·综 述·

美国感染病学会 2023 抗菌药物耐药性革兰阴性菌感染治疗指南解读

宫兆堂，乌丹#，乌日汗，张丽新，张亚男，斯日古楞*
（内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：抗菌药物耐药是全球细菌感染性疾病治疗领域的一项严峻挑战，尤其是产超广谱 β- 内酰胺酶肠杆科细菌、耐碳青霉烯肠杆科菌及难治性耐药铜绿假单胞菌感染的治疗尤为困难。美国感染病学会 2023 年依据更新的循证证据对上述 3 种耐药菌感染的治疗提出指导意见。该文根据其指导意见结合国内指南推荐意见，对上述 3 种耐药菌感染治疗用药作一综述，以期为我国相关疾病的控制及治疗提供临床参考。

关键词：抗菌药物耐药；耐药菌；临床治疗
中图分类号：R978；R515　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2023）10-1029-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.10.003

Interpretation of 2023 Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections

GONG Zhaotang, Wudan#, Wurihan, ZHANG Lixin, ZHANG Yanan, Siriguleng*
(*Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China*)

Abstract: Antibacterial drug resistance is a severe challenge for the treatment of bacterial infectious diseases worldwide, especially in the treatment of ultra broad extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infected. In 2023, the Infectious Diseases Society of America provided guidance on the treatment of the three drug-resistant bacterial infections mentioned above based on updated evidence-based evidence. Based on the guidance and recommendations in domestic guidelines, this article reviewed the treatment for the three drug-resistant bacterial infections mentioned above, in order to provide clinical reference for the control and treatment of related diseases in China.

Key words: antimicrobial resistance; drug resistant bacteria; clinical treatment

抗菌药物耐药是日益严重的全球性公共卫生问题，相关耐药细菌感染的诊治也一直是临床亟需解决的难题。2023 年美国感染病学会（Infectious Diseases Society of America，IDSA）发布抗菌药物耐药性革兰阴性菌感染治疗指南（以下简称“IDSA 指南”）[1]，就产超广谱 β- 内酰胺酶肠杆菌（extended-spectrum β-lactamase producing *Enterobacterales*，ESBL-E）、耐碳青霉烯类肠杆菌（carbapenem-resistant *Enterobacterales*，CRE）以及难治性耐药铜绿假单胞菌（difficult-to-treat resistance *Pseudomonas aeruginosa*，DTR-P）感染的治疗提出指导建议。本文结合我国指南推荐意见，就 ESBL-E、CRE 及 DTR-P 感染的治疗作一综述，以期为临床提供参考。

1 ESBL-E 感染的治疗

1.1 单纯性膀胱炎（cystitis）

现有临床证据显示，呋喃妥因（furantoin）

收稿日期：2023-04-14
作者简介：宫兆堂，硕士研究生，研究方向：临床药学。
乌丹，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：斯日古楞，副主任药师，研究方向：临床药学。
基金项目：内蒙古医科大学联合项目（YKD2023LH76）

及磺胺甲噁唑（sulfamethoxazole）/ 甲氧苄啶（trimethoprim）可有效治疗ESBL-E感染引起的单纯性膀胱炎，且安全性较佳[2—3]。IDSA指南推荐将呋喃妥因及磺胺甲噁唑/甲氧苄啶作为单纯性膀胱炎的首选治疗药物。一项随机对照研究显示，环丙沙星（ciprofloxacin）用于单纯性膀胱炎的治愈率为77%，高于阿莫西林克拉维酸盐（amoxicillin clavulanate）的58%[4]，可作为单纯性膀胱炎的替代治疗。此外，由于磷霉素（fosfomycin）在尿液中浓度较高，亦可作为替代治疗。

氟喹诺酮类抗菌药物可能导致Q-T间期延长、肌腱炎（myotenositis）和肌腱断裂等不良反应[5—6]，故不建议用于治疗泌尿系统感染；多西环素（doxycycline）因其代谢特征导致泌尿系统浓度较低，亦不建议用于治疗ESBL-E感染导致的单纯性膀胱炎。

