

DOI:10.13350/j.cjpb.241229

• 综述 •

## 儿童耐碳青霉烯类肠杆菌感染治疗策略研究进展

史霄雯\*, 孙树雅, 李永春

(河北省沧州中西医结合医院, 河北沧州 061000)

**【摘要】** 近年来,随着抗生素的广泛使用,耐碳青霉烯类肠杆菌(CRE)在儿童中的感染率逐渐上升,给临床治疗带来了极大的挑战。本文综述了儿童 CRE 感染的分子流行病学特点、耐药机制、常用治疗方案及新型治疗方案研究进展。

**【关键词】** 耐碳青霉烯类肠杆菌; 儿童感染; 治疗策略; 综述

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2024)12-1529-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Dec.;19(12):1529-1530, inside back cover, back cover.]

### Research progress on treatment strategies for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children

SHI Xiaowen, SUN Shuya, LI Yongchun (*Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western of Hebei Province, Cangzhou 061000, Hebei, China*)

**【Abstract】** In recent years, with the widespread use of antibiotics, the infection rate of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) in children has gradually increased, bringing great challenges to clinical treatment. This article reviews the molecular epidemiological characteristics, drug resistance mechanisms, common treatment regimens and research progress of new treatment regimens for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children.

**【Keywords】** Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; children's infection; treatment strategy; review

\* 耐碳青霉烯类肠杆菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 是一类对碳青霉烯类抗生素具有耐药性的肠杆菌科细菌,包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等。由于其多重耐药性,CRE 感染的治疗难度大,病死率高。儿童由于免疫系统尚未完全发育,对这类感染尤为敏感,因此,研究有效的治疗策略显得尤为重要。尽管目前已有多种治疗策略,但每种方法都有其局限性。未来的研究需要进一步探索新的治疗药物和方法,同时加强感染控制措施,以降低儿童 CRE 感染的发生率和病死率。

#### 1 儿童 CRE 感染的分子流行病学特点

自 1996 年在美国首次分离出耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 (KPC-1), CRE 在全球范围内迅速扩散。CRE 感染率在美国住院患者中 2.93/100 000, 欧洲住院患者中则为 1.3/10 000<sup>[1]</sup>。它在中国住院患者中 4/10 000, 其中江苏省的感染率最高,而青海省最低<sup>[2]</sup>。

2016 年至 2020 年,我国儿童感染 CRE 的检出率为 6.8%<sup>[3]</sup>。在 2018 年,这一比例达到了峰值,为 8%, 2020 年降至最低点,为 4.7%。这一下降趋势可能与医院防控措施有关。值得注意的是,在中国儿童 CRE 检出率具有地域性。例如,在 2017 年,北京市的检出率最高达到 25.2%, 山西省最低仅为 1%, 而江西省为 8%, 上海市为 12.1%<sup>[4]</sup>。因此,在制定针对不同地区的抗感染方案时,应考虑参考当地的 CRE 监测数据。

新生儿重症监护室 (NICU)、儿科重症监护室 (PICU) 以及血液肿瘤的病房中收治的患儿,大部分免疫系统功能不全并且伴有严重基础疾病。这些患儿由于免疫系统的脆弱性,非常容易受到 CRE 的定植或感染,因此我们必须高度警惕由细菌移位引发的感染风险。一项涉及多个中心的对照研究表明,近三

个月内使用过广谱抗生素、近期接受过外科手术以及进行过机械通气的患者,是 CRE 定植或感染的高风险群体<sup>[5]</sup>。此外,胃管、中心静脉导管、尿管等也是儿童感染的风险因素。因此,对儿科监测显得尤为重要,以确保能够及时发现并采取措施应对潜在的感染风险。

#### 2 CRE 耐药机制分析

当前的研究认为,肠杆菌目细菌对碳青霉烯类抗生素产生耐药性的机制主要包括三种:产碳青霉烯酶、外膜蛋白发生突变或表达量减少以及细菌细胞膜上的外排泵过度表达。这三种机制共同作用,使得肠杆菌目细菌能够对碳青霉烯类抗生素产生耐药性。

**2.1 碳青霉烯酶的产生** 碳青霉烯酶是一种能够水解碳青霉烯类抗生素的  $\beta$ -内酰胺酶。依据 Ambler 分类法,碳青霉烯酶可分为 A 类、B 类和 D 类<sup>[6]</sup>。在这些碳青霉烯酶中, KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase) 酶是一种特别常见的 A 类碳青霉烯酶,它能够分解并破坏碳青霉烯类抗生素,从而使细菌产生耐药性。KPC 酶,全称为碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌,是一类能够分解碳青霉烯类抗生素的酶。这些酶主要由某些细菌产生,尤其是肺炎克雷伯菌。因此 KPC 酶的出现对临床治疗构成了严重威胁。KPC 酶的产生使得原本对碳青霉烯类抗生素敏感的细菌变得耐药,导致治疗效果显著下降。这种耐药性可以通过质粒在不同细菌之间传播,增加了感染控制的难度。KPC 酶的广泛传播引起了全球范围内的关注,各国卫生部门和研究机构纷纷开展研究,以寻找有效的检测方法和应对

