文章编号：1001-8689(1001)09-1008-07

耐碳青霉烯肠杆菌科细菌的流行病学特点以及抗生素应用策略

张露方　耿荣华　曲芬 *
(航空总医院检验科，北京 100012)

摘要：耐碳青霉烯肠杆菌科细菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 在全球范围内的快速增长和流行，直接影响临床治疗与患者预后，并给社会经济带来了严重负担。目前 CRE 临床治疗可供选择的药物有黏菌素、氨基糖苷类、替加环素和磷霉素等；美国食品药品监督局 (FDA) 批准的新药即头孢他啶 / 阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam, CAZ-AVI)、美罗培南 / 瓦博巴坦 (meropenem/vaborbactam, MER-VAB)、亚胺培南 / 雷巴坦 (imipenan/ribatan, AMI-LEI) 和 plazomicin 也为 CRE 感染治疗提供了新的选择，但各类药物的治疗效果、新的耐药产生及不良反应各有不同，为优化临床治疗方案，提高治疗效果，本文对 CRE 的治疗药物的现状做一分析。

关键词：碳青霉烯酶；肠杆菌科细菌；流行；耐药；治疗
中图分类号：R978.1　　**文献标志码：**A

Epidemiology and treatment strategies for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

Zhang Lu-fang, Geng Rong-hua and Qu Fen
(Department of Laboratory, Aviation General Hospital, Beijing 100012)

Abstract　Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) spreads worldwide, which results in susceptibility and extremely high mortality, and becomes a major public health threat in the world. So far, some antibiotics, colistin, aminoglycosides, tegacycline, and fosfomycin, applied in clinic, are available for CRE. Besides, new drugs which have been approved by United States Food and Drug Administration (FDA) , such as ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI), meropenem-vaborbactam (MER-VAB), amipenan-Leibatan (AMI-LEI), and plazomicin, offer options for CRE. However, application of these drugs is seriously limited by the rapid resistance of pathogenic bacteria. In the article, the authors reviewed the epidemiology and treatment strategies of CRE to provide correct information to the doctor.

Key words　Carbapenemase; Enterobacteriaceae bacteria; Epidemiology; Drug resistance; Treatment

革兰阴性菌尤其是肠杆菌科细菌对抗生素的耐药性严重威胁着公众健康。碳青霉烯类抗生素被认为是治疗多重耐药细菌感染的最后选择，但随着其广泛应用，耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 (carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE) 激增 [1]，给全球带来一场健康危机。CRE 定义为对亚胺培南、美罗培南、厄他培南或多利培南任何一种碳青霉烯类抗生素耐药的肠杆菌科细菌或者证实产碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌 (carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, CPE)。CRE 感染与患者的高发病率和死亡率密切

收稿日期： 2019-04-15
基金项目：医院多重耐药研究课题 (No. TB209-020)
作者简介：张露方，女，生于 1992 年，硕士，主要研究微生物多药耐药的治疗选择，E-mail: xiyuexiyue@163.com
* 通讯作者，E-mail: qf302@163.com

相关，对基础疾病严重及重症监护室 (intensive care unit, ICU) 的患者危害更大。找到有效而规范的治疗方案是提高救治率的关键。目前用于治疗 CRE 的药物有黏菌素、氨基糖苷类、替加环素和磷霉素等，新的抗 CRE 抗生素及其复合制剂也在不断开发并被美国食品药品监督局 (United States Food and Drug Administration, FDA) 批准上市，包括头孢他啶 - 阿维巴坦 (ceftazidime-avibactam, CAZ-AVI)、美罗培南 - 瓦博巴坦 (meropenem-vaborbactam, MER-VAB)、亚胺培南 - 雷巴坦 (imipenan-ribatan, AMI-LEI) 和 plazomicin 等，在治疗 CRE 感染方面得到了较好的疗效，但也应注意其耐药性出现的情况。

1　CRE 的主要耐药机制及流行病学特点

近 20 年来，CRE 在全球范围内广泛传播并快速增加 [2-3]，世界卫生组织将其列为首批耐药的“关键优先病原体”之一 [4]。CRE 主要的耐药机制是产生碳青霉烯酶，碳青霉烯酶根据水解位点不同可分为丝氨酸酶和金属碳青霉烯酶。丝氨酸碳青霉烯酶包括 A 组 (主要为 KPC) 和 D 组 (主要为 OXA-48)；金属碳青霉烯酶为 B 组，主要为 NDM 和 VIM。A 组碳青霉烯酶可水解青霉素类、氨曲南及头孢菌素类药物，其活性不被乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetra acetic acid, EDTA) 抑制 [5]；B 组可水解包括碳青霉烯类以及头孢菌素在内的所有 β- 内酰胺类抗生素，但不能水解氨曲南，其活性可被 EDTA 抑制 [6]；D 组可水解碳青霉烯类和广谱头孢菌素，其活性不被 EDTA 抑制 [7-8]。

