

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.12.021

· 综述 ·

碳青霉烯类药物联合用药治疗广泛耐药肺炎克雷伯菌的研究进展

Advances in combined use of carbapenem antibiotics for the treatment of extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*

曹玲(CAO Ling), 肖斌(XIAO Bin), 陈丽丹(CHEN Li-dan), 李林海(LI Lin-hai)

(广州军区广州总医院, 广东 广州 510010)

(General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Guangzhou 510010, China)

[关键词] 碳青霉烯类药物; 广泛耐药; 肺炎克雷伯菌; 联合用药

[中图分类号] R969.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2017)12-1195-06

近十年来,广泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)肺炎克雷伯菌的出现给全世界健康卫生带来严峻挑战。碳青霉烯类药物的广泛应用使碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)开始出现并广泛传播,也是导致广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)出现的重要原因^[1]。近年来,希腊、意大利、美国等地相继出现CRKP流行的报道。CRKP感染28 d致死率高达40%^[2],相关研究^[3]表明,碳青霉烯类药物联合其他抗菌药物治疗CRKP感染与单独使用碳青霉烯类药物相比,联合治疗能够显著改善患者预后。目前,关于联合用药治疗CRKP的研究很多,但是,CRKP的分型及体外药敏结果均可以影响联合用药的治疗效果。本文对以碳青霉烯类药物为基础联合其他抗菌药物治疗CRKP感染的相关研究进行了综述,为临床上不同类别的CRKP菌株感染个性化的治疗方案提供支持依据。

1 XDR-KP

XDR-KP指对常用抗菌药物几乎全部耐药,仅对多粘菌素和替加环素敏感的肺炎克雷伯菌。XDR-KP出现的重要原因是由于碳青霉烯类药物

滥用导致越来越多CRKP的出现。CRKP产生的重要分子机制是产碳青霉烯酶,而碳青霉烯酶是一种可以水解包括碳青霉烯类抗生素的 β -内酰胺酶。Ambler分子分类法根据氨基酸序列的不同将 β -内酰胺酶分为A、B、C和D类;A类为丝氨酸酶类,包括广泛流行的KPC及偶见的GES、NMC-A、IMI和SME等;B类为金属 β -内酰胺酶类,主要有IPM、VIM、NDM等;D类为苯唑西林酶,主要有OXA-48和OXA-181等。A、B和D类均具有水解碳青霉烯类药物的活性,被称为碳青霉烯酶。

Mackenzie等^[4]首次于1996年报道CRKP,随后陆续在美国、英国、雅典、中国等地发现CRKP^[5]。碳青霉烯酶可以水解青霉素、头孢菌素、氨基糖苷和碳青霉烯类等多种抗生素,碳青霉烯酶的产生是肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药的主要机制。碳青霉烯酶的相关耐药基因主要位于质粒和转座子上,很容易在人群中引起水平传播,因此,控制携带碳青霉烯酶CRKP的传播和蔓延较为困难。目前,美国、中国、意大利、波兰、希腊、以色列、巴西、阿根廷、哥伦比亚等地区均相继报道了CRKP的暴发流行^[6-8]。文献^[8]报道使用单一抗菌药物治疗产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的成功率很低,而使用碳青霉烯类联合其他抗菌药物的治疗方案具有更高的成功率。

[收稿日期] 2017-03-20

[基金项目] 广州市科技计划项目(201604040003)

[作者简介] 曹玲(1992-),女(汉族),江西省九江市人,硕士研究生,主要从事肺炎克雷伯菌耐药机制研究。

[通信作者] 李林海 E-mail:mature303@126.com

2 碳青霉烯类抗生素

碳青霉烯类药物为一组具有特定分子结构的 β -内酰胺类抗生素,对 β -内酰胺酶稳定,对革兰阴性菌的杀菌活性优于头孢菌素类抗生素,尤其是对产广谱 β -内酰胺酶和产头孢菌素酶的多重耐药菌均具有杀菌作用。碳青霉烯类药物主要通过抑制细菌细胞壁粘肽的合成破坏细胞壁的结构,细胞壁缺损膨胀使细菌胞浆渗透压改变而致细胞溶解,从而杀灭细菌。碳青霉烯类药物对大多数 β -内酰胺酶(包括革兰阳性菌和革兰阴性菌产生的青霉素酶和头孢菌素酶)的水解作用具有较强的稳定性。因此,碳青霉烯类药物被认为是治疗多重耐药革兰阴性菌的最后一道防线^[4]。

