

## · 特约稿 ·

编者按 2010 年 8 月以来,国际上陆续报道在印度、巴基斯坦、英国等地发现产 NDM-1 (new Delhi Metallo- $\beta$ -lactamase) 泛耐药菌肠杆菌科细菌(俗称“超级细菌”),这种新型细菌几乎对所有抗菌药物都具有较强的耐药性,因而患者死亡率很高,引起了全社会广泛关注。WHO 将 2011 年世界卫生日的主题定为“抵御耐药性:今天不采取行动,明天就无药可用”。为了加强抗菌药物合理使用,防止细菌耐药的产生和流行,我国制订了系列抗菌药物合理使用管理规范。2017 年 2 月 27 日,WHO 在 G20 会议前发布最需要新药研发来控制的 12 种耐药细菌的名单,包括了耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)。为此,我们特约肖永红教授研究团队撰写了《耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染治疗策略研究进展》,该文对耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染现状以及抗菌药物治疗作了全面介绍。

## 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染治疗策略研究进展\*

肖婷婷,肖永红

(浙江大学医学院附属第一医院传染病诊治国家重点实验室、感染性疾病诊治协同创新中心,杭州 310003)

**摘要** 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染正成为临床重大挑战,这类感染缺乏疗效肯定的治疗药物,患者病死率极高,探索治疗这类细菌感染的策略刻不容缓。迄今为止,有关研究主要基于新药研究与开发、既有抗菌药物的重新评价和抗菌药物联合使用等。替加环素在我国临床可供使用,但临床效果存疑;多黏菌素具有较好的体外抗菌活性,但临床应用方案尚未确立;碳青霉烯类联合其他药物的优化治疗方案也正在探索之中;碳青霉烯酶抑制剂复方还未在我国上市。与此同时,控制碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染流行也属当务之急。

**关键词** 碳青霉烯类;耐药;肠杆菌科细菌;感染;治疗策略

中图分类号 R978;R969.3

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)01-0001-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.01.001

### Treatment Strategies for Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* Infections

XIAO Tingting, XIAO Yonghong (State Key Laboratory for Diagnosis and Treatment of Infectious Disease, Collaborative Innovation Center for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

**ABSTRACT Objective** Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections is becoming a major challenge to clinicians, which resulted in extremely high mortality owing to the limited antibiotics option. It is urgently to explore strategies to manage such bacterial infections. So far, the research is mainly focused on the research and development of new drugs, as well as the re-evaluation of classic antimicrobial drugs and the combined treatment regimens. Tigecycline is available in our country, but the clinical effect is still doubtful. Polymyxin has a good effect on drug sensitivity test *in vitro*, but the clinical dosing has not been established. Carbapenems combining with other drugs as optimizing treatment program is also being explored. Carbapenemase-inhibitor combination has not yet listed on Chinese market. In the mean time, it is urgent to prevent and to control carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacterial infection.

**KEY WORDS** Carbapenem; Resistant; *Enterobacteriaceae*; Infection; Treatment strategies

碳青霉烯类抗菌药物对大多数革兰阳性菌、阴性菌、厌氧菌具有较强的抗菌活性,对超广谱  $\beta$ -内酰胺

酶(extended-spectrum beta-lactamases, ESBLs)和头孢菌素酶(AmpC)稳定,是耐药肠杆菌科细菌感染的一线抗菌药物。但是近年来由于抗菌药物的不合理使用等原因,耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)日益增多,其中最常见的为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌,使临床抗感染治疗面临极大困难,严重威胁患者生命<sup>[1-2]</sup>。2017 年 2 月 27 日,世界卫生组织(WHO)在 G20 会议前发布的最需要新药研发来控制的 12 种细菌的名单包括了 CRE。笔者旨在对 CRE 感染现状以及抗菌药物治疗策略作介绍。

收稿日期 2017-08-25 修回日期 2017-09-18

基金项目 \*浙江省重大科技专项重大社会发展项目(2015C03032)

作者简介 肖婷婷(1992-),女,浙江杭州人,在读硕士,专业方向:感染性疾病与细菌耐药。电话:0571-87236756, E-mail:21518068@zju.edu.cn。

通信作者 肖永红(1965-),男,四川成都人,教授,主任医师,博士生导师,博士,研究方向:感染性疾病、细菌耐药、抗菌药物、合理用药。电话:0571-87236756, E-mail: xiaoyonghong@zju.edu.cn。

