

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research头孢他啶/阿维巴坦联合多黏菌素对
耐碳青霉烯革兰阴性菌肺部感染的疗效分析Efficacy of ceftazidime/avibactam combined with polymyxin in the treatment of
carbapenem – resistant Gram – negative bacterial pulmonary infections刘 蓉, 郑江南, 包红菊,
王 伟, 傅 正, 苏晋豫(苏州市第九人民医院 呼吸与危重症医学科 江
苏 苏州 215200)LIU Rong, ZHENG Jiang – nan,
BAO Hong – ju, WANG Wei,
FU Zheng, SU Jin – yu(Respiratory and Critical Care Medicine
Department, Suzhou Ninth People's
Hospital, Suzhou 215200, Jiangxi
Province, China)基金项目: 江苏省自然科学基金资助项目
(BK20211019)作者简介: 刘蓉(1989 –), 女, 主治医师, 主要从
事慢性气道炎症性疾病及常见呼吸
危重症疾病的研究

通信作者: 苏晋豫, 主治医师

MP: 15962545331

E – mail: 15962545331@163.com

摘要:目的 探究头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)联合多黏菌素对耐碳青霉烯革兰阴性菌(CRO)肺部感染的疗效。**方法** 选取2019年12月到2024年12月本院接收的80例CRO肺部感染患者,按治疗方法分为对照组($n=37$)和CAZ/AVI组($n=43$)。对照组给予多黏菌素E甲磺酸钠联合美罗培南治疗。CAZ/AVI组给予CAZ/AVI联合多黏菌素E甲磺酸钠治疗,比较两组的临床疗效、细菌清除率及预后。根据治疗疗效分为有效组和无效组,并采用Logistic分析CRO肺部感染治疗疗效的影响因素。**结果** CAZ/AVI组的临床疗效、细菌清除率高于对照组($P<0.05$);两组的28d死亡率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。CAZ/AVI组的WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、IL-10低于对照组($P<0.05$)。有效组的年龄、APACHE II评分、SOFA评分、接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)比例低于无效组,用药疗程、接受CAZ/AVI联合多黏菌素治疗比例高于无效组($P<0.05$);Logistic分析表明,APACHE II评分、SOFA评分、接受CRRT、用药疗程、CAZ/AVI联合多黏菌素治疗是CRO肺部感染治疗疗效的影响因素($P<0.05$)。**结论** CAZ/AVI联合多黏菌素对CRO肺部感染的疗效较为显著。

关键词: 头孢他啶/阿维巴坦;耐碳青霉烯革兰阴性菌;肺部感染;预后

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.002

中图分类号: R969 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0158-06

Abstract: Objective To explore the efficacy of ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) combined with polymyxin in the treatment of carbapenem – resistant Gram – negative bacteria (CRO) pulmonary infections.

Methods A total of 80 patients with CRO pulmonary infections admitted to our hospital from December 2019 to December 2024 were selected and divided into a control group ($n=37$) and a CAZ/AVI group ($n=43$) based on treatment methods. The control group received colistimethate sodium combined with meropenem, while the CAZ/AVI group received CAZ/AVI combined with colistimethate sodium. The clinical efficacy, bacterial clearance rate, and prognosis were compared between the two groups. Based on treatment efficacy, patients were classified into an effective group and an ineffective group, and logistic analysis was performed to identify factors influencing treatment outcomes in CRO pulmonary infections. **Results** The clinical efficacy and bacterial clearance rate in the CAZ/AVI group were higher than those in the control group ($P<0.05$); there was no statistically significant difference

in 28-day mortality between the two groups ($P > 0.05$). The levels of WBC, CRP, PCT, TNF- α , IL-6, and IL-10 in the CAZ/AVI group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). In the effective group, age, APACHE II score, SOFA score, and the proportion of patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) were lower than those in the ineffective group, while treatment duration and the proportion receiving CAZ/AVI combined with polymyxin were higher ($P < 0.05$). Logistic analysis indicated that APACHE II score, SOFA score, CRRT, treatment duration, and CAZ/AVI combined with polymyxin were influencing factors for treatment outcomes in CRO pulmonary infections ($P < 0.05$). **Conclusion** CAZ/AVI combined with polymyxin shows significant efficacy in the treatment of CRO pulmonary infections.

