菌株鉴定和药物敏感试验。

### 1.3 统计分析

我们利用SPSS16.0软件，对抗菌药物用量与细菌耐药率的进行相关性分析，符合双变量正态分布时采用Pearson直线相关分析，若变量不符合正态分布则用Spearman相关分析。采用双侧检验， $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 每年抗革兰阴性菌抗菌药物的使用情况

2013—2018年ICU病房各种抗菌药物的DDDs见图1和表1。我院ICU患者常用抗革兰阴性菌的抗菌药物的总使用量逐年增加，2018年的用量较2013年上涨了37.74%。其中，美罗培南、替加环素及哌拉西林/三唑巴坦的用量增加明显，3种药物2018年的DDDs比2013年分别增长了41.1%、612.5%和188.3%。头孢哌酮/舒巴坦的DDDs先下降后又回升，而广谱头孢菌素、氟喹诺酮类及氨基糖苷类由于总的使用量低，变化趋势不明显。

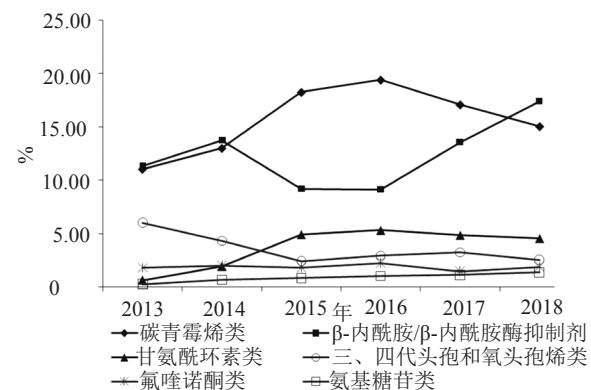


图1 2013—2018年ICU病房抗革兰阴性杆菌抗菌药物的使用量

Fig. 1 The usage of antibiotics against Gram-negative bacteria in ICU from 2013 to 2018

## 2.2 2013—2018年ICU常见革兰阴性菌的分离率

2013—2018年ICU病房常见革兰阴性耐药菌的分离率见图2。6年来，鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的分离率一直处于ICU病房所有分离菌的前3位。鲍曼不动杆菌的分离率从2013年的21.12%降到2018年的17.82%。相反，肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的分离率分别从2013年的12.92%和9.69%增长到2018年的18.10%和13.92%。值得关注的是，2018年肺炎克雷伯菌的分离率已超越鲍曼不动杆菌，跃居所有分离菌的首位。3种革兰阴性菌中，耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌分离率最高，维持在85%以上，耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌和耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的分离率也几乎都在50%以上。

## 2.3 常见革兰阴性耐药菌的耐药率

2013—2018年常见革兰阴性菌的耐药情况见表

表1 2013—2018年ICU病房抗革兰阴性杆菌药物的DDDs

Tab. 1 DDDs of antibiotics against Gram-negative bacilli in ICU from 2013 to 2018

抗菌药物	2013	2014	2015	2016	2017	2018
阿米卡星	0.17	0.46	0.54	0.72	0.96	1.35
头孢曲松	0.35	0.30	0.39	0.28	0.39	0.85
头孢他啶	0.21	0.66	0.81	0.76	0.31	0.70
拉氧头孢	0.52	0.87	0.72	0.94	0.79	0.62
哌拉西林/三唑巴坦	3.34	5.35	3.60	3.75	6.07	9.63
头孢哌酮/舒巴坦	7.71	8.05	5.34	5.24	7.41	7.77
亚胺培南	2.23	0.31	4.08	4.21	3.88	3.01
美罗培南	8.01	7.63	8.83	13.80	11.20	11.30
左氧氟沙星	0.50	0.63	1.12	1.43	0.93	1.05
替加环素	0.64	1.92	4.93	5.32	4.86	4.56

表2 2013—2018年ICU病房革兰阴性杆菌的耐药率(%)  
Tab. 2 Drug resistance rate of Gram-negative bacilli in ICU from 2013 to 2018 (%)

