

# 磷霉素联合多黏菌素 B 对碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌的体外抗菌活性分析

刘泽世<sup>a</sup>, 殷 鉴<sup>a</sup>, 雷 静<sup>a</sup>, 张 雪<sup>a</sup>, 张彦平<sup>a</sup>, 耿 燕<sup>a</sup>, 蔡 艳<sup>b</sup>

(西安交通大学第二附属医院 a. 检验科; b. 药学部, 西安 710004)

**摘要:**目的 分析磷霉素联合多黏菌素 B 对碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE)的体外抗菌活性。方法 收集2020~2022年西安交通大学第二附属医院分离的CRE 78株,其中碳青霉烯类耐药大肠埃希菌(carbapenem-resistant *Escherichia coli*, CREC)32株、碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)46株;碳青霉烯类敏感肠杆菌目细菌(carbapenem-sensitive *Enterobacterales*, CSE)132株,其中碳青霉烯类敏感大肠埃希菌(carbapenem-sensitive *Escherichia coli*, CSEC)72株、碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌(carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae*, CSKP)60株。采用琼脂稀释法和肉汤微量稀释法(broth microdilution, BMD)分别测定磷霉素和多黏菌素 B 的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC),采用肉汤微量稀释棋盘法测定CRE对磷霉素联合多黏菌素 B 的最低抑菌浓度,并计算部分抑菌浓度指数(fractional inhibitory concentration index, FIC),判定其联合效应。结果 78株CRE中28株对磷霉素耐药,总耐药率为35.90%(28/78),其中6株同时还对多黏菌素 B 耐药,总耐药率为7.69%(6/78)。132株CSE中18株仅对磷霉素耐药,总耐药率为13.64%(18/132);未检测到对多黏菌素 B 耐药。多黏菌素 B 联合磷霉素对CREC为相加作用,对CRKP为协同作用。结论 磷霉素和多黏菌素 B 单药耐药率均明显升高,二者联合用药可有效降低耐药率,提供一种新的治疗思路。

**关键词:** 磷霉素; 多黏菌素 B; 碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌; 联合药敏; 部分抑菌浓度指数

**中图分类号:** R378.2; R446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414(2023)04-163-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2023.04.030

## In Vitro Antibacterial Activity Analysis of Fosfomycin Combined with Polymyxin B Against Carbapenem Resistant *Enterobacterales*

LIU Zeshi<sup>a</sup>, YIN Jian<sup>a</sup>, LEI Jing<sup>a</sup>, ZHANG Xue<sup>a</sup>, ZHANG Yanping<sup>a</sup>, GENG Yan<sup>a</sup>, CAI Yan<sup>b</sup>

(a. Department of Medical Laboratory; b. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**Abstract: Objective** To analyze the in vitro antibacterial activity of fosfomycin combined with polymyxin B against carbapenem resistant *Enterobacterales* (CRE). **Methods** 78 strains of CRE isolated from the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from 2020 to 2022 were collected, including 32 strains of carbapenem-resistant *Escherichia coli* (CREC), and 46 strains of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), 132 strains of carbapenem-sensitive *Enterobacterales* (CSE), including 72 strains of carbapenem-sensitive *Escherichia coli* (CSEC), and 60 strains carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae* (CSKP). The minimum inhibitory concentration (MIC) of fosfomycin and polymyxin B was determined by AGAR dilution method, and minimum inhibitory concentration (BMD), and the MIC of fosfomycin combined with polymyxin B was determined by broth microdilution chessboard method. Fractional inhibitory concentration index (FIC) was calculated to determine the joint effect. **Results** In this study, 28 of 78 CRE strains were resistant to fosfomycin, with a total resistance rate of 35.90% (28/78), of which 6 were also resistant to polymyxin B, and the total resistance rate was 7.69% (6/78). 18 of 132 CSE strains were only resistant to fosfomycin, with the total resistance rate of 13.64% (18/132). No resistance to polymyxin B was detected. Polymyxin B combined with fosfomycin has additive effect on CREC and synergistic effect on CRKP. **Conclusion** The single drug resistance rate of fosfomycin and polymyxin B increased significantly, the combination of fosfomycin and polymyxin B can effectively reduce the drug resistance rate and provide a new treatment idea.

