

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)

《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

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

DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20200202-00178

一、概述

革兰阴性菌及少数革兰阳性菌对β-内酰胺类抗生素耐药的最重要机制是产生各种β-内酰胺酶。β-内酰胺酶抑制剂能够抑制部分β-内酰胺酶,避免β-内酰胺类抗生素被水解而失活。因此,β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂(简称β-内酰胺酶抑制剂复方制剂)是临床治疗产β-内酰胺酶细菌感染的重要选择。我国临床使用的β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的种类和规格繁多,临床工作者对该类制剂的特点了解参差不齐,临床不合理使用问题比较突出。本编写小组在2015年编写的《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》^[1],在指导和规范临床合理使用此类抗菌药物中发挥了重要作用。随着细菌耐药性的变迁及多个新的酶抑制剂复方制剂应用于临床,为了进一步规范β-内酰胺酶抑制剂复方制剂的临床应用,延缓细菌对其耐药性的发生和发展,专家组特对共识进行了更新。

二、主要β-内酰胺酶及产酶菌流行情况

β-内酰胺酶是由细菌产生的,能水解β-内酰胺类抗生素的一大类酶。β-内酰胺酶种类繁多,有多种分类方法,最主要的分类方法有两种:一是根据β-内酰胺酶的底物、生化特性及是否被酶抑制剂所抑制的功能分类法(Bush分类法),其将β-内酰胺酶分为青霉素酶、广谱酶、超广谱β-内酰胺酶(ESBLs)、头孢菌素酶(AmpC酶)和碳青霉烯酶等;二是根据β-内酰胺酶末端的氨基酸序列特征的分子生物学分类法(Ambler分类法),将β-内酰胺酶分为丝氨酸酶(包括A类、C类酶和D类酶)及金属酶(B类酶)。目前引用较多的是1995年Bush等^[2]基于上述二种方法建立的分类方法,2019年Bush等^[3]又将该分类表进一步完善和细化(表1)。其中临床

意义最大的是下列三类β-内酰胺酶:

1. ESBLs 主要属 2be\2br\2ber 类酶,是由质粒介导的能水解青霉素类、头孢菌素及单环酰胺类等β-内酰胺类抗生素的β-内酰胺酶,其对碳青霉烯类和头霉素类水解能力弱。ESBLs 主要由肠杆菌科细菌产生,以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、变形杆菌最为常见。根据编码基因的同源性,ESBLs 可分为 TEM 型、SHV 型、CTX-M 型、OXA 型和其他型共 5 大类型。

2. AmpC 酶属 C 类酶,通常由染色体介导,可以被β-内酰胺类抗生素诱导。部分由质粒介导,常呈持续高水平表达。其对第一、二、三代头孢菌素水解能力强,但对碳青霉烯类抗生素和第四代头孢菌素的水解能力弱。该酶主要存在于肠杆菌属、柠檬酸杆菌属、普鲁菲登菌属、黏质沙雷菌属和摩根菌属等细菌,非发酵菌中主要见于铜绿假单胞菌。质粒介导的β-内酰胺酶可分为 CMY-2 组、CMY-1 组、MIR-1/ACT-1 组、DHA-1 组和 ACC-1 组等。

3. 碳青霉烯酶是指能水解碳青霉烯类抗生素的一大类β-内酰胺酶,分别属于 Ambler 分子分类中的 A 类、B 类和 D 类酶。A 类、D 类为丝氨酸酶, B 类为金属酶,以锌离子为活性中心。A 类碳青霉烯酶可由染色体介导,也可由质粒介导。前者包括 SME、NMC 和 IMI 酶等,后者包括 KPC 和 GES 酶等。KPC 酶是近年来肠杆菌科细菌尤其是肺炎克雷伯菌对包括碳青霉烯类抗生素在内的几乎所有β-内酰胺类抗生素耐药的最主要机制,我国最常见的是 KPC-2,其对头孢吡肟和头孢他啶的水解能力相对较弱^[4]。A 类碳青霉烯酶可被新型酶抑制剂阿维巴坦、雷利巴坦和法硼巴坦抑制,部分被克拉维酸所抑制,但不被乙二胺四乙酸(EDTA)所抑制^[5]。D 类碳青霉烯酶(OXA 酶),对苯唑西林水解活性强,主

表 1 常见β-内酰胺酶分类及特点,常见酶抑制剂抑酶活性^[3]

分类	分子分类	功能分类	常见类型	分解的抗生素	酶抑制剂抑酶活性						
					克拉维酸	他唑巴坦	舒巴坦	阿维巴坦	法硼巴坦	雷利巴坦	
青霉素酶	A	2a、	PC1	青霉素类	√	√	√	√	√	√	
		2b	TEM-1、TEM-2、SHV-1	青霉素类、窄谱头孢菌素							
		2c	PSE(CARB)	青霉素、羧苄西林							
		2br	TEM-30、SHV72	青霉素类	-	-	-	√	√	√	
超广谱β-内酰胺酶	A	2be	CTX-M、SHV、TEM、PER、VEB等	青霉素类、头孢菌素类	√	√	√	√	√	√	
头孢菌素酶	C	1	染色体介导 AmpC, 质粒介导 CMY, ACT-1, DHA 等	青霉素类、头孢菌素	-	-	-	√	√	√	
OXA 酶	D	2de	OXA-10、OXA-15	青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类	-	-	-	-	-	-	
丝氨酸碳青霉烯酶	A	2f	KPC、SME、NMC-A、GES-2等	青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类	√	√	√	√	√	√	
		D	2df	OXA-48	青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类	-	-	-	√	-	-
		D	2df	OXA-23、OXA-24	青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类	-	-	-	-	-	-
金属酶	B	3a	IMP、VIM、NDM	青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类,除氨基糖苷	-	-	-	-	-	-	
		3b	CphA	碳青霉烯类	-	-	-	-	-	-	

