

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252562

· 指南与共识 ·

临床产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌感染应对策略专家共识(2025)

通信作者 卓超 广州医科大学附属第一医院感染科, E-mail: chaosheep@sina.com
 徐英春 中国医学科学院北京协和医院检验科, E-mail: xycpumch@139.com
 俞云松 浙江省人民医院感染科, E-mail: yvys119@163.com

[摘要] 肠杆菌目细菌是医院感染的重要病原体, 可导致多种严重感染性疾病。自首次报道以来, 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌 (extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales, ESBL-E) 已在全球范围内广泛流行。此类菌株常呈现多重耐药性, 显著增加感染治疗失败风险及患者病死率。中国 ESBL-E 的防控面临诸多挑战, 包括高流行率、区域分布差异显著、实验室检测能力不均衡、抗菌药物管理和用药能力存在差异等问题。为此, 由卓超、徐英春、俞云松教授发起, 联合多学科专家共同制订了《临床产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌感染应对策略专家共识(2025)》。本共识系统梳理了 ESBL-E 的国内外流行病学特征、临床实验室检测技术、治疗原则和主要治疗药物、感染防控措施, 并针对不同感染源 (包括血流、颅内、呼吸系统、胸腔纵隔、腹腔、泌尿系统感染) 和特殊人群 (中性粒细胞缺乏伴发热、急诊及儿童患者), 详细阐述了病原学感染特点及分层治疗原则, 旨在提高临床实验室对 ESBL-E 的检出能力, 规范医疗机构针对 ESBL-E 感染的诊疗策略, 为遏制 ESBL-E 在中国的流行、降低相关发病率和病死率提供科学指导。

[关键词] 超广谱 β -内酰胺酶; 产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌; 抗菌药物; 目标治疗; 分层治疗; 共识

[中图分类号] R378.2 R978.1⁺1

Expert consensus on clinical management strategies for infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales (2025)

Corresponding Author ZHUO Chao Department of Infection, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, E-mail: chaosheep@sina.com; XU Yingchun Department of Laboratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, E-mail: xycpumch@139.com; YU Yunsong Department of Infection, Zhejiang Provincial People's Hospital, E-mail: yvys119@163.com

[Abstract] *Enterobacteriales* are important pathogens responsible for healthcare-associated infections and can cause various severe infectious diseases. Since their first report, extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriales* (ESBL-E) have become widely prevalent worldwide. These strains often exhibit multidrug resistance, significantly increase the risk of treatment failure and patient mortality. In China, the prevention and control of ESBL-E faces numerous challenges, including high prevalence rates, significant regional distribution disparities, uneven laboratory detection capabilities, and variations in antimicrobial stewardship and prescribing practices. To address these issues, Professors Zhuo Chao, Xu Yingchun and Yu Yunsong initiated the development of the *Expert consensus on clinical management strategies for infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriales (2025)*, in collaboration with multidisciplinary experts. This consensus systematically reviews the global and domestic epidemiological characteristics of ESBL-E, clinical laboratory detection techniques, treatment principles and key therapeutic agents, as well as infection prevention and control measures. Furthermore, it elabo-

[收稿日期] 2025-05-20

[基金项目] 国家科技重大专项 - 四大慢病(2024ZD0532800)

[作者简介] 井然(1993-), 女(汉族), 河南省郑州人, 初级检验师, 主要从事肺曲霉致病机理、耐药机制研究, 以及真菌形态学人工智能识别技术的应用研究。

rates on the microbiological features and stratified treatment strategies for infections of different sources (including bloodstream, intracranial, respiratory system, thoracic mediastinal, intra-abdominal, and urinary tract infections) and special populations (such as neutropenic patients with fever, emergency patients, and pediatric patients). The consensus aims to enhance the detection capacity of clinical laboratories for ESBL-E, standardize diagnosis and treatment strategies in healthcare settings, and provide scientific guidance to curb the spread of ESBL-E in China, thereby reducing associated morbidity and mortality.

[Key words] extended-spectrum β -lactamase; ESBL-producing *Enterobacteriales*; antimicrobial agent; targeted therapy; stratified treatment; consensus

肠杆菌目细菌是临床常见的病原菌,可导致多种感染性疾病,如下呼吸道感染、血流感染、泌尿系统感染及腹腔感染等。 β -内酰胺类抗生素是治疗此类感染的核心药物,主要包括青霉素类、头孢菌素类、单环 β -内酰胺类、 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂、碳青霉烯类。然而,随着此类药物的广泛使用,产超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) 肠杆菌目细菌 (ESBL-producing *Enterobacteriales*, ESBL-E) 的检出率越来越高,导致临床耐药形势日益严峻,已成为全球公共卫生一大挑战。ESBL-E 普遍呈现多重耐药表型,在世界卫生组织 (WHO) 最新发布的《2024 年细菌类重点病原体目录》中,ESBL-E 被列为“关键优先组”病原体,且排名升至第 2 位^[1]。

根据全国细菌耐药监测网 (China Antimicrobial Resistance Surveillance System, CARSS; <https://www.carss.cn/>) 2021—2024 年监测数据,产 ESBL 仍是我国革兰阴性菌最主要的耐药机制,有效治疗和防控 ESBL-E 感染,不仅能够降低其发病率和相关病死率,对改善革兰阴性菌耐药环境亦可起到积极作用,同时也能间接遏制耐碳青霉烯类菌 (carbapenem-resistant organism, CRO) 的传播与流行。ESBL 不仅可通过质粒介导在菌种间水平传播,还能通过基因捕获、整合或突变获得其他耐药基因,导致 ESBL-E 呈现多重耐药表型。除对 β -内酰胺类抗生素耐药外,ESBL-E 还可对其他多种抗菌药物(氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类、四环素类、硝基呋喃类)产生交叉耐药。监测数据显示,我国检出的 CRO 菌株中,多数菌株同时携带 ESBL 基因。因此,加强 ESBL-E 的防控是遏制 CRO 传播的基础。通过“关口前移”这一策略,可解决我国革兰阴性菌耐药的两大难题(即产 ESBL 和碳青霉烯酶),助力遏制病原微生物耐药国家行动计划的实施。

本共识在 2014 版基础上,更新了 ESBL-E 的流行病学特征、实验室检测方法、不同感染类型和部位

(包括血流感染、颅内感染、呼吸系统及胸腔纵隔感染、腹腔感染、泌尿系统感染)的临床治疗以及感染管理等方面内容,尤其新增了针对特殊人群(包括中性粒细胞缺乏伴发热患者、急诊患者及儿童患者)的诊断与治疗策略,以期为临床医生提供可借鉴的指导意见。

1 共识制订方法

本共识专家组由感染病学、呼吸与危重症医学、急诊医学、血液病学、儿科学、医学检验微生物学和医院感染管理等多学科领域专家组成。编写组于 2024 年 4 月组建并召开编写会议,拟定共识关键问题和提纲。中文检索词包括“超广谱 β -内酰胺酶”“产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌目细菌”“抗菌药物”“目标治疗”“分层治疗”“专家共识”;英文检索词包括“ESBLs”“ESBLs-producing *Enterobacteriales*”“antimicrobial agents”“targeted therapy”“stratified treatment”“expert consensus”;在 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据知识服务平台、维普网检索相关报道及文献,检索时限为数据库建库至 2024 年 12 月。排除标准:(1)重复发表的文献;(2)非中、英文文献;(3)无法获取全文。通过初步检索,共获取相关文献 80 篇,根据纳入和排除标准,最终纳入文献 49 篇。

本共识证据等级和推荐强度参考 2001 年牛津循证医学中心的推荐强度和证据等级分类(见表 1),结合我国 ESBL-E 感染的流行病学特征及临床经验,经多次讨论和反复修订,形成共识草案及 10 条推荐意见。2025 年 4 月,通过德尔菲法向 57 名相关学科专家组成的编审专家组征求意见,57 名专家均对推荐意见进行了评分。计算每条推荐意见的平均分,1~4 分为“不推荐”,5~7 分为“弱推荐”,8~10 分为“强推荐”。共收到 10 条专家意见,编写组逐条讨论、确认和修订,结合推荐意见评分,经修订后形成共识终稿。

表 1 2001 年牛津循证医学中心推荐强度和证据等级分类

Table 1 Classification of recommended strength and evidence level by Oxford centre for evidence-based medicine in 2001

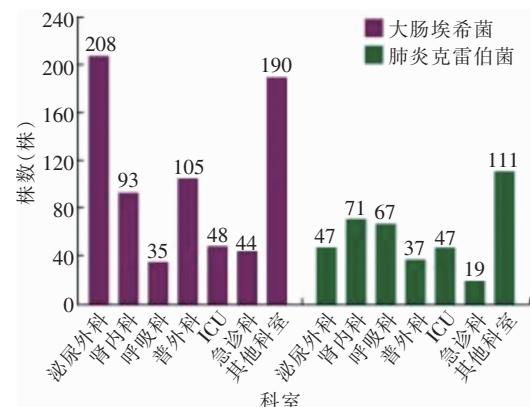
推荐强度	证据等级	证据描述
A	1a	同质随机对照试验的系统评价
	1b	单项随机对照试验
	1c	“全或无”证据(治疗前所有患者死亡,治疗后部分患者存活;或治疗前部分患者死亡,治疗后无患者死亡)
B	2a	同质队列研究的系统评价
	2b	单项队列研究(包括低质量随机对照试验,如随访率<80%)
	2c	结果研究,生态学研究
	3a	同质病例对照研究的系统评价
	3b	单项病例对照研究
C	4	病例报道(低质量队列研究)
D	5	基于未经验证的专家意见或评论

