

· 指南 ·

编者按:针对碳青霉烯类耐药革兰阴性菌的严峻问题,我国 32 位多学科专家依据 WHO 推荐的标准和流程,制定了此指南,并于 2023 年 8 月在国际刊物 *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 发表。为了让我国广大专业人员更好的阅读及理解本指南,中文版在《中国感染与化疗杂志》发表。

碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的诊断、治疗及防控指南

曾 玫¹, 夏 君^{2,3}, 宗志勇⁴, 施 毅⁵, 倪语星⁶, 胡付品⁷, 陈轶坚⁷, 卓 超⁸, 胡必杰⁹, 吕晓菊⁴, 李家斌¹⁰, 刘正印¹¹, 张 菁⁷, 杨文杰¹², 杨 帆⁷, 杨启文¹³, 周 华¹⁴, 李 昕¹⁵, 王建华¹⁶, 黎毅敏¹⁷, 任建安¹⁸, 陈佰义¹⁹, 陈德昌²⁰, 吴安华²¹, 管向东²², 瞿介明²³, 吴德沛²⁴, 黄晓军²⁵, 邱海波²⁶, 徐英春¹³, 俞云松²⁷, 王明贵⁷

摘要:碳青霉烯类耐药革兰阴性菌(CRGNB)的广泛播散是一个全球性的公共卫生问题。CRGNB 临床分离株通常呈现广泛耐药或全耐药,对其感染的抗菌治疗方案有限、死亡率高。由感染病临床诊疗、临床微生物、临床药理、医院感染控制及指南方法学等多学科专家组成的指南制定小组,根据现有科学证据制定了本临床实践指南,以解答有关 CRGNB 检测、抗菌治疗及感染预防控制的系列临床优先问题。本指南聚焦于碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌、碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌和碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌,从当前临床实践的角度提出 16 个临床问题,采用人群、干预、对照及预后(population, intervention, comparator, outcomes, PICO)格式转换为研究问题,全面收集和综合分析相关研究证据。采用推荐的分级、评估、制定与评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)方法评估相应于干预措施的证据体质量、效益及风险,从而制定推荐意见或建议。随机对照临床试验及系统评价获得的结果被优先用于治疗相关临床问题的推荐证据。在缺乏随机对照临床试验的情况下,观察性研究、非对照研究和专家意见被考虑作为补充证据。推荐意见分为强推荐或弱推荐(有条件推荐)。结合中国的临床实践经验,本指南同时提出实施建议,便于指南推荐意见的临床实施。本指南对耐药菌感染诊疗相关的临床医师等多学科专业人员具有参考价值。

基金项目:国家自然科学基金(81991531);国家重大疾病多学科合作诊疗能力建设(3030248002)。

作者单位: 1. 复旦大学附属儿科医院感染传染科, 国家儿童医学中心, 上海 200032;
2. 宁波诺丁汉 GRADE 中心, 中国宁波诺丁汉大学;
3. 英国诺丁汉大学医学院寿命与人口健康;
4. 四川大学华西医院感染中心;
5. 南京大学医学院附属金陵医院呼吸与重症医学科;
6. 上海交通大学医学院附属瑞金医院临床微生物科;
7. 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 国家卫健委抗生素临床药理重点实验室;
8. 广州医科大学附属第一医院感染科, 国家呼吸病重点实验室;
9. 复旦大学附属中山医院感染科、感染控制科;
10. 安徽医科大学第一附属医院感染科;
11. 中国医学科学院北京协和医院感染科;
12. 天津市第一中心医院感染科;
13. 中国医学科学院北京协和医院检验科;
14. 浙江大学医学院附属第一医院呼吸和重症医学科;
15. 长沙市第三医院药学部;
16. 新疆医科大学第一附属医院药学部;
17. 广州医科大学附属第一医院重症医学科, 国家呼吸

病重点实验室;

18. 南京大学医学院附属金陵医院普外科研究所;
19. 中国医科大学附属第一医院感染科;
20. 上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科;
21. 中南大学湘雅医院感染控制中心;
22. 中山大学附属第一医院重症医学科;
23. 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与重症医学科;
24. 苏州大学附属第一医院血液科;
25. 北京大学人民医院北京造血干细胞移植重点实验室;
26. 东南大学附属中大医院重症医学, 江苏省重症医学重点实验室;
27. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院感染科。

共同第一作者简介: 曾玫(1970—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 主要从事儿童感染性疾病和疫苗应用研究;

夏君(1980—), 女, 博士, 高级研究员, 博士生导师, 主要从事循证医学方法学以及证据整合与卫生决策研究。

共同通信作者: 王明贵, E-mail: mgwang@fudan.edu.cn;

俞云松, E-mail: yvys119@163.com;

徐英春, E-mail: xycpumch@139.com。

中图分类号: R515, R44, R45 文献标识码: C 文章编号: 1009-7708(2024)02-0135-17
DOI: 10.16718/j.1009-7708.2024.02.002

Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli

ZENG Mei, XIA Jun, ZONG Zhiyong, SHI Yi, NI Yuxing, HU Fupin, CHEN Yijian, ZHUO Chao, HU Bijie, LÜ Xiaojun, LI Jiabin, LIU Zhengyin, ZHANG Jing, YANG Wenjie, YANG Fan, YANG Qiwen, ZHOU Hua, LI Xin, WANG Jianhua, LI Yimin, REN Jian'an, CHEN Baiyi, CHEN Dechang, WU Anhua, GUAN Xiangdong, QU Jieming, WU Depei, HUANG Xiaojun, QIU Haibo, XU Yingchun, YU Yunsong, WANG Mingguai (Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, Shanghai 200032, China)

1 前言

碳青霉烯类耐药革兰阴性菌(carbapenem-resistant gram-negative bacilli, CRGNB)在世界范围内广泛传播已成为全球面临的公共卫生问题。2017年世界卫生组织(WHO)在全球迫切需要新型抗生素研发的优先耐药病原菌列表中,将碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriales*, CRE)、碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)和碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)列为“极高优先级别”(critical priority)耐药菌^[1]。大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌被列为耐药相关死亡的6种首要病原菌中的4种革兰阴性菌,CRAB和碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* CRKP)是七大多重耐药(multi-drug resistance, MDR)或广泛耐药(extensive drug resistance, XDR)病原菌之一,每种耐药菌于2019年均导致全球5万以上感染患者死亡^[2]。中国细菌耐药监测数据显示,大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是最常见的临床分离菌前5位中4位,近十余年CRGNB检出率呈现明显上升趋势,CRKP检出率从2005年的3%上升至2021年的23.1%,CRAB检出率从31.0%上升至71.5%^[3-4]。虽然CRPA检出率从36.8%下降至23.0%,但是仍然维持较高水平^[4]。

CRGNB通常对抗菌药物呈广泛耐药甚至全

耐药,所致感染可以选用的抗菌药物非常有限,医疗负担重,病死率高^[5]。近年来一些用于治疗CRGNB感染的新型抗菌药物在国际上获批使用,但是在我国上市滞后,临床可选的抗菌药物相对较少,在我国CRGNB感染的治疗面临更大的困境。CRGNB感染多发生于住院患者,加强耐药菌医院感染防控对CRGNB的控制具有重要作用。针对XDR革兰阴性菌感染这一棘手的临床问题,2016年与临床感染病诊疗相关的我国多学科专家编写了《广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制:中国专家共识》,该共识以中文及英文同时发表,对XDR革兰阴性菌的临床诊治及防控起到较好的指导作用^[6-7]。此次制定的临床实践指南(clinical practice guideline, CPG)是在2016年版共识的框架基础上进行更新,更为聚焦于CRGNB感染的临床问题。采用WHO推荐的标准和流程,应用国际公认的分级、评估、制定与评价(grading of recommendations, assessment, development and evaluation, GRADE)方法和框架制定本指南,推荐意见形成的证据更为充分。本指南整合了现有的证据和新进展,制定推荐意见或建议,以解决有关CRGNB感染的诊断、治疗和控制的一系列临床优先问题。

2022年,美国感染病学会^[8-9]、欧洲临床微生物与感染病学会^[10]和中国台湾感染病学会^[11]相继发布了关于MDR革兰阴性菌包括CRGNB治疗的指南或指引意见。与这几个指南或指引意见相比,本指南包含了与CRGNB诊疗相关的更广泛内容,除抗菌治疗外,尚涉及与诊断(抗菌药物

敏感性测定和协同试验、碳青霉烯酶检测)、治疗药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM)和感染预防控制相关的人群、干预、对照及预后(population, intervention, comparator, outcomes, PICO)问题及推荐意见。对于治疗部分临床研究报道的数据,进行了系统评价和荟萃分析,比较各种治疗方案的疗效和安全性。

中华医学会细菌感染和耐药防治分会、国家卫生健康委员会抗菌药物临床应用与耐药评价专家委员会、中国医药教育协会感染疾病专业委员会和中国临床实践指南联盟方法学专业委员会联合组织并成立指南编写专家组,制定本指南。本CPG旨在为耐药菌诊疗相关的临床医师及相关专业人员提供参考。

2 方法学

2.1 指南制定组(guideline development group, GDG)成员

GDG成员由全国与CRGNB感染诊断、治疗及防控相关的32位多学科临床专家组成,涉及感染、重症、呼吸、血液、儿科、外科、临床微生物学、临床药理学和感染控制专业。根据指南国际网络(Guideline International Network, GIN)所列原则,GDG成员的利益冲突用标准结构化表格收集和评估。所有GDG成员都声明不存在个人潜在的财务和专业利益冲突,方可被批准全程参加指南的制定。中国临床实践指南联盟(China Clinical Practice Guideline Alliance, GUIDANCE)提供方法学和系统评价技术支持。本CPG在GIN网站上注册(<https://guidelines.ebmportal.com/node/69996>)。

2.2 指南制定

本CPG根据WHO推荐的流程制定,使用GRADEpro指南开发工具(www.grade.org)构建证据概要表和证据到决策的框架,总结系统评价的结果,以制定临床推荐意见^[12]。GRADE系统根据证据体的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚,将证据质量分为高、中、低和极低四个水平^[12]。证据体质量是制定最终推荐意见的考虑因素,同时考虑医学干预的利弊平衡、利益相关者的价值观和偏好、成本效益、可接受性和可行性。推荐意见分为强推荐和弱推荐(有条件推荐)。医学干预的利弊差别越大,证据质量越高、价值观念与偏好越清晰越趋同、成本效益