要见于不动杆菌属细菌。包括 OXA-23、OXA-24/OXA-40、OXA-48、OXA-58 和 OXA-51 酶等。目前临床应用的酶抑制剂对其没有很好的抑制作用(除 OXA-48 可被阿维巴坦抑制外),不同 OXA 酶对碳青霉烯类抗生素水解活性不相同,β-内酰胺酶抑制剂的抑酶活性也不同^[6]。B 类碳青霉烯酶(金属酶)能灭活青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类抗生素,但对氨基糖苷水解活性弱,不能被β-内酰胺酶抑制剂所抑制,可被 EDTA 或巯基类化合物抑制。常见于铜绿假单胞菌、不动杆菌属细菌和肠杆菌科细菌,包括 IMP、VIM、GIM、SPM、SIM、NDM 酶等^[7]。

中国细菌耐药监测网(CHINET)数据显示(自 2016 年以来没有常规检测 ESBLs,以头孢噻肟耐药的数据替代),2018 年我国产 ESBLs 大肠埃希菌检出率为 61.8%,与 2013 年的 61.0% 持平。大肠埃希菌所产 ESBLs 基因型 90% 以上为 CTX-M 型,但各地区 CTX-M 的基因亚型分布不一。肺炎克雷伯菌产生的 ESBLs 基因型也以 CTX-M 型为主。据 2018 年 CHINET 数据显示,我国各地区肺炎克雷伯菌的 ESBLs 检出率为 52.9%,较 2013 年的 43.6% 检出率

有所上升^[8-9]。

2018 年 CHINET 数据显示,肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率达到 11.8%,其中肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素耐药已达到 26.3%,主要是产 KPC 型碳青霉烯酶(KPC 酶),绝大多数为 KPC-2(76.5%),在大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,黏质沙雷菌、奇异变形杆菌等肠杆菌科细菌中均有发现,流行地区包括浙江、上海、江苏、湖南、北京、山东等省市。由于产 KPC-2 的菌株常常同时产 ESBLs 和(或)AmpC 酶,甚至同时合并有外膜蛋白缺失,常表现为广泛耐药或全耐药。大肠埃希菌对碳青霉烯类抗生素的耐药率约为 2%,主要由 NDM 介导(52.1%),其中 NDM-5(52.1%)、NDM-1(18.4%)为最主要的 NDM 亚型^[9-10]。

CHINET 近 5 年的监测数据显示,我国碳青霉烯类抗生素耐药鲍曼不动杆菌检出率从 2013 年的 62.8% 上升至 2018 年的 78.1%,OXA-23 是介导鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药的最主要机制。碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌检出率从 2013 年的 27.1% 上升至 2018 年的 30.1%,产金属

β -内酰胺酶是铜绿假单胞菌最主要的耐药机制^[8-9]。

三、三种主要 β -内酰胺酶的检测

根据 β -内酰胺酶的水解底物、水解活性及酶抑制剂的抑酶活性差异,建立了多种 β -内酰胺酶表型检测方法,其对临床合理选用抗菌药物有重要的参考价值,但其检测结果易受多种因素的影响,必要时可采用分子生物学技术进一步确认酶的类型。

1. ESBLs 的检测:通常采用美国临床与实验室标准化研究所(CLSI)推荐的 ESBLs 初筛和表型确证试验,适用于肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、产酸克雷伯菌和奇异变形杆菌,头孢他啶或头孢噻肟,联合克拉维酸后抑菌圈直径扩大 5 mm 或最低抑菌浓度(MIC)下降 8 倍及以上,判断为 ESBLs 阳性。CLSI 建议采用新折点的 β -内酰胺类抗生素,不再需要将 ESBLs 阳性菌株对头孢菌素类、单环酰胺类的氨曲南和青霉素类抗生素的敏感结果修正为耐药。目前 ESBLs 检测仅用于流行病学或院感监测。对头孢尼西、头孢孟多、头孢哌酮等折点没有进行评估的 β -内酰胺类抗生素,如 ESBLs 阳性,应报告为耐药。ESBLs 检测还可采用三维试验、Etest ESBLs 条和自动化仪器等。

2. AmpC 酶的检测:微生物室没有常规开展 AmpC 酶的检测,药敏表型为:三代头孢菌素(头孢他啶、头孢噻肟)和头霉素类(头孢西丁 MIC>8 μ g/ml)耐药、头孢吡肟敏感的菌株,提示去阻遏表达 AmpC 酶或质粒型 AmpC 酶,但 ACC-1 型质粒介导的 AmpC 酶不水解头孢西丁。同时根据 AmpC 酶活性能被氯唑西林和硼酸抑制的特点,可表型筛选 AmpC 酶。头孢西丁三维试验是检测 AmpC 酶的经典方法。质粒型 AmpC 酶还可以用 PCR 等分子生物学技术确认。

3. 碳青霉烯酶的检测:CLSI 推荐碳青霉烯酶表型检测方法主要有:Carba NP 试验、改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)、EDTA 协同碳青霉烯灭活试验(eCIM)。Carba NP 可用于肠杆菌科、铜绿假单胞菌和不动杆菌属细菌碳青霉烯酶的表型检测,对 KPC、NDM、VIM、SPM 和 SME 型碳青霉烯酶具有较好的敏感性和特异性,对 OXA-48 型碳青霉烯酶敏感性低;mCIM 试验用于肠杆菌科和铜绿假单胞菌碳青霉烯酶的表型检测;eCIM 与 mCIM 联合用于区分产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌是产丝氨酸碳青霉烯酶还是金属 β -内酰胺酶。也可联合酶抑制剂(硼酸、EDTA)试验区分肠杆菌科细菌中的丝氨酸碳青

