

# 1例垂体瘤术后颅内双重耐药菌感染的治疗策略分析



原明璐<sup>1</sup>, 任 聪<sup>2</sup>, 孙 强<sup>1</sup>, 王小莹<sup>1</sup>, 李忠东<sup>3</sup>

1. 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)
2. 国家电网公司北京电力医院(首都医科大学电力教学医院)神经外科(北京 100073)
3. 河北燕达医院药剂科(河北廊坊 065201)

**【摘要】** 本文报道 1 例经鼻蝶入路颅底垂体瘤切除术后患者先后发生颅内耐万古霉素屎肠球菌与耐碳青霉烯恶臭假单胞菌感染的治疗策略分析。临床药师与医师合作, 结合患者病理生理特点、脑脊液细菌培养结果, 参考药物的药代动力学/药效动力学特性, 共同订制个体化治疗方案: 针对耐万古霉素屎肠球菌, 予口服康替唑胺; 针对耐碳青霉烯恶臭假单胞菌, 采用多黏菌素 E 甲磺酸钠联合庆大霉素鞘内注射。经治疗患者体温恢复正常、脑脊液常规及生化指标均转至正常范围, 颈抵抗阴性, 且未发生药物不良反应, 顺利出院。该病例为颅内复杂耐药菌感染的个体化抗感染治疗提供了可借鉴的临床实践经验。

**【关键词】** 颅内感染; 耐万古霉素屎肠球菌; 耐碳青霉烯恶臭假单胞菌; 康替唑胺; 多黏菌素 E 甲磺酸钠

**【中图分类号】** R97 **【文献标识码】** A

## Analysis of the treatment strategy for intracranial multidrug-resistant bacterial infection following pituitary tumor surgery: a case report

YUAN Minglu<sup>1</sup>, REN Cong<sup>2</sup>, SUN Qiang<sup>1</sup>, WANG Xiaoying<sup>1</sup>, LI Zhongdong<sup>3</sup>

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

2. Department of Neurosurgery, Beijing Electric Power Hospital of State Grid Corporation of China, Capital Medical University Electric Power Teaching Hospital, Beijing 100073, China

3. Department of Pharmacy, Hebei Yanda Hospital, Langfang 065201, Hebei Province, China

Corresponding author: LI Zhongdong, Email: zhdl009@126.com

**【Abstract】** This paper reports the anti-infective treatment strategy analysis of a patient who underwent endoscopic endonasal transsphenoidal pituitary tumor resection and subsequently developed intracranial infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and carbapenem-resistant *Pseudomonas putida*. In accordance with the patient's pathophysiological characteristics, cerebrospinal fluid bacterial culture results and the pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of the drugs, clinical pharmacists and doctors collaborated and formulated individualized treatment protocols as follows: contezolid was administered orally for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, colistimethate sodium combine with gentamicin

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202507098

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

<https://ywlbx.whuzhmedj.com/>

were injected intrathecally for carbapenem-resistant *Pseudomonas putida*. After treatment, the patient's body temperature returned to normal, the routine and biochemical tests of cerebrospinal fluid normalized, her neck resistance became negative, and no severe adverse drug reactions occurred, the patient was discharged smoothly. This case provides valuable clinical experience for the individualized management of complex intracranial infections caused by multidrug-resistant organisms.

**【Keywords】** Intracranial infection; Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*; Carbapenem-resistant *Pseudomonas putida*; Contezolid; Colistimethate sodium

近年来,内窥镜经鼻颅底外科手术治疗鞍区及颅底病变在神经外科广泛开展。尽管该术式创伤较小,但该手术经鼻、筛窦通向颅底的路径开放,使大脑接触复杂的鼻腔菌群环境,一旦术中、术后发生脑脊液漏或术后伤口愈合不良,极易引发中枢神经系统感染(central nervous system infection, CNSI)。文献<sup>[1-2]</sup>报道,经鼻颅脑术后 CNSI 的发生率为 0.5%~6.5%,该类感染起病隐匿、进展迅速,病死率可达 30% 以上,严重影响患者预后及术后康复。