不同人群和地区的菌株耐药机制也有所不同。产 KPC 型碳青霉烯酶的肠杆菌科细菌多分布于美国和以色列 [9-10]，OXA-48 型多分布于土耳其和非洲的部分国家 [11-13]，NDM 型多分布于英国和印度 [14-15]，而 VIM 型则与 KPC 型以不同形式的共存主要分布于希腊和意大利 [16-17]。我国 KPC 型和 NDM 型是 CRE 耐药的主要决定因素，总体带菌率分别达到 63% 和 34%[18]。然而，这两种编码基因在不同地区和不同年龄人群的分布极不均匀，如在福建省分离的 50 例 CRE 菌株中，48(96%) 株产 KPC，而在陕西省分离的 76 株 CRE 中，74(97%) 株产 NDM[18]；儿童患者分离的 CRE 菌株主要产 NDM-1，而成人患者分离的菌株主要产生 KPC[19]。

2　CRE 的死亡率

CRE 感染带来临床治疗失败、住院时间延长、医疗成本及社会经济负担增加等一系列社会问题，同时在医院环境中，由 CRE 引起的感染相对于碳青霉烯抗生素敏感菌 (carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae, CSE) 感染往往具有更复杂的疾病严重性和更多的合并症 [20]。有研究显示，CRE 感染患者的死亡率约为 CSE 感染患者的 3 倍 [21]。一项包括 2462 位 CRKP 感染者及 2239 位碳青霉烯敏感肺炎克雷伯菌 (carbapenem-susceptible *Klebsiella pneumoniae*, CSKP) 感染者的研究显示，CRKP 感染患者的总死亡率为 42.14%，明显高于 CSKP 感染患者的总死亡率 (21.16%)[22]。多项研究显示 CRE 更易感染老年人、免疫功能低下和危重症患者，美国国立卫生研究院的一起 CRE 感染大暴发，主要累及原发性免疫缺陷、实体瘤、淋巴瘤、器官和骨髓移植患者 [23-25]。如果重症患者发生 CRE 的血流感染，死亡率达 40%~50%[26]；免疫低下的中性粒细胞减少症和血液恶性肿瘤患者感染 CRE 引起的血流感染中，89% 的患者首次经验治疗无效，死亡率高达 69%[27]。探索有效的 CRE 治疗方案是提高患者救治率的关键。

3　CRE 的治疗策略

CRE 感染有限的治疗方法把我们推向了后抗生素时代的风口浪尖。目前，临床治疗 CRE 感染的可选择药物有黏菌素、氨基糖苷类、替加环素和磷霉素等，但各类药物的临床疗效因敏感性差异各有不同，同时需要考虑其安全性。抗生素联合治疗是近年来 CRE 感染重症患者的主要方案。增加抗菌活性、发挥协同效应以及降低细菌耐药性的发生率是选择多种抗生素联合治疗的主要目的。

3.1　治疗 CRE 的现有药物

黏菌素是从革兰阳性多黏菌发酵产物中提取的一类抗菌物质，黏菌素与脂质中带负电荷的磷酸盐部分结合，破坏细胞膜导致细胞内产物丢失，从而达到杀菌活性。由于其对 CRE 菌株有较高的敏感性，过去黏菌素和多黏菌素 B 一直是控制 CRE 感染的主要药物，目前对于低风险或主要产生金属 β- 内酰胺酶的高危 CRE 患者，黏菌素仍为第一选择 [28-29]。最近研究发现黏菌素联合替加环素及亚胺培南可分别产生 70% 和 75% 的协同作用，从而极大提高 CRE 感染患者的临床疗效 [30]；另外黏菌素联合美罗培南在一定程度上也可降低 CRE 的临床失败率 (46% vs 68%, P=0.185) 和 28d 死亡率 (21% vs 35%, P=0.235)，但并无显著性差异 [31]。但也有研究显示黏菌素联合治疗效果并未明显优于单药治疗，增加黏菌素剂量可提高疗效并显著降低 CRE 感染患者的 30d 死亡

