

# 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌感染的治疗进展

尚李莎, 牛司强\*

重庆医科大学附属第一医院医学检验科, 重庆

收稿日期: 2026年5月4日; 录用日期: 2026年5月29日; 发布日期: 2026年6月8日

## 摘要

耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(CRE)已成为全球公共卫生领域的重大威胁, 其高耐药性、强致病性及高致死率严重阻碍临床诊疗。近年来, 针对此类感染治疗的方案不断丰富, 从传统多黏菌素类的联合应用, 到新型 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂的临床推广, 再到氟环素类与多黏菌素类联合方案的探索均取得了重要进展。本文结合近年国内外最新研究, 梳理CRE感染的主流治疗方案, 重点比较各类抗菌药物单药及联合用药的临床疗效、优势与局限, 并展望未来研究方向, 为临床感染个体化治疗提供理论参考。

## 关键词

耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌, 抗菌治疗, 联合用药

# Progress in the Treatment of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections

Lisha Shang, Siqiang Niu\*

Department of Laboratory Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: May 4, 2026; accepted: May 29, 2026; published: June 8, 2026

## Abstract

Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) have emerged as a major threat to the global public health. Their high drug resistance, strong pathogenicity, and high mortality rate have severely hindered clinical diagnosis and treatment. In recent years, the therapeutic regimens for such infections have been continuously enriched. Significant progress has been made from the combined application of

\*通讯作者。

traditional polymyxins, the clinical promotion of new  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations, to the exploration of combined regimens of fluorocyclines and polymyxins. Based on the new research findings at home and abroad in recent years, this article sorts out the mainstream therapeutic regimens for CRE infections, focuses on comparing the clinical efficacy, advantages and limitations of various antibacterial drugs in both monotherapy and combined medication, and looks forward to the future research directions. It aims to provide a theoretical reference for the clinical individualized treatment of CRE infections.

## Keywords

Carbapenem-Resistant Enterobacterales, Antibacterial Therapy, Combined Medication

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肠杆菌目细菌是临床最常见的条件致病菌之一,广泛存在于人体肠道及自然环境中,可通过多种途径引发泌尿系统感染、肺部感染、腹腔感染、血流感染等多部位病变,病情进展迅速时易诱发感染性休克、多器官功能衰竭等严重并发症,是导致临床重症患者死亡的重要致病菌[1]。碳青霉烯类药物凭借抗菌谱广、抗菌活性强的优势,曾长期作为治疗多重耐药肠杆菌目细菌感染的“最后防线”,但随着临床广泛应用甚至不合理使用,耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌(Carbapenem-Resistant Enterobacterales, CRE)的菌株分离率在全球范围内持续攀升,已成为全球医疗卫生系统重点防控的多重耐药菌[2]。面对临床治疗选择有限、感染病死率居高不下的严峻现状,加快新型抗菌药物的研发、探索高效安全的联合用药方案是破解 CRE 治疗困境、保障临床抗感染治疗安全的迫切需求。

CRE 的耐药机制复杂多样,其中碳青霉烯酶的产生是介导菌株耐药的核心途径,不同酶型菌株的耐药表型、药物敏感性存在明显个体差异,直接影响临床用药选择。从流行特征来看,肺炎克雷伯菌为临床 CRE 的主要流行菌株,此类菌株大多携带碳青霉烯酶,以肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶(*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase, KPC)为主流耐药酶型,部分菌株可同时产生多种耐药酶,进一步加重耐药程度、提升临床治疗难度[3];与此同时,OXA-48 型碳青霉烯酶(OXA-48-type carbapenemase, OXA-48)阳性的 CRE 菌株分离率也逐年攀升,其更广的耐药谱进一步加剧了临床抗感染治疗与感染防控的双重压力[4]。

