

# 1例头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗重症肺炎失败后的药物治疗策略分析



王根柱, 王小营, 李忠东

国家电网公司北京电力医院/首都医科大学电力教学医院药剂科(北京 100073)

**【摘要】** 本文报道 1 例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌所致重症肺炎, 先后经替加环素联合美罗培南、头孢他啶阿维巴坦和头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗失败后的药物治疗策略。临床药师根据患者临床表现、肾脏功能、感染指标等的动态变化, 结合细菌培养/药敏和宏基因组二代测序结果及抗菌药物药动学/药效学特点, 提出硫酸黏菌素静脉滴注(75 万单位, ivd, q12h, 首剂 150 万单位)并雾化(25 万单位, q12h)联合替加环素(100 mg, ivd, q12h, 首剂 200 mg)为基础的抗感染方案建议, 为医生采纳同时实施药学监护, 患者肺炎得到控制, 转至康复机构。临床药师追踪前沿抗菌药物知识, 利用专业优势为临床团队提供有效的技术支持, 协助疑难感染病例的诊疗, 体现了职业价值。

**【关键词】** 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 头孢他啶阿维巴坦; 氨曲南; 硫酸黏菌素; 替加环素; 抗感染治疗; 临床药师

## Strategy analysis of a case of failure in the treatment of severe pneumonia with ceftazidime avibactam and aztreonam

WANG Genzhu, WANG Xiaoying, LI Zhongdong

Department of Pharmacy, Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China/Capital Medical University Electric Teaching Hospital, Beijing 100073, China

Corresponding author: LI Zhongdong, Email: ZHDL009@126.com

**【Abstract】** To introduce a strategy for a case of severe pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, which have failed to treat with tigecycline combined with meropenem, ceftazidime avibactam, and ceftazidime avibactam combined with aztreonam. Clinical pharmacist made anti-infective regimen based on colistin sulfate drip (750 000 units, ivd, q12h, first dose of 1.5 million units) and atomization (250 000 units, q12h) combined with tigecycline (100 mg, ivd, q12h, first dose 200 mg) according to patient's clinical manifestations, renal function, the dynamic changes of infection indicators, metagenomics next-generation sequencing results and the PK/PD characteristics of the antibacterial drugs. The anti-infection regimens (intravenous plus aerosolized colistin combined with tigecycline) proposed by the clinical pharmacist were adopted by doctors and the pneumonia was effectively controlled. Clinical pharmacists played an effective role in the clinical healthcare team by tracking frontier of antibacterial drugs, which fully embodied the professional value in optimizing treatment regimens of intractable infections.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202311035

基金项目: 北京电力医院博士基金项目(B2021001)

通信作者: 李忠东, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: ZHDL009@126.com

【Keywords】 Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; Ceftazidime-avibactam; Aztreonam; Colistin sulfate; Tigecycline; Anti infection therapy; Clinical pharmacist

重症肺炎是由各种病原体所致肺实质性炎症,引起严重菌血症或毒血症,导致休克、神智模糊、烦躁不安、谵妄甚至昏迷<sup>[1]</sup>。根据美国胸科协会和中华医学会呼吸病学分会指南,肺炎患者若符合以下任一项标准即可视为重症肺炎患者<sup>[2-4]</sup>:①需要气管插管机械通气治疗;②感染性休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗。对于医院获得性感染,肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌是重症肺炎患者常见致病菌,其中肺炎克雷伯菌具有较强的基因可塑性,可在宿主内/宿主间进化,获取多种毒力/耐药基因元件,呈多重耐药表型<sup>[5]</sup>。随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的检出率呈逐年上升趋势,并伴随高致死率和医疗费用<sup>[6-7]</sup>。产碳青霉烯酶是CRKP产生耐药性的主要机制,其中,A类酶的肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)型是最常见的碳青霉烯酶,而B类酶即金属 $\beta$ -内酰胺酶(metallo  $\beta$  lactamases, MBLs)较为罕见<sup>[8]</sup>。目前对于产MBLs的肺炎克雷伯菌治疗,2021年美国感染病学会(IDSA)指南推荐头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南或单用头孢地尔<sup>[9]</sup>。但头孢地尔未在中国上市,当患者使用头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗产MBLs的肺炎克雷伯菌效果不佳时,临床治疗面临巨大挑战<sup>[10-11]</sup>。本文报道临床药师参与1例头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗肺炎克雷伯菌所致重症肺炎失败后的抗感染方案调整并给予药学监护,结果患者肺部感染得到有效控制,顺利转至康复机构进行康复,该案例可为今后临床制定此类患者的抗感染方案提供参考。本研究已获得国家电网公司北京电力医院伦理委员会批准(批件号:KY-2021-017-01),并取得患者的知情同意。

