

头孢他啶/阿维巴坦联合阿米卡星治疗 CRE 感染重症肺炎的疗效与安全性分析^Δ

张天祺*, 陈 碧, 张灿堂(徐州医科大学附属医院呼吸与危重症医学科, 江苏 徐州 221000)

中图分类号 R563.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)21-2705-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.21.15



摘要 **目的** 探讨头孢他啶/阿维巴坦(CAZ/AVI)联合阿米卡星(AMK)治疗碳青霉烯类耐药肠杆菌(CRE)感染重症肺炎的临床疗效与安全性。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选取2022年1月—2024年12月在徐州医科大学附属医院重症监护病房(ICU)确诊为CRE感染重症肺炎的患者240例为研究对象,分为联合组(CAZ/AVI联合AMK, $n=136$)和对照组(单用CAZ/AVI, $n=104$)。比较两组患者的28 d病死率、临床疗效、机械通气时间、ICU住院时间、感染性指标[C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞计数(WBC)及中性粒细胞百分比(N%)、急性生理学和慢性健康状况评价Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分及不良反应发生率。同时根据病情严重程度、机械通气状态及基础肾功能进行亚组分析。**结果** 联合组患者28 d病死率显著低于对照组(20.6% vs. 34.6%, $P=0.022$),临床有效率显著高于对照组(80.1% vs. 65.4%, $P=0.004$),机械通气时间及ICU住院时间均显著短于对照组[(7.2 ± 2.4)d vs. (10.4 ± 3.6)d、(10.5 ± 3.1)d vs. (13.7 ± 3.8)d; $P<0.01$]。治疗7 d后,联合组患者CRP、PCT、IL-6、WBC、N%以及APACHE Ⅱ评分较治疗前显著下降,且降幅均显著大于对照组($P<0.01$)。两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(11.8% vs. 13.5%, $P=0.690$)。亚组分析显示,在高危(APACHE Ⅱ评分 ≥ 15)及接受机械通气的患者中,联合组患者28 d病死率及撤机时间显著低/短于对照组($P<0.05$),而慢性肾功能不全患者经剂量调整后,联合组和对照组患者不良反应总发生率无显著差异($P>0.05$)。**结论** CAZ/AVI联合AMK方案在CRE感染重症肺炎患者中较单用CAZ/AVI方案具有更优的抗感染疗效,且安全性良好;该联合方案在高危以及接受机械通气的患者中的生存获益更显著,危重症患者可能是主要获益人群。
关键词 头孢他啶/阿维巴坦;阿米卡星;碳青霉烯类耐药肠杆菌;重症肺炎;联合治疗

Efficacy and safety analysis of ceftazidime/avibactam combined with amikacin in the treatment of severe pneumonia caused by CRE infection

ZHANG Tianqi, CHEN Bi, ZHANG Cantang (Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) combined with amikacin (AMK) in the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) severe pneumonia. **METHODS** A retrospective cohort study was conducted on 240 patients diagnosed with severe pneumonia caused by CRE infection in the intensive care unit (ICU) of the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2022 to December 2024. The patients were divided into a combination group (CAZ/AVI combined with AMK, $n=136$) and a control group (CAZ/AVI alone, $n=104$). The 28-day mortality rate, clinical efficacy, mechanical ventilation time, ICU stay, infectious markers [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6), white blood cell count (WBC), and neutrophil percentage (N%)], Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ (APACHE Ⅱ) scores, and total incidence of adverse reactions were compared between two groups of patients. At the same time, subgroup analysis was conducted based on the severity of the condition, mechanical ventilation status, and baseline renal function. **RESULTS** The 28-day mortality rate of patients in the combination group was significantly lower than that in the control group (20.6% vs. 34.6%, $P=0.022$), and the clinical effective rate was significantly higher than that in the control group (80.1% vs. 65.4%, $P=0.004$). The mechanical ventilation time and ICU hospitalization time in the combination group were significantly shorter than those in the control group [(7.2 ± 2.4) days vs. (10.4 ± 3.6) days, (10.5 ± 3.1) days vs. (13.7 ± 3.8) days; $P<0.01$]. After 7 days of treatment, the CRP, PCT, IL-6, WBC, N% and APACHE Ⅱ scores of patients in the combination group significantly decreased compared to before treatment, and the decrease was significantly greater than that of the control group ($P<0.01$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups of patients (11.8% vs. 13.5%, $P=0.690$). Subgroup analysis showed that among high-risk (APACHE Ⅱ score ≥ 15) and mechanically ventilated patients, the 28-day mortality rate and weaning time of the combination group were significantly lower/shorter than those of the control group ($P<0.05$), while there was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the combination group and the control group.

