◇ 药物治疗学 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Jun; 31(6): 851-864

头孢他啶/阿维巴坦治疗重症患者耐碳青霉烯革兰阴性杆菌的临床疗效分析

程紫萍[1,2]，查　娴[1]

[1]东南大学附属中大医院药学部，南京 210009，江苏；
[2]镇江市第一人民医院药学部，镇江 212005，江苏

摘要　**目的**：探讨头孢他啶/阿维巴坦（ceftazidime-avibactam，CZA）单药与联合用药方案在治疗重症患者耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌（carbapenem resistant organism，CRO）感染中的临床疗效，并分析影响预后的危险因素。**方法**：研究纳入了2019年9月1日至2023年12月31日期间在东南大学附属中大医院住院治疗的96例CRO感染患者。根据治疗方案，将患者分为单药组（59例）和联用组（37例）。采用倾向性评分匹配（propensity score matching，PSM）方法对两组患者进行匹配，以减少基线差异。主要结局指标包括30天全因死亡率、30天临床治愈率，次要结局指标包括14天全因死亡率、微生物清除率、总住院时间、重症医学科（intensive care unit，ICU）住院时间、机械通气时间。**结果**：倾向性评分匹配后共纳入74名患者，其中单药组37例，联用组37例。单药组倾向性评分匹配前30天全因死亡率为35.6%，联用组为21.6%，倾向性评分匹配后两组分别为40.5%和21.6%，匹配前后差异无统计学意义（*P*=0.147，*P*=0.079）；倾向性评分匹配前30天临床治愈率单药组和联用组分别为62.7%和73.0%，匹配后两组分别为56.8%和73.0%，匹配前后差异均无统计学意义（*P*=0.299，*P*=0.144）。然而，联用组的微生物清除率显著高于单药组（70.3% *vs.* 49.2%，*P*=0.042），倾向性评分匹配后结果仍保持稳定（*P*=0.010）。两组14天全因死亡率、机械通气时间、ICU住院时间以及总住院时间均无统计学差异（*P*>0.05）。多因素Logistic回归分析显示，使用血管活性药物、高龄是增加CRO感染患者30天全因死亡率的独立危险因素（*P*<0.05）；高龄、培养阳性至用药间隔久、糖尿病是降低微生物清除率的独立危险因素，而联合用药是显著提高微生物清除率的有利因素（*P*<0.05）。**结论**：尽管联合用药方案并未在降低CRO感染患者30天全因死亡率和提高30天临床治愈率等方面体现出显著优势，但联合用药组具有更高的微生物清除率。本研究结果为CZA在CRO感染治疗中的应用提供了新的临床证据。

关键词　头孢他啶/阿维巴坦；耐碳青霉烯革兰阴性杆菌；危重症患者

中图分类号：R978.1；R515；R459.7
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)06-0851-14
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.06.015

在当今全球公共卫生领域，细菌耐药性问题日益严峻，特别是碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌（carbapenem-resistant organism，CRO）的出现和快速传播，对人类健康构成了重大威胁[1]。CRO感染多发生于有严重基础疾病、免疫缺陷或长期反复使用广谱抗菌药物的患者中，感染后病情严重，治疗药物有限，导致患者病死率较高。因此，如何有效诊治和防控CRO感染已成为当前细菌感染领域亟待解决的重要问题。

在临床治疗中，单药方案对于CRO重症感染患者的疗效并不理想。因此，往往需要联合用药来提高疗效，减少耐药性的发生[2]。近年来，随着

2025-07-01 收稿　2025-10-13 修回
江苏省药学会-石药医院药学基金科研项目（SY202304-1）；江苏省药学会-奥赛康医院药学基金科研项目（A202107）
程紫萍，女，硕士，初级药师，研究方向：临床药学。
E-mail: 1079951505@qq.com
查娴，通信作者，女，硕士，主管药师，研究方向：重症医学专业临床药学。
E-mail: zxyzx0702@163.com

抗菌药物的不断研发和临床应用，越来越多的联合用药方案被用于 CRO 感染的治疗。这些方案通过不同药物之间的协同或相加作用，可以更快速地控制感染，遏制耐药性的发生[2]。

头孢他啶/阿维巴坦（ceftazidime-avibactam，CZA）是一种新型 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂，阿维巴坦可抑制 Ambler A 类、C 类 β-内酰胺酶和某些 D 类 β-内酰胺酶，包括超广谱 β-内酰胺酶（ESBLs）、肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases，KPC）、OXA-48 碳青霉烯酶以及 Amp C 酶，对 B 类酶（金属 β-内酰胺酶）无效，并且不能抑制多种 D 类酶[3]。该药于 2015 年 2 月获美国食品药品管理局批准上市，用于治疗复杂尿路感染（包括肾盂肾炎）、医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎以及与甲硝唑联合用于治疗复杂腹腔感染[4]。此外，根据 2024 年美国感染病学会（IDSA）革兰阴性耐药菌感染治疗指南，CZA 是治疗产 KPC 型、产 OXA-48 类酶型碳青霉烯耐药肠杆菌目细菌（carbapenem-resistant enterobacteriaceae，CRE）引起的尿路外感染的首选药物[5]。目前，CZA 实际用于临床 CRO 感染的数据仍然有限。为了进一步评估 CZA 在真实世界中的应用情况和效果，本研究收集真实世界数据，对其在 CRO 感染患者中的治疗效果进行评估，旨在为该类患者的治疗提供更多的选择和指导，以改善其治疗结果。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取于 2019 年 9 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日期间在东南大学附属中大医院重症医学科（intensive care unit，ICU）住院治疗的患者。

1.2 纳入标准 （1）年龄≥18 周岁；（2）临床确诊为感染性疾病，且微生物培养结果为 CRO；（3）接受 CZA（商品名：思福妥，规格：头孢他啶 2.0 g 与阿维巴坦 0.5 g/瓶，生产厂家：美国辉瑞制药有限公司）治疗 CRO 感染的患者。

1.3 排除标准 （1）孕期，哺乳期妇女；（2）连续接受 CZA 治疗<72 h；（3）考虑 CRO 定植或污染的患者；（4）对头孢他啶、阿维巴坦过敏的患者。

1.4 数据收集和观察指标 从电子病历中提取患者的基础信息，包括年龄、性别、身高、体质量，基础疾病、急性生理与慢性健康评分（acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ，APACHE Ⅱ）评分和序贯器官衰竭评估（sequential organ failure assessment，SOFA）评分，白细胞计数、中性粒细胞比率、降钙素原、C 反应蛋白等感染指标，以及感染部位、微生物培养与药敏等数据。主要结局指标包括 30 天全因病死率、30 天临床治愈率，次要结局指标包括 14 天全因病死率、微生物清除率、总住院时间、ICU 住院时间、机械通气时间。

1.5 试验分组 根据初始给药方案不同，分为单药组和联用组。初始接受 CZA 单药治疗者纳入单药组；初始即同时接受 CZA 和其他抗革兰阴性菌药物，且联合治疗时间超过 48 h 者纳入联用组。对于初始单药治疗后因疗效不佳而升级为联合方案的患者，其数据仍保留在单药组进行分析，以符合意向性治疗原则并避免偏倚。对于因转院、放弃治疗等原因提前终止方案的患者，其数据均纳入分析，并在主要疗效终点评价时采用最差情况分析原则将其判定为治疗失败。

