

## 铜绿假单胞菌的耐药趋势变化及治疗进展

陈美玲 何晓静 菅凌燕\*  
(中国医科大学附属盛京医院药学部, 沈阳 110004)

**摘要:** 铜绿假单胞菌是医院获得性感染的重要条件致病菌, 具有易定植、易变异和多耐药的特点。下呼吸道因生理结构特殊而成为多重耐药铜绿假单胞菌感染的频发部位, 往往难以治疗, 导致医疗费用乃至院内死亡率增加。本文汇总了国内外细菌监测计划数据, 分析近5年铜绿假单胞菌的检出率及耐药变化情况。在此基础上, 分别归纳院内肺炎治疗指南和专家共识的用药建议、治疗研究进展和未来发展趋势, 为临床制定抗感染决策以及今后抗菌治疗探索方向提供有价值的参考。

**关键词:** 铜绿假单胞菌; 耐药性; 抗菌药物

**中图分类号:** R978.1, R969.3 **文献标志码:** A

## Antimicrobial resistance and therapeutic progress of *Pseudomonas aeruginosa*

Chen Mei-Ling, He Xiao-Jing, and Jian Ling-Yan  
(Department of Pharmacy, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004)

**Abstract** *Pseudomonas aeruginosa*, an important opportunistic pathogen of nosocomial infection, has the characteristics of easy colonization, easy mutation, and multidrug resistance. Because of special physiological structure, the lower respiratory tract has become the most common site of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections, which often means difficult to remove, resulting in an increase in medical expenses and even hospital mortality. In this paper, the detection rate and antimicrobial susceptibility testing results of *Pseudomonas aeruginosa* in the past 5 years were collected from bacterial monitoring programs at home and abroad. On this basis, medication recommendations of nosocomial pneumonia guidelines and expert consensuses, therapeutic research advances, and future development trends were summarized respectively to provide references for clinical anti-infection decision and direction of follow-up antibacterial treatment exploration.

**Key words** *Pseudomonas aeruginosa*; Drug resistance; Antimicrobial agents

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)为非发酵革兰阴性杆菌, 其对外界环境适应力强, 潮湿环境中能长期生存, 污染医用水源或医疗器械后, 易形成生物被膜难以清除, 是院内下呼吸道感染病例中常见的致病菌。尽管菌株的分离率和抗菌药物敏感性数据因地域和时间的不同而有所差异, 但中国、美国和欧洲的临床监测结果均显示, PA是医院获得性肺

炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)和呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)患者中分离的主要多重耐药革兰阴性病原体<sup>[1]</sup>。一项包括5个国家、12家急症医院机构的临床回顾性队列研究结果显示<sup>[2]</sup>, PA感染所致的HAP和VAP患者院内死亡率分别高达40.1%和41.9%, 这与接受不恰当初始治疗患者的占比高密切相关。本文拟对PA的耐药现状、院内

收稿日期: 2020-09-14

基金项目: 2013/2014国家临床药理学重点专科建设项目(No. 2013/2014)

作者简介: 陈美玲, 女, 生于1995年, 在读硕士研究生, 主要研究方向为抗菌药物合理应用, E-mail: chenml1995@126.com

\*通讯作者, E-mail: jianly@sj-hospital.org

PA感染肺炎的治疗用药推荐以及具有发展前景的治疗方案进行概括。

### 1 PA耐药表型

2012年,学者Magiorakos等对“耐药”定义如下:在推荐进行药敏测定的每类抗菌药物中,至少对1个品种不敏感(包括耐药和中介)。PA的耐药菌株常进行以下表型划分:多重耐药PA(multidrug-resistant PA, MDR-PA):对抗菌谱范围内的3类或3类以上抗菌药物不敏感;广泛耐药PA(extensively drug-resistant PA, XDR-PA):指细菌仅对1~2种抗菌药物敏感(通常指多黏菌素);泛耐药PA(pandrug-resistant PA, PDR-PA):对目前临床上代表性的各类抗菌药物均耐药的菌株。值得关注的是,目前PA耐药性研究的相关定义,多没有将新型抗菌药物如头孢洛扎-他唑巴坦和头孢他啶-阿维巴坦等纳入待测药物中。

