

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20194416

· 综述 ·

磷霉素在耐药形势下的临床应用定位再评估

杨 晶

(天津市第三中心医院感染疾病科 卫生部人工细胞工程技术研究中心 天津市人工细胞重点实验室 天津市肝胆疾病研究所, 天津 300170)

[摘 要] 磷霉素是一种发现较早的天然抗生素,具有独特的抗菌作用机制,通过阻断细菌细胞壁合成的第一步,可以作用于革兰阳性菌和革兰阴性菌,是一种繁殖期快速杀菌剂,并且能够破坏细菌生物被膜或抑制其形成。近年来,在严峻的耐药形势下,磷霉素凭借其独特的抗菌作用机制、药代动力学特点及交叉耐药发生低等优势,成为被广泛研究和应用的抗生素,尤其是对于多重耐药菌,磷霉素作为重要的联合应用药物,临床应用定位越来越广泛。

[关 键 词] 磷霉素; 抗菌药物; 多重耐药菌; 临床应用定位

[中图分类号] R969.3

Re-assessment of clinical application of fosfomycin under drug-resistant situation

YANG Jing (Department of Infectious Diseases, The Third Central Hospital of Tianjin, Artificial Cell Engineering Technology Research Center of Ministry of Health, Tianjin Key Laboratory of Artificial Cells, Tianjin Institute of Hepatobiliary Diseases, Tianjin 300170, China)

[Abstract] Fosfomycin is an early discovered natural antibiotic with unique antimicrobial mechanism, by blocking the first step in the synthesis of bacterial cell wall, it can act on gram-positive bacteria and gram-negative bacteria, and is a rapid bactericide in reproductive period of bacteria and can destroy or inhibit formation of bacterial biofilm. In recent years, under the current severe drug resistance situation, fosfomycin has become a widely studied and applied antibiotic because of its unique antimicrobial mechanism, pharmacokinetic characteristics and low cross-resistance, especially for multidrug-resistant organisms, as an important combined used antibiotic, fosfomycin has been applied more and more widely in clinical practice.

[Key words] fosfomycin; antimicrobial agent; multidrug-resistant organism; clinical application

目前,国际、国内耐药形势非常严峻,临床常用的抗菌药物治疗效果变得更加有限,而新型抗菌药物研发进展缓慢,尤其针对多重耐药的革兰阴性菌,短期内缺乏新的抗菌药物作为治疗用药。从安全、有效的老药中寻找替代药物,成为应对抗菌药物耐药的另一策略。近年来,磷霉素由于其独特的抗菌作用机制、药代动力学特点和交叉耐药发生低等优

势,逐渐成为重点研究的抗菌药物之一。磷霉素通过破坏细菌外层结构,使得细胞壁受损变薄,细胞壁通透性增加,从而利于其他药物进入细菌体内,此作用机制是磷霉素作为重要的联合用药的基础^[1]。磷霉素作为早期使用的抗菌药物之一,口服制剂的基础适应证一般是用于尿路感染、肠道感染,静脉制剂则主要用于葡萄球菌属、链球菌属、流感嗜血杆菌、

[收稿日期] 2018-11-20

[基金项目] 天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCQNJC11500)

[作者简介] 杨晶(1973-),女(汉族),河北省廊坊市人,副主任医师,主要从事临床感染及感控研究。

[通信作者] 杨晶 E-mail:mengmeng_mother@hotmail.com

肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌感染所致呼吸道感染、皮肤软组织感染。但是,近年来在抗菌药物严峻的耐药形势下,其临床应用适应范围已经发生了极大地改变。本文就近年来国内外磷霉素的临床应用研究进行综述,以便于在新形势下对其临床应用定位进行再评估。

