

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.03.020

铜绿假单胞菌耐药特点及产碳青霉烯酶菌株基因检测*

闫小利¹, 谢晗雨², 宋瑞雅¹, 陈清清¹, 林玉玲¹, 张建明^{1△}1. 福建医科大学附属泉州第一医院检验科, 福建泉州 362000; 2. 福建医科大学
医学技术与工程学院, 福建福州 350108

摘要:目的 了解某院铜绿假单胞菌耐药特点和产碳青霉烯酶菌株的基因型, 为临床抗感染治疗提供参考。**方法** 收集 2022 年 8 月至 2023 年 10 月福建医科大学附属泉州第一医院临床分离的铜绿假单胞菌的耐药性及临床特征, 通过改良碳青霉烯酶灭活试验和碳青霉烯酶抑制剂增强试验检测碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(CRPA)碳青霉烯酶表型, 采用聚合酶链反应扩增碳青霉烯酶基因。**结果** 共分离 328 株铜绿假单胞菌, 其中痰液标本 184 株(56.10%), 创面分泌物标本 60 株(18.29%), 尿液标本 45 株(13.72%), 静脉全血标本 24 株(7.32%), 胸腔积液和腹水标本 10 株(3.05%), 组织标本 4 株(1.22%), 导管标本 1 株(0.30%)。菌株来自 21 个科室, 其中重症医学科 111 株(33.84%)、烧伤科 34 株(10.37%)、泌尿外科 29 株(8.84%)、呼吸科 26 株(7.93%)、综合病房 17 株(5.18%)、神经外科 14 株(4.27%)、血液内科 11 株(3.35%)、肝胆外科 11 株(3.35%)、心血管外科 11 株(3.35%)、骨科 10 株(3.05%)、神经内科 10 株(3.05%)、儿科 8 株(2.44%)、感染科 6 株(1.83%)、胃肠外科 6 株(1.83%)、内分泌科 6 株(1.83%)和肾内科 5 株(1.53%), 其他科室 13 株(3.96%)。检出 22 株(6.71%)多重耐药铜绿假单胞菌。药敏试验结果显示, 铜绿假单胞菌对多黏菌素 B 敏感率达 100.00%, 对阿米卡星、庆大霉素、头孢哌酮-舒巴坦、哌拉西林-他唑巴坦、环丙沙星的敏感率较高, 分别为 97.26%、89.33%、83.23%、81.10%和 81.71%; 对氨曲南、左氧氟沙星、头孢吡肟和头孢他啶耐药率较高, 分别为 22.26%、17.07%、16.77%和 16.16%; 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 9.15%和 7.93%。分离 CRPA 菌株 30 株, 分离自重症医学科(63.34%, 19/30)、神经外科(13.33%, 4/30)、呼吸科(10.00%, 3/30)和其他科室(13.33%, 4/30); 标本来源于痰液(86.67%, 26/30)、分泌物(6.67%, 2/30)、尿液(3.33%, 1/30)和静脉全血(3.33%, 1/30)。**结论** 本研究 MDR-PA 和 CRPA 检出率较低, CRPA 菌株主要产 VIM-2 型和 IMP-9 型金属 β 内酰胺酶。

关键词:铜绿假单胞菌; 耐药特征; 碳青霉烯酶; bla_{VIM-2}; bla_{IMP-9}

中图法分类号: R446.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)03-0390-05

Drug resistance characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* and gene detection of carbapenemase-producing strains*YAN Xiaoli¹, XIE Hanyu², SONG Ruiya¹, CHEN Qingqing¹, LIN Yuling¹, ZHANG Jianming^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Quanzhou, Fujian 362000, China; 2. College of Medical Technology and Engineering, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350108, China