目前,已经上市的碳青霉烯类药物包括亚胺培南、帕尼培南、美罗培南、厄他培南、多尼培南和比阿培南;美国食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)批准可以应用于临床的有亚胺培南、美罗培南、厄他培南及多尼培南。亚胺培南和美罗培南的杀菌曲线有一定的重叠,对于不产 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌有 99.9% 的杀菌效应^[9]。临床上碳青霉烯类药物主要用于治疗重症感染,包括医院获得性肺炎、血流感染、腹膜炎、中性粒细胞减少的发热患者及多重耐药菌感染。目前,全球各地均已经发现对碳青霉烯类药物耐药的肺炎克雷伯菌。2005—2014 年我国 CRKP 总分离率为 9.4%,肺炎克雷伯菌对亚胺培南、美罗培南和厄他培南的耐药率分别为 7.9%、8.8% 和 11.0%。十年间肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率呈上升趋势,尤以 2009 年后上升较快;亚胺培南耐药率从 2005 年的 2.9% 上升至 2014 年的 10.5%,美罗培南耐药率从 2005 年的 2.8% 上升至 2014 年的 13.4%^[10]。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物耐药率逐年上升的趋势给临床抗感染治疗带来了严峻挑战。

3 碳青霉烯类药物联合多粘菌素

多粘菌素是一类阳离子多肽类抗生素,可与革兰阴性菌细胞膜上脂多糖的脂质 A 特异性结合,使细胞膜裂解而导致菌体死亡^[11]。多粘菌素由于肾毒性及神经毒性较强,常用作兽药,但近年来由于多重耐药菌的出现,已经作为多重耐药革兰阴性菌的最后一道防线,进入临床用药的行列^[12]。多粘菌素

B 和粘菌素是现今市场上批准可用于人体内抗感染的两种多粘菌素类抗生素。单独使用多粘菌素治疗 CRKP 疗效较差(14%),但联合其他药物使用时疗效可明显增强(73%)^[13]。为提高临床治疗效果,常将多粘菌素与其他药物联合使用,多粘菌素和碳青霉烯类联合用药是临床上最常用的治疗方案之一。

3.1 体外试验 一项回顾性研究^[12]发现,多粘菌素和碳青霉烯类药物联合使用治疗 CRKP 时总协同率高达 44%;多粘菌素 B 的协同率为 64%,而粘菌素的协同率为 40%,多粘菌素 B 有更好的协同效应;同时,多尼培南的协同率高于亚胺培南和美罗培南,但差异无统计学意义。Hong 等^[14]从耐药机制的角度,采用时间杀菌试验研究粘菌素(MIC = 2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)联合厄他培南(MIC = 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、多尼培南(MIC = 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对 CRKP 的体外抗菌效果,将 24 h 后菌落数下降 $>2 \log_{10}$ CFU/mL 定义为有协同作用,结果表明粘菌素联合多尼培南、粘菌素联合厄他培南对携带产 KPC-2 型碳青霉烯酶的 ST258 CRKP 菌株的协同作用率分别为 50%、42%,且协同作用率与 ompK35 和 ompK36 孔蛋白的表达相关($R^2 = 0.80$)。CRKP 菌株耐药的分子机制可以影响药物的疗效,临床可以根据 CRKP 菌株碳青霉烯酶的类型及药敏结果选择合适治疗方案。Laishram 等^[15]通过棋盘法和时间杀菌试验发现美罗培南联合粘菌素治疗 CRKP 有良好的协同效应,治疗产 OXA-48 的 CRKP 较产 NDM 的 CRKP 有更好的协同效果。另外,多尼培南(6 $\mu\text{g}/\text{mL}$)联合多粘菌素类药物治疗 CRKP 也具有杀菌及协同效应,多尼培南联合多粘菌素 B 治疗 4 株产 KPC-3 的 CRKP 有 100% 的协同效应,且联合治疗 48 h 后对 3/4 的 CRKP 菌株仍有杀菌作用;而单独使用多粘菌素 B、粘菌素治疗 24 h 后即不再具有杀菌效应^[16]。

