

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.03.014

多重耐药菌流行现状、耐药机制及其治疗策略

赵健 综述 贾代良 审校
(济宁医学院临床医学院, 济宁 272013)

摘要 目的 多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)是对三类或三类以上抗生素同时耐药的病原菌。MDRO 感染在临床上是一个棘手的问题。为了更好地处理 MDRO 感染,需要加强对 MDRO 的了解,并在探索中寻找更为有效的治疗方案。本文对临床常见 MDRO 的流行现状、耐药机制、治疗策略方面的研究成果做一综述。

关键词 细菌感染;多重耐药菌;抗菌药

中图分类号:R1 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2023)06-216-05

Current situation, resistance mechanisms and treatment strategies of multidrug-resistant bacteria

ZHAO Jian, JIA Dailiang
(School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: multidrug-resistant organism(MDRO) is a pathogen that is resistant to three or more types of antibiotics at the same time. MDRO infection is a tricky issue clinically. In order to better manage MDRO infection, it is necessary to strengthen the understanding of MDRO and searching for more effective treatment options. This article reviews the prevalence, drug resistance mechanism and treatment strategies of the common clinical MDRO.

Keywords: Bacterial infection; Multidrug-resistant bacteria; Antibacterial drugs

多重耐药菌(multidrug-resistant bacterin, MDRO)对卫生系统造成的负担是一个全球性问题,对人类健康与社会经济存在重大影响^[1]。随着抗生素时代的到来,抗菌药物的大量普及推动了 MDRO 的产生。使用常规抗菌药物难以治疗 MDRO 引起的感染,治疗难度大,升高了患者的死亡率,增加了治疗费用与住院时间。遏制当前细菌耐药性危机的有效途径,是制定新颖的策略来对抗这些病原体,例如,将抗菌药物与可以阻碍病原体表达耐药机制的其他制剂结合,或者探索新的治疗方法,这都需要加强对多重耐药菌的了解。根据中国抗生素耐药性监测系统(CARSS)在 2020 年的全国细菌耐药监测报告,最常见的 10 种菌株为:大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella Pneumoniae*, Kpn)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*,

PA)、鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, S. aureus)、屎肠球菌、粪肠球菌、表皮葡萄球菌和肺炎链球菌。

1 多重耐药菌流行现状

临床中常见 MDRO 有:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CR-AB)、耐万古霉素肠球菌(Vancomycin-Resistant *Enterococcus*, VRE)、耐碳青霉烯类肠杆菌(*Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*, CRE)、多重耐药/泛耐药铜绿假单胞菌(MDR/PDR-PA)。MRSA 是很多国家最常见的 MDRO,2021 年 MRSA 的感染率为 30%^[2]。由于近几年新型冠状病毒感染疫情的影响,医院更多的使用呼吸支持与抗生素治疗,导致部分医院的 MRSA 患病率升高^[3]。根据中国抗生素耐药性监测系统(CARSS)在 2020 年的全国细菌耐药监测报告,MRSA 平均检出率 29.4%,较 2019 年下降 0.8

[基金项目] 济宁医学院国家自然(社会)科学基金培育项目
(JYP2019KJ17)

[通信作者] 贾代良, E-mail: 237849399@qq.com

个百分点。AB 目前对许多抗生素存在耐药性。CR-AB 的日益流行给医生在管理这些菌株引起的感染方面带来了治疗挑战。对于碳青霉烯类抗菌药物,2020 年 AB 的耐药率较上一年下降 2.3%,全国平均为 53.7%,全国省份中最高 78.5%,最低为 18.2%^[4]。VRE 中粪肠球菌和屎肠球菌在临床中常见,在健康个体中通常是无害的,但容易对免疫功能差的患者造成感染^[5]。在 20 世纪 90 年代,因为万古霉素在医疗机构的普及,VRE 成为第二种最常见的医院病原体^[6]。对于万古霉素的耐药率,2020 年屎肠球菌的耐药率较上一年降 0.1%,平均为 1.0%,全国省份中最高 8.3%,最低 0.0%。2020 年粪肠球菌的耐药率平均为 0.2%,与 2019 年持平,全国省份中最高 0.8%,最低 0.0%。CRE 分离菌株中最常见的是 Kpn、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌,由于碳青霉烯类药物应用较多,CRE 的耐药率逐渐升高,治疗的难度加大。对于碳青霉烯类抗生素,2020 年 Kpn 耐药率平均 10.9%,与 2019 年持平;其中河南省 30.2%,数值最高,西藏自治区 0.2%,数值最低。总体耐药率缓慢上升。大肠埃希菌耐药率总体耐药率较低,平均 1.6%,较 2019 年下降 0.1%,北京市 3.1%,数值最高,西藏自治区 0.2%,数值最低。PA 是一种常见于环境中的需氧革兰氏阴性细菌,常导致各种医院感染,包括宿主防御受损患者的严重呼吸道感染、医院内血流感染等。对于碳青霉烯类抗菌药物,2020 年 PA 的耐药率较上一年下降 0.8%,为 18.3%,其中北京市为 27%,数值最高,宁夏回族自治区为 5.7%,数值最低^[4]。