\* **【通讯作者(简介)】** 史霄雯(1988-),女,河北沧州人,医学学士,主治医师。研究方向:儿童肺部感染。E-mail:18333783785

策略。

B类碳青霉烯酶为金属酶,由染色体介导,包括VIM、IMP、NDM、GIM、SPM、SIM等基因型。B类碳青霉烯酶的传播主要通过染色体介导,因此其传播速度相对较慢,但一旦产生耐药性,其耐药性更为稳定。

D类碳青霉烯酶为丝氨酸蛋白酶,由OXA等位基因编码。其水解能力弱,实现对碳青霉烯类抗生素水解需要与其他耐药机制共同作用<sup>[7]</sup>。D类碳青霉烯酶的传播主要通过质粒介导,因此其传播速度相对较快,但其耐药性相对较弱。

**2.2 外膜蛋白表达缺失** 膜孔蛋白主要以三聚体的形式存在,这种结构是由跨膜蛋白组成的,它们共同构成了一个孔道结构。这个孔道结构允许亲水性物质以及各种抗菌药物顺利通过,从而使得膜孔蛋白能够发挥其重要的抗菌功能。然而,一旦膜孔蛋白发生变异或丧失,抗菌药物在细菌外膜上的扩散速率将显著降低,导致药物无法有效渗透至细菌内部,进而引发耐药性问题。此外,OmpK35基因的突变可能导致其早期终止。而OmpK36基因的突变则可能导致抗生素的最低抑菌浓度增加,进一步加剧细菌的耐药性问题<sup>[8]</sup>。

**2.3 外排泵高表达** 细菌外排泵是一种复杂的蛋白质复合体,由多种蛋白质构成,包括膜融合蛋白、胞质膜外排蛋白和外膜蛋白(OMPs)。该复合体的主要功能是利用能量驱动,主动将各种外来物质排出细菌体外。这些外来物质不仅包括各种抗菌药物,还包括细菌自身的代谢产物。通过这种主动排出机制,细菌能够有效地降低其内部的抗菌药物浓度,从而在一定程度上抵御外界的药物攻击。

细菌外排泵系统的过度表达或其结构的异常改变,可以显著提高泵出效率。这种现象在细菌中广泛存在,导致了细菌耐药性的产生。细菌通过外排泵系统,还可以将多种结构各异的抗菌药物排出体外,从而减少了药物在细菌体内的浓度,使得药物无法达到有效的治疗浓度,进而导致治疗失败。

此外,由于细菌中广泛存在着质粒、整合子等基因转移元件,这些元件可以促进基因在细菌之间的转移和重组。这使得细菌能够不断产生新的外排泵类型,以应对不断变化的环境和药物压力。目前,科学家们已经发现了六种主要的外排泵超家族,这些超家族在细菌中发挥着重要的作用,耐药结节化细胞分化超家族(RND)是最主要的一种外排泵系统<sup>[9]</sup>。这种系统在许多细菌中都有发现,尤其是在大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中。

CRE的耐药机制是复杂且多样化的,除了上面提到的几种主要机制之外,还存在其他多种耐药机制。例如,某些菌株能够通过改变靶点蛋白的结构,显著降低抗生素与靶点蛋白的亲合力,从而实现耐药性。这种结构的改变使得抗生素难以有效地结合到靶点上,进而无法发挥其杀菌作用。

此外,细菌还能够通过形成生物膜来抵抗抗生素的作用。生物膜是一种由细菌分泌的多糖基质构成的复杂结构,它为细菌提供了一层坚固的保护屏障。这层屏障使得抗生素难以穿透并到达细菌本身,从而大大降低了抗生素的杀伤效果。生物膜中的细菌往往表现出更强的耐药性和生存能力,使得感染更加难以治疗。

研究者们还发现,耐药基因往往位于可移动的遗传元件上,如质粒、转座子和整合子等。这些可移动的遗传元件使得

耐药基因能够在细菌种群中进行水平传播,从而迅速扩散耐药性。质粒是一种存在于细菌细胞中的小型DNA分子,它可以独立于细菌的染色体进行复制和传递。转座子则是一种能够在基因组中移动的DNA序列,它们可以在不同的位置插入和删除,从而携带耐药基因在细菌基因组中移动。整合子则是一种特殊的基因捕获系统,能够捕获并整合外源基因,进一步促进耐药基因的传播。

因此,了解这些耐药基因的传播途径和机制对于制定有效的防控策略至关重要。只有深入研究和掌握这些耐药机制,才能更好地应对CRE带来的挑战,开发出新的抗生素或耐药抑制剂,从而有效控制和治疗由CRE引起的感染。

