

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.09.019

· 综述 ·

## 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的耐药机制及临床治疗进展

# Antimicrobial resistance mechanisms and treatment progress of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

李渊婷(LI Yuan-ting), 金凤玲(JIN Feng-ling)

(兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000)

(The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[关键词] 肠杆菌科细菌; 碳青霉烯类耐药; 耐药机制; 抗感染治疗; 医院感染

[中图分类号] R378.2 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2015)09-0644-05

近年来,由于抗菌药物的不合理使用,碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)日益增多,临床不能再以碳青霉烯类抗生素作为治疗肠杆菌科细菌感染的最后防线。CRE 的出现严重威胁人类健康,研究细菌对碳青霉烯类耐药机制是解决其耐药性并指导临床用药的重要途径,本文旨在对肠杆菌科细菌耐碳青霉烯类药物的机制及合理有效的临床治疗方案作一综述。

### 1 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物的耐药机制

细菌对碳青霉烯类耐药的主要机制为产碳青霉烯酶、膜孔蛋白缺失或改变合并产 AmpC 酶或高产超广谱  $\beta$ -内酰胺酶(ESBLs)以及外排泵<sup>[1]</sup>。其中 CRE 最主要的耐药机制是产碳青霉烯酶,其次是膜孔蛋白缺失或突变,存在碳青霉烯类抗生素外排泵的菌株较少见<sup>[2]</sup>。

1.1 碳青霉烯酶 碳青霉烯酶属于  $\beta$ -内酰胺酶,可水解碳青霉烯类抗生素(亚胺培南或美罗培南),是最常见的耐药机制。目前此类酶最常见的分类方法为 Ambler 分类,即按照其氨基酸序列同源性分子结构特点分为 A、B、D 3 类。其中 A 类和 D 类为丝氨酸酶, B 类为金属酶。KPC 酶、IMI 酶、SME 酶、NMC-A 酶等属于 A 类碳青霉烯酶,以 KPC 酶最常

见,能水解几乎所有  $\beta$ -内酰胺类抗生素和氨曲南,可被克拉维酸和他唑巴坦抑制,不能被乙二胺四乙酸(EDTA)抑制;常见于大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌等。研究<sup>[3]</sup>表明, KPC 的基因位于可移动的质粒上,极易在不同菌种之间传播,甚至造成感染的局部暴发和流行,这也是 KPC 型碳青霉烯酶迅速在世界范围内扩散的原因之一。B 类碳青霉烯酶包括 IMP 酶、VIM 酶、GIM 酶、SPM 酶、NDM-1 酶、SIM 酶等,能水解所有  $\beta$ -内酰胺类抗生素包括碳青霉烯类,不能水解氨曲南,能被 EDTA 抑制,同时不被克拉维酸和他唑巴坦抑制,主要存在于铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等。目前已经发现存在于大肠埃希菌属的碳青霉烯酶包括 VIM-1 酶、VIM-2 酶、VIM-4 酶。其中产 *bla*<sub>VIM-1</sub> 金属酶的大肠埃希菌由 Miriagou 等<sup>[4]</sup>于 2003 年首次报道。研究<sup>[5]</sup>表明, NDM-1 酶和其他 MBL 酶基本无一致性,最相似的属 VIM-1 酶或 VIM-2 酶,但其和 NDM-1 酶也仅有 32.4% 的一致性。同 VIM-2 酶比较, NDM-1 酶与大多数的头孢菌素类药物结合更紧密,尤其是头孢呋辛、头孢噻肟、头孢噻吩和青霉素类,但其和碳青霉烯类药物的结合没有 IMP-1 酶、VIM-2 酶紧密。D 类碳青霉烯酶包括 OXA-48 酶,能水解青霉素、碳青霉烯类、窄谱头孢菌素,不能水解氨曲南、广谱头孢菌素,可受克拉维酸和 EDTA 的轻度抑制,主要存在于奇异变形杆菌、铜绿假

[收稿日期] 2014-12-18

[作者简介] 李渊婷(1990-),女(汉族),青海省西宁市人,硕士研究生,主要从事临床微生物学研究。

[通信作者] 金凤玲 E-mail: jfljkh@163.com

单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌等。目前,已经发现存在于大肠埃希菌属的 OXA 酶,包括 OXA-1、OXA-2、OXA-48、OXA-232。2012 年法国报道<sup>[6]</sup>产 OXA-232 酶的大肠埃希菌,其因 5 个氨基酸替换而区别于 OXA-48 酶, *bla*OXA-232 基因位于 6.1 kb 的 ColE 型非接合质粒上。然而, OXA 酶水解碳青霉烯类抗生药的作用较弱,往往需合并有膜孔蛋白缺失或外排泵活跃才对碳青霉烯类抗生药耐药<sup>[7]</sup>。

