

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20245118

· 综述 ·

头孢他啶/阿维巴坦治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的研究进展

赵圆祺,程明璟,熊苗苗,肖敏,崔秀玉,周子健,余艺伟,赵卫东

(大理大学临床医学院,云南 大理 671000)

[摘要] 近年来,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)感染的流行已成为全球公共卫生问题。头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)作为一种新型的抗菌药物已批准用于治疗医院获得性肺炎/呼吸机相关肺炎、血流感染、肾移植术后感染和肝硬化合并严重感染。然而,随着 CAZ/AVI 的使用,CAZ/AVI 耐药菌株也随之产生。CAZ/AVI 主要耐药机制为 *bla*_{KPC} 基因过表达、产 β -内酰胺酶及关键点氨基酸的突变、膜孔蛋白丢失导致的细胞通透性改变和外排泵的过表达。本文将对 CAZ/AVI 在治疗 CRKP 感染方面的研究进展进行综述,为临床诊断和治疗提供参考依据。

[关键词] 头孢他啶/阿维巴坦;肺炎克雷伯菌;碳青霉烯酶;耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌

[中图分类号] R515

Advances of ceftazidime/avibactam in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection

ZHAO Yuan-qi, CHENG Ming-jing, XIONG Miao-miao, XIAO Min, CUI Xiu-yu, ZHOU Zi-jian, YU Yi-wei, ZHAO Wei-dong (School of Clinical Medicine, Dali University, Dali 671000, China)

[Abstract] In recent years, the prevalence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infection has become a global public health issue. Ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) has been approved as a novel antimicrobial agent for the treatment of healthcare-associated pneumonia/ventilator-associated pneumonia, bloodstream infection, infection after kidney transplantation, and severe infection combined with liver cirrhosis. However, the use of CAZ/AVI has also led to the emergence of drug-resistant strains. The major mechanisms of drug-resistance include over-expression of *bla*_{KPC} gene, mutation of β -lactamase and amino acids at key sites, changes in cell permeability caused by loss of membrane porin, and over-expression of efflux pump. This article reviews the research progress of CAZ/AVI in the treatment of CRKP infection, providing reference for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] ceftazidime/avibactam; *Klebsiella pneumoniae*; carbapenemase; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*

肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*, KP)是临床上常见的条件致病菌,常定植于人体的呼吸道、肠道、皮肤等部位,可引起多部位感染^[1]。既往根据 KP 的表型,可分为经典肺炎克雷伯菌(classical *Klebsiella pneumoniae*, cKP)、高毒力肺炎克雷伯

菌(hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, hvKP)和高黏液型肺炎克雷伯菌(hypermucoviscosity *Klebsiella pneumoniae*, HMKP)^[2-3]。随着碳青霉烯类抗生素的广泛使用,使得 KP 产生或获得了耐药基因,从而导致耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carba-

[收稿日期] 2023-10-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81960363,82160361);云南省“兴滇英才支持计划”青年人才(XDYC-QNRC-2022-0288);大理大学第一附属医院医学学科建设项目(DFYZD2022-01 & DFYGR010)

[作者简介] 赵圆祺(1996-),男(汉族),山东省潍坊市人,硕士研究生在读,主要从事微生物耐药及感染免疫机制相关研究。

[通信作者] 赵卫东 E-mail: wdzhao@dali.edu.cn

penem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 的出现^[4]。CRKP 定义为对任意一种碳青霉烯类抗生素耐药或产碳青霉烯酶。CRKP 感染在世界范围内流行越来越广泛,全球医疗机构受到重大威胁,给临床抗感染治疗带来极大挑战^[5]。

1 CRKP 的耐药现状

从全球范围来看,目前 KP 对碳青霉烯类抗生素耐药率超过 50% 的国家和地区,有希腊、印度和中东等,而中国和美国等国家耐药率相对较低^[6]。据中国细菌耐药监测网(CHINET)报道,KP 对临床常用碳青霉烯类抗生素,如亚胺培南、厄他培南和美罗培南等的耐药率已达 23%,对头孢菌素类抗生素耐药率超过 40%^[7]。另有研究^[8]报道,CRKP 的检出率在 2022 年已上升至 78.9%,且对亚胺培南、厄他培南和美罗培南等碳青霉烯类抗生素的耐药率已高达 98%。