1.2 肾盂肾炎（pyelonephritis）和复杂性尿路感染（urinary tract infection）

多项随机对照研究显示，美罗培南（meropenem）、厄他培南（ertapenem）、亚胺培南（imipenem）/ 西司他丁（cilastatin）、左氧氟沙星（levofloxacin）、环丙沙星及磺胺甲噁唑/甲氧苄啶可有效治疗肾盂肾炎和复杂性尿路感染[7—9]，故IDSA指南推荐将上述药物作为ESBL-E感染引起的肾盂肾炎和复杂性尿路感染的一线治疗药物。有学者发现，普米佐米星（plazomicin）治疗肠杆菌引起的肾盂肾炎和复杂性尿路感染的疗效与美罗培南相似[10]。故在患者肾功能正常的前提下，氨基糖苷类药物可以作为肾盂肾炎和复杂性尿路感染的替代治疗。

与IDSA指南不同，我国指南[11]考虑到氨基糖苷类药物对肾功能影响较大，并不推荐将其应用于尿路感染的治疗。由于呋喃妥因在肾盂中浓度不够，因此不建议用于治疗肾盂肾炎和复杂性尿路感染[12]。此外，多西环素同样不被推荐用于治疗ESBL-E引起的肾盂肾炎和复杂性尿路感染[13]。

1.3 全身侵袭性感染

IDSA指南指出碳青霉烯类药物是非泌尿系统ESBL-E感染的一线治疗药物。临床研究表明，碳青霉烯类药物可有效降低大肠埃希菌及肺炎克雷伯菌感染者的死亡风险[8]。当达到一定疗效后，且符合以下情况，可考虑采用口服递减疗法，具体包括：①对某一氟喹诺酮类药物或磺胺甲噁唑/甲氧苄啶敏感。②患者血流动力学指标稳定。③对感染源已进行有效控制。④患者肠道功能正常。需要注意的是，考虑到药物血药浓度，应避免将口服递减疗法应用于呋喃妥因、磷霉素、阿莫西林克拉维酸盐、多西环素及奥马环素（omadacycline）[14]。

我国指南对于非泌尿系统ESBL-E感染依据感染部位及程度给予具体治疗意见。例如，对于医院获得性肺炎（hospital acquired pneumonia，HAP）和呼吸机相关性肺炎（ventilator associated pneumonia，VAP）患者，中度感染推荐使用头霉素类药物及β-内酰胺酶抑制剂；中重度感染则推荐使用碳青霉烯类或联用喹诺酮类药物[15]。ESBL-E感染可能导致最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration，MIC）及药敏试验结果不准确，故不建议将哌拉西林（piperacillin）/ 他唑巴坦（tazobactam）用于ESBL-E侵袭性感染的治疗[16—18]。此外，我国共识建议根据各地区细菌流行病学特点及MIC等参数进行评估，遴选合适的治疗药物[19]。

2 CRE感染的治疗

CRE是指肠杆科菌因产碳青霉烯酶对至少一种碳青霉烯类药物耐药。但因为个别种属菌株（如变形杆菌属、摩根菌属、普罗威登斯菌属）对亚胺培南天然耐药，所以这类细菌还需要对其他碳青霉烯耐药才能判定其耐碳青霉烯。

2.1 单纯性膀胱炎

IDSA指南推荐治疗由CRE感染引起的单纯性膀胱炎首选左氧氟沙星、环丙沙星、呋喃妥因、磺胺甲噁唑/甲氧苄啶及氨基糖苷类药物；若对厄他培南耐药但对美罗培南敏感，可首选美罗培南；上

述药物治疗效果不佳，可考虑使用美罗培南 / 法硼巴坦（vaborbactam）、亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦（relebactam）、头孢他啶（ceftazidime）/ 阿维巴坦（avibactam）及头孢地尔（cefiderocol）等替代治疗；磷霉素仅限用于无并发症的单纯性膀胱炎；以上药物全部无效时，可以选择黏菌素（colistin），但多黏菌素 B 不应用于无并发症患者的治疗。此外，若青霉烯酶检测呈阳性，即使已证实美罗培南敏感，仍应避免使用。

2.2 肾盂肾炎和复杂性尿路感染

对于 CRE 感染引起的肾盂肾炎和复杂尿路感染，IDSA 指南推荐首选亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦、美罗培南 / 伐波巴坦、头孢他啶 / 阿维巴坦或头孢地尔；若患者对磺胺甲噁唑 / 甲氧苄啶、左氧氟沙星及环丙沙星敏感，则首选上述药物；若患者厄他培南耐药但美罗培南敏感，则需延长美罗培南应用时间，但若碳青霉烯酶检测呈阳性，则应避免使用美罗培南。