## 1 CRE 感染流行状况及耐药机制

CRE 的流行已呈全球性,在欧洲、亚洲、美洲甚至非洲等都有一定的流行<sup>[3]</sup>。1996 年首次在美国北卡罗莱纳州分离 1 株对碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌,从这株细菌分离到可以水解碳青霉烯类的  $\beta$ -内酰胺酶,即肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases-1, KPC-1)<sup>[4]</sup>,之后这类碳青霉烯类耐药细菌在全球范围内迅速传播。美国疾病控制与预防中心的数据表明,美国 CRE 感染率由 2001 年的 1.2% 上升至 2011 年的 4.2%<sup>[5]</sup>,每年由碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌或大肠埃希菌引起的感染超过 9 000 例。中国 CHINET 近 10 年耐药性监测结果也显示了类似的趋势,其中以耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌最多,肺炎克雷伯菌对亚胺培南或美罗培南的耐药率变化最明显,由 2005 年的 3.0% 上升至 2014 年的 13.4%<sup>[6]</sup>。CRE 可引起各种严重感染,如血流感染、腹腔感染、尿路感染、肺炎等,并能通过一定途径蔓延。CRE 主要耐药机制包括以下几种。

**1.1 产生碳青霉烯酶** 碳青霉烯酶属于  $\beta$ -内酰胺酶,能够水解碳青霉烯类抗菌药物,是 CRE 最常见的耐药机制。目前临床常见的此类酶包括 Ambler A 类(如 KPC、GES), Ambler B 类(如 NDM、IMP、VIM)及 Ambler D 类(如 OXA-48、OXA-23 等)<sup>[7-8]</sup>。其中, A 类和 D 类为丝氨酸酶, B 类为金属酶。A 类酶以 KPC 酶最常见,能水解几乎所有的  $\beta$ -内酰胺类抗生素和氨曲南,常见于肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌,其基因位于质粒上,易在不同菌种间传播; B 类酶中 NDM 金属酶也是一类传播能力很强的碳青霉烯酶,能水解所有的  $\beta$ -内酰胺类抗生素,不能水解氨曲南,主要存在于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌及不动杆菌属等; D 类酶包括 OXA 型酶,能水解青霉素、窄谱头孢菌素、碳青霉烯类,不能水解氨曲南、广谱头孢菌素,主要存在于肺炎克雷伯菌中。目前,已经发现存在于大肠埃希菌属的 OXA 酶,包括 OXA-1、OXA-2、OXA-48、OXA-232 等。然而 OXA 酶水解碳青霉烯类抗生素的作用较弱,经常需合并膜孔蛋白缺失或外排泵活跃才对碳青霉烯类抗生素耐药<sup>[9]</sup>。

**1.2 外膜蛋白改变** 当某种膜孔蛋白缺失或表达降低,相应的抗菌药物不能通过扩散穿过细胞膜进入菌体,从而导致细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药<sup>[10]</sup>。肠杆菌科细菌中外膜通道蛋白主要由 OmpC 和 OmpF 构成,菌株突变后使 OmpF 基因失活,导致蛋白表达缺失,产生耐药性。研究表明, OmpK 35、OmpK 36、OmpK 37 等膜孔蛋白缺失使菌株对碳青霉烯类抗生素的耐药性增加<sup>[11]</sup>。然而也有发现,缺失膜孔蛋白

OmpK 35 和 OmpK 36 的肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类敏感,这可能是由于细菌的磷酸化膜孔蛋白 PhoE 基因的表达增高而弥补了降低的蛋白表达<sup>[12]</sup>。

**1.3 外排泵高表达** 存在于细菌细胞膜上的细菌外排泵,可将细胞内的抗菌药物主动泵出,细胞内的抗菌药物浓度下降从而不能有效抑制细菌,产生耐药。在肠杆菌科细菌中,外排泵 AcrAB-TolC 广泛存在,并且是重要的外排系统,由局部调节因子 AcrR 及全局调节因子 MarA-Sox- Rob 系统调控<sup>[13]</sup>,碳青霉烯类外排泵较少见<sup>[14]</sup>。

