

## 碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染的预防和治疗研究进展\*

董小雪<sup>1,2</sup>, 张鸿娟<sup>1,2</sup>, 李欣玥<sup>1,2</sup> 综述, 单 斌<sup>1,2△</sup> 审校

1. 昆明医科大学第一附属医院医学检验科, 云南昆明 650032;

2. 云南省医学检验临床研究中心, 云南昆明 650032

**摘要:**碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌在世界范围内广泛传播, 其中碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌最为显著, 这些细菌通常对临床常用抗菌药物耐药。在新药的研发和应用有限, 以及对联合治疗疗效不明确的背景下, 该文分析了有关碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染的预防、单一及联合治疗的相关文献, 在碳青霉烯酶流行和抗菌药物耐药性增加的情况下, 通过预防和抗感染治疗联动来延缓耐药的发生, 为预防耐药菌的传播和抗感染治疗提供新的策略。

**关键词:**碳青霉烯类耐药; 肺炎克雷伯菌; 主动筛查; 预防; 联合治疗

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.021 **中图法分类号:**R446.5

**文章编号:**1673-4130(2024)11-1386-06 **文献标志码:**A

**Research progress in the prevention and treatment of carbapenem-resistant  
Klebsiella pneumoniae infection \***

DONG Xiaoxue<sup>1,2</sup>, ZHANG Hongjuan<sup>1,2</sup>, LI Xinyue<sup>1,2</sup>, SHAN Bin<sup>1,2△</sup>

1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Yunnan Provincial Clinical Research Center for Laboratory Medicine, Kunming, Yunnan 650032, China

**Abstract:** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteria are widespread worldwide, with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* being the most obvious, and these bacteria are usually resistant to clinically used antibiotics. In the context of the limited development and application of new drugs, and the unclear efficacy of combination therapy, this article analyzes the relevant literature on the prevention, single and combination therapy of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection, and delays the occurrence of drug resistance through the linkage of prevention and anti-infective therapy in the case of carbapenemase epidemic and increasing antibiotic resistance, so as to provide a new strategy for preventing the spread of drug-resistant bacteria and anti-infective therapy.

**Key words:** carbapenem resistance; *Klebsiella pneumoniae*; proactive screening; prevention; combination therapy

细菌耐药已经成为全球公共卫生的严重威胁, 其中耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (CRE) 的抗感染问题尤为艰巨, 2017 年 CRE 被世界卫生组织列为迫切需要开发新药物的三大类耐药细菌之一<sup>[1]</sup>。在 CRE 的流行病学中, 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (CRKP) 因占比高、感染后死亡率高、全球流行成为 CRE 治疗的难点。CRKP 主要通过产碳青霉烯酶获得耐药性, 其次还有外排泵的过度激活、孔蛋白的缺失或突变、青霉素结合位点的改变及生物膜的产生, 不同位点控制基因的突变、缺失或插入等都会导致细菌耐药性的改变<sup>[2]</sup>。而新的抗菌药物的研发与应用远远落后于细菌耐药的进化速度, 极大地限制了临床选择, 通过联

合用药来延长传统抗菌药物的寿命或成为临床抗感染的策略之一。

## 1 CRKP 的预防

**1.1 CRKP 的主动筛查** 潜在病原体定植预示着医院感染的发生, CRE 定植的患者发生浸润性感染的可能性是非定植患者的 2 倍, CRKP 主要定植于呼吸道和肠道的黏膜表面, 无症状携带者是 CRKP 的主要传播者<sup>[3]</sup>。为了控制 CRKP 的感染与传播, 美国疾病预防控制中心 2012 年提出了对入院患者进行主动筛查, 主要的筛查策略包括直肠或肛周拭子培养, 2017 年世界卫生组织也指出, 对高危患者或有 CRE 接触史的患者, 均应进行主动筛查。积极干预可以有效降

\* 基金项目: 科技部科技基础资源调查专项项目 (2019FY101200, 2019FY101209); 云南省“兴滇英才支持计划”项目 (XDYC-MY-2022-0063)。

