

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20243595

· 综述 ·

## 产 KPC 肺炎克雷伯菌感染治疗的研究进展

马艳秋, 吴振超, 杜毅鹏, 沈 宁

(北京大学第三医院呼吸与危重症医学科, 北京 100191)

**[摘要]** 近年来全国耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)分离率逐年上升,且由于其多重耐药、病死率高的特点,给临床治疗带来了严峻挑战。CRKP 耐药最主要机制为产碳青霉烯酶,在 CRKP 中常见的碳青霉烯酶类型为 Ambler A、B、D 类, C 类少见。碳青霉烯酶中最常见的是肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC),属于 A 类。产 KPC 肺炎克雷伯菌(KPC-KP)在全球范围内广泛扩散,临床有效治疗药物非常有限。本文就 KPC-KP 感染治疗的研究进展进行总结,以期为临床治疗提供借鉴意义。

**[关键词]** 肺炎克雷伯菌; 碳青霉烯酶; 治疗; 美罗培南/法硼巴坦; 头孢他啶/阿维巴坦

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2

### Advances in the treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infection

MA Yan-qiu, WU Zhen-chao, DU Yi-peng, SHEN Ning (Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

**[Abstract]** In recent years, the isolation rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) in China has increased year by year. Due to its multidrug resistance and high mortality in patients, CRKP brings severe challenges to the clinical treatment. The major mechanism of drug resistance in CRKP is the production of carbapenemases, with Ambler A, B, and D being the common types while Ambler type C comparatively rare. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) is the most common carbapenemase, which belongs to type A. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* (KPC-KP) widely spreads in the world, with very limited number of effective clinical drugs. In this review, advances in the treatment KPC-KP were summarized to provide reference for clinical treatment.

**[Key words]** *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemase; treatment; meropenem/vaborbactam; ceftazidime/avibactam

肺炎克雷伯菌属于肠杆菌目,随着碳青霉烯类药物的应用,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)的分离率逐年上升。2022 年全国细菌耐药监测网监测结果显示,CRKP 分离率达 26%~27.5%,远高于 2005 年(2.9%~3%)。我国临床分离株中碳青霉烯酶总体以肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)为主,CRKP 对替加环素、头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI)、黏菌素、多黏菌素 B 耐药率远低

于其他抗菌药物<sup>[1]</sup>,耐药率分别为 6.1%、6.8%、7.2%、7.7%<sup>[2]</sup>。产 KPC 肺炎克雷伯菌(KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, KPC-KP)已成为一种在世界范围内造成严重感染的病原体<sup>[3]</sup>。KPC-KP 目前虽对多黏菌素、CAZ/AVI 较敏感,但多黏菌素肾毒性和神经毒性限制了其临床应用,且 KPC-KP 对多黏菌素和 CAZ/AVI 耐药的报道日益增加。2017—2019 年中国福建的一项流行病学研究<sup>[3]</sup>发现,121 株 CRKP 菌株中有 23 株(19.01%)对 CAZ/AVI 耐药。一项来自巴西的研究<sup>[4]</sup>探讨了 CRKP

**[收稿日期]** 2022-11-15

**[基金项目]** 北京市临床重点专科感染疾病中心建设项目(010071);北京大学第三医院临床队列建设项目(BYSYDL2019007)

**[作者简介]** 马艳秋(1997-),女(汉族),河北省沧州市人,硕士研究生,主要从事耐药菌感染相关研究。

**[通信作者]** 沈宁 E-mail: shenning1972@126.com

对多黏菌素 B 的耐药性,研究纳入了 3 085 株肺炎克雷伯菌,碳青霉烯类耐药性显著增加( $P < 0.001$ ),从 6.8%(2011 年)增加至 35.5%(2015 年);CRKP 对多黏菌素 B 的耐药率呈明显上升趋势( $P < 0.001$ ),从 2010 年的 0 上升至 2014 年的 24.8%、2015 年的 27.1%;因可用于治疗 KPC-KP 感染的药物有限,且其对既往敏感药物耐药率逐渐升高,KPC-KP 感染病死率较高。

