

编者按： 为帮助临床医师诊断与治疗广泛耐药革兰阴性杆菌（XDR-GNB）感染，制定合理的给药方案，我国22位临床、临床微生物学与临床药理学多学科专家共同编写了XDR-GNB感染抗菌治疗专家共识，发表在Clinical Microbiology and Infection (CMI), 2016, 22(Suppl 1): s15-s25。现将此共识翻译为中文，以方便国内读者阅读、理解。XDR-GNB感染是近年来出现的感染病临床问题，尽管参阅了大量近年来有关XDR-GNB感染诊治的国内外临床与实验研究文献，但可用于这类感染的抗菌药物少，治疗方案往往缺乏大系列前瞻性临床数据的支持，在临床应用中应该根据感染患者的临床情况加以灵活运用。

广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制：中国专家共识

王明贵 译

摘要： 广泛耐药革兰阴性杆菌（XDR-GNB），是指除1~2类抗菌药物（主要指多黏菌素和替加环素）外，几乎对所有类别抗菌药物均不敏感的革兰阴性杆菌。XDR-GNB常见于肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌等。近年来，中国XDR-GNB的发生率呈不断上升趋势，由于缺乏有效的治疗药物，XDR-GNB感染成为公共卫生安全的一大威胁。我国有关感染的临床、微生物学及临床药理学专家们就XDR-GNB感染的实验室诊断、临床诊疗和医院感染控制等问题深入讨论，形成此共识。其中细菌药敏试验的抗菌药物品种及结果判定标准遵循美国临床和实验室标准化协会（CLSI）、欧洲抗菌药物敏感性试验委员会（EUCAST）或美国食品与药物监督管理局（FDA）的指南。研究提示长疗程使用广谱抗菌药物是引发XDR-GNB感染最重要的危险因素。根据现有的临床研究和实验室数据，共识提供治疗各种XDR-GNB感染的联合用药推荐方案，其中常用的抗菌药物有替加环素、多黏菌素、碳青霉烯类、氨基糖苷类和磷霉素等。同时建议实行严格的感染控制措施，包括手卫生、接触隔离、主动筛查、环境消毒、去定植和抗菌药物应用管理等遏制XDR-GNB感染的传播。

关键词： 广泛耐药；肠杆菌科细菌；鲍曼不动杆菌；铜绿假单胞菌；嗜麦芽窄食单胞菌；抗菌治疗

中图分类号： R378；R515 **文献标识码：** C **文章编号：** 1009-7708(2017)01-0082-11

DOI: 10.16718/j.1009-7708.2017.01.015

Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: a Chinese consensus statement

Chinese XDR Consensus Working Group, X.Guan, L.He, B.Hu, J.Hu, X.Huang, G.Lai, Y.Li, Y.Liu, Y.Ni, H.Qiu, Z.Shao, Y.Shi, M.Wang, R.Wang, D.Wu, C.Xie, Y.Xu, F.Yang, K.Yu, Y.Yu, J.Zhang and C.Zhuo

细菌耐药性已成为影响人类健康的主要威

胁之一^[1]。广泛耐药（extensively drug resistant, XDR）是指除对1、2类抗菌药物敏感外，细菌对几乎所有类别抗菌药物不敏感的现象。XDR常发生于革兰阴性杆菌（XDR革兰阴性菌以下简称XDR-GNB），常见菌种有：肠杆菌科细菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌。

基金项目： 国家自然科学基金（81120108024，81473250）。

译者单位： 复旦大学附属华山医院抗生素研究所，上海 200040。

译者简介： 王明贵（1964—），男，博士，主任医师，教授，主要从事感染性疾病诊治及细菌耐药机制研究。

通信作者： 王明贵，E-mail: mgwang@fudan.edu.cn。

用于 XDR 细菌感染的有效治疗药物很少,且缺乏大系列的临床对照研究资料。抗菌药物单药治疗(包括多黏菌素类及替加环素)的疗效往往并不满意,多需要联合用药。由于 XDR 细菌感染多发生于有严重基础疾病、免疫缺陷和/或长期反复使用广谱抗菌药物的患者,导致预后差,成为当前细菌感染领域极为棘手的问题。本共识经国内有关感染病诊治的临床、微生物学及临床药理学专家们的多次深入讨论、修改而形成,期望有助于 XDR 细菌感染的临床诊治。

需要注意的是,临床标本特别是痰标本中分离到 XDR-GNB 者,应首先区分其为感染抑或定植,本共识仅适用于 XDR-GNB 感染患者,定植者无使用抗菌药物指证。

1 多重耐药(MDR)、XDR、全耐药(PDR)的定义

2012 年由欧洲与美国疾病预防控制中心(CDC)共同发起,欧美多国专家参与制定了一个 MDR、XDR 及 PDR 定义的共识^[2],目前国内外多参照此共识对不同程度细菌耐药进行定义。耐药是指获得性耐药,不包括天然耐药(如铜绿假单胞菌及嗜麦芽窄食单胞菌对头孢噻肟为天然耐药)。

MDR:对在抗菌谱范围内的 3 类或 3 类以上抗菌药物不敏感(包括耐药和中介)。在推荐进行

药敏测定的每类抗菌药物中,至少 1 个品种不敏感,即认为此类抗菌药物耐药。

XDR:除 1~2 类抗菌药物(主要指多黏菌素类和替加环素)外,几乎对所有类别抗菌药物不敏感(抗菌药物类别耐药的确定同 MDR)。

PDR:对目前临床应用的所有类别抗菌药物中的所有品种均不敏感。

由于不同时期、不同国家使用的抗菌药物品种不同,PDR、XDR 的概念是动态变化的,例如原先对所有抗菌药物耐药的 PDR 鲍曼不动杆菌,如果对近年新上市的替加环素敏感,则应重新定义为 XDR。

2 耐药菌的表型测定

临床微生物实验室采用多种实验方法包括纸片扩散法、琼脂稀释法、微量肉汤稀释法或各种商品化检测系统,对临床分离菌进行药物敏感性检测。不同细菌需要测定药敏的抗菌药物品种不同,各类细菌药敏测试的抗菌药物品种选择及药敏结果判定折点通常参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)^[3]指南,某些 CLSI 无折点的抗菌药物,也可参照欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(EUCAST)^[4]或美国食品与药品监督管理局(FDA)的指南。各类常见革兰阴性菌推荐检测的抗菌药物种类见表 1。