2 耐药机制

2.1 MRSA 耐药机制

该类细菌对甲氧西林产生抗药性的机制是通过水平基因转移获得 *mecA* 和 *mecC* 基因,合成青霉素结合蛋白 2a (PBP2a)。PBP2a 对绝大多数 β -内酰胺类抗菌药物亲和力低,使得细胞壁生物合成不受抗生素影响。PBP2a 由 *mecA* 基因编码,该基因携带在独特的可移动遗传元件 (SCCmec) 上,SCC 元件由存在传感器蛋白 (MecR1) 与阻遏物 (MecI) 的蛋白水解信号转导途径来控制,可菌间转移传播耐药性。除此之外,MRSA 的耐药机制还包括:1) 外排系统。编码基因由于底物的长期诱导被激活并表达,加强了抗生素的外排,出现耐药性。药物外排系统的影响在多重耐药中不可忽视。MRSA 细胞膜上的多药泵蛋白有:QacA、NorA 和

Smr 3 种。QacA 基因是 MRSA 耐药的主要决定因素之一。多药泵蛋白都是质子驱动蛋白,进行着可逆的过程,即 H^+ 进入细胞,而细胞内的代谢废物、抗生素、有毒物质等向外排出,不需要 ATP 水解释放的能量。2) β -内酰胺酶的过量产生。该酶在 MRSA 中由染色体基因编码,耐药性可在细菌之间转移。 β -内酰胺类抗菌药物通过结合 PBPs 干扰细胞壁黏蛋白生成以及触发细菌的自溶酶活性杀灭细菌。MRSA 过量产生 β -内酰胺酶可以直接破坏 β -内酰胺类抗菌药物,也可以结合胞外抗菌药物,干扰抗生素进入胞内,抗生素难以抵达靶位。3) 耐药基因的获取。MRSA 可以通过质粒获得耐药基因,甚至是不同种细菌,例如在肠球菌中获得耐药质粒,进行转导、转化、插入耐药基因,进一步提高耐药性。4) 生物膜。胞外复合结构,是被细菌胞外大分子围绕的有序细菌群体,有粘附性和耐药性,可以防御宿主的免疫反应及抗菌药物的攻击。

2.2 CR-AB 耐药机制

该类细菌可产生降解 β -内酰胺类抗生素的酶,这些酶分为 A 类、B 类、C 类和 D 类。A 类酶: SME、IMI、NMC、GES、SFC 和 KPC 家族。B 类酶,即金属 β -内酰胺酶 (MBL): IMP、VIM、SIM 和 NDM。D 类 β -内酰胺酶称为 OXA 型酶,是鲍曼菌中最常见的碳青霉烯酶。通过将外源 DNA 整合到其基因组中产生 4 类 β -内酰胺酶,这是该菌株向多重耐药性快速进化的基础。在不动杆菌属中,编码窄谱 β -内酰胺酶的基因 (即 TEM-1、SCO-1 和 CARB-4) 和编码 ESBL 的基因 (GES-11 和 CTX-M) 都已被确定^[7]。MBL 底物范围广,可以抑制除单内酰胺类以外的所有 β -内酰胺类抗生素。C 类 β -内酰胺酶是一类广泛分布的酶,通常对头孢霉素 (头孢西丁和头孢替坦)、青霉素类和头孢菌素类耐药。D 类 β -内酰胺酶,可破坏超广谱头孢菌素和碳青霉烯类^[8]。另外 AB 还具有固有的 AmpC 头孢菌素酶。外排泵在该类细菌对多种抗生素的耐药性有关,如部分 β -内酰胺类、氨基糖苷类等^[9]。至少有 4 种外排泵可以导致 AB 抗生素耐药性:主要促进因子超家族 (MFS)、耐药结节分裂 (RND) 超家族、多药和毒素排出 (MATE) 家族和小多药耐药 (SMR) 家族转运蛋白。此外,该类细菌可以生成减少外膜通透性的修饰孔蛋白,在 AB 中,孔蛋白的表达减少与碳青霉烯类抗菌药物耐药性有关^[10]。