3.2 体内试验 Toledo 等^[17]通过建立产 KPC-2 型碳青霉烯酶的 CRKP 感染小鼠模型,研究联合用药的治疗效果,结果显示,多粘菌素 B(MIC = 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)联合替加环素(MIC = 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、美罗培南(MIC = 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$)治疗的小鼠存活率(均为 100%)高于单药治疗组(替加环素、美罗培南单药治疗时存活率均为 40%)及安慰剂组(存活率为 20%)。一项针对 41 例 CRKP 血流感染患者联合用药的临床回顾性研究显示,联合用药治疗患者 28 d 病死率为 13.3%,低于单药治疗患者的病死率(57.8%),其中最常用的联合治疗方案为碳青霉烯

类药物($MIC \geq 4 \mu\text{g/mL}$)联合多粘菌素类(5 例, $MIC \leq 0.25 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$)或替加环素(3 例, $MIC \leq 0.25 \sim 1 \mu\text{g/mL}$)^[18]。尽管单独使用多粘菌素类抗生素也表现出一定的杀菌活性,但是治疗过程中很容易产生耐药性^[16],联合用药的治疗方案一方面可以加强抗菌活性,另一方面可以延缓多粘菌素类抗生素出现耐药的时间。

4 碳青霉烯类药物联合替加环素

替加环素是一种甘氨酸环素类抗生素,其结构与四环素类药物相似。替加环素主要通过结合 30S 核糖体亚基和抑制细菌蛋白质的合成发挥抑菌作用,对两种主要的细菌耐药机制(外排泵和核糖体保护)具有较好的免疫作用。美国 FDA 批准替加环素治疗皮肤感染、软组织感染、社区获得性肺炎及成人腹腔内感染。国内专家推荐使用替加环素联合碳青霉烯类药物治疗多重耐药的肺炎克雷伯菌。

4.1 体外试验 Pournaras 等^[19]通过体外杀菌试验研究单独使用替加环素($MIC: 0.25 \sim 4 \mu\text{g/mL}$)、粘菌素($MIC: 0.5 \sim 1 \mu\text{g/mL}$)、美罗培南($MIC: 2 \sim 16 \mu\text{g/mL}$)和替加环素联合粘菌素、美罗培南对 8 株产 KPC-2 型碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌(4 株肺炎克雷伯菌,2 株大肠埃希菌,阴沟肠杆菌和黏质沙雷菌各 1 株)的杀菌作用,结果显示单独使用替加环素、粘菌素和美罗培南对 4 株 CRKP 菌株的杀菌活性较弱,替加环素联合美罗培南对 4 株 CRKP 菌株杀菌作用较弱,而替加环素联合粘菌素对 8 株肠杆菌科细菌有较强的杀菌效应和协同抑菌作用。Lim 等^[20]通过时间杀菌试验研究联合用药治疗 8 株产碳青霉烯酶(6 株产 NDM-1 和 2 株产 OXA-181) CRKP 感染的效果,并用体外中空纤维感染模型(hollow-fiber infection model, HFIM)与药代动力学试验研究替加环素($MIC: 1 \sim 4 \mu\text{g/mL}$)联合美罗培南($MIC \geq 4 \mu\text{g/mL}$)的治疗方案治疗 2 株产碳青霉烯酶(产 NDM-1 和产 OXA-181 各 1 株)CRKP 感染,结果表明替加环素联合美罗培南仅对产 NDM-1 型碳青霉烯酶的 CRKP 具有杀菌效应(菌落数降低 $> 90\%$),对产 OXA-181 型碳青霉烯酶的 CRKP 无效。另有体外试验研究^[21]发现,替加环素联合亚胺培南有一定的协同杀菌效应。

4.2 体内试验 Michail 等^[22]通过建立 CRKP 感染的小鼠模型研究体内联合用药治疗方案的效果,单独使用替加环素($MIC = 2 \mu\text{g/mL}$)、美罗培南