2 CRKP 的耐药机制

产碳青霉烯酶是 CRKP 耐药的主要原因,根据 Ambler 分类法,可以将此类酶分为 A、B、D 三类。A 类酶主要分布在亚洲和美洲,而 B 类酶和 D 类酶主要分布在亚洲和欧洲^[9]。A 类酶中的肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)几乎可以水解全部的 β -内酰胺类抗生素,并且在 CRKP 中占比最高^[10]。KPC 有许多突变体,其中 KPC-2 和 KPC-3 最常见。在中国,*bla*_{KPC} 水平转移和克隆在 CRKP 中分布较为广泛。值得注意的是,当 HMKP 携带 *bla*_{KPC} 基因时,可以转变为同时具有高毒力、高黏液和耐碳青霉烯类抗生素的耐碳青霉烯类高黏液型肺炎克雷伯菌(CR-HMKP)^[11]。

B 类酶为金属 β -内酰胺酶(metallo- β -lactamase, MBL), β -内酰胺酶主要通过水解细菌的 β -内酰胺环导致细菌对 β -类酰胺类抗生素耐药,MBL 可以水解单酰胺环类药物如氨曲南以外的所有抗菌药物。MBL 主要包括 NDM-1、VIM-1 和 IMP。产 IMP 菌株多为鲍曼不动杆菌,主要集中在中国、印度、日本、澳大利亚等地区。VIM 则多由肠杆菌携带,主要分布于地中海地区^[9]。以 NDM-1 为代表的基因具有高传播性,可以在质粒之间及其他可移动元件之间快速传播,使得原本不具有抗性的菌株获得耐药,严重威胁人类健康^[12]。

D 类酶(奥沙西林水解碳青霉烯酶)以 OXA-23 最为流行,其次为 OXA-48 和 OXA-40,尽管这类酶具有碳青霉烯酶活性,但是其水解活性较低^[13-14]。

3 头孢他啶/阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI) 与 CRKP

3.1 CAZ/AVI 的作用机制 AVI 是一种新的 β -内酰胺酶抑制剂,作用于以丝氨酸为活性位点的 β -内酰胺酶,可抑制 A 类[包括超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)及 KPC 酶]、C 类(主要是 AmpC 酶)和部分 D 类 β -内酰胺酶(如 OXA-48)^[15]。CAZ 具有广谱抗菌活性,可以与革兰阴性杆菌的青霉素结合蛋白结合,进而抑制细胞壁合成,从而达到杀菌效果。CAZ/AVI 是由 CAZ 与 AVI 组成的一种新型复合制剂,是治疗产 KPC 的 CRKP 感染的有效药物,其主要抗菌机制是 AVI 通过共价结合 β -内酰胺酶活性位点上的羟基,从而降低水解酶的活性,达到抑制 β -内酰胺酶的作用,进而保护 CAZ 的杀菌作用^[16]。2017 年 CAZ/AVI 进入中国市场,目前 CRKP 耐药率仅为 5%,是治疗 CRKP 感染的一个较好的选择^[17-18]。尽管 CRKP 对 CAZ/AVI 具有较低的耐药率,但中国已经有关于 CRKP 耐 CAZ/AVI 的报道^[19]。

3.2 CAZ/AVI 的耐药机制 CRKP 对 CAZ/AVI 的耐药机制包括以下四个方面:*bla*_{KPC} 基因过表达、产 β -内酰胺酶及关键位点氨基酸的突变、膜孔蛋白丢失导致的细胞通透性改变和外排泵的过表达。*bla*_{KPC} 基因过表达是 CRKP 耐药的主要机制,*bla*_{KPC} 可以通过水解 AVI 消除其杀菌作用,使得 CRKP 对 CAZ/AVI 产生耐药。在美国,CRKP 中最常见的耐药基因是 *bla*_{KPC-3};在中国,*bla*_{KPC-2} 是最常见的耐药基因^[20]。此外,有报道^[21]表明 *bla*_{KPC} 过表达还存在导致野生型 *bla*_{KPC} 产生对 CAZ/AVI 耐药的可能。Liao 等^[22]在使用 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染的患者时发现,*bla*_{KPC-2} 的突变会使 CRKP 对 CAZ/AVI 产生耐药,可能是由于 *bla*_{KPC-2} 发生了点突变,导致 CAZ 与酶的结合力增加,进而影响到与 AVI 的结合,致使 CAZ/AVI 失活。