2.3 VRE 耐药机制

肠球菌借助可移动的遗传元件如质粒和转座

子获得基因, VRE 对于万古霉素耐药性可以通过转座子 Tn1546 上的 vanA 基因簇转移。万古霉素作用靶点是肽聚糖的 D-丙氨酸-D-丙氨酸末端, 阻碍转糖基化及转肽化反应, 抑制细胞壁合成。万古霉素抗性由几个 van 基因簇介导, 如 vanR、vanS、vanH、vanX 和 vanZ, 它们负责将末端的 D-Ala-D-Ala 转化为 D-ALA-D-Lac 或 D-ALA-D-Ser。万古霉素与 D-Ala-D-Lac 或 D-ALA-D-Ser 的结合比其与正常二肽产物的结合弱得多, 导致万古霉素的结合亲和力较低^[11], 细菌产生耐药性。Van A 基因簇是最常见的类型, 位于屎肠球菌 10,581-bp 转座子 (Tn1546) 的转座上。

2.4 CRE 耐药机制

该类细菌可以通过产生碳青霉烯酶, 分解碳青霉烯类抗生素, 常见的碳青霉烯酶基因有 NDM、VIM、IMP、KPC、OXA-48。也可借助外排泵基因的过表达 (如 MexAB-OprM、MexXY-OprM 或 MexCD-OprJ), 主动从细菌中排出抗生素。另外通过 β -内酰胺酶 (AmpC) 的产生以及细菌细胞膜的改变 (OmpK35 和 OmpK36 中的孔隙蛋白突变) 降低外膜的通透性, 阻挡抗菌药物。碳青霉烯酶的类型在不同的地理区域差异很大。

2.5 MDR/PDR-PA 耐药机制

与肺炎克雷伯菌和其他主要通过碳青霉烯酶水平基因转移获得碳青霉烯类耐药的肠杆菌不同, MDR/PDR-PA 耐药主要由染色体突变介导, 导致孔蛋白 OprD 丢失或减少、AmpC β -内酰胺酶过表达和外排泵过表达。对氨基糖苷类耐药性是由可转移的氨基糖苷类修饰酶 (AMEs) 介导的, 这种酶降低了细菌细胞中对氨基糖苷类的结合亲和力。

3 治疗策略

3.1 MRSA 治疗策略

3.1.1 抗生素治疗 1) 万古霉素。万古霉素仍然是几乎所有机构对 MRSA 菌血症的标准初始治疗。万古霉素阻碍细胞壁结构中的关键组分肽聚糖, 影响磷脂和多肽的产生, 致细胞壁合成受阻。万古霉素借助肽聚糖前体小肽与细菌的细胞壁特异性结合, 使肽聚糖前体小肽以 D-丙氨酸-D-丙氨酸结束, 阻止细胞壁肽聚糖延展。2) 达托霉素。达托霉素有 Ca^{2+} 时可扰乱细菌质膜的电势, 不易产生交叉耐药性, 适用 MRSA 造成的 SSTI 和 BSI, 达托霉素可以与 β -内酰胺类药物联合治疗^[12], 作为一种功能性阳离子肽, 达托霉素被吸引到带负电荷的细胞细菌表面。在 MRSA 中, β -内酰胺类抗生素