表 1 推荐革兰阴性菌药敏试验的抗菌药物种类

抗菌药物种类 ^a	抗菌药物品种	肠杆菌科细菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	嗜麦芽窄食单胞菌
青霉素类	氨苄西林	+	-	-	-
β 内酰胺酶抑制剂合剂	阿莫西林-克拉维酸	+	-	-	-
	氨苄西林-舒巴坦	+	-	+	-
	头孢哌酮-舒巴坦或替卡西林-克拉维酸	+	+	+	+
	哌拉西林-他唑巴坦	+	+	+	-
第三和第四代头孢菌素	头孢噻肟或头孢曲松	+	-	+	-
	头孢他啶	+	+	+	+
	头孢吡肟	+	+	+	-
单环酰胺类	氨曲南	+	+	-	-
头霉素类	头孢西丁或头孢美唑	+	-	-	-
碳青霉烯类	厄他培南	+	-	-	-
	亚胺培南	+	+	+	-
	美罗培南	+	+	+	-
氨基糖苷类	庆大霉素	+	+	+	-
	阿米卡星	+	+	+	-
氟喹诺酮类	环丙沙星	+	+	+	-
	左氧氟沙星	+	+	+	+

表 1 (续)

抗菌药物种类 ^a	抗菌药物品种	肠杆菌科细菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	嗜麦芽窄食单胞菌
磺胺类	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	+	-	+	+
氯霉素类	氯霉素	+	-	-	+
多黏菌素类	多黏菌素 E (黏菌素) 或多黏菌素 B	+	+	+	-
四环素类	多西环素	+	-	+	-
	米诺环素	+	-	+	+
甘酰氨基环素类	替加环素	+	-	+	+
其他	磷霉素	+	+	-	-

^a 青霉素类、β 内酰胺酶抑制剂合剂、第三和第四代头孢菌素、单环酰胺类、头霉素类、碳青霉烯类分别作为一类抗菌药物。+ : 代表推荐检测该抗菌药物敏感性; - : 代表该药物对此菌种没有抗菌活性, 不推荐进行检测。

根据获得的药敏结果, 分析不敏感 (耐药及中介) 抗菌药物的种类, 判定菌株是否为 MDR、XDR 或 PDR。对于 XDR 菌株, 尽可能测定抗菌药物对细菌的 MIC 值或纸片法测量抑菌圈直径, 以作为联合抗菌药物选择及剂量确定的依据。

细菌的某些特殊耐药机制对于判定是否为 XDR 菌株有一定的预测作用, 例如产碳青霉烯酶是碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌 (CRE) 的主要耐药机制, 通过碳青霉烯酶的检测可确定细菌是否为 CRE。碳青霉烯酶的检测方法分为表型检测及分子生物学检测, 表型检测主要包括改良 Hodge 试验、抑制剂法、双纸片协同法等, 表型检测具有操作简单、经济实用等优点, 易于在常规实验室开展, 但不能快速报告结果, 不能提供酶的具体型别; 基于 PCR 及其测序是目前公认的检测碳青霉烯酶基因的“金标准”; 此外, 利用商品化微阵列芯片或基质辅助激光解析电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF) 也可检测碳青霉烯酶。

3 XDR-GNB 的耐药机制

肠杆菌科细菌 XDR 表型主要由产碳青霉烯酶引起^[5-7], 某些菌株可同时产超广谱 β 内酰胺酶 (ESBL)^[6] 和 / 或 AmpC 酶, 及存在外排泵过度表达^[7] 或膜孔蛋白突变^[8] 而导致耐药。我国肠杆菌科细菌所产碳青霉烯酶的常见类型为 β 内酰胺酶中 A 类 KPC 酶 (KPC-2), 金属酶 IMP、VIM 及 NDM-1 少见。

鲍曼不动杆菌耐药机制复杂, 通常同时具有多种耐药机制, 包括产生多种 β 内酰胺酶、细胞膜通透性降低和外排泵表达增高^[9]。XDR 菌株多产生碳青霉烯酶, 我国鲍曼不动杆菌临床菌株产生的碳青霉烯酶主要包括 OXA 类酶 (如 OXA-23)、金属酶 (IMP、VIM 和 NDM) 和 A 类酶 (KPC 和

GES)^[10], 也可同时存在外排泵 (AdeABC) 高表达。

XDR 铜绿假单胞菌通常由多种耐药机制共同作用所致^[11-12], 包括产生多种 β 内酰胺酶 (尤其是碳青霉烯酶)、外排泵高表达、靶位改变和外膜蛋白改变, 生物膜的形成对抗菌药物的体内敏感性也有重要影响。我国铜绿假单胞菌对碳青霉烯类的耐药机制主要是膜孔蛋白 (OprD2) 缺失, 加上外排泵 (Mex-Opr) 高表达及产生金属酶 (如 IMP, VIM, NDM) 等。

嗜麦芽窄食单胞菌对多类抗菌药物如碳青霉烯类药物天然耐药, 存在多种染色体、质粒、转座子、整合子介导的获得性耐药机制, 包括多种 β 内酰胺酶的产生、多重耐药外排泵、外膜通透性降低、与喹诺酮类相关的 SmQnr 决定簇、DNA 旋转酶基因突变等^[13-14]。

4 XDR-GNB 的流行病学特点

4.1 XDR 检出率高

CHINET 数据显示, 我国 2008—2014 年 XDR 鲍曼不动杆菌的检出率为 15%~21%, XDR 铜绿假单胞菌为 1.5%~2.1%^[15], 鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率由 2005 年的 31% 上升至 2014 年 62%^[16]。

4.2 XDR 检出率上升迅速

XDR 肠杆菌科细菌主要发生于肺炎克雷伯菌。CHINET 数据显示, 我国 XDR 肺炎克雷伯菌的检出率由 2008 年的 0.3% 上升至 2014 年的 3.2%^[15]。监测网的数据通常统计 CRE 的检出率, 我国肺炎克雷伯菌中 CRE (对美罗培南耐药) 检出率由 2005 年的 2.9% 上升至 2014 年的 13.4%^[16]。CRE 不仅检出率上升迅速, 而且所致感染的病死率高, 故美国 CDC 细菌耐药威胁报告中将其列为最高级别“紧急威胁”^[1]。

4.3 XDR 检出率存在地区差异

欧洲抗菌药物耐药监测网 (EARS-Net) 2012 年数据显示,革兰阴性菌对碳青霉烯类耐药率在 欧洲不同国家中有显著差异,肺炎克雷伯菌 (7 个欧洲国家)~60.5% (希腊),鲍曼不动杆菌 (挪威)~87.8% (意大利),铜绿假单胞菌 3.2% (马尔他)~51.2% (罗马尼亚)^[17]。

