

12种抗生素组合对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌联合药敏试验

王东平, 苏爱美, 韩欣怡 (青岛市第八人民医院检验科, 山东青岛 266100)

摘要: 目的 观察黏菌素 (COL) 分别联合替加环素 (TGC)、头孢哌酮/舒巴坦 (SCF)、氨苄西林/舒巴坦 (SAM)、美罗培南 (MEM)、阿米卡星 (AK) 和左氧氟沙星 (LEV), TGC 分别联合 SCF, SAM, MEM 和 AK, SCF 分别联合 MEM 和 AK 对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (CRAB) 体外联合药物敏感性, 筛选有效的抗感染治疗方案。方法 收集 2023 年 1 ~ 12 月青岛市第八人民医院临床标本中分离的非重复 CRAB 58 株, 采用微量肉汤稀释法测定抗生素对菌株的最低抑菌浓度 (MIC), 棋盘法进行联合药敏试验, 计算部分抑菌浓度指数 (FIC) 判定联合效果。结果 COL+SCF 协同率为 70.69%, 协同率与相加率之和为 96.55%。COL+TGC, COL+SAM, COL+MEM, COL+AK, COL+LEV, TGC+SCF, TGC+SAM, TGC+MEM, TGC+AK, SCF+MEM 及 SCF+AK 协同率分别为 34.48%, 65.52%, 51.72%, 37.93%, 22.42%, 27.59%, 27.59%, 37.93%, 41.38%, 48.28% 和 25.86%; 协同率与相加率之和分别为 77.58%, 91.38%, 84.48%, 65.52%, 39.66%, 67.25%, 62.07%, 58.62%, 55.17%, 82.76% 和 74.14%。12 种药物联合方案对 CRAB 菌株的 MIC 范围, MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值与各个单药相比均有不同程度的减低, 所有组合均未出现拮抗作用。结论 COL+SCF 的协同率与相加率之和最高, COL+LEV 协同率与相加率之和最低, 可作为临床经验用药参考。

关键词: 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌; 棋盘法; 联合药敏试验; 部分抑菌浓度指数

中图分类号: R378.2; R446.5 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-064-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.012

Comined Antimicrobial Susceptibility Test of 12 Antibiotic Combinations Against Carbapenem-resistant *Acinetobacter Baumannii*

WANG Dongping, SU Aimei, HAN Xinyi (Department of Clinnical Laboratory, Qingdao Eighth People's Hospital, Shandong Qingdao 266100, China)

Abstract: Objective To observe the in vitro susceptibility test result of colistin (COL) combined with tigecycline (TGC), cefoperazone/sulbactam (SCF), ampicillin/sulbactam (SAM), meropenem (MEM), amikacin (AK) and levofloxacin (LEV), TGC combined with MEM, SCF, SAM and AK, SCF combined with MEM, AK to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), and screen the effective anti-infective therapy. **Methods** 58 CRAB strains were isolated from clinic specimens from Qingdao Eighth People's Hospital from January 2023 to December 2023. The minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial agents against CRAB strains was determined by the micro broth dilution method. A combined antimicrobial susceptibility test was performed by the chessboard dilution method. The fractional inhibitory concentration (FIC) index was calculated to determine the combined effect. **Results** The synergistic rates of COL and SCF was 70.69%, and the sum of synergistic rates and additive rates was 96.55%. The synergistic rates of COL and TGC, COL and SAM, COL and MEM, COL and AK, COL and LEV, TGC and SCF, TGC and SAM, TGC and MEM, TGC and AK, SCF and MEM, SCF and AK were 34.48%, 65.52%, 51.72%, 37.93%, 22.42%, 27.59%, 27.59%, 37.93%, 41.38%, 48.28% and 25.86%, and the sum of synergistic rates and additive rates were 77.58%, 91.38%, 84.48%, 65.52%, 39.66%, 67.25%, 62.07%, 58.62%, 55.17%, 82.76% and 74.14%, respectively. The range, MIC₅₀ and MIC₉₀ of 12 combination regimens for CRAB strains were decreased to some extent compared with those of each single drug. No antagonism effect was observed for all the combinations. **Conclusion** The sum of synergy rate and addition rate of COL combined with SCF is the highest, and the sum of synergy rate and addition rate of COL combined with LEV is the lowest, which could provide reference for clinical experience medication.

