

· 综 述 ·

老年患者感染特点与优化抗菌治疗研究进展

白 艳¹, 王 睿^{2*}

(解放军总医院: ¹药品保障中心, ²药物临床研究中心, 北京 100853)

【摘 要】本文通过查阅文献分析老年患者的感染特点及其抗菌优化治疗研究的特点。以抗菌药物的合理选择为基础, 着眼于老年患者病原菌、对感染的敏感性、临床症状、病情变化、并发症、病程、疗效及抗菌药物不良反应等问题进行全面了解。本文立足于抗菌药物临床用药原则和老年患者药代动力学/药效动力学(PK/PD)特点, 总结老年患者感染性疾病在抗菌药物用药类别、剂量、疗程和间期及联合等问题的研究进展, 旨在充分掌握老年患者感染特点及优化抗菌治疗现状, 以期老年感染性疾病患者更加安全、合理地选择和使用抗菌药物提供理论依据。

【关键词】老年患者; 感染特点; 抗菌; 优化治疗

【中图分类号】 R969; R592

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.073

Infection characteristics and optimization of antimicrobial treatment among senile patients

BAI Yan¹, WANG Rui^{2*}

(¹Drug Governance Center, ²Drug Clinical Research Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Through reviewing literatures, we analyzed the infection characteristics in senile patients and features of antibacterial treatment optimization in them. On the basis of rational selection of antibiotics, we focused on and had a full understanding of the pathogenic bacteria, susceptibility to infections, clinical symptoms, condition changes, complications, clinical course, and efficacy and adverse reactions of antibiotic drugs in the elderly. In this article, based on the principles of clinical use of antibiotics and the characteristics of pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) in these patients, we summarized the research progress in categories, dosage, treatment course and interphase, and combined use of antimicrobial drugs for the elderly with infective diseases. We aimed to fully grasp the infection characteristics and antibacterial treatment optimization so as to provide a theoretical basis for safer and more rational selection and use of antimicrobial agents for them.

【Key words】 senile patients; infection characteristics; antimicrobial; treatment optimization

This work was supported by National Major Science and Technology Specific Projects of China (2012ZX09303004-002).

Corresponding author: WANG Rui, E-mail: 301@vip. sina.com

中国人口老龄化年均增长率高达3.28%, 约为总人口增速的5倍, ≥65岁人口已达13 161万人, 占总人口的9.7%。预计到2050年, 中国≥65岁人群将占总人口的30%以上。^[1]随着年龄增长, 老年人免疫功能和组织器官代谢能力下降, 而且常伴随有慢性阻塞性肺病、糖尿病、心血管疾病等基础疾病或恶性肿瘤, 因此相比于青壮年, 老年人更易患各种感染性疾病。引起老年患者感染的因素众多, 主要分为细菌、病毒和真菌感染等类型, 其中细菌感染已成为老年患者致

死性病因和其他老年病的主要并发症之一^[2]。老年患者的生理特点和感染特点与青壮年明显不同, 再加之抗菌药物的广泛及不合理使用, 催生了许多耐药、多重耐药甚至是泛耐药菌株, 使得老年感染性疾病的治疗更加困难。因此, 本文拟对老年患者感染性疾病的特点及其抗菌药物的优化治疗方案进行综述, 以期临床诊疗及抗菌药物选择提供一定的理论依据。

收稿日期: 2015-010-19; 修回日期: 2015-12-07

基金项目: 十二五国家重大科技专项基金(2012ZX09303004-002)