血培养分离菌中 XDR 鲍曼不动杆菌的检出率我国华南地区为 5.8%,西南及西北地区为 20.4%~20.6%;碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌的检出率东北地区为 1%,而华东地区为 9.2%^[18]。

4.4 XDR 检出率存在病区差异

XDR-GNB 在部分医院中有相对集中的趋势,XDR 肺炎克雷伯菌主要分布于 ICU、烧伤科病房或神经外科病房;XDR 鲍曼不动杆菌主要分布于 ICU 或烧伤科病房^[19]。提示 XDR-GNB 在某些病区,尤其是 ICU、烧伤科、神经外科和老年病房等可能存在耐药克隆的传播,应引起高度重视。

5 XDR-GNB 感染的危险因素及临床特征

临床分离到 XDR-GNB 时,首先应区分感染与定植,只有感染患者才需要使用抗菌药物治疗。区分感染与定植往往是困难的,主要从下述几方面鉴别:送检标本的种类及临床标本是否合格(临床微生物室应通过痰涂片确定痰标本的质量),进行定量或半定量培养时菌落数是否达到要求,是否多次培养到同一种细菌及相同耐药表型,患者是否有感染的临床表现,是否有 XDR-GNB 细菌感染的危险因素等^[20]。在 XDR-GNB 中,鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和嗜麦芽窄食单胞菌定植的概率较高,特别是痰标本分离到上述细菌时定植的可能性更大。肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌的致病性较强,定植概率相对较低,临床标本分离到 XDR 肠杆菌科细菌时应引起重视。

5.1 XDR 肠杆菌科细菌感染

最常见的 XDR 肠杆菌科细菌为肺炎克雷伯菌,其次为大肠埃希菌等。常见感染部位为肺部、尿路、腹腔、血流及皮肤软组织等。出现 XDR 肠杆菌科细菌感染的危险因素包括:严重原发病、老年人、近期广谱抗菌药物(特别是氟喹诺酮类和碳青霉烯类)的使用、入住 ICU、血液肿瘤等疾患、实质脏器或造血干细胞移植、外科大手术及留置导管及引流管等^[21-23]。XDR 肠杆菌科细菌可寄殖于肠道长达数月,导致耐药菌在医院内传播,部分

可导致临床感染^[22]。

5.2 XDR 不动杆菌属感染

XDR 不动杆菌属感染主要发生在 ICU 使用机械通气的患者,不动杆菌属为医院获得性肺炎(HAP)最常见分离菌,对碳青霉烯类耐药率高^[24]。痰培养检出不动杆菌属细菌需鉴别系感染或定植。鲍曼不动杆菌血流感染常继发于肺部感染、腹腔感染及留置导管感染等。血培养有鲍曼不动杆菌生长时应及时寻找原发感染灶及可能的迁徙病灶。鲍曼不动杆菌引起的皮肤软组织感染多发生于有糖尿病等基础疾病、手术或外伤等患者,外伤并有水接触史者多见。XDR 鲍曼不动杆菌中枢神经系统感染,除来源于手术等侵袭性操作外,呼吸道尤其是呼吸机的使用是重要传播途径^[25]。XDR 鲍曼不动杆菌感染的危险因素包括全身麻醉、入住 ICU、以往住院史及前期多种抗菌药物的使用史^[25]。

5.3 XDR 铜绿假单胞菌感染

铜绿假单胞菌常引起肺部感染、血流感染、皮肤软组织感染、腹腔感染和尿路感染等。XDR 铜绿假单胞菌感染的易感因素包括慢性阻塞性肺疾病(COPD)、支气管扩张、住院时间长、使用机械通气、病情危重(APACHE II 评分>16 分)、不合理的抗菌药物单药使用等^[26-27]。氟喹诺酮类药物的使用是产生 XDR 铜绿假单胞菌感染的独立危险因素^[27]。

5.4 XDR 嗜麦芽窄食单胞菌感染

嗜麦芽窄食单胞菌常引起肺部感染、腹腔感染、尿路感染等,感染危险因素包括严重基础疾病、长期入住 ICU、辅助机械通气时间>7 d、气管切开以及使用广谱抗菌药物(如碳青霉烯类、广谱头孢菌素和氟喹诺酮类)等,在抗菌药物使用过程中可筛选出嗜麦芽窄食单胞菌 XDR 或 PDR 菌株^[28-29]。氟喹诺酮类、哌拉西林-他唑巴坦、碳青霉烯类等抗菌药物的使用可增加细菌对氟喹诺酮类和甲氧苄啶-磺胺甲噁唑等药物的耐药性^[29]。嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类天然耐药,使用该类药物会促进细菌生长、加重感染^[30]。

6 XDR-GNB 感染的抗菌治疗

6.1 XDR-GNB 感染的抗菌治疗原则

①临床标本中分离到 XDR-GNB,特别是痰标本中培养出 XDR 鲍曼不动杆菌或嗜麦芽窄食单胞菌时,首先应结合临床表现区分是感染还是定植,或为混合感染的病原菌之一。②尽量根据药敏试

验结果选择敏感抗菌药物；或选择呈中介或接近中介敏感或有较小抑菌圈的抗菌药物，大剂量联合治疗。③联合用药，XDR-GNB 感染常需联合使用抗菌药物。④根据药动学/药效学（PK/PD）原理优化给药方案，例如增加给药剂量、延长时间依赖性 β 内酰胺类抗生素的滴注时间。⑤肝、肾功能异常或老年患者，抗菌药物的剂量应适当减少；一些高血流动力学导致排泄快、高血容量患者需适当增加剂量。⑥消除感染危险因素，积极处理原发疾病。⑦抗菌药物治疗的疗程长短取决于感染的严重程度、患者的基础疾病、抗菌药物对 XDR 菌株的杀菌作用等多方面因素。

