

· 临床研究 ·

## 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

张梦怡<sup>1</sup>,冯孟文<sup>1</sup>,张倩<sup>1</sup>,朱冬梅<sup>1</sup>,傅源源<sup>2</sup>,黄敏<sup>1</sup>,周静<sup>1\*</sup><sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院老年ICU,<sup>2</sup>药学部,江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:在碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染患者中,比较头孢他啶阿维巴坦组与以多粘菌素B为基础的联合治疗的疗效和安全性。方法:回顾性分析2019年6月—2022年1月南京医科大学第一附属医院各ICU内碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染患者,依据治疗方式分为头孢他啶阿维巴坦组和多粘菌素B联合组,收集患者临床资料,包括性别、年龄、诊断、住院时间等基本信息,比较疗效指标,包括细菌清除率、28 d病死率等,以及肝肾功能不全等不良反应的发生率。结果:共纳入55例,其中头孢他啶阿维巴坦组25例,多粘菌素B联合组30例,两组之间基本指标、细菌清除率、28 d病死率、不良反应差异均无统计学意义,头孢他啶阿维巴坦组住院时间长于多粘菌素B联合组[49.0(34.0,78.0)vs. 26.0(15.8,40.5), $P=0.001$ ],在抗生素联合应用方面较多粘菌素B联合组少。结论:与多粘菌素B相比,头孢他啶阿维巴坦在临床治愈、细菌清除率方面效果相似,不良反应方面无统计学差异,增加了临床用药的选择,有助于减轻公共卫生事业压力。

**[关键词]** 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌;头孢他啶阿维巴坦;多粘菌素B;疗效;安全性

**[中图分类号]** R515

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2023)08-1150-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20230817

## The efficacy and safety of ceftazidime avibactam versus polymyxin B for patients with carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection

ZHANG Mengyi<sup>1</sup>, FENG Mengwen<sup>1</sup>, ZHANG Qian<sup>1</sup>, ZHU Dongmei<sup>1</sup>, FU Yuanyuan<sup>2</sup>, HUANG Min<sup>1</sup>, ZHOU Jing<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Geriatric ICU, <sup>2</sup>Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of ceftazidime avibactam compared with polymyxin based combination therapy in patients with carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Methods:** Retrospective analysis was carried out on the patients infected with carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* in the ICU of the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between June 2019 and January 2022. They were divided into ceftazidime avibactam group and polymyxin B group. The clinical data of patients were collected, including basic information, such as gender, age, diagnosis, and length of stay. The comparative efficacy indicators included bacterial clearance rate, 28-day mortality rate and the incidence of adverse reactions, such as liver and kidney dysfunction. **Results:** A total of 55 patients were included, including 25 patients in the ceftazidime avibactam group and 30 patients in the polymyxin B group. There was no statistically significant difference in basic indicators, bacterial clearance, 28-day mortality, and adverse reactions between the two groups. The length of hospital stay in the ceftazidime avibactam group was longer than that in the polymyxin B group [49.0(34.0,78.0)vs. 26.0(15.8,40.5),  $P=0.001$ ], and ceftazidime avibactam group had fewer antibiotic combinations than polymyxin B group. **Conclusion:** Compared with polymyxin B, ceftazidime averbactam has similar effects in clinical cure and bacterial clearance, and there is no statistical difference in adverse reactions. Ceftazidime averbaltam increases the choice of clinical drugs and helps to reduce the pressure on public health.

**[Key words]** carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa; ceftazidime avibactam; polymyxin B; effect; security

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(08): 1150-1155]

