头孢他啶/阿维巴坦治疗肝移植术后患者碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染的效果及风险因素评估

张长平，王 霞，田艳平，刘 炜*
（首都医科大学附属北京佑安医院药学部，北京 100069）

摘要：目的 探讨头孢他啶/阿维巴坦（ceftazidime/avibactam，CAZ/AVI）治疗肝移植术后患者碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia*，CRKP）感染的效果及风险因素评估。**方法** 收集2020年10月至2021年9月首都医科大学附属北京佑安医院20例肝移植术后患者使用CAZ/AVI治疗CRKP感染的临床资料进行回顾性分析，比较治疗前后的感染指标和肝肾功能指标，分析病原菌、治疗方案、疗程、结局及风险因素。**结果** 所有肝移植术后患者中8例为CRKP感染，12例为混合感染，其中6例供体保存液中检出CRKP。CAZ/AVI单药治疗4例，联合治疗16例，疗程为（10.60±7.36）d；治疗有效率为75%。治疗后有效组感染指标均低于无效组，肝功能指标中的谷氨基转移酶、总胆红素、直接胆红素水平也均显著低于无效组；连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）是肝移植术后CRKP感染治疗失败的危险因素。**结论** CAZ/AVI可作为肝移植术后患者CRKP感染治疗的备选方案之一，CRRT是治疗失败的危险因素。

关键词：头孢他啶/阿维巴坦；肝移植术；碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌
中图分类号：R515 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）03-0288-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.014

Effects and risk factors of ceftazidime/avibactam in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia* infection in patients after liver transplantation

ZHANG Changping, WANG Xia, TIAN Yanping, LIU Wei*
（*Department of Pharmacy*, *Beijing Youan Hospital*, *Capital Medical University*, *Beijing* 100069, *China*）

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects and risk factors of ceftazidime/avibactam（CAZ/AVI）in the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia*（CRKP）infection in patients after liver transplantation, and it can provide reference for anti-infection treatment. ***Methods*** All 20 cases with CRKP infection treated by CAZ/AVI after liver transplantation in Beijing Youan hospital from October 2020 to September 2021 were retrospectively analyzed infection indexes, liver and kidney function indexes were compared before and after treatment. Pathogenic bacteria, treatment plan and course, outcome and risk factors were assessed. ***Results*** After liver transplantation, CRKP were detected in 8 cases, mixed infection were detected in 12 cases, among which CRKP was detected in 6 donor preservation fluids. The treatment time was（10.60±7.36）d. All 4 cases were treated with single drug（CAZ/AVI）and 16 cases were treated with combination therapy. The effective rate was 75%. After treatment, the infection indexes in the effective group were those in the ineffective group. Glutaminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin in the effective group were lower than those in the ineffective group. Continuous renal replacement therapy（CRRT）was the risk factor for the treatment failure with CAZ/AVI. ***Conclusion*** CAZ/AVI can be used as a candidate choice for CRKP infection after liver transplantation, and CRRT contribute to the treatment failure.

Key words: ceftazidime/avibactam; liver transplantation; carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia*

收稿日期：2021-12-16
作者简介：张长平，副主任药师，研究方向：抗感染药学。
通信作者：刘炜，主任药师，研究方向：药事管理。
基金项目：首都医科大学附属北京佑安医院中青年人才孵育项目（BJYAYY-GL2019-01）