6.2 治疗 XDR-GNB 感染的常用抗菌药物

6.2.1 替加环素 (tigecycline) 为首个甘氨酸类抗菌药物。对 CRE、XDR 鲍曼不动杆菌等具抗菌活性。2011 年全球分离菌株的药敏结果显示，碳青霉烯类耐药克雷伯菌属和不动杆菌属对其敏感率分别为 98% 和 90%；嗜麦芽窄食单胞菌对其敏感率为 92%^[31]。近期各地报告鲍曼不动杆菌的敏感率差异大^[32]，需根据药敏情况选用。本品对铜绿假单胞菌无抗菌活性。由于组织分布广，血药浓度低，该药不宜单药治疗血流感染等严重感染。对于 XDR 菌株引起的感染常需与其他抗菌药物联用^[22]。2012 年本品在我国上市以来，临床上主要用于 XDR 鲍曼不动杆菌、XDR 肠杆菌科细菌所致的呼吸道、皮肤软组织及腹腔等感染，常与头孢哌酮-舒巴坦、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合应用，国外常与多黏菌素联合^[33]。替加环素对甲氧苄啶-磺胺甲噁唑耐药菌株仍具有体外抗菌活性，可作为嗜麦芽窄食单胞菌感染的联合治疗药物之一，但临床资料不多^[34-35]。常用给药方案为首剂 100 mg，之后 50 mg 每 12 小时 1 次静脉滴注。初步研究提示，增加替加环素的给药剂量可提高其治疗重症感染或难治性感染的疗效^[36]，如医院获得性肺炎^[37]、呼吸机相关性肺炎^[38]、复杂性腹腔感染等，但有待于进一步的临床资料积累。主要不良反应为胃肠道反应。

6.2.2 多黏菌素类 包括多黏菌素 B 及多黏菌素 E (colistin, 黏菌素)。多黏菌素类对各类 XDR-GNB 具良好体外抗菌活性，与碳青霉烯类、喹诺酮类、哌拉西林-他唑巴坦、替加环素、多西环素等抗菌药物联合大多表现为协同抗菌作用^[39-43]。但嗜麦芽窄食单胞菌对其敏感率相对较低，为 68%~79%^[34, 43]，MDR 菌株的敏感率仅为

37.5%^[44]。多黏菌素类与碳青霉烯类、替加环素、磷霉素、舒巴坦等联合，用于各类 XDR-GNB 包括 XDR 铜绿假单胞菌、CRE 及碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗^[45]。多黏菌素类临床应用需要注意的问题为：该类药物存在明显异质性耐药^[45]，对鲍曼不动杆菌的防突变浓度 (MPC) 高^[46]，因此不推荐单独应用。该类药物的肾毒性及神经系统不良反应发生率较高，对于老年、肾功能减退等患者需特别注意进行肾功能监测。

国际上推荐的剂量为黏菌素甲磺酸盐 (colistimethate sodium, CMS) 每日 2.5 ~ 5 mg/kg (按基质计)，分 2~4 次静脉滴注^[47]。剂量换算为黏菌素 100 万 U 相当于黏菌素基质 (colistin-base activity, CBA) 30 mg，相当于 CMS 80 mg。由于两种黏菌素的毫克表示方式容易引起混淆，造成给药剂量的错误，而引起严重的安全事件。2013 年 Prato 多黏菌素类共识建议统一使用基质 CBA 计量，不再使用 CMS 计量^[48]。黏菌素每日剂量不超过 900 万 U (欧洲) 或 300 mg (5 mg/kg) 基质 (美国)。多黏菌素 B 每日给药量为 1.5~2.5 mg/kg，分 2 次静脉滴注。黏菌素基质 30~60 mg 溶于 3~4 mL 生理盐水中每天 2 次雾化吸入，联合全身用药治疗 XDR 耐药菌肺部感染。我国迫切需要至少有一种多黏菌素类 (黏菌素或多黏菌素 B) 能够提供临床使用，用于 XDR 和 PDR 革兰阴性菌感染的治疗。

6.2.3 舒巴坦及含舒巴坦的合剂 β 内酰胺酶抑制剂舒巴坦对不动杆菌属具抗菌作用，故含舒巴坦合剂对不动杆菌属具有良好的抗菌活性。2014 年 CHINET 数据显示，不动杆菌属对头孢哌酮-舒巴坦的耐药率为 37.7%^[15-16]。国际上常使用氨苄西林-舒巴坦，国内多使用头孢哌酮-舒巴坦治疗 MDR 和 XDR 鲍曼不动杆菌感染。通常舒巴坦推荐剂量为 ≤ 4.0 g/d，对 MDR 鲍曼不动杆菌和 XDR 鲍曼不动杆菌感染国际上推荐剂量可增加至 6.0 g/d^[47]，甚至 8.0 g/d。肾功能减退患者，需减少给药剂量。

(1) 舒巴坦：目前我国也有舒巴坦单药制剂，舒巴坦可与其他抗菌药物如碳青霉烯类合用^[49] 治疗 XDR 鲍曼不动杆菌引起的感染。

(2) 头孢哌酮-舒巴坦：常用剂量为 3.0 g (头孢哌酮 2.0 g + 舒巴坦 1.0 g) 每 8 小时 1 次或每 6 小时 1 次，静脉滴注。治疗 XDR 鲍曼不动杆菌感染常与替加环素、米诺环素 (或多西环素)^[50-51]、碳青霉烯类或氨基糖苷类等药物联合用药。

6.2.4 碳青霉烯类 近年来鲍曼不动杆菌对碳青

霉烯类抗生素耐药率上升迅速,在我国其耐药率约 60%;肺炎克雷伯菌对其耐药率超过 10%。通常碳青霉烯类不单独用于 XDR-GNB 感染的治疗,但碳青霉烯类与其他抗菌药物具协同作用,协同比例分别为:多黏菌素类 75%、替加环素 50%、氨苄西林-舒巴坦 42% 及阿米卡星 42%^[52];多项临床研究提示碳青霉烯类与其他抗菌药物如多黏菌素的联合方案治疗 CRE 感染的疗效优于单药或其他联合方案^[22, 53-55]。碳青霉烯类用于治疗 CRE 感染应符合以下条件:① MIC \leq 8 mg/L,②大剂量(如美罗培南 2 g 每 8 小时 1 次)给药,③延长每剂静脉滴注时间至 2~3 h^[22, 54, 56]。对于 XDR 或 PDR 菌株,尽量测定碳青霉烯类的 MIC 值或抑菌圈大小,以供临床考虑碳青霉烯类是否可作为联合用药。常用的品种为美罗培南和亚胺培南,不包括厄他培南(因后者对不动杆菌属及铜绿假单胞菌无抗菌活性,同时每天 1 g 的推荐剂量太低)。碳青霉烯类常与多黏菌素类、替加环素、磷霉素、利福平等联合应用^[52, 57]。

6.2.5 氨基糖苷类 有研究显示氨基糖苷类单用治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染(80%为血流感染)取得较好的疗效^[22],这类药物多与其他抗菌药物联合应用治疗 XDR 肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌感染^[41-42, 58]。国外推荐阿米卡星或异帕米星每天 15 mg/kg。因未开展血药浓度监测,国内所用剂量大多低于国际推荐剂量,对于肾功能正常的 XDR-GNB 严重感染患者,推荐 0.8 g 每天 1 次或分 2 次给药。用药期间应密切监测肾功能及尿常规。鉴于氨基糖苷类治疗耐药革兰阴性菌临床应用的增多以及推荐使用较高的给药剂量,在中国建立该类药物的血药浓度监测方法及其临床应用十分必要。