**[基金项目]** 江苏省卫生健康委科研课题(BJ20019)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhoujing1364@jsohu.com.cn

铜绿假单胞菌是一种常见的引起院内感染的革兰阴性杆菌,常见于呼吸系统、泌尿系统、皮肤软组织等部位,由于其外膜通透性改变、特有的主动外排系统、产生多种 $\beta$ -内酰胺酶及氨基糖苷类钝化酶、生物被膜形成等特性,加之近年来临床抗菌药物的不合理应用,铜绿假单胞菌耐药菌株检出率显著增加,对比中国细菌耐药监测网的相关数据,铜绿假单胞菌的分离数量居不发酵糖革兰阴性杆菌首位<sup>[1]</sup>,在某些地区,多耐药和泛耐药铜绿假单胞菌的患病率在15%~30%<sup>[2]</sup>,WHO已将其纳入对人类健康构成最大威胁的12个耐药菌的最高级别<sup>[3]</sup>。ICU患者往往同时具有多种基础疾病、接受侵入性操作、有既往碳青霉烯类抗生素应用史和其他病原菌合并感染等多种危险因素,成为铜绿假单胞菌的易感人群,其治疗病程长、疗效差、易出现不良反应,造成了临床用药困难。

头孢他啶阿维巴坦于2015年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗由耐药革兰阴性杆菌引起的复杂性腹腔内感染、复杂性尿路感染、医院相关性肺炎和呼吸机相关性肺炎等。阿维巴坦作为一种新型 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,与 $\beta$ -内酰胺酶结合,抑制其对头孢他啶的水解,具有长效抑酶作用<sup>[4]</sup>。目前许多国内外研究已证实头孢他啶阿维巴坦是针对严重耐碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌感染的有效治疗手段<sup>[5-6]</sup>,本研究回顾性分析头孢他啶阿维巴坦与以多粘菌素B为基础的联合治疗针对耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染的疗效,旨在为临床治疗耐药铜绿假单胞菌感染提供参考。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集2019年6月—2022年1月入住南京医科大学第一附属医院各ICU的患者,包括综合ICU、老年ICU、急诊ICU、呼吸与危重症ICU、神经外科ICU、心脏大血管外科ICU、感染科ICU、肝胆ICU以及普外科ICU。纳入标准为:①年龄>18岁;②培养结果证实碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染;③接受头孢他啶阿维巴坦或以多粘菌素B为基础的联合治疗。排除同时使用头孢他啶阿维巴坦和多粘菌素B者。本研究经过南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(2023-SR-181)。

### 1.2 方法

纳入患者根据用药不同分为头孢他啶阿维巴坦组及多粘菌素B联合组,收集比较患者临床资料,

包括性别、年龄、合并症、住院时间等基本信息,是否行机械通气、肾脏替代治疗等特殊治疗,是否同时应用激素、免疫抑制剂、升白药等影响结果,抗菌方案包括用药剂量、疗程、联合用药,疗效指标包括用药前后药敏结果、炎症指标、预后,以及肝肾功能不全等不良反应的发生率。临床治愈的定义为发热、咳痰等临床症状得到缓解,实验室检查、影像学检查等基本恢复。微生物清除的定义为经积极治疗后最终培养未见病原体生长,如患者临床症状及辅助检查所示好转,但未收集到相应细菌学结果,则认为是假定清除。

### 1.3 统计学方法

正态分布的连续变量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的连续资料以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用非参数检验;分类变量资料以百分比表示,采用卡方检验或费舍尔精确概率法分析。所有统计分析均使用SPSS进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床指标

根据以上纳入标准,最终55例患者被纳入分析,其中,男40例,女15例。45.45%接受头孢他啶阿维巴坦为基础的治疗,剂量为头孢他啶阿维巴坦2.5 g 8 h 静脉滴注1次,疗程为9.0(7.0, 15.5)d,最长疗程为37.0 d,最短疗程为4.0 d;54.54%接受多粘菌素B为基础的治疗,剂量为多粘菌素B 50万单位12 h 静脉滴注1次,或25万单位12 h 雾化吸入1次,疗程为11.5(9.0, 15.0)d,最长及最短疗程分别为32.0 d和3.0 d。所有患者均有肺部感染,其余合并感染部位包括腹腔、泌尿系统、血流及其他部位。患者的基线临床特征见表1,两组患者在性别、年龄、合并症等基础指标等方面无统计学差异,头孢他啶阿维巴坦组合腹腔感染比例较多粘菌素B联合组高,但无统计学差异。头孢他啶阿维巴坦组患者入住ICU到开始用药的间隔时间较多粘菌素B联合组长,有统计学意义( $P=0.001$ )。