1 作用机制与 PK/PD 特点

磷霉素是早些年前发现的一种天然抗生素,其分子结构与磷酸烯醇丙酮酸相似。磷霉素具有独特的抗菌作用机制,可以共价结合于二磷酸尿嘧啶-乙酰葡萄糖转移酶(MurA),通过不可逆地抑制 MurA 活性,与细菌竞争同一转移酶,阻断细胞壁合成的第一步,从而引起细菌裂解死亡,其还可以破坏细菌生物被膜并抑制生物被膜形成。无论对革兰阳性菌还是革兰阴性菌,磷霉素均是繁殖期快速杀菌剂^[2]。磷霉素有口服制剂和注射制剂,口服制剂主要为磷霉素氨丁三醇散剂,注射制剂则为磷霉素二钠盐。口服磷霉素制剂生物利用度为 34%~58%,口服磷霉素 3 g 后,血清浓度峰值达 64~128 μg/mL,尿液浓度峰值达 3 000 μg/mL,磷霉素峰值可以持续 48 h。磷霉素被吸收后可以广泛分布于组织和体液中,表观分布容积有不同的报道(40~136 L),半衰期为 5.7 h,餐时服用会导致药物肾脏清除减慢^[3]。一项回顾性研究^[4]报道,患者和健康志愿者输入磷霉素静脉制剂后,药物可以大量渗透至皮下和肌肉组织,其次是肺和骨组织,在脑脊液和软组织中也可达到较高浓度,其血药峰浓度最高可达 6 060 μg/mL,但腹腔浓度较低。磷霉素主要以原型自尿液排泄,另有 18%自粪便中排泄。

2 磷霉素对不同多重耐药菌的药敏结果及临床定位

2.1 多重耐药(MDR)肠杆菌科细菌

尿路感染是仅次于呼吸道感染的一种临床常见的感染性疾病,引起尿路感染最常见的致病菌是大肠埃希菌。近年来,随着抗菌药物的广泛应用,产超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)的肠杆菌科细菌检出率逐年升高,由此导致青霉素类、单环类,以及第二、三代头孢菌素类等药物的治疗无效。

Falagas 等^[5]收集了 152 株 MDR 肠杆菌科细菌,其中包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌及其他肠杆菌科菌株,应用 E-test 法检测磷霉

素对 MDR 肠杆菌科细菌的抗菌活性,结果显示磷霉素体外抗菌活性为 92.8%。Falagas 等^[6]另一项关于磷霉素治疗 MDR 肠杆菌科细菌(包括产 ESBLs)的荟萃分析共纳入 17 项研究,对 5 057 株 MDR 肠杆菌进行药敏分析,其中 4 448 株 MDR 肠杆菌为产 ESBLs 菌株,所有菌株对磷霉素的敏感率均在 90%以上,MDR 肠杆菌科细菌对磷霉素保持较高体外敏感性,说明磷霉素对 ESBLs、金属 β-内酰胺酶等钝化酶仍保持较高活性。

许元元等^[7]分析 2010—2014 年尿培养分离的大肠埃希菌共 821 株,采用 ESBLs 表型确认试验筛选产 ESBLs 菌株,采用 K-B 法测定磷霉素等 15 种抗菌药物的体外抗菌活性,821 株大肠埃希菌中 465 株产 ESBLs,对亚胺培南敏感性最好(91.4%),其次是磷霉素(88.0%),对左氧氟沙星、青霉素类及头孢菌素类抗生素的敏感性相对较差。与田鹏鹏等^[8]报道相符(产 ESBLs 大肠埃希菌对磷霉素的敏感率为 94.3%),与 Kresken 等^[9]报道的结果一致(磷霉素对产 ESBLs 大肠埃希菌敏感率为 86%~100%,且连续 5 年来的体外抗菌活性相对较稳定),提示磷霉素对引起尿路感染的肠杆菌科细菌保持良好活性。

对 178 例产 ESBLs 肠杆菌科细菌(其中大肠埃希菌占 83.7%)所致的尿路感染患者分别单独应用磷霉素和厄他培南进行治疗,比较两种药物的临床疗效,结果显示磷霉素口服制剂与厄他培南静脉制剂的疗效相当^[10]。在目前产 ESBLs 大肠埃希菌尿路感染的严峻形势下,选择合适的病例应用磷霉素进行治疗,可以减少碳青霉烯类及 β-内酰胺/酶抑制剂类抗生素暴露,减少耐药,延缓多重耐药菌的进一步发展,具有良好的临床应用价值。

2.2 耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)