肝移植术是终末期肝脏疾病的有效治疗手段，但术后感染是困扰临床的重要问题，国内肝移植术后患者的感染率高达 12.85% ～ 55.40%[1-2]。肝移植术后碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumonia*，CRKP）的感染率逐年增加，且与肝移植后患者的死亡率增高密切相关[3]，治疗难度较大。头孢他啶 / 阿维巴坦（ceftazidime/avibactam，CAZ/AVI）是第 3 代头孢菌素 CAZ 和新型 β- 内酰胺酶抑制剂 AVI 的复方制剂，CAZ 可通过与细菌细胞的青霉素结合蛋白结合，抑制细胞壁合成，导致细菌死亡，AVI 可通过共价（缓慢可逆）结合和失活 β- 内酰胺酶来阻止 CAZ 的水解[4]。CAZ/AVI 由辉瑞制药公司研发，2015 年 2 月于美国批准上市，2019 年 5 月于我国批准上市，用于治疗复杂性腹腔内感染、医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎等，并可用于肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和铜绿假单胞菌等感染的治疗方案选择有限的成人患者的治疗[5]。本研究以肝移植术后 CRKP 感染的患者为研究对象，分析 CAZ/AVI 抗感染治疗的效果及风险因素评估，以期为临床中此类患者的抗感染治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2020 年 10 月至 2021 年 9 月于首都医科大学附属北京佑安医院行肝移植术的共 202 例患者的临床资料，术后使用 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染的患者仅 23 例，按照排除标准，最终共纳入 20 例患者。纳入标准：①肝移植术后。②使用 CAZ/AVI 至少 3 d（含）。③病原学培养结果提示 CRKP 感染。④治疗前后均已检查感染和肝肾功能相关指标。

1.2 资料收集

采用回顾性分析的研究方法，统计 20 例患者的基本情况、治疗方案及其治疗前后的感染指标，包括：全血白细胞计数（white blood cell，WBC）、中性粒细胞百分比（neutrophil，NEUT）%、C- 反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、降钙素原（procalcitonin，PCT）；肝功能指标：丙氨基转移酶（alaninotransferase，ALT）、谷氨基转移酶（glutaminotransferase，AST）、总胆红素（total bilirubin，TB）、直接胆红素（direct bilirubin，DB）；肾功能指标：肌酐（creatinine，Ccr）。所有患者均知悉本研究并签署知情同意书。

1.3 疗效评价标准

痊愈：症状、体征均消失且实验室指标正常；显效：症状、体征明显改善且实验室指标好转；有效：症状、体征有所改善且实验室指标好转；无效：各项指标无好转且呈恶化趋势[6]。以上痊愈、显效、有效均归为有效组。

1.4 给药方法

注射用头孢他啶阿维巴坦钠（规格：2.5 g/ 支，生产批号：2001E0，意大利 ACS Dobfar S.p.A. 公司）的标准用法用量为 2.5 g，每 8 h 1 次，静脉滴注 2 h。根据 Ccr 清除率调整后的用药剂量为 31 ～ 50 ml/min，1.25 g， 每 8 h 1 次；16 ～ 30 ml/min，0.94 g， 每 12 h 1 次；6 ～ 15 ml/min，0.94 g，每 24 h 1 次；≤ 5 ml/min，0.94 g，每 48 h 1 次；连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）的用量为 1.25 g，每 8 h 1 次。

1.5 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析，计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 或中位数表示，采用 t 检验或秩和检验；两组率或构成比的比较，采用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

20 例患者中，男性 15 例（71.43%），女性 5 例（28.37%）；年龄范围 13 ～ 66 岁，平均年龄（46.94±15.93）岁。行肝移植术（均为首次肝移植）患者的原发疾病详见表 1，有基础疾病者 7 例，其中高血压患者 3 例，糖尿病患者 5 例。CRKP 感染的发生距肝移植术的时间平均为 25.15 d，17 例患者（85.00%）发生在 1 个月内，另外的 3 例分别发生在术后 36 d、4 个月和 7.1 个月。

表 1 行肝移植术患者的原发疾病

Table 1 Primary diseases in patients after liver transplantation

原发疾病	例数（*n*）	占比/%
原发性肝癌	6	30.00
慢加急性肝衰竭	5	25.00
急性肝衰竭	2	10.00
原发性胆汁性肝硬化	2	10.00
乙型肝炎肝硬化失代偿期	2	10.00
慢性肝衰竭	1	5.00
肝豆状核变性	1	5.00
肝胆管细胞癌	1	5.00
小计	20	100.00

