

- identified in children with acute gastroenteritis in Kolkata, India during 2013–2014 [J]. J Med Virol, 2016, 89(4): 606-614.
- [27] WU B S, HUANG Z M, WENG Y W, et al. Prevalence and genotypes of rotavirus A and human adenovirus among hospitalized children with acute gastroenteritis in Fujian, China, 2009–2017 [J]. Biomedical and environmental sciences, 2019, 32(3): 210-214.
- [28] GELAW A, PIETSCH C, LIEBERT U G. Genetic diversity of human adenovirus and human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Northwest Ethiopia [J]. Arch Virol, 2019, 164(12): 2985-2993.
- [29] LI P, YANG L, GUO J Y, et al. Circulation of HAdV-41 with diverse genome types and recombination in acute gastroenteritis among children in Shanghai [J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 3548.
- [30] 孙灵利, 焦洋, 高艳, 等. 北京市朝阳区 2011–2017 年 5 岁以下腹泻患儿腺病毒分子流行病学特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2018, 32(5): 492-495.
- [31] KOSULIN K, GEIGER E, VECSEI A, et al. Persistence and reactivation of human adenoviruses in the gastrointestinal tract [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 22(4): 381.e1-381.e8.
- [32] YE S F, WHILEY D M, WARE R S, et al. Detection of viruses in weekly stool specimens collected during the first 2 years of life: a pilot study of five healthy Australian infants in the rotavirus vaccine era [J]. J Med Virol, 2017, 89(5): 917-921.
- [33] JHANJI V, CHEN T C Y, LI E Y M, et al. Adenoviral keratoconjunctivitis [J]. Survey of ophthalmology, 2015, 60(5): 435-443.
- [34] ROBINSON C M, SETO D, JONES M S, et al. Molecular evolution of human serotypes D adenoviruses [J]. Infection genetics and evolution, 2011, 11(6): 1208-1217.
- [35] HAGE E, LIEBERT U G, BERGS S, et al. Human mastadenovirus type 70: a novel, multiple recombinant species D mastadenovirus isolated from diarrhoeal faeces of a haematopoietic stem cell transplantation recipient [J]. J Gen Virol, 2015, 96(9): 2734-2742.
- [36] AFRAD M H, AVZUN T, HAQUE J, et al. Detection of enteric- and non-enteric adenoviruses in gastroenteritis patients, Bangladesh, 2012–2015 [J]. J Med Virol, 2017, 90(4): 677-684.
- [37] 竺婷婷, 于凡, 胡正强, 等. 成都地区儿童腹泻肠道腺病毒感染流行病学特征调查[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 155-158.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-08-14 修回日期:2020-10-06)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.016

• 综述 •

儿童耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌耐药机制及治疗进展

法吾丹·阿布都, 阿卜力克木·阿卜杜杰力力, 罗新辉, 依帕古力·斯米江 (北京儿童医院新疆医院, 新疆维吾尔自治区儿童医院, 乌鲁木齐 830091)

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0059-05

Drug Resistance Mechanism and Treatment Progress of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Bacteria in Children

Fawudan Abudu, Abolikemu Abodujelili, Luo Xinhui, Yipaguli Simijiang (Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital, Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumuqi 830091, China)

随着碳青霉烯类抗菌药物在感染性疾病中的广泛应用,近年来文献报道耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteria, CRE)检出率日趋增多。中国儿童细菌耐药监测数据显示,儿童为 CRE 感染的高发人群^[1]。多个国家儿童细菌耐药监测数据显示,儿童 CRE 感染现状与不良临床结局有关,给临床治疗带来严峻的挑战,引起了医学界的高度关注^[2-5]。为迫切解决这一难题,全世界范围内对其耐药机制及治疗方案进行了深入的研究,显示儿童 CRE 耐药机制不同于成人,并提出了治疗建议策略及新型抗菌药