CRE 对阿米卡星（amikacin）的敏感性高于其他氨基糖苷类药物。2021 年中国细菌耐药监测网数据也表明，肺炎克雷伯菌对阿米卡星耐药率为 13.7%，处于较低水平，因此阿米卡星可作为一种替代药物选择 [20]。

2.3 全身侵袭性感染

对于泌尿系统以外的 CRE 感染，IDSA 指南推荐首选亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦、美罗培南 / 法硼巴坦和头孢他啶 / 阿维巴坦。对于感染产新德里金属 -β 内酰胺酶（New Delhi metallo-β-lactamase，NDM）-1 细菌者，若碳青霉烯酶检测结果呈阴性，首选头孢他啶 / 阿维巴坦联合氨曲南（aztreonam）或头孢地尔单药治疗。

针对不同 CRE 分离株，IDSA 指南也给出了不同建议。对于产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase，KPC）株首选美罗培南 / 法硼巴坦、头孢他啶 / 阿维巴坦及亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦，头孢地尔则可作为替代治疗；对于产 NDM-1 株首选头孢他啶 / 阿维巴坦联合氨曲南或单用头孢地尔；对于产 OXA-48 株首先头孢他啶 / 阿维巴坦，头孢地尔可作为替代治疗。此外，替加环素（tigecycline）及依拉环素（eravacycline）可作为上述 3 种分离株循环及泌尿系外感染者的替代治疗，且其活性与碳青霉烯酶分型无关。

有学者对我国 CRE 菌株部分特征进行分析发现，总体以 KPC 株为主，其中大肠埃希菌主要为 NDM-1 株，肺炎克雷伯菌主要为 KPC 株 [21]。因此，我国指南 [22] 推荐应用头孢他啶 / 阿维巴坦治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌，应用头孢他啶 / 阿维巴坦联合氨曲南治疗耐碳青霉烯大肠埃希菌。

3 DTR-P 感染的治疗

DTR-P 对头孢他啶、头孢吡肟（cefepime）、哌拉西林 / 他唑巴他、氨曲南、美罗培南、亚胺培南 / 西司他丁、左氧氟沙星和环丙沙星均不敏感。其耐药机制较为复杂，包括减少外膜孔蛋白表达、控制 AmpCβ- 内酰胺酶过度表达、外排泵过度表达以及青霉素结合蛋白靶点突变。

3.1 泌尿系统感染

对于由 DTR-P 感染引起的泌尿系统感染，包括单纯性膀胱炎、肾盂肾炎及复杂性尿路感染，IDSA 指南均推荐首选亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦、头孢他啶 / 阿维巴坦、头孢曲松（ceftriaxone）/ 他唑巴坦及头孢地尔；而 DTR-P 感染引起的单纯性膀胱炎除上述药物外，还可首选单剂量氨基糖苷类药物。IDSA 指南上述建议是基于多项随机对照研究所得的非劣效性结果制定 [22—27]，临床治疗 DTR-P 感染时仍应根据患者具体情况制定个性化方案，而非简单的直接套用。

3.2 泌尿系统外感染

IDSA 指南推荐治疗 DTR-P 引起的泌尿系统外感染首选头孢他啶 / 阿维巴坦、亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦和头孢曲松 / 他唑巴坦。体外试验显示，头孢他啶 / 阿维巴坦、亚胺培南 / 西司他丁 / 瑞来巴坦及头孢曲松 / 他唑巴坦对 DTR-P 有较好

抗菌活性，且临床研究亦验证上述药物可有效治疗DTR-P引起的泌尿系统外感染[28—31]。尽管头孢地尔对DTR-P具有较高的抗菌活性，但IDSA指南专家小组建议，仅在推荐药物不耐受或效果不佳时，头孢地尔可作为替代治疗。

4 结语

IDSA指南整合更多、更新证据，对ESBL-E、CRE及DTR-P感染，尤其是针对不同感染部位给出推荐抗菌药物及替代治疗方案，进一步促进相关疾病治疗方案的优化，延缓抗菌药物耐药性进展，以促使抗菌药物的临床合理使用。

参考文献：

[1] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, *et al*. IDSA Guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections[EB/OL]. [2023-04-01]. https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/.

[2] Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, *et al*. Effect of 5-day nitrofurantoin *vs* single-dose fosfomycin on clinical resolution of uncomplicated lower urinary tract infection in women: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2018, 319(17): 1781-1789.

[3] Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, *et al*. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(20): 2207-2212.