## 1 KPC-KP 流行病学

首株 KPC-KP 于 1996 年在美国北卡罗来纳州被发现,之后 KPC-KP 逐渐蔓延到世界许多地方,在其他肠杆菌目细菌中发现了 KPC 基因。KPC 基因传播机制除了耐碳青霉烯类肠杆菌在医院内的克隆性传播外,还可通过可移动的遗传元件和质粒进行水平传播<sup>[5]</sup>。目前尚无准确流行病学数据描述 KPC-KP 感染在世界范围内的发生情况。在中国和新加坡,大多数对碳青霉烯类耐药的高毒力肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, CR-hvKp)菌株产 KPC,而在美国、英国和日本,其他碳青霉烯酶如 NDM、IMP、OXA-48 等在 CR-hvKp 菌株中占主导地位<sup>[6]</sup>。回顾性分析爱尔兰一所三级医院 2009—2020 年产碳青霉烯酶肠杆菌(carbapenemase-producing *Enterobacterales*, CPE)分离患者的感染情况、危险因素及流行病学<sup>[7]</sup>发现,460 例患者分离的 CPE 菌株中,KPC 是最常见的碳青霉烯酶,占有 CPE 酶的 87.4%;住院时间长、使用过碳青霉烯类抗生素、透析、机械通气、输血和复杂的胸部病理是 CPE 获取 KPC 基因的危险因素。一项 7 个拉丁美洲国家 11 所医院的多中心观察性研究结果<sup>[8]</sup>显示,CPE 感染是住院死亡相关的独立病死率预测因子。

## 2 KPC-KP 治疗研究进展

目前有效治疗 KPC-KP 感染的药物有多黏菌素、替加环素、CAZ/AVI、碳青霉烯类抗生素,但近年来 KPC-KP 对上述药物耐药的报道逐渐增加,美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南/瑞来巴坦、头孢地尔等药物被发现抗菌效果较好。大量研究表明,联合用药可能较单一用药效果更佳,可作为单一用药效果不佳或耐药的替代治疗。

### 2.1 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复合制剂

2.1.1 美罗培南/法硼巴坦 法硼巴坦是一种新型的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,单独使用无抗菌活性,但能明显提高美罗培南对 A 类  $\beta$ -内酰胺酶和头孢菌素酶的抑制活性<sup>[9]</sup>。目前被美国食品药品监督管理局(FDA)批准与美罗培南联合用于治疗复杂的尿路感染。体外研究<sup>[10-11]</sup>表明,美罗培南/法硼巴坦对含有 KPC-2 和 KPC-3 的病原菌具有很好的抑制活性。然而,美罗培南/法硼巴坦对 OXA-48 或金属  $\beta$ -内酰胺酶没有活性。

Huang 等<sup>[12]</sup>对 58 株耐碳青霉烯类大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Escherichia coli*, CREC)进行了最低抑菌浓度(MIC)值及基因型测定,其中 50%产 KPC 的菌株对美罗培南/法硼巴坦敏感( $MIC \leq 0.003/8 \mu\text{g/mL}$ )(见表 1)。Zhou 等<sup>[13]</sup>采用肉汤微量稀释法,检测了美罗培南/法硼巴坦对分离的 128 株 CPE 的体外抗菌活性,结果显示美罗培南与法硼巴坦联合较单独美罗培南的  $MIC_{50}$ 、 $MIC_{90}$  分别从 4、8  $\mu\text{g/mL}$  降至 0.5、8  $\mu\text{g/mL}$ ,对肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的抑制率分别为 76.6%、100%(表 1)。临床上,美罗培南/法硼巴坦可用于耐 CAZ/AVI 的 KPC 变异型 CRKP 感染的治疗。1 例 24 岁肝移植失败受者,伴有膈下脓肿及 KPC-KP 感染,使用 CAZ/AVI 治疗出现耐药,而使用美罗培南/法硼巴坦治疗后感染逐步控制<sup>[14]</sup>。1 例接受髌关节置换手术的 68 岁男性患者,感染产 KPC-3 肺炎克雷伯菌反复发生菌血症,停用 CAZ/AVI 后血培养回报肺炎克雷伯菌,对 CAZ/AVI( $MIC > 8 \mu\text{g/mL}$ )和头孢地洛( $MIC$  为 16  $\mu\text{g/mL}$ )耐药,而恢复了对美罗培南的敏感性( $MIC$  为 2  $\mu\text{g/mL}$ ),应用美罗培南/法硼巴坦治疗后感染逐渐好转<sup>[15]</sup>,其机制为 KPC 酶结构变异导致碳青霉烯酶活性降低,碳青霉烯类抗生素可重新发挥作用(见表 1)。一项前瞻性临床试验<sup>[16]</sup>研究了美罗培南/法硼巴坦与其他抗菌药物(厄他培南、美罗培南、亚胺培南、替加环素、阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素、黏菌素、多黏菌素 B 和 CAZ/AVI)在治疗严重 CPE 感染(如菌血症、医院获得性肺炎/呼吸机相关肺炎、复杂性泌尿系统感染和肾盂肾炎)患者中的疗效、安全性和耐受性,结果显示美罗培南/法硼巴坦治愈率更高(64.3% VS 33.3%, $P = 0.04$ ),28 天全因死亡率相对降低 33.3%( $P = 0.03$ )。