1.2 膜孔蛋白缺失或改变并产 AmpC 酶或高产 ESBLs 酶 膜孔蛋白以三聚体的形式存在,是由跨膜蛋白形成的孔道,允许亲水物质及抗菌药物通过,从而发挥抗菌作用。如果在膜孔蛋白的缺失或改变的同时伴产 AmpC 酶或 ESBLs 酶,跨膜扩散途径受阻<sup>[8]</sup>,抗菌药物不能通过扩散穿过细胞膜进入细菌内,导致革兰阴性菌对碳青霉烯类抗生药产生耐药。研究<sup>[2,9]</sup>报道,常见的膜孔蛋白有 OmpK35、OmpK36、OmpK37。研究<sup>[10]</sup>显示 16 株产气肠杆菌对碳青霉烯类抗生药耐药,其主要耐药机制可能与产 KPC-2 型酶且部分菌株合并 Omp36 膜孔蛋白的缺失有关。研究<sup>[11]</sup>发现,对碳青霉烯类抗生药耐药的肺炎克雷伯菌中, OmpK26 孔蛋白将补偿 OmpK35/36 表达缺失的孔蛋白,进一步体外竞争培养试验的结果显示,表达 OmpK26 孔蛋白的菌株对碳青霉烯类抗生药的耐药性增加。

1.3 外排泵高表达 细菌外排泵可将细胞内的抗菌药物主动泵出,细胞内抗菌药物浓度下降,从而产生耐药。研究<sup>[12-13]</sup>表明,在肠杆菌科细菌中,外排泵 AcrAB-TolC 广泛存在,并且是重要的外排系统,由局部调节因子 AcrR 及全局调节因子 MarA-Sox-Rob 系统调控。主要效应是由质子泵提供能源, AcrB 与抗菌药物结合,使其构象改变,从而引起 AcrA 和 TolC 的构象改变,导致 AcrB 和 TolC 相互作用,通道开放。正常情况下此外排泵用于细菌抵抗肠道胆盐等物质入侵,但当其高表达时对各种化学物均可出现耐受现象,包括各种抗菌药物。

## 2 CRE 感染的治疗药物

目前,治疗 CRE 感染的抗菌药物包括替加环素(耐药率 3.9%),多粘菌素(耐药率 3.9%)<sup>[9]</sup>,氨基糖苷类(耐药率 6.7%)<sup>[14]</sup>,磷霉素(耐药率 < 10%)<sup>[15]</sup>。现临床多采用包括含碳青霉烯类药物的组合方案,也有体外试验和小鼠模型数据<sup>[16]</sup>表明,

联合两个碳青霉烯类抗生药治疗有效,但其有效性和安全性有待评估。

因此,目前多粘菌素、替加环素和氨基糖苷类抗生药仍是 CRE 感染的主要治疗药物,其耐药及毒性报道也越来越多。此外, CRE 常见的感染为血流和泌尿系感染,针对不同部位的感染应有相应的治疗方案。

2.1 多粘菌素 多粘菌素分多粘菌素 E(也称粘菌素)和多粘菌素 B 两类,均为环肽,且只有 1 个氨基酸不同,对革兰阴性菌有靶向活性。作用机制是抗生药和细菌外膜脂多糖阴离子与阳离子多肽之间通过静电相互作用,使阳离子、阴离子及水渗入细胞,最终细菌细胞裂解。多粘菌素主要副作用是肾毒性和神经毒性。每日总剂量和治疗时间的增加会使肾功能不全的风险增加,但停药后肾功能通常可以恢复<sup>[17]</sup>。此外, CRE 耐药亚群的存在<sup>[18]</sup>,可致多粘菌素临床效果不佳,研究<sup>[19]</sup>表明,用多粘菌素的临床效果比用碳青霉烯类差。Holloway 等<sup>[20]</sup>分析了 37 例仅对多粘菌素类敏感的革兰阴性细菌引起的感染,其中多数感染为呼吸机相关肺炎,观察到单用多粘菌素 B 治疗的患者,81% (17/21) 达微生物学清除,76% (22/29) 达到临床治愈,21% (7/33) 出现肾毒性。一项关于多粘菌素 E 与其他抗菌药物的联合治疗方案与单药治疗方案的有效性和安全性的 Meta 分析<sup>[21]</sup>表明,联合治疗方案在临床结果和微生物根除结果与单药治疗方案相当,但在提高患者生存率上,联合治疗方案要优于单药治疗方案。多药联合治疗不增加多粘菌素 E 的肾毒性。