**基金项目:** 陕西省重点研发计划国际科技合作计划项目(2021KW-65): 基于基因分型和 PK/PD 的双碳青霉烯类联合治疗 CRKP 肺部感染的给药方案优化策略。

**作者简介:** 刘泽世(1986-), 男, 硕士, 主管技师, 研究方向: 病原生物学检测, E-mail: 281026973@qq.com。

**通讯作者:** 蔡艳(1981-), 女, 博士研究生, 副主任药师, 研究方向: 抗菌药物合理应用, E-mail: caiyan029@163.com。

**Keywords:** fosfomycin; polymyxin B; carbapenem-resistant *Enterobacterales*; combined drug sensitivity; fractional inhibitory concentration index

美国疾病控制与预防中心 (Center for Disease Control and Prevention, CDC) 表示,碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌 (carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE) 被认为是紧迫的威胁<sup>[1]</sup>。在中国,肠杆菌目细菌对碳青霉烯类耐药率也达到 64.1%<sup>[2]</sup>。CRE 一旦引发感染往往导致患者治疗失败、死亡率高<sup>[3-4]</sup>,造成患者疾病负担重。有研究表明,在我国仅有 11% CRE 没有产生碳青霉烯酶<sup>[5]</sup>,而针对绝大多数产碳青霉烯酶的菌株,可用于治疗的药物极少。目前我国临床上主要使用的治疗药物无外乎替加环素、黏菌素以及头孢他啶/阿维巴坦。但是随着碳青霉烯酶不同酶型种类的增加,头孢他啶/阿维巴坦体外抗菌活性作用效果已不尽如人意<sup>[6-7]</sup>。在初始抗生素的治疗阶段,联合用药往往可以提高患者生存率<sup>[8]</sup>,若体外两种抗生素的联合药敏实验结果显示为协同作用或相加作用,则可预测该药物组合将具有较强的抗菌活性。广谱抗生素磷霉素是一类小分子抗生素,通过抑制细胞壁合成从而杀灭细菌,临床常用于治疗多种革兰阴性菌或多重耐药菌引发的感染<sup>[9]</sup>。多黏菌素是一种多肽类的抗生素,通过作用于细胞膜脂多糖所带负电的脂质从而破坏细胞膜的完整性,发挥其杀菌作用。随着限制级药物使用频率增多,碳青霉烯类耐药菌检出日益增多,多黏菌素因其耐药率低,杀菌效果明显被多个专家共识推荐为治疗选择之一<sup>[10]</sup>。因此,本研究拟分析多黏菌素 B 联合磷霉素,并进行微量棋盘稀释法来判定其联合效应,进一步评价磷霉素联合多黏菌素 B 用药方案的可行性,为临床合理使用抗生素提供参考。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集西安交通大学第二附属医院 2020 ~ 2022 年培养阳性、非重复 CRE 78 株,包括碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌 (carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP) 46 株,碳青霉烯类耐药大肠埃希菌 (carbapenem-sensitive *Escherichia coli*, CREC) 32 株;另选择同一时期碳青霉烯类敏感肠杆菌目细菌 (carbapenem-sensitive *Enterobacterales*, CSE) 132 株 (均未携带碳青霉烯酶耐药基因),其中碳青霉烯类敏感大肠埃希菌 (carbapenem-sensitive *Escherichia coli*, CSEC) 72 株、碳青霉烯类敏感肺炎克雷伯菌 (carbapenem-sensitive *Klebsiella pneumoniae*, CSKP) 60 株作为对照。本研究通过我院伦理委员会批准 (编号: 2022030)。

1.2 仪器与试剂 VITEK- II -COMPACT 鉴定仪 (法国 BioMérieux 公司);血平板、麦康凯平板 (郑

州安图公司);磷霉素药敏板,多黏菌素 B 药敏板 (温州康泰生物科技有限公司,批号: DZ1181, DZ1182),磷霉素和多黏菌素联合药敏板 (温州康泰生物科技有限公司,批号: DZ1191)。