2 ESBL-E 流行病学特征

肠杆菌目细菌可导致临床多种感染性疾病,第三代头孢菌素是治疗这些感染的重要抗菌药物,然而,产 ESBL 已成为该菌群对第三代头孢菌素类耐药的主要机制^[2]。流行病学研究^[3]显示,大部分革兰阴性菌可携带 ESBL 编码基因,尤以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、产酸克雷伯菌和奇异变形杆菌最为常见。鉴于美国临床实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI)已取消 ESBL 的常规检测要求,目前临床中多通过头孢曲松或头孢噻肟(ESBL 的最佳水解底物)的耐药率间接评估 ESBL 阳性率^[4]。该耐药机制自 20 世纪 80 年代首次报道以来,已呈现全球广泛流行趋势,整体检出率上升且存在地区差异^[3,5]。SENTRY 监测数据显示,ESBL-E 的检出率从 1997—2000 年的 10.3% 显著攀升至 2013—2016 年的 24.0%,区域分布显示拉丁美洲增幅最大(22.4%),其次是亚太地区(17.6%)、欧洲(16.2%)及美国(10.9%)^[5]。SMART(Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends)全球监测数据进一步表明,2015—2019 年间亚洲地区(中国除外)产 ESBL 大肠埃希菌的检出率已突破 50%^[6],提示该耐药现象在特定区域的严峻态势。

bial Surveillance Network, CHINET) 最新结果显示,肠杆菌目细菌对头孢噻肟的耐药率存在显著种间差异:大肠埃希菌(52.9%)>肺炎克雷伯菌(41.8%)>奇异变形杆菌(38.6%)。2023 年 CARSS 最新数据显示,大肠埃希菌与肺炎克雷伯菌对第三代头孢菌素的耐药率分别为 48.9% 和 27.7%,较既往数据均呈下降趋势。值得注意的是,近年来儿童群体中产 ESBL 沙门氏菌的检出率较高,且呈上升趋势。CHINET 监测数据显示,儿童群体中产 ESBL 沙门氏菌(伤寒和副伤寒 A~C 血清型除外)对头孢曲松的耐药率从 2015 年的 15.8% 攀升至 2021 年的 23.1%^[7],提示儿科抗感染治疗面临挑战。

ESBL-E 的分布具有明显的病房特异性。一项中国地区的 5 年回顾性研究($n=4\,928$,含大肠埃希菌 2 154 株、肺炎克雷伯菌 2 774 株)显示,产 ESBL 大肠埃希菌为 723 株,产 ESBL 肺炎克雷伯菌为 399 株。其中两种细菌产 ESBL 的检出率在不同病房来源的标本中存在显著差异($P<0.05$),详见图 1。



注:ICU 为重症监护病房。

图 1 不同病房来源的标本中 ESBL-E 菌株分布情况^[8]

Figure 1 Distribution of ESBL-E isolates from different hospital ward specimens^[8]

目前已鉴定的 ESBL 酶型主要包括以下类别:

(1) 主要流行型别: CTX-M(>200 余种)、SHV(>40 余种)、TEM(>80 余种) 和 OXA;(2) 少见型别: GES、PER、SFO、VEB、TLA 等^[9]。其流行谱系具有一定的时代演变特征,20 世纪以 TEM 型和 SHV 型为主,而 21 世纪以来 CTX-M 型成为主要流行型别^[9,10]。全球监测^[11]数据显示,CTX-M 在大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌中的检出率分别高达 87.4% 和 86.7%。目前,CTX-M 的亚型分布具有以下特点:(1) 在全球范围内主要以 CTX-M-15 最为常见,其

次是 CTX-M-14,但近年来 CTX-M-27、CTX-M-55 逐渐成为新兴亚型^[9,11-12]。(2)存在地域差异,美国以 CTX-M-15 为主^[13],而我国以 CTX-M-14 为主,CTX-M-15 次之^[14]。ESBL-E 的全球广泛流行与以下机制密切相关:首先,其编码基因主要位于质粒,便于水平转移;其次,其可通过高危克隆传播,包括携带 *bla*_{CTX-M-15} 的 ST131、ST410 型大肠埃希菌和携带 *bla*_{CTX-M-15} 的 ST147、ST307、ST395 型肺炎克雷伯菌等。此类传播特性对临床感染防控构成严峻挑战,需引起高度重视^[9,15]。

CTX-M 型 ESBL 对不同 β -内酰胺类药物的水解活性存在亚型差异,如 CTX-M-14、CTX-M-3 及 CTX-M-65 对头孢噻肟和头孢曲松的水解能力优于头孢他啶;CTX-M-15、CTX-M-27、CTX-M-55 及 CTX-M-64 则对头孢他啶表现出更强的水解活性。CTX-M-190 甚至对 β -内酰胺酶抑制剂(他唑巴坦和舒巴坦)具有耐受性^[16]。研究发现,肺炎克雷伯菌可通过两种途径(一是质粒重组与染色体整合提供额外的启动子,二是 *bla*_{SHV-12} 基因串联拷贝数增加)使 *bla*_{SHV-12} 基因表达水平上调,导致其对新型复方制剂(头孢他啶/阿维巴坦)耐药。携带 ESBL 基因的菌株常合并 AmpC 酶或碳青霉烯酶共表达、外膜蛋白(outer membrane proteins, OMPs)缺失,从而形成多重耐药表型,导致临床治疗难度升级^[17]。

3 ESBL-E 实验室检测

3.1 检测方法 ESBL 的实验室检测方法主要包括表型检测和基因检测。(1)表型检测:标准方法常采用 CLSI 和欧洲抗菌药物敏感性试验委员会(European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST)推荐的酶抑制剂增强试验(如纸片扩散法、E-test 法和肉汤微量稀释法),辅助方法包括生物化学比色法、免疫层析技术以及基质辅助激光解吸飞行时间质谱仪(matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)分析;(2)基因型检测:包括聚合酶链式反应(PCR)、DNA 微阵列技术、全基因组测序等,需结合基因突变位点分析以确认 ESBL 产生的可能性。

3.2 检测实施建议 对于有条件的实验室,建议对 ESBL 进行检测并报告。对于经确证的 ESBL 阳性菌株(ESBL-E),应报告该菌株对所有青霉素类、头孢菌素类和氨曲南耐药。虽然体外药敏试验显示,

ESBL-E 对部分头孢菌素类及氨曲南敏感,但其临床疗效目前尚缺乏足够的临床证据,需结合最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)及病情严重程度综合评估。为加强感染治疗与防控,建议在药敏试验报告中对 ESBL 阳性菌株进行备注说明。

4 ESBL-E 感染的治疗

4.1 ESBL-E 感染的危险因素 包括(1)医疗环境暴露:包括反复住院、血液透析、门诊伤口/导管护理等医疗机构接触史,以及宿主易感性[如年龄 $\geqslant 65$ 岁、合并基础疾病(糖尿病、免疫功能低下)];(2)细菌定植情况:既往定植/感染史(过去 6 个月内曾有 ESBL-E 感染或定植),以及持续定植高危群体(免疫功能低下者);(3)抗菌药物选择压力:主要指长期(超过 7~14 d)或频繁使用(数月内多次用药)广谱抗菌药物(特别是头孢菌素和喹诺酮类药物)治疗;(4)侵入性操作与解剖异常:侵入性操作如留置中心静脉导管、机械通气等,解剖异常包括泌尿系统/胆道梗阻等。

4.2 病情严重程度评估 在制订抗感染治疗方案时,患者病情严重程度是关键决策因素之一。然而,目前临床对重症感染的界定尚未完全统一。以下标准可作为重症感染诊断的参考:(1)由感染引起的脓毒症和脓毒性休克可视为重症感染,即发生机体对感染反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍(脓毒症),或在脓毒症基础上合并严重的循环、细胞和代谢异常(脓毒症休克)。按照脓毒症 3.0 定义,感染后序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分快速增加 $\geqslant 2$ 分可诊断为脓毒症,快速 SOFA 评分(quick SOFA, qSOFA) $\geqslant 2$ 分为疑似脓毒症;脓毒症患者经充分容量复苏后仍存在持续性低血压,需缩血管药物维持平均动脉压 $\geqslant 65$ mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)且血乳酸水平 >2 mmol/L,诊断为脓毒症休克。对于儿童患者,则采用菲尼克斯脓毒症评分(Phoenix sepsis score, PSS),感染合并 PSS $\geqslant 2$ 分可诊断为脓毒症;脓毒症合并心血管功能障碍(PSS $\geqslant 2$ 分及心血管系统功能评分 $\geqslant 1$ 分),可诊断为脓毒症休克。(2)特殊部位感染如中枢神经系统感染、血流感染常按重症感染标准处置。(3)免疫功能低下患者(如中性粒细胞缺乏),合并感染时极易进展为重症感染,需引起高度重视。

4.3 治疗药物

推荐意见 1

对于 ESBL-E 的治疗,应综合感染部位、感染严重程度、药物的组织浓集性、药物剂型、药效学(pharmacodynamics, PD)和药代动力学[(pharmacokinetics, PK);时间依赖性还是浓度依赖性]、药物毒性、耐药性、患者免疫状态等情况,综合选择适宜的抗菌药物治疗。[证据等级:2a;推荐强度:B]

推荐意见 2

轻中度感染,推荐应用 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂、头霉素类、氧头孢烯类治疗体外敏感菌;重症感染或血流感染,推荐应用碳青霉烯类药物;CRO 可考虑应用多黏菌素治疗。
[证据等级:1b;推荐强度:A]

针对 ESBL-E 感染的抗菌药物选择需综合考虑患者感染的严重程度、病原菌体外药敏试验结果及药物特性。

4.3.1 碳青霉烯类 碳青霉烯类是治疗 ESBL-E 感染的首选药物,尤其适用于重症感染、血流感染及中枢神经系统感染。美罗培南因其较低的耐药诱导特性及良好的血脑屏障穿透能力,可优先选用,必要时可调整剂量或延长输注时间。品种主要包括美罗培南、亚胺培南、比阿培南和厄他培南等。

4.3.2 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂 产 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对不同的复方制剂敏感性存在较大差异,对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦和替卡西林/克拉维酸的敏感率低。对于敏感菌株所致下尿路感染,部分患者可口服阿莫西林/克拉维酸。头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦对部分 ESBL-E 菌株有效(敏感率 60%~80%),主要适用于轻中度感染,同时应优化给药方案(如增加剂量与次数、延长输注时间)。新型 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如亚胺培南/瑞来巴坦、美罗培南/韦博巴坦、头孢他啶/阿维巴坦等,对 ESBL-E 有抗菌活性,但不推荐临床常规用于 ESBL-E 感染的治疗。

