

# 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药性及联合药敏试验研究

韦涌涛<sup>1</sup> 王松霞<sup>2</sup> 苏爱美<sup>1</sup> 王东平<sup>1</sup>

**【摘要】目的** 分析耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)耐药性,探讨黏菌素(COL)分别联合美罗培南(MEM)、头孢他啶(CAZ)、哌拉西林/他唑巴坦(TZP)及环丙沙星(CIP),阿米卡星(AK)分别联合TZP和CIP,TZP联合CIP对CRPA体外联合药物敏感性,筛选出有效的抗感染治疗方案。**方法** 收集2022年1月至12月青岛市第八人民医院临床样本中分离的非重复CRPA共22株,采用微量肉汤稀释法测定抗菌药物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** 22株CRPA对哌拉西林(PRL)、头孢哌酮/舒巴坦(SCF)、氨曲南(ATM)、亚胺培南(IPM)和MEM 5种抗菌药物耐药率均>90%,对头孢吡肟(FEP)、TZP、左氧氟沙星(LEV)、CAZ、CIP、庆大霉素(CN)、妥布霉素(TOB)及AK耐药率分别为81.8%(18/22)、77.3%(17/22)、77.3%(17/22)、72.7%(16/22)、68.2%(15/22)、63.6%(14/22)、63.6%(14/22)和54.5%(12/22),对头孢他啶/阿维巴坦(CZA)耐药率为9.1%(2/22),对COL耐药率为0(0/22)。CRPA联合药敏显示:COL+MEM协同率为59.1%(13/22),协同率与相加率之和为100%(22/22)。COL+CAZ、COL+TZP、COL+CIP、AK+TZP、AK+CIP及TZP+CIP协同率分别为45.4%(10/22)、54.5%(12/22)、31.8%(7/22)、22.7%(5/22)、31.8%(7/22)和9.1%(2/22),协同率与相加率之和分别为81.8%(18/22)、90.9%(20/22)、77.3%(17/22)、77.3%(17/22)、68.2%(15/22)和59.1%(13/22),所有组合均未出现拮抗作用。**结论** CZA可单药用于CRPA敏感株,联合用药组中,COL+MEM组合的协同率与相加率最高,TZP+CIP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】**耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌;耐药性;联合药敏试验;部分抑菌浓度指数

**Resistance and combination drug sensitivity test of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa***  
Wei Yongtao<sup>1</sup>, Wang Songxia<sup>2</sup>, Su Aimei<sup>1</sup>, Wang Dongping<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2</sup>Department of Blood Transfusion, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao 266100, China  
Corresponding author: Wei Yongtao, Email: Weiyongtao29901@163.com

**【Abstract】Objective** To analyze drug resistance of carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA), and to investigate the in vitro susceptibility test result of colistin (COL) combined with meropenem (MEM), ceftazidime (CAZ), piperacillin/tazobactam (TZP), ciprofloxacin (CIP) and amikacin (AK) combined with TZP, CIP and TZP combined with CIP to CRPA for screen the effective anti-infective therapy. **Methods** Total of 22 strains of CRPA were isolated from clinic specimens from Qingdao Eighth People's Hospital from January 2022 to December 2022. The minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial agents against CRPA strains was determined by micro broth dilution method. Combined antimicrobial susceptibility test was performed by the chessboard dilution method. Fractional inhibitory concentration (FIC) index was calculated to determine the combined effect. **Results** The resistance rates of CRPA to piperacillin (PRL), cefoperazone/sulbactam (SCF), Aztreonam

