

# 头孢他啶阿维巴坦单药对比联合疗法用于碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌感染的疗效及影响因素<sup>Δ</sup>

刘昌伟<sup>1,2\*</sup>, 王小华<sup>1,2</sup>, 张 慧<sup>3</sup>, 王冉冉<sup>1,2</sup>, 肖荣城<sup>1,2</sup>, 方 玲<sup>1,2#</sup>(1. 安徽医科大学第一附属医院药剂科, 合肥 230022; 2. 国家中医药管理局中药化学三级实验室, 合肥 230022; 3. 安徽医科大学第一附属医院感染科, 合肥 230022)

中图分类号 R978.1+1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)16-2030-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.16.13



**摘要** **目的** 比较头孢他啶阿维巴坦(CZA)单药与联合疗法用于碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌(CRGNB)感染的疗效,并分析其影响因素。**方法** 回顾性收集2020年1月至2025年3月在我院接受CZA治疗的患者资料,按用药的不同分为CZA单药组(52例)与CZA联合组(85例)。比较两组患者的疗效,记录分离菌株的药敏试验结果;采用多因素Logistic回归模型分析影响CRGNB感染患者临床疗效的因素。**结果** CZA联合组患者的细菌清除率显著高于CRZ单药组( $P=0.012$ ),但两组患者的30 d病死率及临床有效率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌对替加环素敏感率最高(87.3%),耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌对阿米卡星的敏感率为90.9%;5株分离菌株对CZA耐药。多因素Logistic回归分析结果显示,发生肺部感染、接受连续性肾脏替代治疗(CRRT)、疗程不足与临床治疗失败显著相关( $P<0.05$ )。**结论** CZA联合疗法与单药治疗CRGNB感染的临床有效率相当,但联合疗法的细菌清除率更高。发生肺部感染、接受CRRT以及疗程不足是临床治疗失败的独立危险因素。**关键词** 头孢他啶阿维巴坦;单药疗法;联合疗法;碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌;疗效;影响因素

## Clinical efficacy and influencing factors of ceftazidime and avibactam monotherapy versus combination therapy in the treatment of CRGNB infection

LIU Changwei<sup>1,2</sup>, WANG Xiaohua<sup>1,2</sup>, ZHANG Hui<sup>3</sup>, WANG Ranran<sup>1,2</sup>, XIAO Rongcheng<sup>1,2</sup>, FANG Ling<sup>1,2</sup>  
(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China; 2. Grade III Pharmaceutical Chemistry Laboratory of TCM, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230022, China; 3. Dept. of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To compare the efficacy of ceftazidime and avibactam (CZA) monotherapy and combination therapy in the treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CRGNB) infections, and analyze the influencing factors. **METHODS** The data of patients with CRGNB infection who received CZA treatment from January 2020 to March 2025 were collected retrospectively. The patients were divided into the CZA monotherapy group (52 cases) and the CZA combination therapy group (85 cases) according to treatment regimen. The therapeutic effects of the two groups were compared, and the drug susceptibility results of isolated strains were recorded. The multivariate Logistic regression model was used to analyze the factors influencing clinical efficacy of CRGNB patients. **RESULTS** The bacterial clearance rate of patients was significantly higher in the CZA combination therapy group than in the CZA monotherapy group ( $P=0.012$ ). However, when comparing the 30-day mortality rate and the clinical response rate between the two groups, no statistically significant differences were observed ( $P>0.05$ ). Among the isolates, carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* had the highest sensitivity to tigecycline (87.3%) and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* showed 90.9% sensitivity to amikacin. Five isolates were resistant to CZA. The multivariate Logistic regression showed, lung infection, receiving continuous renal replacement therapy (CRRT), and inadequate treatment courses were significantly correlated with clinical treatment failure ( $P<0.05$ ). **CONCLUSIONS** For CRGNB infection, the clinical efficacy of CZA combination therapy is similar to that of monotherapy, but the combination therapy has a higher bacterial clearance rate. Lung

infections, receiving CRRT and inadequate treatment courses are independent risk factors for clinical treatment failure.