### 2 PA耐药趋势

1997—2016年公开发表的“SENTRY”全球抗菌药物监测项目<sup>[3]</sup>结果显示,PA各耐药表型的百分比均在2005—2008年达到峰值,推测该结果可能与同期ST235克隆的流行有关。国际上已发现3个主要的MDR/XDR-PA高风险克隆:ST175、ST111和ST235。其中,与O11血清型相关的ST235毒力最强且分布最广泛,在世界五大洲的许多国家均有报道。2008年后,PA多重耐药率有所下降,代表性地体现在4个地区(北美、欧洲、拉丁美洲和亚太地区)其对美罗培南敏感性的增加。但一项大规模国际多中心PA院内肺炎的回顾性队列研究<sup>[4]</sup>结果显示,MDR-PA的患病率仍高达30.5%。参照美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)抗菌药物折点,PA的临床重点监测药物敏感率可大致划分为以下3个梯度。黏菌素(敏感率99.5%)以及以阿米卡星(敏感率93.1%)和妥布霉素(敏感率88.8%)为代表的氨基糖苷类抗菌药物是目前PA敏感性最高的药物;其次,是以头孢吡肟(敏感率83.1%)和头孢他啶(敏感率80.8%)为代表的头孢菌素类抗菌药物;而以哌拉西林-他唑巴坦(敏感率77.4%)为代表的青霉素类抗菌药物、美罗培南(敏感率77.4%)为代表的碳青霉烯类抗菌药物以及环丙沙星(敏感率75.7%)为代表的喹诺酮类抗菌药物敏感率低于80%。

我国PA对于临床重点监测药物的耐药率总体呈现出下降趋势。中国CHINET连续15年的细菌耐药性监测结果(<http://www.chinets.com>)显示,PA对于碳

青霉烯类药物的耐药率在2007年达峰值后,保持小幅下降走势。2019年,最新的研究数据表明PA对多数药物的耐药率低于30%,可大致划分为以下3个耐药梯度。首先,敏感性最高的是多黏菌素类抗菌药物以及氨基糖苷类抗菌药物,耐药率分别为多黏菌素B0.8%、黏菌素1.1%、阿米卡星4.6%和庆大霉素10%;其次,是以左氧氟沙星和环丙沙星为代表的喹诺酮类抗菌药物以及头孢他啶、头孢哌酮-舒巴坦和头孢吡肟为代表的头孢菌素类抗菌药物,耐药率处于10%~20%;而耐药率最高的是以替卡西林-克拉维酸和哌拉西林为代表的青霉素类抗菌药物、亚胺培南和美罗培南为代表的碳青霉烯类抗菌药物以及单环β-内酰胺类抗菌药物氨曲南,菌株耐药率超过20%,其中替卡西林-克拉维酸(耐药率38.9%)、亚胺培南(耐药率27.5%)和氨曲南(耐药率27.2%)位居前三。另一项中国革兰阴性菌2015—2018年监测报告显示,近5年MDR-PA检出率为31.8%~35.6%,XDR-PA检出率为9.1%~10.2%,且耐药标本多来源于呼吸道。综上,我国PA多重耐药菌株检出率与国际多中心MDR-PA院内肺炎的回顾性结果基本一致,耐药变化趋势亦同步于国外学者的研究结果,表现为对抗菌药物的敏感性有所提升,其中以多黏菌素和阿米卡星的耐药率最低,但作为PA主要治疗用药的β-内酰胺类、碳青霉烯类以及喹诺酮类抗菌药物的耐药率仍居于较高水平,临床应尤其关注其合理用药方案。

### 3 国内外HAP/VAP治疗指南和专家共识的用药建议

#### 3.1 MDR-PA下呼吸道感染治疗

对于MDR-PA下呼吸道感染,现有指南及专家共识的用药推荐以具有抗PA活性的β-内酰胺类+喹诺酮类/氨基糖苷类抗菌药物的早期联合治疗为主。但是,不同国家和地区HAP/VAP管理指南的首选方案存在一定差异。2014年,我国《PA下呼吸道感染诊治专家共识》<sup>[5]</sup>中指出,氨基糖苷类与β-内酰胺类抗菌药物的联用效果略强于氟喹诺酮类;与我国指南观点一致,欧洲呼吸学会联合欧洲危重病医学会、欧洲临床微生物与感染性疾病学会以及拉丁美洲胸科协会共同发布的《HAP/VAP管理指南(2017版)》<sup>[6]</sup>认为,联合使用广谱β-内酰胺和氨基糖苷类抗菌药物作为初始治疗方案,患者预后效果更佳,尤其是当感染菌株为耐药革兰阴性杆菌时。与上述观点不同的是,2016年,日本传染病协会联合日本化疗学会制定的《呼吸道感染治疗指南(2016版)》<sup>[7]</sup>提出,尚未证实与β-内酰胺类和氨基糖苷类抗菌药物联用相

