

· 标准与规范 ·

碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌感染诊治指南 (2026 版)

中华医学会细菌感染与耐药防治分会 中国医药教育协会感染性疾病专业委员会

通信作者:俞云松,浙江省人民医院感染病科,杭州 310014,Email: yvys119@163.com;

王明贵,复旦大学附属华山医院抗生素研究所,上海 200040,Email: mgwang@fudan.

edu.cn;邱海波,东南大学附属中大医院重症医学科,南京 210009,Email: haiboq2000@163.com

【摘要】 碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)是医院获得性感染的重要病原体,尤其多见于结构性肺病、长期住院或曾接受广谱抗菌药物治疗的患者。CRPA 常表现为多重耐药,易导致治疗困难与不良预后。为规范我国 CRPA 感染的临床管理,提升诊治的标准化与精准化水平,中华医学会细菌感染与耐药防治分会、中国医药教育协会感染性疾病专业委员会组织多学科专家,遵循国际指南制订规范与推荐分级的评估、制订与评价方法制订了本指南。本指南系统聚焦并回答了 10 个关键的临床问题,涵盖诊断与治疗的核心环节,主要包括:碳青霉烯酶表型或基因型检测的临床应用价值;联合药敏试验的必要性与方法;治疗过程中基于最低抑菌浓度监测的方案调整;药物浓度监测在优化给药方案中的作用;多黏菌素类药物单药与联合治疗的疗效比较;慢性肺部 CRPA 感染的治疗指征与策略,吸入抗菌药物及阿奇霉素的临床应用;急性肺部感染中静脉联合雾化吸入治疗的地位;中枢神经系统感染时静脉联合鞘内或脑室内给药的治疗建议以及针对重症 CRPA 感染的联合治疗策略等。本指南旨在为各级医疗机构临床医师提供基于当前证据的实践指导,强调以精准检测为前提、以患者个体情况为基础的个体化综合治疗,以期改善 CRPA 感染患者的临床结局,并促进抗菌药物的合理使用。

【关键词】 假单胞菌,铜绿;表型检测;联合药敏试验;血药浓度监测;指南;诊断;治疗

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC2307100);四大慢病重大专项(2025ZD0549000);浙江省领雁项目(2023C03068)

实践指南注册:国际指南协作网(本指南注册网址: <https://guidelines.ebmportal.com/tanqingmeixinaiyaotonglujianbaojunranranzhizhinan>)

Guidelines for the diagnosis and treatment of carbapenem-resistant *pseudomonas aeruginosa* infection(2026 edition)

Branch of Bacterial Infection and Drug Resistance Prevention of Chinese Medical Association; Infectious Diseases Specialty Committee, China Medicine Education Association

Corresponding authors: Yu Yunsong, Department of Infectious Disease, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China, Email: yvys119@163.com; Wang Minggui, Institute of Antibiotics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China, Email: mgwang@fudan.edu.cn; Qiu Haibo, Department of Critical Care Medicine, Zhongda Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing 210009, China, Email: haiboq2000@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250721-01803

收稿日期 2025-07-21 本文编辑 陈莹

引用本文:中华医学会细菌感染与耐药防治分会,中国医药教育协会感染性疾病专业委员会.碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌感染诊治指南(2026版)[J].中华医学杂志,2026,106(7):601-617.DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20250721-01803.



【Abstract】 Carbapenem resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) is an important pathogen of hospital acquired infections, especially in patients with chronic lung disease, long-term hospitalization, or those who have received broad-spectrum antibiotic treatment. CRPA often manifests as multidrug resistance, which can lead to difficult treatment and poor prognosis. In order to standardize the clinical management of CRPA infection in China and improve the standardization and accuracy of diagnosis and treatment, the Branch of Bacterial Infection and Drug Resistance Prevention of the Chinese Medical Association and the Infectious Diseases Specialty Committee of the Chinese Medical Education Association organized multidisciplinary experts to formulate norms and grading of recommendations, assessment, development, and evaluation methods in accordance with international guidelines. This guidance systematically focuses on and answers 10 key clinical questions, covering the core aspects of diagnosis and treatment, mainly including: the clinical application value of carbapenemases phenotype or genotype detection, the necessity and methods of combined drug susceptibility testing, adjustment of the treatment plan based on monitoring the minimum inhibitory concentration during the treatment process, the role of drug concentration monitoring in optimizing dosing regimens, comparison of the efficacy of polymyxin monotherapy and combination therapy, the treatment indications and strategies for chronic pulmonary CRPA infection, the clinical application of inhaled antibiotics and azithromycin, the role of intravenous combined nebulization inhalation therapy in acute pulmonary infections, recommendations for the treatment of central nervous system infections with intravenous combined intrathecal/intraventricular administration, and combined treatment strategies for severe CRPA infections. This guideline aims to provide practical guidance for clinical physicians based on current evidence, emphasizing individualized comprehensive treatment based on precise detection and individual patient conditions, in order to improve the clinical outcomes of CRPA infected patients and promote the rational use of antibiotics.

【Key words】 *Pseudomonas aeruginosa*; Phenotype detection; Combination antimicrobial susceptibility testing; Therapeutic drug monitoring; Guideline; Diagnosis; Treatment

Fund program: National Key Research and Development Program (2023YFC2307100); Noncommunicable Chronic Disease-National Science and Technology Major Project (2025ZD0549000); Leading Geese Plan in Zhejiang Province (2023C03068)

Practice guideline registration: Guidelines International Network (Registration website of this guidance: <https://guidelines.ebmportal.com/tanqingmeixinaiyatonglujiadanbaojunganranzhenzhizhinan>)

碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)是指对碳青霉烯类抗生素耐药的铜绿假单胞菌;难治性耐药铜绿假单胞菌(DTRPA)是指对哌拉西林-他唑巴坦、头孢他啶、头孢吡肟、氨基曲南、亚胺培南、美罗培南、左氧氟沙星和环丙沙星均耐药的铜绿假单胞菌,CRPA包含DTRPA^[1]。CRPA是医院获得性感染的重要病原体之一,可引起严重的感染,及时有效地诊治至关重要,实体器官移植受者是碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的高危人群,其治疗已成为临床上面临的巨大挑战^[2]。CRPA的检测需要专业的实验室设备和经验丰富的技术人员。治疗CRPA和DTRPA感染的难点在于寻找有效的治疗方案,CRPA呈多重耐药的使治疗选择较为有限,常常需使用较高的药物剂量或联合用药治疗,患者可能出现更多的不良反应。因此,制订CRPA感染临床管理的循证医学指南是应对此类感染挑战的重要举措之一。指南的制订可促进临床实践的规范化,

明确诊断标准、治疗原则和感染控制策略,减少治疗误区和不必要的抗菌药物使用,降低耐药性的发展和感染的传播风险。

一、指南制订流程和方法学

(一)指南制订流程

本指南严格按照美国国立医学研究院提出的循证临床指南原则进行制订。遵循了WHO指南制作流程,应用了推荐分级的评估、制订与评价(GRADE)方法,全面考虑循证医学证据,系统性地评价证据把握度并对推荐意见的强度进行分级。每一条推荐意见均有详细的循证,并提供决策依据和考量因素,从而更有利于指南发布后的实际应用和推广。指南推荐专家组成员的遴选、组成、利益冲突管理、外部审查和组织批准等均遵循中华医学会细菌感染与耐药防治分会、中国医药教育协会感染疾病专业委员会、国家卫生健康委抗菌药物临床应用与耐药评价专家委员会的政策和程序。本指

南于 2023 年 2 月启动,2023 年 12 月指南制订组的临床专家多次通过视频会议的方式审阅和讨论了证据概况并讨论形成了初步的推荐意见,初稿于 2025 年 2 月形成。在此基础上,开展了一轮系统性问卷调查、多轮针对性修改以及 1 次线上稿件讨论会进行深入研讨,最终于 2025 年 7 月定稿。

(二)指南编写目的与目标人群

本部指南的目的是对 CRPA 感染的临床管理提供指导,其使用者是我国各级医疗机构的临床医师,应用人群为 CRPA 感染的患者。

(三)指南制订发起机构与专家组成员

本指南发起机构为中华医学会细菌感染与耐药防治分会及中国医药教育协会感染性疾病专业委员会。指南制订专家组成员由全国各地的多学科领域专家组成,涵盖感染病学、呼吸与危重症医学、血液病学、重症医学、儿科学、临床微生物和临床药理学等学科。指南方法学团队包括 GRADE 方法学家、系统评价员及信息科学家。

(四)临床问题和结局指标的选择

指南制订专家组首先针对 CRPA 感染的诊断和治疗遇到的临床问题进行了多轮开放式讨论,每一位专家提出重要且普遍的临床问题,形成指南关键问题资料库。继而由方法学团队应用问卷星(<http://www.wjx.cn>)邀请指南制订专家组对问题的相对重要性进行投票。每个临床问题的重要程度设为 1~9 分(分值越高越重要),以此方式遴选出 10 个重要且普遍的临床问题纳入指南。用同样的评分和投票方式对每一个临床问题下的结局指标进行了分类,遴选出三类结局指标,即关键结局、重要结局和一般结局。其中,关键结局是指指南制订专家组形成推荐意见时的主要参考指标。

(五)利益冲突审查与管理

所有专家组成员报告了个人潜在的利益冲突,包括财务和专业相关的利益冲突。指南工作组审核了提交的信息,确认所有临床推荐专家组成员均签署利益冲突声明,未接受与本指南相关的药企资助,包括财务和专业相关的利益冲突,并获得了全程参与指南制订的批准。

(六)证据整合方法

1. 文献检索:本指南的证据整合团队以每个临床问题为检索单元,对相关临床研究证据进行了系统和全面的检索。尤其重视中国的相关研究证据,以确保纳入的研究证据对中国临床实践的适用性。检索范围涵盖中国知网、万方数据库、中国生物医学

文献数据库、维普数据库、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library、Emcare、Epistemonikos 数据库和 Academic Search Premier。中文检索词包括:“碳青霉烯”“铜绿假单胞菌”“耐多药”“药物监测”“阿奇霉素”“吸入”“神经系统感染”“随机”“系统评价”。英文检索词包括:“carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa”“carbapenem non-susceptible”“multidrug resistant”“gram-negative bacterial infections”“drug monitoring”“azithromycin”“inhalation”“neuroinflammatory diseases”“controlled clinical trials”“systematic reviews”,检索的时间为自建库至 2025 年 2 月 11 日。

2. 文献筛查、数据提取与偏倚风险评价:文献筛查、数据提取与偏倚风险评价均由指南专家组与方法学团队合作完成。由 8 名评价员分 4 组进行两轮独立筛查(初筛与全文复筛),分歧由第三人仲裁。文献纳入标准:(1)铜绿假单胞菌感染患者;(2)研究设计类型为系统综述、随机对照试验(RCT)及观察性研究;文献排除标准:(1)重复研究;(2)非中文或英文。最终纳入的研究分别采用 Cochrane 偏倚风险评估工具或纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对 RCT 或观察性研究(如队列研究)进行偏倚风险评价^[3-4]。