目前临床针对 CRE 感染的治疗仍存在疗效欠佳、用药规范不足、感染防控难等问题,各类新型药物与联合治疗方案的临床应用仍需进一步梳理规范[5]。基于此,本文围绕 CRE 临床主流治疗方案、用药原则及研究进展展开综述,期望为临床精准制定抗感染策略、提升重症感染救治水平提供理论依据。

## 2. 基于碳青霉烯酶分型的 CRE 感染治疗策略

CRE 感染治疗的核心原则是结合碳青霉烯酶型、药敏结果、患者病情及脏器功能等方面,综合制定个体化治疗方案,以提高疗效、降低耐药风险[6]。临床主流酶型(KPC, MBL, OXA-48)的药物敏感性差异显著,治疗策略需针对性制定,以下分述各酶型感染的用药选择及适用场景。

### 2.1. 产 KPC 酶型的 CRE 感染治疗策略

KPC 型 CRE 是全球主要流行株,以肺炎克雷伯菌为代表,KPC 酶活性强、可水解几乎所有  $\beta$ -内酰胺

胺类药物,对碳青霉烯类、第三代头孢菌素普遍耐药。新型 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂已成为临床抗 CRE 感染治疗的首选药物,其作用机制是通过酶抑制剂靶向封闭耐药菌产生的 $\beta$ -内酰胺酶活性,避免抗菌药物被酶水解灭活,进而保障药物抑制细菌细胞壁合成的抗菌作用,这也是近些年抗 CRE 感染治疗的重点研究方向[7]。现阶段,针对临床主流碳青霉烯酶研发的多款复方制剂已获批临床应用,或进入临床试验后期阶段,为耐药菌感染提供了有效的治疗选择。

### 2.1.1. 头孢他啶/阿维巴坦

头孢他啶/阿维巴坦是国内临床应用范围最广的新型 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂,其中阿维巴坦可高效抑制 KPC 酶,是 KPC 型 CRE 感染的一线治疗药物[8]。轻中度感染时,单药治疗即可获得理想效果,临床治愈率可达 70%~80%,安全性良好,不良反应以轻度胃肠道不适、皮疹为主;对于血流感染、肺炎、腹腔感染等重症感染,推荐采用联合用药方案,优先与依拉环素联用以实现协同杀菌、降低耐药风险,或联合多黏菌素 B 强效覆盖残留耐药亚群,临床实践中不推荐与替加环素联用,因二者协同作用较弱[9]。头孢他啶/阿维巴坦的局限性在于其对 MBL 酶无效,且长期临床应用可诱导 KPC 酶基因突变、细菌外膜通透性下降,进而导致耐药菌株出现[10]。

### 2.1.2. 美罗培南/法硼巴坦

美罗培南/法硼巴坦同属于 $\beta$ -内酰胺类/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂,其中法硼巴坦不可逆抑制 KPC 等 A 类丝氨酸碳青霉烯酶,恢复美罗培南抗菌活性,是 KPC 型 CRE 的重要治疗药物。一项针对重症监护室患者的多中心回顾性研究显示,该药与头孢他啶/阿维巴坦相比,患者 30 天全因死亡率无明显差异,但美罗培南/法硼巴坦 72 h 早期临床应答更优,能够更快控制感染、改善临床症状[11]。该药物整体安全性佳,单独使用即可治疗轻中度局限性感染,不良反应以头痛、胃肠道不适及输注局部反应为主;对于血流感染、重症肺炎等侵袭性重症感染,常联合磷霉素、依拉环素发挥协同杀菌作用,出于肾毒性叠加风险,临床通常不推荐与多黏菌素 B 联用[11]。

### 2.1.3. 氟环素类联合多黏菌素类

氟环素类药物属于四环素类衍生物,核心代表药物为替加环素与依拉环素,通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用,具备抗菌谱广、对多重耐药菌活性优异、不易被耐药酶水解等特点,以联合用药为主要给药方式[12] [13]。对于头孢他啶/阿维巴坦耐药的 KPC 型 CRE 感染,依拉环素作为第二代氟环素类药物,抗菌活性优于替加环素,依拉环素联合多黏菌素 B 是首选补救方案,二者联用对高耐药 KPC 亚型仍能发挥良好抗菌效果,且不良反应发生率较低[14]。