关的显著疗效增强。同年,美国感染病学会和美国胸科学会发布的《成人HAP/VAP临床实践指南(2016版)》<sup>[8]</sup>考虑到氨基糖苷类抗菌药物肺泡浓度可能不足,因而不推荐常规联用氨基糖苷类。鉴于各个国家和地区的推荐差异,PA感染治疗用药选择还需结合每个国家或地区的菌株耐药性、临床治疗效果、药物不良反应(如氨基糖苷类的耳、肾毒性;喹诺酮类药物可能损害肌肉骨骼和神经系统等)以及患者自身情况等综合考虑。

对于MDR-PA感染,我国《PA下呼吸道感染诊治专家共识》<sup>[5]</sup>中还给出了其他有参考价值的药物联合治疗方案,包括抗PA活性的喹诺酮类+氨基糖苷类抗菌药物、双β-内酰胺类联用、磷霉素+抗PA活性的抗菌药物以及针对PA生物被膜相关慢性感染的14元/15元环-大环内酯类药物+抗PA活性的抗菌药物等。此外,我国《成人HAP/VAP诊断和治疗指南(2018版)》<sup>[9]</sup>中推荐了以多黏菌素为基础的联合方案,包括多黏菌素+抗PA活性的β-内酰胺类/环丙沙星/磷霉素。值得学者们关注的是,双β-内酰胺类联用方案因涉及同类抗菌药物联合使用,美国和中国HAP/VAP管理指南均多次强调可能有治疗效果,但需谨慎用。双β-内酰胺类联用时,比较特殊的情况是单环β-内酰胺类抗菌药物氨曲南因作用于细菌细胞壁的不同靶位,可与另一种β-内酰胺类联合应用。目前我国指南中双β-内酰胺类联用的推荐多包含氨曲南,其中哌拉西林-他唑巴坦+氨曲南<sup>[5]</sup>、头孢他啶+氨曲南<sup>[10]</sup>、头孢吡肟+氨曲南<sup>[9]</sup>的联用方案与美国指南的推荐一致。但是,2017年发表的《XDR革兰阴性菌感染的中国专家共识》<sup>[10]</sup>中推荐的头孢他啶+头孢哌酮-舒巴坦和头孢他啶+哌拉西林-他唑巴坦,也表现出较好的协同作用和安全性,因此双β-内酰胺类的联用组合值得进一步探索。

### 3.2 XDR/PDR-PA肺部感染治疗

我国《PA下呼吸道感染诊治专家共识》<sup>[5]</sup>推荐在MDR-PA的两药治疗方案中加入多黏菌素,即3种药物联合治疗XDR/PDR-PA肺部感染。与之相比,《XDR革兰阴性菌感染的中国专家共识》<sup>[10]</sup>还包括了多黏菌素+利福平方案,以及一个不涉及多黏菌素的三药联合方案:氨曲南+头孢他啶+阿米卡星。此外,近年来关于抗菌药物吸入治疗的有利证据也在不断增加。2016版美国指南建议<sup>[8]</sup>,对于初期治疗无效患者的方案中可考虑加入吸入性抗菌药物。次年,我国发表的《XDR革兰阴性菌感染的中国专家

共识》中也推荐<sup>[10]</sup>,多黏菌素静脉滴注+碳青霉烯类+多黏菌素雾化吸入的三药联合治疗方案。2018年,我国《成人HAP/VAP诊断和治疗指南(2018版)》<sup>[9]</sup>更是突破性地给出了联合吸入性抗菌药物治疗的明确指征,并建议XDR/PDR-PA引起的肺炎,可在静脉用药的基础上,雾化吸入氨基糖苷类(如妥布霉素、阿米卡星)或黏菌素。2019年,《多黏菌素临床应用中国专家共识》<sup>[11]</sup>则进一步建议HAP/VAP患者,MDR-PA感染采用静脉应用抗菌药物联合雾化吸入多黏菌素辅助治疗,XDR-PA感染采用多黏菌素静脉注射联合雾化吸入治疗。

### 3.3 氟喹诺酮类和氨基糖苷类抗菌药物的剂量探讨

在抗PA活性的β-内酰胺类+喹诺酮类/氨基糖苷类的主要治疗方案中,氟喹诺酮类和氨基糖苷类均为浓度依赖性抗菌药物,杀菌效果和临床疗效取决于 $C_{max}$ ,多为日剂量单次给药。目前,我国对于PA感染的氟喹诺酮类临床推荐剂量为左氧氟沙星500 mg qd ivgtt,环丙沙星400 mg q12h ivgtt。2014年,我国《PA下呼吸道感染诊治专家共识》<sup>[5]</sup>中氨基糖苷类药物的推荐剂量为阿米卡星15 mg/kg qd ivgtt,妥布霉素和庆大霉素7 mg/kg qd ivgtt。由于我国推荐剂量低于国外,过去常怀疑存在潜在剂量不足危险。但2016版日本指南<sup>[7]</sup>对于两类药物的推荐剂量亦较谨慎,为左氧氟沙星500 mg qd ivgtt,环丙沙星300mg q12h ivgtt,仅帕珠沙星500~1000 mg q12h ivgtt剂量较高;以及阿米卡星15 mg/kg qd ivgtt、妥布霉素和庆大霉素5 mg/kg qd ivgtt。考虑到中国人群与日本人群的亲缘关系,现行剂量存在一定的合理性。

