

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20222098

· 论 著 ·

阿维巴坦联合头孢他啶、氨曲南或美罗培南对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性

于 梦¹, 王玉洁¹, 于清华¹, 胡付品²

(1. 青岛市市立医院检验科, 山东 青岛 266000; 2. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海 200040)

[摘要] 目的 研究阿维巴坦(固定浓度为 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)联合 β -内酰胺类抗生素对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)的体外抗菌活性。方法 收集某院临床分离的非重复 CRKP, 采用微量肉汤稀释法测定头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/阿维巴坦对 CRKP 的最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC), 采用聚合酶链反应(PCR)方法测定碳青霉烯酶等耐药基因。结果 63 株 CRKP 菌株, 57 株携带 bla_{KPC} 基因, 5 株携带金属酶基因, 1 株未检出常见碳青霉烯酶耐药基因。57 株 bla_{KPC} 基因阳性的 CRKP 菌株, 头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/阿维巴坦对其 MIC 均分别 $\leq 8/4, 4/4, 0.5/4 \mu\text{g}/\text{mL}$, 阿维巴坦使头孢他啶、氨曲南及美罗培南对其 MIC_{50} 及 MIC_{90} 值明显下降。5 株金属酶基因阳性的 CRKP 菌株, 阿维巴坦未使头孢他啶、美罗培南 MIC_{90} 值有所下降, 但阿维巴坦可使氨曲南 MIC_{90} 下降达 99.8%。三种阿维巴坦的复方制剂对 63 株 CRKP 的 MBC_{50} 值与 MIC_{50} 值相同, 其 MBC_{90} 值与 MIC_{90} 值相同。结论 阿维巴坦与三种常见 β -内酰胺类抗生素(头孢他啶、氨曲南、美罗培南)联合对表达 KPC-2 型碳青霉烯酶的 CRKP 菌株具有较好的抗菌效果, 与头孢他啶或美罗培南联合对携带金属酶的 CRKP 菌株无抑制作用, 但联合氨曲南对携带金属酶的 CRKP 菌株具有较好的抗菌效果。

[关键词] 阿维巴坦; 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌; 体外; 抗菌活性

[中图分类号] R181.3⁺2 R378.99⁺6

In vitro antimicrobial activity of avibactam in combination with ceftazidime, aztreonam or meropenem against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

YU Meng¹, WANG Yu-jie¹, YU Qing-hua¹, HU Fu-pin² (1. Department of Laboratory Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266000, China; 2. Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] **Objective** To study in vitro antimicrobial activity of combination of avibatam (fixed concentration of 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) and β -lactam antibiotics against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP). **Methods** Non-repetitive CRKP strains isolated from a hospital were collected, minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of ceftazidime/avibatam, aztreonam/avibatam, and meropenem/avibatam against CRKP was detected with broth microdilution method, carbapenemase resistance genes were determined by polymerase chain reaction (PCR). **Results** Among 63 CRKP strains, 57 strains harbored bla_{KPC} gene, 5 strains harbored metalloenzyme gene, and 1 strain did not found common carbapenem-resistant gene. Among 57 CRKP strains with positive bla_{KPC} gene, MICs of ceftazidime/avibatam, aztreonam/avibatam, and meropenem/avibatam were $\leq 8/4, 4/4, \text{and } 0.5/4 \mu\text{g}/\text{mL}$ respectively, avibatam significantly decreased the MIC_{50} and MIC_{90} values of ceftazidime, aztreonam and meropenem. Among 5 CRKP strains with positive metalloenzyme gene, avibatam did

[收稿日期] 2021-11-04

[基金项目] 青岛市卫生健康委员会 B 类重点学科

[作者简介] 于梦(1987-), 女(汉族), 山东省青岛市人, 主管技师, 主要从事细菌耐药机制研究。

[通信作者] 胡付品 E-mail: hufupin@163.com

not decrease MIC₉₀ of ceftazidime and meropenem, but decreased MIC₉₀ of aztreonam by 99.8%, MBC₅₀ and MIC₅₀ of three compound of avibatam against 63 strains of CRKP were identical, their MBC₉₀ and MIC₉₀ were identical. **Conclusion** Combination of avibatam with three common β -lactam antibiotics (ceftazidime, aztreonam and meropenem) has a good antimicrobial effect on CRKP strains expressing KPC-2 carbapenemase, combination with ceftazidime or meropenem has no inhibitory effect on metalloenzyme-harboring CRKP strains, but combination with aztreonam has a good antimicrobial effect on metalloenzyme-harboring CRKP strains.