### 3 儿童CRE感染常用治疗方案及策略

儿童CRE感染,临床医生通常会采用联合用药策略。这是因为单一药物往往难以有效控制耐药菌株的感染。众多回顾性研究揭示,对于CRE感染患者而言,采用联合抗感染治疗策略相较于单一药物治疗更为有效,能够显著减少患者的死亡率<sup>[10-11]</sup>。治疗方案的选择主要基于患者的病情严重程度以及感染的具体部位。对于病情较重的患者,或感染已扩散至身体深部组织的情况,可能会考虑采用三药联合治疗方案。这种更为积极的治疗策略旨在提升治疗效果并减少细菌耐药性的产生。在三药联合治疗方案中,多黏菌素、替加环素和碳青霉烯类药物的联合使用是最为常见的组合<sup>[12]</sup>。这三种药物的联合使用能够从多个角度对细菌进行打击,进而提升治疗效果。

**3.1 多黏菌素** 多黏菌素主要包括多黏菌素A、多黏菌素B、多黏菌素C、多黏菌素D和多黏菌素E,五种不同种类的抗生素。在临床实践中,多黏菌素B和多黏菌素E是使用最为广泛和常见的类型。这两种药物均属于碱性多肽类抗菌药物,其作用机制在于破坏革兰阴性菌的外膜完整性,从而发挥其抗菌效能<sup>[13]</sup>。鉴于它们在治疗多重耐药的革兰阴性杆菌感染方面表现出的显著效果,它们被认为是应对此类感染的最后手段。

多黏菌素对CRE展现出较强的抗菌活性,但存在异质性耐药现象<sup>[14]</sup>。为了提升治疗效果并降低耐药性的发展,需要根据感染的具体位置、病原菌的种类以及药物敏感性测试的结果,联合应用多黏菌素与其他抗菌药物。临床常建议采用多黏菌素与其他药物的两药或三药联合治疗方案,例如将多黏菌素与替加环素、碳青霉烯类药物、磷霉素或氨基糖苷类药物联合使用。

体外研究显示,多黏菌素与碳青霉烯类药物联合使用时,对于某些革兰阴性菌具有协同抗菌作用<sup>[15]</sup>。这表明联合使用这两种药物能够增强对这些细菌的杀伤力,进而提高治疗的成功率。

**3.2 替加环素** 替加环素,作为一种半合成的甘氨酸环素类抗菌药物,是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的新一代广谱甘氨酸四环素类抗菌药物的首个代表。作为甘氨酸环素类抗菌药物的开拓者,替加环素成功克服了两大主要耐药机制,包括药物特异性外排泵的获取和核糖体保护<sup>[16]</sup>。其与靶点的亲合力是传统四环素类药物的五倍,因此它能够有效对抗多种革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌。在临床实践中,替加环素主要用于治疗由CRE引起的皮肤结构感染和腹腔感染。

在治疗CRE感染时,通常会采用高剂量的替加环素方案,

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<sup>[17]</sup>。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 感染方面显示出更高的有效性<sup>[18]</sup>。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 感染的关键策略。

**3.3 碳青霉烯类** 尽管碳青霉烯类药物在 CRE 感染方面存在挑战,但其在临床治疗中仍占据重要地位。特别是在重症 CRE 感染的治疗中,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<sup>[19]</sup>。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<sup>[20]</sup>。

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间与 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 感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  $\beta$ -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  $\beta$ -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- $\beta$ -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<sup>[21]</sup>。阿维巴坦与其他  $\beta$ -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  $\beta$ -内酰胺酶具有更强的抑制能力,尤其是对一些广谱  $\beta$ -内酰胺酶和超广谱  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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  $\beta$ -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<sup>[22]</sup>。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  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,对某些特定类型的  $\beta$ -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  $\beta$ -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、多黏菌素、替加环素等药物在治疗严重 CRE 感染时的疗效和安全性<sup>[23]</sup>。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,ALOSAIFY 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%<sup>[24]</sup>。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 感染的新选择,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  $\beta$ -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  $\beta$ -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<sup>[25]</sup>。科学家们通过优化分子结构,增强了其对各种  $\beta$ -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,为 CRE 重症感染提供新治疗选择<sup>[26]</sup>。

#### 5 结语

综上所述,儿童 CRE 感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有效的治疗方案,减少耐药菌感染的发生和传播。

## 【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] Chiotos 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  $\beta$ -lactamases from gram-negative bacteria[J]. Annu Rev Microbiol, 2015, 65(1): 455-478.
- [8] Wassef M, Abdelhaleim M, Abdulrahman E, et al. The role of ompk35, ompk36 oprins, and production of  $\beta$ -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): S15-25.
- [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 glycolcyclocline, the 9-t. butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 44(5): 718-724.
- [17] Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis 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的研究进展[J]. 中国药物评价[J]. 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  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -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  $\geq 3$  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, Giamarellos-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