近年来,CRE 的检出率明显升高,CRE 感染治疗困难,病死率较高,已引起医疗卫生机构的广泛重视。一旦出现对碳青霉烯类药物耐药,抗感染治疗将面临极大困难。磷霉素对 CRE 相对敏感,可以作为治疗 CRE 感染的抗菌药物。美国一项研究^[11]显示,产 KPC 酶耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌株(CRKP),包括对多粘菌素或替加环素不敏感的菌株,对磷霉素的敏感率为 87%~93%。史煜波等^[12]报道,氯霉素、多西环素、米诺环素、磷霉素和替加环素对产 KPC-2 型碳青霉烯酶的 CRKP 菌株耐药率分别为 20%、17%、15%、6%和 5%,均低于临床常用的其他抗菌药物,且磷霉素与替加环素对 CRKP 的耐药率相

似,疗效相当。

研究^[13]发现,大肠埃希菌中碳青霉烯敏感与耐药菌株对磷霉素的耐药率分别为 4.0%、0;肺炎克雷伯菌中碳青霉烯敏感与耐药菌株对磷霉素的耐药率分别为 0.56.0%;黏质沙雷菌中碳青霉烯敏感与耐药菌株对磷霉素的耐药率分别为 20.0%、24.0%。肺炎克雷伯菌中碳青霉烯耐药菌株对磷霉素的耐药率明显高于敏感菌株,主要是由于碳青霉烯耐药菌株常同时携带 *bla*KPC 和 *fosA* 基因质粒,因此肺炎克雷伯菌表现为对碳青霉烯和磷霉素均同时耐药。然而,大肠埃希菌和黏质沙雷菌中碳青霉烯敏感和耐药菌株对磷霉素的耐药率差异则相对较小。

钱学深等^[14]报道,联合应用磷霉素与亚胺培南,60 株 CRE 的碳青霉烯类药物最低抑菌浓度(MIC)值较单用时均下降,两种药物的协同作用为 23.3%,部分协同作用为 35.0%,相加作用为 1.7%,无关作用为 40.0%,此两种药物的协同和相加作用占 58.3%,且两种药物无拮抗作用。同时,该研究发现磷霉素和亚胺培南单独治疗 CRE 时 MIC 值均较高,但两种药物联合应用后,两者的 MIC₅₀、MIC₉₀ 均显著下降,说明与磷霉素联合应用后,亚胺培南活性明显提高,与 Kaase 等^[15]研究结果一致。

郑海岚等^[16]研究结果显示,阿米卡星和磷霉素单用治疗产 KPC 酶 CRE 疗效不佳,但两种药物联合使用后疗效较好。可能主要是磷霉素干扰细菌细胞壁合成后破坏细胞壁的完整性,利于阿米卡星进入细菌菌体作用于核糖体 30S 亚单位,抑制蛋白质合成而杀灭细菌。因此,两种药物联合使用起到很好地协同作用。黄娟娟等^[17]使用磷霉素联合依替米星治疗耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌(CRKP),其临床有效率为 62.5%,细菌清除率为 68.75%,且未发生与磷霉素及依替米星相关的不良反应。另外,国外文献^[18]报道,磷霉素与依替米星联合用于治疗泛耐药(XDR)和全耐药(PDR)的肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌引起的感染,14 d 临床有效率为 54.2%。

Samonis 等^[19]报道采用纸片法检测 50 株产 KPC 酶 CRKP 菌株的药敏结果,显示磷霉素和多黏菌素 E 协同率为 36.0%。多黏菌素 E 联合磷霉素对 CRKP 的体外抗菌活性的研究^[20]显示,多黏菌素敏感率 100%,磷霉素敏感率为 35.14%;多黏菌素 E 与磷霉素联合用药协同率为 12.16%,部分协同率为 39.19%,相加作用为 6.76%,无关作用为

41.89%,两者无拮抗作用;杀菌曲线结果显示,对于磷霉素敏感菌株,多黏菌素 E 联合磷霉素有明显的协同作用;而对于磷霉素耐药菌株,协同作用则不明显,提示对于磷霉素敏感菌株,多黏菌素和磷霉素联合应用可以提高两种药物的抗菌活性,并延缓耐药产生。

国内外对于 CRE 的治疗指南或专家共识中均提出,当磷霉素 MIC \leq 32 μ g/mL 时,对于 CRE 所致的尿路感染、血流感染、肺部感染和腹腔感染,磷霉素都是可供选择的联合药物,尤其是对于 CRE 所致的尿路感染。