### 2.2 疗效指标

在疗效方面,两组的细菌清除率、28 d病死率比较无统计学意义,但头孢他啶阿维巴坦组患者住院时间中位数为49.0(34.0, 78.0)d,多粘菌素B联合组患者住院时间中位数位26.0(15.8, 40.5)d,两组总体住院时间分布有统计学差异( $Z=3.356, P=0.001$ ,表

表1 两组患者基线临床特征比较

Table 1 Comparison of baseline clinical characteristics of two groups

基础指标	头孢他啶阿维巴坦组(n=25)	多粘菌素B联合组(n=30)	P值
男[n(%)]	19(76.00)	21(70.00)	0.622
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	63.40 ± 18.40	63.63 ± 13.31	0.957
APACHE II(分, $\bar{x} \pm s$ )	16.74 ± 6.50	15.96 ± 6.90	0.428
合并症[n(%)]			
COPD	2(8.00)	3(10.00)	0.799
血液系统疾病	1(4.00)	1(3.33)	0.896
糖尿病	4(16.00)	10(33.33)	0.145
恶性肿瘤	2(8.00)	5(16.67)	0.341
肾脏替代治疗	9(36.00)	7(23.33)	0.308
合并多部位感染[n(%)]			
腹腔感染	6(24.00)	4(13.33)	0.312
尿路感染	1(4.00)	1(3.33)	0.896
血流感染	0(0)	1(3.33)	0.361
治疗方案[n(%)]			
单药治疗	17(68.00)	5(16.67)	<0.001
联合碳青霉烯类	5(20.00)	11(36.67)	0.175
联合阿米卡星	3(12.00)	2(6.67)	0.830
联合其他酶抑制剂复合制剂	0(0)	13(43.33)	<0.001
疗程[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	9.0(7.0, 15.5)	11.5(9.0, 15.0)	0.216
开始用药时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	9.5(1.5, 18.25)	9.5(1.5, 18.2)	0.001

2)。与多粘菌素B联合组相比,头孢他啶阿维巴坦组联合其他抗生素比例较少,差异有统计学意义。

### 2.3 安全性指标

与多粘菌素B联合组相比,头孢他啶阿维巴坦组肝功能损伤发生率较多粘菌素B联合组低,但差异无统计学意义,未见明显皮疹、神经系统反应等其他不良反应出现,未观测到与治疗相关的严重不良事件发生,且无因不良反应而停药的情况(表2)。

## 3 讨论

多重耐药性(multidrug resistance, MDR)被定义

为对至少3个抗生素类别中的至少一种药物不敏感,泛耐药(extensively drug resistant bacteria, XDR)指细菌对常用抗菌药物几乎全部耐药,铜绿假单胞菌耐药问题日益突出,是抗菌药物选择压力、耐药基因水平转移和耐药菌株克隆传播等因素综合作用的结果。铜绿假单胞菌的耐药机制主要可分为固有耐药、获得耐药和适应性耐药,包括限制外膜通透性、激活主动外排系统、产生多种降低抗生素活性的酶、水平基因转移或突变、生物膜形成等,多种因素共同介导、相互影响<sup>[7-10]</sup>。

本研究中所有患者均有肺部感染,最新专家共

表2 两组疗效及安全性比较

Table 2 Comparison of the efficacy and safety of two groups

	头孢他啶阿维巴坦组(n=25)	多粘菌素B联合组(n=30)	P值
临床结局			
临床治愈率[n(%)]	15(60.00)	24(80.00)	0.104
细菌清除率[n(%)]	11(44.00)	13(43.33)	0.960
28 d病死率[n(%)]	2(8.00)	4(13.33)	0.531
住ICU时间[d, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	49.0(34.0, 78.0)	26.0(15.8, 40.5)	0.001
不良反应			
肝损伤[n(%)]	3(12.00)	7(23.33)	0.282
肾损伤[n(%)]	3(12.00)	3(10.00)	0.814