△ 通信作者, E-mail: shanbin6@139.com。

低 CRKP 的定植与感染率,特别是在重症监护室、肿瘤科、血液科等特定科室,对于存在定植/感染高危因素的患者,入院每周应进行一次主动筛查,对于主动筛查阳性的患者,应行单间隔离,没条件者可行同种病原菌隔离<sup>[4]</sup>。总之,主动筛查可以早期发现 CRKP 的定植,积极隔离干预可以减少 CRKP 的传播与感染,主动筛查应该视为患者入院时的一项基本预防措施。

**1.2 CRKP 定植感染的高危因素** 在既往的研究中,多种因素可导致 CRKP 在肠道的定植。抗菌药物暴露史,特别是碳青霉烯类抗菌药物与 CRKP 的定植直接相关,即使短时间(1~3 d)暴露于亚胺培南,也是导致 CRKP 定植的重要危险因素,合理使用抗菌药物,可以有效控制 CRKP 的定植和传播<sup>[5]</sup>。碳青霉烯类抗菌药物、利奈唑胺及替加环素的使用还与 CRKP 定植继发感染直接相关,尤其替加环素是继发感染的独立危险因素,不合理的使用抗菌药物还可能导致细菌突变率升高,产生耐药性<sup>[6]</sup>。此外,机械通气使用时间大于 7 d、重症监护室住院天数大于 5 d、既往脑血管病史、中心静脉导管置换、手术史、万古霉素耐药肠球菌定植、高龄、卧床、器官移植、免疫功能低下、血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-6 水平等都是定植 CRKP 浸润性感染的重要危险因素<sup>[7]</sup>。特别需要注意的是,内镜检查是 CRE 定植的一个潜在来源,约 15% 的患者在检查时发生 CRE 的定植和感染,尤其是十二指肠镜检查<sup>[8]</sup>。

**1.3 CRKP 去定植** 对 CRKP 定植的患者,是否去定植及去定植的方案目前存在争议。靶向噬菌体治疗可能是根除 CRE 定植的一种有效方法,FOR-SYTH 等<sup>[9]</sup>通过噬菌体联合益生菌有效地抑制了耐药基因 ST131 的克隆,实现了耐药菌的去定植化,SHI 等<sup>[10]</sup>通过对 CRKP 血流感染(CRKP-BSI)的小鼠腹腔注射噬菌体 kpsk3,对比接受常规抗菌药物治疗的小鼠,注射组 7 d 的生存率为 100%,对照组生存率在 20%~90% 不等。其他的方法如粪菌移植可以恢复受者体内的生态多样性,预防 CRKP 的肠外感染,PREVEL 等<sup>[11]</sup>报道了粪菌移植可以降低 50%~60% 的产  $\beta$ -内酰胺酶耐药菌的感染,这表明粪菌移植的临床可行性,其他方法还有 CRISPR/CAS 系统、系统地使用抗菌药物等。有研究发现去定植的患者,6 个月的全因死亡率和 CRE 的感染率明显下降,但是去定植破坏了肠道微生态,也有增加细菌耐药的风险,目前尚未发现循证医学证据可明确某种去定植方案有效,未来需要更多的循证医学证据来证明其疗效<sup>[12]</sup>。疫苗可能会在未来多重耐药革兰阴性菌的感染控制中发挥关键作用,疫苗可以降低感染的发生率和死亡率,减缓抗菌药物耐药性的发生和传播,此外,疫苗还可以防止定植/感染的患者传播给健康人群<sup>[13]</sup>。目前进行的疫苗研究中,主要有全细胞灭活疫

苗、使用转基因技术的减毒疫苗、含有多种毒力因子的外膜囊泡、基于多糖和脂多糖的疫苗、蛋白质重组或从细菌提取物中纯化的蛋白质疫苗、包括 ps 蛋白或脂多糖蛋白融合物的结合疫苗等<sup>[13]</sup>。在小鼠实验中,全细胞灭活疫苗在预防肺炎克雷伯菌引起的呼吸道和泌尿道感染中的效果已被证实<sup>[14]</sup>。CRKP 疫苗是预防感染和减少耐药的一种有前景的策略,但是某些疫苗如重组外膜蛋白等可能与人体内其他肠杆菌科细菌所表达的分子发生交叉反应而干扰宿主的微生态平衡,且这些疫苗的有效期限和体内的免疫机制尚不十分清楚,仍需要进一步的随机临床试验,得到人类安全适用的充分证据。

