

头孢哌酮舒巴坦钠联合替加环素治疗多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎的临床研究

韦华¹, 鲁厚清², 胡鑫²

1. 铜陵市人民医院 药学部, 安徽 铜陵 244009

2. 铜陵市人民医院 重症医学科, 安徽 铜陵 244009

摘要: **目的** 探讨注射用头孢哌酮舒巴坦钠联合注射用替加环素治疗多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎的应用效果。**方法** 选取2020年1月—2022年12月铜陵市人民医院收治的76例多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎患者作为研究对象,按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,各38例。对照组静脉滴注注射用替加环素,50 mg/次,1次/12 h。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注注射用头孢哌酮舒巴坦钠,2 g/次,生理盐水100 mL稀释,1次/6 h。两组均连续治疗7 d。比较两组的临床疗效、细菌清除情况和血清炎症指标。**结果** 治疗后,治疗组的临床治愈率为78.95%,明显高于对照组的临床治愈率55.26% ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组的细菌清除率为81.58%,明显高于对照组的细菌清除率55.26% ($P < 0.05$)。治疗后,两组血清指标C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和降钙素原(PCT)水平均降低($P < 0.05$),且治疗组血清炎症指标低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 注射用头孢哌酮舒巴坦钠联合注射用替加环素治疗多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎的效果显著,有效提高细菌清除率,减轻机体炎症反应。

关键词: 头孢哌酮舒巴坦钠; 注射用替加环素; 多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎; 细菌清除率; C-反应蛋白; 降钙素原

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)12-3071-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.028

Clinical study on cefoperazone sodium and sulbactam sodium combined with tigecycline in treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia

WEI Hua¹, LU Hou-qing², HU Xin²

1. Department of Pharmacy, Tongling People's Hospital, Tongling 244009, China

2. Department of Critical Care, Tongling People's Hospital, Tongling 244009, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection combined with Tigecycline for injection in treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia. **Methods** Patients (76 cases) with multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in Tongling People's Hospital from January 2020 to December 2022 were divided into control and treatment groups according to random number table method, and each group had 38 cases. Patients in the control group were iv Tigecycline for injection, 50 mg/time, once every 12 h. Patients in the treatment group were iv Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection on the basis of the control group, 2 g/time, diluted with 100 mL normal saline, once every 6 h. Patients in two groups were treated for 7 d. The clinical efficacies, bacterial clearance, and serum inflammatory indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical cure rate of the treatment group was 78.95%, which was significantly higher than that of the control group 55.26% ($P < 0.05$). After treatment, the bacterial clearance rate of the treatment group was 81.58%, which was significantly higher than 55.26% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CRP, IL-6, and PCT in two groups were decreased ($P < 0.05$), and the serum inflammation indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection combined with Tigecycline for injection has a significant effect in treatment of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia, which can effectively improve the bacterial clearance rate, reduce the inflammatory reaction of the body.

Key words: Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection; Tigecycline for injection; multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* pneumonia; bacterial clearance; CRP; PCT

收稿日期: 2023-09-14

基金项目: 安徽省危重症呼吸疾病临床医学研究中心开放课题(LC202201)

作者简介: 韦华,女,主管药师,本科,主要研究方向为医院药学。E-mail: 18905622768@189.cn

肺炎克雷伯菌作为引起院内感染、社区感染的重要革兰阴性菌之一,可引起呼吸系统、泌尿系统等多部位的感染,是导致危重症患者病死的重要原因^[1]。临床指出,尽早使用抗生素是肺炎克雷伯菌肺炎治愈的关键,但因抗生素的大量、广泛应用导致肺炎克雷伯菌耐药性不断增加,且出现了泛耐药菌株,造成临床抗菌药物治疗失败、病程迁延^[2]。多重耐药肺炎克雷伯菌对现有大部分的常规抗生素耐药,治疗药物选择困难,治疗难度大幅增加,患者病死风险提高,已成为临床抗感染工作中的重要难点^[3]。替加环素在耐药革兰阴性菌治疗中占有重要地位,具有抗菌谱广、抗菌活性强等优势,已在肺炎克雷伯菌感染治疗中得到广泛应用^[4]。耐药肺炎克雷伯菌感染的治疗通常选择以替加环素为基础的多药联合治疗方案^[5]。头孢哌酮舒巴坦钠是一种广谱抗生素类复合制剂,常用于治疗多重耐药革兰阴性菌^[6]。基于此,本研究探讨注射用头孢哌酮舒巴坦钠联合注射用替加环素治疗多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎的效果,取得了满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2022年12月铜陵市人民医院收治的76例多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎患者作为研究对象。男64例,女12例;年龄36~88岁,平均 (71.21 ± 10.96) 岁;住院时间14~28 d,平均 (21.67 ± 3.79) d;急性生理与慢性健康(APACHE II)评分^[7]14~33分,平均 (24.26 ± 5.39) 分。

