

中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染 诊治与防控专家共识

中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组 中国医药教育
协会感染疾病专业委员会 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会

通信作者:俞云松,浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染病科,杭州 310009, Email:
yvys119@zju.edu.cn; 刘又宁,解放军总医院第一临床医学中心呼吸与危重症医学部,
北京 100853, Email:liuyn301@126.com; 王明贵,复旦大学附属华山医院抗生素研究
所,上海 200040, Email:mgwang@fudan.edu.cn

【摘要】 细菌耐药已经成为全球公共卫生领域的重大挑战,碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)的出现及全球范围内快速播散,对人类健康构成极大的威胁。CRE感染多发生于有严重基础疾病、免疫缺陷和(或)长期反复使用广谱抗菌药物的患者,感染后病情相对较重,治疗药物有限,因此CRE感染患者有较高的病死率。如何诊治和防控CRE感染已成为当前细菌感染领域最为棘手的问题,为规范我国CRE感染诊治方案和防控策略,邀请了此领域的国内知名专家进行讨论,就CRE流行概况,CRE实验室检测,CRE感染治疗原则,主要治疗药物和给药方案,CRE感染及定植危险因素,CRE各系统感染的诊断和治疗,医院感染防控等方面达成了共识。

【关键词】 肠杆菌科; 细菌感染; 碳青霉烯; 耐药性

基金项目:国家自然科学基金(81830069)

细菌耐药已经成为全球公共卫生领域的重大挑战,多重耐药(multidrug resistance, MDR)、广泛耐药(extensive drug resistance, XDR)、甚至全耐药(pandrug resistance, PDR)细菌的出现和流行给人类健康带来了巨大威胁。在临床面临的诸多耐药菌中,最重要的是碳青霉烯耐药的革兰阴性杆菌,尤其是近年迅速增加的碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(carbapenem resistant Enterobacteriaceae, CRE)。自2001年美国首次报道碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌以来^[1],CRE在全球范围内快速播散,2019年美国疾病预防控制中心(CDC)将CRE列为耐药菌威胁人类健康的“紧急威胁”级病原菌。CRE感染多发生于有严重基础疾病、免疫缺陷和(或)长期反复使用广谱抗菌药物的患者,预后差,尤其是CRE血

流感染患者,其病死率高达50%以上。面对CRE感染,虽有新的有效抗菌药物不断被开发,但现有有效治疗药物少且其临床研究数据非常有限,尤其是缺乏大样本随机对照临床研究资料。抗菌药物单药(尤其是多黏菌素和替加环素)治疗的疗效不能令人满意,往往需要联合用药。2017年,WHO将CRE列为最需要新抗菌药物的耐药菌。因此如何诊治和防控CRE感染已成为当前抗感染领域最为棘手的问题。为规范CRE感染诊治和防控,我国抗感染相关领域的临床专家、临床微生物学专家、临床药理学专家和感控专家等,在综合国内外该领域的最新研究成果的基础上,经反复讨论修改后形成本共识。希望本共识对提高我国CRE感染诊治与防控水平有所帮助。本共识适用于CRE感染诊

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210219-00438

收稿日期 2021-02-19 本文编辑 吕相征

引用本文:中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组,中国医药教育协会感染疾病专业委员会,中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会.中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J].中华医学杂志,2021,101(36):2850-2860. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210219-00438.



治和防控的专业指导,不是医疗法律依据。

一、CRE 流行概况

CRE 是指对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类抗生素耐药[如亚胺培南、美罗培南、多利培南最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC) ≥ 4 mg/L, 或厄他培南 MIC ≥ 2 mg/L], 或者证实产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌。需要说明的是原先所指的肠杆菌科现已升格为肠杆菌目, 包括 7 个科。天然对亚胺培南非敏感的细菌(摩根摩根菌、变形杆菌属、普罗威登菌属)归到摩根菌科, 沙雷菌属归属于耶尔森菌科。本共识仍沿用修改前的肠杆菌科的定义。

CRE 菌株以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌最为常见。中国细菌耐药监测网(CHINET)数据显示, 2005 年 CRE 的分离率仅为 2.1%, 而到 2019 年上升至 11.4%, 其中肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率从 2005 年的 3.0%、2.9% 上升至 2019 年的 25.3%、26.8%。大肠埃希菌相对稳定, 2005 年对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 1.1%、1.4%, 而 2019 年分别为 2.0%、2.1%^[2]。全国耐药监测网(CARSS)同样显示, 2019 年肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率全国平均为 10.1%, 较 2017 年上升了 1.1 个百分点; 但地区间差别显著, 其中河南省最高, 为 32.5%, 较 2017 年上升了 6.6%, 青海省最低为 0.7%, 总体耐药率仍然呈缓慢上升趋势; 大肠埃希菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率全国平均为 1.5%, 与 2017 年相同, 其中河南省最高为 2.9%, 总体耐药率仍然处于较低水平^[3]。

肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药的主要机制包括产碳青霉烯酶、高产 AmpC 酶或超广谱 β -内酰胺酶(extended spectrum β -lactamases, ESBLs)合并外膜孔蛋白缺失和(或)外排泵高表达, 其中又以产碳青霉烯酶最为重要, 因其编码基因大都位于可转移元件如质粒或转座子上, 可在不同菌种菌属间相互传播。常见的碳青霉烯酶包括 KPC(Klebsiella pneumoniae carbapenemases)、NDM(new delhi metallo- β -lactamase)、IMP(imipenemase metallo- β -lactamase)、VIM(verona integron-encoded metallo- β -lactamase)和 OXA-48(oxacillinase-48-type carbapenemases)。KPC 属于 A 类酶(丝氨酸碳青霉烯酶), 是全球肠杆菌科细菌尤其肺炎克雷伯菌中流行最广泛的碳青霉烯酶, 以 KPC-2、KPC-3 最常见, 我国碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌中产 KPC-2 比例超过 70%, KPC-2、KPC-3 的活性能被阿维巴坦、

法硼巴坦、雷利巴坦等新的 β -内酰胺酶抑制剂灭活或抑制。产 KPC 酶肺炎克雷伯菌大都属于 CC258 克隆复合群, 包括 ST258、ST11 等, 在我国主要是 ST11。NDM 是肠杆菌科细菌中最常见的金属酶, 主要见于大肠埃希菌、阴沟肠杆菌。我国碳青霉烯耐药大肠埃希菌中产 NDM 比例超过 70%, 以 NDM-1/5 为主。金属酶不水解氨曲南, 药敏结果氨曲南敏感, 其他 β -内酰胺类抗生素大多耐药, 往往提示产金属酶, 其活性不能被阿维巴坦、法硼巴坦、雷利巴坦灭活或抑制。OXA-48 类酶(OXA-48、OXA-232、OXA-181)属于 D 类酶(丝氨酸碳青霉烯酶), 常见于肺炎克雷伯菌, 只水解青霉素类和碳青霉烯类, 不水解超广谱头孢菌素类, 常表现为对碳青霉烯类抗生素低水平耐药, 而三代、四代头孢菌素敏感, 其酶活性能被阿维巴坦抑制, 但不能被法硼巴坦、雷利巴坦抑制^[4]。

