

【参考文献】

- [1] Grundmann H, Glasner C, Albiger B, et al. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(2): 153-163.
- [2] 周冉,方玉婷,苏丹,等.儿童耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染治疗药物研究进展[J].中国感染控制杂志,2022,21(2):204-208.
- [3] 胡月,王涛,罗小丽.我国儿童耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染的研究进展[J].中国抗生素杂志,2023,48(10):1096-1104.
- [4] 郭燕,胡付品,朱德妹,等.儿童临床分离碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的耐药性变迁[J].中华儿科杂志,2018,56(12):907-914.
- [5] Chiotis K, Tamma P D, Flett K B, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in children[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12): e01440-17.
- [6] Ambler RP. The structure of beta-lactamases[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1980, 289(1036): 321-331.
- [7] Bush K, Fisher J F. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β-lactamases from gram-negative bacteria[J]. Annu Rev Microbiol, 2015, 65(1): 455-478.
- [8] Wassef M, Abdelhaleem M, Abdulrahman E, et al. The role of ompk35, ompk36 oprins, and production of β-lactamases on imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates, Cairo, Egypt[J]. Microb Drug Resist, 2015, 21(6): 577-580.
- [9] Routh MD, Zalucki Y, Su CC, et al. Efflux pumps of the resistance-nodulation-division family: a perspective of their structure, function, and regulation in gram-negative bacteria[J]. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol, 2018, 77(1): 109-146.
- [10] Balkan II, Aygun G, Aydin S, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival[J]. Int J Infect Dis, 2014, 26(1): 251-56.
- [11] Tuon FF, Graf ME, Merlini A, et al. Risk factors for mortality in patients with ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. Braz J Infect Dis, 2017, 21(1): 1-61.
- [12] Chinese Xdr Consensus Working Group. 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(Suppl 1): S 15-25.
- [13] Kwa A, Kasiakou SK, Tam VH, et al. Polymyxin B: similarities to and differences from colistin (polymyxin E) [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(4): 811-821.
- [14] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会,中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会.多黏菌素临床应用中国专家共识[J].中华危重病急救医学,2019,31(10):1194-1198.
- [15] Zusman O, Avni T, Leibovici L, et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 57(10): 5104-5111.
- [16] Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, et al. In vitro and *in vivo* antibacterial activities of a novel glycylcycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 44(5): 718-724.
- [17] Falagas ME, Vardakas KZ, Tsivriiotis KP, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 44(1): 1-7.
- [18] 黄茹润,宋沧桑,赖泳,等.碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染治疗的研究进展[J].中国药物评价,2020,37(6):428-431.
- [19] Grabein B, Ebenhoch M, Kuhnen E, et al. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Infections with multi-resistant Gram-negative rods-ESBL producers, carbapenemase producing Enterobacteriaceae, carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii[J]. GMS Infect Dis, 2020, 8(1): 4.
- [20] Cancelli F, Oliva A, De Angelis M, et al. Role of double-carbapenem regimen in the treatment of infections due to carbapenemase producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a single-center, observational study [J]. Biomed Res Int, 2018, (1): 2785696.
- [21] Van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/ avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(2): 234-241.
- [22] Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥ 3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(9): 920-928.
- [23] Wunderink RG, Giannarelos-Bourboulis EJ, Rahav G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: the TANGO II randomized clinical trial[J]. Infect Dis Ther, 2018, 7(4): 439-455.
- [24] Alosaimy S, Jorgensen S, Lagnf A M, et al. Realworld multicenter analysis of clinical outcomes and safety of meropenem-vaborbactam in patients treated for serious gram-negative bacterial infections[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(3): ofaa051.
- [25] Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, et al. Activity of imipenem with relebactam against Gram-negative pathogens from New York City[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(8): 5029-5031.
- [26] Motsch J, Murta OC, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(9): 1799-1808.