## 1.3 实验方法

1.3.1 菌株鉴定:复苏我院 2020 ~ 2023 年 12 月 22 日培养阳性、碳青霉烯类耐药和非产碳青霉烯酶的肠杆菌目细菌非重复性菌株 210 株,三区划线接种于血琼脂平板上,放置  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  环境下培养 18 ~ 24h,再次经 VITEK- II -COMPACT 鉴定仪鉴定均为肠杆菌目细菌,且 78 株 CRE 均对碳青霉烯类药物耐药。

1.3.2 肉汤微量稀释法药敏试验:采用美国临床实验室标准化委员会 (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) 推荐的肉汤微量稀释法<sup>[11]</sup>分别测定待检菌株对磷霉素和多黏菌素 B 的敏感性,磷霉素的浓度测定范围为  $0.064 \sim 256 \mu\text{g/ml}$ ,多黏菌素 B 的浓度测定范围为  $0.25 \sim 16 \mu\text{g/ml}$ 。接种环挑取经 18 ~ 24 h 孵育后的新鲜纯菌落于无菌生理盐水中,调制成相当于 0.5 麦氏浊度的菌悬液 (务必于 20 min 内使用);吸取 0.5 麦氏浊度菌悬液,加入到药敏接种培养液中,菌液和培养液的比例为 1 : 200,充分混匀,每孔加入  $100 \mu\text{l}$  稀释后的菌液; $35 \pm 2^\circ\text{C}$  大气环境孵育,孵育 16 ~ 20 h,通过浊度判断各个孔内细菌的生长情况,然后读取相应的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值。参照 CLSI 2022 年的标准<sup>[11]</sup>判读药敏结果 (多黏菌素 B 耐药:  $\text{MIC} \geq 4 \mu\text{g/ml}$ ,磷霉素耐药:  $\text{MIC} \geq 256 \mu\text{g/ml}$ )。

1.3.3 微量棋盘稀释法药敏试验:操作步骤同 1.3.2 肉汤微量稀释法药敏试验。在阳性对照生长良好的前提下,通过浊度判断各个孔内细菌的生长情况,由低浓度向高浓度观察,能抑制细菌生长的最低药物浓度即为 MIC。出现跳孔现象时,往前跳一孔以阅读该药高浓度结果为 MIC,出现连续跳孔时,需重复试验。

1.3.4 部分抑菌浓度指数计算与判读标准:部分抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration index, FIC) = (联合时 A 药的 MIC/单用时 A 药的 MIC) + (联合时 B 药的 MIC/单用时 B 药的 MIC)。FIC  $\leq 0.5$ : 协同作用,提示两种药物联合后的抗菌活性显著大于各单药;  $0.5 < \text{FIC} \leq 1$ : 相加作用,提示两种药物联合后的抗菌活性较各单药稍有增加;  $1 < \text{FIC} \leq 2$ : 无关作用,提示两种抗生素的活性均不受另一种药物的影响; FIC  $> 2$ :

拮抗作用,提示一种抗生素的活性被另一种抗生素削弱<sup>[12]</sup>。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0软件进行统计分析。药物单用与药物联用MIC值比较采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 磷霉素和多黏菌素B单药对CRE和CSE的体外抗菌活性 见表1。78株CRE中,28株对磷霉素耐药,总耐药率为35.90%(28/78);其中6株同时还对多黏菌素B耐药,总耐药率为7.69%(6/78)。132株CSE中,18株仅对磷霉素耐药,总耐药率