二、CRE 的实验室检测

采用美国临床和实验室标准协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)碳青霉烯类抗生素的折点, 根据常规药敏试验(纸片法、MIC 法)结果报告 CRE。部分产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌(carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, CPE)药敏试验显示对碳青霉烯类敏感或中介, 如 IMP 型、OXA-48 型碳青霉烯酶等, 无需根据碳青霉烯酶阳性修正药敏结果。实验室开展碳青霉烯酶检测的主要目的是: (1) 流行病学研究或医院感染控制; (2) 合理选择抗菌药物, 如阿维巴坦可以抑制 KPC 酶和 OXA-48 酶活性, 而不能抑制 NDM 酶活性; (3) 制定合适的联合治疗方案, 如根据金属酶不水解氨曲南的特点, 对产金属酶的 CRE 感染可以使用氨曲南/阿维巴坦等酶抑制剂复方制剂。

肠杆菌科细菌碳青霉烯酶检测主要有表型筛查、基因型检测和免疫层析技术等^[5]。

1. Carba NP 试验: 是肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的表型检测方法, 简便快速, 对检测 KPC、NDM 具有较好的敏感性($>90\%$)和特异性($>90\%$), 但对 OXA-48 敏感性低, 易漏检。

2. 改良碳青霉烯灭活试验(modified carbapenem inactivation method, mCIM)和乙二胺四乙酸(EDTA)改良碳青霉烯灭活试验(EDTA-carbapenem inactivation method, eCIM): CLSI 推荐 mCIM 用于筛选产 CRE, 对 KPC、NDM、OXA-48 敏感性可达 99%。eCIM 在 mCIM 结果阳性的前提条件下, 用于区分丝氨酸碳青霉烯酶和金属

酶。eCIM 阳性提示产金属酶,阴性提示产丝氨酸碳青霉烯酶(不能排除产金属酶,存在丝氨酸碳青霉烯酶和金属酶并存的可能)。

3. 硼酸协同试验^[6]:硼酸能抑制 KPC 酶活性,硼酸联合美罗培南或亚胺培南药敏纸片可以很好地检测产 KPC 酶肠杆菌科细菌,对高产 AmpC 酶合并外膜孔蛋白丢失的细菌也会产生假阳性,可利用 AmpC 酶活性能被氯唑西林抑制的特性进行区分。

4. EDTA 协同试验:金属酶活性中心需要锌离子,而 EDTA 是金属离子的螯合剂,能结合二价锌离子从而灭活金属酶,主要用于筛选产金属酶菌株。

5. 基因型检测:设计相应的引物进行核酸扩增,已有相应的商品化试剂。Genxpert Carba-R 能同时检测 KPC、NDM、VIM、IMP-1、OXA-48(包括 OXA-181/OXA-232),使用 CRE 菌株或肛拭子 1 h 内能够获得检测结果。

6. 免疫层析技术(胶体金法):目前已有商品化试剂胶体金检测条,可同时快速检测 KPC、NDM、VIM、IMP、OXA-48,20 min 内即可获得检测结果,灵敏度和特异度均在 90% 以上^[7]。免疫层析技术操作简单,结果容易判读,但价格较高,适用于高危患者(免疫抑制患者或骨髓移植患者等)分离的 CRE 菌株碳青霉烯酶类型的快速检测,有助于临床尽早启动更加精准的抗感染治疗方案。

三、CRE 感染治疗原则、主要治疗药物和给药方案

(一) CRE 感染的抗菌治疗原则

(1) 临床无菌标本分离到 CRE,多为致病菌,病死率高,应及时给予有效的抗菌治疗,如为血流感染,应尽力寻找、积极处理感染源。如为非无菌体液分离到 CRE 需区分定植还是感染^[8]。(2) 抗感染治疗包括单药治疗和联合治疗,由于 CRE 有效治疗药物有限,应尽可能根据药敏结果结合感染部位选择抗菌治疗方案。单药治疗可根据感染部位抗菌药物浓度、抗菌药物特点及 MIC 值选择敏感抗菌药物。但 CRE 感染常需联合使用抗菌药物,尤其是血流感染(目前除头孢他啶/阿维巴坦敏感的可以单药治疗)、中枢神经系统感染和同时存在多部位感染的患者。(3) 根据 PK/PD 原理设定给药方案,如增加给药剂量、延长某些抗菌药物的滴注时间等。(4) 肝肾功能异常者、老年人,抗菌药物的剂量应做适当调整。(5) 抗菌药治疗的疗程取决感染部位、感染严重程度、基础疾病、药物对 CRE 的抗菌

活性以及感染源控制等多方面因素,疗程一般较长。

(二) CRE 感染主要治疗药物

体外药敏结果显示,CRE 通常只对替加环素、多黏菌素和新型 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂如头孢他啶/阿维巴坦等敏感性高,对绝大部分 β -内酰胺类抗生素包括碳青霉烯类均高度耐药,对喹诺酮类也高度耐药,对氨基糖苷类耐药性不一。将常用 CRE 感染治疗的抗菌药物简述如下。

1. 多黏菌素:多黏菌素属阳离子多肽类抗菌药物,临床应用的主要是多黏菌素 B 硫酸盐(polymyxin B sulfate)、多黏菌素 E 硫酸盐(polymyxin E sulfate)和多黏菌素 E 甲磺酸盐(colistimethate sodium, CMS)。在肾功能正常患者中多黏菌素 E 甲磺酸钠给药方案为多黏菌素 E 基质(CBA)2.5~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2~4 次静滴。多黏菌素 B 硫酸盐给药方案为 1.5~2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,分 2 次静脉滴注。硫酸黏菌素(多黏菌素 E 硫酸盐)推荐剂量为每日 100 万~150 万单位(相当于 58.8~88.8 mg 多黏菌素 E 基质),分 2~3 次静脉滴注,剂量不得超过每日 150 万单位。上述 3 个品种的多黏菌素均建议首次给予负荷剂量,部分患者可在静脉给药的同时脑室内给药治疗中枢神经系统 CRE 感染和雾化吸入治疗 CRE 肺炎。肾功能不全者 CMS 需调整剂量。来自中国 CRE 协作网研究显示多黏菌素对 CRE 的体外敏感率超过 90%,SENTRY 监测数据(2010—2013 年)同样表明多黏菌素对产 KPC 酶肠杆菌科细菌敏感率为 87.8%^[9]。多黏菌素被推荐用于 CRE 不同部位感染的治疗,如血流感染、呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)、腹腔感染、中枢神经系统感染等。本类药物不推荐单独应用。对于老年人、肾功能受损等患者,需监测肾功能。由于 CMS 在尿液中 Colistin 浓度较高,被推荐用于 CRE 尿路感染的治疗。