越小,则越应该考虑强推荐;反之则应考虑弱推荐(有条件推荐)^[13]。在做出强推荐时,使用“推荐”,而做出弱推荐或者有条件推荐时,使用“建议”。

GDG成员通过讨论确定了16个优先临床问题,利用PICO格式将这些问题转化为研究问题,然后开展系统评价。6位GDG核心成员与方法学专家和系统评价团队进行了5次线上讨论,制作了16个系统评价,全面回顾和详细评估每个PICO问题的研究证据,通过讨论和投票对推荐建议达成共识,初步形成推荐意见。推荐意见初稿通过问卷投票的方式提交给其他26位GDG成员进行审阅和评议,全体GDG就推荐意见及其实施建议达成共识。每一条推荐意见需获取至少80%的支持票计为通过。

2.3 证据合成

系统评价团队于2021年3月系统全面地检索了PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library数据库,同时手工检索相关系统评价中纳入的研究,以及GDG成员进一步提供的关键研究(已发表或未发表),以最终确认符合纳入标准的研究。2022年12月进行了最后一次文献检索和更新。

系统评价员两人一组独立进行文献筛查和数据提取,若遇分歧,则由第三位系统评价员协助解决。对于治疗类临床问题,优先纳入系统评价或者随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的研究证据,当RCT证据缺乏或证据质量极低时,补充纳入观察性研究、非对照研究证据、专家举证。采用Cochrane偏倚风险评估工具(RoB, 1.0版)对纳入的RCT进行质量评价;采用纽卡斯尔-渥太华量表8对纳入的观察性研究(队列研究)进行质量评价;采用美国国立卫生研究院的偏倚风险评估工具,对自身前后对照研究进行质量评价。对于对照研究或者RCT,使用RevMan 5.3软件采用固定效应模型进行荟萃分析;对于非对照单臂研究,使用R 4.0.2软件采用随机效应模型进行数据合并。二分类结局的效应值采用风险比(RR)及其95%可信区间(CI);连续性结局的效应值采用均值差(MD)及其95%CI。进行荟萃分析前,充分考虑研究间的临床和方法学异质性,针对不能合并的研究结果进行描述性分析。当卡方检验 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50%$,则认为荟萃分析结果具有统计学异质性,需进行亚组分析,寻找异质性的来源。

3 推荐意见

GDG 确定了 16 个在 CRGNB 感染的临床诊治与防控中关键且普遍的临床问题, 包括 3 个 CRGNB 的实验室检测问题, 10 个抗菌治疗问题, 3 个感染预防控制问题。下面分别予以详细叙述。

3.1 CRGNB 的实验室检测

某些用于 CRGNB 感染的新抗菌药物尚未纳入常规药敏试验检测, 限制了抗菌药物的选择。在临床微生物学科的协助下, 开展 CRGNB 菌株的最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC) 测定、快速检测碳青霉烯酶基因型、开展联合药敏测定, 可指导 CRGNB 感染的精准抗菌治疗。

PICO 1. CRGNB 是否有必要开展 MIC 测定?

推荐意见: 对于治疗 CRGNB 感染的常用抗菌药物如碳青霉烯类、头孢他啶-阿维巴坦、头孢洛扎-他唑巴坦、亚胺培南-西司他丁-雷利巴坦、美罗培南-韦博巴坦、头孢地尔、替加环素、依拉环素、多黏菌素和磷霉素等, 尽可能测定 MIC (弱推荐, 低质量证据)。参考 CLSI 或 EUCAST 文件的要求, 建议首选采用肉汤微量稀释法 (broth microdilution, BMD)、琼脂稀释法或 E 试验方法。虽然目前多数自动化药敏系统测得的结果亦为 MIC 值, 但测定的浓度范围较窄, 一定程度影响其临床应用。

实施建议: ①在不具备采用上述推荐方法测定抗菌药物 MIC 值的医疗机构, 可采用其他 MIC 测定方法; ②对于危重感染, 可在 MIC 测定的同时启动经验性抗菌治疗; ③对于磷霉素的 MIC 测定, 推荐琼脂稀释法补充葡萄糖-6-磷酸, 而不推荐 BMD。

证据总结: 纳入 5 项研究, 比较了多个检测方法与 BMD 用于 CRGNB 药物敏感性检测的准确度。一项欧洲多中心研究显示, 相对于 BMD 检测方法, EUCAST 纸片扩散法对于鉴定 CRE 具有较高的可靠性, 但对于美罗培南 MIC < 1 mg/L 的 CRE 菌株存在漏检的可能; 半自动仪器 VITEK 2 及 Phoenix 检测获得的美罗培南 MIC 高于 BMD, 存在较高的大误差 (假耐药, 分别为 26% 及 14%); E 试验等 MIC 梯度法检测 CRE 具有较高的一致性 (73%) 和较低的大误差 (7%)^[14]。一项美国研究显示, 基于碳青霉烯酶基因型确定的 CRE 菌株, BMD、E 试验、纸片扩散法检测 CRE (74 株) 对头孢他啶-阿维巴坦药敏的分类一致性分别为 99%、97% 和

77%, 提示 E 试验与 BMD 具有较高的一致性, 明显优于纸片扩散法^[15]。另一项美国研究显示, 纸片扩散法检测铜绿假单胞菌对美罗培南的敏感性与 VITEK 2 具有较高的一致性^[16]。一项中国研究显示, 对于 CRE 菌株, 琼脂稀释法 (96%)、E 试验 (88%) 和 Phoenix 法 (93%) 与 BMD 测定替加环素药敏具有较高的一致性^[17]。另一项中国研究显示, 对于 CRKP, E 试验 (96.7%) 和改良纸片扩散法 (96.5%, 在纸片上加含有 175 μg EDTA 的复敏液) 与 BMD 测定替加环素药敏有较高的一致性; 对于 CRAB, 纸片扩散法 (87.3%) 和改良纸片扩散法 (91.0%) 与 BMD 比较具有较高的一致性^[18]。

推荐理由: ① MIC 测定方法能更准确地检测 CRGNB 菌株对抗菌药物的敏感性, 检测结果会直接影响临床医师对治疗药物的选择。②虽然没有直接的研究证据表明 MIC 结果对病死率等临床终点指标获益的影响, 但是准确的 MIC 数值对临床抗菌药物的选择及个体化用药具很好的指导作用, GDG 认为 MIC 准确药敏结果通常会改善临床结局。③虽然 BMD 方法检测 MIC 最为认可, 但该方法操作较复杂, 在全国医疗机构开展的可行性存在差异; 也可采用准确性相对较高的琼脂稀释法及 E 试验方法, 自动化药敏系统检测法的相对准确度较低, 但是使用便捷, 也可作为替代方法。

PICO 2. 是否有必要开展 CRE 分离株的碳青霉烯酶检测 (包括表型和基因型检测)?

推荐建议: 建议有条件的医疗机构, 对 CRE 分离株开展碳青霉烯酶表型或基因型的检测, 尤其在不能获得头孢他啶-阿维巴坦等新型 β 内酰胺酶抑制剂复方制剂等抗菌药物的药敏试验结果时, 更有必要 (弱推荐, 低质量证据)。

实施建议: 在可能的情况下, 建议优先采用基因型检测, 在不具备开展碳青霉烯酶基因检测条件的医疗机构, 建议采用碳青霉烯酶表型检测方法。

证据总结: 纳入 4 项研究, 比较了 CRE 分离株中碳青霉烯酶表型检测及分子基因检测的灵敏度和特异度。基于全基因组测序确定 CRE 菌株, RT-PCR (98.0%)、Carba NP 法 (95.9%) 检测 CRE 均具有很高的灵敏度, 两者检测的特异度均为 100%, 耗时 3 h 以内^[19]。在 60 株 CRGNB 中, 用改良 Hodge 试验和联合纸片法 (combined disc

test, CDT) 检出产碳青霉烯酶菌株分别为 47 株及 48 株, 用普通 PCR 检测碳青霉烯酶基因 NDM-1 和 KPC 阳性菌株 44 株, 用环介导等温扩增 (LAMP) 分子检测 NDM-1 和 KPC 阳性菌株 48 株, 灵敏度和特异度与 CDT 一致, 可以在 2~3 h 完成检测^[20]。CDT (美罗培南纸片加 3-氨基苯硼酸或 EDTA) 检测单产 KPC 或金属酶菌株的灵敏度均为 100%, 检测同时产 KPC 和金属酶菌株的灵敏度为 96.8%, 检测产 KPC 菌株的特异度为 98.8%^[21]。在最近一项包括 247 株 CRE 分离株的研究中, CDT、改良碳青霉烯灭活法 (mCIM) /EDTA-改良碳青霉烯灭活法 (eCIM)、NG-Test CARBA 5 (CARBA) 和显色免疫测定法 (CDI) 的表型结果与 PCR 基因检测的一致性分别为 94%、95%、98% 和 99%。然而, CDT 不能准确检测产 IMP 菌株, 对碳青霉烯酶检测的特异度低 (79%), 对金属酶检测的阴性预测值低 (55%), 灵敏度低 (88%)。CARBA 和 CDI 的灵敏度和特异度均高于 CDT 和 mCIM/eCIM, 但 CDI 无法检测出 IMP-8^[22]。以上研究提示, 各种碳青霉烯酶表型检测方法的灵敏度和特异度高, 与基因型检测的结果一致性高。因而, 在资源有限的实验室, 推荐使用 CDT 和 mCIM 检测 CRE 的碳青霉烯酶表型。

推荐理由: ① CRE 绝大多数产碳青霉烯酶, 检测碳青霉烯酶表型或基因型预测细菌对碳青霉烯类敏感性的价值高。因此, GDG 对碳青霉烯酶表型 / 基因型检测改善临床结局有高度信心。②碳青霉烯酶基因型和一些表型检测具有快速准确的特点, 可以早期指导临床抗菌药物选择。

PICO 3. CRGNB 感染治疗是否应该开展联合药敏试验?