^Δ基金项目 江苏省自然科学基金项目(No.JSZRQN202300028)
* 第一作者 主治医师, 硕士。研究方向:重症肺炎的诊治。
E-mail: xxrealakizzi@163.com

after dose adjustment in patients with chronic renal insufficiency ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** The CAZ/AVI combined with AMK regimen has better anti-infective efficacy and good safety in patients with severe pneumonia caused by CRE infection compared to the CAZ/AVI regimen alone; the survival benefits of this joint regimen are more significant in high-risk and mechanically ventilated patients, with critically ill patients being the main beneficiaries.

KEYWORDS ceftazidime/avibactam; amikacin; carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*; severe pneumonia; combination therapy

碳青霉烯类耐药肠杆菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, CRE)感染导致的重症肺炎的病死率为30%~50%,已成为重症监护病房(intensive care unit, ICU)获得性肺部感染最棘手的问题之一^[1-3]。随着碳青霉烯类抗菌药物在重症感染中的广泛使用,CRE尤其是肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase, KPC)的流行趋势持续上升,严重威胁患者预后。

国内外指南均将头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CAZ/AVI)列为针对KPC型及OXA-48型CRE感染的首选治疗方案^[4-6]。然而,我国多中心监测数据显示,2016—2022年,ICU来源的新德里金属 β -内酰胺酶(New Delhi metallo-beta-lactamase, NDM)型CRE比例已由13%升至30%,此类菌株对CAZ/AVI天然耐药,且耐药菌株可能在治疗过程中通过基因获取或表达调控的方式进一步降低CAZ/AVI的疗效^[6-8]。亦有药代动力学研究表明,标准剂量的CAZ/AVI在肺泡上皮液体中的峰浓度仅为血药浓度的35%~40%,在高菌负荷病灶中易出现局部药物浓度不足的情况,从而影响疗效^[9]。

针对CAZ/AVI对金属 β -内酰胺酶型(尤其是NDM型)CRE效果有限的不足,联合应用氨基糖苷类抗菌药物阿米卡星(amikacin, AMK)被认为具有合理的补偿优势。AMK对部分CRE具有较好的敏感性,能够弥补CAZ/AVI的活性缺口,并与其产生协同杀菌作用^[10-11]。美国传染病学会的《2024年抗菌药物耐药革兰氏阴性菌感染治疗指南》建议,对于金属 β -内酰胺酶型CRE所致肺部感染,可在首选方案基础上加用氨基糖苷类药物以提高覆盖度并抑制耐药异株的出现^[12]。既往体外研究也证实,CAZ/AVI联合AMK对KPC型和NDM型阳性菌株具有显著的协同杀菌作用,并可能延缓耐药突变的出现^[13-15]。本研究通过回顾性队列研究比较CAZ/AVI单药与CAZ/AVI联合AMK治疗CRE感染重症肺炎的疗效与安全性,旨在明确CAZ/AVI联合AMK治疗在该类患者中的生存与临床获益,为优化CRE感染治疗策略、制定合理的抗菌药物联合方案提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心回顾性队列研究,纳入2022年1月至2024年12月我院ICU住院治疗且经病原学诊断为CRE感染重症肺炎的240例患者为研究对象。根据临床治疗方案分为联合组(CAZ/AVI联合AMK, $n=136$)

与对照组(单用CAZ/AVI, $n=104$)。所有患者均由2位副主任及以上职称医生联合确认是否符合纳入标准。本研究经我院伦理委员会审批通过(伦理编号为XYFY2025-KL259-01)。