替加环素联合多黏菌素 B 是传统补救方案,替加环素的抗菌疗效呈剂量依赖性,常规剂量对高耐药菌株疗效有限,因此临床使用高剂量方案治疗时,需严密监测肝功能损伤、胃肠道反应等不良反应,肝功能不全患者需谨慎使用该方案[15]。相关 Meta 分析及回顾性研究提示了替加环素联合用药治愈率高于单药,但不良反应发生率随之升高,针对 KPC 亚型感染,替加环素联合多黏菌素 B 可作为优选方案[16]。此外,该联合方案对不同酶型 CRE 均有体外抗菌活性,可酌情调整给药剂量保障疗效[17] [18]。

## 2.2. 产 MBL 酶型的 CRE 感染治疗策略

### 2.2.1. 氨曲南/阿维巴坦

氨曲南/阿维巴坦由单环 $\beta$ -内酰胺类药物氨曲南与新型酶抑制剂阿维巴坦组成,氨曲南对 MBL 酶具有稳定活性,阿维巴坦可抑制 KPC、ESBLs 等多种耐药酶,是全球首个覆盖 MBL 型 CRE 的复方制剂[19]。针对血流感染、脑膜炎、肺炎等重症感染,该药单独使用即可获得较高临床治愈率,国际多中心 III 期临床试验证实,氨曲南/阿维巴坦可使患者病死率降低 20%~30% [20]。对于 MBL 合并 KPC 双酶型感

染, 氨曲南/阿维巴坦联合依拉环素, 可全面覆盖耐药酶、强化杀菌效果, 提升治疗成功率[21]。临床联用多黏菌素 E 可治疗 MBL 型 CRE 导致的血流感染, 疗效优于常规联合方案、用药安全性可控[22]。氨曲南/阿维巴坦的局限性主要体现在价格高昂、国内临床可及性有限。

### 2.2.2. 多黏菌素 B 联合依拉环素联合磷霉素

当氨曲南/阿维巴坦缺乏时, 多黏菌素 B 联合依拉环素联合磷霉素的三联方案是标准补救方案, 三种药物作用靶点各不相同, 协同杀菌作用强。多黏菌素 B 通过破坏革兰阴性菌细胞膜完整性发挥强效杀菌作用, 但存在明显的肾毒性、神经毒性, 肾功能不全患者使用时需调整剂量, 临床应用中需避免单药使用; 依拉环素通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用, 对 MBL 型 CRE 的抗菌活性优于替加环素, 用药安全性更高[23]; 磷霉素通过抑制细菌细胞壁合成发挥抗菌效果, 与多黏菌素、氟环素类药物联用具有显著协同作用, 同时可降低细菌耐药风险[24]。

## 2.3. 产 OXA-48 型 CRE 感染的治疗策略

OXA-48 型碳青霉烯酶水解活性较弱, 对碳青霉烯类药物呈低水平耐药, 常合并携带 ESBLs、AmpC 酶, 耐药表型复杂、临床治疗选择有限, 近年来临床分离率呈逐年升高趋势。OXA-48 酶对阿维巴坦不敏感, 但因其水解头孢他啶能力极弱, 头孢他啶/阿维巴坦仍对 OXA-48 型 CRE 具有良好抗菌活性, 是临床首选治疗药物之一, 但氨曲南/阿维巴坦对此类菌株疗效有限。当首选药物无法获得时, 可考虑多黏菌素类联合氟环素类、或替加环素联合碳青霉烯类药物[25]。多黏菌素 B 联合依拉环素是重要替代方案, 多黏菌素类药物普遍敏感, 联合方案协同杀菌效果稳定, 适用于各类严重感染。肾功能正常患者可耐受常规剂量用药, 对于肾功能不全患者, 可选用替加环素联合高剂量美罗培南的方案, 高剂量碳青霉烯类药物可克服细菌低水平耐药, 替加环素可进一步强化抗菌效果, 提升治疗成功率[26]。