## 2 CRKP 的治疗

**2.1 新型药物** 为了应对 CRKP 的传播与感染,新药物的研发迫在眉睫,2010 年,美国传染病学会提出了“10 $\times$ 20”的倡议,旨在鼓励 2020 年至少有 10 种抗菌药物被研发和应用<sup>[15]</sup>。

**2.1.1  $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合** 典型药物如头孢他啶/阿维巴坦(CAZ-AVI),CAZ-AVI 具有良好的体外抑菌活性,且疗效已经得到了多项研究的支持,CAZ-AVI 对产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC)、苯唑西林酶-48 型(OXA-48)、超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)的病原菌都有抑菌活性,但对产金属酶的菌株无活性。KARAMPATAKIS 等<sup>[16]</sup>的研究也证明了 CAZ-AVI 在治疗 CRKP-BSI 时可以明显改善患者预后,减少并发症的发生,降低患者死亡率,CAZ-AVI 还被证实是唯一独立的生存预测因子。适当和及时地治疗对菌血症患者至关重要,在 TUMBA-RELLO 等<sup>[17]</sup>的研究中,CAZ-AVI 在感染后 48 h 用药,可以明显提高临床治疗的成功率,但若早期治疗方案失败的患者,对比其他的治疗方案,CAZ-AVI 的挽救性治疗仍表现出巨大的优势。

单独使用 CAZ-AVI 对产金属酶的菌株没有活性,针对此类菌株,CAZ-AVI 联合氨曲南的方案无论是在体外抑菌活性还是临床降低死亡率和减少住院时间上,都表现出很强的优越性<sup>[16-18]</sup>。除了 CAZ-AVI,其他的  $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂组合(如头孢托唑烷-他唑巴坦、亚胺培南-瑞巴坦、美罗培南-瓦博巴坦和亚胺培南/西司他汀/瑞巴坦)在降低死亡率和不良事件的发生率及改善患者预后方面疗效可观,但目前临床数据较少<sup>[19-20]</sup>。CAZ-AVI 自 2015 年首次获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于抗感染治疗后,给临床治疗带来了巨大的益处,但是随着该药物的广泛使用,CAZ-AVI 耐药性已被报道,因此,必须及时监测 CAZ-AVI 耐药性的发生,重视 CAZ-AVI 耐药菌感染患者的管理。

**2.1.2 头孢地尔** 头孢地尔是一种具有独特作用机制的铁载体头孢菌素,铁载体部分与铁结合,使得铁-抗菌药物复合物主动摄取到细菌细胞中,发挥抑菌作

用<sup>[21]</sup>。头孢地尔有很强的体外抑菌活性,对 CRE 感染的临床治愈率和微生物的清除效果明确,在治疗 CRE 复杂的尿路感染,其疗效并不弱于亚胺培南西司他丁,在对非发酵菌属的治疗中,其疗效明显优于替加环素和多黏菌素<sup>[22]</sup>。但 WUNDERINK 等<sup>[23]</sup>比较了患者 14 d 的全因死亡率,头孢地尔并不低于高剂量、延长输注时间的美罗培南,另一组研究对比了头孢地尔治疗组 28 d 的死亡率,其 34% 的死亡率高于对照组的 18%,基于此,FDA 也发布了关于头孢地尔相对更高的全因死亡率的信号预警。在治疗产金属酶的 CRE 时,头孢地尔表现出了更强的活性,考虑到产新德里金属  $\beta$ -内酰胺酶(NDM)的菌株可用药物有限,体外药敏试验证实了头孢地尔的敏感性时,可推荐用于抗感染治疗<sup>[24]</sup>。目前关于头孢地尔研究的临床数据有限,且因全因死亡率高,仅限用于治疗药物选择受限,暂无其他治疗药物证明敏感的情况。

