中国药业
China Pharmaceuticals

2021年9月20日 第30卷第18期
Vol. 30, No. 18, September 20, 2021

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2021.18.034

耐碳青霉烯类肠杆科细菌感染治疗策略研究进展*

魏 瑜[1],周 冉[2△]

(1. 安徽省第二人民医院药剂科,安徽 合肥 230012; 2. 中国科学技术大学附属第一医院药剂科,安徽 合肥 230001)

摘要:目的 探讨耐碳青霉烯类肠杆科细菌(CRE)感染的有效治疗方案。**方法** 检索PubMed,Embase,Medline等数据库近10年全球范围内报道CRE新型治疗药物研发的相关文献,收集相关药代动力学、药物效应学数据,分析CRE感染的诊断标准、流行趋势、耐药机制、治疗方案(含传统方案和探索方案)。**结果与结论** CRE在全球的危险等级高,在我国呈急速高发趋势,并会造成社区流行。传统的治疗药物包括多黏菌素、替加环素及碳青霉烯类,并探索出了多种单药或联合用药的新方案,但CRE存在耐药性,有效的治疗药物还处在不断地探索和研究中,仍需大规模临床试验数据权衡利弊,筛选出更加合理的治疗方案。

关键词:耐碳青霉烯类肠杆菌;头孢他啶阿维巴坦;埃拉瓦环素;亚胺培南雷巴坦;美罗培南瓦博巴坦;普拉唑霉素;双碳青霉烯联合疗法

中图分类号:R978.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1006－4931(2021)18－0124－05

Research Progress of Treatment Strategy of Carbapenem－Resistant Enterobacteriaceae Infection

WEI Yu[1], ZHOU Ran[2]

(1. Department of Pharmacy, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui, China 230012; 2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui, China 230001)

Abstract: Objective To investigate the effective treatment plan of carbapenem－resistant Enterobacteriaceae(CRE) infection. **Methods** The relevant literature related the development of new therapeutic drugs for CRE infection in the world in recent 10 years were searched from PubMed, Embase, Medline and other databases, the relevant pharmacokinetic and pharmacodynamics data were collected, and the diagnostic criteria, epidemic trend, drug resistance mechanism and treatment plan(including traditional plan and exploration plan) of CRE infection were analyzed. **Results and Conclusion** CRE has a high risk in the world, shows a rapid and high incidence trend in China, and will cause community epidemic. Traditional therapeutic drugs include polymyxin, tigecycline and carbapenems, and a variety of new schemes of single drug use or combined drug use have been explored, but CRE has drug resistance, and effective therapeutic drugs are still in the process of exploration and research, so large－scale clinical experimental data are still needed to weigh the advantages and disadvantages and screen out more reasonable treatment plans.

Key words: carbapenem－resistant Enterobacteriaceae; ceftazidimeavibatan; elavacycline; imipenem－relalactam; meropenemvaborbactam; prazomycin; double－carbapenem combination therapy

自2001年首例耐碳青霉烯类肠杆科细菌(CRE)感染被报道以来,该菌的全球耐药率逐年升高。2020年上半年,中国细菌耐药监测网数据显示,肺炎克雷伯菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别高达25.3%和26.8%,与2005年的耐药率3.0%和2.9%相比大幅升高[1]。面对难治性感染,制订最优治疗方案及合理地分配医疗资源成为临床亟待解决的难题。在此,通过简述CRE的诊断标准、流行现状、耐药机制,探讨了国内外治疗药物的药代动力学和药物效应学(PK/PD)数据,力求找到该菌更有效的治疗方案。

1 诊断标准

肠杆菌科细菌满足以下任一条件即为CRE[2]:对任一碳青霉烯类抗菌药物耐药,亚胺培南、美罗培南或多利培南的最低抑菌浓度(*MIC*)≥4 mg/L、厄他培南的*MIC*≥2 mg/L;产碳青霉烯酶;对于天然对亚胺培南非敏感的细菌(如摩根摩根菌、变形杆菌属、普罗威登菌属),需参考除亚胺培南外的其他碳青霉烯类抗菌药物的*MIC*。