## 2 CRE 感染的治疗策略

### 2.1 抗 CRE 新药

**2.1.1 甘酰胺环素** 替加环素 (tigecycline) 属于四环素类衍生物,通过与细菌 30S 的核糖体亚基结合抑制蛋白质的合成而发挥抗菌作用。替加环素组织渗透广泛,皮肤、胆囊、肠和肺内组织均可渗透,可用于 CRE 引起的腹腔、皮肤及肺部感染。由于其血药浓度较低,治疗血流感染很难达到有效的治疗浓度<sup>[15]</sup>。其清除主要通过胆道和肠道排泄 (59%),其余药物从尿液中排出 (15%~22%)<sup>[16]</sup>。临床可与碳青霉烯类联用治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌引起的血流感染。提高替加环素剂量 (100 mg, q12h) 治疗碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染,疗效优于标准剂量 (50 mg, q12h),且耐受性良好<sup>[17]</sup>。同时也有报道称替加环素单药治疗 CRE 所致严重感染的疗效差,反而具有较高的死亡风险,可能与其不理想的药动学特征有关<sup>[18]</sup>。因此,美国食品药品监督管理局 (FDA) 不推荐常规使用该类药物,但当细菌几乎全耐药时,可基于替加环素具有较高的体外敏感率,推荐与多黏菌素类、碳青霉烯类或氨基苷类等联合应用<sup>[19]</sup>。

Eravacycline 是一种新型含氟四环素类衍生物,细菌所产生的四环素主动外排耐药机制对其无效,对临床常见革兰阳性、阴性需氧及兼性厌氧菌,大多数厌氧菌以及对头孢菌素、大环内酯类、 $\beta$  内酰胺类/ $\beta$  内酰胺酶抑制剂多重耐药菌均具有广泛的抗菌活性,在复杂的腹内感染的治疗中也可能与厄他培南一样安全有效<sup>[20]</sup>。

**2.1.2 新型头孢菌素** 头孢地尔 (cefiderocol, S-649266) 是一种新型的铁载体头孢菌素,在治疗革兰阴性菌严重、复杂的尿道感染患者中,与亚胺培南/西司他丁比较,符合 FDA 预先指定的非劣效性的主要终点<sup>[21]</sup>。头孢地尔能有效地穿入革兰阴性病原体。其哌醇与三价铁结合,并通过细菌铁转运蛋白通过外膜被主动转运到细菌细胞中,这种特洛伊木马策略允许头孢地尔在周质空间达到更高的浓度,结合受体以抑

制细菌的细胞壁合成。此外,头孢地尔对所有已知的 $\beta$ -内酰胺酶,包括金属蛋白酶和丝氨酸碳青霉烯酶都是稳定的。

**2.1.3 碳青霉烯酶抑制剂复方制剂** 阿维巴坦(avibactam)和 Relebactam 属于二氮杂双环辛酮化合物(diazabicyclooctanes, DBOs),是一种新型非 $\beta$ -内酰胺类 $\beta$ -内酰胺酶抑制药,其抑酶谱广,与传统 $\beta$ -内酰胺酶抑制药不同,可与酶长效可逆性共价结合,可抑制 A 类、C 类和某些 D 类 $\beta$ -内酰胺酶,但不能抑制 B 类金属 $\beta$ -内酰胺酶<sup>[22]</sup>。与 DBOs 不同的另一类抑制剂是硼基芳烃内酰胺酶抑制剂,已证明正在开发的 RPX7009 对 A 类碳青霉烯酶,包括 ESBLs 和 KPC 酶,有抑制作用,但不能抑制金属酶和 D 类酶<sup>[23]</sup>。头孢他啶/阿维巴坦复方已获批准在美国上市,联用可显著改善其对产 $\beta$ -内酰胺酶的革兰阴性耐药菌的活性,主要用于成人复杂性腹腔感染及复杂性尿路感染,但目前用于 CRE 感染治疗的临床数据有限。氨曲南/阿维巴坦可能对产金属类 $\beta$ -内酰胺酶的菌株(如产 NDM 的 CRE)感染有效,但仍需进一步研究。

**2.1.4 新型氨基糖苷类** Plazomicin (ACHN-490) 是 Ibis Therapeutics 和 Achaogen 合作开发的新型氨基糖苷类抗菌药,目前处于 III 期临床研究阶段。此类氨基糖苷类药物能抑制常见氨基糖苷修饰酶(AME),从而对多种耐药的革兰阴性菌和阳性菌有效,可用于治疗细菌性尿路感染、肾盂肾炎<sup>[24]</sup>。同时其能与 $\beta$ -内酰胺类药物产生协同效应,目前未发现肾毒性和耳毒性等不良反应,具有良好的开发价值和市场前景。