神经外科颅脑术后患者并发 CNSI 的致病菌多为革兰阳性球菌,其中又以葡萄球菌多见,肠球菌和革兰阴性杆菌相对较少。近年来随着抗菌药物的滥用及侵袭性操作的增多,耐药菌株的比例逐年上升<sup>[3]</sup>,使传统抗感染治疗面临极大挑战,特别是耐万古霉素的屎肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*, VRE)和耐碳青霉烯的恶臭假单胞菌引起 CNSI 的治疗方案有限,合理选用新型抗菌药物成为重要手段。

本文报道 1 例内窥镜经鼻蝶入路颅底垂体瘤切除术后患者先后发生颅内 VRE、耐碳青霉烯的恶臭假单胞菌感染的治疗,针对 VRE,康替唑胺口服;针对耐碳青霉烯恶臭假单胞菌,采用多黏菌素 E 甲磺酸钠(colistimethate sodium, CMS)联合庆大霉素鞘内注射。最终患者颅内感染得到治愈,顺利出院。该病例体现了颅脑术后耐药菌导致 CNSI 治疗的复杂性,亦为相关病例的治疗提供参考。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,女,51岁,身高 155 cm,体重 60 kg。2023 年 11 月在某三甲医院诊断为垂体瘤,于 11

月 30 日行内镜下经鼻蝶鞍区肿物切除术,术后留置鼻腔球囊压迫。术后 1 周患者出现高热,体温最高 39.5 °C。脑脊液培养提示屎肠球菌(对青霉素、万古霉素、利奈唑胺等均敏感),间断行腰椎穿刺引流并使用万古霉素 1 g, ivd, q12h,联合美罗培南 2 g, ivd, q8h 治疗 15 d 效果不佳。12 月 20 日转入国家电网公司北京电力医院神经外科。入院诊断:垂体瘤术后、CNSI。患者既往体健,否认冠心病、糖尿病、心脑血管疾病等慢性病史;无食物、药物过敏史;无吸烟、饮酒史。

### 1.2 治疗经过

2023 年 12 月 20 日,患者神志清醒,嗜睡。体检:T 39 °C,血压 108/55 mmHg,颈抵抗阳性。实验室检查:白细胞计数(white blood cell, WBC)  $23.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞百分比(neutrophil ratio, N) 88.5%,红细胞计数(red blood cell, RBC)  $4.28 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,血红蛋白(hemoglobin, Hb)  $127 g \cdot L^{-1}$ ,血小板计数(platelets, Plt)  $667 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,血肌酐(serum creatinine, SCr)  $54 \mu mol \cdot L^{-1}$ ,血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)  $8.65 mmol \cdot L^{-1}$ 。脑脊液常规及生化检查:性质橘黄色浑浊,潘氏实验阳性且 WBC  $5\ 885 mm^{-3} \uparrow$ ,微量蛋白  $211 mg \cdot L^{-1} \uparrow$ ,氯化物  $119.5 mmol \cdot L^{-1} \downarrow$ ,葡萄糖  $0.36 mmol \cdot L^{-1} \downarrow$ 。留置腰大池引流管,反复送检脑脊液培养,临床医师考虑外院静滴万古霉素效果不佳,予万古霉素 20 mg,鞘内注射, qd。12 月 22 日,患者仍有发热,伴头晕、头痛,  $T_{max} 38.5 \text{ °C}$ ,鼻腔球囊压迫处间断渗血。WBC  $21.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , N 89.6%, RBC  $3.62 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , Hb  $108 g \cdot L^{-1}$ , Plt  $531 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , SCr  $47 \mu mol \cdot L^{-1}$ , BUN  $6.67 mmol \cdot L^{-1}$ 。第 1 次脑脊液培养回报:屎肠球菌,对青霉素、氨苄西林、万古霉素耐药,对利奈唑胺敏感。临床医师拟根据药敏结果停用万古霉素改为利奈唑胺治疗。临床药师会诊考虑