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2024.01.007

作者单位: 266100 青岛市, 青岛市第八人民医院检验科<sup>1</sup>、输血科<sup>2</sup>

通信作者: 韦涌涛, Email: Weiyongtao29901@163.com

(ATM), imipenem (IPM) and MEM were higher than 90%. The resistance rates to cefepime (FEP), TZP, levofloxacin (LEV), CAZ, CIP, gentamicin (CN), tobramycin (TOB) and AK were 81.8% (18/22), 77.3% (17/22), 77.3% (17/22), 72.7% (16/22), 68.2% (15/22), 63.6% (14/22), 63.6% (14/22) and 54.5% (12/22), respectively. The resistance rates to CZA and COL were 9.1% (2/22) and 0 (0/22), respectively. The results of antimicrobial synergy study showed that the synergistic rates of COL and MEM were 59.1% (13/22), and the sum of synergistic rates and additive rates were 100% (22/22). The synergistic rates of COL + CAZ, COL + TZP, COL + CIP, AK + CIP, TZP + CIP were 45.4% (10/22), 54.5% (12/22), 31.8% (7/22), 22.7% (5/22), 31.8% (7/22) and 9.1% (2/22), and the sum of synergistic rates and additive rates were 81.8% (18/22), 90.9% (20/22), 77.3% (17/22), 77.3% (17/22), 68.2% (15/22) and 59.1% (13/22), respectively. No antagonism effect was observed for all combinations. **Conclusions** CZA alone is effective for CRPA sensitive strains. Among all the combinations, COL + MEM had the highest synergy rate and addition rate, TZP and CIP has the lowest synergy rate and addition rate, which could provide reference for clinical experience medication.

**【Key words】** Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; Drug resistance; Combined antimicrobial susceptibility test; Fractional inhibitory concentration index

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*, PA) 是医院感染的常见病原体之一, 可形成生物被膜, 具有易定植、变异和多重耐药的特点, 常引起呼吸道、泌尿道、血液、中枢神经系统和手术切口等感染<sup>[1-2]</sup>, 其中呼吸道是最常见的感染部位<sup>[3]</sup>。根据中国细菌耐药监测网 (China antimicrobial surveillance network, CHINET) 的数据显示, 2021年综合性教学医院中, PA的分离率在所有细菌分离株中排名第4位, 在呼吸道样本分离菌中排名第3位<sup>[4]</sup>。PA对亚胺培南 (imipenem, IPM) 和美罗培南 (meropenem, MEM) 的耐药率分别为23.0%和18.9%。碳青霉烯类抗菌药物一度被认为是治疗PA感染的最有效抗菌药物之一, 近年来随着该类药物的广泛应用, 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 (Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA) 检出逐渐增多, CRPA引起的感染治疗困难, 给临床带来了极大挑战。本研究通过分析CRPA耐药性, 评价头孢他啶/阿维巴坦 (ceftazidime/avibactam, CZA) 单药, 黏菌素 (colistin, COL) 分别联合MEM、头孢他啶 (ceftazidime, CAZ)、哌拉西林/他唑巴坦 (piperacillin/tazobactam, TZP)、环丙沙星 (ciprofloxacin, CIP), 阿米卡星 (amikacin, AK) 分别联合TZP、CIP, TZP联合CIP 7种临床常见抗菌药物联合应用方案对CRPA的体外活性, 为临床精准治疗CRPA感染和院感防控提供实验室参考依据, 现报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

收集2022年1月至12月青岛市第八人民医院从各类临床样本中分离的22株CRPA, 剔除同一患者重复培养鉴定的相同菌株。所有菌株均使用VITEK-2 Compact全自动微生物鉴定系统进行鉴定, 确认为CRPA后放入脱脂牛奶中储存备用。

### 二、仪器与试剂

VITEK-2 Compact (法国生物梅里埃公司) 全自动微生物鉴定及药敏分析仪和对应的GN、AST-GN09卡做病原菌鉴定和药敏试验, 纸片扩散法 (Kirby-Bauer, K-B) 法补充药敏试验。药敏纸片、阳离子调节Mueller-Hinton肉汤均购自英国Oxoid公司, 血平板、Mueller-Hinton平板、麦康凯平板和96孔无菌培养板等均由济南百博生物技术有限公司提供。抗菌药物COL、MEM、CAZ、TZP、CIP和AK标准品购自中国食品药品检定研究院。质控菌株铜绿假单胞菌ATCC27853购自山东省临床检验中心。

