

舒巴坦治疗神经外科重症患者鲍曼不动杆菌感染 中国专家共识

中华医学会神经外科学分会 中国神经外科重症管理协作组

【摘要】 多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染的神经外科重症患者治疗难度大、病死率高。舒巴坦是治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的有效药物,具有穿透炎性血脑屏障的优势,适用于神经外科重症患者。近年随着鲍曼不动杆菌对舒巴坦的耐药趋势日益严峻,舒巴坦治疗多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染药物剂量、给药途径、联合方案等缺乏规范化标准。中国神经外科重症管理协作组通过梳理相关循证医学证据并经过反复讨论修改后形成《舒巴坦治疗神经外科重症患者鲍曼不动杆菌感染中国专家共识》,涵盖 28 条共识建议,为舒巴坦在神经外科重症管理中的应用提供科学、可行的临床指导。

【关键词】 神经外科手术; 危重病人医疗; 鲍氏不动杆菌; 舒巴克坦; 诊疗指南

Chinese expert consensus on the use of sulbactam to treat patients infected with *Acinetobacter baumannii* in the neurosurgical intensive care unit

Neurosurgical Branch, Chinese Medical Association; Chinese Neurosurgical Intensive Care Management Collaborative Group

Corresponding author: SHI Guang-zhi (Email: shiguangzhi@bjtth.org)

【Abstract】 Treatment of neurosurgical intensive care patients infected with multidrug resistant (MDR) or extensive drug resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii* presents significant challenges and is associated with high mortality rates. Sulbactam has long been an effective treatment for MDR *Acinetobacter baumannii*, particularly due to its ability to penetrate the inflamed blood-brain barrier, making it highly suitable for use in severe neurosurgical cases. However, in recent years, increasing resistance to sulbactam among *Acinetobacter baumannii* strains has become a concern. There is a lack of standardized guidelines regarding the dosage, administration methods, routes and combination therapy strategies for sulbactam in the treatment of these resistant infections. Thus, Chinese Neurosurgical Intensive Care Management Collaborative Group has developed the "Chinese expert consensus on the use of sulbactam to treat patients infected with *Acinetobacter baumannii* in the neurosurgical intensive care unit", through a thorough review of relevant evidence-based medical literature and extensive discussion and revision. This consensus includes 28 recommendations aimed at providing scientific and feasible clinical guidance for the application of sulbactam in the management of neurosurgical intensive care patients.

【Key words】 Neurosurgical procedures; Critical care; *Acinetobacter baumannii*; Sulbactam; Diagnostic and treatment guideline

This study was supported by Beijing Clinical Key Specialty Construction Project (No. 2100199).

Conflicts of interest: none declared

多重耐药菌致感染仍然是全球最主要死因^[1]。既往数十年越来越多针对广泛耐药(XDR)细菌的报告强调了抗生素危机的严重性和现实性^[2]。

EPIC III (Extended Prevalence of Infection in Intensive Care III) 研究揭示,重症监护病房(ICU)中 67% 的多重耐药菌感染为革兰阴性菌所致,革兰阴性耐药菌分离株中最常见的是克雷伯菌属(27%)、大肠埃希菌(25%)、假单胞菌属(24%)和不动杆菌属(17%)^[3],其中不动杆菌属最常见的鲍曼不动杆菌对大多数临床常用抗生素均高度耐药,其感染为临床抗感染治疗带来重大挑战,是世界卫生组织

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.06.002

基金项目:北京市临床重点专科建设项目(项目编号:2100199)

通讯作者:石广志,100070 首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科,Email:shiguangzhi@bjtth.org

(WHO)最高等级威胁的病原菌之一。碳青霉烯类抗生素一直被认为是治疗严重感染的“最后防线”，但 2005 年以后临床重要革兰阴性菌对碳青霉烯类的耐药性逐渐增加，尤其是重症监护病房患者^[4]，碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)在全球范围内对公众健康的威胁也随之明显增加^[5]。相较碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌，CRAB 感染的死亡风险至少是其 2 倍^[5]；这主要是由于 CRAB 对大多数抗生素耐药，而新抗生素的研发速度较慢，有效治疗方案有限，导致病死率增加^[4]。既往认为，以大剂量舒巴坦为基础的联合方案对 CRAB 感染有效，舒巴坦可透过炎性血脑屏障，无需脑室内或鞘内注射即可通过静脉途径治疗中枢神经系统 CRAB 感染，在神经外科重症患者中更有应用前景，但是目前关于舒巴坦在神经外科重症管理中的应用尚无规范化标准，在药物联合方案、剂量和频次等方面也存在争议。基于此，中国神经外科重症管理协作组组织重症医学、神经外科学、神经病学、临床药理学、临床感染学等领域专家整合现有国内外指南、研究证据和临床实践经验，经反复讨论修改后形成《舒巴坦治疗神经外科重症患者鲍曼不动杆菌感染中国专家共识》(以下简称共识)。共识基于鲍曼不动杆菌微生物学基础和流行病学特征，聚焦神经外科重症患者最常见的肺部和中枢神经系统感染，探讨舒巴坦用于鲍曼不动杆菌感染的适应证、药代动力学和药效学特性、药物剂量和疗程、给药途径、注意事项等内容，以期对神经外科重症患者应用舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌感染提供规范化指导意见，为制定更合理的临床决策提供科学依据。

一、鲍曼不动杆菌感染相关危险因素

鲍曼不动杆菌感染相关危险因素与住院患者易感性增加直接相关，重症监护病房中鲍曼不动杆菌感染和定植的患病率较高，与病情严重及免疫系统损害密切相关^[6]，而免疫功能正常宿主中鲍曼不动杆菌则具有相对较低毒力^[7-8]。鲍曼不动杆菌感染的危险因素包括入住重症监护病房、高龄、免疫抑制、血管内装置、侵入性操作、恶性肿瘤、机械通气、既往定植、住院时间长、近期手术和病情严重，此外，碳青霉烯类、第三代头孢菌素和广谱青霉素与多重耐药(MDR)鲍曼不动杆菌致医院获得性肺炎(HAP)风险增加相关^[9]。有文献报道，广泛耐药鲍曼不动杆菌或 CRAB 感染与临床评分密切相关：查尔森合并症指数(CCI)≥4 分，急性生理学和慢性

健康状况评估 II (APACHE II) 评分 ≥ 16 分或简化急性生理功能评分 II (SAPS II) ≥ 37 分均为重要危险因素^[10]。Meta 分析显示，男性是重症监护病房多重耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素^[11-12]。老年患者更易感染多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌^[11]。下呼吸道感染的鲍曼不动杆菌分离株较上呼吸道感染的分离株更易对碳青霉烯类耐药^[13]。免疫功能低下也是重要危险因素，特别是重症监护病房或烧伤患者更易感染以多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌为代表的多重耐药革兰阴性杆菌，免疫功能低下可通过以下情况判定：血液系统恶性肿瘤、中性粒细胞计数减少^[14]。基础疾病严重程度亦是重要危险因素^[11]，基础疾病包括肺部疾病如慢性肺病和(或)慢性阻塞性肺病，神经系统疾病如急性或慢性神经系统疾病，肾脏疾病如急性或慢性肾功能损害和(或)持续透析^[14]等。长期应用激素使机会性病原菌的易感性增加^[11]。简言之，诸多危险因素可以导致抗生素耐药性的产生，包括宿主、环境和保护屏障完整性等因素^[15]。重症监护病房应用的许多药物如镇静催眠药和肌肉松弛药可减少咳嗽和吞咽反射而使患者易患多重耐药菌导致的肺炎^[15]，与口咽部存在的微生物密切相关^[16]；大剂量、长疗程碳青霉烯类的应用通过多种适应方式如基因变异传递、药物外排增加、药物靶标亲和力降低等使 CRAB 持续存在，导致多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染持续暴发；多重耐药菌定植也是多重耐药或者广泛耐药鲍曼不动杆菌感染的独立危险因素^[15]；此外，鲍曼不动杆菌耐药模式和严重程度取决于患者对其基础疾病致感染的易感性^[11]。总之，尚无单一、独立的危险因素可以预测多重耐药菌感染，感染风险是多种危险因素的累积^[11]。

共识建议：

1. 神经外科重症患者多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染的危险因素包括入住重症监护病房、血管内装置、侵入性操作、机械通气等。

2. 免疫功能低下是多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染的重要危险因素，特别是重症监护病房患者更易感染；基础疾病严重也是重要危险因素。

3. 尚无单一、独立危险因素可以预测多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染，感染风险是多种危险因素的累积。

二、鲍曼不动杆菌感染流行病学

不动杆菌属最常引起危重症患者或虚弱患者

发生医院内感染,包括呼吸机相关性肺炎(VAP)、血流感染、尿路感染、伤口或皮肤和软组织感染、腹腔内感染和中枢神经系统感染^[17]。鲍曼不动杆菌因其在环境中的持久性,被认为是医疗保健相关感染的常见原因,特别是重症监护病房^[13],占全部重症监护病房感染的20%^[18]。多重耐药鲍曼不动杆菌感染在医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎患者中的总体患病率约为79.9%,总体病死率高达56.2%^[19]。对全球CRAB趋势分析显示,其耐药率自2008年的44.3%增至2018年的69.4%^[20]。对全球重症监护病房碳青霉烯类耐药病原菌引起严重感染负担的调查数据主要来自亚洲,中国具有最高的CRAB流行率(76.7%~91.8%)^[15]。总体而言,非发酵菌的碳青霉烯类耐药率(通常>60%)高于发酵菌(通常<10%),约82.3%的碳青霉烯类耐药为鲍曼不动杆菌或铜绿假单胞菌,仅17.7%为肺炎克雷伯菌或大肠杆菌^[21]。铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌致血流感染的发病率远低于呼吸道感染,提示仅追踪血流感染分离株的流行病学可能低估碳青霉烯类耐药率^[21],同时也说明混杂感染部位的流行病学调查可能错误估计CRAB感染的流行病学特点。应注意的是,病原菌对碳青霉烯类的耐药性根据感染部位的不同而存在差异^[21]。中国2018-2022年CHINET(China Antimicrobial Surveillance Network)研究^[22]显示,鲍曼不动杆菌主要分离自呼吸道(75.60%,75 414/99 754)、血液(5.40%,5316/98 444)和泌尿系统(4.80%,4725/98 438),CRAB更常见于呼吸道感染;碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌则与血流感染更相关^[23]。

共识建议:

4. 鲍曼不动杆菌主要分离自呼吸道,CRAB更常见于呼吸道感染,而碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌则与血流感染更相关。

5. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素的耐药性根据感染部位的不同而各异。

三、碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染的死亡风险

CRAB感染最常见的是肺炎,尤其是呼吸机相关性肺炎^[23-24]。与碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌相比,CRAB感染患者的医院内病死率和30天病死率更高;碳青霉烯类耐药是病死率增加的独立危险因素;此外,CRAB感染的病死率与住院时间、重症监护病房使用率、鲍曼不动杆菌感染再入院率和住院

费用相关^[23]。CRAB感染患者血流感染病死率最高(40.9%),其次为呼吸道感染(21.9%),尿路感染和伤口感染较低(9.3%和6.6%);碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌感染患者呼吸道感染病死率约为23.2%,血流感染仅为12.1%;住院期间入住重症监护病房的患者死亡风险更高^[23]。CRAB感染的第28天全因死亡率(17.7%~57.4%)通常高于碳青霉烯类耐药肠杆菌(11.8%~40.0%)或碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(20.0%~30.8%)^[25]。对于碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染患者尤其是危重症患者,合并症和疾病基线严重程度是其最终结局的主要影响因素^[14]。但也有学者认为,死亡的主要驱动因素之一是不恰当的初始治疗,这主要取决于鲍曼不动杆菌的高耐药性^[5]。

共识建议:

6. 对于CRAB感染患者,血流感染的病死率高于呼吸道感染。

7. 对于碳青霉烯类敏感鲍曼不动杆菌感染患者,呼吸道感染的病死率高于血流感染。

四、鲍曼不动杆菌的耐药机制

探究鲍曼不动杆菌耐药的分子机制是处理其耐药性及选择抗生素方案的基础^[19]。鲍曼不动杆菌具有获得或上调各种耐药性决定因素的能力^[9]。鲍曼不动杆菌多重耐药率约为其他主要医院内感染病原菌的4倍^[26],这是由于其耐药机制囊括所有革兰阴性菌的耐药机制,如多种抗生素酶水解失活、药物外排增加、膜通透性降低致药物流入减少、抗生素靶位点改变等^[27];亦可通过其毒力相关机制促进抗生素耐药,如包膜因子、IV型菌毛、微量营养素获取系统等^[28];此外,还可形成生物膜,但生物膜形成与抗生素耐药性之间的关系并无定论^[28]。目前关于抗生素靶位点改变致鲍曼不动杆菌耐药的机制报道相对罕见^[29],青霉素结合蛋白(PBP)基因变异的报道也较少见^[30]。鲍曼不动杆菌的耐药机制主要为酶介导机制,该机制最主要经 β -内酰胺酶介导。Martínez-Trejo等^[29]提出鲍曼不动杆菌有4种类型的 β -内酰胺酶,即A~D类酶,以苯唑西林酶(OXA,D类酶)为主。鲍曼不动杆菌是 bla_{OXA} 基因的主要宿主^[4], bla_{OXA} 由染色体或质粒介导^[31]。鲍曼不动杆菌的酶介导机制分为内源性酶和外源性酶^[28],其中,内源性酶主要包括OXA-51^[19]及染色体编码的头孢菌素酶(AmpC酶,C类酶)^[28];获得性碳青霉烯类水解D类 β -内酰胺酶(CHDL)主要为OXA-23、