## 2.2 既有抗菌药物重新评估

**2.2.1 多黏菌素** 多黏菌素是多肽类抗生素,包括多黏菌素 B 和多黏菌素 E(黏菌素),可竞争性结合革兰阴性菌外膜中的磷酸酯部分,破坏细胞膜的完整性,使细胞内的物质外漏而起杀菌作用。由于其抗菌谱窄,仅对革兰阴性需氧菌(变形杆菌除外)具有较强的抗菌活性,同时其肾毒性较明显,导致多黏菌素被弃用。多黏菌素对 CRE 具有良好的体外抗菌活性,但存在异质性耐药现象,影响体内疗效,且单药治疗在微生物学清除、临床治愈率及不良反应发生率方面均劣于联合治疗<sup>[25]</sup>。一般可以通过大剂量或联合用药来解决异质性耐药的问题,但是多黏菌素的治疗窗非常窄,治疗浓度约为  $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,接近  $2.5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的浓度会导致肾毒性<sup>[26]</sup>,需根据肾功能调整多黏菌素的给药方案,密切监测肾功能,避免与其他致肾损伤药物联合使用。相关药动学/药效学研究表明,多黏菌素与利福平、替加环素及亚胺培南联用均有很好的协同作用,且

能延缓耐药菌株的出现。

**2.2.2 磷霉素** 磷霉素通过竞争性抑制磷酸烯醇丙酮酸合成酶干扰细菌细胞壁早期合成,且不易被细菌转化为对自身有用的物质,对革兰阴性菌和革兰阳性菌均具有广谱抗菌活性,且对 80% 的 CRE 有抗菌活性,特别是产 KPC 的肺炎克雷伯菌,包括对黏菌素和替加环素敏感性降低的菌株<sup>[27]</sup>。磷霉素药动学特征较复杂,胃肠道吸收 30%~40%,4 h 达到峰值,组织、体液分布广泛。磷霉素最大的优势在于其强大的协同作用,可增强其他抗菌药物的杀菌效果,同时具有独特的抗菌机制,耐药菌发展较缓慢。磷霉素静脉制剂与多黏菌素、替加环素、碳青霉烯类及氨基糖苷类联合治疗 CRE 所致的各种感染(包括血流感染、肺炎、腹膜炎等),总治愈率达 81.1%;对于耐多黏菌素的 CRE 感染患者,磷霉素治疗有效率仍高达 60%。不良反应上,磷霉素耐受性良好,约 5% 患者发生恶心、呕吐、腹泻或皮疹。但是,磷霉素单一用药主要用于泌尿道感染,对治疗 CRE 感染的最佳剂量和持续时间尚不明确,需进一步进行药效研究。

**2.2.3 氨基糖苷类** 近年耐药监测发现 CRE 对氨基糖苷类具有一定的敏感性。一项队列研究表明氨基糖苷类治疗 CRE 感染的微生物清除率为 88%,高于多黏菌素(64%)和替加环素(43%)<sup>[28]</sup>。在治疗剂量选择上,其与中毒剂量接近,限制了此类药物的使用。我国临床分离 CRE 对阿米卡星敏感率较高,该药物可作为联合用药方案的选择。

## 2.3 联合用药和优化治疗策略

**2.3.1 碳青霉烯类优化治疗策略** 研究显示,碳青霉烯类抗菌药物治疗最低抑菌浓度(MIC) $>8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  细菌感染时的成功率为 25%,MIC 为  $8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时成功率为 66.7%,MIC 为  $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时成功率为 71.4%,MIC 为  $\leq 2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  时成功率为 72.4%<sup>[29]</sup>,结果提示通过优化碳青霉烯类给药方案,可以使这类药物用于 CRE 感染的治疗;还有研究发现,在各种联合治疗 CRE 感染的方案中,含碳青霉烯类药物方案效果较好。根据药动学/药效学原则,碳青霉烯类抗菌药物为时间依赖型,游离药物浓度超过 MIC 的时间( $f_T > \text{MIC}$ )达到 40% 以上时,能满足临床感染治疗需求。有研究显示延长多利培南输注时间,对 CRE 的治疗更有效<sup>[30]</sup>。中国专家共识中提出碳青霉烯类抗菌药物对耐药肺炎克雷伯菌的 MIC $<8 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的病例,可以结合药动学/药效学原理,增加碳青霉烯类剂量,或适当延长给药时间,以及联合其他活性的抗菌药物的方法,但不建议使用双碳青霉烯类进行治疗<sup>[31]</sup>。

