

硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺内感染的疗效分析

葛鹏程, 苏日古嘎, 任天舒, 党大胜

Analysis of the efficacy of colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam in the treatment of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* intrapulmonary infection

GE Pengcheng, SU RI Guga, REN Tianshu, DANG Dasheng

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202404093>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

上海某二级医院革兰阴性菌流行特征的回顾性分析

Retrospective analysis of the epidemic characteristics of Gram-negative bacteria in a second-class hospital in Shanghai

药学实践与服务. 2024, 42(12): 528-532 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202305005

耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌临床分离株耐药性及耐药基因分析

Analysis of resistance situation and resistance genes of clinical isolates of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*

药学实践与服务. 2024, 42(10): 439-444 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202309059

耐碳青霉烯类肠杆菌耐药机制的研究进展

Research progress on resistance mechanisms of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

药学实践与服务. 2024, 42(10): 419-425 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202405005

89例细菌性肝脓肿的临床特征及抗感染治疗分析

Analysis of clinical characteristics and anti-infection treatment of 89 cases with pyogenic liver abscess

药学实践与服务. 2024, 42(6): 267-272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202302039

青藏高原肺结核合并念珠菌感染患者的病原菌分布特点及耐药率分析

Distribution characteristics and drug resistance rate of pathogenic bacteria in patients with pulmonary tuberculosis combined with *Candida* infection on the Tibetan plateau

药学实践与服务. 2024, 42(6): 260-262, 272 DOI: 10.12206/j.issn.2097-2024.202304014



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 药物与临床 ·

硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺内感染的疗效分析

葛鹏程, 苏日古嘎, 任天舒, 党大胜 (中国人民解放军北部战区总医院药剂科, 辽宁 沈阳 110016)

[摘要] 目的 通过与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦的双联疗法对比, 比较硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺内感染的有效性。方法 采用回顾性分析方法, 将2019年1月至2021年7月我院诊断为鲍曼不动杆菌感染的肺炎ICU患者216例, 倾向性匹配按1:2的比例分为试验组(71例)和对照组(145例), 试验组采用硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗, 对照组采用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗。根据两组治疗前后临床症状及指标变化, 观察两组的临床有效率、细菌清除率、28天死亡率。结果 试验组在早期评估临床有效率、细菌清除率均高于对照组($P < 0.05$); 在治疗结束时临床有效率及28天死亡率无统计学意义。结论 针对多重耐药鲍曼不动杆菌肺内感染, 与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦组相比, 硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦与其疗效相当, 在早期评估临床疗效、细菌清除率方面优于替加环素联合头孢哌酮舒巴坦组。

[关键词] 硫酸黏菌素; 头孢哌酮舒巴坦; 鲍曼不动杆菌; 肺炎

[文章编号] 2097-2024(2025)00-0001-04 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202404093

Analysis of the efficacy of colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam in the treatment of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* intrapulmonary infection

GE Pengcheng, SU RI Guga, REN Tianshu, DANG Dasheng (Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China)

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of colistin sulphate with cefoperazone and sulbactam in the treatment of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* with the combination therapy of tigecycline with cefoperazone and sulbactam. **Methods** By retrospective analysis, 216 ICU patients with pneumonia diagnosed with *Acinetobacter baumannii* from January 2019 to July 2021 was propensity matching divided into a test group (71) and a control group (145) by 1 : 2. The test group was treated with colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam, control group was treated with tigecycline combined with cefoperazone and sulbactam. According to the changes of clinical symptoms and indicators before and after treatment in the two groups, the clinical response rate, bacterial clearance rate and 28-day mortality rate of the two groups were observed. **Results** The clinical response and bacterial clearance of the test group were higher than that of the control group ($P < 0.05$); At the end of treatment, the clinical response rate and 28-day mortality were not statistically significant. **Conclusion** Colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam was comparable to its efficacy and was superior to tigecycline combined with cefoperazone and sulbactam group in early assessment of clinical efficacy and bacterial clearance.