OXA-24/40、OXA-58 等^[21]。CHDL 的基因上游存在特异性插入序列 (IS), 提供强大的启动子导致基因过表达, 产生碳青霉烯类耐药性^[32]。插入序列被认为是驱动细菌基因组变异并最终进化的关键因素之一^[28]。B 类、C 类和 D 类 β -内酰胺酶的表达上调均与 ISAbal 相关, 后者是一种广泛分布于鲍曼不动杆菌的插入序列^[27]。业已发现鲍曼不动杆菌有多种 B 类金属 β -内酰胺酶 (MBL), 鲍曼不动杆菌携带 MBL 的比例远低于 CHDL。偶可见具有碳青霉烯酶活性的 A 类丝氨酸 β -内酰胺酶^[32-33]。肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (KPC) 通常在肠杆菌科和铜绿假单胞菌的质粒上编码, 尚未见在鲍曼不动杆菌中广泛传播的报道^[34]。因此认为, 过量生成的 OXA-51 和鲍曼不动杆菌来源的头孢菌素酶 (ADC, C 类酶) 共同赋予对第三代和第四代头孢菌素的高耐药性^[19]。亦有观点认为, OXA-51-like 不介导碳青霉烯类的耐药性, 而获得性 OXA-23 和 OXA-72 (bla_{OXA-40} 变体 bla_{OXA-72} 属于 $bla_{OXA-24-like}$) 主要负责碳青霉烯类的耐药性^[35]。D 类 β -内酰胺酶亦称 OXA 或 CHDL, OXA 是 D 类酶的主要成员而非唯一成员^[36]。D 类酶包含 14 个家族, OXA 是其中最大家族, 有 965 名成员^[36]。OXA 根据其被发现的时间顺序赋予 1 个唯一编号, 密切相关的数字并不反映相似性, 仅反映被发现的顺序^[31]。此外, D 类酶通常无法被克拉维酸、舒巴坦和他唑巴坦抑制^[28]。CHDL 可有效水解碳青霉烯类, 但对不同碳青霉烯类底物的水解作用不尽相同, 其对亚胺培南的水解作用优先于美罗培南^[8]。鲍曼不动杆菌的 CHDL 分为 4 个主要亚家族, 即 OXA-23-like (或 OXA-23-family)、OXA-24-like (或 OXA-24-family)、OXA-5-like (或 OXA-5-family) 和 OXA-58-like (或 OXA-58-family), 每种亚家族包含众多 OXA^[5,27,31]; 以及新的 CHDL 亚类, 即 OXA-143、OXA-235、OXA-236 和 OXA-237^[26]。需说明的是, OXA-24 更名为 OXA-40^[9], $bla_{OXA-40/OXA-24}$ 最初的测序错误将其误认为是不同的, 故有 bla_{OXA-24} 、 bla_{OXA-40} 和 $bla_{OXA-24/40}$ 混用的情况^[26]。 bla_{OXA-72} 属于 $bla_{OXA-24-like}$ ^[35], 而 bla_{OXA-66} 属于 $bla_{OXA-51-like}$ ^[37]。

鲍曼不动杆菌的主要耐药机制是获得性碳青霉烯类水解酶编码基因^[27]。CRAB 对碳青霉烯类的耐药机制主要是携带 bla_{OXA-23} 基因^[38]。具有 bla_{OXA-51} (亦称 *OxaAb*、 $bla_{OXA-51-like}$) 上游 ISAbal 的分离株可能对碳青霉烯类耐药, 但要达到显著耐药水平, 需要的不仅仅是 bla_{OXA-51} 过表达^[26]。目前认为, bla_{OXA-23} 在

大多数国家是最普遍的耐药基因, 而 bla_{OXA-24} 和 bla_{OXA-58} 似乎仅在特定地区占主导地位^[26]。虽然 OXA-24 可水解青霉素, 但对头孢菌素和碳青霉烯类的活性很弱^[26], 且分离率远低于 OXA-23-like^[20]。与 OXA-24 类似, OXA-58 与鲍曼不动杆菌非 β -内酰胺酶介导的耐药机制结合时将产生高耐药性^[26]。研究显示, 除外 OXA-232, 其余所有类似 OXA-48 的 CHDL 在鲍曼不动杆菌中均十分罕见, 而 OXA-48 在肠杆菌中较为常见, 这可能是由于 OXA-48 与肠杆菌特别是肺炎克雷伯菌具有良好的适应性^[37]。关于 B 类 MBL, 新德里金属 β -内酰胺酶 1 (NDM-1) 的扩散与鲍曼不动杆菌的耐药性密切相关^[19]。来自中国大陆和台湾地区及亚太地区的数据揭示, CRAB 分离株均具有固有耐药基因 $bla_{OXA-51-like}$ (100%) 和 bla_{ADC} (92.5%); 获得性 OXA 中 bla_{OXA-23} 分离率占绝对优势 (>80%), bla_{OXA-24} 和 bla_{OXA-58} 分离率较低 (<5% 和 <3%), 而 bla_{NDM-1} 鲜见 (0.4%)^[20,39-40]。

共识建议:

8. 鲍曼不动杆菌的耐药机制囊括所有革兰阴性菌的耐药机制, 包括多种抗生素酶水解失活、药物外排增加、膜通透性降低致药物流入减少、抗生素靶位点改变等。抗生素靶位点改变导致的耐药机制较为少见。

9. 鲍曼不动杆菌具有 Martínez-Trejo 等提出的 4 种类型 β -内酰胺酶 (A ~ D 类酶), 以 OXA (D 类酶) 为主。鲍曼不动杆菌是 bla_{OXA} 基因的主要宿主。

10. 鲍曼不动杆菌具有两种内源性酶: OXA-51 及 ADC (C 类酶); 过量生成的 OXA-51 和 ADC 共同赋予对第三代和第四代头孢菌素的高耐药性。

11. 鲍曼不动杆菌的 OXA 分为 4 个主要亚家族及新的 CHDL 亚类, 其中 4 个主要亚家族包括 OXA-23-like、OXA-24-like、OXA-5-like 和 OXA-58-like, 每个亚家族包含众多 OXA。

12. CRAB 对碳青霉烯类的耐药机制主要是携带 bla_{OXA-23} 基因。

13. 鲍曼不动杆菌罕见 bla_{OXA-48} 基因。

14. 鲍曼不动杆菌 B 类 MBL 中 NDM-1 的扩散与鲍曼不动杆菌的耐药性密切相关, 但 bla_{NDM-1} 基因在鲍曼不动杆菌中鲜见。

五、舒巴坦的药敏试验判定、作用机制、耐药机制、肺组织渗透率及溶液稳定性

1. 舒巴坦的药敏试验判定标准 2013 年, 欧洲抗生素药物敏感性试验委员会 (EUCAST) 提出了关

于氨苄西林-舒巴坦(静脉滴注)的折点判断标准为,敏感(S) $\leq 8 \mu\text{g/ml}$,耐药(R) $> 8 \mu\text{g/ml}$ (基于药敏试验,舒巴坦剂量固定为 $4 \mu\text{g/ml}$)^[41]。至2021年,美国临床和实验室标准协会(CLSI)提出了关于氨苄西林-舒巴坦的折点判断标准为,敏感 $\leq 8-4 \mu\text{g/ml}$,中介(I) $16-8 \mu\text{g/ml}$,耐药 $\geq 32-16 \mu\text{g/ml}$ (基于氨苄西林-舒巴坦 3 g/次 、每6小时1次的方案)^[42]。

2. 舒巴坦药敏试验的流行病学数据参考氨苄西林-舒巴坦 目前尚缺乏舒巴坦单独药敏试验的流行病学研究^[22]。欧洲抗生素药物敏感性试验委员会^[41]以及美国临床和实验室标准协会^[42]均未给出舒巴坦的单独折点信息,而是参照氨苄西林-舒巴坦。CHINET研究针对舒巴坦的药敏试验包括氨苄西林-舒巴坦及头孢哌酮-舒巴坦,但二者对鲍曼不动杆菌的耐药性不同^[22]。由于鲍曼不动杆菌对氨苄西林天然耐药^[42],加之绝大多数舒巴坦研究主要应用氨苄西林-舒巴坦,因此针对舒巴坦的用药建议,美国感染性疾病学会(IDSA)^[24]以及欧洲临床微生物和感染病学会(ESCMID)^[43]均以氨苄西林-舒巴坦作为其代名词,故氨苄西林-舒巴坦的耐药性同样适宜代表舒巴坦的耐药性。

3. 舒巴坦对鲍曼不动杆菌的作用机制 体外研究显示,舒巴坦对鲍曼不动杆菌的抗菌活性是通过抑制PBP(包括PBP1a/b和PBP3)介导的^[44]。舒巴坦主要抑制PBP3,以及较小程度抑制PBP1,因此认为,PBP3很可能是舒巴坦在不动杆菌属中的主要目标^[45]。舒巴坦的耐药性主要由PBP基因变异所驱动^[46],特别是PBP3基因变异可能导致舒巴坦耐药性^[47]。舒巴坦不抑制CRAB分离株产生的TEM-1、ADC-30和OXA水解,而是其底物^[48]。动物模型和体外研究均显示,大剂量舒巴坦可使鲍曼不动杆菌PBP1和PBP3饱和,从而发挥抗菌活性^[46]。此外,舒巴坦对鲍曼不动杆菌还具有直接的抗菌活性^[47]。

4. 鲍曼不动杆菌对舒巴坦的耐药机制 鲍曼不动杆菌对舒巴坦的耐药性通常由 β -内酰胺酶所介导^[47],也有可能主要由PBP基因变异驱动^[46]。

5. 舒巴坦的肺组织渗透率(50%~61%) 针对舒巴坦-度洛巴坦(durlobactam)的系统综述显示,健康受试者显示出良好的肺组织渗透率即上皮细胞衬液(ELF)/两种药物总血药浓度比值(度洛巴坦为38%、舒巴坦为50%,如果考虑未结合的药物则分别为41%和81%),支持舒巴坦-度洛巴坦用于CRAB致肺部感染的治疗^[30]。呼吸道感染患者舒巴坦可

渗透至下呼吸道,其上皮细胞衬液/血药浓度比值为61%^[44];亦有系统综述报道该比值为50%^[30]。新近研究显示,健康受试者舒巴坦上皮细胞衬液/血药浓度比值约为55%,细菌性呼吸道感染患者为61%(舒巴坦 1 g 静脉滴注30分钟后检测)^[44];与健康受试者相比,感染患者舒巴坦上皮细胞衬液/血药浓度比值更高并表现出更大的变异性^[49]。

6. 含舒巴坦溶液的稳定性 业已证实于 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 将氨苄西林-舒巴坦溶于生理盐水8小时具有物理和化学稳定性^[50]。此外,亦有研究显示,于 $37 \text{ }^\circ\text{C}$ 将舒巴坦单药制剂溶于生理盐水24小时内的稳定性为93%^[44]。

共识建议:

15. 舒巴坦药敏试验的判定标准建议参考美国临床和实验室标准协会的氨苄西林-舒巴坦药敏试验。

16. 舒巴坦药敏试验的流行病学数据建议参考氨苄西林-舒巴坦药敏试验。

六、舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌感染

1. 舒巴坦的获取及治疗方案 舒巴坦可独立使用,但在北美和欧洲国家须作为氨苄西林-舒巴坦使用^[46]。我国可以生产舒巴坦单药剂型,因此建议临床应用舒巴坦单药剂型,这是由于鲍曼不动杆菌对氨苄西林天然耐药^[42]。目前推荐的治疗方案为氨苄西林-舒巴坦 $2-1 \text{ g/次}$ (4 次/d),即24小时总剂量为 $8-4 \text{ g}$,是无功能障碍患者的标准治疗方法^[51]。故推荐的标准舒巴坦单药剂量为24小时总剂量 4 g 。美国感染性疾病学会指南推荐,舒巴坦 $6-9 \text{ g/d}$ 治疗CRAB感染^[43,52]。西班牙临床微生物学和传染病学学会(SEIMC)指南建议,大剂量舒巴坦达 12 g/d ^[53]。