1.6 研究相关定义 （1）CRO：碳青霉烯耐药革兰阴性菌，包括 CRE、碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*，CRAB）和碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌（carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*，CRPA）；需注意的是，本研究所指的 CRO 主要包括 CRE 和 CRPA，由于 CZA 对临床常见的 CRAB（如产 OXA-23 型碳青霉烯酶的菌株），天然抗菌活性有限[6]，故未将 CRAB 纳入本次研究。（2）感染性休克：感染持续加重，并出现急性循环衰竭（即经过充分液体复苏低血压持续存在，仍需血管活性药物以维持血压，且血液乳酸水平>2 mmol/L）；根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》（2014 年）[7]。（3）微生物清除：治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的致病菌，对于临床疗效为治愈的患者，在某些疾病症状体征的消失使得可培养的材料无法获取（如，痰液、皮肤脓液或分泌物），或者获取标本的方法对于康复的患者而言侵袭性过强，则认为细菌学结果为假定清除，为了分析的需要，清除和假定清除合并计算清除率。（4）临床治愈：患者在治疗结束后访视时所有入选时的症状、体征均已消失或完全恢复正常，且影像学和实验室检查等非微生物学指标均已恢复正

常。实际情况下，在某些适应证中，治疗结束后访视时可能仍会观察到一些临床症状或体征，或仍存在一些非微生物学指标的异常。如果上述情况是生理状态下存在的，或其仅提示感染后状态或基础疾病，而不是提示活动的感染，则也可认为是临床治愈。

1.7　统计学处理　采用 SPSS 26.0 进行数据统计和分析。计量资料符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用 *t* 检验；偏态分布的计量资料用中位数 *M*(*P*25, *P*75)表示，采用 Mann-Whitney U 检验；分类资料用率(%)表示，用 Pearson 卡方检验或 Fisher 精确检验，影响因素分析采用单因素/多因素 Logistic 回归模型。基于单因素 Logistic 回归分析结果，筛选 *P*<0.05 的变量，同时考虑有临床实际意义的变量，纳入多因素 Logistic 回归分析模型中。采用 Kaplan-Meier 法绘制患者的 30 天生存曲线，使用 Log Rank 检验比较组间差异。同时，对于基线存在差异的指标进行倾向性评分匹配。使用 Cox 比例风险模型进行回归分析，研究主要临床终点与药物治疗方案的关系，以及亚组分析探讨其对患者预后的影响。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　一般资料　本研究共纳入 96 例患者并进行数据评估，其中单药组 59 例，联用组 37 例。初步基线分析可见，单药组的年龄 72(57, 80)岁，合并糖尿病患者 21 例，血流感染 16 例，而联用组年龄为 67(49, 75)岁，合并糖尿病患者 5 例，血流感染 19 例，单药组年龄更高(72 *vs.* 67, *P*=0.046)，合并糖尿病的患者更多(35.6% *vs.* 13.5%, *P*=0.018)，而联用组的血流感染比例更高(27.1% *vs.* 51.4%, *P*=0.016)。随后进行倾向性评分匹配，采用最邻近匹配法，匹配后单药组和联用组均纳入 37 例患者，两组年龄、合并症、感染部位等基线资料均无统计学差异。患者匹配前后的临床资料详见 Tab.1。

Tab.1　Clinical characteristics of patients with CRO infections in the monotherapy group and combination therapy group

Characteristics	Before propensity score matching			After propensity score matching		
	Monotherapy group (*n*=59)	Combination therapy group (*n*=37)	*P* value	Monotherapy group (*n*=37)	Combination therapy group (*n*=37)	*P* value
Age[*M*(*P*25, *P*75)]	72(57,80)	67(49,75)	0.046*	68(55,78.5)	67(49,75)	0.272
BMI ($\bar{x}\pm s$)	22.90±3.68	23.05±2.87	0.837	23.24±3.90	23.04±2.87	0.805
SOFA[*M*(*P*25, *P*75)]	7.0(4,10)	8.0(3.5,11)	0.587	7.3(3,11.6)	7.8(3,12.6)	0.612
APACHE Ⅱ[*M*(*P*25, *P*75)]	19(13,24)	17(14,23.5)	0.541	22(15,23.5)	17(14,23.5)	0.309
Male [*n*(%)]	43(72.9)	32(86.5)	0.117	29(78.4)	32(86.5)	0.359
Hours from admission to culture collection[*M*(*P*25, *P*75)]	48(8.5,96)	48(24,96)	0.477	72(24,108)	48(24,96)	0.811
Medication course[*M*(*P*25, *P*75)]	11 (7,14)	11(9,14.5)	0.287	11(7,14)	11(9,14.5)	0.332
Comorbidities[*n*(%)]						
Hypertension	17(28.8)	7(18.9)	0.276	10(27)	7(18.9)	0.407
Diabetes	21(35.6)	5(13.5)	0.018*	8(21.6)	5(13.5)	0.359
Malignancy	6(10.2)	6(16.2)	0.579	4 (10.8)	6(16.2)	0.496
Cardiovascular disease	25(42.4	15(40.5)	0.859	16(43.2)	15(40.5)	0.814
Liver disease	17(28.8)	13(35.1)	0.515	11(29.7)	13(35.1)	0.619
Kidney disease	36(61.0)	27(73.0)	0.230	27(73.0)	27(73.0)	1.000
COPD	4(6.8)	2(5.4)	1.000	4(10.8)	2(5.4)	0.670

Continued from Tab. 1

Characteristics	Before propensity score matching			After propensity score matching		
	Monotherapy group (*n*=59)	Combination therapy group (*n*=37)	*P* value	Monotherapy group (*n*=37)	Combination therapy group (*n*=37)	*P* value
ARDS	21(35.6)	12(32.4)	0.751	13(35.1)	12(32.4)	0.806
Severity of illness [*n*(%)]						
CRRT	16(27.1)	12(32.4)	0.577	13(35.1)	12(32.4)	0.806
Multisite infections	24(40.7)	21(56.8)	0.124	16(43.2)	21(56.8)	0.245
Usage of vasoactive agent	35(59.3)	23(62.2)	0.782	21(56.8)	23(62.2)	0.636
Septic shock	42(71.2)	22(59.5)	0.236	24(64.9)	22(59.5)	0.632
Infection sites[*n*(%)]						
Bloodstream	16(27.1)	19(51.4)	0.016*	12(32.4)	19(51.4)	0.099
Urine	14(23.7)	7(18.9)	0.579	9(24.3)	7(18.9)	0.572
Abdominal	9(15.0)	7(18.9)	0.613	4(10.8)	7(18.9)	0.327
Lung	47(79.7)	28(75.7)	0.646	29(78.4)	28(75.7)	0.782
Skin	3(5.1)	1(2.7)	0.965	1(2.7)	1(2.7)	1.000
Intracranial	2(3.4)	2(5.4)	1.000	2(5.4)	2(5.4)	1.000

BMI: body mass index; SOFA: sequential organ failure assessment; APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CRRT: continuous renal replacement therapy.*P<0.05.