患者已有出血临床症状，且 RBC、Hb、Plt 均呈下降趋势，使用利奈唑胺会进一步增加出血风险，建议调整为康替唑胺 0.8 g，po，q12h，由于食物可促进康替唑胺吸收并降低胃肠道反应，建议随餐口服。获得患者知情同意后，临床医师采纳该方案。

12月26日，患者 $T_{max}$  38.5℃，头晕头痛稍好转，颈抵抗阳性，鼻腔渗血基本消失，予拔除鼻腔球囊。WBC  $14.2 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 82.7%，RBC  $3.51 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Hb  $104 g \cdot L^{-1}$ ，Plt  $420 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。脑脊液常规及生化：性质黄色浑浊，潘氏实验阳性且 WBC  $2134 mm^{-3} \uparrow$ ，微量蛋白  $48 mg \cdot L^{-1} \uparrow$ ，氯化物  $120 mmol \cdot L^{-1}$ ，葡萄糖  $2.44 mmol \cdot L^{-1} \downarrow$ ，提示患者颅内感染好转。第2次脑脊液培养再次回报 VRE（药敏结果同12月22日）。

12月28日，患者仍有发热伴头痛， $T_{max}$  38.5℃，颈抵抗仍呈阳性。WBC  $9.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 58.9%，RBC  $3.37 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Hb  $98 g \cdot L^{-1}$ ，Plt  $359 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。脑脊液常规及生化：性质淡黄色浑浊，潘氏实验阳性且 WBC  $415 mm^{-3} \uparrow$ ，微量蛋白  $41 mg \cdot L^{-1} \uparrow$ ，氯化物  $126.2 mmol \cdot L^{-1}$ ，葡萄糖  $2.51 mmol \cdot L^{-1}$ 。两次脑脊液培养均回报 VRE（药敏结果同12月22日）、耐碳青霉烯恶臭假单胞菌（对妥布霉素敏感，对哌拉西林他唑巴坦、左氧氟沙星、头孢哌酮舒巴坦、环丙沙星、美罗培南等耐药）。患者脑脊液指标明显好转，但体温及颈抵抗未见改善，提示感染未完全控制。临床医师和药师共同讨论后，考虑耐碳青霉烯的恶臭假单胞菌为致病菌之一。临床药师查阅文献<sup>[4-7]</sup>，发现多黏菌素和氨基糖苷类对此类病原体仍有一定活性。结合药物脑脊液穿透能力、药敏结果、药品可及性及患者经济与医保因素，建议继续服用康替唑胺；加用庆大霉素注射液 5 mg，鞘内注射，隔日1次，CMS 12.5 万 U，鞘内注射（每次至少 5 min），qd。临床医师采纳该方案。

2024年1月3日，患者 $T_{max}$  37.2℃，头晕、头痛基本消失，颈抵抗弱阳性。WBC  $7.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 76.3%，RBC  $3.39 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Hb  $100 g \cdot L^{-1}$ ，Plt  $349 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。脑脊液常规及生化：性质无色透明，潘氏实验阴性且 WBC  $32 mm^{-3} \uparrow$ ，微量蛋白  $37 mg \cdot L^{-1}$ ，氯化物  $125.7 mmol \cdot L^{-1}$ ，葡萄糖  $2.62 mmol \cdot L^{-1}$ 。脑脊液培养阴性。予拔除腰大池引流管，继续间断腰椎穿刺引流。1月10日，患