推荐意见: 联合药敏试验可能有助于 CRGNB 感染精准抗菌治疗方案的制定, 尤其在临床用药选择有限 (如: 常规药敏试验提示无可选治疗药物或治疗选择非常有限、单一抗菌药物疗效不佳) 的情况下, 推荐使用。在有条件的单位, 建议开展联合药敏试验, 以筛选合适的联合治疗方案 (有条件推荐, 低质量证据)。

实施建议: 联合药敏试验不是临床微生物室常规开展的检测项目, 建议临床医师与实验室充分沟通后, 提出联合药敏试验申请。可根据所在医院的实验条件, 选择合适的联合药敏试验方法。有条件的情况下, 首选棋盘法联合药敏试验, 次选纸片洗脱法、MIC 条交叉或堆叠法联合药敏试

验方法。

证据总结: 一篇包括 136 项研究的系统评价显示, 基于时间杀菌曲线或药代动力学 / 药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 模型研究, 以多黏菌素和 / 或碳青霉烯类药物为基础的抗菌药物联合 (联合替加环素、磷霉素、阿米卡星等) 对 CRAB、CRKP、CRPA 具有良好协同作用, 明显增强杀菌活性并降低耐药菌的产生, 提示联合药敏试验对于 CRGNB 感染临床抗菌方案的制定具指导作用^[23]。1 项研究对头孢他啶-阿维巴坦和氨曲南联合对 CRE 和 CRPA 抗菌活性的方法学进行了比较, 参照改良 BMD 方法, 准确性、重复性最好的方法是肉汤纸片洗脱和 MTS (MIC test strips) 条堆叠或交叉, 灵敏度和特异度均为 100%, 其次是 E 试验条交叉或堆叠, 特异度均为 100%, 灵敏度分别为 95.8% 和 87.5%, 常规药敏纸片堆叠法虽然特异度为 100%, 但灵敏度仅为 42.7%; MTS 条检测的分类一致性优于 E 试验条, 重大误差低于 E 试验条。此研究提示, 肉汤纸片洗脱法在资源有限的实验室具有较好的开展价值^[24]。在另外 4 项研究中, 采用不同的联合药敏试验方法检测抗菌药物联合对 CRE、CRPA、CRAB 的体外抗菌活性, 结果显示一些单药耐药的抗菌药物与其他药物联合对 CRGNB 具有较好的体外协同作用^[25-28]。然而, 1 项研究显示多黏菌素和美罗培南的体外协同作用在治疗严重 CRGNB 感染时, 没有转化为临床获益^[29]。

推荐理由: ①联合药敏试验可用于检测联合用药对 CRGNB 的体外抗菌活性和协同效应, 可指导临床选择有效的抗菌药物联合方案。②不同的联合药敏检测方法的一致性有差异, 棋盘法是最佳的标准方法, 根据可量化的 FIC 值判断协同性高低, 但操作繁琐。时间杀菌曲线准确度高, 但操作很繁琐且耗时, 不便于临床应用。肉汤纸片洗脱法、MIC 条交叉或堆叠法的敏感性及特异性均较高, 操作较为简便; 纸片堆叠法灵敏度低。③ GDG 对联合药敏检测的准确度有中等程度的把握, 认为检测结果可为临床医师优化抗菌方案提供参考。

3.2 CRGNB 感染的抗菌药物治疗

正确选用有效的抗菌药物、制定合适的给药方案对提高 CRGNB 感染的临床疗效、降低不良反应起到关键的作用。此部分着重对用于 CRGNB 治疗的主要抗菌药物包括多黏菌素类 (静脉及雾

化吸入)、头孢他啶-阿维巴坦、替加环素及其他新四环素衍生物、舒巴坦及含舒巴坦复方制剂、氨基糖苷类和磷霉素等,特别是包含这些抗菌药物的联合治疗方案在治疗 CRGNB 感染中的疗效和安全性进行证据收集和分析,形成抗菌治疗推荐意见。

PICO 4. 多黏菌素联合用药治疗 CRGNB 感染的疗效和安全性是否优于多黏菌素单药治疗?

推荐意见: CRGNB 感染患者在接受多黏菌素治疗时,推荐优先选择联合用药(强推荐,中等质量证据)。

实施建议: ①多黏菌素治疗过程中应注意肾功能监测,有条件单位应进行 TDM; ②尽量避免与具有耳、肾毒性的药物联用; ③对于 CRE,如果美罗培南 MIC \leq 8 mg/L,对于 CRAB,如果美罗培南 MIC \leq 32 mg/L,建议可用多黏菌素与美罗培南联合治疗,并延长美罗培南每次静脉滴注时间至 3 h^[10-11]; ④多黏菌素类的剂量有多种表述方式,要注意正确的换算。多黏菌素甲磺酸盐(colistin methanesulfonate, CMS)的剂量单位有两种表示方法:国际单位(U)和多黏菌素 E 基质(colistin base activity, CBA),CBA 用 mg 数表示(是一个活性单位,不是质量单位),剂量换算:100 万 U \approx 80 mg 质量的 CMS \approx 33 mg CBA。硫酸多黏菌素 B:1 mg \approx 1 万 U,硫酸多黏菌素 E:1 mg \approx 2.27 万 U。

证据总结: 纳入 6 项 RCT 研究($n=876$),比较 CMS 联合用药和 CMS 单药治疗 CRGNB 感染的临床疗效,包括 2 项 CRAB 引起的呼吸机相关肺炎(VAP)(CMS 联合利福平或氨苄西林-舒巴坦)^[30-31],CRKP 引起的医院获得性肺炎(HAP)/VAP(联合美罗培南)^[32],CRAB 感染(联合磷霉素,78.7%为肺炎,其次为血流感染、尿路感染等)^[33],广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)感染(联合利福平,77.5%为 HAP/VAP、20.1%为血流感染等)^[34],CRAB/CRPA 或 CRE 引起的感染(联合美罗培南,51.0%为 HAP/VAP、42.6%为血流感染等)^[35]。

相比 CMS 单药治疗,每 1 000 例接受联合用药的患者中,可能会平均少 14 例死亡($n=779$,RR=0.97,95%CI 0.84~1.13,中等质量证据)^[30-31, 33-35],很可能会平均少 119 例治疗失败($n=578$,RR=0.82,95%CI 0.72~0.93,中等质量证据)^[30-33, 35],可能平均少 74 例病原清除失败率

($n=779$,RR=0.81,95%CI 0.67~0.98,低质量证据)^[30-31, 33-35],很可能病原清除时间更短^[30]。CMS 联合用药和 CMS 单药治疗无明显的肾毒性和肝毒性差异^[30, 32-34]。一项研究报告 CMS 联合美罗培南治疗与 CMS 单药治疗相比,轻度肾衰竭的发生率降低(20%对 30%),而腹泻发生率增加(27%对 16%)^[35]。1 项关于 XDRAB 感染的 RCT 研究显示两组间住院时间无显著差异^[34]。

一项荟萃分析显示,在治疗 CRAB 肺炎时,CMS 单药治疗与联合治疗在临床治愈、微生物治愈和死亡率方面没有差异。但在各种治疗方案中,CMS 与碳青霉烯类联合治疗在提高临床治愈率(91.7%)方面排名第一,在微生物治愈率(68.7%)方面排名第二^[11]。

多黏菌素与碳青霉烯类联合在 CRGNB 感染治疗中的应用存在一些争议。最近的两个指南^[10-11]和一个指引建议^[9]对这种组合的推荐意见附加了具体条件。两个指南都推荐当美罗培南 MIC \leq 8 mg/L 时使用多黏菌素与碳青霉烯类联合治疗 CRE 感染,并使用大剂量美罗培南延长输注。如果碳青霉烯类 MIC \leq 32 mg/L 但是仍具有体外协同效应,则推荐多黏菌素与美罗培南联合用于治疗 CRAB 感染^[9],治疗 CRAB 引起的肺炎和血流感染^[11],推荐使用 CMS 联合高剂量美罗培南与第三种药物联合治疗中重度 CRAB 感染^[9]。

推荐理由: ①联合用药很可能会比单独用药治疗 CRGNB 感染带来更大的临床获益,可能会降低病死率、治疗失败率和病原清除失败率。②体外联合药敏试验也显示多黏菌素联合用药对 CRGNB 具协同效应^[23]。③基于 CMS 为基础的联合方案已经在一些体外实验中被证明可以防止耐药亚群的出现,但其临床意义需要进一步研究^[36]。

PICO 5. CRGNB 呼吸道感染是否推荐多黏菌素雾化吸入治疗?

推荐意见: 对于 CRGNB 呼吸道感染,建议在静脉应用多黏菌素的同时,使用多黏菌素雾化吸入治疗(弱推荐,低质量证据)。

实施建议: ①临床疗效不理想时,可以考虑在多黏菌素静脉用药的同时给予雾化吸入,通常不单独应用多黏菌素雾化吸入治疗。②目前国内尚无多黏菌素吸入专用制剂,三种多黏菌素静脉制剂都可用于雾化吸入,可以优先选择 CMS。需注意雾化吸入产生的以支气管痉挛为主的不良反应。

证据总结：在 7 项观察性研究 ($n=1\ 177$) 中^[37-43]，比较 CMS 雾化吸入联合静脉用药与 CMS 静脉单用（或与其他抗菌药联用）治疗 VAP/HAP 感染的疗效，耐药菌包括 CRAB/MDRAB、CRPA/MDRPA 和 CRE（主要是 CRKP）/MDRKP^[37-41]。六项观察性研究描述了 CMS 吸入方式^[37-41, 43]。对于自主呼吸患者，采用喷射喷雾器^[37-38, 40]、振网喷雾器^[41]、超声喷雾器^[40]、氧流输送^[39]，对于使用呼吸机支持的患者，采用呼吸机^[39-41]、振动板雾化器^[43]、超声雾化器^[40]。与 CMS 静脉单用相比，每 1 000 个接受 CMS 静脉联合雾化治疗的患者中可能会平均少 50 例病死 ($RR=0.86$, $95\%CI\ 0.69\sim 0.93$)，少 77 例临床治疗失败 ($RR=0.82$, $95\%CI\ 0.70\sim 0.96$)^[37-43]，少 62 例病原清除失败 ($n=607$, $RR=0.84$; $95\%CI\ 0.69\sim 1.03$)^[38, 40-43]。其中 1 项研究显示雾化吸入联合治疗组与单用静脉组相比，VAP 患者的机械通气天数明显缩短 (8 d 对 12 d, $P=0.001$)，联合治疗是临床治愈的独立预测因素^[40]。另 1 项研究显示雾化联合用药组和单用静脉组 HAP 患者的 28 d 插管拔管率无明显差异 (50.6% 对 44.0%)^[37]。但是这些证据质量都是低或极低。