率，但随之而来的高肾毒性 (10%~60%) 和神经毒性 (4%~6%) 限制了黏菌素治疗 CRE 感染的临床应用，且目前已有对黏菌素耐药的 CRE 暴发的报道，临床治疗需密切监测 [32-33]。有研究结果显示黏菌素和多黏菌素 B 的肾毒性临床疗效相似，但肾毒性前者 (26.7%) 明显低于后者 (29.8%)[34]。

氨基糖苷类药物的药动学特性是决定这类药物使用的关键因素，如在治疗 CRE 引起的尿路感染和菌血症方面疗效显著，而对软组织和腹部感染的疗效较差。对于 CRE 尿路感染的患者，氨基糖苷类药物的疗效优于黏菌素和替加环素，其对 CRKP 菌血症患者的临床有效率可达 54%，其中 14d 生存率达 78%，30d 生存率达 70%[35]；提高庆大霉素的剂量 (4~5mg/(kg·d), 15~20mg/L) 可显著降低其对黏菌素耐药的 CRKP 感染患者的 30d 死亡 (20.7% vs 61.9%)[36]；但也有研究显示氨基糖苷类药物单药治疗 CRE 感染患者的死亡率可达 80%，且易出现广泛耐药 [37]，因此目前临床通常将其作为“辅助”抗生素，通过组合来提高主要抗生素的疗效。多项研究显示在治疗由 KPC 型菌株引起的泌尿系感染时，氨基糖苷类药物联合替加环素、黏菌素比单药治疗有更高的治愈率 [38-39]。氨基糖苷类药物联合另一种蛋白合成抑制剂替加环素，对 CRKP 菌株显示有 70%~85% 的协同作用 [40]。肾毒性是使用氨基糖苷类最常见的不良反应，在一周或更长时间内给予高剂量负荷对患者具有明显的毒性风险 [41]。临床治疗应根据患者状况充分衡量利弊。

替加环素作为一种甘氨酸环素类抗生素，是米诺环素的半合成衍生物，通过干扰细菌蛋白质合成起到抑菌活性。FDA 批准替加环素可用于治疗复杂的皮肤及腹腔内感染和社区获得性肺炎。替加环素在治疗成人 CRE 感染时具有较高的敏感性 (97.4%)，在治疗儿童患者中，有效率可达 82%[42]。替加环素的常规剂量为每日两次，每次 50mg。研究显示替加环素高负荷剂量 (200mg) 可有效治疗 CRE 感染患者的血流感染和肺部感染情况，但随着高剂量出现的并发症，及纤维蛋白原水平降低引起的机体稳态紊乱可能会抵消这种疗效 [28]。替加环素在细胞和组织内可迅速积聚，但多项研究显示替加环素单药治疗效果不佳 [43]。对比单药治疗，替加环素联合黏菌素可有效降低 CRE 感染患者的 30d 死亡率 [21,43-44]；联合庆大霉素可显著降低 KPC 型患者的 30d 死亡率 [45]。替加环素最常见的副作用是胃肠道疾病，如恶心、呕吐和腹泻。

磷霉素是一种细胞壁活性抗生素，通过竞争性抑制磷酸烯醇式丙酮酸合成酶，阻断 N- 乙酰壁胺酸的形成，从而抑制肽聚糖的合成。磷霉素对大约 80% 的 CRE，包括对黏菌素和替加环素敏感性降低的菌株均有广泛的杀菌作用，约 66% 的 NDM、77%IMP 和 57%OXA-48 对磷霉素敏感 [46-47]。磷霉素单药多用于治疗慢性尿路感染，临床有效率达 90.8%，治愈率达 64.7%，但在中国，CRKP 菌株对磷霉素具有较高的耐药率 (60%)[48]。因此临床将磷霉素与黏菌素、美罗培南、替加环素或庆大霉素联合治疗严重的 CRE 感染，患者治愈率可显著提高 [49]。另有研究显示 OXA-48 型 CRE 所有菌株对美罗培南、亚胺培南和磷霉素单药均显示耐药，但当磷霉素联合美罗培南 (33%)、亚胺培南 (42%) 和替加环素 (33%) 时均能显著提高临床有效率 [50]。磷霉素口服治疗多引起头痛、阴道炎和胃肠道等症状；静脉给药多引起低钾血症、高钠血症、局部疼痛和心力衰竭等副作用。