Abstract: Objective To investigate the drug resistance characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* and the genotype of carbapenemase-producing strains in a hospital, so as to provide reference for clinical anti-infection treatment. **Methods** The drug resistance and clinical characteristics of clinically isolated *Pseudomonas aeruginosa* in Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University from August 2022 to October 2023 were collected. The carbapenemase phenotype of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* was detected by modified carbapenemase inactivation test and carbapenemase inhibitor enhancement test. The carbapenemase gene was amplified by polymerase chain reaction. **Results** A total of 328 strains of *Pseudomonas aeruginosa* were isolated, including 184 strains (56.10%) from sputum samples, 60 strains (18.29%) from wound exudate samples, 45 strains (13.72%) from urine samples, 24 strains (7.32%) from venous whole blood samples, 10 strains (3.05%) from hydrothorax and ascites samples, and 4 strains (1.22%) from tissue samples, 1 strain (0.30%) was from catheter specimen. The strains came from 21 departments, 111 strains (33.84%)

* 基金项目:福建省泉州市科技局计划项目(2023NS046)。

作者简介:闫小利,女,主管技师,主要从事临床微生物检验及细菌耐药机制方面的研究。△ 通信作者, E-mail:0591350004@163.com。

were isolated from ICU, 34 strains (10.37%) from burn department, 29 strains (8.84%) from urology department, 26 strains (7.93%) from respiratory department, 17 strains (5.18%) from general ward, 14 strains (4.27%) from neurosurgery department, 11 strains (3.35%) from hematology department, 11 strains (3.35%) from hepatobiliary surgery department, 11 strains from cardiovascular surgery (3.35%), 10 strains from orthopedics (3.05%), 10 strains from neurology (3.05%), 8 strains from pediatrics (2.44%), 6 strains from infectious diseases (1.83%), 6 strains from gastrointestinal surgery (1.83%), 6 strains from endocrinology (1.83%), 5 strains from nephrology (1.53%) and 13 strains from other departments (3.96%). Twenty-two strains (6.71%) of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* were detected. The results of drug sensitivity test showed that *Pseudomonas aeruginosa* was 100.00% sensitive to polymyxin B, and the sensitive rates to amikacin, gentamicin, cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam and ciprofloxacin were 97.26%, 89.33%, 83.23%, 81.10% and 81.71% respectively. The resistance rates to aztreonam, levofloxacin, cefepime and ceftazidime were 22.26%, 17.07%, 16.77% and 16.16% respectively. The resistance rates to imipenem and meropenem were 9.15% and 7.93% respectively. Thirty CRPA strains were isolated from ICU (63.34%, 19/30), neurosurgery (13.33%, 4/30), respiratory department (10.0%, 3/30) and other departments (13.33%, 4/30). The samples were derived from sputum (86.67%, 26/30), secretion (6.67%, 2/30), urine (3.33%, 1/30) and venous blood (3.33%, 1/30). **Conclusion** The detection rates of multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and CRPA were low in this study. The CRPA strains mainly produced VIM-2 and IMP-9 types of metallo- β -lactamases.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*; drug resistance profile; carbapenemase; bla_{VIM-2}; bla_{IMP-9}

铜绿假单胞菌是一种医院内获得性病原体,可引起肺部、血流、泌尿道、烧伤创面和伤口等感染^[1-5]。碳青霉烯类药物是治疗多重耐药铜绿假单胞菌的重要药物。有研究表明,相比感染碳青霉烯类敏感的铜绿假单胞菌,感染碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(CRPA)的患者住院时间更长且病死率更高^[6-7]。美国 CRPA 的检出率为 10.0~30.0%^[8]。2023 年中国耐药监测网(CHINET)数据显示国内铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 21.9% 和 17.4%^[9]。随着 CRPA 增多,临床将面临无药可用的局面。产生碳青霉烯酶是铜绿假单胞菌对碳青霉烯酶类药物耐药的重要原因之一^[10],已有研究报道铜绿假单胞菌可携带 bla_{IMP}、bla_{VIM}、bla_{NDM} 或 bla_{KPC} 型碳青霉烯酶^[7,11]。碳青霉烯酶介导的铜绿假单胞菌耐药限制了抗菌药物的选择,抗菌药物对产不同类型碳青霉烯酶菌株体外抗菌活性不同^[12],若对于产碳青霉烯酶菌株未检测酶型而直接进行治疗,可能会导致抗感染治疗失败^[13]。因此,明确铜绿假单胞菌碳青霉烯酶类型对指导临床精准抗感染治疗具有重要意义。本研究检测了铜绿假单胞菌的耐药特点和产碳青霉烯酶的种类,以期临床合理应用抗菌药物提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 菌株来源 收集 2022 年 8 月至 2023 年 10 月福建医科大学附属泉州第一医院临床分离且经 MALDI-TOF 微生物质谱仪和 Phoenix100 全自动微生物鉴定及药敏系统鉴定的铜绿假单胞菌,剔除同一患者同一部位重复分离的菌株后,将菌株放置于-80℃环境中保存待用。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集感染铜绿假单胞菌患者的性别、年龄、入住科室和标本来源。