2.3 多重耐药铜绿假单胞菌(MDR-PA) MDR-PA 的治疗一直是临床的难点。磷霉素对铜绿假单胞菌(PA)具有较高的敏感性,且对亚胺培南耐药和敏感菌株的敏感性无显著差异,提示磷霉素可以作为治疗 MDR-PA 的抗菌药物^[2]。

孙凤军等^[21]报道,磷霉素联合碳青霉烯类药物对 MDR-PA 引起的尿路感染有体外协同作用;磷霉素与亚胺培南联合使用时,对 33.3%(4 株)MDR-PA 有协同作用;磷霉素与美罗培南联合使用时,对 41.7%(5 株)MDR-PA 有协同作用;且两种联合方式均未出现拮抗作用。该研究显示磷霉素与碳青霉烯类抗生素联合应用对 1/3 的 MDR-PA 具有协同作用,其余为无关作用,尚未出现拮抗作用,与 Kunakonvichaya 等^[22]的结果相似。研究^[23]采用多尼培南联合磷霉素治疗 8 例 CRPA 肺部感染患者,结果 6 例患者临床治愈,7 例患者病原学治愈。

王秋菊等^[24]采用磷霉素与妥布霉素 4:1 的比例联合治疗妥布霉素不敏感的 PA 感染患者,与单独使用妥布霉素组患者相比,联合应用时妥布霉素对 PA 的 MIC₅₀ 由 64 mg/L 下降至 8 mg/L,联合治疗显著提高了抗菌疗效。国外研究^[25-26]联合磷霉素与阿米卡星治疗呼吸机相关肺炎,二者联用对阿米卡星不敏感革兰阴性菌感染的治疗效果显著,联合应用后阿米卡星和磷霉素的 MIC 值均明显降低。磷霉素与阿米卡星联合使用的效果与磷霉素和妥布霉素联合使用的效果相似,同时,磷霉素可以减轻氨基糖苷类药物的肾毒性。

磷霉素是对革兰阴性菌生物被膜具有确切突破作用的抗菌药物,而生物被膜的形成是 PA 的耐药机制之一,因此,磷霉素对于 PA 的治疗具有重要意义。应对 MDR-PA 的专家共识中提出,磷霉素联合其他具有抗假单胞活性的药物,对抑制和突破细菌生物被膜形成可呈现协同作用,从而提高药物疗效,

并且可以减少或者延迟耐药的发生。因此,磷霉素与其他抗菌药物联合应用在治疗 MDR-PA 感染中具有较好的应用前景。

2.4 多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-AB) 在常见病原菌中,鲍曼不动杆菌(AB)对常见抗菌药物的耐药率最高。MDR-AB 是引起医院感染的重要病原菌,且致病力呈逐年增强的趋势,MDR-AB 的治疗一直是临床的棘手问题。

温汉春等^[27] 研究显示,对于 MDR-AB,磷霉素联合美罗培南的部分抑菌浓度指数(FIC)值显示协同和相加作用分别为 32%和 46%,磷霉素联合左氧氟沙星 FIC 值协同和相加作用分别为 58%、26%;磷霉素联合头孢哌酮/舒巴坦 FIC 值协同和相加作用分别为 32%、54%;磷霉素联合阿米卡星 FIC 值协同和相加作用则分别为 44%、38%;磷霉素与 4 种抗菌药物联合使用 FIC 值协同与相加作用约达 80%。扫描电镜结果显示,1/4 MIC 浓度的磷霉素单独使用时,细菌肿胀变形;而与 1/4 MIC 浓度的其他 4 种抗菌药物联合使用时,细菌则变形坏死。形态学方面变化说明磷霉素在低于 MIC 浓度时,即可使细菌变形,细胞壁缺损,从而增加其他抗菌药物进入菌体的量,更好地杀灭细菌。

研究^[28] 发现,不同浓度磷霉素钠与头孢哌酮/舒巴坦联合使用时,MDR-AB 对药物的敏感株从 0 株(磷霉素钠浓度 0 mg/L),分别增加为 7 株(磷霉素钠浓度 70 mg/L)和 19 株(磷霉素钠浓度 140 mg/L),两种药物有显著的协同作用。不同浓度磷霉素钠与左氧氟沙星联合使用时,MDR-AB 对药物的敏感株从 0 株(磷霉素钠浓度 0 mg/L),分别增加为 0 株(磷霉素钠浓度 70 mg/L)和 8 株(磷霉素钠浓度 140 mg/L),也有显著的协同作用,提示针对 MDR-AB,磷霉素钠联合头孢哌酮/舒巴坦或左氧氟沙星有显著协同作用。磷霉素钠与头孢哌酮、亚胺培南、阿米卡星和哌拉西林联合使用时未发现显著的协同作用。

