

产金属 β -内酰胺酶细菌的治疗药物研究进展

符梦瑜, 郑裕彤, 周伟全, 陈秀会*, 叶卫军*

东莞市第八人民医院(东莞市儿童医院) 药学部 东莞市精准药学与药物基础研究重点实验室, 广东 东莞 523000

摘要: 金属 β -内酰胺酶属于 B 类 β -内酰胺酶, 可广泛水解除单环外的其余 β -内酰胺类抗生素。产金属 β -内酰胺酶的菌株常常表现为多重耐药, 增加了临床抗感染治疗的难度。产金属 β -内酰胺酶细菌的治疗药物主要包括基于氨曲南的药物联合治疗、头孢地尔、新型 β -内酰胺酶抑制剂联合治疗和基于传统抗生素类结构研发的新型抗生素。基于此, 概述了产金属 β -内酰胺酶细菌的治疗药物的研究进展, 以期产金属 β -内酰胺酶细菌感染的临床治疗提供参考。

关键词: 产金属 β -内酰胺酶; 多重耐药; 氨曲南; 头孢地尔; β -内酰胺酶抑制剂; 新型抗生素

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)02-0514-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.02.042

Research progress on drugs in treatment of metal-producing β -lactamase bacteria

FU Mengyu, ZHENG Yutong, ZHOU Wei-quan, CHEN Xiuhui, YE Weijun

Dongguan Key Laboratory of Precision Pharmacy and Basic Drug Research, Department of Pharmacy, Dongguan Eighth People's Hospital (Dongguan Children's Hospital), Dongguan 523000, China

Abstract: Metal β -lactamases belong to class B β -lactamases, and can extensively hydrolyze all β -lactam antibiotics except for monocyclic antibiotics. Metal-producing β -lactamase strains often exhibit multiple drug resistance, increasing the difficulty of clinical anti-infection treatment. Drugs in treatment of metal-producing β -lactamase bacteria mainly include combination drug based on amtreonam, cefiderocol, novel drugs β -lactam combination with β -lactamase inhibitors, and newly developed antibiotics based on traditional antibiotic structures. Therefore, this article summarizes research progress on drugs in treatment of metal-producing β -lactamase bacteria, to provide references for clinical treatment of bacterial infections caused by metal-producing β -lactamase bacteria.

Key words: metal-producing β -lactamase; multiple drug resistance; amtreonam; cefiderocol; β -lactamase inhibitor; new antibiotic

β -内酰胺酶是多种细菌产生的、以内酰胺类抗菌药物为底物的降解酶, 是 β -内酰胺类药物耐药的最常见作用机制。金属 β -内酰胺酶属于 B 类 β -内酰胺酶^[1-2], 其活性位点需要金属离子 (通常是 Zn^{2+}) 进行催化作用, 促使 β -内酰胺环的开环水解^[3]。该酶可被金属螯合剂 EDTA 或巯基类化合物所抑制, 但并不能被临床常用的 β -内酰胺酶抑制剂 (如舒巴坦、他唑巴坦、克拉维酸) 抑制^[4-5]。金属 β -内酰胺酶主要在革兰阴性菌中传播, 包括但不限于铜绿假单胞菌^[6]、肺炎克雷伯菌^[7]、不动杆菌属^[8]和其他肠杆菌科细菌^[9]。1 项多中心研究对 161 株产金属 β -内酰胺酶的肠杆菌菌株进行基因鉴定, 发现仅金属 β -

内酰胺酶菌株就占比 10.6%, 大部分菌株携带金属 β -内酰胺酶和 1~3 种超广谱 β -内酰胺酶基因^[10], 提示产金属 β -内酰胺酶的菌株常常表现为多重耐药, 其广泛的耐药性极大地增加了临床抗感染治疗的难度。目前, 产金属 β -内酰胺酶菌株感染患者的治疗药物选择十分有限。金属 β -内酰胺酶可广泛水解除单环外的其余 β -内酰胺类抗生素。金属 β -内酰胺酶不能水解单环 β -内酰胺类抗生素氨曲南, 因此常用的临床治疗方案是以氨曲南为主的联合用药 (如氨曲南联合头孢他啶阿维巴坦) 和头孢地尔单药治疗^[11-12], 但头孢地尔暂未在我国上市。此外, 替加环素和多黏菌素对我国产金属 β -内酰胺酶的

收稿日期: 2023-11-28

基金项目: 东莞市社会发展科技面上项目 (20221800900152)