随着细菌耐药趋势的不断加剧,抗菌治疗的成功不仅是控制感染,抑制菌株耐药性增长也是关键环节。根据突变选择窗(mutant selection window, MSW)理论,当抗菌药物浓度处于MSW范围内,即最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)和防突变浓度(mutant prevention concentration, MPC)之间时,药物虽然发挥了抗菌作用,但单次耐药突变菌株易被选择性富集,加剧菌株耐药问题。根据该理论,通过选择低MPC、窄MSW的药物,或通过联合用药、调整给药方案来关闭或尽量缩小MSW,可达到减少耐药突变菌株富集的目的。以氟喹诺酮类抗菌药物为例,学者Zhao等<sup>[12]</sup>的体外PK/PD研究结果显示:PA对氟喹诺酮类耐药机制中以gyrA基因突变和MexC表达上调为主,环丙沙星较左氧氟沙星有更强的杀菌能力和诱导耐药能力;与单



用左氧氟沙星相比, 头孢他啶与左氧氟沙星的联合不仅能增强对PA的杀菌活性, 在延缓细菌耐药、抑制耐药菌增殖方面也有更好的表现<sup>[13]</sup>。综上, 为达到氟喹诺酮类抗菌药物的最佳PK/PD指数(AUC/MIC和 $C_{\max}$ /MIC)靶值, 同时满足抗菌药物浓度高于MPC值, 使耐药突变菌株必须同时具有 $\geq 2$ 个突变才能发生选择性富集, 选择合适的药物进行联合用药也是有效的方法, 而不仅仅是提高单药剂量。

#### 4 耐药PA的治疗研究进展

过去, 人们对于碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用加速了PA耐药性的发生和发展。碳青霉烯类抗菌药物所具有的优势, 如酶稳定性、广谱性以及高效性, 反而使得一旦发生耐药往往提示菌株多重耐药, 而成为当前临床抗感染治疗的难题。2017年, 世卫组织根据对新型抗菌药物的迫切需求程度, 将碳青霉烯类耐药的鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌列为一类重点(极为重要)。碳青霉烯类耐药PA(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)的两个主要耐药机制, 包括产生碳青霉烯酶和膜通透性下降。

##### 4.1 抑制碳青霉烯酶的药物

###### 4.1.1 氨曲南和 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的新组合

氨曲南是目前唯一对B类金属 $\beta$ -内酰胺酶(metallo- $\beta$ -lactamases, MBLs)水解稳定的 $\beta$ -内酰胺类药物, 将其与 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂进行组合, 于产碳青霉烯酶的耐药革兰阴性菌而言, 是可予以期待的治疗方案。针对产MBLs的肠杆菌科细菌, 通过联用氨曲南和头孢他啶-阿维巴坦来实现抑酶谱的互补, 即阿维巴坦灭活A类、C类或D类 $\beta$ -内酰胺酶恢复氨曲南敏感性, 已被证实在严重感染且无常规治疗选择的患者中是高效的。因此, 在成功构建快速准确的氨曲南-阿维巴坦药敏试验后, 美国疾病控制与预防中心已将其纳入难治性感染的扩展抗菌药敏试验(the expanded antimicrobial susceptibility testing, EXAST)计划<sup>[14]</sup>。学者Davido等<sup>[15]</sup>报道了成功使用氨曲南联合头孢他啶-阿维巴坦治愈仅对阿米卡星和黏菌素敏感的产NDM-1和AmpC高表达的PA感染肺炎患者的临床案例。尽管在之后的研究中, 氨曲南-阿维巴坦对PA的体外抗菌活性远低于肠杆菌科细菌, 但该结论主要源自低氨曲南MIC值的PA菌株研究, 存在片面性<sup>[16-17]</sup>。另一方面, 在很多情况下, 氨曲南与克拉维酸(阿莫西林-克拉维酸或替卡西林-克拉维酸)的联合也展现出良好的抗PA活性, 且该组合拥有