通信作者: 王 睿, E-mail: 301@vip. sina.com

1 老年患者生理特点与感染疾病特殊性

1.1 老年患者感染的流行病学

研究显示,中国老年患者比青壮年患者更容易合并Ⅱ型糖尿病、慢性肾功能不全、实体肿瘤,中心静脉置管、机械通气以及ICU治疗患者更多见^[6]。中国细菌耐药监测网(CHINET)2005至2014年的细菌耐药监测数据显示,分离自年龄>65岁老年患者的菌株数为159 888株,占全部菌株数的31.0%^[7-9]。老年患者临床分离株的数量随时间呈缓慢上升趋势,分别占总分离菌株数量的22.2%(2006年)和33.3%(2010,2014年)^[1,7-10]。其中,老年感染患者临床分离得到的革兰阳性菌以屎肠球菌、葡萄球菌属居多,且耐药形势严峻,2014年耐万古霉素屎肠球菌(vancomycin resistant excrement enterococcus, VRE)的分离率占到全国屎肠球菌分离总数的48.3%,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, MRCNS)的平均检出率分别是67.1%和75.9%,高于2014年全国MRSA和MRCNS检出平均水平(44.6%)^[9,10]。老年感染患者的革兰阴性菌检出情况也不容乐观:非发酵菌的分离率高于全国平均水平;铜绿假单胞菌除对头孢他啶的耐药率(24.2%)略低于全国平均水平(24.4%,2013年),对其他抗菌药物的耐药率均高于全国平均水平^[9];不动杆菌属除对阿米卡星、庆大霉素、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑及左氧氟沙星的敏感率略高于全国平均水平,对其他抗菌药物的敏感率均略低于全国平均水平;肠杆菌科细菌中除个别菌属对头孢西丁和碳青霉烯类抗菌药物的耐药率略低外,对其余抗菌药物的耐药水平均高于全国平均水平,且超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamases, ESBLs)的分离率也高于全国平均水平^[7-10]。最值得引起医务工作者重视的是:老年感染患者多药耐药革兰阴性杆菌中,铜绿假单胞菌的分离率均高于当前全国平均水平。

1.2 老年患者感染性疾病的临床特点

老年患者感染性疾病的临床表现不够典型,由于所患基础疾病种类较多,感染症状可被基础疾病症状所掩盖,常表现为非特异性症状,如软弱、无力、精神状态不佳等,甚至30%~40%的老年患者严重感染时无发热症状,因此早期诊断较为困难,比较容易误诊、漏诊^[11]。老年患者由于机体自身功能的衰弱,使得感染易伴发并发症和全身脏器的衰竭,导致以水电

解质紊乱、消化道出血、心律失常和感染性休克等常见并发症,通常还同时伴有 ≥ 2 个器官的功能衰竭^[12]。老年患者不同感染疾病类型也有特异性特点,如老年呼吸系统感染,通常临床症状并不典型,40%~50%体温正常^[13];感染性心内膜炎患者则有50%都是 ≥ 60 岁老人,且患病者症状不典型,9%~17%体温正常,27%患者伴有蛋白尿和血尿,而且1/3以中枢症状表现为首发症状,误诊率>60%^[14]。