Keywords: carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; checkerboard testing; combined antimicrobial susceptibility test; fractional inhibitory concentration index

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB) 液、泌尿系统、伤口等多种感染^[1]。随着碳青霉烯类抗生素被广泛使用, 耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌是医院感染的重要病原菌, 常引起下呼吸道、血

作者简介: 王东平 (1987-), 女, 硕士, 主管技师, 研究方向: 病原生物学检测, E-mail: wdp19870628@126.com。

通讯作者: 苏爱美 (1979-), 女, 硕士, 副主任技师, 研究方向: 病原生物学检测, E-mail: lwsuamei@126.com。

(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 的分离率不断上升。CRAB 感染引起患者住院天数、临床治疗成本和死亡风险的增加,造成严重危害^[2]。全国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS) 2022 年度报告显示^[3], AB 对亚胺培南 (imipenem, IPM) 和美罗培南 (meropenem, MEM) 的耐药率分别为 53.4% 和 55.3%。由于 CRAB 广泛耐药甚至全耐药的特征,使临床的抗感染治疗面临无药可用的困境,急需实验室开展联合药敏试验^[4]。本研究通过肉汤微量稀释棋盘法联合药敏试验,探讨黏菌素 (colistin, COL) 分别联合替加环素 (tigecycline, TGC)、头孢哌酮/舒巴坦 (cefoperazone/sulbactam, SCF)、氨苄西林/舒巴坦 (ampicillin/sulbactam, SAM)、MEM, 阿米卡星 (amikacin, AK) 和左氧氟沙星 (levofloxacin, LEV); TGC 分别联合 SCF, MEM, SAM 和 AK; SCF 分别联合 MEM 和 AK。12 种常见药物联合应用方案对 CRAB 的体外活性,寻找有效的抗生素组合,为临床精准治疗 CRAB 所致感染和院感防控提供实验室参考依据,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2023 年 1 ~ 12 月青岛市第八人民医院从各类标本中分离的 58 株 CRAB (痰液 26 株、血液 18 株、肺泡灌洗液 6 株、尿液 3 株、腹腔积液 2 株、分泌物 2 株、脑脊液 1 株),剔除同一患者重复培养鉴定的相同菌株。所有菌株均通过 VITEK 2 Compact 全自动微生物鉴定系统进行鉴定,确认为 CRAB 后放入菌种保存液中储存备用。

1.2 仪器与试剂 VITEK 2 compact (法国 Bio-Merieux) 全自动微生物鉴定及药敏分析仪和对应的 GN, AST-N335 卡做病原菌鉴定和药敏试验,纸片扩散法 (Kirby-Bauer, K-B) 补充药敏实验;药敏纸片、阳离子调节 MH 肉汤 (英国 Oxoid 公司);血平板、MH 平板、麦康凯平板 (济南百博生物技术有限公司)。抗生素 COL, TGC, 头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林、IPM, MEM, AK, LEV 标准品 (中国食品药品检定研究院)。质控菌株大肠埃希菌 ATCC25922 和铜绿假单胞菌 ATCC27853 (山东省临床检验中心)。

1.3 方法

1.3.1 最低抑菌浓度 (MIC) 测定: 参照美国临床和实验室标准协会 (Clinical & Laboratory Standards, CLSI) 2023 年 M100 (33rd ed) ^[5] 推荐的微量肉汤稀释法测定 58 株 CRAB 对不同抗生素的 MIC。SCF 参照 CLSI 中头孢哌酮折点, COL 的判断采用国内专家共识^[6], TGC 按美国食品药品监督管理局