[**Key words**] avibatam; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*; in vitro; antimicrobial activity

碳青霉烯类抗生素能够有效抵抗革兰阴性菌感染,并广泛应用于临床,导致耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE),尤其是肺炎克雷伯菌的分离率呈快速上升趋势。同时研究^[1-2]显示,CRE 感染患者面临临床治疗失败率高、病死率高的困境,给临床有效抗感染治疗带来巨大挑战。美国疾病控制与预防中心(CDC)在 2019 年《抗生素耐药性威胁报告》中指出,CRE 是“最紧迫的威胁”之一。以上情况凸显了新型抗生素在抗病原体感染方面的重要性。产碳青霉烯酶是包括肺炎克雷伯菌在内的肠杆菌目细菌耐碳青霉烯类抗生素的最主要机制,而酶抑制剂在对抗产酶菌株中发挥着重要作用。阿维巴坦作为一种已投入临床使用的新型 β -内酰胺酶抑制剂,其自身虽无抗菌活性^[3],但能长效、可逆的结合 A 类[包括超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamases, ESBLs)和 KPC 酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase)]、C 类(AmpC 酶)和部分 D 类 β -内酰胺酶(如 OXA-48)^[4-6],以此恢复与之联合使用的 β -内酰胺类抗生素的抗菌活性。本研究探讨头孢他啶/阿维巴坦,氨曲南/阿维巴坦,美罗培南/阿维巴坦对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的抗菌活性,现将结果报告如下。

1 材料与方 法

1.1 菌株来源 收集青岛市市立医院 2018—2020 年临床分离的 CRKP 菌株,剔除同一患者重复分离的菌株。

1.2 主要试剂及仪器 包括梅里埃 VITEK MS 全自动快速微生物质谱检测仪,梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动药敏分析仪,TAKARA 普通 PCR 仪[TaKaRa(大连)生物工程有限公司],美国伯乐 Bio-rad PowerPac 基础电泳仪,美国伯乐 Bio-Rad GelDoc XR 凝胶成像系统,Premix Tag[翌圣生物科

技(上海)有限公司]。头孢他啶(130484-201806)、氨曲南(130507-201303)、美罗培南(130506-201403)均购于自中国食品药品检定研究院,阿维巴坦(20160831-2)由正大天晴药业集团股份有限公司提供。

1.3 细菌鉴定及药敏试验 采用梅里埃 VITEK MS 质谱仪及梅里埃 VITEK 2 Compact 全自动药敏分析仪分别进行菌株鉴定及常规药敏测定,依照 2020 年美国临床实验室标准协会(CLSI)M100 对药敏结果进行判定,替加环素敏感性判定参考美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)推荐的标准,最低抑菌浓度(MIC) $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 为敏感, $\text{MIC} \geq 8 \mu\text{g/mL}$ 为耐药;氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/阿维巴坦药敏结果判断分别参照氨曲南及美罗培南折点判定标准。铜绿假单胞菌 ATCC 27853、大肠埃希菌 ATCC 25922 质控标准菌株均购自国家卫生健康委临床检验中心。采用微量肉汤稀释法测定头孢他啶、头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南、美罗培南/阿维巴坦的 MIC,阿维巴坦固定浓度为 $4 \mu\text{g/mL}$ 。