2.2 替加环素 替加环素属于四环素类抗生药,抑菌机制是将抗生药绑定到 30S 的核糖体亚单位中,从而抑制蛋白质的合成。替加环素分布量大、组织渗透广泛,皮肤、胆囊、肠和肺内组织均可渗透。血浆浓度相对较低,治疗血液感染难以达到有效的血药浓度<sup>[22-23]</sup>。其清除主要通过胆道和肠道排泄(59.00%),残余药物从尿中排出(15.00 ~ 22.00%)。在不同程度肝、肾功能损害的患者中应用基本无需调整剂量<sup>[24]</sup>。替加环素的治疗中最常见的不良反应是恶心和呕吐。治疗 CRE 感染,替加环素存在局限性,对免疫功能不全的患者限制使用,且未覆盖铜绿假单胞菌,在血流和泌尿系统中浓度均较低。一组回顾性分析<sup>[25]</sup>显示,13 例产金属酶肠杆菌科细菌体外仅对替加环素敏感,其中 9 例患者治疗成功。

2.3 磷霉素 磷霉素可与细胞转移酶结合抑制细

菌细胞壁的合成,对革兰阴性菌和革兰阳性菌均有杀菌作用。磷霉素分子量低,可分布于软组织、泌尿系和肠道。磷霉素一般耐受性良好,口服最常见的副作用是胃肠道轻度反应;静脉注射最常见的副作用是静脉炎和过敏反应,引起实验室指标改变包括白细胞计数、嗜酸性粒细胞及胆红素的改变。磷霉素治疗 CRE 感染的最佳剂量和持续时间尚不明确。某研究<sup>[26]</sup>单用磷霉素或联合其他抗菌药物治疗 1 604 例革兰阴性菌及革兰阳性菌引起的各部位感染患者(包括呼吸道感染、骨髓炎、脑膜炎和外科感染等),总治愈率和好转率分别为 81.1%(1 302/1 604)和 2.9%(47/1 604)。然而有数据<sup>[27]</sup>表明,磷霉素治疗 CRE 感染的效果有限,治疗中会快速出现耐药现象。

**2.4 氨基糖苷类** 氨基糖苷类抗生素杀菌机制是与核糖体的 30S 结合,干扰细菌蛋白质的合成,达到杀菌效果。其不良反应包括肾毒性、耳毒性和神经肌肉阻滞,通常情况下肾毒性是可逆的,而耳毒性不可逆,表现为前庭耳蜗损伤;神经肌肉阻滞不常见。CRE 对氨基糖苷类抗生素的活性不稳定,来自以色列和意大利的 CRE 菌株对庆大霉素有较高的敏感率( $>90.00\%$ )<sup>[28]</sup>,而来自美国和希腊的菌株敏感性为 13.00%~61.00%,CRE 对庆大霉素、阿米卡星敏感但对妥布霉素几乎全耐药<sup>[29]</sup>。由于存在肾毒性,即使在药敏试验中为敏感也不应作为首选药物<sup>[30]</sup>。

### 3 CRE 常见感染部位及治疗方式

入住重症监护病房(ICU)、长期广谱抗菌药物治疗、外科手术或侵入性操作、长期大量使用免疫抑制剂均是 CRE 感染的危险因素。CRE 血流感染相比其他微生物感染的病死率高<sup>[31]</sup>,而临床最佳治疗方案仍然不明确。临床可供选择的抗菌药物有限,有证据反对单一疗法<sup>[32]</sup>。而在不同组合抗菌药物使用研究中<sup>[33]</sup>,以粘菌素为基础的联合治疗成为治疗重点方案<sup>[34-35]</sup>。Qureshi 等<sup>[34]</sup>用粘菌素和替加环素或联合碳青霉烯类抗生素治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染获得良好效果。某项 55 例病例的独立样本研究<sup>[36]</sup>显示,联合治疗特别是以粘菌素为基础的方案比单一治疗方案有效。2004—2011 年希腊医院 215 例 CRE 血流感染患者的资料<sup>[37]</sup>显示,将碳青霉烯类和其他两种或更多的药物联合(粘菌素最为常见)治疗成功率明显高于不含碳青霉烯类的治