(Food and Drug Administration, FDA) 推荐的判断标准^[7]。

1.3.2 肉汤微量稀释棋盘法: 所有抗生素标准品按照 CLSI M100 中规定要求稀释抗生素。药物测试浓度范围分别为 COL (0.03 ~ 32mg/L), TGC (0.12 ~ 128mg/L), MEM (0.50 ~ 512mg/L), AK (0.25 ~ 256mg/L), LEV (0.12 ~ 128mg/L), SCF (头孢哌酮与舒巴坦配比 2 : 1) 按 0.50/0.25 ~ 512/256mg/L 配制, SAM (氨苄西林与舒巴坦配比 2 : 1) 按 0.50/0.25 ~ 512/256mg/L 配制。根据棋盘法设计原理和 CLSI M07 中肉汤微量稀释法的操作要求,将不同浓度的二种抗生素两两组合加入 96 孔板,每种药物加入 25 μ l,再加入浓度为 10⁶CFU/ml 的菌悬液 50 μ l (用新鲜菌落制备 0.50 麦氏单位的接种菌液,再用 2 倍 MH 肉汤稀释 100 倍),微孔板的最终接种浓度为 5 \times 10⁵CFU/ml^[8]。(35 \pm 2) $^{\circ}$ C 培养 18 ~ 20h,记录单独用药时的 MIC (MIC_{甲药单药}和 MIC_{乙药单药}),以及选择两药联用最佳组合效应时各自的 MIC 值 (MIC_{甲药联合}和 MIC_{乙药联合}),部分抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration index, FIC)^[9]作为判断依据。
$$FIC = MIC_{甲药联合} / MIC_{甲药单药} + MIC_{乙药联合} / MIC_{乙药单药}$$

FIC \leq 0.50 为协同作用, 0.50 < FIC \leq 1 为相加作用, 1 < FIC \leq 2 为无关作用, FIC > 2 为拮抗作用。

1.4 统计学分析 采用 WHONET 5.6 软件对常用抗生素进行耐药性统计分析,计数资料 (检出率、耐药率、协同率和相加率) 采用百分比 (%) 来表示。

2 结果

2.1 58 株 CRAB 对抗生素的耐药性 见表 1。对 CRAB 的体外抗菌活性最高的前三位抗生素为 COL, TGC 和 MH, 耐药率为 1.72%, 12.07% 和 34.48%, 对其余抗生素耐药率为 41.38% ~ 100.00%。

2.2 58 株 CRAB 菌株对 7 种抗生素的 MIC 值分布 见表 2。COL 对 1 株菌的 MIC 值为 4mg/L, 为耐药; TGC 对 7 株菌的 MIC 值 \geq 8mg/L, 为耐药; SCF 对 24 株菌的 MIC 值 \geq 64mg/L, 为耐药; SAM 对 44 株菌的 MIC 值 \geq 32mg/L 为耐药; MEM 的 MIC 值均 \geq 8mg/L, 为耐药; AK 对 49 株菌的 MIC 值 \geq 64mg/L, 为耐药; LEV 对 45 株菌的 MIC 值均 \geq 8mg/L 为耐药。

2.3 12 种联合方案对 58 株 CRAB 菌株药敏试验协同结果 见表 3。COL+SCF 的协同率最高, 为 70.69%, 协同率与相加率之和为 96.55%。COL+TGC, COL+SAM, COL+MEM, COL+AK, COL+LEV, TGC+SCF, TGC+SAM, TGC+MEM, TGC+AK, SCF+MEM 及 SCF+AK 协同率分别

为 34.48%，65.52%，51.72%，37.93%，22.42%，27.59%，27.59%，37.93%，41.38%，48.28% 和 25.86%，协同率与相加率之和分别为 77.58%，91.38%，84.48%，65.52%，39.66%，67.25%，62.07%，58.62%，55.17%，82.76% 和 74.14%。

表 1 58 株 CRAB 对常用抗生素的耐药率		
抗生素	株数 (n)	耐药率 (%)
黏菌素 (COL)	1	1.72
替加环素 (TGC)	7	12.07
米诺环素 (MH)	20	34.48
头孢哌酮 / 舒巴坦 (SCF)	24	41.38
多西环素 (DOX)	33	56.89
甲氧苄啶 / 磺胺甲噁唑 (SXT)	39	67.25
氨苄西林 / 舒巴坦 (SAM)	44	75.86
妥布霉素 (TOB)	45	77.58
左旋氧氟沙星 (LEV)	45	77.58
庆大霉素 (CN)	49	84.48
阿米卡星 (AK)	49	84.48
环丙沙星 (CIP)	56	96.55
哌拉西林 / 他唑巴坦 (TZP)	57	98.28
亚胺培南 (IPM)	57	98.28
头孢他啶 (CAZ)	58	100.00
头孢曲松 (CRO)	58	100.00
头孢吡肟 (FEP)	58	100.00
替卡西林 / 克拉维酸 (TIM)	58	100.00
哌拉西林 (PRL)	58	100.00
美罗培南 (MEM)	58	100.00