本研究的纳入标准为:(1)年龄 ≥ 18 岁。(2)诊断符合《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)》关于重症肺炎的标准^[16]——①需气管插管或机械通气治疗;②感染性休克经积极液体复苏后仍需血管活性药物支持;③急性生理学和慢性健康状况评价II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分 > 16 分或快速序贯器官衰竭评分 ≥ 2 分。(3)呼吸道标本(痰液、支气管肺泡灌洗液)分离出CRE菌株。(4)参照美国临床和实验室标准协会发布的药物敏感性试验标准^[17],CAZ/AVI最低抑菌浓度 $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ 以及AMK最低抑菌浓度 $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ 判定为敏感。所有入组患者均经病原学确认为CAZ/AVI敏感的CRE感染。(5)完整接受至少5 d标准治疗,疗程中未更换关键抗菌药物。本研究的排除标准为:(1)合并其他部位(如腹腔、泌尿系、颅内)感染并难以区分主导感染灶者。(2)预期生存期 $< 72 \text{ h}$ 或治疗前已进入器官衰竭终末阶段。(3)对AMK或CAZ/AVI存在明确过敏史者;(4)药物依从性差或退出治疗者;(5)病历资料、实验室检查或影像学记录不完整,无法客观评估感染控制情况、疗效或28 d随访结局者。

1.2 治疗方案

两组患者均在感染病原明确后有针对性地给予抗菌治疗。对照组患者给予注射用头孢他啶阿维巴坦钠(齐鲁制药有限公司,国药准字H20213758,规格2.5 g),静脉滴注,q8 h,每次2.5 g,疗程7~14 d。联合组患者在对照组治疗基础上加用硫酸阿米卡星注射液[宜昌人福药业有限责任公司,国药准字H42021992,规格2 mL:0.2 g(20万单位)],静脉滴注,每次0.5 g,q12 h。根据患者肾功能状态[以肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)进行评估]个体化调整硫酸阿米卡星注射液剂量,疗程7~14 d,并于治疗期间密切监测患者血清肌酐水平。

除抗菌方案外,所有患者均接受重症肺炎的基础支持与综合治疗。临床医生每日动态评估患者病情变化后对患者实施个体化管理并调整治疗方案,主要包括以下5个方面:(1)呼吸支持(常规氧疗、高流量、无创/有创机械通气);(2)循环管理(目标导向的液体复苏与血管

活性药物管理);(3)营养支持(优先选择肠内营养,必要时补充肠外营养);(4)感染源控制(根据影像学提示及时行病灶引流或清创);(5)并发症预防(包括深静脉血栓、应激性溃疡、谵妄等)。

1.3 观察指标

1.3.1 有效性指标

主要结局指标包括28 d病死率、临床疗效,次要结局指标包括机械通气时间、ICU住院时间、感染性指标^[18]、APACHE II评分^[19]及病程相关指标。

(1)28 d病死率:从抗菌治疗起始日起计算28 d内全因死亡率,死亡病例进一步分析主要死因,包括感染相关死亡(如感染性休克、多器官功能衰竭等)及非感染相关死亡(如原发疾病终末期、心脑血管意外等)。同时计算联合组相对于对照组的28 d死亡相对风险(relative risk, RR)及其95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI),用于评估两种方案在生存结局上的差异。

(2)临床疗效:为综合评价抗感染治疗效果,依据《抗菌药物临床试验技术指导原则附件:抗菌药物立题原则建议》^[20]制定三级疗效标准。①显效:临床治愈,同时符合以下全部条件——体温<38℃且持续≥72 h;临床肺部感染评分≤6分且较基线下降≥2分;氧合指数(oxygenation index, PaO₂/FiO₂)提高>20%;影像学(胸片/CT)实变或浸润吸收≥50%;降钙素原(procalcitonin, PCT)<0.5 ng/mL且C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)<20 mg/L。②有效:临床改善,需满足以下≥3项条件——体温下降≥1℃;临床肺部感染评分下降幅度≥2分但评分仍>6分;PaO₂/FiO₂提高10%~20%;影像学实变或浸润吸收25%~50%;PCT或CRP较基线下降≥30%。③无效:不符合以上标准或病情恶化需更换主要抗菌方案或死亡。临床有效率(%)=(显效+有效例数)/总例数×100%。

(3)机械通气时间与ICU住院时间:机械通气时间指连续气管插管或气管切开期间实际呼吸机使用时间,用于评价治疗方案对呼吸机依赖的影响,所有患者的平均机械通气时间均以“接受过机械通气的患者”为基础进行计算;ICU住院时间指患者进入ICU起至转出/死亡时间。

(4)感染性指标与APACHE II评分:感染性指标指治疗前与治疗第7天的CRP、PCT、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, N%),多指标联合用以评估机体炎症反应及感染的控制情况;APACHE II评分参考Knaus等^[19]提出的评分标准,在治疗前与治疗第7天评估患者全身炎症及器官功能状态,以反映病情严重程度。

