头孢菌素类抗生素耐药性的研究进展

蔡林芳[1] 王 爽[2]

1. 武邑县中医医院，河北 衡水 053400

2. 北戴河医院，河北 秦皇岛 066100

摘要：头孢菌素在临床抗菌治疗中占据重要位置，但耐药问题持续加剧。本文从流行特征、机制构成、基因扩散与临床对策四个层面展开梳理。流行层面，肺炎克雷伯菌对头孢唑林、头孢呋辛的耐药比例已分别逾 80%与 70%，碳青霉烯类耐药水平亦不断走高。机制层面，β-内酰胺酶水解、外排泵过表达、靶点结构改变及生物被膜形成构成四条主要路径，四者间存在功能配合。基因扩散层面，质粒介导的接合转移是主要方式，blaCTX-M 与 blaNDM 尤需警惕。临床对策层面，抗菌药物管理、新型β-内酰胺酶抑制剂（瑞来巴坦、法硼巴坦）、新型头孢菌素（头孢地尔）及非抗生素辅助疗法均有涉及。本文可为临床选药与新药研发提供参考。

关键词：头孢菌素类抗生素；细菌耐药性；β-内酰胺酶；耐药机制；新型抗菌药物

0 引言

细菌耐药性已成为 21 世纪全球公共卫生领域的重大挑战，被世界卫生组织列为威胁人类健康的十大问题之一。在众多耐药问题中，头孢菌素类抗生素的耐药尤为突出。头孢菌素因抗菌谱广、杀菌力强、组织分布好等优点，广泛用于呼吸道、泌尿道、血流感染及外科围手术期预防用药。然而，随着临床不合理使用的加剧，耐药菌株不断涌现，导致治疗失败和感染复发。头孢菌素耐药不仅因其临床用量大，更因其耐药机制复杂、传播迅速，常与多重耐药（MDR）、泛耐药（XDR）问题交织，使治疗选择极为有限。本文从流行病学、耐药机制、传播途径及应对策略四个方面系统综述头孢菌素耐药的研究进展。

1 头孢菌素类抗生素耐药性的流行病学现状

头孢菌素耐药性格局复杂且动态变化。根据 2013—2020 年武汉大学人民医院及 2022—2025 年安徽医科大学附属亳州医院的监测数据，肺炎克雷伯菌对头孢菌素类抗生素的耐药率总体较高且呈上升趋势[1,2]。其中，头孢唑林和头孢呋辛的耐药率最为突出，分别达 80.95%和 73.81%；碳青霉烯类耐药率从 0 上升至约 28%；多粘菌素和替加环素仍保持敏感（表 1）。大肠埃希菌、铜绿假单胞菌等其他革兰阴性菌也呈现类似的耐药趋势，但不同菌种和地区间存在差异。

表 1 头孢菌素类抗生素耐药性流行病学数据汇总表

时间范围 研究地区	主要病原	相关抗菌药物	耐药率/关键发现
2013-2020 年 武汉大学人民医院	肺炎克雷伯杆菌	哌拉西林/他唑巴坦、阿莫西林/克拉维酸	耐药率均逐年上升
	肺炎克雷伯杆菌	第一代至第四代头孢菌素(头孢唑啉、头孢呋辛等，除头孢噻肟外)	耐药率波动；2018-2020 年多数上升，头孢唑啉和头孢呋辛 2020 年升至 50%以上
	肺炎克雷伯杆菌	阿米卡星、庆大霉素、环丙沙星、左氧氟沙星、氨曲南	耐药率均逐年上升
	肺炎克雷伯杆菌	四环素、米诺环素、复方新诺明	耐药率未明显增加，2018-2020 年有下降趋势
	肺炎克雷伯杆菌	亚胺培南、美罗培南	耐药率分别从 0 上升至 28.1%和 27.1%
	肺炎克雷伯杆菌	多粘菌素、替加环素	未检出耐药菌株
2022-2025 年 安徽医科大学附属亳州医院	肺炎克雷伯杆菌	头孢唑林	耐药率最高 80.95%
	肺炎克雷伯杆菌	头孢呋辛	耐药率最高 73.81%
	肺炎克雷伯杆菌	头孢噻肟	耐药率最高 54.76%
	肺炎克雷伯杆菌	头孢他啶	耐药率最高 42.86%
	肺炎克雷伯杆菌	头孢吡肟	耐药率最高 33.33%
	肺炎克雷伯杆菌	哌拉西林/	耐药率最高 26.19%

