

本文引用: 付君静, 李春风. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(6): 504-507. DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.06.016.

【临床研究】

替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效观察

付君静, 李春风

(新乡医学院第一附属医院重症医学科, 河南 卫辉 453100)

摘要: 目的 探讨替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB/XDRAB)肺炎的临床疗效。方法 采用回顾性分析法, 对新乡医学院第一附属医院重症医学科、呼吸科及其监护室2013年7月至2015年12月因MDRAB/XDRAB肺炎住院的84例患者的临床资料进行分析, 其中单独使用头孢哌酮/舒巴坦的42例患者为对照组, 应用替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗的42例患者为观察组。2组患者药物应用均超过3 d, 观察2组患者的临床有效率、细菌清除率及病死率, 并分析影响观察组临床疗效和细菌清除效果的因素。结果 对照组患者治疗有效11例, 有效率为26.19%(11/42); 11例获得细菌清除, 细菌清除率为26.19%(11/42); 27例在住院期间死亡, 30 d总病死率为64.28%(30/42)。观察组患者治疗有效25例, 有效率为59.52%(25/42); 27例获得细菌清除, 细菌清除率为64.29%(27/42); 15例住院期间死亡, 30 d总病死率为35.71%(15/42)。观察组患者治疗有效率、细菌清除率均较对照组显著升高, 30 d病死率较对照组显著降低($P < 0.05$)。观察组治疗有效患者与无效患者之间及细菌清除患者和未清除患者之间在入住监护室时间、接受机械通气时间、急性生理学及慢性健康状况评价II评分、血清降钙素原及白蛋白水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗MDRAB/XDRAB肺炎, 可在一定程度上改善患者症状、体征及提高细菌清除效果。

关键词: 替加环素; 头孢哌酮/舒巴坦; 鲍曼不动杆菌; 多耐药; 泛耐药; 肺炎

中图分类号: R563.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2016)06-0504-04

Clinical efficacy of tigecycline in the treatment of the pneumonia caused by multidrug resistant/extensively drug-resistant acinetobacter baumannii

FU Jun-jing, LI Chun-feng

(Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of tigecycline on pneumonia caused by multidrug resistant/extensively drug-resistant acinetobacter baumannii (MDRAB/XDRAB). **Methods** A retrospective analysis was conducted in 84 adult patients who were proven MDRAB/XDRAB pneumonia from July 2013 to December 2015. Of the 84 cases, there were 42 patients accepted treatment of cefoperazone sulbactam alone (control group) and 42 patients treated with tigecycline and cefoperazone sulbactam (observation group). Antibiotics were used at least three days. The clinical efficacy, bacterial clearance rate and mortality rate of the two groups were observed. The factors which influenced the clinical curative effect and bacteriological efficacy in experimental group were analyzed. **Results** In the control group, 11 cases were clinically effective, accounting for 26.19%; microbiological eradication was achieved in 11 patients (26.19%); 27 cases died, the 30-day overall mortality was 64.28% (30/42). In observation group, 25 cases were clinically effective, accounting for 59.52% (25/42); microbiological eradication was achieved in 27 patients (64.29%) and the 30-day overall mortality was 35.71% (15/42). Compared with the control group, the clinically effective rate and microbiological eradication rate were significant higher while the 30-day overall mortality was significant lower in the observation group ($P < 0.05$). There were significant differences in the time of intensive care unit, the duration of mechanical ventilation, the acute physiology and chronic health evaluation II score, the serum procalcitonin and albumin levels between the effective patients and non-effective patients in observation group ($P < 0.05$). The differences between microbiological eradication patients and non-microbiological eradication patients in observation group was similarly ($P < 0.05$). **Conclusion** Tigecycline combined with cefoperazone-sulbactam treatment on patients with MDRAB/XDRAB pneumonia can improve symptom and physical sign and increase the bacterial clearance effect.