研究^[23]表明,OXA-1、TEM-1、CMY-42、CTX-M-15 和 NDM-5 等耐药基因表达的金属 β -内酰胺酶可降低以美罗培南和亚胺培南为代表的碳青霉烯类抗生素的敏感性;当 β -内酰胺酶活性位点处的残基发生突变时,会导致 CAZ/AVI 对 CRKP 的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration,

MIC)增加^[24]。 Ω 环是 β -内酰胺酶的重要活性位点,起到维系 sp179 和 Arg164 之间的桥梁作用,是重要的结构基础^[25]。 Ω 环的突变可以增强 CAZ 的亲合力,降低与 AVI 的结合,从而导致 CAZ/AVI 耐药^[26]。A 类 β -内酰胺酶的产生是导致 CRKP 对 CAZ/AVI 耐药的主要机制,包括 ESBLs 和 KPC,而表达 KPC 的 *bla*_{KPC} 基因中以 *bla*_{KPC-2} 和 *bla*_{KPC-3} 基因占比最高^[27]。Livermore 等^[28]发现几乎所有产 ESBLs 的 CRKP 突变株都提示对 β -内酰胺类抗生素的 MIC 值升高,如 CAZ/AVI 对 CRKP 的 MIC 值上升了 8~128 倍,由此可以推断,产 ESBLs 的突变可以导致 CRKP 对 CAZ/AVI 产生耐药。

膜孔通道蛋白突变可导致细胞的通道发生改变,也可以引起 CAZ/AVI 耐药。膜孔通道蛋白 OmpK35 及 OmpK36 缺失或者发生突变时,CAZ/AVI 对 CRKP 的 MIC 会显著升高,且 OmpK35 缺失导致 MIC 升高的幅度远远高于 OmpK36^[29-30]。膜孔蛋白 OmpK35 缺失可以导致 CRKP 对 CAZ/AVI 的敏感性降低;当 OmpK36 存在时,可以使编码膜孔蛋白的基因突变,阻止功能性膜孔蛋白 OmpK35 的产生,从而阻止抗生素进入细菌细胞^[31]。膜孔通道蛋白 OmpK35 及 OmpK36 都缺失的情况下,*bla*_{KPC-3} 和 *bla*_{SHV-12} 的表达量显著增加,也可导致对 CAZ/AVI 耐药^[32]。

CRKP 还可以通过增加细胞膜的通透性和增强外排泵的活性对 CAZ/AVI 产生耐药性。Nelson 等^[32]研究表明,*acrAB* 外排泵的调节因子 *ramR* 突变可导致 *AcrAB-TolC* 外排系统的过表达,并与膜孔蛋白的改变共同促成 CRKP 对 CAZ/AVI 的耐药性。

3.3 CAZ/AVI 的体外耐药 尽管 CAZ/AVI 在临床应用时间不长,但已有 CAZ/AVI 耐药的相关报道。最新一项研究^[15]显示,耐碳青霉烯类肠杆菌 (CRE) 对于 CAZ/AVI 的耐药率在全球范围内相对较低 (<2.6%)。国内研究^[19]报道,共收集 872 株 CRKP 菌株,其中 3.7% 对 CAZ/AVI 耐药,且产 KPC 和 MBL,对 CAZ/AVI 的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 4,8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。另一项关于 CRKP 血流感染的研究^[33]报道,CRKP 对 CAZ/AVI 的敏感范围为 0.25~4 $\mu\text{g}/\text{mL}$,中位数为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$,产 KPC-2 的 CRKP 占 47%。此外,有研究^[15, 34]指出 AVI 联合氨曲南比单独使用氨曲南治疗 CRE 时, MIC 降低至 1/128 以下;CAZ/AVI 联合美罗培南治疗产 KPC 的 CRKP 时,具有协同作用。但是,目前关于 CAZ/AVI 与其他药物联合治疗 CRKP 感染时 MIC 值变