物。因此,本文就儿童 CRE 耐药机制及治疗进展作一综述,为指导临床掌握 CRE 的耐药机制及选择合理治疗方案提供参考。

1 肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制

CRE 耐药机制在全世界范围内有广泛报道,目前研究认为耐药机制主要有四种:(1) CRE 菌株产碳青霉烯酶;(2) 菌株外膜蛋白表达缺失;(3) 抗菌药物作用靶位改变;(4) 菌株外排泵高表达。

1.1 碳青霉烯酶的产生

作者简介:法吾丹·阿布都(1995.08-),女(维吾尔族),硕士,主要从事儿童急危重症研究,E-mail: 875388243@qq.com。

通讯作者:依帕古力·斯米江(1981.05-),女(维吾尔族),主治医师,主要从事儿童急危重症研究,E-mail: 313400546@qq.com。

碳青霉烯酶通过水解碳青霉烯类抗生素进而导致细菌耐药。根据 Ambler 分子分类分为 A、B、D 三类,在质粒或染色体介导下引起耐药性的水平或垂直传播从而导致耐药菌株的流行,耐药菌株所携带的耐药基因也可自身克隆传播,其中 A 类包括 *KPC*、*SFC-I*、*GES*、*IMI*、*NMC-A*、*SME* 基因型;B 类包括 *VIM*、*IMP*、*NDM*、*GIM*、*SPM*、*SIM* 基因型;D 类由 *OXA* 等位基因编码^[6-7]。A 类碳青霉烯酶为丝氨酸蛋白酶,可被他唑巴坦、克拉维酸抑制;B 类碳青霉烯酶为金属酶,可以水解青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类抗生素,不被克拉维酸、他唑巴坦、舒巴坦抑制,可被乙二胺四乙酸等金属离子螯合剂抑制;D 类碳青霉烯酶为丝氨酸蛋白酶,水解碳青霉烯类抗生素的能力较弱,需同其他耐药机制共同作用才能水解碳青霉烯类抗生素,不能被克拉维酸和乙二胺四乙酸抑制^[8]。

1.2 外膜蛋白表达缺失

孔蛋白由跨膜蛋白形成孔道,可允许抗菌药物通过细菌,当其改变或丢失可致抗菌药物在细菌外膜上的扩散速率减缓以至于药物不能进入细菌内部从而产生耐药性,有学者认为这与诱导型或去抑制型染色体基因酶的高表达有关^[8]。目前有报道 AmpC β -内酰胺酶合并外膜蛋白缺失引起阴沟肠杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药^[9]。研究认为 OmpK35 的基因发生突变可导致其早期终止和孔蛋白缺失,OmpK36 的基因突变则可在不同程度上增大药物的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC)^[10]。

1.3 细菌外排泵高表达

细菌外排泵是一种由膜融合蛋白、胞质膜外排蛋白和 OMPs 组成的蛋白复合体,将外来物质包括抗菌药物和自身代谢产物主动排出菌体之外,通过降低抗菌药物吸收速率从而导致细菌耐药性的产生。由于质粒、整合子等基因转移元件广泛存在于细菌中,使细菌不断产生新的外排泵类型,目前共发现 6 种外排泵超家族:药物代谢转运分子超家族 (solute carrier, SLC)、ATP 结合盒超家族 (ATP-binding cassette, ABC)、多重药物与有毒化合物外排超家族 (multidrug and toxic compound extrusion, MATE)、小多重耐药超家族 (small multidrug resistance, SMR)、主要易化子超家族 (major facilitator superfamily, MFS)、耐药结节化细胞分化超家族 (resistance nodulation-cell division, RND)。耐 CRE 相关的外排泵主要为 RND^[11]。

1.4 药物作用位点的改变

抗菌药物通过作用位点发生变化对多种药物产生不同程度的耐药性。碳青霉烯类抗生素作用方式是抑制胞壁黏肽合成酶,即青霉素结合蛋白 (penicillin-binding proteins, PBPs),从而阻碍细胞壁黏肽合成。PBPs 广泛表达于细菌膜表面,研究发现高度耐药株的黏质沙雷菌中 PBP3 和 PBP6 呈现高表达,与氨曲南紧