## 2.4. 非药物辅助治疗策略

### 2.4.1. 噬菌体治疗

噬菌体治疗依托噬菌体特异性侵染裂解细菌的作用发挥抗菌效果, 具备靶向性强、不易诱发细菌耐药、安全性佳等优势, 尤其适用于泛耐药 CRE 感染治疗[27]。目前该疗法仍处于临床试验阶段, 部分小样本及多中心研究均证实噬菌体联合抗菌药物、个性化噬菌体鸡尾酒疗法均可提升感染治愈率、降低病死率, 结合 KPC 亚型分子特征筛选特异性噬菌体, 还可进一步强化治疗效果[28]。

### 2.4.2. 免疫治疗

免疫治疗通过调节机体免疫应答、增强机体对 CRE 的清除能力发挥作用。它可弥补传统抗菌药物治疗短板, 主要通过强化免疫细胞杀菌作用、抑制细菌生物膜形成、中和毒素等途径起效, 当前多处于临床前研究与小样本临床试验阶段, 未来将免疫制剂与传统抗菌药、噬菌体治疗联用, 有望为泛耐药 CRE 感染提供全新治疗思路[29]。

## 3. CRE 感染治疗临床决策路径的构建

临床决策路径从怀疑 CRE 感染启动, 首先需确认 CRE 感染及感染部位, 依据患者临床表现、影像学检查及微生物培养结果明确感染类型, 涵盖尿路、肺部、腹腔、血流等常见感染部位, 同时采用 SOFA 评分评估感染严重程度, 重度感染多伴随多器官衰竭或感染性休克[30]。在完成感染确认与病情评估后, 需通过改良碳青霉烯灭活试验(mCIM)联合 EDTA-碳青霉烯灭活试验(eCIM)进行表型初筛, 必要时采用 PCR 或基因测序快速鉴定碳青霉烯酶型, 明确菌株为 KPC 型、MBL 型或 OXA-48 型, 分型结果是后续治疗方案选择的核心依据[31]。在此基础上需进一步评估患者基础状态, 重点包括肝肾功能与免疫状态,

肾功能评估依据肾小球滤过率、血肌酐等指标, 肝功能评估参考转氨酶、白蛋白指标, 免疫状态则区分正常与低下, 免疫低下多见于肿瘤、器官移植或长期使用激素的患者。

#### 4. 个体化用药选择

基于上述临床决策路径, 结合不同酶型 CRE 感染主流治疗方案的疗效、安全性、可及性及耐药风险, 可明确个体化用药选择核心原则。酶型优先、精准靶向是首要原则, 快速酶型分型是临床治疗的前提, KPC 型及 OXA-48 型感染优先选用头孢他啶/阿维巴坦, MBL 型感染优先选用氨曲南/阿维巴坦, 避免盲目经验性用药。重症必联合、轻症可单药是重要原则, 轻度感染单药治疗即可达到理想效果, 中重度感染必须采用联合用药方案, 强化杀菌效果、降低细菌耐药风险。脏器功能为底线、规避毒性药物是安全原则, 肾功能不全患者谨慎使用多黏菌素类药物, 优先选用氨曲南/阿维巴坦、依拉环素; 肝功能不全患者慎用替加环素, 优先选用头孢他啶/阿维巴坦、多黏菌素 B。免疫低下时强化联合、辅助非药物治疗是预后优化原则, 免疫低下患者感染易进展、复发率高, 需采用高强度联合治疗方案, 泛耐药感染可及时联合噬菌体治疗, 提升临床治愈率、改善患者预后。