2. 舒巴坦的药代动力学和药效学目标 氨苄西林和舒巴坦均表现出时间依赖性杀伤作用,药代动力学(PK)和药效学(PD)目标表示为氨苄西林和舒巴坦未结合部分高于致病微生物最低抑菌浓度(MIC)的时间百分比($\%T > \text{MIC}$)^[54]。MIC较高时,静脉滴注时间延长至4小时可以增强达标概率(PTA)^[54]。研究显示,舒巴坦浓度达 $60\%T > \text{MIC}$ 的PTA $\geq 90\%$ 可以作为药代动力学和药效学目标,因此认为,舒巴坦的药代动力学和药效学目标为 $60\%T > \text{MIC}$ 、PTA $\geq 90\%$ ^[44]。

3. 不同最低抑菌浓度下实现舒巴坦的药代动力学和药效学目标 研究显示,在血清白蛋白 $1.7-2.4 \text{ g/dl}$ 、肌酐清除率(CL_{Cr}) $90-120 \text{ ml/min}$ 的肾功能

正常患者中,对于 MIC 为 8 $\mu\text{g/ml}$ 的鲍曼不动杆菌,舒巴坦剂量为 2 g/次(每 8 小时 1 次)静脉滴注 4 小时后,可达 60% T > MIC、PTA 为 98.23%;对于 MIC 为 16 $\mu\text{g/ml}$ 的鲍曼不动杆菌,舒巴坦剂量为 2 g/次(每 6 小时 1 次)或 3 g/次(每 8 小时 1 次)静脉滴注 4 小时后,达 60% T > MIC、PTA 分别为 98.83% 和 95.59%;然而,对于 MIC 较高(32 $\mu\text{g/ml}$)的鲍曼不动杆菌,舒巴坦剂量为 3 g/次(每 6 小时 1 次)静脉滴注 4 小时及 12 g 连续静脉滴注 24 小时均可观察到较高的 PTA,但是由于存在毒性风险,应慎用大剂量舒巴坦^[44]。有研究探讨以 MIC 判断舒巴坦联合用药的可行性,大剂量(MIC \leq 32 mg/L)舒巴坦被认为具有抗菌活性^[29]。目前认为,氨苄西林-舒巴坦 MIC \leq 8-4 $\mu\text{g/ml}$ 是确定舒巴坦有抗菌活性的替代物标准^[33]。

4. 指南推荐的舒巴坦治疗碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 美国感染性疾病学会^[43,52]、欧洲临床微生物学和感染病学会^[24]、西班牙临床微生物和传染病学学会^[53]、英国抗微生物化疗/医疗感染学会(BSAC)^[55]、意大利专家团队^[56]、中华医学会细菌感染与耐药防治分会^[57]、中国台湾感染管制学会^[56]以及美国卫生系统传染病药剂师协会^[33]先后发布鲍曼不动杆菌感染治疗共识,均支持舒巴坦作为鲍曼不动杆菌感染的治疗选择。美国感染性疾病学会指南(开放获取并定期更新)以及欧洲临床微生物学和感染病学会指南是指导多重耐药革兰阴性菌感染管理的重要纲领性资源^[46],均推荐舒巴坦作为治疗 CRAB 的主要药物之一,并推荐与多黏菌素、氨基糖苷类、碳青霉烯类抗生素联合治疗严重 CRAB 感染^[24,43,52];但指南并未区分感染类型,绝大多数 CRAB 感染形式为肺炎^[48]。对舒巴坦敏感的 CRAB,氨苄西林-舒巴坦可以作为首选药物。美国感染性疾病学会指南认为,CRAB 感染无“金标准”治疗方案,2022 和 2023 年更新的指南指出,氨苄西林-舒巴坦是 CRAB 感染的首选药物,即使舒巴坦耐药仍建议大剂量氨苄西林-舒巴坦(舒巴坦剂量 6~9 g/d)联合至少 1 种其他活性药物^[43,52]。西班牙临床微生物学和传染病学学会指南指出,氨苄西林-舒巴坦适用于 CRAB 感染患者,尤其是严重感染、危重症或免疫抑制、临界易感患者;并独树一帜将氨苄西林-舒巴坦的大剂量定义为 8-4 g/次(每 8 小时 1 次,相当于舒巴坦剂量 12 g/d)^[53]。在安全性方面,大剂量舒巴坦显示出很好的耐受性和低不良事件发生率^[44]。然而,美国感染性疾病学会以及西班牙临床

微生物学和传染病学学会指南均未涉及疑似多重耐药革兰阴性菌感染的经验性治疗^[46]。非发酵革兰阴性杆菌致血流感染的研究显示,经验性治疗的准确性较低,故不建议经验性抗生素治疗鲍曼不动杆菌感染^[58]。美国感染性疾病学会以及西班牙临床微生物学和传染病学学会指南之间细微但确实存在的差异反映了对临床试验数据的不同解释,以及各地流行病学和抗生素应用的差异^[46]。纵观抗生素应用的发展历程,两种或多种抗生素联合治疗方案是对抗生素耐药性有希望的补充策略,目前仍是新兴的研究领域^[59]。

5. 碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌感染的联合治疗方案 可作为 CRAB 感染联合治疗方案的其他药物包括黏菌素(或多黏菌素 B)、米诺环素、替加环素或头孢地尔,但不建议磷霉素和利福平作为联合治疗方案^[43]。研究显示,替加环素的总体耐药率高于黏菌素^[60];黏菌素对鲍曼不动杆菌的敏感性呈地域依赖性^[46,61]。欧洲临床微生物学和感染病学学会指南建议至少联合应用两种活性药物^[24]。美国感染性疾病学会基于长期临床经验推荐,四环素中首选米诺环素治疗 CRAB 感染,大剂量替加环素可作为替代治疗方案;欧洲临床微生物学和感染病学学会则建议,大剂量替加环素是首选的四环素;同时二者均以需要临床数据为由,提出支持或反对埃拉瓦环素的建议^[46]。关于氨基糖苷类抗生素,欧洲临床微生物学和感染病学学会认可氨基糖苷类在联合治疗方案中的作用,而美国感染性疾病学会并未提及^[24,43]。有文献报道体外抗菌活性最高的药物依次为多黏菌素(黏菌素、多黏菌素 B)、四环素(埃拉瓦环素、米诺环素、替加环素)和 β -内酰胺(氨苄西林-舒巴坦、碳青霉烯类)^[48]。业已证实四环素对 60% 以上的 CRAB 分离株保持体外抗菌活性,埃拉瓦环素最有效,其次依次为替加环素、米诺环素和四环素^[33]。以 MIC 为标准判断抗菌活性为舒巴坦 \leq 32 $\mu\text{g/ml}$ 、美罗培南或亚胺培南 \leq 16 $\mu\text{g/ml}$ 、黏菌素 \leq 1 $\mu\text{g/ml}$ 、替加环素 \leq 4 $\mu\text{g/ml}$ ^[29]。关于碳青霉烯类,西班牙临床微生物和传染病学学会指南仍然坚持碳青霉烯类联合治疗方案,条件是 MIC \leq 8 $\mu\text{g/ml}$;并强调延长大剂量美罗培南静脉滴注是其首选治疗方案^[53]。新型 β -内酰胺如头孢地尔和舒巴坦-度洛巴坦在各种分离株中均显示出有效体外抗菌活性^[48],但需药物上市后更多的临床数据证实。目前针对 CRAB 感染的抗生素联合方案主要包括以下两种:(1)两联疗

法。美国感染性疾病学会及欧洲临床微生物学和感染病学学会均建议至少两种活性药物联合治疗,但并未推荐具体方案(包含两联和三联疗法)^[24,43,52]。尽管多国指南强调舒巴坦的作用,但黏菌素仍被认为在 CRAB 感染联合治疗方案中占据基础地位^[62]。一项网状 Meta 分析显示,舒巴坦联合黏菌素在临床治愈方面表现出优越性,且其安全性与黏菌素单药治疗相似,支持舒巴坦-黏菌素联合治疗方案可用于多重耐药和广泛耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗^[63]。西班牙临床微生物和传染病学会指南建议,应考虑大剂量舒巴坦与其他抗生素(包括黏菌素)联合应用^[53]。然而,一项来自希腊的流行病学研究数据显示,鲍曼不动杆菌分离株对黏菌素的耐药率高达 84.5%^[61]。(2)三联疗法。三联疗法包括舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-美罗培南和舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-替加环素两种方案,二者的基础药物均为舒巴坦-黏菌素。①舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-美罗培南。对于临床反应延迟或反复感染的患者,应保留添加第 3 种药物^[48,61,64-66]。中国台湾感染管制学会单独进行网状 Meta 分析,结果显示,以临床治愈、病死率作为临床结局,舒巴坦-黏菌素-碳青霉烯类和舒巴坦-黏菌素-替加环素这两种三联疗法优于其他治疗方案^[56]。一项系统综述显示,舒巴坦-多黏菌素 B-美罗培南的三联疗法对选定的合格菌株具有协同作用^[66]。美国卫生系统传染病药剂师协会推荐的首选方案为美罗培南-多黏菌素 B-氨苄西林-舒巴坦^[33]。上述 3 种联合方案有相似之处,即舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-美罗培南。②舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-替加环素。西班牙临床微生物和传染病学会指南建议,对广泛耐药鲍曼不动杆菌感染予以大剂量舒巴坦-黏菌素-大剂量美罗培南的联合治疗方案^[53]。亦有研究显示,对于侵袭性 CRAB 感染,首选方案为大剂量氨苄西林-舒巴坦联合头孢地尔、多黏菌素 B 或替加环素,避免应用碳青霉烯类^[48],与中国台湾感染管制学会指南推荐的三联疗法相似。上述 3 种联合方案亦具有相似之处,即舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-替加环素。值得深思的是, AIDA (Amsterdam Investigator-Initiated Absorb Strategy All-Comers Trial) 的二次分析提出了 1 个假设,即盲目(在无临床数据的情况下)采取抗生素联合治疗方案有可能导致更差的临床结局,应慎重^[66]。

6. 舒巴坦的应用原则 美国感染性疾病学会指

南于 2022 和 2023 年建议,即使舒巴坦耐药仍予以大剂量氨苄西林-舒巴坦(舒巴坦剂量为 6~9 g/d)静脉滴注^[43,52]。基于舒巴坦的结构为 β -内酰胺环,药代动力学和药效学目标为 60%T>MIC、PTA \geq 90%,舒巴坦剂量为 2 g/次(每 6 小时 1 次)静脉滴注 4 小时或 2~3 g/次(每 8 小时 1 次)静脉滴注 4 小时均是合理的^[44]。基于药代动力学和药效学目标理论,予以负荷剂量的 β -内酰胺类抗生素符合药代动力学原理,但在临床实践中,美国感染性疾病学会指南并未涉及负荷剂量^[43,52]。有研究曾予以氨苄西林-舒巴坦 2-1 g 于 30 分钟内静脉滴注作为负荷剂量,可供参考^[51]。舒巴坦治疗 CRAB 感染的时间取决于临床反应和感染源管理^[33]。抗生素治疗疗程通常为 7~14 天,单纯耐药表型不值得延长治疗时间,然而免疫功能低下的宿主或不受控制的感染源等可能需超过治疗疗程^[33]。应注意的是,许多患者并未接受涵盖 CRAB 的初始经验性治疗,因此抗生素治疗总剂量应从具有体外抗菌活性的抗生素开始^[33]。

共识建议:

17. 舒巴坦是 CRAB 感染的重要治疗方案。

18. 国内可生产舒巴坦单药剂型,建议予以舒巴坦单药剂型。

19. 对于严重 CRAB 感染推荐联合治疗方案,建议大剂量舒巴坦联合至少 1 种其他活性药物。

20. 舒巴坦的药代动力学和药效学目标为 60%T>MIC、PTA \geq 90%。

21. 舒巴坦 1 g 于 30 分钟内静脉滴注可以作为负荷剂量。

22. 可作为 CRAB 感染联合治疗方案的其他药物包括黏菌素(或多黏菌素 B)、米诺环素、替加环素或头孢地尔,但不建议磷霉素和利福平作为联合治疗方案。

23. 可资借鉴的三联疗法(可能有效)包括舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-美罗培南及舒巴坦-黏菌素(或多黏菌素 B)-替加环素。

24. 治疗时间取决于临床反应和感染源管理。

七、大剂量舒巴坦在多重耐药鲍曼不动杆菌致神经外科手术后中枢神经系统感染中的应用

神经外科手术后中枢神经系统感染是神经外科重症最常见的医院获得性感染之一,近年发病率呈上升趋势且治疗难度日益增大^[67-69],究其原因主要是多重耐药和广泛耐药革兰阴性菌的流行趋势日益严峻,尤以多重耐药鲍曼不动杆菌特别是