## 1 病例资料

### 1.1 基本情况

患者,男,63岁,体重约60 kg。2021年11月9日,主因“发热、咳嗽、咳黄浓痰,伴有畏寒乏力及痰中带血1天”就诊于北京电力医院发热门诊。发病以来,患者神智清楚,急性热病容。肺部

听诊发现两肺呼吸音粗,左肺可闻及粗大干啰音。体检: $T_{\max}$  41℃,P 128次/min,R 30次/min,BP 130/75 mmHg,血肌酐(Cr) 86  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,尿素氮(BUN) 6.65  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。胸部CT示:左侧肺炎,肺间质纤维化,双肺多发肺大泡。患者既往血糖增高2月余,行饮食调整和加强运动处理,血糖控制尚可。否认高血压、冠心病、脑卒中等慢性疾病史;否认肝炎、结核等传染病史;否认食物及药物过敏史。诊断:支气管肺炎、肺间质纤维化、多发性肺大泡、2型糖尿病,收入我院呼吸科。

### 1.2 抗感染治疗经过

11月10日(d1),给予盐酸莫西沙星氯化钠注射液0.4 g, ivd, qd抗感染治疗。11月11日(d2),患者嗜睡状态,早8时突发呼吸困难,血氧饱和度下降至65%,予以气管插管,接呼吸机进行机械通气(模式:SIMV+PS,潮气量:420 mL,呼吸频率:16次/min,吸氧浓度:100%,PS:8  $\text{cmH}_2\text{O}$ ),氧合指数84 mmHg,BP 94/40 mmHg,使用羟乙基淀粉、琥珀酰明胶扩容,加用多巴胺、去甲肾上腺素静脉泵入,并于当晚转入重症医学科(ICU)继续治疗。入ICU后,患者气管插管接呼吸机辅助呼吸,呼吸频率20次/min,镇痛镇静状态, $T_{\max}$  38.9℃,外周血白细胞计数(WBC)  $22.8\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ,中性粒细胞百分比(N) 96.2%,高敏C反应蛋白(hsCRP) 203.78  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,降钙素原(PCT) 4.6  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,BUN 11.24  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,Cr 182  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,丙氨酸氨基转移酶(ALT) 54  $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,门冬氨酸氨基转移酶(AST) 40  $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,碱性磷酸酶(AKP) 100  $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ ,总胆红素(TBiL) 14.27  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。胸部正片示:支气管炎合并双肺感染,左肺为著。给予甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液0.6 g, ivd, qd,注射用替考拉宁0.6 g, ivd, qd(第1天q12h),注射用美罗培南1.0 g, ivd, q8h抗感染治疗。

11月18日(d9),患者气管插管接呼吸机辅助呼吸(给予最佳呼气末正压),呼吸频率维持在18~20次/min,氧合指数184 mmHg, $T_{\max}$  37.4℃,BP 138/84 mmHg(使用间羟胺),N端-B型钠尿肽前体(NT-proBNP) 6 790  $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,WBC  $28.3\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ,N 90%,hsCRP 36.2  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ,PCT 0.8  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,BUN 11.45  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ,Cr