4.3.3 头霉素类 头霉素类药物对 ESBL 稳定。对产 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌保持较好的体外抗菌活性,但临床耐药率显著高于碳青霉烯类(如美罗培南、亚胺培南等)、 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂(头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦)。头霉素类推荐用于治疗 ESBL-E 所致的轻中度感

染,尤其适合 ESBL-E 感染的降阶梯治疗。常用药物包括头孢西丁、头孢美唑、头孢米诺和头孢替坦。

4.3.4 氧头孢烯类 氧头孢烯类药物对 ESBL 稳定。体外药敏试验显示,该类药物对产 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌表现出较高敏感性。其体内抗菌活性低于碳青霉烯类及 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂。目前,临床用于治疗 ESBL-E 感染的循证医学证据有限,主要推荐用于以下两种情况:(1)ESBL-E 所致轻度感染;(2)ESBL-E 感染的降阶梯治疗。需注意的是,使用时应严格参照体外药敏试验结果,并密切监测临床疗效。常用药物包括拉氧头孢和氟氧头孢。

4.3.5 氟喹诺酮类 除西他沙星外,ESBL-E 对氟喹诺酮类普遍耐药。2024 年 CHINET 监测数据显示,产 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对环丙沙星的耐药率达 70% 以上。因此该类药物不适用于 ESBL-E 的经验治疗。如体外药敏试验显示敏感,可用于 ESBL-E 泌尿系统感染的治疗。国内针对尿路感染的Ⅲ期临床试验结果显示,西他沙星的临床疗效和微生物清除率均略高于左氧氟沙星^[18]。

4.3.6 青霉烯类 青霉烯类是一类非典型 β -内酰胺类抗生素,具有广谱抗菌活性,对 β -内酰胺酶稳定,对 ESBL-E 有较强抗菌活性。代表药物为法罗培南(口服),可用于呼吸系统感染、泌尿系统感染、妇科感染、皮肤软组织感染等。

4.3.7 氨基糖苷类 虽然 ESBL-E 常携带氨基糖苷类耐药基因[如 *aac(6')*-Ib、*armA*],但实际总体耐药率约为 10%,尤其是阿米卡星和异帕米星仍保持较高敏感率。单独使用氨基糖苷类治疗 ESBL-E 所致感染时,存在疗效欠佳、耐药风险高、耳毒性与肾毒性较显著,以及组织渗透性差等局限性,因此不推荐单独使用,应与其他抗菌药物联用,使用时需谨慎评估利弊。

4.3.8 多黏菌素类 ESBL-E 合并 OMPs 缺失时,可能发展为碳青霉烯类耐药菌株,此时可考虑选用多黏菌素类药物治疗。临床常用的多黏菌素类药物包括硫酸多黏菌素 B、硫酸多黏菌素 E 和多黏菌素甲磺酸钠。然而,由于该类药物具有肾毒性和神经毒性等不良反应,并存在明显的异质性耐药现象,一般用于碳青霉烯类耐药菌株所致感染的治疗。虽然体外药敏试验显示,多黏菌素对产 ESBL-E 菌株具有较高敏感性,但考虑到其不良反应和耐药风险,尚不推荐临床常规用于治疗 ESBL-E 感染。

4.3.9 新四环素类 体外药敏试验显示,替加环素和依拉环素对 ESBL-E 的抗菌活性较强,而奥玛环

素相对较弱。替加环素对于治疗 ESBL-E 所致感染(尤其是腹腔感染)有效,但因常规剂量给药时血药浓度低,尿液中药物排泄率低,不推荐用于 ESBL-E 引起的血流感染和泌尿系统感染,其他适应证的临床数据有限。依拉环素目前仅被批准用于复杂性腹腔感染,对 ESBL-E 的抗菌活性优于替加环素,其他感染类型的疗效有待更多临床研究证实。该类药物更多用于 CRO 感染(铜绿假单胞菌除外)。

4.3.10 磷霉素 体外药敏试验显示,磷霉素对产 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌具有较强的抗菌活性。基于药代动力学 PK/PD 特性,其尿药浓度较高,因此临床主要推荐口服磷霉素氨丁三醇用于下尿路感染的治疗。对于其他部位 ESBL-E 感染,虽然静脉使用磷霉素也有一定疗效,但通常不作为首选治疗方案,仅在特定情况下考虑使用。

4.3.11 呋喃妥因 体外药敏试验显示,呋喃妥因对产 ESBL 大肠埃希菌具有较强的抗菌活性。基于 PK/PD 特性,其仅在尿液中可达有效治疗浓度,故临床仅适用于:(1)下尿路感染的治疗;(2)序贯治疗或维持治疗;(3)反复尿路感染的预防。

4.4 治疗原则 在制订 ESBL-E 感染治疗方案时,应采取系统化、个体化的综合管理策略。首先,必须规范标本采集及病原学检测,为精准治疗提供依据。其次,根据肠杆菌目细菌耐药性、感染部位及病情严重程度、患者个体化特征(病理和生理状况)及抗菌药物作用特点等多维度实施分级治疗。主要原则如下:(1)早期进行规范病原学检测,明确 ESBL-E 类型及感染诊断。(2)经验治疗需结合当地 ESBL-E 流行情况、感染来源及危险因素,评估感染风险后选择合适药物。(3)根据 ESBL-E 感染严重程度选择用药。重症感染、中枢神经系统感染、血流感染、免疫功能低下患者感染首选碳青霉烯类药物;轻中度感染(包括肝脓肿、腹膜炎、泌尿系统感染)首选头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头霉素类及氧头孢烯类药物,若疗效欠佳可升级为碳青霉烯类药物治疗;此外,新型 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂(如头孢洛生/他唑巴坦)推荐用于 ESBL-E 感染的治疗,亚胺培南/瑞来巴坦、美罗培南/韦博巴坦在合并产碳青霉烯酶菌株感染时可考虑使用^[19]。

抗菌药物个体化治疗方案制订原则:(1)PK/PD 核心原则,包括使用剂量、给药间期及疗程等。当选用头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦时,需适当增加给药剂量及给药次数。(2)特殊人群[包括低蛋白血症、脏器功能不全、连续性肾脏替代治疗、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗者]需调整剂量,必要时监测血药浓度。治疗过程中应定期评估临床疗效和安全性指标,及时调整给药方案。

tion, ECMO)治疗者]需调整剂量,必要时监测血药浓度。治疗过程中应定期评估临床疗效和安全性指标,及时调整给药方案。

5 ESBL-E 各系统感染诊断和治疗

5.1 血流感染

推荐意见 3

针对血流感染,具有 ESBL-E 感染高危因素的患者,经验治疗推荐选择碳青霉烯类药物;一旦病原学明确,应尽快转为降阶梯治疗;无论何种来源的感染,发现并控制原发感染灶是关键环节。[证据等级:1b; 推荐强度:A]

血流感染是指患者出现全身感染症状(如发热、寒战、低血压等)且血培养呈阳性,根据感染源可分为原发血流感染(无明确感染灶)和继发血流感染(由其他部位感染播散至血液)^[20]。患者病情严重、急慢性营养不良、留置导尿管、头孢菌素类及喹诺酮类抗菌药物暴露史等均为血流感染的危险因素。

5.1.1 流行病学特征 肠杆菌目细菌是血流感染最常见致病菌。其中,产 ESBL 大肠埃希菌最常见,但产 ESBL 肺炎克雷伯菌所致血流感染预后更差。社区获得性血流感染 (community-acquired bloodstream infection, CA-BSI): 多由社区感染(如尿路感染、肺炎等)引起,病原体以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为主。医院获得性血流感染 (healthcare-associated bloodstream infection, HA-BSI) 多与医疗操作相关(如导管置入、手术等),病原体种类往往更为复杂,多重耐药菌的感染风险显著增加。

5.1.2 治疗策略 (1)感染源控制:感染源明确的血流感染应积极处理原发感染灶,如导管相关血流感染 (central line-associated bloodstream infection, CLABSI) 应尽早拔除导管,以减少细菌负荷和感染复发风险。(2)经验性治疗:血流感染与患者不良预后密切相关,尤其是未能及时进行抗菌药物治疗和感染灶控制的情况下,患者病死率将明显升高。因此,ESBL-E 所致血流感染患者应在进行病原微生物检测并明确感染源的同时,尽早启动有效治疗。基于我国流行病学特征,碳青霉烯类药物仍是血流感染经验性治疗的优选药物。目前循证医学证据尚不足以支持经验性联合方案用于 ESBL-E 所致血流感染的治疗^[21]。(3)目标治疗:在明确血流感染的来源和病原体后,基于患者的病原学特点、耐药性及病情严重程度,制定个体化的治疗方案,建议在经验