### 三、最低抑菌浓度测定

参照美国临床和实验室标准协会 (Clinical & Laboratory Standards, CLSI) 2022年M100s-32th<sup>[5]</sup>推荐的微量肉汤稀释法测定22株CRPA对不同抗菌药物的最低抑菌浓度 (minimal inhibitory concentration, MIC)。COL判断标准采用欧洲临床微生物和感染病学会药敏委员会华人抗菌药物敏

感性试验委员会2020年《多黏菌素药物敏感性检测及临床解读专家共识》<sup>[6]</sup>。

#### 四、微量肉汤稀释棋盘法联合药敏试验

依据中华医学会呼吸病学分会感染学组《中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022年版)》<sup>[7]</sup>,选择COL + MEM、COL + CAZ、COL + TZP、COL + CIP、AK + TZP、AK + CIP、TZP + CIP共7组药物联合。所有抗菌药物标准品按照CLSI M100中要求稀释抗菌药物。药物测试浓度范围分别为COL (0.06~64 μg/ml)、MEM (0.5~512 μg/ml)、CAZ (0.5~512 μg/ml)、CIP (0.06~64 μg/ml)、AK (0.5~512 μg/ml), TZP按(0.5/4~512/4) μg/ml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2种抗菌药物两两组合加入96孔板,每种药物加入25 μl,再加入浓度为10<sup>6</sup> CFU/ml的菌悬液50 μl(用新鲜菌落制备0.5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 × 10<sup>5</sup> CFU/ml<sup>[8]</sup>。35 °C培养18~20 h,记录单独用药时MIC (MIC<sub>甲药单药</sub>和MIC<sub>乙药单药</sub>),以及选择两药联用最佳组合效应时各自MIC值 (MIC<sub>甲药联合</sub>和MIC<sub>乙药联合</sub>),部分抑菌浓度指数 (fractional inhibitory concentration index, FIC) 作为判断依据<sup>[9]</sup>。FIC = MIC<sub>甲药联合</sub>/MIC<sub>甲药单药</sub> + MIC<sub>乙药联合</sub>/MIC<sub>乙药单药</sub>。FIC ≤ 0.5为协同作用, 0.5 < FIC ≤ 1为相加作用, 1 < FIC ≤ 2为无关作用, FIC > 2为拮抗作用。

#### 五、数据处理

采用WHONET 5.6软件对常用抗菌药物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(%)表示。

## 结 果

#### 一、CRPA临床分析

本研究共检出2 485株病原菌,其中PA检出186株,占全部病原菌的7.5%; CRPA检出22株,检出率为11.8%。CRPA主要分离于痰液(16株、72.7%)和血液(3株、13.6%);主要检出科室为ICU(14株、63.6%)和呼吸内科(5株、22.7%)。

#### 二、22株CRPA对临床常用抗菌药物的耐药性

22株CRPA对PRL、SCF、ATM、IPM和MEM 5种抗菌药物耐药率 > 90%,对FEP、TZP、LEV、CAZ、CIP、CN、TOB和AK耐药率分别为

81.8%、77.3%、77.3%、72.7%、68.2%、63.6%、63.6%和54.5%,对CZA耐药率为9.1%,对COL耐药率为0。详见表1。

#### 三、22株CRPA菌株对常见抗菌药物的MIC值

采用微量肉汤稀释法对22株CRPA菌株进行定量体外药敏试验,对COL的MIC值均 ≤ 2 μg/ml,为敏感。20株菌对MEM的MIC值 ≥ 8 μg/ml(耐药)。16株菌对CAZ的MIC值 ≥ 32 μg/ml(耐药)。17株菌对TZP的MIC值 ≥ 64 μg/ml(耐药)。15株菌对CIP的MIC值 ≥ 4 μg/ml(耐药)。12株菌对AK的MIC值 ≥ 64 μg/ml(耐药),见表2。