纳入标准:(1)符合肺炎的临床诊断标准^[8];(2)经病原菌学、培养痰标本病原菌学结果证实为多重耐药肺炎克雷伯菌感染,且具有多药耐药性;(3)患者及其家属自愿签订知情同意书。

排除标准:(1)治疗过程中出现颅内感染、菌血症等其他部位新发感染者;(2)肝、肾等脏器功能不全者;(3)对本研究使用药物过敏者;(4)伴精神障碍、心理疾病者;(5)近1个月内应用抗菌药物、免疫抑制剂治疗者;(6)伴粒细胞缺乏症者;(7)全因病死者;(8)合并恶性肿瘤者;(9)合并自身免疫性疾病者。

1.2 药物

注射用替加环素由正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格50 mg,产品批号200218115、210320115。注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠由辉瑞制药有限公司生产,规格1 g ($C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ 0.5

g与 $C_8H_{11}NO_5S$ 0.5 g)/瓶,产品批号DJ4446、FN5032。

1.3 分组和治疗方法

按随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,各38例。其中对照组男33例,女5例;年龄50~85岁,平均 (71.55 ± 10.19) 岁;住院时间14~28 d,平均 (21.41 ± 3.84) d;APACHE II评分14~33分,平均 (24.11 ± 5.20) 分。治疗组男31例,女7例;年龄36~88岁,平均 (70.87 ± 11.81) 岁;住院时间14~28 d,平均 (21.58 ± 3.76) d;APACHE II评分14~33分,平均 (24.37 ± 5.13) 分。两组一般资料比较差异不显著,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用替加环素,50 mg/次,1次/12 h。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,2 g/次,生理盐水100 mL稀释,1次/6 h。两组均连续治疗7 d。

1.4 临床疗效判定标准^[9]

临床治愈:治疗结束后访视所有入选病例的症状、体征均已消失或完全恢复正常,且影像学 and 实验室检查等非微生物学指标均已恢复正常。临床无效:治疗结束后访视时所有入选时的症状、体征持续或不完全消失或恶化,或出现了这一疾病的新的症状或体征和/或使用其他的针对这一疾病的抗菌治疗措施。

临床治愈率=临床治愈例数/总例数

1.5 细菌清除情况^[9]

治疗后停用抗菌药物,取标本进行细菌培养,计算细菌清除率。细菌清除标准为清除:治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的致病菌;假定清除:症状体征的消失使得可培养的材料如痰液、皮肤脓液或分泌物无法获取或获取标本的方法对于康复的患者而言侵袭性过强;未清除:治疗后来自原感染部位的标本培养中仍然培养出原感染的致病菌;假定未清除:对于被判断为临床无效的患者,其培养未作或不可能作的情况下。

细菌清除率=(清除例数+假定清除例数)/总例数

1.6 观察指标

治疗前后采集患者空腹外周血5 mL,分离血清,采用酶联免疫吸附法测定血清炎症指标C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和降钙素原(PCT)水平。

1.7 不良反应观察

记录两组患者恶心呕吐、头痛、腹泻腹痛情况。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件处理, 例数或百分数表示计数资料, 采用 χ^2 检验; $\bar{x} \pm s$ 表示正态计量资料, 采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组患者的临床治愈率为 78.95%, 明显高于对照组的临床治愈率 55.26% ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组细菌清除比较

治疗后, 治疗组的细菌清除率为 81.58%, 明显高于对照组的细菌清除率 55.26% ($P < 0.05$), 见

表 2。

2.3 两组血清炎症指标比较

治疗后, 两组血清 CRP、IL-6 和 PCT 水平均降低 ($P < 0.05$), 且治疗组血清炎症指标水平低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	临床无效/例	临床治愈率/%
对照	38	21	17	55.26
治疗	38	30	8	78.95*

与对照组相比: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组细菌清除率比较

Table 2 Comparison on bacterial clearance rates between two groups

组别	n/例	清除/例	假定清楚/例	未清除/例	假定未清除/例	细菌清除率/%
对照	38	13	8	15	2	55.26
治疗	38	22	9	4	3	81.58*

与对照组相比: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清 CRP、IL-6 和 PCT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum levels of CRP, IL-6, and PCT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(μg·L ⁻¹)	PCT/(μg·L ⁻¹)
对照	38	治疗前	121.59 ± 12.79	67.84 ± 8.51	14.49 ± 3.53
		治疗后	15.31 ± 4.02*	23.68 ± 5.09*	4.05 ± 1.20*
治疗	38	治疗前	122.03 ± 13.43	68.57 ± 9.26	14.61 ± 3.40
		治疗后	7.05 ± 3.02*▲	16.33 ± 4.15*▲	0.89 ± 0.21*▲