2 流行趋势

2001年报道了首例肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(KPC酶)感染,2005年布鲁克林医疗中心产KPC酶的检出率高达24%。2009年首例肺炎克雷伯菌新德里金属β－内酰胺酶－1(NDM－1酶)被检出,随后耐碳青霉烯革兰阴性杆菌(CRO)在全球范围内陆续被检出。世界卫生组织(WHO)和美国疾病控制中心(CDC)均将CRO的危险级别确定为首要等级。我国CRO感染呈急速高发趋势,临床以CRE发病率最高,不仅在医院传播,也可造成社区的流行,无症状CRE定植者常是重要的传染源,在社区中通过粪－口途径相互传播。更堪忧的是,在我国、印度、巴西、西班牙等部分医院的污水中,在埃及的鸡肉及瑞士从亚洲进口的蔬菜和香料中也检出了CRE,给

*基金项目:中国科学技术大学质量工程项目[2019xjyxm097]。

第一作者:魏瑜,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)weiyu_zys@126.com。

△通信作者:周冉,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zhouran0825@126.com。

食品安全和人类健康带来了严重威胁。GOODMAN 等[3]研究发现，CRE 产生与播散依赖双重途径，即抗菌药物暴露所致细菌突变和选择压力及耐药性通过克隆和质粒诱导的水平传播。前者可能与耐药性的初期发生、发展有关，局限而缓慢，后者则可能是耐药性快速广泛播散，导致区域流行和暴发的主要原因。

3 耐药机制

肠杆科细菌对碳青霉烯类抗菌药物的主要耐药机制包括产碳青霉烯酶、外膜蛋白缺失或突变、外排泵过度表达，以及青霉素结合蛋白变异等[4]，其中最主要的是产碳青霉烯酶。Ambler 分类法根据氨基酸序列将碳青霉烯酶分为 A 类丝氨酸蛋白酶（KPC，IMI，SME，GES，NMC，SHV），B 类金属酶（IMP，VIM，NDM），D 类苯唑西林酶（OXA）。A 类可引起青霉素类、氨曲南、碳青霉烯类耐药，不水解第 3 代头孢菌素类，他唑巴坦、克拉维酸可抑制此类酶的水解活性。B 类对常见碳青霉烯类抗菌药物有很强的水解活性，对青霉素类、头孢菌素类和碳青霉烯类抗菌药物耐药，不水解氨曲南。克拉维酸、舒巴坦等酶抑制剂不能抑制其水解活性，仅可被乙二胺四乙酸和巯基化合物等金属离子螯合剂抑制，多位于质粒上并与整合、插入序列等可移动性基因元件结合，具有很强的传播能力。D 类对常见碳青霉烯类抗菌药物有低的水解活性。此外，膜孔蛋白缺失或渗透率下降的同时又伴随着菌株高产头孢菌素酶（AmpC）或超广谱 β－内酰胺酶（ESBLs），会导致跨膜扩散途径严重受阻，促使肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药；另外，碳青霉烯类细菌的耐药与细菌外排蛋白的过表达也有关。