疗方案,与不含粘菌素的治疗方案相比,以粘菌素为基础的联合治疗方案比三联治疗方案更有效。CRE 也是尿路感染中常见的细菌,侵入性医疗操作和长期留置导尿管者感染风险最高,因长期留置导尿可能增加粪便污染导尿管的风险,增加耐药菌产生的可能性<sup>[38]</sup>。此外,研究<sup>[39]</sup>表明长期侵入性医疗操作对 CRE 起传播作用,在这种情况下,需要区分无症状菌尿和尿路感染,如果尿路感染的治疗是必须的,拔除导尿管后联合使用磷霉素或氨基糖苷类抗生素有可能提高微生物的清除率。

考虑到多粘菌素,替加环素,磷霉素、氨基糖苷类抗生素单用受限制,同时有报道<sup>[2,29]</sup>指出 CRE 对这些抗生素均可产生耐药性,联合治疗方案被临床所接受。粘菌素联合利福平在体外对耐粘菌素的肺炎克雷伯菌和产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌(KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*, KPC-Kp)表现出协同抑菌作用。因为粘菌素与细菌外膜相连有利于细胞摄取利福平,使细胞内有足够的药物浓度抑制蛋白质的合成<sup>[40]</sup>。一项 125 例 KPC-Kp 感染患者的研究<sup>[28]</sup>显示,联合药物治疗与单一治疗相比 30 d 病死率分别为 34.00%和 54.00%。其他研究<sup>[33-34]</sup>也证实了最有效的治疗方案是多粘菌素和碳青霉烯类抗生素联合治疗。体外试验<sup>[41]</sup>表明,多粘菌素 B 和美罗培南两药联用后,主要以协同作用及相加作用为主,可有效提高临床治疗效果,且安全性较高,值得临床推广。

目前 CRE 感染的最佳治疗方案尚不明确。基于 KPC-Kp 对厄他培南的亲合力大于其他的碳青霉烯类抗生素,研究对比广泛耐药 KPC-Kp 感染治疗中厄他培南联合亚胺培南(或美洛培南、多利培南)治疗,细菌产生的碳青霉烯酶先与厄他培南结合,可降低碳青霉烯酶对其他碳青霉烯类抗生素的水解作用。这样的方法在体外试验和小鼠模型中被证明有效<sup>[16,42-43]</sup>。治疗 CRE 肺炎时,静脉注射氨基糖苷类抗生素和多粘菌素,在肺上皮细胞药物浓度较低<sup>[44]</sup>,同时联合雾化可提高其浓度,作为 CRE 肺炎辅助治疗<sup>[23,45]</sup>。

### 4 小结

CRE 感染对人类威胁越来越大,碳青霉烯类抗生素耐药细菌感染已成为血流感染病死率增加的原因之一。CRE 也是泌尿道感染中常见的细菌,使感染治疗更加棘手。这可能是由于治疗方

案有限,治疗药物种类有限,同时副作用、抗菌药物管理问题如氨基糖苷类和多粘菌素的肾毒性,替加环素的血药浓度过低等均限制了药物的使用。当前使用的联合治疗方案,其一为碳青霉烯类抗生素的方案,在治疗侵入性感染,尤其是血流感染时是可行的。磷霉素对 CRE 泌尿道感染有效,拔除导尿管后联合使用磷霉素或者氨基糖苷类抗生素,有可能提高微生物的清除率。抗菌药物管理和有效控制传播途径是治疗和预防 CRE 感染的最佳途径,同时研发针对 CRE 的新抗菌药物对于医药发展来说是必不可少的新挑战。

#### [参考文献]

[1] Little ML, Qin X, Zerr DM, et al. Molecular diversity in mechanisms of carbapenem resistance in paediatric Enterobacteriaceae[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(1): 52 - 57.

[2] Zhang R, Cai JC, Zhou HW, et al. Genotypic characterization and in vitro activities of tigecycline and polymyxin B for members of the Enterobacteriaceae with decreased susceptibility to carbapenems[J]. J Med Microbiol, 2011, 60(Pt 12): 1813 - 1819.

[3] 张嵘,蔡加昌,周宏伟,等. 肠杆菌科细菌中质粒介导的 KPC-2 型碳青霉烯酶的检测[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(10): 1134 - 1141.

[4] Miriagou V, Tzelepi E, Gianneli D, et al. *Escherichia coli* with a self-transferable, multiresistant plasmid coding for metallo- $\beta$ -lactamase VIM-1[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, (1): 395 - 397.

[5] Yong D, Toleman MA, Giske CG, et al. Characterization of a new metallo- $\beta$ -lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(12): 5046 - 5054.

[6] Potron A, Rondinaud E, Poirel L, et al. Genetic and biochemical characterisation of OXA-232, a carbapenem-hydrolysing class D  $\beta$ -lactamase from Enterobacteriaceae[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(4): 325 - 329.

