

头孢他啶阿维巴坦治疗碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌肺炎的新进展

张询 刘会前 琚长斌

南京鼓楼医院集团安庆市石化医院

DOI:10.32629/ffcr.v4i3.21384

[摘要] 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*, CRKP)所致肺炎是临床常见的严重院内感染,具有高发病率、高死亡率及治疗选择有限的特点,已成为全球公共卫生领域的重大挑战。头孢他啶阿维巴坦作为一种新型 β -内酰胺类抗生素与 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂,凭借其独特抗菌机制,在临床治疗中展现出显著优势。本文结合近年来国内外相关研究成果及临床实践,对头孢他啶阿维巴坦治疗CRKP肺炎的作用机制、临床疗效、耐药性现状、联合用药策略及特殊人群应用等新进展进行系统综述,为临床合理用药、优化治疗方案及后续研究提供参考。

[关键词] 头孢他啶阿维巴坦; 碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌; 肺炎; 抗菌治疗; 研究进展

中图分类号: R563.1 **文献标识码:** A

New Advances in Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Pneumonia

Xun Zhang Huiqian Liu Changbin Ju

Anqing Petrochemical Hospital, Nanjing Gulou Hospital Group

[Abstract] Pneumonia caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) is a common and severe nosocomial infection in clinical practice. It is characterized by high morbidity, high mortality and limited therapeutic options, and has become a major challenge in the field of global public health.

Ceftazidime-avibactam, a novel compound preparation of β -lactam antibiotic combined with β -lactamase inhibitor, exhibits remarkable advantages in clinical treatment due to its unique antibacterial mechanism against CRKP. Based on relevant domestic and foreign research findings and clinical practice in recent years, this paper systematically reviews the new advances of ceftazidime-avibactam in the treatment of CRKP pneumonia, including its mechanism of action, clinical efficacy, current status of drug resistance, combined medication strategies and application in special populations, so as to provide references for rational clinical medication, optimization of therapeutic regimens and subsequent research.

[Key words] Ceftazidime-Avibactam; Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*; Pneumonia; Antibacterial Therapy; Research Progress

1 引言

肺炎克雷伯菌是临床常见革兰氏阴性条件致病菌,老年、免疫低下、ICU住院等人群感染风险高。随着碳青霉烯类抗生素广泛应用,碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)检出率攀升,CHINET数据显示其耐药率从2005年3%升至2023年30%,已成严重公共卫生问题^[1]。CRKP肺炎病情进展快、治疗效果差,临床死亡率30%~60%。头孢他啶阿维巴坦(4:1组成)2019年进入中国临床,对产KPC、ESBL等的CRKP抗菌活性强。近年来国内外学者围绕其疗效、耐药机制等开展大量研究,本文对相关进展进行系统梳理综述。

2 头孢他啶阿维巴坦的抗菌机制

头孢他啶阿维巴坦的抗菌作用依赖于头孢他啶与阿维巴坦

的协同作用,二者分工明确、相辅相成,共同发挥杀灭CRKP的效果。头孢他啶作为第三代头孢菌素,主要通过与其细胞膜上的青霉素结合蛋白(PBPs)结合,抑制细菌细胞壁的合成,导致细菌因细胞壁缺损、无法维持形态而破裂死亡;但CRKP可产生多种 β -内酰胺酶,水解破坏头孢他啶的 β -内酰胺环,使其失去抗菌活性^[2]。

阿维巴坦作为一种新型非竞争性 β -内酰胺酶抑制剂,自身无明显抗菌活性,但可通过酰胺键与CRKP产生的 β -内酰胺酶(包括KPC型碳青霉烯酶、ESBLs等)形成稳定的共价结合物,不可逆地抑制 β -内酰胺酶的活性,从而保护头孢他啶不被水解,使其能够正常发挥抑制细菌细胞壁合成的作用^[3]。