霉烯酶和金属 β -内酰胺酶^[11]。目前已有多种商品化的分子生物学技术如 Xpert Carba-R 用于快速检测常见的碳青霉烯酶基因型包括 KPC、NDM、OXA-48、IMP、VIM^[12]。

四、主要 β -内酰胺酶抑制剂

β -内酰胺酶抑制剂能抑制细菌产生的部分 β -内酰胺酶,常与 β -内酰胺类抗生素联合使用,能使 β -内酰胺环免遭水解,保护 β -内酰胺类抗生素的抗菌活性。临床上常用的 β -内酰胺酶抑制剂主要有:克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦、阿维巴坦、雷利巴坦、法硼巴坦。前三者均含有 β -内酰胺环结构,为不可逆竞争性抑制剂,能抑制除碳青霉烯酶外的大部分 A 类 β -内酰胺酶,但对 B、C、D 类酶的绝大多数没有抑制能力。阿维巴坦和雷利巴坦是属于三乙烯二胺类(DABCOs)的酶抑制剂,不具有 β -内酰胺酶结构,因此不易被水解,具有更加广谱的 β -内酰胺酶抑制作用和可逆的抑酶效果,能够抑制包括碳青霉烯酶在内的 A 类、C 类 β -内酰胺酶。阿维巴坦还对 D 类酶中的 OXA-48 具有抑制作用,但是雷利巴坦无法抑制 OXA-48。法硼巴坦是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,但对包括 OXA-48 在内的 D 类碳青霉烯酶无抑制作用。 β -内酰胺酶抑制剂的出现很大程度上解决了 β -内酰胺类抗生素的耐药问题(表 1)^[3]。

五、 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的组成原则

1. β -内酰胺酶抑制剂复方制剂必须考虑组方和配比的合理性。基本组成原则如下:(1) β -内酰胺类抗生素本身在临床治疗中的地位,细菌对其耐药性增长严重影响了其单独使用的疗效,细菌产生耐药的主要机制是产 β -内酰胺酶,组方中 β -内酰胺酶抑制剂可有效抑制该 β -内酰胺酶,组合后恢复 β -内酰胺类抗生素对产 β -内酰胺酶细菌的抗菌活性。(2) β -内酰胺酶抑制剂具有或不具有抗菌活性,但需阐明 β -内酰胺酶抑制剂对不同 β -内酰胺酶有不同抑制活性,其抑酶谱及保护 β -内酰胺类抗生素不被细菌产生的灭活酶水解的强度。(3) β -内酰胺类抗生素和酶抑制剂均需适当剂量。在已上市的 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂基础上增加新配比的品种,必须有充足依据说明现有配比不能完全满足临床需要,临床前和临床研究结果证明新配比合剂与已上市配比合剂相比,在有效性或安全性上具有临床价值的明显优势和(或)新配比合剂有特殊适应证范围等。(4) β -内酰胺类抗

生素与 β -内酰胺酶抑制剂的药代动力学特征基本吻合,如消除半衰期相近和分布相似,两者在体内的有效浓度能共同维持足够的作用时间,以发挥更好的协同杀菌效果。(5) β -内酰胺类抗生素与 β -内酰胺酶抑制剂药动学/药效学(PK/PD)特性,包括组合后 β -内酰胺类抗生素预测其体内疗效和达到抑菌和杀菌获得的最佳PK/PD指数,以及 β -内酰胺酶抑制剂高于域值(抑制 β -内酰胺酶活性最低浓度)时间占给药间隔百分率($\%T>C_r$)^[13-14]。两者在体内的有效浓度能共同维持足够的作用时间,以发挥更好的 β -内酰胺类抗生素杀菌效果。(6) β -内酰胺类抗生素与酶抑制剂组方后毒理学试验表明合剂与单药相比毒性未显著增加,并且临床研究结果显示联合后不良反应无明显增加。

2.符合酶抑制剂复方制剂组成的原则,目前国内外临床上应用的主要 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂药代动力学参数见表2。

六、主要 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂特点

9种主要的 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂的抗菌活性有一定差异。

1.氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸对肠杆菌科细菌抗菌活性总体不如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦和美罗培南/法硼巴坦,尤其对非发酵抗菌活性更弱,但氨苄西林/舒巴坦对不动杆菌属有较强抗菌活性。

2.替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他

唑巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦和美罗培南/法硼巴坦均有较强的抗假单胞菌活性,但哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦和美罗培南/法硼巴坦对嗜麦芽窄食单胞菌活性低,替卡西林/克拉维酸对不动杆菌属活性差。

3.哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦和美罗培南/法硼巴坦对肠杆菌属细菌抗菌活性强,尤其是头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦和美罗培南/法硼巴坦对产包括KPC酶在内的丝氨酸酶造成的碳青霉烯类抗生素耐药的和产AmpC酶的肠杆菌科细菌有很强的抗菌活性。染色体介导的头孢菌素酶在哌拉西林/他唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦治疗期间可因诱导选择出高产AmpC酶菌株而对其耐药。

4.氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸可用于敏感革兰阳性菌感染的治疗,但替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦和美罗培南/法硼巴坦不作为单纯革兰阳性菌感染的治疗药物,头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦和美罗培南/法硼巴坦对肠球菌无抗菌活性。9种抗菌药物对各种细菌详细的抗菌活性参见表3。

2018年CLSI公布了头孢他啶/阿维巴坦肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌体外药敏纸片扩散法和MIC折点,其折点是基于2.5g,1次/8h,持续滴注2h的给药方案,并提醒抑菌圈直径为18~20mm时可