抗菌药物	鲍曼不动杆菌						肺炎克雷伯菌						铜绿假单胞菌					
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2013	2014	2015	2016	2017	2018
阿米卡星	28.2	37.7	35.8	19.8	16.1	6.0	28.4	21.6	20.5	46.1	41.1	27.6	20.7	13.8	13.2	6.3	5.1	3.4
阿莫西林/克拉维酸	100.0	100.0	99.7	99.7	99.8	100.0	53.1	55.5	54.1	69.1	65.0	58.1	94.6	98.4	97.1	99.2	99.6	100.0
环丙沙星	87.7	87.9	89.4	89.2	89.1	87.3	45.2	50.4	53.3	64.5	59.9	51.1	25.1	28.1	39.3	33.5	28.4	35.0
哌拉西林/三唑巴坦	86.5	86.7	86.9	83.5	87.8	81.7	54.8	61.1	56.8	67.9	62.0	54.8	32.9	34.5	39.3	36.8	31.9	54.9
头孢吡肟	88.3	88.1	89.7	88.6	88.0	84.4	39.3	46.7	50.4	63.1	64.2	54.3	37.5	38.4	43.4	39.2	33.4	54.2
头孢哌酮/舒巴坦	74.4	75.6	76.3	65.7	37.9	33.9	58.8	64.3	62.9	71.8	62.7	54.3	38.2	40.8	48.8	43.5	38.2	56.5
头孢曲松	90.0	87.0	89.2	88.2	87.8	85.8	57.7	61.4	57.7	70.4	69.2	61.4	70.5	74.7	80.3	86.4	99.6	100.0
头孢他啶	89.6	87.9	92.3	89.4	87.1	83.0	59.9	64.5	64.2	71.8	64.9	55.6	32.8	33.0	49.0	41.1	31.6	56.4
亚胺培南	89.0	88.8	90.1	88.8	88.5	85.7	49.2	53.4	50.3	62.0	62.4	54.8	50.7	56.9	61.7	55.6	56.3	68.3
美罗培南	90.2	90.2	92.6	89.6	88.0	85.0	49.7	55.0	56.5	62.2	62.0	54.2	46.4	49.1	59.5	46.2	49.4	62.3
左氧氟沙星	42.0	52.1	65.5	61.9	55.2	58.1	39.7	45.8	48.7	62.9	57.6	50.3	33.3	31.8	41.9	32.6	25.2	35.1
替加环素	2.4	3.1	8.1	7.8	5.0	7.1	8.8	13.2	11.4	16.8	27.1	11.0	-	-	-	-	-	-

注：“-”代表无数据

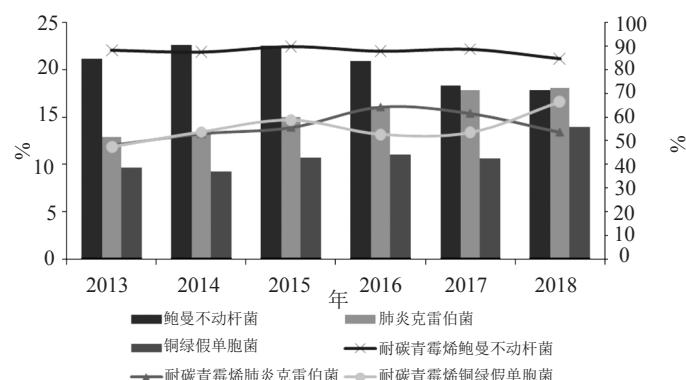


图2 2013—2018年ICU病房常见革兰阴性杆菌及耐碳青霉烯革兰阴性杆菌的分离情况

Fig. 2 Isolation of common Gram-negative bacilli and carbapenems resistant Gram-negative bacilli in ICU from 2013 to 2018

2. 鲍曼不动杆菌对各种抗菌药物的耐药率一直居高不下，对广谱头孢菌素、哌拉西林/三唑巴坦、碳青霉烯类的耐药率在80%以上，对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率2018年下降到33.9%，对替加环素的敏感性较好，但是其耐药率也在逐年上升，从2013年的2.4%增加到2018年的7.1%。肺炎克雷伯菌对各种抗菌药物的耐药率有先升后降的趋势，如对美罗培南的耐药率从2013年的49.7%上升到2016年的62.2%，2018年下降到54.8%。除了阿米卡星和替加环素以外，肺炎克雷伯菌对其他抗菌药物的耐药率几乎都维持在50%以上。铜绿假单胞菌对广谱头孢菌素、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂和碳青霉烯类的耐药率有逐年增高趋势，2018年耐药率几乎都在50%以上，对亚胺培南的耐药率达到了68.3%，而对ICU使用较少的阿