137  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。痰培养结果显示肺炎克雷伯菌，药敏结果（纸片法）显示对哌拉西林他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南、阿米卡星、左氧氟沙星等耐药，对替加环素敏感。11月19日患者肺泡灌洗液宏基因组二代测序（mNGS）结果回报：肺炎克雷伯菌，特异序列数570，相对丰度5.83%，检出 *SHV*  $\beta$ -内酰胺耐药基因。医生将抗菌药物方案调整为：美罗培南 2.0 g，ivd（每次静滴3 h以上），q8h；注射用替加环素 100 mg，ivd，q12h，首剂 200 mg。11月30日（d21），使用替加环素联合高剂量美罗培南 10 d，患者气管切开并接呼吸机辅助呼吸（压力支持通气模式），呼吸频率维持在 16~19 次/min，氧合指数 272 mmHg，血氧饱和度 > 90%，BP 124/77 mmHg，NT-proBNP 493  $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，外周血 WBC 和 N 分别下降至  $6.8 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  和 73.7%；hsCRP 和 PCT 分别降至 14.09  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  和 0.49  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，患者胸部正片结果示双肺支气管炎伴肺内散在感染。提示该抗感染方案有效。

12月3日（d24），患者气管切开并接呼吸机辅助呼吸（压力支持通气模式），呼吸频率 19~25 次/min，双肺呼吸音粗；hsCRP 150.7  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，PCT 1.5  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，指标较前升高。在征得患者家属同意后，医生将抗感染方案调整为：注射用头孢他啶阿维巴坦 1.25 g，ivd，q8h（根据患者肾脏功能：BUN 28.75  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ，Cr 251  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ），首剂加倍。12月9日（d30），使用注射用头孢他啶阿维巴坦治疗 7 d，患者呼吸频率 14~20 次/min， $T_{\text{max}}$  36.9  $^{\circ}\text{C}$ ，外周血 WBC  $9.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 、N 84.2%，hsCRP 和 PCT 降至 13.98  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$  和 0.43  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，提示头孢他啶阿维巴坦抗感染有效。

12月12日（d33），患者气管切开处接低流量吸氧，呼吸频率 17~28 次/min，右肺可闻及干湿啰音，痰液黏稠。 $T_{\text{max}}$  38.2  $^{\circ}\text{C}$ ，WBC  $10.8 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N 87.5%，hsCRP 24.14  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，指标略有上升。医生考虑感染有加重趋势，当日再行肺泡灌洗液 mNGS。12月13日（d34），mNGS 结果示：肺炎克雷伯菌，特异序列数 1 827，相对丰度 12.07%，检出 *rmtB*、*SHV* 和 *NDM*  $\beta$ -内酰胺耐药基因。患者 CT 示：双肺散在炎症，双肺下叶较显著，双侧胸腔少量积液。此时临床药师参与抗感染方案制订。医生意见：采

用头孢他啶阿维巴坦 1.25 g，ivd，q8h，联合注射用氨曲南 2 g，ivd，q12h 治疗。临床药师建议：注射用硫酸黏菌素 75 万单位，ivd，q12h，首剂 150 万单位；注射用硫酸黏菌素 25 万单位溶于 0.9% 氯化钠溶液 10 mL，接呼吸机随氧气雾化吸入，q12h；注射用替加环素 100 mg，ivd，q12h，首剂 200 mg。但医生暂未采纳。

12月15日（d36），头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗 2 d，患者感染指标变化不明显甚至有加重的趋势。12月12日痰培养结果于 15 日回报为肺炎克雷伯菌，药敏结果显示对替加环素敏感。在征得患者家属同意后，医生将抗感染方案调整为临床药师制订的方案。12月19日（d40），使用该方案治疗 4 d，患者意识清楚，痰量明显减少，双肺湿啰音明显减少； $T_{\text{max}}$  36.3  $^{\circ}\text{C}$ ，其他生命体征正常；感染指标无进展：WBC  $10.8 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N 72.9%，hsCRP 27.56  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。给予脱离呼吸机，获得成功。12月22日（d43），痰量进一步减少，WBC  $9.2 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ，N% 75.9%，hsCRP 11.32  $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，PCT 0.31  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，感染指标好转。12月24日，患者体温与其他生命体征均正常，各项感染指标接近正常，12月27日转至康复机构进一步康复治疗。