性治疗基础上尽早转为目标性治疗,以减少细菌耐

药性的发生。ESBL-E 感染治疗药物选择详见表 2。

表 2 ESBL-E 感染治疗药物推荐表

Table 2 Recommended antimicrobial agents for treatment of ESBL-E infections

感染类型	非危重患者	危重患者	备注
血流感染	单药治疗: • β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如头孢洛生/他唑巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等	单药治疗: • 碳青霉烯类药物,如美罗培南、亚胺培南、厄他培南等 • 怀疑合并产碳青霉烯酶菌株感染时可考虑使用头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南/瑞来巴坦、美罗培南/韦博巴坦等 • 同时伴有铜绿假单胞菌感染风险的患者,建议选择一种具有抗假单胞菌活性的新型碳青霉烯类/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,如亚胺培南/瑞来巴坦,或具有良好抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如头孢洛生/他唑巴坦	-
颅内感染	-	单药或联合治疗: • 美罗培南或美罗培南/韦博巴坦、头孢他啶/阿维巴坦(对 ESBL-E 有抗菌活性,但不建议临床常规用于 ESBL-E 感染的治疗),或易透过血-脑脊液屏障的 β -内酰胺类抗生素,如头孢吡肟、头孢他啶等,联合氨基糖苷类	• 首选美罗培南 • 婴儿和儿童细菌性脑膜炎可选用头孢吡肟
呼吸系统及胸腔纵隔感染	单药治疗: • β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如哌拉西林/他唑巴坦、头孢洛生/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦等,或厄他培南、敏感头霉素类、氧头孢烯类或喹诺酮类药物 • 同时伴有铜绿假单胞菌感染风险的患者,建议选择具有良好抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如头孢洛生/他唑巴坦	单药治疗: • 美罗培南、亚胺培南等 • 怀疑合并产碳青霉烯酶菌株感染时,可考虑使用亚胺培南/瑞来巴坦、美罗培南/韦博巴坦、头孢他啶/阿维巴坦 • 同时伴有铜绿假单胞菌感染风险的患者,建议选择一种具有抗假单胞菌活性的新型碳青霉烯类/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,如亚胺培南/瑞来巴坦,或具有良好抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如头孢洛生/他唑巴坦	• VAP、重症 HAP、重症 CAP、重症胸腔感染、纵隔感染建议首选碳青霉烯类药物 • 胸腔感染不宜用氨基糖苷类药物,必要时覆盖金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌 • 纵隔感染,必要时联合抗革兰阳性球菌药物和/或抗厌氧菌药物 • 碳青霉烯类耐药菌株感染的 VAP/HAP 患者或结构性肺疾病(如慢性阻塞性肺疾病)继发急性肺部感染患者,若致病菌对多黏菌素敏感且静脉使用多黏菌素或其他抗菌药物疗效欠佳时,可考虑在全身抗菌治疗基础上联合雾化吸入多黏菌素治疗 ^[22]
腹腔感染	单药或联合治疗: • β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如哌拉西林/他唑巴坦、头孢洛生/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦,联合硝基咪唑类药物(如甲硝唑)进行治疗或厄他培南、替加环素、依拉环素等	单药治疗: • 美罗培南、亚胺培南等	• 非重症可选用 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂并覆盖厌氧菌 • 重症或疗效不佳可选择碳青霉烯类药物或含替加环素的联合用药方案
泌尿系统感染	急性单纯性下尿路感染 - 单药治疗: • 呋喃妥因、磷霉素氨丁三醇、法罗培南、西他沙星等口服 上尿路感染 - 单药治疗: • β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂静脉治疗,如头孢洛生/他唑巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、头霉素类或氧头孢烯类等	单药治疗: • 美罗培南、亚胺培南等	• 急性单纯性下尿路感染以口服抗菌药物为主 • 上尿路感染以静脉药物为主 • 尿源性脓毒症可选择碳青霉烯类药物,病情稳定后酌情降阶梯治疗
中性粒细胞缺乏伴发热	单药治疗: • β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如头孢洛生/他唑巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦 • 同时伴有铜绿假单胞菌感染风险的患者,建议选择具有良好抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如头孢洛生/他唑巴坦	单药治疗: • 美罗培南、亚胺培南等 • 怀疑合并产碳青霉烯酶菌株感染时,可考虑使用头孢他啶/阿维巴坦、亚胺培南/瑞来巴坦、美罗培南/韦博巴坦 • 同时伴有铜绿假单胞菌感染风险的患者,建议选择一种具有抗假单胞菌活性的新型碳青霉烯类/ β -内酰胺酶抑制剂复方制剂,如亚胺培南/瑞来巴坦,或具有良好抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂,如头孢洛生/他唑巴坦	进行危险度分层:高危患者推荐选择碳青霉烯类药物或抗假单胞菌 β -内酰胺类单药治疗;若应用哌拉西林/他唑巴坦,推荐采用合适剂量并延长输注时间
急诊 ESBL-E 感染	单药治疗: • β -内酰胺类/酶抑制剂复合制剂,如哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、厄他培南、敏感喹诺酮类或氨基糖苷类 (泌尿系统感染)	单药治疗: • 美罗培南、亚胺培南等	绝大多数急诊感染患者仅需单药治疗,但需根据患者危重程度和治疗反应及时调整用药;严重感染患者可联合用药
儿科 ESBL-E 感染	单药治疗: • 有儿童适应证的药物,如头孢洛生/他唑巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、厄他培南,或无儿童适应证但安全性较好的药物,如法罗培南等	单药治疗: • 美罗培南、亚胺培南等	抗菌药物对儿童药代动力学影响显著,建议按照说明书用药;超说明书用药应慎重

注:VAP 为呼吸机相关肺炎;HAP 为医院获得性肺炎;CAP 为社区获得性肺炎。- 表示无相应内容。

5.2 颅内感染

推荐意见 4

对于中枢神经系统感染,为使药物达到感染部位且产生持续有效的杀菌浓度,避免药物不良反应并降低感染复发率,应选用可透过血脑屏障的抗菌药物并静脉给药,推荐首选美罗培南,必要时可联合用药,疗程至少 3 周。

[证据等级:2a; 推荐强度:B]

颅内感染通常指中枢神经系统感染,是各类致病微生物(包括细菌、病毒、真菌及寄生虫等)侵入脑实质、脑膜或脑血管所引起的炎症性或非炎症性病变。根据病原学可分为细菌性感染(如化脓性脑膜炎)、病毒性感染(如单纯疱疹病毒性脑炎)、真菌性感染(如隐球菌性脑膜炎)及寄生虫感染(如脑囊虫病)等。在细菌性感染中,医院获得性革兰阴性菌脑膜炎尤为危重,其病情进展迅速,病死率为 35%~50%^[23],属于严重的医院感染,推荐进行分子检测(如多重 PCR)以提高检出率。

5.2.1 流行病学特征 近年研究显示,脑脊液中产 ESBL 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率分别为 33.3% 和 41.9%^[24-25]; 神经外科术后常见的革兰阴性菌为肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和阴沟肠杆菌等,其中 ESBL-E 占 37.8%^[26]。2016—2018 年儿童脑膜炎监测数据显示,产 ESBL 大肠埃希菌检出率为 44.4%~49.2%,产 ESBL 肺炎克雷伯菌为 74.3%^[27]。

5.2.2 治疗策略 由于预后较差,一旦考虑患者颅内感染时,应尽早启动经验性抗感染治疗。首先评估患者是否具有以下危险因素:年龄≥65 岁、女性、医疗保健相关感染史、肝硬化、患有阻塞性尿路疾病、抗菌药物(尤其是第三代头孢菌素类和喹诺酮类)使用史及医疗机构入住史。需基于 PK/PD 原则选择易透过血脑屏障的抗菌药物全身给药。局部给药(鞘内及脑室内给药)仅为特殊状况下(如药物脑膜通透性较差)全身治疗的补充,应避免常规使用。治疗药物选择详见表 2。基于血脑屏障对抗菌药物的影响,可参考表 3 予以选择。目标治疗首选碳青霉烯类药物,第四代头孢菌素类药物如头孢吡肟可用于婴儿和儿童细菌性脑膜炎的治疗。

表 3 ESBL-E 感染治疗药物的脑脊液/血药浓度

Table 3 The cerebrospinal fluid/plasma drug concentration ratios for antimicrobial agents used in the treatment of ESBL-E

脑脊液/血药浓度	抗菌药物
脑脊液/血药浓度(%)	5~50 氨基西林、替卡西林、哌拉西林、头孢吡肟、头孢他啶、氨基糖苷类、阿莫西林、美罗培南、帕尼培南、左氧氟沙星、右氧氟沙星、环丙沙星
<5	头孢西丁

脑脊液药物浓度
微量或不可测
多黏菌素^b

注:a 表示易致惊厥等不良反应,慎用于中枢神经系统感染;b 表示可鞘内注射。

5.3 呼吸系统及胸腔纵隔感染

推荐意见 5

呼吸系统感染:社区获得性肺炎、医院获得性肺炎患者应根据感染程度(重症与非重症)合理选择抗菌药物;呼吸机相关肺炎参照重症感染用药原则,推荐首选碳青霉烯类药物;胸腔感染推荐选择具有抗假单胞菌活性的药物;纵隔感染根据临床情况,必要时联合应用覆盖革兰阳性球菌及厌氧菌的药物。[证据等级:2a; 推荐强度:B]

呼吸系统及胸腔纵隔感染主要包括社区获得性肺炎 (community-acquired pneumonia, CAP)、医院获得性肺炎 (healthcare-associated pneumonia, HAP)/呼吸机相关肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)、社区获得性胸腔感染、医院获得性胸腔感染及纵隔炎。

5.3.1 流行病学特征 肠杆菌目细菌是导致 HAP/VAP 的常见病原体。中国医院感染抗菌药物耐药监测 (China antimicrobial resistance surveillance of healthcare-associated infection) 数据显示,分离自 HAP 和 VAP 的肺炎克雷伯菌中 ESBL-E 占比分别为 32.4% 和 47.4%; 大肠埃希菌中 ESBL-E 占比更高,分别为 57.3% 和 64.7%^[28]。

在 CAP 中,肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等肠杆菌目细菌感染主要见于年龄≥65 岁或有基础疾病

(如充血性心力衰竭、心脑血管疾病、慢性呼吸系统疾病、肾衰竭、糖尿病等)的住院患者。胸腔感染 ESBL-E 的流行病学数据较少。

5.3.2 治疗策略

5.3.2.1 经验性治疗 应考虑是否需要覆盖以肺炎克雷伯菌为代表的 ESBL-E。从两个层次分析:(1)根据感染部位、患者基础情况及相关流行病学研究结果评估肠杆菌目细菌感染的风险,如年龄 $\geqslant 65$ 岁的老年 CAP 患者、有基础疾病的住院 CAP 患者、HAP/VAP 患者、医院获得性胸腔感染患者、有严重基础疾病或继发于心胸外科手术的纵隔炎患者。(2)存在 ESBL-E 感染的危险因素,如 ESBL-E 定植或感染史、近期接受第三代头孢菌素类治疗、反复或长期住院史、体内留置医疗器械(包括血管导管)、肾脏替代治疗史。对于肠杆菌目细菌感染可能性较大且存在上述危险因素的患者,建议在起始经验性抗感染治疗中覆盖 ESBL-E。