为13.64%;未检测到对多黏菌素B耐药。与CSE菌株相比,CRE对磷霉素和多黏菌素B的总耐药率差异有统计学意义( $\chi^2=15.37$ ,  $P<0.05$ )。单用磷霉素时,CREC和CRKP对磷霉素的耐药率(37.50%和34.78%)与CSEC和CSKP的耐药率(9.72%和18.33%)之间差异有统计学意义( $\chi^2=11.00$ , 20.24, 均 $P<0.05$ )。此外,2株CREC和4株CRKP同时对磷霉素和多黏菌素B的耐药率(6.25%和8.70%)与CSEC和CSKP(均为0)之间差异具有统计学意义。对多黏菌素B和磷霉素敏感的肠杆菌目细菌的MIC总体分布见表2。

表1 78株CRE和132株CSE对磷霉素和多黏菌素B体外活性[n(%)]

抗生素	CRE (n=78)		$\chi^2$ 值	P 值	CSE(n=132)		$\chi^2$ 值	P 值
	CREC(n=32)	CRKP(n=46)			CSEC(n=72)	CSKP(n=60)		
磷霉素	12 (37.50)	16 (34.78)	11.00	< 0.05	7 (9.72)	11 (18.33)	20.24	<0.05
多黏菌素B	2 (6.25)	4 (8.70)			0	0	-	-

表2 磷霉素和多黏菌素B敏感的肠杆菌目细菌MIC分布情况比较

类别	n	多黏菌素B MIC		n	磷霉素 MIC	
		<0.5 ~ 0.5( $\mu$ g/ml)	1~2( $\mu$ g/ml)		<8 ~ 8( $\mu$ g/ml)	16 ~ 32( $\mu$ g/ml)
CREC	30	23	7	20	8	12
CRKP	42	29	13	30	8	22
CSEC	72	59	13	65	24	41
CSKP	60	44	16	49	21	28

2.2 磷霉素、多黏菌素B单用与联合应用后MIC值比较 见表3。磷霉素在单用时的MIC值与两药联合后的MIC值相比,差异具有统计学意义

( $t=4.509$ ,  $P=0.001$ ),联合使用后MIC值显著降低。而多黏菌素B单用和联用的MIC之间差异无统计学意义( $t=7.621$ ,  $P=0.419$ ),联合用药无明显差异。

表3 磷霉素联合多黏菌素B对78株CRE的体外抗菌活性对比

抗生素	单独用药			联合用药			t 值	P 值
	MIC50	MIC90	MIC 范围	MIC50	MIC90	MIC 范围		
多黏菌素B	256	256	32 ~ 512	32	128	4 ~ 256	7.621	0.419
磷霉素	8	16	2 ~ 64	0.5	2	0.25 ~ 4	4.509	0.001

2.3 磷霉素联合多黏菌素B的部分抑菌浓度(fractional inhibitory concentration, FIC)构成比 见表4。在磷霉素与多黏菌素B的联合药敏中,CREC 6株表现为协同作用,占18.75%(6/32);22株为相加作用,占68.75%(22/32);4株为无关作用,占12.50%(4/32),CREC在联合药敏中主要表现为

相加作用。在磷霉素与多黏菌素B的联合药敏中,CRKP 29株为协同作用,占63.04%(29/46);12株为相加作用,占26.09%(12/46);5株为无关作用,占10.87%(5/46),CRKP在联合药敏中主要表现为协同作用。

表4 磷霉素联合多黏菌素B的FIC值构成比[n(%)]

类别	n	FIC $\leq$ 0.5	0.5 < FIC $\leq$ 1	1 < FIC $\leq$ 2	FIC > 2
CREC	32	6(18.75)	22(68.75)	4(12.50)	0(0)
CRKP	46	29(63.04)	12(26.09)	5(10.87)	0(0)