识建议对于碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)或难治耐药性铜绿假单胞菌所致的肺部感染,可根据药敏结果选用头孢他啶阿维巴坦等新型酶抑制剂复合制剂作为一线治疗,不能耐受时可考虑以多粘菌素类药物为基础的联合治疗<sup>[11]</sup>。头孢他啶阿维巴坦的有效性已在8项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中进行了评估,证明头孢他啶阿维巴坦在治疗革兰氏阴性细菌感染方面不逊于碳青霉烯类药物<sup>[12]</sup>。国内一项纳入136例CRPA感染患者的研究也提示,头孢他啶阿维巴坦治疗优于多粘菌素B治疗,并提供显著的生存益处<sup>[13]</sup>。然而在一项Ⅲ期临床试验中,在9/355(2.5%)的微生物学上可评估的患者中发现了头孢他啶阿维巴坦耐药性铜绿假单胞菌分离株<sup>[14]</sup>。体外研究表明,根据耐药性的潜在机制,头孢他啶阿维巴坦可能是治疗某些MDR/XDR铜绿假单胞菌菌株的最佳选择,但目前临床经验有限。

本研究中头孢他啶阿维巴坦组住院时间长,可能与延迟给药有关。头孢他啶阿维巴坦在临床上往往作为其他抗菌药物无效后的挽救性治疗方案, Jorgensen等<sup>[15]</sup>认为,在感染发生48 h内使用头孢他啶阿维巴坦与改善临床结果相关,也有其他研究表明,对于严重感染的治疗,延迟给药时间会带来不良预后<sup>[16]</sup>,这些都提示临床实践中早期快速诊断病原体、检测药物敏感性、准确把握药物适应症极为重要,以免错过最佳治疗时间。

本研究在有效性方面显示,头孢他啶阿维巴坦组的细菌清除率与多粘菌素B联合组无统计学差异,可能主要与铜绿假单胞菌耐药机制不同有关。阿维巴坦通过有效阻止头孢他啶被 $\beta$ -内酰胺酶水解失活以保存头孢他啶的抗菌活性,对各类 $\beta$ -内酰胺酶有广泛的抑制活性,但对B类金属酶无抑制能力,产生金属酶和KPC型碳青霉烯酶基因突变是导致铜绿假单胞菌对头孢他啶阿维巴坦耐药的主要机制。另外,与其他常见耐药细菌不同的是,铜绿假单胞菌的耐药机制极为复杂,其中最为特征的机制是生物膜的形成,通过防止抗生素渗透、改变微环境、诱导适应性应激反应和持久细胞分化来对抗机体免疫防御机制和抗菌药物,是阻碍免疫系统清除和高耐药性的关键因素。针对这种特性,多粘菌素独特的化学性质使其有着更好的抗菌效果。多粘菌素带正电荷,能够与带负电荷的脂多糖的脂质A的磷酸基团相互作用,还具有可以与脂多糖相互作

用的疏水区域,这些相互作用的结果是破坏细菌细胞膜,这是作用机制的第一步,目前涉及细菌细胞死亡的最终机制仍未确知,但许多临床试验已经证实了多粘菌素对耐药铜绿假单胞菌的临床益处。有研究显示头孢他啶阿维巴坦获批之后使用量逐渐增加而多粘菌素的使用量有所减少,但截至2017年底,头孢他啶阿维巴坦的使用量仍低于多粘菌素<sup>[17]</sup>。有几项已发表的临床研究侧重于多粘菌素治疗MDR/XDR铜绿假单胞菌感染。大多数是单中心回顾性系列,患者数量较少。最近的专家小组关于最佳使用多粘菌素B的指南建议,对于MDR/XDR铜绿假单胞菌感染,多粘菌素B应与病原体显示易感MIC的一种或多种其他药物联合使用<sup>[18]</sup>。除此之外,还可能与纳入患者危重度及感染部位不同有关。在肺部感染的患者中,由于多粘菌素静脉给药后在肺部的分布仍有争议,以及高剂量与肾毒性和神经毒性有关,因此在医院获得性肺炎尤其是呼吸机相关性肺炎中常常通过雾化吸入给药。一项针对165例由铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌引起的呼吸机相关性肺炎患者的研究中发现,在多重耐药铜绿假单胞菌引起的呼吸机相关性肺炎中有25%接受多粘菌素雾化后恢复了对 $\beta$ -内酰胺类药物的敏感性,表明多粘菌素雾化使用可降低呼吸机相关性肺炎患者的细菌耐药性。故在呼吸道感染的情况下雾化吸入多粘菌素B与静脉内联合给药可能具有优势<sup>[19-20]</sup>。