1.4 耐药基因检测 采用聚合酶链反应(PCR)方法检测所有受试菌 5 种常见碳青霉烯酶基因(*bla*_{KPC}、*bla*_{NDM}、*bla*_{OXA}、*bla*_{VIM}、*bla*_{IMP})携带情况,阴性菌株首先按照 2020 年 CLSI M100 ESBLs 初筛实验进行表型筛查,若阳性则进行 ESBLs 耐药基因检测,阴性者则进行 AmpC 酶耐药基因(*bla*_{MOX}、*bla*_{CIT}、*bla*_{DHA}、*bla*_{ACC}、*bla*_{EBC}、*bla*_{FOX})筛查,PCR 引物及产物大小见表 1。

1.5 MIC 及最低杀菌浓度(MBC)测定 在 96 孔板上采用微量肉汤稀释法对受试菌进行相关抗菌药物 MIC 检测,严格按照标准的操作步骤及试验方法制备受试菌菌悬液、抗菌药物等。将保存菌株接种于 MH 营养琼脂培养 16~18 h,取适量单菌落配制成 0.5 麦氏单位的菌悬液,采用双倍 CAMHB 肉汤按照 1:100 比例进行稀释。向 96 孔药敏板中加入制备好的抗菌药物,再将 $50 \mu\text{L}$ 稀释后菌悬液依次

表 1 碳青霉烯类耐药基因 PCR 引物及产物大小

Table 1 PCR primers and product size of carbapenem-resistant genes

基因	引物	引物序列(5'-3')	产物大小 (bp)
<i>bla_{KPC}</i>	KPC-F	CGTCTAGTTCTGCTGTCTTG	798 ^[7]
	KPC-R	CTTGTCATCCTTGTTAGGCG	
<i>bla_{NDM}</i>	NDM-F	GGTTGGCGATCTGGTTTTC	621 ^[7]
	NDM-R	CGGAATGGCTCATCACGATC	
<i>bla_{OXA-48-like}</i>	OXA-F	GCGTGGTTAAGGATGAACAC	438 ^[7]
	OXA-R	CATCAAGTTCAACCCAACCG	
<i>bla_{IMP}</i>	IMP-F	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	232 ^[7]
	IMP-R	GGTTTAAAYAAAACAACCACC	
<i>bla_{VIM}</i>	VIM-F	GATGGTGTTTGGTTCGATA	390 ^[7]
	VIM-R	CGAATGCGCAGCACCAG	
<i>bla_{MOX}</i>	MOXMF	GCTGCTCAAGGAGCACAGGAT	520 ^[8]
	MOXMR	CACATTGACATAGGTGTGGTGC	
<i>bla_{CIT}</i>	CITMF	TGGCCAGAACTGACAGGCAAA	462 ^[8]
	CITMR	TTTCTCCTGAACGTGGCTGGC	
<i>bla_{DHA}</i>	DHAMF	AAC TTTTACAGGTGTGCTGGGT	405 ^[8]
	DHAMR	CCGTACGCATACTGGCTTTGC	
<i>bla_{ACC}</i>	ACCMF	AACAGCCTCAGCAGCCGGTTA	346 ^[8]
	ACCMR	TTCGCCGAATCATCCCTAGC	
<i>bla_{EBC}</i>	EBCMF	TCGATAAGCCGATGTTGCGG	302 ^[8]
	EBCMR	CTTCCACTGCGGCTGCCAGTT	
<i>bla_{FOX}</i>	FOXMF	AACATGGGGTATCAGGGAGATG	190 ^[8]
	FOXMR	CAAAGCGGTAACCGGATTGG	

加入每孔,使头孢他啶、氨基曲南、美罗培南最终浓度范围为 0.06~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$,头孢他啶/阿维巴坦、氨基曲南/阿维巴坦、美罗培南/阿维巴坦最终浓度范围为 0.03/4~64/4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,同时每孔菌悬液的最终浓度为 10^5 CFU/mL。在头孢他啶/阿维巴坦、氨基曲南/阿维巴坦、美罗培南/阿维巴坦受试菌株的 MIC 基础上,取 100 μL 肉眼未见细菌生长孔中的受试菌液均匀涂布于普通营养琼脂平板,经过夜孵育后计算相应平板菌落数,若该平板上生长的菌落数 $<0.1\%$ 的初始接种菌量,则相应肉汤孔中的药物浓度为该抗菌药物对受试菌的 MBC。

