

1例帕金森病相关恶性综合征患者的药学监护

单荟芳 刘静 魏春燕 徐珽

(四川大学华西医院临床药学部 成都 610041)

摘要 本文报道了临床药师通过参与1例疑似抗帕金森病药物撤药致恶性综合征患者的诊疗过程,结合患者的临床表现及检验指标,分析其意识障碍原因及发病机制,为抗帕金森病恶性综合征患者的临床鉴别提供经验参考。同时,通过查阅文献资料,参与药品不良反应治疗方案的讨论与制定,对癫痫的预防、经验性抗感染、是否启动抗凝治疗等多方面提供个体化用药建议,并进行药学监护。在药物治疗的过程中,临床药师不仅需要协助医生制定个体化治疗方案,还需具备甄别药品不良反应的能力,及时干预,降低药物风险。

关键词 恶性综合征;抗帕金森病药物;药品不良反应;药学监护

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2021)10-0701-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.10.011

Pharmaceutical Care of a Case of Patient with Parkinson's Disease-related Malignant Syndrome

Shan Huifang, Liu Jing, Wei Chunyan, Xu Ting

Department of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

ABSTRACT This paper reported that a clinical pharmacist participated in the diagnosis and treatment of a patient with suspected malignant syndrome caused by withdrawal of anti-Parkinson's disease drugs. According to the patient's clinical feature and assay index, clinical pharmacist analyzed the cause and pathogenesis of the disorder of consciousness. Finally, experience reference for the clinical identification and drug treatment of the malignant syndrome was provided. At the same time, through consulting the literature and participating in the discussion and formulation of the adverse drug reaction treatment plan, clinical pharmacist provided individualized medication recommendations for epilepsy prevention, empirical anti-infection, whether to start anticoagulation and other aspects and performed pharmaceutical monitoring. In summary, In drug treatment, clinical pharmacists not only need to assist doctors in formulating individualized treatment plans, but also have the ability to identify adverse drug reactions, intervene in time, and reduce drug risks.

KEY WORDS Malignant syndrome; Anti-Parkinson's disease drug; Adverse drug reaction; Pharmaceutical care

恶性综合征(MS)是一种罕见且严重的不良反应,其临床表现主要为高热、肌强直、肌酸激酶升高、意识障碍、自主神经功能紊乱等。该不良反应通常与抗精神病药物使用相关,其他还包括抗抑郁药、抗躁狂药、抗焦虑药等。然而,研究显示,帕金森病(PD)在治疗过程中也会出现MS,如突然停药、调整药物剂量等,且PD相关的恶性综合征发病急、病情凶险^[1,2]。但在重症监护室患者的临床诊断中,由于该疾病尚无特异性诊断标准或病理性诊断标准,其他类型疾病也可引起相关临床表现,如脑膜炎、脓毒血症、病毒性心肌炎等,若不能将其与原发病或并发症鉴别诊断,极易引起漏诊、误诊,延误治疗。本文报道临床药师参与1例PD患者长期使用普拉克索、多巴丝肼和司来吉兰三药联合治疗后,突发以意识障碍、肌酸激酶升高、高热及肌张力升高为主要临床特征的MS

的治疗及药学监护过程,旨在探讨临床药师应该如何在合理使用该类药物及该类罕见且严重不良反应的甄别及治疗中发挥积极作用。

1 病情摘要

患者女,62岁,汉族,身高158 cm,体重55 kg,体重指数(BMI) 22.03 kg·m⁻²。因“站立不稳5天,意识障碍1天”于2020年8月19日入我院重症医学科。患者既往有高血压病史10年,PD病史4年,长期服用普拉克索、多巴丝肼和司来吉兰治疗。患者1周前无明显诱因出现下肢站立行走困难,后逐渐累及上肢,2 d前无法握筷子伴言语怪异,1 d前出现大便失禁,为稀便。昨日清晨被家属发现昏睡,呼之不应,后外院就诊,期间最高体温41℃,为进一步诊治,转入我院治疗。入院时患者昏睡状态,体检:T 38℃,P