3 讨论

CRAB 主要耐药机制包括产碳青霉烯酶 (OXA23, OXA24 或 OXA51 型酶)、外膜蛋白的缺失或改变、主动外排泵的过度表达、生物膜的形成以及药物作用位点的改变等^[10]。本次药敏结果显示, CRAB 耐药情况严重, 仅对 COL, TGC 和 MH 耐药率较低, 为 1.72%, 12.07% 和 34.48%, 对其余抗生素耐药率为 41.38% ~ 100%。目前, 美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 推荐用于治疗 CRAB 感染的主要抗生素包

括多黏菌素类 (COL, 多黏菌素 B)、四环素类 (MH, TGC)、β-内酰胺类 (SAM, 舒巴坦 / 度洛巴坦、头孢地尔) 等^[11-13]。在国内新型抗生素上市较少、CRAB 高耐药率甚至全耐药的背景下, 联合用药是抗 CRAB 感染治疗的有效方法。联合用药可以通过减少药物剂量和药物所致的毒副作用, 防止或延缓耐药性的出现, 可延长抗生素的使用寿命。目前联合药敏试验无标准化, 应用最广泛的是多黏菌素与 TGC 同时或分别与其它抗生素联合^[14]。

表 2 58 株 CRAB 对不同抗生素的 MIC 值分布 (n)							
MIC 值 (mg/L)	COL	TGC	SCF	SAM	MEM	AK	LEV
0.06	3	0	0	0	0	0	0
0.12	15	5	0	0	0	0	0
0.25	6	3	0	0	0	0	0
0.50	17	16	0	0	0	0	0
1	10	14	0	0	0	0	7
2	6	13	0	1	0	0	3
4	1	0	3	3	0	2	3
8	0	3	22	3	12	2	14
16	0	3	7	7	13	3	18
32	0	1	2	23	11	2	11
64	0	0	12	18	18	22	2
128	0	0	10	3	3	26	0
256	0	0	2	0	1	1	0

本次联合药敏试验结果显示, COL+SCF 的协同率为 70.69%, 协同率与相加率之和为 96.55%, 是所有联合抗生素中最高的, 与胡永煜等^[15]的报道一致。其次为 COL+SAM, 协同率与相加率之和为 91.38%。与文献 [16]COL 和舒巴坦联合使用显著增强了对 CRAB 的杀灭作用一致, 较高的舒巴坦浓度 (2g) 或更长的舒巴坦输液时间 (2h) 对 CRAB 的杀灭作用更明显。12 种抗生素联合方案对 CRAB 菌株的 MIC 范围, MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 值与各个单药相比均有不同程度的降低, 说明药物联合抗菌有活性增强的趋势, 具有一定的协同作用。目前, 多黏菌素类被临床视为治疗 AB 感染的最后一道防线, 最近的指南仍然建议将 COL 作为治疗严重 AB 感染的主要药物^[17]。COL 是一种阳离子多肽类抗生素, 由于其具有肝脏、肾脏、神经毒性作用及异质性耐药的问题^[18], 该药物在临床应用方面受到了一定的限制。临床研究也显示, 多黏菌素单药治疗