1.3.2 安全性指标

观察两组患者在治疗期间及疗程结束后不良反应

的发生情况,包括耳鸣、血肌酐升高、胃肠道反应及皮疹等。不良反应依据患者临床表现、实验室检查及医生记录综合判断,并按《药物临床试验不良事件分级标准》分为轻度、中度、重度^[21]。比较两组患者不良反应总发生率,评估CAZ/AVI联合AMK方案的耐受性与安全性。所有不良反应的记录与统计均以患者例数为单位,即同一患者同时出现2种及以上不良反应时计为1例。

1.3.3 亚组分析及指标

为进一步探讨不同临床特征患者的治疗获益差异,本研究对所有患者进行亚组分析,亚组划分依据如下。

(1)病情严重程度:根据入组时APACHE II评分将患者分为高危组(≥15分)与中低危组(<15分),评价疾病严重程度对28 d病死率的影响。(2)机械通气状态:依据治疗期间是否接受有创机械通气,将患者分为机械通气组与非机械通气组。在接受机械通气的患者中主要观察指标为撤机时间(撤机时间指在接受有创机械通气患者中,从启动撤机评估至成功脱离呼吸机的时间,用于反映呼吸功能恢复速度);在未接受机械通气的患者中主要观察指标为ICU住院时间。(3)基础肾功能:依据入组时GFR将患者分为GFR≥60 mL/min组与GFR<60 mL/min组,以观察AMK在不同肾功能水平下的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

使用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料满足正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。APACHE II评分及炎症指标变化采用配对 t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

最终纳入240例患者,其中联合组136例,对照组104例。两组患者的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、主要基础疾病(包括高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。结果见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	联合组(n=136)	对照组(n=104)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	64.2±9.1	63.5±9.4	0.66	0.511
男性/例(%)	91(66.9)	66(63.5)	2.61	0.271
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m ²)	23.7±3.4	23.4±3.9	0.74	0.462
高血压/例(%)	46(33.8)	35(33.7)	0.81	0.665
糖尿病/例(%)	31(22.8)	23(22.1)	0.78	0.678
慢性阻塞性肺疾病/例(%)	41(30.1)	33(31.7)	0.25	0.884
慢性肾功能不全(GFR<60 mL/min)/例(%)	27(19.9)	22(21.2)	0.05	0.975
合并真菌感染/例(%)	22(16.2)	17(16.3)	0.06	0.973
接受糖皮质激素治疗/例(%)	48(35.3)	42(40.4)	1.78	0.411
APACHE II评分≥15分/例(%)	75(55.1)	60(57.7)	0.33	0.847
需要机械通气/例(%)	82(60.3)	65(62.5)	0.49	0.783

2.2 有效性

2.2.1 28 d病死率

联合组患者28 d内死亡28例,对照组死亡36例,联合组28 d病死率显著低于对照组(20.6% vs. 34.6%; $\chi^2=5.29, P=0.022$)。死亡原因主要包括感染进展、多器官功能障碍综合征及其他并发症,两组死因构成相似。联合组相对于对照组的死亡风险降低41%,RR为0.59(95%CI:0.26~0.78)。

2.2.2 临床疗效

联合组患者临床有效率显著高于对照组(80.1% vs. 65.4%; $\chi^2=8.38, P=0.004$)。结果见表2。

表2 两组患者临床疗效结果比较[例(%)]

临床疗效	联合组(<i>n</i> =136)	对照组(<i>n</i> =104)	χ^2	<i>P</i>
显效	64(47.1)	34(32.7)		
有效	45(33.1)	34(32.7)		
无效	27(19.9)	36(34.6)		
临床有效	109(80.1)	68(65.4)	8.38	0.004

2.2.3 机械通气时间与ICU住院时间

联合组中共有82例患者接受机械通气,对照组有65例患者接受机械通气,两组机械通气率比较差异无统计学意义(60.3% vs. 62.5%; $\chi^2=0.14, P=0.706$),提示具有可比性。联合组机械通气患者的机械通气时间显著短于对照组[(7.2±2.4)d vs. (10.4±3.6)d; $t=3.21, P<0.01$];联合组患者的ICU住院时间显著短于对照组[(10.5±3.1)d vs. (13.7±3.8)d; $t=3.48, P<0.01$]。