($MIC: 1 \sim 4 \mu\text{g/mL}$)治疗 CRKP 感染的小鼠病死率与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),但替加环素联合美罗培南治疗 CRKP 感染的小鼠时拮抗率为 50%。另有 3 例临床病例进一步证实替加环素联合碳青霉烯类药物成功治疗产 KPC 型碳青霉烯酶 CRKP 血流感染患者^[19]。体外试验中替加环素联合美罗培南表现出一定的协同效应^[19],但在临床治疗过程中此联合治疗方案的效果并不尽如人意^[23]。但是,临床中也有替加环素联合碳青霉烯类药物成功治疗 CRKP 感染的案例,可能主要是替加环素起到抗菌活性作用,碳青霉烯类药物的协同效应尚未确定^[24],所以临床上应根据药敏试验结果选择治疗 CRKP 感染的具体方案。

5 碳青霉烯类药物联合磷霉素

磷霉素是一种广谱抗生素,通过抑制细菌细胞壁的早期合成达到杀菌效果。磷霉素对革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌和肠球菌)和革兰阴性菌(铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌)均具有较高抑菌活性。磷霉素与 β -内酰胺类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类等多种抗菌药物联合均有一定的协同效应^[25]。磷霉素钙口服吸收差,主要用于肠道感染;静脉用药主要用来治疗肺部感染、腹膜炎、血流感染及骨髓炎等较重感染。然而,磷霉素的耐药基因位于质粒上,容易发生携带及传播流行^[26],且单一使用磷霉素治疗时容易产生磷霉素耐药,故推荐与其他药物联合使用。

5.1 体外试验 Evren 等^[27]研究磷霉素联合用药对 12 株产 OXA-48 型碳青霉烯酶 CRKP 的体外抗菌活性。磷霉素($MIC \geq 64 \mu\text{g/mL}$)联合亚胺培南、美罗培南、替加环素的协同作用率分别为 42%、33%、33%,说明磷霉素联合碳青霉烯类药物治疗 CRKP 感染有协同抗菌作用,三者之间协同抗菌性并无统计学差异。磷霉素($MIC: 16 \sim 1024 \mu\text{g/mL}$)联合美罗培南($MIC: 1 \sim 512 \mu\text{g/mL}$)治疗 18 株产 KPC-2 碳青霉烯酶 CRKP 感染的协同作用率为 64.7%,联合用药与单独使用磷霉素或美罗培南相比效果更好(均 $P < 0.05$)^[28]。另有文献^[29]报道,磷霉素联合多尼培南对血流感染分离的 5 株 CRKP 具有 100%的体外协同作用率。

5.2 体内试验 磷霉素与碳青霉烯类药物联合用药的体内试验并不多,仅有临床研究表明磷霉素对 CRKP 感染导致的下尿路感染有较好的疗效^[30]。今后可重点关注临床回顾性分析研究,同时可应用

小鼠感染模型研究联合用药的效果。

6 两种碳青霉烯类药物联合用药

厄他培南是一种新型的碳青霉烯类抗生素,通过与青霉素结合蛋白(PBP)结合,干扰细菌细胞壁的合成,导致细菌生长繁殖受抑制,少数可出现细胞溶解。厄他培南联合其他碳青霉烯类药物(ertapenem-containing double-carbapenem therapy, EC-DCT)治疗 CRKP 感染是联合用药的一个新方向。研究^[31]表明,厄他培南与多尼培南相比更容易被碳青霉烯酶水解,碳青霉烯酶在与厄他培南相互作用过程中被大量消耗,使得其他碳青霉烯类药物可以直接作用于 CRKP,从而增强杀菌效果。但是,目前 ECDCT 在机体的具体作用机制仍不明确,有待进一步的深入研究。

6.1 体外试验 Oliva 等^[32]研究厄他培南(MICs 50/90 = 256/256 $\mu\text{g}/\text{mL}$)联合美罗培南(MICs 50/90 = 256/512 $\mu\text{g}/\text{mL}$)对产 KPC-3 型 CRKP 的体外杀菌活性,采用棋盘法发现联合治疗的协同率为 78.6%,杀菌曲线显示协同率为 85.7%。Bulik 等^[33]利用体外杀菌时间曲线发现多尼培南(MIC = 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)和厄他培南(MIC = 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$)联合用药治疗产 KPC-2 型 CRKP 感染时可以维持 16 h 的杀菌效果,杀菌时间较单独使用多尼培南或厄他培南(6 h)明显延长。