2.2 病原学检测结果对比

20 例患者中，腹腔感染者 11 例（55%），肺部感染者 7 例（40%），血流感染和胆系感染者各 3 例（15%），因有同一患者存在大于 1 种感染的情况，因此总例次大于 20 例。病原学检测提示 CRKP 均呈多重耐药，检出单一 CRKP 患者 8 例（40%），合并其他病原菌感染者 12 例（60%），其中合并多重耐药菌者 8 例（大肠埃希菌 3 例、鲍曼不动杆菌 3 例、铜绿假单胞菌 1 例、奇异变形杆菌 1 例）。此外，6 例患者的供体器官保存液中也检出 CRKP，有效组 4 例，无效组 2 例。

2.3 CRKP 感染的治疗方案

CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染的方案包括 16 例患者联合用药（12 例有效），4 例患者单药治疗（3 例有效）。联合方案为 CAZ/AVI 联合替加环素（10 例，62.50%）、CAZ/AVI 联合美罗培南（4 例，25.00%）、CAZ/AVI 先后联合阿米卡星/多黏菌素（1 例，6.25%）、CAZ/AVI 联合哌拉西林他唑巴坦和亚胺培南西司他丁钠（1 例，6.25%）。联合治疗与单药治疗相比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具体见表 2。另外，治疗过程中有 14 例患者使用 CAZ/AVI 是按标准用法用量给药，6 例患者用药期间因其肾功能变化调整为 2.5 g，每 12 h 1 次（5 例）和 1.25 g，每 8 h 1 次（2 例），其中 1 例先调整为 1.25 g，每 8 h 1 次后调整为 2.5 g，每 12 h 1 次。20 例患者的平均疗程为（10.60±7.36）d，最长者 33 d，最短者 3 d。

表 2 CAZ/AVI 治疗肝移植术后患者 CRKP 感染的联合用药和单药方案比较

Table 2 Comparison of combination and monotherapy regimes of CAZ/AVI in patients with CRKP infection after liver transplantation

	联合组（*n*=16）	单药组（*n*=4）
有效	12	3
无效	4	1
*P*值	1.000	

2.4 临床结局对比

20 例患者中 15 例（75%）抗感染治疗有效，其中 1 例感染得到有效控制，但最终因腹腔内出血死亡；5 例（25%）抗感染治疗无效而死亡；19 例为挽救治疗。患者治疗前，有效组的感染指标（WBC、NEUT%、CRP、PCT）与无效组比较，有效组的 WBC 和 NEUT% 低于无效组，CRP 和 PCT 高于无效组，但两组的感染指标值差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，有效组各感染指标值均低于无效组，除 CRP 外，其他 3 个感染指标值差异均具有统计学意义（$P < 0.05$），具体见表 3。治疗前有效组的肝功能指标与无效组比较，两组的 ALT 基本持平，有效组的 AST、TB、DB 均明显低于无效组，但两组 4 个指标值差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后有效组的 ALT、AST、TB、DB 值均低于无效组，两组 AST 值比较，差异具有统计学意义（$P < 0.05$），但两组其他 3 个指标值比较，差异均无统计学意义，具体见表 4。患者的 Ccr 治疗后比治疗前略低，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗期间 4 例患者行 CRRT：1 例 CAZ/AVI 与阿米卡星和多黏菌素先后联合用药后出现肾功能受损，其他 3 例与用药无关。

2.5 CAZ/AVI 的治疗效果分析

CAZ/AVI 治疗后有效组与无效组的单因素分析显示，性别、肝移植原发疾病、糖尿病、感染部位大于 3 处、多重耐药菌大于 1 种、治疗是否联合替加环素以及供体 CRKP 感染的差异均无统计学意义

（$P > 0.05$），而是否行 CRRT 差异具有统计学意义（$P < 0.05$）；进一步对 CRRT（$OR = 0.048$，95% CI：0.003 ～ 0.712）进行分层分析，提示 CRRT 是 CRKP 感染治疗失败的危险因素。

