

双碳青霉烯方案治疗耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌研究进展

叶超¹, 王朝晖¹, 胡英¹, 宋露萍¹, 周维¹, 廖玲珑², 王春江^{3*} (1.湖南中医药大学附属宁乡市人民医院药学部, 长沙 410600; 2.广州市增城区人民医院消化内科, 广州 511300; 3.中南大学湘雅三医院药学部, 长沙 410013)

摘要: 近年来, 对碳青霉烯类抗菌药物耐药的肠杆菌科细菌日益增多, 临床治疗药物品种有限, 死亡率较高。体外实验表明, 碳青霉烯酶对厄他培南的亲合力显著高于碳青霉烯类其他品种, 从而可消耗碳青霉烯酶, 防止与之联用的碳青霉烯其他品种分解。因此, 临床有厄他培南联合碳青霉烯类其他品种治疗耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌。本文综述双碳青霉烯联合使用方案的机制、临床疗效及影响因素等, 为临床治疗耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌提供借鉴和指导。

关键词: 双碳青霉烯; 耐碳青霉烯肠杆菌科细菌; 作用机制; 临床疗效; 研究进展

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)20-2555-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.022

引用本文: 叶超, 王朝晖, 胡英, 等. 双碳青霉烯方案治疗耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2555-2560.

Advances in the Treatment of Carbapenem-resistant Enterobacteria by the Double Carbapenem Regimen

YE Chao¹, WANG Zhaohui¹, HU Ying¹, SONG Luping¹, ZHOU Wei¹, LIAO Linglong², WANG Chunjiang^{3*}
(1.Department of Pharmacy, Ningxiang People's Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410600, China; 2.Department of Gastroenterology, Zengcheng District People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 511300, China; 3.Department of Pharmacy, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013, China)

ABSTRACT: In recent years, carbapenem-resistant Enterobacteria have been increasing, and the variety of clinical treatment drugs is limited, and the mortality rate is high. *In vitro* experiments have shown that carbapenemase has a significantly higher affinity for ertapenem than other carbapenem varieties, so it can consume carbapenemase and prevent the decomposition of other carbapenem varieties. Therefore, ertapenem is combined with other carbapenems to treat carbapenem-resistant Enterobacteria. This article reviews the mechanism, clinical efficacy and influencing factors of the double carbapene regimen, and provides reference and guidance for the clinical treatment of carbapenem-resistant Enterobacteria.

KEYWORDS: double carbapenem; carbapenem-resistant Enterobacteria; mechanism of action; clinical efficacy; research progress

目前细菌对抗菌药物的耐药性越来越普遍。耐药革兰氏阴性菌, 特别是耐碳青霉烯类肠杆菌属(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为对人类健康构成最大威胁的12种耐药性“优先级病原体”之一^[1], 该机构列出这些“优先级病原体”的目的是引导资金用于开发关键的抗菌药物。CRE在全球范围内广泛传播并呈增加趋势, 2017年全国耐药监测报告结果显示肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率均>20%^[2]。临床CRE感染患者死亡率较高, 一项包括2462例耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*,

CRKP)患者研究显示, CRKP患者的总死亡率高达42.14%^[3]。目前临床治疗CRKP方案非常有限, 依据药敏, 以多黏菌素或替加环素为基础再联合氨基糖苷类、氟喹诺酮类、米诺环素、磷霉素为常见抗菌药物治疗选择推荐^[2], 但随之出现的耐药性、不良反应、可用性也备受关注。新的抗菌药物, 如头孢他啶/阿维巴坦、Vabomere(2017年美国食品和药物管理局批准上市, 由美罗培南和vaborbactam组成的固定剂量复方制剂)已经证明了具有抗CRKP活性, 然而临床经验有限, 使用过程中产生耐药性, 大部分国家不可获得等因素限制了其临床应用^[4-5]。

作者简介: 叶超, 男, 硕士, 主管药师 Tel: 13618476028
Tel: (0731)88618458 E-mail: 289001175@qq.com