**KEYWORDS** ceftazidime and avibactam; monotherapy; combination therapy; carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; clinical efficacy; influencing factor

Δ 基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No. 82304209)

\* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: lcw9109@163.com

# 通信作者 主任药师, 博士。研究方向: 临床药学。E-mail: fangling@ahmu.edu.cn

近年来,碳青霉烯类耐药革兰氏阴性菌(carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, CRGNB)感染已成为全球公共卫生领域的重大挑战。根据WHO的优先病原体清单,耐碳青霉烯类肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteria, CRE)及耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)被列为“紧急威胁级”病原体<sup>[1]</sup>,其相关感染患者的30 d病死率可达40%~50%,较敏感菌株感染患者显著升高<sup>[2]</sup>。

头孢他啶阿维巴坦(ceftazidime and avibactam, CZA)是一种新型 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂<sup>[3]</sup>。已有临床随机对照试验证实了CZA治疗多重耐药菌引起的严重感染的有效性和安全性<sup>[4-5]</sup>,且部分研究认为CZA联合治疗与单药治疗的疗效不存在显著差异<sup>[6-7]</sup>;但也有研究认为,与CZA单药比较,CZA联用碳青霉烯类药物、黏菌素类药物、替加环素、磷霉素、氨曲南等可增强抗多重耐药革兰氏阴性菌感染的疗效<sup>[8-10]</sup>。尽管CZA的临床应用为CRGNB感染提供了新选择,但其单药或联合用药的疗效仍存争议。为此,本研究比较了CZA单药与联合疗法用于CRGNB的疗效,并分析其影响因素,旨在为优化CRGNB感染的治疗策略提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

回顾性收集2020年1月至2025年3月在我院接受CZA治疗的CRGNB感染的患者资料。将患者按用药方案的不同分为CZA单药组和CZA联合组。本研究方案经医院临床医学研究伦理委员会批准(批件号:快-安医一附院伦审-PJ2022-02-10)。

### 1.2 纳入与排除标准

患者的纳入标准为:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)经临床症状、体征、影像、实验室检查等诊断为CRGNB感染;(3)病原菌为CRGNB(当病原菌对美罗培南或亚胺培南耐药时,即可判定为CRGNB<sup>[11]</sup>);(4)CZA静脉治疗 $\geq 3$  d。

患者的排除标准为:(1)无药敏结果者;(2)CRGNB定植菌(医师与药师根据患者情况、细菌种类、抗菌药物影响等共同判断)携带者;(3)临床资料缺失者。

### 1.3 用药方法

CZA单药组患者使用注射用头孢他啶阿维巴坦钠[意大利ACS Dobfar S.p.A.,国药准字HJ20190038,规格2.5 g( $C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$  2.0 g与 $C_7H_{11}N_3O_6S$  0.5 g)]2.5 g,每8 h给药1次,每次静脉滴注时间超过2 h,疗程5~14 d,肾功能减退患者根据肌酐清除率调整剂量。

CZA联合组患者使用注射用头孢他啶阿维巴坦钠(用法用量同CZA单药组)+注射用亚胺培南西司他丁钠[美国Merck Sharp&Dohme LLC,国药准字HJ20181008,规格1.0 g( $C_{12}H_{17}N_3O_4S$  0.5 g与 $C_{16}H_{26}N_2O_5S$  0.5 g)]或注射用美罗培南[日本Sumitomo Pharma Co., Ltd. Oita Plant,国药准字HJ20140702,规格0.5 g(按 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$

计)]或注射用替加环素(扬子江药业集团有限公司,国药准字H20183198,规格50 mg)或硫酸阿米卡星注射液[山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司,国药准字H37024043,规格2 mL:0.2 g(20万单位)]或其他碳青霉烯类药物、 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂、磷霉素、氨曲南等。

### 1.4 观察指标

观察两组患者的年龄、性别、合并症、感染部位、病原菌类型、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、实验室指标[白细胞计数、中性粒细胞绝对数、血小板计数、超敏C反应蛋白(high-sensitive C reactive protein, hsCRP)]、30 d病死率、细菌清除率、临床有效率。30 d病死率是指从标本采集之日起30 d内由任何原因引发的死亡例数占患者总例数的比例。细菌清除指CZA治疗结束后,感染部位细菌培养呈阴性;细菌清除率=细菌清除例数/总例数 $\times 100\%$ 。临床有效指CZA治疗结束后,患者临床症状或体征有所改善,且在后续观察期间未出现复发;临床有效率=临床有效例数/总例数 $\times 100\%$ 。

