

临床药师参与1例IPAF患者抗感染治疗及分析

阮旭^{1,2} 张在丽¹ 樊晖晖² 赵泓² 何征宇³ 钟晗¹

(1.上海交通大学医学院附属仁济医院药学部 上海 200127; 2.安徽省大和县人民医院药剂科;
3.上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科)

摘要 临床药师参与1例具有自身免疫特征间质性肺炎患者的抗感染治疗,根据病原学检测结果,参考国内外抗微生物指南与循证医学证据,协助医师制定抗感染药物治疗方案,分别针对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)与耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)调整治疗方案,最终患者肺部感染得到有效控制。

关键词 具有自身免疫特征的间质性肺炎;肺部感染;抗感染药物;临床药师

中图分类号:R97 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)11-0761-05

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.11.008

Analysis of Anti-infective Therapy Participated by Clinical Pharmacists for a Patient with Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features

Ruan Xu^{1,2}, Zhang Zaili¹, Fan Huihui², Zhao Hong², He Zhengyu³, Zhong Han¹

1.Department of Pharmacy, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2.Department of Pharmacy, People's Hospital of Taihe County, Anhui Province; 3.Department of Intensive Medical Care, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine

ABSTRACT Clinical pharmacists participated in the anti-infective treatment plan of a patient with interstitial pneumonia with autoimmune characteristics. According to the results of pathogen detection, and referring to the anti-microbial guidelines at home and abroad and the evidence of evidence-based medicine, they assisted physicians in formulating the anti-infective drug treatment plan. The treatment regimens were adjusted for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP), and finally the pulmonary infection was effectively controlled.

KEY WORDS Interstitial pneumonia with autoimmune features; Pulmonary infection; Anti-infective drugs; Clinical pharmacists

近年来,新的医学研究表明,一些诊断为间质性肺病(interstitial lung disease,ILD)的患者具有自身免疫疾病的临床特征,但尚不能确诊为某一种具体的结缔组织病(connective tissue disease,CTD)^[1]。针对此类患者,欧洲呼吸学会(European Respiratory Society)和美国胸科学会(American Thoracic Society)成立“未分化形式的结缔组织病相关性间质性肺病特别工作组”,建议将其命名为具有自身免疫特征的间质性肺炎(interstitial pneumonia with autoimmune features,IPAF)^[2,3]。IPAF的患者存在免疫功能缺陷,导致该类患者易遭受病原菌侵袭,在重症监

护病房(ICU)环境中很容易受到多重耐药菌的侵袭,发生肺部继发感染^[4,5]。如果未得到及时治疗,可能会影响患者呼吸状态,损害生活质量,甚至最终导致疾病进展和死亡。

本文报道1例IPAF患者入住ICU后继发耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)与耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)感染的病例,对临床药师参与治疗,协助医师制定抗感染治疗方案的过程进行分析,为今后此类患者的抗感染药物治疗提供参考。

基金项目:上海市卫生健康委员会科研课题(编号:20194Y0007);吴阶平医学基金会临床科研专项基金课题(编号:320.6750.2020-04-31);中华国际医学交流基金会中青年医学研究专项基金课题(编号:Z-2018-35-2003)

通信作者:钟晗 Tel: (021) 68385652 E-mail: zhonghan@renji.com

1 病例资料

患者,男,78岁,体重70 kg,体重指数(BMI) $22.9 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$,因1周前无明显原因下出现胸闷症状,2021年11月17日被家属送入我院急诊。血常规:WBC $9.03 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 78.8%,C反应蛋白(CRP) $95.92 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;胸部CT示:两侧肺动脉分支内多发条片状血栓,两肺间质性改变伴散在渗出可能,两肺肺气肿,两肺尖斑片结节及钙化条索灶;两肺胸膜增厚。急诊诊断为肺栓塞、肺部感染,收住我院血管外科。予左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g , ivd, qd(11月18~24日),注射用盐酸头孢吡肟 2 g , ivd, bid(11月22~24日)抗感染治疗。11月21日患者进食早餐时突然出现氧饱和度(SpO_2)下降,最低降至70%,11月24日因反复低氧,给予高流量吸氧后仍然不能恢复,与家属充分沟通后,转入ICU继续治疗。入ICU后诊断为IPAF、重症肺炎[序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分8分]、肺栓塞、呼吸衰竭。

2 主要治疗经过

11月24日患者体温 36.9°C ,实验室检查:WBC $15.97 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 92.7%;ALT $54 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $49 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN $15.20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,SCr $68 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,B型钠尿肽(BNP) $232 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。患者呼吸急促,给予气管插管机械通气,胸部X片示:两肺间质性改变伴渗出可能,两侧胸膜反应,气管插管中,深静脉置管中。予左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g , ivd, qd+注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 4.5 g , ivd, q8h 抗感染,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 80 mg , iv, q12h 抗炎。