1.3 老年患者感染性疾病的常见类型

报道较多的老年感染性疾病类型如下。(1)呼吸系统感染。据报道显示^[10],肺部感染占我国医院感染发病率之首,占医院感染的23.3%~42.0%。年龄>75岁老年患者社区获得性肺炎的发病率是15~19岁患者的50倍;年龄>85岁老年肺炎的发病率较15~64岁患者也高出10倍^[15-17]。老年患者医院获得性肺炎的发病率为年轻人的2倍;老年人需要长期使用医用装置的人数则是普通患者的6~10倍,这使得老年医源性肺炎的治疗更加困难^[18,19]。老年呼吸系统感染病原菌以病毒、肺炎链球菌(20%~60%)、流感嗜血杆菌(5%~10%)最为常见,近年金黄色葡萄球菌感染呈增多趋势。(2)尿路感染。老年人尿路感染的患病率(1.6%~43.3%)仅次于呼吸系统感染,亦高于青壮年患病率(3.0%~4.5%)^[20]。老年患者尿路感染易引起肾损害,余尿量多且含菌,使得老年尿路感染久治不愈。(3)腹腔感染是老年患者常见外科感染性疾病类型之一,其中以胆道感染和阑尾炎居多。但是老年患者由于机体反应能力弱,易被误诊及延迟治疗,进一步形成脓肿、穿孔和坏疽^[20]。(4)褥疮和皮肤软组织感染^[10]。相对于其他人群,老年患者更易患褥疮、下肢溃疡和皮肤软组织感染疾病,并且久治不愈,易引起血行感染和骨髓炎等并发症。发病的病原菌以金黄色葡萄球菌、肠球菌属、变形菌属、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和厌氧菌为主。(5)血行感染^[20,21]。老年人患脓毒症的风险比其他人群高13倍。其中社区获得性血行感染原发灶主要集中在尿路、腹部和肺部;医院获得性血行感染原发灶主要集中在尿路、腹部及皮肤。病原菌以肠杆菌科细菌和金黄色葡萄球菌为主,来源于呼吸道的血行感染则以溶血性链球菌和肺炎链球菌较为常见。(6)感染性心内膜炎为常见老年心血管病发病的易感因素^[12-14]。老年患者由于常见心脏退行性病变,且多数行心瓣膜修复术和心血管手术。除此之外,由于扁桃体摘除、前列腺摘除、尿路器械操作和肠道手术等导致的菌血症和非细菌性血栓也可能导致感染性心内膜炎。(7)其

他感染。老年患者感染性疾病类型除上述6种外,还有很多其他类型,如老年肺结核、老年发热感染和侵袭性真菌感染等。

2 老年患者感染性疾病的治疗与优化

2.1 老年患者感染性疾病治疗原则

老年感染性疾病患者的治疗原则应根据老年感染性疾病特点进行拟定,大致可以总结为以下几条^[11,14]。(1)重视老年感染性疾病患者的药代动力学特点,主要是老年人对于药物的吸收、分布、代谢和排泄的影响。老年感染患者由于胃黏膜萎缩,胃酸少,影响口服药物吸收,加之老年患者活动量减少,影响肌注药物吸收;老年感染患者脂肪含量增多,肌肉组织和蛋白减少,因此老年患者体内脂溶性药物分布容积高,游离药物的浓度升高;老年患者心输出量以每年1%递减,使得药物组织穿透力改变;老年感染患者在代谢方面,由于肝组织细胞减少,局部血流少,从而影响药物的消除,如>65岁患者较>25岁患者肝血流量减少40%~50%;老年感染患者随着年龄增长,肾小球滤过率降低,>50岁患者每年减少1ml/min,90岁患者相对于20岁者降低50%^[14,17]。(2)警惕老年感染患者临床症状不明显导致误诊漏诊。注意老年患者意识形态的改变,一旦确定感染立即选用抗菌药物(广谱、低毒),进行细菌分离培养,并进行药敏试验,寻找感染源。(3)密切关注各个脏器功能指标变化,尽量做到个体化给药。老年感染患者抗菌药物剂量一般应为成人剂量的2/3~3/4,肾功能减退患者还应酌情调整用药,并尽可能做血药浓度监测,使得治疗在安全、有效的条件下进行。(4)注重综合治疗,观察不良反应,提前拟定不良事件急救预案。老年感染患者在接受治疗时应综合考虑机体因素和基础疾病,达到治疗目的同时应兼顾提高患者的营养和免疫力,纠正水、电解质紊乱,充分考虑药物间相互作用,对心脏、肾脏和肝功能的变化,如发生不良事件,应立即采取相应措施^[21]。(5)把握联合用药原则,注意药物相互作用。老年患者感染性疾病治疗时如需联合用药,应当在发生严重感染、混合感染或单一抗菌药物不足以满足治疗需求时,避免抗菌谱相同或毒副作用相同的抗菌药物联用。同时,抗菌药物的联用在两种抑菌剂联合应用时通常显示累加作用;在杀菌剂和抑菌剂联合应用时,60%~70%显示累加或无关作用,还有5%~10%则可能发生拮抗作用^[22],因此在选择抗菌药物