2 头孢菌素类抗生素耐药的主要机制

2.1 β-内酰胺酶的产生

在革兰阴性菌对β-内酰胺类药物产生抗性的诸多途径里，合成β-内酰胺酶占据首位。该酶的作用靶点在于药物分子核心的β-内酰胺环，一旦将其裂解，抗生素便丧失活性，进而无法再与青霉素结合蛋白（PBPs）发生有效结合，细菌由此获得耐药表型。β-内酰胺酶（β- Lactamase），俗称抗生素分解剂，是一种能裂解青毒素和头孢菌素类抗生素的β-内酰胺环，并使抗生素灭活的水解酶[3]。β-内酰胺酶既是细菌抵御 β-内酰胺类抗生素的有力武器，也是处理β-内酰胺类抗生素污染的潜在助力，针对头孢曲松钠的降解，CARD 数据库注释到的β-内酰胺酶基因可能是水解β-内酰胺环中的酰胺键关键基因[4]。

2.2 主动外排系统

细菌细胞膜上存在一些能依赖于质子泵等驱动力将抗生素等底物泵出体外的系统，这便是外排泵，外排泵对细菌适应外界环境具有重要的意义[5]。外排泵是将抗生素泵出体外的特定蛋白，通常细菌的外排泵系统可以排出不同化学性质的有毒物质，有助于病原菌抵御外界恶劣环境，但也增强了对临床抗菌药的抵抗力，使细菌发生多重耐药[6]。外排泵可将进入细菌细胞内的抗菌药物排出，降低药物浓度，并刺激细菌对抗菌药物产生耐药性[7]。主动外排系统由外排蛋白、融合蛋白和外膜通道蛋白三部分构成。外排泵基因的缺失会导致细菌生物被膜形成减少和生物被膜细菌对抗菌药物敏感性的增加[8]。研究表明，细菌的主动外排系统是一个可逆的过程，即 H+从细胞外移动到细胞内，而细胞内的有害物质，如染料和抗菌药物则从细胞内流向细胞外[9]。菌体可借助广谱性或专一性的外排装置，把已进入胞内的抗菌药物转运至胞外，使胞内药物含量下降，由此获得耐药表型。主动外排系统是革兰阴性菌多重耐药的关键机制之一。该机制通过主动将细胞内抗菌药物泵出至细胞外，降低药物在细胞内的浓度，从而导致耐药[10]。

2.3 靶位修饰

细菌通过改变抗生素作用靶位的结构来降低抗生素与靶位的亲和力，引起耐药性青霉素结合蛋白 (Penicillin binding proteins, PBPs)是位于细菌胞质膜上，按功能的不同可分为：转肽酶、羧肽酶和内肽酶等，参与细胞壁肽聚糖的合成[11]。青霉素等抗生素通过于 PBPs 结合，抑制细菌细胞壁合成，从而发挥杀菌作用。PBPs 的结构变异或表达水平降低，会削弱其与β-内酰胺类抗生素的亲和力，从而介导细菌耐药性。

2.4 生物被膜形成

细菌生物被膜的形成可能与附着的细菌种类、接触表面的特性、食品种类状态及周围环境等因素有关，其形成过程经历多个复杂的阶段：第 1 阶段，细胞壁锚定蛋白、范德华力和静电作用等作用力促使浮游细菌附着于接触面，并通过细胞迁移和滚动扩散繁殖生长；第 2 阶段，附着的细菌表达特定基因合成多糖、蛋白质、脂质和胞外 DNA 等形成胞外聚合物（extracellular polymeric substances，EPS），细菌附着变得不可逆，有利于细胞间的黏附，细菌聚集形成一个被 EPS 包围的微菌落，可缓冲微环境变化，增强抵抗外界刺激的能力，这也标志着成熟生物被膜的形成，这一阶段同时伴随程序性细胞死亡及群体感应效应；最后阶段，部分细菌从成熟生物被膜内部中分离，恢复为浮游状态，并传播到周围的表面形成新的生物被膜[12]。所以说细菌生物被膜是指细菌粘附于接触表面，分泌多糖基质、纤维蛋白、脂质蛋白等，将其自身包绕其中而形成的大量的细菌聚集膜样物[13]。生物被膜的主要耐药机制包括：（1）降低抗生素在生物被膜中的渗透作用；（2）降低细菌自身新陈代谢和生长速率抵御抗生素的杀伤作用；（3）通过压力应答使生物被膜发生生理学改变，防止菌体受到抗生素的破坏作用等[14]。生物被膜被称为极端环境下微生物的“保护性屏障”。生物被膜对抗生素环境具有顽强的抵抗力，可通过群体感应、核苷酸第二信使的信号转导等途径调控一系列生物被膜形成基因的表达，使微生物具有抵抗环境的能力[15]。

