

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.014

· 综述 ·

儿童耐碳青霉烯类肠杆菌感染的治疗进展

郑义寒, 陈正荣 (苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215000)

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)04-0054-05

Progress in the Treatment of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* in Children

Zheng Yihan, Chen Zhengrong (Children's Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

耐碳青霉烯类肠杆菌 (CRE) 是严重威胁全球公共健康的一类细菌,在全世界的发病率和病死率均呈上升趋势,它的高感染性、高死亡性和高耐药性给临床治疗带来巨大的挑战^[1-3]。CRE 感染在儿童中日益普遍,往往造成不良的临床结果。近年来,随着新型 β -内酰胺酶抑制剂[如头孢他啶/阿维巴坦、美罗培南/法硼巴坦、亚胺培南/西司他汀-雷利巴坦(以下简称为亚胺培南-雷巴坦)等]的出现,CRE 感染的治疗模式发生了重大变化,改变了 CRE 感染的治疗方法。但鉴于儿童特异性药动学(PK)和药效学(PD)数据有限,CRE 活性药物使用的临床经验较少,且评估儿童使用的新型抗菌药物的临床试验研究很少,儿童 CRE 感染的最佳治疗仍具有挑战性。本综述总结了已批准的 CRE 活性抗菌药物,并根据临床和微生物学特征提供 CRE 感染的儿童合理治疗的框架。

1 微生物学

CRE 定义为任何表现对碳青霉烯耐药性的肠杆菌科[即多利培南、美罗培南或亚胺培南最低抑菌浓度 (MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$,或厄他培南 MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$]耐药的肠杆菌细菌^[4]。儿童常见的 CRE 包括肠杆菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌^[1]。这些细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药机制有两种:第一种为产碳青霉烯酶类,其编码基因通常位于水解碳青霉烯类抗菌药物的 β -内酰胺环的高度可传递移动元件上如质粒或转座子上,从而使其耐药性极易在同种甚至异种菌株之间播散,造成疾病的局部暴发和流行^[5]。根据酶水解位点的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类(KPC酶、GES酶、IMI酶等),可水解青霉素类、氨基糖苷及头孢菌素类药物^[6];D类(OXA-48等),可水解碳青霉烯类和广谱头孢菌素^[7];金属碳青霉烯酶为B类(IMP酶、NDM酶和VIM酶等)可水解除氨基糖苷外的所有 β -内酰胺类抗菌药物。我国发现的 CRE 菌株以产 KPC 酶和 NDM 酶为主,少数菌株产 OXA-48、IMP 和 VIM 等碳青霉烯酶^[8]。第二种是非产碳青霉烯酶类^[5],通过产生超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)或 AmpC 酶与膜孔蛋白丢失/突变或外排泵导致的膜通透性受损相结合。外膜孔蛋白是一种非特异性的、跨越细胞膜的水溶性扩散通道,抗菌药物可以通过这些外膜孔蛋白进入细菌内部,发挥抗菌作用。大部分外膜孔蛋白缺失的菌株常产

ESBLs 或 AmpC 酶,二者产生协同作用,使细菌对碳青霉烯类抗菌药物的耐药性大幅度增加^[9]。外排泵主要由 3 个部分组成:膜融合蛋白 AcrA、外排转运蛋白 AcrB 以及外膜孔蛋白 TolC。AcrB 可捕获抗菌药物,并且使抗菌药物构象发生改变,然后在 AcrA 的协助下,开放 AcrB 和 TolC 通道,一起将抗菌药物泵出。一些实验室试验(包括碳青霉烯丙基酶测定法和改良碳青霉烯灭活法)可用于确定碳青霉烯酶的存在与否。分子测试可以识别特定的碳青霉烯酶基因^[10-11]。