Key words: ceftazidime/avibactam; carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; pulmonary infection; prognosis

碳青霉烯类抗生素曾被视为治疗严重革兰阴性菌感染的重要选择,但在重症患者尤其是呼吸系统感染的广泛应用背景下,耐碳青霉烯革兰阴性菌(carbapenem-resistant organisms, CRO)的迅速流行已成为全球公共卫生的重大难题。肺部感染作为CRO常见且危重的感染部位之一,往往累及免疫功能低下者、长期住院患者及机械通气依赖者,因其病程凶险、耐药谱复杂及治疗选择受限而导致病死率显著升高^[1-2]。多黏菌素类抗生素是治疗多重耐药革兰阴性菌感染的重要药物,其中多黏菌素E甲磺酸钠作为临床常用品种,对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌等常见病原体均具有强大的抗菌活性,近年来在CRO感染治疗中发挥着越来越重要的作用^[3]。尽管多黏菌素E甲磺酸钠在治疗中表现出良好的抗菌效果,但单药使用仍可能诱发耐药性,其剂量相关的毒性反应也限制了更广泛的应用^[4]。头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI)作为近年来研发的 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂,通过阿维巴坦抑制广谱 β -内酰胺酶活性,有效恢复头孢他啶对多种耐药菌株的抗菌作用,在革兰阴性菌感染治疗中展现出独特优势^[5]。然而CAZ/AVI对金属 β -内酰胺酶的抑制能力有限,单药使用在某些菌株中疗效受限^[6]。因此,将CAZ/AVI与多黏菌素联合应用,有望通过互补机制实现增强的抗菌效能。基于此,探讨CAZ/AVI联合多黏菌素在CRO肺部感染患者中的临床疗效,具有重要的现实意义和临床价值。

资料与方法

1 研究对象

选取2019年12月到2024年12月本院接收的80例CRO肺部感染患者。

诊断与入选标准 ①符合肺部感染的临床诊断

标准,并满足以下任一条件:A. 经支气管肺泡灌洗液培养确认CRO阳性;B. 在严格无菌操作下获取的深部痰标本(涂片镜检鳞状上皮细胞 < 10 个/低倍视野,白细胞 > 25 个/低倍视野)培养确认CRO阳性。②年龄 > 18 岁;③感染确诊前72小时内未接受过针对CRO的抗菌治疗。

排除标准 ①合并恶性肿瘤;②疾病处于终末期且存在严重不可逆并发症者;③因严重不良反应退出者;④合并CRO外的菌株感染。本研究通过本院医学伦理委员会审批(伦理批号: KYLW2025-069-01)。

2 药品

注射用多黏菌素E甲磺酸钠,批号:251013115、231107115、240418115,规格:150 mg/瓶,批准文号:国药准字H20213773,正大天晴药业集团股份有限公司生产;美罗培南,批号:220921、231011、240201,规格:0.5 g/瓶,批准文号:国药准字H20093264,北大医药股份有限公司生产;注射用CAE/AVI,批号:3C0070A94、3L0250A94、4A0070A94,规格:2.5 g/瓶,批准文号:国药准字H20213758,齐鲁制药有限公司生产。

3 分组与治疗方案

按治疗方法分为对照组($n = 37$)和CAZ/AVI组($n = 43$),对照组接受注射用多黏菌素E甲磺酸钠联合注射用美罗培南治疗。多黏菌素E甲磺酸钠给药方案为:负荷剂量 $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,多黏菌素E活性基质(colistinbase activity, CBA)计;最大剂量不超过300 mg CBA,持续静脉输注0.5-1 h以上;在12-24 h后给予维持剂量 $2.5-5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ CBA,分2-4次给药。对于肾功能不全患者,需根据肌酐清除率调整剂量。对于接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)者,维持剂量调整为CBA $440 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$,分两次给药,每12 h给药1次。美罗培南给药方案为:1 g,每8 h给药