【收稿日期】 2024-07-27 【修回日期】 2024-10-22



中国病原生物学杂志

ZHONGGUO BINGYUAN SHENGWUXUE ZAZHI

2024年12月第19卷第12期 (总第216期)(卷终) Dec. 2024 Vol. 19, No. 12

国家疾病预防控制局主管
中华预防医学会主办
山东省寄生虫病防治研究所

GPB

JOURNAL OF
PATHOGEN BIOLOGY

中文核心期刊(基础医学类)
中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊
中国科技核心期刊
中国生物医学类核心期刊
RCCSE中国核心学术期刊
科技期刊世界影响力指数(WJCI)报告收录期刊
中国科技论文统计源期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊
《中国核心期刊(遴选)数据库》收录期刊



中华预防医学会系列杂志
SERIAL JOURNAL OF CHINESE PREVENTIVE MEDICINE ASSOCIATION



10.10日世界精神卫生日

世界卫生组织认为，精神卫生是指一种健康状态，在这种状态中，每个人都能认识到自身潜力，能够适应正常的生活压力，并能够为其居住的社区做出贡献。

公益广告

并建议与多黏菌素、碳青霉烯类或磷霉素等其他药物联合使用^[17]。有关替加环素治疗 CRE 感染的疗效和安全性的系统评价及 Meta 分析表明,相较于单药方案和标准剂量方案,替加环素联合治疗和高剂量方案在治疗 CRE 愄染方面显示出更高的有效性^[18]。这进一步证明,为了提升治疗效果,替加环素与其他药物的联合使用是治疗 CRE 愄染的关键策略。

3.3 碳青霉烯类 尽管碳青霉烯类药物在 CRE 愄染方面存在挑战,但其在临床治疗中仍占据重要地位。特别是在重症 CRE 愄染的治疗中,基于碳青霉烯类的联合治疗方案被普遍视为首选方法。为了提升治疗效果,可以采取增加剂量和延长输注时间的策略。多项研究显示,在碳青霉烯类药物对 CRE 的最小抑菌浓度(MIC)不高于 8 mg/L 时,采用包含碳青霉烯类的联合治疗方案通常比不含碳青霉烯类的方案更为有效^[19]。然而,当 MIC 超过 8 mg/L 时,推荐替加环素和多黏菌素联合用药以增强治疗效果。

双碳青霉烯类联合治疗方案通常包括厄他培南与亚胺培南(或美罗培南、多利培南)的联合应用。由于厄他培南与 KPC 酶具有较高的亲和力,它能有效消耗这些酶,因此被视为一种“自杀性”抑制剂^[20]。

在实施双碳青霉烯类联合治疗方案时,给药方法和剂量的选择需特别谨慎。一般建议在使用第二种碳青霉烯类药物前的 30~60 min 内先给予厄他培南。这样可以确保厄他培南有足够的时问与 KPC 酶结合,为随后的碳青霉烯类药物发挥最佳疗效创造条件。通过这种精心设计的治疗策略,能够更有效地应对耐药性感染,提高患者的治愈率。

除了药物治疗外,其他治疗策略也在不断探索中。例如,免疫治疗和噬菌体疗法在某些情况下显示出潜在的治疗效果。免疫治疗通过增强患者的免疫反应来对抗感染,而噬菌体疗法则是利用特定的病毒来感染并杀死细菌。尽管这些方法在儿童 CRE 愄染中的应用尚处于早期阶段,但它们为未来治疗提供了新的思路。

4 新型治疗方案探索

近年来,随着耐药菌问题的日益严重,新药研发成为解决耐药性问题的重要途径。目前,一些新型抗生素和非抗生素类药物正在开发中,它们针对耐碳青霉烯类肠杆菌的特定耐药机制,具有潜在的治疗效果。例如,新型 β-内酰胺酶抑制剂与现有抗生素联合使用。此外,一些研究聚焦于开发针对耐药菌生物膜的药物,以提高抗生素的渗透性和杀菌效果。

4.1 头孢他啶/阿维巴坦 阿维巴坦,作为一种 β-内酰胺酶抑制剂,其主要作用机制在于与细菌的青霉素结合蛋白(PBP)结合并抑制细胞壁的活性。该抑制作用通过可逆地与丝氨酸-β-内酰胺酶结合,因此阿维巴坦对多数 KPC 和 OXA-48 类碳青霉烯酶表现出显著的活性^[21]。阿维巴坦与其他 β-内酰胺酶抑制剂相比,优势在于其独特的化学结构和作用机制。首先,阿维巴坦对多种 β-内酰胺酶具有更强的抑制能力,尤其是对一些广谱 β-内酰胺酶和超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)表现出更高的亲和力。这使得阿维巴坦在治疗多重耐药菌感染方面具有显著的优势。其次,阿维巴坦的药代动力学特性使其在体内分布广泛,能够有效穿透细胞壁,达到更高的组织浓度。这意味着阿维巴坦在治疗一些复杂感染,如腹腔感染和骨关节感染时,具有更好的疗效。此外,阿维巴坦的毒性较低,临床试验显示其