75次/min, R 12次/min, BP 96/59 mmHg; 四肢肌力不配合, 左下肢肌力稍高。8月20日实验室检查: WBC $12.57 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N $11.80 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ (93.9%), Plt $35 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 降钙素原(PCT) $28.90 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$; 肌酸激酶(CK) $1920 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; GM 试验及 G 试验阴性。8月19日外院脑CT示脑干可疑稍低密度影, 胸部CT示双肺散在条索、斑片影及少许小结节。诊断: ①意识障碍: 颅内感染? ②双肺炎; ③PD。给予气管插管和有创呼吸机辅助通气, 去甲肾上腺素升压, 头孢曲松抗感染, 丙戊酸钠抗癫痫, 补液等治疗。

2 主要治疗经过

入院第3天(8月21日), 患者四肢肌力不配合, 最高体温 39.3°C 。全腹CT扫描示下肢静脉及左侧头静脉血栓; 痰培养显示少 G^+ 球菌(+), 极少 G^- 杆菌, 真菌 G 试验、GM 试验均为阴性; 肌酸激酶($1999 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)较前有所下降, 但仍处于较高水平; 感染指标均较高, 具体如表1所示。目前意识障碍原因不明, 主要考虑颅内感染, 升级抗菌药物为注射用哌拉西林/他唑巴坦 4500 mg , ivd, q8h。此外, 鉴于患者的病史, 恢复其既往抗 PD 药物治疗方案: 多巴丝肼片 125 mg , 管饲, qd, 盐酸普拉克索缓释片 1.5 mg , po, bid, 盐酸司来吉兰片 5 mg , 管饲, qd。

表1 患者病情变化情况

日期	体温 ($^\circ\text{C}$)	WBC ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	N ($\times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$)	PCT ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	CK ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
8月19日	38.0	9.36	8.67	48.00	4459
8月20日	38.6	12.57	11.80	28.9	1920
8月21日	39.3	11.59	10.72	7.25	1199
8月22日	38.0	7.48	6.90	3.59	-
8月23日	38.5	5.37	4.85	-	951
8月24日	38.7	4.50	3.68	1.07	1318
8月25日	39.1	5.38	4.69	-	-
8月26日	38.1	-	-	-	-
8月27日	39.0	6.71	5.84	0.30	1331
8月28日	38.6	-	-	-	-
8月29日	38.5	12.37	11.17	-	470
8月30日	38.2	-	-	-	-
8月31日	37.0	5.08	4.02	0.12	209
9月1日	38.3	-	-	-	-
9月2日	38.6	4.93	3.75	0.10	145
9月3日	38.3	-	-	-	-
9月4日	38.2	-	-	-	-
9月5日	38.4	4.78	3.69	0.08	124
9月6日	38.0	-	-	-	-
9月7日	38.6	-	-	-	-
9月8日	37.2	5.84	4.50	0.06	110
9月9日	36.9	-	-	-	-

注: -表示未测定该指标。

入院第7天(8月25日), 患者意识有所恢复, 最高体温 39.1°C , 感染指标较前有所下降; 肌酸激酶上升至 $1541 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 脑脊液常规、墨汁染色、隐球菌抗原检测未见明显异常, 血培养及厌氧菌培养均为阴性。

入院第10天(8月28日), 患者最高体温 38.6°C , 四肢肌张力齿轮样增高, 头部MRI未见明显出血梗死, 炎性占位等病灶。再次询问病史, 家属诉症状出现前有受凉感冒、腹泻等症状, 且发病前有短暂停药史, 结合该患者病史及当前病情, 考虑突然停用抗 PD 药物, 且伴感染因素下诱发的 MS。因此, 在维持现有治疗方案的同时加用多巴胺受体激动药金刚烷胺 100 mg bid 治疗。

入院第14天(9月1日), 患者体温有所回落, 波动在 $37.0 \sim 38.3^\circ\text{C}$ 间, 胸部CT示双肺散在条索、斑片影, 多系炎性。

入院第17天(9月4日), 患者体温在 $37.0 \sim 38.2^\circ\text{C}$ 间波动, 但胸部CT及血常规结果显示较入院时明显改善, 且多次血培养均为阴性, 考虑停用抗菌药物, 观察体温高峰情况变化。停用抗菌药物后, 经监测, 体温高峰无明显变化, PCT 较前继续下降。

入院第20天(9月8日), 患者体温逐渐降低至正常范围 ($36.2 \sim 37.2^\circ\text{C}$), WBC、N、PCT 及肌酸激酶水平明显下降, 循环系统稳定, 呼吸状态良好, 意识状态较前有所恢复, 可完成简单指令动作, 病情有所好转, 转出重症监护室行康复治疗。