1.6 统计分析 应用 WHONET 5.6 分析细菌对抗菌药物的耐药率。

2 结果

2.1 一般资料 63 株 CRKP 菌株标本来源于痰 28 株(44.4%),血 18 株(28.6%),尿 11 株(17.5%)及其他类型标本 6 株(9.5%,包括腹腔积液 2 株,支气管肺泡灌洗液、胆汁、分泌物、穿刺液各 1 株),从男性患者分离株多于女性患者(73.0% VS 27.0%),老年人分离菌株占 69.8%,重症监护室(ICU)分离菌株占 47.6%。见表 2。

表 2 63 株 CRKP 菌株来源分布情况

Table 2 Distribution of sources of 63 CRKP strains

来源	株数	构成比(%)
性别		
男性	46	73.0
女性	17	27.0
年龄(岁)		
15~	19	30.2
≥ 65	44	69.8
标本		
痰	28	44.4
血	18	28.6
尿	11	17.5
其他标本	6	9.5
科室		
内科	24	38.1
外科	9	14.3
ICU	30	47.6

2.2 药敏结果 CRKP 菌株对 β -内酰胺类抗生素(头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南、美罗培南),以及 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂(阿莫西林/克拉维酸、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦)耐药率均 $>95\%$,对喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)以及单环 β -内酰胺类药物氨基曲南的耐药率也 $>95\%$,对氨基糖苷类亦呈现出较高的耐药率(61.9%~74.6%),对替加环素耐药率较低(1.6%),对头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南/阿维巴坦的耐药率为 3.2%~7.9%,未检出对氨基曲南/阿维巴坦耐药的菌株。见表 3。

表 3 CRKP 对抗菌药物的药敏结果

Table 3 Antimicrobial susceptibility testing results of CRKP strains

抗菌药物	耐药		敏感	
	菌株数	耐药率(%)	菌株数	敏感率(%)
阿莫西林/克拉维酸	63	100.0	0	0.0
头孢哌酮/舒巴坦	62	98.4	0	0.0
哌拉西林/他唑巴坦	60	95.2	3	4.8
头孢他啶	63	100.0	0	0.0
头孢吡肟	63	100.0	0	0.0
头孢他啶/阿维巴坦	5	7.9	58	92.1
氨曲南	60	95.2	3	4.8
氨曲南/阿维巴坦	0	0.0	63	100.0
亚胺培南	63	100.0	0	0.0
美罗培南	60	95.2	2	3.2
美罗培南/阿维巴坦	2	3.2	60	95.2
替加环素	1	1.6	57	90.5
阿米卡星	39	61.9	24	38.1
庆大霉素	47	74.6	16	25.4
环丙沙星	62	98.4	1	1.6
左氧氟沙星	60	95.2	1	1.6
复方磺胺甲噁唑	49	77.8	14	22.2

注:中介未列入。

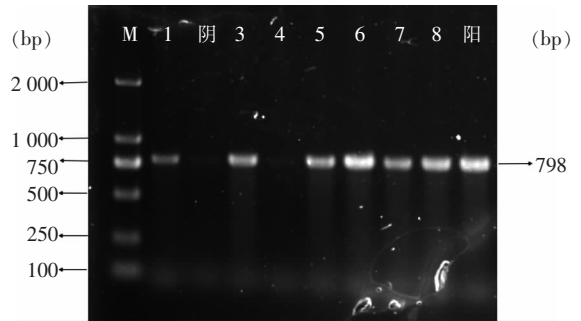
2.3 耐药基因检测结果 63 株 CRKP 菌株中,57 株(90.5%)检出 *bla*_{KPC-2} 基因,2 株(3.2%)检出 *bla*_{NDM-1} 基因,各有 1 株(1.6%)检出 *bla*_{NDM-5}、*bla*_{IMP-4}、*bla*_{IMP-69} 基因,1 株 CRKP 5 种常见碳青霉烯酶基因菌均未检出,但检出 AmpC 酶基因 *bla*_{DHA}。见图 1。