3. 证据把握度评价与推荐意见制订:GRADE 方法学由两个主要部分组成,包括证据把握度评价(也称为证据质量),根据证据体的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚等因素,将证据的把握度划分为高、中、低和极低 4 个水平。推荐意见分为强推荐和弱推荐(或条件性推荐)两级。医学干预的利弊差别越大、证据质量越高、价值与偏好越清晰越趋同、经济学效益越优,则越应该考虑强推荐。反之,则应考虑弱推荐(或条件性推荐)^[5](表 1)。应用 GRADEPro 指南开发工具(www.grade.pro.org)来构建 GRADE 证据概要表,使用证据到决策框架来完成证据到推荐意见的转化^[6]。专家组成员以讨论和投票相结合的方式,就推荐意见的方向和强度以及相关使用注意事项达成共识,每条推荐意见共识度 $\geq 75\%$ 可通过。

(七)指南更新计划

计划于 2027 年评估最新研究证据情况及临床需求,必要时进行更新。

本指南的检索策略、数据分析结果相关信息可登录网址(http://www.guidance.org.cn/?page_id=3667)进行查看。

表 1 本指南分级的评估、制订与评价(GRADE)证据质量与推荐强度分级和定义

| 分级 | 说明 |
|-------------|--|
| 证据质量分级 | |
| 高把握度 | 非常有把握:观察值接近真实值 |
| 中把握度 | 对观察值有中等把握:观察值有可能接近真实值,但亦有可能差别很大 |
| 低把握度 | 对观察值的把握有限:观察值可能与真实值有很大差别 |
| 极低把握度 | 对观察值几乎无把握:观察值与真实值可能有极大差别 |
| 推荐强度分级 | |
| 强推荐 | 代表专家组对此推荐作为最佳实践方案有高度一致共识,预期绝大多数目标用户均应采纳 |
| 弱推荐(或条件性推荐) | 代表指南制订专家组在形成此推荐时信心有限,建议在目标群体中审慎考量,并结合患者意愿与临床具体情况共同决策 |

二、CRPA 感染的诊断及治疗

临床问题 1: CRPA 感染治疗是否需要开展碳青霉烯酶表型或基因型检测?

推荐意见 1: 碳青霉烯酶表型和基因型检测具有快速准确的特点,可早期指导临床抗菌药物选择,尤其是临床微生物室无法开展有效抗菌药物药敏试验时。建议实施碳青霉烯酶表型或碳青霉烯酶基因型检测。(低把握度证据,弱推荐)

实施建议: (1)我国部分地区 CRPA 产碳青霉烯酶率已高达 15%~30%,并有逐年增高趋势。由于碳青霉烯酶反映的表型药敏试验结果与基因型结果基本一致,在碳青霉烯酶检出率较高的地区应尽可能进行碳青霉烯酶检测。而在碳青霉烯酶检出率较低的地区可以根据患者的具体情况以及医疗机构是否具备检测条件来决定。(2)对于重症感染患者,建议尽早进行碳青霉烯酶表型检测或基因型检测。基层医院可优先采用改良霍奇试验(MHT)等低成本方法进行碳青霉烯酶表型检测。

证据总结: (1)12 项队列研究报道了表型检测与基因型检测方法的准确度。分别来自中国、埃及、巴西、伊朗、美国及欧洲^[7-18]。感染菌种均为 CRPA。酶表型检测方法包括:MHT^[8, 10]、联合纸片试验^[7, 12, 15-17]、碳青霉烯酶灭活方法^[13]、双纸片协同试验^[10-11]、金属 β -内酰胺酶 E 试验^[14]、改良 Carba NP 直接法^[9]和主要算法标准^[18]。以上酶表型检测方法的对照组均为基因型检测聚合酶链式反应。(2)以基因型检测结果为参考,研究呈现碳青霉烯酶表型检测的灵敏度为 82.4%~100.0%,特异度为 32.7%~100.0%。(3)纳入研究均只报道了检测方法灵敏度、特异度等替代指标,没有相关研究直接报道酶型检测对临床终点结局如病死率、抗菌药物选择等相关指标的影响。所以目前不清楚实施 CRPA 碳青霉烯酶表型检测后会带来什么程度的

临床净获益。同时,目前可获得的研究没有提及与 CRPA 碳青霉烯酶检测相关的临床损害,指南专家组认为该检测方法不涉及到额外的样本采集,不会造成额外负担风险或对患者产生直接的临床损害。此外,一项前瞻性队列研究结果显示,产碳青霉烯酶 CRPA 感染的患者,相对于不产碳青霉烯酶 CRPA 感染患者的 30 d 病死率更高(22% 比 12%)^[19],因此推论如能及时检测并实施相应的干预,则有可能改善临床结局。尤其是考虑到 CRPA 菌株的产碳青霉烯酶率较高,2019 至 2021 年从 12 个国家的 17 个中心收集的 807 份 CRPA 样本中,33% 的菌株检测碳青霉烯酶表型阳性(使用改良碳青霉烯酶灭活法检测),表型阳性菌株中的 86% 碳青霉烯酶基因型阳性。从临床实践角度综合考虑,CRPA 菌株是否产碳青霉烯酶与临床预后相关,产不同碳青霉烯酶 CRPA 对抗菌药物的敏感性不同,选择的治疗药物推荐也不同^[20-21],所以需要进行碳青霉烯酶检测^[22]。

指南专家组对 CRPA 碳青霉烯酶表型检测的准确度有中等程度的把握度,但是不确定 CRPA 碳青霉烯酶表型检测所带来的临床终点指标获益程度(如对病死率的影响)或者损害(指与检测相关的不良事件)。但是专家组对检测结果对临床管理方案影响的把握度很高,指出临床医师会根据检测结果来调整抗菌药物类型和使用剂量的选择。综合考虑后指南专家组指出 CRPA 碳青霉烯酶表型检测方法准确度高,并且可以相对更准确地为抗菌药物选择和临床管理方案调整提供参考信息和指导依据,因此专家组很有把握地推断 CRPA 碳青霉烯酶表型检测会积极影响上述临床操作。

总之,产碳青霉烯酶的菌株通常表现为对碳青霉烯类抗生素耐药,产碳青霉烯酶 CRPA 感染患者的病死率更高,预后更差。确定 CRPA 所产的碳青



霉烯酶型可以帮助临床医师及时和准确地调整抗菌药物种类和剂量,改善患者的临床结局。专家组基于临床经验认为医师、药师及患者等各利益相关群体在获取碳青霉烯酶检测结果,以便精准用药方面有一致偏好,因缺乏患者调研,推断来源于平时与患者的沟通所得。成本效益证据不足,尚不明确;卫生服务公平性方面,CRPA 检测不会加剧不平等性;可接受度与可行性未见研究,专家组推测不同地区与机构条件以及患者对延长等待时间的意愿差异可能影响检测推广,例如部分医疗机构不具备检测条件或者患者本身不希望增加等待时间。综合考虑后认为 CRPA 碳青霉烯酶表型和基因型检测方法的准确度均很高,并且可以相对更准确地为抗菌药物选择和临床管理方案调整提供参考信息和指导依据,因此推断 CRPA 碳青霉烯酶表型和基因型检测会积极影响患者的临床结局。

临床问题 2: CRPA 感染治疗是否需要开展联合药敏试验?

推荐意见 2: 建议对 CRPA 进行联合药敏试验,首选棋盘法联合药敏试验,次选其他联合药敏试验方法。(低把握度证据,弱推荐)

实施建议: (1) 尽可能使用标准方法进行联合药敏检测,当不具备相应的检测条件时,可以根据医疗机构的实际情况和资源配备恰当地选择其他替代方法如肉汤纸片洗脱法等。(2) 建议临床医师与临床微生物专家充分沟通确认检查必要性后再提出联合药敏试验申请。

证据总结: 纳入 1 项 RCT,患者来自意大利、希腊和以色列,感染菌种均为多黏菌素类药物敏感、碳青霉烯不敏感的菌株,铜绿假单胞菌占比 1.8%。感染疾病为:呼吸机相关性肺炎、血流感染和尿路感染。干预组所用药物为多黏菌素类药物联合美罗培南,对照组为多黏菌素类药物单药治疗。在评估敏感抗菌药物联合其他抗菌药物与对照治疗的疗效与安全性时,观察到以下趋势:联合治疗组与对照组 14 d 临床治疗失败发生风险($RR=0.94$, $95\%CI:0.80\sim 1.10$)、14 d 病死发生风险($RR=1.19$, $95\%CI:0.83\sim 1.69$)及 28 d 病死发生风险($RR=1.17$, $95\%CI:0.89\sim 1.54$)差异均无统计学意义^[23]。

总之,菌株的药物敏感性在治疗过程中可能会发生变化,甚至出现耐药情况。当存在联合药敏依据确认两种抗菌药物具有协同作用时,采用联合用药的干预效果可能优于单药治疗方案。指南专家组凭临床经验认为各利益相关方对联合药敏检测

的价值偏好趋于一致。成本效益与卫生服务公平性无相关证据可评估成本支出、成本效果及公平性。可接受度与可行性同样缺乏研究,但其标准方法繁琐、工作量大,并且部分医疗机构人员的配备不足可能是其推广应用的主要障碍。尽管如此,仍然应该尽可能地进行联合药敏检测,以确保治疗方案的最佳效果。

临床问题 3: CRPA 感染治疗过程中是否需要监测菌株对抗菌药物的敏感性[如最低抑菌浓度(MIC)],并据此调整治疗方案?

推荐意见 3: 建议在 CRPA 感染治疗过程中尽可能实施抗菌药物的药物敏感性(如 MIC)监测,并据此调整治疗方案。尤其是疗程长、重症感染以及疗效不佳的患者更加建议进行药物敏感性监测。(低把握度证据,弱推荐)

实施建议: 鉴于药敏监测(如 MIC)在我国不同地区医疗机构的普及情况存在差异,建议在具备相应条件的医疗机构中应尽可能依据 MIC 检测结果来调整用药。

证据总结: 共纳入 7 项研究,患者分别来自中国、美国、欧洲^[24-30],感染菌株均为 CRPA。7 项研究均报道了治疗过程中 CRPA 对多种 β -内酰胺类及其抑制剂组合的耐药性动态变化,其中氨曲南^[24]、头孢德罗^[25, 27-28]、头孢洛生-他唑巴坦^[29]和头孢他啶-阿维巴坦^[30]组合以及亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦^[26]均出现耐药性改变。其他 5 项个案报道则提示根据药物敏感性调整用药方案对临床结局有正向的影响。5 项个案报道分别来自中国^[31-32]及欧洲^[33-35],感染菌株均为 CRPA。治疗药物包括多黏菌素类药物^[34-35]、美罗培南^[33]、头孢他啶-阿维巴坦或头孢他啶-阿维巴坦联合多黏菌素 B^[32]。5 项研究均显示在感染菌株未对所用抗菌药物耐药时,患者临床结局好转,若菌株对所用抗菌药物产生耐药性,患者临床结局未好转。

虽然未发现与这个临床问题直接相关的对照研究,但目前可获得的研究证据均提示治疗期间菌株的耐药性会发生变化,且药物敏感性对临床结局有重要的影响,做药敏监测来调整用药可以及时发现上述的耐药变化,有利于临床及时调整抗菌药物治疗方案和剂量。目前无研究证据提及做药敏检测的临床损害,根据临床经验判断药敏监测不涉及额外的样本采集,无额外的风险负担,不会对患者产生直接损害。指南专家组对检测结果会影响临床用药方案的把握度很高,指出临床医师会根



据检测结果来调整抗菌药物种类和使用剂量。

总之,所有抗菌药物在治疗期间均可致铜绿假单胞菌对其产生耐药。初始分离的敏感菌株在开始治疗后较短时间内可发展为耐药株,在 CRPA 感染治疗过程中,CRPA 菌株的耐药性可能会发生变化,这会对治疗方案和临床结局产生影响。因此在处理 CRPA 感染时,监测抗菌药物的药敏是至关重要的。当 CRPA 对抗菌药物产生耐药性时,临床医师需要重新评估治疗方案,选择对其敏感的抗菌药物进行治疗。及时调整治疗方案可以提高治疗成功率,减少治疗失败和复发的风险。如果 CRPA 对多种抗菌药物都产生了耐药性,可能需要采取更复杂的治疗方案,包括联合用药或其他替代治疗方法。因此,根据 CRPA 的耐药性变化调整治疗方案对临床结局以及减少耐药性的产生具有重要影响。指南专家组根据临床实践经验判断各个利益相关群体之间的价值偏好趋同。成本效益、卫生服务公平性、可接受度与可行性均无研究纳入。指南专家组根据临床实践经验推断药敏监测在用户群体中的可接受度以及可行性均存在地域和群体差异。例如部分医疗机构医师没有在抗菌药物治疗过程中监测药敏的理念。综合考虑建议有条件的医疗机构应尽可能地根据 MIC 值来调整用药。

临床问题 4: CRPA 感染在接受抗菌治疗时是否需要血药浓度监测(TDM)?