2.2　结局指标　主要结局指标方面，倾向性评分匹配前单药组 30 天全因死亡率为 35.6%，联用组为 21.6%，倾向性评分匹配后两组分别为 40.5% 和 21.6%，两组匹配前后差异均无统计学意义（P=0.147，P=0.079）；倾向性评分匹配前单药组 30 天临床治愈率为 62.7%，联用组为 73.0%，倾向性评分匹配后两组分别为 56.8% 和 73.0%，两组匹配前后差异均无统计学意义（P=0.299，P=0.144）。次要结局指标方面，倾向性评分匹配前单药组 14 天全因死亡率为 28.8%，联用组为 21.6%，匹配后单药组 14 天全因死亡率为 32.4%，匹配前后差异均无统计学意义（P=0.435，P=0.295）。然而，我们发现倾向性评分匹配前联用组的微生物清除率显著高于单药组（70.3% *vs.* 49.2%，P=0.042），匹配后结果仍保持稳定（70.3% *vs.* 40.5%，P=0.010）。此外，联用组倾向性评分匹配前具有更长的总住院时间，而匹配后两组差异并不显著。机械通气时间，ICU 住院时间匹配前后均无统计学差异（P>0.05）。患者匹配前后的临床结局指标详见 Tab.2。

2.3　碳青霉烯耐药病原菌分布　倾向性评分匹配后，74 例患者共检出 112 株耐碳青霉烯类革兰阴性细菌。以碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌（carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*，CRKP）为主（81.25%），主要来源于肺部，其次是血流以及尿路等部位。其次是 CRPA（15.18%），也是以肺部来源为主。如研究方法中所述，本研究聚焦于 CZA 具有潜在活性的 CRO，因此未纳入 CRAB。患者感染的致病菌分布情况详见 Tab.3。

2.4　预后危险因素分析　根据 Tab.4 单因素分析结果，将单因素分析中有统计学差异的危险因素纳入多因素 Logistic 回归分析，包括 APACHE Ⅱ 评分、使用血管活性药物、年龄、急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）、感染性休克、连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）、肺部感染等。Tab.5 多因素分析结果显示，使用血管活性药物（OR=7.205，95%CI 1.628 ~ 31.883，P=0.009）和年龄

Tab.2　Clinical outcomes of the study patients

Clinical outcome	Before propensity score matching			After propensity score matching		
	Monotherapy group (*n*=59)	Combination therapy group (*n*=37)	*P* value	Monotherapy group (*n*=37)	Combination therapy group (*n*=37)	*P* value
Primary outcomes						
30-day all-cause mortality [*n*(%)]	21(35.6)	8(21.6)	0.147	15(40.5)	8(21.6)	0.079
30-day clinical response [*n*(%)]	37(62.7)	27(73.0)	0.299	21(56.8)	27(73.0)	0.144
Secondary outcomes						
14-day all-cause mortality [*n*(%)]	17(28.8)	8(21.6)	0.435	12(32.4)	8(21.6)	0.295
Microbiological clearance[*n*(%)]	29(49.2)	26(70.3)	0.042*	15(40.5)	26(70.3)	0.010*
Duration of mechanical ventilation (days) [*M*(*P*25, *P*75)]	13(6,29)	19(9.5,30)	0.381	15(6.5,32)	19(9.5,30)	0.618
Length of ICU stay (days) [*M*(*P*25, *P*75)]	22 (12,37)	25(18,52.5)	0.119	22 (12,35)	25(18,52.5)	0.211
Length of hospital stay (days) [*M*(*P*25, *P*75)]	32(20,54)	46(27.5,76.5)	0.031*	32(21.5,52.5)	46(27.5,76.5)	0.057

*P<0.05.

Tab.3　Characteristics of CRO isolates from patients

Pathogen	Infection source	*n*	Proportion
		91	81.25%
	Lung	36	32.14%
	Abdominal	9	8.04%
Klebsiella pneumoniae	Urine	14	12.50%
	Skin	2	1.79%
	Bloodstream	27	24.11%
	Intracranial	3	2.68%
		17	15.18%
Pseudomonas aeruginosa	Lung	15	13.39%
	Abdominal	1	0.89%
	Urine	1	0.89%
Escherichia coli	Urine	1	0.89%
Hoffmann's enterobacterium	Intracranial	1	0.89%
Enterobacter cloacae	Abdominal	1	0.89%
Serratia marcescens	Bloodstream	1	0.89%

大(OR=1.049, 95%CI 1.005 ~ 1.094, *P*=0.029)是 CRO 感染患者 30 d 病死率的独立危险因素(OR=7.205, 1.049, *P*<0.05)。

2.5　微生物清除率影响因素分析　根据单因素分析结果,将年龄、培养阳性至阿维巴坦开始用药间隔时间,糖尿病和联合用药纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄大(OR=0.954, 95%CI 0.918 ~ 0.990, *P*=0.014)、培养阳性至用药间隔长(OR=0.988, 95%CI 0.979 ~ 0.998, *P*=0.014)和糖尿病(OR=0.115, 95%CI 0.020 ~ 0.666, *P*=0.016)是降低细菌清除率的独立危险因素,联合用药是显著提高细菌清除率的有利因素(OR=4.135, 95%CI 1.225 ~ 13.951, *P*=0.022),见 Tab.6。

2.6　感染指标变化　本研究比较了两组用药前后组间和组内的感染指标的变化,包括体温、白细胞计数、中性粒细胞比例、降钙素原(procalcitonin, PCT)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。结果显示,用药前后两组感染指标组间差异无统计学意义(*P*>0.05),两组体温和 CRP 用药后较用药前均显著下降(*P*<0.05),单药组 PCT 用药后显著降低(*P*<0.05),联用组用药后也呈现明显降低趋势,但差异无统计学意义,详见 Fig.1。

2.7　生存分析　我们对两组患者进行了 30 天的

Tab.4 Univariate analysis of factors associated with 30-day all-cause mortality

Risk factors	30 d survival (*n*=51)	30 d mortality (*n*=23)	*P* value
Basic characteristics			
Age[*M*(*P*25, *P*75)]	64(46,76)	71(67,77)	0.036*
BMI[*M*(*P*25, *P*75)]	22.86(20.81,25.46)	22.86(20.28,23.88)	0.139
SOFA[*M*(*P*25, *P*75)]	6(3,10)	10(7,12)	0.001*
APACHE Ⅱ[*M*(*P*25, *P*75)]	17(13,22)	23(19,26)	<0.001*
Male	44(86.3)	17(73.9)	0.335
Medication course[*M*(*P*25, *P*75)]	11(9,16)	11(6,14)	0.064
Combination therapy[*M*(*P*25, *P*75)]	29(56.9)	8(34.8)	0.079
Comorbidities[n(%)]			
Hypertension	14(27.5)	3(13.0)	0.173
Diabetes	8(15.7)	5(21.7)	0.762
COPD	5(9.8)	1(4.3)	0.737
Cardiovascular disease	23(45.1)	8(34.8)	0.405
Malignancy	7(13.7)	3(13.0)	1.000
Liver disease	14(27.5)	10(43.5)	0.173
Kidney disease	35(68.5)	19(82.6)	0.210
ARDS	12(23.5)	13(56.5)	0.005*
Severity of illness[n(%)]			
Multisite infections	25(49.0)	12(52.2)	0.802
Septic shock	26(51.0)	20(87.0)	0.003*
Usage of vasoactive agent	24(47.1)	20(87.0)	0.001*
CRRT	13(25.5)	12(52.2)	0.025*
Hours from admission to culture[*M*(*P*25, *P*75)]	48(24,96)	48(24,144)	0.449
Infection sites[*n*(%)]			
Bloodstream	24(47.1)	7(30.4)	0.180
Urine	14(27.5)	2(8.7)	0.131
Abdominal	7(13.7)	4(17.4)	0.954
Lung	35(68.6)	22(95.7)	0.011*
Skin	2(3.9)	0(0)	0.851
Intracranial	2(3.6)	2(8.7)	0.775
Combined therapy[*n*(%)]			
Tigecycline	11(21.6)	2(8.7)	0.309
Carbapenem	6(11.8)	1(4.3)	0.562
Colistin/polymyxin B	2(3.9)	4(17.4)	0.132
Aminoglycoside	7(13.7)	1(4.3)	0.425
Phosphomycin	1(2.0)	0(0)	1.000
Metronidazole	2(3.9)	0(0)	0.851

SOFA: sequential organ failure assessment; APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CRRT: continuous renal replacement therapy.*P<0.05.