6.2.6 磷霉素 国际上有多项研究报道,CRE 体外对磷霉素的敏感率高,如西班牙为 95%,对产金属酶者敏感率为 83%^[59]。国内 CRE 菌株对磷霉素的敏感率为 40%^[60]。但临床资料有限。有报道在 48 例碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌或 XDR 铜绿假单胞菌的 ICU 感染患者中,静脉用磷霉素与黏菌素或替加环素联合治疗的临床有效率为 54.2%,细菌清除率为 56.3%,最常见的不良反应为低血钾^[61]。磷霉素单用可在疗程中出现耐药,通常与多黏菌素类、替加环素、碳青霉烯类、氨基糖苷类等联合治疗 XDR-GNB 感染^[61]。磷霉素的给药剂量为 8 g 每 8 小时 1 次或 6 g 每 6 小时 1

次静脉滴注。在我国,磷霉素常与万古霉素联合治疗 MRSA 或肠球菌属感染,但目前用于 XDR-GNB 感染的联合用药有明显上升趋势。

6.2.7 四环素类 米诺环素对鲍曼不动杆菌具良好抗菌活性,2014 年 CHINET 监测中耐药率为 49.7%;嗜麦芽窄食单胞菌对其耐药率低,为 2.1%^[15]。米诺环素为少数几个推荐作为治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染的抗菌药物之一。美国 FDA 批准米诺环素注射剂用于鲍曼不动杆菌的治疗,给药方案为米诺环素 100 mg 每 12 小时 1 次静脉滴注,但临床资料不多。国内目前无米诺环素注射剂型,可使用口服片剂或多西环素注射剂(剂量同米诺环素)与其他抗菌药联合治疗 XDR 鲍曼不动杆菌^[39, 50-51]及嗜麦芽窄食单胞菌^[34-35, 44]感染,但临床资料很少。

6.2.8 喹诺酮类 环丙沙星、左氧氟沙星对铜绿假单胞菌具良好抗菌活性,莫西沙星对嗜麦芽窄食单胞菌的体外抗菌活性优于环丙沙星和左氧氟沙星^[34-35]。2005—2014 年 CHINET 数据显示嗜麦芽窄食单胞菌对左氧氟沙星的耐药率为 9.0%~16.4%,2014 年铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率为 14.9%^[15]。喹诺酮类可与 β 内酰胺类、氨基糖苷类、多黏菌素类等联合用于 XDR 铜绿假单胞菌^[62]、嗜麦芽窄食单胞菌^[34-35]感染的治疗。治疗 XDR-GNB 感染,环丙沙星每日 0.6~1.2 g,分 2~3 次静脉给药;左氧氟沙星成人常用量为每次 0.5 g 或 0.75 g,每日 1 次静脉滴注或口服;莫西沙星成人 0.4 g,每日 1 次静脉滴注。

6.2.9 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑对嗜麦芽窄食单胞菌具较好体外抗菌活性,国内外报道该菌对其耐药率均低于 10%^[15, 34, 43]。MDR 嗜麦芽窄食单胞菌对其敏感率 87%,与米诺环素、头孢他啶等联合对 MDR 菌株显示部分协同抗菌活性^[44]。甲氧苄啶-磺胺甲噁唑为治疗嗜麦芽窄食单胞菌感染的首选药物^[34-35]。该药对少数 XDR 鲍曼不动杆菌及 CRE 菌株也具抗菌活性,可用于联合治疗,但临床资料少。

甲氧苄啶-磺胺甲噁唑在国内只有口服片剂,通常每次 2 片,每日 2 次口服,治疗 XDR-GNB 感染可适当增加剂量,2~3 片,每日 2~3 次口服;对留置胃管者,可鼻饲给药。用药期间,注意补充足够的水分(多饮水或静脉补液),可与碳酸氢钠同服,碱化尿液;复查尿常规(注意血尿情况)。

6.2.10 其他 利福平体外对鲍曼不动杆菌具一定抗菌活性,可与碳青霉烯类联合用于 XDR 鲍曼

不动杆菌感染的治疗^[63]。但近期的一项随机对照临床试验显示,黏菌素联合利福平与黏菌素单独使用相比,并不降低 30 d 病死率^[64]。少数 XDR-GNB 包括产 NDM-1 肠杆菌科细菌对氨基糖苷类^[65],可用于联合治疗。

6.2.11 新抗菌药物 美国 FDA 分别于 2014 年 12 月和 2015 年 2 月批准 2 个新的 β 内酰胺酶抑制剂合剂 ceftolozane-他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦上市,均适用于复杂性腹腔感染及尿路感染。阿维巴坦为人工合成的 β 内酰胺酶抑制剂,除 ESBL 外,对 AmpC、部分 D 类 β 内酰胺酶如 OXA-48 及丝氨酸碳青霉烯酶 KPC 具抑制作用^[66]。II 期随机对照临床试验显示,头孢他啶-阿维巴坦与甲硝唑联合治疗复杂性腹腔感染的疗效及不良反应与美罗培南相仿^[67]。

Ceftolozane 为与头孢他啶结构相似的新头孢菌素,对铜绿假单胞菌的抗菌作用增强^[68]。II 期临床试验显示,ceftolozane-他唑巴坦联合甲硝唑治疗复杂性腹腔感染的临床及微生物学疗效与美罗培南相仿^[69]。

6.3 XDR-GNB 感染的抗菌药物联合治疗方案

XDR-GNB 细菌感染可供选择的抗菌药物很

少,该类细菌对替加环素及多黏菌素类的敏感率相对较高,但临床研究显示两者单用的治疗失败率均较高,应尽量避免单药应用。XDR-GNB 感染通常采用 2 种或 3 种药物联合治疗,但临床资料多数为个例报告或小规模病例对照研究,尚需更多、更可靠的临床资料予以支持^[70]。有报道用于 XDR-GNB 感染的联合治疗方案见表 2。

7 XDR-GNB 医院感染的防控

XDR-GNB 感染增多是抗菌药物选择压力、耐药基因水平传播和耐药克隆菌株传播共同作用的结果。必须将医院感染防控措施与抗菌药物临床应用管理相结合才能有效阻遏 XDR-GNB 传播、减少耐药菌感染^[22, 71-72]。