1次,每次静脉输注时间持续3 h。

CAZ/AVI组在接受与对照组相同的黏菌素E甲磺酸钠治疗方案的基础上联合CAZ/AVI,即注射用CAZ/AVI 2.5 g,以微量输液泵持续静脉输注,每8 h给药1次,每次输注时间持续2 h。肌酐清除率 $30-50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 时调整为1.25 g每8 h 1次,肌酐清除率 $<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 时调整为0.94 g每12 h 1次;接受CRRT者维持常规剂量。

4 观察指标

治疗终点 主要治疗终点定义为临床治愈:疗程结束时,患者的体温、呼吸频率等生命体征恢复正常,呼吸道症状(如咳嗽、咳痰)及肺部啰音基本消失或显著改善;次要终点包括微生物学清除(治疗结束后复查呼吸道标本培养转阴)和28天全因死亡率。疗程中因疗效不佳或严重药物不良反应而更换治疗方案被视为治疗失败。

微生物学方法与标准 所有患者治疗前均采集下呼吸道标本(支气管肺泡灌洗液或合格深部痰标本)进行培养。病原菌采用质谱法进行菌种鉴定。药敏试验采用最低抑菌浓度法,结果判读遵循美国临床和实验室标准协会最新版标准。CRO定义为对亚胺培南、美罗培南或厄他培南中至少一种药物耐药。

临床疗效、细菌清除率及预后 临床疗效评估依据《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[7]执行,有效:患者的临床症状、体征、病原学检测及相关实验室指标均显著改善;无效指病情无改善或恶化需更换抗菌药物。本研究中,临床疗效以有效率进行衡量,其计算公式为:有效率(%)=(有效病例数/总病例数) $\times 100\%$ 。细菌学疗效根据治疗后病原菌的存留状态进行分级,分为清除(治疗后培养转阴)、假定清除(症状消失但未复培)、未清除(培养持续阳性)、假定未清除(症状持续但未复培)及部分清除(菌落计数减少但未转阴)五个等级。疗效以细菌清除率进行量化,计算公式为:(达到“清除”与“假定清除”标准的病例数之和/总病例数) $\times 100\%$ 。记录28 d死亡病例数,28 d病死率=28 d内死亡例数/总例数 $\times 100\%$ 。

炎症因子 治疗前后,静脉血采样后白细胞计数(white blood cell count, WBC)通过全自动血细胞分析仪测定;C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)采用免疫比浊法通过全自动生化分析仪进行检测;肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、

白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)采用酶联免疫吸附法检测。

影响疗效的单因素与多因素分析 根据临床疗效分为有效组和无效组,收集不同疗效组患者的基本信息并比较,基本信息包括性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评价系统II评分(acute physiology and chronic health evaluation II score, APACHE II)^[8]、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment score, SOFA)^[9]、接受连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、用药疗程、机械通气、多细菌混合感染情况、首次用药时间、CAZ/AVI联合多黏菌素治疗等。以CRO肺部感染治疗疗效为因变量,上述有显著性的指标为自变量,进行多因素一般Logistic回归分析。

5 统计学与方法

数据采用软件SPSS 26.0处理,计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料经Shapiro-Wilk检验证实符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 进行检验。为探究CRO肺部感染治疗疗效的独立影响因素,将单因素分析中 $P<0.05$ 的变量纳入多因素分析,采用二元Logistic回归(向前逐步法)进行分析。当 $P<0.05$ 表示两者的差异有统计学意义。

结 果

1 2组一般资料比较

两组患者一般资料比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

2 2组临床疗效及预后比较

CAZ/AVI组的临床疗效、细菌清除率高于对照组($P<0.05$);两组的28 d死亡率比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 2组临床疗效及预后比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy and prognosis between the two groups

Group	Clinical efficacy (%)	Bacterial clearance (%)	28 d Mortality rate (%)
CAZ/AVI group ($n=43$)	34 (79.1%)	36 (83.7%)	6 (14.0%)
Control group ($n=37$)	20 (54.1%)	22 (59.5%)	10 (27.0%)
χ^2	5.673	5.871	2.124
P	0.017	0.015	0.145