Tab.5 Multivariate analysis of factors associated with 30-day all-cause mortality

Risk factors	B	Standard error	Wald	*P* value	OR	95%CI	
						lower	upper
APACHE Ⅱ	0.102	0.053	3.721	0.054	1.107	0.998	1.229
Usage of vasoactive agent	1.975	0.759	6.773	0.009*	7.205	1.628	31.883
Age	0.047	0.022	4.797	0.029*	1.049	1.005	1.094

APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ;*P<0.05.

Tab.6 Univariate and multivariate analysis of factors influencing microbial clearance in patients with CRO infections

Risk factors	Univariate OR(95%CI)	*P* value	Multivariate OR(95%CI)	*P* value
Male	1.079(0.325-3.590)	0.901		
Age	0.944(0.912-0.978)	0.002*	0.954(0.918-0.990)	0.014*
SOFA	0.994(0.898-1.100)	0.906		
APACHE Ⅱ	0.970(0.908-1.036)	0.371		
Hours from admission to culture	0.991(0.984-0.998)	0.018*	0.988(0.979-0.998)	0.014*
medication course	1.083(0.982-1.194)	0.110		
Hypertension	0.474(0.157-1.424)	0.183		
Diabetes	0.103(0.021-0.505)	0.005*	0.115(0.020-0.666)	0.016*
COPD	0.789(0.149-4.196)	0.781		
Cardiovascular disease	0.613(0.241-1.558)	0.304		
Malignancy	0.486(0.125-1.893)	0.299		
Liver disease	0.724(0.272-1.925)	0.518		
Kidney disease	1.023(0.365-2.869)	0.966		
ARDS	0.637(0.241-1.679)	0.361		
Multisite infections	1.116(0.446-2.791)	0.815		
Septic shock	1.127(0.438-2.896)	0.804		
Usage of vasoactive agent	1.151(0.453-2.927)	0.767		
CRRT	0.637(0.241-1.679)	0.361		
Combined therapy	3.467(1.323-9.083)	0.011*	4.135(1.225-13.951)	0.022*
Tigecycline	3.226(0.808-12.879)	0.097		
Carbapenem	2.153(0.390-11.887)	0.379		
Colistin/polymyxin B	0.372(0.064-2.170)	0.272		
Aminoglycoside	6.588(0.767-56.569)	0.086		

SOFA: sequential organ failure assessment; APACHE Ⅱ: acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; ARDS: acute respiratory distress syndrome; CRRT: continuous renal replacement therapy.*P<0.05.

随访，并绘制了 Kaplan-Meier 生存曲线，结果提示，CZA 联合用药组的生存率高于单药组，但差异无统计学意义（P=0.062），详见 Fig.2。

2.8 亚组分析 按年龄、性别、合并糖尿病、合并肝脏疾病、ARDS、APACHE Ⅱ 评分、SOFA 评分、是否多部位感染、CRRT 和合并血流感染等对 30 天全因死亡率进行 Cox 回归的亚组分析。结果显示，在无 ARDS、无心血管疾病、无糖尿病、无肝脏疾病的患者中，联合用药可能降低 30 天全因死亡风险（P<0.05）。见 Fig.3。

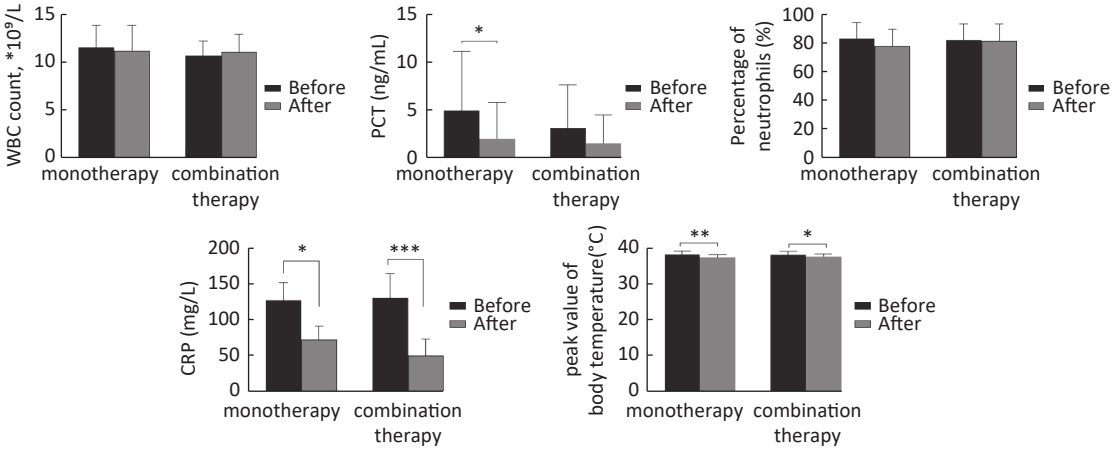


Fig.1 Changes in infection indicators before and after monotherapy and combination therapy ($\bar{x}\pm s$, n>3)
"Before" refers to data collected within 24 hours before the initiation of CZA, and "After" refers to data collected at the end of the treatment course. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, comparison between two groups.

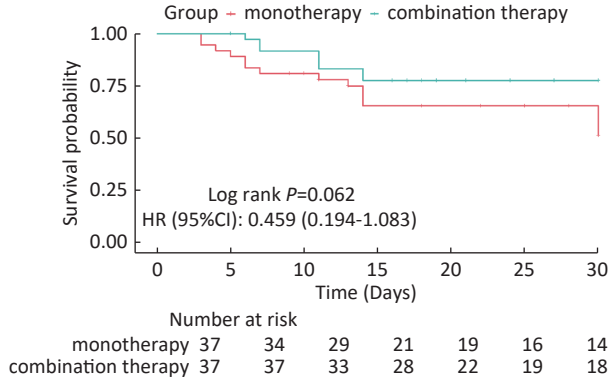


Fig.2 30-day Kaplan-Meier survival curves

为了探索可能有效的联合治疗方案，我们通过 Cox 回归模型对 CRO 感染患者的 30 天全因死亡率进行亚组分析，比较不同联合用药类型与单药治疗方案的效果。结果显示 CZA 联合多黏菌素方案（HR=2.87，95%CI 0.97 ~ 8.46，P=0.057）与 30 天全因死亡风险增加相关，但在统计学上未达到显著性水平（P>0.05）。相比之下，其余联用方案，包括 CZA 联合替加环素（HR=0.41，95%CI 0.1 ~ 1.74，P=0.226）、CZA 联合碳青霉烯（HR=0.35，95%CI 0.05 ~ 2.6，P=0.306）、CZA 联合阿米卡星（HR=0.31，95%CI 0.04 ~ 2.28，P=0.249），均显示出降低患者 30 天全因死亡风险的趋势，但同样未达到统计学显著性（P>0.05），这些发现表明，尽管某些联合用药方案可能在临床上有益，但需要进一步的研究来验证其效果。详见 Fig.4。