1.2.2 药敏试验、多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA)和 CRPA 菌株的判定 应用 Phoenix 100 全自动鉴定及药敏系统检测铜绿假单胞菌对哌拉西林(PRL)、头孢他啶(CAZ)、头孢吡肟(FEP)、头孢哌酮-舒巴坦(SCF)、哌拉西林-他唑巴坦(TZP)、亚胺培南(IPM)、美罗培南(MEM)、庆大霉素(CN)、阿米卡星(AK)、环丙沙星(CIP)、左氧氟沙星(LEV)、多黏菌素 B(PB)和氨曲南(ATM)13 种抗菌药物的敏感性,结果判定参考 CLSI M100 31st 2022 版标准^[14]。MDR-PA^[15]判断标准:对头孢菌素类、碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂类、氟喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物耐药 ≥ 3 类(每一类抗菌药物中 ≥ 1 种药物耐药,即为该类耐药)的铜绿假单胞菌。CRPA 定义为对 MEM、IPM 或多利培南等任何一种碳青霉烯类抗菌药物耐药的铜绿假单胞菌^[16],结合本院药敏试验结果,将对 IPM、MEM 单一(或同时)耐药判定为 CRPA。

1.2.3 改良碳青霉烯酶灭活试验(mCIM) 将待测菌复苏后培养 18~24 h,取 10 μ L 接种于 2 mL 胰酪大豆胨液体培养基(TSB)中,涡旋振荡 10~15 s,将 1 张 10 μ g MEM 纸片加入每根菌液管中,确保纸片完全浸没于菌悬液中,于 35℃ 空气环境孵育 4 h \pm 15 min 后取出纸片,贴在预先涂布了 ATCC 25922 的 MH 琼脂平板上,孵育过夜后测量抑菌圈直径^[12]。抑菌圈直径为 6~15 mm 或在 16~18 mm 抑菌圈内存在针尖样菌落,为碳青霉烯酶阳性。抑菌圈 ≥ 19 mm,为碳青霉烯酶阴性。产碳青霉烯酶的肺炎克雷

伯菌为阳性质控, ATCC 25922 为阴性对照。

1.2.4 酶抑制剂增强试验 按照纸片扩散法在 MH 琼脂平板上接种待测菌, 贴 4 张 IPM 纸片。一张纸片不加任何液体, 一张纸片滴加 3-氨基苯硼酸(APB)溶液、一张纸片滴加乙二胺四乙酸(EDTA)溶液、一张同时滴加 APB 溶液和 EDTA 溶液, 过夜孵育后测量抑菌圈直径^[12]。结果判读: (1) APB+IPM 或 EDTA+IPM 与单药纸片相差 ≥ 5 mm, 即可判断该受试菌株产 A 类碳青霉烯酶或 B 类金属酶; (2) APB+EDTA+IPM 与单药纸片相差 ≥ 5 mm 判断该受试菌株同时产 A 类碳青霉烯酶和 B 类金属酶; (3) 如抑菌圈直径扩大 < 5 mm, 可判断该菌不产 A 类碳青霉烯酶或 B 类金属酶。

1.2.5 聚合酶链反应(PCR)扩增检测碳青霉烯酶基因 加热煮沸法提取 CRPA 菌株的 DNA, PCR 扩增 B 类金属 β 内酰胺酶基因 *bla_{IMP}*、*bla_{VIM}*、*bla_{NDM}*、*bla_{GIM}* 和 *bla_{SPM}*。基因扩增为 25 μ L 反应体系: 2 \times PCR Master 12.5 μ L, DNA 模板 1 μ L, 正、反向引物各 1 μ L, 并用无菌水补充至 25 μ L。引物序列^[17]、片段大小及退火温度见表 1。取 PCR 产物经 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 成像拍照。目的条带送生工生物工程(上海)股份有限公司进行测序, 并上传至 GenBank 中进行 Blast 比对分析, 明确 CRPA 菌株碳青霉烯酶的基因型。