3 头孢他啶阿维巴坦治疗CRKP肺炎的临床应用新进展

3.1 常规人群临床疗效

近年来,多项临床研究证实,头孢他啶阿维巴坦单药或联合用药治疗CRKP肺炎具有显著疗效,可有效改善患者临床症状、提高细菌清除率、降低死亡率。马宁等^[4]的研究也得出类似结论,其纳入CRKP肺部感染患者,给予头孢他啶阿维巴坦治疗后,临床有效率为79.3%,细菌清除率为75.9%,且未出现严重不良反应,提示该药物在常规人群中的临床应用具有较高的安全性和有效性。此外,龙大利等^[5]的研究也指出,头孢他啶阿维巴坦已成为治疗CRKP感染的一线药物,其单药治疗CRKP肺炎的临床有效率普遍在70%以上,细菌清除率可达70%~80%,显著优于传统抗菌药物联合治疗方案。

3.2 特殊人群临床应用

随着研究的深入,头孢他啶阿维巴坦在特殊人群中的应用研究不断增多,为这类人群的治疗提供了新的循证依据。李程锦等^[6]针对超高龄危重症CRKP肺部感染患者开展研究,给予头孢他啶/阿维巴坦治疗后,临床有效率为73.3%,细菌清除率为70.0%,虽然患者基础疾病复杂,但不良反应发生率较低,表明头孢他啶阿维巴坦可作为超高龄危重症CRKP肺炎患者的安全有效治疗选择。王根柱等^[7]报道了1例终末期肾脏病患者合并CRKP所致肺炎的病例,给予头孢他啶-阿维巴坦个体化剂量治疗后,患者临床症状明显改善,肺部感染得到有效控制,且未出现明显肾功能进一步损伤。

陈清等^[8]的研究指出,头孢他啶阿维巴坦在移植后CRKP感染患者中的应用效果显著,可有效控制肺部感染,且对移植器官无明显不良影响,联合免疫调节治疗后,患者预后可进一步改善。余蓓蕾等^[9]针对肾移植术后CRKP感染患者的研究显示,头孢他啶-阿维巴坦治疗的临床有效率为76.9%,细菌清除率为73.1%,不良反应发生率较低,为肾移植术后CRKP肺炎的治疗提供了重要参考;毛娇娇等^[10]的研究也证实,头孢他啶/阿维巴坦治疗肝移植术后CRKP肺炎疗效确切,同时明确了术后感染时间、合并其他感染是治疗失败的主要风险因素,为临床风险评估和治疗优化提供了依据。

赵圆祺等^[11]对早产儿CRKP感染的病例分析显示,头孢他啶/阿维巴坦挽救性治疗的效果显著,可有效控制肺部感染,且未出现明显不良反应,表明该药物在早产儿中的应用具有一定的安全性和有效性。伍碧武等^[12]的儿童CRKP感染病例分析也得出类似结论,头孢他啶阿维巴坦在儿童患者中的应用效果良好,不良反应轻微。此外,周吉欽等^[13]针对肺移植术后CRKP肺炎患者的研究显示,头孢他啶阿维巴坦联合其他抗菌药物治疗可有效控制感染,改善患者预后,为肺移植术后相关感染的治疗提供了新思路。

4 头孢他啶阿维巴坦的耐药性研究新进展

4.1 耐药现状

近年来,国内外均有CRKP对头孢他啶阿维巴坦耐药的病例

报道,且部分耐药菌株对多种抗菌药物呈现多重耐药,进一步限制了治疗选择。Lorena Galvão de Araújo等^[14]的研究发现,KPC-230介导的耐药性在头孢他啶阿维巴坦治疗CRKP感染过程中存在动态进化,导致治疗失败,提示耐药菌株的进化可能影响临床治疗效果。此外,HaoTian Xu等^[15]报道,头孢他啶/阿维巴坦治疗后,出现携带KPC-33或KPC-14的肺炎克雷伯菌ST1685亚型血流感染,提示治疗过程中可能出现获得性异质性耐药,增加了治疗难度。