推荐理由：①静脉用药联合雾化吸入的治疗方案可能会降低 CRGNB 呼吸道感染患者的病死率、减少临床治疗失败、减少病原清除失败。②多黏菌素雾化吸入有利于提高肺部组织药物浓度。③多黏菌素雾化吸入临床操作相对简单易行。

PICO 6. 头孢他啶-阿维巴坦治疗产丝氨酸碳青霉烯酶 CRE 感染是否优于其他抗菌方案？

推荐意见：建议优先使用头孢他啶-阿维巴坦治疗产丝氨酸碳青霉烯酶（包括 KPC 和 OXA-48）CRE 感染（弱推荐，极低质量证据）。

实施建议：建议用药前检测 CRE 的产酶类型或头孢他啶-阿维巴坦的药敏。

证据总结：纳入 5 项观察性研究 ($n=592$ 例)，比较头孢他啶-阿维巴坦单独或联合用药与其他联合治疗方案的疗效。耐药菌包括 CRE^[44-46]、CRKP（97% 产 KPC 酶）^[47] 和产 KPC 酶 CRKP^[48]。1 项研究中耐药菌 CRE 基因型明确（61 株中，OXA-48 阳性 62%，KPC 阳性 12%，NDM 阳性 26%）^[46]。感染类型包括血流感染^[46-47] 和多部位感染（血流感染、肺部感染、尿路感染、腹腔感染等）^[44-45, 48]。

相对于其他抗菌治疗方案，每 1 000 例接受头孢他啶-阿维巴坦治疗患者可能会平均少 182 例病

死 ($n=592$, $RR = 0.55$, $95\% CI\ 0.42\sim 0.72$)^[44-48]、少 307 例治疗失败 ($n=247$, $RR=0.49$, $95\%CI\ 0.34\sim 0.70$)^[44, 46-47]、少 52 例复发 ($n=455$, $RR=0.67$, $95\%CI\ 0.39\sim 1.14$)^[44, 46-48]、少 179 例病原清除失败 ($n=127$, $RR=0.37$, $95\%CI\ 0.16\sim 0.83$)^[44, 46]、少 95 例急性肾损伤 ($n=242$, $RR=0.55$, $95\%CI\ 0.23\sim 1.33$)^[45-47]。与对照组相比，头孢他啶-阿维巴坦组平均 ICU 住院时间短（分别为 44.9 ± 7.6 d 和 55.9 ± 7.8 d），但差异无统计学意义^[44]。在这些研究中未观察到头孢他啶-阿维巴坦治疗相关的临床危害。这些证据来自观察性研究，证据体质量低。

推荐理由：①我国 CRE 尤其是 CRKP 绝大多数产 KPC 酶，产 KPC 酶和 OXA-48 酶 CRE 对头孢他啶-阿维巴坦的敏感率近 100%^[49]。②荟萃分析显示，头孢他啶-阿维巴坦可能降低 CRE 感染的病死率和治疗失败风险，可能会缩短 ICU 的住院时间，不良反应发生率低。③虽然头孢他啶-阿维巴坦价格相对高，但有研究证明头孢他啶-阿维巴坦治疗 CRE 血流感染和肺炎是具有成本效用的^[50]。

PICO 7. 头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗产金属酶 CRE 的疗效是否优于其他治疗方案？

推荐意见：建议优先使用头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗产金属酶的 CRE 感染（弱推荐，极低质量证据）。

实施建议：在决定使用头孢他啶-阿维巴坦治疗前，建议有条件的实验室测定 CRE 的产酶类型。

证据总结：氨曲南与头孢他啶-阿维巴坦在体外对产 NDM 和产 KPC 的 CRKP 菌株表现出良好协同作用，氨曲南不易被金属酶水解^[27, 51]。1 项前瞻性研究观察了产金属酶 CRE 引起血流感染患者的治疗结局，52 例接受头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗患者和 50 例接受其他抗菌药治疗患者的 30 d 死亡率分别为 19.2% 和 44% ($P=0.007$)，头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南联合治疗可降低 30 d 病死率 ($HR=0.37$, $95\%CI\ 0.13\sim 0.74$) 和临床治疗失败率 ($HR=0.30$, $95\%CI\ 0.14\sim 0.65$)，可缩短住院时间 ($HR=0.49$, $95\%CI\ 0.30\sim 0.82$)^[52]。另 1 项研究报道 57 例 CRE 感染 (71.9% 为危重症，57.9% 为腹腔感染及 HAP)，其中 40 例 NDM 或 NDM+OXA-48 阳性 CRE 感染患者接受头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南或在此联合基础上再联合多黏菌素或磷霉素治疗，结果治愈率为 77.5%^[53]。两个研究关键指标的证据体质量极低。

推荐理由：①研究显示，头孢他啶-阿维巴坦

联合氨曲南与其他治疗方案相比,降低 CRE 病死率和临床治疗失败率,但证据体的质量极低,GDG 对疗效的把握度有限。②氨曲南联合头孢他啶-阿维巴坦对产生金属酶 CRE 具有良好的体外协同活性。③综合考虑其利弊平衡后,GDG 认为目前头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗的获益很可能大于损害(极低证据质量)。

PICO 8. 替加环素为基础的联合抗菌方案治疗 CRAB 肺部感染的疗效及安全性是否优于多黏菌素为基础的联合?

推荐意见: 建议根据患者的情况,选择替加环素为基础或者多黏菌素为基础的联合抗菌治疗方案治疗 CRAB 引起的肺部感染(弱推荐,极低质量证据)。

实施建议: ①对于 CRAB 肺部感染,以替加环素为基础或以多黏菌素为基础的联合治疗方案各有优缺点,GDG 建议根据患者临床情况确定合适的治疗方案。②建议在用药前测定 CRAB 对替加环素的 MIC 值,有研究显示 $MIC \leq 2$ mg/L 时替加环素治疗成功率较高^[54]。③使用多黏菌素对于肾功能不全患者需权衡利弊,使用替加环素对于肝功能不全患者应谨慎。

证据总结: 纳入 7 项观察性研究($n=745$),评价替加环素为基础相对于 CMS 为基础的方案治疗 CRAB、MDRAB 或 XDRAB 感染。其中 5 项研究均为肺部感染患者^[54-58],2 项研究包括多个部位感染患者,肺部感染分别占 74.5%^[59]及 50.5%^[60]。治疗方案以联合用药为主(替加环素或多黏菌素联合碳青霉烯类、舒巴坦、氨基糖苷类、利福平、米诺环素、多西环素、磷霉素等)。

相对于 CMS 为基础的联合方案,在每 1 000 例接受替加环素为基础的联合治疗的患者中可能会平均多 58 例病死($n=658$, $RR=1.12$, $95\%CI$ 0.95~1.33)、多 90 例临床治疗失败($n=190$, $RR=1.17$, $95\%CI$ 0.91~1.51)^[57-59],可能会平均少 225 例肾毒性($n=383$, $RR=0.23$, $95\%CI$ 0.11~0.46)^[54-55, 58-59]。一项观察性研究显示,病原清除率在替加环素和 CMS 治疗组无显著差异(23%对 30%, $P=0.54$)^[58]。另一项研究报道,替加环素的临床疗效与其对 MDRAB 的 MIC 值有关, $MIC \leq 2$ mg/L 疗效与多黏菌素相仿, $MIC > 2$ mg/L 疗效比多黏菌素低^[54]。有 1 项研究报道,替加环素方案出现恶心、呕吐不良反应发生率明显减少(6.3%对 35.9%, $P=0.025$; $n=55$),但腹痛发生率增加

(18.8%对 2.6%, $P=0.036$; $n=55$),其他不良事件如血小板减少、天冬氨酸转氨酶升高可能会较高,但差异无统计学意义^[59]。这些均为回顾性研究,证据体质量极低。

替加环素抗菌谱广,可达到较高的组织浓度,肺组织浓度是同时期血清浓度的 2 倍^[61]。替加环素被推荐治疗 CRAB、CRE 引起的肺部感染及腹腔感染^[8-11]。依拉环素对 CRAB 和 CRE 的体外抗菌活性比替加环素高 2~8 倍,在肺组织的浓度高于替加环素,不良反应较低,因而依拉环素相比替加环素有优势^[62-63],临床疗效需要进一步研究验证。

推荐理由: ①两种联合治疗方案各有其优缺点。替加环素为基础联合治疗方案可能减少肾毒性等不良反应,但其疗效在数值上低于多黏菌素为基础的联合方案。②目前的临床证据均来自回顾性观察研究,证据体质量极低。③欧洲临床微生物与感染病学会和美国感染病学会指南建议采用包含多黏菌素、替加环素、依拉环素等两种具有体外活性的抗菌联合方案治疗 CRAB 感染^[9-11]。

PICO 9. 对于 CRAB 感染,含舒巴坦的酶抑制剂复方制剂为基础的联合治疗,是否优于其他联合治疗方案?

推荐意见: 建议使用舒巴坦或含舒巴坦的酶抑制剂复方制剂的联合治疗方案治疗 CRAB 感染(弱推荐,低质量证据)。

实施建议: ①临床根据药敏试验结果,以舒巴坦或含舒巴坦的复方制剂为基础,联合替加环素、多黏菌素、多西环素或米诺环素等。②含舒巴坦联合用药不适用于青霉素过敏者。③对于 CRAB 严重感染,舒巴坦剂量可加大至 6.0~9.0 g/d。

证据总结: 纳入 4 项 CRAB 或 MDRAB 所致 VAP 的 RCT 研究($n=142$)^[31, 64-66],3 项为氨苄西林-舒巴坦的联合治疗(联合多黏菌素静脉或雾化吸入、美罗培南),1 项为氨苄西林-舒巴坦单用,对照组为多黏菌素静脉单用或同时联合雾化吸入或联合美罗培南。在每 1 000 例接受含氨苄西林-舒巴坦治疗方案的患者中,可能会平均少 129 例 28 d 病死($RR=0.71$, $95\%CI$ 0.51~1.15),少 140 例治疗失败($RR=0.72$, $95\%CI$ 0.49~1.04),少 255 例病原清除失败($RR=0.49$, $95\%CI$ 0.31~0.77),少 134 例急性肾损伤($n=103$, $RR=0.54$, $95\%CI$ 0.25~1.14)^[64-66]。以上研究均为低质量证据。

1 项国内回顾性研究纳入 210 例 CRAB 血流感

染,结果显示 75 例接受头孢哌酮-舒巴坦治疗患者 28 d 病死率明显低于 135 例接受替加环素治疗患者 (29.3% 对 51.9%, $P=0.001$), 头孢哌酮-舒巴坦联合亚胺培南-西司他丁治疗亚组的病死率明显低于头孢哌酮-舒巴坦单用组 ($P=0.048$)^[67]。1 篇纳入 29 项研究包括 2 529 例患者的系统评价显示,不同抗菌药物方案治疗 MDR/XDRAB 感染的疗效和安全性无明显差异,但是多黏菌素联合含舒巴坦复方制剂相比多黏菌素联合替加环素显示更高的病原清除率,安全性与多黏菌素单用相仿^[68]。另外 1 篇纳入 18 项研究的系统评价显示,高剂量舒巴坦 (≥ 6 g/d) 联合替加环素或左氧氟沙星的临床治愈率和有效率优于其他治疗方案,而多黏菌素联合方案的肾毒性风险高于其他方案^[69]。

推荐理由: ①含舒巴坦联合方案在临床治疗中显示获益。②目前纳入文献中多为氨苄西林-舒巴坦,而中国更常用的是头孢哌酮-舒巴坦,对于后者证据体存在一定程度的间接性,但是我国体外药敏显示鲍曼不动杆菌对头孢哌酮-舒巴坦的耐药率低于氨苄西林-舒巴坦 (2021 年耐药率分别为 48.8% 对 59.1%)^[3-4]。③基于上述考虑,虽然证据体质量低,但是 GDG 认为上述干预效果可能会带来临床获益。

PICO 10. 氨基糖苷类联合治疗是否能提高 CRE 感染的临床疗效?