表 4 抗生素及其阿维巴坦复合制剂对携带不同基因 CRKP 菌株的 MIC 和 MBC 检测结果(μg/mL)

Table 4 MIC and MBC detection results of antibiotics and their avibatam compound on CRKP strains harboring different genes (μg/mL)

项目	携带 KPC 基因 CRKP (n=57)						携带 MBLs 基因 CRKP (n=5)					
	头孢他啶	头孢他啶/阿维巴坦	氨曲南	氨曲南/阿维巴坦	美罗培南	美罗培南/阿维巴坦	头孢他啶	头孢他啶/阿维巴坦	氨曲南	氨曲南/阿维巴坦	美罗培南	美罗培南/阿维巴坦
MIC 范围	16~256	0.5/4~8/4	64~256	0.06/4~4/4	4~256	0.03/4~0.5/4	128~256	64/4~128/4	0.06~128	0.03/4~0.25/4	2~128	1/4~128/4
MIC ₅₀	64	2/4	256	0.5/4	64	0.125/4	256	128/4	0.5	0.125/4	16	2/4
MIC ₉₀	256	8/4	256	2/4	128	0.5/4	256	128/4	128	0.25/4	128	128/4
MBC 范围	-	0.5/4~8/4	-	0.06/4~4/4	-	0.03/4~0.5/4	-	64/4~128/4	-	0.03/4~0.25/4	-	1/4~128/4
MBC ₅₀	-	2/4	-	0.5/4	-	0.125/4	-	128/4	-	0.125/4	-	2/4
MBC ₉₀	-	8/4	-	2/4	-	0.5/4	-	128/4	-	0.25/4	-	128/4

2.4 MIC 和 MBC 检测结果 头孢他啶/阿维巴坦对 57 株携带 *bla*_{KPC-2} 基因的 CRKP 菌株的 MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 2/4、8/4 μg/mL,阿维巴坦可将头孢他啶 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 均下降 96.9%;氨曲南/阿维巴坦对其 MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 0.5/4、2/4 μg/mL,阿维巴坦可将氨曲南 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 分别下降 99.8%、99.2%;美罗培南/阿维巴坦对其 MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 0.125/4、0.5/4 μg/mL,阿维巴坦可将美罗培南 MIC₅₀、MIC₉₀ 分别下降 99.8%、99.6%。5 株表达金属 β-内酰胺酶(MBLs)基因的 CRKP 菌株,阿维巴坦未使头孢他啶、美罗培南 MIC₉₀ 值有所下降,但阿维巴坦可使氨曲南 MIC₉₀ 下降达 99.8%。头孢他啶/阿维巴坦、氨曲南/阿维巴坦、美罗培南/阿维巴坦对 63 株 CRKP 菌株的 MBC₅₀、MBC₉₀ 值与其相应的 MIC₅₀、MIC₉₀ 值相同。见表 4。



M:DNA Marker;阴:阴性对照;阳:KPC-2 基因阳性对照;泳道 1、3、5~8:临床 KPC-2 基因阳性菌株;泳道 4:临床 KPC-2 基因阴性菌株。