2.2.4 感染性指标与APACHE II评分

治疗前两组患者的PCT、CRP、IL-6、WBC、N%以及APACHE II评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经过7 d治疗后,两组患者以上感染性指标以及APACHE II评分均较治疗前显著下降($P<0.01$),其中联合组以上感染性指标以及APACHE II评分降幅均显著大于对照组($P<0.01$)。结果见表3。

2.3 安全性

联合组患者不良反应总发生率为11.8%,对照组为13.5%,两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.16, P=0.690$)。两组患者常见不良反应包括耳鸣、血肌酐升高、胃肠道反应、皮疹,均为轻中度,未见严重不良事件。结果见表4。

2.4 亚组分析

2.4.1 病情严重程度

依据患者入组时APACHE II评分分为高危组($n=135$)与中低危组($n=105$)。高危患者中,联合组75例,死亡15例(20.0%);对照组60例,死亡26例(43.3%);联合组患者28 d病死率显著低于对照组($\chi^2=7.35, P=0.007$)。中低危患者中,联合组61例,死亡13例(21.3%);对照组44例,死亡10例(22.7%);两组患者28 d病死率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.03, P=0.861$)。

表3 两组患者感染性指标与APACHE II评分比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	联合组(<i>n</i> =136)	对照组(<i>n</i> =104)	<i>t</i>	<i>P</i>
PCT/(ng/mL)	治疗前	2.03±0.88	2.07±0.91	0.33	0.74
	治疗第7天	0.54±0.32	1.12±0.47	9.47	<0.01
	<i>t</i>	18.62	12.55		
	<i>P</i>	<0.01	<0.01		
CRP/(mg/L)	治疗前	46.9±13.6	47.2±14.2	0.15	0.88
	治疗第7天	18.3±6.1	31.6±9.5	13.19	<0.01
	<i>t</i>	20.44	15.77		
	<i>P</i>	<0.01	<0.01		
IL-6/(pg/mL)	治疗前	136.2±35.4	134.9±37.1	0.25	0.80
	治疗第7天	76.5±22.4	102.3±28.7	7.57	<0.01
	<i>t</i>	17.83	14.29		
	<i>P</i>	<0.01	<0.01		
WBC/($\times 10^9 L^{-1}$)	治疗前	12.4±3.6	12.7±3.8	0.57	0.57
	治疗第7天	8.1±2.5	9.6±2.9	4.14	<0.01
	<i>t</i>	11.02	8.33		
	<i>P</i>	<0.01	<0.01		
N%	治疗前	85.3±6.8	84.7±7.2	0.62	0.54
	治疗第7天	72.8±7.5	78.4±8.1	5.36	<0.01
	<i>t</i>	14.47	9.25		
	<i>P</i>	<0.01	<0.01		
APACHE II评分/分	治疗前	19.6±5.0	19.4±5.2	0.29	0.77
	治疗第7天	14.2±4.6	17.9±5.2	5.74	<0.01
	<i>t</i>	12.61	8.74		
	<i>P</i>	<0.01	<0.01		

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

不良反应	联合组(<i>n</i> =136)	对照组(<i>n</i> =104)	χ^2	<i>P</i>
耳鸣	6(4.4)	5(4.8)	0.02	0.821
血肌酐升高	4(2.9)	6(5.8)	1.18	0.437
胃肠道反应	3(2.2)	2(1.9)	0.02	0.925
皮疹	3(2.2)	1(1.0)	0.56	0.318
合计	16(11.8)	14(13.5)	0.16	0.690

2.4.2 机械通气状态

依据治疗期间是否接受有创机械通气,将患者分为机械通气组($n=147$)与非机械通气组($n=93$)。机械通气患者中,联合组82例、对照组65例,联合组患者撤机时间显著短于对照组[(7.8±2.6)d vs. (11.1±3.2)d; $t=2.95, P=0.004$]。未接受机械通气患者中,联合组54例、对照组39例,联合组与对照组患者ICU住院时间比较,差异无统计学意义[(9.1±2.5)d vs. (9.8±2.9)d; $t=1.47, P=0.140$]。

2.4.3 基础肾功能

依据入组时GFR将患者分为GFR≥60 mL/min组($n=168$)与GFR<60 mL/min组($n=72$)。GFR≥60 mL/min的患者中,联合组98例,发生不良反应10例;对照组70例,发生不良反应9例;联合组与对照组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(10.2% vs. 12.9%; $\chi^2=0.40, P=0.527$)。GFR<60 mL/min的患者中,联合组38例,发生不良反应6例;对照组34例,发生不良反应5例;联合组与对照组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义(15.8% vs. 14.7%; $\chi^2=0.05, P=0.822$)。