表 1 2 组一般资料比较[例(%), $\bar{x} \pm s$]Table 1 Comparison of general information between two groups [case (%), $\bar{x} \pm s$]

Group	Sex		Age (year)	APACHE II score	SOFA score	Comorbidity	
	Male	Female				Yes	No
CAZ/AVI group ($n=43$)	27 (62.8%)	16 (37.2%)	67.21 $\pm$ 13.40	14.44 $\pm$ 3.28	5.14 $\pm$ 2.41	28 (65.1%)	15 (34.9%)
Control group ($n=37$)	17 (45.9%)	20 (54.1%)	63.65 $\pm$ 15.47	14.78 $\pm$ 4.45	4.32 $\pm$ 2.93	25 (67.6%)	12 (32.4%)

3 2 组炎症因子比较

治疗后, CAZ/AVI 组的 WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、IL-10 低于对照组 ($P < 0.05$), 结果见表 3。

4 影响疗效的单因素分析

有效组的年龄、APACHE II 评分、SOFA 评分、接受 CRRT 比例低于无效组, 用药疗程、接受 CAZ/AVI

联合多黏菌素治疗比例高于无效组 ($P < 0.05$)。结果见表 4。

5 影响疗效的多因素 Logistic 分析

Logistic 分析表明, APACHE II 评分、SOFA 评分、接受 CRRT、用药疗程、CAZ/AVI 联合多黏菌素治疗是 CRO 肺部感染治疗疗效的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 2 组炎症因子比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	WBC ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)		CRP ($mg \cdot L^{-1}$)		PCT ($\mu g \cdot L^{-1}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CAZ/AVI group ($n=43$)	17.72 $\pm$ 4.71	12.12 $\pm$ 1.12 *	107.72 $\pm$ 36.37	42.81 $\pm$ 17.79 *	68.08 $\pm$ 21.46	13.46 $\pm$ 7.03 *
Control group ($n=37$)	17.51 $\pm$ 4.87	14.70 $\pm$ 2.36 *	109.66 $\pm$ 38.98	68.38 $\pm$ 29.97 *	71.78 $\pm$ 23.37	32.88 $\pm$ 12.67 *
t	0.208	6.250	0.233	4.762	0.769	8.332
P	0.836	<0.001	0.816	<0.001	0.446	<0.001

Group	TNF- α ($pg \cdot mL^{-1}$)		IL-6 ($pg \cdot mL^{-1}$)		IL-10 ($pg \cdot mL^{-1}$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CAZ/AVI group ($n=43$)	104.37 $\pm$ 20.95 *	25.78 $\pm$ 7.68 *	8910.72 $\pm$ 1231.12 *	1956.63 $\pm$ 547.32 *	176.74 $\pm$ 35.58	48.33 $\pm$ 16.20 *
Control group ($n=37$)	102.86 $\pm$ 21.52	47.54 $\pm$ 14.89 *	8872.29 $\pm$ 1241.44	4191.66 $\pm$ 891.37 *	178.43 $\pm$ 31.98	76.38 $\pm$ 22.95 *
t	0.322	8.243	0.141	14.071	0.229	6.533
P	0.748	<0.001	0.888	<0.001	0.819	<0.001

Note: Comparison with pre-treatment in the same group, * $P < 0.05$ 。

表 4 影响疗效的单因素分析

Table 4 Univariate analysis of factors affecting treatment efficacy

Group	Age (year)	Male (%)	APACHE II score	SOFA score	Mixed bacterial infection (%)		
					<i>K. pneumoniae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>
Effective group ($n=54$)	62.61 $\pm$ 14.22	29 (53.7%)	13.72 $\pm$ 3.74	3.93 $\pm$ 2.33	42 (77.8%)	41 (75.9%)	25 (46.3%)
Ineffective group ($n=26$)	71.69 $\pm$ 13.04	15 (57.7%)	16.42 $\pm$ 3.44	6.50 $\pm$ 2.53	16 (61.5%)	18 (69.2%)	11 (42.3%)
χ^2/t	2.746	0.113	3.183	4.648	3.456	0.406	0.113
P	0.007	0.767	0.002	<0.001	0.063	0.524	0.767