7.1 手卫生

手卫生是减少交叉感染、避免医务人员成为耐药菌传播媒介的最基本、最有效、最经济的策略。在接触 XDR 感染患者前后必须洗手或使用快速消毒液擦手^[72]。

7.2 接触隔离

临床微生物室检获 XDR-GNB 后应及时通知病区,病区对感染 XDR-GNB 患者实施接触隔离,

表 2 治疗 XDR-GNB 感染的抗菌药物联合用药方案

XDR-GNB	2 种药物联合	3 种药物联合
XDR 肠杆菌科细菌 ^[22, 33, 36, 53, 61]	以替加环素为基础的联合: 替加环素 + 氨基糖苷类 ^a 替加环素 + 碳青霉烯类 ^b 替加环素 + 磷霉素 替加环素 + 多黏菌素 以多黏菌素为基础的联合: 多黏菌素 + 碳青霉烯类 ^b 多黏菌素 + 替加环素 多黏菌素 + 磷霉素 多黏菌素 + 氨基糖苷类 ^a 其他联合: 磷霉素 + 氨基糖苷类 ^a (头孢他啶或头孢吡肟) + 阿莫西林-克拉维酸 氨曲南 + 氨基糖苷类 ^a	替加环素 + 多黏菌素 + 碳青霉烯类 ^b
XDR 鲍曼不动杆菌 ^[39, 47, 49-50, 64]	以舒巴坦及其合剂为基础的联合: (头孢哌酮-舒巴坦或氨苄西林-舒巴坦) + 替加环素 (头孢哌酮-舒巴坦或氨苄西林-舒巴坦) + 多西环素 舒巴坦 + 碳青霉烯类 ^b 以替加环素为基础的联合: 替加环素 + (头孢哌酮-舒巴坦或氨苄西林-舒巴坦) 替加环素 + 碳青霉烯类 ^b 替加环素 + 多黏菌素 以多黏菌素为基础的联合: 多黏菌素 + 碳青霉烯类 ^b 多黏菌素 + 替加环素	头孢哌酮-舒巴坦 + 替加环素 + 碳青霉烯类 ^b 头孢哌酮-舒巴坦 + 多西环素 + 碳青霉烯类 ^b 亚胺培南 + 利福平 + (多黏菌素或妥布霉素)

表 2 (续)

XDR-GNB	2 种药物联合	3 种药物联合
XDR 铜绿假单胞菌 ^{c[40-42, 61]}	以多黏菌素为基础的联合： 多黏菌素 + 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类 ^d 多黏菌素 + 环丙沙星 多黏菌素 + 磷霉素 多黏菌素 + 利福平 以抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类为基础的联合： 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类 ^d + 氨基糖苷类 ^a 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类 ^d + 环丙沙星 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类 ^d + 磷霉素 以环丙沙星为基础的联合： 环丙沙星 + 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类 ^d 环丙沙星 + 氨基糖苷类 ^a 双 β 内酰胺类联合： (头孢他啶或氨曲南) + 哌拉西林-他唑巴坦 头孢他啶 + 头孢哌酮-舒巴坦 氨曲南 + 头孢他啶	多黏菌素 + 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类 ^d + 环丙沙星 多黏菌素 + 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类 ^d + 磷霉素 多黏菌素静脉滴注 + 碳青霉烯类 + 多黏菌素雾化吸入 氨曲南 + 头孢他啶 + 阿米卡星
XDR 嗜麦芽窄食单胞菌 ^{e[34-35, 44]}	以甲氧苄啶-磺胺甲噁唑为基础的联合： 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 + (替卡西林-克拉维酸或头孢哌酮-舒巴坦) 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 + 氟喹诺酮类 ^f 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 + 米诺环素 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 + 头孢他啶 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 + 多黏菌素 以喹诺酮类为基础的联合： 氟喹诺酮类 ^f + 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑 氟喹诺酮类 ^f + (替卡西林-克拉维酸或头孢哌酮-舒巴坦) 氟喹诺酮类 ^f + 头孢他啶 以多黏菌素为基础的联合： 多黏菌素 + 替卡西林-克拉维酸 多黏菌素 + 甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	

^a 氨基糖苷类包括阿米卡星、异帕米星等；^b 碳青霉烯类包括美罗培南、亚胺培南等，不包括厄他培南；^c 多为 MDR 或 XDR 铜绿假单胞菌的体外研究结果或临床病例报道，联合方案的临床资料少；^d 抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类：即抗铜绿假单胞菌 β 内酰胺类，包括碳青霉烯类（美罗培南、亚胺培南）、头孢他啶、头孢吡肟、氨曲南、哌拉西林-他唑巴坦、头孢哌酮-舒巴坦；^e 多为 MDR 嗜麦芽窄食单胞菌的体外研究结果或临床个别报道，联合方案的临床资料很少；^f 氟喹诺酮类包括环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星。

保证 XDR-GNB 感染患者专用血压计、听诊器、体温计和输液泵等设备^[71]。在 XDR-GNB 感染患者转科、转院或离开病室作辅助检查时应进行交班和警示^[73]。

7.3 主动筛查

在 ICU 等 XDR-GNB 感染高发病区，对新入院患者和住院患者肛周、直肠、伤口分泌物、鼻咽部、气道分泌物等部位采样，以常规或快速诊断方法及时发现耐药菌定植并对患者采取隔离措施^[72]。必要时通过分子流行病学手段追踪传播途径，为阻断耐药菌传播提供依据^[74]。

7.4 环境表面消毒

对医院环境尤其医患频繁接触的物体表面进行定期、充分消毒^[72, 75]，并以荧光标记或 ATP 生物荧光监测等方法监测消毒效果，阻断耐药菌传播。

7.5 去定植

对 XDR-GNB 定植患者采取全身氯已定擦浴，有助于减少导管相关血流感染^[76]。

7.6 抗菌药物临床应用管理

(1) 严格掌握抗菌药物应用指征，通过分级管理限制抗菌药物使用，制定各医疗机构的治疗指南或方案，指导和规范抗菌药物的应用。

(2) 制定合理的抗菌药物处方集，保证临床需要抗菌药物包括新抗菌药物的供应。鉴于抗菌药物轮替使用对阻遏细菌耐药性增长作用的循证医学证据存在争议^[77]，应慎重考虑在医疗机构或特定病区停用某类抗菌药物。

有关 CRE 医院感染的控制，近期以色列报道一个成功的经验^[78]：采取全国性综合干预措施包括主动监测、统一检测和报告流程、隔离患者、急症

患者专职护理、对医疗机构遵守感控指南进行监管,从而有效控制 CRE 传播,急症医疗机构的 CRE 发生率由 2007 年 3 月的 55.5 例/10 万人日(patient-days)降至 2008 年 5 月的 11.7 例/10 万人日($P < 0.001$)。