化的研究相对较少,可以进一步深入研究。

3.4 CAZ/AVI 的治疗效果 CAZ/AVI 已批准用于治疗成人严重感染,包括医院获得性肺炎/呼吸机相关肺炎 (hospital-associated pneumonia/ventilator-associated pneumonia, HAP/VAP)、血流感染 (bloodstream infection, BSI)、肾移植术后感染和肝硬化导致的严重感染^[35-37]。CAZ/AVI 在治疗 CRKP 感染方面优于替加环素和多黏菌素,与传统的抗菌药物相比,CAZ/AVI 可明显降低 CRKP 感染患者的病死率。一项纳入 90 例 CRKP 感染患者的研究^[38]显示,接受 CAZ/AVI 治疗的患者 14 天病死率和 30 天病死率分别为 19%、33%,高于其他抗菌药物治疗组。一项回顾性研究^[39]纳入 105 例患有脓毒症、混合感染及多器官功能损伤患者,在接受 7 d CAZ/AVI 治疗后,与多黏菌素治疗组相比,显示出更低的病死率和更高的清除率,CAZ/AVI 具有更高的安全效益,显示 CAZ/AVI 在治疗重症患者中效果较好。

一项针对 CRKP 感染引起的 HAP/VAP 随机、双盲研究^[40]显示,临床改良意愿治疗组患者和临床可评估治疗组患者均接受 CAZ/AVI 治疗,两组临床治愈率分别为 68.8% (245/356)、77.4% (199/257)。Shi 等^[41]纳入了 105 例 CRKP 感染的 HAP/VAP 患者,研究结果表明,接受 CAZ/AVI 治疗组患者的临床治愈率和微生物治愈率分别为 51.2% (22/43)、74.4% (32/43),均高于接受替加环素治疗组患者的治愈率 [29.0% (18/62) VS 33.9% (21/62)]。表明 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染引起的 HAP/VAP 患者有较好的效果。需要注意的是,尽管 CAZ/AVI 在治疗 HAP/VAP 方面显示出较高的疗效,但抗感染方案仍然需要根据患者的具体情况进行个体化选择。

BSI 可以继发于其他部位感染,如肺部感染、腹腔感染,也可以为原发性感染。CRKP 引起的 BSI 不仅会延长患者住院时间,而且会增加患者的病死率。2017 年,CAZ/AVI 就已经开始用于治疗严重的 CRKP 引起的 BSI^[42]。一项回顾性的病例对照研究^[16]显示,CAZ/AVI 治疗 CRKP 引起的 BSI 30 天病死率为 36%,而使用其他抗菌药物患者 30 天病死率为 55.8%。另一项研究^[33]纳入 49 例 CRKP BSI 患者,结果显示,接受 CAZ/AVI 治疗的患者病死率仅为 9% (1/11),9 例接受 CAZ/AVI 和黏菌素联合治疗的患者无死亡;根据其机制模型显示,联合用药可以早期杀灭细菌并限制其再生,还可以产生

协同作用。以上研究均显示了 CAZ/AVI 在治疗 CRKP BSI 患者中具有显著效果,可以降低患者的病死率。

CAZ/AVI 不仅可以用于治疗 CRKP 引起的 HAP/VAP 和 BSI,而且在治疗移植术后 CRKP 感染也具有较好的效果。一份病例报告中描述,使用 CAZ/AVI 治疗肾移植后由 CRKP 感染导致的椎体骨髓炎时,单独使用 CAZ/AVI 治疗效果不弱于美罗培南和 AVI 的联合使用,且拥有更低的肾毒性,能更好的达到临床疗效^[43]。另一项关于 CAZ/AVI 治疗肾移植术后 CRKP 感染研究显示,接受 CAZ/AVI 治疗的 22 例患者病死率仅为 13.6%,低于接受其他抗菌药物治疗组患者的病死率(43.8%,14/32)。CAZ/AVI 给肾移植术后 CRKP 感染的患者提供了新的治疗选择,降低了患者因感染导致的病死率。