E-mail: 512303519@qq.com *通信作者: 王春江, 男, 博士, 主管药师

体外研究表明^[6-7],碳青霉烯酶对厄他培南的亲和力明显高于美罗培南或多利培南,所以作为识别产碳青霉烯酶的指示物,碳青霉烯酶优先与厄他培南结合消耗碳青霉烯酶,从而避免了碳青霉烯类其他药物品种被水解,使其他品种发挥杀菌作用。因此有学者^[6-8]提出厄他培南与美罗培南或多利培南联合使用治疗 CRKP 方案,为 CRKP 治疗开辟了新的思路。以双碳青霉烯联合治疗(double-carbapenem therapy, DCT)的方案,国外临床应用^[4,9-10]报告较多,但其具体的作用机制及影响因素、临床疗效及安全性不甚明确。本研究通过查阅国内外文献,综述 DCT 方案的机制、临床疗效及影响因素等研究现状,为临床危重症 CRKP 患者治疗提供依据。

1 双碳青霉烯联合机制

临床上根据 β 内酰胺酶末端的氨基酸系列特征的分子生物学分类法(Ambler 分类法),编码碳青霉烯酶的基因主要分为 A、B、D 3 类^[11]。A 类中肺炎克雷伯菌型碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)是近年来肠杆菌科细菌尤其是肺炎克雷伯菌产生水解包括碳青霉烯类抗菌药物在内的几乎所有 β -内酰胺类抗菌药物耐药的最主要酶型。KPC-2 亚型是国内最常见的 KPC 型碳青霉烯酶,多由肺炎克雷伯菌产生^[12]。B 类碳青霉烯酶又称金属 β -内酰胺酶(metallo- β -lactamases, MBLs),包括 VIM、IMP 和 NDM 型酶,这些酶能水解除氨曲南以外的所有 β -内酰胺类酶,主要出现铜绿假单胞菌、不动杆菌属细菌和肠杆菌科细菌^[13]。D 类碳青霉烯酶也称作苯唑西林酶(oxacillin, OXA),主要包括 OXA-48 以及 OXA-48 点突变型类似物 OXA-181,主要见于不动杆菌^[14]。其中 A、D 类为丝氨酸 β -内酰胺酶。碳青霉烯酶具有地域分布性。我国肠杆菌科细菌产生碳青霉烯酶的常见类型为 A 类 KPC 酶(KPC-2),尚有 MBLs,其中主要为 IMP 及 VIM 型,NDM-1 型偶见^[15-16]。

目前,DCT 的确切机制尚未被清楚地阐明。临床更多的假设认为厄他培南相对于碳青霉烯类其他药物对碳青霉烯酶亲和力更强,更容易被碳青霉烯酶水解,作为一种“自杀性抑制剂”消耗碳青霉烯酶,使另一种活性较强的碳青霉烯类药物发挥杀菌作用,从而达到清除耐药菌的目的^[6]。既往有报道因为碳青霉烯酶可能具有低水平的水

解碳青霉烯活性,导致药敏法鉴定这种耐药性的失败。Anderson 等^[17]研究评估检测 KPC 介导的耐药性的药敏试验方法的性能发现,无论采用何种药敏检测方法,与美罗培南和亚胺培南相比,厄他培南检测 KPC 介导的耐药性的灵敏度和特异性更高,因此推测碳青霉烯类药物中厄他培南是体外对抗 KPC 水解能力最低,可能是由于碳青霉烯酶对厄他培南的亲和力更强。基于以上假设,Bulik 等^[6]首次提出了厄他培南联合多利培南的双碳青霉烯方案。在 KPC-3 阳性的肺炎克雷伯菌[多利培南最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC), $4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,厄他培南 MIC, $64\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$]感染的小鼠大腿模型体外研究显示,多利培南 2 g q8h 联合厄他培南 1 g q24h 治疗能显著减少细菌计数(0.90 ± 0.13)logCFU $\cdot\text{mL}^{-1}$,而单一的多利培南治疗则只降低(0.47 ± 0.16)logCFU $\cdot\text{mL}^{-1}$ ($P<0.008$)。但有学者对 Bulik 的研究结果提出不同看法,Thomson^[18]认为在恒化器模型实验中,单一的厄他培南就能显示出快速杀菌作用,1 h 内细菌计数减少 2 log,因此在厄他培南治疗 1 h 后再联合多利培南治疗,接种量可能会大大减少。之前 Bratu 等^[8]的研究已经表明减少接种量可显著增强碳青霉烯类化合物对产 KPC 酶菌株的活性,因此,当厄他培南将接种菌降低至较低水平 1 h,多利培南具有更高的活性就不足为奇。简而言之,Thomson^[18]对 DCT 方案在体内试验展现出更大杀菌活性的另一种解释为厄他培南的预处理降低细菌的接种量,而不是厄他培南的“自杀底物”作用所致。