患者入院后，外周血 WBC、N、hsCRP 和 PCT 等感染指标的变化情况见图 1。

## 2 讨论

### 2.1 美罗培南联合替加环素抗肺炎克雷伯菌感染的方案分析

11月18日，患者痰培养及药敏结果显示为 CRKP。目前，针对 CRKP，可供选择的抗菌药物为多黏菌素类、替加环素和头孢他啶阿维巴坦，或进行联合治疗如碳青霉烯类药物加多黏菌素，碳青霉烯类药物加替加环素，替加环素加氨基糖苷类等<sup>[2-6]</sup>。INCREMENT 研究<sup>[12]</sup>显示，在重症患者中，联合疗法的死亡率低于单药治疗。该患者的药敏结果提示对替加环素敏感。目前推荐的替加环素联合用药方案包括联合氨基糖苷类药物、碳青霉烯类药物、磷霉素和多黏菌素<sup>[2-6]</sup>。该患者存在肾功能异常，如使用肾毒性较高的氨基糖苷类和多黏菌素类药物，可能导致肾损伤。磷霉素钠有导致高钠血症的不良反应，且需要溶于 0.9% 氯化钠注射液 250 mL，ivd，q8h 使用，

对患者心功能负担较大。该患者当日 NT-proBNP 为  $6\ 790\ \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，选用磷霉素钠可能会加重心功能损害。虽然该患者药敏结果示美罗培南耐药（抑菌圈直径约 15 mm），有研究<sup>[13-14]</sup>报道美罗