表 1 碳青霉烯酶基因引物序列及扩增产物

基因	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)	退火温度 ($^{\circ}$ C)
<i>bla_{IMP}</i>	F:GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	232	60
	R:GGTTTAAAYAAAACAACCACC		
<i>bla_{VIM}</i>	F:GATGGTGTTTGGTTCGATA	390	55
	R:CGAATGCGCAGCACCAG		
<i>bla_{NDM}</i>	F:GGTTTGGCGAICTGGTTTTTC	621	60
	R:CGGAATGGCTCATCACGATC		
<i>bla_{GIM}</i>	F:TCGACACACCTTGGTCTGAA	477	55
	R:AACTTCCAACCTTGCCATGC		
<i>bla_{SPM}</i>	F:AAAATCTGGGTACGCAAACG	271	55
	R:ACATTATCCGCTGGAACAGG		

注: F 表示正向引物, R 表示反向引物。

1.3 统计学处理 采用 WHONET 5.6 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示。

2 结 果

2.1 菌株来源及科室分布情况 共分离 328 株铜绿假单胞菌, 其中痰液标本 184 株(56.10%), 创面分泌物标本 60 株(18.29%), 尿液标本 45 株(13.72%), 静脉全血标本 24 株(7.32%), 胸腔积液和腹水标本 10 株(3.05%), 组织标本 4 株(1.22%), 导管标本 1 株(0.30%)。菌株来自 21 个科室, 其中重症医学科

111 株(33.84%)、烧伤科 34 株(10.37%)、泌尿外科 29 株(8.84%)、呼吸科 26 株(7.93%)、综合病房 17 株(5.18%)、神经外科 14 株(4.27%)、血液内科 11 株(3.35%)、肝胆外科 11 株(3.35%)、心血管外科 11 株(3.35%)、骨科 10 株(3.05%)、神经内科 10 株(3.05%)、儿科 8 株(2.44%)、感染科 6 株(1.83%)、胃肠外科 6 株(1.83%)、内分泌科 6 株(1.83%)和肾内科 5 株(1.53%), 其他科室 13 株(3.96%)。

2.2 铜绿假单胞菌药敏试验结果 共检出 22 株(6.71%)多重耐药铜绿假单胞菌。药敏试验结果显示, 铜绿假单胞菌对 PB 敏感率达 100%, 对 AK、CN、SCF、TZP、CIP 的敏感率较高, 分别为 97.26%、89.33%、83.23%、81.10% 和 81.71%; 对 ATM、LEV、FEP 和 CAZ 耐药率较高, 分别为 22.26%、17.07%、16.77% 和 16.16%; 对 IPM 和 MEM 的耐药率分别为 9.15% 和 7.93%。见表 2。

表 2 铜绿假单胞菌的药敏试验结果(%)

抗菌药物	敏感	中介	耐药
CAZ	80.49	3.35	16.16
FEP	69.21	14.02	16.77
SCF	83.23	6.10	10.67
IPM	88.11	2.74	9.15
MEM	89.63	2.44	7.93
PRL	75.91	11.89	12.20
TZP	81.10	9.45	9.45
LEV	71.95	10.98	17.07
CIP	81.71	6.10	12.19
ATM	53.66	24.08	22.26
CN	89.33	2.44	8.23
AK	97.26	0.61	2.13
PB	100.00	0.00	0.00

2.3 CRPA 菌株临床特征 共分离 CRPA 菌株 30 株, 其中男 24 例(80.00%), 女 6 例(20.00%); 患者年龄 20~80 岁, 其中 20~45 岁 4 例(13.33%), 46~64 岁 8 例(26.67%), 65~80 岁 18 例(60.00%); 菌株分离自重症医学科(63.34%, 19/30)、神经外科(13.33%, 4/30)、呼吸科(10.00%, 3/30)和其他科室(13.33%, 4/30); 标本来源于痰液(86.67%, 26/30)、分泌物(6.67%, 2/30)、尿液(3.33%, 1/30)和静脉全血(3.33%, 1/30)。