4 治疗方案

4.1 传统治疗方案

多黏菌素：多黏菌素是一类碱性多肽类抗菌药物的总称，其中只有多黏菌素 B 和多黏菌素 E 应用于临床，两者的抗菌谱和抗菌机制相同，但药代动力学特性不同。多黏菌素 E 以前体药物形式给药，需在体内转化成黏菌素后才能发挥作用，代谢途径复杂；而多黏菌素 B 不需要转化，可直接在体内发挥作用，代谢途径相对简单，临床使用率也因地区而异，总体而言，多黏菌素 B 显示出更大的治疗优势。过去的 10 年内，多黏菌素治疗 CRE 感染的临床药理学研究取得了重大进展。PK/PD 研究结果显示，其疗效取决于 24 h 内稳态血药浓度下药时曲线下面积（*AUC*）/ *MIC*，因此推荐静脉注射时首剂给予负荷剂量，2～3 d 达到稳态血药浓度。体外研究证实，CRE 通过以质粒介导的抗性基因传播途径对多黏菌素产生异质性耐药[5]，而与碳青霉烯类、利福平等药物联用可避免耐药性放大，从而改善临床疗效。联合治疗通过作用于不同的靶点和过程，延缓或阻止抗菌药物耐药性的发展等观点同样支持多黏菌素联合治疗方案的实施。MEDEIROS 等[6]的研究提示，多黏菌素和阿米卡星联合治疗产 KPC 的 CRE 患者死亡率明显低于多黏菌素单药组。

替加环素：替加环素属四环素类抗菌药物，通过抑制细菌蛋白质的合成发挥抑菌作用。DE PASCALE 等[7]研究发现，替加环素高剂量组（首剂 200 mg，维持剂量 100 mg、12 h 1 次）的临床治愈率和微生物清除率均高于常规剂量组（首剂 100 mg，维持剂量 50 mg、12 h 1 次）。然而，细菌 Acr AB 外排泵的高表达可导致肺炎克雷伯菌对替加环素耐药[8]，Acr EF 外排泵高表达导致大肠埃希菌对替加环素耐药[9]。故不推荐替加环素单独用于治疗 CRE 感染，尤其是免疫功能低下人群的 CRE 感染，但可与多黏菌素、氨基苷类抗菌药物、碳青霉烯类或利福平联用治疗 CRE 导致的各种感染。

碳青霉烯类：该类药属时间依赖性抗菌药物，抗菌效应与游离药物浓度大于 *MIC* 的时间占给药间隔的百分比（$f_{T>MIC}$）有关，当 $f_{T>MIC}$ 为 40%～50% 时抗菌活性最佳。针对部分临床培养的 CRE，仍可通过增加给药剂量、给药频次、延长输注时间及联合用药等方法继续治疗。FRIPPIAT 等[10]研究了美罗培南治疗严重 CRE 医院获得性肺炎，当 *MIC* = 4 mg/L 时，剂量加倍（美罗培南 2 g、8 h 1 次，静脉滴注 0.5 h）可获得理想疗效；当 *MIC* = 8 mg/L 时，剂量加倍，同时延长输注时间（美罗培南 2 g、8 h 1 次，静脉滴注 3 h）可获得理想疗效。一项多中心研究表明，与单药治疗相比，联合治疗（特别是替加环素联合美罗培南）可明显降低菌血症和重症患者的病死率[11]。因此，为确保临床治疗有效率，碳青霉烯类抗菌药物单独用于治疗 CRE 重症感染应符合以下条件：*MIC*≤8 mg/L；大剂量（如美罗培南 2 g，8 h 1 次）给药；延长每剂静脉滴注时间至 2 h 及以上。

4.2 探索治疗方案

头孢他啶阿维巴坦（CAZ－AVI）：阿维巴坦是首个长效新型 β－内酰胺酶抑制剂（BLIS）化合物，有明确抑制 A 类、C 类和部分 D 类新型 β－内酰胺酶的药理活性。REPROVE 试验评价 CAZ－AVI 治疗医院获得性肺炎与美罗培南相比非劣效[12]，缓解了治疗包括 CRE 在内的“超级细菌”的燃眉之急。KING 等[13]观察了 9 所中心 60 例 CRE 重症感染患者，发现对 CAZ－AVI 体外敏感者临床、微生物治愈率分别达 63%，51%；对 CAZ－AVI 体外不敏感者临床、微生物治愈率仍分别可达 67% 和 54%。然而短短数年间就出现其耐药病例的报道。WANG 等[14]研究认为，β－内酰胺酶相关的氨基酸取代是导致 CAZ－AVI 耐药的主要机制，膜蛋白氨基酸取代、外排泵也可促发耐药性。在上述耐药菌株中添加 8 mg/L 阿维巴坦时，91.7% 的分离菌株恢复敏感性。头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南对产 NDM 的 CRE 有体外