## 3 讨论

CRE在全球的迅速传播导致患者治疗失败、

死亡率高,并且可使用的治疗药物有限,对临床抗感染治疗以及预防控制带来严峻挑战<sup>[13]</sup>。而且在



WHO组织的新抗生素研发优先级列表中, CRE也被列为最优先等级<sup>[14]</sup>。基于CRE的传播速度, 耐药增长程度, 有限的治疗药物选择以及显著的发病率和死亡率<sup>[15-16]</sup>, 以及新的抗生素又未能在短期内被快速地研发出来, CRE的抗感染治疗将变得非常棘手。虽然目前CRE对替加环素、多黏菌素和头孢他啶/阿维巴坦敏感性较好, 但已有报道对上述三类药物耐药的肠杆菌目细菌<sup>[17-18]</sup>, CRE一旦出现, 无疑对医疗卫生和患者安全构成重大威胁。CRE感染治疗面临的困境急需实验室开展联合药敏试验, 体外联合药敏试验证实两药呈协同或相加作用的联合, 能有效改善CRE感染患者的病死率<sup>[19]</sup>。

根据碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识, 对CRE菌株建议以替加环素、多黏菌素和头孢他啶/阿维巴坦为基础, 联合氨基糖苷类、磷霉素类等联合进行药敏试验<sup>[20]</sup>。多黏菌素B是一类浓度依赖性药物, 主要成分为多黏菌素B1, B2, B3和异亮氨酸-B1, 可以破坏革兰阴性细菌外膜从而实现杀菌活性<sup>[21-22]</sup>。磷霉素作为一类磷酸类抗生素, 在阻断肽聚糖合成后通过渗透酶向细菌内部进行转运, 可以与革兰阳性菌和革兰阴性菌形成N-乙酰基尿酸从而干扰细菌细胞壁的合成, 是广谱抗生素且与其他抗生素无交叉耐药现象。本研究显示, CRE菌株对磷霉素和多黏菌素B单药时的总耐药率分别为35.90%和7.69%。磷霉素的耐药率与国内的其他研究结果相似<sup>[23]</sup>; 多黏菌素B的耐药率略高于肖晓等<sup>[17]</sup>的研究, 而低于黄家铭等<sup>[24]</sup>的研究。CRE对磷霉素的耐药率较高可能是由于编码GlpT和UhpT的膜转运体结构发生基因突变导致ptsI和cyaA基因表达下调, 与细菌细胞壁相关的abrp基因也同时发生突变, 上述因素会改变细菌细胞壁的通透性, 影响细菌对磷霉素的摄取, 导致磷霉素耐药<sup>[25-26]</sup>。

有文献报道磷霉素的应用已不仅限于尿路感染, 而是逐渐应用于各类感染的治疗, 诸如肺炎等<sup>[27-28]</sup>。磷霉素对肠杆菌目细菌具有良好的杀菌作用, 但单独使用磷霉素时, 细菌对磷霉素会产生耐药性导致治疗的失败。临床分离出CRE后, 常使用两种或三种药物联合治疗, 不同的药物组合对CRE菌株具有不同的抑菌或杀菌活性。本研究发现, 当磷霉素与多黏菌素B联合应用后, 磷霉素的MIC值显著降低, 且多黏菌素B联合磷霉素在体外对CREC主要表现为相加作用, 对CRKP主要表现为协同作用, 与其他文献报道结果基本相符<sup>[29]</sup>。但体外药物敏感性试验与体内药物作用、代谢存在一定差异, 同时患者的一般情况、清蛋白含量等都会影响药物联合使用的效果<sup>[30]</sup>。因此, 本研究仅以

体外的数据以期临床提供多黏菌素B和磷霉素联合用药的依据, 为CRE的治疗提供支持。

综上所述, 多黏菌素B联合黏菌素对CRE有着较好的体外抗菌活性, 磷霉素和多黏菌素B联合使用或许可以降低其日益升高的耐药率。此外, 多黏菌素B联合磷霉素可能成为一种治疗CRE新的治疗策略, 在临床治疗方面可以进一步应用。