表2 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂药代动力学参数^a

药物	剂量(g)及用法	血峰浓度($\mu\text{g/ml}$)	清除半衰期(h)	蛋白结合率(%)	原型药物尿排出率(%)
氨苄西林/舒巴坦	2/1, iv	109~150/44~88	1/1	28/38	75~85/75~85
哌拉西林/他唑巴坦	4/0.5, iv	298/34	0.7~1.2/0.7~1.2	30/30	68/80
替卡西林/克拉维酸	3/0.1, iv	324/8.0	1.1/1.1	45/25	60~70/35~45
阿莫西林/克拉维酸	0.5/0.1, iv	32.2/10.5	1.07/1.12		66.5/46.0
	1/0.2, iv	105.4/28.5	0.9/0.9	18/25	77.4/63.8
头孢哌酮/舒巴坦	1/1, iv	236.8/130.2	1.7/1	70~90/38	25/84
	1/0.5, im	64.2/19.0			
头孢他啶/阿维巴坦	2/0.5, iv 2 h	90.4/14.6	2.76/2.71	<10/5.7~8.2	80~90/85
头孢洛扎/他唑巴坦	1/0.5, iv 1 h	65.7/17.8			
(患者)	2/1, iv 1 h	105/26.4	3~4/2~3	16~21/30	>95/>80
美罗培南/法硼巴坦	2/2, iv 3 h	43.4/55.6	1.22/1.68	2/33	40~60/75~95
亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦	0.5/0.5/0.25, iv	104.3/64.0	1/1.2	20/40/22	63/77/>90
(患者)	0.5 h				

注:^a数据来源于各产品说明书;iv为静脉注射;im为肌肉注射

表 3 β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂抗菌作用^[15-16]

细菌	氨苄西林/舒巴坦	阿莫西林/克拉维酸	替卡西林/克拉维酸	哌拉西林/他唑巴坦	头孢哌酮/舒巴坦	头孢他啶/阿维巴坦	头孢洛扎/他唑巴坦	美罗培南/法硼巴坦	亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦
链球菌属	++	+++	+	+	+	+	+	++	++
甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌	++	+++	+	+	+	+	+	++	++
粪肠球菌	++	++	+	+	-	-	-	-	-
屎肠球菌	+	+	-	+	-	-	-	-	-
卡他莫拉菌	+	++	+	+	+	+	+	++	++
流感嗜血杆菌	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
大肠埃希菌	++	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
克雷伯菌属	+	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
肠杆菌属	-	-	+	++	++	+++	+++	+++	+++
铜绿假单胞菌	-	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
嗜麦芽窄食单胞菌	-	-	++	-	++	-	-	-	-
不动杆菌属	++	-	-	+	+++	+	+	+++	+++

注:作用强度:+++:很强作用,++:较强作用,+ :有作用,- :无作用

能会高估耐药性,应测定 MIC 以确定是否耐药。2019 年 CLSI 公布了美罗培南/法硼巴坦肠杆菌科细菌体外药敏纸片扩散法抑菌圈和 MIC 折点,其折点是基于 4 g, 1 次/8 h, 持续滴注 3 h 的给药方案。

七、主要 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂对常见临床细菌感染的治疗作用

根据 CHINET 的耐药监测结果,我国临床分离最常见的革兰阴性菌为肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌。

1. 在肠杆菌科细菌感染中的作用: β -内酰胺酶抑制剂复方制剂对肠杆菌科细菌敏感性良好,有较好临床疗效的是头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦。头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦是产 ESBLs 肠杆菌科细菌治疗的主要药物,用于产 ESBLs 肠杆菌科细菌所致的轻中度感染[包括尿路感染、肝脓肿、胆道感染、腹膜炎、医院获得性肺炎(HAP)等]。在没有继发脓毒症时,可结合药敏结果选用头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦进行治疗^[17]。我国碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦耐药率 15%、大肠埃希菌则高达 71.4%^[18]。耐药主要是产金属酶造成的,对于非产金属酶的肠杆菌科细菌,头孢他啶/阿维巴坦敏感率高,可作为治疗的重要选择。

2. 在鲍曼不动杆菌感染中的作用:舒巴坦、氨

苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等对不动杆菌属细菌有一定的抗菌活性,药敏结果提示敏感时均可以使用。2018 年 CHINET 监测显示不动杆菌属细菌对头孢哌酮/舒巴坦耐药率 49.7%,氨苄西林/舒巴坦耐药率 69.2%^[14]。头孢哌酮与舒巴坦在体外对不动杆菌属细菌存在明显的协同抗菌活性,敏感性优于氨苄西林/舒巴坦。因舒巴坦对不动杆菌属细菌有很好的抗菌活性,在多重耐药、广泛耐药及全耐药不动杆菌属细菌感染的治疗时含舒巴坦的复合制剂是重要选择。治疗不动杆菌属细菌感染时应使用足够剂量的舒巴坦,我国药典规定每天不超过 4 g, 国外推荐对多重耐药株感染治疗时可加量至每天 6~8 g, 甚至更高剂量^[19]。

3. 在铜绿假单胞菌感染中的作用:具有抗假单胞菌活性的酶抑制剂复方制剂包括:哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/阿维巴坦。2018 年 CHINET 监测显示耐药率分别为 16.7%、35.9%、17.1%、9.2%^[9]。临床使用较多的是哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦,是铜绿假单胞菌所致感染的重要选择^[20]。头孢他啶/阿维巴坦对部分头孢他啶耐药铜绿假单胞菌也有抗菌活性,药敏敏感时可以选择。对于非多重耐药铜绿假单胞菌感染的患者可单药治疗,对多重耐药铜绿假单胞菌感染或重症患者常需与氨基糖苷类抗生素或氟喹诺酮类抗菌药物联合使用。

