

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.010

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.010

重症医学科多重耐药铜绿假单胞菌致肺部感染的流行病学特征及危险因素

林海¹, 余跃天², 朱琤³, 刘春艳⁴, 祝燕萍¹, 李敏¹

- (1. 上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 200001; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科, 上海 200001; 3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科, 上海 200025; 4. 上海复旦大学医学院附属闵行医院急诊科, 上海 201199)

[摘要] 目的: 探讨重症医学科多重耐药铜绿假单胞菌所致肺部感染的流行病学及危险因素特征。方法: 本回顾性病例对照研究纳入上海市3所大型教学医院重症医学科收治的362名铜绿假单胞菌肺部感染患者, 并将其分为多重耐药组($n=127$)及非多重耐药组($n=235$)。检测抗假单胞菌药物的敏感性变化, 同时比较及分析包括患者伴随疾病, 既往健康管理暴露史(既往住院情况, 铜绿假单胞菌定植或感染史, 机械通气史等)在内的感染高危因素。结果: 重症医学科分离出的铜绿假单胞菌其对于抗假单胞菌药物敏感性明显低于中国耐药监测网数据。多元logistic回归显示住院前90 d存在抗菌药物暴露史($OR=4.1$; 95%CI 1.9~6.8), 入院前90 d存在住院史($OR=2.8$; 95%CI 1.1~5.4), 长期养老院治疗($OR=3.5$; 95%CI 2.0~6.3), 既往1年曾有铜绿假单胞菌定植或感染($OR=5.2$; 95%CI 1.9~8.4)是重症医学科患者发生多重耐药铜绿假单胞菌肺部感染的高危因素($P<0.05$)。在既往使用的各类抗假单胞菌药物中, 碳青霉烯类($OR=8.3$; 95%CI 3.7~22.8)、喹诺酮类($OR=6.3$; 95%CI 3.2~8.2)以及β内酰胺酶抑制剂($OR=3.2$; 95%CI 1.5~6.5)是导致多重耐药的高危因素($P<0.05$)。结论: 对于危重患者综合以往的健康情况及抗菌药物暴露史, 可以进行临床判断, 明确其有无发生多重耐药铜绿假单胞菌风险, 并可以指导经验性抗假单胞菌药物的合理使用, 使患者受益。

[关键词] 多重耐药; 铜绿假单胞菌; 危险因素; 重症医学科

Prevalence and risk factors of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit

LIN Hai¹, YU Yuetian², ZHU Cheng³, LIU Chunyan⁴, ZHU Yanping¹, LI Min¹

- (1. Department of Laboratory Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001; 2. Department of Critical Care Medicine, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200001; 3. Department of Emergency Medicine, Rui Jin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025; 4. Department of Emergency Medicine, Min Hang Hospital, School of Medicine, Fudan University, Shanghai 201199, China)

收稿日期 (Date of reception): 2017-08-14

通信作者 (Corresponding author): 李敏, Email: ruth_limmin@126.com

基金项目 (Foundation item): 上海市卫计委优秀青年医师培养计划(YQ20150231)。This work was supported by Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, China (YQ20150231).