图 1 CRKP 菌株耐药基因 PCR 扩增产物电泳图

Figure 1 Electrophoresis of PCR amplification products of CRKP resistance genes

3 讨论

肠杆菌目细菌尤其是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类耐药已成为全世界重大公共卫生挑战^[9-10]。CRKP 自 1997 年国外首次报道以来^[11], 现已在世界范围内普遍流行, 且检出率逐年上升, 2021 年我国肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率达 23.1%、24.4%^[12]。感染 CRKP 的患者住院时间, 经济负担甚至病死率均高于碳青霉烯类非耐药感染者^[13]。CRKP 耐药机制包括 AmpC 酶或高产 ESBLs 结合外膜孔蛋白缺失或主动外排泵系统高表达, 产碳青霉烯酶(如 A 类酶中的 KPC, B 类酶中的 NDM 及 D 类酶中的 OXA-48)等^[14], 而 *bla*_{KPC-2} 基因阳性已成为我国 CRKP 产生的最重要原因^[15]。本组收集的 63 株 CRKP 受试菌中, 90.5% 的菌株 *bla*_{KPC-2} 基因检测阳性, 与我国流行情况一致; 其次为 *bla*_{NDM} 型(4.8%)、*bla*_{IMP} 型(3.2%) 菌株, 1 株常见碳青霉烯酶基因检测均阴性, 但检出 AmpC 酶基因 *bla*_{DHA}, 推测其耐药可能是产 AmpC 酶结合膜孔蛋白缺失或主动外排泵系统高表达等造成, 还有待进一步研究^[16]。CRKP 通常携带多个耐药基因, 使细菌具有多重耐药性, 甚至全耐药^[17]。本研究中 63 株 CRKP 菌株对 β-内酰胺类、常见酶抑制剂复方制剂类及喹诺酮类抗菌药物的耐药率均超过了 95%, 对复方磺胺甲噁唑的敏感率也仅 22.2%, 对阿米卡星敏感率为 38.1%, 90.5% 的受试菌对替加环素敏感, 高于相关^[18-19] 研究结果。但临床应用受到阿米卡星肾毒性, 替加环素血浆浓度差等限制^[20], 有限的选择对临床抗 CRKP 感染治疗构成重大挑战。阿维巴坦作为一种新型酶抑制剂, 近来在抗 CKKP 感染治疗中发挥着重要作用。与常见抑制剂(舒巴坦、他唑巴坦和克拉维酸等)相比, 阿维巴坦能够长效、可逆与酶结合, 且底物作用更广泛, 能够抑制 A 类(包括 ESBLs 和 KPC)、C 类(AmpC)和某些 D 类 β-内酰胺酶(如 OXA-48)^[6], 但对 MBLs 无效^[4]。目前, 临床使用的酶抑制剂均是与 β-内酰胺类抗生素组成复合制剂, 以发挥抗感染作用。研究^[21] 显示, 阿维巴坦与头孢他啶、氨曲南联合对产碳青霉烯酶革兰阴性菌具有良好抗菌效果, 对于表达 KPC 酶的菌株, 阿维巴坦可使头孢他啶和氨曲南 MIC₉₀ 分别下降 99.6%、99.9%; 对于表达金属酶的菌株(包括 NDM 及 IMP), 可使氨曲南 MIC₉₀ 有效降低 99.8%, 但阿维巴坦不能有效降低头孢他啶 MIC。同时, 国

内一项试验显示, 阿维巴坦联合氨曲南可使携带 *bla*_{NDM} 基因的 CRE 菌株氨曲南 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 分别下降 99.9%、99.8%^[22]。

本组研究发现, 57 株携带 *bla*_{KPC-2} 基因的 CRKP 菌株, 阿维巴坦可将头孢他啶、氨曲南和美罗培南对其 MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 下降 96.9%~99.8%; 5 株表达金属酶的 CRKP 菌株, 阿维巴坦未使头孢他啶、美罗培南对其 MIC₉₀ 值有所下降, 但阿维巴坦可使氨曲南对其 MIC₉₀ 值下降 99.8%。