2.4 mCIM 结果 30 株 CRPA 菌株中 10 株 mCIM 阳性, 检测出碳青霉烯酶, 分别为菌株 CRPA1、CRPA2、CRPA8、CRPA16、CRPA21、CRPA25、CRPA26、CRPA28、CRPA29 和 CRPA33; 其余 20 株 mCIM 阴性。

2.5 CRPA 菌株碳青霉烯酶表型 10 株产碳青霉烯酶 CRPA 菌株中, 根据酶抑制剂增强试验显示添加

EDTA 的 IPM 纸片抑菌圈直径较单纯的 IPM 纸片的抑菌圈直径 > 5 mm, 经判定菌株 CRPA1、CRPA2、CRPA8、CRPA16、CRPA21、CRPA25、CRPA26、CRPA28、CRPA29 及 CRPA33 均产 B 类金属 β 内酰胺酶。

2.6 CRPA 菌株碳青霉烯酶基因型 10 株金属 β 内酰胺酶表型阳性的 CRPA 中, 4 株扩增出 bla_{IMP-9} 基因, 分别为菌株 CRPA2、CRPA16、CRPA29 及 CRPA33; 6 株扩增出 bla_{VIM-2} 基因, 分别为菌株 CRPA1、CRPA8、CRPA21、CRPA25、CRPA26 和 CRPA28。未检出 bla_{NDM}、bla_{GIM} 和 bla_{SPM} 基因。

3 讨论

铜绿假单胞菌作为一种条件致病菌, 在不同类型标本中均有检出。国外研究报道, 引起烧伤患者创面感染的革兰阴性菌中以铜绿假单胞菌为主^[4]。2023 年 CHINET 数据显示, 我国革兰阴性菌中铜绿假单胞菌分离率排第 4 位, 在痰液、创面分泌物和尿液标本中的分离率分别排第 3 位、第 4 位和第 6 位^[9]。本研究 2022—2023 年共分离出 328 株铜绿假单胞菌, 均为医院获得性感染, 主要分离自重症医学科 (33.84%) 和烧伤科 (10.37%), 菌株主要来源于痰液 (56.10%)、创面分泌物 (18.29%) 和尿液标本 (13.72%)。

铜绿假单胞菌可引起严重感染, 感染多重耐药菌株的患者病死率高^[18-19]。全球多中心研究数据显示, 大洋洲多重耐药铜绿假单胞菌的检出率为 12.80%, 美洲、亚洲和欧洲多重耐药铜绿假单胞菌的检出率约为 25.00%, 拉丁美洲耐药形势较为严峻, 多重耐药铜绿假单胞菌的检出率高达 33.10%^[20]。本研究药敏试验结果显示, 铜绿假单胞菌对 PB 的敏感率最高 (100.00%), 高于美洲和大洋洲等地区^[20]。其次为氨基糖苷类 ($> 89.00\%$), 可能与该类药物对氨基糖类钝化酶稳定有关。药敏结果提示菌株对 SCF 和 TZP 敏感率 ($> 81.00\%$), 较头孢类抗菌药物敏感率高, 可能与头孢菌素类抗菌药物使用频率有关。此外, 本研究铜绿假单胞菌对 CIP 的耐药率为 12.19%, 低于西班牙 (44.19%)^[21] 和全国平均耐药率 (14.40%)^[22]。在本研究所有抗菌药物中, 铜绿假单胞菌菌株对 ATM 耐药率 (22.26%) 最高, 远高于西班牙地区 (6.97%)^[21], 且 ATM 的中介率也高达 24.08%, 表明铜绿假单胞菌对 ATM 耐药可能与菌株过表达 bla_{PDC-16} 有关^[23]。

铜绿假单胞菌对 IPM 和 MEM 的耐药率低于全国平均耐药水平^[9,22]。本研究共分离 30 株 CRPA 菌株, 65~80 岁患者较多 (60.00%), 主要来源于重症医学科, 可能与重症医学科患者住院周期长、使用广谱抗菌药物和有侵袭性操作史有关, 此外菌株主要分离自痰液标本, 与国外 CRPA 的相关研究结果一致^[6,24]。