推荐意见 4: 建议在使用头孢洛生-他唑巴坦、头孢他啶-阿维巴坦、亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦、头孢德罗、多黏菌素类药物、头孢他啶、美罗培南和亚胺培南-西司他丁等药物治疗 CRPA 感染时,尤其是对于重症或需要长疗程治疗的患者,应尽可能进行抗菌药物 TDM。(低把握度证据,弱推荐)

实施建议: (1) 建议在具备 TDM 条件的机构中应实时监测抗菌药物的血药浓度。(2) 建议对于治疗效果不佳的患者或出现不良反应、耐药性以及存在特殊情况的患者(如连续肾脏替代疗法或接受体外膜肺氧合的患者)应测尽测。

证据总结: 文献分析显示,头孢洛生-他唑巴坦^[36-43]及头孢他啶-阿维巴坦^[44-47]主要针对多重耐药铜绿假单胞菌(MDRPA)、CRPA 以及 DTRPA 感染,普遍实施 TDM,并以 100% ft>4 MIC 为主要药效学目标。亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦未见相关 TDM 文献。头孢德罗在 CRPA 或广泛耐药铜绿假单胞菌(XDRPA)感染治疗中通过 TDM 确认血清浓度>MIC^[48-49]。多黏菌素类对碳青霉烯耐药革兰

阴性菌感染采用稳态下 0~24 h 药时曲线下面积 50~100 mg·h⁻¹·L⁻¹作为 TDM 剂量调整标准^[50-51]。头孢他啶(1 项个案报道)及美罗培南分别以 40 mg/L 抑菌阈值及 40% ft>MIC 为监测目标^[52-53]。亚胺培南-西司他丁在多菌种感染中开展 TDM,发现血药浓度<2 mg/L 与临床失败相关^[54-56]。

现有证据初步支持 TDM 在优化抗菌药物给药方案中的潜在作用。研究表明,TDM 可能关联更理想的药效学暴露指标,并显示出改善临床结果的趋势。然而,由于证据把握度不高,TDM 对患者最终预后的确切影响尚不明确,其常规应用的价值仍需更多严谨研究来评估。将纳入研究所呈现的干预获益以治疗药物为分类基础呈现如下:(1) 头孢洛生-他唑巴坦:通过 TDM 优化给药方案(如延长或持续输注)可实现 100% ft>4MIC 的药效学目标。持续输注策略显著提升目标达成率,尤其对高 MIC 菌株(MIC≥2 μg/ml)及无肾损害的危重患者^[39-40]。研究提示,通过 TDM 优化给药方案,可使临床缓解率可高达 75%~100%^[38, 42-43];实现微生物学清除^[43],成功治愈脑膜炎^[37]、囊性纤维化合并肺部感染^[36]及 CRPA 感染的空洞型肺部病变^[41]。(2) 头孢他啶-阿维巴坦:实现 100% ft>4 MIC 的药效学目标达成率为 80%^[45],临床治愈率 59%~100%^[44, 46-47]。采用 50% ft>MIC 的药效学目标时,临床治愈率与微生物学清除率均达 100%^[47],30 d 病死率 10%~30%^[45-46],微生物清除率可达 60%~100%^[45-47]。(3) 亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦:未检索到该药物 TDM 相关文献。(4) 头孢德罗:5 例脓毒症休克合并肾功能衰竭患者进行 TDM 可动态优化个体化给药、规避治疗失败风险,尤其在复杂危重症患者中具有不可替代性^[48]。6 例广泛耐药革兰阴性菌感染危重症患者,采用头孢德罗 6 g/24 h(2 g/8 h)持续输注方案治疗成功^[49]。(5) 多黏菌素类药物:总体药效学目标达成率仅 51.2%,达标患者 14 d 临床反应率达 67%(88/132),14 d 及 28 d 病死率分别为 18%(24/132)及 30%(39/132)^[50];小样本队列中药效学达标组临床反应率为 79%(15/19),支持 TDM 对疗效的优化作用^[51]。(6) 头孢他啶:1 例患者经 TDM 优化给药方案后,患者呈现显著临床改善^[52]。体温恢复正常同时炎性指标持续下降。(7) 美罗培南:6 例囊性纤维化或者慢性肺部感染的患者经 TDM 优化给药方案后,药效学达成目标率为 83%,未发现不良事件,患者耐受性良好^[53]。(8) 亚胺培南-西司他丁:在目标药物浓度未达标(<2 mg/L)的患者中

治疗失败率 40%(4/10), 达标组治疗失败率为 20%(4/19)^[54]; 临床改善率方面, TDM 组高于常规组(60%比 52%)。14 d 死亡率 TDM 组为 16%, 常规组为 14%^[55]。另一项研究报道, 14 d 病死率和 28 d 病死率, TDM 组均低于对照组(18.9%比 33.3%; 26.4%比 40.0%)^[56]。(9) 头孢他啶-阿维巴坦: 10% 患者出现头孢他啶-阿维巴坦耐药性^[45]; 多黏菌素类药物治疗时微生物失败率仍达 40%(53/132)^[50], 提示目标暴露下耐药风险持续存在。药效学达标组急性肾损伤发生率为 27%~58%^[50-51], 总体不良反应发生率高达 53%(70/132)^[50]。

指南专家组对开展 TDM 的准确度有中等程度把握度, 但是不清楚 TDM 所带来的临床终点指标获益(如病死率的降低)或者损害(指与检测相关的不良临床结局)的程度。然而, 指南专家组对检测结果对临床用药方案影响的把握度很高, 指出临床医师会根据检测结果来调整抗菌药物类型和使用剂量的选择。

总之, 抗菌药物 TDM 是一种重要的临床实践, 旨在确保患者接受的抗菌药物在治疗中保持在有效的浓度范围内。通过监测药物在患者血液中的浓度, 医师可以更好地调整药物剂量, 以确保药物在治疗过程中的有效性和安全性。这种个体化的治疗方案可以帮助避免药物浓度过高或过低而引发的不良反应或治疗失败。上述研究也提示在药物浓度监测指导下的用药方案降低了病死率。因此, 抗菌药物 TDM 在临床实践中具有重要意义, 特别是对于需要长期或复杂治疗的患者来说。指南专家组根据临床实践经验判断各个利益相关群体之间的价值偏好趋同。根据经验推断 TDM 在用户群体中的可接受度以及可行性均存在地域和群体差异。例如部分医疗机构不具备血药监测条件, 或者患者因为监测需要增加等待时间而不愿意继续等待的情况。成本效益和卫生服务公平性均无纳入研究。综合考虑后指南专家组建议 CRPA 感染在接受抗菌治疗时应尽可能进行抗菌药物 TDM。

临床问题 5: 多黏菌素类药物联合用药治疗 CRPA 感染的疗效是否优于多黏菌素类药物单药治疗?

推荐意见 5: 目前的研究证据并未发现多黏菌素类药物联合用药和多黏菌素类药物单药治疗之间存在疗效差异, 因此建议临床医师根据患者的个体情况、菌株的耐药性以及临床经验实施个体化决策。(极低把握度证据, 条件性推荐)

实施建议: 由于多黏菌素类药物普遍存在异质性耐药^[57-58], 单药使用极易产生耐药性, 不建议多黏菌素类药物单药用于 CRPA 感染的治疗, 即使是有体外药敏依据证明是敏感的。

证据总结: (1) 2 项 RCT: 包括欧洲、亚洲、美国和欧洲的成人患者^[59-60]。感染菌株为碳青霉烯耐药革兰阴性菌(CRPA 占比为 5.2%), 42.6% 为血流感染、44.8% 为呼吸机相关性肺炎、6.2% 为医院获得性肺炎、6.4% 为尿源性脓毒症^[59]; 另外一篇研究感染菌株为广泛耐药革兰阴性菌(XDRPA 占比为 10%), 70% 为肺炎、30% 为血流感染^[60]。干预措施均为多黏菌素类药物联合美罗培南, 对照组均为多黏菌素类药物单用。剂量分别为: 多黏菌素 E 甲磺酸给予 900 万单位负荷剂量, 随后每 12 h 给予 450 万单位维持剂量; 美罗培南每 8 h 输注 2 g, 每次持续 3 h^[59]; 多黏菌素给予 5 mg/kg 的负荷剂量, 随后每 8 h 给予维持剂量 1.67 mg/kg, 美罗培南每 8 h 输注 1 g, 药物治疗持续时间为 7~14 d^[60]。RCT 数据显示, 多黏菌素类药物联合用药组和多黏菌素类药物单独用药组在 14 d 时的病死率组间差异无统计学意义(25%比 30%, $P>0.05$)^[58], 28 d 时的病死率分别为 25.0% 和 38.9%^[59-60]。联合用药组 14 d 临床治疗失败的发生风险可能更低($RR=0.81$, $95\%CI: 0.35\sim 1.84$), 但差异无统计学意义^[59]。(2) 7 项队列研究: 来自巴西、欧洲和韩国的 16 岁以上患者^[61-67]。由碳青霉烯耐药革兰阴性菌而引发的感染, 包括血流感染、医院获得性肺炎、假体关节感染或骨关节感染、腹腔感染、尿路感染、肺炎、皮肤或软组织感染或血流感染等多部位感染及癌症患者并发 XDRPA 感染。感染病原菌均对多黏菌素类药物敏感。治疗措施情况如下: 干预措施为多黏菌素类药物联合其他多种药物, 比如美罗培南、亚胺培南、环丙沙星、哌拉西林-他唑巴坦、利福平、氨基糖苷类、氨基曲南、头孢他啶等, 对照组均为多黏菌素类药物单用。2 项研究报道多黏菌素类药物使用剂量需要根据肌酐清除率进行选择^[62, 64], 日剂量为 $(2.30\pm 0.60)\text{mg/kg}$ ^[65], 总剂量为 $(108.36\pm 96.41)\text{MU}$ ^[61] 或中位剂量为 5.00 MU/d^[66]。队列研究结果显示: 联合组与单药组 7 d 微生物清除率($RR=1.08$, $95\%CI: 0.60\sim 1.95$)^[64] 及临床治愈率($RR=1.08$, $95\%CI: 0.90\sim 1.29$)^[61-63, 66] 及 30 d 病死率($RR=1.06$, $95\%CI: 0.62\sim 1.8$)^[61, 64-65] 差异均无统计学意义, 关键不良事件肾毒性发生风险($RR=0.95$, $95\%CI: 0.18\sim 4.87$) 差异亦无统计学意义^[64]。



总之,多黏菌素类药物联合用药组在多个方面展现出一定优势。RCT显示联合用药组和单独用药组在 14 d 和 28 d 时的病死率分别为 25.0% 和 30.0%、25.0% 和 38.9%。队列研究结果显示,联合用药组在 7 d 微生物清除率、临床治愈率方面近似,关键不良事件肾毒性风险近似。在用户价值观念与偏好方面未发现相关的研究证据,但指南专家组根据临床实践经验判断各个利益相关群体之间的价值偏好趋同。成本效益、卫生服务公平性、可接受度与可行性均无研究纳入。结合上述研究数据的提示结合临床医师的实践经验,指南专家组建议临床医师根据患者的个体情况、菌株的耐药性以及临床经验实施个体化决策。

临床问题 6: CRPA 慢性肺部感染是否需要进行抗菌治疗?