作者简介: 符梦瑜, 主管药师, 主要从事临床药学研究 (重症医学方向)。E-mail: 117553336@qq.com

*通信作者: 叶卫军, 副主任药师, 主要从事临床药学与药事管理研究。E-mail: yewei jun@ba-hospital.com

陈秀会, 博士, 主要从事临床药理学研究。E-mail: 2318493187@qq.com

菌株也有抗菌活性,以替加环素或多黏菌素为基础的联合治疗也成为可以选择的治疗方案。产金属 β -内酰胺酶菌具有多种临床变异,其感染引起的死亡率为 30%~50%^[13-16]。因此迫切需要寻找新型的临床治疗策略,以对抗产金属 β -内酰胺酶菌株传播带来的公共健康威胁。产金属 β -内酰胺酶细菌的治疗药物主要包括基于氨曲南的药物联合治疗、头孢地尔、新型 β -内酰胺酶抑制剂联合治疗和基于传统抗生素类结构研发的新型抗生素。基于此,本文概述了产金属 β -内酰胺酶细菌的治疗药物的研究进展,以期对产金属 β -内酰胺酶细菌感染的临床治疗提供参考。

1 基于氨曲南的药物联合治疗

传统的单一抗菌药物治疗产金属 β -内酰胺酶细菌感染很容易引起耐药,而抗菌药物联合应用,即同时使用两种或两种以上的抗菌药物,通过作用于多个靶点,从而提高抗菌效果,延缓耐药性的发展,是目前对现有传统抗菌药物再利用的有效方法。氨曲南是一种单环 β -内酰胺类抗生素,对需氧革兰阴性杆菌具有广泛的活性^[17]。在过去,氨曲南主要用于治疗尿路、下呼吸道、腹腔内感染、需氧革兰阴性菌引起的败血症、子宫内膜炎、盆腔蜂窝织炎以及皮肤和软组织感染^[18]。由于产超广谱 β -内酰胺酶和 C 类头孢菌素酶(Amp C)细菌的广泛传播,氨曲南的临床应用受到了极大的限制^[19-20]。近年的研究发现,氨曲南对产金属 β -内酰胺酶菌表现出良好的抗菌活性,这一特性使得氨曲南的临床应用被重新认识^[21]。然而,产金属 β -内酰胺酶菌株也可产生水解氨曲南的超广谱 β -内酰胺酶或 Amp C 型抗原决定簇,这使得氨曲南在近 2/3 的病例中失效^[22]。但是通过联合针对产超广谱 β -内酰胺酶的抗生素,可使氨曲南对产金属 β -内酰胺酶菌株的感染产生明显的治疗作用。

头孢他啶-阿维巴坦现已经被认为是难治性产金属 β -内酰胺酶细菌感染的有效治疗策略,头孢他啶-阿维巴坦(2.5 g, iv, 每 8 小时 1 次,连续输注 3 h)联合氨曲南(2 g, iv, 每 6~8 小时 1 次,尽可能每 6 小时 1 次,连续输注 3 h)具有协同作用,可阻止氨曲南被超广谱 β -内酰胺酶、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶和苯唑西林酶-48 型细菌(OXA-48)酶等 β -内酰胺酶水解,从而提高氨曲南抗金属 β -内酰胺酶活性,对抗产金属 β -内酰胺酶细菌的耐药性^[23-24]。Lee 等^[25]通过微量肉汤稀释法和时间-杀菌曲线法

分析评估了 5 种产超广谱 β -内酰胺酶和金属 β -内酰胺酶的铜绿假单胞菌分离株对单用氨曲南或联合使用其他药物的敏感性,结果显示,5 个分离株对氨曲南、氨曲南-阿维巴坦和头孢他啶-阿维巴坦均不敏感,而氨曲南与头孢他啶-阿维巴坦联合使用可以杀灭测试分离株中 80% 的细菌。此外,Marshall 等^[26]测试了头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南对 21 株产金属 β -内酰胺酶的碳青霉烯耐药肠杆菌(其中有 19 株对氨曲南耐药)的疗效,结果显示头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南对其中的 17 株均表现出较高的体外抑制活性。有意思的是,氨曲南和头孢他啶-阿维巴坦的组合能够逆转产金属 β -内酰胺酶肠杆菌菌株对碳青霉烯类、广谱头孢菌素类的耐药性,头孢他啶-阿维巴坦能抑制 A 类、C 类 β -内酰胺酶和超广谱 β -内酰胺酶,氨曲南联合该药,使氨曲南可“绕过”B 类金属内酰胺酶,不容易受到金属 β -内酰胺酶的水解,可以恢复易感性,从而获得有益的体外研究证据和临床治疗效果。Mojica 等^[27]报告了 1 例产金属 β -内酰胺酶的嗜麦芽假单胞菌感染的肾移植患者,该患者出现持续性菌血症,多种传统抗感染治疗方案均疗效甚微,患者接受了 48 d 的头孢他啶-阿维巴坦(2.5 g, 每 8 小时 1 次)联合氨曲南(2 g, 每 8 小时 1 次)的治疗,临床症状好转,复查血培养呈阴性,在治疗结束后的 113 d 内也未再发生嗜麦芽窄食单胞菌菌血症。在 Larcher 等^[28]进行的 1 项真实世界研究中,头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗 3 例难治性耐药产金属 β -内酰胺酶肺炎克雷菌感染的患者,其中 2 例为多重微生物感染,包括产超广谱 β -内酰胺酶的阴沟肠杆菌和产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌。该研究接受头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗的 3 例患者中 2 人死于血流感染(分别与肺炎和导管相关),另外 1 人肺炎康复。尽管只有少量的病例报告,但美国传染病学会在 2021 年难治耐药性革兰阴性菌治疗指南中仍推荐首选头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南治疗产金属 β -内酰胺酶的耐碳青霉烯类肠杆菌感染^[29]。国家卫生健康委员会抗菌药物临床使用专家委员会也在最近发布的耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染治疗指南中指出,应当将头孢他啶-阿维巴坦联合氨曲南作为产金属 β -内酰胺酶的耐碳青霉烯类肠杆菌感染治疗的首选药物^[30]。