3 讨论

本研究基于240例ICU患者的真实世界数据,证实CAZ/AVI联合AMK方案相较单用CAZ/AVI方案可显著降低CRE感染重症肺炎的28 d病死率,提高临床有效率,缩短机械通气时间与ICU住院时间,且总体耐受性良好,未见明显不良反应增加。这一结果提示,在耐药菌感染负荷高、患者全身炎症反应强烈的危重病例中,CAZ/AVI联合AMK方案能在较短时间内实现感染控制与器官功能恢复,具有重要的临床应用价值。本研究结果显示,所有患者的APACHE II评分均较高,说明联合治疗的获益主要体现在高危人群,对优化抗感染策略及减少资源消耗具有现实指导意义。

系统评价提示,CAZ/AVI在CRE菌血症中可将30 d死亡风险降低45%~55%^[22]。然而,本研究显示,单用CAZ/AVI方案在肺部高菌负荷环境中的疗效受限,提示肺组织药物暴露不足可能是关键因素。Almarzoky等^[9]的模型研究从药代动力学角度支持这一结论。本研究中,患者静脉AMK的联合使用在经过肾功能监测与剂量调整后,仍能在不增加毒性的前提下显著改善感染指标,说明CAZ/AVI联合AMK方案可在肺泡内形成有效浓度,克服CAZ/AVI单药治疗的暴露缺陷。这一结果提示,对于高菌负荷肺部感染患者,适当联合氨基糖苷类药物是提高疗效的重要策略。

Lin等^[23]的研究在总体人群中未观察到CAZ/AVI联合氨基糖苷类治疗的显著生存优势,可能与其研究对象以普通病房患者为主、病情相对较轻有关。本研究聚焦于ICU患者并就病情严重程度开展亚组分析,结果显示,高危组患者获益显著,提示CAZ/AVI联合AMK方案的疗效与病情严重程度密切相关。这一发现具有重要的临床决策价值:在CRE感染的分层管理中,病情越重、细菌负荷越高的患者越能从早期联合方案中受益,从而为重症病例的个体化用药提供依据。结合Plata-menchaca等^[24]的观点,本研究进一步验证了“早期覆盖+高效暴露”在危重感染管理中的核心理念。

Poerio等^[25]提出的“宿主-病原双靶向”模型为本研究结果提供了免疫学解释。本研究中联合组治疗第7天的IL-6水平及APACHE II评分均较治疗前显著下降,提示CAZ/AVI联合AMK方案在有效控制感染的同时,还可能通过抑制机体过度炎症反应、改善全身炎症状态而发挥额外的协同作用。这表明CAZ/AVI联合AMK方案在控制细菌负荷的同时,有助于改善系统炎症状态,降低器官损伤程度。对于临床而言,这种“抗菌-免疫协同效应”意味着联合方案在重症感染早期即可实现“控菌+稳态”双重目标,从而加快撤机及康复进程。

与INHALE III期试验^[26]中采用雾化给药的疗效相比,本研究CAZ/AVI和AMK均采用静脉给药,稳定性更

高,也避免了雾化相关阻塞风险。与Kaye等^[27]研究中“多黏菌素+碳青霉烯”方案的高肾毒性相比,CAZ/AVI联合AMK方案兼具较好疗效与良好安全性,能够在NDM型CRE流行的背景下有效弥补CAZ/AVI单药治疗覆盖不足的缺点,其临床可行性与推广价值较高。尤其在我国CRE菌株以NDM型为主的现实背景下,该方案的可替代性和临床可行性更高。

本研究存在一些局限性:(1)本研究为单中心回顾性研究,未进行CRE酶型基因分型,也未开展血药浓度监测,结果可能受未测混杂因子的影响;(2)AMK采用静脉给药,尚需与高效雾化递送方式进行前瞻性比较。未来建议开展多中心、前瞻性、随机对照试验,并结合药代动力学/药效学建模,明确不同酶型、不同剂量及给药途径下的最优组合。