#### 四、7种联合方案对22株CRPA菌株药敏试验协同结果

COL + MEM的协同率最高(59.1%),协同率与相加率之和为100%。COL + CAZ、COL + TZP、COL + CIP、AK + TZP、AK + CIP和TZP + CIP协同率分别为45.4%、54.5%、31.8%、22.7%、31.8%和9.1%,协同率与相加率之和分别为81.8%、90.9%、77.3%、77.3%、68.2%和59.1%,所有组合均未出现拮抗作用。联合药敏试验结果显示,7种联合方案对受试菌株MIC<sub>范围</sub>、MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>值与各个单药相比均有不同程度的减低,见表3。

表1 22株CRPA对常用抗菌药物的耐药率[株(%)]

抗菌药物	耐药率
哌拉西林(PRL)	22(100.0)
哌拉西林/他唑巴坦(TZP)	17(77.3)
头孢哌酮/舒巴坦(SCF)	20(90.9)
头孢他啶/阿维巴坦(CZA)	2(9.1)
头孢他啶(CAZ)	16(72.7)
头孢吡肟(FEP)	18(81.8)
阿米卡星(AK)	12(54.5)
庆大霉素(CN)	14(63.6)
妥布霉素(TOB)	14(63.6)
环丙沙星(CIP)	15(68.2)
左氧氟沙星(LEV)	17(77.3)
氨曲南(ATM)	21(95.5)
黏菌素(COL)	0(0.0)
亚胺培南(IPM)	22(100.0)
美罗培南(MEM)	20(90.9)

表2 22株CRPA对常见抗菌药物的MIC值(μg/ml)

编号	黏菌素 (COL)	美罗培南 (MEM)	头孢他啶 (CAZ)	哌拉西林/他唑巴坦 (TZP)	环丙沙星 (CIP)	阿米卡星 (AK)
1	2	32	64	128	0.25	64
2	0.5	32	8	64	0.5	256
3	0.5	128	32	64	32	16
4	1	128	4	64	8	64
5	1	2	128	128	8	128
6	0.5	64	64	128	0.25	16
7	1	32	8	16	32	8
8	2	128	64	64	16	128
9	0.25	128	64	64	16	64
10	2	32	128	64	16	128
11	0.5	8	64	16	8	256
12	1	64	128	64	8	16
13	0.25	16	8	128	0.5	128
14	0.5	64	64	64	4	16
15	0.12	16	32	64	32	4
16	1	2	128	256	0.5	16
17	1	64	8	128	16	128
18	0.25	8	64	16	0.25	128
19	0.5	16	128	8	8	64
20	0.25	8	32	64	0.5	8
21	0.12	32	8	16	16	16
22	0.12	64	128	64	16	8

表3 7种联合方案对22株CRPA菌株药敏试验协同结果

抗菌药物	单用 (μg/ml)			联用 (μg/ml)			FIC [株 (%)]			
	MIC <sub>范围</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	MIC <sub>范围</sub>	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	FIC ≤ 0.5	0.5 < FIC < 1	1 < FIC ≤ 2	FIC ≥ 2
COL + MEM							13 (59.1)	9 (40.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
COL	0.12~2	0.5	2	0.06~0.5	0.12	0.5				
MEM	2~128	32	128	1~64	16	64				
COL + CAZ							10 (45.4)	8 (36.4)	4 (18.2)	0 (0.0)
COL	0.12~2	0.5	2	0.06~1	0.12	1				
CAZ	4~128	64	128	16~128	32	64				
COL + TZP							12 (54.5)	8 (36.4)	2 (9.1)	0 (0.0)
COL	0.12~2	0.5	2	0.06~1	0.25	1				
TZP	8~256	64	128	8~128	16	64				
COL + CIP							7 (31.8)	10 (45.5)	5 (22.7)	0 (0.0)
COL	0.12~2	0.5	2	0.06~1	0.25	1				
CIP	0.25~32	8	32	0.25~16	4	16				
AK + TZP							5 (22.7)	12 (54.6)	5 (22.7)	0 (0.0)
AK	4~256	64	128	1~128	16	64				
TZP	8~256	64	128	4~128	16	64				
AK + CIP							7 (31.8)	8 (36.4)	7 (31.8)	0 (0.0)
AK	4~256	64	128	2~128	16	64				
CIP	0.25~32	8	32	0.25~16	4	8				
TZP + CIP							2 (9.1)	11 (50.0)	9 (40.9)	0 (0.0)
TZP	8~256	64	128	4~128	16	32				
CIP	0.25~32	8	32	0.12~16	4	16				