绝对的价格优势<sup>[17-18]</sup>。值得学者们关注的是, 通过联合给药所获得的疗效可能部分归功于双 $\beta$ -内酰胺类联合, 因此后续的研究应直接以氨曲南-酶抑制剂为对象。综上, 更多的氨曲南-酶抑制剂组合(包括氨曲南-克拉维酸/舒巴坦/他唑巴坦/阿维巴坦等)对CRPA感染的疗效应该在更广泛的临床耐药菌株研究中进行探索。

###### 4.1.2 具有发展前景的MBLs抑制剂

目前, 已有许多学者发表了MBLs抑制剂治疗CRPA的研究成果。其中, 以铋剂和环状硼酸盐具有较好的应用前景。①铋剂: 学者研究发现抗幽门螺杆菌药物铋剂, 可通过置换金属酶活性中心的锌离子, 来抑制MBLs活性<sup>[19]</sup>。相较于全新化合物而言, 铋剂发展为MBLs抑制剂的优势在于其熟知的生产工艺、可评估的成本效益以及拥有一定的临床数据基础如细胞毒性、人体耐受剂量等; ②环状硼酸盐: 环状硼酸盐作为 $\beta$ -内酰胺水解过程中形成的四面体氧负离子中间体的类似物, 已被证明能同时抑制丝氨酸 $\beta$ -内酰胺酶(serine  $\beta$ -lactamases, SBLs)和MBLs<sup>[20]</sup>。虽然, 已有研究提出双环硼酸盐可能对嗜麦芽窄食单胞菌(MBLs L1)无效, 但其广谱抑酶性是毋庸置疑的。目前, 双环硼酸盐(taniborbactam, VNRX-5133)与第四代头孢菌素头孢吡肟的联合已处于第一阶段临床试验<sup>[21]</sup>。开发同时对SBLs和MBLs起效的广谱抑制剂具有重要意义, 但两类酶结构和机制上的差异使其富有挑战性, 而环状硼酸盐的发现为后续研究提供了新思路。

###### 4.1.3 涉及碳青霉烯类的双 $\beta$ -内酰胺联用组合

涉及碳青霉烯类的双 $\beta$ -内酰胺联用组合需要引起重视。由于过去对双 $\beta$ -内酰胺联用组合的研究大多集中在20世纪80年代, 缺乏碳青霉烯类抗菌药物在组合中治疗PA的研究结果, 且大多数联合疗效研究未在PA多重耐药菌株上进行。因此, 目前学者发表的涉及碳青霉烯类的双 $\beta$ -内酰胺联用组合, 展现出的耐药PA治疗优势, 值得国内外学者今后在动物感染模型和临床患者中深入探索。

涉及碳青霉烯类的双 $\beta$ -内酰胺联用组合主要包括以下两类: ①双碳青霉烯类疗法: 双碳青霉烯类疗法(double-carbapenem therapy, DCT)或可应对CRPA菌株。为对抗产KPC肺炎克雷伯菌, DCT方案被提出, 后续在临床应用中得到验证, 并将疗效归因于一种碳青霉烯药物(主要指厄他培南)“灭活”碳青霉烯酶, 以及对目前为止相关文献报道的荟萃分析结

果都证明了该方案的安全性和有效性<sup>[22]</sup>。目前,国内已有DCT成功治疗耐药PA的临床研究报告<sup>[23-24]</sup>。由于PA对厄他培南具有天然耐药性,这可能与较弱的外膜透过能力相关,因此选择联用亚胺培南和美罗培南作为治疗组给药方案,也取得了较好疗效。虽然这两个临床研究证实了DCT方案对PA肺炎患者的疗效,但不足之处在于没有对PA耐药表型进行划分,且对照组仅为头孢哌酮的单药治疗,在后续的研究中应将对照组改进为临床疗效较好的联合方案;② $\beta$ -内酰胺+碳青霉烯类:2019年,学者Siriyaong等<sup>[25]</sup>在MDR-PA大蜡螟幼虫(无脊椎动物)全身感染模型中验证了双 $\beta$ -内酰胺类联用的疗效。其中,2个涉及美罗培南的新组合(头孢他啶+美罗培南和氨曲南+美罗培南)对MDR-PA的有效性明显增加,且青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)抑制谱的比较结果否定了以往的“增效假设”,这两种双 $\beta$ -内酰胺联用组合的增强功效不能用更强或更广泛的PBPs抑制来解释。