在动物试验中,研究表明美罗培南/法硼巴坦联用较美罗培南单用对 KPC-KP 感染小鼠抗感染作用更强,可能与法硼巴坦可恢复美罗培南对 CPE 的

活性有关<sup>[17-18]</sup>。Weiss 等<sup>[19]</sup>使用 3 株临床分离株感染小鼠模拟人体暴露,3 株菌株(肺炎克雷伯菌 UNT170-1、UNT171-1 和大肠埃希菌 UNT167-1)均对美罗培南耐药, MIC 为 32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,且产 KPC,加入法硼巴坦使美罗培南 MIC 降至 0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,从而使 3 株菌株对美罗培南均敏感;在感染后第 4 天和第 5 天肾脏细菌平均滴度分别为 6.39、6.74 对数值 CFU;与对照组相比,可使肾脏的细菌负荷平均减少 1.51 对数值 CFU( $P=0.0015$ );美罗培南和法硼巴坦联用肾脏细菌滴度低于单独应用美罗培南( $P<0.05$ )(见表 1)。Sabet 等<sup>[20]</sup>评估美罗培南单独和联用法硼巴坦对 CPE 临床分离株诱导小鼠大腿和肺部感染模型的疗效,美罗培南与法硼巴坦联合使用对所有菌株均产生了杀灭作用;与对照组相比,杀灭细菌数更多(0.8~2.89 对数值 CFU, $P<0.05$ )。

**2.1.2 亚胺培南/瑞来巴坦** 亚胺培南/瑞来巴坦是一种新型碳青霉烯类抗生素与  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复合制剂,瑞来巴坦对 A 类  $\beta$ -内酰胺酶如超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)、KPCs 和头孢菌素酶(如 AmpC 酶)显示出良好的体外抑制活性<sup>[21]</sup>,并恢复亚胺培南对 KPC 的活性<sup>[21-22]</sup>(见表 1)。瑞来巴坦使对亚胺培南不敏感的铜绿假单胞菌( $n=477$ )敏感性从 0 增加至 81%<sup>[23]</sup>。FDA 建议,可使用亚胺培南/西司他丁/瑞来巴坦治疗成人慢性腹腔感染和慢性尿路感染(包括肾盂肾炎)。

西班牙对 24 所医院临床分离的 401 株 CPE 进行耐药基因及 MIC 值检测,结果显示所有菌株对黏菌素、亚胺培南/瑞来巴坦和 CAZ/AVI 的敏感率较高,分别为 86.5% ( $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}=0.12/8 \mu\text{g}/\text{mL}$ )、85.8% ( $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}=0.5/4 \mu\text{g}/\text{mL}$ )、83.8% ( $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}=1/256 \mu\text{g}/\text{mL}$ );产 OXA-48 和产 KPC 的菌株对 CAZ/AVI 和亚胺培南/雷巴坦的敏感率分别为 97.7% ( $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}=1/2 \text{mg}/\text{L}$ )、100% ( $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}=0.25/1 \mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>[22]</sup>。另一项研究<sup>[24]</sup>评价了包括亚胺培南/瑞来巴坦在内的 19 种抗菌药物对 106 株主要表达 KPC 的 CRE 血流分离株和 20 株表达 OXA-48 的 CRE 分离株的体外抗菌活性,95% 的 CRE 血液分离株对亚胺培南/瑞来巴坦敏感;CAZ/AVI 对 OXA-48 CRE 菌株的体外抗菌活性高于亚胺培南/瑞来巴坦(敏感率为 90% VS 15%)。Yang 等<sup>[25]</sup>对 472 株碳青霉烯类不敏感的肺炎克雷伯菌(其中大部分产 KPC)进行研究,采用琼脂稀释法评价亚胺培南单药和亚胺培南/瑞来