表 3 12 种联合方案对 58 株 CRAB 菌株联合药敏试验结果										
抗生素	单用 (mg/L)			联用 (mg/L)			FIC[株 (%)]			
	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	FIC ≤ 0.50	0.50 < FIC < 1	1 < FIC ≤ 2	FIC ≥ 2
COL+TGC							20(34.48)	25(43.10)	13(22.42)	0
COL	0.06 ~ 4	0.50	2	0.06 ~ 1	0.25	0.50				
TGC	0.12 ~ 32	1	8	0.06 ~ 8	0.25	2				
COL+SCF							41(70.69)	15(25.86)	2(3.45)	0
COL	0.06 ~ 4	0.50	2	0.06 ~ 0.50	0.12	0.25				
SCF	4 ~ 256	16	128	2 ~ 128	4	32				
COL+SAM							38(65.52)	15(25.86)	5(8.62)	0
COL	0.06 ~ 4	0.50	2	0.06 ~ 1	0.12	1				
SAM	64 ~ 256	128	256	16 ~ 128	32	64				
COL+MEM							30(51.722)	19(32.76)	9(15.52)	0
COL	0.06 ~ 4	0.50	2	0.06 ~ 0.50	0.12	0.50				
MEM	8 ~ 256	32	64	8 ~ 128	8	32				
COL+AK							22(37.93)	16(27.59)	20(34.48)	0
COL	0.06 ~ 4	0.50	2	0.12 ~ 0.50	0.25	0.50				
AK	4 ~ 256	64	128	1 ~ 128	32	64				
COL+LEV							13(22.42)	10(17.24)	35(60.34)	0
COL	0.06 ~ 4	0.50	2	0.12 ~ 2	0.25	1				
LEV	1 ~ 64	16	32	0.50 ~ 64	8	16				
TGC+SCF							16(27.59)	23(39.66)	19(32.76)	0
TGC	0.12 ~ 32	1	8	0.12 ~ 16	0.50	2				
SCF	4 ~ 256	16	128	2 ~ 128	4	64				
TGC+SAM							16(27.59)	20(34.48)	22(37.93)	0
TGC	0.12 ~ 32	1	8	0.12 ~ 8	0.50	4				
SAM	8 ~ 64	16	64	4 ~ 64	8	32				
TGC+MEM							22(37.93)	12(20.69)	24(41.38)	0
TGC	0.12 ~ 32	1	8	0.12 ~ 16	0.50	4				
MEM	8 ~ 256	32	64	8 ~ 128	16	32				
TGC+AK							24(41.38)	8(13.79)	26(44.83)	0
TGC	0.12 ~ 32	1	8	0.12 ~ 16	0.50	2				
AK	4 ~ 256	64	128	2 ~ 128	64	64				
SCF+MEM							28(48.28)	20(34.48)	10(17.24)	0
SCF	4 ~ 256	16	128	2 ~ 128	4	64				
MEM	8 ~ 256	32	64	4 ~ 128	8	32				
SCF+AK							15(25.86)	28(48.28)	15(25.86)	0
SCF	4 ~ 256	16	128	2 ~ 128	4	64				
AK	4 ~ 256	64	128	2 ~ 128	32	64				

耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌 (carbapenem-resistant organism, CRO) 失败率较高, 推荐两药或三药联合应用治疗^[19]。当与其他药物联合使用时, 可以减少单药用量, 从而降低其毒性作用, 既满足了临床应用要求, 还对黏菌素异质性耐药 AB 抗菌活性增强^[20]。应用 COL 治疗时, 建议使用最大负荷剂

量, 条件允许下监测血药浓度, COL 维持在 2mg/L 最佳^[6]。以 TGC 为基础的联合用药组, TGC+SCF 协同率与相加率之和最高, 为 67.25%。TGC 作为四环素类抗生素的衍生物, 其结合亲和力和是四环素的 5 倍, 且具有抗耐药作用^[21]。有研究^[22]表明单独使用 TGC 会增加细菌获得耐药性的风险, 并且

由于其有脂溶性高、组织分布广、血药浓度与脑脊液浓度低等特点,常与其他抗生素联合使用治疗 CRAB 感染。以 TGC 为基础的联合用药方案可降低多重耐药 AB 感染患者的 28 天病死率, TGC 与舒巴坦联合可以降低 CRAB 肺炎患者的病死率^[23]。对于 CRAB 肺部感染患者, TGC 联合 SCF 的治疗方案优于联合碳青霉烯类药物^[24],与本研究结果一致。另以 SCF 为基础,联合舒巴坦及其他较敏感的药物之间进行联合药敏试验,也对 CRAB 感染的抗菌治疗提供更广泛的选择^[15]。舒巴坦可靶向 AB 中的 PBP1a, PBP1b 和 PBP3,使之饱和,具有自发耐药低,应用大剂量不良反应少的特点^[1], SCF (尤其是舒巴坦加大剂量)对于 CRAB 仍具有较好的抗菌活性。此外,临床还需结合感染部位、病情及患者状况选择最优联合方案,对于中重度的 CRAB 感染,建议在观察到临床改善之前尽可能联合使用至少两种活性抗生素^[25]。