CRAB的危害最为突出^[4-5]。

1. 大剂量舒巴坦治疗多重耐药和广泛耐药鲍曼不动杆菌致神经外科手术后中枢神经系统感染的剂量及疗程 大剂量舒巴坦用于中枢神经系统感染,无论是氨苄西林-舒巴坦的复合剂型还是单药剂型,剂量通常为4~12 g/d,1~3周为一疗程。20世纪末,西班牙Jiménez-Mejías等^[70]采用氨苄西林-舒巴坦(2-1 g/次、每6小时1次,治疗时间8~21天)治疗8例多重耐药鲍曼不动杆菌致神经外科手术后脑膜炎患者,7例治愈。国内Sun等^[71]也得出类似结论,共纳入12例患者,氨苄西林-舒巴坦剂量和频次相同,治疗时间9~21天,11例治愈。上述两项研究中舒巴坦剂量约为4 g/d,且药敏试验均显示多重耐药鲍曼不动杆菌对舒巴坦的MIC < 4 μg/ml,考虑到现阶段多重耐药特别是广泛耐药鲍曼不动杆菌对舒巴坦药敏试验的MIC不断升高,这两项研究结果的临床参考意义不大。2002年,一项来自美国的个案报道采用大剂量氨苄西林-舒巴坦治愈1例脑室穿刺引流术后多重耐药鲍曼不动杆菌致脑膜炎患者,其分离株对舒巴坦的MIC为16 μg/ml,因此将氨苄西林-舒巴坦剂量增至2-1 g/次(每3小时1次),治疗21天^[72]。2012年,法国学者报告1例更大剂量氨苄西林-舒巴坦(3-1.50 g/次、每4小时1次,治疗时间21天)联合利福平和磷霉素治愈对舒巴坦耐药性更高(MIC为32 μg/ml)的多重耐药鲍曼不动杆菌致脑膜炎患者^[73]。此外,还有应用于婴儿的尝试,土耳其学者报告1例婴儿鲍曼不动杆菌致脑膜炎患者,予以大剂量舒巴坦[治疗剂量200~300 mg/(kg·d),换算为成人剂量约12 g/d,治疗时间17天],最终治愈^[74]。综合上述3项个案报道,对于多重耐药特别是广泛耐药鲍曼不动杆菌致中枢神经系统感染,即使分离株对舒巴坦有极强耐药性(MIC > 4 μg/ml),通过增加舒巴坦剂量至超过说明书范围(8~12 g/d)并保证一定疗程,仍可达到治愈目的。舒巴坦说明书内用量:舒巴坦与氨苄西林以1:2剂量比应用时,一般感染,成人剂量为舒巴坦1~2 g/d、氨苄西林2~4 g/d,分2~3次静脉滴注或肌肉注射;轻度感染,舒巴坦0.50 g/d、氨苄西林1 g/d,分2次静脉滴注或肌肉注射;重度感染,可增至舒巴坦3~4 g/d、氨苄西林6~8 g/d,分3~4次静脉滴注;舒巴坦最大剂量不超过4 g/d。舒巴坦超说明书用量:对于多重耐药、广泛耐药鲍曼不动杆菌感染,国外推荐舒巴坦剂量增至6 g/d甚至8 g/d,分3~4次静脉滴注或者

肌肉注射;根据美国感染性疾病学会指南,对于CRAB感染,推荐氨苄西林-舒巴坦剂量为9 g/次(每8小时1次)持续静脉滴注4小时或27 g持续静脉滴注24小时(舒巴坦剂量为9 g/d)^[52]。

共识建议:

25. 针对多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌致中枢神经系统感染,舒巴坦的剂量应参考药敏试验结果,若病原菌对舒巴坦的MIC ≤ 4 μg/ml,可以采用4 g/d的剂量;若MIC > 4~8 μg/ml,推荐≥6 g/d的剂量;若MIC ≥ 8~16 μg/ml,予以8~12 g/d的剂量。具体治疗方案是,以舒巴坦为基础采取氨苄西林-舒巴坦的复合制剂或者以舒巴坦单药剂型为基础的多药联合治疗。

26. 针对多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌致中枢神经系统感染,舒巴坦的疗程≥7天,对于广泛耐药鲍曼不动杆菌致难治性病例可延长至21天。

2. 大剂量舒巴坦治疗多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌致神经外科手术后中枢神经系统感染的给药途径 药代动力学显示,舒巴坦可透过炎症脑膜分布于脑组织和脑脊液中,因此舒巴坦治疗中枢神经系统感染无需脑室内或鞘内局部给药,这也是舒巴坦用于多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌致中枢神经系统感染的主要适应证和优势;而且,目前舒巴坦治疗中枢神经系统感染的成功案例均采用静脉途径,也从侧面证实舒巴坦的药代动力学特征。

共识建议:

27. 针对多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌致中枢神经系统感染,舒巴坦的给药途径采取静脉滴注即可,无需局部给药。

八、大剂量舒巴坦在多重耐药鲍曼不动杆菌致神经外科手术后感染应用中的药物安全性

1. 舒巴坦的结构特点 注射用舒巴坦钠的主要成分为舒巴坦钠,其化学名称为(2S,5R)-3,3-二甲基-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸钠-4,4-二氧化物^[75]。舒巴坦属于半合成β-内酰胺酶抑制剂,是一种青霉素类化合物,由青霉素母核6-氨基青霉烷酸(6-APA)合成舒巴坦酸^[76]。舒巴坦具有β-内酰胺环,其酶促中间产物可与β-内酰胺酶共同形成牢固的不可逆的失活酶复合物,从而增强β-内酰胺类抗生素的抗菌活性^[77]。

2. 舒巴坦的主要抗菌机制 β-内酰胺酶是细菌的防御性酶,可水解β-内酰胺。β-内酰胺酶抑制剂

可以破坏 β -内酰胺酶活性,使细菌无法水解 β -内酰胺,后者进而与细菌细胞膜上青霉素结合蛋白相结合,阻止转肽作用,从而阻止细菌细胞壁合成,发挥抗菌作用^[78]。舒巴坦主要作为 β -内酰胺酶抑制剂,作用于细菌产生的 β -内酰胺酶,阻止其水解头孢菌素类或青霉素类抗生素,通常与 β -内酰胺类抗生素组成复合制剂;同时,舒巴坦自身亦可作用于不动杆菌属PBP1a/b和PBP3,发挥抗菌作用^[78]。

3. 舒巴坦的药代动力学和药效学机制 很早即已开始舒巴坦药代动力学和药效学研究,无论是作为单一药物还是联合用药,目前已有多篇文献报道不同人群及动物模型中的药代动力学参数测定和药效学评估(表1)^[44,79-89]。舒巴坦多为复合制剂,包括氨苄西林-舒巴坦、头孢哌酮-舒巴坦等。分别注射头孢哌酮和舒巴坦与同时注射等量头孢哌酮-舒巴坦的药代动力学参数无明显变化,提示两种药物联合后药代动力学无相互作用^[81];舒巴坦与氨苄西林的药代动力学参数相似,二者联合不影响舒巴坦的药代动力学^[90]。舒巴坦可较好分布于各组织和体液,一项测定神经外科开颅手术后患者血清和脑脊液舒巴坦浓度的研究显示,静脉滴注头孢他啶-舒巴坦(3 g)后,根据峰浓度比值(脑脊液/血清)计算舒巴坦脑脊液渗透率为(13.5 \pm 11.9)%,根据谷浓度比值(脑脊液/血清)计算其脑脊液渗透率为(106.5 \pm 87.5)%^[91]。舒巴坦在不同组织和体液中的渗透率参见表2^[92-106]。在小鼠大腿和肺部鲍曼不动杆菌感染模型中,单次予以皮下注射舒巴坦30、60、120和240 mg/kg,峰浓度为23.36~230.76 μ g/ml,24小时内稳态血药浓度-时间曲线下面积(AUC)为15.95~142.28 μ g \cdot h/ml,血清蛋白结合率为(5.20 \pm 1.25)%;进一步行药代动力学和药效学目标评估,发现大腿感染的小鼠药代动力学和药效学目标 $>60\%T > MIC$ 时,舒巴坦对鲍曼不动杆菌具有足够的抗菌活性,肺部感染的小鼠药代动力学和药效学目标 $>40\%T > MIC$ 时,舒巴坦具有足够的抗菌活性^[86,107]。舒巴坦及其复合制剂为时间依赖性药物,其药效学可通过游离药物浓度 $> MIC$ 的时间百分比($\%T > MIC$)评估,增加药物剂量、频次或延长给药时间等均可延长舒巴坦游离药物浓度 $> MIC$ 的时间。舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌致呼吸机相关性肺炎的研究显示,舒巴坦分布容积和总清除率分别为22.17 L和6.76 L/h;实现40% $T > MIC$ 和60% $T > MIC$ 的药代动力学和药效学目标方面,舒巴坦4小时延长静脉滴

注方案优于1小时方案,提示延长给药时间有可能是提高药代动力学和药效学目标以实现最佳治疗效果^[44]。

4. 舒巴坦的血药浓度监测 舒巴坦主要经肾脏代谢,因此肾功能损害患者长期治疗时,推荐定期监测肾脏、肝脏和血液参数。对于危重症和老年患者、合并基础疾病患者或既往有青霉素过敏史患者,也推荐血药浓度监测。2018年发表的《抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识》^[108]支持头孢菌素类抗生素药代动力学和药效学目标以 $\%T > MIC$ 表示,靶值为60%~70%。一项针对肝硬化患者的头孢哌酮-舒巴坦血药浓度监测显示,目前剂量可能导致血药浓度不足,在测定的谷浓度中仅24.27%(25/103)的舒巴坦谷浓度达到100% $T > MIC$,因此建议监测头孢哌酮-舒巴坦谷浓度以保证其药效;该项研究还发现,血清白蛋白、胆红素和肌酐清除率与头孢哌酮-舒巴坦的谷浓度密切相关,可作为血药浓度监测的参考^[109]。由此可见,为更好优化舒巴坦的应用,提高临床疗效、降低药物不良反应,推荐进行血药浓度监测。患有肝脏疾病和(或)胆道梗阻尤其是严重肝脏疾病、严重胆道梗阻或同时合并肾功能损害的患者,术中舒巴坦清除率高于术后,术后清除半衰期延长,应监测血药浓度,但是由于舒巴坦主要经肾脏代谢,轻微肝功能损害患者不推荐调整剂量^[110],而肾功能损害患者舒巴坦体内清除率降低,应结合肾功能适当减少药物剂量^[110]。对于医院获得性肺炎合并肾功能损害患者可考虑调整舒巴坦剂量,同时进行血药浓度监测^[111]。

5. 特殊人群用药 (1)肾功能损害人群:注射用舒巴坦钠的说明书内用量为,根据肌酐清除率的不同推荐剂量也有所不同,肌酐清除率 ≥ 30 ml/min时,半衰期约1小时,每6~8小时给药1次;肌酐清除率为15~29 ml/min,半衰期增至5小时,给药频率延长为每12小时1次;肌酐清除率为5~14 ml/min时,给药时间间隔为24小时(<https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001310>)。血液透析可显著改变舒巴坦的药代动力学特征,头孢哌酮血清半衰期略缩短,因此推荐血液透析后再给药(<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14800>)。(2)肝功能损害人群:舒巴坦主要经肾脏代谢,对肝功能损害患者影响较小,一般无需调整剂量,但应注意监测血药浓度以保证药效^[112]。(3)妊娠期和哺乳期女性:美国食品与药品管理局(FDA)认为,动物繁殖研究