推荐意见: 在无使用氨基糖苷类禁忌证的 CRE 感染患者,建议使用阿米卡星等氨基糖苷类联合治疗方案 (有条件推荐,极低质量证据)。

实施建议: 氨基糖苷类具有较明显的耳、肾毒性,用药过程中应注意不良反应观察;尽量避免与其他肾毒性药物联合应用。建议有条件的单位,用药期间进行氨基糖苷类血药浓度监测。CRE 对氨基糖苷类不同品种的敏感性可能存在较大的差异,在中国 CRE 对阿米卡星的敏感率明显高于庆大霉素^[4]。应根据当地的药物敏感率数据选择合适的品种。

证据总结: 纳入 9 项 CRE 感染的观察性研究 ($n=608$), 感染类型包括血流感染^[70-74]、尿路感染^[75]、多部位感染 (血流感染、肺部感染、尿路感染、手术部位感染、腹腔内感染、皮肤软组织感染)^[76-78]。氨基糖苷类药物包括庆大霉素 ($n=174$)^[70-77]、阿米卡星 ($n=160$)^[71-72, 76-78]、庆大霉素和阿米卡星 ($n=274$)^[73-75], 主要联合用药包括替加环素、多黏菌素、碳青霉烯类及磷霉素,对照组的抗菌方案

包括以替加环素、多黏菌素、磷霉素等为基础的联合用药。

相对于不含氨基糖苷类的联合治疗方案,在每 1 000 例接受氨基糖苷类联合治疗的 CRE 感染患者中,可能会平均少 59 例病死 ($n=525$, $RR=0.86$, $95\%CI 0.69\sim 1.07$)^[70-74, 76-78], 可能少 417 例临床治疗失败 ($n=84$, $RR=0.41$, $95\%CI 0.25\sim 0.69$)^[75-76]。纳入的研究证据中未报道与含氨基糖苷类联合治疗方案相关的不良事件。上述研究的证据质量极低。

推荐理由: ①氨基糖苷类联合方案治疗 CRE 感染可能会提高治愈率、降低病死率。②氨基糖苷类药物临床可及性好、价廉。③综上考虑,虽然证据体质量极低,但是 GDG 推断,对于无氨基糖苷类药物使用禁忌证的患者,氨基糖苷类联合方案带来的临床获益很可能大于损害。

PICO 11. 静脉用磷霉素联合治疗是否推荐治疗 CRE 感染?

推荐意见: 在 CRE 对磷霉素敏感或与联合药物具有协同抗菌作用情况下,建议采用磷霉素静脉制剂联合用药治疗 CRE 感染 (有条件推荐,极低质量证据)。

实施建议: ①用药前通过药物敏感试验或联合药敏试验确认病原菌对磷霉素敏感或具有协同作用。②高血钠,心、肾功能不全者应避免使用磷霉素。

证据总结: CRKP 对磷霉素的敏感性变异大,文献报道 39%~99%^[79]。*fosA* 基因可能在 CRKP 中普遍存在,导致磷霉素耐药^[27, 80]。即使 CRKP 菌株携带 *fosA* 基因,在体外磷霉素对 CRKP 有协同抗菌活性^[27]。纳入 4 项观察性对照研究 ($n=213$, 其中 1 项研究为新生儿感染)^[70, 81-83], 比较磷霉素联合用药和其他抗菌联合方案治疗 CRKP 感染的疗效,感染类型包括脓毒症、血流感染、尿路感染和多部位感染,主要联合用药为替加环素、多黏菌素、碳青霉烯类。与对照组相比,在每 1 000 例接受磷霉素治疗的 CRKP 感染患者中,可能会平均少 114 例病死 ($RR=0.55$, $95\%CI 0.28\sim 1.10$)^[70, 81-83]。现有的证据体质量极低。

一项意大利研究比较了头孢他啶-阿维巴坦联合磷霉素与联合其他抗菌药物治疗产 KPC 肺炎克雷伯菌引起的血流感染的疗效,研究发现,这两组患者的总死亡率没有差异,而对照组观察到更多新的非血流产 KPC 肺炎克雷伯菌感染,以及更多归因于二次感染的死亡人数^[84]。1 项希腊的观

察性单臂研究纳入 48 例 ICU 的 CRKP 及 CRPA 感染患者（主要包括血流感染和 VAP），接受含磷霉素联合治疗，主要与多黏菌素和替加环素联合，分离菌均对磷霉素敏感，治疗有效率 54.2%，细菌清除率 56.3%，28 d 死亡率 37.5%，主要不良反应为可逆性严重低血钾（15.2%），3 例疗程中出现耐药^[85]。1 项系统评价显示，静脉注射磷霉素的安全性良好，不良反应一般为轻度^[86]。

推荐理由：①磷霉素对 CRKP 有体外协同抗菌活性。②观察性研究证据提示磷霉素联合治疗可能会减少 CRE 感染患者的病死率。证据体质量极低，提示临床获益的把握度低。③磷霉素的不良反应多为可逆性，安全性较好。权衡利弊后，GDG 认为磷霉素联合治疗很可能利大于弊。

PICO 12. CRGNB 感染治疗中，是否需要做抗菌药物的血药浓度监测？

推荐意见：CRGNB 感染患者在接受多黏菌素类、氨基糖苷类、碳青霉烯类等抗菌药物治疗时，建议在有条件的情况下尽可能进行 TDM（弱推荐，低质量证据）。

实施条件：抗菌药物 TDM 在 CRGNB 感染尤其是危重症感染的治疗中有重要的临床价值，建议有条件的医院在下列情况下应尽量开展抗菌药物 TDM：①治疗窗窄的药物，包括多黏菌素和氨基糖苷类药物，剂量或血药浓度的小范围变动即可能导致严重的治疗失败和 / 或药物不良反应^[87]。②器官功能改变如肾功能不全或亢进时，给药剂量难以调整的药物；③感染部位难以达到有效血药浓度，如中枢神经系统感染，重症感染如血流感染及脓毒症。

证据总结：1 篇系统评价纳入 2 项 RCT 和 3 项回顾性比较队列研究，评价碳青霉烯类药物 TDM 对成人重症感染、脓毒症或脓毒症休克患者治疗结局的影响，结果显示 TDM 的开展与获得药物达标浓度及临床治愈率有关（临床治愈定义为降钙素原水平降低 80% 或结局良好且感染临床表现缓解），但与病死率下降未显示相关性（低质量证据）^[88]。在一项含 30 例产 KPC 酶 CRKP 感染的病例报道中，美罗培南对 16 例（53.3%）分离的 CRKP 菌株的 MIC \geq 16 mg/L，接受大剂量持续静脉输注美罗培南联合多黏菌素或替加环素等药物治疗，通过实时 TDM 调整给药剂量，平均治疗 14 d 后的治疗成功率 73.3%，临床疗效与 C_{ss}/MIC 比值 \geq 1 呈显著相关^[89]。此研究提示实时 TDM 可

改善此联合方案治疗 CRKP 感染患者的预后。

2020 年多个国际学会联合发布危重症患者抗微生物药物 TDM 的立场文件，推荐进行氨基糖苷类药物和 β 内酰胺类包括碳青霉烯类的 TDM，不支持也不反对开展多黏菌素类药物 TDM，氨基糖苷类 TDM 可以优化革兰阴性菌引起危重症感染的用药方案，提高疗效，降低肾毒性发生^[90]。一项研究显示，TDM 指导庆大霉素治疗革兰阴性菌感染（ $n=105$ ）治疗组相比非 TDM 治疗组（ $n=127$ ），可以缩短住院时间（20.0 \pm 13.7 d 对 26.3 \pm 31.5 d）、降低病死率（8.6% 对 14.2%）、减少肾毒性（2.8% 对 13.4%）^[91]。

2019 年多黏菌素优化应用的国际共识推荐临床使用多黏菌素类药物需要进行 TDM，可以优化给药剂量、提高临床疗效和降低不良反应^[92]。一项国际多中心研究显示，162 例呈不同肾功能状况的危重症患者接受 FDA 或者 EMA 推荐的多黏菌素 E 治疗剂量用药，达到平均血浆稳态浓度（C_{ss}, avg）的达标率差异大，EMA 推荐剂量的达标率高于 FDA 推荐剂量。对于肌酐清除率 \geq 80 mL/min 的患者，两种推荐剂量获得 C_{ss}, avg \geq 1 mg/L 的达标率只有 65%~75%^[93]。此研究提示对于危重症患者，通过 TDM 调整多黏菌素的个体化给药剂量，以达到有效治疗达标浓度是有必要的。

推荐理由：基于上述证据，TDM 可以及时指导临床精准用药，GDG 成员推断实施 TDM 很可能利大于弊。有条件的单位，尽可能对治疗 CRGNB 感染的主要类别抗菌药物开展 TDM。

3.3 CRGNB 医院感染的预防

CRGNB 感染多为医院获得性感染，有效落实感控措施对 CRGNB 感染的预防控制具有重要作用。此部分着重对 CRE 主动筛查及隔离等集束化措施对 CRGNB 防控的作用，CRE 肠道去定植的作用以及诊疗区域水槽安装位置对 CRGNB 防控的作用进行探讨。