联合应用时应该慎重。

2.2 老年患者感染性疾病抗菌药物选择与优化治疗

老年感染性疾病患者在选择抗菌药物治疗时应该把握以下几个重点。(1)抗菌药物选择类别。首先争取应用抗菌药物之前留取标本做细菌培养和药敏实验,并同时依据经验做到早期、合理、准确和足量的选择广谱抗菌药物,尽早控制感染。(2)抗菌药物使用方法。老年感染疾病患者肾功能减退,在抗感染治疗时应尽量避免使用毒性大的药物,如氨基糖苷类、万古霉素(vancomycin)及两性霉素B(amphotericin B)等明确有指征应用,需调整剂量或进行治疗药物血药浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)^[11]。另外,老年患者感染性疾病在应用抗菌药物治疗时宜选用杀菌剂。老年患者有感染、带菌及免疫功能低下的情况时,应根据细菌药敏结果选择用药方案。(3)抗菌药物给药剂量和间期,常规根据抗菌药物的PK/PD特点和血浆消除半衰期(t_{21}),确定老年感染患者抗菌药物给药间隔和给药剂量^[11,22]。氨基糖苷类抗菌药物是浓度依赖性药物,因此峰浓度与最低抑菌浓度(peak concentration/minimal inhibitory concentration, C_{max}/MIC)比值与杀菌效果呈正相关,故全天单次给药可以提高峰浓度,使临床治疗效果最佳,但是氨基糖苷类会导致耳毒性和肾毒性,因此老年感染患者应该慎重选择使用。喹诺酮类抗菌药物主要经肾排泄, t_{21} 延长1倍,又因存在中枢系统不良反应,现在多数药物12h/次、口服给药^[20,23]。时间依赖性抗菌药物如头孢类及青霉素类抗菌药物等都主要经肾排泄,且血药浓度维持在MIC以上时杀菌效果更好,因此应全天分多次给药(6~8h/次)^[22,23]。老年感染患者相对青壮年患者 $t_{1/2}$ 延长1~2倍,>70岁无肾病史者应减半量使用^[23,24]。

2.3 老年感染患者抗菌药物治疗的注意事项

2.3.1 革兰阳性菌所致老年感染性疾病的治疗药物选择 对于抗耐药葡萄球菌属感染治疗药物可以选择万古霉素、替考拉宁(teicoplanin)、夫西地酸(fusidic acid)、利奈唑胺(linezolid)、达托霉素(daptomycin)和磷霉素(fosfomycin),其中肾功能不全者可选择利奈唑胺、替加环素(tigecycline)和夫西地酸,肝功能异常者可选择万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺和达托霉素^[18]。肠球菌属感染治疗可选择万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺,耐药肠球菌属则只能选择利奈唑胺和达托霉素。应用万古霉

素和替考拉宁治疗时应注意监护肾功能,尤其是万古霉素应用时应避免与氨基糖苷类、利尿剂等肾毒性药物合用,且万古霉素治疗窗窄,谷浓度为10~15mg/ml(达有效血药浓度),但>15mg/ml时肾毒性增加,需要进行TDM^[20]。老年感染患者在应用夫西地酸(抑菌剂)治疗时需与其他抗菌药物联合使用,并且容易出现血栓性静脉炎,老年患者宜以中心静脉输入。利奈唑胺应用过程中可引起血小板减少、白细胞降低及血压升高等风险,老年患者常见高血压和血象异常,疗程中应密切观察,对于肾功能不全和轻度肝功能异常损害者无需减量。达托霉素约有2.8%引起肌酸磷酸激酶(creatine phosphate kinase, CPK)升高,不宜用于肺部感染,老年患者肌病较常见,需要密切观察,应用达托霉素时建议停用他汀类药物^[21]。替加环素抗菌谱可同时覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌,但对铜绿假单胞菌活性较弱,医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)无适应证,老年患者在应用时需密切随访肝功能并同时注意消化道反应。磷霉素钠(fosfomycin sodium, 含钠0.32g/g)为广谱抗菌药物,包括MRSA和铜绿假单胞菌,消化道症状(尤其腹泻)较为常见,老年患者、心功能不全和高血压患者需注意高钠血症及电解质水平的变化^[14,21]。