Group	Course of treatment (d)	Time of first administration (d)	CRRT (%)	Mechanical ventilation (%)	CAZ/AVI combined polymyxin (%)
Effective group ($n=54$)	13.09 $\pm$ 3.36	3.94 $\pm$ 0.30	7 (13.0%)	34 (63.0%)	34 (63.0%)
Ineffective group ($n=26$)	9.62 $\pm$ 2.25	4.04 $\pm$ 0.20	21 (80.8%)	19 (73.1%)	9 (34.6%)
χ^2/t	4.768	1.540	35.468	0.803	5.673
P	<0.001	0.128	<0.001	0.370	0.017

表 5 影响疗效的多因素 Logistic 分析

Table 5 Multivariate logistic analysis of factors affecting treatment efficacy

Influence factor	Regression coefficient	Standard error	Wald χ^2	P	OR	95% CI
APACHE II score	-0.404	0.178	5.142	0.023	0.667	0.471-0.947
SOFA score	-0.693	0.306	5.147	0.023	0.500	0.275-0.910
Course of treatment	0.589	0.276	4.567	0.033	1.802	1.05-3.092
CRRT	-4.479	1.340	11.169	0.001	0.011	0.001-0.157
CAZ/AVI combined polymyxin	3.272	1.344	5.928	0.015	26.355	1.893-367.030

讨 论

耐碳青霉烯革兰阴性菌肺部感染的临床特点在于病原体多具备多重耐药机制,包括产超广谱 β -内酰胺酶、产碳青霉烯酶以及外膜蛋白缺失和药物外排泵活性增强,使传统抗菌药物疗效大打折扣^[10-11]。肺部作为感染的主要靶器官之一,因其广阔的组织面积和丰富的血流灌注,在病原菌侵袭后往往迅速出现弥漫性炎症反应和广泛组织损伤,导致耐碳青霉烯菌所致的肺部感染具有起病急、进展快、并发症多等特征^[12]。多黏菌素 E 甲磺酸钠是一种以胶体前药形式给药的多肽类抗生素,经体内水解后释放活性多黏菌素 E,通过与革兰阴性菌外膜脂多糖结合,增加膜通透性,从而导致细胞死亡^[13]。CAZ/AVI 的出现为 CRO 肺部感染治疗提供了新的思路。阿维巴坦能够对 KPC、OXA-48 等碳青霉烯酶发挥显著抑制作用,有效恢复头孢他啶对部分耐药菌株的抗菌活性,从而扩大了治疗选择范围^[14-15]。正因如此,CAZ/AVI 与多黏菌素的联合被认为是一种互补性的策略,不仅有助于提高细菌清除率,还可能降低耐药产生的风险,从而改善感染控制。随着 CRO 相关肺部感染病例的不断增加,这种联合应用逐渐展现出临床价值,其意义不仅在于拓宽了有限的抗菌选择,还为耐药性流行背景下的个体化精准治疗探索提供了新的思路 and 可能。

本研究的核心发现是,CAZ/AVI 联合多黏菌素方案在多个关键疗效指标上均展现出显著优势。首先,CAZ/AVI 联合多黏菌素 E 甲磺酸钠在 CRO 肺部感染患者的治疗中具有更佳的临床疗效和细菌清除率,而在 28 d 死亡率方面两组差异无统计学意义。提示 CAZ/AVI 在改善短期治疗反应和控制感染方面具有显著优势,但对患者的长期生存结局影响仍需进一步探讨。从临床疗效和细菌清除率的提升来看,这与 CAZ/AVI 独特的作用机制密切相关。阿维巴坦可以有效抑制 KPC、OXA-48 等碳青霉烯酶的活性,恢复