2 影响双碳青霉烯协同作用的相关因素

双碳青霉烯的疗效可能与多种因素有关如碳青霉烯 MIC、免疫状态、治疗持续时间、给药剂量、组合的类型、碳青霉烯酶基因型等,目前部分影响因素有所探究,但尚未形成统一的结论。

2.1 双碳青霉烯联合与碳青霉烯酶基因型关系

双碳青霉烯联合并不是对于所有的 CRE 菌株有作用,可能与菌株产碳青霉烯酶的基因亚型有关。Poirel 等^[19]研究结果提示,DCT 方案对于产丝氨酸的 β 内酰胺酶 KPC,OXA-48 2 种亚型有效。该研究分析不同碳青霉烯联合对于 20 株肺炎克雷伯菌株(6 株 OXA-48、4 株 NDM-1、2 株 NDM-1+OXA-48 和 8 株 KPC-2)的体外活性。结果提示对于所有产 KPC 的菌株,至少有 1 种具有联合作用,其中亚胺培南/厄他培南(5/8 株)、亚胺培南/多利培

南(4/8株)、亚胺培南/美罗培南(4/8株)、多利培南/美罗培南(3/8株)和厄他培南/多利培南的组合(3/8株)有协同作用,而未观察到与美罗培南/厄他培南的协同作用。6株OXA-48菌株,观察到了4株具有协同作用,亚胺培南/厄他培南和亚胺培南/美罗培南的协同作用。所有DCT方案均没有发现NDM-1(包括同时产OXA-48)菌株有协同作用。该研究提示含有亚胺培南或多利培南的方案似乎更有效,这与之前厄他培南应为最佳选择的假设不一致。Galani等^[20]采用体外杀菌曲线法评估DCT对产OXA-48的肺炎克雷伯菌的抗菌活性。厄他培南、美罗培南、亚胺培南联合的DCT方案对携带OXA-48的多重耐药(multidrug-resistant, MDR)或广泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)肺炎克雷伯菌具有协同作用,含亚胺培南的组合在体外表现出特别强的活性。该结果和上述Poirel等^[19]结果一致,作者推测可能原因是OXA-48和KPC都是属于丝氨酸 β -内酰胺酶。另外亚胺培南与OXA-48酶有较强的亲和力,可能是作为一种自杀抑制剂,从而提高其他碳青霉烯类药物的浓度。与Poirel等^[19]研究结果不同的是,Fredborg等^[21]使用棋盘杀菌试验评价以美罗培南为基础的DCT或三联方案对产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯和大肠埃希菌的体外协同抗菌活性。结果发现美罗培南联合厄他培南的方案对5株菌株中的4株(2株产NDM1肺炎克雷伯菌,1株产VIM和1株OXA181的大肠埃希菌)具有协同作用,下降幅度至少 >2 倍的 \log_2 ,但是对唯一1株产KPC的肺炎克雷伯菌没有作用。DCT的组合之间的协同作用表现差异,可能是由于不同的碳青霉烯酶亚型(例如KPC-1与KPC-2)的表达、相关的 β -内酰胺酶的表达或对单药的敏感性有关。关于DCT协同作用,不同的体外研究结果差异较大,因此目前单凭碳青霉烯酶的亚型无法预测协同作用,对于每株耐药菌株,体外的联合协同作用实验被证实才能用于指导临床治疗。

2.2 影响双碳青霉烯联合作用的其他相关因素

碳青霉烯对CPKP分离株的MIC值存在较大范围的变化,从最小值为 $0.12\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 到最大值 $>256\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[22],这种变化取决于细菌的地理起源和产生的碳青霉烯酶的亚型^[23]。既往碳青霉烯联合其他抗菌药物如黏菌素、替加环素、庆大