2 头孢地尔

头孢地尔是一种新型的铁载体头孢菌素,能够

克服革兰阴性菌,尤其是碳青霉烯类耐药菌对抗菌药物的多种耐药机制(如膜孔蛋白通道改变、 β -内酰胺酶水解作用、外排泵高表达)^[31-32],因此对多种 β -内酰胺酶具有稳定活性,包括超广谱 β -内酰胺酶和金属 β -内酰胺酶^[33]。这使头孢地尔比碳青霉烯类、 β -内酰胺/ β -内酰胺酶抑制剂联合用药、传统头孢菌素等表现出更强抗菌活性。Karakonstantis 等^[34]指出,头孢地尔能抵抗多种 β -内酰胺酶(包括金属 β -内酰胺酶)的水解,不受膜孔蛋白和外排泵的影响,其他多个研究结果也表明产金属 β -内酰胺酶肠杆菌科分离株对头孢地尔高度敏感^[33, 35]。有研究报告了 1 例患有产金属 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌引起的血流感染的早产新生儿病例,通过给予头孢地尔(负荷剂量 60 mg/kg,维持剂量 40 mg/kg,每 8 小时 1 次)持续治疗 9 d 后,患儿的临床症状和生化指标均得以改善,并且治疗耐受性良好。在开始使用头孢地尔 48 h 后进行血培养结果显示为阴性,这个病例报告提示头孢地尔在治疗产金属 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌感染方面的潜在优势效果^[36]。尽管目前的临床研究证据较少,但头孢地尔(2 g, iv, 每 8 小时 1 次,输注大于 3 h,疗程 7~14 d,或依患者病情适当延长)可成为产金属 β -内酰胺酶的多重耐药铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等细菌治疗的一种替代方案^[37]。

3 新型 β -内酰胺酶抑制剂联合治疗

由于产金属 β -内酰胺酶菌株对传统抗生素的耐药性,大多数抗生素在治疗产金属 β -内酰胺酶细菌引起的感染时效果不佳。 β -内酰胺酶抑制剂是临床治疗产 β -内酰胺酶细菌感染的关键,传统的 β -内酰胺酶抑制剂,如克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦,对许多 A 类 β -内酰胺酶有效,但不能有效抑制金属 β -内酰胺酶。随着药物研究的不断发展,近几年研发出来一些新型 β -内酰胺酶抑制剂,对于产金属 β -内酰胺酶的细菌感染治疗研究目前主要关注新型 β -内酰胺酶抑制剂联合 β -内酰胺类药物(如青霉素、头孢菌素或碳青霉烯类)的疗效评估,通过联合使用作用于不同靶点或发挥不同作用机制,目的在于提高药物治疗效果,减少耐药性的发生。

3.1 氨曲南联合新型 β -内酰胺酶抑制剂

新型 β -内酰胺酶抑制剂的作用机制是通过抑制 β -内酰胺酶的活性,从而增强其对细菌感染的治疗作用。目前氨曲南联合新型 β -内酰胺酶抑制剂的使用已成为产金属 β -内酰胺酶细菌治疗的主要选

择。齐德巴坦、那库巴坦不仅具有抑制 β -内酰胺酶的活性,还会选择性地与高亲和力的革兰阴性菌的青霉素结合蛋白 2 结合,以及增强 β -内酰胺与青霉素结合蛋白 3 的结合,这些多重药理作用机制使得其对产金属 β -内酰胺酶的革兰阴性杆菌发挥较强的抑制作用,研究发现氨曲南与齐德巴坦/那库巴坦联合使用能对产金属 β -内酰胺酶肠杆菌分离株具有非常好的体外抑制活性,而氨曲南和齐德巴坦联合使用是最佳选择^[38]。此外,有研究比较了氨曲南分别联合阿维巴坦、瑞莱巴坦、齐德巴坦、他尼硼巴坦、法硼巴坦、enmetazobactam 6 种新型 β -内酰胺酶抑制剂对产金属 β -内酰胺酶肠杆菌的体外抗菌活性,研究结果提示这 6 种组合对产金属 β -内酰胺酶肠杆菌均具有较强的抗菌活性,其中氨曲南联合阿维巴坦的抗菌活性最强^[39]。