将 94 例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)感染患者随机分为两组,分别给予多粘菌素 E 单药治疗和多粘菌素 E 联合磷霉素联合治疗,治疗结果显示,联合治疗组患者细菌清除率更高(100% vs 81.2%)^[29]。基于多项实验室数据和临床观察研究结果,MDR-AB 感染诊治与防控专家共识中提出磷霉素可作为针对治疗 MDR-AB 感染的联合用药选择之一。

2.5 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 磷霉

素对葡萄球菌属细菌具有良好的抗菌活性,包括 MRSA 在内的金黄色葡萄球菌对磷霉素也有较高的敏感性。一项 Meta 分析^[2] 纳入了 22 个磷霉素对 MRSA 的敏感性研究,敏感性 >90% 的研究有 12 个,敏感性介于 50%~90% 的研究有 7 个。希腊一项针对非尿路分离的阳性菌磷霉素体外敏感性研究结果显示,99.3% 金黄色葡萄球菌(包括 99.2% 的 MRSA)和 77.5% 的 MRCNS 对磷霉素敏感^[30]。

与单用万古霉素治疗 MRSA 引起的肺部感染相比,万古霉素联合磷霉素治疗呈现协同或叠加效应,联合磷霉素后可以降低万古霉素使用浓度,同时还可以减少或延迟细菌耐药性的产生^[31]。梁蓓蓓等^[32] 报道针对 60 株 MRSA 临床分离菌株,较单药治疗组,利奈唑胺与磷霉素联合治疗组 MIC₅₀、MIC₉₀ 明显降低,联合治疗组杀菌曲线的细菌量降低 >2log₁₀ CFU/mL,两种药物显示协同效应(71.67%)。西班牙 3 所医院的多中心研究结果显示,针对 12 例 MRSA 引起的心内膜炎患者和 4 例复杂性菌血症患者,联用亚胺培南和磷霉素作为初始治疗失败的补救方案,结果所有患者均在应用第一剂联合治疗 72 h 后血培养转阴,临床治疗成功率为 69%,且无 1 例复发,死亡患者中仅有 1 例与 MRSA 感染有关,联合治疗安全性高(94%)^[33]。因此,MRSA 感染治疗策略的专家共识中对磷霉素的联合用药地位也给予了肯定。

2.6 耐万古霉素肠球菌(VRE) 肠球菌属耐药株近年来也在不断增加,VRE 是肠球菌属中重要的耐药菌,尤其是屎肠球菌,对阿莫西林呈现较强耐药性;屎肠球菌还可以通过改变细胞壁,使万古霉素失去结合能力,最终出现耐药;对达托霉素也可呈现一定的耐药性。研究^[34] 显示,VRE 可通过质粒转移耐药基因至其他肠球菌,进而传播其耐药性。然而,肠球菌属对磷霉素相对敏感,VRE 对其敏感率也可达 85.2%~100%^[35]。

临床研究^[36] 报道,磷霉素与其他 3 种常规抗菌药物联合应用治疗 VRE 的 MIC 值低于单药治疗 MIC 值,且抗菌活性显著增加,磷霉素与利奈唑胺联用时相加作用占 70.0%,磷霉素与达托霉素联用协同作用占 60.0%,磷霉素与阿莫西林联合应用协同、相加作用各占 40.0%。VRE 感染专家共识中也提出,对于 VRE 所致尿路感染,磷霉素是可供选择的药物之一。