2. 替加环素:替加环素属时间依赖性、长抗菌药物后效应的药物。常规给药方案为首剂 100 mg 静脉滴注,继之 50 mg 每 12 小时 1 次静脉滴注。CRE 对替加环素体外敏感率为 40.2%~95.9%。鉴于替加环素药敏存在较大的地区差异性,建议各地根据药敏结果合理选用。近期一项随机对照研究显示,提高替加环素给药剂量,即首剂给药 200 mg 静脉滴注,之后 100 mg 每 12 小时 1 次静脉滴注,能提高该药治疗医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)的临床有效率和微生物清除率。



替加环素可用于确诊或高度怀疑 CRE 所致的 HAP (包括 VAP), 皮肤软组织感染和腹腔感染。一般推荐两药或三药联合, 常与多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合。由于在血液和脑脊液中浓度低, 该药不常规推荐用于 CRE 血流感染和中枢神经系统感染。

3. 磷霉素: 磷霉素可抑制细菌细菌壁的合成, 与多种抗菌药物联合应用时呈协同作用。磷霉素对于 CRE 菌株具有一定抗菌活性, 国外报道产 KPC 酶肺炎克雷伯菌对磷霉素敏感率高达 93%^[10], 国内报道敏感率大约在 45%^[11]。目前临床使用的磷霉素制剂有磷霉素氨丁三醇口服制剂及磷霉素钠注射剂。磷霉素是一种疏水性小分子, 口服剂型常规剂量下血液中浓度不高, 磷霉素氨丁三醇口服 3 g, 2 h 后血药峰浓度仅为 22~32 mg/L, 不适用于全身系统性感染。该药主要以原形从肾脏排泄, 尿液中浓度高, 口服主要用于治疗尿路感染。磷霉素钠注射剂单用仅适用于尿路感染, 联合其他抗菌药物 (包括多黏菌素、替加环素、氨基糖苷类和碳青霉烯类抗生素等) 可用于 CRE 所致的肺部感染、腹腔感染、血流感染等治疗。肾功能正常患者推荐使用较大剂量, 常规推荐方案为 3~4 g 每 8 小时 1 次或每 6 小时 1 次。国外文献推荐用于 CRE 等耐药菌感染治疗时, 最大剂量可用至 24 g/d (6 g 每 6 小时或 8 g 每 8 小时 1 次)^[12-14]。

4. 半合成四环素类: 米诺环素口服吸收后, 生物利用度高达 95%。蛋白结合率为 76%, 药物可渗透到大多数组织和体液中, 且可以进入细胞内。米诺环素脂溶性高, 相比于其他四环素类药物, 易透过血脑屏障, 在中枢神经系统感染时药物在脑脊液中可达较高浓度^[15-16]。体外药敏显示 CRE 对米诺环素的敏感率为 41.2%, 利用蒙特卡洛模拟研究结果提示增加米诺环素剂量每天至 200 mg 能获得更好的临床治疗反应。国内无米诺环素注射剂, 米诺环素口服首剂 200 mg, 以后 100 mg 每 12 小时 1 次; 或在首次用量后, 50 mg 每 6 小时 1 次。

多西环素国内有口服和静脉制剂, 口服吸收完全。72 h 内约 40% 原形药物经肾排泄, 尿液浓度高, 适合于治疗尿路感染。成人推荐剂量为首日 100 mg 每 12 小时 1 次, 以后 100 mg 每天 1 次, 对于较为严重的感染如慢性尿路感染, 推荐采用 100 mg 每 12 小时 1 次。相比于米诺环素, 多西环素透过血脑屏障的能力弱, 脑脊液浓度低。

5. 氨基糖苷类: 常用氨基糖苷类主要包括阿米

卡星、异帕米星、妥布霉素和庆大霉素, 属浓度依赖性抗菌药物, 对革兰阴性杆菌的抗菌药物后效应较长。建议每日 1 次给药方案, 常用剂量为庆大霉素和妥布霉素 5 mg/kg、阿米卡星 15 mg/kg 和异帕米星 8 mg/kg (严重者 15 mg/kg)。治疗严重感染时, 不论肾功能状况均应给予首次负荷剂量以保证迅速达到有效浓度。CRE 对氨基糖苷类敏感性存在差异, 2018 年 CHINET 显示 CRE 对庆大霉素和阿米卡星的耐药率差异显著, 大肠埃希菌对阿米卡星和庆大霉素的耐药率分别约为 3% 和 40%, 克雷伯菌属细菌差异较小分别约为 18% 和 32%, 台湾地区报告产 KPC-2 肺炎克雷伯菌对庆大霉素、阿米卡星敏感率分别为 60% 和 69%。氨基糖苷类常联合其他抗菌药物如碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂或替加环素治疗 CRE 引起的重症感染。

6. 碳青霉烯类: CRE 属于碳青霉烯类耐药的细菌, 本类药物不推荐常规选用。近年来体外模拟及部分临床数据表明, 对碳青霉烯类抗生素 MIC \leq 8 mg/L 的 CRE 感染可通过加大剂量 (如美罗培南 2 g 每 8 小时 1 次) 并延长静脉滴注时间至 4 h, 可使血药浓度高于 MIC 的时间 (T>MIC) 延长, 取得一定的临床疗效^[17]。我国现有的流行病学数据表明 CRE 菌株对碳青霉烯类抗生素的 MIC>8 mg/L 的超过 80%, 因此不作为 CRE 经验性治疗药物选择。

7. 新的 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂: 近年来, 多个新型酶抑制剂复方制剂相继应用于临床, 包括头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦等^[18-20]。(1) 头孢他啶/阿维巴坦: 阿维巴坦为三乙二胺类 (DABCOs) 酶抑制剂, 能够抑制包括碳青霉烯酶在内的 A 类、C 类 β -内酰胺酶, 同时还对某些 D 类酶 (OXA-10, OXA-48) 具有抑制作用, 但是对 B 类 β -内酰胺酶 (金属酶) 无效。头孢他啶/阿维巴坦对于包括产 KPC 酶在内的多重耐药革兰阴性杆菌均具有良好的抗菌活性, 敏感率超过 90%, 是第一个可用于产 KPC 酶肠杆菌科细菌感染治疗的新型 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂。头孢他啶/阿维巴坦为目前国内唯一上市的新型 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂, 其配比为 4:1 (头孢他啶 2 g, 阿维巴坦 0.5 g)。国家药品监督管理局批准的适应证包括成人复杂性腹腔感染, HAP 和 VAP, 治疗方案选择有限的成人患者中肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌引起的感染。此外,