11月25日,T 36.6°C ;WBC $15.57 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 92.9%,CRP $18.55 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;ALT $35 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $27 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN $16.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,SCr $98 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,BNP $338.0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。给予利伐沙班片 10 mg , po, qd+那屈肝素钙注射液 4 IU , ih, q12h 抗栓治疗。

11月27日,体检:T 37.7°C ,P 93次/min,R 21次/min,BP $107/57 \text{ mmHg}$, SpO_2 96%(经口气管插管,呼吸机辅助通气中,模式:VC,FiO₂ 60%,PEEP $6 \text{ cm H}_2\text{O}$,VT 440 ml);听诊双肺呼吸音粗。实验室检查:WBC $12.69 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 93.2%,CRP $8.93 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;ALT $39 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $28 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN $15.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,SCr $72 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,BNP $1007.0 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。痰培养与肺泡灌洗液培养:CRAB,左氧氟

沙星、米诺环素、多黏菌素B敏感;白色念珠菌。胸部X片示:两肺间质性改变伴渗出,两侧胸膜反应,较前有所进展。临床医师采纳临床药师建议,将抗感染方案调整为:左氧氟沙星氯化钠注射液 0.5 g , ivd, qd+注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g , ivd, q8h+舒巴坦钠注射液 2 g , ivd, q8h;同时将注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调整为 40 mg , iv, q12h。患者粪隐血试验阳性,予停用利伐沙班与那屈肝素钙注射液。

11月30日,体检:T 36.9°C ,P 95次/min,R 22次/min,BP $147/52 \text{ mmHg}$, SpO_2 97%(经口气管插管,呼吸机辅助通气中,模式:PRVC,FiO₂:50%,PEEP: $9 \text{ cm H}_2\text{O}$,VT 440 ml);实验室检查:WBC $8.49 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 88.7%,CRP $30.85 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;ALT $28 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $21 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN $16.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,SCr $70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,BNP $1208 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。呼吸道病毒九联体检测阴性。给予间断性俯卧位通气后 SpO_2 好转。患者凝血功能出现异常,表现为PT(13.4 s)、APTT(33.4 s)延长,临床药师分析可能与输注头孢哌酮有关,建议给予维生素K₁注射液 20 mg , ivd, qd,医师采纳。

12月4日,T 37.3°C ,WBC $8.73 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 89.9%,CRP $16.68 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;ALT $38 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $34 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN $15 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,SCr $70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。风湿免疫科会诊后,针对IPAF给予他克莫司胶囊 1 mg , po, tid,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调整为 120 mg , iv, qd。

12月11日,T 37°C ,WBC $7.48 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 95%,CRP $52.26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,降钙素原(PCT) $20.2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$;ALT $131 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $76 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN $14.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,SCr $70 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。痰液培养:CRKP,米诺环素、阿米卡星、黏菌素敏感,丝氨酸型碳青霉烯酶阳性,金属β-内酰胺酶阴性,美罗培南耐药最小抑菌浓度(MIC) $\geq 16 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;白色念珠菌。胸部X片示:左肺渗出较前略有进展,纤支镜下见左肺主气道及左肺下叶大量灰褐色黏痰堵塞。将抗感染治疗方案调整为:注射用美罗培南 2 g , ivd(输注3 h), q8h+注射用头孢他啶阿维巴坦钠 2.5 g , ivd, q8h,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠调整为 80 mg , iv, qd。

12月16日,T 36.3°C ,WBC $4.99 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,N 93.2%,CRP $42.65 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,PCT $1.55 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$;ALT $38 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $32 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,BUN $16.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,SCr $47 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。患者痰培养阴性,感染指标基本得到控制。停用注射用头孢他啶阿维巴坦钠。

SpO₂好转,继续间断俯卧位治疗;循环稳定,乳酸正常,内环境稳定。

患者住院期间主要抗感染药物见表1,体温及感染指标变化情况见表2。

表1 患者住院期间的主要抗感染药物

药品名称	用法用量	用药时间
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	4.5g, ivd, q8h	11月24~27日
左氧氟沙星氯化钠注射液	0.5g, ivd, qd	11月24日~12月11日
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	3g, ivd, q8h	11月27日~12月11日
舒巴坦钠注射液	2g, ivd, q8h	11月27日~12月11日
注射用美罗培南	2g, ivd, q8h	12月11~20日
注射用头孢他啶阿维巴坦钠	2.5g, ivd, q8h	12月11~16日