4. 在嗜麦芽窄食单胞菌感染中的作用:头孢哌

酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸可用于嗜麦芽窄食单胞菌敏感株所致感染的治疗,耐药率分别为 12.3% 和 22.6%。对于病情较重的患者常需要联合治疗,临床应用的联合治疗方案通常以磺胺甲噁唑-甲氧苄啶(SMZ-TMP)为基础,联合的抗菌药物可以是敏感的 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(国内多用头孢哌酮/舒巴坦,国外多用替卡西林/克拉维酸);亦可选用喹诺酮类或替加环素联合 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂^[21]。

5. 在常见革兰阳性菌感染中的作用:常用酶抑制剂复方制剂中,氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸可经验性用于革兰阳性菌感染的治疗,对链球菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌、肠球菌有一定抗菌活性。因链球菌、肠球菌对 β -内酰胺类抗生素耐药主要机制不是产生 β -内酰胺酶,酶抑制剂复方制剂抗菌活性与母体抗菌活性相当。甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌对青霉素耐药的机制为产生青霉素酶,因此氨苄西林/舒巴坦、阿莫西林/克拉维酸可以作为该类细菌感染的目标治疗。部分酶抑制剂复方制剂在临床使用时抗菌谱能兼顾部分革兰阳性菌(表 3),但一般不用于革兰阳性菌感染的目标治疗。

八、主要 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂在常见临床感染部位抗感染治疗中的作用

1. 肺炎:社区获得性肺炎(CAP)的主要病原菌为肺炎链球菌、非典型病原体(支原体、衣原体、军团菌)、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌等。CAP 强调遵循指南的规范治疗,阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦可以联合大环内酯类作为没有铜绿假单胞菌感染高危因素的 CAP 的抗菌治疗方案。阿莫西林/克拉维酸的口服剂型可以作为轻症 CAP 的初始治疗选择,亦可作为静脉治疗后的序贯。有铜绿假单胞菌感染高危因素的患者需要选择抗假单胞菌 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(主要为头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦)单药或联合治疗。铜绿假单胞菌感染高危因素包括有反复住院史、90 d 内或频繁(≥ 4 次/年)抗菌药物使用史、病情严重(FEV1 $< 30\%$)、糖皮质激素使用(> 10 mg/d 泼尼松,2 周以上)^[22]。

HAP 和呼吸机相关性肺炎(VAP)常见病原菌包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌等。HAP 非危重症患者如果没有耐药危险因素可以选用酶抑制剂复方制剂的单药治疗;如阿莫西林/克拉维酸,哌拉西林/他唑巴坦,

头孢哌酮/舒巴坦等。如果有耐药危险因素,通常需要抗铜绿假单胞菌 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶/阿维巴坦)。如果为重症患者,则一开始就应该考虑联合治疗。VAP 通常认为就是重症患者,关键是是否存在耐药菌感染的危险因素:没有危险因素者采用酶抑制剂复方制剂如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦;如果存在耐药危险因素,则应开始时即采用联合治疗方案^[23]。碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌所致感染需要根据体外药敏情况选择抗菌药物。

对于社区发病的无耐药菌高危因素的吸入性肺炎患者,需要覆盖链球菌及厌氧菌,可以考虑选择阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦等。对于 HAP 中有吸入因素的患者,抗菌药物选择时应该遵循 HAP 的治疗原则并强调对厌氧菌的覆盖,头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦可以作为重要选择。

2. 腹腔感染:腹腔感染(IAI)包含腹腔内所有感染,可表现为局部感染(如阑尾炎)、弥漫性炎症波及整个腹膜(腹膜炎)或脓肿。根据感染波及的范围一般分为非复杂性和复杂性腹腔感染(cIAI),cIAI 可分为社区获得性和院内获得性两类。轻中度的社区获得性腹腔感染主要由单一的革兰阴性菌所致,重度腹腔感染多为复数菌的混合感染;院内获得性腹腔感染,主要是革兰阳性菌与革兰阴性菌的混合感染^[24]。最常见的革兰阴性菌为肠杆菌科细菌如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌,其次为铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌;革兰阳性菌中以肠球菌属和金黄色葡萄球菌多见,厌氧菌、真菌常见于有脏器穿孔者。分枝杆菌较少见。近年来,随着临床上侵入性诊疗操作增加、肿瘤化疗及器官移植等免疫低下人群增多及长期广谱抗菌药物的使用,耐药菌株在腹腔感染患者中的分离率呈明显上升趋势。

只要怀疑是腹腔感染就应在积极采集相关病原学标本送检后,尽早进行经验性抗菌治疗。如有积脓或病灶,还应积极进行脓液引流或外科干预祛除感染灶^[25]。

社区获得性轻中度胆道感染,若有产 ESBLs 细菌感染高风险,可用哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、碳青霉烯类抗生素单药治疗。继发性腹膜炎推荐可同时覆盖革兰阴性菌和厌氧菌的抗菌药物,如 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂或碳青霉烯类抗

生素。对复杂性腹腔感染哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦有效,可应用于治疗产 ESBLs 细菌的感染。与现有 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂相比,头孢他啶/阿维巴坦可用于常见耐药革兰阴性菌(除外不动杆菌属)所致的复杂性腹腔感染的治疗,但不能用于产金属碳青霉烯酶细菌感染的治疗。美罗培南/法硼巴坦与亚胺培南-西司他丁/雷利巴坦也可用于治疗产 KPC 酶、AmpC 酶、ESBLs 酶的肠杆菌科细菌感染及假单胞菌感染的治疗^[26]。