需要指出的是，前述几种耐药方式在现实中往往同时存在、彼此支撑，而非各自独立发挥作用。以生物被膜为例，它不仅是阻碍药物进入的物理结构，还为耐药基因在菌株间的水平转移提供了相对稳定的局部条件，使携带β-内酰胺酶编码基因的质粒更容易在不同菌株之间完成传递。与此类似，外排系统的过度表达能够把胞内药物浓度压到较低水平，从而为靶位改变争取到缓冲空间。正是这种多环节的相互配合，使得临床中出现的多重耐药菌往往难以通过单一药物清除。可以说，这四种方式共同搭建了一个立体化的耐药体系，它们之间既有分工，也存在功能上的互补。

从具体分工来看，生物被膜承担的是"屏障"角色：它一方面减少抗生素向菌体内部的渗透，另一方面在内部营造出相对稳定的微环境，让β-内酰胺酶能够在局部更充分地分解渗入的药物。与此同时，被膜内部细菌代谢活性偏低，加上 PBPs 等靶点的结构改变，又从不同层面削弱了抗生素的杀菌能力。主动外排系统则不仅能够单独把药物排出胞外，还经常与生物被膜的形成以及耐药基因的表达调控相互关联，通过压低胞内药物浓度来帮助菌体维持稳态。四者分别从物理阻隔、酶解灭活、

靶点保护和主动外排四个方向发力，共同提升了细菌在药物压力下的存活能力。

3 耐药基因的传播机制

质粒介导的接合转移，是耐药基因在细菌群体中扩散的最主要方式。借助体外共培养模型和分子生物学手段，已有研究证实：共培养条件下耐药基因的转移频率明显高于单独培养（表 2）。荧光标记技术可以观察到耐药基因转移并非随机性，通常倾向特定菌株间相互结合，耐药基因传播存在空间偏好情况，这主要同细菌表面受体亲和性、接合转移系统兼容性相关，同时生物学信息分析结果，证实细胞膜接触区域以及胞外分泌物丰富区域均作为基因转移热点区，这提示细菌群体感应、生物膜形成促进耐药菌水平基因转移，这表明自然环境以及临床感染中，细菌密切接触会引起耐药基因大幅度扩散[16]。细菌在抗生素选择压力下，增加了耐药基因产生的可能性，而且细菌还可通过基因水平转移广泛传播耐药基因[17]，blaCTX-M、blaNDM 等基因的扩散就是典型例子。具体来看，blaCTX-M 编码的酶可使细菌对头孢菌素类抗生素产生耐药。该基因通常位于 IS 等转座子元件上，这种组合能够高效地把它从染色体上"捕获"并整合进质粒。随后，携带该基因的质粒在全球肠杆菌科细菌中不断扩散，给社区和医院的感染防控带来很大困难。blaNDM 编码的酶则能水解碳青霉烯类抗生素，这类药物常被视为"最后防线"。blaNDM 的全球传播同样主要依靠质粒，例如携带 blaNDM-1 的质粒多为 Inc 型，宿主范围较广，甚至可以在肺炎克雷伯菌和大肠杆菌等不同菌属之间转移。此外，blaNDM 基因常处于复杂的转座子结构中，这些结构还可以整合其他耐药基因，使携带该基因的细菌很容易演变为"超级细菌"。