通过诱导更多带负电荷的细胞表面, 增强达托霉素与细胞膜的结合, 从而产生有效的杀菌协同作用。因其活性受肺泡表面活性物质影响, 不适合 MRSA 感染的肺炎。使用达托霉素消灭细菌比万古霉素、利奈唑胺更为迅速。3) 利奈唑胺。利奈唑胺可结合 50S 亚单位上核糖体 RNA 的 23S 位点, 干扰 70S 起始复合物的生成。利奈唑胺在治疗中, 对比万古霉素, 患者有更高的生存率与治愈率, 是 MRSA 的重要治疗方法。

3.1.2 MRSA 治疗新途径 1) 群体感应。部分毒力基因表达行为是由群体感应系统调节的, 例如 MRSA 产生损伤宿主细胞、影响免疫反应的外毒素以及一些参与黏附和防御宿主防御的蛋白质。因此, 抑制细菌中这种群体感应机制会导致细菌毒力与耐药性降低。2) 凝集素。凝集素是一种有前景的抗病毒剂, 可用于对抗流行性病毒和耐药性病毒。当前甘露糖结合凝集素是其中最优的抗病毒剂^[13]。3) 铁载体-抗生素缀合物。抗生素分子与铁载体可形成铁载体-抗生素缀合物, 可经过铁离子转运系统进入细菌。铁载体是小分子铁离子螯合物, 与抗菌药物结合后能够结合 Fe^{3+} , 成为抗菌药物-铁载体- Fe^{3+} 复合物, 穿过细胞膜在内部释放药物。4) 噬菌体疗法。噬菌体资源库丰富, 种类繁多, 不需要担心细菌产生抵抗力, 并且噬菌体具有噬菌体裂解酶可以损伤细菌。噬菌体在治疗严重的金黄色葡萄球菌感染是安全的^[14]。5) 纳米粒子。纳米粒子封装的智能药物能搜索和杀灭癌细胞或修复受损组织。中国成功研发出新一代纳米级抗菌药物, 对金黄色葡萄球菌等有较强的抑制和杀灭作用^[15]。

3.2 CR-AB 治疗策略

碳青霉烯类 (亚胺培南、美罗培南等) 已被确定为治疗鲍曼不动杆菌感染的一线药物^[16]。单一活性药物对 CR-AB 引起的轻度感染有效, 可选氨苄西林-舒巴坦, 轻度 CR-AB 感染的替代治疗方案包括米诺环素、替加环素、多黏菌素 B 或头孢地醇。如果治疗对氨苄西林-舒巴坦不敏感的轻度 CR-AB 感染, 应添加第二种活性药物, 或者加大氨苄西林-舒巴坦剂量也可能有效。建议使用至少 2 种药物的联合治疗中度至重度 CR-AB 感染, 可将高剂量氨苄西林-舒巴坦视为中度至重度 CR-AB 感染的联合治疗的一部分, 如果使用高剂量氨苄西林, 首选的其他药物包括米诺环素、替加环素或多黏菌素 B。不建议将磷霉素和利福平作为联合治疗的成分^[17]。当前对于 CR-AB 的治疗, 除抗生素

治疗以外,临床研究的热点在于噬菌体治疗。噬菌体是能够对抗革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌的天然抗生素,体外研究表明,噬菌体疗法对 CR-AB 是有效的^[18]。噬菌体疗法目前还未发现明显的副作用,对病原体具有高度的特异性,对人体肠道正常微生物群体的影响较小,噬菌体的另一个优势是在身体和器官中迅速传播,如大脑、前列腺和骨骼,而这些通常是抗生素所不能达到的。

3.3 VRE 治疗策略

治疗 VRE 的药物主要包括:利奈唑胺、达托霉素、替加环素。利奈唑胺作用于细菌核糖体,与 A 位点结合并阻止氨酰基转移 RNA 复合物的对接,从而抑制多肽链的合成。达托霉素对耐万古霉素的粪肠球菌和屎肠球菌具有体外杀菌活性,发挥其杀菌作用的确切机制与细胞靶标未明确,是需要深入研究的领域。另外可以通过修改万古霉素的分子,恢复万古霉素对 VRE 的效力,目前改良的万古霉素只在实验室中对耐药细菌进行了测试,没有在动物或人类身上进行过测试。