表1 舒巴坦及其复合制剂的药代动力学和药效学参数

Table 1. PK/PD parameters of sulbactam and its compound preparation

文献来源	研究对象	药物	给药方案	CL _{cr} (ml/min)	建模	药代动力学参数	药效学参数
Ripa等 ^[79] (1990)	健康人群	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注	—	—	CL _i = (198.83 ± 26.27) ml/min, CL _R = (173.50 ± 19.66) ml/min; V _c = (11.28 ± 2.91) L, V _p = (11.28 ± 2.91) L, V _β = (19.67 ± 3.24) L, V _{ss} = (16.32 ± 2.41) L; AUC = (83.79 ± 8.81) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.14 ± 0.14) h	—
Ripa等 ^[79] (1990)	健康人群	氨苄西林-舒巴坦	0.50 g静脉滴注	—	—	CL _i = (204.67 ± 30.15) ml/min, CL _R = (180.67 ± 21.52) ml/min; V _c = (10.93 ± 2.86) L, V _p = (5.43 ± 1.12) L, V _β = (20.31 ± 3.47) L, V _{ss} = (16.36 ± 3.01) L; AUC = (40.71 ± 4.27) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.15 ± 0.12) h	—
Ripa等 ^[79] (1990)	健康人群	氨苄西林-舒巴坦	0.50 g肌肉注射	—	—	CL _i = (208.00 ± 28.73) ml/min, CL _R = (179.50 ± 20.26) ml/min; V _β = (22.47 ± 4.12) L; AUC = (40.33 ± 4.58) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.26 ± 0.18) h; C _{max} = (15.36 ± 2.95) μg/ml	—
Blum等 ^[80] (1989)	健康人群	氨苄西林-舒巴坦	1 g于15分钟内 静脉滴注	78.60 ± 20.50	—	CL _i = (216.60 ± 97.20) ml/min, CL _R = (167.70 ± 66.10) ml/min, CL _{NR} = (50.30 ± 33.30) ml/min; V _c = (0.30 ± 0.12) L/kg; AUC = (121.30 ± 5.00) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.73 ± 0.72) h	—
Reitberg等 ^[81] (1988)	健康人群	舒巴坦	1.50 g于15分钟 内静脉滴注	—	—	CL _i = (331.00 ± 75.00) ml/min, CL _R = (296.20 ± 73.80) ml/min, CL _{NR} = (34.70 ± 27.70) ml/min; V _c = (30.00 ± 7.70) L; AUC = (79.50 ± 19.80) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.05 ± 0.14) h; C _{max} = (90.80 ± 18.20) μg/ml	—
Reitberg等 ^[81] (1988)	健康人群	头孢哌酮-舒巴坦	1.50 g于15分钟 内静脉滴注	—	—	CL _i = (301.10 ± 45.80) ml/min, CL _R = (261.80 ± 51.80) ml/min, CL _{NR} = (39.30 ± 36.10) ml/min; V _c = (27.60 ± 6.00) L; AUC = (85.00 ± 14.30) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.06 ± 0.16) h; C _{max} = (91.90 ± 17.00) μg/ml	—
Reitberg等 ^[82] (1988)	健康人群	头孢哌酮-舒巴坦	1 g于15分钟内 静脉滴注	94.70 ~ 111.30	—	C _L = (267.00 ± 49.00) ml/min; V _{ss} = (18.00 ± 1.00) L; AUC = (64.00 ± 11.00) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.00 ± 0.20) h	—
Schaad等 ^[83] (1986)	健康儿童	舒巴坦	25或12.50 mg/kg	—	二室模型	非房室模型: 剂量为25 mg/kg时, CL = (187.00 ± 62.00) ml/min, V _{ss} = (310.00 ± 154.00) L, t _{1/2} = (1.65 ± 0.98) h 剂量为12.50 mg/kg时, CL = (164.00 ± 29.00) ml/min, V _{ss} = (385.00 ± 83.00) L, t _{1/2} = (1.77 ± 0.63) h 房室模型: 剂量为25 mg/kg时, CL = (191.00 ± 69.00) ml/min, V _{ss} = (312.00 ± 245.00) L, t _{1/2} = (1.74 ± 0.26) h 剂量为12.50 mg/kg时, CL = (172.00 ± 30.00) ml/min, V _{ss} = (321.00 ± 132.00) L, t _{1/2} = (1.86 ± 0.21) h	—
Schaad等 ^[83] (1986)	囊性纤维化 儿童	舒巴坦	25 mg/kg	—	二室模型	非房室模型: CL = (374.00 ± 35.00) ml/min, V _{ss} = (701.00 ± 357.00) L, t _{1/2} = (1.42 ± 0.83) h 房室模型: CL = (445.00 ± 70.00) ml/min, V _{ss} = (382.00 ± 120.00) L, t _{1/2} = (1.55 ± 0.13) h	—

续表 1

文献来源	研究对象	药物	给药方案	CL _{Cr} (ml/min)	建模	药代动力学参数	药效学参数
Blum等 ^[80] (1989)	肾功能损害患者	氨苄西林-舒巴坦	1 g于15分钟内静脉滴注	56.10 ± 9.70	—	CL ₁ = (150.70 ± 45.00) ml/min, CL _R = (117.30 ± 36.40) ml/min, CL _{NR} = (33.40 ± 21.80) ml/min; V _{ss} = (0.22 ± 0.05) L/kg; AUC = (121.30 ± 45.00) μg·h/ml; t _{1/2} = (1.63 ± 0.84) h	—
Blum等 ^[80] (1989)	肾功能损害患者	氨苄西林-舒巴坦	1 g于15分钟内静脉滴注	21.80 ± 9.90	—	CL ₁ = (69.30 ± 26.20) ml/min, CL _R = (34.20 ± 22.30) ml/min, CL _{NR} = (35.10 ± 6.20) ml/min; V _{ss} = (0.24 ± 0.09) L/kg; AUC = (262.50 ± 77.30) μg·h/ml; t _{1/2} = (3.73 ± 2.13) h	—
Blum等 ^[80] (1989)	肾功能损害患者	氨苄西林-舒巴坦	1 g于15分钟内静脉滴注	2.70 ± 3.40 (血液透析)	—	CL ₁ = (45.30 ± 19.50) ml/min, CL _R = (0.50 ± 0.60) ml/min, CL _{NR} = (44.80 ± 19.40) ml/min; V _{ss} = (0.59 ± 0.20) L/kg; AUC = (432.20 ± 206.30) μg·h/ml; t _{1/2} = (13.36 ± 7.39) h	—
Reitberg等 ^[82] (1988)	肾功能损害患者	氨苄西林-舒巴坦	1 g于15分钟内静脉滴注	53.50和56.30	—	CL = 130.00和137.00 ml/min; V _{ss} = 14.10和20.60 L; AUC = 129.00和122.00 μg·h/ml; t _{1/2} = 1.60和1.70 h	—
Reitberg等 ^[82] (1988)	肾功能损害患者	氨苄西林-舒巴坦	1 g于15分钟内静脉滴注	11.20 ~ 30.40	—	CL = (48.00 ± 21.00) ml/min, V _{ss} = (15.30 ± 2.60) ml/min, AUC = (411.00 ± 182.00) μg·h/ml, t _{1/2} = (4.60 ± 2.20) h	—
Reitberg等 ^[82] (1988)	肾功能损害患者	氨苄西林-舒巴坦	1 g于15分钟内静脉滴注	未血液透析: 4.50 ~ 6.60 血液透析: 4.50 ~ 6.60	—	未血液透析: CL = (26.00 ± 10.00) ml/min, V _{ss} = (18.60 ± 2.90) L, AUC = (709.00 ± 271.00) μg·h/ml, t _{1/2} = (9.70 ± 5.30) h 血液透析: CL = (56.00 ± 2.80) ml/min, V _{ss} = (30.00 ± 3.20) L, AUC = (300.00 ± 15.00) μg·h/ml, t _{1/2} = (8.30 ± 1.70) h	—
Yokoyama等 ^[84] (2015)	肾功能损害患者	氨苄西林-舒巴坦	0.50或1 g于小时内静脉滴注	61.70 ± 28.60	二室模型 (NONMEM program, version 7.2)	CL _R = 0.0792 × CL _{Cr} ; CL _{NR} = 2.35 ml/min; V _c = 12.20 L, V _p = 4.44 L	2 g/次(每6小时1次)的给药方案, 60%T > MIC的预期 PTA为: CL _{Cr} = 15 ml/min, 100%; CL _{Cr} = 30 ml/min, 99.8%; CL _{Cr} = 60 ml/min, 98.6%; CL _{Cr} = 90 ml/min, 94.5%
Johnson等 ^[85] (1988)	肾功能损害患者	头孢哌酮-舒巴坦	1 g于10分钟内静脉滴注	—	—	CL ₁ = (33.40 ± 5.30) ml/min, CL _R = (3.80 ± 2.90) ml/min, CL _{NR} = (3.60 ± 0.20) ml/min; V _{ss} = (19.40 ± 2.70) L; AUC = (521.90 ± 86.50) μg·h/ml; t _{1/2} = (6.86 ± 1.67) h; C _{max} = (82.20 ± 16.20) μg/ml	—
Johnson等 ^[85] (1988)	肾功能损害患者	头孢哌酮-舒巴坦	1 g于10分钟内腹腔注射	—	—	CL ₁ = (33.40 ± 5.30) ml/min, CL _R = (3.25 ± 2.60) ml/min; V _{ss} = (18.90 ± 5.00) L; AUC = (353.10 ± 36.70) μg·h/ml; t _{1/2} = (6.26 ± 1.45) h; C _{max} = (24.40 ± 2.00) μg/ml	—
Schwartz等 ^[86] (1988)	重度感染老年患者	头孢哌酮-舒巴坦	1 g于15分钟内静脉滴注	第1天: 24 ~ 118 第5天: 27 ~ 139	—	第1天: CL = (97.00 ± 61.00) ml/min, V _{ss} = (18.90 ± 10.50) L, AUC = (228.00 ± 115.00) μg·h/ml, t _{1/2} = (3.40 ± 1.20) h, C _{max} = (110.00 ± 77.00) μg/ml 第5天: CL = (94.00 ± 47.00) ml/min, V _{ss} = (15.40 ± 5.70) L, AUC = (217.00 ± 105.00) μg·h/ml, t _{1/2} = (2.50 ± 0.50) h, C _{max} = (78.00 ± 30.00) μg/ml	—
Muder等 ^[87] (2002)	肝移植患者	头孢哌酮-舒巴坦	1 g于30分钟内静脉滴注	术中: 29 ~ 125 术后: 35 ~ 89	—	术中: CL = (1.51 ± 0.51) ml/min, V _D = (0.26 ± 0.12) L, t _{1/2} = (2.30 ± 0.80) h 术后: CL = (1.09 ± 0.55) ml/min, V _D = (0.34 ± 0.09) L, t _{1/2} = (4.40 ± 2.30) h	—

续表 1

文献来源	研究对象	药物	给药方案	CL _{Cr} (ml/min)	建模	药代动力学参数	药效学参数
Jaruratanasirikul等 ^[44] (2019)	呼吸机相关性肺炎患者	舒巴坦	2 g于1小时内静脉滴注(每12小时1次)	入组:98.95 (56.74~272.04) 第4天:77.28 (23.78~184.80)	一室模型	CL=(2.37±7.75) L/h; V _c =(1.98±13.40) L; V _{ss} =(1.60±22.62) L; t _{1/2} =(2.86±0.92) h	达40%T>MIC和60%T>MIC的4小时方案PTA高于1小时方案。MIC为8 μg/ml的菌株,在血清白蛋白为1.70~2.40 g/dl、CL _{Cr} 为90~120 ml/min患者中,1 g/次(每6小时1次)、2 g/次(每12小时1次)以及2 g/次(每8小时1次)静脉滴注的4小时方案达60%T>MIC的PTA分别为98.65%、78.07%和98.23%。MIC为16 μg/ml的菌株,在血清白蛋白为1.70~2.40 g/dl、CL _{Cr} 为90~120 ml/min患者中,2 g/次(每6小时1次)和3 g/次(每8小时1次)静脉滴注的4小时方案达60%T>MIC的PTA分别为98.83%和95.59%
Soto等 ^[88] (2014)	社区获得性肺炎患者	氨苄西林-舒巴坦	1 g于30分钟内静脉滴注	71.00 (34.60~176.00)	二室模型 (NONMEM version 6 level 2.0)	最终模型估计值: CL _r =10.40 ml/min, CL _{nr} =10.20 ml/min, Q=4.58 ml/min; V _c =4.04 L 4次/d; CL _{Cr} =60.00~90.00 ml/min, AUC=650.00~861.00 μg·h/ml, t _{1/2} =1.09~1.33 h, C _{max} =68.60~74.20 μg/ml 4次/d; CL _{Cr} =30.00~<60.00 ml/min, AUC=872.00~1380.00 μg·h/ml, t _{1/2} =1.34~1.96 h, C _{max} =74.40~85.10 μg/ml 3次/d; CL _{Cr} =30.00~<60.00 ml/min, AUC=655.00~1050.00 μg·h/ml, t _{1/2} =1.34~1.96 h, C _{max} =73.30~81.50 μg/ml 2次/d; CL _{Cr} =15.00~<30.00 ml/min, AUC=718.00~1120.00 μg·h/ml, t _{1/2} =2.00~3.03 h, C _{max} =79.50~86.40 μg/ml 1次/d; CL _{Cr} =5.00~<15.00 ml/min, AUC=599.00~1190.00 μg·h/ml, t _{1/2} =3.16~6.28 h, C _{max} =83.10~90.70 μg/ml	—
Yokoyama等 ^[89] (2014)	小鼠大腿或肺部感染模型	舒巴坦	30、60、120和240 mg/kg	—	一室模型	V _D =(0.43±0.02) L/kg, AUC=15.95~142.28 μg·h/ml, C _{max} =23.36~230.76 μg/ml	在大腿感染小鼠模型中,静态有效性和细菌菌落减少1、2和3个log ₁₀ 的药代动力学和药效学目标分别为21.0%、32.9%、43.6%和57.3%;肺部感染小鼠模型分别为20.4%、24.5%、29.3%和37.3%。舒巴坦对鲍曼不动杆菌>60%T>MIC(大腿感染)和>40%T>MIC(肺部感染)时,提示其具有足够的抗菌活性