[Key words] colistin sulfate; cefoperazone and sulbactam; *Acinetobacter baumannii*; pneumonia

鲍曼不动杆菌是院内感染的重要病原菌。鲍曼不动杆菌主要引起呼吸道感染, 也可引发败血症、泌尿系感染、继发性脑膜炎等。鲍曼不动杆菌在医院的分布广泛且可长期存活, 严重威胁着患者的生命安全, 故也将此类感染称做ICU获得性感染^[1]。由于种种原因, 近年来鲍曼不动杆菌的

感染率逐年增加, 且其耐药性日益严重, 已引起临床医生和微生物学者的广泛关注。目前鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药的情势日益严峻, 最近又出现“全耐药”的鲍曼不动杆菌, 其在中国台湾以及内地均有发现, 引起了高度警惕。多粘菌素是一种非核糖体类抗生素, 主要通过破坏细胞膜的完整性起到快速杀菌作用, 曾被临床广泛应用于抗革兰阴性菌治疗, 后因其抗菌谱窄, 毒副作用明显而逐渐被替代^[2]。但随着全球范围内多重耐药革兰阴性菌感

[作者简介] 葛鹏程, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 呼吸系统及抗感染临床药学, Email: gpc1779099@163.com

[通信作者] 党大胜,

染率不断增高,多粘菌素作为治疗革兰阴性菌感染的最后一道防线而再次受到重视。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[3]、《广泛耐药革兰阴性菌感染的中国专家共识》均推荐以多粘菌素为基础的联合治疗方案作为治疗选择之一。目前临床使用的多粘菌素有两种:多粘菌素 B 和多黏菌素 E^[4]。其中多黏菌素 E 分多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸黏菌素。与多黏菌素 E 甲磺酸钠不同的是,硫酸黏菌素无需体内转化,有较为直接的抗菌活性^[5]。但在 2019 年后才在中国上市,临床资料及临床经验相对缺乏,没有太多的相关研究^[3]。因此本研究主要对硫酸黏菌素对鲍曼不动杆菌感染患者的有效性进行考察与探究。

1 资料与方法

1.1 病例及分组

本试验回顾性共纳入 216 例泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎感染患者,其纳入患者均符合 Ab 感染相关诊断标准,且均经痰培养病原学证实确诊并接受过有创机械通气治疗。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经痰培养确定为泛耐药鲍曼不动杆菌感染,并符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》的诊断标准;(3)入院接受治疗时间 >3 天并经接受过有创机械通气治疗。排除以下人群:体重 <40 kg 或 >150 kg;免疫功能低下的患者,如血液肿瘤、实体器官移植或导致显著免疫缺陷的先天性或获得性疾病;囊性纤维化、HIV/AIDS、或已知或疑似活动性结核病。

1.2 治疗方法

试验组给予硫酸黏菌素(锋卫灵),50IU+100ml 0.9%NS ivgtt q8h;对照组给予替加环素(海正利星),起始负荷剂量首剂加倍:100mg+100ml 0.9%NS ivgtt;维持剂量,50mg+100ml 0.9%NS ivgtt q12h;两组均同时联用头孢哌酮舒巴坦(舒普深),3g+100ml 0.9%NS ivgtt q8h。

1.3 疗效评价标准

通过观察以下指标如临床症状(意识水平、通气频率、收缩压、体温、脉搏、咳嗽、咳痰量、咳痰性状、通气障碍、发绀、胸水)、实验室检查(动脉血氧分压、尿素氮、c-反应蛋白、降钙素原、白细胞数)、影像学(胸部 X 线或 CT)和微生物检查,我们分别在给药第 4 天(早期评估)、出院(治疗结束)时对患者进行了评估,主要观察结局指标:患者出院(治疗结束)时的临床疗效、28 天死亡率;次要结局指标:给药第四天(早期评估)临床疗效、细菌清除

率(治疗结束时)。

疗效评价标准参照《新型抗菌药物治疗呼吸道感染临床评价方法(第二版)》^[6]。将疗效评价分为“有效”和“无效”。①有效:必须符合肺炎症状消失/好转(发热以及其他 1 项以上的症状得到改善),其次符合胸部影像或者炎症的症状消失/改善(与开始用药前相比,CRP/PCT 和胸部 CT 鉴定不恶化,临床症状及体温的情况有改善)。②无效:药物后临床诊断病症、体征无明显好转/或变化,或其炎症指标、胸部影像无明显改善。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 22.0 对数据进行分类。计量资以 $x \pm s$ 表示,采用统计中的 t 检验;计数资料用数量和百分数来表示,采用 χ^2 检验;有序分类采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示结果差异的统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