巴坦联合的体外抗菌活性,显示联合药物敏感率更高(82.8% VS 18.9%),以上结果表明亚胺培南/瑞来巴坦对产 KPC 的 CRE 菌株抗菌活性更佳。

**2.1.3 CAZ/AVI** CAZ/AVI 由  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦和第三代头孢菌素头孢他啶组合而成,阿维巴坦可有效抑制 KPC 酶的活性,与头孢他啶联合使用时可恢复对 KPC-KP 感染菌株的杀菌作用。美国 94 个医学中心于 2013—2016 年对 513 株头孢他啶、美罗培南和哌拉西林/他唑巴坦( $n=628$ )不敏感的菌株进行了 CAZ/AVI 的体外抗菌活性检测,结果显示 71.8% 的 CPE 分离株对 CAZ/AVI 敏感<sup>[26]</sup>。对 30 株产 KPC 临床分离株进行体外抗菌活性的检测,对其中 4 株菌株(2 株为肺炎克雷伯菌)进行了多黏菌素、替加环素、阿米卡星、CAZ/AVI 96 h 的体外药代动力学/药效学模型研究,结果显示 97% 的产 KPC 菌株对 CAZ/AVI 敏感,  $\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$  为 0.38/1.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;KPC-KP 对 CAZ/AVI 高度敏感,CAZ/AVI 可能是有效治疗此类感染的抗生素之一<sup>[27]</sup>(见表 1)。

应用 CAZ/AVI 需要注意剂量问题。通过药敏试验、基因序列分析、时间杀灭试验<sup>[28-29]</sup>结果显示,对 CAZ/AVI 敏感的 KPC-KP 细胞,当 CAZ/AVI 浓度为 20/3.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$  时不能达到杀菌活性,KPC-KP 菌株出现再生长;当药物浓度  $\geq 40/7.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  时,细胞平均杀灭率提高(5.42 对数值 CFU/mL),细胞再生长受到抑制,说明通过增加抗菌药物剂量可抵抗耐药性产生,可采取增加 CAZ/AVI 剂量的策略治疗对 CAZ/AVI 耐药的 KPC-KP 感染。然而,随着 CAZ/AVI 逐渐应用于临床治疗,不断出现 KPC-KP 对其耐药的报道<sup>[29-34]</sup>,耐药机制多为 KPC 酶的结构变异,以 KPC-2、KPC-3 最为多见。

**2.2 替加环素和多黏菌素** 替加环素为甘氨酸类抗生素,属于四环素类衍生物,通过抑制细菌蛋白质合成发挥广谱抑菌作用。Van 等<sup>[30]</sup>研究替加环素单一疗法与美罗培南单一疗法在致死性大叶性肺炎-败血症大鼠模型中的治疗效果,以 1 株产 ESBLs 的肺炎克雷伯菌和 1 株 KPC-KP 为研究对象,用于诱导大鼠肺炎-败血症;替加环素或美罗培南在大鼠发生进行性感染时开始治疗,在产 ESBLs 肺炎克雷伯菌败血症大鼠中,美罗培南治疗 24 h 后细菌再生长,而所有 KPC-KP 败血症大鼠均可通过 25 mg/kg·d 的大剂量替加环素治疗而治愈,说明大剂量替加环素可作为治疗严重多重耐药细菌感染方案的药物。但替加环素与美罗培南可发生拮抗作

用(部分抑菌浓度指数为 8.5),临床上应避免此两种药物联合用于 KPC-KP 感染的治疗。

磷霉素,一种抑制肽聚糖合成的广谱抗生素。Wang 等<sup>[31]</sup>在中国不同的医院收集了 136 株临床 KPC-KP 进行试验,发现磷霉素与替加环素联合使用可使磷霉素 MIC<sub>90</sub>降至 64 μg/mL,联合治疗使肾功能正常者累积有效率(CFR)值>80%,肾功能损伤者 CFR 值>90%。因此,经验性治疗 KPC-KP 感染可采用磷霉素和替加环素联合方案治疗。

多黏菌素是由多黏类芽孢杆菌产生的一组环肽类抗生素,FDA 已经批准其用于治疗多重耐药的革兰阴性菌的严重感染,可用于治疗铜绿假单胞菌、肠杆菌目细菌以及鲍曼不动杆菌感染引起的尿路、中枢神经系统和血流感染。在一项前瞻性临床试验<sup>[32]</sup>中,血流 KPC-KP 感染患者经多黏菌素 B 治疗后 KPC-KP 被清除(多黏菌素 B MIC≤1 μg/mL)(见表 1)。一项 Meta 分析结果<sup>[33]</sup>显示,以多黏菌素为基础联合疗法比单一疗法病死率低(OR 值为 2.04, P=0.0007),但有研究<sup>[34]</sup>表明 KPC-KP 对多黏菌素耐药率逐年增加,2011 年为 0,2014 年为 4.8%,2015 年为 27.1%。Conceição-Neto 等<sup>[34]</sup>研究了 502 株肺炎克雷伯菌对多黏菌素 E 的耐药性及基因表达情况,结果显示在 77%的分离株中发现 KPC 基因,肺炎克雷伯菌对多黏菌素 E 的耐药率为 29.5%(148 株);在对多黏菌素 E 耐药的菌株中,92.1%