推荐意见 6: 对于 CRPA 慢性肺部感染患者(1 年发作 \geq 2 次,两次发作间隔时间超过 3 个月),建议给予抗菌治疗(低把握度证据,条件性推荐);对于下呼吸道标本 CRPA 培养阳性但无慢性肺部感染的患者,不建议进行常规的抗菌治疗。(低把握度证据,条件性推荐)

实施建议: (1) 支气管扩张症或囊性纤维化患者继发慢性肺部 CRPA 感染,且菌株对吸入抗菌药物(主要为氨基糖苷类或多黏菌素类药物)敏感,可在全身治疗基础上联合抗菌药物雾化吸入治疗。对于继发慢性肺部 CRPA 感染但全身症状不明显者可以单独应用抗菌药物(主要为氨基糖苷类和多黏菌素类药物)雾化吸入治疗。(2) 支气管扩张症或囊性纤维化处于疾病稳定期时,以气道廓清、祛痰、免疫治疗为主,局限性病灶内科治疗无效时可以考虑手术治疗。

证据总结: 共纳入 7 项 RCT,分别来自中国、美国、欧洲的囊性纤维化或支气管扩张症的患者,年龄范围 6.0 个月~65.5 岁^[68-74]。所有患者感染菌种均为铜绿假单胞菌慢性感染,耐药情况为:对左氧氟沙星不敏感^[72],对环丙沙星不耐药^[74],未报道耐药性^[68-71, 73]。感染部位情况如下:未报道具体感染部位^[70-71]、囊性纤维化^[69, 72-73]、非囊性纤维化支气管扩张症^[74]、支气管扩张症^[68]。治疗措施包括:(1) 左氧氟沙星吸入溶液,每次 2.4 ml,2 次/d,总剂量 240 mg,治疗时长 28 d^[72-73];(2) 妥布霉素吸入溶液,300 mg/次或 80 mg/次,2 次/d,疗程 28 d^[69-70];(3) 环丙沙星 6 ml,其中包含 3 ml 脂质体环丙沙星(135 mg)和 3 ml 游离环丙沙星(54 mg),1 次/d,用药 28 d、停

药 28 d 为一个循环,共进行 6 个循环(共 48 周)^[74];(4) 环丙沙星,250~750 mg,2 次/d,并吸入黏菌素(1 MU),持续 3 周^[71]。

治疗开始后呼吸道样本培养铜绿假单胞菌阴性患者相关结局的研究显示,抗菌治疗组均优于安慰剂组。具体证据如下:抗菌治疗 1、6 个月后,抗菌治疗组呼吸道样本铜绿假单胞菌培养阳性发生风险比安慰剂组均下降了 77%(1 个月: $RR=0.23$, $95\%CI:0.08\sim0.63$;6 个月: $RR=0.23$, $95\%CI:0.07\sim0.78$)^[69-71];这种趋势在治疗开始 12、24 个月后仍然明显,抗菌治疗组呼吸道样本培养铜绿假单胞菌阳性发生风险比安慰剂组下降了 76%(12 个月: $RR=0.24$, $95\%CI:0.09\sim0.66$;24 个月: $RR=0.24$, $95\%CI:0.06\sim0.96$)^[69-71]。抗菌治疗 28 d 后,根除治疗组痰液中铜绿假单胞菌细菌菌量下降的发生风险高于安慰剂组($RR=2.46$, $95\%CI:1.9\sim3.2$)^[72, 74]。根除治疗 29 d 后,抗菌治疗组微生物清除率优于安慰剂组[风险差异(RD)=0.19, $95\%CI:0.11\sim0.27$]^[68]。一项 RCT 显示,第 85 天妥布霉素组支气管扩张症生活质量-呼吸道症状评分增加($MD=6.72$, $95\%CI:4.18\sim9.27$)^[68]。妥布霉素组与安慰剂组施瓦赫曼评分(Shwachman score)差异无统计学意义(第 1 个月: $MD=1.30$, $95\%CI:-2.36\sim4.96$,第 2 个月: $MD=1.00$, $95\%CI:-3.02\sim5.02$),两组间肺炎恶化比例差异无统计学意义^[69]。根除治疗组与安慰剂组在药物相关不良反应、药物相关严重不良反应、药物相关死亡、导致治疗停止的不良反应及肾损伤方面差异均无统计学意义。安慰剂组味觉障碍发生风险低于左氧氟沙星组($RD=0.35$, $95\%CI:0.29\sim0.41$),两组神经系统不良反应中头痛和窦性头痛的差异均无统计学意义^[72-73]。

总之,与安慰剂相比,口服或雾化吸入抗菌药物清除铜绿假单胞菌在慢性肺部感染中可能给患者带来微小益处,主要表现在降低细菌培养阳性的风险和提高微生物清除率方面。在重大不良事件和药物相关不良反应方面,两组没有明显差异。用户价值偏好无重大差异,卫生资源无明显额外消耗,且干预措施在临床有可行性与可及性的前提下,指南专家组认为这类患者接受干预措施的利大于弊。

临床问题 7: CRPA 慢性肺部感染是否需要阿奇霉素治疗?

推荐意见 7: 建议 CRPA 慢性肺部感染的囊性纤维化和非囊性纤维化的支气管扩张症患者接受



阿奇霉素治疗。(低把握度证据,弱推荐)

实施建议:对于 CRPA 慢性感染的囊性纤维化或非囊性纤维化支气管扩张症患者(尤其是中重度患者每年急性加重 ≥ 3 次或急性加重对患者健康影响较大时),为了减少急性加重,可在排除非结核分枝杆菌肺部感染后考虑长程(≥ 3 个月,不超过1年)口服小剂量大环内酯类药物(主要为阿奇霉素,亦可以应用克拉霉素或红霉素)。

证据总结:共纳入5项RCT,其中2项RCT为囊性纤维化患者^[75-76],3项RCT为非囊性纤维化的支气管扩张症患者^[77-79]。(1)囊性纤维化:患者来自美国、德国和瑞士,平均年龄20.2~26.3岁,所有患者均发生铜绿假单胞菌慢性感染^[75-76]。干预措施为阿奇霉素,患者体重40 kg以下250 mg/次,40 kg以上500 mg/次,1周3次^[76];患者体重20~29 kg 500 mg/次,30~39 kg 750 mg/次,40~49 kg 1 000 mg/次,>50 kg 1 250 mg/次,每周1次^[75],对照措施均为安慰剂。肺功能变化中阿奇霉素组的第一秒钟用力呼气量(FEV₁)和用力肺活量(FVC)的变化值比安慰剂组分别高5.29%和4.88%(FEV₁%预测值:MD=5.29%,95%CI:2.08%~8.50%;FVC%预测值:MD=4.88%,95%CI:2.01%~7.75%),其他肺功能相关指标两组差异均无统计学意义^[75-76]。患者住院风险阿奇霉素组比安慰剂组低46%(RR=0.54,95%CI:0.31~0.96),168 d新检出铜绿假单胞菌数目阿奇霉素低于安慰剂组(RR=0.44,95%CI:0.09~2.20),但差异无统计学意义^[76]。阿奇霉素组胃肠道不良事件发生风险(上腹痛、消化不良、恶心)低于安慰剂组(RD=-0.13,95%CI:-0.33~0.07)^[75]。(2)非囊性纤维化的支气管扩张症:患者来自新西兰、荷兰和西班牙,平均年龄57.0~64.6岁,所有患者均发生多菌种混合感染,铜绿假单胞菌占比分别为12.0%、8.5%和40.0%^[77-79]。干预措施为阿奇霉素500 mg,每周3次,疗程6个月^[77];阿奇霉素250 mg/d,疗程52周^[78];阿奇霉素250 mg,每周3次,疗程3个月^[79]。对照措施为安慰剂^[77-78]和不进行抗菌药物治疗^[79]。阿奇霉素组6个月和12个月内疾病恶化的发生风险比安慰剂组分别降低53%和31%(6个月:RR=0.47,95%CI:0.32~0.69;12个月:RR=0.69,95%CI:0.57~0.83)^[77-78]。阿奇霉素组发生疾病恶化次数比安慰剂组少1.59次/人(MD=-1.59,95%CI:-1.96~-1.21)^[78-79]。阿奇霉素组FEV₁比安慰剂组高0.02 L(MD=0.02,95%CI:0~0.04),FVC变化阿奇霉素组比安慰剂组高0.02 L(MD=0.02,

95%CI:-0.01~0.04)^[77,79],新检测出铜绿假单胞菌阿奇霉素组略高于安慰剂组(RD=0.03,95%CI:-0.04~0.10)^[77-78]。C反应蛋白浓度阿奇霉素组比安慰剂组低1.3 mg/L(MD=-1.3,95%CI:-2.84~0.24)^[78]。安慰剂组胃肠道相关不良反应(上腹部疼痛、消化不良、恶心)发生风险略低于阿奇霉素组(RD=0.21,95%CI:0.1~0.32)^[77-78]。两组关键不良事件(神经系统紊乱,包括头晕、头痛)差异均无统计学意义。总不良事件、总治疗相关不良事件、一般不良事件(虚弱、运动耐受性下降、流感样疾病、发热)、治疗相关严重不良反应差异均无统计学意义。

总之,囊性纤维化患者在接受了阿奇霉素治疗后肺功能明显改善,且在非囊性纤维化的支气管扩张症的患者中肺功能改善的趋势与囊性纤维化患者的疗效相似,但两组改善程度的差异不大。除了本指南的证据之外也有其他研究结果显示长期预防性使用阿奇霉素能够减少非囊性纤维化的支气管扩张症患者的急性发作频率和痰量,并改善肺功能^[80-82],因此认为非囊性纤维化的支气管扩张症患者的治疗效果可以借鉴上述囊性纤维化患者的证据。此外,与安慰剂相比,接受阿奇霉素治疗的患者在安全性指标上未发现额外的损害。所以权衡利弊,专家组认为基于目前证据判断,相对于安慰剂而言使用阿奇霉素很可能是利大于弊。在用户价值观念与偏好方面未发现相关的研究证据,但是指南专家组根据临床实践经验判断各个利益相关群体之间的价值偏好趋同。成本效益、卫生服务公平性、可接受度与可行性均无研究纳入。结合上述研究数据的提示结合临床医师的实践经验,指南专家组建议CRPA慢性肺部感染的囊性纤维化和非囊性纤维化的支气管扩张症患者接受阿奇霉素治疗。

临床问题 8: CRPA 急性肺部感染的抗菌药物治疗需要在静脉给药的基础上加雾化吸入治疗吗?