Abstract **Objective:** To investigate the prevalence and risk factors associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (MDR-Pa) pneumonia among intensive care unit (ICU) patients. **Methods:** A total of 362 patients with pseudomonas aeruginosa pneumonia from 3 teaching hospitals ICU were enrolled in this retrospective case-control study. Patients with MDR-Pa pneumonia were assigned to MDR-Pa group ($n=127$), the others were assigned to non-MDR-Pa group ($n=235$). The prevalence of anti-pseudomonal antibiotic susceptibility was documented. Risk factors included comorbid conditions and prior healthcare exposure (hospitalizations, pseudomonas aeruginosa colonization/infection, mechanical ventilation, etc.) were detected and compared. **Results:** The anti-pseudomonal antibiotic susceptibility in ICU isolated strains was much lower than that of the CHINET. Multivariate logistic regression analysis showed that antibiotics treatment ≥ 24 h in preceding 90 days (OR =4.1, 95%CI 1.9–6.8), hospitalization ≥ 48 h in preceding 90 days (OR =2.8, 95%CI 1.1–5.4), residence of nursing home (OR =3.5, 95%CI 2.0–6.3), pseudomonas aeruginosa colonization or infection in preceding 1 year (OR =5.2, 95%CI 1.9–8.4) were the high risk factors for MDR-Pa pulmonary in ICU patients ($P<0.05$). Among the prior anti-pseudomonal antibiotic exposure, carbapenems (OR =8.3, 95%CI 3.7–22.8), fluoroquinolones (OR =6.3, 95%CI 3.2–8.2) and β -lactamase inhibitor (OR =3.2, 95%CI 1.5–6.5) were also risk factors ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with MDR-Pa pneumonia should be thoroughly assessed for prior healthcare exposure and anti-pseudomonal antibiotic exposure.

Keywords multidrug-resistance; *Pseudomonas aeruginosa*; risk factor; intensive care unit

铜绿假单胞菌是医院获得性感染重要的条件致病菌, 具有易定植、易变异和多耐药的特点。近年来随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用, 对其耐药的铜绿假单胞菌菌株逐渐增多, 且大多为多重耐药, 给临床治疗带来很大的困难^[1]。下呼吸道尤其是肺部为院内细菌感染最常见的发生部位, 由耐药性铜绿假单胞菌引起的肺部感染病死率高, 治疗困难^[2]。据报道^[3], 在危重症患者中有13%的医院获得性肺炎以多重耐药的铜绿假单胞菌(multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, MDR-Pa)为主要病原菌。而在呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)中, MDR-Pa的分离率接近20%, 并可以导致高达50%的病死率^[3]。

对于重症医学科(intensive care unit, ICU)收治的感染相关患者而言, 初始经验性抗菌药物治疗有效与否与患者的最终预后息息相关, 而细菌多重耐药是抗菌药物初始治疗失败的独立风险因素之一^[4]。因此, 对于ICU中可能存在铜绿假单胞菌感染的患者目前经验性抗感染治疗均选用广谱抗菌药物或联合使用。最新的指南^[5]指出: 先前抗菌药物的暴露也是诱发MDR-Pa高危因素之一, 并可以导致ICU患者住院时间延长, 远期并发症增加。但是, 目前并无针对ICU患者MDR-Pa肺部感染的多中心流行病学调查, 且导致多重耐药细菌感染发生的危险因素亦不明确。本研究旨在通过上海

市3所大型三级甲等教学医院ICU中362名MDR-Pa肺部感染患者分析, 明确其流行病学特征及危险因素分层, 为今后MDR-Pa肺部感染的预防及初始经验治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 对象

本病例对照研究以2013年1月1日至2017年6月30日上海市3所三甲医院(上海交通大学医学院附属仁济医院、瑞金医院及复旦大学附属闵行医院, 合计ICU床位124张)综合ICU收治的下呼吸道采集标本培养分离出铜绿假单胞菌的患者为研究对象。纳入标准为: 1)年龄 >18 岁; 2)在ICU治疗过程中下呼吸道标本培养分离出铜绿假单胞菌; 3)符合肺部感染诊断标准, 胸部影像学发现新出现或进展性肺部浸润性病变, 同时合并2个以上临床感染症状(发热 ≥ 38 °C; 新出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重, 伴或不伴胸痛; 肺实变体征, 和/或湿音; 外周血白细胞 $\geq 10 \times 10^9$ 个/L或 $\leq 4 \times 10^9$ 个/L, 伴或不伴核左移)。同时排除某些与肺炎临床表现相近的疾病如肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质病、肺水肿、肺不张、肺栓塞等^[5]。排除标准: 下呼吸道标本培养出铜绿假单胞菌, 但患者无感染症状, 考虑细菌定植。若患者病程中发生多次肺部感染, 仅纳入