者体温正常，无不适主诉，颈抵抗阴性。外周血 WBC  $8.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N 69%，RBC  $3.4 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，Hb  $101 g \cdot L^{-1}$ ，Plt  $457 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。脑脊液常规及生化：性质无色透明，潘氏实验阴性且 WBC  $17 mm^{-3} \uparrow$ ，微量蛋白  $24 mg \cdot L^{-1}$ ，氯化物  $124.4 mmol \cdot L^{-1}$ ，葡萄糖  $4.67 mmol \cdot L^{-1} \uparrow$ 。停用康替唑胺、庆大霉素、CMS。1月12日，患者病情稳定，再次行腰椎穿刺，脑脊液常规及生化显示：性质无色透明，潘氏实验阴性且 WBC  $19 mm^{-3} \uparrow$ ，微量蛋白  $23 mg \cdot L^{-1}$ ，氯化物  $122.5 mmol \cdot L^{-1}$ ，葡萄糖  $3.56 mmol \cdot L^{-1}$ 。当日顺利出院。见图 1。

## 2 讨论

### 2.1 康替唑胺治疗颅内VRE感染的方案分析

对 VRE 感染的可选抗菌药物包括替加环素、达托霉素、利奈唑胺等<sup>[8-9]</sup>。替加环素表观分布容积大，血药浓度较低，脑脊液穿透率不足，难以达到治疗 CNSI 的有效浓度<sup>[10]</sup>，且美国食品药

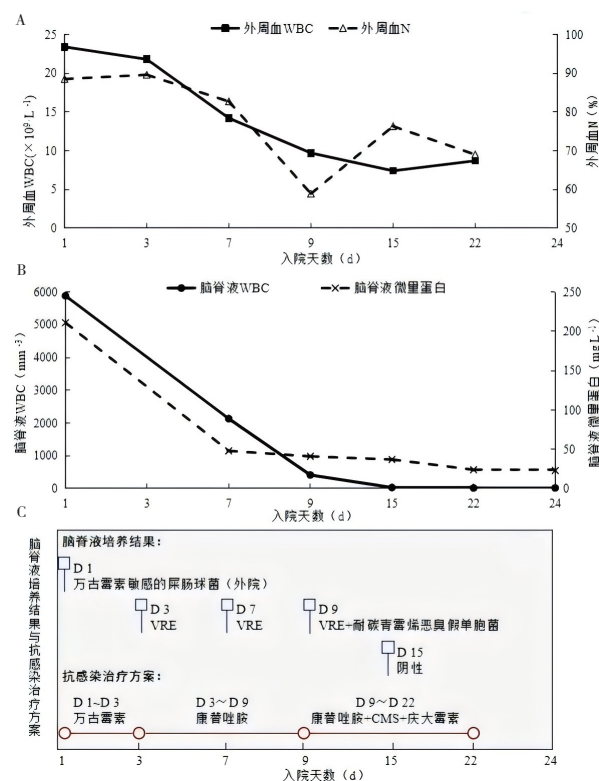


图1 患者住院期间炎症指标变化与抗菌药物使用情况

Figure 1. Changes in inflammatory indicators and antibiotic usage during hospitalization

注：A. 外周血WBC和N变化趋势；B. 脑脊液WBC与微量蛋白水平变化；C. 脑脊液培养结果与抗感染治疗方案调整；CMS. 多黏菌素E甲磺酸钠。

品管理局曾发出黑框警告提示替加环素相关全因死亡率升高<sup>[11]</sup>，通常作为无其他更好选择时的替代方案。达托霉素分子量大、水溶性高，难以穿透血脑屏障<sup>[12]</sup>，仅可鞘内注射或脑室给药<sup>[13-15]</sup>，且我院无此药物。利奈唑胺是指南推荐治疗颅内VRE感染的首选药物之一，但其长疗程用药可能会导致乳酸酸中毒和骨髓抑制，存在贫血、血小板减少、全血细胞减少等严重不良反应风险<sup>[16]</sup>。本例患者贫血、术后鼻腔球囊压迫处间断出血，使用利奈唑胺可能进一步增加贫血和出血风险，因此不适用该药。