3 讨论

近年来，细菌耐药性的问题已经成为全球性的公共卫生危机，革兰氏阴性菌，包括耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、产 β 内酰胺酶的广谱肠杆菌、耐碳青霉烯类肠杆菌和铜绿假单胞菌的抗菌药物耐药性增加[1, 8]。CZA 是一种新型 β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂复方制剂，添加阿维巴坦可提高头孢他啶对 AmpC、ESBLs、KPCs 和一些产 OXA-48 酶细菌的药物稳定性，并恢复对一些 MDR 铜绿假单胞菌的活性[9-10]。CZA 于 2019 年在中国上市，目前已被列入 2024 年版国家医保目录，在治疗 CRO 感染方面显示出较好的疗效和安全性[11-12]。在重症监护病房，由于既往抗菌药物的使用和侵入性操作，CRO 的感染率和死亡率都明显高于普通病房[13]。CZA 是目前治疗 CRO 的一线选择[5, 14]。尽管如此，目前 CZA 的临床用药仍建议以单药治疗为主。然而，越来越多的研究表明，CZA 联合其他抗菌药物可能带来额外的临床获益。例如，CZA 联合磷霉素可将 CRKP 的 MIC 降至敏感折点以下，联合厄他培南或替加环素还可将产 OXA-48 酶肺炎克雷伯菌的 MIC 降至敏感折点以下，表现出较强的协同效应[15]。此外，Liu 等[16]发现，CRKP 引起的肺炎患者受益于 CZA 联合治疗而不是单一疗法，与单药治疗组相比，联合治疗组的微生物学治愈率更高（77.9% *vs.* 55.4%，P=0.004），临床治愈率也更高（63.2% *vs.* 44.1%，P=0.025）；两组的 30 天死亡率相似。本文旨在探讨 CZA 在重症感染患者中联合治疗与单药治疗的临床获益，并分析影响预后的相关因素。

本研究结果显示，CZA 联合治疗组与单药组

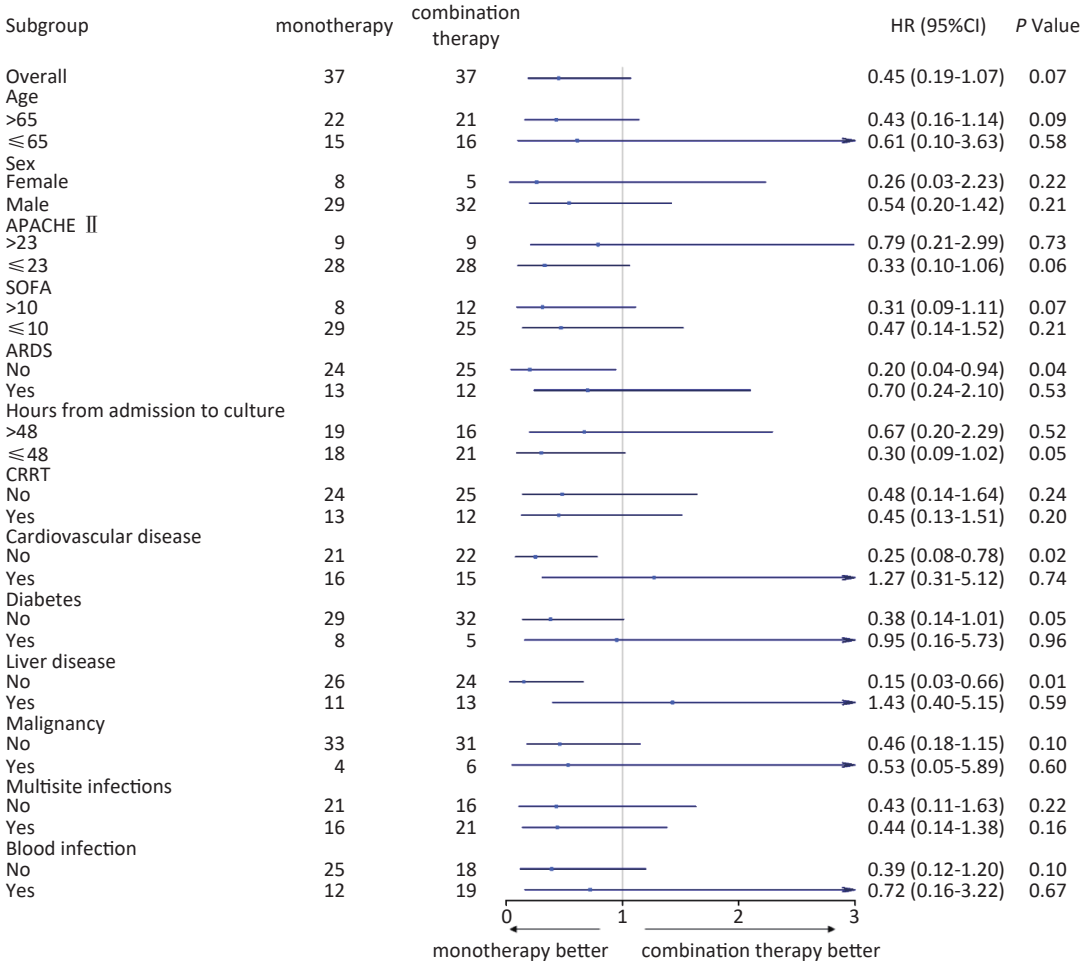


Fig.3　Subgroup analysis of 30-day all-cause mortality in patients with CRO infections

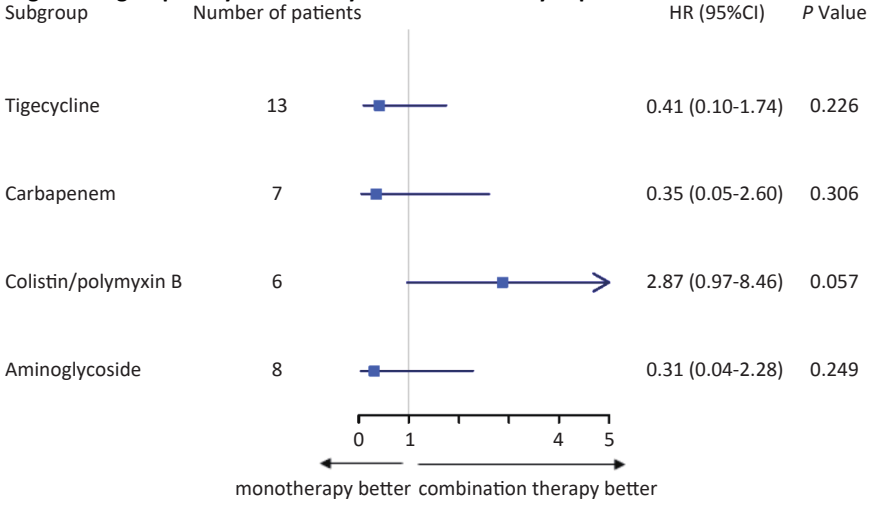


Fig.4　Subgroup analysis of 30-day all-cause mortality in CRO-infected patients with different therapeutic regimens