DOI: 10.7683/xyxyxb.2016.06.016

收稿日期: 2016-01-19

基金项目: 河南省自然科学研究资助项目(编号: 2011A320009)。

作者简介: 付君静(1980-), 女, 河南卫辉人, 硕士, 主治医师, 研究方向: 脓毒血症及重症肺炎的诊断和治疗。

通信作者: 李春风(1965-), 女, 河南林州人, 学士, 主任医师, 研究方向: 危急重症治疗; E-mail: xfyxg@163.com。

Key words: tigecycline; cefoperazone-sulbactam; acinetobacter baumannii; multidrug resistant; extensively drug resistant; pneumonia

鲍曼不动杆菌为条件致病菌,是一种严格需氧的革兰阴性菌,因其环境耐受性强,随着抗生素的广泛应用,多重耐药菌广泛出现,鲍曼不动杆菌已经成为院内感染的主要致病菌之一^[1-2]。年龄、吸烟史、营养状态、不适当抗菌药物治疗、严重基础疾病、气管插管、机械通气和降钙素原水平升高等是鲍曼不动杆菌患者病死率增加的独立危险因素^[3-4]。治疗耐药鲍曼不动杆菌已成为全球抗感染领域的挑战,而替加环素是新型静脉注射用甘氨酸四环素类抗生素,具有广谱抗微生物活性^[5]。《中国鲍曼不动杆菌感染治疗与防控专家共识》^[6]也推荐替加环素用于耐药鲍曼不动杆菌所致的医院获得性肺炎。但替加环素进入我国时间短,国内对替加环素作为治疗多重耐药或泛耐药鲍曼不动杆菌(multidrug resistant/extensively drug-resistant acinetobacter baumannii, MDRAB/XDRAB)感染的大规模研究尚少,对于替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗 MDRAB/XDRAB 肺炎的临床治疗效果尚无明确定论。本研究回顾性对比分析单独使用头孢哌酮/舒巴坦和替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦对 MDRAB/XDRAB 肺炎患者的临床治疗效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择新乡医学院第一附属医院重症医学科、呼吸科及其监护室 2013 年 7 月至 2015 年 12 月因 MDRAB/XDRAB 肺炎住院的 84 例患者为研究对象,其中 42 例单独使用头孢哌酮/舒巴坦患者为对照组,42 例应用替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗患者为观察组。对照组男 20 例,女 22 例,年龄 20~88 岁,平均(63.05±16.70)岁;观察组男 22 例,女 20 例,年龄 22~86 岁,平均(62.08±15.52)岁。2 组患者性别、年龄分布等一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。诊断标准及病原学参考卫生部制定的医院感染诊断标准^[7]。排除标准:患者年龄<18 岁;头孢哌酮/舒巴坦及其联合替加环素抗感染治疗时间均<3 d;鲍曼不动杆菌下呼吸道定植。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组患者给予替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗,对照组患者给予单用头孢哌酮/舒巴坦治疗。替加环素(美国辉瑞惠氏制药有

限公司,进口药品注册证号:H20110586,粉剂)的使用严格按照说明书进行,首剂 100 mg,其后 50 mg,每 12 h 静脉滴注 1 次。头孢哌酮/舒巴坦(北京华润双鹤制药有限公司,国药准字 H10960113,1 g 分别含头孢哌酮 0.5 g 与舒巴坦 0.5 g 粉剂)3.0 g,每 8 h 静脉滴注 1 次。抗生素使用时间(10.32±3.46) d。除抗生素应用外,2 组患者均给予血必净、乌司他丁等对症支持治疗。

1.2.2 痰细菌培养及体外药物敏感性试验 于抗生素应用前任一时间段留取痰液标本,痰液标本经口咳出、经气管插管取出或经支气管灌洗液取出,送新乡医学院第一附属医院微生物实验室行痰细菌培养。

1.2.3 临床疗效评价 患者发热、咳嗽、咳痰、胸闷等症状及肺部干湿啰音等体征均消失或部分消失为临床有效,症状体征完全无改善甚至恶化为无效^[8]。临床有效率=有效例数/总例数×100%。