**2.1.3 普拉唑霉素** 普拉唑霉素是一种新型的半合成氨基糖苷类抗菌药物,不能被氨基糖苷修饰酶修饰,是具有剂量依赖型抑菌活性的抗菌药物,普拉唑霉素对部分 CRKP 敏感,对比传统氨基糖苷类,普拉唑霉素肾毒性、耳毒性和神经肌肉毒性发生率低,2018 年,FDA 批准其用于治疗多重耐药菌引起的复杂性尿路感染或作为基础药物联合其他活性药物治疗严重的 CRE 感染<sup>[25]</sup>。GALANI 等<sup>[26]</sup>对比了接受普拉唑霉素和多黏菌素治疗的 CRKP-BSI 患者 28 d 死亡率和并发症,其中 14 例接受普拉唑霉素的患者 28 d 死亡率为 14%,而 15 例接受多黏菌素治疗的患者死亡率为 53%,且普拉唑霉素的并发症明显低于多黏菌素治疗组。英国的一项随机对照研究比较了基于普拉唑霉素和多黏菌素的联合治疗,普拉唑霉素联合治疗组的死亡病例和不良反应发生率更低,普拉唑霉素或许可以作为多黏菌素的替代药物用于联合治疗<sup>[27]</sup>。但普拉唑霉素对耐药菌的敏感率较低,一项研究表明在分离的 62 株 CRKP 中,普拉唑霉素的敏感率仅为 40.3%,产 NDM 和 OXA-48 的分离株敏感率分别为 36% 和 50%<sup>[28]</sup>。综上所述,普拉唑霉素无论是单用还是联合治疗,其疗效和安全性可观,尤其是泌尿系统急重症感染,但考虑到普拉唑霉素的敏感性较低,在临床应用时应严格遵循药敏试验结果谨慎选择。

**2.1.4 依拉环素** 依拉环素是替加环素的一种合成衍生物,与替加环素作用原理相似,依拉环素作用于细菌的 30s 核糖体亚基,抑制细菌蛋白的合成<sup>[29]</sup>。依拉环素对大多数的革兰阴性菌都有活性,对产 ES-BLs、KPC、OXA-48、金属酶的菌株也有较强的活性,依拉环素药代动力学更简单,血清水平更高,临床疗效优于替加环素,特别是对复杂性尿路感染的治疗<sup>[30]</sup>。依拉环素可通过静脉注射或口服给药,可以作为患者从静脉注射切换为口服的良好选择,也方便于

早期出院患者的院外带药。

## 2.2 传统药物及其联合治疗

**2.2.1 碳青霉烯类抗菌药物及联合治疗** CRE 对碳青霉烯类抗菌药物高度耐药,一般不推荐常规使用,美国传染病学会的文件中指出,无论是否敏感,都不建议使用碳青霉烯类药物,欧洲临床微生物学和感染病学会则建议在没有新的药物可以选择的情况下,若美罗培南的最低抑菌浓度(MIC)  $\leq 8$  mg/L,可以提高美罗培南的剂量或延长输注时间达到一定的治疗效果,一项回顾性研究证明基于碳青霉烯类联合其他活性抗菌药物是一种安全有效的方案,可以改善实验组的临床转归<sup>[31]</sup>。在 DE-PASCALE 等<sup>[32]</sup>的一项前瞻性研究中,对 CRKP 危重患者对比使用标准治疗(替加环素、多黏菌素、庆大霉素)的患者,基于碳青霉烯类药物联合治疗组 28 d 的死亡率明显改善。ZHANG 等<sup>[33]</sup>通过棋盘法和时间杀伤试验对 40 株产 KPC-2 的 CRKP 菌株进行了体外试验,亚胺培南与克拉维酸联合的协同率高达 80%,美罗培南与头孢他啶、亚胺培南联合也表现出显著的协同作用。POIREL 等<sup>[34]</sup>对 20 株不同酶型的 CRKP 体外试验表明对产 KPC 的菌株,亚胺培南联合厄他培南的协同率达 62.5%,对产 OXA-48 的菌株,其协同率达 66.7%,在产 NDM 的 CRKP 中没有观察到协同作用,这表明碳青霉烯类联合可能对产金属酶的 CRKP 无效。总之,碳青霉烯类不建议单独使用于 CRKP 的抗感染治疗,基于碳青霉烯类的联合治疗可能有一定的临床疗效,尤其是联合克拉维酸或头孢他啶要优于双碳青霉烯类组合,双碳青霉烯组合中美罗培南联合亚胺培南可以达到一定的临床疗效,在没有其他有效药物可选择时,也可以作为一种安全有效的治疗措施。