—, not reported, 未报道。CL_{Cr}, creatinine clearance rate, 肌酐清除率; CL, clearance rate, 清除率; CL_r, total clearance rate, 总清除率; CL_{nr}, renal clearance rate, 肾脏清除率; CL_{NR}, non-renal clearance rate, 非肾脏清除率; CL_D, dialysis clearance rate, 透析清除率; Q, intercompartment clearance rate, 隔室间清除率; V_c, central volume of distribution, 中央室分布容积; V_p, peripheral volume of distribution, 周边室分布容积; V_β, end-stage volume of distribution, 终末期分布容积; V_{ss}, steady state volume of distribution, 稳态分布容积; V_D, volume of distribution, 表观分布容积; AUC, area under the curve, 曲线下面积; t_{1/2}, half-life time, 消除半衰期; C_{max}, maximum concentration, 血药峰浓度; MIC, minimum inhibitory concentration, 最低抑菌浓度; PTA, probability of target attainment, 达标概率

表2 舒巴坦及其复合制剂的组织穿透率

Table 2. Tissue penetration of sulbactam and its compound preparations

文献来源	药物	给药方案	测量部位/患者	组织穿透率
Brown等 ^[92] (1982)	氨苄西林-舒巴坦	0.50 g 静脉注射 2~4 分钟	皮肤疱液	0.50 小时后疱液和血清舒巴坦浓度[(19.2±9.8) μg/ml 对 (19.8±2.9) μg/ml]大致相同;两种药物在疱液和血清中的浓度-时间曲线下面积无显著差异;疱液中舒巴坦与氨苄西林比例为 1.5:1,与血清相似
Löffler等 ^[93] (1986)	氨苄西林-舒巴坦	单次静脉注射舒巴坦 0.50 g 和 氨苄西林 1 g	抽吸疱液	组织液舒巴坦峰浓度 4.2 μg/ml、氨苄西林 8.10 μg/ml;有 1 例患者抽吸疱液中类似剂量产生的舒巴坦平均峰浓度 13.9 μg/ml
Wise等 ^[94] (1983)	氨苄西林-舒巴坦	术前静脉滴注舒巴坦 1 g 和 氨苄西林 1~2 g	腹腔液/腹腔手术患者	腹腔液中舒巴坦和氨苄西林浓度超过血清浓度的 90%
Houang等 ^[95] (1984)和 Houang等 ^[96] (1985)	氨苄西林-舒巴坦	单次静脉滴注舒巴坦 0.50 g 和 氨苄西林 0.50 g	腹腔液/妇产科手术女性	腹腔液中舒巴坦浓度为 7 μg/ml;45 分钟后腹腔液中舒巴坦浓度等于或超过血清浓度
Foster等 ^[97] (1986)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 7.50 mg/kg 和 氨苄西林 15 mg/kg	腹腔液/阑尾炎手术儿童	15~45 分钟后腹腔液中舒巴坦浓度为 9.2 μg/ml、氨苄西林为 29.7 μg/ml
Haruta等 ^[98] (1984)	头孢哌酮-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 0.50 g 和 头孢哌酮 1 g	脑脊液/细菌性脑膜炎患者	细菌性脑膜炎患者,脑脊液中舒巴坦浓度为血清浓度的 2%~32%;脑脓肿患者,脑脊液中舒巴坦浓度为血清浓度的 9%;脑膜轻微炎症或非炎症患者,脑脊液中舒巴坦浓度低于血清浓度的 1%
Stahl等 ^[99] (1986)	舒巴坦	舒巴坦 1 g 静脉滴注 1.50 小时	脑脊液/细菌性脑膜炎患者	于 1~4 小时采集脑脊液标本,脑脊液中舒巴坦浓度为 12 μg/ml,脑膜炎症严重患者脑脊液浓度更高
Rodriguez等 ^[100] (1986)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 50 mg/kg 和 氨苄西林 400 mg/kg	脑脊液/脑膜炎婴儿或儿童	舒巴坦的血清浓度越高、脑脊液浓度越高,尤以血清浓度 ≥ 10 μg/ml 时这一趋势更明显
Kager等 ^[101] (1982)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦和氨苄西林 0.50 g/次(每 8 小时 1 次)	肠黏膜/结肠手术患者	肠黏膜中舒巴坦浓度为 0~28 μg/g,肠黏膜浓度与血清浓度比为 0.2~2.1:1
Dørflinger等 ^[102] (1985)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 0.50 g 和 氨苄西林 1 g	前列腺	前列腺中舒巴坦中位浓度为 7.0 μg/g、氨苄西林为 7.0 μg/g,高于引起术后尿路感染的大多数细菌的 MIC
Foster等 ^[97] (1986)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 7.50 mg/kg 和 氨苄西林 15 mg/kg	阑尾	阑尾组织样本中舒巴坦平均浓度为 4.4 μg/g、氨苄西林为 6.1 μg/g,高于阑尾切除术后常见的大多数细菌的 MIC
Davies等 ^[103] (1982)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 1 g 和 氨苄西林 2 g	痰液	痰液中舒巴坦峰浓度 1.84 μg/ml、氨苄西林 1.6 μg/ml,约为血清浓度的 10%
Reilly等 ^[104] (1983)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 20 mg/kg 和 氨苄西林 29 mg/kg	中耳液/中耳炎儿童	中耳液中舒巴坦浓度为 0.3~2.7 μg/ml(血清浓度为 1.3~9.0 μg/ml)、氨苄西林为 0.2~5.2 μg/ml(血清浓度为 1.0~11.5 μg/ml),两种药物在中耳液中的渗透范围广泛,肠外给药可将其抗菌浓度输送至中耳液
Fortunato等 ^[105] (1988)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 0.50 g 和 氨苄西林 1 g	脐带血/健康妊娠期女性	1 小时后脐带血浓度接近血清浓度,舒巴坦峰浓度约为 18 μg/ml
Foulds等 ^[106] (1985)	氨苄西林-舒巴坦	静脉滴注舒巴坦 0.50~1 g 和 氨苄西林 1~2 g	母乳/哺乳期女性	母乳中药物峰浓度 < 3.0 g/ml,哺乳期婴儿每日自母乳中摄入舒巴坦和氨苄西林的总剂量为成人典型剂量的 1%~2%

MIC, minimum inhibitory concentration,最低抑菌浓度

未能证明舒巴坦对胎儿存在风险,目前尚无人类妊娠的对照数据,亦未对妊娠期女性进行充分和对照良好的研究^[113]。舒巴坦亦可经乳汁排泄,母乳浓度平均为 0.50 μg/ml,目前尚不清楚经母乳喂养途径对婴儿的影响,鉴于有可能引起婴儿出现严重药物不良反应,建议妊娠期和哺乳期女性应用舒巴坦时应权衡利弊,在专业医师的指导下用药^[106]。(4) 儿童:头孢哌酮-舒巴坦(1:1 或 2:1 剂量比)说明书内用量为,儿童推荐剂量 40~80 mg/(kg·d),分 2~4 次口服,每次剂量相同;对于严重感染患儿,按照 1:1 比例增至 160 mg/(kg·d) 或者按照 2:1 比例增至 240 mg/(kg·d),分 2~4 次等量口服 (<https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=14800>)。(5) 老年人:老年人应用舒巴坦时,体内清除率降低,应结合

肾功能适当减量^[110]。

共识建议:

28. 大剂量舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染时,应注意对脏器功能的影响,尤其是肾功能损害和老年患者。

九、小结

尽管现有循证医学证据表明舒巴坦(特别是大剂量应用时)可有效治疗神经外科重症患者多重耐药或广泛耐药鲍曼不动杆菌感染,包括医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、血流和中枢神经系统感染等,但目前研究大多局限于动物实验或小样本、非病例对照研究,对于药物剂量、联合治疗方案等关键问题尚存较大争议,故共识并未制定推荐强度和证据等级,仅根据现有文献和专家意见,对舒巴

坦在神经外科重症管理中的应用提供参考并给予专家建议。期待未来可以开展更高级别的临床研究以获得高质量的循证医学证据进一步完善共识。

执笔专家:赵经纬(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)、左玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院药剂科)、徐明(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)、胡付品(复旦大学附属华山医院抗生素研究所)、石广志(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈曦雨(首都医科大学危重病医学系)、方文华(福建医科大学附属第一医院神经外科)、冯光(河南省人民医院神经外科)、高亮(同济大学附属第十人民医院神经外科)、胡付品(复旦大学附属华山医院抗生素研究所)、胡锦(复旦大学附属华山医院神经外科)、黄齐兵(山东大学齐鲁医院神经外科)、黄贤键(广东省深圳市第二人民医院神经外科)、江荣才(天津医科大学总医院神经外科)、李呈龙(山西省人民医院神经外科)、李广盟(解放军总医院第七医学中心重症医学科)、刘劲芳(中南大学湘雅医院神经外科)、马龙(新疆医科大学第一附属医院重症医学中心)、聂晓冬(山西医科大学第一医院神经外科)、钱涛(河北省人民医院神经外科)、邱炳辉(南方医科大学南方医院神经外科)、施毅(东部战区总医院呼吸内科)、石广志(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)、王宁(首都医科大学宣武医院神经外科)、魏俊吉(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院神经外科)、谢筱琪(四川大学华西医院重症医学科)、徐明(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)、张立平(兰州大学第二医院神经外科)、赵经纬(首都医科大学附属北京天坛医院重症医学科)、赵卫平(内蒙古自治区人民医院神经外科)、赵志刚(首都医科大学附属北京天坛医院临床药学科)、邹志浩(新疆军区总医院神经外科)、左玮(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院药剂科)

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2022, 400:2221-2248.
- [2] Velema WA. Exploring antibiotic resistance with chemical tools [J]. Chem Commun (Camb), 2023, 59:6148-6158.
- [3] Vincent JL, Sakr Y, Singer M, Martin-Loeches I, Machado FR, Marshall JC, Finfer S, Pelosi P, Brazzi L, Aitianingsih D, Timsit JF, Du B, Wittebole X, Múca J, Kannan S, Gorordo-Delsol LA, De Waele JJ, Mehta Y, Bonten MJM, Khanna AK, Kollef M, Human M, Angus DC; EPIC III Investigators. Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017[J]. JAMA, 2020, 323:1478-1487.
- [4] Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram - negative bacteria [J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7):S521-S528.
- [5] Gupta N, Angadi K, Jadhav S. Molecular characterization of carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii* with special reference to carbapenemases: a systematic review [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15:7631-7650.
- [6] Kurihara MNL, Sales RO, Silva KED, Maciel WG, Simionatto S. Multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* outbreaks: a global problem in healthcare settings [J]. Rev Soc Bras Med Trop, 2020, 53:e20200248.
- [7] Geisinger E, Isberg RR. Interplay between antibiotic resistance and virulence during disease Promoted by multidrug - resistant bacteria[J]. J Infect Dis, 2017, 215(suppl_1):S9-S17.
- [8] Kumar S, Anwer R, Azzi A. Virulence potential and treatment options of multidrug - resistant (MDR) *Acinetobacter baumannii* [J]. Microorganisms, 2021, 9:2104.
- [9] Castanheira M, Mendes RE, Gales AC. Global epidemiology and mechanisms of resistance of *Acinetobacter baumannii* - *calcoaceticus* complex [J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(Suppl 2): S166-S178.
- [10] Jean SS, Chang YC, Lin WC, Lee WS, Hsueh PR, Hsu CW. Epidemiology, treatment, and prevention of nosocomial bacterial pneumonia [J]. J Clin Med, 2020, 9:275.
- [11] Ibrahim ME. Prevalence of *Acinetobacter baumannii* in Saudi Arabia: risk factors, antimicrobial resistance patterns and mechanisms of carbapenem resistance [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2019, 18:1.
- [12] Ang H, Sun X. Risk factors for multidrug - resistant Gram - negative bacteria infection in intensive care units: a meta - analysis [J]. Int J Nurs Pract, 2018, 24:e12644.
- [13] Said D, Willrich N, Ayobami O, Noll I, Eckmanns T, Markwart R. The epidemiology of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* complex in Germany (2014-2018): an analysis of data from the national Antimicrobial Resistance Surveillance system [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10:45.
- [14] Savoldi A, Carrara E, Piddock LJV, Franceschi F, Ellis S, Chiamenti M, Bragantini D, Righi E, Tacconelli E. The role of combination therapy in the treatment of severe infections caused by carbapenem resistant gram - negatives: a systematic review of clinical studies [J]. BMC Infect Dis, 2021, 21:545.
- [15] Pace MC, Corrente A, Passavanti MB, Sansone P, Petrou S, Leone S, Fiore M. Burden of severe infections due to carbapenem - resistant pathogens in intensive care unit [J]. World J Clin Cases, 2023, 11:2874-2889.
- [16] Chou CC, Shen CF, Chen SJ, Chen HM, Wang YC, Chang WS, Chang YT, Chen WY, Huang CY, Kuo CC, Li MC, Lin JF, Lin SP, Ting SW, Weng TC, Wu PS, Wu UI, Lin PC, Lee SS, Chen YS, Liu YC, Chuang YC, Yu CJ, Huang LM, Lin MC; Infectious Diseases Society of Taiwan, Taiwan Society of Pulmonary and Critical Care Medicine, Medical Foundation in Memory of Dr. Deh-Lin Cheng, Foundation of Professor Wei-Chuan Hsieh for Infectious Diseases Research and Education, CY Lee's Research Foundation for Pediatric Infectious Diseases and Vaccines, 4th Guidelines Recommendations for Evidence-based Antimicrobial agents use in Taiwan (GREAT) Working Group. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52:172-199.
- [17] Clark NM, Zhanel GG, Lynch JP 3rd. Emergence of antimicrobial resistance among *Acinetobacter* species: a global threat [J]. Curr Opin Crit Care, 2016, 22:491-499.
- [18] Lee CR, Lee JH, Park M, Park KS, Bae IK, Kim YB, Cha CJ, Jeong BC, Lee SH. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7:55.
- [19] Wu HJ, Xiao ZG, Lv XJ, Huang HT, Liao C, Hui CY, Xu Y, Li HF. Drug resistant *Acinetobacter baumannii*: from molecular mechanisms to potential therapeutics (Review) [J]. Exp Ther Med, 2023, 25:209.
- [20] Lee YL, Ko WC, Hsueh PR. Geographic patterns of *Acinetobacter baumannii* and carbapenem resistance in the Asia - Pacific