### 1.5 统计学方法

使用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以频数(率)表示,采用 $\chi^2$ 检验。采用Logistic回归模型评估入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)时间、发生血流感染及联用药物种类与30 d病死率的相关性。按疗效将患者分为有效组和无效组,采用Logistic回归模型进行单因素和多因素分析,将单因素分析中有统计学差异的变量纳入多因素回归分析,筛选影响临床疗效的独立危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患者的基本资料

共纳入137例患者,其中CZA单药组52例,CZA联合组85例。两组患者的年龄、性别、合并症等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表1。

### 2.2 两组患者的30 d病死率和临床疗效比较

两组患者的30 d病死率、临床有效率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。CZA联合组患者的细菌清除率显著高于CZA单药组( $P=0.012$ )。结果见表2。

### 2.3 CRGNB菌株的药敏试验结果

药敏试验结果(表3)显示,CRKP对替加环素的敏感率最高(87.3%);CRPA对阿米卡星的敏感率为90.9%;CREC对庆大霉素、阿米卡星、替加环素的敏感率均为100%。受实验室条件限制,本研究仅对部分菌株进行了酶型检测,结果显示,35株CRKP产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases, KPC),1株CREC产新德里金属内酰胺酶(New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase, NDM)。此外,在137株分离菌株中,共检测出5株耐CZA菌株,其中3株为CRPA,2株为CRKP。

表1 两组患者的基本资料						
指标	总例数(n=137)	CZA单药组(n=52)	CZA联合组(n=85)	$t/\chi^2$	P	
年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	53.5 $\pm$ 17.7	52.2 $\pm$ 19.5	54.3 $\pm$ 16.5	0.676	0.500	
男性/例(%)	102(74.5)	39(75)	62(72.9)	0.071	0.790	
合并症 <sup>a</sup> /例(%)						
心脑血管疾病	66(48.2)	24(46.2)	42(49.4)	0.137	0.711	
糖尿病	24(17.5)	9(17.3)	15(17.6)	0.003	0.960	
器官移植	37(27.0)	14(26.9)	23(27.1)	<0.001	0.986	
肿瘤	10(7.3)	3(5.8)	7(8.2)	0.040	0.841	
其他	22(16.1)	6(11.5)	16(18.8)	1.270	0.260	
感染部位 <sup>a</sup> /例(%)						
肺部感染	96(70.1)	35(63.7)	61(71.8)	0.306	0.580	
血流感染	60(43.8)	17(32.7)	43(50.6)	3.502	0.061	
尿路感染	21(15.3)	7(13.5)	14(16.5)	0.225	0.635	
腹腔感染	18(13.1)	6(11.5)	12(14.1)	0.188	0.665	
其他	10(7.3)	4(7.7)	6(7.1)	<0.001	1.000	
病原菌/例(%)						
CRKP	102(74.5)	41(78.8)	61(71.8)	0.851	0.356	
CRPA	33(24.1)	10(19.2)	23(27.1)	1.081	0.298	
CREC	2(1.5)	1(1.9)	1(1.2)	<0.001	1.000	
使用免疫抑制/例(%)	48(35.0)	18(34.6)	30(35.3)	0.007	0.936	
接受CRRT/例(%)	41(29.9)	12(23.1)	29(34.1)	1.875	0.171	
入住ICU/例(%)	91(66.4)	29(55.8)	62(72.9)	3.530	0.060	
SOFA评分( $\bar{x}\pm s$ )/分	6.6 $\pm$ 3.8	6.7 $\pm$ 3.9	6.5 $\pm$ 3.8	0.254	0.800	
实验室检查( $\bar{x}\pm s$ )						
白细胞计数/ $\times 10^9 L^{-1}$	12.2 $\pm$ 8.6	11.9 $\pm$ 7.5	12.3 $\pm$ 9.3	0.320	0.749	
中性粒细胞绝对数/ $\times 10^9 L^{-1}$	10.5 $\pm$ 8.1	9.9 $\pm$ 6.9	10.8 $\pm$ 8.7	0.622	0.535	
血小板计数/ $\times 10^9 L^{-1}$	165.5 $\pm$ 108.2	185.1 $\pm$ 104.1	153.5 $\pm$ 109.6	1.667	0.098	
hsCRP水平/(mg/L)	86.1 $\pm$ 74.1	83.9 $\pm$ 70.8	95.3 $\pm$ 84.1	0.782	0.436	
疗程( $\bar{x}\pm s$ )/d	11.3 $\pm$ 6.4	11.5 $\pm$ 7.2	11.13 $\pm$ 5.9	0.362	0.718	
住院时间( $\bar{x}\pm s$ )/d	46.1 $\pm$ 36.3	43.9 $\pm$ 32.8	47.5 $\pm$ 38.3	0.570	0.570	