推荐意见 8: 建议静脉给药不易达到理想治疗效果的 CRPA 急性肺部感染患者(通常指有结构性肺病患者)静脉用药基础上增加雾化吸入治疗。(极低把握度证据,条件性推荐)

实施建议:建议尽量使用专用多黏菌素类药物或氨基糖苷类药物雾化吸入剂型,在无法获得专用剂型时可选用静脉剂型替代。

证据总结:共纳入2项RCT^[83-84]和8项观察性研究^[85-92]。(1)RCT:纳入来自泰国和埃及的革兰阴性菌感染的呼吸机相关性肺炎患者,平均年龄范围

54.85~70.20 岁^[83-84]。感染病原菌为:多重耐药细菌(未报道具体菌种比例)^[84]和 MDRPA 占比 19.8% 的多重耐药病原菌的混合感染^[83]。干预措施为全身性抗菌药物联合雾化多黏菌素类药物^[83]或阿米卡星联合美罗培南静脉输注联合阿米卡星雾化剂^[84],对照措施分别为全身性抗菌药物、阿米卡星联合美罗培南静脉输注。全身性抗菌药物联合雾化多黏菌素类药物,即每隔 12 小时通过振动筛孔雾化器或超声波雾化器输送 10 min 雾化多黏菌素类药物(75 mg 黏菌素碱加入 4 ml 无菌生理盐水);每 24 小时雾化 1 h(阿米卡星 20 mg/kg 加入 100 ml 生理盐水);每 8 小时雾化 30 min(美罗培南 2 g 加入 100 ml 生理盐水);每 8 小时雾化 1 次直至雾化器空出(阿米卡星 25 mg/kg 加入 4 ml 生理盐水)。结果显示,相对于单独静脉给药组,联合治疗组微生物清除率、临床治愈率分别升高 34% ($RR=1.34$, $95\%CI: 0.93\sim 1.92$) 和 20% ($RR=1.20$, $95\%CI: 0.86\sim 1.67$),但两组差异均无统计学意义^[83-84]。两组感染治愈率包括感染症状和体征部分缓解率差异无统计学意义 ($RR=1.17$, $95\%CI: 0.44\sim 3.06$)^[83]。两组呼吸机肺炎 28 d 病死率差异无统计学意义 ($RR=0.93$, $95\%CI: 0.60\sim 1.46$)^[83-84]。两组 28 d 全因病死率 ($RR=1.06$, $95\%CI: 0.67\sim 1.68$)^[83]及肾毒性发生风险 ($RR=1.02$, $95\%CI: 0.76\sim 1.37$) 差异均无统计学意义^[86, 88-89, 92]。(2)观察性研究:纳入 7 项研究,分别来自欧洲、中国、埃及和沙特阿拉伯的革兰阴性菌所致的呼吸机相关性肺炎或医院获得性肺炎患者,平均年龄范围 54.00~68.93 岁^[84-92]。感染病类型为:广泛耐药革兰阴性菌的多菌种感染,其中铜绿假单胞菌占比分别为 18.2%^[85]、9.3%^[86]、25.0%^[87-88]、51.1%^[89];碳青霉烯类耐药革兰阴性菌引起多菌种感染为 CRPA 和 XDRPA 引起感染^[90, 92]。干预措施均为雾化+静脉注射多黏菌素类药物,雾化给药方案:1~2 MU 2 次/d^[85-88]、2 MU 3 次/d^[89-90]、0.25 MU 2 次/d^[92]。静脉给药方案:每日总剂量 3~10 MU^[86-87, 89]或 25 000~100 000 U/kg^[88, 90, 92],分 2~4 次静脉输注,需依据疾病严重程度及肾功能对药量进行适当调整^[87-88, 90]。研究结果显示,联合雾化治疗组相对于单独静脉给药组,病死风险降低 26% ($RR=0.74$, $95\%CI: 0.59\sim 0.93$)^[85-87, 89-90, 92],呼吸机肺炎病死风险降低 40% ($RR=0.60$, $95\%CI: 0.37\sim 0.99$)^[86, 89]。两组 ICU 全因病死率差异无统计学意义 ($RR=0.90$, $95\%CI: 0.71\sim 1.15$)^[86, 88, 92]、临床治愈率升高 41% ($RR=1.41$, $95\%CI: 1.23\sim 1.63$)^[85-88, 90, 92]、微生物清除率升高

41% ($RR=1.41$, $95\%CI: 1.11\sim 1.78$)^[86, 88-90]。

总之,CRPA 急性肺部感染的患者在接受静脉抗菌药物治疗的基础上增加雾化吸入治疗没有额外的安全性顾虑,RCT 和观察性的研究结果一致显示干预和对照组之间的安全性指标效应值相似。然而在临床获益的各项指标下观察性研究与 RCT 的结果不一致,观察性证据提示联合干预组可能带来临床获益,比如病死风险降低,治愈率提升,但 RCT 证据虽然呈现了联合组在同类指标上相同的临床获益趋势,但差异没有统计学意义。这种不一致性可能与两类研究设计的特征相关,RCT 的样本量小、事件发生率低会导致估计效应的误差较大,保守估计治疗效应,但是观察性研究容易夸大治疗效应。价值观念与偏好无研究纳入,但指南专家组根据临床实践经验判断各个利益相关群体之间的价值偏好趋同。成本效益方面无研究纳入,非呼吸机使用的患者在接受雾化吸入治疗时涉及震动筛孔雾化器的额外使用。卫生服务公平性无研究纳入,指南专家组指出部分医院和科室可能不具备辅助雾化吸入的震动筛孔雾化器,当需要临时采购时可能会造成资源分布的不公平性。可接受度和可行性无研究纳入。结合上述研究数据及临床医师的实践经验,指南专家组认为在静脉给药基础上增加雾化吸入可能会给患者带来微小的临床获益。

临床问题 9: CRPA 中枢神经系统感染是否需要静脉给药基础上加局部(鞘内或脑室)给药?

推荐意见 9: 建议对 CRPA 中枢神经系统感染的患者在静脉给药基础上实施鞘内给药。(极低把握度证据,弱推荐)

实施建议: 脑脊液渗透差或肾毒性高的药物如多黏菌素类药物、阿米卡星等建议实施鞘内给药。

证据总结: 指南工作组未发现针对 CRPA 人群的直接证据,但共检索到 10 项观察性研究,分别来自中国、美国、印度、意大利、阿拉伯和沙特阿拉伯^[34, 47, 93-100]。其中 1 项研究纳入神经外科手术术后颅内感染,感染菌株为多重或广泛耐药革兰阴性菌(铜绿假单胞菌占比 3.5%),多黏菌素类药物静脉给药联合鞘内给药组比单用多黏菌素类药物静脉给药组患者 30 d 死亡率为 [27.8% (20/72) 比 47.6% (20/42), $P=0.032$]^[93]。9 项单臂或病例系列研究纳入患者均为中枢神经系统感染,包括脑膜炎^[34, 47, 97-99]、脑室炎^[95-96]、未分类中枢神经系统感染^[94, 100]。感染菌株涉及 XDRPA^[34, 100]、高耐药铜绿

假单胞菌^[96]、DTRPA^[47]、铜绿假单胞菌(对阿米卡星和亚胺培南完全敏感,对头孢吡肟中敏,对环丙沙星、庆大霉素和妥布霉素耐药)^[99]、铜绿假单胞菌(对氨基曲南、头孢吡肟、头孢他啶、哌拉西林-他唑巴坦和美罗培南耐药,但对头孢他啶-阿维巴坦、阿米卡星、环丙沙星和妥布霉素敏感)^[97]、混合病原菌(大多数抗菌药物敏感的铜绿假单胞菌和碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌)^[95]、多重或广泛耐药革兰阴性菌(铜绿假单胞菌占比为 7.2%^[94],另外一篇研究未报道铜绿假单胞菌占比^[98])。治疗措施主要包括多黏菌素类药物静脉联合鞘内给药^[34, 47, 93-94, 96],美罗培南、阿米卡星静脉给药联合阿米卡星鞘内给药^[99],美罗培南静脉给药联合多黏菌素类药物鞘内给药^[34],静脉注射头孢他啶-阿维巴坦联合多黏菌素类药物鞘内给药^[101],静脉注射头孢他啶-阿维巴坦联合阿米卡星鞘内给药^[95],静脉注射头孢他啶-阿维巴坦联合妥布霉素鞘内给药^[97]。个案报道研究显示,鞘内多黏菌素使高耐药铜绿假单胞菌脑室炎患者脑脊液培养 3 d 转阴^[96],头孢他啶-阿维巴坦静脉联合鞘内多黏菌素或阿米卡星或妥布霉素,均成功治愈 MDRPA 或碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌感染^[95, 97, 100],联合方案可治愈传统治疗失败的脑膜炎^[34, 99]。另一项研究报道多黏菌素 B 静脉联合鞘内给药治疗多重或广泛耐药革兰阴性菌感染治愈率达 78%,细菌清除率 78%^[94]。一项病例系列研究显示多黏菌素 E 静脉联合鞘内给药成功治疗难治性耐药革兰阴性菌肺炎克雷伯菌感染,3 例患者均获临床缓解^[47]。研究中报道未发生肾毒性及癫痫等不良事件^[94]。目前纳入的 10 项观察性研究的数据报道中未发现鞘内给药联合静脉给药相关的额外临床负担或者损害。

1 项来自以色列的队列研究报道了静脉输注联合鞘内给药与单独静脉输注对碳青霉烯耐药革兰阴性菌引起的术后脑膜炎的治疗效果,鞘内给药为多黏菌素类药物或阿米卡星^[102],结果显示,联合治疗组相对于静脉单独给药组病死率显著降低($OR=0.19$, $95\%CI:0.04\sim 0.99$)。联合治疗组的 14 d 和 30 d 住院病死率较低(均 $OR<0.4$),但组间差异无统计学意义。两组出院患者中均没有出现神经系统症状恶化现象,治疗期间未发生治疗相关的严重不良反应。研究结果支持在碳青霉烯耐药革兰阴性菌引起的术后脑膜炎中早期使用鞘内注射抗菌药物。1 项来自中国的病例系列研究研究头孢他啶-阿维巴坦治疗碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌引

起的中枢神经系统感染结果显示,基于头孢他啶-阿维巴坦的联合治疗可以有效治疗碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌引起的中枢神经系统感染^[103]。

总之,现有证据支持鞘内或脑室内给药联合静脉给药作为碳青霉烯耐药革兰阴性菌(如 CRPA、DTRPA)所致肺炎克雷伯菌感染的优选策略,尤其适用于传统治疗失败或高耐药菌感染。其快速病原清除(78%~100%)、高治愈率(78%)及极低毒性风险的综合获益显著优于潜在操作风险。价值观念与偏好方面无研究纳入,但指南专家组根据临床实践经验判断各个利益相关群体之间的价值偏好趋同。卫生服务公平性无研究纳入,但指南专家组指出头孢他啶-阿维巴坦以及多黏菌素类药物,阿米卡星在中国的临床可获得性良好,不会影响到卫生服务的公平性。成本效益可接受度与可行性均无研究纳入。结合上述研究数据的提示结合临床医师的实践经验,指南专家组建议对 CRPA 中枢神经系统感染的患者在静脉给药基础上实施鞘内给药。

临床问题 10: CRPA 感染的治疗在选择敏感抗菌药物基础上需要联合治疗吗?