密结合的是 PBP3,与亚胺培南结合紧密的有 PBP3、PBP1a、PBP2,若抗菌药物的作用位点发生改变则抗菌药物失效^[12]。

2 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的治疗

不恰当的经验性治疗与儿童 CRE 感染所致的高病死率有关,抗菌药物的监管批准状态使得治疗儿童 CRE 感染的难度加大。因此,对碳青霉烯类抗生素的合理使用是非常有必要的,同时临床也需要新的抗菌药物来解决耐药性带来的治疗难题。新型抗菌药物的出现及治疗建议策略对指导临床治疗儿童 CRE 感染有重大意义。

2.1 单一治疗

2.1.1 头孢他啶/阿维巴坦 阿维巴坦是一种 β -内酰胺酶抑制剂,抑制 A 类 β -内酰胺酶、C 类 β -内酰胺酶和 D 类 β -内酰胺酶,但它不能恢复对金属 β -内酰胺酶 (metallo-beta-lactamase, MBLs) 的活性^[13]。美国医学中心对住院患儿分离的革兰阴性菌的监测表明,头孢他啶/阿维巴坦对肠杆菌属具有较高的体外活性,对菌株的敏感率 >99.9%。一项 I 期临床试验和两项 II 期临床试验评估了头孢他啶/阿维巴坦在 3 个月~18 岁儿童中的安全性,表明安全性数据与成人比较差异无统计学意义^[14]。美国食品药品监督管理局 (FDA) 最近批准头孢他啶/阿维巴坦用于 3 个月以上患有复杂性腹腔感染的儿童患者,并与抗厌氧剂联合用于泌尿道感染。目前头孢他啶/阿维巴坦治疗儿童 CRE 感染的临床数据仅限于少数病例报告,于治疗期间多达 10% 的病例中出现耐药菌株,其耐药性主要与 *BLAKPC* 基因突变所致^[15-16]。相关研究报道头孢他啶/阿维巴坦有较好的临床疗效,不良事件发生率及病死率与碳青霉烯类比较差异无统计学意义,但可显著增加不良事件发生率,因而在临床应用中应考虑到较高的不良反应发生风险。目前仍需要进一步探索头孢他啶/阿维巴坦在治疗儿童 CRE 感染中的价值。

2.1.2 头孢洛扎/他唑巴坦 头孢洛扎/他唑巴坦对革兰阴性菌具有广谱活性。他唑巴坦是一种经典的 β -内酰胺酶抑制剂,可以抑制非碳青霉烯酶 β -内酰胺酶如超广谱 β -内酰胺酶,从而增强该组合的活性。一项单剂量 I 期临床试验评估了头孢洛扎/他唑巴坦在出生 7 d~18 岁儿童中的使用情况,其中包括 6 例早产儿 (≤ 32 周胎龄),评估的剂量产生的暴露水平与之前在成人试验中观察到的水平大致相当,证明了头孢洛扎/他唑巴坦治疗泌尿道感染和腹腔感染的安全性和有效性^[17]。目前头孢洛扎/他唑巴坦应用于儿童的临床经验仅限于治疗耐多药铜绿假单胞菌感染的病例报告^[18]。对头孢洛扎/他唑巴坦的耐药性主要与 AmpC 酶过度表达相关的 AmpC 突变有关^[19]。目前,正在计划进行一项新的临床试验以评估头孢洛扎/他唑巴坦在新生儿和婴儿中的药代动力学和安全性,进一步探索头孢洛扎/他唑巴坦在治疗儿童 CRE 感染中的价值。