此外,CAZ/AVI 还可以用于治疗肝硬化合并 CRKP 感染的患者。近年来,世界各地都有报道称肝硬化患者出现 CRKP 感染后治疗难度大、失败率高,且会增加肝硬化失代偿期患者病死率。一项回顾性研究^[44]纳入了 39 例 CRKP 感染的肝硬化患者,结果显示,接受 CAZ/AVI 治疗失败率(6.7%,1/15)低于其他抗菌药物治疗失败率(37.5%,9/24)。该研究评估了 CAZ/AVI 与其他抗菌药物对比治疗 CRKP 感染的效果,结果显示 CAZ/AVI 具有更低的失败率和更高的院内生存率。既往研究^[45]显示,肝硬化患者若使用多黏菌素等肾毒性药物治疗可增加肾衰竭风险,因此肝硬化合并感染患者应慎重选择抗菌药物。安全性相对较高、疗效较高的 CAZ/AVI 是一个不错的选择。

3.5 CAZ/AVI 的局限性 CAZ/AVI 在治疗 CRKP 感染中效果明确,但过高的价格使得 CAZ/AVI 在临床应用时受到一定限制。研究^[38,46]表明,使用 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染时,虽然可以降低病死率、增加治疗成功率和缩短住院时间,但高昂的花费使得应用受到限制,因此很多情况无法作为首选用药。此外,使用 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染时也会出现一些不良反应,如腹泻、恶心、便秘、肾结石、肾盂肾炎、膀胱炎等^[47]。尽管 CAZ/AVI 不良反应较多,但未曾出现因 CAZ/AVI 导致的死亡病例报告。在 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染过程中虽然效果明确,但也开始出现耐药。一项关于 CAZ/AVI 与多黏菌素联合治疗 CRKP 感染患者的临床试验中发现,CRKP 对 CAZ/AVI 的耐药率高达 13.5%^[48]。

4 小结

近年来,在全球范围内 CRKP 感染急剧增加的情况下,新型 β -内酰胺酶复合剂的出现可以更好地清除细菌,治愈患者,延缓菌株蔓延的速度和侵袭能力,给 CRKP 感染患者带来了希望。目前 CAZ/AVI 在临床上的治疗效果不劣于美罗培南,因此在其他治疗方案无效时,可以使用 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染,降低患者的病死率,延长患者生存时间。临床需根据患者病情选择联合或单药治疗,联合使用 CAZ/AVI 的活性比单独使用 CAZ 高出 81.58%^[49]。CAZ/AVI 联合其他抗菌药物效果更好,可以减少 *bla*_{KPC} 向 *bla*_{VIM} 的转变,减少耐药的发生^[50]。目前,面对 CRKP 的高耐药性和高传播性,应积极加强合作,开发更多针对 CRKP 的抗菌药物,同时也要加强抗菌药物的合理应用,延缓细菌耐药性的产生。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-clinical and molecular perspectives[J]. J Intern Med, 2020, 287(3): 283 - 300.
- [2] Russo TA, Olson R, Fang CT, et al. Identification of biomarkers for differentiation of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from classical *K. pneumoniae*[J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(9): e00776 - 18.
- [3] 王海日罕, 多丽波. 高毒力高耐药肺炎克雷伯菌的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(11): 1069 - 1074. Wang HRH, Duo LB. Advances in hypervirulent and high antimicrobial-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(11): 1069 - 1074.
- [4] Han YL, Wen XH, Zhao W, et al. Epidemiological characteristics and molecular evolution mechanisms of carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1003783.
- [5] 瞿洪平, 谭若铭. 重症监护病房耐药菌感染防控模式的临床应用[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(12): 1161 - 1163. Qu HP, Tan RM. Clinical application of drug-resistant bacteria infection prevention and control mode in intensive care unit [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2022, 21(12): 1161 - 1163.
- [6] Veerarahavan B, Shankar C, Karunasree S, et al. Carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* isolated from blood-stream infection: Indian experience[J]. Pathog Glob Health, 2017, 111(5): 240 - 246.