培南高剂量延长输注可用于 CRKP 的治疗，且与替加环素联合能够降低患者死亡率。给予替加环素联合高剂量美罗培南方案后，该患者炎症指标一度好转。

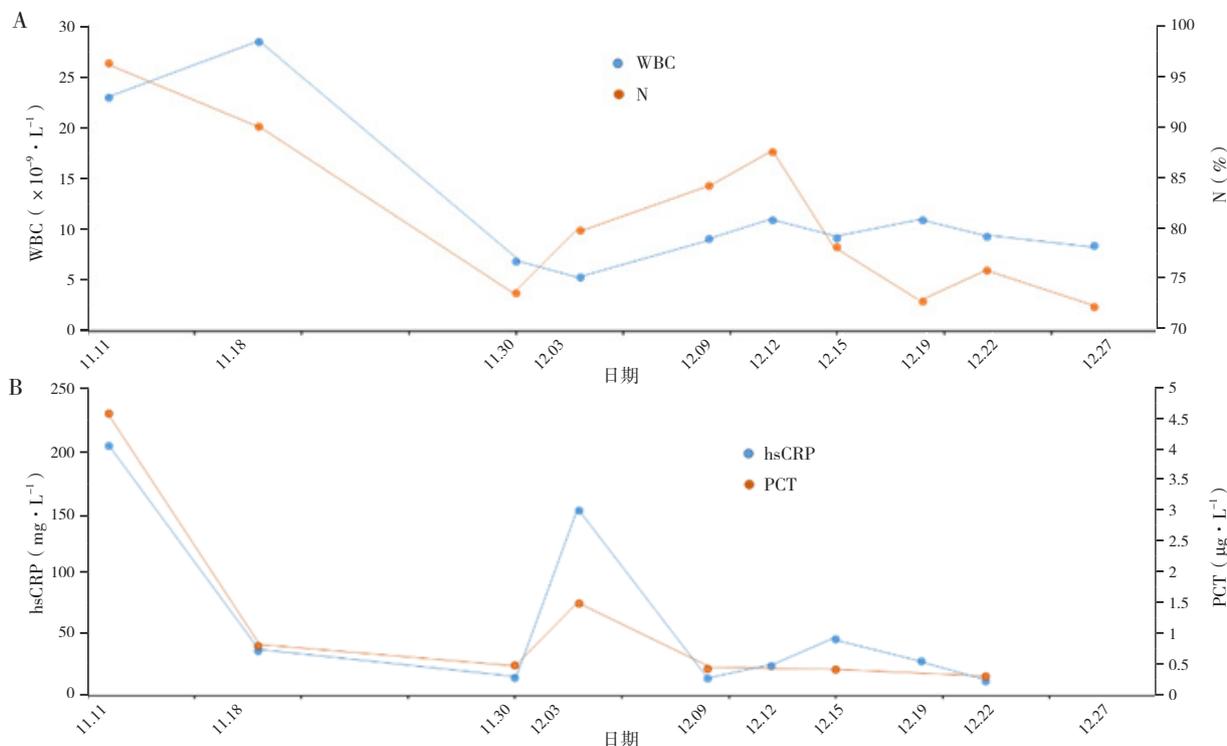


图1 住院期间患者外周血WBC、N和hsCRP、PCT变化趋势图

Figure 1. Changes of WBC, N and hsCRP, PCT of the patient during hospitalization

注：A为WBC、N变化图；B为hsCRP、PCT变化图。

## 2.2 头孢他啶阿维巴坦抗肺炎克雷伯感染的方案分析

12月3日，患者炎症指标又有所上升，此时医生根据患者肾功能情况，果断采用了头孢他啶阿维巴坦 1.25 g, ivd, q8h, 首剂加倍治疗。头孢他啶阿维巴坦中的阿维巴坦通过非共价键与β-内酰胺酶结合，抑制A类酶如KPC-2、SHV、TEM和某些D类酶如OXA-48活性，帮助头孢他啶发挥作用<sup>[15]</sup>。一项Meta分析研究<sup>[16]</sup>显示，在耐碳青霉烯类肠杆菌感染患者中头孢他啶阿维巴坦治疗可降低死亡率和治疗失败率且治疗期间不良事件发生率较低。头孢他啶阿维巴坦静脉单药治疗呼吸机相关肺炎患者有效率达95%<sup>[17]</sup>。因此，针对非产金属酶的肺炎克雷伯菌，推荐头孢他啶阿维巴坦单药治疗。

使用头孢他啶阿维巴坦单药治疗肺炎克雷伯菌肺炎7d（12月3—9日）后，患者体温恢复至37℃左右，其他抗感染指标也明显好转。

## 2.3 注射用硫酸黏菌素静脉滴注并雾化联合替加环素的抗肺炎克雷伯感染方案分析

12月12日，患者体温由36.9℃升至38.2℃，其他抗感染指标也较前升高，提示病情有恶化趋势。随后患者检测结果回报为携带NDMβ-内酰胺耐药基因的CRKP。

美国感染病学会指南<sup>[9]</sup>推荐头孢他啶阿维巴坦与氨基糖苷类联合治疗产MBLs的肠杆菌科细菌。医生采用该方案治疗2d，患者抗感染指标有加重趋势，此后采用硫酸黏菌素静脉滴注并雾化联合替加环素方案治疗。2022年中国细菌耐药性监测网（CHINET）数据显示，CRKP对头孢他啶阿维巴坦的耐药率为9.1%<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>表明，肺炎克雷伯菌对头孢他啶阿维巴坦耐药通常出现在先前接受过头孢他啶阿维巴坦治疗的患者中。针对我国患者的一项单中心研究<sup>[20]</sup>结果发现，对头孢他啶阿维巴坦耐药的CRKP，对氨基糖苷的耐药率为100%。其耐药原因可能是携带有blaKPC-2

和 *bla*VEB-25, *bla*KPC-134 等基因<sup>[21-22]</sup>。多项研究<sup>[20-22]</sup>结果表明对头孢他啶阿维巴坦和氨曲南耐药的 CRKP, 对多黏菌素类药物和替加环素敏感。目前多黏菌素类药物和替加环素均不推荐单独使用<sup>[6]</sup>, 而两者联合可发挥协同作用。机制可能为硫酸黏菌素破坏细菌外膜的完整性易使替加环素在菌体内积聚, 增加替加环素的抗菌能力<sup>[23]</sup>。此外, 对于耐药革兰阴性菌所致严重感染, 推荐使用静脉多黏菌素类药物的同时辅助雾化吸入治疗<sup>[9]</sup>。目前多黏菌素类药物中, 多黏菌素 E 甲磺酸盐需要在体内转化为多黏菌素 E 起效, 在 24 h 内仅有不到 5% 的多黏菌素 E 甲磺酸盐转化为多黏菌素 E<sup>[24-25]</sup>。而相同剂量下, 多黏菌素 B 对人肺上皮细胞的毒性比多黏菌素 E 高 2 倍<sup>[24]</sup>。硫酸黏菌素(多黏菌素 E)无需体内转化且肺毒性较低, 可能更适合雾化吸入。目前已有研究<sup>[26-27]</sup>证实, 雾化硫酸黏菌素单独使用或联合静脉输注能够显著提高临床有效率且未增加不良反应。因此推荐静脉滴注并雾化硫酸黏菌素联合替加环素作为该患者的治疗方案。