3 耐药机制及药物不良反应

磷霉素与其他类抗菌药物作用靶点不同,理论上不会发生交叉耐药,不易产生耐药株选择性扩增,一般不易诱导耐药的发生。但随着磷霉素的应用不断增加,耐药菌株也不断出现。细菌对磷霉素耐药通常通过作用靶酶变异及过度表达,磷霉素摄取减少,以及磷霉素修饰三方面的机制共同作用或单独作用而产生耐药性。参与磷霉素修饰的酶主要有 FosA、FosB、FosC 及 FosX,修饰酶各自又有不同的亚型。定位于染色体或质粒上的修饰酶编码基因,可通过向磷霉素分子添加不同基因,最终导致磷霉素失效,从而诱导耐药^[37]。在 *VanM* 基因型 VRE 中发现对磷霉素耐药的菌株, MIC 值高于 1 024 mg/L,其耐药由 *fosB3* 基因介导^[38]。耐磷霉素金黄色葡萄球菌与耐磷霉素大肠埃希菌类似, *murA*、*glpT* 和 *uhpT* 突变可导致对磷霉素发生耐药^[37]。目前的研究发现突变种类较多,不同突变种类耐药水平也有所不同,究竟何种突变发挥最主要的作用还有待通过基因敲除、定点突变实验等予以明确^[39]。

磷霉素与其他抗菌药物无交叉耐药性,常呈现协同作用,副作用较少见。磷霉素无抗原性、不与血浆蛋白结合,毒性低,是过敏反应发生少的主要原因。因此,磷霉素使用前不需要做皮试,不良反应较少见。磷霉素二钠盐不良反应发生率为 10%~17%,且多为胃肠道反应,症状较轻;偶见皮疹、皮肤瘙痒等过敏反应,多在停药、对症处理后 1 d 内可恢复。磷霉素导致过敏性休克的病例罕有报道,但磷霉素二钠盐是否存在抗原性,进入机体后可激发免疫系统发生 I 型变态反应致过敏性休克还有待进一步研究^[1]。

4 临床应用前景展望

美国食品药品监督管理局(FDA)最初批准的磷霉素适应证是治疗由大肠埃希菌和粪肠球菌引起的非复杂性尿路感染。在目前严峻的耐药形势下,磷霉素临床应用定位较前已发生了极大地改变,可用于多重耐药菌所致的多系统感染。磷霉素已成为应对耐药菌感染、难治性感染的又一重要手段。磷霉素不良反应少,安全性较好,有较好的临床应用前景。深入研究磷霉素耐药机制,预防磷霉素耐药株

过快产生和播散,使之合理有效地在临床应用具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] Karlowsky JA, Denisuk AJ, Lagacé-Wiens PR, et al. In vitro activity of fosfomycin against *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection in Canada as part of the CANWARD surveillance study[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(2): 1252-1256.
- [2] Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: Resurgence of an old companion [J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(5): 273-280.
- [3] Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, et al. Fosfomycin[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2016, 29(2): 321-347.
- [4] Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, et al. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(6): 506-515.
- [5] Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant(MDR) and extensively drug-resistant(XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(3): 240-243.
- [6] 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.
- [7] 许元元,曹小利,程莉,等.尿培养产 ESBLs 大肠埃希菌的耐药特点及对磷霉素的敏感性分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2016, 41(3): 380-382.
- [8] 田鹏鹏,朱丽莎,马青,等.磷霉素对尿路感染患者肠杆菌科细菌的敏感性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(12): 2664-2667.
- [9] Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, et al. Occurrence of multidrug resistant to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolated from outpatient departments in Germany: extended-spectrum β -lactamases and the role of fosfomycin[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(4): 295-300.
- [10] Veve MP, Wagner JL, Kenney RM, et al. Comparison of fosfomycin to ertapenem for outpatient or step-down therapy of extended-spectrum beta-lactamase urinary tract infections[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(1): 56-60.
- [11] Landry J, Hurst H. The emerging threat from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Nurs Womens Health*, 2013, 17(6): 519-524.
- [12] 史煜波,胡丽庆,翁幸璧,等.磷霉素、米诺环素等抗生素对 blaKPC-2 肺炎克雷伯杆菌的体外药敏研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(5): 574-580.
- [13] 曹敏,黄林.磷霉素对肠杆菌科细菌的抗菌作用研究[J]. *浙*

江医学, 2017, 39(15): 1277-1279.