#### 5. 结论与展望

尽管 CRE 治疗方案逐步完善, 但临床仍面临诸多具体挑战。首先是耐药性持续发展, 伴随新型药物的应用, CRE 耐药性也在不断进化、耐药菌株分离率攀升且交叉耐药现象突出, 将进一步缩小治疗选择范围; 其次, 当前新上市药物仍具有价格高昂、临床疗效不确切等局限性, 其长期疗效和安全性需进一步验证[32]; 联合用药缺乏统一指南规范, 给药参数及疗程不明确, 存在盲目性, 无效方案的应用造成资源浪费; CRE 传播途径多样, 易引发医院暴发性流行, 且部分医疗机构感染控制措施存在现实漏洞, 导致治疗难度及医疗负担加大。

随着抗菌药物研发进程与临床治疗理念的不断更新, CRE 感染的临床治疗方案也将持续优化完善, 未来需进一步推进新型药物研发, 聚焦多重耐药机制, 开发高效复方制剂与新型抗菌药物, 提升药物对泛耐药菌株的抗菌活性, 同时降低药物价格、提高临床可及性[33][34]。在联合用药方案上, 需开展大样本临床研究, 明确各类联合方案的给药参数与适用人群, 制定统一临床指南, 规避无效联合方案, 重点推进多元联合用药方案向临床转化, 依托现有体外实验基础优化药物配比与给药剂量, 结合不同酶亚型特征制定个体化方案, 提升治疗针对性。此外, 还需加快噬菌体治疗、免疫治疗等新型治疗策略的研发与临床转化, 优化相关技术参数。同时应建立全国性 CRE 耐药监测网络, 精准把控菌株流行趋势, 将 KPC 亚型检测与酶动力学分析纳入常规监测, 规范抗菌药物临床使用, 强化院内感染防控, 从源头减少耐药菌株的产生与传播[35]。

#### 参考文献

- [1] Tompkins, K. and van Duin, D. (2021) Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacterales Infections: Recent Advances and Future Directions. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **40**, 2053-2068. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04296-1>
- [2] Ma, J., Song, X., Li, M., Yu, Z., Cheng, W., Yu, Z., et al. (2023) Global Spread of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: Epidemiological Features, Resistance Mechanisms, Detection and Therapy. *Microbiological Research*, **266**, Article 127249. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127249>
- [3] Li, Y., Mai, Y., Liu, Y. and Jiang, Y. (2025) Epidemiological Characteristics and Carbapenemase Analysis of Carbapenem-Resistant Enterobacterales Isolates in a Teaching Hospital in Guangzhou, China. *Infection and Drug Resistance*, **18**, 2105-2117. <https://doi.org/10.2147/idr.s507692>
- [4] Dossouvi, K.M., Sambe Ba, B., Lo, G., Sellera, F.P., Furlan, J.P.R., Culot, A., et al. (2025) Clinical Carbapenem-Resistant Enterobacterales in a University Hospital in Dakar, Senegal: Genomic Insights into Enterobacter Hormacchei ST182 Strains Carrying blaNDM-5 and blaOXA-48 Genes. *Microbiology Spectrum*, **13**, e00780-25.