5.3.2.2 目标治疗 对于病原学确诊 ESBL-E 感染者,建议根据感染类型、病情严重程度及致病菌体外药敏结果选择抗感染药物。

(1)呼吸系统感染:非重症 HAP、CAP 及胸腔感染可根据体外药敏试验结果选择敏感的 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂、头霉素类或氧头孢烯类等抗菌药物进行治疗。VAP、重症 HAP、重症 CAP 建议首选碳青霉烯类药物。

(2)胸腔感染:经验性治疗需覆盖金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌,同时兼顾 ESBL-E。根据当地抗菌药物敏感性监测数据,选择对铜绿假单胞菌和 ESBL-E 均敏感的抗革兰阴性杆菌药物联合抗革兰阳性球菌药物。氨基糖苷类药物胸腔穿透性较差,且在酸性的感染性胸腔积液易失活,不宜用于胸腔感染的治疗。重症胸腔感染及纵隔感染建议首选碳青霉烯类药物。

(3)纵隔感染:必要时联合抗革兰阳性球菌药物/抗厌氧菌药物。在 β -内酰胺类抗生素中,应避免选择不含 β -内酰胺酶抑制剂的青霉素类或头孢菌素类药物,优先选择碳青霉烯类或 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂。治疗药物选择详见表 2。

治疗中动态评估疗效,若疗效不佳应及时调整为碳青霉烯类药物。对于胸腔及纵隔感染,在恰当抗感染治疗的同时,应积极引流并清除感染病灶^[29-30]。

5.4 腹腔感染

推荐意见 6

腹腔感染治疗核心是清除感染灶,在控制感染源基础上,应根据感染严重程度选择适宜的抗菌药物治疗。抗菌药物疗效不佳时可选择含替加环素或依拉环素的联合用药方案,并注意覆盖厌氧菌。[证据等级:2a; 推荐强度:B]

腹腔感染按发病场所分为社区获得性腹腔感染 (community-acquired intra-abdominal infection, CA-IAI)、医疗机构或医院获得性腹腔感染 (health-care-associated intra-abdominal infection, HA-IAI); 按严重程度分为轻中度腹腔感染 [急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) < 10 分] 和重度腹腔感染 (APACHE II 评分 $\geqslant 10$ 分、合并脓毒症或 III 级以上急性胃肠功能损伤)^[31]。

5.4.1 流行病学特征 按感染源部位及分类的不同,腹腔感染患者分离的病原微生物存在显著差异,肠杆菌目细菌是腹腔感染最主要的病原体,其中大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌检出率最高^[32]。值得注意的是,我国 ESBL-E 检出率显著高于欧美国家,可能与我国抗菌药物使用不规范、医院感染控制措施不足等因素相关。

5.4.2 治疗策略 感染源控制是治疗腹腔感染的核心。手术或介入治疗(如脓肿引流)清除感染源可显著提高治疗效果。对于重症腹腔感染患者,早期干预和控制感染源尤为重要。此外,腹腔感染常合并厌氧菌感染,使用同时覆盖 ESBL-E 和厌氧菌的抗菌药物效果更佳。治疗药物选择详见表 2。

轻中度腹腔感染: 疑诊或确诊 ESBL-E 时,可选用 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂(如哌拉西林/他唑巴坦、头孢洛生/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)联合硝基咪唑类药物(如甲硝唑),或厄他培南、替加环素、依拉环素等进行治疗,并覆盖厌氧菌。**重度腹腔感染:** 首选碳青霉烯类抗生素(如美罗培南、亚胺培南等),因其对 ESBL-E 及多重耐药菌具有广谱抗菌活性。疗效不佳时可选择含替加环素的联合用药方案。有效控制感染源后,推荐基于病原微生物学证据降阶梯治疗,并采用短疗程抗感染策略,以减少耐药及药物相关不良反应。

5.5 泌尿系统感染

推荐意见 7

根据泌尿系统感染的严重程度、复杂性及部位,选择抗菌药物种类和剂型。单纯性感染或下尿路感染,推荐磷霉素、呋喃妥因等药物口服治疗;上尿路感染、复杂性感染或重症感染,按需选择 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂、头霉素类、氧头孢烯类或碳青霉烯类且需静脉给药。
[证据等级:2a; 推荐强度:B]

泌尿系统感染根据感染部位分为上尿路感染和下尿路感染,同时依据是否存在危险因素分为复杂性尿路感染和非复杂性(单纯性)尿路感染。复杂性尿路感染是指患者存在宿主相关因素(如糖尿病或免疫抑制)或与尿路相关的特定解剖结构或功能异常(如尿路梗阻、逼尿肌功能障碍导致的膀胱排空不全等),上述因素会增加治疗难度,并影响感染的控制和根除^[33]。相比之下,非复杂性尿路感染通常发生于健康人群,无上述危险因素,且对抗菌药物治疗反应良好。

5.5.1 流行病学特征 2015—2021 年 CHINET 监测数据显示,泌尿系统感染的主要病原菌分布如下:大肠埃希菌仍居首位,其次为肺炎克雷伯菌和奇异变形杆菌。值得注意的是,这些菌株中产 ESBL 的比率较高,其中产 ESBL 大肠埃希菌的检出率为 53.2%,产 ESBL 肺炎克雷伯菌为 52.8%,产 ESBL 奇异变形杆菌为 37.0%^[34]。这一趋势提示我国泌尿系统感染中 ESBL-E 的流行处于严峻态势,给临床经验性抗感染治疗的选择带来挑战。

5.5.2 治疗策略 对于 ESBL-E 引起的尿路感染,治疗方案需根据感染部位及严重程度进行个体化选择。急性下尿路感染,推荐采用以呋喃妥因、磷霉素氨丁三醇、法罗培南、西他沙星等口服抗菌药物为主的治疗方案;对于上尿路感染推荐以静脉给药为主,可选择 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂(如头孢洛生/他唑巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦)、头霉素类(如头孢美唑、头孢米诺)、氧头孢烯类(如拉氧头孢)。对于尿源性脓毒症患者,初始治疗可选择碳青霉烯类药物(如厄他培南、亚胺培南、美罗培南),待病情稳定后,应根据体外药敏试验结果及时降阶梯治疗^[18,33]。必要时予以原发病灶的外

科处理(如解除尿路梗阻、引流感染灶)。治疗药物选择参见表 2。

6 ESBL-E 特殊人群治疗策略

6.1 中性粒细胞缺乏伴发热

推荐意见 8

根据中性粒细胞缺乏时间、合并症、肝肾功能、免疫状态等情况,将中性粒细胞缺乏伴发热患者进行危险分层:低危患者参照轻中度感染原则用药,高危患者参照重症感染原则用药。若排除脓毒症,可选用哌拉西林/他唑巴坦等药物单药治疗,推荐采用合适剂量并延长输注时间。
[证据等级:2a; 推荐强度:B]

中性粒细胞缺乏症是指外周血中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $< 0.5 \times 10^9 / L$, 或预计 48 h 内降至该水平以下;当 ANC $< 0.1 \times 10^9 / L$ 为严重中性粒细胞缺乏。中性粒细胞缺乏伴发热的诊断标准:单次口腔温度 $\geq 38.3^\circ C$ (对应腋温 $\geq 38.0^\circ C$), 或口腔温度 $\geq 38.0^\circ C$ (对应腋温 $\geq 37.7^\circ C$)持续 1 h 以上。需特别注意全身状况较差的患者,尤其是老年人感染时可无典型发热症状,甚至出现体温过低等非典型临床表现,需高度警惕。

6.1.1 流行病学特征 血液肿瘤合并中性粒细胞缺乏伴感染患者中,产 ESBL 大肠埃希菌和产 ESBL 肺炎克雷伯菌检出率较高,分别可达 50%~60% 和 40%~50%^[35-36]。

6.1.2 治疗策略 中性粒细胞缺乏伴发热患者的抗菌药物选择应严格遵循《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》危险分层策略,将患者分为高危和低危两种类型进行个体化治疗^[35]。低危患者定义为中性粒细胞减少持续时间 $\leq 7 d$, 无严重合并症且肝肾功能基本正常,此类患者可接受门诊或住院口服/静脉经验性抗感染治疗。若存在 ESBL-E 感染风险,首选 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂(哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦),或采用体外药敏试验结果敏感的头孢吡肟进行单药治疗。

高危患者定义标准如下(符合以下任一项即为高危患者):(1) 预计严重中性粒细胞计数减少($ANC < 0.1 \times 10^9 / L$)持续 $> 7 d$ 。(2) 存在合并症,

包括血流动力学不稳定、严重黏膜炎、显著消化道症状、新发神经精神症状、导管相关感染或新发肺部病变。(3)合并肝功能损伤[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)/天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)>5 倍正常值]或肾功能不全[肌酐清除率(creatinine clearance, CrCl)<30 mL/min]。(4)伴有免疫缺陷或正在接受靶向/免疫调节治疗。高危患者必须立即住院治疗,根据临床表现复杂程度进行个体化评估。因该类患者病原学证据获取难,初始治疗应结合当地耐药菌流行病学特征,予以合适和高效的广谱抗菌药物。

6.1.3 治疗药物选择

6.1.3.1 用药 药物种类:对于高危患者推荐选择碳青霉烯类药物(如亚胺培南、美罗培南)或抗假单胞菌 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂(如头孢洛生/他唑巴坦、哌拉西林/他唑巴坦)单药治疗,国内学者通常采用头孢哌酮/舒巴坦。哌拉西林/他唑巴坦可用于非重症 ESBL-E 感染患者(尤其排除严重脓毒症及感染性休克),强烈推荐采用合适剂量并延长输注时间。详见表 2。

6.1.3.2 疗程 欧洲白血病感染会议指南(European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL)(2011 版)及感染病学与肿瘤学工作组(Infectious Diseases Working Party, AGIHO)/德国血液病与肿瘤内科学会(German Society for Haematology and Medical Oncology, DGHO)(2017 版)指南推荐,对于不明原因粒细胞缺乏、发热且 ANC 持续 $<0.5 \times 10^9/L$ 者,抗菌药物应使用至退热后 7 d;对于退热 48 h、血流动力学稳定且感染症状体征缓解但仍 ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 者,可考虑停用抗菌药物治疗,但需密切监测 24~48 h,若再次发热应立即重启抗菌药物治疗。病原学确诊感染治疗需 ≥ 7 d,直至病原微生物清除、临床症状体征完全缓解且持续退热 ≥ 4 d,即使 ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 也可停药;临床确诊感染需根据特定病原微生物特性、感染部位、严重程度及治疗反应个体化制订治疗方案。