- Region: results from the Antimicrobial Testing Leadership and Surveillance (ATLAS) program, 2012–2019 [J]. *Int J Infect Dis*, 2023, 127:48-55.
- [21] Cavallo I, Oliva A, Pages R, Sivori F, Truglio M, Fabrizio G, Pasqua M, Pimpinelli F, Di Domenico EG. *Acinetobacter baumannii* in the critically ill: complex infections get complicated [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1196774.
- [22] Qin X, Ding L, Hao M, Li P, Hu F, Wang M. Antimicrobial resistance of clinical bacterial isolates in China: current status and trends [J]. *JAC Antimicrob Resist*, 2024, 6:dlae052.
- [23] Pogue JM, Zhou Y, Kanakamedala H, Cai B. Burden of illness in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in US hospitals between 2014 and 2019 [J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22:36.
- [24] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, de Waele J, Daikos GL, Akova M, Harbarth S, Pulcini C, Garnacho - Montero J, Seme K, Tumbarello M, Lindemann PC, Gandra S, Yu Y, Bassetti M, Mouton JW, Tacconelli E, Rodríguez-Baño J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine) [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2022, 28:521-547.
- [25] Lodise TP, Bassetti M, Ferrer R, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Zeitlinger M, Echols R. All-cause mortality rates in adults with carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a comprehensive review of pathogen-focused, prospective, randomized, interventional clinical studies [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20:707-719.
- [26] Hamidian M, Nigro SJ. Emergence, molecular mechanisms and global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microb Genom*, 2019, 5:e000306.
- [27] Vahhabi A, Hasani A, Rezaee MA, Baradaran B, Hasani A, Samadi Kafil H, Abbaszadeh F, Dehghani L. A plethora of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: no end to a long insidious genetic journey [J]. *J Chemother*, 2021, 33:137-155.
- [28] Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms [J]. *Pathogens*, 2021, 10:373.
- [29] Martínez-Trejo A, Ruiz-Ruiz JM, Gonzalez-Avila LU, Saldaña-Padilla A, Hernández-Cortez C, Loyola-Cruz MA, Bello-López JM, Castro-Escarpulli G. Evasion of antimicrobial activity in *Acinetobacter baumannii* by target site modifications: an effective resistance mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 6582.
- [30] Principe L, Di Bella S, Conti J, Perilli M, Piccirilli A, Mussini C, Decorti G. *Acinetobacter baumannii* resistance to sulbactam/durlobactam: a systematic review [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11:1793.
- [31] Evans BA, Amyes SG. OXA β -lactamases [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2014, 27:241-263.
- [32] Strateva TV, Sirakov I, Stoeva TJ, Stratev A, Peykov S. Phenotypic and molecular characteristics of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from Bulgarian intensive care unit patients [J]. *Microorganisms*, 2023, 11:875.
- [33] Abdul-Mutakabbir JC, Griffith NC, Shields RK, Tverdek FP, Escobar ZK. Contemporary perspective on the treatment of *Acinetobacter baumannii* infections: insights from the society of infectious diseases pharmacists [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10: 2177-2202.
- [34] Lynch JP 3rd, Zhanel GG, Clark NM. Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: treatment options [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2017, 38:311-325.
- [35] Gu Y, Zhang W, Lei J, Zhang L, Hou X, Tao J, Wang H, Deng M, Zhou M, Weng R, Xu J. Molecular epidemiology and carbapenem resistance characteristics of *Acinetobacter baumannii* causing bloodstream infection from 2009 to 2018 in northwest China [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13:983963.
- [36] Yoon EJ, Jeong SH. Class D β -lactamases [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76:836-864.
- [37] Li J, Li Y, Cao X, Zheng J, Zhang Y, Xie H, Li C, Liu C, Shen H. Genome-wide identification and oxacillinase OXA distribution characteristics of *Acinetobacter spp.* based on a global database [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1174200.
- [38] Doughty EL, Liu H, Moran RA, Hua X, Ba X, Guo F, Chen X, Zhang L, Holmes M, van Schaik W, McNally A, Yu Y. Endemicity and diversification of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2023, 37:100780.
- [39] Wang TH, Leu YS, Wang NY, Liu CP, Yan TR. Prevalence of different carbapenemase genes among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* blood isolates in Taiwan [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2018, 7:123.
- [40] Zhao Y, Zhu Y, Zhang H, Zhang L, Li J, Ye Y. Molecular tracking of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates: a multicentre study over a 4-year period across eastern China [J]. *J Med Microbiol*, 2023, 72:001655.
- [41] European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance [EB/OL]. (2013-12-11) [2024-5-9]. http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_v1.0_20131211.pdf. Accessed 20 Feb 2018
- [42] Humphries R, Bobenchik AM, Hindler JA, Schuetz AN. Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, M100, 31st edition [J]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59: e0021321.
- [43] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2023. [Epub ahead of print]
- [44] Jaruratanasirikul S, Nitchot W, Wongpoowarak W, Samaeng M, Nawakitransan M. Population pharmacokinetics and Monte Carlo simulations of sulbactam to optimize dosage regimens in patients with ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 136: 104940.
- [45] Papp-Wallace KM, McLeod SM, Miller AA. Durlobactam, a broad-spectrum serine β -lactamase inhibitor, restores sulbactam activity against *Acinetobacter* species [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(Suppl 2):S194-S201.
- [46] Clancy CJ, Nguyen MH. Management of highly resistant Gram-negative infections in the intensive care unit in the era of novel antibiotics [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2022, 36:791-823.
- [47] O'Donnell JN, Putra V, Lodise TP. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: how viable are the current options [J]? *Pharmacotherapy*, 2021, 41:762-780.
- [48] Shields RK, Paterson DL, Tamma PD. Navigating available treatment options for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii-calcoacticus* complex infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2023, 76(Suppl 2):S179-S193.

- [49] Rodvold KA, Gotfried MH, Isaacs RD, O'Donnell JP, Stone E. Plasma and intrapulmonary concentrations of ETX2514 and sulbactam following intravenous administration of ETX2514SUL to healthy adult subjects[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 62:e01089-18.
- [50] Mirjalili M, Zand F, Karimzadeh I, Masjedi M, Sabetian G, Mirzaei E, Vazin A. The clinical and paraclinical effectiveness of four - hour infusion vs. half - hour infusion of high - dose ampicillin-sulbactam in treatment of critically ill patients with sepsis or septic shock: an assessor-blinded randomized clinical trial[J]. *J Crit Care*, 2023, 73:154170.
- [51] Passon SG, Schmidt AR, Wittmann M, Velten M, Baehner T. Evaluation of continuous ampicillin/sulbactam infusion in critically ill patients[J]. *Life Sci*, 2023, 320:121567.
- [52] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC β - lactamase - producing Enterobacteriales, carbapenem - resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74:2089-2114.
- [53] Pintado V, Ruiz-Garbijosa P, Aguilera-Alonso D, Baquero-Artigao F, Bou G, Cantón R, Grau S, Gutiérrez-Gutiérrez B, Larrosa N, Machuca I, Martínez-Martínez L, Montero MM, Morte-Romea E, Oliver A, Paño-Pardo JR, Sorlí L. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) on the diagnosis and antimicrobial treatment of infections due to carbapenem - resistant Gram - negative bacteria [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*, 2023, 41:360-370.
- [54] Setiawan E, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Widjanarko D, Sosilya H, Lukas DL, Wallis SC, Parker S, Roberts JA. Population pharmacokinetics and dosing simulations of ampicillin and sulbactam in hospitalised adult patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62:573-586.
- [55] Hawkey PM, Warren RE, Livermore DM, McNulty CAM, Enoch DA, Otter JA, Wilson APR. Treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: report of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy/Healthcare Infection Society/British Infection Association Joint Working Party[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(suppl_3):iii 2-iii 78.
- [56] Coppola N, Maraolo AE, Onorato L, Scotto R, Calò F, Atripaldi L, Borrelli A, Corcione A, De Cristofaro MG, Durante-Mangoni E, Filippelli A, Franci G, Galdo M, Guglielmi G, Pagliano P, Perrella A, Piazza O, Picardi M, Punzi R, Trama U, Gentile I. Epidemiology, mechanisms of resistance and treatment algorithm for infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an expert panel opinion [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11:1263.
- [57] Zeng M, Xia J, Zong Z, Shi Y, Ni Y, Hu F, Chen Y, Zhuo C, Hu B, Lv X, Li J, Liu Z, Zhang J, Yang W, Yang F, Yang Q, Zhou H, Li X, Wang J, Li Y, Ren J, Chen B, Chen D, Wu A, Guan X, Qu J, Wu D, Huang X, Qiu H, Xu Y, Yu Y, Wang M; Society of Bacterial Infection and Resistance of Chinese Medical Association, Expert Committee on Clinical Use of Antimicrobial Agents and Evaluation of Antimicrobial Resistance of the National Health Commission, Infectious Diseases Society of Chinese Medical Education Association. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2023, 56:653-671.
- [58] Sadyrbaeva - Dolgova S, Sánchez - Suárez MDM, Reguera Márquez JA, Hidalgo-Tenorio C. The challenge of bacteremia treatment due to non-fermenting Gram-negative bacteria [J]. *Microorganisms*, 2023, 11:899.
- [59] Si Z, Pethe K, Chan-Park MB. Chemical basis of combination therapy to combat antibiotic resistance [J]. *JACS Au*, 2023, 3: 276-292.
- [60] Xie R, Zhang XD, Zhao Q, Peng B, Zheng J. Analysis of global prevalence of antibiotic resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2018, 7:31.
- [61] Galani I, Papoutsaki V, Karaikos I, Moustakas N, Galani L, Maraki S, Mavromanolaki VE, Legga O, Fountoulis K, Platsouka ED, Giannopoulou P, Papadogeorgaki H, Damala M, Chinou E, Pasxali A, Deliolanis I, Vagiakou H, Petinaki E, Chli A, Vagdatli E, Kazila P, Papaioannou V, Kontopoulou K, Ferke AN, Moraitou E, Antoniadou A, Giamarellou H. In vitro activities of omadacycline, eravacycline, cefiderocol, apramycin, and comparator antibiotics against *Acinetobacter baumannii* causing bloodstream infections in Greece, 2020-2021: a multicenter study [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2023, 42:843-852.
- [62] Karaikos I, Lagou S, Pontikis K, Rapti V, Poulakou G. The "old" and the "new" antibiotics for MDR Gram-negative pathogens: for whom, when, and how [J]. *Front Public Health*, 2019, 7:151.
- [63] Kengkla K, Kongpakwattana K, Saokaew S, Apisarnthanarak A, Chaiyakunapruk N. Comparative efficacy and safety of treatment options for MDR and XDR *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73:22-32.
- [64] Sharma S, Banerjee T, Yadav G, Kumar A. Susceptibility profile of *bla*_{oxA-23} and metallo- β -lactamases co-harboring isolates of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) against standard drugs and combinations [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 12:1068840.
- [65] Asif M, Alvi IA, Rehman SU. Insight into *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, global resistance, mechanisms of resistance, treatment options, and alternative modalities [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11:1249-1260.
- [66] Karakostas S, Ioannou P, Samonis G, Kofteridis DP. Systematic review of antimicrobial combination options for pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antibiotics (Basel)* [J]. 2021, 10:1344.
- [67] Reichert MC, Medeiros EA, Ferraz FA. Hospital-acquired meningitis in patients undergoing craniotomy: incidence, evolution, and risk factors [J]. *Am J Infect Control*, 2002, 30: 158-164.
- [68] Wang KW, Chang WN, Huang CR, Tsai NW, Tsui HW, Wang HC, Su TM, Rau CS, Cheng BC, Chang CS, Chuang YC, Liliang PC, Tsai YD, Lu CH. Post-neurosurgical nosocomial bacterial meningitis in adults: microbiology, clinical features, and outcomes [J]. *J Clin Neurosci*, 2005, 12:647-650.
- [69] Valdoleiros SR, Torrão C, Freitas LS, Mano D, Gonçalves C, Teixeira C. Nosocomial meningitis in intensive care: a 10-year retrospective study and literature review [J]. *Acute Crit Care*, 2022, 37:61-70.
- [70] Jiménez-Mejías ME, Pachón J, Becerril B, Palomino-Nicás J, Rodríguez-Cobacho A, Revuelta M. Treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin/sulbactam [J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 24:932-935.
- [71] Sun L, Wang X, Li Z. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with ampicillin sulbactam in primary hospital [J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 32: 642-645.