综上,目前普遍认同上述两类组合的增效原理为一种药物可优先或以更高的亲和力与 $\beta$ -内酰胺酶活性部位结合,因此隔离了酶的水解能力。今后,学者可在现有研究成果基础上,关注外膜渗透性佳而酶稳定性低的同类衍生物,以更好地作为耐药革兰阴性菌治疗的辅助用药,通过间接提高联用药物的酶稳定性而发挥“增效”作用。

#### 4.2 增加PA膜通透性的药物

PA耐药机制多涉及限制药物进入细胞或增强胞内药物的外排,因此联用具有膜破坏特性或是抑制外排泵的药物,可增加细菌对其他抗菌药物的敏感性。多黏菌素和抗菌肽可损害PA细胞膜完整性的“增敏作用”已有大量文献证实,二者的共同优势在于联用产生的协同作用包括本身的强抗菌活性以及间接增加另一种抗菌药物的胞内浓度,有时还涉及主动外排的抑制。因此,除与常规抗菌药物的联合外,多黏菌素或抗菌肽的存在也让原本无或弱抗PA活性的药物(如利福平、利奈唑胺、四环素等)在多重耐药菌株感染的治疗中发挥重要作用。但临床应用中,多黏菌素的毒副作用和潜在的异质性耐药以及抗菌肽的高生产成本和蛋白酶不稳定性等限制,使得优化二者的结构以取长补短成为下一步研究的关键。

(1)多黏菌素:已有学者的研究结果表明<sup>[26]</sup>,新型多黏菌素B类似物SPR206肾毒性低,对临床分离株

的体外抗菌活性高(多菌种、多种标本来源、多种耐药性的综合评估),且与黏菌素和多黏菌素B相比,SPR206对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌的MICs低2~4倍。因SPR206所表现出的广谱高效低毒性,目前该化合物已进入I期临床试验<sup>[27]</sup>;(2)抗菌肽:许多研究团队在已知的抗菌肽结构-活性关系基础上,结合关键的两亲性特征,致力于探索有活性的短肽化合物。近两年,学者Domalaon团队<sup>[28-29]</sup>在短肽链基础上成功开发出二脂质超短肽模拟物,并在体外临床耐药菌株中成功验证其有效性,他们创新性地将脂质侧链一分为二,在保证疏水性的同时避免因脂质侧链过长出现溶血现象。综上,结构优化是一种可行的探索方案,若结合现代化化合物模拟筛选软件可提高研发效率、节约成本。

#### 4.3 碳青霉烯类抗菌药物给药模式的优化

初始治疗方案与预后关系密切,对于危及生命的重症感染患者尤其重要。目前,延长输注疗法(prolonged infusion therapy, PIT)是碳青霉烯类抗菌药物治疗重症感染的首选给药模式。但PIT初始杀菌效果不佳,这可能与 $C_{\max}$ 的降低和 $T_{\max}$ 的延迟相关。因此,研究者设计出了优于PIT的优化两步给药疗法(optimized two-step-administration therapy, OTAT),其具有足够的%fT>MIC,且拥有较高 $C_{\max}$ 和较短 $T_{\max}$ ,可同时兼顾初始杀菌效果和杀菌持久性。在OTAT给药模式中,首先通过静脉推注快速且最大限度地达到药物的负荷剂量浓度,随后立即缓慢滴注给予剩余剂量以保持有效的药物暴露浓度,来覆盖特定病原体的高耐药菌株。根据MSW理论,抗菌药物浓度超过MPC的时间被认为是防止细菌耐药的重要参数之一,因此OTAT预期能比PIT更好地抑制耐药性发展。

对于MICs $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ 的美罗培南耐药菌株感染,美罗培南高剂量缓慢滴注治疗(2 g q8h, 3 h PIT)或者美罗培南的联合用药方案,二者的疗效均有限。临床实践中,CRPA菌株往往表现出较高的美罗培南MIC值,学者Song等<sup>[30]</sup>搜集整理了2019年欧洲药敏试验委员会数据库的微生物敏感性数据,其中4841株PA对美罗培南MIC值 $\geq 16 \mu\text{g/mL}$ (16  $\mu\text{g/mL}$ : 81.78%; 32  $\mu\text{g/mL}$ : 8.10%; 64  $\mu\text{g/mL}$ : 9.15%)。他们进一步采用PK/PD模型并结合蒙特卡罗模拟设计给药方案,发现对于下呼吸道和胸膜感染,以50%fT>5 $\times$ MIC为最佳药效学靶标,同样是美罗培南2 g q8h,但给药模式改为5 min内静脉推注1.5 g,再将