倾向性匹配将 216 例患者分为试验组、对照组,两组患者在性别、年龄、合并疾病均无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性,具体见表 1。

表 1 试验组和对照组的基线特征

项目	试验组($n=71, \%$)	对照组($n=145, \%$)	P
男性/女性(n)	37/34	95/50	0.058
年龄(岁)	71.48 \pm 18.86	72.54 \pm 14.78	0.677
查尔森合并症指数			
低危	7(9.8)	14(9.7)	0.962
中危	31(43.7)	73(50.3)	0.356
高危	33(46.5)	58(40.0)	0.365

注:查尔森合并症指数 0 分为低危、1-2 分为中危、 >2 分为高危。

2.2 临床有效率比较

2.2.1 主要结局指标

治疗结束时试验组的临床有效率为 74.6%,高于对照组的 61.4%,但两组的临床有效率的结果无统计学意义($P > 0.05$)。次要结局指标:早期评估时临床试验组临床有效率为 77.5%,高于对照组的 55.9%,两组的临床有效率有统计学意义($P < 0.05$),具体见表 2。

2.2.2 亚组分析

在早期评估中低危组亚组中,试验组临床有效率为 78.6%,高于对照组的 56%;高危组亚组中,试验组临床有效率为 76.7%,高于对照组的 55.8%。两组在临床有效率的结果有统计学意义($P < 0.05$),具体见表 3。

表2 试验组和对照组临床有效率比较

时间	分组	有效(n, %)	无效(n, %)	P
早期评估(给药第4天)	试验组(n=71)	55(77.5)	16(22.5)	0.002
	对照组(n=145)	81(55.9)	64(44.1)	
治疗结束	试验组(n=71)	53(74.6)	18(25.4)	0.054
	对照组(n=145)	89(61.4)	56(38.6)	

表3 试验组和对照组根据肺炎严重指数评分PSI 分组临床有效率比较

时间	肺炎严重指数评分(PSI)分组	分组	有效(n, %)	无效(n, %)	P
早期评估(给药第4天)	中低危组	试验组(n=28)	22(78.6)	6(21.4)	0.046
		对照组(n=50)	28(56)	22(34)	
	高危组	试验组(n=43)	33(76.7)	10(23.3)	0.019
		对照组(n=95)	53(55.8)	42(44.2)	

2.3 细菌学清除率比较

试验组细菌清除率 [81.7%(58/71)] 高于对照组 [62.1%(90/145)], 差异有统计学意义($P<0.05$)。

试验组和对照组的细菌清除率(81.7%比62.1%), 试验组高于对照组, 两组比较结果有统计学意义($P<0.05$), 具体见表4。

表4 试验组和对照组细菌清除率比较

治疗例数	清除(n, %)	未清除(n, %)	P
试验组n=71	58(81.7)	13(18.3)	0.004
对照组n=145	90(62.1)	55(37.9)	

2.4 28天死亡率

实验组28d死亡率 [16.9%(12/71)] 高于对照组的28d死亡率 [15.9%(23/145)], 差异无统计学意义($P>0.05$)。

试验组和对照组的28天死亡率(16.9%比15.9%), 试验组高于对照组, 两组比较结果无统计学意义($P>0.05$), 具体见表5。

表5 试验组和对照组28天死亡率的比较

治疗例数	死亡(n, %)	未死亡(n, %)	P
试验组(n=71)	12(16.9)	59(83.1)	0.846
对照组(n=145)	23(15.9)	122(84.1)	

3 讨论

多重耐药菌感染已成为严重威胁公共卫生健康的问题, 院内感染患者的多重耐药菌分离率呈现逐年上升趋势。临床上多重耐药菌感染多发生于基础疾病多、合并肝肾功能损害、处于ICU特殊病理生理状态下的重症患者, 因可供选择的抗生素种

类少, 故合理选择对多重耐药菌有效的抗生素至关重要^[7]。多个体外研究和动物模型证明, 多黏菌素类联合碳青霉烯类、糖肽类、四环素类、利福平等抗菌药物对于耐药鲍曼不动杆菌具有协同杀菌作用。大多数鲍曼不动杆菌对多黏菌素敏感, 对于多黏菌素耐药菌株, 在多黏菌素基础上联合应用其他类别的抗菌药物同样具有协同作用^[8-9]。