CRKP:耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌;CREC:耐碳青霉烯类大肠埃希菌;CRRT:连续性肾脏替代治疗;a:同一患者合并有多种合并症或多个感染部位,故合计值大于总例数。

表2 两组患者的30 d病死率和临床疗效比较[例(%)]				
组别	n	30 d病死率/%	细菌清除率/%	临床有效率/%
CZA单药组	52	8(15.4)	27(51.9)	28(53.8)
CZA联合组	85	5(5.9)	62(72.9) <sup>a</sup>	47(55.3)

a:与CZA单药组比较,P<0.05。

表3 纳入患者CRGNB菌株的药敏试验结果						
抗生素	CRPA(n=33)		CRKP(n=102)		CREC(n=2)	
	敏感株数/n	敏感率/%	敏感株数/n	敏感率/%	敏感株数/n	敏感率/%
亚胺培南	0	0	0	0	0	0
美罗培南	1	3.0	0	0	0	0
头孢他啶	7	21.2	0	0	0	0
庆大霉素	24	72.7	5	4.9	2	100
左氧氟沙星	11	33.3	0	0	0	0
氨曲南	1	3.0	0	0	0	0
阿米卡星	30	90.9	33	32.4	2	100
磷霉素	5	15.2	5	4.9	0	0
替加环素	/	/	89	87.3	2	100

/:CRPA对替加环素天然耐药,未进行药敏试验。

## 2.4 CZA联合组患者疗效的亚组分析及30 d病死率的相关性分析

### 2.4.1 疗效的亚组分析

CZA不同联用药物亚组患者的临床有效率、细菌清除率比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。结果见表4。

表4 CZA联合组患者临床疗效的亚组分析结果

抗生素组合	总例数	临床有效		细菌清除	
		有效例数	有效率/%	清除例数	清除率/%
CZA+碳青霉烯类药物	35	21	60.0	28	80.0
CZA+替加环素	21	10	47.6	17	81.0
CZA+阿米卡星	10	7	70.0	6	60.0
CZA+β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂/磷霉素/氨曲南等	19	10	52.6	11	57.9

### 2.4.2 相关性分析

CZA联用药物种类、入住ICU时间≥30 d、发生血流感染均与30 d病死率无相关性(P>0.05)。结果见表5。

表5 联用药物种类等因素与30 d病死率的相关性分析结果

亚组	n	β	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
CZA+碳青霉烯类药物	35	1.568	1.078	2.114	0.146	4.796	0.580~9.692
CZA+替加环素	21	1.023	1.179	0.753	0.386	2.782	0.276~8.042
CZA+阿米卡星	10	1.767	1.128	2.454	0.117	3.853	0.642~5.382
入住ICU时间≥30 d	22	0.576	0.574	1.007	0.316	1.779	0.577~5.482
发生血流感染	60	-0.010	0.540	<0.001	0.985	0.990	0.343~2.854

β:回归系数;SE:标准误;OR:比值比;CI:置信区间。

## 2.5 影响临床疗效的因素分析

### 2.5.1 单因素分析结果

单因素分析结果显示,年龄、合并器官移植、发生肺部感染、接受CRRT、入住ICU、血小板计数、hsCRP水平、疗程均对临床疗效有显著影响(P<0.05)。结果见表6。