第一次感染时的临床资料。研究中根据纳入对象下呼吸道标本培养分离出铜绿假单胞菌是否多重耐药,分为多重耐药组及非多重耐药组,进行病例对照研究。研究主要目标:明确ICU内铜绿假单胞菌所致肺部感染的耐药性流行病学资料。次要目标:明确ICU内MDR-Pa肺部感染的危险因素。

1.2 方法

1.2.1 研究对象数据收集

经各医院微生物室检验报告查询系统,选取研究时间段内各参与单位ICU内下呼吸道标本培养结果为铜绿假单胞菌的患者为研究对象。经病史系统回顾患者基本资料,并由主治医师核对后进行记录。患者的基本信息包括:性别、年龄、既往疾病史、入ICU伴随症状等。同时记录患者入ICU时急性生理与慢性病评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II),全身性感染相关性器官功能衰竭评分(Sepsis-related Organ Failure Assessment, SOFA)以评估患者的危重度。同时分析患者入院前健康基础情况及抗菌药物暴露史,包括:1)入院前90 d使用过抗假单胞菌药物;2)入院前90 d有住院史;3)长期居住于社区医院;4)过去1年中曾存在假单胞菌定植或感染病史等。

1.2.2 微生物数据收集

下呼吸道送检培养标本包括痰、经气管插管抽吸物及支气管肺泡灌洗液。检索培养结果为铜绿假单胞菌样本,并记录所得报告时间。菌种鉴定,抗菌药物敏感性试验及最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)由梅里埃VITEK 2 Compact全自动细菌鉴定及药敏分析系统完成。药敏结果按照当年美国临床和实验室标准协会制定的标准进行判断。对于铜绿假单胞菌常规进行敏感性检测的抗菌药物为阿米卡星、头孢他啶、头孢吡肟、庆大霉素、美罗培南、哌拉西林他唑巴坦、妥布霉素、环丙沙星等。多重耐药性系指同时对多种常用抗微生物药物发生的耐药性,主要机制为外排膜泵基因突变,其次是外膜渗透性的改变和产生超广谱酶。MDR-Pa定义为通过下呼吸道分泌物培养而检出的铜绿假单胞菌对3类,如氨基糖苷类、红霉素、 β -内酰胺类,或三类以上抗生素同时耐药(包括中介及耐药),而不是同一类3种^[6]。

1.3 统计学处理

使用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。所有分类资料以频率及百分比表示,分类变量指标可比性分析采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组之间的可比性分析采用独立样本的 t 检验。非正态分布的计量资料以四分位数间距表示,采用Mann-Whitney U 检验。采用多元logistic回归行相关危险度分析并计算95%CI。采用Kaplan-Meier法行生存分析。所有检验为双侧检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

54个月内3所教学医院的ICU共纳入下呼吸道分泌物培养分离出铜绿假单胞菌患者522例,按照排除标准,剔除160名无呼吸道感染症状考虑铜绿假单胞菌定植患者,最终纳入362名患者。其入ICU时主要合并糖尿病、慢性心力衰竭、慢性阻塞性肺病、慢性肾衰及慢性肝病等。其中多重耐药组在入院前90 d使用过抗菌药物、曾有住院史、长期居住于养老院或社区医院、过去1年存在铜绿假单胞菌定植或感染及慢性阻塞性肺病等指标所占比例大于非多重耐药组,且入院前90 d使用过的抗菌药物种类多于非多重耐药组($P<0.05$)。两组基线情况及临床特征比较见表1。两组确诊铜绿假单胞菌所致肺炎经治疗后28 d病死率经Kaplan-Meier法行生存分析,并绘制生存曲线,差异无统计学意义($P>0.05$,图1)。