FDA 还批准该药用于复杂性尿路感染。头孢他啶/阿维巴坦常规推荐给药方案为 2.5 g 每 8 小时 1 次, 输注时间 2 h。治疗腹腔感染时, 应联合硝基咪唑类药物。(2) 氨曲南/阿维巴坦: 目前, 氨曲南/阿维巴坦复方制剂临床试验已进入临床 III 期, 主要适应证为产金属酶肠杆菌科细菌所致的严重感染。氨曲南是治疗革兰阴性杆菌感染的单环类 β -内酰胺类抗生素, 对金属酶稳定, 与阿维巴坦联合后对产 A 类、B 类以及 C 类 β -内酰胺酶的肠杆菌科细菌均显示一定的抗菌活性。(3) 美罗培南/法硼巴坦: 法硼巴坦属于硼酸复合物的新一代酶抑制剂, 能够抑制包括碳青霉烯酶在内的 A 类、C 类 β -内酰胺酶, 对 B 类和 D 类 β -内酰胺酶无效。美罗培南/法硼巴坦于 2017 年 8 月由 FDA 批准上市, 其配比为 1:1 (美罗培南 2.0g, 法硼巴坦 2.0g), FDA 已批准的适应证为成人复杂性尿路感染, 推荐剂量为 4.0g 每 8 小时 1 次, 输注 3 h。目前该药正在进行 CRE 感染所致 HAP, VAP 及血流感染等严重感染的 III 期临床研究。(4) 亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦: 雷利巴坦结构上与阿维巴坦类似, 属于 DABCOs 酶抑制剂, 能够抑制包括碳青霉烯酶在内的 A 类、C 类 β -内酰胺酶, 但不能抑制 B 类和 D 类酶的活性。亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦于 2019 年 7 月被 FDA 批准上市, 其配比为 2:2:1 (亚胺培南 0.5 g, 西司他丁 0.5 g, 雷利巴坦 0.25 g)。主要适应证为复杂性尿路感染、复杂性腹腔感染、HAP 及 VAP。推荐给药剂量为 0.5 g (以亚胺培南计算) 每 6 小时 1 次, 静脉滴注 0.5 h。

(三) 联合用药

对 CRE 有较好抗菌活性的药物单药使用时各自存在局限性, 如多黏菌素易发生异质性耐药, 且有明显的肾脏和神经系统毒性, 肺组织渗透性低; 替加环素血液浓度较低且为抑菌剂; 氨基糖苷类治疗效果欠佳且耳肾毒性较大; 头孢他啶/阿维巴坦对产金属酶菌株感染无效等。此外, 随着临床广泛应用, CRE 对多黏菌素、替加环素等药物的耐药率也呈上升趋势。研究表明多种体外有协同或相加作用的抗菌药物联合可能会更快速控制感染和遏制耐药发生, 并且联合用药也可适当降低毒性较高的药物的剂量, 以减少其不良反应。现有临床研究表明 CRE 感染联合治疗可能有更多的获益, 尤其是对于严重感染患者联合治疗病死率明显低于单药治疗。但目前评估联合用药对 CRE 感染有效性的研究多为体外协同试验和回顾性临床研究结果, 尚缺乏大规模临床前瞻随机对照研究结果。现将

CRE 感染常应用的抗菌药物联合方案简介如下。

1. 多黏菌素为基础的联合^[21]: 体外协同试验的结果表明多黏菌素与碳青霉烯类、替加环素、磷霉素、利福平、氨基糖苷类联合均有一定的协同抗菌作用。临床研究报道多黏菌素联合其他抗菌药物治疗 CRE 感染 (如肺炎、血流感染、腹腔感染) 的临床有效率为 40%~100%, 微生物清除率为 25%~64%。多黏菌素雾化吸入联合静脉使用治疗多重耐药革兰阴性杆菌所致肺炎的临床有效率要显著高于单独静脉使用治疗的患者。多黏菌素联合碳青霉烯类治疗产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌血流感染的病死率为 20%~67%, 低于多黏菌素单药治疗。目前对于 CRE 引起的严重感染常推荐多黏菌素与替加环素、碳青霉烯类、磷霉素或氨基糖苷类联合方案, 但应注意多黏菌素与氨基糖苷类联合会增加肾毒性和神经系统毒性。

2. 替加环素为基础的联合^[22]: 替加环素与多黏菌素有较好的协同抗菌作用, 即使对多黏菌素耐药的菌株, 两者间也可有协同作用。一般可推荐替加环素与多黏菌素、碳青霉烯类、磷霉素或氨基糖苷类联合治疗 CRE 感染。一项荟萃分析表明, 替加环素联合治疗 CRE 感染病死率要低于其单药治疗。

3. 以碳青霉烯类为基础的联合^[23]: CRE 对碳青霉烯类抗菌药物耐药程度不一, 当对碳青霉烯类抗生素的 MIC \leq 8 mg/L 时, 以碳青霉烯类为基础的联合方案对 CRE 有较好的协同作用, 含碳青霉烯类的两药或三药联合方案要优于替加环素、多黏菌素或磷霉素的单药应用; 当菌株对碳青霉烯类的 MIC $>$ 8 mg/L 时, 不再建议选用含碳青霉烯类的联合用药方案。体外研究表明双碳青霉烯类 (多利培南或美罗培南联合厄他培南) 联合可增强抗菌作用, 临床亦有双碳青霉烯类成功治疗 CRE 感染的案例报道^[24]。

4. 其他联合^[25-26]: 氨曲南对金属酶稳定, 以氨曲南为基础的联合用药常用于产金属酶的 CRE 感染。体外研究表明氨曲南与头孢他啶/阿维巴坦对产金属酶菌株有协同作用, 临床研究提示两者联合治疗产金属酶 CRE 血流感染的病死率要显著低于其他治疗方案。此外, 磷霉素联合氨基糖苷类对 CRE 也有效。

综上所述, 现有临床研究表明, 除头孢他啶/阿维巴坦单药治疗敏感菌株引起的感染与联合用药疗效类似外, 有效的抗菌药物联合是治疗 CRE 感染的重要手段, 具体联合方案参考表 1。可根据药