米卡星敏感性较好，2018年耐药率为3.4%。

#### 2.4 抗菌药物用量与细菌耐药的相关性

抗菌药物的用量与细菌耐药的相关性分析表明，鲍曼不动杆菌对替加环素的耐药率与替加环素用量( $r=0.902, P=0.014$ )、碳青霉烯类用量( $r=0.871, P=0.024$ )成正相关，与广谱头孢菌素用量( $r=-0.906, P=0.013$ )呈负相关，对左氧氟沙星的耐药率与替加环素用量( $r=0.899, P=0.015$ )、碳青霉烯类用量( $r=0.900, P=0.015$ )也成正相关。鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率与哌拉西林/三唑巴坦的用量呈负相关( $r=-0.868, P=0.025$ )。碳青霉烯的用量与肺炎克雷伯菌对美罗培南( $r=0.852, P=0.031$ )、头孢吡肟( $r=0.817, P=0.047$ )及左氧氟沙星( $r=0.857, P=0.029$ )的耐药率成正相关。头孢他啶的用量与铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率成正相关( $r=0.831, P=0.040$ )。

### 3 讨论

近年来，国家卫生行政部门及各医院管理部门加强规范抗菌药物的临床使用，如限制抗菌药物的品种数和使用比例，使得医院抗菌药物的选择变得相对集中。我院ICU病房抗革兰阴性菌的抗菌药物总用量近6年来呈上升趋势，其中碳青霉烯类和 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂为最常用的两类药物，占了ICU病房总用量的2/3以上。其中，头孢哌酮/舒巴坦的DDDs先下降后又回升，中间两年DDDs降低的部分原因可能是由于头孢哌酮/舒巴坦规格(1.5g/瓶改为1.0g/瓶)及生产厂家药品说明书的更改，患者的日剂量减少而使得总DDDs回落。国外也有文献报道在ICU病房中使用量最大的两类抗菌药物为碳青霉烯类和 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂<sup>[7-8]</sup>。广谱头孢菌素、氨基糖苷类和氟喹诺酮类药物的用量较为稳定。由于耐碳青霉烯革兰阴性菌的分离率增加，这也使得为数不多的敏感药物之一替加环素的使用量大幅增加。

我院ICU分离的细菌以革兰阴性菌为主，2018年以肺炎克雷伯菌最为常见，其次为鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌。中国细菌耐药监测研究2017—2018年革兰阴性菌监测报告<sup>[9]</sup>显示ICU病房检出的肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的耐药率高于非ICU菌株10%~20%，具有显著性差异。我院ICU病房的革兰阴性菌对常见抗菌药物的总体耐药水平较高，尤其是对碳青霉烯类、广谱头孢菌素以及 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂，如2018年肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率分别达到了54.8%、85.7%和68.3%。

肠杆菌科细菌存在多种耐药机制，如产超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)，AmpC酶和碳青霉烯酶，还伴有膜通透性改变等其他耐药机制<sup>[10]</sup>，出现对各类抗菌药物不同程度的耐药。除阿米卡星和替加环素外，我院分离的肺炎克雷伯菌对其他药物耐药率在50%以上，值得关注的是，CRKP的分离率也一直在50%~60%上下。碳青霉烯类一直被认为是对肠杆菌科细菌最具有抗菌活性的药物，但是由于这类药物在临床尤其是ICU病房的大量使用，导致不断产生碳青霉烯酶<sup>[11-12]</sup>。美国疾病预防与控制中心(CDC)将CRE的危害级别评为紧急(最高危害级别)，其中CRKP是最普遍的致病菌<sup>[13]</sup>。CRKP感染使得有效治疗药物缺少，出现感染控制不佳<sup>[14]</sup>，甚至危及生命，需要引起临床的高度重视。

非发酵革兰阴性杆菌为条件致病菌，同时具有产酶、改变作用靶位、产生外排泵、减少膜通透性等多种耐药机制<sup>[15]</sup>，因而容易导致多重耐药甚至泛耐药的流行。在我院ICU病房，鲍曼不动杆菌对亚胺培南、哌拉西林/三唑巴坦以及第三四代头孢菌素的耐药率均保持在80%以上。鲍曼不动杆菌对替加环素2018年的耐药率虽然只有7.1%，但是相比2013增加明显。铜绿假单胞菌的耐药率总体比鲍曼不动杆菌的耐药率低，但是除了氨基糖苷类和氟喹诺酮类以外，对其他常见药物的耐药率也都达到了50%以上。我院多重耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的分离率一直居高不下，给临床治疗带来了很大的困难。

国内有学者<sup>[16-17]</sup>报道鲍曼不动杆菌对亚胺培南耐药与碳青霉烯的用量呈正相关。我们的研究未发现这种相关性，这可能与ICU分离的鲍曼不动杆菌对亚胺培南一直维持在85%以上的高耐药率有关。细菌对各种抗菌药物的耐药并非仅仅是单个药物的因素，还可能是与多种抗菌药物的使用相关。我们的研究显示碳青霉烯的用量与肺炎克雷伯菌对头孢吡肟及左氧氟沙星的耐药率正相关，与鲍曼不动杆菌对左氧氟沙星和替加环素的耐药率成正相关。产生这些相关性的原因一方面可能与细菌各种复杂的耐药机制有关，另一方面细菌耐药受多种因素的影响，如院内感染控制、交叉耐药、耐药折点判定标准更改以及患者因素等。