3.4 CRE 治疗策略

CRE 感染常用多黏菌素、替加环素、磷霉素、氨基糖苷类和氨曲南。临床多联合用药,以避免耐药性的出现,并且可以解决单一用药的局限性,可以尽快控制感染。对于严重感染,通常以多黏菌素或替加环素为基础的联合碳青霉烯类、磷霉素或氨基糖苷类的两药或三药方案。非 MBL 产碳青霉烯酶 Kpn 有几种治疗方案可供选择,头孢他啶-阿维巴坦对产生 A 类(KPC)和 D 类(尤其是 OXA-48 样)碳青霉烯酶的 Kpn 有效,而美罗培南-瓦博巴坦和亚胺培南/瑞来巴坦仅对 A 类碳青霉烯酶有效。对某些导致头孢他啶-阿维巴坦耐药的 KPC 变异体及其耐药相关的 VEB-25 超广谱 β -内酰胺酶,美罗培南-法硼巴坦和亚胺培南-瑞来巴坦仍然有效。产生 MBL 的 Kpn 的选择有限。氨曲南与阿维巴坦联合使用可以恢复对产 MBL 菌株的活性,而阿维巴坦能有效地抑制其他能水解氨曲南的 β -内酰胺酶。氨曲南-阿维巴坦联合用药目前尚未上市,但头孢他啶-阿维巴坦+氨曲南联合用药已成功用于治疗产 MBL 细菌感染^[19]。

3.5 MDR/PDR-PA 治疗策略

治疗需要多黏菌素与抗假单胞菌药物的联合应用,如亚胺培南、哌拉西林、氨曲南、头孢他啶或环丙沙星,磷霉素与氨基糖苷类、头孢菌素类和青霉素类,这几种药物的联合使用,可以成功应对 PA 耐药性。头孢他啶-阿非巴坦和头孢曲松-他唑巴

坦对非 MBL 碳青霉烯类耐药的 PA 保持高度活性,但在对多种抗假单胞菌 β -内酰胺类抗生素同时耐药的分离株中,敏感性可能低得多。总的来说,头孢曲松-他唑巴坦在治疗不产碳青霉烯酶的 PA 方面似乎比头孢他啶-阿维巴坦更有效,亚胺培南-瑞来巴坦是处理非 MBL 碳青霉烯类耐药的 PA 的另一种选择,它不受对头孢他啶-阿维巴坦和头孢曲松-他唑巴坦产生耐药性的 AmpC 突变的影响。磷霉素单一疗法应避免用于 PA 感染。最后,各种协同组合(如基于粘菌素、磷霉素或氨基糖苷类)可能是最后的治疗选择。