#### 参考文献:

- [1] STEWARDSON A J, MARIMUTHU K, SENGUPTA S, et al. Effect of carbapenem resistance on outcomes of bloodstream infection caused by *Enterobacteriaceae* in low-income and middle-income countries (PANORAMA): a multinational prospective cohort study[J]. *Lancet Infectious Diseases*, 2019, 19(6): 601-610.
- [2] HU Fupin, GUO Yan, YANG Yang, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018 [J]. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019, 38(12): 2275-2281.
- [3] VAN DUIN D, DOI Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*[J]. *Virulence*, 2017, 8(4): 460-469.
- [4] LI Chen, LI Yi, ZHAO Zhichang, et al. Treatment options and clinical outcomes for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bloodstream infection in a Chinese university hospital[J]. *Journal of Infection and Public Health*, 2019, 12(1): 26-31.
- [5] ZHANG Yawei, WANG Qi, YIN Yuyao, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: report from the China CRE network [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62(2): e01882-17.
- [6] 梅清, 耿士霖, 房晓伟, 等. 头孢他啶-阿维巴坦联合多黏菌素E对广泛耐药铜绿假单胞菌的体外抗菌活性[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(10): 1212-1218.
- [7] 林琳, 肖晓光, 王楠, 等. 阿维巴坦联合头孢他啶或氨曲南对耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌体外抗菌活性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(1): 15-19.
- [8] LIN Lin, XIAO Xiaoguang, WANG Nan, et al. In vitro antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam or aztreonam-avibactam against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2020, 30(1): 15-19.
- [9] 更藏达杰, 张斌. 住院患者血流感染革兰阴性菌分布特征和耐药性及耐药菌株碳青霉烯酶基因检测[J]. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15(9): 1107-1110.
- [10] GENG CANG Dajie, ZHANG Bin. Distribution characteristics, drug resistance, and prevalence of carbapenem genes in gram-negative bacteria in patients with a bloodstream infection[J]. *Journal of Pathogen*

- Biology, 2020, 15(9): 1107-1110.
- [9] EL-WAFA W M A, IBRAHIM Y M. In vitro activity of fosfomycin in double and triple combinations with imipenem, ciprofloxacin and tobramycin against multidrug-resistant *Escherichia coli*[J]. Current Microbiology, 2020, 77(5): 755-761.
- [10] 王妍, 郭晓芳, 陈显成, 等. 多黏菌素 B 为基础联合治疗泛耐药菌重症肺炎的临床观察 [J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(11): 976-980.  
WANG Yan, GUO Xiaofang, CHEN Xiancheng, et al. Clinical observation on polymyxin B-based combination therapy for severe pneumonia caused by extensively drug-resistant bacteria [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2020, 19(11): 976-980.
- [11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Thirty-two informational supplement [S]. Wayne: PA, CLSI supplement M100S, 2022.
- [12] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.  
WANG Fu, ZHANG Yingyuan, et al. Practical anti-infective therapeutics [M]. 3rd Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- [13] SATLIN M J, CHEN Liang, PATEL G, et al. Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) in the CRE epicenter of the United States[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2017, 61(4): e02349-16.
- [14] TACCONELLI E, CARRARA E, SAVOLDI A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infectious Diseases, 2018, 18(3): 318-327.
- [15] ZHANG Yawei, WANG Qi, YIN Yuyao, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: report from the China CRE Network [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2018, 62(2): e01882-17.