霉素等治疗CRKP的临床效果评价提示,对CRE菌株美罗培南MIC值 $\leq 16\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 才能发挥协同治疗作用^[24]。但是DCT联合治疗CRE体外试验提示美罗培南MIC值可以更高。国内学者Zhang等^[25]研究双 β -内酰胺类抗菌药物对临床分离的40株产KPC-2肺炎克雷伯杆菌体外协同杀菌活性。大多数菌株中碳青霉烯的MIC $> 32\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,亚胺培南联合美罗培南方案对12株菌株具有协同杀菌活性。Wiskirchen等^[26]研究发现,厄他培南联合多利培南对具有免疫功能的大腿感染KPC型肺炎克雷伯小鼠具有协同杀菌作用。与多利培南MIC $= 16\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的菌株比较,联合方案对MIC $= 8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的菌株协同杀菌活性更强,对于MIC $= 32\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的菌株则未发现协同杀菌作用。Oliva等^[27]使用棋盘法评估不同联合方案对CRKP的体外抗菌活性,根据碳青霉烯MIC值分析结果,发现DCT对美罗培南MIC值 $\leq 128\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的分离株有协同杀菌活性,美罗培南MIC值越低,DCT的杀菌活性越强。相反,厄他培南的MIC值大小对协同杀菌活性无影响。

既往研究厄他培南标准剂量 1 g qd 先输注 1 h ,然后高剂量的美罗培南或多利培南输注 $3\sim 4\text{ h}$ 。Wiskirchen等^[26]曾提出给予更高的厄他培南剂量,增加厄他培南的循环血浆浓度,可能会导致KPC酶消耗增加,从而进一步增强双重碳青霉烯的疗效。但体外研究证明增加厄他培南的剂量(2 g qd)并不能提高单药治疗或联合治疗的疗效。

以厄他培南为基础的DCT联合并不是唯一的具有协同作用的组合。Zhang等^[25]研究结果提示亚胺培南联合美罗培南方案对40株菌株中12株具有协同杀菌活性。结合上文分析,Poirel等^[19]评估不同DCT方案的组合对20株CRKP菌株体外杀菌活性,结果提示含有亚胺培南或多利培南的方案似乎更有效。Galani等^[20]评估DCT(厄他培南、美罗培南、亚胺培南3种中任意组合)对产OXA-48的肺炎克雷伯菌的抗菌活性,体外研究结果显示含亚胺培南的组合表现出较强的活性。

另外,DCT协同作用可能与受治对象的免疫情况有关,Wiskirchen等^[26]使用人体模拟的多利培南和厄他培南剂量,单独或联合治疗免疫功能正常和免疫功能不全的感染CRKP小鼠。与中性粒细胞减少症模型相比,具有免疫活性模型小鼠使用联合治疗的疗效更高(所有三种分离菌株, P 值均 < 0.05)。

3 双碳青霉烯联合的研究及应用

DCT 的研究多是体外研究、模型研究、病例报告和回顾性研究,目前尚未针对 DCT 的随机对照试验。目前对于 CRE 的研究和治疗经验也主要聚焦于 CRKP。

3.1 体外、模型研究

Oliva 等^[27]通过棋盘法联合药敏实验评价不同抗菌药物组合对 39 株 CRKP 的体外抗菌活性,美罗培南联合厄他培南对 30.7%(12/39 株)的肺炎克雷伯菌具有协同作用。同样是 Oliva 等^[28]研究报道对于 14 株 KPC-3 型 CRKP 的菌株,采用棋盘法实验发现厄他培南联合美罗培南的协同率为 78.6%,杀菌曲线显示 0.5×MIC 美罗培南联合 1×MIC 厄他培南协同率为 78.5%,1×MIC 美罗培南联合 1×MIC 厄他培南协同率为 85.7%。在 KPC-3 阳性的肺炎克雷伯菌感染的小鼠大腿模型体外研究^[17]显示,多利培南联合厄他培南治疗后细菌携带量较单独多利培南治疗明显下降($P<0.008$)。