康替唑胺是一种新型噁唑烷酮类抗菌药物，其主要活性结构与利奈唑胺相同，区别在于康替唑胺在B环和A环的邻位引入了一个氟原子，形成“三氟非共面”，使其在空间上具有更大的折角，难以穿透骨髓细胞线粒体，从而降低骨髓毒性。同时，非共面的B环及异噁唑结构取代利奈唑胺的乙酰基，增加了与细菌核糖体靶位结合力，使康替唑胺抗菌活性更强<sup>[16-18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>发现，康替唑胺对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌、VRE以及部分利奈唑胺耐药菌株仍保持良好的体外活性，但不良反应发生率显著降低<sup>[19-21]</sup>。康替唑胺的脑脊液浓度为0.54~1.15 mg·L<sup>-1</sup>，可达到或超过常见耐药革兰阳性球菌的最低抑菌浓度<sup>[22-23]</sup>，且脑脊液/血清浓度比为5.6%~12.3%，与血清中游离康替唑胺的比例（10%）接近，表明其具有较强的血脑屏障穿透能力<sup>[22]</sup>。康替唑胺口服剂型在体内分布快速、广泛，半衰期为2.8~4.8 h，与利奈唑胺相当，适合每日两次给药，便于临床操作<sup>[16]</sup>。然而，尽管康替唑胺在抗菌谱、临床疗效及安全性上具有显著优势，但其治疗CNSI的研究主要集中在少数个案报道<sup>[22, 24]</sup>，缺乏大样本研究支持，因此选择康替唑胺时必须结合患者的具体病情、细菌耐药性综合决定是否使用。

本例患者在内镜经鼻蝶入路垂体瘤切除术后发生颅内VRE感染，外院常规使用万古霉素和美罗培南静脉治疗15 d无效，且患者合并术后贫血、鼻腔渗血，增加了抗菌药物选择的难度。临床药师与医生协作，基于患者病理生理特点、脑脊液细菌培养及药敏结果、药物药代动力学/药效动力学特性，制定了康替唑胺口服的抗感染方案。使用康替唑胺6 d，患者脑脊液WBC、微量蛋白均显著下降，且鼻腔渗血基本消失，既实现了颅

内VRE感染的有效控制，又未加重患者的出血症状。本病例为颅内VRE感染合并骨髓抑制/出血风险的患者提供了安全有效的用药选择，弥补了利奈唑胺在该类人群中的应用局限性。

## 2.2 CMS+庆大霉素治疗颅内耐碳青霉烯恶臭假单胞菌的方案分析

入院第9天，患者脑脊液培养提示VRE+耐碳青霉烯恶臭假单胞菌，患者此时脑脊液炎症指标虽显著改善，但仍持续发热、颈抵抗阳性，提示双重耐药菌混合感染为病情未控制的核心原因，需在抗VRE的基础上，针对耐碳青霉烯恶臭假单胞菌制定个体化方案。

临床中若出现耐碳青霉烯恶臭假单胞菌，几乎均为获得性耐药，通常与患者长期使用广谱抗菌药物合并严重基础疾病、反复接受侵入性操作等因素密切相关（例如实体肿瘤、经历手术、反复侵袭性操作、使用多种抗菌药物等）<sup>[4-5]</sup>，属于临床中相对少见的耐药菌株类型。既往观点认为其毒力较低、致病性弱、感染后预后相对较好，因此未引起临床的重视。这类菌株一旦引发感染，可能进一步进化为多重耐药菌株，相关感染致死率可高达40%，已成为重症监护病房死亡的重要原因之一<sup>[4, 6]</sup>。国内外关于恶臭假单胞菌药物敏感性的报道十分有限，且不同研究中该菌耐药率差异较大，如陈万贞等<sup>[4]</sup>和Tan等<sup>[7]</sup>研究显示，恶臭假单胞菌对美罗培南的耐药率超过50%；而Baykal等<sup>[6]</sup>报道则表明该菌对美罗培南的耐药率仅17.1%。该菌引起CNSI更为罕见，国内外报道极少，因此其抗菌治疗的最佳方案尚不明确。指南推荐采用新型β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂[我国上市的仅头孢他啶阿维巴坦（ceftazidime/avibactam, CAZ-AVI）]或多黏菌素类为基础联合其他有抗假单胞菌活性的药物治疗<sup>[14, 25]</sup>。但CAZ-AVI尚未获批用于CNSI，此外，CAZ-AVI价格昂贵，在高剂量长疗程使用时将造成显著经济负担，患者难以接受。