产生碳青霉烯酶是铜绿假单胞菌对碳青霉烯类

耐药的主要原因之一^[10,25]。在世界范围内, 随着 CRPA 增多, 产碳青霉烯酶的铜绿假单胞菌在各国呈增加趋势^[11]。目前, 新型 β 内酰胺酶抑制剂和联合用药可能是治疗 CRPA 菌株有效手段^[26-27]。CAZ-阿维巴坦^[10]、MEM-韦博巴坦^[28] 及 IPM-瑞莱巴坦^[29-30] 等新型 β 内酰胺酶抑制剂可应用于产碳青霉烯酶菌株的治疗, 以上药物对不同种类碳青霉烯酶型的菌株抗菌活性不同, 如 CAZ-阿维巴坦可抑制 A 类、C 类和 D 类 (OXA-48 酶), 但对 B 类金属 β 内酰胺酶菌没有活性^[12]。因此, 当微生物实验室分离到 CRPA 菌株后, 要警惕是否是产碳青霉烯酶菌株, 快速检测碳青霉烯表型和基因型, 是进行有效抗感染治疗的关键。由于少数微生物实验室具备检测新型 β 内酰胺酶抑制药物敏感性试验的条件, 可通过检测碳青霉烯酶亚型, 指导应用新型 β 内酰胺酶抑制剂。

本研究结果显示, 10 株 CRPA 菌株 mCIM 阳性, 检出碳青霉烯酶, 酶抑制剂增强试验表明 10 株均产 B 类金属 β 内酰胺酶, 经基因检测确定了 4 株携带 bla_{IMP-9} 基因, 6 株携带 bla_{VIM-2} 基因。一项全球回顾性分析发现, 产 bla_{VIM} 和 bla_{IMP} 型碳青霉烯酶的铜绿假单胞菌为主要流行株, 亚洲地区主要为产 bla_{VIM} 型碳青霉烯酶, 全球范围内 bla_{IMP-7} 型较多^[11], 而本研究中主要是 bla_{IMP-9} 型。IMP 和 VIM 金属酶能够水解除 ATM 以外的所有 β 内酰胺类药物, LEE 等^[31] 报道了 5 株产 IMP 或 VIM 碳青霉烯酶的铜绿假单胞菌, 对 ATM 和 CAZ-阿维巴坦均不敏感, 但体外联合药敏试验提示 CAZ-阿维巴坦联合 ATM 具有协同作用, 鉴于此本研究中分离的 10 株产 B 类金属 β 内酰胺酶铜绿假单胞菌或许可以应用 CAZ-阿维巴坦联合 ATM 进行治疗。

综上所述, 本研究中铜绿假单胞菌对抗菌药物耐药率相对较低, 多重耐药铜绿假单胞菌和 CRPA 检出率低于全国平均水平。CRPA 菌株主要分离重症医学科, 主要产 B 类金属 β 内酰胺酶。要重点监测重症医学科环境中的铜绿假单胞菌, 防止院内感染传播, 对于 CRPA 菌株微生物实验室要检测酶型, 为临床有效抗感染提供参考。

参考文献

- [1] RHODES N J, CRUCE C E, O'DONNELL J N, et al. Resistance trends and treatment options in gram-negative ventilator-associated pneumonia[J]. Curr Infect Dis Rep, 2018, 20(2): 3.
- [2] 熊玲玲, 马琼, 袁有华, 等. 铜绿假单胞菌血流感染 57 例的死亡危险因素分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(3): 254-257.
- [3] PAZ Z V, MANGWANI M S, MARTÍNEZ M A, et al. Pseudomonas aeruginosa pathogenicity and antimicrobial resistance in urinary tract infection[J]. Rev Chilena Infectol, 2019, 36(2): 180-189.