- <https://doi.org/10.1128/spectrum.00780-25>
- [5] Kanj, S.S., Bassetti, M., Kiratisin, P., Rodrigues, C., Villegas, M.V., Yu, Y., *et al.* (2022) Clinical Data from Studies Involving Novel Antibiotics to Treat Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, **60**, Article 106633. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106633>
  - [6] Mackow, N.A. and van Duin, D. (2024) Reviewing Novel Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacterales. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **22**, 71-85. <https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2303028>
  - [7] 曾玫, 夏君, 宗志勇, 等. 碳青霉烯类耐药革兰阴性菌感染的诊断、治疗及防控指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(2): 135-151.
  - [8] Tamma, P.D., Heil, E.L., Justo, J.A., Mathers, A.J., Satlin, M.J. and Bonomo, R.A. (2024) Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*, **2024**, ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>
  - [9] 刘婷婷, 谢小芳, 杜鸿. 耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌药敏表型与产碳青霉烯酶型的相关性分析[J]. 中国抗菌药物杂志, 2024, 49(10): 1081-1088.
  - [10] Shields, R.K., Chen, L., Cheng, S., Chavda, K.D., Press, E.G., Snyder, A., *et al.* (2017) Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne blaKPC-3 Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant Klebsiella Pneumoniae Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **61**, 1-11. <https://doi.org/10.1128/aac.02097-16>
  - [11] Marino, A., Maraolo, A.E., Mazzitelli, M., Oliva, A., Geremia, N., De Vito, A., *et al.* (2025) Head-to-Head: Meropenem/Vaborbactam versus Ceftazidime/Avibactam in ICUs Patients with KPC-Producing K. Pneumoniae Infections—Results from a Retrospective Multicentre Study. *Infection*, **53**, 2645-2658. <https://doi.org/10.1007/s15010-025-02608-7>
  - [12] Huang, P.Y., Hsu, C.K., Tang, H.J., *et al.* (2024) Eravacycline: A Comprehensive Review of *in Vitro* Activity, Clinical Efficacy, and Real-World Applications. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **22**, 387-398. <https://doi.org/10.1080/14787210.2024.2351552>
  - [13] LaPlante, K.L., Dhand, A., Wright, K. and Lauterio, M. (2022) Re-Establishing the Utility of Tetracycline-Class Antibiotics for Current Challenges with Antibiotic Resistance. *Annals of Medicine*, **54**, 1686-1700. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2085881>
  - [14] Zhao, X., Wang, J., Deng, X., Shi, M., Song, S., Zhao, S., *et al.* (2026) Eravacycline Monotherapy and Combination Therapy against KPC-2- and NDM-1-Co-Producing Klebsiella Pneumoniae: *In Vitro* and *In Vivo* Activity Analysis. *Frontiers in Microbiology*, **17**, Article 1802577. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1802577>
  - [15] 查娴, 陈大字, 邵华. 替加环素和多黏菌素 B 治疗重症患者耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌肺炎的疗效和安全性分析[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(2): 154-163.
  - [16] Sheu, C.C., Chang, Y.T., Lin, S.Y., *et al.* (2019) Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: An Update on Therapeutic Options. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 80. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080>
  - [17] Ataman, M. and Çelik, B.Ö. (2025) Investigation of the *in Vitro* Antimicrobial Activity of Eravacycline Alone and in Combination with Various Antibiotics against MDR Acinetobacter Baumanni Strains. *BMC Microbiology*, **25**, Article No. 167. <https://doi.org/10.1186/s12866-025-03914-8>
  - [18] Wu, Y., Yu, W., Chu, X., Zhang, J., Jia, P., Liu, X., *et al.* (2024) Effect of Ceftazidime-Avibactam Combined with Different Antimicrobials against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiology Spectrum*, **12**, e10724. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00107-24>
  - [19] Sader, H.S., Kimbrough, J.H., Winkler, M.L., Castanheira, M. and Mendes, R.E. (2025) Aztreonam/Avibactam Activity against Enterobacterales from European Medical Centres: Summary of 5 Years of Surveillance Prior to Approval for Clinical Use (2019-2023). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **80**, 2070-2079. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaf161>
  - [20] Huespe, I.A., Huaier, A.E., Sanchez, M., *et al.* (2025) Mortality of Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales Bacteremias with Combined Ceftazidime-Avibactam plus Aztreonam vs. Other Active Antibiotics: A Multicenter Target Trial Emulation. *The Lancet Regional Health*, **49**, Article 101175.
  - [21] Keck, J.M., Dare, R.K., Saccente, M., Vyas, K.S. and Thompson, R.N. (2025) Use of Aztreonam-Avibactam with Rapid Eravacycline Step-Down Therapy for a Tibial Septic Non-Union by NDM-Producing Enterobacter Cloacae. *Antibiotics*, **14**, Article 1109. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14111109>
  - [22] Hölsken, O., Sponheuer, K., Weber, F., Martens-Lobenhoffer, J., Bode-Böger, S.M., Kloft, C., *et al.* (2024) First Clinical Application of Aztreonam-Avibactam in Treating Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Insights from Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetic Simulations. *Journal of Personalized Medicine*, **14**, Article 1135. <https://doi.org/10.3390/jpm14121135>
  - [23] Huang, Y.S., Yang, J.L., Wang, J.T., *et al.* (2024) Evaluation of the Synergistic Effect of Eravacycline and Tigecycline against Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella Pneumoniae*. *Journal of Infection and Public Health*, **17**, 929-937. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.03.027>