阿维巴坦也是近年开发的一种新型 β -内酰胺酶抑制剂,研究表明氨曲南-阿维巴坦联合使用是治疗产金属 β -内酰胺酶细菌感染的主要候选方案^[40]。有研究发现其可有效抑制产 A 类、C 类和 D 类内酰胺酶病原体^[41]。尽管阿维巴坦本身对金属 β -内酰胺酶无效,但与氨曲南联合使用可阻止氨曲南被其他 β -内酰胺酶(如超广谱 β -内酰胺酶、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶和 OXA-48)水解,从而提高氨曲南抗金属 β -内酰胺酶的活性^[42]。Zhang 等^[10]评估了氨曲南-阿维巴坦对多种产金属 β -内酰胺酶肠杆菌(包括大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌)和携带超广谱 β -内酰胺酶的产金属 β -内酰胺酶肠杆菌分离株的抗菌活性,结果显示,无论产金属 β -内酰胺酶肠杆菌分离株的来源如何(呼吸道、尿路、血液培养、腹腔内和伤口样本),氨曲南-阿维巴坦均具有优异的抗菌活性。Lin 等^[43]评估了产 KPC-2 的肺炎克雷伯菌(KPC-KP)和产新德里金属 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌(NDM-KP)对常见抗生素的耐药性,结果显示 KPC-KP 和 NDM-KP 对大环内酯类和喹诺酮类抗生素耐药,但氨曲南-阿维巴坦对 KPC-KP 和 NDM-KP 的 90%抑菌浓度(MIC₉₀)分别为 4、2 μ g/mL,具有较高的敏感性。虽然目前我国关于氨曲南-阿维巴坦对产金属 β -内酰胺酶肠杆菌的药敏研究的报道较少,但现有的研究结果表明超过 95%的产金属 β -内酰胺酶肠杆菌对氨曲南-阿维巴坦组合药物敏感^[42, 44-45],这为我国产金属 β -内酰胺酶肠杆菌感染提供一种新的治疗方案。目前,氨曲南-阿维巴坦用于治疗产金属 β -内酰胺酶的革兰阴性菌引

发的严重感染的 3 期临床试验正在进行中, 期待研究结果能为氨曲南-阿维巴坦的应用提供更多的临床证据。

3.2 头孢吡肟联合新型 β -内酰胺酶抑制剂

除氨曲南联合治疗外, 目前也有很多学者对头孢吡肟与新型 β -内酰胺酶抑制剂的联合治疗进行了探究。他尼硼巴坦是一种新开发的双环硼酸酯 β -内酰胺酶抑制剂, 可直接抑制碳青霉烯类耐药肠杆菌和铜绿假单胞菌中的 A、B、C 和 D 4 类 Ambler β -内酰胺酶^[46]。Meletiadis 等^[47]探究了头孢吡肟联合他尼硼巴坦对产金属 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的体外活性, 结果显示, 产金属 β -内酰胺酶分离株对头孢吡肟/他尼硼巴坦的耐药性明显降低。与产金属 β -内酰胺酶铜绿假单胞菌相比, 在产金属 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌菌株中他尼硼巴坦降低头孢吡肟 MIC 值的幅度更大。3 项研究探究了头孢吡肟/齐德巴坦在产金属 β -内酰胺酶肠杆菌和肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性, 结果均表现出该药物组合的协同杀菌作用^[48-50]。

3.3 碳青霉烯类药物联合新型 β -内酰胺酶抑制剂

金属 β -内酰胺酶在体外可以很容易地水解碳青霉烯类, 即传统的碳青霉烯类药物对此类细菌几乎没有作用。目前碳青霉烯类药物联合新型 β -内酰胺酶抑制剂是临床治疗主要的关注方向。研究表明美罗培南联合他尼硼巴坦作为一种新型药物组合, 对于产金属 β -内酰胺酶铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌分离株的活性优于临床实践常用的一系列抗菌药物(哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、替加环素、头孢洛扎他唑巴坦、头孢哌酮他唑巴坦等)^[47]。氨曲南、美罗培南和另一种新型 β -内酰胺酶抑制剂法硼巴坦的联用对氨曲南耐药的产金属 β -内酰胺酶肠杆菌均表现出协同抗菌作用, 其活性与氨曲南-头孢他啶阿维巴坦相似^[24]。亚胺培南雷利巴坦可以抑制 KPC-2、A 类和 C 类 β -内酰胺酶, 其与氨曲南的联合使用已被证明对部分产金属 β -内酰胺酶的铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌表现出协同作用, 可以增强氨曲南的抗菌活性^[51-52]。亚胺培南-西拉司丁联合瑞莱巴坦也是一种有潜力的药物组合。Yu 等^[53]研究发现亚胺培南西拉司丁联合瑞莱巴坦对头孢他啶-阿维巴坦耐药的肺炎克雷伯菌也具有高度的敏感性。应当指出的是, 美罗培南联合新型 β -内酰胺酶抑制剂的疗效还处于探索阶段, 相关的报道较少, 还需要有力的临床证据充分评估其抗金属