敏结果、感染部位、感染严重程度、基础疾病、抗菌药物的PK/PD与药物不良反应等选择最佳治疗方案。

表1 CRE感染联合抗菌方案推荐

联合抗菌方案
两药联合
多黏菌素为基础的联合
多黏菌素+碳青霉烯类(MIC≤8 mg/L)
多黏菌素+替加环素/米诺环素
多黏菌素+磷霉素
替加环素为基础的联合
替加环素+碳青霉烯类(MIC≤8 mg/L)
替加环素+氨基糖苷类
替加环素+磷霉素
替加环素+多黏菌素
碳青霉烯类为基础的联合(MIC≤8 mg/L)
碳青霉烯类+多黏菌素
碳青霉烯类+替加环素
碳青霉烯类+氨基糖苷类
碳青霉烯类+喹诺酮类
其他联合
氨曲南+替加环素
双碳青霉烯类(厄他培南联合美罗培南、多利培南等)
氨曲南+头孢他啶/阿维巴坦
磷霉素+氨基糖苷类
三药联合
替加环素+多黏菌素+碳青霉烯类(MIC≤8 mg/L)

注:CRE为碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌;MIC为最低抑菌浓度

四、CRE感染和定植的危险因素

CRE主要定植部位包括下消化道、口咽、皮肤和泌尿道,许多研究均证实积极监测耐药菌定植在控制其暴发流行中的重要性^[27]。目前,美国CDC及欧洲临床微生物协会推荐首选的筛查部位是肠道来源样本(包括粪便与直肠拭子)^[28]。对CRE肠道定植患者进行早期快速识别,是监测并预防CRE在院内流行和播散的重要措施^[29]。而在血液肿瘤患者、器官移植患者及危重症患者等高危人群中,肠道CRE定植比例显著增加。研究显示,血液肿瘤患者肠道CRE定植率为8.8%^[30],骨髓移植患者的直肠拭子CRE分离率高达11.4%~41.8%^[31-32],而危重症患者的CRE肠道定植率为6.8%~45.4%^[33]。CRE肠道定植最重要的危险因素是碳青霉烯类抗生素的暴露^[34]和入住ICU,病房之间的转运,住院时间延长,以及与CRE定植患者同一病房^[35]。

CRE感染通常是医院获得性感染,但也有极少数病例发生于社区^[36]。CRE感染的危险因素主要包括:(1)既往多次或长期住院;(2)入住ICU;(3)接

受过侵入性检查或治疗;(4)近期接受过手术治疗;(5)血液肿瘤等免疫力低下患者;(6)严重的基础疾病;(7)应用过多种抗菌药物(喹诺酮类、第三代或第四代头孢菌素以及碳青霉烯类);(8)CRE的定植等^[37]。值得注意的是,人群肠道CRE定植与感染的关系尤为密切,其中危重症患者定植继发感染比例可高达29%^[38]。因此,肠道CRE定植是危重症及血液肿瘤等患者继发感染的重要高危因素。

五、CRE各系统感染诊断和治疗

(一)中枢神经系统感染

由CRE引起的中枢神经系统感染主要见于神经外科手术,由于治疗药物有限,有较高的病死率。回顾性病例分析显示归因病死率超过50%^[39]。常见的危险因素包括开颅手术,脑室内或者腰大池置管,开放的脑外伤颅内人工材料留置等。

CRE所致中枢神经系统感染的治疗包括全身静脉给药和脑室内给药,可根据体外药敏结果选择敏感和易透过血脑屏障的药物,如美罗培南(MIC≤8 mg/L)、磷霉素等药物,同时需根据药物血脑屏障通透能力增加剂量。有研究认为联合治疗疗效可能优于单药治疗。新的酶抑制剂复方制剂头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南/法硼巴坦治疗中枢神经系统感染的临床研究非常有限。但从兔子脑膜炎的实验模型显示阿维巴坦在兔子脑脊液的曲线下面积(AUC)为血清AUC的38%^[40-41]。目前亦有使用头孢他啶/阿维巴坦治疗肺炎克雷伯杆菌中枢神经系统感染的成功病例。因此头孢他啶/阿维巴坦治疗CRE导致的中枢神经系统感染值得期待。脑室内给药包括多CMS、多黏菌素B硫酸盐,氨基糖苷类稀释后进行脑室内注射(表2)^[42-43],但需注意脑室内局部给药导致的化学性炎症。中枢神经系统感染疗程常需要3~4周甚至更长的时间。在积极抗感染的同时需尽早拔除脑室内或者腰大池置管。

(二)血流感染

CRE引起血流感染主要是医院获得,常为重症感染,具有较高的病死率。治疗宜选用血浓度较高的药物,包括多黏菌素、头孢他啶/阿维巴坦、氨基

表2 脑室内局部给药推荐药物及剂量

抗菌药物	每日推荐剂量	备注
阿米卡星	5~50 mg	通常30 mg/d
庆大霉素	1~8 mg	成人4~8 mg/d,儿童1~2 mg/d
多黏菌素E甲磺酸盐	12.5万单位(4.75 mg CBA)	每日1次连续使用3 d后改隔日1次
多黏菌素B或E硫酸盐	5 mg	每日1次连续使用3 d后改隔日1次,儿童2 mg/d

注:CBA为多黏菌素E基质



糖苷类(阿米卡星、异帕米星)及磷霉素等,其中头孢他啶/阿维巴坦在疗效与安全性上显示出优势^[44]。多黏菌素治疗 CRE 引起血流感染面临最大困难是如何给予合适的剂量和防止异质性耐药的发生,因此迫切需要开展精准化的多黏菌素 TDM 检测。替加环素限于治疗方案有限时,应加大剂量,并与其他药物联合。此外,选择药物还需考虑血流感染原发和播散病灶的药物浓度。

CRE 引起血流感染除头孢他啶/阿维巴坦外,单药治疗失败率较高,常需联合应用。常用抗菌药物联合治疗方案主要包括以多黏菌素为基础的联合、以头孢他啶/阿维巴坦为基础的联合(针对产金属酶 CRE 联合氨曲南)和以替加环素为基础的联合(替加环素 MIC<1 mg/L),对于重症患者必要时可予三药联合治疗。回顾性病例配对研究发现,使用头孢他啶/阿维巴坦治疗产 KPC 酶肺炎克雷伯菌血流感染患者病死率明显低于其他治疗组,并且证实使用头孢他啶/阿维巴坦治疗是改善患者预后的唯一独立因素^[45]。对碳青霉烯和多黏菌素均耐药肠杆菌科细菌使用头孢他啶/阿维巴坦进行挽救治疗,总体临床治疗成功率可达 82.7%,其中血流感染治疗成功率可达 75%^[46]。目前亦有使用头孢他啶/阿维巴坦治疗产 OXA-48 肠杆菌科细菌引起的血流感染的报道,临床有效率超过 80%^[47]。