- [14] 钱学深, 夏文颖, 梅亚宁, 等. 磷霉素联合亚胺培南对碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的体外抗菌活性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(2): 156-158.
- [15] Kaase M, Szabados F, Anders A, et al. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from Germany[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(6): 1893-1897.
- [16] 郑海岚, 华俊彦, 朱雅艳, 等. 阿米卡星与磷霉素治疗产 KPC 酶细菌的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(12): 2923-2924.
- [17] 黄娟娟, 何鸽飞, 易爱纯, 等. 磷霉素联合依替米星治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌重症感染的疗效[J]. 中南药学, 2017, 15(10): 146-149.
- [18] Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing gram-negative bacteria[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(1): 52-59.
- [19] Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2012, 31(5): 695-701.
- [20] 贺吉童, 陶静, 倪文涛, 等. 多黏菌素 E 联合磷霉素对产碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性研究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(13): 33-37.
- [21] 孙凤军, 熊志坚, 冯伟, 等. 磷霉素联合碳青霉烯类抗尿路感染耐药铜绿假单胞菌的体外协同作用研究[J]. 中国药房, 2016, 27(20): 2765-2767.
- [22] Kunakonvichaya B, Thirapanmethee K, Khuntayaporn P, et al. Synergistic effects of fosfomycin and carbapenems against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(5): 556-557.
- [23] Apisarnthanarak A, Mundy LM. Use of high-dose 4-hour infusion of doripenem, in combination with fosfomycin, for treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia [J]. Clin Infect Dis, 2010, 51(11): 1352-1354.
- [24] 王秋菊, 宋晓玉, 全勇, 等. 磷霉素与妥布霉素联合应用对呼吸道常见菌的体外抗菌活性[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(23): 3479-3481.
- [25] Montgomery AB, Rhomerg PR, Abuan T, et al. Potentiation effects of amikacin and fosfomycin against selected amikacin-nonsusceptible Gram-negative respiratory tract pathogens[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(7): 3714-3719.
- [26] Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, et al. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections [J]. Open Forum Infect Dis, 2015, 2(2): ofv050.
- [27] 温汉春, 陈一强, 黄宏, 等. 磷霉素联合 4 种抗菌药物对泛耐药鲍氏不动杆菌体外活性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(14): 3199-3201.
- [28] 关卫, 韩颖, 胡艳敏, 等. 磷霉素钠联合用药对耐药鲍曼不动杆菌药物敏感性的实验研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1215-1217.
- [29] Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(9): 5598-5601.
- [30] Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomycin [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(5): 497-499.
- [31] 胡文, 邓国泉, 伍婷, 等. 万古霉素单用与联用磷霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺部感染的疗效比较[J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12(4): 6-7.
- [32] 梁蓓蓓, 李悦, 牛卉, 等. 利奈唑胺与磷霉素对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌体外联合药敏的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(18): 1840-1842.
- [33] del Rio A, Gasch O, Moreno A, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(8): 1105-1112.
- [34] Correa AA, Pignatari AC, da Silverira M, et al. Small hospital matter: insights from the emergence and spread of vancomycin-resistant *Enterococci* in 2 public hospitals in inner Brazil [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 82(3): 227-233.
- [35] Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, et al. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomycin: a systematic review of the literature [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(4): 269-285.
- [36] 王娜, 谭然, 刘琳, 等. 磷霉素联合常规抗菌药物对耐万古霉素肠球菌的体外抗菌活性影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(12): 2664-2666.
- [37] Guo Q, Ding B, Jové T, et al. Characterization of a Novel IncHI2 plasmid carrying tandem copies of blaCTX-M-2 in a fosA6-harboring *Escherichia coli* sequence type 410 strain [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(11): 6742-6747.
- [38] Xu X, Chen C, Lin D, et al. The fosfomycin resistance gene *fosB3* is located on a transferable, extrachromosomal circular intermediate in clinical *Enterococcus faecium* isolates [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e78106.
- [39] Ho PL, Chan J, Lo WU, et al. Prevalence and molecular epidemiology of plasmid-mediated fosfomycin resistance genes among blood and urinary *Escherichia coli* isolates [J]. J Med Microbiol, 2014, 63(Pt 11): 1707-1713.

(本文编辑: 孟秀娟、左双燕)

本文引用格式: 杨晶. 磷霉素在耐药形势下的临床应用定位再评估 [J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(7): 690-695. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194416.

Cite this article as: YANG Jing. Re-assessment of clinical application of fosfomycin under drug-resistant situation [J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(7): 690-695. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20194416.