2.3.2 革兰阳性菌所致老年感染性疾病的治疗药物选择 应该根据药敏结果和老年患者身体基础状况选择合适的抗菌药物^[25],如:产ESBLs的阴性菌感染可选亚胺培南(imipenem)、美罗培南(meropenem)和帕尼培南(panipenem);耐药不动杆菌属可选碳青霉烯类、氨苄西林/舒巴坦(ampicillin/sulbactam)、头孢哌酮/舒巴坦(cefoperazone/sulbactam)、黏菌素或多黏菌素和替加环素(tigecycline);泛耐药革兰阴性菌可选择黏菌素或多黏菌素、碳青霉烯类为基础的联合用药(美罗培南+氨基糖苷类等)依据致病菌的不同选择抗菌药物的同时,老年患者的基础疾病也非常值得关注^[26],如肾功能不全患者应选用头孢类抗菌药;肝功能异常者则应选用哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶(ceftazidime)、头孢吡肟(cefepime)、亚胺培南、美罗培南和帕尼培南;重症感染伴有明显消化道症状、中枢急性病变或癫痫患者,应选择美罗培南和帕尼培南;对于有出血倾向的患者应选用头孢哌酮或头孢哌酮/舒巴坦,同时需加用维生素K₁;氟喹诺酮类药物应用于老年患者时则需注意肌腱病、校正后Q-T间期延长和精神症状的变化^[20,27]。

2.3.3 真菌所致老年感染性疾病的治疗药物选择 老年患者感染性疾病中真菌感染的治疗药物选择也有很多需要注意的地方^[20,28]:老年患者白色念珠菌和隐球菌肺部感染仍以氟康唑(fluconazole)为首选,也可以选择伊曲康唑(itraconazole)和伏立康唑(voriconazole),伊曲康唑对曲霉和念珠菌有活性;但对于念珠菌血症非中性粒细胞减少患者首选氟康唑或棘白菌素类,中性粒细胞减少患者可首选棘白菌素类或两性霉素B;对老年患者有肾功能减退或充血性心力衰竭者禁用静脉制剂,首选氟康唑;曲霉感染则首选伏立康唑,也可选择两性霉素B脂质体;非白色念珠菌感染伴随肝、肾功能减退者宜选用卡泊芬净和米卡芬净,这两种药对曲霉有抑菌作用,对隐球菌和毛霉没作用,且无中枢药物浓度。

综上所述,老年感染性疾病患者具有生理、病理、基础疾病等方面的特殊性,并且感染疾病类型和临床特点相对于青年人都有一定的特殊性。然而,目前上市的抗菌药物很少有专门针对老年人的PK/PD研究数据,因此对于老年感染性疾病患者的治疗不能简单地按照现有药品说明书和药敏结果选择抗菌药物,应结合老年患者的PK/PD特点、国家抗菌药物指导原则进一步优化老年感染性疾病患者抗菌药物治疗方案。在今后的工作中,我们应从精准医疗的角度出发,多开展老年感染性疾病的抗菌药物PK/PD研究,为老年感染性疾病患者这一特殊群体探寻安全、有效抗菌药物治疗方案奠定研究基础和提供理论依据。