**2.2.2 多黏菌素及联合治疗** 多黏菌素早在 1950 年就被发现并用于临床治疗,但因多黏菌素的治疗谱窄,且具有肾毒性和神经毒性等不良反应,逐渐退出临床一线治疗,随着 CRE 的流行,因其高效的抑菌活性,多黏菌素又成为 CRKP 治疗的主要药物之一<sup>[35]</sup>。目前较多的研究认为,将多黏菌素作为基础药物联合其他抗菌药物的临床疗效优于单药治疗,多黏菌素对 CRKP 有较强的体外抑菌活性,在没有其他药物可用时,与碳青霉烯类联用是多年来治疗重症感染的首选方法。ONTONG 等<sup>[36]</sup>研究了多黏菌素联合 16 种常用抗菌药物对 CRKP 的体外抑菌活性,发现多黏菌素与左氧氟沙星联合使用对 90.91% 的菌株有协同作用,联合庆大霉素、美罗培南、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢他啶、莫西沙星、米诺环素或哌拉西林对 81.82% 的菌株表现出协同作用,与阿米卡星、磷霉素联合的协同率为 72.72%,与亚胺培南联合的协同率较差,为 36.36%。BAYATINEJAD 等<sup>[37]</sup>分析了 10 株 CRKP 在浮游模式和生物膜模式下的联合药敏试验结果,多

黏菌素联合美罗培南或阿米卡星协同率最佳,联合阿米卡星时对 70% 的菌株表现出协同作用。MEDEI-ROS 等<sup>[38]</sup>通过分析多黏菌素联合不同方案时 30 d 的死亡率,联合治疗患者的死亡率(37.5%)低于单药治疗(64.7%),与阿米卡星的联合效果最为显著。目前基于多黏菌素联合其他药物的体外研究较多,在没有新的抗菌药物可用或分离株对新的抗菌药物耐药的情况下,多黏菌素联合治疗可能是抗感染的强力手段之一。

**2.2.3 替加环素及联合治疗** 替加环素对革兰阴性菌和革兰阳性菌均具有广泛的体外抑菌活性,但因替加环素浓度分布广泛,不能较高浓度地聚集于感染常发的血液、肺泡上皮和泌尿系统中,削弱了替加环素的抑菌作用。在 ZHA 等<sup>[39]</sup>的一项 meta 分析中,单独使用替加环素治疗可能导致患者更高的死亡率,只有在增加替加环素的剂量时才能降低实验组的死亡率,达到一定的疗效。FERGADAKI 等<sup>[40]</sup>研究了小鼠体内替加环素单药及联合治疗 KPC-Kp 血流感染的疗效,联合治疗的小鼠生存时间延长,尤其是联合美罗培南或多黏菌素。QURESHI 等<sup>[41]</sup>对比单独使用替加环素,联合多黏菌素或碳青霉烯类药物时患者 28 d 的死亡率从 57.8%降低至 13.3%,这种效果在碳青霉烯类药物存在时表现更明显。但目前较多的研究支持基于替加环素的联合并不能改善患者预后,CAI 等<sup>[42]</sup>研究了替加环素单药及联合  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物在治疗非危重症腹腔内感染患者时并没有表现出差异。PAPOUTSAKI 等<sup>[43]</sup>研究了体外替加环素联合多黏菌素、庆大霉素、磷霉素或美罗培南对 26 株 CRKP 分离株的联合作用,协同效果不显著。常规剂量单独使用替加环素通常与高死亡率相关,所以尽管替加环素在体外抑菌活性良好,在能有其他替代治疗的情况下,不推荐用于治疗严重的 CRE 感染,对于替加环素的联合治疗,需要更多的随机实验及临床数据来明确。