注: COL: 黏菌素、MEM: 美罗培南、CAZ: 头孢他啶、TZP: 哌拉西林/他唑巴坦、CIP: 环丙沙星、AK: 阿米卡星

## 讨 论

本院2022年数据显示, CRPA主要来自痰液样本, 占72.7%, 低于文献<sup>[10-11]</sup>报道中80.6%~90.8%, 提示不同地区菌群分布存在差异, 呼吸道仍然是本院PA感染最好发的部位, 且痰样本留取方式简单、送检率高。为减少呼吸系统感染的发生率, 本院监管部门须重点关注与呼吸系统疾病相关的临床科室。本研究中CRPA重要检出科室为ICU, 与研究结果一致<sup>[10, 12]</sup>。ICU患者主要是老年人, 通常患有基础性疾病, 病情严重, 以卧床为主, 由于呼吸道分泌物难以及时有效清除, 易发生下呼吸道CRPA感染。研究表明<sup>[13]</sup>, ICU患者抗菌药物的使用频率、级别和多重耐药菌的检出率均高于普通科室, 更易感染CRPA<sup>[14]</sup>。此外, PA具有极强的附着能力, 能够定植于医护人员双手、环境和医疗器械表面, 尤其入住ICU时间较长时, 机会性接触病原菌大大增加, 加之频繁侵入性操作、抗菌药物预防性使用等, 会导致PA耐药风险上升。住院时间长和曾使用碳青霉烯类抗菌药物为感染CRPA的独立危险因素, 感染CRPA患者病死率更高、预后更差<sup>[15]</sup>。对上述高危因素可通过严格执行环境清洁消毒、手卫生、严格使用抗菌药物和提升患者自身营养情况, 从而降低耐药率及病死率。

PA耐药可表现为多重耐药PA (multi-drug resistance, MDR-PA)、CRPA、广泛耐药PA (extensively-drug resistant, XDR-PA) 或全耐药PA (pan-drug resistant, PDR-PA)。2020年美国感染性疾病学会 (Infectious Diseases Society of American, IDSA) 重新定义“难治”耐药性PA (difficult-to-treat resistance, DTR-PA)<sup>[16]</sup>。PA耐药机制广泛, 存在一种称为“群体感应” (quorum sensing, QS) 的细胞间通信过程以协调集体行为, 可参与调节毒力 (如弹性蛋白酶、蛋白酶或青霉素)、生物膜发育、抗菌药物耐药性和胁迫反应有关的基因表达, 以及产生灭活酶或修饰酶 (包括AmpC酶、超广谱 $\beta$ -内酰胺酶和碳青霉烯酶等)、主动外排系统过度表达、外膜通透性降低 (OprD外膜蛋白缺失或表达下调)、ftsK (细胞分化相关基因) 突变、适应性 (生物被膜形成和细菌滞留) 等常见耐药机制<sup>[17]</sup>。本研究体外药敏试验结果显示, CRPA对PRL、SCF、ATM、IPM和MEM 5种抗菌药物耐药率 > 90%, 对FEP、TZP、LEV、CAZ、CIP、CN、TOB和AK耐药率分别