3 药学监护要点

3.1 癫痫及精神行为异常的监护

患者发热伴随意识障碍, 其精神行为状态对其能否度过危险期十分重要, 为预防癫痫发作, 初始方案中给予丙戊酸钠抗癫痫治疗。入院3d后, 患者并未出现癫痫发作状态, 为避免后续癫痫发作控制失败, 临床药师建议停用丙戊酸钠, 待出现癫痫持续状态后进行给药, 且以便分析癫痫发作原因; 对于患者表现的烦躁不安, 建议以微量泵泵入镇静药物丙泊酚注射液为主, 并根据患者的精神状态积极调整丙泊酚输注速度。

3.2 致病菌的分析及监护

该患者发病急、病程短, 以发热, 意识障碍为主要临床表现, 头部CT未见异常, 胸部CT示双肺散在条索影, 系炎症; 感染指标异常, PCT $48 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, N $8.67 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ (92.1%), 初步诊断为颅内感染? 双肺炎。结合患者病情, 考虑为细菌感染、社区获

得性肺炎,给予注射用头孢曲松 2 g qd 经验性治疗。此外,本例患者既往有 PD、高血压等基础疾病,现因意识障碍需入住 ICU 治疗,药师认为其还存在肠杆菌科细菌感染风险,可选用青霉素类/酶抑制剂复合物(如哌拉西林/他唑巴坦、哌拉西林/舒巴坦等)、三代头孢菌素或其酶抑制剂复合制剂(如头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/阿维巴坦)、碳青霉烯类(如亚胺培南、美罗培南等)联合大环内酯类治疗,必要时可同时加用呼吸喹诺酮类。经与医生协商,决定将注射用头孢曲松升级为注射用哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g q8h,因该患者肾功能正常,估算肌酐清除率为 $94.63 \text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,故无需调整药物剂量。同时,积极搜寻病原学证据,一旦获得即可参考体外药敏试验结果进行目标性治疗。

3.3 体温异常原因及监护

患者入院前体温最高 41°C , WBC、N、PCT 升高,发热原因不明,初步考虑“颅内感染?”给予抗细菌感染治疗。8月21日,感染指标明显回落,但仍有发热,最高体温 39.3°C ,暂不调整抗菌药物,继续搜寻病原学证据。同时,鉴于患者原患 PD,长期口服多巴丝肼、盐酸普拉克索及司来吉兰,恢复其原给药方案;8月22日,体温有所下降,最高体温 38.0°C ;8月25日,患者体温有所回升,最高体温 39.1°C ,血培养与药敏、厌氧菌培养均为阴性,脑脊液常规、隐球菌抗原检测也未见明显异常,会诊认为血流感染可能不是体温异常的首要原因。8月28日,患者仍有间断发热,体温波动范围为 $37.0 \sim 38.6^\circ\text{C}$,综合患者病史及辅助检查,考虑抗 PD 药物引起的体温异常,在恢复原有抗 PD 方案基础上加用多巴胺能药物金刚烷胺治疗。8月31日,体温下降,最高体温 37°C ,继续关注体温变化。9月3日患者仍有间断发热,体温最高 38.3°C ,不排除体温中枢受影响可能,决定停用抗菌药物,关注体温高峰变化。9月5日,患者体温最高 38.4°C ,体温高峰较前无明显变化,发热不排除体温调节中枢障碍引起。9月8日,患者 WBC、N 及 PCT 逐渐恢复正常,也未出现发热,最高体温 37.2°C ,顺利拔管转入康复科。综上,患者发热原因复杂,不排除与抗 PD 药物的撤药相关,药师建议为避免发热引起的脏器损伤,应及时给予降温对症治疗,在药物降温效果不佳时,可给予腋下放置冰袋或冰敷处理,同时关注患者的精神症状,若精神症状加重可给予镇静药处理。