- [7] 胡付品, 郭燕, 吴湜, 等. CHINET 2023 年上半年细菌耐药监测结果(2023 年 1—6 月) [EB/OL]. (2023 - 08 - 28) [2023 - 10 - 15]. <http://222.143.64.102/ganran/contents/38/3833.html>.
- Hu FP, Guo Y, Wu S, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in first half of 2023. (January-June, 2023) [EB/OL]. (2023 - 08 - 28) [2023 - 10 - 15]. <http://222.143.64.102/ganran/contents/38/3833.html>.
- [8] 刘洁, 赵建平. 2013—2022 年耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌检出率的变化趋势及耐药性[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(10): 1210 - 1217.
- Liu J, Zhao JP. Trends in the detection rate and antimicrobial resistance of carbapenem-resistant *Enterobacteriales*, 2013 - 2022[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2023, 22(10): 1210 - 1217.
- [9] Brink AJ. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(6): 609 - 616.
- [10] Li SS, Feng XD, Li M, et al. *In vivo* adaptive antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* during antibiotic therapy[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1159912.
- [11] Bonomo RA, Burd EM, Conly J, et al. Carbapenemase-producing organisms: a global scourge[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(8): 1290 - 1297.
- [12] 朱致熹, 张洁琳, 陈依军. 螯合剂类金属 β -内酰胺酶抑制剂的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(4): 410 - 422.
- Zhu ZX, Zhang JL, Chen YJ. Recent advances in research on chelators as metallo- β -lactamase inhibitors[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2022, 53(4): 410 - 422.
- [13] Sommer J, Gerbracht KM, Krause FF, et al. OXA-484, an OXA-48-type carbapenem-hydrolyzing class D β -lactamase from *Escherichia coli* [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 660094.
- [14] Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, et al. The global ascendency of OXA-48-type carbapenemases [J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 33(1): e00102 - 19.
- [15] Wang YH, Wang J, Wang R, et al. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22: 18 - 27.
- [16] Tumbarello M, Trecarichi EM, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(3): 355 - 364.
- [17] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521 - 530.
- Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(5): 521 - 530.
- [18] Wang N, Zhan MH, Wang T, et al. Long term characteristics of clinical distribution and resistance trends of carbapenem-resistant and extended-spectrum β -lactamase *Klebsiella pneumoniae* infections: 2014 - 2022[J]. Infect Drug Resist, 2023, 16: 1279 - 1295.
- [19] Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(1): 124.e1 - 124.e4.
- [20] Qin XH, Wu S, Hao M, et al. The colonization of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology, resistance mechanisms, and risk factors in patients admitted to intensive care units in China[J]. J Infect Dis, 2020, 221(Suppl 2): S206 - S214.
- [21] Anderson PL, Liu AY, Castillo-Mancilla JR, et al. Intracellular tenofovir-diphosphate and emtricitabine-triphosphate in dried blood spots following directly observed therapy[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 62(1): e01710 - 17.
- [22] Liao QF, Deng J, Feng Y, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to a novel *bla*_{KPC-2} mutation during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections[J]. J Infect Public Health, 2022, 15(5): 545 - 549.
- [23] Sato T, Ito A, Ishioka Y, et al. *Escherichia coli* strains possessing a four amino acid YRIN insertion in PBP3 identified as part of the SIDERO-WT-2014 surveillance study[J]. JAC Antimicrob Resist, 2020, 2(3): dlaa081.
- [24] Haidar G, Clancy CJ, Shields RK, et al. Mutations in *bla*_{KPC-3} that confer ceftazidime-avibactam resistance encode novel KPC-3 variants that function as extended-spectrum β -lactamases[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(5): e02534 - 16.
- [25] Xiong LY, Wang XT, Wang Y, et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/avibactam[J]. WIREs Mech Dis, 2022, 14(6): e1571.
- [26] Hemarajata P, Humphries RM. Ceftazidime/avibactam resistance associated with L169P mutation in the omega loop of KPC-2[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(5): 1241 - 1243.
- [27] Moreira NK, Caierão J. Ceftazidime-avibactam: are we safe from class A carbapenemase producers' infections? [J]. Folia Microbiol (Praha), 2021, 66(6): 879 - 896.
- [28] Livermore DM, Mushtaq S, Doumith M, et al. Selection of mutants with resistance or diminished susceptibility to ceftazidime/avibactam from ESBL - and AmpC-producing *Enterobacteriaceae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(12): 3336 - 3345.
- [29] Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Fernandez Martinez M, et al. Role of association of *OmpK35* and *OmpK36* alteration and *bla*_{ESBL} and/or *bla*_{AmpC} genes in conferring carbapenem resistance among non-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(6): 898 - 905.
- [30] Hamzaoui Z, Ocampo-Sosa A, Maamar E, et al. An outbreak