6.2 急诊患者

急诊患者由于病情复杂危重,常合并多种基础疾病和并发症,多系统受累常见。此类患者通常需接受有创抢救措施(如机械通气、各类导管置入、肾脏替代治疗等),导致其 ESBL-E 感染的发生率增高^[37]。

推荐意见 9

对于感染 ESBL-E 危险因素低、无脓毒症休克、无严重免疫抑制、无合并症或多种病原体混合感染的多数急诊患者,仅需根据感染部位选择单药治疗;仅重症感染时考虑联合用药方案,同时联合体外药敏试验以开展精准治疗。

[证据等级:2a; 推荐强度:B]

6.2.1 流行病学特征 急诊 ESBL-E 感染主要类型为泌尿道感染和血流感染,主要致病菌为大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌。其危险因素包括:老年患者(≥ 65 岁)、反复抗菌药物使用史、接受侵入性操作、长期入住医疗机构及免疫功能低下等^[37]。上述危险因素常共同作用,增加急诊患者 ESBL-E 感染风险。

6.2.2 治疗策略 准确评估急诊 ESBL-E 感染患者病情严重程度对临床决策具有重要意义,直接影响预后评估、治疗场所选择及抗菌药物使用策略。临床医生需综合考虑以下关键因素:病原菌耐药特征、感染严重程度分级及具体感染部位,据此制定个体化抗感染方案^[37]。

6.2.3 治疗药物选择 绝大多数急诊 ESBL-E 感染患者仅需单药治疗,适用于无脓毒症休克、仅局部感染、抗菌药物治疗后临床改善、无严重合并症及无其他病原体混合感染者。但需根据患者危重程度和治疗反应及时调整抗菌方案。对于少数 ESBL-E 重症感染(如并发脓毒症休克),推荐联合抗菌治疗方案:碳青霉烯类或 β -内酰胺类/酶抑制剂复方制剂联合喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌药物。该方案通过协同抗菌作用提高临床疗效,但需密切监测药物不良反应。治疗药物选择详见表 2。

6.3 儿科患者

推荐意见 10

治疗儿童 ESBL-E 感染,应充分考虑儿童年龄、生理功能和代谢水平的个体差异因素,严格按照说明书用药,保证疗效确切且用药安全;对于喹诺酮类、氨基糖苷类、四环素类等超说明书用药,仅在获益远大于风险的前提下谨慎使用。[证据等级:2a; 推荐强度:B]

儿童年龄跨度大,体液成分、器官功能及代谢水平随年龄增长呈非线性变化,与体重增长也无明确线性关系,因此需充分考虑其特点,如儿科特殊的PK/PD特征、有无儿童适应证等,选择合适的治疗药物。

6.3.1 流行病学特征 2022年中国儿童细菌耐药监测结果显示,儿童感染肠杆菌目细菌占比居前3位的分别为大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌和阴沟肠杆菌^[38]。其中产ESBL大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌占比分别为41.8%和42.3%。阴沟肠杆菌对头孢曲松耐药率为35.3%,对其他监测抗菌药物耐药率均低于30%。儿童ESBL-E感染多见于重症监护病房(ICU),其中肺炎克雷伯菌是VAP首位致病菌;大肠埃希菌则为新生儿化脓性脑膜脑炎和血流感染的主要病原菌^[39-40]。极低出生体重儿感染大肠埃希菌时,临床表现多不典型(发热或低体温、腹泻、拒乳、呼吸暂停等),病情进展迅速,甚至出现休克,早期合理应用抗菌药物是降低病死率的关键^[41-42]。对于诊断为化脓性脑膜脑炎或血流感染的新生儿,抗菌药物选择应考虑覆盖耐药大肠埃希菌。

2015—2021年CHINET耐药监测^[7]显示,儿童患者分离的ESBL-E中,大肠埃希菌、克雷伯菌属对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率分别为4.0%~6.8%、19.1%~29.3%;对碳青霉烯类耐药率分别为2.0%~3.4%、14.1%~22.6%。

6.3.2 治疗策略

6.3.2.1 根据PK/PD特征用药 在儿科患者中,PK/PD特征呈现显著的年龄依赖性变化,尤以早产儿、新生儿及婴儿期最为突出。新生儿特殊生理特征直接影响药物代谢过程:(1)消化系统方面,新生儿胃液pH值偏高伴胃排空延迟,增加了口服药物的生物利用度;(2)体液分布方面,新生儿体液总量和细胞外液占比较高,导致水溶性药物的表观分布容积增大,故药物初始剂量需要增大^[43]。同时,药物代谢和清除受肝肾功能发育水平及疾病本身影响。因此,儿童ESBL-E感染的抗菌药物应用需充分考虑年龄和个体差异,建议严格按照说明书用药;对于缺少儿童/新生儿人群PK/PD数据的药物,需动态监测血药浓度,根据疗程、疗效和脏器功能,动态调整抗菌药物使用剂量。

6.3.2.2 用药注意事项 以下抗菌药物因缺乏新生儿或儿童临床试验数据,可能存在不良反应,属于超说明书用药^[27]:(1)氟喹诺酮类药物,如诺氟沙星(氟哌酸)、左氧氟沙星等,动物试验提示其对幼鼠骨骼发育产生不良反应,可能影响儿童关节和软骨发育,18岁以下儿童属于超说明书用药;(2)氨基糖苷类药物,如庆大霉素、阿米卡星等,对儿童的不良反应包括耳毒性和肾毒性,说明书建议儿科慎用;(3)四环素类药物,如四环素、多西环素、替加环素等,8岁以下儿童无适应证。综上所述,临床医生需充分基于伦理和科学原则,权衡患儿获益与风险,遵循“无替代、有证据、非试验、获批准、有知情、可监控”等原则使用超说明书药物。

6.3.2.3 治疗药物选择 建议参考2023年国际指南中ESBL-E抗菌药物使用推荐及儿童/新生儿用药限制^[44],结合我国肠杆菌耐药现状和药物可及性选择药物^[45]。在实际临床工作中,多选用临床广泛应用的β-内酰胺类/酶抑制剂复方制剂或碳青霉烯类药物进行经验性治疗。此外,头孢洛生/他唑巴坦已获批用于出生后儿童复杂性腹腔内感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI)和复杂性尿路感染(complicated urinary tract infection, cUTI)^[46]。总之,选择抗菌药物治疗儿童/新生儿ESBL-E感染需进行全面个体化评估,重点考虑以下关键因素:(1)感染特征(部位、病原菌及严重程度);(2)患儿发育特点(各年龄段特有的生理特征和PK/PD参数);(3)流行病学数据(本地病原菌分布及耐药谱);(4)用药史(近期抗菌药物暴露情况);(5)耐药风险因素(基础疾病、免疫状态等)。基于上述评估,优先选择疗效明确、安全性良好且不良反应可控的抗菌药物,确保获益最大化、风险最小化。治疗药物选择具体见表2。

7 ESBL-E 感染防控措施

7.1 主要管理策略 加强抗菌药物临床应用管理是控制ESBL-E传播的关键策略。抗菌药物管理(antimicrobial stewardship, AMS)是指医疗机构通过一系列干预措施,优化抗菌药物的临床应用,改善患者预后的综合管理方案,其核心要素包括优化诊断、明确适应证、优化药物选择及给药方案(包括剂量、给药途径、疗程),以减少不合理用药及相关不良事件,最终减少耐药菌产生。AMS的有效实施依赖于有效的领导力和行政支持、多学科共同协作、动态更新的技术支撑体系(包括基于循证医学的本机构抗菌药物应用指南制订、临床医生规范化培训与能力建设、抗菌药物使用评价与及时反馈、抗菌药物用药强度评价、艰难梭菌感染等不良结局监测、指南依

从性监测及病原微生物检测方法优化等)。目前针对 ESBL-E 传播控制的专项干预研究仍匮乏,亟需开展基于医疗机构特点的精准化防控策略研究。

控制细菌耐药的关键在于减少细菌抗菌药物暴露,从而降低耐药性发生。医疗专业人员应严格遵循抗菌药物临床应用指南,确保用药指征明确、疗程合理,优先选择最窄谱抗菌药物满足治疗需求。针对 ESBL-E 流行的综合防控策略建议如下。

(1) 加强抗菌药物合理应用的教育培训、评价与反馈:持续不断开展抗菌药物合理应用教育、培训,同时采用对处方医生的授权、抗菌药物使用合理性评价、及时和针对性的反馈等措施。依托信息化手段实现重点环节智能管理。

(2) 强化抗菌药物处方人员的病原微生物学思维:感染性疾病的临床多样性和复杂性使其正确诊治并非易事,应从病原微生物角度对临床抗菌药物处方人员进行指导,如药敏报告的解读、感染和定植菌的区分、宏基因报告的分析和解读。

(3) 推动经验性治疗向目标治疗转化:启动经验性治疗后应每日评估治疗反应,是否已送检标本进行培养及病原诊断检测,能否停用抗菌药物或使用更窄谱的抗菌药物,缩短经验性治疗向目标性治疗转换的时间。

(4) 在耐药背景下实施个体化经验性抗感染治疗需综合考虑以下因素:患者特征(年龄、器官功能状态)、感染特点(部位、严重程度分级)、耐药风险(流行病学数据、既往用药史)。基于 PK/PD 原则优化给药方案(剂量、频次、输注方式)。

(5) 规范第三代头孢菌素类临床应用:第三代头孢菌素类药物具有显著的生态影响,如引起肠道微生物组成变化和多样性显著下降^[47]、危重患者气道内和会阴区肠杆菌的丰度显著增加^[48]、用量与抗菌药物耐药性和产 ESBL 发生率相关^[49]。鉴于此,应严格限制第三代头孢菌素类药物(包括头孢曲松)在围手术期的预防用药,仅用于肠道革兰阴性菌污染手术的预防。