- [24] Nang, S.C., Azad, M.A.K., Velkov, T., Zhou, Q. and Li, J. (2021) Rescuing the Last-Line Polymyxins: Achievements and Challenges. *Pharmacological Reviews*, **73**, 679-728. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000020>
- [25] González-Gómez, I., Ruíz-Carrascoso, G. and Herruzo-Cabrera, R. (2025) A Decade of Epidemiology and Incidence of Carbapenemase-Producing Bacteria in a Tertiary Hospital in Southern Europe. *Infection Prevention in Practice*, **7**, Article 100469. <https://doi.org/10.1016/j.infpip.2025.100469>
- [26] Tiseo, G., Galfo, V. and Falcone, M. (2025) How I Manage Patients with New Delhi Metallo-Beta-Lactamase and OXA-48-Producing Enterobacterales Infections: A Practical Approach. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **38**, 588-597. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000001151>
- [27] Jayarajan, D., Mulavagili, S. and Vijayasimha, M. (2026) Commentary: CRISPR-Cas Systems against Carbapenem Resistance from Proof-of-Concept to Clinical Translation. *Frontiers in Microbiology*, **17**, Article 1773181. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2026.1773181>
- [28] Imanaka, M., Yamashita, W., Ojima, S., Azam, A.H., Kataoka, M., Suzuki, T., *et al.* (2025) Isolation and Characterization of Bacteriophages for Carbapenem Resistant Enterobacter Cloacae Complex Strains. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 38914. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-22703-x>
- [29] Hairsine, B., Leire, E., Rostam, H.M., Kristian, S.A., Rhodes, E., Johnson, A., *et al.* (2025) Harnessing Endogenous Anti-Glycan Antibodies Using a Novel, Bifunctional Immunotherapy to Treat Gram-Negative Bacterial Infections. *The Journal of Immunology*, **214**, 1617-1629. <https://doi.org/10.1093/jimmun/vkaf055>
- [30] Shin, T.G. (2024) Assessment of Organ Failure in Sepsis Patients in the Emergency Department: Clinical Evaluation, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score, and Future Perspectives. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, **11**, 327-330. <https://doi.org/10.15441/ceem.24.330>
- [31] Kao, K. and Alocilja, E.C. (2025) A Review of the Diagnostic Approaches for the Detection of Antimicrobial Resistance, Including the Role of Biosensors in Detecting Carbapenem Resistance Genes. *Genes*, **16**, Article 794. <https://doi.org/10.3390/genes16070794>
- [32] Leroux, P., Bornet, C., Bolla, J. and Cohen, A. (2025) Challenges of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in the Development of New B-Lactamase Inhibitors and Antibiotics. *Antibiotics*, **14**, Article 587. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14060587>
- [33] 江琦, 贾枕枕, 王玲玲, 等. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染治疗进展[J]. 医药导报, 2024, 43(4): 581-587.
- [34] 宋羽希, 李福祥. 耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌感染治疗策略[J]. 西南国防医药, 2019, 29(11): 1170-1173.
- [35] Sangiorgio, G., Calvo, M. and Stefani, S. (2025) Aztreonam and Avibactam Combination Therapy for Metallo- $\beta$ -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria: A Narrative Review. *Clinical Microbiology and Infection*, **31**, 971-978. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.11.006>