β -内酰胺酶活性。

4 基于传统抗生素类研发的新型抗生素

4.1 氨基糖苷类

普拉唑霉素是一种新型氨基糖苷类抗生素, 基于其结构特点, 可免于被氨基糖苷修饰酶水解而失去杀菌作用。Serio 等^[54]研究报告了普拉唑霉素对 75%以上的产金属 β -内酰胺酶的碳青霉烯类耐药肠杆菌表现出明显的抗菌活性。Karakonstantis 等^[34]研究表明, 普拉唑霉素对 42%产金属 β -内酰胺酶的(包含产 16S rRNA 甲基转移酶)碳青霉烯类耐药肠杆菌具有活性。因此, 在药敏结果为敏感时, 普拉唑霉素也是一种临床可以选择的治疗方案。

4.2 四环素类

替加环素是一种半合成的甘氨酸环素, 来源于米诺环素, 对四环素耐药的革兰阴性菌也具有活性。这些病原体由于外排泵和核糖体保护机制而难以治疗。此外, 其他抗菌药物耐药的病原体对替加环素无交叉耐药, 替加环素有望用于治疗产碳青霉烯酶的肠杆菌分离株引起的感染^[55]。Safari 等^[56]检测了 70 例产金属 β -内酰胺酶的鲍曼不动杆菌的抗生素敏感性, 其中 84%~99%的分离株对美罗培南、亚胺培南、阿米卡星、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦和头孢噻肟耐药, 但未观察到对替加环素的耐药分离株。替加环素也是治疗耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染的重要选择之一^[57]。1 项回顾性研究表明, 以替加环素(iv, MIC $\leq$ 4 mg/L 时, 首剂 100 mg, 之后每 12 小时 50 mg)为基础的联合治疗能显著改善患者住院死亡率和抗感染治疗失败率^[58]。

依拉环素是一种新型、全合成的氟四环素类抗生素, 对许多常见的革兰阴性菌具有活性, 包括对碳青霉烯类、头孢菌素类、氟喹诺酮类等耐药性的肠杆菌科细菌和其他多重耐药菌株。在 1 项针对碳青霉烯耐药肠杆菌分离株的抗菌药物活性测试中, 依拉环素的抗菌活性比替加环素强^[59]。依拉环素在治疗革兰阴性菌中(1 mg/kg, iv, 每 12 小时 1 次), 不受到 β -内酰胺酶(超广谱 β -内酰胺酶、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶、Amp C、OXA-48/23、维罗纳整合子编码的金属 β -内酰胺酶、金属蛋白酶、亚胺培南耐药假单胞菌)存在或类型的影响^[60], 由此说明新型的氟四环素类抗生素对金属 β -内酰胺酶的抑制活性比传统的四环素类更具优势。

4.3 多黏菌素类

“老药”多黏菌素类抗生素近年来重新用于

治疗产金属 β -内酰胺酶革兰阴性耐药菌^[61], 但其对肾脏等不良反应限制了临床广泛应用^[62]。多黏菌素类药物抗菌机制为与脂多糖分子脂质结合, 破坏细菌外膜的稳定性。1 项国内的调查结果显示, 在对碳青霉烯类耐药微生物血流感染的活性检测中, 多黏菌素 B 的耐药率小于 5%。同样, 在 160 例对产金属 β -内酰胺酶铜绿假单胞菌分离株的抗菌药敏感性检测中, 黏菌素和多黏菌素均表现出了 100% 的敏感性^[63]。这些结果使得在面临革兰阴性“超级细菌”时, 多黏菌素仍是一道重要的防线^[64]。

4.4 磷霉素

磷霉素是另外一种较老的抗生素, 通过抑制细菌细胞壁合成的关键酶(葡萄糖-3-磷酸异构酶)来发挥其抗菌作用, 由于其对广谱多重耐药生物的活性, 最近使用有所增加。磷霉素在体外对产金属 β -内酰胺酶肠杆菌也可表现出较高的抗菌敏感性^[65]。Jahan 等^[66]使用 E 试验最小抑菌浓度和时间-杀伤试验法探究了磷霉素联合美罗培南对 20 种产金属 β -内酰胺酶铜绿假单胞菌(100%美罗培南耐药和 20% 磷霉素耐药)的活性, 结果显示, 磷霉素可以与美罗培南起协同作用。Albiero 等^[67]研究同样证明了这点, 这种组合对和产金属 β -内酰胺酶铜绿假单胞菌和多重耐药菌株引起的感染具有潜在的疗效。