(47/51)菌株对 CAZ/AVI 敏感,可见 CAZ/AVI 可选择性用于对多黏菌素 E 耐药菌株感染的治疗。

2.3 其他 头孢地尔是一种新的铁载体头孢菌素,对多重耐药的革兰阴性杆菌有很强的抗菌活性。1 例成年严重 H1N1 流感男性患者,合并广泛耐药鲍曼不动杆菌和 KPC-KP 引起的呼吸机相关肺炎和血流感染,经 CAZ/AVI、磷霉素、碳青霉烯类联合抗感染治疗仍反复发热,序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分进展,试验性使用头孢地尔治疗后病情逐渐控制<sup>[35]</sup>。

Taniborbactam 是一种双环硼酸酯,对丝氨酸-β-内酰胺酶(KPC 或 GES 和 OXA-48)、金属 β-内酰胺酶(metallo-β-lactamases, MBLs)具有抑制活性。Hernández 等<sup>[36]</sup>在西班牙 8 所医院前瞻性收集了来自不同标本来源的 247 株 CPE 和 170 株耐碳青霉烯类假单胞菌,评估了 cefepime-taniborbactam (FTB)及其对照药物对以上菌株的体外活性;通过基因检测发现所有肠杆菌属分离株均产碳青霉烯酶;肠杆菌属细菌中 FTB 敏感性最高(97.6%的 FTB 对细菌 MIC 值≤8/4 μg/mL, MIC<sub>50</sub> 为 0.5/4 μg/mL, MIC<sub>90</sub> 为 4/4 μg/mL),其次是美罗培南/法硼巴坦(MIC<sub>50</sub> 为 1/8 μg/mL, MIC<sub>90</sub> 为 16/8 μg/mL)和阿米卡星(MIC<sub>50</sub> 为 0.5 μg/mL, MIC<sub>90</sub> 为 0.64 μg/mL)。FTB 对 KPC 和 OXA-48 型菌株表现出良好的活性(敏感率分别为 96%~100%、100%)(见表 1)。

表 1 抗菌药物对 KPC-KP 抗菌活性

抗菌药物种类	代表药物	药物作用机制	对 KPC-KP 抗菌活性	参考文献
β-内酰胺酶抑制剂复合制剂	美罗培南/法硼巴坦	联用可恢复对碳青霉烯类的敏感性,法硼巴坦显著提高了美罗培南对 A 类 β-内酰胺酶和头孢菌素酶的抑制活性	MIC≤0.003/8 μg/mL	[12]
			MIC 0.5 μg/mL	[13]
			MIC 2 μg/mL	[15]
			MIC 0.06 μg/mL	[19]
	亚胺培南/瑞来巴坦	MIC 0.5 μg/mL	[21]	
头孢他啶/阿维巴坦	阻止头孢他啶被 β-内酰胺酶水解失活	MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> 0.38/1.5 μg/mL	[27]	
四环素类衍生物	替加环素	抑制细菌蛋白质合成	-	-
环肽类	多黏菌素	细胞膜通透性增加	MIC≤1 μg/mL	[32]
其他	头孢地尔	铁载体头孢菌素	-	-
	Taniborbactam	对丝氨酸-β-内酰胺酶(KPC 或 GES 和 OXA-48)、MBLS 具有抑制活性	97.6%的 FTB MIC≤8/4 μg/mL	[36]

香芹酚[2-甲基-5-(1-甲乙基)苯酚,百里香酚的异构体]是唇形科植物精油的重要成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、镇痛、抗肝毒性、杀虫和抗微生物特性。香芹酚对产 CTX-M-8、OXA-48、KPC