2 分子流行病学

在美国,来自成人的 CRE 分离株中有 1/3~1/2 能产碳青霉烯酶,A类丝氨酸碳青霉烯酶产肺炎克雷伯菌酶占产碳青霉烯酶类 90% 以上^[12-13]。KPC 属于产碳青霉烯酶类中的 A 类酶,是全球肠杆菌科细菌尤其肺炎克雷伯菌中流行最广泛的碳青霉烯酶,以 KPC2、KPC3 常见,我国碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌中产 KPC2 比例超过 70%。儿童的流行病学研究有限,但现有的儿科病例表明产肺炎克雷伯菌酶也是感染儿童的产碳青霉烯酶类最常见的碳青霉烯酶^[14-15]。 β -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦、法硼巴坦和雷利巴坦有效保护 β -内酰胺酶不被 KPC 酶水解^[16]。产碳青霉烯酶类中的 B 类碳青霉烯酶被称为金属 β -内酰胺酶 (MBL),因为它的活性需要锌参与,MBL 包括 NDM 酶、VIM 酶、IMP 酶。金属酶不水解氨基糖苷,药敏结果显示氨基糖苷敏感。对 β -内酰胺类抗菌药物大多提示产金属酶,其活性不能被阿维巴坦、法硼巴坦、雷利巴坦灭活或抑制,限制了这些微生物感染的治疗选择^[16]。产碳青霉烯酶类中的 D 类碳青霉烯酶也属于丝氨酸碳青霉烯酶,包括 OXA48、OXA232、OXA181 酶等,常见于肺炎克雷伯菌,只水解青霉素类和碳青霉烯类,不水解超广谱头孢菌素类,常表现为对碳青霉烯类抗菌药物低水平耐药,对第三代、第四代头孢菌素敏感,不能被阿维巴坦、法硼巴坦、雷利巴坦抑制^[17]。

3 CRE 感染的主要治疗药物

3.1 碳青霉烯类

由于体外碳青霉烯类耐药的多种耐药机制导致美罗培南 MIC 不同程度地升高,因此当美罗培南 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 时,美罗培南在 CRE 临床治疗中具有重要作

作者简介:郑义寒(1996.09-),女,硕士,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: 2968668048@qq.com。

通信作者:陈正荣(1980.11-),男,博士,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: chenzhengrong@suda.edu.cn。

用。儿科 PK 数据表明,在健康儿童中,美罗培南 MIC 高达 8 $\mu\text{g/mL}$ 的分离株,美罗培南持续输注 >3 h 可达到这一目标^[18]。在危重患儿中,由于脓毒症预期的分布体积的改变,只有美罗培南 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 分离株才能可靠地达到目标血清浓度^[19]。现有的 PK 数据一致认为碳青霉烯类药物对碳青霉烯类 MIC $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ 的菌株最有效,在该范围内,患者的临床成功率为 69%,而碳青霉烯类 MIC > 8 $\mu\text{g/mL}$ 的患者的临床成功率为 29%^[20-21]。根据观察研究表明,美国食品药品监督管理局(FDA)在 2014 年后证实的新型 β -内酰胺酶抑制剂药物治疗产碳青霉烯酶类的疗效有所改善,与碳青霉烯类抗菌药物比较,美罗培南 MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 感染患者应优先考虑使用新型 β -内酰胺酶抑制剂药物^[22-24]。

3.2 新型 β -内酰胺酶类药物

3.2.1 头孢他啶/阿维巴坦 阿维巴坦是一种 β -内酰胺酶抑制剂,可与丝氨酸 β -内酰胺酶可逆结合,因此对大多数 KPC 和 OXA-48 类碳青霉烯酶具有活性,但对产 MBL 类碳青霉烯酶无活性^[25]。头孢他啶/阿维巴坦和氨曲南联合应用被报道为产生 MBL 的 CRE 的补救疗法^[26]。阿维巴坦能有效抑制这些丝氨酸碳青霉烯酶,从而保持氨曲南活性^[27]。头孢他啶/阿维巴坦是 FDA 于 2019 年 3 月批准的一种新型含 β -内酰胺类酶抑制剂的抗菌药物,适用于年龄 3 个月~18 岁的儿童腹腔感染和尿路感染^[28]。2019 年 9 月在我国获批,适用于成人复杂性腹腔感染、医院获得性肺炎以及呼吸机相关肺炎。FDA 推荐对于肾功能正常的 3~6 月龄的儿童,每次治疗剂量 50 mg/kg,对于肾功能正常的 6 个月~18 岁儿童,每次治疗剂量为 62.5 mg/kg, q8 h^[29]。一些观察性研究和病例报道了头孢他啶/阿维巴坦治疗成人 CRE 感染的临床经验,包括证明头孢他啶/阿维巴坦治疗效果优于其他治疗方案的比较有效性研究^[22-24,30-32]。一项包含 8 例儿童的儿科病例系列报道了头孢他啶/阿维巴坦成功治疗侵袭性 CRE 感染^[33]。值得注意的是一些报道强调头孢他啶/阿维巴坦即使在短期治疗后也有产生耐药性的潜力,主要是产 KPC 的肠杆菌^[32-34]。这种耐药性主要是由于 *bla_{kpc}* 基因突变导致的^[35]。