氟喹诺酮类药物的使用会降低革兰阴性杆菌对这类药物的敏感性<sup>[18]</sup>，Goldmann等<sup>[19]</sup>研究认为氟喹诺酮类药物大量使用与环丙沙星耐药的铜绿假单胞菌分离率升高有关。我们的研究未显示这种相关

性，可能与我院ICU病房氟喹诺酮的使用量一直较低，以及复杂的交叉耐药干扰有关。氨基糖苷类由于潜在的肾毒性等不良反应的限制<sup>[20]</sup>，同时ICU患者通常存在严重的多器官衰竭等问题，故在我院ICU病房使用量低，也使得各种革兰阴性杆菌对阿米卡星的敏感性较好。

细菌耐药率是由多重因素共同作用所致，抗菌药物的使用是细菌耐药的因素之一，因此规律监测抗菌药物使用量和细菌耐药性是必要的。目前我院ICU病房多重耐药菌甚至泛耐药菌分离率的逐年增加，尤其是耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌，多重耐药甚至泛耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的出现，使得有效的治疗药物稀少。因此临床药师应积极参与患者抗感染治疗方案的制定，协助临床医师合理应用抗菌药物，延缓细菌耐药的发展。

## 参 考 文 献

- [1] Kaye K S, Pogue J M. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: Epidemiology and management[J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(10): 949-962.
- [2] 全国细菌耐药监测网. 2018年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1): 1-10.
- [3] Balkhy H H, El-Saed A, Alshamrani M M, et al. Ten-year resistance trends in pathogens causing healthcare-associated infections; reflection of infection control interventions at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia, 2007—2016[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 21.
- [4] Siwakoti S, Subedi A, Sharma A, et al. Incidence and outcomes of multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections in intensive care unit from Nepal- a prospective cohort study[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7(1): 114.
- [5] 余湛, 王军, 何飞, 等. 2015—2017年重症监护病房患者分离菌监测及耐药性分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(8): 1229-1234.
- [6] Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study[J]. *Lancet*, 2005, 365(9459): 579-587.
- [7] Dulhunty J M, Paterson D, Webb S A, et al. Antimicrobial utilisation in 37 Australian and New Zealand intensive care units[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2011, 39(2): 231-237.
- [8] Balkhy H H, El-Saed A, El-Metwally A, et al. Antimicrobial consumption in five adult intensive care units: a 33-month surveillance study[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7: 156.
- [9] 李耘, 吕媛, 郑波, 等. 中国细菌耐药监测研究2017—2018革兰阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2508-2528.
- [10] Bush K. Alarming beta-lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2010, 13(5): 558-564.
- [11] Jiang Y, Yu D, Wei Z, et al. Complete nucleotide sequence of *Klebsiella pneumoniae* multidrug resistance plasmid pKP048, carrying *bla*<sub>KPC-2</sub>, *bla*<sub>DHA-1</sub>, *qnrB4*, and *armA*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(9): 3967-3969.
- [12] 刘婷婷, 杜鸿, 周惠琴, 等. 临床耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌分子流行病学特征研究[J]. 中国抗生素杂志, 2018, 43(11): 1436-1442.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013[EB/OL]. <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.
- [14] Igbinosa O, Dogho P, Osadiaye N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A retrospective review of treatment and outcomes in a long-term acute care hospital[J]. *Am J Infect Control*, 2020, 48(1): 7-12.
- [15] McGowan J E, Jr. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum[J]. *Am J Infect Control*, 2006, 34(5 Suppl 1): S29-37; discussion S64-73.
- [16] Zeng S, Xu Z, Wang X, et al. Time series analysis of antibacterial usage and bacterial resistance in China: observations from a tertiary hospital from 2014 to 2018[J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 2683-2691.
- [17] Guo W, Sun F, Liu F, et al. Antimicrobial resistance surveillance and prediction of Gram-negative bacteria based on antimicrobial consumption in a hospital setting: A 15-year retrospective study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(37): e17157.
- [18] Neuhauser M M, Weinstein R A, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use[J]. *Jama*, 2003, 289(7): 885-888.
- [19] Goldmann D A, Huskins W C. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide [J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24(Suppl 1): S139-45.
- [20] 匡欢, 钟册俊, 吕晓菊. 氨基糖苷类等抗菌药物的个体化治疗应用[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(11): 1232-1237.