2.2 ICU患者下呼吸道培养分离出铜绿假单胞菌的抗菌药物敏感性比较

将ICU分离出的362株铜绿假单胞菌对于常用的八类抗假单胞菌药物的敏感性进行比较。多重耐药组抗菌药物的敏感性均低于非多重耐药组,且ICU内铜绿假单胞菌对于抗菌药物的敏感性均低于CHINET细菌耐药网2016年的检测数值,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中ICU内铜绿假单胞菌最敏感的3种抗菌药物依次为多黏菌素B,阿米卡星及哌拉西林他唑巴坦,非多重耐药菌对于常用抗菌药物敏感性均在65%以上(表2)。

表1 纳入362名ICU内铜绿假单胞菌肺部感染患者基线情况及临床特征

Table 1 Demographics and clinical characteristics of 362 patients with pseudomonas aeruginosa pneumonia in the intensive care unit

变量	多重耐药组(n=127)	非多重耐药组(n=235)	P
年龄/岁	67.3 ± 12.7	66.7 ± 13.2	0.67
男性/[例(%)]	78 (61.4)	160 (68.0)	0.20
合并症/[例(%)]			
糖尿病	53 (41.7)	109 (46.3)	0.44
慢性心力衰竭	36 (28.3)	87 (37.1)	0.11
慢性阻塞性肺病	48 (37.8)	42 (17.9)	<0.001
慢性肾衰竭	21 (16.5)	47 (20.0)	0.48
慢性肝病	7 (5.5)	14 (5.9)	1.00
多重耐药危险因素			
入院前90 d使用过抗菌药物/[例(%)]	96 (75.6)	98 (41.7)	<0.001
入院前90 d使用过抗菌药物种类	1 (0~2)	0 (0~1)	<0.001
入院前90 d曾有住院史/[例(%)]	76 (59.8)	90 (38.3)	<0.001
长期居住于养老院或社区医院/[例(%)]	34 (26.8)	33 (14.04)	0.004
过去1年存在铜绿假单胞菌定植或感染/[例(%)]	27 (21.3)	26 (11.1)	0.012
铜绿假单胞菌检出前机械通气>48 h/[例(%)]	70 (55.1)	140 (59.6)	0.44
铜绿假单胞菌检出前ICU住院天数/d	3 (1~14)	4 (1~11)	0.68
SOFA评分	8 (5~12)	8 (5~11)	0.73
APACHE II评分	14 (7~19)	14 (6~19)	0.28
送检培养标本种类/[例(%)]			
痰	82 (64.6)	159 (67.6)	
经气管插管抽吸物	19 (14.9)	38 (16.2)	0.59
支气管肺泡灌洗液	26 (20.5)	38 (16.2)	
确诊肺部感染后28 d死亡情况/[例(%)]	28 (22.1)	59 (25.1)	0.61

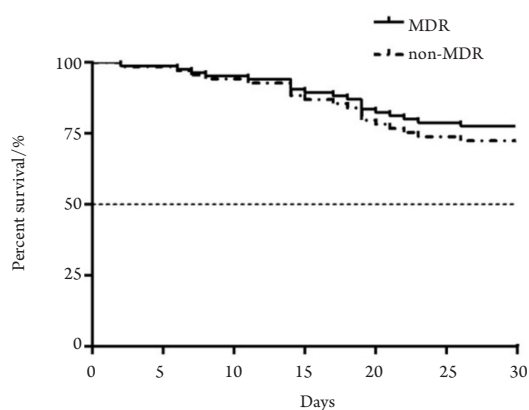


图1 两组28 d生存曲线

Figure 1 28-d survival curves of the two groups

2.3 发生 MDR-Pa 肺部感染的危险因素分析

采用多元logistic回归分析表1中多重耐药组与非多重耐药组组间比较差异具有统计学意义的参数, 并对其进行校正。结果表明入院前90 d使用过抗菌药物、曾有住院病史、长期居住于养老院及过去一年存在铜绿假单胞菌感染或定植是发生多重耐药的高危因素($P < 0.05$)。而慢性阻塞性肺病并非为多重耐药发生的高危因素($P > 0.05$, 表3)。