的 14 天和 30 天的全因死亡率无统计学差异（*P*>0.05），30 天临床治愈率也无统计学差异（*P*>0.05）。本研究的 CRO 主要以 CRKP 为主。既往研究也对类似治疗方案进行了探讨。一项比较 CZA 单药或联合治疗对 CRE 和 CRPA 感染疗效的荟萃分析显示[17]，联合治疗的死亡率为 38.1%，单药治疗的死亡率为 30.9%，两组死亡率无统计学差异（RR=1.18，95%CI 0.88 ~ 1.58；*P*=0.259），同时，两组微生物治愈率也无统计学差异（64.9% *vs.* 63.4%；RR=1.04，95%CI 0.85 ~ 1.28，*P*=0.705）。Lai 等[2]纳入

62 项研究，评估 CZA 联合治疗与单药治疗对 CRO 感染的临床疗效，结果显示，与接受单药治疗的患者相比，接受联合治疗 CRE 感染的患者具有更低的死亡率（OR=1.50, 95%CI: 1.15 ~ 1.95, *P*=0.000）和更高的微生物根除率（OR = 0.48, 95%CI: 0.25 ~ 0.91, *P*=0.03），两组临床成功率相当（OR=0.57, 95% CI: 0.28 ~ 1.16, *P*=0.003）。此外 Fiore 等[18]的研究发现，CZA 联合疗法与 CZA 单一疗法治疗 CRE 感染的死亡率无统计学差异（OR=0.96, 95%CI: 0.65 ~ 1.41）。Tumbarello 等[19]的研究也表明，针对 CRKP，单独使用 CZA 治疗的患者与使用联合方案治疗的患者之间的死亡率亦无统计学差异（26.1% *vs.* 25.0%, *P*=0.79）。Lin 等[20]的多中心回顾性研究纳入联合治疗（*n*=43）和单药治疗（*n*=89）共 132 例患者，结果发现联合治疗与较低的院内死亡风险之间没有显著相关性（OR=0.907, 95%CI 0.329 ~ 2.498, *P*=0.850）；在重症监护病房的危重患者（OR=0.943, 95% CI: 0.221 ~ 4.033, *P*=0.937）或 SOFA≥3 的亚组中（OR=0.733, 95%CI: 0.191 ~ 2.808, *P*=0.650），两组院内死亡率亦无统计学差异。Aslan[21]和 Carrara[22]等的综述指出，尽管一些体外研究显示 CZA 联合治疗方案取得了积极效果，但支持使用联合疗法治疗 CRE 的证据仍然仅限于体外实验和具有相当大的偏倚风险的观察性研究。在设计良好的随机对照试验中测试的抗菌药物组合非常少，因此很难为临床实践得出确证性结论。观察性临床研究单药组和联合治疗组的死亡率、临床治愈率、不良事件等大致相似[21]。以上研究均提示 CZA 联合用药方案治疗重症患者 CRO 感染在住院死亡率、临床治愈率方面并未显示出显著优势。

Hsu 等[23]研究表明，联合治疗组的微生物根除率比单药组略高（RR 1.15; 95%CI 1.00 ~ 1.32, *P*=0.05），这一结果与本研究相似。本研究发现，在倾向性评分匹配前，联合治疗组的微生物清除率显著高于单药治疗组（70.3% *vs.* 49.2%, *P*=0.042），且在倾向性评分匹配后，该结果依然保持稳定。这一发现表明，联合治疗可能与更优的微生物学结果相关，与既往研究的结论相符[2, 16, 23-24]。尽管联合用药具有更高的微生物清除率，但联用组与单药组 30 天全因死亡率无统计学差异。分析可能的原因：首先，入组患者为 ICU 危重症病例，常合并多器官功能障碍，如 ARDS 和急性肾损伤（acute kidney injury, AKI）[25]；本研究中相当一部分患者合并脓毒症和脓毒性休克，脓毒症是机体对感染产生的免疫应答失调，并最终导致器官功能障碍的临床综合征，机体某一器官系统的功能失调可激活其他系统的代偿机制，而这些代偿反应反而可能引发继发性损伤[26]，各器官之间的相互影响，可能在一定程度上掩盖了有效抗菌治疗所带来的生存差异；其次脓毒症引发的免疫紊乱至关重要，其病理过程不仅包括过度的炎症风暴[27]，也可能伴随免疫抑制状态[28]，导致机体清除病原体及组织修复的能力受损。因此，即便抗菌方案能有效清除病原体，若宿主的免疫应答无法有效恢复，生存率亦难以提升。此外，联合用药虽可能提升抗菌效能，但亦存在增加肾毒性等药物毒副作用的潜在风险[29]，从而可能抵消其部分临床获益。

此外，本研究的多因素分析结果进一步支持了上述观点。倾向性评分匹配后分析显示，使用血管活性药物与高龄是 30 天全因死亡率的独立危险因素。这两项指标分别反映了感染的严重程度（如休克状态）和宿主生理储备功能，强烈提示宿主的基础状况与疾病严重程度是决定预后的核心要素。Zhuang 等[30]的研究也发现，使用血管活性药物、脓毒症/脓毒性休克、APACHE Ⅱ评分是治疗 CRKP 肺炎患者 30 天全因死亡的独立危险因素。Zhang 等[31]发现，CZA 治疗 CRE 失败与较高的 APACHE Ⅱ评分相关。一项多中心观察研究发现 CZA 治疗 CRKP 时，30 天死亡率与感染性休克（*P*=0.002）、中性粒细胞减少（*P*<0.001）显著相关[19]。另一项回顾性研究[32]比较 CZA 与多黏菌素治疗 CRE 血流感染，Cox 回归分析显示年龄每增加一岁，死亡风险即增加 2%（HR: 1.02, 95%CI: 1.0 ~ 1.04, *P*=0.01）；作者认为与年轻人群相比，老年患者的身体和免疫学表现较低，再加上住院率、ICU 入院率和侵入性设备使用率较高，均会导致预后不良。因此，在危重症患者中，微生物清除虽是感染控制的关键环节，但并非影响最终临床结局的唯一决定因素。在追求有效微生物清除的同时，必须将改善宿主整体状况与控制疾病严重程度作为治疗的同等重要目标，方能最终实现生存获益。

此外，本研究另一项多因素分析还提示高龄、培养阳性至用药间隔久和糖尿病是降低细菌清除

率的独立危险因素（P<0.05），而联合用药相较于单药方案是显著提高细菌清除率的有利因素（P<0.05）。高龄[33]和糖尿病患者[34]的免疫功能受损，特别是中性粒细胞的吞噬和杀菌能力下降，这可能导致细菌清除效率降低。糖尿病患者体内高血糖水平为细菌提供了丰富的“食物”，使得细菌能够快速繁殖，增加了耐药性突变的可能性[16, 35-36]。培养阳性至用药间隔久，也就是治疗延迟，通常会导致细菌清除难度增加，这是由于细菌在体内繁殖时间越长，耐药性越强，清除难度越大[37]。Jorgense 等[14]证明，在 48 h 内迅速开始使用 CZA，能够降低多重耐药革兰阴性菌感染患者的临床失败率。先前的一项研究也表明，培养物采集和开始抗生素治疗之间的间隔时间越长，30 天死亡率显著增加[38]。一项回顾性队列研究显示，在感染后 48 h 内使用 CZA 是 CRE 感染患者临床治愈的独立预测因素[39]。另有研究表明，延迟治疗可能会对患者的临床结局产生显著的负面影响[40-41]。所以尽早明确病原学，早期干预治疗对重症感染的预后影响至关重要。