安全性方面,肾毒性是全身给药多粘菌素B的常见不良反应,粘菌素血浆浓度已被证明是急性肾损伤发展的最重要危险因素<sup>[21]</sup>,头孢他啶阿维巴坦治疗患者的不良事件发生率、严重不良事件发生率和病死率方面没有统计学差异。在RCT中,头孢他啶阿维巴坦和比较药物的不良事件发生率总体上没有显著差异<sup>[14]</sup>。具体而言,与碳青霉烯类相比,头孢他啶阿维巴坦的胃肠道不良事件(20%)和肌酐升高(2%)明显更常见。报告的其他不良事件包括发热、外周水肿、超敏反应和神经系统不良事件,在接受头孢他啶阿维巴坦的患者中各占3%至6%。Sternbach等<sup>[22]</sup>在RCT的荟萃分析中描述了头孢他啶阿维巴坦的严重不良事件发生率更高。5%的患者报告了急性肾损伤,其他报道的主要是胃肠道和神经系统不良事件,偶有皮疹、白细胞减少和肝功能异常。一项针对23个国家的136个中心登记的患有院内肺炎的成人的随机、双盲、3期非劣效性试验显示,头孢他啶阿维巴坦组405例患者中有302例(75%)发生

不良事件,美罗培南组403例患者中有299例(74%)发生不良事件(安全人群),且大多为轻度或中度,与研究治疗无关。四个严重的不良事件(全部在头孢他啶阿维巴坦组)被判定为与治疗相关<sup>[9]</sup>。头孢他啶阿维巴坦所致的药物不良反应可累及全身多个器官,刘晓东等<sup>[23]</sup>通过对相关文献以及临床试验的汇总分析结果显示,消化系统排在首位,占57.55%,另外还出现抽搐和定向障碍的个例,可能与其绝大部分以原型肾脏排泄有关,提示肾功能不全患者需要调节剂量。本研究未观测到明显严重不良反应发生,且两组肝肾功能损伤方面无统计学差异。重症患者中腹泻、恶心、神经系统损害等不良反应可能被病情掩盖而不易观察,是否存在以上常见毒副作用以及其他不良事件尚需要进一步研究。

本研究存在一定局限性:①作为回顾性分析存在混杂和偏倚,且样本例数偏少,尚需大规模多中心随机对照研究;②由于缺乏部分患者体外头孢他啶阿维巴坦和多粘菌素B药敏试验、耐药基因检测结果,只能作为经验性用药的参考;③ICU患者通常将头孢他啶阿维巴坦或多粘菌素作为补救性治疗,可能造成相关结果的偏差,需要更进一步的相关研究;④ICU患者病情复杂,往往在合并其他感染、疾病严重程度、病原体易感性等方面存在巨大差异,且根据患者的肾功能不全程度使用不同的抗菌药物剂量或调整剂量会延迟有效治疗的时间,以上因素混杂影响,但结果通常以总体形式呈现,因此难以解释。

总之,作为临床上治疗耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染有效替代方案,头孢他啶阿维巴坦与多粘菌素B均能改善患者最终预后,尽管在临床治愈、细菌清除率、药物不良反应方面二者并无明显差别,但头孢他啶阿维巴坦在即将面临无药可用的困境之下也可作为抗耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染的良好选择,为临床治疗带来新的希望。