3 讨论

肝移植术后第 1 个月感染发生频率最高，主要由手术并发症、供体来源感染、受体既往感染和医院感染等引起 [3]。美国移植学会认为移植术后早期（0 ～ 30 d）感染以细菌为主，包括革兰阴性杆菌、假单胞菌 / 伯克菌种以及革兰阳性菌 [7]，这在本研究中也得到验证。谢芝芝等 [8] 研究发现肝移植术后第 1 个月 CRKP 感染率达到 81%，与本研究的 85% 相近。一项回顾性队列研究显示，肝细胞癌、胆瘘及胆管空肠吻合术等是肝移植术后发生 CRKP 感染的危险因素，但仍有待临床实践证实 [3]。

本研究中有 6 例患者（30%）供肝的器官保存液中检出 CRKP，我们高度怀疑此 6 例患者为供体来源性的 CRKP 感染。供体来源的 CRKP 检出率及感染率正逐年增加，已经成为肝移植受者术后早期死亡的重要原因 [9]。供体来源的 CRKP 高检出率，考虑与以下因素有关：目前我国肝移植主要的肝源为器官捐献，供体多来源于重症监护病房（intensive care unit，ICU），而 ICU 有创治疗、较长的 ICU 滞留时间、广谱抗菌药物的使用等因素，显著增加了供体 CRKP 感染的风险；筛查供体是否感染 CRKP 的病原学检测需 2 ～ 3 d 才得知结果，而移植器官缺血和等待时间的延长无疑会增加手术失败率和发生感染的风险，因此很多时候是肝移植手术完成后才得到供体感染的证据；肝移植术后患者的常规应用免疫抑制剂和手术打击使得供体来源的 CRKP 感染极易传播给受者。供体来源的感染对受者早期预后的影响不可忽视，应重视筛查并采取积极的抗感染治疗措施，以提高受者的生存率 [10]。因此有学者提出一旦受者明确诊断为供体来源的 CRKP 感染，可用 CAZ/AVI 联合碳青霉烯类药物进行预防性治疗，增加前者的剂量可提高疗效 [3]；具体预防时机和疗程还需深入探讨。本研究单因素分析显示供体 CRKP 感染对治疗无影响，可能与我院一旦发现供体来源 CRKP 感染即较早进行抗感染治疗有关，另外，本研究的样本量较小也可能是原因之一。

CAZ/AVI 是特殊管理级抗菌药物，临床多用于耐药革兰阴性菌感染的治疗。本研究对象均为适应

表 3 治疗前后有效组与无效组感染指标值的比较

Table 3 Comparison of infection indexes between effective group and ineffective group before and after treatment

指标	治疗前				治疗后			
	有效组（n=15）	无效组（n=5）	Z值	P值	有效组（n=15）	无效组（n=5）	Z值	P值
WBC/$10^9 \cdot L^{-1}$	5.30（3.02, 9.41）	7.96（5.69, 11.40）	−0.135	0.893	6.59（3.55, 8.39）	13.76（9.01, 22.35）	−2.023	0.043
NEUT/%	91.30（86.70, 92.30）	94.60（87.15, 96.20）	−0.944	0.345	77.20（69.00, 81.40）	89.50（85.35, 92.25）	−2.023	0.043
CRP/mg·L^{-1}	76.75（36.92, 105.71）	31.40（16.08, 48.54）	−1.753	0.080	12.30（7.86, 21.54）	54.5017.81, 71.60）	−1.214	0.225
PCT/ng·ml^{-1}	8.17（1.68, 21.74）	2.95（2.36, 68.36）	−0.674	0.500	0.62（0.05, 1.57）	25.51（12.69, 31.32）	−2.023	0.043

表 4 治疗前后有效组与无效组肝功能指标值的比较

Table 4 Comparison of liver function indexes between effective group and ineffective group before and after treatment