### 2.5.2 多因素回归分析结果

多因素回归分析结果,发生肺部感染、接受CRRT、疗程不足是临床治疗失败的独立危险因素(P<0.05)。结果见表7。

## 3 讨论

CZA用于CRGNB感染的安全性和有效性优于黏菌素类药物和替加环素等现有疗法,CZA治疗后患者的30 d病死率约为9%~25%<sup>[12-13]</sup>。该结果与本研究中30 d病死率9.5%(13/137)接近。然而,CZA单药或其他药物联用的有效性目前仍不清楚。体外研究表明,CZA联合碳青霉烯类药物、黏菌素类药物、替加环素可对碳青霉烯类耐药菌产生协同作用<sup>[14]</sup>。一项回顾性队列研究显示,与接受CZA联合疗法的患者比较,接受CZA单药治疗的患者30 d病死率明显较高<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,与CZA单药比较,CZA联合疗法显著提高了患者的细菌清除率,但30 d病死率及临床有效率未改善。其原因可能为:(1)耐药机制异质性,某些碳青霉烯酶类,如金属酶只对含氨曲南的药物组合敏感。(2)CZA与部分联合药物的组织穿透性存在差异,如阿米卡星在肺部分布受限,使得CZA联用阿米卡星对肺部感染的协同杀菌效果减弱。(3)患者的基础免疫缺陷或合并症干扰,使得微生物学结局与临床结局存在差异,即细菌得以清除,而临床疗效改善不明显。



表6 影响临床疗效的单因素分析结果

指标	有效组(n=75)	无效组(n=62)	$t/\chi^2$	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ )/岁	50.0 $\pm$ 17.0	57.7 $\pm$ 17.7	-2.576	0.011
男性/例(%)	57(76.0)	44(71.0)	0.444	0.505
合并症 <sup>a</sup> /例(%)				
心脑血管疾病	35(46.7)	31(50.0)	0.151	0.698
糖尿病	13(17.3)	11(17.7)	0.004	0.950
器官移植	26(34.7)	11(17.7)	4.932	0.026
肿瘤	4(5.3)	6(9.7)	0.413	0.520
其他	13(17.3)	9(14.5)	0.200	0.655
感染部位 <sup>a</sup> /例(%)				
肺部感染	47(62.7)	49(79.0)	4.335	0.037
血流感染	36(48.0)	34(54.8)	0.635	0.425
尿路感染	10(13.3)	11(17.7)	0.508	0.476
腹腔感染	9(12.0)	9(14.5)	0.188	0.664
其他	7(9.3)	3(4.8)	0.429	0.512
病原菌/例(%)				
CRKP	58(77.3)	44(71.0)	0.723	0.395
CRPA	15(20.0)	18(29.0)	1.514	0.218
CREC	2(2.7)	0(0)	0.336	0.562
使用免疫抑制/例(%)	30(40.0)	18(29.0)	1.794	0.180
接受CRRT/例(%)	16(21.3)	25(40.3)	5.836	0.016
入住ICU/例(%)	38(50.7)	53(85.5)	18.449	<0.001
SOFA评分( $\bar{x}\pm s$ )/分	5.6 $\pm$ 3.1	6.7 $\pm$ 3.1	-1.871	0.064
联合用药/例(%)	47(62.7)	38(61.3)	0.027	0.869
实验室检查( $\bar{x}\pm s$ )				
白细胞计数/ $\times 10^9 L^{-1}$	12.7 $\pm$ 8.2	11.2 $\pm$ 9.1	0.791	0.430
中性粒细胞绝对数/ $\times 10^9 L^{-1}$	10.7 $\pm$ 7.5	10.2 $\pm$ 8.8	0.383	0.702
血小板计数/ $\times 10^9 L^{-1}$	189.6 $\pm$ 103.7	136.3 $\pm$ 107.1	2.947	0.004
hsCRP水平/(mg/L)	78.2 $\pm$ 59.3	106.2 $\pm$ 77.5	-2.024	0.045
疗程( $\bar{x}\pm s$ )/d	12.5 $\pm$ 6.6	9.9 $\pm$ 5.8	2.424	0.017
住院时间( $\bar{x}\pm s$ )/d	50.9 $\pm$ 41.3	40.3 $\pm$ 28.6	1.711	0.089