1.2.4 细菌清除效果评价 根据细菌清除情况分为清除、假定清除、未清除、假定未清除^[9]。清除:治疗后痰或支气管镜灌洗液标本中未培养出鲍曼不动杆菌。假定清除:症状、体征消失使痰或呼吸道分泌物无法获得。未清除:治疗后经自行咳出合格的痰液,经纤维支气管镜或人工呼吸道吸引采集的下呼吸道分泌物或经纤维支气管镜取得的支气管肺泡灌洗标本中仍可培养出该种细菌。假定未清除:临床治疗效果不佳,临床治疗无效的病例,痰液的培养未做或不可能做的情况下,假定鲍曼不动杆菌未清除。

1.2.5 观察指标 观察并记录 2 组患者临床有效率、细菌清除率及病死率。记录观察组患者入住监护室时间、是否机械通气、急性生理学与慢性健康状况评价 II (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II) 评分^[10]及替加环素使用时间。所有患者入住监护室当天静脉采血,分离血清,采用降钙素原(procalcitonin, PCT)免疫测定试剂盒胶体金法(北京美康基因科学股份有限公司)测定血清 PCT 水平,并采用溴甲酚绿法(溴甲酚绿来源上海源叶生物科技有限公司)检测血清白蛋白(albumin, Alb)水平。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 15.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用

t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痰细菌培养及体外药物敏感试验结果 84 例确诊为 MDRAB/XDRAB 肺炎患者痰细菌培养 42 株为 MDRAB 42 株为 XDRAB 47 例对头孢哌酮/舒巴坦敏感,敏感率为 55.95%。所有菌株对替加环素均敏感,敏感率为 100.00%。

2.2 2 组患者临床疗效比较 对照组患者治疗有效 11 例,有效率为 26.19% (11/42); 11 例获得细菌清除,细菌清除率为 26.19% (11/42); 27 例在住院期间死亡,30 d 总病死率为 64.28% (27/42)。观察组患者治疗有效 25 例,有效率为 59.52% (25/42); 27 例获得细菌清除,细菌清除率为 64.29% (27/42); 15 例在住院期间死亡,30 d 总病死率为 35.71% (15/42)。观察组患者治疗有效率、细菌清除率较对照组显著升高,30 d 病死率较对照组显著降低 ($P < 0.05$)。

2.3 观察组患者临床疗效及影响因素分析 观察组患者替加环素使用时间为 3 ~ 14 d,平均 (10.32 ± 3.46) d。与临床治疗无效患者比较,临床治疗有效患者的年龄、入住监护室时间、APACHE II 评分、血清 PCT 水平及死亡比例显著降低,机械通气比例及 Alb 水平显著升高 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 观察组患者治疗有效和无效患者的临床特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics of patients in observation group with effective and ineffective treatment

(x ± s)				
临床特征	临床治疗有效 患者 (n=25)	临床治疗无效 患者 (n=17)	t/χ^2	P
年龄/岁	56.02 ± 15.46	68.08 ± 20.42	2.178	0.035
入住监护室时间/d	17.07 ± 2.52	37.15 ± 4.49	8.537	0.000
机械通气/例	19	17	4.760	0.034
APACHE II 评分	8.43 ± 1.52	14.13 ± 2.01	10.465	0.000
PCT/(μg · L ⁻¹)	7.63 ± 1.34	15.43 ± 2.55	9.937	0.000
Alb/(g · L ⁻¹)	29.07 ± 5.71	17.07 ± 2.52	8.119	0.000
替加环素治疗时间/d	10.63 ± 1.34	9.63 ± 1.58	0.208	0.083
死亡/例	2	13	23.721	0.000

2.4 观察组患者细菌学疗效及影响因素分析 观察组 5 例患者在治疗平均 (10.32 ± 3.46) d 后临床咳嗽、咳痰等症状消失,临床医师无法获得痰液,故未行痰细菌培养,视为假定清除。22 例患者治疗平均 (10.32 ± 3.46) d 后痰和(或)支气管肺泡灌洗液中多次培养均未培养出鲍曼不动杆菌。共 27 例患者获得细菌清除,细菌清除率为 64.29% (27/42),