[4] Hooton TM, Scholes D, Gupta K, *et al*. Amoxicillin-clavulanate *vs* ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial[J]. J Am Med Assoc, 2005, 293(8): 949-955.

[5] Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE. Cefpodoxime *vs* ciprofloxacin for short-course treatment of acute uncomplicated cystitis: a randomized trial[J]. J Am Med Assoc, 2012, 307(6): 583-589.

[6] Tanne JH. FDA adds "black box" warning label to fluoroquinolone antibiotics[J]. Br Med J, 2008, 337(7662): a816.

[7] Sandberg T, Skoog G, Hermansson AB, *et al*. Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial[J]. Lancet, 2012, 380(9840): 484-490.

[8] Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, *et al*. Effect of piperacillin-tazobactam *vs* meropenem on 30-day mortality for patients with E coli or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2018, 320(10): 984-994.

[9] Ren H, Li X, Ni ZH, *et al*. Treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis by short-course intravenous levofloxacin(750 mg/day) or conventional intravenous/oral levofloxacin(500 mg/day): prospective, open-label, randomized, controlled, multicenter, non-inferiority clinical trial[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(3): 499-507.

[10] Wagenlehner FME, Cloutier DJ, Komirenko AS, *et al*. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections[J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 729-740.

[11] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)——复杂性尿路感染[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 241-244.

[12] Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc. Nitrofurantoin monohydrate and nitrofurantoin, macrocrystalline capsule[EB/OL]. [2023-04-01]. https://www.drugfuture.com/fda-ndc/label.aspx?ProductNDC=55289-822.

[13] Agwuh KN, MacGowan A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the tetracyclines including glycylcyclines[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(2): 256-265.

[14] Heil EL, Bork JT, Abbo LM, *et al*. Optimizing the management of uncomplicated gram-negative bloodstream infections: consensus guidance using a modified delphi process[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(10): ofab434.

[15] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.

[16] Zhou M, Wang Y, Liu C, *et al*. Comparison of five commonly used automated susceptibility testing methods for accuracy in the China Antimicrobial Resistance Surveillance System(CARSS) hospitals[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1347-1358.

[17] Paterson DL, Henderson A, Harris PNA. Current evidence for therapy of ceftriaxone resistant Gram-negative bacteremia[J]. Curr Opin Infect Dis, 2020, 33(1): 78-85.

[18] Livermore DM, Day M, Cleary P, *et al*. OXA-1 β-lactamase and non-susceptibility to penicillin/β-lactamase inhibitor combinations among ESBL-producing *Escherichia coli*[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(2): 326-333.

[19] 产超广谱β内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识组. 产超广谱β内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(12): 1520-1526.

[20] 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.

[21] Han R, Shi Q, Wu S, *et al*. Dissemination of carbapenemases(KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant enterobacteriaceae isolated from adult and children patients in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 314.

[22] 喻华, 徐雪松, 李敏, 等. 肠杆菌目细菌碳青霉烯酶的实验室检测和临床报告规范专家共识(第二版)[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(4): 463-474.

[23] Gajdacs M. Carbapenem-resistant but cephalosporin-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* in urinary tract infections: opportunity for colistin sparing[J]. Antibiotics(Basel), 2020, 9(4): 153.

[24] Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, *et al*. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections(REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(6): 661-673.

[25] Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, *et al*. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(12): 1319-1328.

[26] Sims M, Mariyanovski V, McLeroth P, *et al*. Prospective, randomized, double-blind, phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(9): 2616-2626.

[27] Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, *et al*. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem resistant Gram-negative bacteria(CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(2): 226-240.

[28] Walkty A, Karlowsky JA, Baxter MR, *et al*. *In vitro* activity of imipenem-relebactam against various resistance phenotypes/genotypes of *Enterobacterales* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients across Canada as part of the CANWARD study, 2016—2019[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021, 101(1): 115418.

[29] Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, *et al*. Activity of imipenem with relebactam against gram-negative pathogens from New York City[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(8): 5029-5031.

[30] Castanheira M, Duncan LR, Mendes RE, *et al*. Activity of ceftolozane tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae isolates collected from respiratory tract specimens of hospitalized patients in the United States during 2013 to 2015[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e0212517.

[31] Zhang H, Jia P, Zhu Y, *et al*. Susceptibility to imipenem/relebactam of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates from Chinese intra-abdominal, respiratory and urinary tract infections: SMART 2015 to 2018[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 3509-3518.

(编辑：王 佳)