**2.3.2 其他联合治疗** CRE 对各类抗菌药物的耐药性强,多呈广泛耐药。对 CRE 敏感率较高的抗菌药物为多黏菌素和替加环素,大多研究建议使用联合治疗 CRE 严重感染优于单药治疗,但仍存在一定争议<sup>[30-33]</sup>。TUMBARELLO 等<sup>[33]</sup>发现产 KPC 肺炎克雷伯菌感染 30 d 总体死亡率为 42%,单一用药治疗方案病死率明显高于联合用药方案,其中替加环素+多黏菌素+美罗培南联合治疗方案的病死率最低。我国广泛耐药革兰阴性菌(XDR)感染诊治专家共识建议使用以多黏菌素和(或)替加环素为基础的联合用药方案治疗 XDR 肠杆菌科细菌感染<sup>[31]</sup>。目前针对 CRE 的联合治疗常用两药联合方案包括多黏菌素+碳青霉烯类、多黏菌素+替加环素、多黏菌素+磷霉素、替加环素+碳青霉烯类、替加环素+氨基糖苷类、替加环素+磷霉素、磷霉素+氨基糖苷类,三药联合主要为多黏菌素+替加环素+碳青霉烯类。其中,多黏菌素联合碳青霉烯类药物是治疗 CRE 感染最有前景的方案,但仍需进一步研究。

### 3 CRE 感染的控制

2013 年美国疾病控制与预防中心发布的“细菌耐药威胁报告”将 CRE 列为“紧急威胁”的首位。CRE 感染导致患者治疗费用增加,并且病死率很高。2015 年 11 月,美国疾病控制与预防中心更新了“医疗机构 CRE 控制指南”,其中修订 CRE 指肠杆菌科细菌对至少一种碳青霉烯类药物产生耐药,且或产一种酶(最常见为碳青霉烯酶)。面对 CRE 威胁,医疗机构应了解患者 CRE 感染危险因素,采取相应干预措施<sup>[34-35]</sup>,包括手卫生、接触隔离、医务人员培训、最低限度使用侵袭性操作、检出 CRE 时实验室及时通知医护、出院时了解患者 CRE 感染或定植情况以便再次入院后立即鉴别、促进抗菌药物管理、环境卫生、患者和工作人员队列、CRE 筛查、主动监测、氯己定擦浴等。国际上有关 CRE 控制不乏成功经验,其中以以色列在 CRE 防控中所采取的综合措施值得借鉴。

### 4 结束语

CRE 引起的感染对人类威胁越来越大,目前缺乏确认有效的治疗药物。已有的对 CRE 的治疗药物主要是多黏菌素、替加环素、磷霉素及氨基糖苷类。多黏菌素具有较好体外抗菌活性,但临床用药方案尚未确立;替加环素在我国临床可供使用,但其血药浓度低,临床疗效仍未确定;新药研究包括新型头孢菌素、碳青霉烯酶抑制剂、甘酰胺环素等;多项研究表明碳青霉烯类药物联合其他药物的优化治疗方案优于单药治疗,但仍正在探索之中。CRE 感染的具体治疗方案需要结合耐药菌流行病学特征、药敏试验结果、感染部位及严重程度、抗

菌药物的药效学/药动学特点等综合考虑。同时临床需要高度重视 CRE 控制。加强抗菌药物管理和有效控制耐药传播途径是预防 CRE 感染的最佳途径。

### 参考文献

- [1] TEMKIN E, ADLER A, LERNER A, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: biology, epidemiology, and management [J]. *Ann New York Acad Sci*, 2014, 1323(1): 22-42.
- [2] TEO J, CAI Y, TANG S, et al. Risk factors, molecular epidemiology and outcomes of ertapenem-resistant, carbapenem-susceptible *Enterobacteriaceae*: a case-control study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34254.
- [3] NORDMANN P, NAAS T, POIREL L. Global spread of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(10): 1791-1798.
- [4] MACKENZIE F M, FORBES K J, DORAIJOHN T, et al. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Lancet*, 1997, 350(9080): 783.
- [5] GUH A Y, LIMBAGO B M, KALLEN A J. Epidemiology and prevention of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the United States [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(5): 565-580.
- [6] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014 [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1): 9-14.
- [7] BAE I K, KANG H K, JANG I H, et al. Detection of carbapenemases in clinical enterobacteriaceae isolates using the VITEK AST-N202 card [J]. *Infect Chemother*, 2015, 47(3): 167-174.
- [8] BANERJEE P, JAGGI T, HAIDER M, et al. Prevalence of carbapenemases and metallo- $\beta$ -lactamases in clinical isolates of enterobacter cloacae [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(11): DM01-DM02.
- [9] HU F, CHEN S, XU X, et al. Emergence of carbapenem-resistant clinical *Enterobacteriaceae* isolates from a teaching hospital in Shanghai, China [J]. *J Med Microbiol*, 2012, 61(Pt1): 132-136.
- [10] LOGAN L K. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: an emerging problem in children [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(6): 852-859.
- [11] TSAI Y K, FUNG C P, LIN J C, et al. *Klebsiella pneumoniae* outer membrane porins OmpK35 and OmpK36 play roles in both antimicrobial resistance and virulence [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(4): 1485-1493.
- [12] FRANK M K, FADIA D H, WENCHI S, et al. High-level carbapenem resistance in a *Klebsiella pneumoniae* clinical isolate is due to the combination of b/a<sub>ACT-1</sub>  $\beta$ -lactamase production, porin OmpK35/36 insertional inactivation, and