综上所述, 阿维巴坦联合常见 β-内酰胺类抗生素(头孢他啶、氨曲南或美罗培南)可有效抑制携带 *bla*_{KPC-2} 基因的 CRKP 菌株, 却不能有效抑制 MBLs 基因阳性的 CRKP 菌株; 与氨曲南联合可有效抑制 *bla*_{KPC} 基因阳性及 MBLs 基因阳性的 CRKP 菌株。本研究受试菌株数特别是表达金属酶的菌株有限, 可以扩大受试菌株数及增加其他耐药机制的菌株以获取更多数据, 为临床抗 CRKP 感染治疗提供更好的选择。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Kontopidou F, Giamarellou H, Katerelos P, et al. Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(2): O117-O123.
- [2] Amit S, Mishali H, Kotlovsky T, et al. Bloodstream infections among carriers of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: etiology, incidence and predictors[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(1): 30-34.
- [3] Yin DD, 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): e02431-18.
- [4] Keepers TR, Gomez M, Celeri C, et al. Bactericidal activity, absence of serum effect, and time-kill kinetics of ceftazidime-avibactam against β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(9): 5297-5305.
- [5] Lagacé-Wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime-avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections[J]. Core Evid, 2014, 9: 13-25.
- [6] Toussaint KA, Gallagher JC. β-lactam/β-lactamase inhibitor

- combinations; from then to now[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(1): 86-98.
- [7] Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70(1): 119-123.
- [8] Pérez-Pérez FJ, Hanson ND. Detection of plasmid-mediated AmpC beta-lactamase genes in clinical isolates by using multiplex PCR[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(6): 2153-2162.
- [9] Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Psychogiou 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.
- [10] Munoz-Price LS, Poirel L, Bonomo RA, et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(9): 785-796.
- [11] MacKenzie FM, Forbes KJ, Dorai-John T, et al. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Lancet*, 1997, 350(9080): 783.
- [12] CHINET 中国细菌耐药监测网. 肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药变迁[EB/OL]. [2022-02-12]. <http://www.chinets.com/Data/GermYear>.
CHINET China Antimicrobial Surveillance Network. Changes of resistance of *Klebsiella pneumoniae* to imipenem and meropenem[EB/OL]. [2022-02-12]. <http://www.chinets.com/Data/GermYear>.
- [13] van Duin D, Perez F, Rudin SD, et al. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 4035-4041.
- [14] Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(5): 263-272.
- [15] Cheng L, Cao XL, Zhang ZF, et al. Clonal dissemination of KPC-2 producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 clone with high prevalence of *oqxAB* and *rmtB* in a tertiary hospital in China: results from a 3-year period[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2016, 15: 1.
- [16] Patel G, Bonomo RA. "Stormy waters ahead": global emergence of carbapenemases[J]. *Front Microbiol*, 2013, 4: 48.
- [17] 陈金云, 傅鹰, 杨青, 等. KPC-2 及 IMP-4 酶介导肠杆菌科细菌碳青霉烯类耐药研究[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2015, 35(6): 419-426.
Chen JY, Fu Y, Yang Q, et al. Carbapenemases KPC-2 and IMP-4 mediated carbapenem resistance in Enterobacteriaceae strains[J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2015, 35(6): 419-426.
- [18] Shields RK, Clancy CJ, Press EG, et al. Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(5): 3187-3192.
- [19] Lin L, Xiao XG, Wang XN, et al. In vitro antimicrobial susceptibility differences between carbapenem-resistant KPC-2-producing and NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a teaching hospital in Northeast China[J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(2): 94-99.
- [20] Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(10): 1351-1370.
- [21] Vasoo S, Cunningham SA, Cole NC, et al. In vitro activities of ceftazidime-avibactam, aztreonam-avibactam, and a panel of older and contemporary antimicrobial agents against carbapenemase-producing Gram-negative bacilli[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(12): 7842-7846.
- [22] 林琳, 肖晓光, 王楠, 等. 阿维巴坦联合头孢他啶或氨曲南对耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌体外抗菌活性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(1): 15-19.
Lin L, Xiao XG, Wang N, et al. In vitro antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam or aztreonam-avibactam against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2020, 30(1): 15-19.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:于梦,王玉洁,于清华,等.阿维巴坦联合头孢他啶、氨曲南或美罗培南对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性[J].中国感染控制杂志,2022,21(3):239-244. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222098.

Cite this article as: YU Meng, WANG Yu-jie, YU Qing-hua, et al. In vitro antimicrobial activity of avibactam in combination with ceftazidime, aztreonam or meropenem against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Chin J Infect Control*, 2022, 21(3): 239-244. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222098.