- [72] Cawley MJ, Suh C, Lee S, Ackerman BH. Nontraditional dosing of ampicillin - sulbactam for multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis [J]. *Pharmacotherapy*, 2002, 22:527-532.
- [73] Mellon G, Clec'h C, Picard B, Cohen Y, Jauréguy F. Postsurgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii* successfully treated with high doses of ampicillin/sulbactam combined with rifampicin and fosfomycin [J]. *J Infect Chemother*, 2012, 18:958-960.
- [74] Kendirli T, Aydın HI, Hacıhamdioğlu D, Gülgün M, Unay B, Akın R, Lenk MK, Gökçay E. Meningitis with multidrug - resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam [J]. *J Hosp Infect*, 2004, 56:328.
- [75] Du HS, Li FX, Zhao ZH, Wang YJ. A process of preparing high quality sulbactam sodium by reacting crystallization [J]. *Shandong Hua Gong*, 2009, 38:18-19. [杜海生, 李凤侠, 赵振华, 王勇进. 反应结晶制备高质量的舒巴坦钠 [J]. *山东化工*, 2009, 38:18-19.]
- [76] Li L, Liu BS, Zheng XM, Sun H. Optimization of anti-solvent crystallization process of sulbactam sodium [J]. *Hua Gong Jin Zhan*, 2019, 38:2905-2914. [李丽, 刘宝树, 郑学明, 孙华. 舒巴坦钠溶解结晶工艺优化 [J]. *化工进展*, 2019, 38:2905-2914.]
- [77] Carcione D, Siracusa C, Sulejmani A, Leoni V, Intra J. Old and new beta - lactamase inhibitors: molecular structure, mechanism of action, and clinical use [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10:995.
- [78] Penwell WF, Shapiro AB, Giacobbe RA, Gu RF, Gao N, Thresher J, McLaughlin RE, Huband MD, DeJonge BL, Ehmann DE, Miller AA. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59:1680-1689.
- [79] Ripa S, Ferrante L, Prenna M. Pharmacokinetics of sulbactam/ampicillin in humans after intravenous and intramuscular injection [J]. *Chemotherapy*, 1990, 36:185-192.
- [80] Blum RA, Kohli RK, Harrison NJ, Schentag JJ. Pharmacokinetics of ampicillin (2.0 grams) and sulbactam (1.0 gram) coadministered to subjects with normal and abnormal renal function and with end-stage renal disease on hemodialysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1989, 33:1470-1476.
- [81] Reitberg DP, Whall TJ, Chung M, Blickens D, Swarz H, Arnold J. Multiple - dose pharmacokinetics and toleration of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given as single agents or in combination [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32:42-46.
- [82] Reitberg DP, Marble DA, Schultz RW, Whall TJ, Schentag JJ. Pharmacokinetics of cefoperazone (2.0 g) and sulbactam (1.0 g) coadministered to subjects with normal renal function, patients with decreased renal function, and patients with end - stage renal disease on hemodialysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32:503-509.
- [83] Schaad UB, Guenin K, Straehl P. Single-dose pharmacokinetics of intravenous sulbactam in pediatric patients [J]. *Rev Infect Dis*, 1986, 8 Suppl 5:S512-S517.
- [84] Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Morikawa N, Takeda Y. Population pharmacokinetic - pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections [J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21:284-289.
- [85] Johnson CA, Zimmerman SW, Reitberg DP, Whall TJ, Leggett JE, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefoperazone - sulbactam in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32:1-56.
- [86] Schwartz JI, Jauregui LE, Bachmann KA, Martin ME, Reitberg DP. Multiple - dose pharmacokinetics of intravenously administered cefoperazone and sulbactam when given in combination to infected, seriously ill, elderly patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32:730-735.
- [87] Muder RR, Agarwala S, Mirani A, Gayowski T, Venkataramanan R. Pharmacokinetics of cefoperazone and sulbactam in liver transplant patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42:644-650.
- [88] Soto E, Shoji S, Muto C, Tomono Y, Marshall S. Population pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in patients with community - acquired pneumonia: evaluation of the impact of renal impairment [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2014, 77:509-521.
- [89] Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Shigemi A, Umezaki Y, Nakamura K, Ueno K, Morikawa N, Takeda Y. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of sulbactam against *Acinetobacter baumannii* in in vitro and murine thigh and lung infection models [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43:547-552.
- [90] Foulds G, Stankewich JP, Marshall DC, O'Brien MM, Hayes SL, Weidler DJ, McMahon FG. Pharmacokinetics of sulbactam in humans [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 23:692-699.
- [91] Wang Q, Wu Y, Chen B, Zhou J. Drug concentrations in the serum and cerebrospinal fluid of patients treated with cefoperazone/sulbactam after craniotomy [J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15:33.
- [92] Brown RM, Wise R, Andrews JM, Hancox J. Comparative pharmacokinetics and tissue penetration of sulbactam and ampicillin after concurrent intravenous administration [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1982, 21:565-567.
- [93] Löffler L, Bauernfeind A, Keyl W, Hoffstedt B, Piergies A, Lenz W. An open, comparative study of sulbactam plus ampicillin vs. cefotaxime as initial therapy for serious soft tissue and bone and joint infections [J]. *Rev Infect Dis*, 1986, 8 Suppl 5:S593-S598.
- [94] Wise R, Donovan IA, Andrews JM, Drumm J, Bennett S. Penetration of sulbactam and ampicillin into peritoneal fluid [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 24:290-292.
- [95] Houang ET, Watson C, Howell R, Chapman M. Ampicillin combined with sulbactam or metronidazole for single - dose chemoprophylaxis in major gynaecological surgery [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1984, 14:529-535.
- [96] Houang ET, Colley N, Chapman M. Penetration of sulbactam - ampicillin and clavulanic acid - amoxicillin into the pelvic peritoneum [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 28:165-166.
- [97] Foster MC, Kapila L, Morris DL, Slack RC. A randomized comparative study of sulbactam plus ampicillin vs. metronidazole plus cefotaxime in the management of acute appendicitis in children [J]. *Rev Infect Dis*, 1986, 8 Suppl 5: S634-S638.
- [98] Haruta T, Ohkura K, Kuroki S, Kobayashi Y. Basic and clinical studies of sulbactam/cefoperazone in pediatric field [J]. *Jpn J Antibiot*, 1984, 37:1893-1897.
- [99] Stahl JP, Bru JP, Fredj G, Brammer KW, Malleret MR, Micoud M. Penetration of sulbactam into the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis receiving ampicillin therapy [J]. *Rev Infect Dis*, 1986, 8 Suppl 5:S612-S616.
- [100] Rodríguez WJ, Khan WN, Puig J, Feris J, Harmon S, Gold BG,

- Ahmad S. Sulbactam/ampicillin vs. chloramphenicol/ampicillin for the treatment of meningitis in infants and children[J]. Rev Infect Dis, 1986, 8 Suppl 5:S620-S629.
- [101] Kager L, Liljeqvist L, Malmberg AS, Nord CE, Pieper R. Effects of ampicillin plus sulbactam on bowel flora in patients undergoing colorectal surgery [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1982, 22:208-212.
- [102] Dörflinger T, Madsen PO. Antibiotic prophylaxis in transurethral surgery: a comparison of sulbactam - ampicillin and cefoxitin[J]. Infection, 1985, 13:66-69.
- [103] Davies BI, Maesen FP, Jevons S, Brouwers J. Combination of sulbactam pivoxyl and bacampicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. J Antimicrob Chemother, 1982, 10:445-452.
- [104] Reilly JS, Kim HK, Rohn DD. Concentrations of sultamicillin in serum and middle ear fluid of children with chronic otitis media with effusion[J]. Ann Otolaryngol, 1983, 92(6_suppl):44-45.
- [105] Fortunato SJ, Bawdon RE, Baum M. Placental transfer of cefoperazone and sulbactam in the isolated in vitro perfused human placenta [J]. Am J Obstet Gynecol, 1988, 159:1002-1006.
- [106] Foulds G, Miller RD, Knirsch AK, Thrupp LD. Sulbactam kinetics and excretion into breast milk in postpartum women [J]. Clin Pharmacol Ther, 1985, 38:692-696.
- [107] O'Donnell JP, Bhavnani SM. The pharmacokinetics/ pharmacodynamic relationship of durlobactam in combination with sulbactam in in vitro and in vivo infection model systems versus *Acinetobacter baumannii*-calcoaceticus complex[J]. Clin Infect Dis, 2023, 76(Suppl 2):S202-S209.
- [108] Infectious Disease Professional Committee, China Medical Education Association. Expert consensus on the clinical application of pharmacokinetic/pharmacodynamic theories of antibiotics[J]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, 2018, 41: 409-446.[中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41:409-446.]
- [109] Dong Y, Li Y, Zhang Y, Zhang T, Zhu L, Dong Y, Wang T. Cefoperazone/sulbactam therapeutic drug monitoring in patients with liver cirrhosis: potential factors affecting the pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment [J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 125:353-359.
- [110] Liu XF, Wu HL, Fan YX, Li Y, Li X, Chen YC, Zhang J. Pharmacokinetics/pharmacodynamics mediated dose optimization of cefoperazone/sulbactam in clinics [J]. Zhongguo Kang Sheng Su Za Zhi, 2022, 47:1156-1161.[刘笑芬, 毋海兰, 范亚新, 李熠, 李鑫, 陈渊成, 张菁. 从药动学/药效学角度优化头孢哌酮/舒巴坦的临床给药方案[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47:1156-1161.]
- [111] Zhou YJ. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/ pharmacodynamic study of cefoperazone/sulbactam in the treatment of adult patients with hospital-acquired pneumonia caused by multidrug resistant nonfermentative bacilli [D]. Shanghai: Fudan University, 2015.[周颖杰. 头孢哌酮/舒巴坦(2:1)治疗多重耐药糖非发酵菌医院获得性肺炎患者的药代动力学及药动学/药效学研究[D]. 上海: 复旦大学, 2015.]
- [112] Galante D, Esposito S, Barba D, Ruffilli MP. Clinical efficacy and safety of sulbactam/ampicillin in patients suffering from chronic liver disease [J]. J Antimicrob Chemother, 1987, 19: 527-532.
- [113] Lovett SM, Weiss JD, Diogo MJ, Williams PT, Garite TJ. A prospective, double-blind, randomized, controlled clinical trial of ampicillin - sulbactam for preterm premature rupture of membranes in women receiving antenatal corticosteroid therapy [J]. Am J Obstet Gynecol, 1997, 176:1030-1038.

(收稿日期: 2024-06-07)

(本文编辑: 彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

 γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)

鲍曼不动杆菌来源的头孢菌素酶

Acinetobacter baumannii cephalosporinase(ADC)表观分布容积 volume of distribution(V_D)

补体依赖性细胞毒性

complement-dependent cytotoxicity(CDC)

插入序列 inserted sequence(IS)

查尔森合并症指数 Charlson Comorbidity Index(WIC)

磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)

达标概率 probability of target attainment(PTA)

胆碱 choline(Cho)

蛋白激酶 A protein kinase A(PKA)

低密度脂蛋白胆固醇

low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)

第二代测序 next-generation sequencing(NGS)

动脉自旋标记 arterial spin labeling(ASL)

多重耐药 multidrug resistance(MDR)

多重耐药菌 multi-drug resistant bacteria(MDROS)

多学科诊疗模式 multi-disciplinary team(MDT)

非肾脏清除率 non-renal clearance rate(CL_{NR})

肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶

Klebsiella pneumoniae carbapenemases(KPC)

改良 Rankin 量表 modified Rankin Scale(mRS)

改良神经功能缺损评分

modified Neurological Severity Score(mNSS)

感兴趣区 region of interest(ROI)

谷胱甘肽过氧化物酶 glutathioneperoxidase(GSH-Px)

广泛耐药 extensive drug resistance(XDR)

宏基因组学第二代测序

metagenomic next-generation sequencing(mNGS)

呼吸机相关性肺炎 ventilator-associated pneumonia(VAP)

化学窒息性气体 chemical asphyxia-ting gas(csgas)

Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)

肌醇 myo-inositol(mI)