**2.2.4 磷霉素及联合治疗** 磷霉素是一种通过抑制细菌肽聚糖合成而起到杀菌作用的抗菌药物,目前的报道显示 CRKP 对磷霉素具有较高的敏感性,但考虑到磷霉素可能会诱导细菌耐药性的产生,所以不推荐单次静脉注射,而且磷霉素的推荐剂量(24 g/d)对于重症患者而言,存在钠超载的风险,目前推荐基于多黏菌素、替加环素、CAZ-AVI 等为基础的联合治疗。RIBEIRO 等<sup>[44]</sup>通过棋盘法、时间杀伤试验,研究了磷霉素与美罗培南、多黏菌素对 KPC-Kp 的相互作用,与单独使用磷霉素相比,所有的组合都表现出更强的抑菌活性,尤其是与美罗培南的组合,协同率高达 82.4%。YU 等<sup>[45]</sup>通过棋盘法证明基于磷霉素的 5 种药物组合对 136 株 KPC-Kp 菌株具有显著的协同效应,时间杀伤试验也显示磷霉素增强了 5 种组合的抑菌活性,磷霉素和阿米卡星联合可以延缓耐药菌的

发生。但与很多药物确定 MIC 值的肉汤稀释法不同,在美国临床和实验室标准协会的指南中,磷霉素目前唯一认可的 MIC 法为琼脂稀释法,导致实验设计困难,联合药敏试验的结果很难确定。联合磷霉素体外试验协同作用较强,能延缓耐药菌的再生,在特定情况下,可以考虑应用于临床治疗,但使用磷霉素时,易引起低钾血症和高钠血症,应注意监测患者电解质水平。

**2.2.5 氨基糖苷类及联合治疗** 其他可用于治疗 CRKP 感染的药物如氨基糖苷类仍保持着一定的抑菌活性,是 CRKP 治疗的潜在药物,对产 OXA-48 或 KPC 的菌株具有较好的体外抑菌活性,但是由于 NDM 和 16S rRNA 甲基转移酶同时表达,所以大多数产 NDM 的菌株对氨基糖苷类具有耐药性<sup>[46]</sup>。联合治疗是抗感染的一部分,阿米卡星联合多黏菌素对 CRKP 有较好体外抑菌活性,体内联用可以提高患者的生存率,与 30 d 生存率独立相关<sup>[38]</sup>。VAN-DUIN 等<sup>[47]</sup>在对 157 例主要产 KPC 的 CRKP 引起的泌尿系统感染患者的临床研究中,以磷霉素为基础,对比多黏菌素、替加环素、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑,在联合氨基糖苷类时表现出更好的临床疗效。氨基糖苷类因其在泌尿系统中的浓度高,对比多黏菌素和替加环素,氨基糖苷类在泌尿系统感染中的疗效更为显著,一些指南也推荐短疗程、单剂量的氨基糖苷类抗菌药物用于 CRKP 引起的泌尿系统感染<sup>[48]</sup>。但由于氨基糖苷类有肾毒性和耳毒性,对于有用药禁忌的患者应严格掌握其适应证,避免与多黏菌素连用诱发或加重肾功能损伤。

### 3 小 结

近年来,CRE 感染的发病率逐年上升,CRKP 的分离株已经在全球范围内广泛传播,产碳青霉烯酶是 CRKP 的主要耐药机制,对入院患者进行主动筛查并积极采取措施,合理化抗菌药物的管理和使用,可以有效地减少 CRKP 的感染与传播。对于 CRKP 感染的患者,在单药疗效不佳或没有可用抗菌药物时可以考虑联合其他药物,以替加环素、多黏菌素和碳青霉烯类抗菌药物为基础的联合治疗是常用的方案,相较于其他方案有较好的协同作用和临床预后,尤其是对于重症患者,联合治疗具有一定的优势,此外联合治疗还能延缓细菌耐药性发生,有效地应用于 CRKP 的抗感染治疗。但考虑到目前纳入研究的数据较少且多为回顾性研究,感染部位和严重程度存在差异,部分体外研究与临床疗效不一致等问题,结果可能存在偏倚,未来需要对特定患者设计随机对照试验将体外研究结果应用于临床实践中。

### 参考文献

- [1] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics;