5 结语与展望

产金属 β -内酰胺酶的革兰阴性菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性, 对全球公共卫生产生了威胁。近年来, 头孢他啶-阿维巴坦、头孢地尔、新型四环素衍生物和新型 β -内酰胺酶抑制剂的组合等新型治疗方法被不断提出。一系列的研究结果表明新型抗生素与传统抗菌药物联合使用比单独使用两者中任何一种药物都更有效, 并有望缓解细菌耐药问题。但在体内的研究数据还较缺乏。如何让新的治疗药物组合和新型的 β -内酰胺酶抑制剂“走出”实验室, 切实可行地应用到临床治疗中, 还需要研究者们继续深入探索。此外, 发现高选择性、高活性、良好药理特性的新型 β -内酰胺酶抑制剂是未来药物开发的主要方向。笔者认为, 针对新型 β -内酰胺酶抑制剂的研究可重点关注以下方向: (1) 筛选和验证高特异性的新型 β -内酰胺酶抑制剂; (2) 新型制剂(如纳米制剂)在降低抑制剂的毒性和提高活性方面具有很重要的作用, 后续研究可关注新型制剂的开发; (3) 设计临床试验策略时应纳入不同新型 β -内酰胺酶抑制剂和(或)传统抗感染药物的

联合治疗效果评价; (4) 通过基因检测筛选针对不同药物组合的潜在获益患者亚群。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ju L C, Cheng Z, Fast W, *et al.* The continuing challenge of metallo-beta-lactamase inhibition: Mechanism matters [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(7): 635-647.
- [2] Tooke C L, Hinchliffe P, Bragginton E C, *et al.* beta-Lactamases and beta-lactamase inhibitors in the 21st century [J]. *J Mol Biol*, 2019, 431(18): 3472-3500.
- [3] Bebrone C. Metallo-beta-lactamases (classification, activity, genetic organization, structure, zinc coordination) and their superfamily [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 74(12): 1686-1701.
- [4] Van Duin D, Lok J J, Earley M, *et al.* Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(2): 163-171.
- [5] Bush K, Jacoby G A. Updated functional classification of beta-lactamases [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(3): 969-976.
- [6] Juan C, Beceiro A, Gutiérrez O, *et al.* Characterization of the new metallo-beta-lactamase VIM-13 and its integron-borne gene from a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate in Spain [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(10): 3589-3596.
- [7] Liao W, Liu Y, Zhang W. Virulence evolution, molecular mechanisms of resistance and prevalence of ST11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China: A review over the last 10 years [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 23: 174-180.
- [8] Chang Y Y, Yang Y S, Wu S L, *et al.* Comparison of cefepime-cefpime and carbapenem therapy for acinetobacter bloodstream infection in a multicenter study [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(6): e02392-19.
- [9] Potter R F, D'Souza A W, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Drug resistance updates: reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy [J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 29: 30-46.
- [10] Zhang B, Zhu Z, Jia W, *et al.* In vitro activity of aztreonam-avibactam against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae-A multicenter study in China [J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 97: 11-18.
- [11] Zhanel G G, Golden A R, Zelenitsky S, *et al.* Cefiderocol: A siderophore cephalosporin with activity against carbapenem-resistant and multidrug-resistant Gram-