表 2　耐药基因转移频率统计

培养时间	单独培养（%）	共培养（%）
12h	0.1	-
24h	0.1	3.2
48h	0.1	5.0

4 临床应对策略与研究进展

4.1 合理用药与抗菌药物管理

抗菌药物不合理使用是诱发细菌耐药的关键因素，因此，探索其合理应用策略已成为医疗领域亟待突破的核心课题。临床上可以通过成立抗菌药物临床应用专项管理小组来完善组织构架及相关职责、增加特殊级抗生素双审批等进一步优化抗菌药物应用管理流程、强化信息化审方手段应用、制定各个应用科室的抗菌药物使用强度目标值、加强动态监测与通报及时反馈不合理医嘱及规范化建议、药学部联合医务部开展阶段性的专题培训广泛开展合理用药制度宣贯及培训等方法来解决[18]。在具体工作机制上，构建以医嘱审核、处方点评、“1+2”（“1+2”分片区管理的药学服务一每 1 名临床药师，负责 1 个内科及 1 个外科科室的抗菌药物使用管理，形成“一内一外”的药师管理单元）药学服务与数据预警为核心的精细化管理体系，结合持续的标准修订、反馈整改与闭环管理，不断优化医师处方行为[19]。该模式是延缓抗生素耐药性的重要措施，全面推动合理用药水平实现系统性、可持续提升。

减少抗菌药物的不合理使用，同时做好细菌耐药监测和防控措施，切实防止耐药菌的传播，真正做到精准防控，达到提高治疗疗效、减缓细菌耐药性产生和控制医院感染发生的目的[20]。但随着医疗体系的调整和病种比率变化，对于特殊级抗菌药物的管控亟待突破单学科局限，临床药师需持续提升药学干预水平，多借鉴国内外先进经验，联合多学科共同发展，通过流程优化与信息创新，推动抗菌药物管理向精细化、智能化转型。

4.2 新型 β-内酰胺酶抑制剂的应用

近年来，新型 β-内酰胺酶抑制剂的开发包括了他唑巴坦、瑞来巴坦、齐德巴坦、法硼巴坦、他尼硼巴坦、那库巴坦等[21]，其药物的机制、优劣势及临床应用前景如下（表 3）。新型 β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂包括了亚胺培南-瑞来巴坦、美罗培南-法硼巴坦、头孢他啶-阿维巴坦、氨曲南-阿维巴坦、头孢吡肟-他尼硼巴坦等，新型 β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂较单药抗菌活性显著增强，最低抑菌浓度下降至单药的 1/32 或更低，所有复合制剂敏感度均＞90.0%，表明原本耐药的菌株对抗菌药物恢复了敏感性，其中氨曲南-阿维巴坦和头孢吡肟-他尼硼巴坦敏感度分别为 100.0%和 99.3%，抗菌效果最为突出[22]。新上市的 β-内酰胺酶抑制剂与抗生素作为复方制剂联用，原理是：β-内酰胺酶抑制剂能够竞争性地结合 β-内酰胺酶，占据其活性位点，使得 β-内酰胺酶不能再去水解 β-内酰胺类抗生素，从而增强 β-内酰胺类抗生素的抑菌活性[23]。

4.3 新型抗菌药物研发

目前，对已知靶位的药物研发已普遍应用于临床[24]。现阶段，以已知靶点为切入点的抗菌药物研发，大致沿四条路线推进。第一条路线聚焦于病原菌合成钝化酶这一防御手段，相关成果已较多投入临床。舒巴坦即属此类，它可与目标酶通过共价方式形成难以解离的复合物，确保抗菌药物不被分解；阿米卡星则走半合成氨基糖苷类路线，做法是在卡那霉素骨架上加装能够规避钝化酶识别与修饰的护卫结构。第二条路线着眼于改造药物所识别的靶酶与靶核糖体，进展较为可观。靶酶经结构重塑后，其与药物的结合能力较改造前明显减弱；靶核糖体

若发生修饰，同样可令菌株获得抗性，TetM 蛋白便是典型——它表达后可对核糖体形成遮蔽，使其免遭药物攻击，细菌因而表现出耐药。第三条路线涉及菌体细胞膜通透性的调控，亚胺培南可作例证：该药经由孔蛋白通道 OprD 进入菌内，对铜绿假单胞菌呈现较强活性。第四条路线针对主动外排机制，外排泵抑制剂能够有效阻断细菌将药物泵出胞外的过程。研发新药是对抗多重耐药革兰阴性杆菌的重要手段之一[25]。新型头孢菌素的开发也是新抗菌药物研发的方向之一，已经上市的产品包括第 5 代头孢菌素（头孢洛林、头孢比罗）、新头孢菌素 β-内酰胺酶抑制剂复方（头孢洛扎 / 他唑巴坦）和头孢地尔（cefiderocol）[26]（表 4）。头孢地尔的药代动力学参数如下（表 5）。2019 年，一种铁载体型头孢菌素——头孢地尔在美国获批。该药对金属酶在内的 β-内酰胺酶谱覆盖广，稳定性强；面对碳青霉烯类耐药的革兰阴性杆菌所致重症感染，疗效确切。其安全性与耐受性同样表现良好。就腹腔、骨关节、血流、复杂性尿路及肺部感染而言，该药的临床治疗成功率与微生物学清除率均较理想（表 6）。新型头孢菌素对多重耐药革兰阴性菌表现出良好活性，已逐步进入临床。