#### [参考文献]

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2021年CHINET中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2022,22(5):521-530
- [2] SADER H S, CASTANHEIRA M, DUNCAN L R, et al. Antimicrobial susceptibility of enterobacteriaceae and pseudomonas aeruginosa isolates from united states medical centers stratified by infection type: results from the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) Surveillance Program, 2015-2016[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2018, 92(1):69-74
- [3] BREIJYEH Z, JUBEH B, KARAMAN R. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed[J]. Molecules, 2020, 25(6):1340
- [4] 赵锦锦,张菁. 头孢他啶-阿维巴坦药品说明书[J]. 国外医药(抗生素分册), 2019, 40(2):115-127
- [5] TUMBARELLO M, RAFFAELLI F, GIANNELLA M, et al. Ceftazidime-avibactam use for klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae infections: a retrospective observational multicenter study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9):1664-1676
- [6] SHIELDS R K, NGUYEN M H, CHEN L, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant klebsiella pneumoniae bacteremia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8):e00883-17
- [7] PANG Z, RAUDONIS R, GLICK B R, et al. Antibiotic resistance in pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies[J]. Biotechnol Adv, 2019, 37(1):177-192
- [8] 赵芝静,刘心伟,张小倩,等. 铜绿假单胞菌生物被膜构成成分藻酸盐的相关研究进展[J]. 中国医药, 2020, 15(11):1814-1816
- [9] ALI F A. Association between biofilm formation gene Bla<sub>exoU</sub> and metallo and extend spectrum beta-lactamase production of multidrug resistance pseudomonas aeruginosa in clinical samples[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2022, 25(7):1207-1218
- [10] 李金玲,李文茹,谢小保,等. 铜绿假单胞菌的耐药与异质性耐药研究进展[J]. 工业微生物, 2021, 51(5):58-66
- [11] 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). 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(8):739-752
- [12] LANINI S, IOANNIDIS J, VAIRO F, et al. Non-inferiority versus superiority trial design for new antibiotics in an era of high antimicrobial resistance: the case for post-marketing, adaptive randomised controlled trials[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(12):e444-e451
- [13] CHEN J, LIANG Q, CHEN X, et al. Ceftazidime/Avibactam versus polymyxin B in the challenge of carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa infection[J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:655-667
- [14] TORRES A, ZHONG N, PACHL J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3):285-295
- [15] JORGENSEN S, TRINH T D, ZASOWSKI E J, et al. Real-

- world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(12):z522
- [16] BONINE N G, BERGER A, ALTINCATAL A, et al. Impact of delayed appropriate antibiotic therapy on patient outcomes by antibiotic resistance status from serious gram-negative bacterial infections[J]. *Am J Med Sci*, 2019, 357(2):103-110
- [17] STRICH J R, RICOTTA E, WARNER S, et al. Pharmacoeconomics of Ceftazidime-avibactam use: a retrospective cohort analysis of 210 US hospitals[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(4):611-621
- [18] TSUJI B T, POGUE J M, ZAVASCKI A P, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(1):10-39
- [19] VARDAKAS K Z, MAVROUDIS A D, GEORGIU M, et al. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect*, 2018, 76(4):321-327
- [20] ABDELLATIF S, TRIFI A, DALY F, et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2016, 6(1):26
- [21] SATLIN M J. Languid Uptake of ceftazidime-avibactam for carbapenem-resistant gram-negative infections and continued reliance on polymyxins[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(4):622-625
- [22] STERNBACH N, LEIBOVICI W Y, AVNI T, et al. Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(8):2021-2029
- [23] 刘晓东,张盼盼,于丹,等. 头孢他啶-阿维巴坦药物不良反应的文献分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(16):2504-2506

[收稿日期] 2023-05-09  
(本文编辑:唐震)

(上接第 1149 页)

- functional nanoplatfrom for visual chemo-hyperthermia synergy therapy on metastatic lymph nodes via lymphatic delivery[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1):432-450
- [10] ABBAS A, SAMAN S, SEYED M M Y, et al. The incidence and features of delphian lymph node involvement in patients with papillary thyroid carcinoma[J]. *BMC Surg*, 2022, 22(1):320-325
- [11] MADOKA F, KAORI H, YUKA K. Point-of-care ultrasound in the head and neck region[J]. *J Med Ultrason*, 2022, 49(4):593-600
- [12] ZAKE T, KALERE I, UPMALE-ENGELA S, et al. Plasma levels of Th17-associated cytokines and selenium status in autoimmune thyroid diseases[J]. *Immuninflamm Dis*, 2021, 9(3):792-803

[收稿日期] 2023-02-19  
(本文编辑:唐震)