和多黏菌素耐药肺炎克雷伯菌有明显的抑制作用, MIC/最低杀菌浓度(MBC)为 130 μg/mL<sup>[37]</sup>。

2.4 联合用药经验 Ojdana 等<sup>[38]</sup>研究了 CAZ/AVI、厄他培南、磷霉素和替加环素对 KPC-KP 的

协同作用,所有受试菌株对厄他培南不敏感,CAZ/AVI 与厄他培南、磷霉素和替加环素的所有受试组合之间存在协同作用,对产 KPC 菌株发挥协同作用的菌株比率分别为 100%(8/8)、37.5%(3/8)、12.5%(1/8),结果表明 CAZ/AVI 与厄他培南联合治疗对 KPC-KP 的协同作用最强。这一结果在另一项研究中被证实,Romanelli 等<sup>[2]</sup>采用 E-test 法评价了 CAZ/AVI 单药及与磷霉素和碳青霉烯类(亚胺培南、美罗培南、厄他培南)联合对 KPC-KP 临床分离株的体外抗菌活性,结果显示 CAZ/AVI 与磷霉素联用 FIC 值、MIC 值高于与碳青霉烯类联用,说明 CAZ/AVI 与碳青霉烯类联用抗菌效果更好。一项病例报告表明 CAZ/AVI 与磷霉素、碳青霉烯类联用即三联疗法也具有抗菌效果。Carannante 等<sup>[39]</sup>描述了 1 例 KPC-KP 蜂窝织炎的患者,在接受 10 d CAZ/AVI、美罗培南、磷霉素的联合治疗后,溃疡和直肠拭子的培养和分子检测结果均为阴性。此外,CAZ-AVI、黏菌素和替加环素联合可作为发热且病情危重的血液病患者的潜在治疗。1 例 65 岁的白血病患者,粒细胞缺乏期间出现发热,血培养及药敏结果提示病原菌对 CAZ/AVI 敏感,应用 CAZ/AVI 联合庆大霉素抗感染治疗,虽血培养回报阴性,但病情尚未控制,予大剂量 CAZ/AVI(2.5 g,q6h)、黏菌素和替加环素联合治疗后病情逐渐好转<sup>[37,40]</sup>,全基因组测序结果显示该菌株为产 KPC 型菌。1 例革兰阴性杆菌脓毒症血栓形成的患者,在持续性血流感染和抗凝状态不佳的情况下,血培养药敏试验结果及体外抗菌活性检测显示,菌株对 CAZ/AVI 耐药,美罗培南与磷霉素联合具有很高的协同作用,联合应用美罗培南+磷霉素治疗,患者治愈<sup>[41]</sup>。

磷霉素和多黏菌素联用亦可作为潜在的治疗选择,Bulman 等<sup>[42]</sup>在中空纤维感染模型中,探讨了多黏菌素 B 两种方案前负荷(3.33 mg/kg 1 剂,12 h 后开始,1.43 mg/kg,q12h)和负荷剂量(5.53 mg/kg,1 剂,随后不再给药)联合磷霉素(4 g,q8h)对产 KPC-2 肺炎克雷伯菌 ST258 的作用;对 KPCp9A 菌株,单药处理在 3 h 内杀灭 $\geq 3$  对数值 CFU/mL,但在 48 h 内可使抗性亚群重新生长和增殖,多黏菌素 B 与磷霉素联合应用可迅速杀灭细菌( $> 6$  对数值 CFU/mL);对于具有较高磷霉素 MIC 的 KPC-KP24A 菌株,多黏菌素 B(5.53 mg/kg,1 剂,随后不再给药)和磷霉素联合使用在 1 h 内可使菌量下降 $> 6$  对数值 CFU/mL。

多黏菌素、替加环素为治疗 CPE 感染的经典药

物,一项关于小鼠 KPC-KP 感染的研究发现,两者联合利福平杀菌作用更强。Aye 等<sup>[43]</sup>比较了多黏菌素单一疗法、双重和三联疗法(多黏菌素、替加环素联合利福平)对 6 株 KPC-KP 小鼠大腿感染模型的治疗效果,所有单一疗法(多黏菌素 B、利福平、阿米卡星、美罗培南或米诺环素)均无效;不同的含多黏菌素 B 的二联用药对细菌的初始杀灭作用较强,但在大多数情况下,在 24 h 后基本恢复生长,多数含多黏菌素 B 的三联用药的杀菌效果和持续杀菌效果均优于二联用药,所有 6 株分离株在大腿的 CFU 均比开始接种前减少 1.7 对数值 CFU。

### 3 总结展望

我国 CRKP 耐药机制主要为产 KPC,而越来越多的报道发现 CRKP 对 CAZ/AVI 的耐药性,且多数由 KPC 突变所致,KPC-KP 对经典药物(如替加环素、多黏菌素等)耐药率逐年增加,且预示高病死率。目前对于 KPC-KP 感染的治疗,除经典药物外,美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南/瑞来巴坦、CAZ/AVI 等被证实抗菌效果较好,联合用药比单一用药在临床上用于严重感染效果更佳,目前研究较少的头孢地尔、cefepime-taniborbactam 也有抗菌作用,但目前尚无大数据临床试验证实,临床安全性和有效性尚不明确,未来应继续深入研究治疗药物试验向临床的转化及探究 KPC-KP 耐药机制,同时应注意对目前药物敏感的细菌耐药性逐渐增加,故研发新药仍是未来重点方向。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