黏菌素、氨基糖苷类、替加环素和磷霉素药物单药或联合治疗 CRE 的方案仍存在抗菌活性、耐药性及不良反应等方面的诸多问题，为了优化治疗，临床仍需要不断探索联合治疗的药物组合及抗菌药物剂量的研究，而且目前针对 CRE 感染的多种新型加酶抑制剂的复合抗生素已处于临床应用或临床前研究阶段。

3.2　治疗 CRE 的新型药物

头孢他啶 / 阿维巴坦 (ceftazidime-avibactam, CAZ-AVI) 是一种新型 β- 内酰胺酶抑制剂复合制剂，可抑制 A 组 (如 KPC) 和 D 组 (如 OXA-48)CRE，抗菌活性可达 98%[51-52]，然而 B 组 (如 VIM、IMP 和 NDM) 不受阿维巴坦的抑制 [53]。2015 年 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准 CAZ-AVI 用于治疗复杂性尿路感染、腹腔感染、医院获得性和呼吸机相关性肺炎，且 EMA 已扩大其适应症，包括治疗选择有限的耐药革兰阴性菌感染的患者 [54]。目前研究发现使用 CAZ-AVI 药物治疗的 CRE 感染患者的 30d 生存率可达 76%[35]，且治疗组生存率增加了 92% (12/13)，而其他方案的生存率增加了 55%(53/96)，其他方案主要包括黏菌素、氨基糖苷类和碳青霉烯的联合或单一治疗 (P=0.01)[55-56]。虽然这些数据令人鼓舞，但值得关注的是，8% 的 CRE 感染患者已出现对 CAZ-AVI 耐药的情况 [56]。目前有

研究发现 CAZ-AVI 联合其他抗生素可提高 CRE 感染患者的临床疗效，如联合黏菌素治疗组的全因死亡率比 CAZ-AVI 单药组显著降低 (P=0.001)[55]；联合氨曲南这一稳定水解金属 β- 内酰胺酶的抗生素可有效抑制 B 组 CRE 菌株的活性 (90%, 27/30)[57-58]。

对 CRE 分离物有效的新药 MER-VAB 和 AMI-LEI 是碳青霉烯类抗生素和新型 β- 内酰胺酶抑制剂的联合制剂，可有效抑制 A 组 CRE 菌株的活性 [59]，但其对 B 组 (NDM、VIM) 或 D 组 (OXA-48) 在体外并未显示明显的抑菌效果 [60-63]。2017 年，MER-VAB 治疗各种生物引起的复杂尿路感染的疗效在 TANGO I 期试验中证实，且 MER-VAB 在体外对 CRE 菌株有良好的抑菌效果，敏感性可达 66.2%~100%[64-65]。目前 MER-VAB 对 CRE 感染的研究仍在进行中。雷巴坦 (以前称为 MK-7655) 结构上与阿维巴坦相似，通过降低药物的最低抑菌浓度显著提高亚胺培南对大多数肠杆菌科细菌的活性。两项已完成的 II 期临床试验 (NCT01506271 和 NCT01505634) 结果显示亚胺培南 - 雷巴坦治疗复杂腹腔内感染比单独使用亚胺培南有更高的有效性和安全性。迄今为止，MER-VAB 和 AMI-LEI 在健康受试者和传染病患者中均表现出良好的耐受性，很少有报道与药物治疗相关的严重不良事件。

Plazomicin(原名 ACHN-490) 是一种新型半合成氨基糖苷类药物，通过抑制细菌蛋白质的翻译过程进而起到杀菌作用。目前已被 FDA 批准用于成人复杂性尿路感染及肾盂肾炎的治疗 [66]。在治疗 CRE 感染的三期临床试验中，联合 plazomicin 比联合黏菌素更能显著降低 CRE 感染患者的死亡率、并发症和不良反应的发生率 [67]。另有研究显示 plazomicin 比其他氨基糖苷类抗生素有更高的敏感性，且更能抑制 KPC 菌的活性，但对 NDM 和 OXA-48 型菌株的疗效仍有待进一步研究 [68]。