a: 同一患者合并有多种合并症或多个感染部位,故合计值大于总例数。

表7 影响临床疗效的多因素回归分析结果

影响因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.499	0.354	1.990	0.158	1.647	0.823~3.295
合并器官移植	-0.578	0.356	2.636	0.104	0.561	0.279~1.127
发生肺部感染	0.809	0.393	4.240	0.039	2.245	1.040~4.850
接受CRRT	0.913	0.383	5.690	0.017	2.492	1.177~5.275
入住ICU	0.621	0.395	2.476	0.116	0.538	0.248~1.165
血小板计数	-0.619	0.389	2.528	0.112	0.538	0.251~1.155
hsCRP水平	0.563	0.358	2.475	0.116	1.755	0.871~3.539
疗程	-1.015	0.422	5.784	0.016	0.362	0.158~0.829

CZA已被批准用于治疗医院获得性及呼吸机相关肺炎、复杂腹腔内感染及复杂尿路感染。有研究发现,CZA对血流感染患者有较好治疗效果<sup>[16]</sup>,故临床上存在CZA用于治疗血流感染的超适应证用药情况。由于CRGNB感染的治疗难度大,在临床实践中,CZA常与其他抗生素联用,碳青霉烯类和替加环素是联合疗法中最常用的药物。Gaibani等<sup>[8]</sup>认为,CZA和亚胺培南西司他丁可作为治疗CRKP感染的选择。虽然分离菌株对碳青霉烯类耐药,但亚胺培南西司他丁与CZA能通过“双 $\beta$ -内酰胺”策略,从不同作用位点对耐药菌发起“攻击”,增强对产KPC菌株的覆盖,从而达到协同治疗的目的。Ojdana等<sup>[17]</sup>报道,CZA联合替加环素仅对5%的CRKP分离菌株有协同作用,但该研究为体外实验。因此,

CZA联合替加环素的效果需要更多临床研究加以证实,以明确有效性。有研究证明,CZA联合阿米卡星可能对CRE感染有效<sup>[18]</sup>。本研究中,虽然分离菌株对替加环素和阿米卡星有较高的敏感性,但二者间的临床有效率以及细菌清除率比较,差异无统计学意义(表4)。这提示医生在选择联合用药品种时,需要考虑体外敏感性与体内疗效的差别。

本研究的137株分离株中,检测出5株耐CZA菌株,耐药率为3.6%。CRKP对碳青霉烯类药物的主要耐药机制为产碳青霉烯酶。这些酶包括A类 $\beta$ -内酰胺酶(如KPC)、B类金属 $\beta$ -内酰胺酶(如NDM)以及D类 $\beta$ -内酰胺酶。流行病学研究结果显示,我国最常见的碳青霉烯酶类型为KPC<sup>[19]</sup>。本研究中,检测到的酶型主要是KPC,与我国大部分地区发现的耐药模式一致。CZA对产生NDM的CRGNB不敏感,但与氨曲南合用时又恢复了敏感性<sup>[20]</sup>,这表明CZA与具有不同作用机制的抗生素合用时,可能会因协同效应增加抗菌活性。在CRE感染并接受CZA治疗的患者中,有3.7%~8.1%的患者会在治疗过程中或治疗后出现耐药性<sup>[15]</sup>,而CZA联合疗法可防止出现对CZA的耐药性<sup>[21]</sup>。

多因素回归分析结果显示,发生肺部感染、接受CRRT、疗程不足是临床治疗失败的独立危险因素。既往研究发现,与其他类型的感染比较,肺部感染患者的治疗成功率较低,微生物治疗失败率较高,已被证明是CZA治疗失败的危险因素<sup>[22]</sup>。对于肾功能不全患者,特别是接受CRRT的患者,CZA的最佳剂量尚不明确,药物暴露不足使CRRT的使用与CZA临床治疗失败及耐药性的出现独立相关<sup>[22]</sup>。美国感染病学会在关于耐药革兰氏阴性菌感染的指南中指出,CRGNB感染的治疗须根据感染部位和严重程度调整疗程,血流感染患者通常需用药至少14 d,如果疗程不足,患者在停药后1周内复发的概率会明显增加,且病死率也会有所上升,而复杂肺部感染可能也需要更长的治疗时间以避免复发<sup>[23]</sup>。

综上所述,CZA联合疗法与单药治疗CRGNB感染的临床有效率相当,但CZA联合疗法的细菌清除率更高。发生肺部感染、接受CRRT以及疗程不足是临床治疗失败的独立危险因素。鉴于本研究纳入的样本量有限,可能造成结果偏倚,故所得结论还需大样本的前瞻性研究进一步证实。

参考文献

[1] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327.