近期中国的研究<sup>[4, 6]</sup>显示恶臭假单胞菌对多黏菌素的敏感率可达100%，对氨基糖苷类的敏感率在75%以上，对其他传统抗菌药物耐药率高。多黏菌素是一种结构独特的多肽类抗菌药物，其阳离子环状肽结构对细菌细胞外膜的亲和力极强，通过竞争性取代细胞外膜脂多糖的Mg<sup>2+</sup>

和  $\text{Ca}^{2+}$ ，增加细菌细胞膜的通透性，导致细胞内容物泄漏，从而发挥杀灭细菌的作用<sup>[26]</sup>，对绝大多数耐碳青霉烯革兰阴性杆菌均有良好的抗菌活性。但是多黏菌素类在脑脊液穿透率低，常规剂量不能达到有效杀菌浓度，大剂量静脉滴注时肾损害风险较高，针对 CNSI 的治疗，指南建议多黏菌素脑室 / 鞘内给药<sup>[14]</sup>。目前应用于临床的多黏菌素类抗菌药物包括 CMS、硫酸多黏菌素 B 和硫酸黏菌素，仅 CMS 获批用于脑室 / 鞘内给药。庆大霉素为氨基糖苷类抗菌药物，通过与细菌核糖体 30S 亚基结合，抑制 70S 复合物的形成，抑制细菌蛋白质的合成。庆大霉素水溶性强、相对分子质量大，静脉给药难以突破血脑屏障，但鞘内给药可直接使颅内局部达到高浓度，同时系统吸收少，显著降低耳毒性和肾毒性。多黏菌素使细菌外膜脂多糖脱落后，细胞膜形成孔洞，为庆大霉素进入细菌细胞内提供通道，多项体内外证据表明多黏菌素和庆大霉素联合应用可发挥协同抗菌作用，降低细菌的最小抑菌浓度<sup>[27-28]</sup>。CMS 和庆大霉素均已纳入医保支付范围，根据药品说明书，复溶后的 CMS 溶液在 2~8 °C 可稳定 24 h，即 1 支 CMS 可使用 2 d，极大减轻了患者的经济负担，确保了治疗的可及性和经济性。

本病例为颅脑术后严重 CNSI，病原体罕见且先后更替，部分指南推荐药物存在可及性或经济因素限制，增加了治疗决策难度。综合药敏结果、细菌耐药数据、医保政策、患者经济情况，临床药师建议使用 CMS 联合庆大霉素鞘内注射治疗，该方案的制定紧扣本病例特点，体现了安全、有效、经济、可及的临床原则。使用以上方案 14 d 后，患者体温降至正常，颈抵抗阴性，脑脊液生化及常规正常，脑脊液培养阴性，提示感染清除，顺利出院。

### 2.3 小结

VRE 和耐碳青霉烯恶臭假单胞菌在 CNSI 中的发生罕见，临床缺乏标准化治疗方案。本例患者在垂体瘤术后先后并发颅内 VRE 及耐碳青霉烯的恶臭假单胞菌感染，临床药师和医师通力协作、精准判断，制定了个体化给药方案：针对 VRE，选用康替唑胺，凭借其强大的抗菌活性和良好的血脑屏障穿透能力实现感染控制，并降低骨髓抑制、出血风险，为临床相似病例提供了安全有效的个体化治疗选择；针对耐碳青霉烯恶臭假单胞