表 3　新型 β-内酰胺酶抑制剂的机制、优劣势及临床应用前景

药物名称	作用机制	优势	劣势	临床应用前景
瑞来巴坦	DBO 类；与酶活性位点丝氨酸共价结合，抑制其活性	对 A 类（KPC、ESBLs）和 C 类酶稳定；与亚胺培南联用疗效确切	对 B 类金属酶和 D 类 OXA-48 酶无活性	已获批上市（复方 Recarbrio），用于治疗复杂尿路感染、腹腔感染及医院获得性肺炎
法硼巴坦	环硼酸类；硼原子与酶活性丝氨酸形成可逆共价键	对 A 类（KPC）和 C 类酶强效抑制；酶结合停留时间长，药效持久	对产金属 β-内酰胺酶或 OXA-48 的菌株无效	已获批上市（与美罗培南联用），用于复杂尿路感染及 CRE 感染
他尼硼巴坦	环硼酸类；双重机制：与 SBL 形成可逆共价键，竞争性抑制 MBL	首个双重 SBL/MBL 抑制剂；广谱覆盖 A、C、D 类及 B1 亚类金属酶（NDM、VIM）	对部分产 MBL 菌株可能存在异质性耐药现象	III 期临床试验（与头孢吡肟联用），新药申请已获 FDA 优先审查，前景广阔
齐德巴坦	DBO 类；双重机制：抑制 β-内酰胺酶 + 结合 PBP2，具内在抗菌活性	极广谱：对 A、B、C、D 类酶均有抑制作用；能恢复耐药菌对舒巴坦的敏感性	结构复杂，单独使用抗菌作用较低，需联合用药	III 期临床试验（与头孢吡肟或厄他培南联用），用于严重革兰阴性菌感染
那库巴坦	DBO 类；抑制酶活性 + 结合 PBP2	对 A 类、C 类酶抑制强（尤其对 AmpC 酶）；对产 MBL 菌株有良好协同作用	对变形菌属天然耐药；单用抗菌活性呈双峰分布，部分菌株不敏感	III 期临床试验，用于治疗血流感染

表 4　已上市新型头孢菌素类药物概览

药物类别	代表药物	上市状态	临床定位
第 5 代头孢菌素	头孢洛林、头孢比罗	已上市	MRSA 等耐药革兰阳性菌感染
新型复方制剂	头孢洛扎/他唑巴坦	已上市	铜绿假单胞菌等耐药革兰阴性菌感染
新型复方制剂	头孢地尔	2019 年 FDA 批准	碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染

表 5　药代动力学参数

参数类别	具体参数	数值/描述
药物特性	药物类型	时间依赖性药物
蛋白结合	人血浆蛋白结合率	58%（范围 40%－60%）
	小鼠血浆蛋白结合率	47%
半衰期	健康人平均血浆半衰期（t1/2）	1.98－2.74 小时
	肾功能影响	随肾损害程度增加而延长
排泄	主要途径	尿中以原型排泄
	原型药物尿排泄率	约占给药剂量的 90.6%
	总放射性累计排泄率	单次静注 1000 mg（滴注 1 h）：尿液 98.7%，粪便 2.9%
分布	肺泡上皮内衬液	可迅速分布，浓度与血浆平行变化
线性/非线性	剂量依赖性	t1/2、总清除率（CL）、MRT、Feu0－48、肾清除率（CLR）与剂量（100－2000 mg）无关
肾功能影响	血药峰浓度(Cmax)	随肾损害程度增加，峰值不发生显著改变
	药时曲线下面积(AUC)	随肾损害程度增加，AUC 增加
	总清除率(CL)	随肾损害程度增加，CL 依次下降
剂量调整	肾功能正常(危重症)	标准剂量 2g q8h，3h 内输注
	肾功能受损	根据肾功能调整剂量
	间歇性血液透析	透析后立即给予补充剂量
	肾功能增强（CG-CLCR ＞ 120 mL/min）	增加给药频次，如调整为 q6h
	铁缺乏（动物模型）	血药浓度小幅度下降，应适当增加用量