3.4 其他

8月21日患者下肢静脉彩超提示右侧小腿部

分肌间静脉血栓及左侧头静脉血栓,符合使用抗凝药的指征,但考虑到其血小板 ($\text{Plt } 35 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$) 偏低,根据内科住院患者出血危险因素评估为出血高危患者,药师建议先输注血小板,完善并综合评估凝血功能情况后再决定抗凝治疗。8月24日复查血常规, $\text{Plt } 105 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,且 DIC 凝血功能无异常,遂与医师协商决定给予依诺肝素钠注射液 0.4 ml q12h 抗凝治疗。低分子肝素与普通肝素相比,出血风险较低,且诱导血小板减少的发生率下降,但药师仍应建议监测 Plt,同时观察患者有无皮下瘀斑、牙龈出血、血便等情况,在出现 Plt 异常或病例有出血症状时,及时提醒医生减量或停药处理。

4 讨论

4.1 判定 MS 的潜在作用机制

MS 是指使用多巴胺受体阻断药后引起的以意识障碍、高热、肌强直、出汗,同时伴肌酶升高为主要临床特征的一组综合征。目前大多数的报道及研究主要集中于抗精神病药、抗躁狂药及抗抑郁药,然而,自 1981 年 Toru 报道了第一个抗 PD 药物引起 MS 的案例,国内外对 MS 又有了新的认识和了解。据统计,大概有 2.1% 的 PD 患者在治疗过程中会出现 MS^[3],如未及时发现并进行治疗病死率高达 20%~30%^[4]。由于国内外尚无 PD 药物相关 MS 的诊断标准,目前常依靠患者的用药史及临床表现诊断。有学者建议采用抗精神病药相关恶性综合征(NMS)的美国精神障碍诊断统计手册第 4 版(DSM-IV)标准,其最为严谨并广泛使用,见表 2。本例患者发病期间体温基本在 38.5°C 以上,最高达 41°C ,昏迷后四肢肌力不配合,肌张力增高,肌酸激酶 $>1000 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,同时还伴有意识障碍,符合 DSM-IV 标准^[5],基本可以诊断为抗 PD 药物撤药后引起的 MS。

表 2 NMS 的 DSM-IV 标准

临床表现	实验室检查
高热(至少 2 次口腔温度 $>38.0^\circ\text{C}$)	肌酸激酶 >4 倍正常值上限
肌强直	白细胞计数异常升高
精神状态改变(谵妄、意识改变)	电解质紊乱
自主神经紊乱:如心动过速、发汗、血压升高、尿失禁、呼吸急促	

当前,尚不清楚诱发 MS 的病因,但普遍认为其与下丘脑及脑干调节系统的多巴胺 D_2 受体有关。有研究学者认为,PD 相关 MS 的发病机制可能是由于 PD 患者黑质中多巴胺能神经元变性,纹状体内多巴胺含量减少,抗 PD 药物的停用导致多巴胺活性下降,破坏了多巴胺递质功能的平衡,造成外周及

中枢多巴胺神经元功能出现紊乱,胆碱能神经功能相对亢进,引起肌强直和震颤^[6,7]。体温异常可能是感染、下丘脑损害等多种因素综合作用的结果。

4.2 诱发 NMS 的高危因素及治疗原则

一般认为,所有的抗精神病药物均可引起 MS,且多药联合更易导致 MS。此外,某些抗 PD 病药物也可诱发 MS,尤其是左旋多巴类药物如多巴丝肼、卡左双多巴的突然减量或停药是导致 MS 最常见的原因,其他抗 PD 药物如金刚烷胺、普拉克索等减量或停药也可引起 MS^[8,9]。除此之外,危险因素还包括营养状况差、脱水、乙醇中毒、急性躯体疾病(如感染、手术)等。同时,有研究表明,精神障碍或情绪异常、急性紧张症的患者发生 MS 的概率高于总体^[10]。综上所述,本例患者存在引起 MS 的高危因素包括:①药物因素:该患者长期应用普拉克索、多巴丝肼和司来吉兰联合抗 PD 治疗,入院前突然停药,导致药物浓度下降过快,诱发 MS,初步认定该不良反应与这三种抗 PD 药物均存在相关性,但结合文献调研,左旋多巴类药物多巴丝肼引起 MS 的报道较多,列为第一怀疑药品,关联性评价为“很可能”;②疾病因素:该病例为 PD 患者,属 MS 易发人群,且其在发病前曾受寒感冒,出现腹泻症状,有研究表明感染可诱发抗 PD 撤药后导致的 MS^[11]。