(6) 加强多学科会诊和抗菌药物信息化管理:针对 ESBL-E 导致的复杂感染,及时组织临床、微生物、药学、感染防控、护理等多学科进行协作诊治、防控。同时加强医院信息系统抗菌药物管理模块建设,辅助临床人员进行决策。

7.2 严格遵守无菌操作和感染控制规范

7.2.1 严格遵守无菌操作 合格的无菌操作可预防操作相关感染(如手术部位、穿刺部位、介入相关)

和器械相关感染(如 CLBSI、导尿管相关尿路感染、VAP)。若因操作失误导致感染,会增加抗菌药物使用量及耐药菌(包括 ESBL-E)传播,因此医疗专业人员必须坚持预防为主,严格遵守无菌操作原则,严格掌握侵入性操作和留置各种导管(如血管导管、导尿管)的指征,每日评估并及时拔除,减少侵入性操作及留置导管相关感染发生。

7.2.2 严格遵守感染控制规范 应对耐药菌感染特别强调“两手抓、两手硬”,一手抓抗菌药物合理应用与管理,以减轻抗菌药物选择压力,延缓耐药菌产生;一手抓感染预防与控制,以预防感染传播。防控 ESBL-E 感染的具体实践中,必须严格遵守感染预防与控制相关标准及规范,同时不断总结经验和开展循证研究,及时丰富和创新预防措施。

最重要的是落实感染制度规范要求。根据《医务人员手卫生规范》做好手卫生,根据《医疗机构环境表面清洁与消毒管理规范》做好环境清洁与消毒,根据《医院感染监测标准》开展医院感染监测(包括多重耐药菌的监测),根据《医疗机构消毒技术规范》做好医院环境物体表面及器械的清洁消毒或灭菌,根据《医院隔离技术标准》做好耐药菌感染与定植者的隔离,根据相关标准规范要求积极预防与控制手术部位感染、VAP、导管相关感染及多重耐药菌感染。

8 小结

本共识系统梳理了 ESBL-E 的国内外流行病学特征,优化了临床实验室检测技术,并明确了治疗原则和关键药物选择。同时,针对不同感染源和特殊人群提出了分层精准治疗策略。此外,共识强调了感染防控措施的重要性,旨在提升医疗机构对 ESBL-E 的检测能力,规范诊疗流程,有效遏制 ESBL-E 传播,降低相关发病率和病死率。本共识的发布为我国 ESBL-E 感染的临床管理提供了科学指导,对优化抗菌药物使用,提高感染防控水平具有重要意义,有望推动我国耐药菌感染的规范化诊疗和精准化防控。未来,本共识将随诊疗技术进步及循证医学证据更新而定期修订完善。

作者贡献:

井然负责组织和协调专家组成员对共识内容进行修订和讨论并对所有专家意见进行汇总;卓超、徐英春、俞云松牵头制定共识框架并组建专家组,负责共识提纲编制及对共识全文进行最终审校并形成共识。

终稿。卓超、井然、徐英春、俞云松、邹明祥、李军、邬靖敏、胡付品、张菁、郑波、刘正印、于湘友、邱海波、施毅、余丹阳、冯四洲、梅雪、许巍、程剑剑、吴安华、李春辉、宗志勇、周志慧、奕巧莲负责撰写共识；所有执笔专家和编审专家共同参与共识审稿并提出修订意见，编审组专家对共识推荐意见进行评分；卓超、井然、陆旻雅、李雪根据专家意见对共识内容进行修订。

编审专家组(以姓氏首字母顺序排序)：

陈佰义(中国医科大学附属第一医院)、曹清(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心)、方旭(云南省第一人民医院)、付盼(复旦大学附属儿科医院)、高孟秋(首都医科大学附属北京胸科医院)、贾伟(宁夏医科大学总医院)、瞿介明(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李轶(河南省人民医院)、李六亿(北京大学第一医院)、李文哲(新疆医科大学第一附属医院)、林志航(福建医科大学附属泉州第一医院)、刘四喜(深圳市儿童医院)、刘春峰(中国医科大学附属盛京医院)、刘文恩(中南大学湘雅医院)、刘茂柏(福建医科大学附属协和医院)、刘钢(首都医科大学附属北京儿童医院)、卢根(广州医科大学附属妇女儿童医疗中心)、马筱玲(中国科技大学附属第一医院)、马香(山东大学附属儿童医院)、逄崇杰(天津医科大学总医院)、乔庐东(首都医科大学附属北京同仁医院)、齐文杰(首都医科大学附属北京友谊医院)、施毅(南京大学医学院附属金陵医院)、单斌(昆明医科大学第一附属医院)、尚丽明(广西医科大学第九附属医院)、苏丹虹(广州医科大学附属第一医院)、孙文達(南京医科大学第一附属医院)、田代印(重庆医科大学附属儿童医院)、唐兰芳(浙江大学医学院附属儿童医院)、王亚娟(首都医科大学附属首都儿童医学中心)、王世富(山东大学附属儿童医院)、王瑶(中国医学科学院北京协和医院)、王俊(苏州大学附属第一医院)、魏莲花(甘肃省人民医院)、吴玉波(哈尔滨医科大学附属第四医院)、吴安华(中南大学湘雅医院)、吴阿阳(福建省漳州市医院)、徐雪松(吉林大学中日联谊医院)、徐丙发(安徽医科大学第三附属医院)、夏培元(陆军军医大学附属西南医院)、肖永红(浙江大学医学院附属第一医院)、薛明(东南大学附属中大医院)、杨怀(贵州省人民医院)、杨永弘(首都医科大学附属北京儿童医院)、杨文杰(天津市第一中心医院)、颜学兵(徐州医科大学附属医院)、余方友(同济大学附属上海市肺科医院)、喻华(四川省医学科学院·四川省人民医院)、张交生(深圳市儿童医院)、张文双(天津市儿童医

院)、张淑慧(河北省人民医院)、张智洁(中国医科大学附属盛京医院)、张伟(南昌大学第一附属医院)、赵声远(中南大学湘雅医院)、赵建宏(河北医科大学第二医院)、翟晓文(复旦大学附属儿科医院)、周颖(北京大学第一医院)、周梦兰(中国医学科学院北京协和医院)、周文(山东大学齐鲁医院)、卓超(广州医科大学附属第一医院)

执笔组：

井然(中国医学科学院北京协和医院)、卓超(广州医科大学附属第一医院)、徐英春(中国医学科学院北京协和医院)、俞云松(浙江省人民医院)、邹明祥(中南大学湘雅医院)、李军(中南大学湘雅医院)、邬靖敏(长沙市第一医院)、胡付品(复旦大学附属华山医院抗生素研究所)、张菁(复旦大学附属华山医院)、郑波(北京大学第一医院)、刘正印(中国医学科学院北京协和医院)、于湘友(新疆医科大学第一附属医院)、邱海波(东南大学附属中大医院)、施毅(南京大学医学院附属金陵医院)、余丹阳(中国人民解放军总医院)、冯四洲(中国医学科学院血液病医院)、梅雪(首都医科大学附属北京朝阳医院)、许巍(中国医科大学附属盛京医院)、程剑剑(河南省人民医院)、吴安华(中南大学湘雅医院)、李春辉(中南大学湘雅医院)、宗志勇(四川大学华西医院)、周志慧(浙江大學医学院附属邵逸夫医院)、陆旻雅(中国医学科学院北京协和医院)、李雪(中国医学科学院北京协和医院)、奕巧莲(中国医学科学院北京协和医院)

致谢：感谢国家卫生健康委抗菌药物临床应用与耐药评价专家委员会对本共识的指导。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance[EB/OL]. (2024-05-17)[2025-04-20]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
- [2] Belley A, Morrissey I, Hawser S, et al. Third-generation cephalosporin resistance in clinical isolates of *Enterobacteriales* collected between 2016–2018 from USA and Europe: genotypic analysis of β -lactamases and comparative *in vitro* activity of cefepime/enmetazobactam[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2021, 25: 93–101.