为81.8%、77.3%、77.3%、72.7%、68.2%、63.6%、63.6%和54.5%, 对CZA耐药率为9.1%, COL耐药率为0。CZA由头孢他啶和新型的 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂阿维巴坦4:1组成复方制剂。阿维巴坦具有广谱抑制酶的能力, 可抑制A类酶 (包括超广谱 $\beta$ -内酰胺酶、KPC酶)、C类酶 (AmpC酶) 以及部分D类 $\beta$ 内酰胺酶 (OXA-48酶), 使头孢他啶不被水解, 从而恢复PA对头孢他啶的敏感性, 但无法抑制B类金属酶的活性。IDSA推荐CZA单药或者联合用药治疗由DTR-PA引起的感染, 包括膀胱炎、肾盂肾炎、复杂性尿路感染和其他部位感染<sup>[18]</sup>。《中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识 (2022年版)》中指出<sup>[7]</sup>, 对于CRPA或DTR-PA可首选CZA治疗。江玲芝等<sup>[19]</sup>研究发现CZA能够有效降低重症感染者C-反应蛋白、降钙素原水平和体温高峰, 所有接受CZA抗感染治疗的患者7 d内CRPA培养全部转阴。因此, CZA可作为一线药物单药用于CRPA敏感株。另有体外研究提示CZA联合ATM、磷霉素、氨基糖苷类或COL对耐药PA有协同作用<sup>[20-23]</sup>, CZA联合COL或AK治疗MDR/XDR-PA中枢神经系统感染也取得较好疗效<sup>[24]</sup>。

联合药敏试验结果显示, COL + MEM的协同率最高, 为59.1%, 协同率与相加率之和为100%, 可作为临床用药参考。COL + TZP、COL + CAZ、COL + CIP、AK + TZP和AK + CIP的协同率与相加率之和分别为90.9%、81.8%、77.3%、77.3%和68.2%。40.9%的菌株对TZP + CIP呈无关作用, 所有联合用药中无关作用比例最高。COL对22株细菌的单药MIC<sub>范围</sub>为0.12~2  $\mu$ g/ml, MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>值分别为0.5  $\mu$ g/ml和2  $\mu$ g/ml, 两药联合后的MIC<sub>范围</sub>、MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>值均有不同程度的下降趋势。COL分别联合MEM、CAZ、TZP、CIP后COL的MIC<sub>50</sub>为单药时的1/4、1/4、1/2和1/2, MIC<sub>90</sub>为单药时的1/4、1/2、1/2和1/2; MEM、CAZ、TZP和CIP的MIC<sub>50</sub>分别为单药时的1/2、1/2、1/4和1/2, MIC<sub>90</sub>均为单药时的1/2。AK分别联合TZP和CIP后AK的MIC<sub>50</sub>均为单药时的1/4, MIC<sub>90</sub>均为单药时的1/2; TZP和CIP的MIC<sub>50</sub>分别为单药时的1/4和1/2, MIC<sub>90</sub>分别为单药时的1/2和1/4。TZP联合CIP后TZP的MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>均为单药时的1/4, CIP的MIC<sub>50</sub>和MIC<sub>90</sub>均为单药时的1/2, 提示药物联合具有协同作用。COL是一种阳离子多肽类抗菌药物, 其能够与革兰阴性菌细胞膜上的脂多糖的脂质A特异性结合, 从而导致细胞膜破裂并使细菌死亡。因其具有肝脏、肾脏、神经毒性作用及

异性耐药的问题,该药物在临床应用方面受到了一定限制。有研究显示,多黏菌素单药治疗耐碳青霉烯类革兰阴性菌的失败率较高,推荐两药或三药联合应用治疗<sup>[25]</sup>。当与其他药物联合使用时,可以减少单一药物的用量,从而降低其毒性作用,这就满足了临床应用要求。同时,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2 mg/L最佳<sup>[6]</sup>。目前国际上无专用的联合药敏试验质量控制要求,建议按照CLSI文件推荐的稀释法或纸片扩散法的质控要求规范联合药敏试验操作步骤、材料、试剂和质控菌株<sup>[26]</sup>。

综上,本文主要研究COL分别联合MEM、CAZ、TZP、CIP, AK分别联合TZP、CIP, TZP联合CIP 7种抗菌药物的联合药敏试验, CZA与其他抗菌药物联合药敏试验尚未进行,所选菌株较少,待后续有更多菌株后再深入研究。联合药敏试验可用于分析不同药物之间的协同抗菌活性,肉汤微量稀释棋盘法虽是联合药敏试验的标准参考方法,但操作繁琐且常规实验室可操作性差。因此,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,但只能定性大致观察是否有联合作用。