MS 虽具有一定自限性,但死亡率较高,因此,及时明确诊断,根据患者的临床表现严重程度个体化治疗是非常重要的。停用致病药物是 MS 治疗的关键措施,但若患者是因停用多巴胺能药物诱发的 MS,则应立即恢复发病前原始治疗方案,同时积极给予对症支持治疗。对症治疗主要包括以下几个方面:①静脉补液维持正常血容量,同时纠正电解质紊乱;②降温:可先给予复方氨林巴比妥药物降温,若效果不明显,可考虑腋下放置冰袋进行物理降温;③心电监护,监测患者心率、血压变化及肝肾功能情况。对于病情严重的患者(如肌强直且体温超过 38.3℃),药物治疗是不可或缺的。当前,MS 的主要治疗药物有丹曲林、溴隐亭及金刚烷胺,若无效,可给予苯二氮草类药物(如地西洋)联用丹曲林治疗^[12,13]。多巴胺能受体激动药能逆转 MS 所致的 PD 样症状,肌松药丹曲林可减轻肌强直,同时对恶性高热有效,进而控制体温。该患者在入院后第 3 天给予了原抗 PD 药物,意识较前有所恢复,但仍呈现高热、肌强直状态,在医生和药师的共同参与下,决定在继续原抗 PD 治疗方案的基础上将普拉克索减量,同时加用金刚烷胺,后患者仍出现间断发热,

不排除合并感染及脑病引起的症状。

该例患者入院时病情复杂,呈现疑似 MS 的典型临床表现,如肌强直、发热、肌酸激酶升高、自主神经功能紊乱,WBC 升高等,同时伴全身多脏器损伤,急性肝功能不全,血小板减少,意识障碍原因不明,给疾病的鉴别诊断造成了很大的困难。在恢复原治疗方案后,给予多巴胺能药物治疗,同时进行药物降温,患者仍出现反复发热,不排除中枢体温调节障碍引起的高热,或感染性发热、脑病合并 MS,但在不良反应的识别与判定中,应遵循“可疑即报,不需待因果关系肯定后呈报”的上报原则,特别是严重的不良反应,药师应更加积极上报处理。

MS 是一种严重且具有致命性的神经系统并发症,由于其缺乏特异性诊断标准,易造成误诊或延迟诊断及干预,使得患者预后较差。作为药师,在参与本例患者的治疗过程中,应主动向患者及其家属询问既往史及用药史,协助医生对疑似恶性综合征的病例进行甄别,在常规方案治疗无效时应建议恢复原抗 PD 病治疗方案,同时给予多巴胺能药物治疗 MS。此外,作为医疗团队的一员,药师必须对患者所出现的并发症及临床表现进行药学监护,从而协助医生优化治疗方案,减少不良反应的发生,改善患者的转归。

参 考 文 献

- 1 Toru M, Matsuda O, Makiguchi K, et al. Neuroleptic malignant syndrome-like state following a withdrawal of antiparkinsonian drugs[J]. J Nerv Ment Dis, 1981, 169(5): 324-327
- 2 Newman EJ, Grosset DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome[J]. Neurocrit Care, 2009, 10:136
- 3 Harada T, Mitsuoka K, Kumagai R, et al. Clinical features of malignant syndrome in Parkinson's disease and related neurological disorders [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2003, 9(suppl 1): 15-23
- 4 Gurrera RJ. A systematic review of sex and age factors in neuroleptic malignant syndrome diagnosis frequency [J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 135(5): 398-408
- 5 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Washington: The Association, 2013: 709-711
- 6 Tural U, Onder E. Clinical and pharmacologic risk factors for neuroleptic malignant syndrome and their association with death[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2010, 64(1): 79-87
- 7 Oruch R, Pryme IF, Engelsen BA, et al. Neuroleptic malignant syndrome: An easily overlooked neurologic emergency

[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13(2):161-175

8 董宁,陈秋惠,张颖,等. 帕金森病相关恶性综合征的研究进展[J]. *中国老年学杂志*,2013, 33(14): 3527-3528

9 肖文,肖恒,赖思嘉. 金刚烷胺撤药恶性综合征1例报告[J]. *吉林医学*,2019, 40(1):193-194

10 Sarkar S, Gupta N. Drug information update. Atypical antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: Nuances and pragmatics of the association[J]. *BJPsych Bull*, 2017, 41(4): 211-216