参考文献

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Antimicrobial resistance threats in the United States, 2013[EB/OL]. [2016-07-01]. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index/html>.
- [2] MAGIORAKOS AP, SRINIVASAN A, CAREY RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18 (3): 268-281.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. nineteenth informational supplement, 2013, M100-S23.
- [4] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, Version 3.1[EB/OL]. (2013-02-11) [2016-07-01]. http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- [5] SANTINO I, BONO S, NUCCITELLI A, et al. Microbiological and molecular characterization of extreme drug-resistant carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2013, 26 (3): 785-790.
- [6] TOTH A, DAMJANOVA I, PUSKAS E, et al. Emergence of a colistin-resistant KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* ST258 clone in Hungary[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2010, 29 (7): 765-769.
- [7] NAPARSTEK L, CARMELI Y, CHMELNITSKY I, et al. Reduced susceptibility to chlorhexidine among extremely-drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Hosp Infect, 2012, 81 (1): 15-19.
- [8] CLANCY CJ, CHEN L, SHIELDS RK, et al. Epidemiology and molecular characterization of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2013, 13 (10): 2619-2633.
- [9] PELEG AY, SEIFERT H, PATERSON DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008, 21 (3): 538-582.
- [10] ZARRILLI R, POURNARAS S, GIANNOULI M, et al. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41 (1): 11-19.
- [11] ZAVASCKI AP, CARVALHAES CG, PICAIO RC, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8 (1): 71-93.
- [12] ALVAREZ-ORTEGA C, WIEGAND I, OLIVARES J, et al. The intrinsic resistome of *Pseudomonas aeruginosa* to beta-lactams[J]. Virulence, 2011, 2 (2): 144-146.
- [13] SANCHEZ MB, HERNANDEZ A, MARTINEZ JL. *Stenotrophomonas maltophilia* drug resistance[J]. Future Microbiol, 2009, 4 (6): 655-660.
- [14] BROOKE JS. *Stenotrophomonas maltophilia*: an emerging global opportunistic pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25 (1): 2-41.
- [15] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15 (5): 401-410.
- [16] HU FP, GUO Y, ZHU DM, 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): s9-s14.
- [17] European Centre for Disease Prevention and Control. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2012[EB/OL]. [2016-07-01]. <http://www.ecdc.europa.eu>.
- [18] XU A, ZHENG B, XU YC, et al. National epidemiology of carbapenem-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative bacteria isolated from blood samples in China in 2013[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (Suppl 1): s1-s8.
- [19] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13 (5): 321-330.
- [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]. 中华结核与呼吸杂志, 2014, 37 (1): 9-15.
- [21] SOULI M, GALANTI I, GIAMARELLOU H, et al. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant gram-negative bacilli in Europe [J]. Euro Surveill, 2008, 13 (47): pii: 19045.
- [22] TZOUVELEKIS LS, MARKOGIANNAKIS A, PSICHOGIU M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions [J]. Clin Microbiol Rev, 2012, 25 (4): 682-707.
- [23] TUMBARELLO M, TRECARCHI EM, TUMIETTO F, et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (6): 3514-3520.
- [24] 刘又宁, 曹彬, 王辉, 等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查 [J]. 中华结核与呼吸杂志, 2012, 35 (10): 739-746.
- [25] LI Y, GUO Q, WANG P, et al. Clonal dissemination of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* producing an OXA-23 β -lactamase at a teaching hospital in Shanghai, China [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2015, 48: 101-108.
- [26] 魏树全, 赵子文, 钟维农, 等. 泛耐药铜绿假单胞菌肺炎危险因素病例对照研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19 (6): 673-676.
- [27] PENA C, GOMEZ-ZORRILLA S, SUAREZ C, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk of bloodstream infection in hospitalized patients [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31 (10): 2791-2797.
- [28] TAN CK, LIAW SJ, YU CJ, et al. Extensively drug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* in a tertiary care hospital in Taiwan: microbiologic characteristics, clinical features, and outcomes[J].

- Diagn Microbiol Infect Dis, 2008, 60 (2) : 205-210.
- [29] PIEN CJ, KUO HY, CHANG SW, et al. Risk factors for levofloxacin resistance in *Stenotrophomonas maltophilia* from respiratory tract in a regional hospital [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2015, 48 (3) : 291-295.
- [30] SAFDAR A, ROLSTON KV. *Stenotrophomonas maltophilia* : changing spectrum of a serious bacterial pathogen in patients with cancer [J]. Clin Infect Dis, 2007, 45 (12) : 1602-1609.
- [31] SADER HS, FLAMM RK, JONES RN. Tigecycline activity tested against antimicrobial resistant surveillance subsets of clinical bacteria collected worldwide (2011) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76 (2) : 217-221.
- [32] SUN Y, CAI Y, LIU X, et al. The emergence of clinical resistance to tigecycline [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41 (2) : 110-116
- [33] ENTENZA JM, MOREILLON P. Tigecycline in combination with other antimicrobials : a review of *in vitro*, animal and case report studies [J]. Int J Antimicrob Agents, 2009, 34 (1) : 1-9.
- [34] ABBOTT IJ, SLAVIN MA, TURNIDGE JD, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* : emerging disease patterns and challenges for treatment [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9 (4) : 471-488.
- [35] LOONEY WJ, NARITA M, MUHLEMANN K. *Stenotrophomonas maltophilia* : an emerging opportunist human pathogen [J]. Lancet Infect Dis, 2009, 9 (5) : 312-323.
- [36] 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, 2014, 44 (1) : 1-7.
- [37] RAMIREZ J, DARTOIS N, GANDJINI H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57 (4) : 1756-1762.
- [38] DE PASCALE G, MONTINI L, PENNISI M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria [J]. Crit Care, 2014, 18 (3) : R90.
- [39] LIANG W, LIU XF, HUANG J, et al. Activities of colistin- and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients [J]. BMC Infect Dis, 2011, 11 : 109.
- [40] 刘立凡, 李丹, 褚云卓, 等. 多黏菌素 B 与其他抗菌药物联用对泛耐药铜绿假单胞菌体外抗菌活性的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37 (7) : 524-527.
- [41] OBRITSCH MD, FISH DN, MACLAREN R, et al. Nosocomial infections due to multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* : epidemiology and treatment options [J]. Pharmacotherapy, 2005, 25 (10) : 1353-1364.
- [42] LIM TP, LEE W, TAN TY, et al. Effective antibiotics in combination against extreme drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* with decreased susceptibility to polymyxin B [J]. PLoS One, 2011, 6 (12) : e28177.
- [43] SADER HS, JONES RN. Antimicrobial susceptibility of uncommonly isolated non-enteric Gram-negative bacilli [J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 25 (2) : 95-109.
- [44] MILNE KE, GOULD IM. Combination antimicrobial susceptibility testing of multidrug-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* from cystic fibrosis patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56 (8) : 4071-4077.
- [45] CAI Y, CHAI D, WANG R, et al. Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii* : clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies [J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67 (7) : 1607-1615.
- [46] CAI Y, LI R, LIANG B, et al. *In vitro* antimicrobial activity and mutant prevention concentration of colistin against *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54 (9) : 3998-3999.
- [47] FISHBAIN J, PELEG AY. Treatment of *Acinetobacter* infections [J]. Clin Infect Dis, 2010, 51 (1) : 79-84.
- [48] NATION RL, LI J, CARS O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B : the Prato polymyxin consensus[J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15 (2) : 225-234.
- [49] JI J, DU X, CHEN Y, et al. *In vitro* activity of sulbactam in combination with imipenem, meropenem, panipenem or cefoperazone against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41 (4) : 400-401.
- [50] PEI G, MAO Y, SUN Y. *In vitro* activity of minocycline alone and in combination with cefoperazone-sulbactam against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Microb Drug Resist, 2012, 18 (6) : 574-577.
- [51] 石岩, 徐英春, 刘晔, 等. 头孢哌酮-舒巴坦联合米诺环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92 (40) : 2847-2850.
- [52] SHENG WH, WANG JT, LI SY, et al. Comparative *in vitro* antimicrobial susceptibilities and synergistic activities of antimicrobial combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter* species : *Acinetobacter baumannii* versus *Acinetobacter* genospecies 3 and 13TU [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 70 (3) : 380-386.
- [53] DAIKOS GL, TSAOUSI S, TZOUVELEKIS LS, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections : lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (4) : 2322-2328.
- [54] TUMBARELLO M, TRECARCHI EM, DE ROSA FG, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* : differences in therapy and mortality in a multicentre study[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70 (7) : 2133-2143.
- [55] 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 (7) : 943-950.
- [56] DAIKOS GL, MARKOGIANNAKIS A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* : (when) might we still