血流感染患者需尽早拔除深静脉置管,有明确感染源的应在诊断后 12 h 内处理感染源。疗程:根据血流感染类型和治疗反应,血流感染疗程通常为 2 周。如存在心内膜炎或血栓性静脉炎,血管内存在人工植入物,初始治疗后 2~4 d 血培养仍阳性,存在血源性迁移灶等复杂血流感染,则疗程相应延长^[48-49]。

(三)肺部感染

肺部感染是 CRE 感染的最常见部位之一,常见于 HAP/VAP 患者。头孢他啶/阿维巴坦在肺泡衬液的浓度可以达到血浓度的 30% 以上^[50],可作为敏感 CRE 所致肺炎的首选治疗。替加环素常规剂量静脉给药后,在肺泡上皮细胞衬液中的 AUC 0~12 h (2.28 mg·h/L) 比血清 AUC 0~12 h 约高 32%^[51]。CMS 150 mg 每 8 小时 1 次静脉给药达稳态浓度情况下肺泡衬液浓度为 1.48~28.90 mg/L^[52]。多黏菌素和替加环素一般不建议单独用于 CRE 肺炎的治疗,需要联合治疗或加大给药剂量,多黏菌素需联合局部雾化治疗。

对于 CRE 所致的 VAP,在全身抗菌药物治疗

效果欠佳的情况下,可以尝试抗菌药物的雾化治疗^[53]。氨基糖苷类、多黏菌素静脉途径给药肺内组织浓度低,提高药物剂量则副作用大,而经气道给药局部药物浓度高、全身吸收少,可选择进行雾化吸入。联合多黏菌素或氨基糖苷类雾化吸入可改善多重耐药革兰阴性菌 VAP 患者的临床预后,但仍需要更高质量的临床研究进行确认。雾化吸入的氨基糖苷类抗生素有妥布霉素、阿米卡星和庆大霉素,雾化吸入阿米卡星 400 mg 每日 2 次,肺泡衬液药物浓度中位数为 976.07 mg/L^[54]。CMS 用于雾化吸入的研究数据较多黏菌素 B 硫酸盐多,吸入多黏菌素 B 硫酸盐也能在肺泡衬液达到较高浓度,并取得良好临床疗效及微生物清除效果。每次雾化吸入 CMS 30~60 mg 活性单位或多黏菌素 B 硫酸盐 25~50 mg,溶于 2~4 ml 生理盐水,每日 2 次。雾化吸入时需注意患者气道痉挛的发生^[55]。

在呼吸道标本分离出 CRE 时,必须区分污染、定植和感染。防污染的支气管毛刷、防污染的支气管肺泡灌洗液较痰标本更具参考价值。痰涂片是对痰培养极重要的补充。考虑定植菌的患者,一般不需要给予抗菌药物治疗,但应该持续监测,并可考虑作为下一次出现感染时临床起始治疗的依据。

(四)腹腔感染

CRE 引起的腹腔感染往往跟手术或者侵入性操作密切相关,因此极大部分是医院获得性感染,但亦有社区发生的病例报道,需要引起关注。

CRE 引起腹腔感染的治疗包括感染源控制和全身抗菌药物的应用。外科感染源控制措施包括清创、引流、转流和去除感染源等方法,是控制感染的基石;抗菌治疗多推荐联合方案,可降低病死率。既往多推荐以替加环素或多黏菌素为基础的联合治疗方案,联合的药物可根据药敏选择磷霉素、氨基糖苷类、复方磺胺甲噁唑(SMZco)、四环素类。近年来,新的酶抑制剂复方制剂(头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦)逐步投入临床应用,治疗 CRE 引起的腹内感染(cIAI)均有很好疗效,且与传统方案相比,不良反应更小^[56-57]。其中头孢他啶/阿维巴坦需与硝基咪唑类联合使用^[58],而美罗培南/法硼巴坦^[59]、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦^[60]可单药使用。

(五)尿路感染

大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌是尿路感染最常见病原菌,根据 CARSS 网 2019 年研究结果显示,我国尿标本中大肠埃希菌对碳青霉烯类耐药率女性



和男性患者分别为 1.0% 和 2.2%，肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率女性和男性分别为 9.6% 和 16.4%。

急性单纯性尿路感染的治疗宜选用口服抗菌药物治疗，可根据药物敏感试验结果选择如磷霉素氨丁三醇，米诺环素/多西环素或 SMZco。急性肾盂肾炎可选择头孢他啶/阿维巴坦、CMS，美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦等，针对大肠埃希菌（考虑产金属酶），可选择 CMS、磷霉素钠、阿米卡星等。

对于 CRE 造成的反复发作性尿路感染，应尽可能去除复杂因素。无症状菌尿患者一般不需治疗，但孕妇、准备行泌尿道诊疗操作患者需进行抗菌治疗^[61-63]。

（六）皮肤软组织感染

CRE 所致皮肤软组织感染包括 CRE 血流感染的皮肤迁徙，糖尿病相关感染，以及继发于烧伤、外伤感染或外科手术切口感染。2019 年 CHINET 监测网显示来源于伤口脓液和分泌物的 8 533 株肠杆菌科细菌中，对厄他培南、亚胺培南和美罗培南不敏感菌株分别为 537 株（6.3%）、572 株（6.7%）、358 株（4.2%）。

CRE 所致皮肤软组织感染常发生于本身有严重基础疾病或手术史的患者，其危险因素包括而不限于烧伤、实体器官或干细胞移植，侵入性诊疗操作（安置静脉置管、导尿管或 DJ 管、机械通气等）、糖尿病、压疮、抗菌药物暴露等。在治疗 CRE 皮肤软组织感染时，可选择在皮肤软组织有较高组织浓度的药物如替加环素、多黏菌素等。头孢他啶/阿维巴坦治疗 CRE 所致皮肤软组织感染值得尝试。外科探查与积极清创、引流既可帮助诊断，亦是治疗手段。

由于烧伤感染具有其特殊背景，有别于其他皮肤软组织感染（SSI），可根据患者前期抗感染效果、是否有 CRE 定植等高危因素，尽早给予抗耐药菌感染治疗。当然，若皮肤软组织临床标本培养阳性但不符合感染病诊断标准者，属于定植则不推荐抗菌治疗^[64-66]。

六、CRE 医院感染防控

CRE 是医院获得性感染的重要病原菌，其传播方式主要为接触传播，故基本的防控措施还是手卫生和接触隔离。感染防控措施的制定要依据 CRE 在该地区或医疗机构的检出水平高低，同时需与抗菌药物临床管理相结合共同阻止 CRE 在院内播散。

1. 主动监测并及时隔离：入住 ICU 的高危患者，如老年、长期使用抗菌药物等应采集气道分泌物、直肠拭子或粪便标本采用常规或者快速诊断方法，筛查是否携带 CRE，如携带则应尽快隔离。