综上,本文比较了 12 种联合用药方案对 CRAB 的联合效果,证实了不同联合方案的结果差异,但尚未涉及使用时间-杀菌曲线等方法来动态监测和观察这种“协同”和“相加”作用,待后续再补充研究。肉汤微量稀释棋盘法虽是联合药敏试验的标准参考方法,由于操作繁琐且常规实验室可操作性差,操作简单灵活的 K-B 法不失为常规实验室可选择的方法之一^[26],但只能定性大致观察是否有联合作用。尽管体外实验不能完全说明临床试验效果,但本研究为 CRAB 感染的联合治疗提供了一定的实验室参考数据,未来还需更多的基础研究和临床前瞻性研究来验证和完善。

参考文献:

- [1] 雷康璠,吴松,张文轩.抗鲍曼不动杆菌药物研究进展[J].药学报,2023,58(12):3583-3598.
LEI Kangfan, WU Song, ZHANG Wenxuan. Research progress of anti-*Acinetobacter baumannii* drug [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2023, 58(12): 3583-3598.
- [2] BRINK A J. Epidemiology of carbapenem-resistant Gram-negative infections globally[J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2019, 32(6): 609-616.
- [3] 全国细菌耐药监测网. 2022 年全国细菌耐药监测报告(简要版)[EB/OL]. (2023-11-20) <https://www.carss.cn/Report/Details?aId=917>.
China Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2022 China antimicrobial resistance surveillance system report (abridged edition) [EB/OL]. (2023-11-20) <https://www.carss.cn/Report/Details?aId=917>.
- [4] ABDUL-MUTAKABBIR J C, YIM J, NGUYEN L, et al. In vitro synergy of colistin in combination with meropenem or tigecycline against carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Antibiotics-Basel, 2021, 10(7): 880.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. CLSI M100:Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 33th ed [S]. Wayne: PA, CLSI M100,2023.
- [6] 欧洲临床微生物和感染病学药敏委员会华人抗菌药物敏感性试验委员会,中国医药教育协会感染疾病专业委员会.多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识[J].协和医学杂志,2020,11(5):559-570.
Chinese Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Expert Committee on Infectious Diseases, China Medical Education Association. Expert consensus on polymyxin antimicrobial susceptibility testing and clinical interpretation[J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2020, 11(5): 559-570.
- [7] U.S. Food and Drug Administration. Tigecycline-Injection Products: FDA-identified interpretive criteria[EB/OL]. [2023-01-26]. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/tigecycline-injection-products>.
- [8] 陆国平,唐浩,夏兆新,等.11 种联合方案对耐碳青霉烯类肠杆菌的体外联合药敏试验[J].中国感染控制杂志,2023,22(3):287-294.
LU Guoping, TANG Hao, XIA Zhaoxin, et al. In vitro combined antimicrobial susceptibility test of 11 combined regimens against carbapenem-resistant *Enterobacteriales* [J]. Chinese Journal of Infection Control, 2023, 22(3): 287-294.
- [9] 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. Practical anti infective therapy [M].3rd Ed.Beijing:People's Health Publishing House,2020.
- [10] 游铠旭,魏星,徐革.青霉素结合蛋白 3 编码基因 FtsI 在多重耐药鲍曼不动杆菌中表达及碳青霉烯类诱导对其表达的影响[J].现代检验医学杂志,2022,37(3):47-52.
YOU Kaixu, WEI Xing, XU Ge. Expression of penicillinbinding protein 3 encoding gene FtsI in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the effect of carbapenems induction on its expression[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 47-52.
- [11] SEIFERT H, BLONDEAU J, LUCAËN K, et al. Global update on the in vitro activity of tigecycline and comparators against isolates of *Acinetobacter baumannii* and rates of resistant phenotypes (2016-2018) [J]. Journal of Global Antimicrobial Resistance, 2022, 31: 82-89.
- [12] KARLOWSKY J A, HACKEL M A, MCLEOD S M, et al. In vitro activity of sulbactam-durlobactam against global isolates of *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex collected from 2016 to 2021[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2022, 66(9): e0078122.
- [13] MORRISSEY I, OLESKY M, HAWSER S, et al. In vitro activity of cravacycline against gram-negative