其中 2 例患者虽然鲍曼不动杆菌得以清除,但后续痰细菌培养发现铜绿假单胞菌。15 例患者细菌未清除,未清除率为 35.71% (15/42)。与细菌未清除患者比较,细菌清除患者年龄、入住监护室时间、APACHE II 评分、血清 PCT 及死亡比例显著降低,机械通气比例及 Alb 水平显著升高 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 观察组患者细菌学清除与未清除患者临床特征比较

Tab. 2 Comparison of clinical characteristics of patients with bacteriological clearance and non-bacteriological clearance in observation group

临床特征	细菌学清除 患者 (n=27)	细菌学未清除 患者 (n=15)	t/χ^2	P
年龄/岁	58.02 ± 13.16	62.08 ± 18.32	5.262	0.042
入住监护室时间/d	20.05 ± 3.21	27.15 ± 5.57	8.831	0.000
机械通气/例	21	15	4.889	0.046
APACHE II 评分/分	10.32 ± 3.15	13.35 ± 4.33	6.692	0.013
PCT/(μg · L ⁻¹)	8.63 ± 2.15	13.54 ± 3.32	8.521	0.000
Alb/(g · L ⁻¹)	29.57 ± 4.67	20.05 ± 1.25	7.930	0.000
替加环素治疗时间/d	10.32 ± 3.13	10.63 ± 2.21	1.286	0.707
死亡/例	4	11	15.383	0.000

3 讨论

MDRAB 是指对 3 类或 3 类以上 (每类中 1 种或 1 种以上) 抗菌药物不敏感,XDRAB 指对除多黏菌素 B 以外的所有类型的抗菌药物耐药。体外药物敏感试验显示,多黏菌素对鲍曼不动杆菌治疗有效,但多黏菌素 B 的肾毒性和神经毒性限制了其应用,且其没有在国内注册生产。我国针对 MDRAB/XDRAB 的治疗主要选用头孢哌酮/舒巴坦或以其为基础的联合治疗方案。以往鲍曼不动杆菌对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率较低,但近几年其对头孢哌酮/舒巴坦耐药率也显著升高^[11]。替加环素在体外对耐药鲍曼不动杆菌具有非常高的活性^[8],被认为是治疗 MDRAB/XDRAB 肺炎为数不多的治疗策略。但在具体的临床选择用药中,替加环素治疗 MDRAB 的效果尚未得到一致认可。高金丹等^[12]对耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者选用替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗后,66.23% 的患者获得明确有效的治疗效果。但 GALLAGHER 等^[13]回顾性分析结果显示,MDRAB 感染患者接受替加环素治疗后,其临床有效率仅 28%,微生物清除率为 44%,其不推荐替加环素用于治疗 MDRAB 感染。鉴于已有资料显示,应用替加环素治疗 MDRAB 感染患者效果良莠不齐,为了更加准确评价替加环素对耐药鲍曼不动杆菌的治疗效果,本研究对比分析了单独使用头

孢哌酮/舒巴坦和替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦对MDRAB/XDRAB肺炎患者的临床治疗效果。

本研究结果显示,试验组患者治疗有效率、细菌清除率均较对照组显著升高,30 d病死率较对照组显著降低,提示替加环素在治疗MDRAB/XDRAB肺炎中优势明显,本研究结果与李卜斌等^[14]研究结果一致。尽管本研究中所有菌株体外药物敏感性试验提示均对替加环素敏感,但是临床上在替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗MDRAB/XDRAB肺炎患者中,临床治疗有效率仅为59.52%,细菌清除率为64.29%,病死率为35.71%,与国内同类研究^[12]相比,治疗有效率及细菌清除率均低,病死率高,其原因可能在于APACHE II评分、年龄、Alb及PCT等方面的影响。本研究结果还提示,高龄、临床监护室治疗时间长、APACHE II评分高、血清PCT水平高和Alb水平低的患者临床治疗效果不佳,且细菌清除率低,病死率高。HEIZMANN等^[15]研究发现,A-PACHE II评分>15的患者临床治疗有效率和细菌清除率下降,病死率增加。本研究还显示,替加环素的细菌清除率高于临床有效率,这可能与在使用替加环素联合其他抗菌药物治疗的过程中出现二重感染有关,部分患者使用替加环素治疗后,痰液等标本培养出铜绿假单胞菌^[16]。铜绿假单胞菌对替加环素天然耐药,为避免出现其二重感染的可能,提示临床医师可能需加用针对铜绿假单胞菌的抗菌药物。