### 参 考 文 献

- [1] Hu YY, Qing Y, Chen JW, et al. Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of Intestinal carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(3):e0134421.
- [2] 张长文, 林少清, 吕敏捷, 等. 铜绿假单胞菌分泌蛋白Pec1抑制巨噬细胞自噬及影响铜绿假单胞菌清除效应初步观察[J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版), 2022, 16(6):370-376.
- [3] Yang X, Lai Y, Li C, et al. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from lower respiratory tract of ICU patients[J]. Revista Brasileira De Biol, 2021, 81(2):351-360.
- [4] 中国细菌耐药监测协作网. 中国细菌耐药监测网[EB/OL]. 2022-05-05. <http://www.chinets.com/Data/GermYear>.
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. M100-S32. Wayne, PA: CLSI, 2022.
- [6] 杨启文, 马筱玲, 胡付品, 等. 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.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识(2022年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(8):739-752.
- [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.
- [9] 汪复, 张婴元, 朱德妹, 等. 实用抗感染治疗学[M]. 3版. 北京: 北京人民卫生出版社, 2020:21.
- [10] 冯江涛, 赵建平, 杨国安, 等. 某院连续5年耐亚胺培南铜绿假单胞菌临床分布及其耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2023, 22(4):411-417.
- [11] 杨兴肖, 李锦锦, 王媛, 等. 某肿瘤医院耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌下呼吸道感染患者临床特征及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(16):2425-2428.
- [12] Li ZJ, Wang KW, Liu B, et al. The distribution and source of MRDOs infection: a retrospective study in 8 ICUs, 2013-2019[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14:4983-4991.
- [13] Campion M, Scully G. Antibiotic use in the intensive care unit: optimization and deescalation[J]. J Intensive Care Med, 2018, 33(12):647-655.
- [14] Raman G, Avendano EE, Chan J, et al. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018, 7:79.
- [15] Coppry M, Jeanne-Leroy C, Noize P, et al. Antibiotics associated with acquisition of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in ICUs: a multicentre nested case-control study[J]. J Antimicrob, 2019, 74(2):503-510.
- [16] Chemother, Tamma PD, Atiken SL, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*)[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(7):1109-1116.
- [17] 苏佳纯, 杨帆. 头孢他啶-阿维巴坦在铜绿假单胞菌感染中的应用价值[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(2):237-242.
- [18] Tamma PD, Aitken S, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Enterobacterales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-*P. aeruginosa*)[J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2):187-212.
- [19] 江玲芝, 汪明珊, 邵自强, 等. 头孢他啶/阿维巴坦治疗碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染患者的临床特征及预后分析[J]. 中华临床感染病学杂志, 2021, 14(3):193-198.
- [20] 陈涛, 徐晔, 董郭枫, 等. 头孢他啶/阿维巴坦单独和联合磷霉素碳青霉烯类耐药革兰阴性菌体外抗菌活性研究[J]. 检验医学, 2020, 35(10):988-993.
- [21] Lee M, Abbey T, Biagi M, et al. Activity of aztreonam combination with ceftazidime-avibactam against serine- and metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2021, 99(1):115227.
- [22] Mataraci Kara E, Yilmaz M, Istanbulu Tosun A, et al. Synergistic activities of ceftazidime-avibactam combination with different antibiotics against colistin-nonsusceptible clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Infect Dis, 2020, 52(9):616-624.
- [23] Montero MM, Domene Ochoa S, Lopez-causape C, et al. Time-kill evaluation of antibiotic combinations containing ceftazidime-avibactam against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and their potential role against ceftazidime-avibactam-resistant isolates[J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(1):e0058521.
- [24] Zhou Q, Wang H, Zhan T, et al. Successful treatment of ventriculitis caused by MDR/XDR Gram-negative *bacillus* using ceftazidime/avibactam: case series and literature review[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14:1691-1701.
- [25] 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.
- [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.

(收稿日期: 2023-08-10)

(本文编辑: 孙荣华)

韦涌涛, 王松霞, 苏爱美, 等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药性及联合药敏试验研究 [J/CD]. 中华实验和临床感染病学杂志(电子版), 2024, 18(1):42-48.