指标	治疗前				治疗后			
	有效组（n=15）	无效组（n=5）	Z值	P值	有效组（n=15）	无效组（n=5）	Z值	P值
ALT/U·L^{-1}	134.00（37.00, 359.00）	136.0（114.5, 350.5）	−0.944	0.345	55.00（31.00, 77.00）	45.00（22.00, 1 045.50）	−0.256	0.798
AST/U·L^{-1}	86.00（34.00, 196.00）	123.0（92.0, 237.0）	−0.944	0.345	47.0（25.40, 191.80）	45.00（23.60, 263.85）	−2.274	0.023
TB/mmol·L^{-1}	64.50（45.30, 420.00）	248.5（137.2, 384.4）	−0.674	0.500	50.00（34.00, 109.00）	336.80（209.30, 461.30）	−0.135	0.893
DB/mmol·L^{-1}	40.20（10.80, 324.80）	185.6（90.1, 271.2）	−0.674	0.500	28.30（13.20, 155.40）	261.40（133.20, 332.70）	−0.135	0.893

表 5 肝移植术后患者 CRKP 感染 CAZ/AVI 治疗的单因素分析［*n*(%)］

Table 5 Single-factor analysis on CRKP infection treated with CAZ/AVI in patients after liver transplantation［*n*(%)］

	有效组(*n*=15)	无效组(*n*=5)	*OR*值	95%*CI*值
性别			0.167	0.019～1.491
男	12 (80.00)	2(40.00)		
女	3(20.00)	3(60.00)		
肝衰竭			6.000	0.671～53.681
是	5(33.33)	3(60.00)		
否	10(66.67)	2(40.00)		
原发性肝癌			3.333	0.308～36.110
是	6(40.00)	0(0)		
否	9(60.00)	5(100.00)		
糖尿病			0.103	0.010～1.052
是	2(13.33)	3(60.00)		
否	13(86.67)	2(40.00)		
CRRT			0.048	0.003～0.712
是	1(6.67)	3(60.00)		
否	14(93.33)	2(40.00)		
感染部位/处			0.167	0.019～1.491
≥3	3(20.00)	3(60.00)		
<3	12(80.00)	2(40.00)		
多重耐药菌种类			0.242	0.029～2.027
>1种	4(26.67)	3(60.00)		
1种	11(73.33)	2(40.00)		
联合替加环素			0.583	0.075～4.562
是	7(46.67)	3(60.00)		
否	8(53.33)	2(40.00)		
供体CRKP感染			0.545	0.065～4.562
是	4(26.67)	2(40.00)		
否	11(73.33)	3(60.00)		

症用药，在我国用于肝移植术后 CRKP 感染的治疗经验非常有限，目前尚无大规模多中心的研究数据供临床用药参考。朱潇冉等[11]分析了 CAZ/AVI 用于 11 例肝移植术后 CRKP 感染的患者，治愈率为 72.73%，略低于本研究的 75%。本研究结果表明 CAZ/AVI 的单药治疗与联合治疗差异无统计学意义，建议临床用药仍应以单药治疗为主；但对产苯唑西林酶 -48(oxacillin β-lactamase-48，OXA-48）的肺炎克雷伯菌，CAZ/AVI 联合替加环素或厄他培南可表现出较强的协同效应[12]；联合美罗培南、阿米卡星、多黏菌素等可降低对肺炎克雷伯菌的最小抑菌浓度至 1/4[13]。本研究除 1 例患者 CAZ/AVI 联合用药后出现 Ccr 升高，其他患者用药前后 Ccr 均无明显升高，提示 CAZ/AVI 对肾脏的安全性较好。但本研究为回顾性、单中心的设计，且样本量较小，结果可能发生偏移，因此还需扩大样本量进行多中心的临床对照研究来进一步评估。但 CAZ/AVI 联合其他抗菌药物对于难治性 CRKP 可能是一个有效的备选方案。