2.4 抗假单胞菌药物使用与多重耐药的关系

两组入ICU前90 d使用抗假单胞菌药物的种类数量差异存在统计学意义($P < 0.05$)。通过线性回归分析证明: 先前使用抗假单胞菌药物的种类数量与

MDR-Pa发生存在正性相关, 当先前暴露种类数量 ≥ 3 时, MDR-Pa检出率甚至可高达100% ($P < 0.001$, 图2)。而其中先前碳青霉烯类抗菌药物(美罗培南及亚胺培南)暴露诱导铜绿假单胞菌多重耐药的比值比高达8.3(95%CI 3.7~22.8)。同样喹诺酮类抗菌药物

(环丙沙星及左氧氟沙星, $OR = 6.3$)及酶抑制剂复合制剂(哌拉西林他唑巴坦, $OR = 3.2$)也为诱导铜绿假单胞菌多重耐药发生的高危因素 ($P < 0.05$)。而单环类(氨基糖苷类(庆大霉素及阿米卡星)未见诱导多重耐药发生的相关性 ($P > 0.05$, 表4)。

表2 铜绿假单胞菌对于抗菌药物的敏感性比较

Table 2 Antibiotic susceptibility of pseudomonas aeruginosa

组别	敏感度/%							
	头孢他啶	美罗培南	阿米卡星	氨基糖苷	多黏菌素B	环丙沙星	哌拉西林	哌拉西林-他唑巴坦
多重耐药组	43.6	34.2	65.5	53.9	98.2	62.3	61.2	63.6
非多重耐药组	80.3	64.3	85.2	67.9	99.2	75.2	76.3	84.5
CHINET 2016	83.9	75.3	92.5	74.2	99.5	84.9	81.7	87.1

表3 发生多重耐药铜绿假单胞菌肺部感染危险因素分析

Table 3 Adjusted predictors of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa pneumonia in intensive care unit

风险变量	OR	校正比值比	P
入院前90 d使用过抗菌药物	4.8 (2.3~7.6)	4.1 (1.9~6.8)	0.034
入院前90 d曾有住院史	3.1 (1.2~6.4)	2.8 (1.1~5.4)	0.041
长期居住于养老院或社区医院	4.2 (2.3~8.2)	3.5 (2.0~6.3)	0.031
过去1年存在铜绿假单胞菌定植或感染	5.6 (2.1~9.6)	5.2 (1.9~8.4)	0.025
慢性阻塞性肺病	1.2 (0.5~3.5)	0.8 (0.4~2.5)	0.852

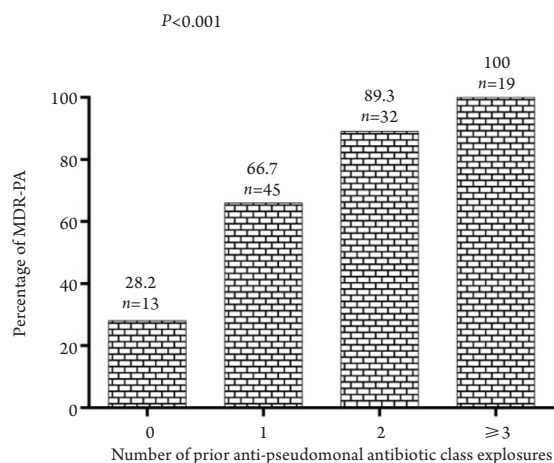


图2 先前使用抗假单胞菌药物的种类数量与多重耐药铜绿假单胞菌检出的关系

Figure 2 Relationship between number of prior anti-pseudomonal antibiotic classes and MDR-Pa

表4 入院前90 d内使用抗假单胞菌药物对于多重耐药铜绿假单胞菌肺部感染的危险性分析

Table 4 Relationship between prior anti-pseudomonal antibiotic exposure >24 h in preceding 90 days of index culture and MDR-Pa