3. 血流感染:血流感染中,流行病学研究显示革兰阴性菌逐渐占主要地位,包括大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌属细菌等。在高度怀疑菌血症时,首先需要尽快明确导致血流感染的原发感染灶,积极处理原发感染灶是控制血流感染的首要措施。明确感染灶的同时需要第一时间给予经验性抗感染药物,结合疾病严重程度、感染部位、流行病学、前期抗菌药物使用情况等选择能够覆盖可能病原菌的抗菌药物^[27]。目前认为对于脓毒症、免疫功能低下、中性粒细胞缺乏的患者,应经验性覆盖多重耐药的革兰阴性菌,如产 ESBLs 肠杆菌科细菌、不动杆菌属细菌、铜绿假单胞菌等。碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等酶抑制剂复方制剂是较好的选择,进一步结合临床疗效和药敏结果调整抗菌药物。

明确致病菌后的目标性治疗,具有重要意义。按照不同的病原体采取针对性治疗。最新的研究显示,对于明确 ESBLs 阳性的肠杆菌科细菌引起的血流感染,哌拉西林、他唑巴坦的疗效劣于美罗培南,提示碳青霉烯类抗生素可作为首选。对于碳青霉烯类抗生素耐药的革兰阴性菌(CR-GNRs)引起的血流感染,包括耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE),耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB),耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)等,需要根据药敏、原发感染灶等情况选择抗菌药物,常需联合治疗。头孢他啶/阿维巴坦,对于产 KPC-2 肠杆菌科细菌感染具有良好的效果,但对于金属酶无效。鉴于我国大部分碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌主要产 KPC-2 酶,可以考虑选择头孢他啶/阿维巴坦治疗^[28],同时建议进行具体酶型检测。

4. 尿路感染:革兰阴性杆菌为尿路感染常见致病菌,以大肠埃希菌最常见。80%以上的急性非复杂性尿路感染由大肠埃希菌引起,复杂性尿路感染仍以大肠埃希菌为主,但比例仅占 30%~50%,而肠

球菌属、克雷伯菌属、变形杆菌属细菌、铜绿假单胞菌等比例升高。长期留置导尿管、反复使用广谱抗菌药物、长期应用激素或免疫抑制剂的患者,真细菌性尿路感染比例增多。

β -内酰胺类抗生素/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂对产 ESBLs 细菌有良好的抗菌活性,被广泛应用于尿路感染的治疗。经验性治疗需评估患者是否有产 ESBLs 细菌感染的高危因素,急性单纯性下尿路感染病情较轻,初次发作的患者可选择口服阿莫西林/克拉维酸;急性上尿路感染建议静脉给药,轻症患者可选择阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦,中重度感染或合并全身症状患者可选择哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦治疗。有铜绿假单胞菌感染高危因素患者,哌拉西林/他唑巴坦和头孢哌酮/舒巴坦也能较好覆盖。新的 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南/雷利巴坦在上市前进行的复杂性尿路感染或急性肾盂肾炎 III 期 RCT 研究^[29],疗效肯定,尽管这些新型复方制剂对碳青霉烯耐药菌如耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)、CRPA 有着较好抗菌活性,但对于产金属酶的碳青霉烯耐药大肠埃希菌(CREC)无效,故不推荐常规用于尿路感染的经验治疗,建议基于体外药敏选择用于碳青霉烯耐药菌感染的目标治疗。

尿路感染的目标治疗中,针对产 ESBLs 肠杆菌科细菌或铜绿假单胞菌,优先选择哌拉西林/他唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦,CRPA 可根据药敏选择两种药物的联合治疗,也可选择头孢他啶/阿维巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦;治疗鲍曼不动杆菌感染,可选择含舒巴坦的 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂如头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦治疗,XDR 菌往往需要联合其他抗菌药物;治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染,可选择头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸;一旦大肠埃希菌对碳青霉烯类抗生素耐药,70~80%以上的菌株产金属酶,除非体外药敏显示敏感,应避免使用头孢他啶/阿维巴坦^[30],美罗培南/法硼巴坦和亚胺培南/雷利巴坦用于 CREC 尿路感染的治疗。

急性肾盂肾炎疗程一般需 ≥ 14 d(2~4 周),体温正常后可序贯口服抗菌药物。慢性肾盂肾炎疗程常需 4~6 周,必要时可联合用药或间断治疗 2~3 个疗程。无症状菌尿一般不需治疗,若为妊娠妇女,可予阿莫西林/克拉维酸口服 3~5 d;对于拟行尿路操作或手术的无症状菌尿者,也建议给予阿莫西

林/克拉维酸或其他抗菌药物。

5. 中枢神经系统感染:社区获得性中枢神经系统感染常见病原学为肺炎链球菌、B 族链球菌、脑膜炎奈瑟球菌、流感嗜血杆菌、李斯特菌以及厌氧菌(脑脓肿);而医院获得性感染常见病原学为凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌。虽然部分 β -内酰胺类抗生素可以通过增加剂量(如氨苄西林、哌拉西林、美罗培南)以达到治疗中枢神经系统感染需要的有效浓度,但由于克拉维酸、他唑巴坦在脑脊液中的浓度较低(AUCCSF/AUCS<10%)^[31],因此阿莫西林/克拉维酸、哌拉西林/他唑巴坦、头孢洛扎/他唑巴坦一般不用于治疗社区获得性中枢神经系统感染。头孢哌酮不易通透血脑屏障,舒巴坦常规剂量给药在脑脊液中也无法达到治疗浓度^[31],但由于舒巴坦对鲍曼不动杆菌有较好的体外抗菌活性,并且随着舒巴坦剂量的增加脑脊液中的浓度也明显增加^[32],因此由碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌引起的中枢神经系统感染可使用高剂量舒巴坦(每天剂量 8 g 或更高的剂量)制剂治疗^[33]。现已有使用高剂量氨苄西林/舒巴坦(每日舒巴坦剂量 8 g+氨苄西林 16 g)成功治疗碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌中枢神经系统感染病例^[34]。目前阿维巴坦和法硼巴坦在人体脑脊液中的浓度尚缺乏相关研究数据,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研究头孢他啶/阿维巴坦的抗菌活性表明,阿维巴坦在兔子脑脊液的 AUC 为血清 AUC 的 38%^[35]。临床亦有使用头孢他啶/阿维巴坦成功治疗产 KPC 碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌中枢神经系统感染的病例^[36]。因此头孢他啶/阿维巴坦在中枢神经系统感染中的应用值得期待。