随着新的抗生素和治疗模式的出现并得到更广泛的应用，重新评估由 CRE 和 CSE 引起的感染患者的死亡率将非常重要。对 CRE 感染的低危患者，单药治疗方案更为合理，而对高危亚群多药联合治疗可显著降低患者的并发症 (如严重脓毒血症、脓毒性休克和 / 或快速致命的潜在疾病高危血流或肺部感染患者) 及死亡率。尽管 CRE 患者高死亡率的确切原因尚不清楚，但这可能是由于早期接受适当的经验疗法延迟所致。早期进行有效的抗菌素治疗对治疗 CRE 引起的严重感染至关重要，延迟适当的抗菌治疗与死亡率增加和住院时间延长显著相关。然而，由于目前各类抗生素耐药率较高，选择经验性处理往往比较困难。 另外 CAZ-AVI 和 MER-VAB 有望成为引起严重感染的高危 CRE 患者靶向治疗的首选 [69]。

4　总结

综上所述，日益升高的 CRE 临床感染率是一种巨大的临床挑战，而目前的治疗方案选择有限，且并发症及死亡率持续增高，合理使用抗生素对降低 CRE 流行有一定作用；对 CRE 患者进行早期、合理、联合、有效的抗菌治疗对降低患者的死亡率和严重并发症发生率至关重要。

参 考 文 献

[1] 胡付品 , 郭燕 , 朱德妹 , 等 . 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测 [J]. 中国感染与化疗杂志 , 2018, 18(3): 241-251.

[2] Ray M J, Lin M Y, Weinstein R A, *et al*. Spread of *carbapenem-resistant* Enterobacteriaceae among illinois healthcare facilities: the role of patient sharing[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(7): 889-893.

[3] Huang J, Ding H, Shi Y, *et al*. Further spread of a bla_{KPC} harboring untypeable plasmid in Enterobacteriaceae in china[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1938.

[4] Ng S M S, Sioson J S P, Yap J M, *et al*. Repurposing zidovudine in combination with tigecycline for treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(1): 141-148.

[5] 罗晓慧 , 金凤玲 . 肠杆菌科碳青霉烯类耐药机制及检测方法学概述 [J]. 国际检验医学杂志 , 2015, 36(5): 675-677.

[6] Muntean M M, Muntean A A, Mi P P. Carbapenemases in enterobacteriaceae-overview and importance[J]. *Infection*, 2017, 49(1): 13-16.

[7] Patrice N, Laurent D, Laurent P. Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: Here is the storm[J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(5).

[8] 李翠翠 , 胡同平 . 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的耐药机制研究进展 [J]. 检验医学与临床 , 2019, 16(11): 1600-1604.

[9] Karlowsky J A, Kazmierczak K M, Bouchillon S K, *et al*. *In vitro* activity of ceftazidime-avibactam against clinical isolates of Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* collected in Latin American countries: results from the inform global surveillance program, 2012 to 2015[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019. 63(4). pii: e01814-18.

[10] Gatica J, Jurkevitch E, Cytryn E. Comparative metagenomics and network analyses provide novel insights into the scope and distribution of β-lactamase homologs in the environment[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 146.

[11] Adam M A, Elhag W I. Prevalence of metallo-β-lactamase acquired genes among carbapenems susceptible and resistant Gram-negative clinical isolates using multiplex PCR, Khartoum hospitals, Khartoum Sudan[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 668.

[12] Somboro A M, Osei S J, Amoako D G, *et al*. *In vitro* potentiation of carbapenems with tannic acid against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Exploring natural products as potential carbapenemase inhibitors[J]. *J Appl Microbiol*, 2019, 126(2): 452-467.

[13] Süzük Y S, Kaşkatepe B, Şimşek H, *et al*. High rate of colistin and fosfomycin resistance among carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Turkey[J]. *Acta Microbiol Imm H*, 2019, 66(1): 103-112.

[14] Aqel A A, Findlay J, Al-Maayteh M, *et al*. Characterization of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from patients in amman, jordan[J]. *Microb Drug Resist*, 2018, 24(8): 1121-1127.

[15] Mukherjee S, Bhattacharjee A, Naha S, *et al*. Molecular characterization of NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST29, ST347, ST1224, and ST2558 causing sepsis in neonates in a tertiary care hospital of North-East India[J]. *Infect Genet Evol*, 2019, 69: 166-175.

[16] Protonotariou E, Poulou A, Politi L, *et al*. Hospital outbreak due to a *Klebsiella pneumoniae* ST147 clonal strain co-producing KPC-2 and VIM-1 carbapenemases in a tertiary teaching hospital in Northern Greece[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(3): 331-337.