表2 患者住院期间体温及感染指标变化

日期	T(°C)	WBC($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PCT($mg \cdot L^{-1}$)
11月24日	36.9	15.97	-
11月27日	37.7	12.69	0.12
11月30日	36.9	8.49	0.13
12月3日	36.8	13.80	0.16
12月6日	36.5	11.21	0.17
12月9日	36.5	6.84	0.16
12月11日	37.0	7.48	20.20
12月12日	36.5	4.72	11.67
12月13日	36.8	4.94	6.56
12月17日	36.6	6.39	1.29
12月20日	36.5	6.89	0.61

3 讨论

3.1 免疫功能低下的成人社区获得性肺炎抗感染方案分析

患者既往患有免疫缺陷疾病 IPAF,此次因为社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP)入院,考虑为免疫功能低下的成人CAP。2020年发表在 *Chest* 上的专家共识^[6]提出,免疫低下的CAP患者与正常成人CAP核心呼吸道病原体一致:包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肠杆菌科嗜肺军团菌、肺炎衣原体、肺炎支原体、流感病毒等。应根据患者具体情况制定抗感染治疗方案。本例患者身处ICU,在血管外科已使用左氧氟沙星氯化钠注射液联合头孢吡肟抗感染,气管插管状态以及肺部共病史,共识^[6]推荐在经验性治疗时应考虑耐药革兰阴性杆菌;同时基于《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》^[7],该患者存在气管插管、机械通气、留置中心静脉导管、免疫功能低下等感染铜绿假单胞菌的高危因素,初始抗感染方案推荐选择以哌拉

西林他唑巴坦或碳青霉烯类作为核心疗法。多个临床研究证实CAP老年患者予以哌拉西林钠他唑巴坦联合左氧氟沙星治疗可明显提高治疗效果且安全性高^[8-10]。患者Ccr为82.60 ml·min⁻¹,根据《热病》(第50版)^[11]与《国家抗微生物治疗指南》(第2版)^[12]推荐的用法用量,给予左氧氟沙星氯化钠注射液0.5 g, ivd, qd;注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠4.5 g, ivd, q8h。综上患者的初始抗感染药物治疗方案是合理的。

3.2 CRAB 抗感染方案调整分析

患者入ICU第4天,神志镇静镇痛中,严重低氧血症,给予间断俯卧位通气,肺部感染加重,预后不良。初始抗感染方案已应用3 d,目前处于气管插管状态,使原来相对无菌的下呼吸道直接暴露,加上镇静镇痛药的作用,使患者无法有效咳嗽,干扰了纤毛的清除功能,降低了气道保护能力^[13,14],增加致病菌的感染机会。鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌等是我国ICU呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)患者的常见病原菌。该患者痰培养与肺泡灌洗液培养结果皆为CRAB,结合患者患IPAF免疫功能低下,白细胞异常(WBC $12.69 \times 10^9 \cdot L^{-1}$),床旁胸片示两肺间质性改变伴渗出,两侧胸膜反应较11月24日有所进展等迹象,考虑该CRAB为条件致病菌,应及时给予治疗。

CRAB感染常用的抗菌药物:①舒巴坦或含舒巴坦的复合制剂;②碳青霉烯类药物;③多黏菌素类药物;④替加环素;⑤四环素类药物;⑥氨基糖苷类药物。舒巴坦是β-内酰胺酶抑制药,具有天然的抗鲍曼不动杆菌内在活性,推荐用于MIC ≤ 4 mg·L⁻¹的感染。有研究发现治疗重症的鲍曼不动杆菌感染时,含舒巴坦制剂与碳青霉烯类有相似的临床效果^[15]。一项包括98例CRAB感染VAP患者的回顾性研究发现,含舒巴坦制剂与多黏菌素的临床治愈率相似,但多黏菌素组患者的肾功能损伤和30 d死亡率显著升高,提示舒巴坦制剂具有更小的肾毒性^[16]。对于舒巴坦剂量,国外指南推荐对于严重感染,建议给予舒巴坦9~12 g·d⁻¹,分3次给药,持续输注4 h^[17]。一项荟萃分析结果显示,高剂量舒巴坦联合他抗菌药物(左氧氟沙星、米诺环素或替加环素)能显著提高了临床改善率和治愈率^[18]。基于此该患者选择头孢哌酮舒巴坦联合左氧氟沙星氯化钠注射液更加安全有效。经过3 d治疗,患者感染得到有效控制。