3.2.2 美罗培南/法硼巴坦 美罗培南/法硼巴坦是 FDA 于 2017 年批准用于治疗患有复杂尿路感染的成年患者,尚未被批准用于儿童一种 β -内酰胺酶复合剂^[36]。法硼巴坦是一种环状硼酸药效团 β -内酰胺酶抑制剂,可抑制丝氨酸碳青霉烯酶,包括 KPC,但不抑制 MBL 或 OXA 型碳青霉烯酶^[37]。它对产 KPC 的 CRE 具有很高的体外活性^[38-39]。在一项包括 991 株产 KPC 菌株的研究中,99% 的菌株对使用的临床和实验室标准研究所 MIC 断点 $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ 敏感^[39]。一项 III 期侵袭性 CRE 感染随机对照试验将美罗培南/法硼巴坦单药治疗与最佳治疗进行比较,结果显示 66% 的患者使用美罗培南/法硼巴坦单药治疗在治疗结束时获得临床治愈,而接受最佳治疗的患者中临床治愈的比例为 33%,差异有统计学意义^[40]。儿科数据仅限于单一病例报告,1 例 4 岁儿童患有产 KPC 酶的肺炎克雷伯菌血流感染,使用美罗培南/法硼巴坦治疗有效^[41]。评估美罗培南/法硼巴坦在儿童中的剂量、动力学和安全性的 I 期研究正在进行中。其推荐剂量为美罗培南“40 mg/kg、q8h”,法硼巴坦

“40 mg/kg、q8h”(最大剂量 2 g),静脉滴注 >3 h。

3.2.3 亚胺培南/西司他丁-雷利巴坦 亚胺培南-雷利巴坦是 FDA 于 2019 年 7 月批准的一种 β -内酰胺酶类复合抑制剂^[42-43]。与阿维巴坦一样,雷利巴坦是具有广谱抗 β -内酰胺酶活性,对产生 KPC 的菌株具有高度活性,但对产生 MBL 的菌株不具有活性^[37,45-46]。使用亚胺培南-雷利巴坦治疗 CRE 感染相关的临床资料仅限于 III 期试验,包括由对亚胺培南不敏感的铜绿假单胞菌和肠杆菌科引起的医院获得性肺炎、呼吸机相关肺炎、复杂性尿路感染患者。亚胺培南-雷利巴坦组的肾毒性发生率明显低于亚胺培南-黏菌素组(10% vs. 56%)^[46]。一项 I 期 PK 研究和计划在儿童复杂腹腔感染和尿路感染的 II/III 期临床研究正在进行中。其在 1 个月~18 岁患儿中的剂量为亚胺培南/西司他丁 15 mg/kg(最大剂量 500 mg)、雷利巴坦 7.5 mg/kg(最大剂量 250 mg)^[47]。尽管儿科数据有限,但儿童中每种新型 β -内酰胺酶复合剂的 β -内酰胺成分的广泛临床经验、成人研究的疗效数据以及与其他 CRE 活性剂相关的重大挑战使这些药物成为首选药物。

3.3 黏菌素

黏菌素通过与细胞膜脂多糖层中带负电的磷酸部分结合,破坏细胞膜并导致细胞内产物的损失,从而杀灭细菌^[48]。据报道,高达 27% 的 CRE 存在耐药性,通常是由于染色体介导的机制^[49]。质粒介导的 *mcr* 基因是黏菌素耐药性的一个罕见原因^[50]。40%~60% 的成人具有肾毒性;关于最佳敏感性测试方法存在争议^[51-53]。使用黏菌素负荷剂量可更快地达到血清目标,并且可能需要使用高于 FDA 当前建议的剂量,以达到等同的血清浓度,特别是对于具有黏菌素 MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ 肾功能正常的患者^[54]。一项临床研究表明,使用黏菌素单一疗法治疗 CRE 的病死率较高^[55]。儿科 PK 数据表明,FDA 目前推荐的剂量会导致血清浓度不足^[56-58]。一些研究观察到使用黏菌素单药治疗会导致患儿死亡风险增加^[59-61]。黏菌素推荐使用剂量为负荷剂量 5 mg/kg(最大剂量 300 mg);维持剂量 2.5 mg/kg, q12h(最大剂量 180 mg)。