组别	n	抗假单胞菌活性药物/[例(%)]					
		单环类	氨基糖苷类	碳青霉烯类	头孢菌素类	喹诺酮类	酶抑制剂复合制剂类
多重耐药组	127	3 (2.4)	9 (7.1)	29 (22.8)	51 (40.2)	26 (20.5)	27 (21.3)
非多重耐药组	235	5 (2.1)	30 (12.7)	17 (7.2)	85 (36.2)	17 (7.2)	15 (6.4)
OR (95%CI)		2.4 (0.53~11.7)	3.9 (0.8~18.3)	8.3 (3.7~22.8)	1.5 (0.73~4.2)	6.3 (3.2~8.2)	3.2 (1.5~6.5)
P		0.82	0.27	<0.001	0.27	0.002	0.032

3 讨论

本研究中35.08%的患者从下呼吸道分泌物培养中分离出MDR-Pa, 并导致肺部感染。尽管国内外对于多重耐药的定义略有差异, 但这个比例仍高于三家医院普通病房总体水平, 同时高于CHINET细菌监测网所显示的全国水平^[7-8]。收治于ICU的患者病情危重, 基础慢性疾病较多, 且合并先前广谱抗菌药物暴露史及入ICU后有创操作治疗(如气管插管、深静脉穿刺置管等), 导致其治疗困难, 耐药性风险及病死率相对较高^[9]。若暴露于相同的危险因素下, ICU患者由于其自身伴随疾病等原因, 发生多重耐药细菌感染的风险性要高于非ICU住院患者^[10]。

同时, 本研究于国内首次分析先前抗假单胞菌药物暴露史对于后期诱导铜绿假单胞菌多重耐药发生的风险性。碳青霉烯是对革兰阴性杆菌抗菌活性最强的抗菌药物之一, 为治疗重症感染的首选, 但由于其不恰当的使用甚至滥用, 导致近些年对其耐药菌株大量增加, 给临床抗感染治疗带来极大的挑战。我国医院获得性肺炎临床调查^[8,11]结果显示: 铜绿假单胞菌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铜绿假单胞菌对碳青霉烯类的耐药率。铜绿假单胞菌的耐药机制非常复杂, 曾经长期使用第三代头孢菌素、碳青霉烯类或者含酶抑制剂青霉素等抗菌药物易导致菌群失调, 并诱导膜孔蛋白丢失或表达下降, 中国碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌的主要耐药机制是外膜孔蛋白OprD2缺失及表达量下降, 导致药物难以进入细菌细胞内^[12]。 β -内酰胺类抗菌药物的长期暴露可以诱导铜绿假单胞菌产生灭活酶, 主要包括C类头孢菌素酶(AmpC)、超广谱B-内酰胺酶(ESBL)、金属酶(MBL)和肺炎克雷伯菌产的碳青霉烯酶(KPC)等。当患者存在这些危险因素时, 如

再与已感染铜绿假单胞菌的患者处于同一病房, 或工作人员疏于环境和手部清洁, 或不合理使用抗菌药物等, 则发生MDR-Pa下呼吸道感染的机会更多。本研究表明: 在入ICU前90 d内存在碳青霉烯类、喹诺酮类或酶抑制剂复合制剂抗菌药物暴露史的危重病患者, 其后续发生MDR-Pa感染的风险性高, 且先前抗菌药物暴露的累积次数也与后续的MDR-Pa检出率呈线性关系。

铜绿假单胞菌在前1年的定植或感染仍然是与多重耐药菌感染相关的危险因素。本队列研究中此类患者占14.5%。已有研究^[13]证实: 此类患者收治于ICU后, 有高达82%的患者会发生铜绿假单胞菌感染。广谱抗菌药物的使用能增加ICU患者气道中铜绿假单胞菌的定植, 这是由于铜绿假单胞菌能增加黏液的分泌, 破坏纤毛的活力, 引起上皮结构受损, 影响肺的清除能力。但与血培养中分离的铜绿假单胞菌相比, 气道定植的铜绿假单胞菌虽然毒力较弱, 但耐药性更强, 更易产生生物被膜^[14]。对于既往存在气道铜绿假单胞菌定植的患者, 由于其原发病加重而收治入ICU, 在免疫稳态被打破的情况下, 既往定植的铜绿假单胞菌往往会转为致病菌, 引起继发的肺部感染。患者在出现下呼吸道感染时, 第一次呼吸道标本铜绿假单胞菌培养阳性的临床意义较大, 应结合临床危险因素进行分析是否为感染致病菌, 对于高危患者需要考虑是否致病菌为多重耐药, 并根据本地区流行病学情况经验性选取敏感抗菌药物或联合治疗^[15]。