[2] MARTIN A, FAHRBACH K, ZHAO Q, et al. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to Enterobacteriaceae: results of a systematic literature review and meta-analysis[J]. Open Forum Infect Dis, 2018, 5(7): ofy150.

- [3] ALMANGOUR T A, GHONEM L, ALJABRI A, et al. Ceftazidime-avibactam versus colistin for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacterales: a multicenter cohort study[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 211-221.
- [4] TORRES A, ZHONG N S, PACHL J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 285-295.
- [5] QIN X Y, TRAN B G, KIM M J, et al. A randomised, double-blind, phase 3 study comparing the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem for complicated intra-abdominal infections in hospitalised adults in Asia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2017, 49(5): 579-588.
- [6] LIN J, ZHANG L, ZHOU M L, et al. Combination therapy of ceftazidime/avibactam for the treatment of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a multicenter retrospective study[J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(8): 2165-2177.
- [7] FIORE M, ALFIERI A, DI FRANCO S, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy compared to ceftazidime-avibactam monotherapy for the treatment of severe infections due to carbapenem-resistant pathogens: a systematic review and network meta-analysis[J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(7): 388.
- [8] GAIBANI P, LEWIS R E, VOLPE S L, et al. *In vitro* interaction of ceftazidime-avibactam in combination with different antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates[J]. Int J Infect Dis, 2017, 65: 1-3.
- [9] KROEMER N, MARTENS M, DECOUSSER J W, et al. Evaluation of *in vitro* pharmacodynamic drug interactions of ceftazidime/avibactam and fosfomycin in *Escherichia coli*[J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(10): 2524-2534.
- [10] ROMINA P E, LUCÍA A, LETICIA C, et al. *In vitro* effectiveness of ceftazidime-avibactam in combination with aztreonam on carbapenemase-producing Enterobacterales [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2023, 35: 62-66.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[M]. M100 31st ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2021: 41-55.
- [12] JORGENSEN S C J, TRINH T D, ZASOWSKI E J, et al. Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(12): ofz522.
- [13] TUMBARELLO M, RAFFAELLI F, GIANNELLA M, et al. Ceftazidime-avibactam use for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* infections: a retrospective observational multicenter study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): 1664-1676.
- [14] NATH S, MOUSSAVI F, ABRAHAM D, et al. *In vitro* and *in vivo* activity of single and dual antimicrobial agents against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(2): 431-436.
- [15] ZHENG G H, ZHANG J X, WANG B, et al. Ceftazidime-avibactam in combination with *in vitro* non-susceptible antimicrobials versus ceftazidime-avibactam in monotherapy in critically ill patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a retrospective cohort study [J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(3): 1699-1713.
- [16] ZHONG H, ZHAO X Y, ZHANG Z L, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(4): 443-450.
- [17] 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.
- [18] BULMAN Z P, CAO L S, CURRY B N, et al. Ceftazidime/avibactam alone or in combination with an aminoglycoside for treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales infections: a retrospective cohort study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2024, 64(5): 107321.
- [19] HU F P, ZHU D M, WANG F, et al. Current status and trends of antibacterial resistance in China[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(Suppl. 2): S128-S134.
- [20] LU G P, TANG H, XIA Z X, et al. *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against carbapenem-resistant Enterobacterales[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 7107-7116.
- [21] ACKLEY R, ROSHDY D, MEREDITH J, et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(5): e02313-e02319.
- [22] SHIELDS R K, HONG NGUYEN M, 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.
- [23] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*) [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7): e169-e183.

(收稿日期:2025-03-11 修回日期:2025-07-04)

(编辑:陈 宏)