[17] Spyropoulou A, Papadimitriou-Olivgeris M, Bartzavali C, *et al*. A ten-year surveillance study of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary care Greek university hospital: Predominance of KPC over VIM or NDM-producing isolates[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(3): 240-246.

[18] Zhang R, Chan E W, Zhou H, *et al*. Prevalence and genetic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae strains in China[J]. *Lancet Infect Dis*, 2017, 17(3): 256-257.

[19] Zhang Y, Wang Q, Yin Y, *et al*. Epidemiology of crbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: Report from the china CRE network[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2). pii: e01882-17.

[20] Akova M, Daikos G L, Tzouvelekis L, *et al*. Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(5): 439-448.

[21] 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): 150.

[22] Xu L, Sun X, Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2017, 16(1): 18.

[23] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2013, 62(9): 165-170.

[24] Perez F, Van D D. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A menace to our most vulnerable patients[J]. *Cleve Clin J Med*, 2013, 80(4): 225-233.

[25] Perez F, Endimiani A, Ray A J, *et al*. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella pneumoniae* across a hospital system: impact of post-acute care facilities on dissemination[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(8): 1807-1818.

[26] Patel G, Huprikar S, Factor S H, *et al*. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2008, 29(12): 1099-1106.

[27] Satlin M J, Calfee D P, Chen L, *et al*. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013. 54(4): 799-806.

[28] Tzouvelekis L S, Markogiannakis A, Piperaki E, *et al*. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2014, 20(9): 862-872.

[29] Falagas M E, Lourida P, Poulikakos P, *et al*. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: Systematic evaluation of the available evidence[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2014, 58(2): 654-63.

[30] Dundar D, Duymaz Z, Genc S, *et al*. *In vitro* activities of imipenem-colistin, imipenem-tigecycline, and tigecycline-colistin combinations against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *J Chemother*, 2018, 30(6-8): 342-347.

[31] 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.

[32] Rabanal F, Cajal Y. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins[J]. *Nat Prod Rep*, 2017, 34(7): 886-908.

[33] Tran T B, Velkov T, Nation R L, *et al*. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(6): 592-597.

[34] Vardakas K Z, Mavroudis A D, Georgiou M, *et al*. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int*

J Antimicrob Agents, 2018, 51(4): 535-547.

[35] Shields R K, Clancy C J, Press E G, *et al*. Aminoglycosides for treatment of bacteremia due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2016, 60(5): 3187-3192.

[36] Gonzalez-Padilla M, Torre-Cisneros J, Rivera-Espinar F, *et al*. Gentamicin therapy for sepsis due to carbapenem-resistant and colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(3): 905-913.

[37] Zavascki A P, Klee B O, Bulitta J B. Aminoglycosides against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in the critically ill: The pitfalls of aminoglycoside susceptibility[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2017, 15(6): 519-526.

[38] Rodrigues D S B G, Amaral E S J, Fernandes P F, *et al*. Urinary tract infections and surgical site infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in renal transplant[J]. *Transplant Proc*, 2016, 48(6): 2050-2055.

[39] Van D 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.

[40] Tang H J, Lai C C, Chen C C, *et al*. Colistin-sparing regimens against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* isolates: combination of tigecycline or doxycycline and gentamicin or amikacin[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(2): 273-281.

[41] Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, *et al*. Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: A large retrospective study[J]. *Nephron*, 2015, 131(3): 153-160.

[42] Sader H S, Castanheira M, Farrell D J, *et al*. Tigecycline antimicrobial activity tested against clinical bacteria from latin american medical centres: Results from sentry antimicrobial surveillance program (2011-2014)[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(2): 144-150.

[43] Yang H, Chen G, Hu L, *et al*. Enhanced efficacy of imipenem-colistin combination therapy against multiple-drug-resistant *Enterobacter cloacae*: *In vitro* activity and a *Galleria mellonella* model[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(1): 70-75.

[44] Zusman O, Altunin S, Koppel F, *et al*. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(1): 29-39.

[45] Machuca I, Gutierrez-Gutierrez 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).

[46] Ni W, Han Y, Liu J, *et al*. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2016, 95(11): e3126.

[47] Kaase M, Szabados F, Anders A, *et al*. Fosfomycin susceptibility in carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from germany[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(6): 1893-1897.

[48] Endimiani A, Patel G, Hujer K M, *et al*. *In vitro* activity of fosfomycin against bla_{KPC} containing *Klebsiella pneumoniae* isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1): 526-529.