本研究比较了 CZA 治疗前后的感染相关指标，包括白细胞计数、中性粒细胞比例、超敏 CRP、PCT 以及体温峰值。结果显示，无论单药或联合用药，患者治疗后的感染指标均较基线水平显著提高，这证实了 CZA 方案在控制 CRO 感染中的有效性。另外，联合用药组与单药组在治疗前的各项感染指标基线水平相当（P>0.05），经 CZA 治疗后，尽管两组指标均较前改善，但组间比较显示，其数值仍处于相近水平，未产生统计学差异（P>0.05）。这一结果说明了联合治疗在遏制系统性炎症反应方面的优势并未超越单药治疗，进一步为两组主要临床结局无差异的结果提供了佐证。

我们进一步进行了亚组分析，结果发现，整体人群中联合治疗组有降低 30 天全因死亡率的趋势（HR=0.45, 95%CI 0.19 ~ 1.07, P=0.07），但差异无统计学意义。然而在合并心血管疾病、肝脏疾病等基础疾病的患者中，联合治疗并未显示出明显优势，提示这些合并症可能削弱了联合治疗的潜在获益。正如之前的研究表明，CZA 在治疗多重耐药革兰阴性菌感染时，28 天全因病死率较高，可能与患者 APACHE Ⅱ 和查尔森合并症指数（Charlson comorbidity index, CCI）评分较高有关，反映出患者具有更严重的疾病状态和更复杂的感染危险因素[42]。在其他研究中，同样强调了影响患者临床结局的多种可能性，抗菌药物选择虽为治疗核心，但并非决定多重耐药菌革兰阴性菌感染患者临床结局的唯一因素，患者整体病情、免疫状态及合并症等多种因素亦共同影响治疗结局[43]。

为了寻找更有效的联合治疗方案，我们通过 Cox 回归模型对 CRO 感染患者的 30 天全因死亡风险进行了亚组分析，旨在评估不同联合用药方案与单药治疗方案的疗效差异。结果显示 CZA 联合多黏菌素的治疗方案（HR=2.87, 95%CI 0.97 ~ 8.46）呈现出增加患者 30 天全因死亡风险的趋势。此外，我们还观察到其他联合用药方案，如 CZA 联合替加环素、CZA 联合碳青霉烯类药物、CZA 联合阿米卡星等，显示出降低患者 30 天全因死亡风险的潜力，但这些差异并无统计学意义（P>0.05）。这可能与样本量较小、患者基线特征的异质性或治疗方案的复杂性有关。目前最具临床意义的药物组合仍然未知，现有的联合治疗实践中，碳青霉烯类药物和替加环素已被广泛确认为最常用的伴随药物选择[16]。Lu 等[29]的研究表明，对于 CRE 感染患者，CZA 联合多黏菌素的治疗方案与较高的 30 天死亡率相关（OR=3.507, 95%CI 1.047 ~ 11.748）。作者认为导致高死亡率的因素可能是基于多黏菌素的治疗的累积毒性[29]。

本研究存在一些局限性。首先，研究采用了回顾性和观察性的方法，可能存在混杂因素。其次，由于 CRO 感染的样本量有限，限制了开展更具针对性的亚组分析，可能导致无法充分探索药物疗效在不同患者群体中的潜在差异。再次，用药初期未常规开展 CZA 药敏试验，没有追踪 CZA 对 CRO 敏感性的变化，未来的研究应考虑定期监测药敏结果，以更好地评估治疗效果和耐药性的发展，优化治疗策略；另外，临床上联合用药的选择并非随机，可能受到临床决策偏倚的影响，PSM 方法虽能校正可测量的混杂因素，但仍无法完全消除所有潜在偏倚。所以未来仍需要开展更多临床研究为指导 CZA 临床应用方案提供依据。

综上所述，在 CZA 基础上联合其他抗菌药物，虽未能显著改善重症 CRO 感染患者的 30 天死亡率或临床治愈率，但其在提高微生物清除率方面展现出明确优势。因此，CZA 单药是治疗

CRO 感染的有效基石；而对于旨在快速实现微生物学缓解的高危患者，联合用药方案可能是一个潜在更具优势的策略选择。

参考文献

[1] Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis [J]. The Lancet, 2022, 399(10325): 629-655.

[2] Lai C, Ma Z, Zhang J, et al. Efficiency of combination therapy versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a systematic review and meta-analysis [J]. Syst Rev, 2024, 13(1): 309.

[3] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant gram-negative organisms [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(2): 234-241.

[4] Almangour TA, Ghonem L, Aljabri A, et al. Ceftazidime-avibactam versus colistin for the treatment of infections due to carbapenem-resistant enterobacterales: a multicenter cohort study [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 211-221.

[5] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections [J]. Clin Infect Dis, 2024: ciae403.

[6] Liu C, Chen K, Wu Y, et al. Epidemiological and genetic characteristics of clinical carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii strains collected countrywide from hospital intensive care units (ICUs) in China [J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 1730-1741.

[7] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.

[8] Hetzler LKM, Yuenger V, Micek ST, et al. New antimicrobial treatment options for severe Gram-negative infections [J]. Curr Opin Crit Care, 2022, 28(5): 522-533.

[9] Koulenti D, Song A, Ellingboe A, et al. Infections by multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: What's new in our arsenal and what's in the pipeline? [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 53(3): 211-224.

[10] Yahav D, Giske CG, Grāmatniece A, et al. New β-lactam-β-lactamase inhibitor combinations [J]. Clin Microbiol Rev, 2020, 34(1): e00015-20.

[11] Neves CS, Moura LCRV, da Costa Lima JL, et al. Clinical outcomes of intensive care unit patients infected with multidrug-resistant gram-negative bacteria treated with ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam [J]. Braz J Microbiol, 2023, 55(1): 333-341.

[12] King M, Heil E, Kuriakose S, et al. Multicenter study of outcomes with Ceftazidime-Avibactam in patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae infections [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(7): e00449-417.

[13] Kuloglu TO, Unuvar GK, Cevahir F, et al. Risk factors and mortality rates of carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections in intensive care units [J]. J Intensive Med, 2024, 4(3): 347-354.

[14] Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, et al. Real-world experience with ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections [J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(12): ofz522.

[15] Ojdana D, Gutowska A, Sacha P, et al. Activity of ceftazidime-avibactam alone and in combination with ertapenem, fosfomycin, and tigecycline against carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae [J]. Microb Drug Resist, 2019, 25(9): 1357-1364.

[16] Liu CW, Chen Q, Ding N, et al. Ceftazidime-avibactam: combination therapy versus monotherapy in the challenge of pneumonia caused by carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae [J]. Heliyon, 2024, 10(16): e35757.

[17] Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, et al. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: a meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2019, 54(6): 735-740.

[18] Fiore M, Alfieri A, Di Franco S, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy compared to ceftazidime-avibactam monotherapy for the treatment of severe infections due to carbapenem-resistant pathogens: a systematic review and network meta-analysis [J]. Antibiotics (Basel), 2020, 9(7): 388.

[19] Tumbarello M, Raffaelli F, Giannella M, et al. Ceftazidime-avibactam use for Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae infections: a retrospective observational multicenter study [J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(9): 1664-1676.

[20] Lin J, Zhang L, Zhou M, et al. Combination therapy of ceftazidime/avibactam for the treatment of patients infected with carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae: a multicenter retrospective study [J]. Infect Dis Ther, 2023, 12(8): 2165-2177.