协同作用[15]。因此,在重症CRE患者治疗中选用CAZ/AVI是一种有效治疗方案,产金属酶CRE感染时考虑增加阿维巴坦浓度或联用氨曲南以增强疗效。

埃拉瓦环素:埃拉瓦环素为新型全合成氟化四环素,与细菌的30S核糖体亚基(特异性16S rRNA)结合抑制蛋白质合成,发挥抑菌功能,较传统四环素类药物有更好的耐受性。NCT01265784[16]和NCT0184485[17]试验证明埃拉瓦环素与厄他培南的临床疗效无显著差异($P<0.01$),NCT02784704[18]试验证实,埃拉瓦环素对复杂腹腔感染(cIAI)的临床治愈率与美罗培南相当。也有体外试验结果证实,埃拉瓦环素显示出较替加环素更优越的药代动力学参数和抗菌活性[19]。因此,埃拉瓦环素可能是治疗CRE感染的一种新选择。

亚胺培南雷巴坦:雷巴坦是另一种类似于阿维巴坦的二氮杂环酮非β-内酰胺抑制剂,可抑制A类、C类新型β-内酰胺酶活性。体外药敏试验产KPC酶的CRE对亚胺培南雷巴坦100%敏感,4 mg/L雷巴坦[20]可降低亚胺培南对包括产KPC,AmpC,OXA类CRE的*MIC*值,增强大部分菌株药物敏感性。而大部分产金属酶的肠杆菌科细菌对亚胺培南雷巴坦显示出耐药性。在复杂尿路感染(cUTI)[21]、cIAI[22]两个Ⅱ期临床试验中均认可了亚胺培南/雷巴坦的安全性和有效性,认为其与亚胺培南临床疗效相似。在一项评估亚胺培南雷巴坦治疗医院获得性/呼吸机相关细菌性肺炎(HAP/VAP)的有效性和安全性的Ⅲ期临床试验[23]中,分析了27个国家、113家医院、537例患者的28 d全因死亡率,亚胺培南雷巴坦组比对照组(哌拉西林他唑巴坦组)的死亡率(15.9%比21.3%,$P<0.05$)更低,严重不良事件发生率(26.7%比32.0%)更少。因此,亚胺培南雷巴坦为CRE重症感染的治疗提供了新选择。

美罗培南瓦博巴坦:瓦博巴坦属环硼酸β-内酰胺酶抑制剂,对A类、C类酶具有很强的抑制活性,但对B类、D类无效。瓦博巴坦可降低美罗培南对产ESBLs,KPC类CRE的*MIC*值,使美罗培南耐药菌株恢复敏感性[24]。2017年8月被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗成人cUTI(包括肾盂肾炎)。WUNDERINK等[25]采用TANGO Ⅱ试验评估了美罗培南瓦博巴坦单药疗法与CRE感染最佳疗法(多黏菌素类、碳青霉烯类、氨基苷类、替加环素和CAZ-AVI单药或联合)的有效性及安全性,提示美罗培南瓦博巴坦作为静脉注射单药疗法与上述最佳疗法相比,能提高临床治愈率(64.3%比33.3%,$P<0.05$),降低28 d全因死亡率(17.9%比33.3%,$P<0.05$)。2018年11月,欧盟委员会批准其临床适应证范围拓宽到HAP/VAP和cIAI及其感染相关的菌血症。