头孢他啶对耐药菌的敏感性,而联合多黏菌素 E 甲磺酸钠则通过破坏细菌外膜结构增强抗菌药物渗透,因而在耐碳青霉烯革兰阴性菌的治疗中展现了比传统方案更强的杀菌能力^[16-17]。阿维巴坦能有效抑制 KPC、OXA-48 等碳青霉烯酶,恢复头孢他啶活性,与多黏菌素联合可能产生协同作用,从而更有效地清除病原体^[18]。这一点从实验结果中 CAZ/AVI 组的 WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、IL-10 等炎症指标显著低于对照组得到进一步印证。感染性炎症反应指标的下降表明病原体控制更为有效,机体炎症反应得到缓解,提示该联合方案在减少全身炎症反应综合征程度方面具有优势,这对于防止感染向脓毒症甚至脓毒性休克进展具有重要意义。进一步的分组分析结果显示,有效组患者的年龄较低,APACHE II 评分和 SOFA 评分也显著低于无效组,提示年轻患者和基础病情较轻者更容易从 CAZ/AVI 联合多黏菌素治疗中获益。有效组中接受 CRRT 的比例低于无效组,提示 CRRT 的需求在一定程度上反映了患者的病情严重程度和肾功能损害程度,而肾功能损伤不仅影响药物清除,还可能加重多黏菌素的毒副作用,从而削弱整体疗效。另一方面,用药疗程的长短也是影响疗效的关键因素,本研究发现有效组的用药疗程更长,提示足够的疗程对于实现病原体彻底清除、避免耐药菌复发至关重要。Logistic 回归分析进一步明确了 APACHE II 评分、SOFA 评分、接受 CRRT、用药疗程以及是否接受 CAZ/AVI 联合多黏菌素治疗是 CRO 肺部感染疗效的重要影响因素。这一结果不仅从统计学上验证了临床观察的可靠性,也为后续临床实践提供了参考。高 APACHE II 和 SOFA 评分意味着患者病情危重,治疗反应差^[19-20];接受 CRRT 提示合并严重肾功能损害,预后不良;较短的用药疗程可能导致细菌未被完全清除而影响疗效;而联合应用 CAZ/AVI 与多黏菌素则显著提高了成功率。这一系列因素说明,CRO 肺部感染的治疗效果是多维度因素综合作用的结果,药物选择固然重要,但患者个体化特征和综合管理同样不可忽视。

综合上述分析,本研究结果提示 CAZ/AVI 联合多黏菌素在治疗 CRO 肺部感染中展现出较为显著的临床优势,尤其在细菌清除、炎症控制及整体疗效方面优于传统方案。然而,本研究仍存在一定的局限性:首先,这是一项单中心、回顾性研究,样本量相对有限,可能影响结果的普适性;其次,本研究随访周期较短,未能充分评估联合治疗的长期生存获益、复发率及潜在的远期毒副作用;此外,研究未纳入对特定耐药基因型(如金属 β 内酰胺酶)与治疗反应之间关联的深入分析,这可能影响治疗方案选择的精准性。未来的研究应进一步开展多中心、前瞻性、大样本的随机对照试验,并延长随访周期,以更全面地评估 CAZ/AVI 联合多黏菌素对患者长期预后及复发风险的影响。同时,应结合药代动力学/药效学监测与分子耐药机制检测,优化联合给药方案,探索基于病原菌特征和患者个体情况的精准治疗策略,以期在 CRO 肺部感染这一临床难题中取得更安全、更有效的突破。

参考文献:

- [1] AURILIO C, SANSONE P, BARBARISI M, *et al.* Mechanisms of action of carbapenem resistance [J]. *Antibiotics*, 2022, 11 (3): 421.
- [2] MANCUSO G, DE GAETANO S, MIDIRI A, *et al.* The challenge of overcoming antibiotic resistance in carbapenem - resistant Gram - negative bacteria: "Attack on Titan" [J]. *Microorganisms*, 2023, 11 (8): 1912.
- [3] 张丹丹,冯婷婷,杨翠翠,等. 多黏菌素 E 甲磺酸钠治疗碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染效果观察 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2024, 38 (10): 1063—1068.
- [4] 余建华,曹澜馨,张恺,等. 多黏菌素 E 单纯雾化对耐碳青霉烯类革兰阴性菌(CRO)重症肺炎的疗效观察:一项单中心回顾性队列观察性研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2023, 32 (8): 1066—1069.
- [5] 韩静,寿好长,段学光,等. 耐碳青霉烯类革兰阴性菌对头孢他啶/阿维巴坦的耐药性及产酶表型分析 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2023, 30 (11): 1825—1830.
- [6] 杨琤瑜,李敏静,周基安,等. 头孢他啶/阿维巴坦在治疗碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌感染的高龄医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎患者中的临床应用经验 [J]. *老年医学与保健*, 2022, 28 (5): 1086—1092.
- [7] 《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.
- [8] 孙志辉,杨伟,刘秦勤,等. 重症急性胰腺炎并发腹腔感染耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌类型及影响因素分析 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2024, 19 (4): 454—458.
- [9] 陈永生,付斌,郑永先,等. 多药耐药革兰阴性菌感染脓毒症患者 TLR4 及内毒素变化与病情发展的关系 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32 (23): 3542—3546.
- [10] XU C, ZENG F, HUANG Y, *et al.* Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam combination therapy for severe hospital - acquired pulmonary infections caused by carbapenem - resistant and difficult - to - treat *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2024, 63 (1): 107021.
- [11] RANDO E, NOVY E, SANGIORGI F, *et al.* A systematic review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of novel beta - lactams and beta - lactam with beta - lactamase inhibitor combinations for the treatment of pneumonia caused by carbapenem - resistant Gram - negative bacteria [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2024, 64 (3): 107266.
- [12] 任俊丽,彭芳辰,周煊平,等. 替加环素不同联合治疗方案治疗耐碳青霉烯鲍氏不动杆菌肺炎的临床疗效及安全性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34 (1): 18—22.
- [13] LU D, MAO W. Efficacy and safety of intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of multidrug - resistant Gram - negative bacterial pneumonia: a systematic review and Meta - analysis [J]. *Heliyon*, 2023, 9 (5): e15774.
- [14] 毛娇娇,曹国文,朱珠,等. 头孢他啶阿维巴坦钠治疗碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌感染的疗效与安全性 [J]. *中国药房*, 2023, 34 (16): 1984—1988.
- [15] 游翔,黄小婷,吴朝晖,等. 头孢他啶阿维巴坦治疗碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌感染患者的真实世界研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45 (2): 203—208.
- [16] 张文震,邓雅杰,胡火利,等. 头孢他啶/阿维巴坦耐药 CRKP 临床分离菌株的分子流行病学特征 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2025, 35 (5): 641—646.
- [17] SON J, KIM S, PORSUK T, *et al.* Clinical outcomes of colistin methanesulfonate sodium in correlation with pharmacokinetic parameters in critically ill patients with multi - drug resistant bacteria - mediated infection: A systematic review and Meta - analysis [J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2024, 17 (5): 843—853.
- [18] 陈熙元,王紫玲,宋爽,等. 耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌对头孢他啶/阿维巴坦耐药机制的研究 [J]. *中国感染控制杂志*, 2024, 23 (11): 1365—1372.
- [19] WEI Z, ZHAO L, YAN J, *et al.* Dynamic monitoring of neutrophil/lymphocyte ratio, APACHE II score, and SOFA score predict prognosis and drug resistance in patients with *Acinetobacter baumannii* - calcoaceticus complex bloodstream infection: a single - center retrospective study [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2024, 15: 1296059.
- [20] GATTI M, RINALDI M, TONETTI T, *et al.* Comparative Impact of an Optimized PK/PD Target Attainment of Piperacillin - Tazobactam vs. Meropenem on the Trend over Time of SOFA Score and Inflammatory Biomarkers in Critically Ill Patients Receiving Continuous Infusion Monotherapy for Treating Documented Gram - Negative BSIs and/or VAP [J]. *Antibiotics*, 2024, 13 (4): 296.

(本文编辑:冀希炜 收稿日期 2025 - 11 - 13)