### 【参考文献】

- [1] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌流行病学变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(2): 175-179.  
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Epidemiological change in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance in 2014-2019[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(2): 175-179.
- [2] Romanelli F, De Robertis A, Carone G, et al. *In vitro* activity of ceftazidime/avibactam alone and in combination with fosfomicin and carbapenems against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. New Microbiol, 2020, 43(3): 136-138.
- [3] Chen D, Xiao L, Hong D, et al. Epidemiology of resistance of

- carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* to ceftazidime-avibactam in a Chinese hospital[J]. J Appl Microbiol, 2022, 132(1): 237–243.
- [4] Bartolletti F, Seco BMS, Capuzzo Dos Santos C, et al. Polymyxin B resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, São Paulo, Brazil[J]. Emerg Infect Dis, 2016, 22(10): 1849–1851.
- [5] Hussein K, Geffen Y, Eluk O, et al. The changing epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriales*[J]. Rambam Maimonides Med J, 2022, 13(1): e0004.
- [6] Tian DX, Liu X, Chen WJ, et al. Prevalence of hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* under divergent evolutionary patterns[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 1936–1949.
- [7] O’Connell NH, Gasior S, Slevin B, et al. Microbial epidemiology and clinical risk factors of carbapenemase-producing *Enterobacteriales* amongst Irish patients from first detection in 2009 until 2020[J]. Infect Prev Pract, 2022, 4(3): 100230.
- [8] Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, et al. Characterization and clinical impact of bloodstream infection caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in seven Latin American countries[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0154092.
- [9] 殷晔, 张秀红. 美罗培南法硼巴坦的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(3): 129–133.
- Yin Y, Zhang XH. Research progress of meropenem-vaborbactam[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2022, 41(3): 129–133.
- [10] Griffith DC, Sabet M, Tarazi Z, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of vaborbactam, a novel beta-lactamase inhibitor, in combination with meropenem[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(1): e01659–18.
- [11] Bhowmick T, Weinstein MP. Microbiology of meropenem-vaborbactam: a novel carbapenem beta-lactamase inhibitor combination for carbapenem-resistant *Enterobacteriales* infections[J]. Infect Dis Ther, 2020, 9(4): 757–767.
- [12] Huang N, Chen T, Chen LQ, et al. *In vitro* Activity of meropenem-vaborbactam versus other antibiotics against carbapenem-resistant *Escherichia coli* from Southeastern China[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 2499–2507.
- [13] Zhou ML, Yang QW, Lomovskaya O, et al. *In vitro* activity of meropenem combined with vaborbactam against KPC-producing *Enterobacteriaceae* in China[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(10): 2789–2796.
- [14] Athans V, Neuner EA, Hassouna H, et al. Meropenem-vaborbactam as salvage therapy for ceftazidime-avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and abscess in a liver transplant recipient[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(1): e01551–18.
- [15] Tiseo G, Falcone M, Leonildi A, et al. Meropenem-vaborbactam as salvage therapy for ceftazidime-avibactam-, cefiderocol-resistant ST-512 *Klebsiella pneumoniae*-producing KPC-31, a D179Y variant of KPC-3[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(6): ofab141.
- [16] 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.
- [17] Jorgensen SCJ, Rybak MJ. Meropenem and vaborbactam: stepping up the battle against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(4): 444–461.
- [18] Kinn PM, Chen DJ, Gihring TM, et al. *In vitro* evaluation of meropenem-vaborbactam against clinical CRE isolates at a tertiary care center with low KPC-mediated carbapenem resistance[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2019, 93(3): 258–260.
- [19] Weiss WJ, Pulse ME, Nguyen P, et al. Activity of meropenem-vaborbactam against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in a murine model of pyelonephritis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1): e01439–17.
- [20] Sabet M, Tarazi Z, Nolan T, et al. Activity of meropenem-vaborbactam in mouse models of infection due to KPC-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1): e01446–17.
- [21] Vázquez-Ucha JC, Seoane-Estévez A, Rodiño-Janeiro BK, et al. Activity of imipenem/relebactam against a Spanish nationwide collection of carbapenemase-producing *Enterobacteriales*[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(6): 1498–1510.
- [22] 马攀, 陈勇川. 新型碳青霉烯类抗菌药物亚胺培南/雷巴坦的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(13): 1659–1664.
- Ma P, Chen YC. Research progress of new carbapenem antibiotics imipenem/relebactam[J]. China Pharmacy, 2020, 31(13): 1659–1664.
- [23] Karlowsky JA, Lob SH, Kazmierczak KM, et al. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against Gram-negative ESKAPE pathogens isolated in 17 European countries: 2015 SMART surveillance programme[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(7): 1872–1879.
- [24] Canver MC, Satlin MJ, Westblade LF, et al. Activity of imipenem-relebactam and comparator agents against genetically characterized isolates of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(9): e00672–19.
- [25] Yang TY, Hsieh YJ, Kao LT, et al. Activities of imipenem-relebactam combination against carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* in Taiwan[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55(1): 86–94.
- [26] Sader HS, Castanheira M, Shortridge D, et al. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U. S. medical centers, 2013 to 2016[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(11): e01045–17.
- [27] Barber KE, Pogue JM, Warnock HD, et al. Ceftazidime/avibactam versus standard-of-care agents against carbapenem-re-