- [3] Tamme PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2022 guidance on the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing *Enterobacteriales* (ESBL-E), carbapenem-resistant *Enterobacteriales* (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with difficult-to-treat resistance (DTR-P. *aeruginosa*) [J]. Clin Infect Dis, 2022, 75(2): 187–212.
- [4] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing – 34th edition: CLSI M100 [S]. Malvern, PA, USA: CLSI, 2024.
- [5] Castanheira M, Deshpande LM, Mendes RE, et al. Variations in the occurrence of resistance phenotypes and carbapenemase genes among *Enterobacteriaceae* isolates in 20 years of the SENTRY antimicrobial surveillance program [J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(S1): S23–S33.
- [6] Karlowsky JA, Lob SH, DeRyke CA, et al. Prevalence of ESBL non-CRE *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* among clinical isolates collected by the SMART global surveillance programme from 2015 to 2019 [J]. Int J Antimicrob Agents, 2022, 59(3): 106535.
- [7] 潘芬, 王春, 张泓, 等. 2015—2021 年 CHINET 儿童患者分离的肠杆菌目细菌耐药性变迁 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(1): 53–63.
- Pan F, Wang C, Zhang H, et al. Changing antibiotic resistance profiles of *Enterobacteriales* strains isolated from children: data from CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2015 – 2021 [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2024, 24(1): 53–63.
- [8] Wang Y, Zhang QH, Jin YF, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichiacoli* in China [J]. Braz J Microbiol, 2019, 50(3): 669–675.
- [9] Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection [J]. JAC Antimicrob Resist, 2021, 3 (3): dlab092.
- [10] 周华, 李光辉, 陈佰义, 等. 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94 (24): 1847–1856.
- Zhou H, Li GH, Chen BY, et al. Expert consensus on response strategies for Chinese produced extended spectrum β -lactase *Enterobacteriaceae* bacterial infections [J]. National Medical Journal of China, 2014, 94(24): 1847–1856.
- [11] Gales AC, Stone G, Sahm DF, et al. Incidence of ESBLs and carbapenemases among *Enterobacteriales* and carbapenemases in *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected globally: results from ATLAS 2017 – 2019 [J]. J Antimicrob Chemother, 2023, 78(7): 1606–1615.
- [12] Yang JT, Zhang LJ, Lu Y, et al. Genomic insights into global blaCTX-M-55-positive *Escherichia coli* epidemiology and transmission characteristics [J]. Microbiol Spectr, 2023, 11 (4): e0108923.
- [13] Castanheira M, Kimbrough JH, DeVries S, et al. Trends of β -lactamase occurrence among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in United States hospitals during a 5-year period and activity of antimicrobial agents against isolates stratified by β -lactamase type [J]. Open Forum Infect Dis, 2023, 10 (2): ofad038.
- [14] Quan JJ, Zhao DD, Liu LI, et al. High prevalence of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in community-onset bloodstream infections in China [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1): 273–280.
- [15] Shaidullina ER, Schwabe M, Rohde T, et al. Genomic analysis of the international high-risk clonal lineage *Klebsiella pneumoniae* sequence type 395 [J]. Genome Med, 2023, 15(1): 9.
- [16] Jia PY, Zhu Y, Li X, et al. High prevalence of extended-spectrum beta-lactamases in *Escherichia coli* strains collected from strictly defined community-acquired urinary tract infections in adults in China: a multicenter prospective clinical microbiological and molecular study [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 663033.
- [17] Chen YC, Chen WY, Hsu WY, et al. Distribution of β -lactamases and emergence of carbapenemases co-occurring *Enterobacteriales* isolates with high-level antibiotic resistance identified from patients with intra-abdominal infection in the Asia-Pacific region, 2015 – 2018 [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2022, 55(6 Pt 2): 1263–1272.
- [18] Li Y, Yin YS, Peng XM, et al. A randomized, active-controlled, multicentre clinical trial to evaluate the efficacy and safety of oral sitafloxacin versus levofloxacin in Chinese adults with acute uncomplicated or complicated urinary tract infection [J]. Ann Med, 2021, 53(1): 217–226.
- [19] Yu W, Zhang H, Xu YC, et al. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against ESBL-producing *Enterobacteriales* in China: SMART 2016 – 2019 [J]. J Glob Antimicrob Resist, 2025, 42: 161–166.
- [20] Timsit JF, Ruppé E, Barbier F, et al. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(2): 266–284.
- [21] Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial [J]. JAMA, 2012, 307(22): 2390–2399.
- [22] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会(IDSC). 多黏菌素类药物雾化吸入治疗下呼吸道多重耐药革兰阴性菌感染中国专家共识(2024 版) [J]. 中华临床感染病杂志, 2024, 17(5): 353–366.
- Infectious Diseases Committee (IDSC) of China Association of Medical Education. Chinese expert consensus on aerosol inhalation of polymyxins in the treatment of multi-drug resistant Gram-negative bacterial infections of lower respiratory tract (2024 Version) [J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2024, 17(5): 353–366.
- [23] Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious

- Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(6): e34–e65.
- [24] 全国细菌耐药监测网. 全国细菌耐药监测网 2014—2019 年脑脊液标本细菌耐药监测报告[J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20(1): 43–51.
- China Antimicrobial Resistance Surveillance System. Antimicrobial resistance of bacteria from cerebrospinal fluid specimens: surveillance report from China Antimicrobial Resistance Surveillance System in 2014–2019[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2021, 20(1): 43–51.
- [25] 朱任媛, 张小江, 徐英春, 等. 2011 年中国 CHINET 无菌液体细菌分布和耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(5): 349–356.
- Zhu RY, Zhang XJ, Xu YC, et al. CHINET 2011 surveillance of bacterial distribution and resistance of sterile body fluids [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2013, 13(5): 349–356.
- [26] Shi YJ, Zheng GH, Qian LY, et al. Longitudinal analysis of risk factors for clinical outcomes of *Enterobacteriaceae* meningitis/encephalitis in post-neurosurgical patients: a comparative cohort study during 2014–2019[J]. Infect Drug Resist, 2020, 13: 2161–2170.
- [27] Coppini R, Simons SHP, Mugelli A, et al. Clinical research in neonates and infants: challenges and perspectives[J]. Pharmacol Res, 2016, 108: 80–87.
- [28] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255–280.
- Infectious Diseases Group, Respiratory Disease Branch, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment guidelines for adult hospital acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia in China(2018 Edition)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2018, 41(4): 255–280.
- [29] Bedawi EO, Ricciardi S, Hassan M, et al. ERS/ESTS statement on the management of pleural infection in adults[J]. Eur Respir J, 2023, 61(2): 2201062.
- [30] Pastene B, Cassir N, Tankel J, et al. Mediastinitis in the intensive care unit patient: a narrative review[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(1): 26–34.
- [31] 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国腹腔感染诊治指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(1): 1–16.
- Chinese Society of Surgical Infection and Intensive Care, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Chinese College of Gastrointestinal Fistula Surgeons, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association. Chinese guideline for the diagnosis and management of intra-abdominal infection(2019 edition)[J]. Chinese Journal of Practical Surgery, 2020, 40(1): 1–16.
- [32] Yang JH, Sheng WH, Hsueh PR, et al. Antimicrobial susceptibility and distribution of extended-spectrum β -lactamases, AmpC β -lactamases and carbapenemases among *Proteus*, *Providencia* and *Morganella* isolated from global hospitalised patients with intra-abdominal and urinary tract infections: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), 2008–2011[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2020, 22: 398–407.
- [33] 黄健, 张旭, 魏强, 等. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南(2022 版)[M]. 北京: 科学出版社, 2022: 636–680.
- Huang J, Zhang X, Wei Q, et al. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of urology and andrology diseases (2022 Edition)[M]. Beijing: Science Press, 2022: 636–680.
- [34] 李艳明, 邹明祥, 刘文恩, 等. 2015—2021 年 CHINET 尿液分离菌分布和耐药性变迁[J]. 中国感染与化疗杂志, 2024, 24(3): 287–299.
- Li YM, Zou MX, Liu WE, et al. Changing distribution and resistance profiles of common pathogens isolated from urine in the CHINET Antimicrobial Resistance Surveillance Program, 2015–2021[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2024, 24(3): 287–299.
- [35] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(12): 969–978.
- Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association, Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch. Chinese guidelines for the clinical application of antibacterial drugs for agranulocytosis with fever(2020)[J]. Chinese Journal of Hematology, 2020, 41(12): 969–978.
- [36] 陈欣, 冯四洲.《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(9): 14–17.
- Chen X, Feng SZ. Interpretation of Guidelines for clinical use of antibiotics in Chinese neutropenia patients with fever (2020 Edition)[J]. Clinical Medication Journal, 2021, 19(9): 14–17.
- [37] 产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识组. 产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(12): 1520–1526.
- Chinese Expert Consensus Group on Emergency Diagnosis and Treatment of *Escherichia coli* Infection with Extended Spectrum β -Lactase Production. Chinese expert consensus on emergency diagnosis and treatment of *Escherichia coli* infection with extended spectrum β -lactase production [J]. Chinese Journal of Emergency Medicine, 2020, 29(12): 1520–1526.
- [38] 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2022 年儿童细菌耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2023, 18(5): 341–348.
- Fu P, Wang CQ, Yu H, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical strains isolated from children in China: report from the ISPED program in 2022[J]. Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics, 2023, 18(5): 341–348.
- [39] Matok LA, Azrad M, Leshem T, et al. Mother-to-neonate

- transmission of antibiotic-resistant bacteria: a cross-sectional study[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(6): 1245.
- [40] 李耘, 郑波, 薛峰, 等. 中国细菌耐药监测研究(CARST) 2021—2022年革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(23): 3525–3544.
- Li Y, Zheng B, Xue F, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms: results from China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial (CARST) program, 2021–2022 [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2023, 39 (23): 3525–3544.
- [41] Stoll BJ, Puopolo KM, Hansen NI, et al. Early-onset neonatal sepsis 2015 to 2017, the rise of *Escherichia coli*, and the need for novel prevention strategies[J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(7): e200593.
- [42] Cailes B, Kortsalioudaki C, Buttery J, et al. Epidemiology of UK neonatal infections: the neonIN infection surveillance network[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018, 103(6): F547–F553.
- [43] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(12): 1157–1167.
- [44] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections[J/OL]. *Clin Infect Dis*. (2023–07–18)[2025–04–23]. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad428>.
- [45] 付盼, 王传清, 俞蕙, 等. 中国儿童细菌耐药监测组 2021 年儿童细菌耐药监测[J]. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(5): 355–362.
- Fu P, Wang CQ, Yu H, et al. Antimicrobial resistance profile of clinical strains isolated from children in China: a report from the ISPED program in 2021[J]. *Chinese Journal of Evidence Based Pediatrics*, 2022, 17(5): 355–362.
- [46] Jackson CCA, Newland J, Dementieva N, et al. Safety and efficacy of ceftolozane/tazobactam plus metronidazole versus meropenem from a phase 2, randomized clinical trial in pediatric participants with complicated intra-abdominal infection [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(7): 557–563.
- [47] Venturini C, Bowring B, Fajardo-Lubian A, et al. Effects of antibiotic treatment with piperacillin/tazobactam versus ceftriaxone on the composition of the murine gut microbiota[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(2): e01504–20.
- [48] Gamage HKAH, Venturini C, Tetu SG, et al. Third generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam have distinct impacts on the microbiota of critically ill patients[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 7252.
- [49] Kitagawa K, Shigemura K, Nomi M, et al. Use of oral third generation cephalosporins and quinolones and occurrence of antibiotic-resistant strains in the neurogenic bladder (NB) outpatient setting: a retrospective chart audit[J]. *Spinal Cord*, 2020, 58(6): 705–710.

(本文编辑:文细毛、左双燕)

本文引用格式:井然,卓超,徐英春,等.临床产超广谱β-内酰胺酶肠杆菌目细菌感染应对策略专家共识(2025)[J].中国感染控制杂志,2025,24(9):1191–1207. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20252562.

Cite this article as:JING Ran, ZHUO Chao, XU Yingchun, et al. Expert consensus on clinical management strategies for infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Enterobacteriales* (2025)[J]. *Chin J Infect Control*, 2025, 24(9): 1191–1207. DOI: 10.12138/j.issn.1671–9638.20252562.