3.4 多黏菌素

多黏菌素属阳离子多肽类抗菌药物,临床应用的主要是多黏菌素 B、多黏菌素 E。多黏菌素 B 的活性谱与黏菌素相似,与黏菌素只有 1 个氨基酸不同^[48]。多黏菌素 B 以活性形式给药,这导致在成人 PK 研究中更快速和一致地达到治疗浓度,尽管仍建议使用负荷剂量^[62-63]。多黏菌素 B 不依赖于肾脏排泄,因此无需根据肾脏损害进行剂量调整^[63-64]。根据药物动力学的特征,儿童的推荐使用剂量:多黏菌素 E 负荷剂量 5 mg/kg,维持剂量 2.5 mg/kg, q12h。多黏菌素 B 负荷剂量 25 000 IU/kg,维持剂量 15 000 IU/kg, q12h。

3.5 替加环素

替加环素是一种作用于细菌核糖体的甘氨酸环素抗菌药物,对 CRE 分离株具有较强的体外活性,89% 的患者报告为敏感^[65]。替加环素分布在大多数组织中,导致标准剂量下杀菌血清浓度低,并且不能很好地集中在肺内皮或尿液中^[66]。临床数据表明,以标准剂量使用替加环素作为 CRE 感染的单一疗法时,效果不佳。有研究已经证明,每天 2 次服用 100 mg 替加环素可以提高成人

CRE 感染的疗效^[67]。替加环素在儿童 CRE 中的推荐给药方案 8~11 岁患儿负荷剂量 2 mg/kg (最大剂量 200 mg), 维持剂量 1.2 mg/kg, q12h (最大剂量 100 mg); ≥12 岁患儿负荷剂量 100 mg (最大剂量 200 mg), 维持剂量 50 mg, q12h (最大剂量 100 mg)。

3.6 头孢地洛

头孢地洛是一种头孢菌素类含铁载体, 在结构上与头孢吡肟和头孢他啶有一些相似之处, 根据最新的数据, 头孢地洛已被认为是对革兰阴性菌最有效的抗菌化合物之一, 包括 CRE^[68]。2019 年 9 月, FDA 批准头孢地洛治疗复杂的尿路感染, 目前正在进行第三阶段试验, 研究其对 CRE 引起的肺炎和其他感染的有效性^[69]。

4 其他

2018 年 FDA 批准了依拉环素 (eravacycline)^[70]。一些研究显示, 依拉环素在治疗由 CRE 引起的非尿路感染和非菌血症感染中发挥作用, 包括产 MBL 的菌株引起的感染。目前正在进行一项评估依拉环素 PK 的 I 期儿科研究。2018 年 FDA 批准普拉佐米星 (plazomicin) 用于成人复杂性尿路感染^[71-73]。由于缺乏儿科给药信息, 目前在 CRE 感染儿童中使用普拉佐米星受到限制。

综上所述, 儿童 CRE 感染的治疗是复杂的, 且治疗方案缺乏完整的临床研究资料, 通常基于成人数据, 可能会超药品说明书用药。在临床上用药应结合 PK-PD、致病菌药敏结果、MIC、耐药机制、感染源及患儿感染的严重程度等因素实现个体化治疗。儿童 CRE 治疗方案、儿童人群抗菌药物 PK-PD 特性、CRE 感染快速诊断方法需要进一步探索。

参考文献:

- [1] LOGAN L K, RENSCHLER J P, GANDRA S, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children, United States, 1999–2012 [J]. *Emerging infectious diseases*, 2015, 21 (11): 2014–2021.
- [2] CHIOTOS K, TAMMA P D, FLETT K B, et al. Increased 30-day mortality associated with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2018, 5(10): ofy222.
- [3] MONTAGNANI C, PRATO M, SCOLFARO C, et al. Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children: an Italian retrospective multicenter study [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2016, 35(8): 862–868.
- [4] VIVAS R, BARBOSA A A T, DOLABELA S S, et al. Multidrug-resistant bacteria and alternative methods to control them: an overview [J]. *Microb Drug Resist*, 2019, 25(6): 890–908.
- [5] LOGAN L K, WEINSTEIN R A. The epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: the impact and evolution of a global menace [J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(Suppl_1): S28–S36.
- [6] 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.
- [7] NORDMANN P, DORTET L, POIREL L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm! [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(5): 263–272.
- [8] HAN R, SHI Q, WU S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 314.
- [9] YE Y F, XU L J, HAN Y P, et al. Mechanism for carbapenem resistance of clinical *Enterobacteriaceae* isolates [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 1143–1149.
- [10] TAMMA P D, OPENE B N A, GLUCK A, et al. Comparison of 11 phenotypic assays for accurate detection of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* [J]. *Journal of clinical microbiology*, 2017, 55(4): 1046–1055.
- [11] BANERJEE R, HUMPHRIES R. Clinical and laboratory considerations for the rapid detection of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* [J]. *Virulence*, 2017, 8(4): 427–439.
- [12] VAN DUIN D, PEREZ F, RUDIN S D, et al. Surveillance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: tracking molecular epidemiology and outcomes through a regional network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 4035–4041.
- [13] WOODWORTH K R, WALTERS M S, WEINER L M, et al. Vital signs: containment of novel multidrug-resistant organisms and resistance mechanisms--United States, 2006–2017 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(13): 396–401.
- [14] CHIOTOS K, TAMMA P D, FLETT K B, et al. Multicenter study of the risk factors for colonization or infection with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(12): e01440–e01447.
- [15] PANNARAJ P S, BARD J D, CERINI C, et al. Pediatric carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in Los Angeles, California, a high-prevalence region in the United States [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(1): 11–16.
- [16] POGUE J M, BONOMO R A, KAYE K S. Ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, or both? Clinical and formulary considerations [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(3): 519–524.
- [17] BUSH K, BRADFORD P A. Interplay between β -lactamases and new β -lactamase inhibitors [J]. *Nature reviews microbiology*, 2019, 17(5): 295–306.
- [18] COURTER J D, KUTI J L, GIROTTO J E, et al. Optimizing bactericidal exposure for beta-lactams using prolonged and continuous infusions in the pediatric population [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 53(3): 379–385.
- [19] CIES J J, MOORE W S, ENACHE A, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of meropenem in critically ill young children [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2017, 22(4): 276–285.
- [20] DAIKOS G L, MARKOGIANNAKIS A. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*: (when) might we still consider treating with carbapenems? [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(8): 1135–1141.
- [21] TZOUVELEKIS L S, MARKOGIANNAKIS A, PSICHOGIOU M, et al. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other *Enterobacteriaceae*: an evolving crisis of global dimensions [J]. *Clinical microbiology reviews*, 2012, 25(4): 682–707.
- [22] TUMBARELLO M, TRECARICHI E M, CORONA A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(3): 355–364.
- [23] SHIELDS R K, NGUYEN M H, CHEN L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00883–e00817.
- [24] VAN DUIN 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.
- [25] VAN DUIN D, BONOMO R A. Ceftazidime/avibactam and