11 Lurdes T, Alasdair B, Vanessa S, et al. Neuroleptic malig-

nant syndrome: A review from a clinically oriented perspective[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(3): 395-406

12 Van Rensburg R, Decloedt EH. An approach to the pharmacotherapy of neuroleptic malignant syndrome[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2019, 49(1): 84-91

13 Ngo V, Guerrero A, Lanum D, et al. Emergent treatment of neuroleptic malignant syndrome induced by antipsychotic monotherapy using dantrolene[J]. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2019, 3(1): 16-23

(2021-03-26 收稿 2021-08-30 修回)

(上接第 682 页)

针对日益严重的细菌的耐药问题,临床应引起高度警惕和重视。定期监测奇异变形杆菌的分布情况和耐药性变化,采取合理有效的感染控制措施,同时应加强对抗菌药物的规范化管理,合理用药,降低奇异变形杆菌的耐药率,延长抗菌药物的使用周期。

参 考 文 献

1 罗珊,刘文恩,晏群,等. 172株奇异变形杆菌和68株普通变形杆菌临床分布及其耐药性[J]. *中国感染控制杂志*,2014,13(12):710-713

2 胡丽庆,王盛,史煜波,等. 奇异变形杆菌中质粒携带的碳青霉烯酶基因型别的研究[J]. *中国微生物学和免疫学杂志*,2013,33(6):416-420

3 Strukova EN, Portony YA, Zinner SH. Predictors of bacterial resistance using in vitro dynamic models: Area under the concentration-time curve related to either the minimum inhibitory or mutant prevention antibiotic concentration[J]. *J Antimicrob Chemother*,2016,71(3):678-684

4 安丽青,刘建国,秦延兵,等. 我院4年中抗生素使用情况与医院感染中常见革兰阴性细菌耐药性分析[J]. *山西医科大学学报*,2010,41(11):966-969

5 年华,褚云卓,田素飞,等. 奇异变形杆菌耐药性变迁10年连续监测分析[J]. *中国公共卫生*,2012,28(8):1130-1132

6 原国家卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 第3版. 南京:东南大学出版社,2006:736-753

7 Wayne PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing[S]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015: M100-S25E

8 中国药典临床用药须知[S]. 2010年版. 化学药和生物制品卷,2011. 622-817

9 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第17版. 北京:

人民卫生出版社,2011:34-105

10 姚金元,杨一鸣,顾蓓青,等. 135株奇异变形杆菌的标本分布及耐药性分析[J]. *中国消毒学杂志*,2016,33(3):289-290

11 李文静,刘晔华,周春雷,等. 奇异变形菌分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*,2017,27(12):2660-2663

12 朱键,张永标,杨晓燕,等. 奇异变形杆菌感染临床分布与耐药性特征分析[J]. *实用医学杂志*,2015,31(5):834-837

13 Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremias isolates in patients with urinary tract infection: Results from United States and European hospitals (2009-2011)[J]. *J Chemother*,2014,26(3):133-138

14 Howery KE, Clemmer KM, Rather PN. The Rcs regulon in *Proteus mirabilis*: Implications for motility, biofilm formation, and virulence[J]. *Current Genetics*,2016,64(2):775

15 胡业佳,姜海明,张晓丽,等. 某三级甲等综合医院奇异变形菌感染调查研究[J]. *中华医院感染学杂志*,2015,25(13):2909-2911

16 苏国娟,王国庆. 阴沟肠杆菌、奇异变形杆菌 AmpC 酶和 ESBLs 的检测及其耐药性研究[J]. *中国实验诊断学*,2015,19(5):719-722

17 卢雪明,曾翠兰. 62株奇异变形杆菌的耐药性分析[J]. *青岛医药卫生*,2010,42(1):7-9

18 冯福英,杨湘越,洪宇,等. 20株奇异变形杆菌耐药基因和整合子分布及亲缘关系分析[J]. *国际检验医学杂志*,2015,36(17):2461-2463

19 叶丹,李常安,梁素媚,等. 我院鲍曼不动杆菌耐药性与抗菌药物使用强度相关性分析[J]. *中国药房*,2016,27(2):189-190

20 周聪,张慧,胡娟,等. 2012-2015年奇异变形杆菌临床分布及耐药变迁[J]. *中国消毒学杂志*,2017,34(10):979-981

(2021-05-19 收稿 2021-07-11 修回)