3.2 临床应用及研究

2013 年 Giamarellou 等^[29]首次报告 DCT 治疗 CRKP 患者案例,通过厄他培南联合大剂量的美罗培南或者多利培南治疗 3 例产 KPC-2 肺炎克雷伯菌感染患者,2 例败血症和 1 例尿路感染,所有治疗均成功,随访时无复发。随后使用 DCT 方案治疗 CRKP 的案例相继报道^[30-34],感染部位主要是血流感染和尿路感染,联合的方案为厄他培南联合美罗培南或多利培南(厄他培南的给药剂量为 0.5~1 g q24h,1 h 后给予美罗培南最大剂量为 2 g q8h、多利培南最大剂量 0.5 g q8h)。另有学者^[33]报道 DCT 联合多黏菌素的治疗方案。大多数案例患者的临床症状改善,微生物均清除,随访期间无复发。此外,所有病例均未报告与 DCT 相关的不良事件。

评价 DCT 治疗 CRKP 临床疗效的临床研究仅局限于观察性研究,样本量一般较小,大多数是单中心,未设置对照组。另外,不同研究的临床和微生物反应定义不同,研究结果难以比较。目前研究的大多数患者的病情危重,常见感染部位为血流、肺、和尿路感染,治疗 DCT 方案为厄他培南联合美罗培南或多利培南,部分研究加用其他药物,治疗疗程为 10~21 d。Venugopalan 等^[35]报道回顾性病例对照研究、评价血培养 CRKP 阳性患者分别给予单一 DCT 方案($n=18$)和多利培南

联合黏菌素方案(对照组, $n=18$)的临床疗效,DCT 组患者给予 1 g 厄他培南 0.5 h 后给予多利培南 2 g q8h 输注 4 h,临床治愈率(定义为感染症状和体征消失并且 30 d 未复发)DCT 组 72%显著高于对照组 39%($P=0.049$)。DCT 组的微生物清除率更高((94% vs 71%, $P=0.115$),死亡率更低(31% vs 61%, $P=0.087$)。另有研究比较 DCT 联合多黏菌素与单一 DCT 方案的疗效。Oliva 等^[36]对 32 例 CRKP 感染患者(18 例接受厄他培南+美罗培南,14 例接受厄他培南+美罗培南+多黏菌素)研究发现,2 组总的临床治疗成功率达到 75%,DCT 联合多黏菌素组治疗组临床反应早于 DCT 组,但 2 组在早期临床反应和 60 d 死亡率方面没有显著性差异。体外杀菌曲线分析发现,DCT 组 1×MIC 美罗培南+1×MIC 厄他培南 24 h 杀菌活性应答 87.5%,多黏菌素+DCT 组具有快速的杀菌活性,并维持 24 h(1×MIC 美罗培南+1×MIC 厄他培南+1×MIC 多黏菌素 24 h 杀菌活性应答 100%)。研究者认为在重症脓毒性休克患者时应考虑在 DCT 中加入多黏菌素(无论多黏菌素耐药还是敏感),临床稳定后停用,改用较少肾毒性的 DCT 方案。目前纳入患者数最多的为 2017 年 Pascale 等^[37]报道纳入意大利 2 家三级医院的 ICU 单元 144 例患者的研究。该研究为病例对照(1:2)、观察性、双中心研究,受试对象为具有微生物证据的 CRKP 感染的危重患者,对照组 96 例患者接受标准治疗方案(多黏菌素 9 万 IU II q12h、替加环素 100 mg q12h、或庆大霉素 5~7 mg·kg⁻¹·d⁻¹),治疗组 48 例患者接受了 DCT 方案(美罗培南 2 g q8h 输注 3 h+厄他培南 2 g qd)联合标准治疗方案中的其中一两种药物,结果对照组 28 d 死亡率明显高于 DCT 组(47.9% vs 29.2%, $P=0.04$)。DCT 和对照组对 CRKP 耐药菌株的临床治愈率为 65% (13/20) vs 31.3% (10/32), $P=0.03$;微生物清除率 57.9% (11/19) vs 25.9% (7/27), $P=0.04$ 。在 Logistic 回归和多变量 Cox 回归模型中,DCT 方案均与 28 d 死亡率降低有关($OR=0.33$,95%CI 0.13~0.87 和 $OR=0.43$,95%CI 0.23~0.79)。赖静等^[38]对 2018 年 1 月前 DCT 联合治疗 CRE/CRKP 的研究进行系统评价并荟萃分析,最后总共纳入 3 项病例对照研究,共计 212 例患者,结果显示:DCT 方案可降低 28/30 d 死亡率($OR=0.41$,95%CI 0.21~0.79, $P=0.007$),提高细菌清除率($OR=2.05$,95%CI 1.05~3.99, $P=0.04$)。