治疗期间患者凝血因子异常,且与输注头孢哌酮舒巴坦存在时间关联性,临床药师分析可能与使用头孢哌酮有关。头孢哌酮导致凝血因子异常发生在用药后 1~7 d,其作用机制为^[19]:①头孢哌酮分子结构含有 *N*-甲基硫代四唑基团,该基团在体内代谢会消耗维生素 K;②头孢哌酮在胆汁中浓度较高,主要经过胆汁排泄至肠道,肠内正常菌群受到抑制,菌群紊乱,影响维生素 K 吸收及维生素 K 相关凝血因子合成。该患者高龄、长期卧床、进食差、营养不均衡,12 月 8 日临床药师建议外源性补充维生素 K₁,医师采纳建议,用药后患者的凝血指标恢复正常。患者应用头孢哌酮舒巴坦前后凝血功能变化见表 3。

表 3 患者应用头孢哌酮舒巴坦前后凝血功能变化

日期	PT (s)	INR	纤维蛋白原 (g · L ⁻¹)	APTT (s)	凝血酶时间 (s)
11 月 27 日	12.0	1.04	2.15	32.5	16.1
11 月 30 日	13.4	1.22	2.01	33.4	17.2
12 月 5 日	13.6	1.19	2.99	36.5	17.8
12 月 8 日	14.3	1.31	3.37	32.7	15.5
12 月 10 日	12.1	1.10	3.37	31.1	14.9

3.3 CRKP 抗感染方案调整分析

文献研究发现耐药基因在不同细菌之间可以通过质粒接合或转导进行水平或垂直传播^[20],其中丝氨酸型碳青霉烯酶^[21]是肺炎克雷伯菌中最常见的碳青霉烯酶,可以通过质粒介导在革兰阴性杆菌内进行广泛传播,CRAB 很可能是通过质粒介导传播耐碳青霉烯酶基因,继而使肺炎克雷伯菌表现出耐碳青霉烯的表型。12 月 11 日患者 CRP 52.26 mg · L⁻¹,PCT 20.2 ng · ml⁻¹,感染指标异常,胸片示:两肺间质性炎症较前左肺略有进展,纤支镜下见左肺主气道及左肺下叶大量灰褐色黏痰堵塞,考虑肺部 CRKP 感染可能性大。

CRKP 治疗因单药应用的局限性,《中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识》^[22]推荐一般选用联合治疗:①多黏菌素为基础;②替加环素为基础;③碳青霉烯类为基础;共识^[22]指出当碳青霉烯类 MIC>8 mg · L⁻¹时,不建议选用含碳青霉烯类的联合用药方案。对于非敏感菌或 MIC 较高的分离菌株,延长美罗培南输注时间是否依旧有效?现有的临床数据有限。欧洲学者利用美罗培南稳态血浆浓度开发群体药动学模型进行研究,建议对于疑似耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(CRE)感染患者,在接受治疗药物监测的前提下,根据 SCr 水平调整美罗培南给药方案,使得对于高 MIC 的 CRE,

治疗成功率达 75% 以上,其中对于 MIC ≥ 16 mg · L⁻¹,建议联合美罗培南时加倍剂量和延长输注时间,可明显改善患者的死亡风险^[23]。

头孢他啶阿维巴坦是第三代头孢菌素和新型的 β-内酰胺抑制剂的组合,抗菌谱主要覆盖肠杆菌科细菌,用于治疗复杂性腹腔感染、医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)与 VAP 患者。有研究证实头孢他啶阿维巴坦在肺泡液的浓度可达血浓度的 30% 以上,可作为敏感 CRKP 所致肺炎的首选治疗^[24]。肝功能损伤者无需调整剂量,推荐剂量 2.5 g q8h,若患者 CRKP 存在产金属酶,可与氨曲南联合用药。尽管国内外指南很少推荐头孢他啶阿维巴坦联合美罗培南用于 CRKP,但有研究表明,头孢他啶阿维巴坦联合美罗培南用于 CRKP, MIC 降低倍数最大,在 21 株 CRKP 中,单独使用头孢他啶阿维巴坦的 MIC 为 0.5 μg · ml⁻¹,而联合应用后 MIC 可达到 0.13 μg · ml⁻¹,降低了 4 倍之多,存在联合使用的可能^[25]。头孢他啶阿维巴坦可导致低钾血症、肾功能损伤、肝功能损伤,用药间期应定期复查相关指标。