PICO 13. CRE 主动筛查是否有必要？血液肿瘤患者化疗、移植前，是否有必要接受 CRE 筛查？

推荐意见：对下列特定人群，推荐开展 CRE 携带的主动筛查（有条件推荐，低质量证据）：①有 CRE 定植 / 感染病史的患者；②曾与 CRE 定植 / 感染患者居住于同一病室的患者；③预估入住 ICU 大于 2 d 的患者；④进行化疗的血液肿瘤患者、在实体器官及骨髓 / 造血干细胞移植前、粒细胞缺乏伴发热的患者。

实施建议：依据各医疗机构的实际情况、特殊需求和可行性（如 CRE 检出率、检出人群和科室分布、筛查方式方法），决定需要开展主动筛查的特定人群。血小板较低或者有直肠/肛周病变（如脓肿、溃疡）的患者建议采集粪便进行筛查。可以使用选择性培养基进行筛查，在有条件的医疗机构也可使用碳青霉烯耐药基因检测。

证据总结：1 篇系统评价对 17 项符合 EPOC（effective practice and organization of care）标准和中断时间序列设计（interrupted time series, ITS）的研究进行再分析，结果显示包括主动筛查等感染预防控制集束化干预措施可以降低 CRE、CRAB 和 CRPA 感染或定植^[94]。其中 9 项 CRE 研究显示，包括主动筛查在内的系列干预措施明显降低 CRE 感染或定植的发生率[斜率趋势范围： $-0.01 \sim -3.55$ ，水平范围（即刻改变）： $-1.19 \sim -31.80$]。4 项研究显示干预后 CRE 感染率/10 000 患者-天数明显下降（斜率趋势范围 $-0.32 \sim -3.55$ ，水平范围： $-1.19 \sim -31.80$ ）。一项以色列的研究显示，在 CRKP 暴发的医院除了基本的接触预防措施外，对 ICU 患者和从 ICU 转出的患者在住院期间开展每周的肠道 CRKP 主动筛查监测，实施主动筛查干预后 17 个月，高危病房 CRKP 临床感染率降低了 4.7 倍^[95]。现有的证据均来自于观察性研究，偏倚风险相对较高，而且不能完全准确判断有多大比例的临床获益直接与筛查相关，所以证据体存在一定的间接性，关键指标的证据质量极低。

纳入 3 项国内的前后对照研究（ $n=2\ 971$ ）^[96-98]，评价接受造血干细胞移植的血液肿瘤患者、接受化疗或免疫抑制治疗的血液系统疾病患者进行 CRE 筛查（连续性筛查或一次性筛查）对比不筛查的效果。接受了 CRE 主动筛查的每 1 000 例患者中可能会少 13 例 CRE 感染（ $RR=0.47$ ， $95\%CI\ 0.29 \sim 0.77$ ），少 12 例病死（ $RR=0.32$ ， $95\%CI\ 0.16 \sim 0.64$ ）。证据体质量极低。

推荐理由：①虽然各项关键结局指标的证据质量为低或者极低，但 GDG 认为对 CRE 主动筛查的研究比较一致地显示了筛查后 CRE 感染发生率较筛查前有明显的降低，提示可能会带来一定程度的临床获益。②采用常规的方式进行 CRE 主动筛查在大多数的医疗机构均具备良好的可行性和可接受度。③主动筛查会涉及到额外的卫生资源消耗和潜在的黏膜损伤等损害。在我国很多医疗机构中，CRE 携带者的隔离空间非常有限。总体

而言，GDG 一致认为主动筛查获益大于消耗和损害，利大于弊。

PICO 14. 医院内 CRGNB 感染/携带者实施包含隔离在内的集束化管理措施，对 CRGNB 感染的预防是否有效？

推荐意见：对医院内 CRGNB 感染或定植者，推荐使用包含单间或集中隔离措施的集束管理方案（强推荐，低质量证据）。

实施建议：①对 CRGNB 感染/定植者，优选单人单间隔离，宜有单独的卫生间。②当需要隔离的人数多或隔离单人房不够时，优先对有大小便失禁、使用侵入性设备，或伤口持续有分泌物的患者进行单人单间隔离；将感染或定植同一 CRGNB 菌种的其他患者集中隔离。③推荐将护理人员实行分组护理，护理 CRGNB 感染或定植患者的护理人员不宜参与其他患者的护理。④对隔离患者，不留陪护人员。

证据总结：隔离等集束化措施与主动筛查对于医院感染的防控是密不可分的，通常先筛查，后隔离，因而许多研究证据体及结论与 PICO 13 相同^[94]。其中 3 项 CRAB 研究显示，包括感染/定植患者隔离的多种干预措施明显降低 CRAB 的感染/定植率（斜率趋势范围： $-0.01 \sim -4.81$ ），1 项研究报告 CRAB 感染/定植率的下降明显[水平范围（即刻改变）： -48.86]^[94]。1 项 CRPA 研究显示，包括隔离的多种干预措施明显降低 CRPA 的感染/定植率（趋势范围： -1.36 ）^[94]。韩国一家医院的研究显示，积极采取接触预防和隔离措施，并加强手卫生教育和主动监测，实施干预后，CRE 感染或定植率明显降低^[99]。一项中国研究显示，对 CRE 高危病房（儿科/新生儿 ICU、血液肿瘤病房）的住院患儿开展 CRE 主动筛查，80% 以上 CRE 阳性的新生儿采取单间或者集中隔离，干预后医院获得性 CRE 感染率在新生儿 ICU 从 1.96% 降至 0.63%，在普通新生儿病房从 0.57% 降至 0.30%（ $P<0.05$ ）。而同期未进行隔离的非新生儿病房医院获得性 CRE 感染率无明显变化^[100]。上述证据来自观察性研究，证据体存在一定的间接性，关键指标的证据体质量低或极低。

推荐理由：①虽然目前尚无高质量的随机对照研究探索这个临床问题，但是观察性研究一致显示包含隔离措施的集束管理方案可能降低 CRGNB 在住院患者中的发病率或定植率。②实施包含隔离的集束化方案是普遍被临床接受的，而

且在多数的医疗机构也具备可行性,但是单间隔离在中国的可行性较差,大部分医疗机构没有条件为 CRGNB 患者提供足够的单间隔离。③隔离可能会引起部分患者的心理不适,增加卫生资源的占用,尤其是单间隔离。GDG 综合考虑后一致认为采用含隔离在内的集束管理方案利大于弊。

PICO 15. 是否推荐开展肠道 CRE 去定植?

推荐意见: 不支持或反对肠道 CRE 去定植(无推荐,低质量证据)。

实施建议: 现有的证据尚不足以推荐或反对肠道 CRE 去定植,临床考虑肠道去定植时需做到一人一策,充分评估其可能的获益(发展为感染的可能性,如患者是否处于严重免疫缺陷或免疫低下状态)和损害(扰乱肠道菌群而带来附加损害等),目前尚缺乏肯定有效的去定植方案。

证据总结: 纳入 2 项 RCT 研究($n=192$)^[101-102]和 1 项观察性前后对照研究($n=221$)^[103],均来自以色列,评价肠道 CRE 定植在干预前后的变化。去定植方案包括口服庆大霉素或多黏菌素 E、或两者同时口服 7 d 或 60 d^[101-102],口服庆大霉素或阿米卡星联合新霉素 10 d 或用药到出院^[103]。2 项 RCT 研究显示去定植有效,相对于未干预的对照组,在每 1 000 例接受肠道 CRE 去定植的患者中可能会平均少 238 例全因病死($RR=0.50$, $95\%CI$ 0.31~0.82),可能会多 296 例清除成功($RR=3.58$, $95\%CI$ 2.16~5.94)^[101-102],证据质量低。另有 1 项前后对照研究显示去定植无效,去定植组和对照组病例的肠道 CRE 清除率相仿,清除中位数时间分别为 72 d 和 65 d^[103]。

推荐理由: ①目前的研究证据显示对肠道 CRE 去定植可能会降低全因病死率,但是证据体的质量低,GDG 对干预效果的把握度不高。②肠道 CRE 去定植很可能是具备较好的成本效益的,对卫生资源的消耗没有明显的负面影响。③ GDG 根据临床实践经验判断,肠道 CRE 去定植在临床的可接受度和可行性都比较好,但对最佳去定植方案目前临床研究缺乏,暂时没有共识。

PICO 16. ICU 内,水槽的安装位置是否对 CRGNB 控制有影响?

推荐意见: 建议在以下条件下从患者直接诊疗区域(如病房、执行侵袭性操作的房间)移除水槽:①新建或改建的医院或病房;②在资源允许的条件下,已经配置有水槽的 ICU,新生儿、血液、烧伤等 CRGNB 感染风险高的病房可以从患者直

接诊疗区域移除水槽(有条件推荐,低质量证据)。

实施建议: ①用于洗手的水槽可设置于患者诊疗区域之外,如病房外的走廊、医务人员工作区等。②对于已经配置有水槽的 CRGNB 感染高风险病房,如果无法从患者诊疗区域移除,则可考虑调整水槽的位置,使其应尽可能远离患者床头;若调整位置不可行,则可考虑在水槽侧面安置光滑、耐消毒液腐蚀和防潮材质的挡板,高度以水不易溅出挡板外为宜。③洗手池应确保卫生专用,不得用于倾倒体液与排泄物、清洗器械设备等其他用途。

证据总结: 1 项为期 6 年西班牙的观察性研究显示,ICU 内的水槽全部拆除,并采取其他安全用水、医护人员手卫生及环境清洁的措施,干预后新发 MDR 革兰阴性菌(肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌)感染年发生率从移除前的每 1 000 患者日 9.15 降至移除水槽后的 2.20,成功降低耐药菌传播^[104]。有一项前后对照研究显示,移除 ICU 的水槽并引入“无水医疗”,明显降低 ICU 住院患者的革兰阴性菌定植率,从移除前的每 1 000 ICU 住院患者日 26.3 降至 21.6($RR=0.82$, $95\%CI$ 0.67~0.95)^[105]。西班牙一项研究调查了 ICU 支气管吸痰样本中不发酵糖革兰阴性杆菌在移除水槽前后的流行情况,发现检出率从 11.28 株/1 000 降至 1.91 株/1 000 通气天(下降 5.90 倍, $95\%CI$ 1.49~51.05, $P=0.003$)^[106]。