6.2 体内试验 Bulik 等^[33]研究多尼培南(MIC: 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$)联合厄他培南(MIC: 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$)在产 KPC-2 型 CRKP 小鼠感染模型中的治疗效果,联合治疗后细菌携带量显著下降(0.90 + 0.13 log CFU/mL),且与单独使用多尼培南治疗(0.47 + 0.16 log CFU/mL)相比差异有统计学意义($P < 0.008$)。一项临床个案报道^[34]显示,ECDCT 联合多粘菌素 B 成功治疗产 KPC-3 型 CRKP 感染的患者,该患者前期曾使用多粘菌素、美罗培南联合利福平、多粘菌素联合磷霉素的治疗方案均失败。临床回顾性研究^[35]分析 18 例感染 CRKP(体外药敏试验结果表明菌株对碳青霉烯类药物均耐药)后获得 ECDCT 治疗后患者的临床治愈情况,虽然有 79% 患者治疗后细菌培养结果为阴性,其中仅 39% 的患者获得临床治愈,仍有 28% 患者死亡,在细菌培养结果方面,其他临床病例分析^[36]发现,ECDCT 对多粘菌素耐药 CRKP 感染也具有协同作用。以上研究均表明 ECDCT 对难治性 CRKP 感染具有较好的疗效。

7 总结与展望

近年来,尽管肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的耐药率持续上升,但是碳青霉烯类抗生素仍是临床上最常用于治疗 XDR-KP 的药物。碳青霉烯类药物与其他药物联合治疗 CRKP,一方面可以获得预期的治疗效果,另一方面可以减少单一用药产生的耐药性。阿维巴坦是治疗 CRKP 感染的新 β -内酰胺酶抑制剂。研究^[37]发现,阿维巴坦联合头孢他啶治疗 CRKP 有明显的体外杀菌效应(93%);临床个案^[3]报道头孢他啶联合阿维巴坦能成功治疗难治性 CRKP 感染。阿维巴坦联合头孢他啶或氨曲南有望成为未来治疗 CRKP 感染的一线用药。目前,以碳青霉烯类药物为基础的联合用药研究多集中在体外试验和临床回顾性分析,仅依靠体外试验结果判断联合用药的协同作用是不成熟的,而临床病例的回顾性分析在数据的记录、整理和筛选方面有一定的局限性。碳青霉烯类药物联合用药治疗 CRKP 感染的研究未来应关注以下几个方向:(1)继续探讨有协同作用的新的联合用药方案;(2)建立动物模型,通过动物实验探讨联合用药的具体用药方案,优化给药剂量,观察联合用药对动物感染模型的毒副作用及安全性评价;(3)阐明细菌产生耐药性的分子机制,选择合适的联合用药方案,并发现潜在的具有抗菌作用的靶标及药物。尽管肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类的耐药率持续增高,但碳青霉烯类药物仍是目前临床上治疗肺炎克雷伯菌的常用治疗方案。采用个体化联合用药方案,一方面可以增强治疗效果,另一方面也可减少对碳青霉烯类药物的耐药性。

[参考文献]

- [1] Nathan C, Cars O. Antibiotic resistance-problems, progress, and prospects[J]. N Engl J Med, 2014, 371(19): 1761 - 1763.
- [2] Daikos GL, Tsaousi S, Tzouveleki 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.
- [3] Camargo JF, 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.