- of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae*, associated with OmpK35 and OmpK36 porin loss in Tunisia[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(8): 1137–1147.
- [31] Shen Z, Ding BX, Ye MP, et al. High ceftazidime hydrolysis activity and porin OmpK35 deficiency contribute to the decreased susceptibility to ceftazidime/avibactam in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(7): 1930–1936.
- [32] Nelson K, Hemarajata P, Sun DX, et al. Resistance to ceftazidime-avibactam is due to transposition of KPC in a porin-deficient strain of *Klebsiella pneumoniae* with increased efflux activity[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10): e00989–17.
- [33] Luterbach CL, Qiu HQ, Hanafin PO, et al. A systems-based analysis of mono- and combination therapy for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2022, 66(10): e0059122.
- [34] Wei J, Zou CH, Wang DQ, et al. Genetic diversity and *in vitro* activity of ceftazidime/avibactam and aztreonam/avibactam against imipenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolates in Southwest China: a single-centre study[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 22: 448–451.
- [35] Zhang F, Zhong JB, Ding HD, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection after kidney transplantation[J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 5165–5174.
- [36] Tichy E, Torres A, Bassetti M, et al. Cost-effectiveness comparison of ceftazidime/avibactam versus meropenem in the empirical treatment of hospital-acquired pneumonia, including ventilator-associated pneumonia, in Italy [J]. *Clin Ther*, 2020, 42(5): 802–817.
- [37] Torres A, Rank D, Melnick D, et al. Randomized trial of ceftazidime-avibactam vs meropenem for treatment of hospital-acquired and ventilator-associated bacterial pneumonia (REPROVE): analyses per US FDA-specified end points [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(4): ofz149.
- [38] Gu J, Xu J, Zuo TT, et al. Ceftazidime-avibactam in the treatment of infections from carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: ceftazidime-avibactam against CRKP infections [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 26: 20–25.
- [39] Zheng GH, Cai JQ, Zhang L, et al. Ceftazidime/avibactam-based versus polymyxin B-based therapeutic regimens for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in critically ill patients: a retrospective cohort study [J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(5): 1917–1934.
- [40] Torres A, Zhong NS, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(3): 285–295.
- [41] Shi Y, Hu J, Liu PB, et al. Ceftazidime-avibactam-based versus tigecycline-based regimen for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*-induced pneumonia in critically ill patients[J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(4): 2721–2734.
- [42] van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(2): 163–171.
- [43] Cani E, Moussavi F, Ocheretyaner E, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* vertebral osteomyelitis in a renal transplant recipient treated with ceftazidime-avibactam [J]. *Transpl Infect Dis*, 2018, 20(2): e12837.
- [44] Feldman S, Russo A, Ceccarelli G, et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in patients with liver cirrhosis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12(5): 1293–1300.
- [45] Allaire M, Cadranel JF, Nguyen TTN, et al. Management of infections in patients with cirrhosis in the context of increasing therapeutic resistance: a systematic review[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, 44(3): 264–274.
- [46] Han RY, Teng MM, Zhang Y, et al. Choosing optimal antibiotics for the treatment of patients infected with *Enterobacteriaceae*: a network Meta-analysis and cost-effectiveness analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 656790.
- [47] Bradley JS, Roilides E, Broadhurst H, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥ 3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2019, 38(9): 920–928.
- [48] Xiao S, Fu QW, Miao YH, et al. Clinical efficacy and drug resistance of ceftazidime-avibactam in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infection[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1198926.
- [49] Lin QX, Zou H, Chen X, et al. Avibactam potentiated the activity of both ceftazidime and aztreonam against *S. maltophilia* clinical isolates *in vitro* [J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 60.
- [50] Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, Lambropoulou A, et al. Reversal of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* epidemiology from *bla*_{KPC}- to *bla*_{VIM}-harbouring isolates in a Greek ICU after introduction of ceftazidime/avibactam[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(7): 2051–2054.

(本文编辑:孟秀娟、陈玉华)

本文引用格式:赵圆祺,程明璟,熊苗苗,等.头孢他啶/阿维巴坦治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的研究进展[J].中国感染控制杂志,2024,23(8):1047–1052. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20245118.

Cite this article as: ZHAO Yuan-qi, CHENG Ming-jing, XIONG Miao-miao, et al. Advances of ceftazidime/avibactam in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection[J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(8): 1047–1052. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20245118.