推荐理由: ①水槽污染引起耐药菌在院内传播和感染暴发^[107]。②目前比较有限的研究证据显示移除水槽可能会降低 ICU 耐药菌传播和感染的风险,但是证据的质量低,GDG 对水槽移除后的效果把握度不高。③ GDG 认为移除水槽可能利大于弊,但是移除水槽的可行性在医院之间有差异,涉及到额外的费用,可以在有条件的情况下尽量移除水槽。

4 结语

针对临床实践中应对 CRGNB 感染面临的问题,本指南采用严格的方法提供了与 CRGNB 感染的诊断、治疗和预防相关的 16 项推荐意见与建议。本指南的优势为应用 WHO 批准的 GRADE 证据到决策框架,加强了指南制定过程的透明度,以提高本指南对临床医师的可用性。GDG 认识到一些建议的形成缺乏高质量证据的支撑是本指南的一个缺陷,今后需要针对临床问题进行进一步的研

究,为 CRGNB 感染的最佳抗菌治疗选择提供依据。

致谢

本指南制定获得国家自然科学基金(81991531)、国家重大疾病(耐药细菌感染)多学科合作诊疗能力建设项目和国家高水平医院临床科研基金资助。

GDG 感谢中国临床实践指南联盟学术委员会主席王吉耀教授对指南制定的支持,感谢张渊博士提供方法学建议,感谢赵展及其团队(溯源循证科技有限公司)对文献检索和系统评价的贡献,感谢阿力米热·艾买提在参考文献编辑方面的协助,感谢诺丁汉宁波 GRADE 中心在方法学上的支持,感谢 GUIDANCE 在资金筹集和整体项目管理方面的支持。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics[EB/OL]. [2022-09-01]. https://www.infobioquimica.com/new/wp-content/uploads/2017/02/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf.
- [2] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis [J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.
- [3] HU F, ZHU D, WANG F, et al. Current Status and Trends of Antibacterial Resistance in China [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(Suppl 2): S128-S134.
- [4] CHINET.2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [EB/OL]. [2022-09-01]. <https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast>.
- [5] ZHEN X, LUNDBORG C S, SUN X, et al. Clinical and economic burden of carbapenem-resistant infection or colonization caused by *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*; a multicenter study in China [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9(8): 514.
- [6] CHINESE XDR CONSENSUS WORKING GROUP, GUAN X, HE L, HU B, et al. Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug resistant gram-negative bacilli: A Chinese consensus statement [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(Suppl 1): S15-25.
- [7] 王明贵. 广泛耐药革兰阴性菌感染的实验诊断、抗菌治疗及医院感染控制: 中国专家共识 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1): 82-93.
- [8] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*) [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 75(2): 187-212.
- [9] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing *Enterobacterales*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(12): 2089-2114.
- [10] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28(4): 521-547.
- [11] SY C L, CHEN P Y, CHENG C W, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55(3): 359-386.
- [12] World Health Organization. WHO handbook for guideline development [M/OL]. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2014[2022-09-01]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>.
- [13] ANDREWS J C, SCHÜNEMANN H J, OXMAN A D, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength [J]. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66(7): 726-735.
- [14] HALDORSEN B, GISKE C G, HANSEN D S, et al. Performance of the EUCAST disc diffusion method and two MIC methods in detection of *Enterobacteriaceae* with reduced susceptibility to meropenem: The NordicAST CPE study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(10): 2738-2747.
- [15] SHIELDS R K, CLANCY C J, PASCULLE A W, et al. Verification of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam susceptibility testing methods against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(2): e01093-17.
- [16] SAVAGE T J, RAO S, JOERGER J, et al. Predictive value of direct disk diffusion testing from positive blood cultures in a children's hospital and its utility in antimicrobial stewardship [J]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59(6): e02445-20.
- [17] LI H, ZHOU M, CHEN X, et al. Comparative evaluation of seven tetracycline susceptibility testing methods for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 1511-1516.
- [18] YIN D, GUO Y, LI M, et al. Performance of VITEK 2, E-test, Kirby-Bauer disk diffusion, and modified Kirby-Bauer disk diffusion compared to reference broth microdilution for testing tetracycline susceptibility of carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and *A. baumannii* in a multicenter study in China [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(6): 1149-1154.
- [19] SEKYERE J, GOVINDEN U, ESSACK S. Comparison of existing phenotypic and genotypic tests for the detection of NDM and GES carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *J Pure Appl Microbiol*, 2016, 10(4): 2585-2591.
- [20] SOLANKI R, VANJARI L, EDE N, et al. Evaluation of LAMP assay using phenotypic tests and conventional PCR for detection of *bla*_{NDM-1} and *bla*_{KPC} genes among carbapenem-resistant clinical

- Gram-negative isolates [J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62 (Pt 10): 1540-1544.
- [21] TSAKRIS A, POULOU A, POURNARAS S, et al. A simple phenotypic method for the differentiation of metallo- β -lactamases and class A KPC carbapenemases in *Enterobacteriaceae* clinical isolates [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65 (8): 1664-1671.
- [22] ZHANG Z, WANG D, LI Y, et al. Comparison of the Performance of phenotypic methods for the detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in clinical practice [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12 : 849564.
- [23] SCUDELLER L, RIGHI E, CHIAMENTI M, et al. Systematic review and meta-analysis of *in vitro* efficacy of antibiotic combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57 (5): 106344.
- [24] KHAN A, ERICKSON S G, PETTAWAY C, et al. Evaluation of susceptibility testing methods for aztreonam (ATM) and ceftazidime/avibactam (CZA) combination therapy on extensively drug-resistant Gram-negative organisms [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65 (11): e0084621.
- [25] POIREL L, KIEFFER N, NORDMANN P. *In vitro* evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71 (1): 156-161.
- [26] GAUDERETO J J, PERDIGÃO NETO L V, LEITE G C, et al. Synergistic effect of ceftazidime-avibactam with meropenem against panresistant, carbapenemase-harboring *Acinetobacter baumannii* and *Serratia marcescens* investigated using time-kill and disk approximation assays [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63 (5): e02367-18.
- [27] MIKHAIL S, SINGH N B, KEBRIAIEI 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): e00779-19.
- [28] ABDUL-MUTAKABBIR J C, YIM J, NGUYEN L, et al. *In vitro* synergy of colistin in combination with meropenem or tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10 (7): 880.
- [29] NUTMAN A, LELLOUCHE J, TEMKIN E, et al. Colistin plus meropenem for carbapenem-resistant Gram-negative infections : *in vitro* synergism is not associated with better clinical outcomes [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26 (9): 1185-1191.
- [30] AYDEMIR H, AKDUMAN D, PISKIN N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia [J]. *Epidemiol Infect*, 2013, 141 (6): 1214-1222.
- [31] MAKRIS D, PETINAKI E, TSOLAKI V, et al. Colistin versus colistin combined with ampicillin-sulbactam for multiresistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia treatment : an open-label prospective study [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22 (2): 67-77.
- [32] ABDELSALAM M F A, ABDALLA M S, EL-ABHAR H S E. Prospective, comparative clinical study between high-dose colistin monotherapy and colistin-meropenem combination therapy for treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2018, 15 : 127-135.
- [33] 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.
- [34] DURANTE-MANGONI E, SIGNORIELLO G, ANDINI R, et al. Colistin and rifampicin compared with colistin alone for the treatment of serious infections due to extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* : a multicenter, randomized clinical trial [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57 (3): 349-358.
- [35] PAUL M, DAIKOS G L, DURANTE-MANGONI E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria : an open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (4): 391-400.
- [36] KARAKONSTANTIS S, SARIDAKIS I. Colistin heteroresistance in *Acinetobacter* spp; systematic review and meta-analysis of the prevalence and discussion of the mechanisms and potential therapeutic implications [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 56 (2): 106065.
- [37] FENG J Y, PENG C K, SHEU C C, et al. Efficacy of adjunctive nebulized colistin in critically ill patients with nosocomial carbapenem-resistant gram-negative bacterial pneumonia : a multi-centre observational study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2021, 27 (10): 1465-1473.
- [38] CHOE J, SOHN Y M, JEONG S H, et al. Inhalation with intravenous loading dose of colistin in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2019, 13 : 1753466619885529.
- [39] AMIN M, RASHAD A, FOUAD A, et al. Re-emerging of colistin for treatment of nosocomial pneumonia due to gram negative multi-drug resistant pathogens in critically ill patients [J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2013, 62 (3): 447-451.
- [40] TUMBARELLO M, PASCALE G D, TRECARCHI E M, 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.
- [41] POLAT M, KARA S S, TAPISIZ A, et al. Treatment of ventilator-associated pneumonia using intravenous colistin alone or in combination with inhaled colistin in critically ill children [J]. *Paediatr Drugs*, 2015, 17 (4): 323-330.
- [42] KOFTERIDIS D P, CHRISTINA A, ANTONIOS V, 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.
- [43] JANG J Y, KWON H Y, CHOI E H, et al. Efficacy and toxicity of high-dose nebulized colistin for critically ill surgical patients with ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. J Crit Care, 2017, 40 : 251-256.
- [44] TSOLAKI V, MANTZARLIS K, MPAKALIS A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64 (3) : e02320-19.
- [45] VAN DUIN D, LOK J J, EARLEY M, et al. Colistin vs. ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Clin Infect Dis, 2018, 66 (2) : 163-171.
- [46] HAKEAM H A, ALASAHLI H, ALBAPTAIN L, et al. Effectiveness of ceftazidime-avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia [J]. Int J Infect Dis, 2021, 109 : 1-7.
- [47] SHIELDS R K, NGUYEN M H, CHEN L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61 (8) : e00883-17.
- [48] TUMBARELLO M, TRECARCHI E M, CORONA A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68 (3) : 355-364.
- [49] 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.
- [50] SIMON M S, SFEIR M M, CALFEE D P, et al. Cost-effectiveness of ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia and pneumonia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63 (12) : e00897-19.
- [51] MARAKI S, MAVROMANOLAKI V E, MORAITIS P, et al. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam in combination with aztreonam against multidrug-resistant, metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2021, 40 (8) : 1755-1759.
- [52] FALCONE M, DAIKOS G L, TISEO G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing *Enterobacteriales* [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72 (11) : 1871-1878.
- [53] NAGVEKAR V, SHAH A, UNADKAT V P, et al. Clinical outcome of patients on ceftazidime-avibactam and combination therapy in carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25 (7) : 780-784.
- [54] CHUANG Y C, CHENG C Y, SHENG W H, et al. Effectiveness of tigecycline-based versus colistin-based therapy for treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a critical setting : a matched cohort analysis [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14 (1) : 1-8.
- [55] PARK J M, YANG K S, CHUNG Y S, et al. Clinical outcomes and safety of meropenem-colistin versus meropenem-tigecycline in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10 (8) : 903.
- [56] RUSSO A, BASSETTI M, BELLELLI V, et al. Efficacy of a fosfomycin-containing regimen for treatment of severe pneumonia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* : a prospective, observational study [J]. Infect Dis Ther, 2020, 10 : 187-200.
- [57] LIANG C A, LIN Y C, LU P L, et al. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24 (8) : 908.e1-e7.
- [58] KIM W Y, MOON J Y, HUH J W, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients [J]. PLoS One, 2016, 11 (3) : e0150642.
- [59] KWON S H, AHN H L, HAN O Y, et al. Efficacy and safety profile comparison of colistin and tigecycline on the extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37 (3) : 340-346.
- [60] LÓPEZ-CORTÉS L E, CISNEROS J M, FERNÁNDEZ-CUENCA F, et al. Monotherapy versus combination therapy for sepsis due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* : analysis of a multicentre prospective cohort [J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69 (11) : 3119-3126.
- [61] RODVOLD K A, GOTTFRIED M H, CWIK M, et al. Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose [J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58 (6) : 1221-1229.
- [62] ZHANEL G G, CHEUNG D, ADAM H, et al. Review of eravacycline, a novel fluorocycline antibacterial agent [J]. Drugs, 2016, 76 (5) : 567-588.
- [63] ALOSAIMY S, ABDUL-MUTAKABBIR J C, KEBRIAIEI R, et al. Evaluation of eravacycline : a novel fluorocycline [J]. Pharmacotherapy, 2020, 40 (3) : 221-238.
- [64] POURHEIDAR E, HAGHIGHI M, KOUCHEK M, et al. Comparison of intravenous ampicillin-sulbactam plus nebulized colistin with intravenous colistin plus nebulized colistin in treatment of ventilator associated pneumonia caused by multi drug resistant *Acinetobacter Baumannii* : randomized open label trial [J]. Iran J Pharm Res, 2019, 18 (Suppl 1) : 269-281.
- [65] KHALILI H, SHOJAEI L, MOHAMMADI M, et al. Meropenem/colistin versus meropenem/ampicillin-sulbactam in the treatment of carbapenem-resistant pneumonia [J]. J Comp Eff Res, 2018, 7 (9) : 901-911.
- [66] BETROSIAN A P, FRANTZESKAKI F, XANTHAKI A, et