针对临床治疗有效率和细菌清除率均低的患者,有研究者认为替加环素药物浓度在最小抑菌浓度 $1\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可能会有更好的临床效果^[17]。故增加替加环素的临床使用剂量,以提高替加环素在血液中的浓度,对耐药鲍曼不动杆菌肺炎可能有更好的临床效果。替加环素作为治疗耐药鲍曼不动杆菌肺炎的一种新选择,其临床治疗有效率超过50%,尤其是增加药物使用剂量,同时在经验性治疗的基础上联合用药,避免二重感染,能进一步提高其临床疗效。

综上所述,替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗MDRAB/XDRAB肺炎,可在一定程度上改善患者症状体征及提高细菌清除效果,加快病情康复进程,尤其是对于APACHE II评分低于15分者,临床疗效更为确切,具有临床应用价值。但由于目前国内对该研究多为单中心研究,样本量均较小,随访时间短,尤其危重患者临床疗效不理想。迫切需要多中心大样本量的前瞻性随机对照研究,为MDRAB/

XDRAB肺炎的治疗提供更加可靠的依据。

参考文献:

- [1] 李冰,郭珊,吕锦琪,等. 外科手术患者医院感染病原菌种类及耐药性分析[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(9): 740-742.
- [2] 胡娅,李禄全. 重症监护病房与普通病房新生儿肺炎病原菌与药敏结果比较[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(2): 120-125.
- [3] 郭蕴琦,郭蕴岚,王祎,等. 2010年至2012年临床标本中非发酵菌的分离情况及耐药分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(4): 295-298.
- [4] 宋飞,金正江,付春花,等. 新生儿鲍曼不动杆菌感染状况及耐药性监测[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(4): 313-314.
- [5] 王康椿,李满元,余小同,等. 替加环素、多粘菌素和头孢哌酮舒巴坦对多重耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌活性的研究[J]. 中国医学创新, 2015, 12(18): 17-20.
- [6] 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.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准: 试行[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- [8] 詹伟锋,何楷然,刘新强. 头孢哌酮舒巴坦联合替加环素治疗ICU反耐药鲍曼不动杆菌感染的效果[J]. 广东医学, 2015, 35(10): 1540-1541.
- [9] 钟雪,陈东科,许宏涛,等. 替加环素研究新进展[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(11): 870-875.
- [10] KNAUS W A, DRAPER E A, WANGER D P et al. APACHE II: a severity of classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(40): 818-829.
- [11] 习慧明,徐英春,朱德妹,等. 2010中国CHINET鲍曼不动杆菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(3): 98-104.
- [12] 高金丹,方强,苏群. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(8): 621-625.
- [13] GALLAGHER J C, ROUSE H M. Tigecycline for the treatment of Acinetobacter infections: a case series[J]. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(8): 1188-1194.
- [14] 李卜斌,朱宏,罗文朝,等. 替加环素辅助治疗ICU患者多重耐药菌感染临床效果探讨[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 567-570.
- [15] HEIZMANN W R, LÖSCHMANN P A, ECKMANN C et al. Clinical efficacy of tigecycline used as monotherapy or in combination regimens for complicated infections with documented involvement of multiresistant bacteria[J]. *Infection*, 2015, 43(11): 37-43.
- [16] 陈子唏,王弋. 替加环素致铜绿假单胞菌二重感染5例[J]. 实用药物与临床, 2014, 14(6): 809-810.
- [17] DE PASCALE G, MONTINI L, PENNISI M et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infection due to multi-drug-resistant bacteria[J]. *Crit Care*, 2014, 18(3): R90.

(本文编辑:王燕 英文编辑:王燕)