但 GRADE 系统评价为低等级、弱推荐证据,因此目前证据支持 DCT 治疗 CRE/CRKP,但需要更大规模、多中心、随机对照临床研究来支持。

少数研究报道了与 DCT 相关的不良反应。在纳入 128 例患者的 5 项临床研究中^[28,35-36,39-40],总共报道了 16 例(12.5%)不良反应,包括癫痫发作($n=6$),脑膜炎($n=2$),恶心($n=1$),呕吐($n=1$),钠失衡($n=2$),白细胞减少症($n=2$),嗜酸性粒细胞增多($n=1$)和皮疹($n=1$)。值得注意的是,没有患者因药物不良反应需要终止或中断治疗。

4 总结和展望

目前 CRE 在全球范围内广泛传播并呈增加趋势。临床治疗品种有限,近年来上市的新药头孢他啶/阿维巴坦治疗经验有限,治疗费用昂贵,大部分国家不可获得,限制了其广泛应用,导致该类菌感染患者陷入无药可用的困境,治疗预后较差。结合目前的体外试验和临床研究,DCT 治疗 CRKP 是可行,有效和安全的。在耐药菌越来越多的情况下,尽管不同的治疗方法在结果上没有比较,在不建议黏菌素使用,头孢他啶/阿维巴坦不可获得情况下,DCT 可能是危重 CRE 感染患者抢救治疗的一种有效的治疗方案。但目前的 DCT 主要聚焦于 CRKP,协同作用机制存在争论,协同作用和碳青霉烯基因型之间关系结论矛盾,哪种组合更优尚不明确,尚无针对 DCT 方案的随机对照试验。因此,DCT 治疗 CRE 还需要更丰富充实的体外研究数据支持,临床疗效有待高等级循证医学证据进一步证实。

REFERENCES

- [1] WILLYARD C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats [J]. *Nature*, 2017, 543(7643): 15. Doi: 10.1038/nature.2017.21550.
- [2] HU B J, FU Q, et al. Technical guidelines for prevention and control of carbapenem-resistant gram-negative bacilli infection in China [J]. *Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志)*, 2019, 29(13): 2075-2080.
- [3] XU L, SUN X, MA X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017, 16(1): 18. Doi: 10.1186/s12941-017-0191-3.
- [4] MASHNI O, NAZER L, LE J. Critical review of double-carbapenem therapy for the treatment of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Ann Pharmacother*, 2019, 53(1): 70-81.
- [5] CASTANHEIRA M, HUBAND M D, MENDES R E, et al. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary gram-

negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e00567-17. Doi: 10.1128/AAC.00567-17.

- [6] BULIK C C, NICOLAU D P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 3002-3004.
- [7] ANDERSON K F, LONSWAY D R, RASHEED J K, et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(8): 2723-2725.
- [8] BRATU S, MOOTY M, NICHANI S, et al. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: Epidemiology and recommendations for detection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49(7): 3018-3020.
- [9] WHITE B P, PATEL S, TSUI J, et al. Adding double carbapenem therapy to the armamentarium against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bloodstream infections [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2019, 51(3): 161-167.
- [10] CPREK J B, GALLAGHER J C. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(1): 669-673.
- [11] NORDMANN P, NAAS T, POIREL L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Emerg Infect Dis*, 2011, 17(10): 1791-1798.
- [12] 王明贵. 耐药革兰阴性菌感染诊疗手册[M]. 人民卫生出版社, 2015.
- [13] BUSH K, JACOBY G A. Updated functional classification of beta-lactamases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 969-976.
- [14] WALSH T R, TOLEMAN M A, POIREL L, et al. Metallo- β -lactamases: The quiet before the storm? [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(2): 306-325.
- [15] ZHANG J X, LIU Y M, CHEN H B, et al. The genotype and epidemiological feature of the Enterobacteriaceae carrying carbapenemase in China [J]. *Chin J Inter Med(中华内科杂志)*, 2014, 53(2): 116-120.
- [16] WEI Z Q, DU X X, YU Y S, et al. Plasmid-mediated KPC-2 in a *Klebsiella pneumoniae* isolate from China [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(2): 763-765.
- [17] ANDERSON K F, LONSWAY D R, RASHEED J K, et al. Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae [J]. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(8): 2723-2725.
- [18] THOMSON K S. Double-carbapenem therapy not proven to be more active than carbapenem monotherapy against KPC-positive *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(7): 4037. Doi: 10.1128/AAC.06409-11.
- [19] POIREL L, KIEFFER N, NORDMANN P. *In vitro* evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(1): 156-161.
- [20] GALANI I, NAFPLIOTI K, CHATZIKONSTANTINOOU M, et al. *In vitro* evaluation of double-carbapenem combinations