4.2 耐药机制

目前,CRKP对头孢他啶阿维巴坦的耐药机制主要集中在 β -内酰胺酶基因突变,其中 β -内酰胺酶基因突变是最主要的耐药机制。例如,KPC-33因 Ω -环中D179Y氨基酸替换,降低了与阿维巴坦的结合亲和力;KPC-135则通过 Ω -环的Glu168和Leu169缺失及262-276位15个氨基酸重复,显著增强对头孢他啶阿维巴坦的耐药性^[16]。Fang Ling Du等^[17]的研究也证实,携带KPC-33碳青霉烯酶的CRKP菌株,在体内可出现亚胺培南耐药性的选择,进一步加剧耐药困境。

4.3 耐药防控策略

针对头孢他啶阿维巴坦耐药性的防控,目前主要采取以下措施:一是开发新的检测方法,如多重耐药基因芯片快速检测blaKPC基因突变体,提高耐药菌株的检出效率,避免漏检^[18];二是加强院感防控,对ICU患者、长期使用头孢他啶阿维巴坦者定期进行直肠拭子或痰液筛查,早期识别定植者并实施接触隔离,加强呼吸机、导尿管等医疗器械的消毒,降低交叉感染风险^[19]。

5 头孢他啶阿维巴坦的联合用药策略新进展

Jannatul Nazerin Rubaiat等^[20]的体外及体内研究显示,头孢他啶阿维巴坦联合多黏菌素B对CRKP具有显著的协同抗菌效果,可有效提高感染模型的存活率。Thomas Lavoie^[21]的研究报道,碳青霉烯类药物可用于联合治疗头孢他啶/阿维巴坦耐药且碳青霉烯类敏感的KPC产酶CRKP感染,为临床治疗提供了新的思路。需要注意的是,联合用药时需严格评估患者的肝肾功能、药物过敏史等,避免药物不良反应的叠加,同时根据药敏试验结果合理选择联合药物,避免盲目联合^[22]。Xi Li等^[23]的研究也对头孢他啶阿维巴坦联合体外不敏感抗菌药物与单药治疗危重CRKP感染患者的疗效进行了校正,为临床联合用药的合理性提供了参考。

6 成本-效果分析及安全性研究进展

6.1 成本-效果分析

张梦怡等^[24]针对头孢他啶/阿维巴坦治疗CRKP致医院获得性肺炎的成本-效果分析显示,与传统联合治疗方案相比,头孢他啶/阿维巴坦治疗方案的成本-效果比更优,虽然药物价格较高,但可显著降低患者住院时间、减少治疗失败率和再感染率,从长期来看具有更高的经济学价值。

6.2 安全性研究

Önal Uğur等人^[25]的研究表明,头孢他啶阿维巴坦的安全

性较高,临床不良反应发生率较低。毛小红^[26]的研究证实,头孢他啶阿维巴坦针对碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌所致血流感染的抗菌活性良好,且治疗过程中不良反应发生率低,间接印证了其在CRKP相关感染治疗中的安全性^[27]。需要注意的是,对头孢他啶、阿维巴坦或头孢类抗生素过敏者禁用该药物,肝肾功能不全患者需根据肝肾功能情况调整给药剂量,同时避免与其他具有肾毒性的药物联合使用,减少肾损伤风险^[28]。

7 结语

头孢他啶阿维巴坦作为治疗CRKP肺炎的新型有效药物,近年来在临床应用、耐药机制、联合用药等方面取得了显著进展,为CRKP肺炎的治疗提供了新的选择和思路。未来,随着分子生物学技术和临床研究的不断深入,有望进一步阐明CRKP对头孢他啶阿维巴坦的耐药机制,开发出更有效的耐药防控策略;同时,开展更多大样本、多中心的临床研究,优化治疗方案,探索新的联合用药模式,为CRKP肺炎的治疗提供更精准、更有效的方法。

【参考文献】

[1]孙淑红,胡晓峰,李春芝.350株耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药特征及基于头孢他啶/阿维巴坦的联合药敏试验报告[J].中华医院感染学杂志,2025,36(01):6-10.