- al. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia [J]. J Infect, 2008, 56(6): 432-436.
- [67] NIU T, LUO Q, LI Y, et al. Comparison of tigecycline or cefoperazone/sulbactam therapy for bloodstream infection due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2019, 8: 52.
- [68] KENGKLA K, KONGPAKWATTANA K, SAOKAEW S, et al. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(1): 22-32.
- [69] LIU J, SHU Y, ZHU F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 24: 136-147.
- [70] MACHUCA I, GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, GRACIA-AHUFINGER I, et al. Mortality associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8): e00406-17.
- [71] NAVARRO-SAN FRANCISCO C, MORA-RILLO M, ROMERO-GÓMEZ M P, et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*: a major clinical challenge [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(2): E72-9.
- [72] MEDEIROS G S, RIGATTO M H, FALCI D R, et al. Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(2): 152-157.
- [73] DAIKOS G L, SOPHIA T, TZOUVELEKIS L S, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4): 2322-2328.
- [74] GOMEZ-SIMMONDS A, NELSON B, EIRAS D P, et al. Combination regimens for treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(6): 3601-3607.
- [75] VAN DUIN D, COBER E, RICHTER S S, et al. Impact of therapy and strain type on outcomes in urinary tract infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(4): 1203-1211.
- [76] FREIRE M P, DOROTI D, CURY A P, et al. The role of therapy with aminoglycoside in the outcomes of kidney transplant recipients infected with polymyxin- and carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38: 755-765.
- [77] FALCONE M, RUSSO A, IACOVELLI A, et al. Predictors of outcome in ICU patients with septic shock caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(5): 444-450.
- [78] KATSIARI M, PANAGIOTA G, LIKOUSI S, et al. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in a Greek intensive care unit: Molecular characterisation and treatment challenges [J]. J Global Antimicrob Resist, 2015, 3: 123-127.
- [79] FALAGAS M E, VOULOUMANOU E K, SAMONIS G, et al. Fosfomicin [J]. Clin Microbiol Rev, 2016, 29(2): 321-347.
- [80] JIANG Y, SHEN P, WEI Z, et al. Dissemination of a clone carrying a *fosA3*-harbouring plasmid mediates high fosfomicin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China [J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 45(1): 66-70.
- [81] CAPONE A, GIANNELLA M, FORTINI D, et al. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality [J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(1): E23-E30.
- [82] LIAO Y, HU G H, XU Y F, et al. Retrospective analysis of fosfomicin combinational therapy for sepsis caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Exp Ther Med, 2017, 13(3): 1003-1010.
- [83] YIN D, ZHANG L, WANG A, et al. Clinical and molecular epidemiologic characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection/colonization among neonates in China [J]. J Hosp Infect, 2018, 100(1): 21-28.
- [84] OLIVA A, VOLPICELLI L, DI BARI S, et al. Effect of ceftazidime/avibactam plus fosfomicin combination on 30 day mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: results from a multicentre retrospective study [J]. JAC Antimicrob Resist, 2022, 4(6): dlac121.
- [85] PONTIKIS K, KARAIKOS I, BASTANI S, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin 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.
- [86] GRABEIN B, GRANINGER W, RODRÍGUEZ BAÑO J, et al. Intravenous fosfomicin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(6): 363-372.
- [87] U.S. Food Drug Administration. FY2015 regulatory science research report: narrow therapeutic index drugs[EB/OL]. [2022-12-30]. <https://www.fda.gov/industry/generic-drug-user-fee-amendments/fy2015-regulatory-science-research-report-narrow-therapeutic-index-drugs>.
- [88] LECHTIG-WASSERMAN S, LIEBISCH-REY H, DIAZ-PINILLA N, et al. Carbapenem therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients and clinical outcomes: a systematic review with meta-analysis [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(2): 177.
- [89] PEA F, DELLA SIEGA P, COJUTTI P, et al. Might real-time pharmacokinetic/pharmacodynamic optimisation of high-dose continuous-infusion meropenem improve clinical cure in

- infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*? [J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(2): 255-258.
- [90] ABDUL-AZIZ M H, ALFFENAAR J C, 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.
- [91] VAN LENT-EVERS N A E M, MATHT R A A, GEUS W P, et al. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome : a cost-effectiveness analysis [J]. Ther Drug Monit, 1999, 21(1): 63-73.
- [92] TSUJI B T, POGUE J M, ZAVASCKI A P, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins : endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1): 10-39.
- [93] NATION R L, GARONZIK S M, LI J, et al. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin : how do they perform? [J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(5): 552-558.
- [94] TOMCZYK S, ZANICHELLI V, GRAYSON M L, et al. Control of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare facilities : a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies [J]. Clin Infect Dis, 2019, 68(5): 873-884.
- [95] BEN-DAVID D, MAOR Y, KELLER N, et al. Potential role of active surveillance in the control of a hospital-wide outbreak of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2010, 31(6): 620-626.
- [96] YANG T T, LUO X P, YANG Q, et al. Different screening frequencies of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation : which one is better? [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2020, 9(1): 49.
- [97] HUANG X L, WU S H, SHI P F, et al. Active screening of intestinal carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in high-risk patients admitted to the hematology wards and its effect evaluation [J]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi, 2020, 41(11): 932-936.
- [98] YANG T, LUO X, YANG Q, et al. Evaluation of the effect of active screening on bloodstream infection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in patients with hematopoietic stem cell transplantation [C]. Beijing : 17th International Immunology Conference, 2019.
- [99] KIM N H, HAN W D, SONG KH, et al. Successful containment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* by strict contact precautions without active surveillance - ScienceDirect [J]. Am J Infect Control, 2014, 42(12): 1270-1273.
- [100] YIN L, HE L, MIAO J, et al. Actively surveillance and appropriate patients placements' contact isolation dramatically decreased carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infection and colonization in pediatric patients in China [J]. J Hosp Infect, 2020 : S0195-6701(20) 30130-4.
- [101] OREN I, SPRECHER H, FINKELSTEIN R, et al. Eradication of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment : A prospective controlled trial [J]. Am J Infect Control, 2013, 41(12): 1167-1172.
- [102] SAIDEL-ODES L, POLACHEK H, PELED N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selective digestive decontamination using oral gentamicin and oral polymyxin E for eradication of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* carriage [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012, 33(1): 14-19.
- [103] BAR-YOSEPH H, LULU C, SHKLAR S, et al. Efficacy of a hospital policy of selective digestive decontamination for carbapenem-resistant *Enterobacteriales* carriers : prospective before-after study [J]. J Hosp Infect, 2020, 106(3): 495-499.
- [104] SHAW E, GAVALDÀ L, CÀMARA J, et al. Control of endemic multidrug-resistant Gram-negative bacteria after removal of sinks and implementing a new water-safe policy in an intensive care unit [J]. J Hosp Infect, 2018, 98(3): 275-281.
- [105] HOPMAN J, TOSTMANN A, WERTHEIM H. Reduced rate of intensive care unit acquired gram-negative bacilli after removal of sinks and introduction of 'water-free' patient care [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2017, 6(1): 59.
- [106] DE-LAS-CASAS-CÀMARA G, GIRÁLDEZ-GARCÍA C, ADILLO-MONTERO M I, et al. Impact of removing sinks from an intensive care unit on isolations by gram-negative non-fermenting bacilli in patients with invasive mechanical ventilation [J]. Med Clin (Barc), 2019, 152(7): 261-263.
- [107] PARKES L O, HOTA S S. Sink-related outbreaks and mitigation strategies in healthcare facilities [J]. Curr Infect Dis Rep, 2018, 20(10): 42.

收稿日期 : 2023-12-05 修回日期 : 2023-12-25