- [4] MCDOWELL A, AZZOPARDI E A, AZZOPARDI E, et al. Gram negative wound infection in hospitalised adult burn patients-systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e95042.
- [5] SERRA R, GRANDE R, BUTRICO L, et al. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(5): 605-613.
- [6] CAI B, ECHOLS R, MAGEE G, et al. Prevalence of Carbapenem-resistant gram-negative infections in the United States predominated by *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(3): ofx176.
- [7] ZHANG Y, CHEN X L, HUANG A W, et al. Mortality attributable to carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: a Meta-analysis of cohort studies [J]. Emerg Microbes Infect, 2016, 5(3): e27.
- [8] ALMARZOKY ABUHUSAIN S S, SUTHERLAND C A, NICOLAU D P. In vitro potency of antipseudomonal β -lactams against blood and respiratory isolates of *P. aeruginosa* collected from US hospitals [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(5): 1896-1902.
- [9] CHINET 数据云. CHINET 中国细菌耐药监测网 [EB/OL] (2024-5-20) [2024-06-21]. <http://www.chinets.com/Data/GermYear>.
- [10] 苏佳纯, 杨帆. 头孢他啶-阿维巴坦在铜绿假单胞菌感染中的应用价值 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(2): 237-242.
- [11] WANG M G, LIU Z Y, LIAO X P, et al. Retrospective data insight into the global distribution of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(5): 548.
- [12] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(6): 671-680.
- [13] TENOVER F C, NICOLAU D P, GILL C M. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa*: an emerging challenge [J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 811-814.
- [14] CABRERA R, FERNÁNDEZ-BARAT LAIA, VÁZQUEZ N, et al. Overview of changes to the clinical and laboratory standards institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st edition [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(6): 1600-1610.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.
- [16] World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in health care facilities [EB/OL] (2024-05-20) [2024-06-21]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550178>.
- [17] POIREL L, WALSH T R, CUVILLIER V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 70(1): 119-123.
- [18] WOOD S J, KUZEL T M, SHAFIKHANI S H. *Pseudomonas aeruginosa*: infections, animal modeling, and therapeutics [J]. Cells, 2023, 12(1): 199.
- [19] MATOS E C O D, ANDRIOLO R B, RODRIGUES Y C, et al. Mortality in patients with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a Meta-analysis [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2018, 51(4): 415-420.
- [20] STONE G G, SMAYEVSKY J, KAZMIERCZAK K. Longitudinal analysis of the in vitro activity of ceftazidime-avibactam vs. *Pseudomonas aeruginosa*, 2012–2016 [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2020, 96(1): 114835.
- [21] CABRERA R, FERNÁNDEZ-BARAT L, VÁZQUEZ N, et al. Resistance mechanisms and molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* strains from patients with bronchiectasis [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(6): 1600-1610.
- [22] 谢激滢, 孙景勇, 杨洋, 等. 2015–2021 年 CHINET 临床分离铜绿假单胞菌耐药性变迁 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(2): 198-205.
- [23] DING L, SUN Y, ZHANG Y Z, et al. In vivo development of aztreonam resistance in meropenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* owing to overexpression of the bla_{PPC-16} [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(3): e0308022.
- [24] NORDMANN P, POIREL L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7): S521-S528.
- [25] 任艳, 蒋文强. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展 [J]. 吉林医学, 2020, 41(9): 2236-2239.
- [26] 丁丽, 陈佰义, 李敏, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(1): 80-90.
- [27] BASSETTI M, MAGNÈ F, GIACOBBE D R, et al. New antibiotics for gram-negative pneumonia [J]. Eur Respir Rev, 2022, 31(166): 220119.
- [28] HACKEL M A, LOMOVSKAYA O, DUDLEY M N, et al. In vitro activity of meropenem-vaborbactam against clinical isolates of KPC-Positive enterobacteriaceae [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1): 1904-1917.
- [29] TOOKE C L, HINCHLIFFE P, LANG P A, et al. Molecular basis of class A β -lactamase inhibition by relebactam [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(10): e00564-19.
- [30] ZHANEL G G, LAWRENCE C K, ADAM H, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam: two novel carbapenem- β -lactamase inhibitor combinations [J]. Drugs, 2018, 78(1): 65-98.
- [31] LEE M, ABBEY T, BIAGI M, et al. Activity of aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam against serine- and metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021, 99(1): 115227.