- [16] BROLUND A, LAGERQVIST N, BYFORS S, et al. Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018 [J]. Euro Surveill 2019, 24(9): 1900123.
- [17] 肖晓, 杭修兵, 王梦, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌耐药性、临床感染特征及 mcr 基因分析 [J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(1): 31-37.  
XIAO Xiao, HANG Xiubing, WANG Meng, et al. Antimicrobial resistance, clinical infection characteristics and mcr genes of carbapenem-resistant *Enterobacterales*[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2023, 22(1): 31-37.
- [18] 史静, 陈晴毅, 徐绣宇, 等. 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染脓毒症患者的危险因素和耐药性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(23): 3547-3551.  
SHI Jing, CHEN Qingyi, XU Xiuyu, et al. Analysis of risk factors and drug resistance of carbapenem-resistant *Enterobacteria* in patients with sepsis[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2022, 32(23): 3547-3551.
- [19] TSAI W C, SYUE L S, KO W C, et al. Antimicrobial treatment of monomicrobial phenotypic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: Two are better than one[J]. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection, 2022, 55(6): 1219-1228.
- [20] 丁丽, 陈佰义, 李敏, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌联合药敏试验及报告专家共识 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(1): 80-90.  
DING Li, CHEN Baiyi, LI Min, et al. Expert consensus on antimicrobial synergy testing and reporting of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2023, 23(1): 80-90.
- [21] WEERAKOON D, PETROV K, KHALID S. How does polymyxin B1 enter the outer membrane of *E. coli*? [J]. Biophysical Journal, 2022, 121(Issue 3, Supplement 1): 161a.
- [22] AL-MARZOOQ F, GHAZAWI A, TARIQ S, et al. Discerning the role of polymyxin B nonapeptide in restoring the antibacterial activity of azithromycin against antibiotic-resistant *Escherichia coli* [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 998671.
- [23] 沈芳, 全晶晶, 刘炉香, 等. 碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌耐药性及耐药传播机制研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2021, 41(9): 679-686.  
SHEN Fang, QUAN Jingjing, LIU Luxiang, et al. Resistance and transmission mechanisms of carbapenem-resistant *Enterobacterales*[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2021, 41(9): 679-686.
- [24] 黄加铭, 王启, 徐玉金, 等. 2015~2020 年某院 CRE 分布、耐药性及碳青霉烯酶基因检测结果分析 [J]. 检验医学与临床, 2023, 20(4): 490-494.  
HUANG Jiaming, WANG Qi, XU Yujin, et al. Analysis of CRE distribution, drug resistance and carbapenemase gene detection results in a hospital from 2015 to 2020[J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2023, 20(4): 490-494.
- [25] DÍEZ-AGUILAR M, CANTÓN R. New microbiological aspects of fosfomycin[J]. Revista Espanola de Quimioterapia, 2019, 32 (Suppl 1): 8-18.
- [26] 王立新, 苏云福, 王毅. 临床病原菌磷霉素耐药机制研究进展 [J]. 检验医学, 2022, 37(10): 993-997.  
WANG Lixin, SU Yunfu, WANG Yi. Research progress on the drug resistance mechanism of clinical pathogens to fosfomycin[J]. Laboratory Medicine, 2022, 37(10): 993-997.
- [27] FALAGAS M E, GIANNOPOULOU K P, KOKOLAKIS G N, et al. Fosfomycin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections[J]. Clinical Infectious Diseases, 2008, 46(7): 1069-1077.
- [28] FALAGAS M E, KASTORIS A C, KARAGEORGIOPOULOS D E, et al. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2009, 34(2): 111-120.