- bacilli isolated in clinical laboratories worldwide from 2013 to 2017[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2020, 64(3): e01699-19.
- [14] 赵玉杰, 秦玲, 吴巧萍, 等. 多黏菌素 B 异质性耐药鲍曼不动杆菌的体外联合药敏研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(4): 397-400.
- ZHAO Yujie, QIN Ling, WU Qiaoping, et al. A study on combined in vitro drug sensitivity test of polymyxin-B heteroresistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2023, 33(4): 397-400.
- [15] 胡永煜, 吴湜, 郑永贵, 等. 头孢哌酮 - 舒巴坦联合黏菌素等 6 种抗菌药物对碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌作用研究 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(2): 189-193.
- HU Yongyu, WU Shi, ZHENG Yonggui, et al. In vitro synergistic antimicrobial activity of cefoperazone-sulbactam combined with other six antimicrobial agents against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2022, 22(2): 189-193.
- [16] BIAN Xingchen, LIU Xiaofen, FENG Meiqing, et al. Enhanced bacterial killing with colistin/sulbactam combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2021, 57(2): 106271.
- [17] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2022, 74(12): 2089-2114.
- [18] 李阳昱, 杨旭, 陈孝红, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制和治疗策略研究进展 [J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(6): 191-199.
- LI Yangyu, YANG Xu, CHEN Xiaohong, et al. Research progress on resistance mechanisms and therapy strategies of carbapenem resistant *Klebsiella pneumonia* [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(6): 191-199.
- [19] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44(4): 292-310.
- Infectious Diseases Society of China, Chinese Thoracic Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, et al. Multi-disciplinary expert consensus on the optimal clinical use of the polymyxins in China [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2021, 44(4): 292-310.
- [20] 张思琴, 卢鸿, 曹建明, 等. 体外联合用药对黏菌素异质性耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性研究 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2018, 38(8): 593-598.
- ZHANG Siqin, LU Hong, CAO Jianming, et al. In vitro antibiotic effects of drug combinations against colistin-heteroresistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2018, 38(8): 593-598.
- [21] 叶卓幸, 汤燕君, 何璐茜, 等. 四环素类抗生素耐药研究进展: 质粒介导的替加环素耐药机制 [J]. *生态毒理学报*, 2022, 17(4): 122-140.
- YE Zhuoxing, TANG Yanjun, HE Luqian, et al. Mechanisms of tetracycline resistance: plasmid-mediated tigecycline resistance [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2022, 17(4): 122-140.
- [22] PAUL M, CARRARA E, RETAMAR P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine) [J]. *Clinical Microbiology and Infection*, 2022, 28(4): 521-547.
- [23] DENG Yanling, CHEN Lin, YUE Mingrui, et al. Sulbactam combined with tigecycline improves outcomes in patients with severe multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2022, 22(1): 795.
- [24] 任俊丽, 彭芳辰, 周煊平, 等. 替加环素不同联合治疗方案治疗耐碳青霉烯鲍氏不动杆菌肺部感染的临床疗效及安全性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(1): 18-22.
- REN Junli, PENG Fangchen, ZHOU Xuanping, et al. Clinical safety and effects of tigecycline combinations on treatment patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2024, 34(1): 18-22.
- [25] 肖园园, 谭彩霞, 李春辉, 等 (编译). 美国感染病学会关于产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌 (ESBL-E)、耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌 (CRE)、难治性耐药铜绿假单胞菌 (DTR-PA)、产 Amp C β -内酰胺酶肠杆菌目细菌 (AmpC-E)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 (CRAB) 和嗜麦芽窄食单胞菌的抗感染治疗指引 (2022 版) 摘要 [J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(12): 1267-1276.
- XIAO Yuanyuan, TAN Caixia, LI Chunhui, et al. Summary of infectious diseases society of America guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance, Amp C β -lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections (2022 edition) [J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2022, 21(12): 1267-1276.
- [26] 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.

收稿日期: 2024-05-20

修回日期: 2024-06-23