表 6　头孢地尔临床治疗成功率和微生物学清除率数据

适应症	临床成功率/治愈率	微生物学清除率
复杂性尿路感染（包括肾盂肾炎）	临床治愈率：73%(182/248)	微生物学清除率：73%（182/248）
医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎	临床治愈率：64.9%(170/262)	微生物学清除率：48%（126/262）
碳青霉烯耐药革兰阴性菌感染	临床治愈率：50%（79/158）	微生物学清除率：46%（73/158）

表 7 噬菌体疗法的代表性研究成果

研究类型	研究对象/菌种	噬菌体/策略	研究成果/结论
基础研究	多重耐药 MRSA	噬菌体 DMSA-2	在小鼠皮肤感染模型中显示出对抗多重耐药 MRSA 感染的潜力
临床案例	慢性多重耐药铜绿假单胞菌感染（男性患者）	雾化噬菌体疗法联合静脉注射抗生素	治疗后患者病情显著改善
基础研究	泛耐药铜绿假单胞菌	噬菌体鸡尾酒预暴露	使泛耐药铜绿假单胞菌对抗生素重新敏感，成功清除体内细菌
机制研究	噬菌体重复使用	免疫反应研究	重复使用噬菌体会引起特异性免疫反应，促使机体产生中和抗体，从而降低噬菌体治疗效果

表 8 抗菌肽的代表性研究成果

抗菌肽名称	来源	作用机制	研究成果/抗菌活性
Osmin	单居蜂毒液	快速破坏细菌细胞膜	对多重耐药肺炎克雷伯菌具有灭活作用
Cathelicidin-BF	金环蛇毒液	未明确提及	对多重耐药临床分离株（大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌）具有强抗菌活性
LL-37	人体天然存在	影响细菌群体感应系统、抑制生物膜基因表达	有效减少 MRSA 感染
抗菌肽-纳米技术结合	多种抗菌肽	负载于纳米颗粒表面	负载于纳米颗粒表面

4.4 非抗生素辅助治疗策略

面对日益严峻的耐药形势，非抗生素辅助治疗策略受到广泛关注。目前，噬菌体疗法、抗菌肽疗法等已取得重要进展（表 7、8）[27]。

5 结语与展望

头孢菌素类抗生素耐药已成为全球公共卫生领域的重大挑战，以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌为代表的革兰阴性菌耐药率居高不下，部分地区对头孢唑林、头孢曲松等品种的耐药率已超过 60%，虽近年部分药物耐药趋势有所缓解，但整体形势依然严峻。耐药机制呈现高度复杂性，细菌可通过产生β-内酰胺酶（如 ESBLs、AmpC 酶）、激活外排系统、修饰青霉素结合蛋白、形成生物被膜等方式获得耐药性，同时耐药基因借助质粒、转座子等可移动元件在不同菌种间水平传播，加速了多重耐药菌株的扩散。未来应对需聚焦以下方向：加强耐药监测网络建设，构建数据标准化、实时共享的全球预警体系，并推进环境-动物-人类全健康监测；深化耐药机制基础研究，加速新型抗菌药物（如β-内酰胺酶抑制剂、第五代头孢菌素）及创新疗法（噬菌体、抗菌肽等）的临床转化；强化感染防控与合理用药管理，建立智能化抗菌药物管理决策支持系统，推广基于风险分级的精准防控策略。

参考文献：

[1] 万璐, 刘潺, 李良玉, 等. 肺炎克雷伯菌耐药性变迁及其分子流行病学研究[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(3): 187-190.

[2] 刘成程, 胡小芳, 冯友军. 细菌耐药:生化机制与应对策略[J/OL]. 生物技术通报, 2022, 38(9): 4-16.

[3] 刘岑杰, 刘彦泓, 赵辉, 等. 牛乳中 β-内酰胺酶的检测[J]. 品牌与标准化, 2010(24): 45-46.

[4] 赵一宁, 潘瑞雪, 龙赟而, 等. 海洋源 β-内酰胺类抗生素降解菌的分离鉴定及全基因组测序分析[J/OL]. 中国畜牧兽医, 2026: 1-11.