推荐意见 10: 建议 CRPA 感染的重症患者采用敏感抗菌药物联合治疗。(低把握度证据,条件性推荐)

实施建议: 对于 CRPA、DTRPA 引起的医院获得性肺炎、呼吸机相关肺炎和血流感染即使单药敏感也应实施联合治疗方案。

证据总结: (1) RCT 结果显示:共纳入 3 项 RCT。研究来源分别为以色列、希腊、意大利,17 国研究(欧洲、北美洲、拉丁美洲和南美洲)以及亚洲、美国和欧洲^[59-60, 104]。感染菌株为多菌种感染:感染菌株特征为广泛耐药(除黏菌素、氨基糖苷类)多种菌株感染(其中铜绿假单胞菌占 11%)^[59];对亚胺培南不敏感,但对亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦和多黏菌素类药物敏感的碳青霉烯耐药菌株,铜绿假单胞菌占 77%^[104],对多黏菌素类药物敏感的碳青霉烯类耐药菌株,铜绿假单胞菌占 10%^[60]。感染类型包括院内获得性肺炎(含呼吸机相关型)、血流感染、尿路感染(含急性肾盂肾炎)及复杂腹腔内感染^[59-60, 104]。治疗措施为多黏菌素类药物联合美罗培南与对比黏菌素类药物单药治疗^[59-60],亚胺培南联合多黏菌素类药物对比对亚胺培南-西司他丁-瑞来巴坦单药治疗^[104]。联合组与单药组肾功能中度损伤的发生风险($RR=0.73$, $95\%CI:0.49\sim 1.09$)^[59-60]、7 d 微生物清除率($RR=1.29$, $95\%CI:$



0.84~2.00)和 14 d 临床治愈率($RR=1.27$, $95\%CI$: 0.89~1.80)差异均无统计学意义^[104]。联合组治疗相关肾毒性发生风险高于单药组($RD=0.46$, $95\%CI$: 0.19~0.73)^[104]。治疗结束时的临床响应率差异无统计学意义($RR=0.77$, $95\%CI$: 0.43~1.38)^[104];治疗结束后 5~9 d 后临床治愈率联合组降低 61%($RR=0.39$, $95\%CI$: 0.18~0.82)^[104]。14 d 和 28 d 病死率(14 d: $RR=1.04$, $95\%CI$: 0.97~1.34; 28 d: $RR=0.96$, $95\%CI$: 0.82~1.12)^[59-60, 104]、部位感染治疗 28 d 后微生物清除率($RR=0.94$, $95\%CI$: 0.84~1.04)^[59-60]差异均无统计学意义。(2)观察性研究:共纳入 8 项观察性研究。患者分别来自美国、欧洲、泰国、南美洲、欧洲和西亚等地区的 12 个国家、巴基斯坦以及沙特阿拉伯^[101, 104-110]。感染菌株为铜绿假单胞菌,耐药情况包括未报道耐药情况^[105, 107]、XDRPA^[109, 111]、XDRPA 或 CRPA^[106, 108, 110]、MDRPA^[101]。感染类型涉及血流感染^[105-108, 111]、肺炎^[109-110]以及肺炎、尿路感染、血流感染、腹腔内感染^[101]。抗生素联合治疗的用药情况为:抗铜绿假单胞菌 β -内酰胺类联合氨基糖苷类^[105]、 β -内酰胺类联合氨基糖苷类或氟喹诺酮类、氨基糖苷类联合氟喹诺酮类药物或多黏菌素类药物^[106]、 β -内酰胺类联合氨基糖苷类或喹诺酮类^[107-108]、多黏菌素类药物、磷霉素和多利培南两两联合^[109]、 β -内酰胺类联合氨基糖苷类或非氨基糖苷类^[110]、多黏菌素类药物联合美罗培南^[111]、新型 β -内酰胺酶抑制剂(头孢他啶-阿维巴坦或头孢洛生-他唑巴坦)联合其他药物^[101]。结果显示,单药组与联合组院内获得性肺炎患者死亡的发生风险($RR=0.90$, $95\%CI$: 0.60~1.34)^[109, 111]、14 d 病死率($RR=0.90$, $95\%CI$: 0.66~1.23)^[109, 111]、临床治疗失败率($RR=0.88$, $95\%CI$: 0.73~1.06)^[107]、呼吸机肺炎病死率($RR=0.72$, $95\%CI$: 0.45~1.13)^[101, 109]差异均无统计学意义。两组新出现耐药菌株无差异:新出现耐药性铜绿假单胞菌($RR=0.84$, $95\%CI$: 0.56~1.25)^[107]、新出现耐药革兰阴性菌($RR=0.89$, $95\%CI$: 0.53~1.48)^[107]。不良事件中肾功能损伤发生风险($RR=0.45$, $95\%CI$: 0.14~1.52)和终末期肾病发生率($RR=0.12$, $95\%CI$: 0.01~2.03)^[107]差异均无统计学意义。微生物学清除失败率($RR=0.92$, $95\%CI$: 0.83~1.02)^[101, 107, 109]、血流感染患者的 30 d 病死率($RR=0.91$, $95\%CI$: 0.70~1.30)^[105-107, 110-111]差异均无统计学意义。两组肾毒性、肾功能损伤、癫痫、由于不良反应停药人数的发生风险及院内病死率($RR=1.08$, $95\%CI$: 0.88~

1.33)^[101, 107, 109]差异均无统计学意义。

总之,指南专家组认为在严格监测肾功能的条件下,联合治疗适用于 CRPA 所致重症感染,其综合获益超越潜在风险。指南专家组建议 CRPA 感染的重症患者采用敏感抗菌药物联合治疗。

三、总结及展望

本指南系统总结了 CRPA 感染的诊断与治疗策略,针对 10 个关键临床问题提出了基于 GRADE 方法的循证推荐,涵盖碳青霉烯酶检测、联合药敏、TDM、联合用药、慢性与急性肺部感染及中枢神经系统感染等多个方面。强调精准检测与个体化治疗在改善患者预后中的关键作用,尤其在重症、复杂感染及耐药率上升的背景下具有重要临床指导意义。

随着 CRPA 耐药机制的演变及新型抗菌药物的研发,指南需持续更新以纳入最新证据。此外,推动各级医疗机构检测能力同质化、加强多学科协作与抗菌药物合理使用,将是提升我国 CRPA 感染整体诊治水平的关键方向。

本指南制订专家组名单

牵头专家:俞云松(浙江省人民医院感染病科);王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);邱海波(东南大学附属中大医院重症医学科)

执笔专家:周华(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与呼吸危重病科);施毅(南京大学医学院附属金陵医院呼吸与呼吸危重病科);杜小幸(浙江大学附属邵逸夫医院感染病科);胡付品(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);卓越(广州医科大学第一附属医院感染病科);徐金富(同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科);解立新(解放军总医院呼吸与呼吸危重病科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈佰义(中国医科大学附属第一医院感染科);陈德昌(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);杜小幸(浙江大学附属邵逸夫医院感染病科);胡付品(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);胡必杰(复旦大学附属中山医院感染科);刘又宁(解放军总医院呼吸与呼吸危重病科);瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科);施毅(南京大学医学院附属金陵医院呼吸与呼吸危重病科);沈宁(北京大学第三医院呼吸与危重症医学科);王辉(北京大学人民医院检验科);王明贵(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);邱海波(东南大学附属中大医院重症医学科);王睿(解放军总医院临床药理研究室);吴德沛(苏州大学附属第一医院血液科);夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心);解立新(解放军总医院呼吸与呼吸危重病科);徐金富(同济大学附属同济医院呼吸与危重症医学科);杨帆(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);杨青(浙江大学医学院附属第一医院检验科);



俞云松(浙江省人民医院感染病科);曾玫(复旦大学附属儿科医院感染传染科);张菁(复旦大学附属华山医院抗生素研究所);周华(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与呼吸危重病科);卓超(广州医科大学第一附属医院感染病科);宗志勇(四川大学华西医院感染科)

方法学专家:夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心)

学术秘书:周华(浙江大学医学院附属第二医院呼吸与呼吸危重病科);杜小幸(浙江大学附属邵逸夫医院感染病科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 宁波诺丁汉大学 GRADE 中心夏君教授提供方法学支持;天津溯源循证科技有限公司赵展及其团队在文献检索与系统评价工作中有重要贡献

参 考 文 献

- [1] Karlowsky JA, Lob SH, Raddatz J, et al. In vitro activity of imipenem/relebactam and ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of gram-negative bacilli with difficult-to-treat resistance and multidrug-resistant phenotypes-study for monitoring antimicrobial resistance trends, United States 2015-2017[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(12):2112-2120. DOI: 10.1093/cid/ciaa381.
- [2] 巨春蓉, 徐鑫, 徐骁, 等. 实体器官移植受者碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染的抗菌治疗现状及展望[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(32): 2701-2708. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20250218-00381.
- [3] Sterne J, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2019, 366:14898. DOI: 10.1136/bmj.14898.
- [4] Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[J]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute, 2011, 2(1): 1-12.
- [5] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 353:i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089.
- [6] Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations[EB/OL]. (2013-11-30) [2025-07-01]. <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
- [7] Qu TT, Zhang JL, Wang J, et al. Evaluation of phenotypic tests for detection of metallo-beta-lactamase-producing pseudomonas aeruginosa strains in China[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(4): 1136-1142. DOI: 10.1128/JCM.01592-08.
- [8] Othman HB, Halim R, Abdul-Wahab H, et al. Pseudomonas aeruginosa-Modified Hodge Test (PAE-MHT) and chromID carba agar for detection of carbapenemase producing pseudomonas aeruginosa recovered from clinical specimens[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2018, 6(12):2283-2289. DOI: 10.3889/oamjms.2018.414.
- [9] Labeeb A, Elbrolosy A. Comparative study for detection of carbapenemase producers among non-fermenting gram negative uropathogens with special reference to risk factors and fosfomycin susceptibility [J]. J Clin Diagn Res, 2019, 13(2): DC14-DC21. DOI: 10.7860/JCDR/2019/39838.12635.
- [10] Franco MR, Caiaffa-Filho HH, Burattini MN, et al. Metallo-beta-lactamases among imipenem-resistant pseudomonas aeruginosa in a Brazilian university hospital[J]. Clinics (Sao Paulo), 2010, 65(9):825-829. DOI: 10.1590/s1807-59322010000900002.
- [11] Lucena A, Dalla Costa LM, Nogueira Kda S, et al. Comparison of phenotypic tests for the detection of metallo-beta-lactamases in clinical isolates of pseudomonas aeruginosa[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2014, 32(10): 625-630. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.03.015.
- [12] Farajzadeh Sheikh A, Rostami S, Jolodar A, et al. Detection of metallo-beta lactamases among carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa[J]. Jundishapur J Microbiol, 2014, 7(11): e12289. DOI: 10.5812/jjm.12289.
- [13] Akhi MT, Khalili Y, Ghotaslou R, et al. Carbapenem inactivation: a very affordable and highly specific method for phenotypic detection of carbapenemase-producing pseudomonas aeruginosa isolates compared with other methods[J]. J Chemother, 2017, 29(3): 144-149. DOI: 10.1080/1120009X.2016.1199506.
- [14] Galicia KBM, Limansky A, Ceron C, et al. Comparison of phenotypic techniques for the detection of metallo-b-lactamases in pseudomonas aeruginosa from respiratory isolates [C]//Molecular typing-Part 1, 2009, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) P2068.
- [15] van der Bij AK, Mol M, van Westreenen M, et al. The laboratory diagnosis of pseudomonas aeruginosa that produce metallo-β-lactamases in a dutch tertiary care centre[J]. Scand J Infect Dis, 2011, 43(8):596-602. DOI: 10.3109/00365548.2011.574148.
- [16] Heinrichs A, Huang TD, Berhin C, et al. Evaluation of several phenotypic methods for the detection of carbapenemase-producing pseudomonas aeruginosa[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(7): 1467-1474. DOI: 10.1007/s10096-015-2376-z.
- [17] Samuelsen O, Buarø L, Giske CG, et al. Evaluation of phenotypic tests for the detection of metallo-beta-lactamase-producing pseudomonas aeruginosa in a low prevalence country[J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(4): 827-830. DOI: 10.1093/jac/dkn016.
- [18] Gill CM, Aktaş E, Alfouzan W, et al. Multicenter, prospective validation of a phenotypic algorithm to guide carbapenemase testing in carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa using the ERACE-PA global surveillance program[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(2): ofab617. DOI: 10.1093/ofid/ofab617.
- [19] Reyes J, Komarow L, Chen L, et al. Global epidemiology and clinical outcomes of carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa and associated carbapenemases (POP): a prospective cohort study[J]. Lancet Microbe, 2023, 4(3): e159-e170. DOI: 10.1016/S2666-5247(22)00329-9.
- [20] Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant pseudomonas aeruginosa infections[J].