患者使用以上方案治疗后, 体温恢复正常, 症状明显改善, 各项感染指标恢复至接近正常, 生命体征正常, 于 12 月 27 日转至康复机构接受进一步康复治疗。

## 2.4 药品不良反应及药学监护

### 2.4.1 肾功能不良反应监护

肾毒性是限制多黏菌素类药物临床应用的重要因素。老年、Cr  $\geq 132.6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、合用血管活性药物和正在接受机械通气治疗等, 是多黏菌素类药物发生肾功能损伤的危险因素<sup>[28]</sup>。该患者在使用硫酸黏菌素前存在上述危险因素, 使用硫酸黏菌素时需特别关注患者肾功能动态变化。治疗期间临床药师建议增加补液量, 使尿量大于  $2 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$ , 降低药物在肾脏的浓度, 降低肾损伤风险, 同时建议医生每 2~3 d 复查患者的 Cr、BUN 和尿量等肾功能指标。患者在使用硫酸黏菌素治疗期间, 尿常规指标(管型、蛋白、红细胞等)、尿量(大于  $2 \text{ L} \cdot \text{d}^{-1}$ )均未见异常, 肾功能指标不断好转, 患者出院时 Cr 下降至  $90 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 肌酐清除率上升至  $62.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

### 2.4.2 硫酸黏菌素雾化吸入监护

支气管痉挛、咳嗽和喘息是雾化吸入硫酸黏菌素产生的主要局部不良反应, 其机制可能是气

道的化学刺激和组胺释放所致<sup>[29]</sup>。临床药师嘱护士按照无菌原则配制雾化药液, 选择具有光滑内表面的呼吸回路, 以减少湍流和回路沉积<sup>[30]</sup>。该患者在给予雾化吸入硫酸黏菌素治疗期间未出现气道痉挛等不良反应。

### 2.4.3 血液系统不良反应监护

凝血酶原时间、部分凝血活酶时间延长, 国际标准化比值升高, 血小板减少及低纤维蛋白原血症等是替加环素治疗期间可能导致的血液系统相关不良反应。替加环素引起血液系统损害的中位时间为 10 d, 机制可能与骨髓抑制、抑制肝脏凝血因子的合成有关<sup>[31]</sup>。临床药师建议在用药前评估患者的凝血功能, 在使用替加环素期间, 每 2~3 d 复查外周血象和凝血指标<sup>[32]</sup>。该患者在替加环素治疗期间未出现血液系统不良反应。

### 2.4.4 肝脏损伤不良反应监护

替加环素引起肝损伤的时间约为 1 周, 是一种较为常见(发生率 1%~10%)的不良不良反应<sup>[33]</sup>。临床药师建议在用药前评估患者肝功能, 用药期间停用和防止再使用引起肝损伤的药物, 同时建议医生间断复查患者肝功能指标, 一旦出现肝损症状和(或)肝脏生化检测异常应及时停药。根据药物性肝损伤临床诊断标准, 该患者在两次替加环素用药期间均未出现肝损伤的不良不良反应。