[5] 柴霜, 赵文卓, 杨芳, 等. 细菌耐药性及抗菌新药研发策略[J/OL]. 国外医药(抗生素分册), 2021, 42(4): 204-208.

[6] 闫向龙, 石艳春, 郑源强, 等. 大肠埃希菌主动外排泵的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(10): 1885-1890.

[7] 陈嘉敏, 赵欣宇, 岳淑华, 等. 中药抑菌机制与协同抗菌药物逆转耐药性的研究进展[J]. 协和医学杂志, 2025, 16(5): 1157-1169.

[8] 王清会, 凌保东. 细菌药物主动外排系统在生物被膜耐药中的作用[J/OL]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(10): 917-921.

[9] 游顺杰, 贾艾敏, 黎思, 等. 逆转 MRSA 的抗菌药物耐药性的研究进展[J]. 河北医药, 2025, 47(2): 307-312.

[10] 凌倩, 林雯娟, 廖凯君. 革兰阴性菌对替加环素耐药机制的研究进展[J]. 抗感染药学, 2025: 1-5.

[11] 朱安祥, 朱瑞奇, 吴韩, 等. β-内酰胺类抗生素耐药机制研究进展[J]. 江西畜牧兽医杂志, 2019(2): 1-3.

[12] 师贺伟, 万军超, 叶烁, 等. 肉制品微生物污染现状与化学消毒剂防控研究进展[J]. 肉类研究, 2026, 40(5): 82-89.

[13] 杜峰, 谭文彬. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展[J/OL]. 中国病原生物学杂志, 2023, 18(10): 1231-1234, 1241.

[14] 韩飞, 袁子添, 梁新丽, 等. 细菌生物被膜耐药机制及天然药物干预的研究进展[J/OL]. 中国中药杂志, 2021, 46(14):

3560-3565.
[15] 王玮玮，魏小娟，王清，等. 细菌生物被膜及其防控策略研究进展[J/OL]. 中兽医医药杂志，2024，43(6)：35-41.
[16] 王新刚. 水平基因转移介导的细菌耐药性传播机制研究[C/OL]//临床医学创新与实践学术研讨会. 中国重庆，2025：4，925-928[2026-02-09].
[17] 杨潇，张娅，王宏归. 基于 16S rRNA 研究铜污染对土壤细菌群落、抗生素抗性基因及基因转移的影响[J/OL]. 扬州大学学报(农业与生命科学版)，2024，45(1)：59-66.
[18] 汤佩琳，顾凯. 临床药师多维度干预抗菌药物应用的成效分析[J]. 江苏卫生事业管理，2026，37(1)：41-45.
[19] 邱昌露，宋奇修，林小敏，等. 临床药师主导的抗菌药物精细化管理模式的构建与应用[J/OL]. 中国临床药学杂志，2025，34(12)：921-925.
[20] 路晓芸，张鹏亮，贾沂潼，等. 2019—2021 年某三甲综合医院感染现状及病原菌耐药性分析[J/OL]. 临床医学研究与实践，2024，9(35)：1-5.
[21] 严茹钰，沈瀚，曹小利. 新型 β-内酰胺酶抑制剂药物研究进展[J/OL]. 中国抗生素杂志，2024，49(12)：1360-1367.
[22] 马克，张宝芳，徐伟，等. 新型 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂对碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌体外药物敏感性研究[J/OL]. 新发传染病电子杂志，2025，10(6)：24-31.
[23] 王时荣. 新型广谱 β-内酰胺酶抑制剂的设计、合成和活性评价[D/OL]. 军事科学院，2018[2026-01-15].
[24] 秦晓华，王明贵. 新抗菌药物研发进展[J/OL]. 中国抗生素杂志，2017，42(12)：1027-1032.
[25] 邹俊扬，王晓娟，王辉. 头孢地尔:新型铁载体头孢菌素抗多重耐药革兰阴性杆菌感染[J/OL]. 生物工程学报，2022，38(3)：990-1003.
[26] 叶静，肖婷婷，王雪婷，等. 新型抗菌药物研究进展与临床应用[J]. 药学进展，2021，45(6)：403-412.
[27]黄美佳,李少轩,张鸿娟. 治疗多重耐药菌感染的非抗生素疗法研究进展[J/OL]. 检验医学与临床，2025，22(04)：563.

作者简介：蔡林芳（1994—），女，汉，河北省衡水市，本科学历，武邑县中医院，主治医师，中医内科学。