综上所述, 本研究对于重症医学科危重患者铜绿假单胞菌所致肺部感染进行全面的分析, 并将其细菌耐药性进行比较。对于收治的危重患者综合以往的健康情况及抗菌药物暴露情况, 可以进行临床判断, 明确其有无发生MDR-Pa感染风险, 并可以指导经验性抗假单胞菌药物的合理使用, 使患者最终受益。

参考文献

1. Berditsch M, Jager T, Stempel N, et al. Synergistic effect of membrane-active peptides polymyxin B and gramicidin S on multidrug-resistant strains and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(9): 5288-5296.
2. Buford VR, Kumar V, Kennedy BR. Relationship of various infection control interventions to the prevalence of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among U.S. hospitals[J]. *Am J Infect Control*, 2016, 44(4): 381-386.
3. Chakotiya AS, Chawla R, Thakur P, et al. In vitro bactericidal activity of promising nutraceuticals for targeting multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Nutrition*, 2016, 32(7/8): 890-897.
4. Cilloniz C, Gabarrus A, Ferrer M, et al. Community-acquired pneumonia due to multidrug- and non-multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Chest*, 2016, 150(2): 415-425.
5. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): e61-e111.
6. Gill JS, Arora S, Khanna SP, et al. Prevalence of Multidrug-resistant, Extensively Drug-resistant, and Pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from a Tertiary Level Intensive Care Unit[J]. *J Glob Infect Dis*, 2016, 8(4): 155-159.
7. Goudarzi M, Fazeli M, Azad M, et al. Aloe vera gel: effective therapeutic agent against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered from burn wound infections[J]. *Chemother Res Pract*, 2015, 2015: 639806.
8. Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1): S9-S14.
9. Hernández-Tejedor A, Merino-Vega CD, Martín-Vivas A, et al. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* breakthrough bacteremia with ceftolozane/ tazobactam[J]. *Infection*, 2017, 45(1): 115-117.
10. Hu YF, Liu CP, Wang NY, et al. In vitro antibacterial activity of rifampicin in combination with imipenem, meropenem and doripenem against multidrug-resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16(1): 444.
11. Jena J, Debata NK, Sahoo RK, et al. Phylogenetic study of metallo-beta-lactamase producing multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from burn patients[J]. *Burns*, 2015, 41(8): 1758-1763.
12. Kuti JL, Ghazi IM, Quintiliani R, et al. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with ceftolozane/tazobactam in a critically ill patient receiving continuous venovenous haemodiafiltration[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(3): 342-343.
13. Li G, Shen M, Le S, et al. Genomic analyses of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* PA1 resequenced by single-molecule real-time sequencing[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(6): e00418.
14. Machairas N, Pistiki A, Droggiti DI, et al. Pre-treatment with probiotics prolongs survival after experimental infection by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in rodents: an effect on sepsis-induced immunosuppression[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(4): 376-384.
15. Magalhaes MJ, Pontes G, Serra PT, et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* survey in a stream receiving effluents from ineffective wastewater hospital plants[J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16(1): 193.

本文引用: 林海, 余跃天, 朱琤, 刘春艳, 祝燕萍, 李敏. 重症医学科多重耐药铜绿假单胞菌致肺部感染的流行病学特征及危险因素[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(10): 2078-2084. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.010

Cite this article as: LIN Hai, YU Yuetian, ZHU Cheng, LIU Chunyan, ZHU Yanping, LI Min. Prevalence and risk factors of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(10): 2078-2084. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.10.010