【参考文献】

- [1] National Bureau of Statistics of People's Republic of China[EB/OL]. <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn.2006>. [中华人民共和国国家统计局[EB/OL]. <http://data.stats.gov.cn/easyquery.htm?cn.2006>.]
- [2] Huang YH, Feng PY. The characteristics of infective diseases in the elderly[J]. Chin Med Herald, 2008(5)14, 171-172. [黄英华, 冯品业. 老年人感染性疾病的特点[J]. 中国医药导报, 2008, (5)14, 171-172.]
- [3] Tsutsumi M, Nishiura H, Kobayashi T. Dementia-specific risks of scabies: retrospective epidemiologic analysis of an unveiled nosocomial outbreak in Japan from 1989-1990[J]. BMC Infect Dis, 2005, 14(5): 85.
- [4] Liang HX. The physiological characteristics and care of the senile[J]. Chin J Mod Drug Appl, 2010, 4(5): 216-217. [梁洪星. 老年人的生理特点及保健探讨[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(5): 216-217.]
- [5] Ding X, Sun MZ, WEN W. The elderly physiological characteristics and the points that should be paid attention to[J]. Inner Mongol J Tradit Chin Med, 2012, 22(5): 47. [丁星, 孙美珍, 温雯. 老年人生理特点和用药应注意