4 小结与展望

当前 MRSA 研究的重要任务之一是完整的描述 MRSA 菌株毒力因素,在研究方向上应注重生物学的角度,需要更好地了解寄主和病原体之间的复杂相互作用。首先在动物模型中逐步完善基因组学、表观遗传学、转录、蛋白质组学和代谢组学的研究,之后在临床特征典型的 MRSA 患者中进行研究,可能会发现新见解。未来几年,MRSA 仍将是研究的重要领域。CR-AB 引起的感染难以治疗,研究鲍曼不动杆菌的致病机制和耐药机制,是解决 CR-AB 感染的关键。此外,需要新的治疗策略以克服这些耐药细菌造成的感染。当前治疗新策略的研究中对噬菌体疗法热度较高。最近已经开始了许多针对 CR-AB 的噬菌体治疗的尝试。对于其他类型的 MDRO,噬菌体疗法也是日渐被重视的新疗法,当前已经发现的耐药机制给我们治疗提供了新的思路,但如何应用到临床以及使用的安全性还需要进一步研究。在国家抗菌药物管理政策的有力实施以及医疗机构及医务人员的共同努力下,我国的多数 MDRO 的耐药率逐年下降,仅个别 MDRO 呈上升趋势,因此对于抗菌药物管理以及 MDRO 的防控要进一步加强,保持高度重视。抗生素治疗仍是目前 MDRO 治疗的主要方法。明确细菌对抗生素产生耐药性的机制,对于设计新的方案来对抗耐药性威胁至关重要。MDRO 目前研究的热点在于医院感染(重点耐药菌株、医院感染常见类型、防控措施)、抗菌药物(耐药性、耐药基因及药敏试验)等方面,在耐药性监测方面的研究较少,在之后的研究中,应该在微生物检验学、分子生物学与生物信息学等多学科交叉领域对多重耐药菌进行深入研究,发掘新的治疗策略以抵抗细菌的耐药性。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Nohl A, Hamsen U, Jensen KO, et al. Incidence, impact and risk factors for multidrug-resistant organisms (MDRO) in patients with major trauma: a European Multicenter Cohort Study [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2022, 48 (1): 659-665. DOI: 10. 1007/s00068-020-01545-4.
- [2] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22 (5): 521-530. DOI: 10. 16718/j. 1009-7708. 2022. 05. 001.
- [3] Punjabi CD, Madaline T, Gendlina I, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in respiratory cultures and diagnostic performance of the MRSA nasal polymerase chain reaction (PCR) in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2021, 42 (9): 1156-1158. DOI: 10. 1017/ice. 2020. 440.
- [4] 全国细菌耐药监测网. 2020 年全国细菌耐药监测报告 [J]. *中华检验医学杂志*, 2022, 45 (2): 15.
- [5] Pontinen AK, Top J, Arredondo-Alonso S, et al. Apparent nosocomial adaptation of *Enterococcus faecalis* predates the modern hospital era [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 1523. DOI: 10. 1038/s41467-021-21749-5.
- [6] Zaheer R, Cook SR, Barbieri R, et al. Surveillance of *Enterococcus* spp. reveals distinct species and antimicrobial resistance diversity across a One-Health continuum [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 3937. DOI: 10. 1038/s41598-020-61002-5.
- [7] Vrancianu CO, Gheorghe I, Czobor IB, et al. Antibiotic resistance profiles, molecular mechanisms and innovative treatment strategies of *Acinetobacter baumannii* [J]. *Microorganisms*, 2020, 8 (6): 935. DOI: 10. 3390/microorganisms8060935.
- [8] Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The current burden of carbapenemases: review of significant properties and dissemination among gram-negative bacteria [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2020, 9 (4): 186. DOI: 10. 3390/antibiotics9040186.
- [9] Abdi SN, Ghotaslou R, Ganbarov K, et al. *Acinetobacter baumannii* efflux pumps and antibiotic resistance [J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 423-434. DOI: 10. 2147/IDR. S228089.
- [10] Kyriakidis I, Vasileiou E, Pana ZD, et al. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms [J]. *Pathogens*, 2021, 10 (3): 373. DOI: 10. 3390/pathogens10030373.
- [11] Karaman R, Jubeh B, Breijyeh Z. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches [J]. *Molecules*, 2020, 25 (12): 2888. DOI: 10. 3390/molecules25122888.
- [12] Rose W, Fantl M, Geriak M, et al. Current paradigms of combination therapy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteremia: does it work, which combination, and for which patients? [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73 (12): 2353-2360. DOI: 10. 1093/cid/ciab452.
- [13] Carneiro DC, Fernandez LG, Monteiro-Cunha JP, et al. A patent review of the antimicrobial applications of lectins: Perspectives on therapy of infectious diseases [J]. *J Appl Microbiol*, 2022, 132 (2): 841-854. DOI: 10. 1111/jam. 15263.
- [14] Petrovic Fabijan A, Lin RY, Ho J, et al. Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5 (3): 465-472. DOI: 10. 1038/s41564-019-0634-z.
- [15] Singh S, Numan A, Somaily HH, et al. Nano-enabled strategies to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 129: 112384. DOI: 10. 1016/j. msec. 2021. 112384.
- [16] Nguyen M, Joshi SG. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review [J]. *J Appl Microbiol*, 2021, 131 (6): 2715-2738. DOI: 10. 1111/jam. 15130.
- [17] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious diseases society of America guidance on the treatment of ampC beta-Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74 (12): 2089-2114. DOI: 10. 1093/cid/ciab1013.
- [18] Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48 (10): 6987-6998. DOI: 10. 1007/s11033-021-06690-6.
- [19] Falcone M, Daikos GL, Tiseo G, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo-beta-lactamase-producing enterobacterales [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (11): 1871-1878. DOI: 10. 1093/cid/ciaa586.

(收稿日期 2022-11-20)

(本文编辑:石俊强)