## 2.5 小结

本文介绍 1 例 CRKP 所致重症肺炎, 先后经替加环素联合美罗培南、头孢他啶阿维巴坦和头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗失败后的药物治疗策略。临床药师制定了硫酸黏菌素静脉滴注(75 万单位, ivd, q12h, 首剂 150 万单位)并雾化(25 万单位, q12h)联合替加环素(100 mg, ivd, q12h, 首剂 200 mg)的抗感染方案并实施药学监护, 取得了良好的抗感染效果。该病例提示, 临床药师只有追踪药学前沿知识, 分析同类药物如多黏菌素类药物的药动学/药效学特点, 理解患者病理生理特点、细菌耐药特点, 提升药物治疗思维, 才能更好地融入医护团队, 发挥作用。

## 参考文献

- 1 杨志寅, 主编. 内科危重病, 第 2 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 126-128.
- 2 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018

- 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255–280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- 3 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253–279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
  - 4 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults [J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 (Suppl 2): S27–S72. DOI: 10.1086/511159.
  - 5 Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance [J]. FEMS Microbiol Rev, 2017, 41(3): 252–275. DOI: 10.1093/femsre/fux013.
  - 6 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.
  - 7 Gallagher P, Baker S. Developing new therapeutic approaches for treating infections caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: *Acinetobacter baumannii* therapeutics [J]. J Infect, 2020, 81(6): 857–861. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.10.016.
  - 8 Bonnin RA, Girlich D, Jousset AB, et al. A single *Proteus mirabilis* lineage from human and animal sources: a hidden reservoir of OXA-23 or OXA-58 carbapenemases in *Enterobacterales* [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9160. DOI: 10.1038/s41598-020-66161-z.
  - 9 Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum beta-lactamase Producing *Enterobacterales* (ESBL-E), Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*) [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): 1109–1116. DOI: 10.1093/cid/ciab295.
  - 10 Satapoomin N, Dulyayangkul P, Avison MB. *Klebsiella pneumoniae* mutants resistant to ceftazidime-avibactam plus aztreonam, imipenem-relebactam, meropenem-vaborbactam, and cefepime-taniborbactam [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(4): e0217921. DOI: 10.1128/aac.02179-21.
  - 11 Zhen S, Wang H, Feng S. Update of clinical application in ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections [J]. Infection, 2022, 50(6): 1409–1423. DOI: 10.1007/s15010-022-01876-x.
  - 12 Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, De Cueto M, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7): 726–734. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1.
  - 13 Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, et al. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: recommendations from an International Working Group [J]. J Chemother, 2013, 25(3): 129–140. DOI: 10.1179/1973947812Y.0000000062.
  - 14 Wang ZQ, Guo ZL, Feng H, et al. Treatment of donor-derived carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection after renal transplantation with tigecycline and extended-infusion meropenem [J]. Curr Med Sci, 2021, 41(4): 770–776. DOI: 10.1007/s11596-021-2397-z.
  - 15 Chen D, Xiao L, Hong D, et al. Epidemiology of resistance of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* to ceftazidime-avibactam in a Chinese hospital [J]. J Appl Microbiol, 2022, 132(1): 237–243. DOI: 10.1111/jam.15166.
  - 16 Chen Y, Huang HB, Peng JM, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacterales* bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0260321. DOI: 10.1128/spectrum.02603-21.
  - 17 Das S, Li J, Riccobene T, et al. Dose selection and validation for ceftazidime-avibactam in adults with complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and nosocomial pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(4): e02187-02218. DOI: 10.1128/AAC.02187-18.
  - 18 中国细菌耐药监测网. CHINET 2022 年全年细菌耐药监测结果 [EB/OL]. (2022)[2023-11-08] <http://www.chinets.com/Document/Index?pageIndex=0>.
  - 19 Oliva A, Campogiani L, Savelloni G, et al. Clinical