- Clin Microbiol Rev, 2019, 32(4): e00031-00019. DOI: 10.1128/CMR.00031-19.
- [21] Dobias J, Dénervaud-Tendon V, Poirel L, et al. Activity of the novel siderophore cephalosporin cefiderocol against multidrug-resistant gram-negative pathogens[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(12):2319-2327. DOI: 10.1007/s10096-017-3063-z.
- [22] Tenover FC, Nicolau DP, Gill CM. Carbapenemase-producing pseudomonas aeruginosa-an emerging challenge[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1):811-814. DOI: 10.1080/22221751.2022.2048972.
- [23] Nutman A, Lellouche J, Temkin E, et al. Colistin plus meropenem for carbapenem-resistant gram-negative infections: in vitro synergism is not associated with better clinical outcomes[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(9):1185-1191. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.03.035.
- [24] Ding L, Sun Y, Zhang Y, et al. In vivo development of aztreonam resistance in meropenem-resistant pseudomonas aeruginosa owing to overexpression of the bla(PDC-16) [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11(3):e0308022. DOI: 10.1128/spectrum.03080-22.
- [25] Streling AP, Al Obaidi MM, Lainhart WD, et al. Evolution of cefiderocol non-susceptibility in pseudomonas aeruginosa in a patient without previous exposure to the antibiotic[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11):e4472-e4474. DOI: 10.1093/cid/ciaa1909.
- [26] Shields RK, Stellfox ME, Kline EG, et al. Evolution of imipenem-relebactam resistance following treatment of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa pneumonia [J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(4): 710-714. DOI: 10.1093/cid/ciac097.
- [27] Sadek M, Le Guern R, Kipnis E, et al. Progressive in vivo development of resistance to cefiderocol in pseudomonas aeruginosa[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2023, 42(1): 61-66. DOI: 10.1007/s10096-022-04526-0.
- [28] Brakert L, Berneking L, Both A, et al. Rapid development of cefiderocol resistance in a carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa isolate associated with mutations in the pyoverdine biosynthesis pathway[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2023, 34: 59-62. DOI: 10.1016/j.jgar.2023.06.003.
- [29] Arca-Suárez J, Lasarte-Monterrubio C, Rodiño-Janeiro BK, et al. Molecular mechanisms driving the in vivo development of OXA-10-mediated resistance to ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam during treatment of XDR pseudomonas aeruginosa infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(1): 91-100. DOI: 10.1093/jac/dkaa396.
- [30] Fraile-Ribot PA, Fernández J, Gomis-Font MA, et al. In vivo evolution of GES β -lactamases driven by ceftazidime/avibactam treatment of pseudomonas aeruginosa infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2021, 65(9): e0098621. DOI: 10.1128/AAC.00986-21.
- [31] He L, He A, Qian Y. Imipenem-resistant pseudomonas aeruginosa treated with piperacillin/tazobactam in a patient with severe pneumonia: a case report and related literature review[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 810-817. DOI: 10.21037/apm-20-2495.
- [32] Zhang P, Wang J, Li Y, et al. Emergence of bla (KPC-33)-harboring Hypervirulent ST463 pseudomonas aeruginosa causing fatal infections in China[J]. J Infect, 2022, 85(4): e86-e88. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.07.011.
- [33] Taccone FS, Cotton F, Roisin S, et al. Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa septic shock[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4): 2129-2131. DOI: 10.1128/AAC.06389-11.
- [34] Molinaro M, Morelli P, De Gregori M, et al. Efficacy of intraventricular amikacin treatment in pan-resistant Pseudomonas aeruginosa postsurgical meningitis[J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1369-1372. DOI: 10.2147/IDR.S169271.
- [35] Parra AP, Santed MR, Domingo DA, et al. Intrapleural colistin for pleural empyema caused by extensively drug-resistant pseudomonas aeruginosa: a case report[J]. Eur J Hosp Pharm, 2022.
- [36] Elizabeth Davis S, Ham J, Hucks J, et al. Use of continuous infusion ceftolozane-tazobactam with therapeutic drug monitoring in a patient with cystic fibrosis[J]. Am J Health Syst Pharm, 2019, 76(8): 501-504. DOI: 10.1093/ajhp/zxz011.
- [37] McCreary EK, Byers KE, Fernandes C, et al. Plasma and cerebrospinal fluid therapeutic drug monitoring of ceftolozane and tazobactam during treatment of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa meningitis [J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(12): ofaa549. DOI: 10.1093/ofid/ofaa549.
- [38] Sheffield M, Nelson D, O'Neal M, et al. Use of continuous-infusion ceftolozane/tazobactam for resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective analysis and brief review of the literature[J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 56(5):106158. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106158.
- [39] Pilmis B, Petitjean G, Lesprit P, et al. Continuous infusion of ceftolozane/tazobactam is associated with a higher probability of target attainment in patients infected with pseudomonas aeruginosa[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(8): 1457-1461. DOI: 10.1007/s10096-019-03573-4.
- [40] Sime FB, Lassig-Smith M, Starr T, et al. Population pharmacokinetics of unbound ceftolozane and tazobactam in critically ill patients without renal dysfunction[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2019, 63(10):e01265-01219. DOI: 10.1128/AAC.01265-19.
- [41] Stewart A, Roberts JA, Wallis SC, et al. Evidence of clinical response and stability of ceftolozane/tazobactam used to treat a carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa lung abscess on an outpatient antimicrobial program[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 51(6): 941-942. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.02.008.
- [42] Navarrete-Rouco ME, Luque S, Sorlí L, et al. Therapeutic drug monitoring and prolonged infusions of ceftolozane/tazobactam for MDR/XDR pseudomonas aeruginosa infections: an observational study[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2022, 47(4): 561-566. DOI: 10.1007/s13318-022-00772-x.
- [43] Venuti F, Gaviraghi A, De Nicolò A, et al. Real-life experience of continuously infused ceftolozane/tazobactam in patients with bronchiectasis and multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infection in the outpatient setting[J]. Antibiotics (Basel), 2023, 12(7):1214. DOI: 10.3390/antibiotics12071214.

- [44] Fresan D, Luque S, Benítez-Cano A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of ceftazidime/avibactam administered by continuous infusion in patients with MDR gram-negative bacterial infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(3): 678-683. DOI: 10.1093/jac/dkac439.
- [45] Gatti M, Pascale R, Cojutti PG, et al. A descriptive pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of continuous infusion ceftazidime-avibactam in a case series of critically ill renal patients treated for documented carbapenem-resistant gram-negative bloodstream infections and/or ventilator-associated pneumonia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61(1): 106699. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106699.
- [46] Goncette V, Layios N, Descy J, et al. Continuous infusion, therapeutic drug monitoring and outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftazidime/avibactam: a retrospective cohort study[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2021, 26:15-19. DOI: 10.1016/j.jgar.2021.04.015.
- [47] Yasmin M, Nutman A, Wang L, et al. Utilizing ceftazidime/avibactam therapeutic drug monitoring in the treatment of neurosurgical meningitis caused by difficult-to-treat resistant *Pseudomonas aeruginosa* and KPC-producing enterobacteriales[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2023, 10(11):ofad507. DOI: 10.1093/ofid/ofad507.
- [48] König C, Both A, Rohde H, et al. Cefiderocol in critically ill patients with multi-drug resistant pathogens: real-life data on pharmacokinetics and microbiological surveillance[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(6):649. DOI: 10.3390/antibiotics10060649.
- [49] Prinz C, Streit F, Schumann C, et al. Feasibility of continuous infusion of cefiderocol in conjunction with the establishment of therapeutic drug monitoring in patients with extensively drug-resistant gram-negative bacteria[J]. *Clin Drug Investig*, 2023, 43(4): 307-314. DOI: 10.1007/s40261-023-01257-8.
- [50] Liu S, Wu Y, Qi S, et al. Polymyxin B therapy based on therapeutic drug monitoring in carbapenem-resistant organisms sepsis: the PMB-CROS randomized clinical trial [J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 232. DOI: 10.1186/s13054-023-04522-6.
- [51] Ye Q, Wang Q, Chen Z, et al. Effectiveness, nephrotoxicity, and therapeutic drug monitoring of polymyxin B in nosocomial pneumonia among critically ill patients[J]. *Clin Respir J*, 2022, 16(5): 402-412. DOI: 10.1111/crj.13493.
- [52] Michelon H, Tardivel M, Dinh A, et al. Efficacy and safety of subcutaneous administration of ceftazidime as a salvage therapy in geriatrics: a case report[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2020, 34(4): 521-524. DOI: 10.1111/fcp.12520.
- [53] Delfino E, Fucile C, Del Bono V, et al. Pharmacokinetics of high-dose extended-infusion meropenem during pulmonary exacerbation in adult cystic fibrosis patients: a case series[J]. *New Microbiol*, 2018, 41(1):47-51.
- [54] Bricheux A, Lenggenhager L, Hughes S, et al. Therapeutic drug monitoring of imipenem and the incidence of toxicity and failure in hospitalized patients: a retrospective cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(3): 383.e1-383.e4. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.11.020.
- [55] Machado AS, Oliveira MS, Sanches C, et al. Clinical outcome and antimicrobial therapeutic drug monitoring for the treatment of infections in acute burn patients[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(8): 1649-1657. e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.06.008.
- [56] Mitton B, Paruk F, Gous A, et al. Investigating the need for therapeutic drug monitoring of imipenem in critically ill patients: are we getting it right? [J]. *S Afr Med J*, 2021, 111(9):903-909.
- [57] Howard-Anderson J, Davis M, Page AM, et al. Prevalence of colistin heteroresistance in carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and association with clinical outcomes in patients: an observational study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(3): 793-798. DOI: 10.1093/jac/dkab461.
- [58] Lin J, Xu C, Fang R, et al. Resistance and heteroresistance to colistin in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Wenzhou, China[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(10):e00556-19. DOI: 10.1128/AAC.00556-19.
- [59] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(4):391-400. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30099-9.
- [60] Kaye KS, Marchaim D, Thamlikitkul V, et al. Colistin monotherapy versus combination therapy for carbapenem-resistant organisms[J]. *NEJM Evid*, 2023, 2(1). DOI: 10.1056/evidoa2200131.
- [61] Sorlí L, Luque S, Segura C, et al. Impact of colistin plasma levels on the clinical outcome of patients with infections caused by extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *BMC Infect Dis*, 2017, 17(1): 11. DOI: 10.1186/s12879-016-2117-7.
- [62] Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, et al. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30(4): 315-319. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.017.
- [63] Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, et al. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, 35(2):194-199. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.10.005.
- [64] Park JJ, Seo YB, Lee J, et al. Colistin monotherapy versus colistin-based combination therapy for treatment of bacteremia in burn patients due to carbapenem-resistant gram negative bacteria[J]. *Burns*, 2020, 46(8):1848-1856. DOI: 10.1016/j.burns.2020.06.014.
- [65] Rigatto MH, Vieira FJ, Antchevich LC, et al. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking in vitro activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(10):6575-6580. DOI: 10.1128/AAC.00494-15.
- [66] Ribera A, Benavent E, Lora-Tamayo J, et al. Osteoarticular infection caused by MDR *Pseudomonas aeruginosa*: the benefits of combination therapy with colistin plus β -lactams[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(12): 3357-3365. DOI: 10.1093/jac/dkv281.