2. 实验室尽早报告：实验室应针对 CRE 制定危急值报告制度，一旦发现，早期电话报告临床及感染管理部门，及时采取防控措施并进行跟踪随访。

3. 加强接触隔离措施落实：对于所有定植或感染该菌的患者均应进行接触隔离，包括尽量单间隔离、门口悬挂隔离标识、减少设备共用、个人防护等，接触不同患者应更换防护用品。为避免引起交叉传播，尽量避免感染者进行转院，并减少外出；如需外出检查，应做好相应的接触隔离措施。

4. 严格的手卫生：应提供充足及规范的手卫生硬件设施，加强对医务人员手卫生依从性的监测并及时反馈，不断持续改进。可能发生血液、体液暴露时应佩戴手套，不同患者间应更换手套同时进行手卫生。

5. 加强环境清洁消毒：定植或感染 CRE 患者，应增加环境清洁消毒的频次，建议至少每天 3 次，清洁用具应规范复用。对于床单元终末消毒，建议采用过氧化氢消毒机等终末消毒设备；每季度监测 ICU 环境物体清洁消毒效果。

6. 去定植：主动筛查发现 CRE 定植患者，目前无明确循证依据证明何种去定植方法有效。特殊情况下可根据定植部位选择性采取去定植措施，例如抗菌药物、噬菌体和粪菌移植等方式。

7. 规范的抗菌药物应用：遵循《抗菌药物临床应用指导原则》，合理选用抗菌药物，包括选用时机、品种和疗程等，尽量减少广谱抗菌药物尤其是碳青霉烯类抗生素的使用等^[67-68]。

中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组

项目主持人：俞云松（浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染病科）

编写组成员名单（以姓氏拼音排序）：陈佰义（中国医科大学附属第一医院感染病科）；陈郑礼（海军军医大学附属长海医院烧伤外科）；杜小幸（浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染病科）；高晓东（复旦大学附属中山医院感染管理科）；胡必杰（复旦大学附属中山医院感染病科）；李昕（长沙市第三医院药学部）；吕晓菊（四川大学华西医院感染病科）；刘又宁（中国人民解放军总医院呼吸与危重医学科）；倪语星（上海交通大学医学院附属瑞金医院临床微生物科）；瞿婷婷（浙江大学医学院附属第一医院感染病科）；任建安（东部战区总医院普通外科）；施毅（南京大学医学院附属金陵医院呼

吸内科);王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);王睿(中国人民解放军总医院临床药学部);谢灿茂(中山大学附属第一医院呼吸内科);杨帆(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);杨青(浙江大学医学院附属第一医院检验科);俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染病科);周建英、周华(浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重医学科);周志慧(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染病科);张菁(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);郑波(北京大学第一医院临床药理研究所)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45(4): 1151-1161. DOI: 10.1128/AAC.45.4.1151-1161.2001.
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测 [EB/OL]. [2020-05-27]. <http://www.chinets.com/Content/File/2019年CHINET三级医院细菌耐药监测.pdf>.
- [3] 国家卫生健康委合理用药专家委员会. 2019 年全国细菌耐药监测报告(简要版) [EB/OL]. [2020-11-09]. http://www.carss.cn/Sys/res/file/202102/20210224140246_2949_2947ca16e15a46e5a4f063f9f529b895_CARSS_2019report.pdf.
- [4] Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(5):295-306. DOI: 10.1038/s41579-019-0159-8.
- [5] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[M]. 30th ed. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
- [6] Doi Y, Potoski BA, Adams-Haduch JM, et al. Simple disk-based method for detection of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-type beta-lactamase by use of a boronic acid compound[J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(12):4083-4086. DOI: 10.1128/JCM.01408-08.
- [7] Hopkins KL, Meunier D, Naas T, et al. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 multiplex immunochromatographic assay for the detection of KPC, OXA-48-like, NDM, VIM and IMP carbapenemases[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(12):3523-3526. DOI: 10.1093/jac/dky342.
- [8] Guan X, He L, Hu B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22 Suppl 1: S15-S25. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.11.004.
- [9] Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, et al. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010-2013) [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2015, 83(2): 183-186. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.06.011.
- [10] Endimiani A, Patel G, Hujer KM, et al. In vitro activity of fosfomycin against blaKPC-containing *Klebsiella pneumoniae* isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1): 526-529. DOI: 10.1128/AAC.01235-09.
- [11] Jiang Y, Shen P, Wei Z, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(1):66-70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010.
- [12] Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(2): 321-347. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.
- [13] Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43(1):52-59. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010.
- [14] Putensen C, Ellger B, Sakka SG, et al. Current clinical use of intravenous fosfomycin in ICU patients in two European countries[J]. *Infection*, 2019, 47(5): 827-836. DOI: 10.1007/s15010-019-01323-4.
- [15] Cunha BA, Baron J, Cunha CB. Similarities and differences between doxycycline and minocycline: clinical and antimicrobial stewardship considerations[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(1): 15-20. DOI: 10.1007/s10096-017-3081-x.
- [16] Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline[J]. *Clin Pharmacokinet*, 1988, 15(6): 355-366. DOI: 10.2165/00003088-198815060-00001.
- [17] Bulik CC, Christensen H, Li P, et al. Comparison of the activity of a human simulated, high-dose, prolonged infusion of meropenem against *Klebsiella pneumoniae* producing the KPC carbapenemase versus that against *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(2): 804-810. DOI: 10.1128/AAC.01190-09.
- [18] Bush K, Bradford PA. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(5):295-306. DOI: 10.1038/s41579-019-0159-8.
- [19] Castanheira M, Huband MD, Mendes RE, et al. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9). DOI: 10.1128/AAC.00567-17.
- [20] Pogue JM, Bonomo RA, Kaye KS. Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam, or Both? Clinical and formulary considerations[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(3): 519-524. DOI: 10.1093/cid/ciy576.
- [21] Liu D, Zhang J, Liu HX, et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6): 603-609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.011.
- [22] Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11): e3126. DOI: 10.1097/