- characteristics and outcome of ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: a retrospective, observational, 2-center clinical study[J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10(7): ofad327. DOI: [10.1093/ofid/ofad327](https://doi.org/10.1093/ofid/ofad327).
- 20 Zhou J, Yang J, Hu F, et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of ceftazidime/avibactam-resistant carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit in China[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 2571–2578. DOI: [10.2147/IDR.S256922](https://doi.org/10.2147/IDR.S256922).
- 21 Zarras C, Iosifidis E, Simitopoulou M, et al. Neonatal bloodstream infection with ceftazidime-avibactam-resistant *bla*(KPC-2)-producing *Klebsiella pneumoniae* carrying *bla*(VEB-25)[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(8): 1290. DOI: [10.3390/antibiotics12081290](https://doi.org/10.3390/antibiotics12081290).
- 22 Huang X, Shen S, Chang F, et al. Emergence of KPC-134, a KPC-2 variant associated with ceftazidime-avibactam resistance in a ST11 *Klebsiella pneumoniae* clinical strain[J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(5): e0072523. DOI: [10.1128/spectrum.00725-23](https://doi.org/10.1128/spectrum.00725-23).
- 23 Zhou YF, Liu P, Zhang CJ, et al. Colistin combined with tigecycline: a promising alternative strategy to combat *Escherichia coli* harboring *bla*<sub>NDM-5</sub> and *mcr*-1[J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2957. DOI: [10.3389/fmicb.2019.02957](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02957).
- 24 Ahmed MU, Velkov T, Lin YW, et al. Potential toxicity of polymyxins in human lung epithelial cells[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(6). DOI: [10.1128/AAC.02690-16](https://doi.org/10.1128/AAC.02690-16).
- 25 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 292–310. DOI: [10.3760/cma.j.cn112147-20201109-01091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20201109-01091).
- 26 唐晓, 翟乃亮. 多黏菌素 E 雾化吸入用于呼吸机相关性肺炎的临床效果探究 [J]. 保健文汇, 2019, (8): 182–183. [Tang X, Zhai NL. Clinical efficacy of nebulized inhalation of polymyxin E for ventilator-associated pneumonia[J]. Health Literature, 2019, (8): 182–183.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-5217.2019.08.090](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-5217.2019.08.090).
- 27 陈赞, 慕心力. 多黏菌素 E 治疗 ICU 患者肺部鲍曼不动杆菌感染的临床回顾性研究 [J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(7): 871–874, 878. [Chen Y, Mu XL. A retrospective clinical study of polymyxin E in the treatment of pulmonary *Acinetobacter baumannii* infection in ICU patients[J]. Journal of Air Force Medical University, 2022, 43(7): 871–874, 878.] DOI: [10.13276/j.issn.2097-1656.2022.07.018](https://doi.org/10.13276/j.issn.2097-1656.2022.07.018).
- 28 孟现民, 董平, 张永信. 多黏菌素类抗生素的肾毒性 [J]. 上海医药, 2015, (23): 18–21. [Meng XM, Dong P, Zhang YX. Nephrotoxicity of polymyxins[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2015, (23): 18–21.] DOI: [10.06-1533\(2015\)23-0018-04](https://doi.org/10.06-1533(2015)23-0018-04).
- 29 Vardakas KZ, Voulgaris GL, Samonis G, et al. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(1): 1–9. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.016).
- 30 李立, 叶璟, 胡蕾, 等. 雾化黏菌素的应用进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(24): 4898–4903. [Li L, Ye J, Hu L, et al. Application progress of aerosolized colistin[J]. Medical Recapitulate, 2021, 27(24): 4898–4903.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-2084.2021.24.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-2084.2021.24.021).
- 31 Zhang C, Liu X, Wu H, et al. Proteomic response revealed signaling pathways involving in the mechanism of polymyxin B-induced melanogenesis[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0273021. DOI: [10.1128/spectrum.02730-21](https://doi.org/10.1128/spectrum.02730-21).
- 32 赵莹, 崔向丽, 张超, 等. 替加环素致凝血功能障碍药学监护一例 [J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(6): 87–89. [Zhao Y, Cui XL, Zhang C, et al. Pharmaceutical care for tigecycline-induced coagulation disorders: a case report[J]. Clinical Medication Journal, 2021, 19(6): 87–89.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.012](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2021.06.012).
- 33 Kadoyama K, Sakaeda T, Tamon A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(6): 967–970. DOI: [10.1248/bpb.35.967](https://doi.org/10.1248/bpb.35.967).

收稿日期: 2023 年 11 月 18 日 修回日期: 2024 年 2 月 18 日

本文编辑: 洗静怡 杨燕