- 意的问题[J]. 内蒙古中医药, 2012, 22(5): 47.]
- [6] Wang H, Wu DW, Liu NZ, *et al.* Antifungal drugs use and prognosis in elderly and the young or middle-aged patients with candida bloodstream infections[J]. Chin J Geriatr, 2014, 33(8): 866–870. [王 昊, 吴大玮, 刘乃政, 等. 老年与中青年念珠菌血行感染患者抗真菌药物应用及预后比较[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(8): 866–870.]
 - [7] Wang F. CHINET 2006 surveillance of bacterial resistance in China[J]. Chin J Infect Chemother, 2008, 8(1): 1–9. [汪 复. 2006年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(1): 1–9.]
 - [8] Zhu DM, Wang F, Hu FP, *et al.* CHINET 2010 surveillance of bacterial resistance in China[J]. Chin J Infect Chemother, 2011, 11(5): 321–330. [朱德妹, 汪 复, 胡付品, 等. 2010年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志[J]. 2011, 11(5): 321–330.]
 - [9] Hu FP, Wang F, Zhu DM, *et al.* CHINET 2013 surveillance of bacterial resistance in China[J]. Chin J Infect Chemother, 2014, 14(5): 365–344. [胡付品, 汪 复, 朱德妹, 等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365–344.]
 - [10] Hu FP, Zhu DM, Wang F, *et al.* CHINET 2015 surveillance of bacterial resistance in China [J]. Chin J Infect Chemother, 2015, 15(5): 401–410. [胡付品, 朱德妹, 汪 复, 等. 2014年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5): 401–410.]
 - [11] Schwaiger K, Christ M, Battegay M, *et al.* Prevention of catheter-related infections: minimizing secondary complications in geriatric patients[J]. Z Gerontol Geriatr, 2013, 46(4): 361–371.
 - [12] Ren ZW, Feng W. ICU elderly patients with central venous catheter related bloodstream infections: etiology analysis[J]. China Health Standard Manag, 2015, 6(1): 76–78. [任志慧, 冯 伟. ICU老年患者中心静脉导管相关性血行感染的病原学分析[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(1): 76–78.]
 - [13] Wang F, Zhang YY. Practical Anti-infection Treatment[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House. 2012: 604. [汪 复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社. 2012: 604.]
 - [14] Song YL, Mai HD, Gu SH, *et al.* Clinical etiology characteristic research for elderly patients with infective endocarditis[J]. Chin J Nosocomiol, 2015, 25(14): 3232–3235. [宋艳玲, 麦华德, 顾申红, 等. 老年患者感染性心内膜炎的临床病原学特征研究[J]. 中国医院感染学杂志, 2015, 25(14): 3232–3235.]
 - [15] Wang L, Lu HR, Wang XF. Hospital infection epidemiology and the changes of bacterial resistance for elderly patients 2006–2011[J]. Chin J Nosocomiol, 2014, 24(1): 61–63. [王 蕾, 卢慧茹, 王小飞. 2006–2011年老年患者医院感染流行病学及细菌耐药性变化[J]. 中华医院感染学杂志, Chin J Nosocomiol, 2014, 24(1): 61–63.]
 - [16] Zheng SB, Zhu HM. Overview of Gerontology[M]. Shanghai: Fudan University Press, 2010: 59–64, 199–204. [郑松柏, 朱汉民, 等. 老年医学概论[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2010: 59–64, 199–204.]
 - [17] Wang JQ, Li YJ, Wang J, *et al.* Epidemiological investigation for 2406 senile inpatients [J]. Chin J Infect Control, 2003, 2(1): 33–35. [王江桥, 李玉娟, 王 箭, 等. 2406例老年患者医院感染流行病学调查[J]. 中国感染控制杂志, 2003, 2(1): 33–35.]
 - [18] Zhao FL. Clinical nursing for ICU patients with pulmonary infection[J]. J Med Theory Pract, 2011, 24(14): 1714–1715. [赵粉莲. ICU患者肺部感染的临床护理[J]. 医学理论与实践, 2011, 24(14): 1714–1715.]
 - [19] Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, *et al.* The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122247.
 - [20] Sun XF, Ye RG. The pathogenesis of urinary tract infection[J]. Chin J Pract Intern Med, 2001, 21(4): 201–203. [孙雪峰, 叶任高. 尿路感染的发病机制[J]. 中国实用内科杂志, 2001, 21(4): 201–203.]
 - [21] Shobita R, Thomas TY. Antimicrobial therapy in the elderly[J]. Med Clin North Am, 2001, 85(1): 133–147.
 - [22] Yang CC, Han Y, Bai J, *et al.* Infection characteristics among senile inpatients and the reasonable application of antimicrobial agents[J]. Chin J Hosp Nosocomiol, 2010, 20(14): 2125–2010. [杨长春, 韩 盈, 白 晶, 等. 老年患者感染特点及抗菌药物的合理应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(14): 2125–2010.]
 - [23] Wang R, Liang BB. Theory of PK/PD and anti-infective drugs putting-in-service proactively[J]. Contin Med Edu, 2006, 20(2): 6–10. [王 睿, 梁蓓蓓. PK/PD理论及抗感染药物投用新方法的新观点[J]. 继续医学教育, 2006, 20(2): 6–10.]
 - [24] Yang Y, Bai ZP. Combined application of fungicide and quick acting inhibitor in breeding period[J]. China Pharm, 2007, 10(2): 171. [阳 怡, 白兆平. 繁殖期杀菌剂与速效抑制剂的联合应用[J]. 中国药师, 2007, 10(2): 171.]
 - [25] Fan GS. Clinical characteristics of elderly patients with infection[J]. Med J Chin People's Health, 2006, 18(21): 965–966. [范贵生. 老年人感染的临床治疗特点[J]. 中国民康医学, 2006, 18(21): 965–966.]
 - [26] Cios A, Wyska E, Szymura-Oleksiak J, *et al.* Population pharmacokinetic analysis of ciprofloxacin in the elderly patients with lower respiratory tract infections[J]. Exp Gerontol, 2014, 57: 107–113.
 - [27] Iordanishvili AK, Soldatov SV, Moskalev AV, *et al.* Methodic approaches to treatment of the chronic generalized parodontitis in elderly and senile patients[J]. Adv Gerontol, 2011, 24(3): 515–520.
 - [28] Zhu HL, Zhang XW. The characteristics of infective diseases and treatment in the elderly[J]. Shanghai Med Pharm J, 2012, 33(19): 15. [朱惠莉, 张晓微. 老年人感染性疾病及治疗的特点[J]. 上海医药, 2012, 33(19): 15.]