[49] Jiang Y, Shen P, Wei Z, *et al*. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harbouring plasmid mediates high fosfomycin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. *Int Antimicrob Agents*, 2015, 45(1): 66-70.

[50] Evren E, Azap O K, Colakoglu S, *et al*. *In vitro* activity of fosfomycin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains[J]. *Diag Micr Infec Dis*, 2013, 76(3): 335-338.

[51] Bush K. A resurgence of beta-lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens[J]. *Int Antimicrob Agents*, 2015, 46(5): 483-493.

[52] Li H, Estabrook M, Jacoby G A, *et al*. *In vitro* susceptibility of characterized beta-lactamase-producing strains tested with avibactam combinations[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(3):1789-1793.

[53] Falcone M, Viale P, Tiseo G, *et al*. Pharmacokinetic drug evaluation of avibactam+ceftazidime for the treatment of hospital-acquired pneumonia[J]. *Expert opin Drug Met*, 2018, 14(3): 331-340.

[54] Hackel M, Kazmierczak K M, Hoban D J, *et al*. Assessment of the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant *Klebsiella* spp. Collected in the inform global surveillance study, 2012 to 2014[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(8): 4677-4683.

[55] Van D D, Lok J J, Earley M, *et al*. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(2):163-171.

[56] Shields R K, Potoski B A, Haidar G, *et al*. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(12): 1615-1618.

[57] Marshall S, Hujer A M, Rojas L J, *et al*. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome beta-lactam resistance conferred by metallo-beta-lactamases in

Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(4). pii: e02243-16. doi: 10.1128/AAC.02243-16.

[58] Wenzler E, Deraedt M F, Harrington A T, *et al*. Synergistic activity of ceftazidime-avibactam and aztreonam against serine and metallo-beta-lactamase-producing Gram-negative pathogens[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 88(4): 352-354.

[59] Castanheira M, Huband M D, Mendes R E, *et al*. Meropenem-vaborbactam tested against contemporary gram-negative isolates collected worldwide during 2014, including carbapenem-resistant, KPC-Producing, multidrug-resistant, and extensively drug-resistant Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9). pii: e00567-17. doi: 10.1128/AAC.00567-17.

[60] Castanheira M, Rhomberg P R, Flamm R K, *et al*. Effect of the beta-lactamase inhibitor vaborbactam combined with meropenem against serine carbapenemase-producing Enterobacteriaceae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9): 5454-5458.

[61] Nelson K, Hemarajata P, Sun D, *et al*. Resistance to ceftazidime-avibactam is due to transposition of KPC in a porin-deficient strain of *Klebsiella pneumoniae* with increased efflux activity[J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2017, 61(10). pii: e00989-17. doi: 10.1128/AAC.00989-17.

[62] Wong D, Van D D. Novel beta-lactamase inhibitors: unlocking their potential in therapy[J]. *Drugs*, 2017, 77(6): 615-628.

[63] Karlowsky J A, Lob S H, Kazmierczak K M, *et al*. *In vitro* activity of imipenem/relebactam against *Gram-negative ESKAPE pathogens* isolated in 17 European countries: 2015 SMART surveillance programme[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(7): 1872-1879.

[64] Pfaller M A, Huband M D, Mendes R E, *et al*. *In vitro* activity of meropenem/vaborbactam and characterisation of carbapenem resistance mechanisms among carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from the 2015 meropenem/vaborbactam surveillance programme[J]. *Int J Antimicrob Ag*, 2018, 52(2): 144-150.

[65] Dhillon S. Meropenem/Vaborbactam: A review in complicated urinary tract infections[J]. *Drugs*, 2018, 78(12): 1259-1270.

[66] McCarthy M W. Plazomicin for the treatment of patients with complicated urinary tract infection[J]. *Drugs Today*, 2018, 54(9): 513-518.

[67] Zhang Y, Kashikar A, Bush K. *In vitro* activity of plazomicin against beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2792-2795.

[68] Endimiani A, Hujer K M, Hujer A M, *et al*. ACHN-490, a neoglycoside with potent *in vitro* activity against multidrug-resistant Klebsiella pneumoniae isolates[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(10): 4504-4507.

[69] Barber K E, Pogue J M, Warnock H D, *et al*. Ceftazidime/avibactam versus standard-of-care agents against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae harbouring bla_{KPC} in a one-compartment pharmacokinetic/pharmacodynamic model[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(9): 2405-2410.