- negative bacilli [J]. *Drugs*, 2019, 79(3): 271-289.
- [12] Abdul-Mutakabbir J C, Alosaimy S, Morrisette T, *et al.* Cefiderocol: A novel siderophore cephalosporin against multidrug-resistant Gram-negative pathogens [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(12): 1228-1247.
- [13] Snyder B M, Montague B T, Anandan S, *et al.* Risk factors and epidemiologic predictors of blood stream infections with New Delhi Metallo- β -lactamase (NDM-1) producing Enterobacteriaceae [J]. *Epidemiol Infect*, 2019, 147: e137.
- [14] Daikos G L, Petrikos P, Psychogiou M, *et al.* Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- β -lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(5): 1868-1873.
- [15] Daikos G L, Karabinis A, Paramythiotou E, *et al.* VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: Analysis of 28 cases [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 29(4): 471-473.
- [16] De Jager P, Chirwa T, Naidoo S, *et al.* Nosocomial outbreak of New Delhi metallo- β -lactamase-1-producing gram-negative bacteria in South Africa: A case-control study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123337.
- [17] Morroni G, Bressan R, Fioriti S, *et al.* Antimicrobial activity of aztreonam in combination with old and new β -lactamase inhibitors against MBL and ESBL co-producing Gram-negative clinical isolates: Possible options for the treatment of complicated infections [J]. *Antibiotics* (Basel), 2021, 10(11): 1341.
- [18] Neu H C. Aztreonam activity, pharmacology, and clinical uses [J]. *Am J Med*, 1990, 88(3C): 2S-6S, 38S-42S.
- [19] Bassetti M, Giacobbe D R, Castaldo N, *et al.* Role of new antibiotics in extended-spectrum β -lactamase-, AmpC-infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2021, 34(6): 748-755.
- [20] Bader M S, Loeb M, Brooks A A. An update on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(2): 242-258.
- [21] Ramsey C, MacGowan A P. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(10): 2704-2712.
- [22] Tan X, Kim H S, Baugh K, *et al.* Therapeutic options for metallo- β -lactamase-producing enterobacterales [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 125-142.
- [23] Bhattacharya S. Are we looking towards an early demise of ceftazidime/avibactam (CAZ/AVI) as an antibiotic? [J]. *Indian J Med Microbiol*, 2023, 46: 100472.
- [24] Biagi M, Wu T, Lee M, *et al.* Searching for the optimal treatment for metallo- and serine- β -lactamase producing Enterobacteriaceae: Aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam or meropenem-vaborbactam [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(12): e01426-19.
- [25] Lee M, Abbey T, Biagi M, *et al.* Activity of aztreonam in combination with ceftazidime-avibactam against serine- and metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 99(1): 115227.
- [26] Marshall S, Hujer A M, Rojas L J, *et al.* Can ceftazidime-avibactam and aztreonam overcome β -lactam resistance conferred by metallo- β -lactamases in Enterobacteriaceae? [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(4): e02243-16.
- [27] Mojica M F, Ouellette C P, Leber A, *et al.* Successful treatment of bloodstream infection due to metallo- β -lactamase-producing *Stenotrophomonas maltophilia* in a renal transplant patient [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(9): 5130-5134.
- [28] Larcher R, Laffont-Lozes P, Roger C, *et al.* Last resort β -lactam antibiotics for treatment of New-Delhi metallo- β -lactamase producing Enterobacterales and other difficult-to-treat resistance in Gram-negative bacteria: A real-life study [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 1048633.
- [29] Tamma P D, Aitken S L, Bonomo R A, *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidance on the treatment of extended-spectrum β -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): e169-e183.
- [30] Zeng M, Xia J, Zong Z, *et al.* Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56(4): 653-671.
- [31] Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: Discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 69(Suppl 7): S538-S543.
- [32] McCreary E K, Heil E L, Tamma P D. New perspectives on antimicrobial agents: Cefiderocol [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(8): e217120.
- [33] Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, *et al.* Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): A randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021,

- 21(2): 226-240.
- [34] Karakostas S, Kritsotakis E I, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: An approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems [J]. *Infection*, 2020, 48(6): 835-851.
- [35] Huang Y S, Chen P Y, Chou P C, et al. In vitro activities and inoculum effects of cefiderocol and aztreonam-avibactam against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(3): e56923.
- [36] Monari C, Spagnuolo F, Pisaturo M, et al. Bloodstream infection due to a VIM-metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* treated with cefiderocol in a preterm newborn [J]. *Infect Dis Ther*, 2023, 12(2): 727-734.
- [37] Falcone M, Tiseo G, Nicastro M, et al. Cefiderocol as rescue therapy for *Acinetobacter baumannii* and other carbapenem-resistant Gram-negative infections in intensive care unit patients [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11): 2021-2024.
- [38] Le Terrier C, Nordmann P, Poirel L. In vitro activity of aztreonam in combination with newly developed β -lactamase inhibitors against MDR Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo- β -lactamases [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 78(1): 101-107.
- [39] Vazquez-Ucha J C, Alonso-Garcia I, Guijarro-Sanchez P, et al. Activity of aztreonam in combination with novel beta-lactamase inhibitors against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacterales from Spain [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61(4):106738.
- [40] Crandon J L, Nicolau D P. Human simulated studies of aztreonam and aztreonam-avibactam to evaluate activity against challenging Gram-negative organisms, including metallo-beta-lactamase producers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(7): 3299-3306.
- [41] Das S, Li J, Riccobene T, et al. Dose selection and validation for ceftazidime-avibactam in adults with complicated intra-abdominal infections, complicated urinary tract infections, and nosocomial Pneumonia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(4): e02187-18.
- [42] Mauri C, Maraolo A E, Di Bella S, et al. The revival of aztreonam in combination with avibactam against metallo-beta-lactamase-producing Gram-negatives: A systematic review of in vitro studies and clinical cases [J]. *Antibiotics* (Basel), 2021, 10(8): 1012.
- [43] Lin L, Xiao X, Wang X, et al. In vitro antimicrobial susceptibility differences between carbapenem-resistant KPC-2-producing and NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* in a teaching hospital in Northeast China [J]. *Microb Drug Resist*, 2020, 26(2): 94-99.
- [44] Huang Y S, Chen P Y, Chou P C, et al. In vitro activities and inoculum effects of cefiderocol and aztreonam-avibactam against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(3): e56923.
- [45] Zou H, Xiong S J, Lin Q X, et al. CP-CRE/non-CP-CRE stratification and CRE resistance mechanism determination help in better managing CRE bacteremia using ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam [J]. *Infect Drug Resist*, 2019, 12: 3017-3027.
- [46] Bush K, Bradford P A. Interplay between beta-lactamases and new beta-lactamase inhibitors [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(5): 295-306.
- [47] Meletiadis J, Paranos P, Georgiou P C, et al. In vitro comparative activity of the new beta-lactamase inhibitor taniborbactam with cefepime or meropenem against *Klebsiella pneumoniae* and cefepime against *Pseudomonas aeruginosa* metallo-beta-lactamase-producing clinical isolates [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 58(5): 106440.
- [48] Moya B, Barcelo I M, Cabot G, et al. In vitro and in vivo activities of beta-lactams in combination with the novel beta-lactam enhancers zidebactam and WCK 5153 against multidrug-resistant metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(5): e00128-19.
- [49] Lepak A J, Zhao M, Andes D R. WCK 5222 (cefepime/zidebactam) pharmacodynamic target analysis against metallo-beta-lactamase producing Enterobacteriaceae in the neutropenic mouse pneumonia model [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(12): e01648-19.
- [50] Livermore D M, Mushtaq S, Warner M, et al. In vitro activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222) against Gram-negative bacteria [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(5): 1373-1385.
- [51] Maraki S, Mavromanolaki V E, Moraitis P, et al. Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, and imipenem-relebactam in combination with aztreonam against multidrug-resistant, metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021, 40(8): 1755-1759.
- [52] O'Donnell J N, Putra V, Belfiore G M, et al. In vitro activity of imipenem/relebactam plus aztreonam against metallo-beta-lactamase-producing, OprD-deficient *Pseudomonas aeruginosa* with varying levels of Pseudomonas-derived cephalosporinase production [J]. *Int J Antimicrob Agents*,