- [67] Samonis G, Vardakas KZ, Kofteridis DP, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of adult cancer patients with extensively drug-resistant pseudomonas aeruginosa infections[J]. *Infection*, 2014, 42(4): 721-728. DOI: 10.1007/s15010-014-0635-z.
- [68] Guan WJ, Xu JF, Luo H, et al. A double-blind randomized placebo-controlled phase 3 trial of tobramycin inhalation solution in adults with bronchiectasis with pseudomonas aeruginosa infection[J]. *Chest*, 2023, 163(1): 64-76. DOI: 10.1016/j.chest.2022.07.007.
- [69] Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167(6): 841-849. DOI: 10.1164/rccm.200208-8550C.
- [70] Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, et al. Placebo-controlled, double-blind, randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis [J]. *Pediatr Pulmonol*, 1998, 25(2): 88-92. DOI: 10.1002/(sici)1099-0496(199802)25 : 2<88::aid-ppul3>3.0.co;2-j.
- [71] Valerius NH, Koch C, Høiby N. Prevention of chronic pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis by early treatment[J]. *Lancet*, 1991, 338(8769): 725-726. DOI: 10.1016/0140-6736(91)91446-2.
- [72] Geller DE, Flume PA, Staab D, et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with pseudomonas aeruginosa[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(11): 1510-1516. DOI: 10.1164/rccm.201008-1293OC.
- [73] Flume PA, VanDevanter DR, Morgan EE, et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients[J]. *J Cyst Fibros*, 2016, 15(4): 495-502. DOI: 10.1016/j.jcf.2015.12.004.
- [74] Haworth CS, Bilton D, Chalmers JD, et al. Inhaled liposomal ciprofloxacin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and chronic lung infection with pseudomonas aeruginosa (ORBIT-3 and ORBIT-4): two phase 3, randomised controlled trials[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3): 213-226. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30427-2.
- [75] Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Döring G, et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic pseudomonas aeruginosa infection[J]. *Respir Med*, 2008, 102(11): 1643-1653. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.03.009.
- [76] Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with pseudomonas aeruginosa: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(13): 1749-1756. DOI: 10.1001/jama.290.13.1749.
- [77] Wong C, Jayaram L, Karalus N, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in non-cystic fibrosis bronchiectasis (EMBRACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9842): 660-667. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60953-2.
- [78] Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2013, 309(12): 1251-1259. DOI: 10.1001/jama.2013.1937.
- [79] Diego AD, Milara J, Martinez-Moragón E, et al. Effects of long-term azithromycin therapy on airway oxidative stress markers in non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. *Respirology*, 2013, 18(7): 1056-1062. DOI: 10.1111/resp.12130.
- [80] Anwar GA, Bourke SC, Afolabi G, et al. Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis[J]. *Respir Med*, 2008, 102(10): 1494-1496. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.06.005.
- [81] Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin[J]. *Thorax*, 2004, 59(6): 540-541.
- [82] Li K, Liu L, Ou Y. The efficacy of azithromycin to prevent exacerbation of non-cystic fibrosis bronchiectasis: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1): 266. DOI: 10.1186/s13019-022-01882-y.
- [83] Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2010, 65(12): 2645-2649. DOI: 10.1093/jac/dkq360.
- [84] Ammar MA, Abdalla W. Effect of extended infusion of meropenem and nebulized amikacin on gram-negative multidrug-resistant ventilator-associated pneumonia[J]. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12(1): 89-94. DOI: 10.4103/sja.SJA_148_17.
- [85] Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(8): 1230-1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x.
- [86] Kofteridis DP, Alexopoulou C, Valachis A, et al. Aerosolized plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(11): 1238-1244. DOI: 10.1086/657242.
- [87] Amin M, Rashad A, Fouad A, et al. Re-emerging of colistin for treatment of nosocomial pneumonia due to gram negative multi-drug resistant pathogens in critically ill patients[J]. *Egypt J Chest Dis Tuberc*, 2013, 62(3): 447-451. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2013.05.012.
- [88] Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria[J]. *Chest*, 2013, 144(6): 1768-1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018.
- [89] Almangour TA, Alruwaili A, Almutairi R, et al. Aerosolized plus intravenous colistin vs intravenous colistin alone for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria: a retrospective cohort study[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 108: 406-412. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.007.
- [90] Naesens R, Vlieghe E, Verbrugge W, et al. A retrospective observational study on the efficacy of colistin by



- inhalation as compared to parenteral administration for the treatment of nosocomial pneumonia associated with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 317. DOI: 10.1186/1471-2334-11-317.
- [91] Xu HC, Cui Y, Wang XY, et al. Clinical analysis of colistin sulfate in the treatment of pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria [J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(13):2173-2181. DOI: 10.12998/wjcc.v12.i13.2173.
- [92] Zhang J, Du L, Shi Q, et al. Aerosolized plus intravenous polymyxin B in comparison to intravenous polymyxin B alone for the management of HAP caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a prospective multicenter cohort study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2025, 65(2): 107427. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2024.107427.
- [93] Hu Y, Li D, Zhang G, et al. Intraventricular or intrathecal polymyxin B for treatment of post-neurosurgical intracranial infection caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a 8-year retrospective study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2024, 43(5):875-884. DOI: 10.1007/s10096-024-04794-y.
- [94] Liu D, Niu J, Chen G, et al. Treatment of carbapenem-resistant multidrug-resistant gram-negative bacilli with intracerebroventricular injection of polymyxin B: a retrospective study [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15:7653-7666. DOI: 10.2147/IDR.S392818.
- [95] Gofman N, To K, Whitman M, et al. Successful treatment of ventriculitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* and carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* with *i.v.* ceftazidime-avibactam and intrathecal amikacin [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2018, 75(13):953-957. DOI: 10.2146/ajhp170632.
- [96] Gump WC, Walsh JW. Intrathecal colistin for treatment of highly resistant *Pseudomonas ventriculitis*. Case report and review of the literature [J]. *J Neurosurg*, 2005, 102(5): 915-917. DOI: 10.3171/jns.2005.102.5.0915.
- [97] Salick MM, Al-Faris F, Wazir A, et al. 622: index case of community-acquired MDR *Pseudomonas aeruginosa* meningitis [J]. *Critical Care Medicine*, 2019. DOI: 10.1097/01.ccm.0000551374.77511.e8.
- [98] Madan S, Soman R, Gupta N. Post-neurosurgical meningitis [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2013, 2(Suppl 1):P196. DOI: 10.1186/2047-2994-2-S1-P196.
- [99] Corpus KA, Weber KB, Zimmerman CR. Intrathecal amikacin for the treatment of pseudomonal meningitis [J]. *Ann Pharmacother*, 2004, 38(6):992-995. DOI: 10.1345/aph.1D541.
- [100] Almgour TA, Alsubaie S, Ghonem L, et al. Ceftazidime-avibactam for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* central nervous system infection in pediatric patient: a case report [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41(5):436-438. DOI: 10.1097/INF.0000000000003439.
- [101] Almgour TA, Ghonem L, Alassiri D, et al. Novel β -lactam- β -lactamase inhibitors as monotherapy versus combination for the treatment of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a multicenter cohort study [J]. *J Infect Chemother*, 2024, 30(10): 1008-1014. DOI: 10.1016/j.jiac.2024.03.015.
- [102] Shofty B, Neuberger A, Naffaa ME, et al. Intrathecal or intraventricular therapy for post-neurosurgical gram-negative meningitis: matched cohort study [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(1): 66-70. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.09.023.
- [103] Zhao X, Li S, Zhang Y, et al. Ceftazidime-avibactam-based combination therapy for hospital-acquired central nervous system infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 61(5):106777. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106777.
- [104] Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam vs colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(9): 1799-1808. DOI: 10.1093/cid/ciz530.
- [105] Bowers DR, Liew YX, Lye DC, et al. Outcomes of appropriate empiric combination versus monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(3): 1270-1274. DOI: 10.1128/AAC.02235-12.
- [106] Peña C, Suarez C, Ocampo-Sosa A, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post Hoc analysis of a prospective cohort [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(2): 208-216. DOI: 10.1093/cid/cit223.
- [107] Babich T, Naucler P, Valik JK, et al. Combination versus monotherapy as definitive treatment for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a multicentre retrospective observational cohort study [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(8):2172-2181. DOI: 10.1093/jac/dkab134.
- [108] Tschudin-Sutter S, Fosse N, Frei R, et al. Combination therapy for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203295. DOI: 10.1371/journal.pone.0203295.
- [109] Khawcharoenporn T, Chuncharunee A, Maluangnon C, et al. Active monotherapy and combination therapy for extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(6): 828-834. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.008.
- [110] Albasanz-Puig A, Durà-Miralles X, Laporte-Amargós J, et al. Effect of combination antibiotic empirical therapy on mortality in neutropenic cancer patients with *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia [J]. *Microorganisms*, 2022, 10(4):733. DOI: 10.3390/microorganisms10040733.
- [111] Baig M, Rahim S, Naseem Khan R, et al. Efficacy of intravenous colistin monotherapy versus colistin combined with meropenem in patients with multidrug-resistant infections: a retrospective observational study [J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e47342. DOI: 10.7759/cureus.47342.