- the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3):318-327.
- [2] KARAMPATAKIS T, TSERGOULI K, BEHZADI P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(2): 234.
- [3] YUAN W L, XU J L, GUO L, et al. Clinical risk factors and microbiological and intestinal characteristics of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* colonization and subsequent infection[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6):e0190621.
- [4] WU Y L, HU X Q, WU D Q, et al. Prevalence and risk factors for colonisation and infection with carbapenem-resistant *Enterobacterales* in intensive care units: a prospective multicentre study[J]. *Intensive Crit Care Nurs*, 2023, 79:103491.
- [5] PÉREZ-GALERA S, BRAVO-FERRER J M, PANIAGUA M, et al. Risk factors for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales*: an international matched case-control study (EURECA) [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 57:101871.
- [6] 孟雪斐, 张鸿娟, 宋贵波, 等. 肠道定植耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌分子特征及其感染相关研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2023, 48(5):563-572.
- [7] 薛健楠, 于海英, 刘会平, 等. 临床分离的耐碳青霉烯类抗菌药物肺炎克雷伯菌致医院获得性感染的危险因素[J]. *中国药物经济学*, 2023, 18(6):55-58.
- [8] BASSETTI M, RIGHI E, CARNELUTTI A, et al. Multi-drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*: challenges for treatment, prevention and infection control [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(10):749-761.
- [9] FORSYTH J H, BARRON N L, SCOTT L, et al. Decolonizing drug-resistant *E. coli* with phage and probiotics: breaking the frequency-dependent dominance of residents [J]. *Microbiology (Reading)*, 2023, 169(7):001352.
- [10] SHI Y L, PENG Y, ZHANG Y X, et al. Safety and Efficacy of a Phage, *kpssk3*, in an in vivo Model of Carbapenem-Resistant Hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:613356.
- [11] PREVEL R, BOYER A, M'ZALI F, et al. Is systematic fecal carriage screening of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* still useful in intensive care unit: a systematic review[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):170.
- [12] ROSON-CALERO N, BALLESTÉ-DELPYERRE C, FERNÁNDEZ J, et al. Insights on current strategies to decolonize the gut from multidrug-resistant bacteria: pros and cons[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(6):1074.
- [13] ASSONI L, GIRARDELLO R, CONVERSO T R, et al. Current stage in the development of *Klebsiella pneumoniae* Vaccines[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4):2157-2175.
- [14] LIN T L, YANG F L, REN C T, et al. Development of *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide-conjugated vaccine candidates using phage depolymerases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:843183.
- [15] Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020 [J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(8):1081-1083.
- [16] KARAMPATAKIS T, TSERGOULI K, LOWRIE K. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam compared to other antimicrobials for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains, a systematic review and meta-analysis[J]. *Microb Pathog*, 2023, 179:106090.
- [17] TUMBARELLO M, TRECARCHI E M, CORONA A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(3):355-364.
- [18] KHAN A, ERICKSON S G, PETTAWAY C, et al. Evaluation of susceptibility testing methods for aztreonam and ceftazidime-avibactam combination therapy on extensively drug-resistant gram-negative organisms [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(11):e0084621.
- [19] BOVO F, LOMBARDO D, LAZZAROTTO T, et al. Epidemiology and in vitro activity of Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam against KPC-Producing *K. pneumoniae* collected from bacteremic patients, 2018 to 2020 [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(11):1621.
- [20] TITOV I, WUNDERINK R G, ROQUILLY A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam versus Piperacillin/Tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 study) [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11):e4539-e4548.
- [21] SATO T, YAMAWAKI K. Cefiderocol: discovery, chemistry, and in vivo profiles of a novel siderophore cephalosporin [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7):S538-S543.
- [22] KAYE K S, NAAS T, POGUE J M, et al. Cefiderocol, a siderophore cephalosporin, as a treatment option for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales* [J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(3):777-806.
- [23] WUNDERINK R G, MATSUNAGA Y, ARIYASU M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(2):213-225.
- [24] TIMSIT J F, PAUL M, SHIELDS R K, et al. Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo- $\beta$ -lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP phase 3 randomized studies [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(6):1081-1084.
- [25] ALFIERI A, DI-FRANCO S, DONATIello V, et al. Plazomicin against multidrug-resistant bacteria: a scoping review [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(12):1949.