- 2022, 59(6): 106595.
- [53] Yu W, Luo Q, Shen P, *et al.* New options for bloodstream infections caused by colistin- or ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 58(6): 106458.
- [54] Serio A W, Keepers T, Krause K M. Plazomicin is active against metallo-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(4): ofz123.
- [55] Kumar S, Bandyopadhyay M, Mondal S, *et al.* Tigecycline activity against metallo-beta-lactamase-producing bacteria [J]. *Avicenna J Med*, 2013, 3(4): 92-96.
- [56] Safari M, Saidijam M, Bahador A, *et al.* High prevalence of multidrug resistance and metallo-beta-lactamase (MbetaL) producing *Acinetobacter baumannii* isolated from patients in ICU wards, Hamadan, Iran [J]. *J Res Health Sci*, 2013, 13(2): 162-167.
- [57] Karampatakis T, Tsergouli K, Behzadi P. Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: Virulence factors, molecular epidemiology and latest updates in treatment options [J]. *Antibiotics* (Basel), 2023, 12(2): 234.
- [58] Wang X, Wang Q, Cao B, *et al.* Retrospective observational study from a Chinese Network of the impact of combination therapy versus monotherapy on mortality from carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63(1): e01511-18.
- [59] Zhang Y, Lin X, Bush K. *In vitro* susceptibility of beta-lactamase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) to eravacycline [J]. *J Antibiot* (Tokyo), 2016, 69(8): 600-604.
- [60] Alosaimy S, Abdul-Mutakabbir J C, Kebriaei R, *et al.* Evaluation of eravacycline: A novel fluorocycline [J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(3): 221-238.
- [61] Charan J, Mulla S, Ryavanki S, *et al.* New Delhi metallo-beta lactamase-1 containing Enterobacteriaceae: Origin, diagnosis, treatment and public health concern [J]. *Pan Afr Med J*, 2012, 11: 22.
- [62] Falcone M, Daikos G L, Tiseo G, *et al.* Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(11): 1871-1878.
- [63] Azimi A, Peymani A, Pour P K. Phenotypic and molecular detection of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with burns in Tehran, Iran [J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2018, 51(5): 610-615.
- [64] Lu J, Han M, Yu H H, *et al.* Lipid A modification and metabolic adaptation in polymyxin-resistant, New Delhi metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Microbiol Spectr*, 2023: e85223.
- [65] Afridi F I, Sani A I, Khan R, *et al.* Increasing frequency of New Delhi metallo-beta-lactamase and *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase resistant genes in a set of population of Karachi [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2023, 33(1): 59-65.
- [66] Jahan S, Davis H, Ashcraft D S, *et al.* Evaluation of the *in vitro* interaction of fosfomycin and meropenem against metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* using Etest and time-kill assay [J]. *J Investig Med*, 2021, 69(2): 371-376.
- [67] Albiero J, Mazucheli J, Barros J, *et al.* Pharmacodynamic attainment of the synergism of meropenem and fosfomycin combination against *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamase [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(6): e00126-19.

[责任编辑 解学星]