2.1.3 美罗培南/法硼巴坦 美罗培南/法硼巴坦是一种新型 β -内酰胺酶抑制剂,对产 A 类碳青霉烯酶如 Kpc 有较强的特异性,对 MBLs 或 D 类 β -内酰胺酶无特异性。一项 Tango II 期临床试验比较了美罗培南/法硼巴坦与治疗 CRE 的最佳疗法,结果显示在接受美罗培南/法硼巴坦治疗的患者中病死率有降低的趋势,而临床治愈率则明显高于未服用美罗培南/法硼巴坦的患者^[20]。一项评估美罗培南/法硼巴坦在 18 岁以下严重细菌感染药代动力学的研究正在进行中。美罗培南/法硼巴坦已经被批准用于成人,目前仍需要进一步探索美罗培南/法硼巴坦在治疗儿童 CRE 感染中的价值。

2.1.4 多粘菌素 大多数观察性研究描述,>70% 的儿童接受多粘菌素治疗后取得了良好的结果^[21],多粘菌素也被证明对新生儿 CRE 感染是有效和安全的^[22],但多粘菌素在不同年龄阶段儿童中的研究剂量和建议剂量之间差异巨大,因此很难确定儿童的最佳剂量。研究表明对严重 CRE 建议从负荷量开始治疗以快速达到有效浓度,但没有数据支持这一建议在儿童中的应用。虽然多粘菌素 E 相比于多粘菌素 B 具有更高的肾毒性风险,但临床中多粘菌素 E 的应用更为广泛,当比较这两种抗菌药物时没有观察到病死率的差异^[23]。一项儿科研究显示,接受含有多粘菌素的治疗使 CRE 感染的患者死亡风险增加,建议在通过适当的临床试验确定关于儿童最佳剂量的足够证据之前,仅将多粘菌素用作为 β -内酰胺类药物的联合治疗^[24]。

2.1.5 替加环素 儿童使用替加环素的建议剂量是基于 8~11 岁儿童的研究^[25]。在儿童严重 CRE 感染特别是肺部和血流感染中建议使用高剂量的替加环素,说明替加环素的使用降低了严重感染 CRE 儿童的病死率^[26]。替加环素对大部分儿童 CRE 分离菌株有较好的体外活性,但与其他药物相比有很大的分布体积和较低的血清浓度,因此目前主要用于儿童的联合疗法。因替加环素对 8 岁以下儿童牙齿着色及釉质发育方面有不良影响,只允许在没有其他抗菌药物的情况下使用。

2.1.6 磷霉素 儿童患者使用磷霉素的推荐剂量差别很大,需要更频繁的剂量间隔和更高的剂量。来自我国某中心的 28 例由 NDM1 介导的肺炎克雷伯菌感染的新生儿在接受磷霉素联合美罗培南的治疗方案后全部存活^[27]。磷霉素对大部分儿童 CRE 分离菌株保持活性,口服磷霉素已被建议用于年龄较大的儿童和青少年的多重耐药革兰阴性菌、非复杂的下尿路感染^[28]。根据治疗儿童 CRE 感染的经验,磷霉素只有在没有其他抗菌药物的情况下允许使用^[29]。

2.1.7 亚胺培南/西司他丁钠/瑞来巴坦 亚胺培南/西司他丁钠/瑞来巴坦对 KPC 碳青霉烯酶有较好的活性,恢复了对突变的 KPC-3 碳青霉烯酶的活性,增加了头孢他啶/阿维巴坦的 MIC,但对 OXA-48 类碳青霉烯酶活性较差,对 MBLs 缺乏活性^[30]。Restore-IMI 研究显示,与亚胺培南联合粘菌素治疗亚胺培南非敏感细菌感

染患者相比,亚胺培南/西司他丁钠/瑞来巴坦组的临床疗效更好,其肾毒性更低。亚胺培南/西司他丁钠/瑞来巴坦最近已被 FDA 批准用于成人,目前一项 I 期临床试验和一项 II/III 期临床试验正在 18 岁以下儿童中进行^[31]。