- ceftolozane/tazobactam; second-generation β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(2): 234-241.
- [26] DAVIDO B, FELLOUS L, LAWRENCE C, et al. Ceftazidime-avibactam and aztreonam, an interesting strategy to overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(9): e01008-17.
- [27] MARSHALL S, HUJER A M, ROJAS L J, et al. Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in *Enterobacteriaceae*? [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(4): e02243-e02216.
- [28] BRADLEY J S, ROILIDES E, BROADHURST H, et al. Safety and efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of children ≥ 3 months to <18 years with complicated urinary tract infection: results from a phase 2 randomized, controlled trial [J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(9): 920-928.
- [29] 吕鹏, 王运红, 樊晖晖, 等. 儿童碳青霉烯耐药肠杆菌抗感染药物的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(9): 966-970.
- [30] KING M, HEIL E, KURIAKOSE S, et al. Multicenter study of outcomes with ceftazidime-avibactam in patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(7): e00449-e00417.
- [31] TEMKIN E, TORRE-CISNEROS J, BEOVIC B, et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(2): e01964-e01916.
- [32] 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.
- [33] IOSIFIDIS E, CHORAF A E, AGAKIDOU E, et al. Use of ceftazidime-avibactam for the treatment of extensively drug-resistant or pan drug-resistant *Klebsiella pneumoniae* in neonates and children <5 years of age [J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(8): 812-815.
- [34] GIDDINS M J, MACESIC N, ANNAVAJHALA M K, et al. Successive emergence of ceftazidime-avibactam resistance through distinct genomic adaptations in *bla*_{KPC-2}-harboring *Klebsiella pneumoniae* sequence type 307 isolates [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e02101-e02117.
- [35] SHIELDS R K, NGUYEN M H, 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-e02417.
- [36] KAYE K S, BHOWMICK T, METALLIDIS S, et al. Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO 1 randomized trial [J]. JAMA, 2018, 319(8): 788-799.
- [37] ZHANEL G G, LAWRENCE C K, ADAM H, et al. Imipenem-relebactam and meropenem-vaborbactam; two novel carbapenem- β -lactamase inhibitor combinations [J]. Drugs, 2018, 78(7): 65-98.
- [38] 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): e00567-e00517.
- [39] HACKEL M A, LOMOVSKAYA O, DUDLEY M N, et al. In vitro activity of meropenem-vaborbactam against clinical isolates of KPC-positive *Enterobacteriaceae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 62(1): e01904-e01917.
- [40] WUNDERINK R G, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E 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.
- [41] HANRETTY A M, KAUR I, EVANGELISTA A T, et al. Pharmacokinetics of the meropenem component of meropenem-vaborbactam in the treatment of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection in a pediatric patient [J]. Pharmacotherapy, 2018, 38(12): e87-e91.
- [42] LUCASTI C, VASILE L, SANDESC D, et al. Phase 2, dose-ranging study of relebactam with imipenem-cilastatin in subjects with complicated intra-abdominal infection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10): 6234-6243.
- [43] SIMS M, MARIYANOVSKI V, MCLEROTH P, et al. Prospective, randomized, double-blind, phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(9): 2616-2626.
- [44] LIVERMORE D M, WARNER M, MUSHTAQ S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Antimicrob Chemother, 2013, 68(10): 2286-2290.
- [45] LAPUEBLA A, ABDALLAH M, OLAFISOYE O, et al. Activity of imipenem with relebactam against Gram-negative pathogens from New York City [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(8): 5029-5031.
- [46] MOTSCH J, MURTA O C, STUS V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(9): 1799-1808.
- [47] CHIOTOS K, HAYES M, GERBER J S, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections in children [J]. J Pediatr Infect Dis Soc, 2020, 9(1): 56-66.
- [48] POIREL L, JAYOL A, NORDMANN P. Polymyxins: antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(2): 557-596.
- [49] TANSARLI G S, PAPAPARASKEVAS J, BALASKA M, et al. Colistin resistance in carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream isolates: evolution over 15 years and temporal association with colistin use by time series analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(3): 397-403.
- [50] CANNATELLI A, GIANI T, ANTONELLI A, et al. First detection of the *mcr-1* colistin resistance gene in *Escherichia coli* in Italy [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(5): 3257-3258.
- [51] NATION R L, LI J, CARS O, et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus [J]. Lancet Infect Dis, 2015, 15(2): 225-234.
- [52] AKAJAGBOR D S, WILSON S L, SHERE-WOLFE K D, et al. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill

- patients at a tertiary care medical center [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(9): 1300-1303.
- [53] RIGATTO M H, OLIVEIRA M S, PERDIGÃO-NETO L V, et al. Multicenter prospective cohort study of renal failure in patients treated with colistin versus polymyxin B [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(4): 2443-2449.
- [54] KASSAMALI Z, DANZIGER L. To B or not to B, that is the question: is it time to replace colistin with polymyxin B? [J]. Pharmacotherapy, 2015, 35(1): 17-21.
- [55] DE OLIVEIRA M S, DE ASSIS D B, FREIRE M P, et al. Treatment of KPC-producing *Enterobacteriaceae*: suboptimal efficacy of polymyxins [J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(2): 179, e1-e7.
- [56] ANTACHOPOULOS C, IOSIFIDIS E. Colistin use in neonates and children with infections due to carbapenem-resistant bacteria [J]. Pediatr Infect Dis J, 2017, 36(9): 905-907.
- [57] NAKWAN N, USAHA S, CHOKEPHAIBULKIT K, et al. Pharmacokinetics of colistin following a single dose of intravenous colistimethate sodium in critically ill neonates [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(11): 1211-1214.
- [58] ANTACHOPOULOS C, KARVANEN M, IOSIFIDIS E, et al. Serum and cerebrospinal fluid levels of colistin in pediatric patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(9): 3985-3987.
- [59] KARBUSZ A, ÖZDEMİR H, YAMAN A, et al. The use of colistin in critically ill children in a pediatric intensive care unit [J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(1): e19-e24.
- [60] KARAASLAN A, ÇAĞAN E, KADAYIFCI E K, et al. Intravenous colistin use for multidrug-resistant Gram-negative infections in pediatric patients [J]. Balkan Med J, 2016, 33(6): 627-632.
- [61] TAMMA P D, NEWLAND J G, PANNARAJ P S, et al. The use of intravenous colistin among children in the United States; results from a multicenter, case series [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(1): 17-22.
- [62] MANCHANDANI P, THAMLIKITKUL V, DUBROVSKAYA Y, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B [J]. Clinical pharmacology & therapeutics, 2018, 104(3): 534-538.
- [63] MIGLIS C, RHODES N J, AVEDISSIAN S N, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in acutely ill adult patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(3): e01475-e01417.
- [64] SANDRI A M, LANDERSDORFER C B, JACOB J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients; implications for selection of dosage regimens [J]. Clin Infect Dis, 2013, 57(4): 524-531.
- [65] SADER H S, CASTANHEIRA M, FLAMM R K, et al. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010 – 2013) [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2015, 83(2): 183-186.
- [66] FALAGAS M E, KARAGEORGOPOULOS D E, DIMOPOULOS G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline [J]. Curr Drug Metab, 2009, 10(1): 13-21.
- [67] 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 Chemother, 2014, 58(2): 654-663.
- [68] LEE Y R, YEO S. Cefiderocol, a new siderophore cephalosporin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by multidrug-resistant pathogens: preclinical and clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and safety [J]. Clinical drug investigation, 2020, 40(10): 901-913.
- [69] WU J Y, SRINIVAS P, POGUE J M. Cefiderocol: a novel agent for the management of multidrug-resistant Gram-negative organisms [J]. Infectious diseases and therapy, 2020, 9(1): 17-40.
- [70] SOLOMKIN J, EVANS D, SLEPAVICIUS A, et al. Assessing the efficacy and safety of eravacycline *vs* ertapenem in complicated intra-abdominal infections in the investigating Gram-negative infections treated with eravacycline (IGNITE 1) trial [J]. JAMA Surg, 2017, 152(3): 224-232.
- [71] CONNOLLY L E, RIDDLE V, CEBRIK D, et al. A multicenter, randomized, double-blind, phase 2 study of the efficacy and safety of plazomicin compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(4): e01989-e01917.
- [72] WAGENLEHNER F M E, CLOUTIER D J, KOMIRENKO A S, et al. Once-daily plazomicin for complicated urinary tract infections [J]. N Engl J Med, 2019, 380(8): 729-740.
- [73] GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, SALAMANCA E, DE CUETO M, 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.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-11-30 修回日期:2022-03-20)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.04.015

• 综述 •

儿童结核病诊断方法的研究进展

汤龙杰, 许红梅 (重庆医科大学附属儿童医院, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R529.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)04-0058-06

作者简介: 汤龙杰 (1996.10-), 男, 硕士, 主要从事儿科临床工作, E-mail: 18225096246@163.com。

通信作者: 许红梅 (1965.01-), 女, 博士, 主任医师, 主要从事儿童感染性疾病研究, E-mail: xuhongm0095@sina.com。