- sistant *Enterobacteriaceae* harbouring blaKPC in a one-compartment pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(9): 2405–2410.
- [28] Tam VH, Merlau PR, Hudson CS, et al. Optimal ceftazidime/avibactam dosing exposure against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(11): 3130–3137.
- [29] Huang YQ, Wu T, Perez O, et al. *In vitro* optimization of ceftazidime/avibactam for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 618087.
- [30] Van der Weide H, Ten Kate MT, Vermeulen-de Jongh DMC, et al. Successful high-dosage monotherapy of tigecycline in a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia-septicemia model in rats[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(3): 109.
- [31] Wang GA, Yu W, Cui YS, et al. Optimal empiric treatment for KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* infections in critically ill patients with normal or decreased renal function using Monte Carlo simulation[J]. BMC Infect Dis, 2021, 21(1): 307.
- [32] Shi QY, Han RR, Guo Y, et al. Multiple novel ceftazidime-avibactam-resistant variants of blaKPC-2-positive *Klebsiella pneumoniae* in two patients[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e0171421.
- [33] Hou SY, Wu D, Feng XH. Polymyxin monotherapy versus polymyxin-based combination therapy against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 23: 197–202.
- [34] Conceição-Neto OC, da Costa BS, Pontes LDS, et al. Polymyxin resistance in clinical isolates of *K. pneumoniae* in Brazil; update on molecular mechanisms, clonal dissemination and relationship with KPC-producing strains[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 898125.
- [35] Trearichi EM, Quirino A, Scaglione V, et al. Successful treatment with cefiderocol for compassionate use in a critically ill patient with XDR *Acinetobacter baumannii* and KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: a case report[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(11): 3399–3401.
- [36] Hernández-García M, García-Castillo M, Ruiz-Garbajosa P, et al. *In vitro* activity of cefepime-taniborbactam against carbapenemase-producing *Enterobacteriales* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates recovered in Spain[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(3): e0216121.
- [37] de Souza GHDA, Dos Santos Radai JA, Mattos Vaz MS, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity assays of carvacrol: a candidate for development of innovative treatments against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0246003.
- [38] Ojdana D, Gutowska A, Sacha P, et al. Activity of ceftazidime-avibactam alone and in combination with ertapenem, fosfomicin, and tigecycline against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(9): 1357–1364.
- [39] Carannante N, Pallotto C, Bernardo M, et al. Treatment of a *Klebsiella pneumoniae* KPC cellulitis and gut decolonization with ceftazidime/avibactam in a migrant from Libya [J]. J Chemother, 2018, 30(3): 183–184.
- [40] Gaibani P, Bussini L, Amadesi S, et al. Successful treatment of bloodstream infection due to a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to imipenem/relebactam in a hematological patient[J]. Microorganisms, 2022, 10(4): 778.
- [41] Oliva A, Curtolo A, Volpicelli L, et al. Synergistic meropenem/vaborbactam plus fosfomicin treatment of KPC producing *K. pneumoniae* septic thrombosis unresponsive to ceftazidime/avibactam: from the bench to the bedside[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(7): 781.
- [42] Bulman ZP, Zhao M, Satlin MJ, et al. Polymyxin B and fosfomicin thwart KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in the hollow-fibre infection model [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(1): 114–118.
- [43] Aye SM, Galani I, Yu HD, et al. Polymyxin triple combinations against polymyxin-resistant, multidrug-resistant, KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(8): e00246–20.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:马艳秋,吴振超,杜毅鹏,等.产 KPC 肺炎克雷伯菌感染治疗的研究进展[J].中国感染控制杂志,2024,23(2):250–256. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20243595.

Cite this article as: MA Yan-qiu, WU Zhen-chao, DU Yi-peng, et al. Advances in the treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(2): 250–256. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20243595.