剩余的0.5 g在5 h内缓慢滴注, 则对MIC值高达32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的PA菌株仍具有良好的杀菌作用, 即美罗培南单药采用OTAT给药模式足以治疗约90%的高耐药菌株感染。2020年, 学者Huang等<sup>[31]</sup>对35位脓毒症和脓毒性休克患者的研究表明, 亚胺培南的两步(30 min内静脉推注50%剂量, 剩余50%剂量在90 min内缓慢滴注)和延长(2h PIT)给药方案PK/PD指数的靶值达标率相似, 但两步组显示出更短的 $T_{\text{max}}$ 。综上, 尽管目前OTAT相关研究成果尚不充分, 但其理论基础和现有数据提示, 通过改变碳青霉烯类抗菌药物给药模式, 来提高抗碳青霉烯类耐药菌株的效率也许是可行的, 在不久的将来, 对OTAT在动物模型乃至临床患者中的疗效进行评估是很有必要的。

## 5 PA肺炎治疗的未来发展趋势

临床实践中, 通过合理使用抗菌药物来控制菌株耐药性快速增长的作用, 尚不能满足我们的需要。我们甚至可以预见, 在不久的将来会出现超级耐药菌株的发生和流行。为应对菌株“可累加”的耐药性, 积极探索新疗法是至关重要的。目前已经获得了一些可喜的成果: 在探寻新靶点的研究中, 发现抑制群体感应系统可降低PA的致病性和耐药性、作用于革兰阴性菌细胞外膜上高度保守的3型分泌系统的心血管疾病治疗药物丹参酮、干扰细菌铁代谢的金属镓以及新型铁载体头孢菌素-头孢地尔等。此外, 通过研发新剂型来提高抗菌药物生物利用度, 如奈米替星纳米颗粒和环丙沙星干粉吸入剂等也引起了国内外学者的关注。同时, 创新的“鸡尾酒疗法”将传统抗菌药物与增效佐剂(如三氯生-妥布霉素)或噬菌体联用、IgA免疫治疗以及特殊的抗菌材料等也具有较好的前景。开发新型抗菌药物及其替代品是一项长期的研究过程, 虽然上述治疗方案已在体外或动物模型中表现出较佳的抗PA作用, 但后期需要更加关注如何提高临床安全性和可实施性。

## 6 小结

铜绿假单胞菌是院内下呼吸道感染的主要致病菌, 自2008年后其多重耐药率有所下降, 表现为对多数抗菌药物的耐药率低于30%, 其中以多黏菌素和阿米卡星的敏感率最高。对于PA院内感染肺炎, 各国HAP/VAP管理指南和专家共识的主要推荐方案为抗PA活性的 $\beta$ -内酰胺类+喹诺酮类/氨基糖苷类抗菌药物。近十年, 尽管PA对碳青霉烯类抗菌药物的耐药率呈现缓慢下降趋势, 但仍高于其他抗菌药物, 过去临床治疗中对于碳青霉烯类给药方案的过

分依赖所遗留下来的CRPA问题, 依然是公共卫生的巨大威胁。本文总结了碳青霉烯类耐药菌株应对方案的研究进展。同时, 区别于传统抗菌疗法的研究也是不容忽视的, 无论是新靶点、新剂型、增效佐剂还是免疫疗法等都是值得深入研究的方向。但新药的研发是一个严谨、漫长的过程, 需要广大研究者的共同努力。

## 参考文献

- [1] Zilberberg M D, Nathanson B H, Sulham K, *et al.* A novel algorithm to analyze epidemiology and outcomes of carbapenem resistance among patients with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: A retrospective cohort study[J]. *Chest*, 2019, 155(6): 1119-1130.
- [2] Micek S T, Kollef M H, Torres A, *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: Impact of pneumonia classification[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2015, 36(10): 1190-1197.
- [3] Sader H S, Castanheira M, Arends S, *et al.* Geographical and temporal variation in the frequency and antimicrobial susceptibility of bacteria isolated from patients hospitalized with bacterial pneumonia: Results from 20 years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2016)[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(6): 1595-1606.
- [4] Micek S T, Wunderink R G, Kollef M H, *et al.* An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: Impact of multidrug resistance[J]. *CritCare*, 2015, 19(1): 219-226.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(1): 9-15.
- [6] Torres A, Niederman M S, Chastre J, *et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of Hospital-Acquired Pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT)[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(3): 1700582-607.
- [7] Mikasa K, Aoki N, Aoki Y, *et al.* JAID/JSC guidelines for the treatment of respiratory infectious diseases: The Japanese Association for Infectious Diseases/Japanese Society of Chemotherapy - the JAID/JSC guide to clinical management of infectious disease/guideline-preparing committee respiratory infectious disease WG[J]. *J Infect Chemother*, 2016, 22(7 Suppl): S1-S65.