在本研究中，有效组的感染指标差值（除 WBC 外）较无效组显著，NEUT%(20.10% *vs* 5.10%)、CRP(64.50 *vs* 23.10)、PCT(7.60 *vs* 22.50)，两组治疗前的感染指标差异无统计学意义。单因素分析影响 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染的结果显示，治疗过程中患者行 CRRT 是治疗失败的危险因素。Shields 等[14]的研究也得出了相同结论，一项多中心研究也证实 CRRT 是 CAZ/AVI 治疗失败的唯一危险因素[15]，给予 CRRT 患者较高剂量的 CAZ/AVI 来提高对高度耐药菌株的有效性，或可改善患者的预后[16]。因此，若需要行 CRRT，不建议选用 CAZ/AVI 治疗 CRKP 感染，而如多黏菌素、碳青霉烯、磷霉素等联合治疗的方案可能更佳，或给予高剂量的 CAZ/AVI 来提高疗效。此外，若治疗失败我们还应考虑 CRKP 对 CAZ/AVI 的耐药可能。2020 年 CHINET 报告提示 CRKP 对 CAZ/AVI 的耐药率已达 15%，金属酶的产生、*blaKPC-2* 突变和 KPC 的高表达至关重要[17]。由于本研究未进行耐药基因的检测，尚不能明确对治疗无效的病例是否存在耐药问题。另外，需要注意的是，重症患者头孢他啶和阿维巴坦的表观分布容积增加，导致患者体内的血药浓度过低，最终使得治疗失败，这也是需要考虑的本研究治疗无效的因素之一[18]。

4 结论

综上所述，CAZ/AVI 可作为肝移植术后患者 CRKP 感染治疗的备选方案之一，为多重耐药甚至泛耐药 CRKP 感染的治疗带来契机。另外，CRRT 是 CAZ/AVI 治疗失败的风险因素，这一点需格外注意。

参考文献：

[1] 谈宜斌, 金学兰, 李源, 等. 肝移植术后医院感染流行病学分析[J]. 中华器官移植杂志，2018, 39(10): 592-596.

[2] 卢建军, 李恒爱, 熊莺, 等. 肝移植术后患者医院感染的流行病学特征[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(23): 3598-3601.

[3] Pereira MR, Scully BF, Pouch SM, *et al*. Risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in liver transplant recipients[J]. Liver Transpl, 2015, 21(12): 1511-1519.

[4] Shirly M. Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious gram-negative bacterial infections[J]. Drugs, 2018, 78(6): 675-692.

[5] 黄天敏, 杨映霞, 姜赛平, 等. 头孢他啶阿维巴坦的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(3): 129-134.

[6] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.

[7] Green M. Introduction: infections in solid organ transplantation[J]. Am J Transplant, 2013, 13(S4): 3-8.

[8] 谢芝芝, 霍玮, 陆平兰, 等. 肝移植受者术后肺炎克雷伯菌感染特征分析[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2019, 8(6): 502-506.

[9] 席树强, 王洋, 曾强, 等. 肝移植术后供体来源耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染治疗分析[J]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8(6): 472-476.

[10] 宋伟, 孙丽莹, 朱志军, 等. 供者来源性感染对肝移植受者预后的影响[J]. 器官移植, 2019, 10(6): 708-712.

[11] 朱潇冉, 庄莉, 吕良忠. 头孢他啶/阿维巴坦钠治疗肝移植术后CRKP感染的临床回顾性研究[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(12): 4.

[12] Ojdana D, Gutowska A, Sacha P, *et al*. Activity of ceftazidime-avibactam alone and in combination with ertapenem, fosfomycin, and tigecycline against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(9): 1357-1364.

[13] Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R, *et al*. Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8): e00779-e00819.

[14] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, *et al*. Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(5): e02497-e02517.

[15] Vena A, Giacobbe DR, Castaldo N, *et al*. Clinical experience with ceftazidime-avibactam for the treatment of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria other than carbapenem-resistant *Enterobacterales*[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(2): 71.

[16] Veillette JJ, Truong J, Forland SC. Pharmacokinetics of ceftazidime-avibactam in two patients with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteremia and renal impairment[J]. Pharmacotherapy, 2016, 36(11): e172-e177.

[17] Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, *et al*. Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(S3): iii2-iii78.

[18] Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, *et al*. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1127-1153.

（编辑：史琦琪）