综上所述,CAZ/AVI联合AMK方案在CRE感染重症肺炎患者中较单用CAZ/AVI方案具有更优的抗感染疗效,且安全性良好;亚组分析显示,该联合方案在APACHE II评分较高以及接受机械通气的患者中的生存获益更显著,危重症患者可能是主要获益人群。

参考文献

- [1] GOGOI I, PUZARI M, CHETIA P. Porin-mediated carbapenem resistance in *Klebsiella pneumoniae*: an alarming threat to global health[J]. *Curr Clin Microbiol Rep*, 2023,10(4):255-265.
- [2] ALRADDADI B M, SAEEDI M, QUTUB M, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. *BMC Infect Dis*, 2019,19(1):772.
- [3] 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.
- [4] SHIRLEY M. Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious Gram-negative bacterial infections[J]. *Drugs*, 2018,78(6):675-692.
- [5] SORIANO A, CARMELI Y, OMRANI A S, et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of serious Gram-negative infections with limited treatment options: a systematic literature review[J]. *Infect Dis Ther*, 2021,10(4):1989-2034.
- [6] CHEN J L, HU Q, ZHOU P X, et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxins in treating patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Infection*, 2024,52(1):19-28.
- [7] WANG F Z, ZHOU Q, YANG X W, et al. Evaluation of

- ceftazidime/avibactam alone and in combination with amikacin, colistin and tigecycline against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* by *in vitro* time-kill experiment[J]. PLoS One, 2021, 16(10): e0258426.
- [8] VIALA B, ZAIDI F Z, BASTIDE M, et al. Assessment of the *in vitro* activities of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam in a collection of beta-lactam-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates at Montpellier University hospital, France[J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(9): 1325-1329.
- [9] ALMARZOKY ABUHUSSAIN S S, KUTI J L, NICOLAU D P. Antibacterial activity of human simulated epithelial lining fluid concentrations of ceftazidime-avibactam alone or in combination with amikacin inhale (BAY41-6551) against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(7): e00113-e00118.
- [10] HUANG Y Q, SOKOLOWSKI K, RANA A, et al. Generating genotype-specific aminoglycoside combinations with ceftazidime/avibactam for KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(9): e0069221.
- [11] 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.
- [12] TAMMA P D, HEIL E L, JUSTO J A, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections[J]. Clin Infect Dis, 2024, 7: ciae403.
- [13] ROMANELLI F, DE ROBERTIS A, CARONE G, et al. *In vitro* activity of ceftazidime/avibactam alone and in combination with fosfomycin and carbapenems against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. New Microbiol, 2020, 43(3): 136-138.
- [14] KAUR J N, SINGH N, SMITH N M, et al. Next generation antibiotic combinations to combat pan-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 3148.
- [15] 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): e02313-19.
- [16] 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.
- [17] PIERCE V M, BHOWMICK T, SIMNER P J. Guiding antimicrobial stewardship through thoughtful antimicrobial susceptibility testing and reporting strategies: an updated approach in 2023[J]. J Clin Microbiol, 2023, 61(11): e0007422.
- [18] KAUR S, CHOY C Y. Ethical considerations in clinical trials: a critique of the ICH-GCP guideline[J]. Dev World Bioeth, 2014, 14(1): 20-28.
- [19] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818-829.
- [20] 《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附件: 抗菌药物立题原则建议[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 857-858.
- [21] 肖国民, 赵丹丹, 徐嫻, 等. 以健康受试者为研究对象的仿制药生物等效性试验不良事件分级标准[J]. 药学与临床研究, 2022, 30(6): 565-568.
- [22] CHEN Y, HUANG H B, PENG J M, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriales bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0260321.
- [23] 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.
- [24] PLATA-MENCHACA E P, FERRER R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia[J]. Rev Esp Quimioter, 2022, 35(Suppl.3): 25-29.
- [25] POERIO N, OLIMPIERI T, HENRICI DE ANGELIS L, et al. Fighting MDR-*Klebsiella pneumoniae* infections by a combined host- and pathogen-directed therapeutic approach[J]. Front Immunol, 2022, 13: 835417.
- [26] NIEDERMAN M S, ALDER J, BASSETTI M, et al. Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia (INHALE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(3): 330-340.
- [27] KAYE K S, MARCHAIM D, THAMLIKITKUL V, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms[J]. NEJM Evid, 2023, 2(1): 10.
- (收稿日期: 2025-07-07 修回日期: 2025-10-12)
(编辑: 舒安琴)