- MD.0000000000003126.
- [23] Rafailidis PI, Falagas ME. Options for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2014, 27(6): 479-483. DOI: 10.1097/QCO.000000000000109.
- [24] Piedra-Carrasco N, Miguel L, Fàbrega A, et al. Effectiveness of a double-carbapenem regimen in a KPC-producing klebsiella pneumoniae infection in an immunocompromised patient[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(2):199-202. DOI: 10.1089/mdr.2017.0129.
- [25] Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing enterobacteriales[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11):1871-1878. DOI: 10.1093/cid/ciaa586.
- [26] Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(6):735-740. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025.
- [27] Ben-David D, Maor Y, Keller N, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infection[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31(6): 620-626. DOI: 10.1086/652528.
- [28] Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in acute care facilities[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2009, 58(10):256-260.
- [29] Karamatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant Gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care[J]. *J Hosp Infect*, 2018, 99(4): 396-404. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.05.010.
- [30] Kömürçü B, Tükenmez Tigen E, Toptaş T, et al. Rectal colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients with hematological malignancies: a prospective study[J]. *Expert Rev Hematol*, 2020, 13(8): 923-927. DOI: 10.1080/17474086.2020.1787145.
- [31] Demiraslan H, Cevahir F, Berk E, et al. Is surveillance for colonization of carbapenem-resistant gram-negative bacteria important in adult bone marrow transplantation units? [J]. *Am J Infect Control*, 2017, 45(7): 735-739. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.01.006.
- [32] Jaiswal SR, Gupta S, Kumar RS, et al. Gut colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae adversely impacts the outcome in patients with hematological malignancies: results of a prospective surveillance study [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018, 10(1):e2018025. DOI: 10.4084/MJHID.2018.025.
- [33] Kontopoulou K, Iosifidis E, Antoniadou E, et al. The clinical significance of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae rectal colonization in critically ill patients: from colonization to bloodstream infection[J]. *J Med Microbiol*, 2019, 68(3): 326-335. DOI: 10.1099/jmm.0.000921.
- [34] Papadimitriou-Olivgeris M, Marangos M, Fligou F, et al. Risk factors for KPC-producing Klebsiella pneumoniae enteric colonization upon ICU admission[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2012, 67(12):2976-2981. DOI: 10.1093/jac/dks316.
- [35] Paño Pardo JR, Serrano Villar S, Ramos Ramos JC, et al. Infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: risk factors, clinical features and prognosis[J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2014, 32 Suppl 4 : 41-48. DOI: 10.1016/S0213-005X(14)70173-9.
- [36] Poulou A, Spanakis N, Pournaras S, et al. Recurrent healthcare-associated community-onset infections due to Klebsiella pneumoniae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(12):2538-2542. DOI: 10.1093/jac/dkq363.
- [37] Cano A, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Risks of infection and mortality among patients colonized with klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing k. pneumoniae: validation of scores and proposal for management[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(8): 1204-1210. DOI: 10.1093/cid/cix991.
- [38] Debby BD, Ganor O, Yasmin M, et al. Epidemiology of carbapenem resistant Klebsiella pneumoniae colonization in an intensive care unit[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(8): 1811-1817. DOI: 10.1007/s10096-011-1506-5.
- [39] Tuon FF, Rocha JL, Arend LN, et al. Treatment and outcome of nine cases of KPC-producing Klebsiella pneumoniae meningitis[J]. *J Infect*, 2013, 67(2):161-164. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.04.003.
- [40] Falcone M, Paterson D. Spotlight on ceftazidime/avibactam: a new option for MDR gram-negative infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10): 2713-2722. DOI: 10.1093/jac/dkw239.
- [41] 《 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组. β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020年版)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(10): 738-747. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190827-01905.
- [42] Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2020, 33(3). DOI: 10.1128/CMR.00190-19.
- [43] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6):e34-e65. DOI: 10.1093/cid/ciw861.
- [44] Shields RK, Nguyen HM, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bacteremia[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8):e00883-17. DOI: 10.1128/AAC.00883-17.
- [45] Karaiskos I, Daikos GL, Gkoufa A, et al. Ceftazidime/avibactam in the era of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: experience from a national registry study[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(3): 775-783. DOI: 10.1093/jac/dkaa503.
- [46] Guimarães T, Nouér SA, Martins RCR, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by *enterobacteriales* coresistant to carbapenems and polymyxins[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(10):e00528-19. DOI: 10.1128/AAC.00528-19.
- [47] Alraddadi BM, Saedi M, Qutub M, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *BMC Infect Dis*,

- 2019, 19(1):772. DOI: 10.1186/s12879-019-4409-1.
- [48] Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. The sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 49th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy Inc, 2019.
- [49] Shen L, Lian C, Zhu B, et al. Bloodstream infections due to carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae: a single-center retrospective study on risk factors and therapy options[J]. *Microb Drug Resist*, 2021, 27(2): 227-233. DOI: 10.1089/mdr.2019.0455.
- [50] Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(10):2862-2869. DOI: 10.1093/jac/dkv170.
- [51] Conte JE, Golden JA, Kelly MG, et al. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 25(6): 523-529. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2005.02.013.
- [52] Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(12):7331-7339. DOI: 10.1128/AAC.03510-14.
- [53] 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. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- [54] Heffernan AJ, Sime FB, Lipman J, et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of antibiotics used to treat nosocomial pneumonia caused by Gram-negative bacilli: a systematic review[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 53(3): 234-245. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.11.011.
- [55] Brodt AM, Stovold E, Zhang L. Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review[J]. *Eur Respir J*, 2014, 44(2): 382-393. DOI: 10.1183/09031936.00018414.
- [56] Leone S, Damiani G, Pezone I, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(5):819-827. DOI: 10.1007/s10096-019-03533-y.
- [57] Syue LS, Chen YH, Ko WC, et al. New drugs for the treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of increasing antimicrobial resistance[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 47(4):250-258. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.12.021.
- [58] Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(11):1380-1389. DOI: 10.1093/cid/ciw133.
- [59] Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial[J]. *Infect Dis Ther*, 2018, 7(4):439-455. DOI: 10.1007/s40121-018-0214-1.
- [60] Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(9): 1799-1808. DOI: 10.1093/cid/ciz530.
- [61] Bader MS, Loeb M, Leto D, et al. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(3): 234-250. DOI: 10.1080/00325481.
- [62] Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral and intravenous fosfomycin for the treatment of complicated urinary tract infections[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2020, 2020:8513405. DOI: 10.1155/2020/8513405.
- [63] Bonkat G, Bartoletti R, Bruyère F, et al. EAU guidelines on urological infections[EB/OL].[2021-04-01].<https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2021.pdf>.
- [64] Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, et al. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(1):8-17. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.06.031.
- [65] Karaiskos I, Lagou S, Pontikis K, et al. The "Old" and the "New" antibiotics for MDR gram-negative pathogens: for whom, when, and how[J]. *Front Public Health*, 2019, 7: 151. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00151.
- [66] Jabbour JF, Sharara SL, Kanj SS. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative skin and soft tissue infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2020, 33(2): 146-154. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000635.
- [67] World Health Organization. Guidelines for the prevention and control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, acinetobacter baumannii and pseudomonas aeruginosa in health care facilities[EB/OL].[2017-11-01].https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493061/pdf/Bookshelf_NBK493061.pdf.
- [68] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中国医院协会医院感染管理专业委员会, 等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(13):2075-2080. DOI: 10.11816/cn.ni.2019-191088.