[7] 莫春花,孙珊. 阴沟肠杆菌耐碳青霉烯类抗生素的耐药机制研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(3): 371 - 372.

[8] Logan LK. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an emerging problem in children[J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(6): 852 - 859.

[9] Hu F, Chen S, Xu X, et al. Emergence of carbapenem-resistant clinical Enterobacteriaceae isolates from a teaching hospital in Shanghai, China [J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt1): 132 - 136.

[10] 刘瑛,俞静,费奇力,等. 产气肠杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐

药机制研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2013, 33(3): 275 - 279.

[11] García-Sureda L, Doménech-Sánchez A, Barbier M, et al. OmpK26, a novel porin associated with carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(10): 4742 - 4747.

[12] Hobbs EC, Yin X, Paula BJ, et al. Conserved small protein associates with the multidrug efflux pump AcrB and differentially affects antibiotic resistance[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(41): 16696 - 16701.

[13] Yu L, Lu W, Ye C, et al. Role of a conserved residue 780 in *Escherichia coli* multidrug transporter AcrB[J]. Biochemistry, 2013, 52(39): 6790 - 6796.

[14] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2014, 14(5): 365 - 374.

[15] 李耕,吕媛,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarín) 2011 - 2012 年革兰阴性菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(3): 260 - 277.

[16] Bulik CC, Nicolau DP. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(6): 3002 - 3004.

[17] Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(9): 879 - 884.

[18] Meletis G, Tzamapaz E, Sianou E, et al. Colistin heteroresistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(4): 946 - 947.

[19] Paul M, Bishara J, Levkovich A, et al. Effectiveness and safety of colistin: prospective comparative cohort study[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(5): 1019 - 1027.

[20] Holloway KP, Roupheal NG, Wells JB, et al. Polymyxin B and doxycycline use in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in the intensive care unit[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(11): 1939 - 1945.

[21] 罗晶,雷兆锦,李忠东. 含多粘菌素 E 多药联合方案与单药方案的有效性和安全性 Meta 分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(1): 33 - 40.

[22] Tarchini G. Tigecycline and bacteremia - the dangers of post hoc analysis of pooled data[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(7): 867 - 868.

[23] Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(11): 1238 - 1244.

[24] 孙桂凤,陈岷,孙钊. 新一代抗菌药物替加环素的研究进展[J]. 药品评价, 2014, 11(12): 21 - 23.

[25] Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(5): 895 - 904.

- [26] Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections[J]. Clin Infect Dis, 2008, 46(7):1069-1077.
- [27] Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, et al. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens[J]. J Antimicrob Chemother, 2012, 67(2): 255-268.
- [28] 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.
- [29] Neonakis IK, Samonis G, Messaritakis H, et al. Resistance status and evolution trends of *Klebsiella pneumoniae* isolates in a university hospital in Greece: ineffectiveness of carbapenems and increasing resistance to colistin [J]. Chemotherapy, 2010, 56(6): 448-452.
- [30] Smith CR, Lipsky JJ, Laskin OL, et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin[J]. N Engl J Med, 1980, 302(20): 1106-1109.
- [31] Ben-David D, Kordevani R, Keller N, et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(1): 54-60.
- [32] Daikos GL, Markogiannakis A, Souli M, et al. Bloodstream infections caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: a clinical perspective[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2012, 10(12): 1393-1404.
- [33] Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(12): 1798-1803.
- [34] 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.
- [35] Evren E, Azap OK, Colakoglu S, et al. In vitro activity of fosfomycin 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.
- [36] Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(6): 1119-1125.
- [37] Balkan II, Aygun G, Aydin S, et al. Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival[J]. Int J Infect Dis, 2014, 26: 51-56.
- [38] Wang L, Lansing B, Symons K, et al. Infection rate and colonization with antibiotic-resistant organisms in skilled nursing facility residents with indwelling devices[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(8): 1797-1804.
- [39] Perez F, Endimiani A, Ray AJ, et al. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(8): 1807-1818.
- [40] Tascini C, Tagliaferri E, Gianni T, et al. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(8): 3990-3993.
- [41] 余美玲. 多粘菌素 B 联合美罗培南用于泛耐药铜绿假单胞菌体外抗菌活性的有效性分析[J]. 中国医学创新, 2015, 12(4): 112-115.
- [42] 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.
- [43] Ceccarelli G, Falcone M, Giordano A, et al. Successful eripenem-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.
- [44] Imberti R, Cusato M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration[J]. Chest, 2010, 138(6): 1333-1339.
- [45] Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria[J]. Chest, 2013, 144(6): 1768-1775.

(本文编辑:熊辛睿)