- [4] Mackenzie FM, Forbes KJ, Dorai-John T, et al. Emergence of a carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Lancet, 1997, 350(9080): 783.
- [5] van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Virulence, 2016, 8(4): 460 - 469.
- [6] Tzouveleakis 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.
- [7] Woodford N, Zhang J, Warner M, et al. Arrival of *Klebsiella pneumoniae* producing KPC carbapenemase in the United Kingdom[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(6): 1261 - 1264.
- [8] Jean SS, Lee WS, Lam C, et al. Carbapenemase-producing gram-negative bacteria: current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options[J]. Future Microbiol, 2015, 10(3): 407 - 425.
- [9] Burgess DS, Hall R. In vitro killing of parenteral beta-lactams against standard and high inocula of extended-spectrum beta-lactamase and non-ESBL producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004, 49(1): 41 - 46.
- [10] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267 - 274.
- [11] Chen CC, Feingold DS. Locus of divalent cation inhibition of the bactericidal action of polymyxin B[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1972, 2(5): 331 - 335.
- [12] 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, 2013, 57(10): 5104 - 5111.
- [13] Nadkarni AS, Schliep T, Khan L, et al. Cluster of bloodstream infections caused by KPC-2 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Manhattan[J]. Am J Infect Control, 2009, 37(2): 121 - 126.
- [14] Hong JH, Clancy CJ, Cheng S, et al. Characterization of porin expression in *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae* identifies isolates most susceptible to the combination of colistin and carbapenems[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(5): 2147 - 2153.
- [15] Laishram S, Anandan S, Devi BY, et al. Determination of synergy between sulbactam, meropenem and colistin in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* isolates and correlation with the molecular mechanism of resistance[J]. J Chemother, 2016, 28(4): 297 - 303.
- [16] Lee GC, Burgess DS. Polymyxins and doripenem combination against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Clin Med Res, 2013, 5(2): 97 - 100.
- [17] Toledo PV, Aranha Junior AA, Arend LN, et al. Activity of antimicrobial combinations against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* in a rat model and time-kill assay[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(7): 4301 - 4304.
- [18] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4): 2108 - 2113.
- [19] Pournaras S, Vrioni G, Neou E, et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(3): 244 - 247.
- [20] Lim TP, Cai Y, Hong Y, et al. In vitro pharmacodynamics of various antibiotics in combination against extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(5): 2515 - 2524.
- [21] Yim H, Woo H, Song W, et al. Time-kill synergy tests of tigecycline combined with imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against clinical isolates of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*[J]. Ann Clin Lab Sci, 2011, 41(1): 39 - 43.
- [22] Michail G, Labrou M, Pitiriga V, et al. Activity of tigecycline in combination with colistin, meropenem, rifampin, or gentamicin against KPC-producing Enterobacteriaceae in a murine thigh infection model [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6028 - 6033.
- [23] Weisenberg SA, Morgan DJ, Espinal-Witter R, et al. Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 64(2): 233 - 235.
- [24] Lee GC, DS Burgess, DS, et al. Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: a review of published case series and case reports[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2012, 11: 32.
- [25] Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin[J]. Int J Infect Dis, 2011, 15(11): e732 - e739.
- [26] Hou J, Yang X, Zeng Z, et al. Detection of the plasmid-encoded fosfomicin resistance gene *fosA3* in *Escherichia coli* of food-animal origin [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(4): 766 - 770.
- [27] Evren E, Azap OK, Çolakoglu ş, et al. In vitro activity of fosfomicin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013, 76(3): 335 - 338.
- [28] Albiero J, Sy SK, Mazucheli J, et al. Pharmacodynamic evaluation of the potential clinical utility of fosfomicin and meropenem in combination therapy against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(7): 4128 - 4139.
- [29] Lingscheid T, Tobudic S, Poepl W, et al. In vitro activity of doripenem plus fosfomicin against drug-resistant clinical blood

isolates[J]. *Pharmacology*, 2013, 91(3-4): 214-218.

- [30] Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, et al. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(1): 43-50.
- [31] 王乐,张洪峰,陈晴,等. 碳青霉烯类抗菌药物的比较与选用[J]. *药品评价*, 2011, 8(8): 32-37.
- [32] Oliva A, Gizzi F, Mascellino MT, 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.
- [33] Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(6): 3002-3004.
- [34] 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.
- [35] Cprek JB, Gallagher JC. Ertapenem-containing double-carbapenem therapy for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(1): 669-673.
- [36] Giamarellou H, Galani L, Baziaka 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.
- [37] 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.

(本文编辑:孟秀娟、左双燕)