2.2 联合治疗

目前尚未有研究数据显示联合治疗在儿童 CRE 患者中得到有效的评估^[32]。印度一项评估儿童 CRE 血流感染死亡风险因素的观察性研究发现,单变量分析中 ≥ 2 种有效抗菌药物联合使用时病死率显著降低,因考虑到研究中样本数量较少,缺乏具体治疗方案的细节,因此很难得出有效的结论^[33]。意大利的一项评估联合治疗对 34 例 CRE 儿童存活率影响的多中心研究发现,单一治疗和联合治疗并没有任何差异,样本的异质性不能排除严重感染 CRE 儿童是否可从联合治疗中受益^[34]。由于大多数已发表的儿童研究有一定局限性,需在儿童患者中行进一步研究。

2.3 其他治疗

氟喹诺酮类药物治疗儿童 CRE 感染的经验有限,目前尚不作推荐^[35]。氨曲南不能被 MBLs 有效水解,当最低抑菌浓度 MIC>8 mg/L 时,与阿维巴坦联合使用可恢复其活性,目前氨曲南/阿维巴坦正在成人中进行 2 个 III 期临床试验以评估治疗严重 CRE 感染的有效性,并有病例报告显示联合氨曲南和头孢他啶/阿维巴坦有显著的治疗结果^[36],但目前尚未有应用于儿童 CRE 感染的经验。头孢地尔对多重耐药肠杆菌科细菌有广泛的抗菌活性,近期被 FDA 批准用于治疗成人尿路感染,关于头孢地尔在儿童中的应用只限于 9 例 18 岁以下无其他抗菌药物选择的儿童,目前在儿童的试验尚未启动,并未有明确的药代动力学信息^[37]。病例报告显示吸入性抗菌药物如妥布霉素和粘菌素作为辅助疗法成功应用于治疗儿童囊性纤维化和非囊性纤维化,目前对静脉注射抗菌药物无效的儿童建议将吸入性抗菌药物作为治疗 CRE 引起的肺部感染的辅助治疗^[38]。

3 总结及展望

CRE 感染性疾病具有高发病率和高病死率的特性。儿童由于基础免疫力低下较成人更容易感染 CRE,且较成人有着更为局限的治疗选择,已经成为全球的公共卫生威胁。随着科技的进步,当前新研发的抗菌药物可能会为儿童患者今后的高效治疗打开大门,但目前有关新型抗菌药物有效性和安全性的临床研究较少,儿科试验方面信息的不足限制了在临床中的应用,从而加大了治疗难度。因此临床医师需要重视治疗建议策略,掌握 CRE 耐药机制,为研发新的抗菌药物及选择合理的治疗方案提供可靠的依据。在新抗菌药物应用于临床之前,对现有抗菌药物的规范管理及合理应用仍然是重中之重。因此对碳青霉烯类抗生素的合理使用是必要的,同时临床也需要新的抗菌药物来解决细菌耐药性带来的

治疗难题。

参考文献:

- [1] 王传清, 陈学军, 张婷, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2017 年儿童细菌感染及耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 56(1): 29-33.
- [2] CARLOTTA M, MANUELA P, CARLO S, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children: an Italian retrospective multicenter study [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(8): 862-868.
- [3] KATHLEEN C, TAMMA P D, FLETT K B, et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children [J]. *Open forum infectious diseases*, 2018, 10(5): 222.
- [4] NABARRO L E B, SHANKAR C, PRAGASAM A K, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infections in India [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(6): e161-e166.
- [5] CASTAGNOLA E, TATARELLI P, MESINI A, et al. Epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in a pediatric hospital in a country with high endemicity [J]. *J Infect Public Health*, 2019, 12(2): 270-274.
- [6] DALENNE C, COSTA A D, DOMINIQUE D, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in *Enterobacteriaceae* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(3): 490-495.
- [7] POIREL L, BONNIN R A, NORDMANN P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48 [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1): 559-562.
- [8] BUSH K, FISHER J F. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2011, 65: 455-478. doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102911.
- [9] DOUMITH M, ELLINGTON M J, LIVERMORE D M, et al. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(4): 659-667.
- [10] WASSEF M, ABDELHALEIM M, ABDULRAHMAN E, et al. The role of ompk35, ompk36 porins, and production of β -lactamases on imipenem susceptibility in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates, Cairo, Egypt [J]. *Microb Drug Resist*, 2015, 21(6): 577-580.
- [11] ROUTH M D, ZALUCKI Y, SU C C, et al. Efflux pumps of the resistance-nodulation-division family: a perspective of their structure, function, and regulation in gram-negative bacteria [J]. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 2011, 77: 109-146. doi: 10.1002/9780470920541.ch3.
- [12] TAVARES T D, ANTUNES J C, PADRO J, et al. Activity of specialized biomolecules against gram-positive and gram-negative bacteria [J]. *Antibiotics*, 2020, 9(6): 314.
- [13] TAMMA P D, HSU A J. Defining the role of novel β -lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms [J]. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2019, 89(3): 251-260.
- [14] BRADLEY J S, ARMSTRONG J, ARRIETA A, et al. Phase I study assessing the pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of a single dose of ceftazidime-avibactam in hospitalized pediatric patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(10): 6252-6259.
- [15] TAMMA P D, FAN Y, BERGMAN Y, et al. Successful treatment of persistent burkholderia cepacia complex bacteremia with ceftazidime-avibactam [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(4): e02213- e02217.
- [16] HO S, NGUYEN L, TRINH T, et al. Recognizing and overcoming resistance to new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2019, 21(10): 39.
- [17] LARSON K B, PATEL Y T, WILLAVIZE S, et al. Ceftolozane-tazobactam population pharmacokinetics and dose selection for further clinical evaluation in pediatric patients with complicated urinary tract or complicated intra-abdominal infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(6): e02578-e025718.
- [18] ANG J Y, ABDEL-HAQ N, ZHU F, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection in a child with cystic fibrosis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(10): 5627-5630.
- [19] FRAILE-RIBOT P A, CABOT G, MULET X, et al. Mechanisms leading to in vivo ceftolozane/tazobactam resistance development during the treatment of infections caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(3): 658-663.
- [20] WUNDERINK R G, EVANGELOS J, RAHAV G, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: the TANGO II randomized clinical trial [J]. *Infect Dis Ther*, 2018, 7(4): 439-455.
- [21] SAHBUDAK B Z, KAMIT C F, YAZICI P, et al. The evaluation of safety and efficacy of colistin use in pediatric intensive care unit: results from two reference hospitals and review of literature [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(5): 370-375.
- [22] İPEK M S, AKTAR F, OKUR N, et al. Colistin use in critically ill neonates: a case-control study [J]. *Pediatr Neonatol*, 2017, 58(6): 490-496.
- [23] 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): 535-547.
- [24] AGHAPOUR Z, GHOLIZADEH P, GANBAROV K, et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in *Enterobacteriaceae* [J]. *Infect Drug Resist*, 2019(12): 965-975.
- [25] PURDY J, JOUVE S, LI Y J, et al. Pharmacokinetics and safety profile of tigecycline in children aged 8 to 11 years with selected serious infections: a multicenter, open-label, ascending-dose study [J]. *Clin Ther*, 2012(34): 496-507.
- [26] GUSTINETTI G, CANGEMI G, BANDETTINI R, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters for treatment optimization of infection due to antibiotic resistant bacteria: a summary for practical purposes in children and adults [J]. *J Chemother*, 2018(30): 65-81.
- [27] 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.
- [28] HAWKEY P M, WARREN R E, LIVERMORE D M, et al.

- Treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria; report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(suppl 3): iii2-iii78.
- [29] GREEN D A, SRINIVAS N, WATZ N, et al. A pediatric case of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing *Enterobacteriaceae* in the United States [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(11): 1291-1294.
- [30] CANVER M C, SATLIN M J, WESTBLADE L F, et al. Activity of imipenem-relebactam and comparator agents against genetically characterized isolates of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(9): e00672-e00619.
- [31] IVAN T, RICHARD W G, ROQUILLY A, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin/relebactam versus piperacillin/tazobactam in adults with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study) [J]. Clin Infect Dis, 2020, c1aa803. doi: 10.1093/cid/c1aa803.
- [32] BELÉN G G, SALAMANCA E, MARINA DE C, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study [J]. Lancet Infect Dis, 2017, 17(7): 726-734.
- [33] NABARRO L E B, SHANKAR C, PRAGASAM A K, et al. Clinical and bacterial risk factors for mortality in children with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infections in India [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(6): e161-e166.
- [34] CARLOTTA M, MANUELA P, CARLO S, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children: an Italian retrospective multicenter study [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(8): 862-868.
- [35] COLOMBO S, CARLO S, CARMELINA C, et al. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (CPE) in the pediatric setting: results from an 18-month survey [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2014, 35(5): 599-601.
- [36] WU W J, FENG Y, TANG G M, et al. NDM Metallo- β -Lactamases and their bacterial producers in health care settings [J]. Clin Microbiol Rev, 2019, 32(2): e00115-e00118.
- [37] ZHANEL G G, GOLDEN A R, SHERYL Z, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant gram-negative bacilli [J]. Drugs, 2019, 79(3): 271-289.
- [38] LAHIRI T, HEMPSTEAD S E, BRADY C, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis [J]. Pediatrics, 2016, 137(4): e20151784.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-08-24 修回日期:2020-12-22)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.017

• 经验交流与病例报道 •

间变性大细胞型淋巴瘤患儿口服克唑替尼致深静脉血栓 1 例

管淑莹¹, 李炳荣², 宋瑛世¹, 闫广义¹ (1. 吉林大学第一医院, 长春 130021; 2. 吉林省肿瘤医院, 长春 130012)

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1672-108X(2023)03-0063-02

1 病例资料

患儿, 女, 13 岁, 因“颈部淋巴结肿大 3 个月, 肿物最大 3.5 cm×4.0 cm”于外院行颈部淋巴结切除术, 术后病理检查提示为非霍奇金淋巴瘤, 遂于 2019 年 10 月 1 日来吉林大学第一医院小儿肿瘤科住院治疗。患儿淋巴结在吉林大学第一医院病理科会诊后确定为非霍奇金恶性淋巴瘤, 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 阳性, 诊断为间变性大细胞型淋巴瘤。10 月 25 日选择 BFM-95:AA 方案 (异环磷酰胺、长春新碱、阿糖胞苷、甲氨蝶呤、地塞米松)、BB 方案 (环磷酰胺、阿霉素、甲氨蝶呤、长春新碱、地塞米松)、CC 方案 (长春地辛、地塞米松、依托泊苷、阿糖胞苷) 化疗 1 个疗程后, 淋

巴结继续增大, 结合 PET-CT 结果提示淋巴瘤胸腺转移, 评估后考虑上述化疗方案淋巴瘤未达到缓解目标。经治疗组与患儿家长反复沟通并取得知情同意签字认可后, 于 2021 年 1 月 15 日起给予口服克唑替尼 (Pfizer Ltd, 批号 AL7655) “60 mg, qd”治疗。服用 3 周后患儿逐渐出现胸前区至颈部大面积皮下淤青深紫色斑纹, 毛细血管明显扩张, 皮肤呈弥漫性硬肿, 触及皮温高; 在治疗组密切监测下继续服用克唑替尼 1 周后患儿自述左侧下肢自感肿胀疼痛, 行动受阻, 遂急检 D-二聚体升高至 2.80 mg/L, 纤维蛋白原 5.49 g/L。2 月 6 日请血管外科会诊, 行血管彩超提示患儿双下肢静脉血栓、左侧股总静脉内可见大小 6.2 mm×3.3 mm 的低回声, 可见血流信号, 考虑左侧股总静脉血栓形成 (急性期)、左小腿三

作者简介: 管淑莹 (1990.04-), 女, 大学本科, 药师, 主要从事医院药学及药物不良反应监测工作, E-mail: 838671560@qq.com。

通讯作者: 闫广义 (1990.04-), 男, 大学本科, 药师, 主要从事医院药学及合理用药工作, E-mail: 415546195@qq.com。