耐受性良好。与其他 β-内酰胺酶抑制剂相比,阿维巴坦引起的不良反应较少,尤其是神经系统和胃肠道不良反应的发生率较低。这使得阿维巴坦在长期使用或对其他 β-内酰胺酶抑制剂不耐受的患者中具有更高的适用性。最后,阿维巴坦与多种 β-内酰胺类抗生素具有良好的协同作用。这种协同作用不仅增强了抗生素的疗效,还可能减缓细菌耐药性的产生,从而延长抗生素的使用寿命。2019 年 3 月,头孢他啶/阿维巴坦组合药物获得 FDA 批准,用于治疗儿童腹腔感染和尿路感染^[22]。该批准为儿科患者提供了新的治疗方案,特别是在应对多重耐药菌感染时,头孢他啶/阿维巴坦组合药物的批准具有重要的临床意义。

4.2 美罗培南-瓦博巴坦 瓦博巴坦是一种创新的 β-内酰胺酶抑制剂,对某些特定类型的 β-内酰胺酶展现出显著的抑制作用。具体而言,瓦博巴坦对 A 类和 C 类 β-内酰胺酶具有较强的抗菌活性,这表明它能有效抑制这些酶的活性,进而增强抗生素的效力。然而,瓦博巴坦对 D 类 OXA 酶的活性相对有限,对 MBL 的抗菌活性几乎可以忽略不计。尽管存在这些局限性,瓦博巴坦于 2017 年 8 月获得了 FDA 的批准,用于治疗成人复杂性尿路感染(cUTI),包括肾盂肾炎等严重感染。

瓦博巴坦的一个显著特性是它能降低美罗培南对产 ESBLs、KPC 类 CRE 的最小抑菌浓度。这一作用使得原本对美罗培南耐药的菌株重新变得敏感,从而恢复了美罗培南的抗菌活性。Tango II 试验是一项关键的临床研究,它评估了美罗培南-瓦博巴坦与碳青霉烯类、氨基糖苷类、多粘菌素、替加环素等药物在治疗严重 CRE 愄染时的疗效和安全性^[23]。研究结果显示,美罗培南-瓦博巴坦的联合疗法在临床疗效上更为优越,并且显示出较低的肾毒性风险。

此外,ALOSAIMY 等人进行的一项多中心回顾性研究进一步证实了瓦博巴坦在治疗主要由 CRE 引起的各类感染时,临床成功率达到 70%^[24]。这一结果表明,美罗培南-瓦博巴坦可以作为一种有效对抗 CRE 愄染的新选择,为临床医生提供更多的治疗选项,特别是在面对日益增长的耐药性问题时。

4.3 亚胺培南-雷巴坦 雷巴坦是一种新近开发的 β-内酰胺酶抑制剂,它在抗生素领域引起了广泛关注。雷巴坦的独特之处在于其强大的抑制 β-内酰胺酶的能力,这种酶是许多细菌产生耐药性的关键因素。雷巴坦属于二氮杂双环辛酮类,能够显著抑制 A 类和 C 类碳青霉烯酶的活性^[25]。科学家们通过优化分子结构,增强了其对各种 β-内酰胺酶的亲和力,使其能够抑制更多种类的耐药菌。在对抗对亚胺培南不敏感的革兰阴性菌时,雷巴坦能够恢复亚胺培南的抗菌活性。一项关于亚胺培南-雷巴坦治疗医院获得性肺炎的研究显示,使用亚胺培南-雷巴坦治疗患者死亡率及严重不良事件发生率低,为 CRE 重症感染提供新治疗选择^[26]。

5 结语

综上所述,儿童 CRE 愄染的治疗需要综合考虑药物选择、联合用药策略以及支持性治疗,以期达到最佳的治疗效果。通过不断更新的临床指南和感染控制措施,结合新药的开发和应用,可以为儿童患者提供更有效的治疗方案,减少耐药菌感染的发生和传播。