菌，采用 CMS 联合庆大霉素鞘内注射，发挥协同抗菌作用。多种联合治疗方案的成功凸显了针对多重耐药菌，特别是像耐碳青霉烯恶臭假单胞菌这类罕见的病原体，联合抗菌药物治疗能够提高疗效并减少耐药菌的发展。最终，患者体温、脑脊液常规及生化均恢复正常，颈抵抗阴性，顺利出院。

综上所述，本病例提供了关于精准判断、个体化治疗以及临床药师与医师合作的重要经验。对于颅脑术后耐药菌导致的 CNSI，需综合考虑病原学特征、药物药代动力学 / 药效动力学特性及患者病理生理因素，合理使用新型抗菌药物，并充分发挥多学科协作优势，才能提高疗效、降低病死率。

**利益冲突声明：**作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- 1 中国医师协会神经外科分会神经内镜专家委员会，中国医师协会内镜医师分会神经内镜专业委员会，中国医师协会神经修复学专业委员会. 内镜经鼻颅底外科手术中中枢神经系统感染诊治中国专家共识 [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(3): 220-226. DOI: 10.3760/ema.j.cn112050-20211209-00578.
- 2 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会，北京医学会神经外科学分会神经外科危重症学组. 神经外科中枢神经系统感染诊治中国专家共识（2021 版）[J]. 中华神经外科杂志, 2021, 37(1): 2-15. DOI: 10.3760/ema.j.cn112050-20200831-00480.
- 3 郭燕，胡付品，朱德妹，等. 2023 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(6): 627-637. [Guo Y, Hu FP, Zhu DM, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical isolates in hospitals across China: report from the CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2023[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2024, 24(6): 627-637.] DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.06.001.
- 4 陈万贞，李轶，尹海庆，等. 河南 144 所医院 2019—2020 年恶臭假单胞菌感染临床特点及药敏分析 [J]. 中国合理用药探索, 2024, 21(10): 79-84. [Chen WZ, Li Y, Yin HQ, et al. Clinical characteristics and susceptibility analysis of *Pseudomonas putida* infection in 144 Henan hospitals during 2019 and 2020[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2024, 21(10): 79-84.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2024.10.012.
- 5 Mokhtar MN, Azharuddin I, Abdullah FH, et al. A rare case of *Pseudomonas putida* ventriculitis in intensive care unit: a case report[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 1058121. DOI: 10.3389/fmed.2022.1058121.
- 6 Baykal H, Çelik D, Ülger AF, et al. Clinical features, risk factors, and antimicrobial resistance of *Pseudomonas putida* isolates[J].