- down-regulation of the phosphate transport porin *phoE* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(10):3396-3406.
- [13] HOBBS E C, YIN X, PAULA B J, et al. Conserved small protein associates with the multidrug efflux pump *AcrB* and differentially affects antibiotic resistance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(41):16696-16701.
- [14] ZHANG R, CAI J C, ZHOU H W, et al. Genotypic characterization and *in vitro* activities of tigecycline and polymyxin B for members of the *Enterobacteriaceae* with decreased susceptibility to carbapenems [J]. *J Med Microbiol*, 2011, 60 (Pt 12):1813-1819.
- [15] MEAGHER A K, AMBROSE P G, GRASELA T H, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of tigecycline [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (Suppl 5):333-340.
- [16] NOSKIN G A. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41 (Suppl 5):S303-314.
- [17] FALAGAS M E, VARDAKAS K Z, TSIVERIOTIS K P, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(1):1-7.
- [18] YAHAV D, LADOR A, PAUL M, et al. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9):1963-1971.
- [19] PRASAD P, SUN J, DANNER R L, et al. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12):1699-1709.
- [20] SOLOMKIN J S, RAMESH M K, CESNAUSKAS G, et al. Phase 2, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community acquired complicated intra-abdominal infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(4):1847-1854.
- [21] NAKAMURA R, TOBA S, TSUJI M, et al. A novel siderophore cephalosporin: IV. *In vivo* efficacy in various murine infection models [C]. Presented at 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2014), Washington, DC: Poster, 2014:5-9.
- [22] MACVANE S H, CRANDON J L, NICHOLS W W, et al. *In vivo* efficacy of humanized exposures of ceftazidime-avibactam in comparison with ceftazidime against contemporary enterobacteriaceae isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11):6913-6919.
- [23] DRAWZ S M, PAPP-WALLACE K M, BONOMO R A. New beta-lactamase inhibitors: a therapeutic renaissance in an MDR world [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58 (4):1835-1846.
- [24] PANKUCH G A, LIN G, KUBO A, et al. Activity of ACHN-490 tested alone and in combination with other agents against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(5):2463-2465.
- [25] 罗晶, 雷兆锦, 李忠东. 含多黏菌素 E 多药联合方案与单药方案的有效性和安全性 Meta 分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(1):33-40.
- [26] LANDERSDORFER C B, NATION R L. Colistin: how should it be dosed for the critically ill? [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(1):126-135.
- [27] FALAGAS M E, GIANOPOULOU K P, KOKOLAKIS G N. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(7):1069-1077.
- [28] SATLIN M J, KUBIN C J, BLUMENTHAL J S, et al. Comparative effectiveness of aminoglycosides, polymyxin B, and tigecycline for clearance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from urine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5893-5899.
- [29] BULIK C C, TESSIER P R, KEEL R A, et al. *In vivo* comparison of CXA-101 (FR264205) with and without tazobactam versus piperacillin-tazobactam using human simulated exposures against phenotypically diverse gram-negative organisms [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1):544-549.
- [30] DAIKOS G L, MARKOGIANNAKIS A, SOULI M, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10(12):1393-1404.
- [31] GROUP C X C W, GUAN X, HE L, 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.
- [32] DAVID VA D, KEITH S K, ELIZABETH A, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(2):115-120.
- [33] TUMBARELLO M, VIALE P, VISCOLI C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy [J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(6):943-950.
- [34] 徐英春, 肖永红, 卓超, 等. 中国碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的流行病学和防控策略 [J]. *中国执业药师*, 2013, 10(4):3-8.
- [35] FRIEDMAN N D, CARMELI Y, WALTON A L, et al. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: a strategic roadmap for infection control [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2017, 38(5):580-594.