一些回顾性研究表明^[10], 黏菌素类或联合舒巴坦的临床治疗效果无显著差异, 也有一些研究认为黏菌素单药治疗鲍曼不动杆菌肺炎感染临床疗效要更好, 目前仍存在争议。而替加环素与头孢哌酮舒巴坦目前做为临床最常用的联合方案也显示出了较好的临床治疗效果^[11-12], 但随其频繁的抗菌药物暴露, 部分也开始出现药敏提示中介或者耐药的情况出现, 临床急需有更多的治疗选择。以往研究资料都是基于多黏菌素B或者多黏菌素E甲磺酸钠, 而目前很少有关于研究硫酸黏菌素联合用药与替加环素联合用药相比较临床疗效的研究。在此次研究中发现, 硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦得到了较好的临床疗效, 与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦组相比疗效相当, 尤其在早期评估的疗效更为显著, 总体的细菌清除率更高。硫酸黏菌素对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌具有强大的抗菌活性, 可快速的降低患者的细菌载量, 因此早期评估的疗效更为显著、总体细菌清除率更高且其有一定的相关性。但其产生的毒素或者裂解产物对人体造成的影响需要对症综合治疗, 且多重耐药菌难以清除, 重症监护室患者基础疾病较多, 感染病情可能反复, 因此在最终的临床效果上硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦与替加环素联合组疗效相当。目前的多数治疗方案仍以联合为主, 也要警惕多黏菌素的异质性耐药现象, 可能对观察性药物的治疗效用可能产生影响, 还需更多的高质量研究。由于回顾性数据的缘由, 本研究并未重点考虑安全性相关的研究, 在收集过程中并未发现严重的不良反应, 如严重的急性肾损伤, 肝功能异常等。

综上, 本研究提示与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗相比, 硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药的鲍曼不动杆菌引起的肺炎疗效相当, 并且在早期评估及细菌清除率上效果更为显著, 是较好的一种临床治疗方案, 为临床提供用药参考。

【参考文献】

[1] LUYT C E, HÉKIMIAN G, KOULENTI D, et al. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumo-

- nia versus ventilator-associated pneumonia[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(5): 332-338.
- [2] CAI Y Y, LEE W, KWA A L. Polymyxin B versus colistin: an update[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015, 13(12): 1481-1497.
- [3] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(2): 76-85.
- [4] 赵丽丽, 王东亮. 呼吸科多重耐药菌感染危险因素分析及预防对策 [J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(6): 640-642.
- [5] TRAN T B, VELKOV T, NATION R L, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet?[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48(6): 592-597.
- [6] The Japanese Society of Chemotherapy. Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections(Second Version)(in Japanese)[J]. *Jpn J Chemother* 2012, 60: 29-45.
- [7] 张裕祥, 梁静, 阿斯木姑丽·努尔麦麦提, 等. 血清降钙素原、超敏-C 反应蛋白对新疆乌鲁木齐地区重症医学科患者鲍曼不动杆菌感染耐药预测分析 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(3): 313-314.
- [8] 李燕菊, 汪海涛, 马新萍, 等. 多粘菌素 B 联合头孢哌酮钠舒巴坦钠和替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察 [J]. *药物评价研究*, 2021, 44(2): 376-380.
- [9] BUCCI M. No more eskape[J]. *Nat Chem Biol*, 2018, 14(11): 989.
- [10] 李天萌, 夏雨由页. 多黏菌素联合其他抗菌药物治疗耐药鲍曼不动杆菌感染的研究进展 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(4): 444-448.
- [11] 魏小杰, 陈雨燕, 罗斌, 等. 联合头孢哌酮舒巴坦与替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效分析 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(24): 92-95.
- [12] 柯堃, 郭柳. 替加环素与不同抗菌药物双联和三联用药对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者临床疗效的影响 [J]. *抗感染药学*, 2021, 18(5): 768-770.
- [收稿日期] 2024-04-29 [修回日期] 2025-01-06
[本文编辑] 陈盛新