- [8] Kalil A C, Metersky M L, Klompas M, *et al.* Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): e61-e111.
- [9] 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.
- [10] 王明贵, Guan X, He L, 等. 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(01): 82-92.
- [11] 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(10): 1194-1198.
- [12] Zhao L, Wang S, Li X, *et al.* Development of in vitro resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2020, 9(1): 124-131.
- [13] Zhao L, Li X, He X, *et al.* Levofloxacin-Ceftazidime administration regimens combat *Pseudomonas aeruginosa* in the hollow-fiber infection model simulating abnormal renal function in critically ill patients[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2020, 21(1): 20-28.
- [14] Ransom E, Bhatnagar A, Patel J B, *et al.* Validation of Aztreonam-Avibactam susceptibility testing using digitally dispensed custom panels[J]. *J Clin Microbiol*, 2020, 58(4): e01944-19.
- [15] Davido B, Fellous L, Lawrence C, *et al.* Ceftazidime-Avibactam and Aztreonam, an interesting strategy to overcome  $\beta$ -Lactam resistance conferred by Metallo- $\beta$ -Lactamases in Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e01008-17.
- [16] Karlowsky J A, Kazmierczak K M, de Jonge B, *et al.* In vitro activity of aztreonam-avibactam against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolated by clinical laboratories in 40 countries from 2012 to 2015[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e00472-17.
- [17] Emeraud C, Escaut L, Boucly A, *et al.* Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- $\beta$ -Lactamase-producing Gram-negative bacteria[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5): e00010-19.
- [18] 刘春都, 朱叶飞. 多重耐药铜绿假单胞菌联合药敏分析[J]. 医学综述, 2019, 25(22): 4568-4572.
- [19] Li H, Wang R, Sun H. Systems approaches for unveiling the mechanism of action of Bismuth drugs: New medicinal applications beyond *Helicobacter pylori* infection[J]. *Acc Chem Res*, 2018, 52(1): 216-227.
- [20] Krajnc A, Lang P A, Panduwawala T D, *et al.* Will morphing boron-based inhibitors beat the  $\beta$ -lactamases[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 50(4): 101-110.
- [21] Liu B, Trout R E L, Chu G, *et al.* Discovery of taniborbactam (VNRX-5133): A broad-spectrum serine- and metallo- $\beta$ -lactamase inhibitor for carbapenem-resistant bacterial infections[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(6): 2789-2801.
- [22] Li Y, Wang J, Wang R, *et al.* Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug resistant Gram-negative bacterial infections: A systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 1-13.
- [23] 裘琳琳, 丁云. 碳青霉烯类双联治疗铜绿假单胞菌肺炎的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(10): 95-98.
- [24] 郭魁. 碳青霉烯类双联治疗铜绿假单胞菌肺炎的临床研究[J]. 系统医学, 2018, 3(10): 59-61.
- [25] Siriyong T, Murray R M, Bidgood L E, *et al.* Dual  $\beta$ -Lactam combination therapy for multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection: Enhanced efficacy *in vivo* and comparison with monotherapies of penicillin-binding protein inhibition[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9098-9110.
- [26] Zhang Y, Zhao C, Wang Q, *et al.* Evaluation of the in vitro activity of new Polymyxin B analogue SPR206 against clinical MDR, colistin-resistant and tigecycline-resistant Gram-negative bacilli[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(9): 2609-2615.
- [27] Akhoundsadegh N, Belanger C R, Hancock R. Outer membrane interaction kinetics of new Polymyxin B analogs in Gram-negative bacilli[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(10): e00935-19.
- [28] Domalaon R, Brizuela M, Eisner B, *et al.* Dilipid ultrashort cationic lipopeptides as adjuvants for chloramphenicol and other conventional antibiotics against Gram-negative bacteria[J]. *Amino Acids*, 2019, 51(3): 383-393.
- [29] Ramirez D, Berry L, Domalaon R, *et al.* Dilipidultrashort tetrabasic peptidomimetics potentiate novobiocin and rifampicin against multidrug-resistant Gram-negative bacteria[J]. *ACS Infect Dis*, 2020, 6(6): 1413-1426.
- [30] Song X, Wu Y, Cao L, *et al.* Is meropenem as a monotherapy truly incompetent for meropenem-nonsusceptible bacterial strains? A pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling with Monte Carlo simulation[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2777-2791.
- [31] Huang Y, Xu K, Zhan Y, *et al.* Comparable effect of two-step versus extended infusions on the pharmacokinetics of imipenem in patients with sepsis and septic shock[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(5): 2246-2255.