[21] Aslan AT, Ezure Y, Horcajada JP, et al. In vitro, in vivo and clinical studies comparing the efficacy of ceftazidime-avibactam monotherapy with ceftazidime-avibactam-containing combination regimens against

carbapenem-resistant Enterobacterales and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates or infections: a scoping review [J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1249030.

[22] Carrara E, Bodo D, Tacconelli E. Combination versus monotherapy for the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae [J]. Curr Opin Infect Dis, 2018, 31(6): 594-599.

[23] Hsu WC, Tsai WW, Lai CC, et al. Ceftazidime-avibactam combination therapy versus monotherapy for treating carbapenem-resistant gram-negative infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Infection, 2024, 52(5): 2029-2042.

[24] Zhong H, Zhang X, Zhang Z, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(4): 443-450.

[25] Park BD, Faubel S. Acute kidney injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Crit Care Clin, 2021, 37(4): 835-849.

[26] Borges A, Bento L. Organ crosstalk and dysfunction in sepsis [J]. Ann Intensive Care, 2024, 14(1): 147.

[27] Dartiguelongue J, Borges M. Systemic inflammation and sepsis. Part I: Storm formation [J]. Arch Argent Pediatr, 2020, 118(6): e527-e535.

[28] Torres LK, Pickkers P, van der Poll T. Sepsis-induced immunosuppression [J]. Annu Rev Physiol, 2022, 84: 157-181.

[29] Lu J, Meng Y, Cao Z, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam with or without polymyxin for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections after initial treatment with polymyxin [J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(1): e0177024.

[30] Zhuang HH, Qu Q, Long WM, et al. Ceftazidime/avibactam versus polymyxin B in carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: a propensity score-matched multicenter real-world study [J]. Infection, 2024, 53(1): 95-106.

[31] Zhang F, Li P, Zhong J, et al. Clinical outcomes and risk factors for mortality in recipients with carbapenem-resistant gram-negative bacilli infections after kidney transplantation treated with ceftazidime-avibactam: a retrospective study [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2024, 14: 1404404.

[32] Dumlu R, Sahin M, Derin O, et al. Ceftazidime-avibactam versus polymyxin-based combination therapies: a study on 30-day mortality in carbapenem-resistant Enterobacterales bloodstream infections in an OXA-48-endemic region [J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(10): 915.

[33] Wang Z, Saxena A, Yan W, et al. The impact of aging on neutrophil functions and the contribution to periodontitis [J]. Int J Oral Sci, 2025, 17(1): 10.

[34] Thimmappa PY, Vasishta S, Ganesh K, et al. Neutrophil (dys)function due to altered immuno-metabolic axis in type 2 diabetes: implications in combating infections [J]. Hum Cell, 2023, 36(4): 1265-1282.

[35] Paudel S, John PP, Poorbaghi SL, et al. Systematic review of literature examining bacterial urinary tract infections in diabetes [J]. J Diabetes Res, 2022, 2022: 3588297.

[36] Shook JC, Garcia C, Darwitz BP, et al. Diabetes potentiates the emergence and expansion of antibiotic resistance [J]. Sci Adv, 2025, 11(7): eads1591.

[37] Semet C, Efe K, Akalın H, et al. Outcome of carbapenem or colistin resistant Klebsiella pneumoniae bacteremia in the intensive care unit [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 25805.

[38] Bassetti M, Kanj SS, Kiratisin P, et al. Early appropriate diagnostics and treatment of MDR Gram-negative infections [J]. JAC Antimicrob Resist, 2022, 4(5): dlac089.

[39] Sousa A, Pérez-Rodríguez MT, Soto A, et al. Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(11): 3170-3175.

[40] Yang MC, Wu YK, Lan CC, et al. Antibiotic stewardship related to delayed diagnosis and poor prognosis of critically ill patients with vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective cohort study [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 723-734.

[41] Kengkla K, Wongyingsin M, Chaomuong N, et al. Clinical and economic outcomes attributable to carbapenem-resistant Enterobacterales and delayed appropriate antibiotic therapy in hospitalized patients [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2022, 43(10): 1349-1359.

[42] 朱勋帅, 王海妮, 郭凯欣. 头孢他啶/阿维巴坦挽救性治疗多重耐药革兰阴性菌感染患者的临床特征和结局——一项回顾性病例分析 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2022, 29(3): 284-287.

[43] Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients [J]. Int J Infect Dis, 2017, 59: 118-123.

Chin J Clin Pharmacol Ther 2026 Jun; 31(6)

Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam in critically ill patients with carbapenem-resistant gram-negative organism infections

CHENG Ziping[1,2], ZHA Xian[1]

[1] Department of Pharmacy, Zhongda Hospital Southeast University, Nanjing 210009, Jiangsu, China; [2] Department of Pharmacy, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang 212005, Jiangsu, China

ABSTRACT **AIM**: To compare the clinical efficacy of ceftazidime-avibactam (CZA) monotherapy versus combination therapy in critically ill patients with carbapenem-resistant organism (CRO) infections and to identify risk factors affecting prognosis. **METHODS**: A total of 96 patients with CRO infections who were hospitalized at Zhongda Hospital Southeast University from 1 September 2019 to 31 December 2023 were enrolled. Based on the treatment regimens, patients were divided into monotherapy group (*n*=59) and combination therapy group (*n*=37). Propensity score matching (PSM) was applied to balance baseline characteristics between the two groups. The primary outcomes included 30-day all-cause mortality and 30-day clinical cure rate. Secondary outcomes included 14-day all-cause mortality, microbiological clearance rate, total hospital length of stay (LOS), intensive care unit (ICU) LOS, and duration of mechanical ventilation. **RESULTS**: After PSM, a total of 74 patients were included, with 37 cases in each group. Before PSM, the 30-day all-cause mortality was 35.6% in the monotherapy group and 21.6% in the combination therapy group; after PSM, the rates were 40.5% and 21.6%, respectively. The differences were not statistically significant before and after matching (*P*=0.147, *P*=0.079). The 30-day clinical cure rate was 62.7% in the monotherapy group and 73.0% in the combination therapy group before PSM, 56.8% and 73.0% respectively after PSM, with no statistically significant differences before and after matching (*P*=0.299, *P*=0.144). However, the microbiological clearance rate was significantly higher in the combination therapy group compared to the monotherapy group (70.3% *vs.* 49.2%, *P*=0.042), and the result remained stable after PSM (*P*=0.010). There were no significant differences in 14-day all-cause mortality, total hospital LOS, ICU LOS, or duration of mechanical ventilation between the two groups (*P*>0.05). Multivariate logistic regression analysis showed that the use of vasopressors and advanced age were independent risk factors for increased 30-day all-cause mortality. Advanced age, longer time from the positive culture to antibiotic administration, and diabetes were independent risk factors for reduced microbiological clearance, while combination therapy was a significant favorable factor in improving microbiological clearance (*P*<0.05). **CONCLUSION**: Although the combination therapy regimen did not show a significant advantage in reducing 30-day all-cause mortality or improving 30-day clinical cure rate in patients with CRO infections, it was associated with a higher microbiological clearance rate. The findings of this study provide new clinical evidence for the application of CZA in the management of CRO infections.

KEYWORDS ceftazidime-avibactam; carbapenem-resistant gram-negative organism; critically ill patients