- [29] 麦荣嘉, 马丹娟, 邓文喻, 等. 磷霉素、多粘菌素 B 等抗菌药物对儿童感染 NDM-1 肺炎克雷伯菌的体外药敏研究 [J]. 现代医院, 2021, 21(4): 636-639.  
MAI Rongjia, MA Danjuan, DENG Wenyu, et al. Study on vitro susceptibility of fosfomycin and polymyxin B to *Klebsiella pneumoniae* infected with NDM-1 in children[J]. Modern Hospital, 2021, 21(4): 636-639.
- [30] 贾艳增, 时东彦. 替加环素与临床常用抗生素对碳青霉烯耐药高毒力肺炎克雷伯菌体外联合药敏试验 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3): 113-117.  
JIA Yanzeng, SHI Dongyan. Tigecycline in combination with commonly used antibiotics against clinical isolates of hypervirulent and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in vitro[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 113-117.
- (上接第 104 页)
- Mycoplasma pneumoniae* infection and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2021, 31(15): 2262-2266.
- [12] ABE N, YASUDO H, FUKANO R, et al. Multi-season analyses of causative pathogens in children hospitalized with asthma exacerbation[J]. Pediatric Allergy and Immunology, 2019, 30(7): 724-731.
- [13] 吾曼莉, 黄毅. 肺炎支原体感染合并呼吸道哮喘患者血清免疫球蛋白和炎症因子及维生素 D 联合检测的临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(24): 3748-3752, 3757.  
WU Manli, HUANG Yi. Clinical significance of combined detection of serum immunoglobulin, inflammatory factor and vitamin D in patients with *Mycoplasma pneumoniae* infection and respiratory asthma[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(24): 3748-3752, 3757.
- [14] PODDIGHE D, ABDUKHAKIMOVA D, DOSSY BAYEVA K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* seroprevalence and total IgE levels in patients with juvenile idiopathic arthritis[J]. J Immunol Res, 2021, 2021: 6596596.
- [15] TIAN Fang, CHEN Liping, YUAN Gang, et al. Differences of TNF- $\alpha$ , IL-6 and Gal-3 in lobar pneumonia and bronchial pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*[J]. Technology and Health Care, 2020, 28(6): 711-719.
- [16] 刘翠兰, 冯琴, 魏春艳. 支气管哮喘患儿血清 IgE, IL-6, TNF- $\alpha$  水平变化及其与肺炎支原体感染的相关性 [J]. 中国实验诊断学, 2021, 25 (8): 1126-1129.  
LIU Cuilan, FENG Qin, WEI Chunyan. Changes of serum IgE, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in children with bronchial asthma and their correlation with *Mycoplasma pneumoniae* infection[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2021, 25(8): 1126-1129.
- [17] 李勇, 高春彪, 盛伟武, 等. 儿童支气管哮喘患者血浆中 miRNA-125b 及 miRNA-133b 的表达及临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 59-62.  
LI Yong, GAO Chunbiao, SHENG Weiwu, et al. Expression and its significance of microRNA-125b and microRNA-133b in plasma in children with asthma[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(3): 59-62.
- [18] 杨霞虹, 刘涛. 血清 miRNA-21 在炎症性疾病中的应用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(1): 71-750.  
YANG Xiahong, LIU Tao. Application of serum miRNA-21 in inflammatory diseases[J]. Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2020, 14(1): 71-75.
- [19] JIA Zhiyi, SUN Qiwei, ZHENG Yanfei, et al. The immunogenic involvement of miRNA-492 in *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients[J]. J Pediatr (Rio J), 2023, 99(2):187-192.
- [20] 王梅, 张琳, 崔发财, 等. MiR-96 和 miR-424-5p 在结直肠癌患者血清中的表达水平及临床意义 [J]. 中华全科医学, 2022, 20 (5): 828-831, 885.  
WANG Mei, ZHANG Lin, CUI Facai, et al. The expression level of serum miR-96 and miR-424-5p in patients with colorectal cancer and its clinical significance[J]. Chinese Journal of General Practice, 2022, 20(5): 828-831, 885.
- [21] ZHANG Lihang, XU Juan, GAO Jinchao, et al. CD200-, CX3CL1-, and TREM2-mediated neuron-microglia interactions and their involvements in Alzheimer's disease[J]. Reviews in the Neurosciences, 2018, 29(8): 837-848.
- [22] 杨茜茜, 崔吉正. 趋化因子 CX3CL1 和受体 CX3CR1 在中枢神经系统疾病中的进展 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33(4):416-421.  
YANG Qianqian, CUI Jizheng. Progress of CX3CL1(fractalkine)and its receptor CX3CR1 in regulating central nervous system disease[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2020, 33(4): 416-421.
- [23] 梁月明, 张培芳, 魏晓群, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 S100A8/A9, CX3CL1 联合检测的临床价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(22):2740-2744.  
LIANG Yueming, ZHANG Peifang, WEI Xiaoqun, et al. Clinical value of combined detection of serum S100A8/A9 and CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(22): 2740-2744.
- [24] 梁丽, 李丹, 王利, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者中血清亲环素 A, 趋化因子 CX3CL1 表达水平及临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(12): 2260-2264.  
LIANG Li, LI Dan, WANG Li, et al. Expression level and clinical significance of serum Cyclophilin A and chemokine CX3CL1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2022, 22(12): 2260-2264.

收稿日期: 2023-03-08

修回日期: 2023-03-27

收稿日期: 2022-11-23

修回日期: 2023-01-16