[2]李银花,牛建星,李喜元.注射用头孢他啶阿维巴坦单独使用对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染所致肺炎的治疗效果及安全性分析[J].中国医药,2025,20(04):530-534.

[3]陈虹,康梅.肺炎克雷伯菌对碳青霉烯耐药机制及抗菌药物治疗策略[J].国际检验医学杂志,2025,46(15):1867-1872+1878.

[4]马宁,杨宏富,刘启龙.头孢他啶/阿维巴坦治疗碳青霉烯耐药的肺炎克雷伯菌肺部感染效果观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2023,37(08):846-850.

[5]龙大利,杨生鹏,兰波.头孢他啶阿维巴坦治疗肾移植术后多重耐药肺炎克雷伯菌感染患者的临床疗效及其影响因素分析[J].临床合理用药,2023,16(33):61-64.

[6]李程锦,张金炎,林立伟.头孢他啶/阿维巴坦治疗超高龄危重症患者碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌肺部感染的有效性研究[J].中国医药指南,2025,23(20):77-80.

[7]王根柱,王小营,李忠东.1例头孢他啶阿维巴坦联合氨曲南治疗重症肺炎失败后的药物治疗策略分析[J].药物流行病学杂志,2024,33(03):342-348.

[8]陈清,竺嘉幸,谢小云.头孢他啶阿维巴坦治疗移植后碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染的临床应用进展[J].中国呼吸与危重监护杂志,2024,23(06):447-452.

[9]余蓓蕾,王铮,李梦甜.头孢他啶-阿维巴坦治疗终末期肾脏病患者合并耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌所致肺炎1例[J].江苏大学学报(医学版),2025,35(01):76-78+85.

[10]毛娇娇,曹国文,朱珠.头孢他啶-阿维巴坦钠对碳青霉烯耐药的革兰阴性菌感染患者的临床疗效及其影响因素分析[J].抗感染药学,2024,21(02):144-151.

[11]赵圆祺,程明璟,熊苗苗.头孢他啶/阿维巴坦治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染的研究进展[J].中国感染控制杂志,2024,23(08):1047-1052.

[12]伍碧武,黄晓岚,刘振洋.头孢他啶-阿维巴坦治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌所致细菌性脑室炎及脑膜炎1例[J].中国感染与化疗杂志,2024,24(01):80-84.

[13]周吉欽,徐博,赵华容.头孢他啶阿维巴坦治疗耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染致脑室炎的文献分析[J].中国合理用药探索,2023,20(12):67-73.

[14]Lorena Galvão de Araújo,Fabianna Márcia Maranhão Bahia,Edilane Gouveia Voss,Joice Neves Reis Pedreira.BL00 DSTREAM INFECTIONS CAUSED BY CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIALES:IMPACT OF CEFTAZIDIME-AVIBACTAM ANTIBIOTIC THERAPY ON LETHALITY[J].Brazilian Journal of Infectious Diseases,2025,30(S1):105395-105395.

[15]HaoTian Xu,Tingjuan Zhang,Xueying Cui,JingYi Guo,PengPeng Min,ChengJin Wu,XinYan Tang,LongJie Zhou,LinFang Wang,Xi Li.Development of ceftazidime-avibactam resistance driven by conversion of blaKPC-2 to blaKPC-78 during treatment of ST463 carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa infection.[J].International journal of antimicrobial agents,2025,67(2):107703.

[16]Karan R,Dhankhar K,Singh A,et al.Decoding Ceftazidime-Avibactam Resistance in Newly Identified Klebsiella pneumoniae Carbapenemase(KPC)107 Variant by Modulating the Active Site Environment[J].ACS Infectious Diseases,2025,11(12):3451-3465.