- against OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates using time-kill studies [J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(5): 662-668.
- [21] FREDBORG M, SONDERGAARD T E, WANG M. Synergistic activities of meropenem double and triple combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 88(4): 355-360.
- [22] DAIKOS G L, MARKOGIANNAKIS A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(8): 1135-1141.
- [23] CUZON G, NAAS T, TRUONG H, et al. Worldwide diversity of *Klebsiella pneumoniae* that produce β -Lactamasebla KPC-2Gene [J]. *Emerg Infect Dis*, 2010, 16(9): 1349-1356.
- [24] 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.
- [25] ZHANG W X, GUO Y, YANG Y, et al. Study of *in vitro* synergistic bactericidal activity of dual β -lactam antibiotics against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(3): 204-210.
- [26] WISKIRCHEN D E, CRANDON J L, NICOLAU D P. Impact of various conditions on the efficacy of dual carbapenem therapy against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(6): 582-585.
- [27] OLIVA A, SCORZOLINI L, CIPOLLA A, et al. *In vitro* evaluation of different antimicrobial combinations against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: The activity of the double-carbapenem regimen is related to meropenem MIC value [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(7): 1981-1984.
- [28] OLIVA A, GIZZI F, MASCELLINO M T, et al. Bactericidal and synergistic activity of double-carbapenem regimen for infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(2): 147-153.
- [29] GIAMARELLOU H, GALANI L, BAZIACA F, et al. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(5): 2388-2390.
- [30] CECCARELLI G, FALCONE M, GIORDANO A, et al. Successful ertapenem-doripenem combination treatment of bacteremic ventilator-associated pneumonia due to colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(6): 2900-2901.
- [31] OLIVA A, D'ABRAMO A, D'AGOSTINO C, et al. Synergistic activity and effectiveness of a double-carbapenem regimen in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(6): 1718-1720.
- [32] CAMARGO J F, SIMKINS J, BEDUSCHI T, et al. Successful treatment of carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10): 5903-5908.
- [33] CHUA N G S, ZHOU Y P, TAN T T, et al. Polymyxin B with dual carbapenem combination therapy against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Infect*, 2015, 70(3): 309-311.
- [34] PIEDRA-CARRASCO N, MIGUEL L, FÀBREGA A, et al. Effectiveness of a double-carbapenem regimen in a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in an immunocompromised patient [J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(2): 199-202.
- [35] VENUGOPALAN V, NOGID B, LE T N, et al. Double carbapenem therapy (DCT) for bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP): From test tube to clinical practice [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2017, 49(11/12): 867-870.
- [36] OLIVA A, SCORZOLINI L, CASTALDI D, et al. Double-carbapenem regimen, alone or in combination with colistin, in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) [J]. *J Infect*, 2017, 74(1): 103-106.
- [37] DE PASCALE G, MARTUCCI G, MONTINI L, et al. Double carbapenem as a rescue strategy for the treatment of severe carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections: A two-center, matched case-control study [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 173. Doi: 10.1186/s13054-017-1769-z.
- [38] LAI J, ZHANG Q, LIANG Y, et al. Effectiveness of double-carbapenem therapy on carbapenem-resistant infections: a meta-analysis [J]. *Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志)*, 2019, 19(3): 74-79.
- [39] SOULI M, KARAIKOS I, MASGALA A, et al. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(7): 1305-1315.
- [40] CPREK J B, GALLAGHER J C. Ertapenem-containing double- carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(1): 669-673.

收稿日期: 2019-11-05
(本文责编: 李艳芳)