普拉唑霉素:普拉唑霉素属抑制细菌蛋白质合成的新型半合成氨基苷类药物,对耐药肠杆菌科细菌的*MIC*为0.25~4 mg/L[26],显著低于其他氨基苷类药物,具有良好的药理活性。CARE试验比较了76例CRE严重感染患者接受不同联合治疗方案后28 d的全因死亡率,显示普拉唑霉素联合组死亡率和肾毒性明显低于Colistin联合组($P<0.05$)[27]。目前仍有一些客观原因限制普拉唑霉素的应用。首先,体外实验提示其对产金属β-内酰胺酶的肠杆科细菌无活性,可能与细菌受16S rRNA甲基化酶的调控而改变了核糖体靶点,避开药物攻击相关[28]。另一个限制普拉唑霉素使用的因素是氨基苷类药物相关肾毒性和耳毒性。因此,推荐普拉唑霉素首选用于肾功能正常的成年患者,同时监测血药浓度,保持谷浓度≤3 μg/L[29]。

双碳青霉烯联合疗法(DCT):2011年,BULIK等[30]率先对KPC感染小鼠模型进行了双碳青霉烯联合疗法研究,发现厄他培南与多利培南单独和联合治疗均产生了快速杀菌作用,但在单药治疗组的细菌快速再生,而DCT组使得菌落密度持续16 h保持低水平表达,该结果提示DCT疗法抗菌活性优于单药治疗。MASHNI等[31]分析171例耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染成人患者接受DCT治疗(厄他培南给药后延长输注美罗培南或多利培南方案)的临床研究文章14篇,评估该种疗法的安全性及有效性,结果70%的患者临床和微生物学治疗成功。联合抗菌机制虽不明确,认为厄他培南与碳青霉烯酶有高度亲和性,作为自杀性抑制剂促进另一种碳青霉烯类药物的高浓度表达,发挥生物学疗效。THOMSON[32]认为,这种效应源于厄他培南起初实现的细菌量减少,使得第2种碳青霉烯类药物抑制细菌载量的活性增加。POIREL等[33]观察到亚胺培南/厄他培南、美罗培南/厄他培南和多利培南/厄他培南的组合在治疗CRE感染时均显示出良好的协同抗菌作用。多项研究进一步对产VIM,NDM,OXA酶的CRE体外模型和体内模型进行了DCT对比研究,证实基于厄他培南的DCT具有良好的协同抗菌作用。因此,对于有强适应证不宜选用其他药物或其他有效新型药物无法获取的情况下,DCT策略是一种合理可行的治疗方案。

5 小结

循证医学数据显示,一些独立高危因素与CRE感染高风险相关,如抗菌药物使用史、长期住院或暴露于医疗保健场所、侵袭性操作、肠内营养等[34]。其中,包括碳青霉烯类、喹诺酮类、第3代和第4代头孢菌素类、酶抑制剂复合制剂、替加环素、氨基苷类等多种抗菌药物的前期暴露均可增加CRE感染风险[35]。现阶段,CRE有效治疗药物还处在不断的探索和研究中,仍需要大规模临床实验数据权衡利弊,筛选出更加合理的治疗方案。