- consider treating with carbapenems?[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17 (8) : 1135-1141.
- [57] SUN Y, WANG L, LI J, et al. Synergistic efficacy of meropenem and rifampicin in a murine model of sepsis caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 729 : 116-122.
- [58] 杨菁菁, 孙铁英, 胡云建. 泛耐药铜绿假单胞菌的抗菌药物联合杀菌试验 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10 (5) : 357-362.
- [59] FALAGAS ME, MARAKI S, KARAGEORGOPOULOS DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Enterobacteriaceae* isolates to fosfomycin [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35 (3) : 240-243.
- [60] JIANG Y, SHEN P, WEI Z, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45 (1) : 66-70.
- [61] PONTIKIS K, KARAIKOS I, BASTANI S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria [J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43 (1) : 52-59.
- [62] 文亚坤, 曹萌, 邹琳, 等. 碳青霉烯类抗生素耐药铜绿假单胞菌的体外联合药敏研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37 (7) : 536-538.
- [63] GARNACHO-MONTERO J, AMAYA-VILLAR R. Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections : epidemiology and management [J]. Curr Opin Infect Dis, 2010, 23 (4) : 332-339.
- [64] DURANTE-MANGONI E, SIGNORIELLO G, ANDINI R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* : a multicenter, randomized clinical trial[J]. Clin Infect Dis, 2013, 57 (3) : 349-358.
- [65] KUMARASAMY KK, TOLEMAN MA, WALSH TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK : a molecular, biological, and epidemiological study[J]. Lancet Infect Dis, 2010, 10 (9) : 597-602.
- [66] ZHANEL GG, LAWSON CD, ADAM H, et al. Ceftazidime-avibactam : a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination[J]. Drugs, 2013, 73 (2) : 159-177.
- [67] LUCASTI C, POPESCU I, RAMESH MK, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults : results of a randomized, double-blind, Phase II trial[J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68 (5) : 1183-1192.
- [68] ZHANEL GG, CHUNG P, ADAM H, et al. Ceftolozane/tazobactam : a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli[J]. Drugs, 2014, 74 (1) : 31-51.
- [69] LUCASTI C, HERSHBERGER E, MILLER B, et al. Multicenter, double-blind, randomized, phase II trial to assess the safety and efficacy of ceftolozane-tazobactam plus metronidazole compared with meropenem in adult patients with complicated intra-abdominal infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58 (9) : 5350-5357.
- [70] PAUL M, CARMELI Y, DURANTE-MANGONI E, et al. Combination therapy for carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69 (9) : 2305-2309.
- [71] Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . Guidance for control of infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2009, 58 (10) : 256-260.
- [72] TACCONELLI E, CATALDO MA, DANCER SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measure to reduce transmission of multidrug-resistant gram-negative bacteria in hospitalized patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20 (Suppl 1) : 1-55.
- [73] SRINIVASAN A, PATEL JB. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing organisms : an ounce of prevention really is worth a pound of cure[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2008, 29 (12) : 1107-1109.
- [74] O' FALLON E, GAUTAM S, D' AGATA EM. Colonization with multidrug-resistant gram-negative bacteria : prolonged duration and frequent cocolonization[J]. Clin Infect Dis, 2009, 48 (10) : 1375-1381.
- [75] CLIMO MW, YOKOE DS, WARREN DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection[J]. N Engl J Med, 2013, 368 (6) : 533-542.
- [76] MUNOZ-PRICE LS, HOTA B, STEMER A, et al. Prevention of bloodstream infections by use of daily chlorhexidine baths for patients at a long-term acute care hospital[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2009, 30 (11) : 1031-1035.
- [77] DELLIT TH, OWENS RC, MCGOWAN JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 (2) : 159-177.
- [78] SCHWABER MJ, CARMELI Y. An ongoing national intervention to contain the spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Clin Infect Dis, 2014, 58 (5) : 697-703.

收稿日期: 2016-07-06 修回日期: 2016-07-20

本文全文翻译自 Clin Microbiol Infect, 2016, 22 (Suppl 1) : s15-s25.

版权声明

本文译者已获“Elsevier”版权税计算中心授权以中文在《中国感染与化疗杂志》发表, 授权登记号为 3846400411940。