[17]Fang Ling Du,Dan Dan Wei,Yong Qing Guo,Peng Liu,Yan Fang Mei,Shan Shan Huang,Qi Sen Huang,Lin Ping Fan,Yan g Liu.Emergence of blaKPC-71 variant and loss of aerobactin-encoding genes(iucABCD-iutA)in ST11-K64 carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae during ceftazidime-avibactam treatment.[J].Journal of global antimicrobial resistance,2025,46:166-170.

[18]马肖,胡超然,马立艳.头孢他啶-阿维巴坦和依拉环素对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性分析[J].临床检验杂志,2024,42(08):589-591.

[19]郭晓龙,李激扬,徐菟佚.头孢他啶/阿维巴坦治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌致医院获得性肺炎的成本-效果分析[J].中国药理学杂志,2023,58(19):1783-1788.

[20]Jannatul Nazerin Rubaiat,Sourav Debnath,Mukesh Sharma,Ahmed Abu Saleh,Shaheda Anwar.Synergistic effect of ceftazidime-avibactam and aztreonam combination against carbapenem resistant Klebsiella spp.,E.coli and Pseudomonas spp.[J].Diagnostic microbiology and infectious disease,2025,114(3):117206.

[21]Thomas Lavoie,Teresa Sierra,Katie Daffinee,Jason M Pogue,Brahim Achour,Kerry LaPlante.Unlocking potentials:the impact of meropenem,meropenem-vaborbactam,and ceftazidime-avibactam in combating carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae*.[J].Antimicrobial agents and chemotherapy,2025,e0090625.

[22]Pu Weicong,Fan Lili,Zhang Yudong,You Dianping,Li Mei,Ma Li.Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* Osteoarthritis in Two Preterm Infants Treated With Ceftazidime-avibactam.[J].The Pediatric infectious disease journal,2023,42(12):1124-1127.

[23]Xi Li,Longjie Zhou,Huaqiong Huang.Dynamic evolution of KPC-230-mediated resistance to ceftazidime-avibactam during the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J].Drug Resistance Updates,2025,79101205-101205.

[24]张梦怡,冯孟文,张倩.头孢他啶阿维巴坦治疗碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染的疗效与安全性分析[J].南京医科大学学报(自然科学版),2023,43(08):1150-1155.

[25]Önal Ugur,TüzemenÜlkü,Kaya Pınar K,İşçimen Remzi,Girgin Nermin K,Özakın Cüneyt,Kahveci Ferda,Akalın Halis.OXA-48 Dominance Meets Ceftazidime-Avibactam:A Battle Against

Life-Threatening Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections in the Intensive Care Unit.[J].Cureus,2023,15(10):e46780-e46780.

[26]毛小红,石佳娜,陈敏华.头孢他啶/阿维巴坦治疗危重症患者碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的一项回顾性研究[J].中国抗生素杂志,2025,50(12):1487-1495.

[27]柴玉慧,杨云云,陈井霞.头孢他啶-阿维巴坦治疗耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的有效性及安全性Meta分析[J].医药导报,2024,43(10):1552-1561.

[28]Sree Racha Amarthya,Gupta Anand,Gupta Nitin,Vetur i Sadhana,Reddy L Siva Kumar,Begum Masrath,Shravani Etroth,Challa HariPriya Reddy,Reddy Satti Santhosh,Singamsetty Adarsh,Arumilli Murthy,Reddy P Naveen,Tirlangi Praveen Kumar.Ceftazidime-avibactam alone or in combination with Aztreonam versus Polymyxins in the management of carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* nosocomial Infections (CAPRI study):a retrospective cohort study from South India.[J].Infection,2023,52(2):429-437.

作者简介:

张询(1989—),女,汉族,安徽安庆人,本科,主管药师,研究方向:临床药学。