参考文献

[1] 胡付品,郭 燕,朱德妹,等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233 - 243.
[2] Centers for disease control and prevention. Facility guidance for control of carbapenem - resistant Enterobacteriaceae(CRE) 2015update[EB/OL]. [2017 - 07 - 29]. https://www. cdc. gov/hai/ pdfs/cre/cre - guidance - 508. pdf.
[3] GOODMAN KE, SIMNER PJ, TAMMA PD, et al. Infection control implications of hetero - geneous resistance mechanisms in carbapenem - resistant Enterobacteriaceae(CRE) [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(1):95 - 108.
[4] LOGAN LK, WEINSTEIN RA. The Epidemiology of Carbapenem - Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace[J]. J Infect Dis, 2017, 215(Suppl 1):S28 - S36.
[5] BASSETTI M, PEGHIN M, PECORI D. The management of multidrug - resistant Enterobacteriaceae[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(6):583 - 594.
[6] MEDEIROS GS, RIGATTO MH, FALCI DR, et al. Combination therapy with polymyxin B for carbapenemase - producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection[J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(2):152 - 157.
[7] DE PASCALE G, LISI L, CIOTTI GMP, et al. Pharmacokinetics of high - dose tigecycline in critically ill patients with severe infections[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1):94 - 97.
[8] ZHONG X, XU H, CHEN D, et al. First emergence of acrAB and oqxAB mediated tigecycline resistance in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* pre - dating the use of tigecydine in a Chinese hospital[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e115185 - e115189.
[9] IRATA T, SAITO A, NIAHINO K, et al. Effects of efflux transporter genes on susceptibility of *Escherichia coli* to tigecycline (GAR - 936) [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(6): 2179 - 2184.
[10] FRIPPIAT F, MUSUAMBA FT, SEIDEL L, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: the PROMESSE study[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(1):207 - 216.
[11] WANG X, WANG Q, CAO B, et al. Retrospective Observational Study from a Chinese Network of the Impact of Combination Therapy versus Monotherapy on Mortality from Carbapenem - Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 63(1):e01511 - e01518.
[12] 头孢他啶阿维巴坦用于治疗医院获得性肺炎与美罗培南相比非劣效[J]. 中国合理用药探索,2018,15(3):13.
[13] 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 - e004417.
[14] WANG Y, WANG J, WANG R, et al. Resistance to ceftazidime - avibactam and underlying mechanisms[J]. Glob Antimicrob Resist, 2020, 9(22):18 - 27.
[15] MONOGUE ML, ABBO LM, ROSA R, et al. *In vitro* discordance with *in vivo* activity: humanized exposures of ceftazidime - avibactam, aztreonam, and tigecycline alone and in combination against New Delhi metallo - b - lactamase - producing *Klebsiella pneumoniae* in a murine lung infection model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(7):00486 - 004917.
[16] SOLOMKIN JS, RAMESH MK, CESNAUSKAS G, et al. Phase2, randomized, double - blind study of the efficacy and safety of two dose regimens of eravacycline versus ertapenem for adult community - acquired complicated intra - abdominal infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(4):1847 - 1854.
[17] 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.
[18] FELICE VG, EFIMOVA E, IZMAILYAN S, et al. Efficacy and Tolerability of Eravacycline in Bacteremic Patients with Complicated Intra - Abdominal Infection: A Pooled Analysis from the IGNITE1 and IGNITE4 Studies[J]. Surg Infect (Larchmt), 2021, 22 (5):556 - 561.
[19] CLARK JA, KULENGOWSKI B, BURGESS DS, et al. *In vitro* activity of eravacycline compared with tigecycline against carbapenem - resistant Enterobacteriaceae[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 25:106178.
[20] HAIDAR G, ALKROUD A, CHENG S, et al. Association between the Presence of Aminoglycoside - Modifying Enzymes and *In Vitro* Activity of Gentamicin, Tobramycin, Amikacin, and Plazomicin against *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase and Extended - Spectrum - β - Lactamase - Producing *Enterobacter* Species[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(9): 5208 - 5214.
[21] SIMS M, MARIYANOVSKI V, MCLEROTH P, et al. Prospective, randomized, doubleblind, phase 2 dose - ranging study comparing effificacy 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.
[22] LUCASTI C, VASILE L, SANDESC D, et al. Phase 2, dose - ranging study of relebactam with Imipenem - cilastatin in subjects with complicated intra - ab dominal infection[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(10):6234 - 6243.
[23] TITOV I, WUNDERINK RG, ROQUILLY A, et al. A Randomized, Double - blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital - acquired or Ventilator - associated Bacterial Pneumonia(RESTORE - IMI 2 Study) [J/OL]. Clin Infect Dis. 2020, Aug 12:ciaa803[Online ahead of print].
[24] LOMOVSKAYA O, SUN D, RUBIO - APARICIO D, et al. Vaborbactam: spectrum of beta - lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(11):e01443 - e01517.
[25] WUNDERINK R, GIAMARELLOS - BOURBOULIS E, RAHAV G, et al. Meropenemvaborbactam vs. best available therapy for carbapenem - resistant Enterobacteriaceae infections in TANGO Ⅱ: primary outcomes by site of infection[J]. Open Forum Infect Dis,