- Medicine (Baltimore), 2022, 101(48): e32145. DOI: [10.1097/MD.00000000000032145](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032145).
- 7 Tan G, Xi Y, Yuan P, et al. Risk factors and antimicrobial resistance profiles of *Pseudomonas putida* infection in Central China, 2010–2017[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(44): e17812. DOI: [10.1097/MD.00000000000017812](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017812).
  - 8 Mareković I, Markanović M, Lešin J, et al. Vancomycin-resistant *Enterococci*: current understandings of resistance in relation to transmission and preventive strategies[J]. Pathogens, 2024, 13(11): 966. DOI: [10.3390/pathogens13110966](https://doi.org/10.3390/pathogens13110966).
  - 9 Sy CL, Chen PY, Cheng CW, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55(3): 359–386. DOI: [10.1016/j.jmii.2022.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.02.001).
  - 10 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识编写组, 中华预防医学会医院感染控制分会, 中国药理学会临床药理分会. 临床常用四环素类药物合理应用多学科专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(30): 2281–2296. DOI: [10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20230313-00389).
  - 11 Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new boxed warning[EB/OL]. (2018–05–03) [2026–03–10]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-increased-risk-death-iv-antibacterial-tygacil-tigecycline>.
  - 12 Lee BJ, Vu BN, Seddon AN, et al. Treatment considerations for CNS infections caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: a focused review of linezolid and daptomycin[J]. Ann Pharmacother, 2020, 54(12): 1243–1251. DOI: [10.1177/1060028020932513](https://doi.org/10.1177/1060028020932513).
  - 13 Nau R, Blei C, Eiffert H. Intrathecal antibacterial and antifungal therapies[J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 33(3): e00190–19. DOI: [10.1128/CMR.00190-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00190-19).
  - 14 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](https://doi.org/10.1093/cid/ciw861).
  - 15 Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 53rd eds[M]. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy Inc., 2023: 9.
  - 16 中国防痨协会, 《中国防痨杂志》编辑委员会, 首都医科大学附属北京胸科医院 / 北京市结核病胸部肿瘤研究所, 等. 康替唑胺治疗结核病专家共识 [J]. 中国防痨杂志, 2025, 47(2): 123–129. DOI: [10.19982/j.issn.1000-6621.20240480](https://doi.org/10.19982/j.issn.1000-6621.20240480).
  - 17 Wright A, Deane-Alder K, Marschall E, et al. Characterization of the core ribosomal binding region for the oxazolidinone family of antibiotics using Cryo-EM[J]. ACS Pharmacol Transl Sci, 2020, 3(3): 425–432. DOI: [10.1021/acspsci.0c00041](https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00041).
  - 18 Gordeev MF, Yuan ZY. New potent antibacterial oxazolidinone (MRX-I) with an improved class safety profile[J]. J Med Chem, 2014, 57(11): 4487–4497. DOI: [10.1021/jm401931e](https://doi.org/10.1021/jm401931e).
  - 19 Yang W, Li X, Chen J, et al. Multicentre evaluation of *in vitro* activity of contezolid against drug-resistant *Staphylococcus* and *Enterococcus*[J]. J Antimicrob Chemother, 2024, 79(12): 3132–3141. DOI: [10.1093/jac/dkac331](https://doi.org/10.1093/jac/dkac331).
  - 20 Zhao X, Huang H, Yuan H, et al. A phase III multicentre, randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of oral contezolid versus linezolid in adults with complicated skin and soft tissue infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(6): 1762–1769. DOI: [10.1093/jac/dkac073](https://doi.org/10.1093/jac/dkac073).
  - 21 Wang J, Xue Y, Nie W, et al. Safety and tolerability of contezolid versus linezolid for short-term treatment of rifampicin-resistant pulmonary tuberculosis: a randomized controlled study[J]. Infect Drug Resist, 2025, 18: 3307–3315. DOI: [10.2147/IDR.S516991](https://doi.org/10.2147/IDR.S516991).
  - 22 Guo W, Hu M, Xu N, et al. Concentration of contezolid in cerebrospinal fluid and serum in a patient with tuberculous meningoencephalitis: a case report[J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 62(2): 106875. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2023.106875](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106875).
  - 23 Wang S, Cai C, Shen Y, et al. *In vitro* activity of contezolid against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus*, and strains with linezolid resistance genes from China[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 729900. DOI: [10.3389/fmicb.2021.729900](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.729900).
  - 24 Xu Z, Zhang J, Guan T, et al. Case report: successful treatment with contezolid in a patient with tuberculous meningitis who was intolerant to linezolid[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1224179. DOI: [10.3389/fmed.2023.1224179](https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1224179).
  - 25 Tamma PD, Aitken SL, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 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, 2022, 75(2): 187–212. DOI: [10.1093/cid/ciac268](https://doi.org/10.1093/cid/ciac268).
  - 26 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).
  - 27 Rajakani SG, Xavier BB, Sey A, et al. Insight into antibiotic synergy combinations for eliminating colistin heteroresistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Genes (Basel), 2023, 14(7): 1426. DOI: [10.3390/genes14071426](https://doi.org/10.3390/genes14071426).
  - 28 Ontong JC, Ozioma NF, Voravuthikunchai SP, 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. DOI: [10.1371/journal.pone.0244673](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244673).

收稿日期: 2025年07月31日 修回日期: 2026年03月10日  
 本文编辑: 周璐敏 杨燕