6. 粒缺伴发热:目前我国中性粒细胞缺乏伴发热的患者细菌病原体分布,常见的革兰阴性菌:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌,非发酵菌在革兰阴性菌中占较大比例,尤其是 90 d 内应用过碳青霉烯类抗生素的;常见革兰阳性菌:凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)、肠球菌(包括 VRE)、链球菌属细菌。中性粒细胞缺乏(粒缺)伴发热患者是一组特殊的疾病人群。由于免疫功能低下,感染的症状和体征常不明显,病原菌及感染灶不易明确,发热可能是感染的唯一征象。如不及时给予恰当的抗菌治疗,感染相关的病死率高。根据《中国

中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》^[37],将粒缺伴发热患者分为高危和低危组。在感染危险度和耐药评估后应立即(IDSA 指南指出 2 h 内)进行经验性抗菌治疗。旨在覆盖可引起严重并发症或威胁生命的最常见和毒力较强的病原菌,直至获得准确的病原学培养结果。经验性抗菌药物的选择标准:具杀菌活性,抗假单胞菌活性,安全性良好,需注意与治疗原发病药物(如造血系统肿瘤的化疗药物、免疫抑制剂等)之间不存在不良反应的叠加。高危患者静脉应用的抗菌药物必须是能覆盖铜绿假单胞菌和其他耐药革兰阴性菌的广谱抗菌药物。如临床表现为轻、中度感染,不确定有无耐药菌定植或此前无耐药菌感染的患者,可给予 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦);抗假单胞菌头孢菌素(头孢吡肟、头孢他啶)。如临床表现为重度感染,存在耐药菌定植或有耐药菌感染病史者,选择抗假单胞菌 β -内酰胺类联合氨基糖苷类或喹诺酮类或 β -内酰胺类中的碳青霉烯类(亚胺培南-西司他丁、美罗培南、帕尼培南/倍他米隆)。既往有产 ESBLs 菌定植或感染史的重症感染患者,可选择碳青霉烯类抗生素。既往有产 CRE 或耐药非发酵菌定植或感染史者,结合药敏可选择 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(如头孢他啶/阿维巴坦)联合磷霉素、替加环素等。对于低危患者,其初始治疗可以接受口服或静脉注射经验性抗菌药物治疗。推荐口服环丙沙星、阿莫西林/克拉维酸、左氧氟沙星或莫西沙星。同时根据病情变化,感染部位以及培养结果调整抗菌药物。粒缺发热治疗的疗程至少覆盖中性粒细胞缺乏期间,直至 ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 。

九、酶抑制剂复方制剂的管理

酶抑制剂复方制剂的管理包括医院采购目录品种优化和酶抑制剂复方制剂的合理应用。

我国由于历史原因,批准了 30 余种酶抑制剂复方制剂上市,其中许多种配伍、配比和推荐剂量不合理。因此,医院在确定采购目录时,应注意选取符合以下标准的主流品种:(1)配伍、配比和推荐剂量合理;(2)抗菌活性、药动学特性和安全性优;(3)循证证据充分;(4)被权威指南推荐的品种。同时,随着革兰阴性菌耐药形势日益严峻,应适时引入治疗广泛耐药革兰阴性菌感染的新酶抑制剂复方制剂以满足临床需要。

酶抑制剂复方制剂的应用需注意:(1)严格掌握其适应证,应主要用于产 β -内酰胺酶菌株感染或

混合感染;(2)选用主流品种;(3)酶抑制剂复方制剂的抗菌活性、药动学特性存在差异,应根据患者感染部位、病原体等因素,选择合适药物。

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)

执笔者(按姓氏拼音排序):杜小幸(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科),吕晓菊、曲俊彦(四川大学华西医院感染科),施毅(解放军东部战区总医院呼吸与危重症医学科),孙爱宁(苏州大学附属第一医院血液科),王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所),谢剑锋(东南大学附属中大医院重症医学科),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),杨毅(东南大学附属中大医院重症医学科),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),周华(浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科),周志慧(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科),卓越(广州医科大学广州呼吸健康研究院)

《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》编写组成员名单(按姓氏拼音排序):陈佰义(中国医科大学附属第一医院感染科),陈新石(《中华医学杂志》编辑部),杜小幸(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科),胡必杰(复旦大学附属中山医院),胡欣(北京医院药剂科),刘又宁(解放军总医院呼吸与危重症医学科),吕晓菊(四川大学华西医院感染科),倪语星(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科),瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科),曲俊彦(四川大学华西医院感染科),邱海波(东南大学附属中大医院重症医学科),施毅(解放军东部战区总医院呼吸与危重症医学科),孙爱宁(苏州大学附属第一医院血液科),史录文(北京大学药学院),王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所),王辉(北京大学人民医院检验科),王睿(解放军总医院临床药理研究室),吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科),谢灿茂(中山大学附属第一医院呼吸与危重症医学科),谢剑锋(东南大学附属中大医院重症医学科),徐英春(中国医学科学院北京协和医院检验科),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),杨毅(东南大学附属中大医院重症医学科),俞云松(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科),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),周建英、周华(浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科),钟南山、卓越(广州医科大学广州呼吸健康研究院),翟所迪(北京大学第三医院药剂科),宗志勇(四川大学华西医院感染科),周志慧

(浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科)

利益冲突 所有作者及编写组成员均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂合剂临床应用专家共识编写委员会.β-内酰胺类抗生素/β-内酰胺酶抑制剂合剂临床应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(48): 3887-3894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.48.003.
- [2] Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β-lactamases and its correlation with molecular structure[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39(6), 1211-1233. DOI: 10.1128/aac.39.6.1211.
- [3] 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.
- [4] Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β-lactamases[J]. Clin Microbiol Rev, 2007, 20(3): 440-458. DOI: 10.1128/CMR.00001-07.
- [5] Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β-lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(3): 969-976. DOI: 10.1128/AAC.01009-09.
- [6] Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(3): 373-383. DOI: 10.1093/jac/dki482.
- [7] Cornaglia G, Giamarellou H, Rossolini GM. Metallo-β-lactamases: a last frontier for β-lactamase[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(5): 381-393. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70056-1.
- [8] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365-374.
- [9] Hu F, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38: 2275-2281. DOI: 10.1007/s10096-019-03673-1.
- [10] Wang Q, Wang X, Wang J, et al. Phenotypic and genotypic characterization of carbapenem-resistant enterobacteriaceae: data from a longitudinal large-scale CRE study in China (2012-2016)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S196-S205. DOI: 10.1093/cid/ciy660.
- [11] Tsakris A, Poulou A, Pournaras S, et al. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo-beta-lactamases and class A KPC carbapenemases in Enterobacteriaceae clinical isolates[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65: 1664-1671. DOI: 10.1093/jac/dkq210.
- [12] Miller S, Humphries RM. Clinical laboratory detection of carbapenem-resistant and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(8): 705-717. DOI: 10.1080/14787210.2016.1206815.
- [13] Singh R, Kim A, Tanudra MA, et al. Pharmacokinetics / pharmacodynamics of a beta-lactam and beta-lactamase inhibitor combination: a novel approach for aztreonam / avibactam [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(9): 2618-2626. DOI: 10.1093/jac/dkv132.
- [14] Berkhout J, Melchers MJ, van Mil AC, et al. Pharmacodynamics of ceftazidime and avibactam in neutropenic mice with thigh or lung infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 60(1): 368-375. DOI: 10.1128/AAC.01269-15.
- [15] Noval M, Banoub M, Claeys KC, et al. The battle is on: new

- Beta-lactams for the treatment of multidrug-resistant gram-negative organisms[J]. *Curr Infect Dis Rep*,2020,22(1):1. DOI: 10.1007/s11908-020-0710-9.
- [16] Tehrani KHME, Martin NI. β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations: an update[J]. *Medchemcomm*, 2018, 9(9): 1439-1456. DOI: 10.1039/c8md00342d.
- [17] 周华,李光辉,陈佰义,等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染应对策略专家共识[J]. *中华医学杂志*,2014,94(24): 1847-1856. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.24.003.
- [18] Yin D, Wu S, Yang Y, et al. Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the in vitro activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against clinical isolates of enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(4). pii: e02431-18. DOI: 10.1128/AAC.02431-18.
- [19] 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*,2012,92(2):76-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.02.002.
- [20] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2014,37(1): 9-15. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2014.01.005
- [21] 周华,李光辉,卓超,等. 中国嗜麦芽窄食单胞菌感染诊治与防控专家共识[J]. *中华医学杂志*,2013,93(16):1203-1213. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.16.002.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(2):133-164. DOI: 10.1086/649554.
- [25] Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections[J]. *World J Emerg Surg*,2017,12:29. DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6.
- [26] 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.
- [27] Giannella M, Bartoletti M, Gatti M, et al. Advances in the therapy of bacterial bloodstream infections[J]. *Clin Microbiol Infect*,2020,6(2):158-167. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.11.001.
- [28] Tumbarello M, Trecarichi EM, 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. DOI: 10.1093/cid/ciy492.
- [29] Naber KG, Wagenlehner FME. Novel antibiotics in the treatment of urinary tract infections[J]. *Eur Urol Focus*,2019, 5(1):10-12. DOI: 10.1016/j.euf.2018.11.012.
- [30] Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2016, 29(6): 583-594. DOI: 10.1097 / QCO. 0000000000000314.
- [31] Crass RL, Pai MP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of β -lactamase inhibitors[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(2): 182-195. DOI: 10.1002/phar.2210.
- [32] Fass RJ, Gregory WW, D'Amato RF, et al. In vitro activities of cefoperazone and sulbactam singly and in combination against cefoperazone-resistant members of the family Enterobacteriaceae and nonfermenters[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1990, 34(11): 2256-2259. DOI: 10.1128 / aac.34.11.2256.
- [33] Nau R, Sörgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. *Clin Microbiol Rev*,2010, 23(4):858-883. DOI: 10.1128/CMR.00007-10.
- [34] Cawley MJ, Suh C, Lee S, et al. Nontraditional dosing of ampicillin-sulbactam for multidrug-resistant acinetobacter baumannii meningitis[J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22(4): 527-532. DOI: 10.1592/phco.22.7.527.33676.
- [35] 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.
- [36] Gofman N, To K, Whitman M, et al. Successful treatment of ventriculitis caused by Pseudomonas aeruginosa and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae with i. v. ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(13): 953-957. DOI: 10.2146 / ajhp170632.
- [37] 黄晓军,刘开彦,闫晨华,等. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016; 37(5): 353-360. DOI: 10.3760 / cma. j. jssn. 0253-2727. 2016.05.001.

(收稿日期:2020-02-02)

(本文编辑:陈新石)