3.4 小结

IPAF 患者存在免疫功能缺陷,导致该类患者易遭受病原菌的侵袭,本例患者感染发生后,临床药师积极协助医师制定抗感染方案,通过查阅文献、指南,结合患者情况推荐最佳的用药方案,初始抗感染方案推荐选择以哌拉西林他唑巴坦作为核心疗法;采取大剂量舒巴坦治疗 CRAB,比多黏菌素治疗的安全性更高,且疗效与碳青霉烯类相当。治疗 CRKP(美罗培南 MIC ≥ 16 mg · L⁻¹)时,基于药物的药动学/药效学(PK/PD)特征,可以通过延长美罗培南输注时间提高疗效,联合头孢他啶阿维巴坦可以有效降低 CRKP 的 MIC,存在联用的可能。

CAP 合并具有免疫缺陷的基础疾病患者,入住 ICU 后发生继发感染的概率较大,临床药师除了及时协助医师抗制定抗感染治疗外,同时也应进行宣教,注意其他外界增加感染的因素,此类患者最好能单间隔离,医务人员在查房及护理时应注意手卫生,避免交叉感染。

参 考 文 献

- 1 Jee AS, Sheehy R, Hopkins P, et al. Diagnosis and management of connective tissue disease associated interstitial lung disease in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand

- [J].Respirology, 2021, 26(1):23-51
- 2 Fernandes L, Nasser M, Ahmad K, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) [J]. Front Med (Lausanne), 2019, 6:209
 - 3 Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features[J]. Eur Respir J, 2015, 46(4):976-987
 - 4 Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, et al. Interstitial lung disease[J]. Eur Respir Rev, 2014, 23(131):40-54
 - 5 Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Wells AU. Comorbidities in interstitial lung diseases[J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(143):160027
 - 6 Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults[J]. Chest, 2020, 158(5):1896-1911
 - 7 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1):9-15
 - 8 刘晓静, 刘雪梅, 丁海菊, 等. 哌拉西林钠他唑巴坦钠联合甲磺酸左氧氟沙星氯化钠治疗重症社区获得性肺炎的临床疗效[J]. 北方药学, 2021, 18(4):69-70
 - 9 夏颖. 哌拉西林钠他唑巴坦钠联合左氧氟沙星氯化钠注射液治疗社区获得性肺炎的临床疗效[J]. 临床合理用药, 2021, 14(6):71-73
 - 10 张小红, 王红丽. 哌拉西林钠他唑巴坦钠联合左氧氟沙星治疗 78 例老年社区获得性肺炎的疗效及安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(25):15-16
 - 11 戴维·吉尔伯特(著), 范洪伟(译). 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 50 版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2021:11
 - 12 李兰娟, 高强, 何礼贤, 等. 国家抗微生物治疗指南[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2021:12
 - 13 Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al. Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(9):1041-1047
 - 14 Quenot JP, Ladoire S, Devoueux F, et al. Effect of a nurse-implemented sedation protocol on the incidence of ventilator-associated pneumonia[J]. Crit Care Med, 2007, 35(9):2031-2036
 - 15 Levin AS, Levy CE, Manrique AE, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam [J]. Int J Antimicrob Agents, 2003, 21(1):58-62
 - 16 Zalts R, Neuberger A, Hussein K, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: retrospective comparison between intravenous colistin and intravenous ampicillin-sulbactam[J]. Am J Ther, 2016, 23(1):e78-85
 - 17 Garnacho-Montero J, Dimopoulos G, Poulakou G, et al. Task force on management and prevention of *Acinetobacter baumannii* infections in the ICU [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(12):2057-2075
 - 18 Liu J, Shu Y, Zhu F, et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 24:136-147
 - 19 Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors [J]. Clin Microbiol Rev, 2010, 23(1):160-201
 - 20 Zhang XF, Li FP, Awan F, et al. Molecular epidemiology and clone transmission of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in ICU rooms [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11:633817
 - 21 David S, Cohen V, Reuter S, et al. Integrated chromosomal and plasmid sequence analyses reveal diverse modes of carbapenemase gene spread among *Klebsiella pneumoniae* [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(40):25043-25054
 - 22 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识编写组, 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会细菌感染与耐药防控专业委员会. 中国碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(36):2850-2860
 - 23 Cojutti P, Sartor A, Righi E, et al. Population pharmacokinetics of high-dose continuous-infusion meropenem and considerations for use in the treatment of infections due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(10):e00794-17
 - 24 Nicolau DP, Siew L, Armstrong J, et al. Phase 1 study assessing the steady-state concentration of ceftazidime and avibactam in plasma and epithelial lining fluid following two dosing regimens[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(10):2862-2869
 - 25 Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R, et al. Evaluation of the synergy of ceftazidime-avibactam in combination with meropenem, amikacin, aztreonam, colistin, or fosfomycin against well-characterized multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(8):e00779-19

(2022-04-12 收稿 2022-09-22 修回)