- [26] GALANI I, NAFPLIOTI K, ADAMO P, et al. Nationwide epidemiology of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from Greek hospitals, with regards to plazomicin and aminoglycoside resistance[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19(1):167.
- [27] MCKINNELL J A, DWYER J P, TALBOT G H, et al. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8):791-793.
- [28] FLEISCHMANN W A, GREENWOOD-QUAINTANCE K E, PATEL R. In vitro activity of plazomicin compared to amikacin, gentamicin, and tobramycin against multidrug-resistant aerobic Gram-negative bacilli[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(2):e01711-19.
- [29] ZHANEL G G, ESQUIVEL J, ZELENITSKY S, et al. Omadacycline: a novel oral and intravenous aminomethylcycline antibiotic agent[J]. Drugs, 2020, 80(3):285-313.
- [30] BRAUNCAJS M, BIELEC F, MACIEJA A, et al. In vitro activity of eravacycline against carbapenemase-producing Gram-negative bacilli clinical isolates in central poland[J]. Biomedicines, 2023, 11(7):1784.
- [31] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4):521-547.
- [32] DE-PASCALE G, MARTUCCI G, MONTINI L, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a two-center, matched case-control study[J]. Crit Care, 2017, 21(1):173.
- [33] ZHANG W, GUO Y, YANG Y, et al. Study of in vitro synergistic bactericidal activity of dual  $\beta$ -lactam antibiotics against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Microb Drug Resist, 2020, 26(3):204-210.
- [34] POIREL L, KIEFFER N, NORDMANN P. In vitro evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(1):156-161.
- [35] PRAVA R B, BEHERA B, KUMAR S K, et al. An overview of colistin resistance: a breach in last line defense[J]. Med J Armed Forces India, 2023, 79(5):516-525.
- [36] ONTONG J C, OZIOMA N F, VORAVUTHIKUNCHAI S P, et al. Synergistic antibacterial effects of colistin in combination with aminoglycoside, carbapenems, cephalosporins, fluoroquinolones, tetracyclines, fosfomycin, and piperacillin on multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. PLoS One, 2021, 16(1):e0244673.
- [37] BAYATINEJAD G, SALEHI M, BEIGVERDI R, et al. In vitro antibiotic combinations of Colistin, Meropenem, Amikacin, and Amoxicillin/Clavulanate against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with ventilator-associated pneumonia[J]. BMC Microbiol, 2023, 23(1):298.
- [38] MEDEIROS G S, RIGATTO M H, FALCI D R, et al. Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(2):152-157.
- [39] ZHA L, PAN L L, GUO J, et al. Effectiveness and safety of high dose tigecycline for the treatment of severe infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Adv Ther, 2020, 37(3):1049-1064.
- [40] FERGADAKI S, RENIERIS G, MACHAIRAS N, et al. Efficacy of tigecycline alone or in combination for experimental infections by KPC carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 58(3):106384.
- [41] QURESHI Z A, PATERSON D L, POTOSKI B A, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4):2108-2113.
- [42] CAI X F, YAN H X, ZHANG W J, et al. Intra-abdominal infection after tumor surgery: tigecycline combined with  $\beta$ -lactam antibiotics versus tigecycline alone [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1):682.
- [43] PAPOUTSAKI V, GALANI I, PAPADIMITRIOU E, et al. Evaluation of in vitro methods for testing tigecycline combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 20:98-104.
- [44] RIBEIRO A C S, CHIKHANI Y C D S A, VALIATTI T B, et al. In vitro and in vivo synergism of fosfomycin in combination with meropenem or polymyxin B against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates [J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(2):237.
- [45] YU W, SHEN P, BAO Z, et al. In vitro antibacterial activity of fosfomycin combined with other antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 50(2):237-241.
- [46] CEBRERO-CANGUEIRO T, LABRADOR-HERRERA G, PASCUAL Á, et al. Efficacy of fosfomycin and its combination with aminoglycosides in an experimental sepsis model by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical strains [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:615540.
- [47] VAN-DUIN D, COBER E, RICHTER S S, et al. Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(4):1203-1211.
- [48] TACCONELLI E, MAZZAFERRI F, DE-SMET A M, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers [J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(7):807-817.