与同组治疗前相比: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

对照组发生恶心呕吐 2 例, 不良反应发生率为 5.26%; 治疗组发生腹泻腹痛 2 例, 恶心呕吐和头痛各 1 例, 不良反应发生率 10.53%。两组不良反应发生率比较差异不显著。

3 讨论

相关研究指出, 细菌耐药性的产生与外膜蛋白缺失、主动外排泵系统过表达等多种耐药机制有关, 可影响患者疾病恢复和预后^[10]。当前, 抗生素引起的各种耐药菌是临床长久以来的治疗难题, 其中耐药肺炎克雷伯菌感染已成为世界性抗感染中的极大挑战。细菌耐药性监测研究结果显示, 肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌对碳青霉烯类抗生素耐药性呈升

高趋势, 其中对亚胺培南耐药率的上涨幅度为 22%, 美罗培南耐药率上涨幅度为 24%^[11]。研究表明, 耐药肺炎克雷伯菌感染导致患者病死的风险高达 26%, 其中血液感染者的病死风险更是高达 70%^[12]。因此, 对于多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎如何选择有效治疗药物和治疗方案仍是临床治疗难题。

肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类等 β -内酰胺类抗生素具有较高的耐药性, 且对氟喹诺酮类、氨基糖苷类抗生素均表现出高度耐药性, 仅在替加环素、多黏菌素药敏试验结果中展现了良好的敏感性^[13]。但目前多黏菌素在国内尚未被正式用于临床治疗中, 因此替加环素成为了耐药肺炎克雷伯菌感染的首选治疗药物^[14]。替加环素是甘氨酸四环素类抗生素中

的首个新型静脉注射药物,具有广谱微生物活性,主要用于治疗各种革兰阴性菌或革兰阳性菌,已作为临床治疗耐药细菌感染中的重要选择^[15]。替加环素的特点是9号位上具有甘氨酸基团,此结构优势可使其阳离子-四环素类抗生素复合物能够进入细胞质内,阻止氨基酰 tRNA 进入核糖体 A 位,进而抑制细菌蛋白的合成,从而灭活细菌,发挥抗菌活性^[16]。替加环素为临床抗感染治疗提供了一种新的、可在治疗初期当患者病因尚未明了时所提供选择的一种广谱抗生素,且不具有肾毒性,用药时无需根据肾功能受损情况调整剂量,使用方便,每12小时即可进行1次治疗^[17]。替加环素对耐药肺炎克雷伯菌具有较好的抑菌效果,但单独应用极易诱导耐药,导致其治疗无效,因此目前多药联合治疗方案是临床治疗耐药肺炎克雷伯菌感染的主要方案,以有效控制耐药率、缩小耐药突变选择窗。

已有研究指出,当前临床对于耐药肺炎克雷伯菌感染已经实践的多药联合治疗方案主要为 β -内酰胺类与第3代或第4代头孢菌素、氟喹诺酮类等^[18]。头孢哌酮舒巴坦钠是一种第3代头孢菌素类抗生素,具有广谱抗菌效果,可阻断 β -内酰胺酶、质粒或染色体介导的 β -内酰胺酶效果,抑制敏感菌细胞壁的生物合成,对多种细菌产生的 β -内酰胺酶具有强大的、不可逆的抑制作用,从而起到杀菌作用^[19]。替加环素与头孢哌酮舒巴坦钠合用能够更好地发挥抗菌活性,因此从本研究结果来看,治疗组的临床治愈率、细菌清除率高于对照组,提示头孢哌酮舒巴坦钠联合替加环素可有效提高疗效和细菌清除效果。

炎症反应在细菌感染性疾病中的地位举足轻重,其中CRP在炎症反应发生的数小时内即可迅速升高,于炎症反应减轻后逐渐消退,已被临床证实可用于反映机体内炎症反应严重程度;PCT属降钙素前体物质,在正常情况下机体内水平较低,但在机体发生细菌、真菌感染、脓毒症等病变时,PCT水平会大幅上升,已被用于细菌性、病毒性感染的诊断中;IL-6作为多效活性的细胞因子可促进细胞增殖、分化,在炎症反应、免疫应答等病理过程中发挥关键性作用^[20]。研究指出,CRP、PCT、IL-6等炎症因子除反映机体炎症程度,还可为抗菌药物治疗、细菌感染程度的评估提供数据支持^[21]。本研究结果发现,治疗后,治疗组血清CRP、IL-6和PCT水平明显低于对照组,表明头孢哌酮舒巴坦钠联合替加环素在减轻机体内炎症反应方面的优势更加明

显,从而有利于减轻细菌感染程度,抑制病情进展,获取满意疗效。本研究还观察了用药安全性,结果显示头孢哌酮舒巴坦钠联合替加环素治疗多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎患者并不会增加不良反应发生风险,安全性良好。

综上所述,注射用头孢哌酮舒巴坦钠联合注射用替加环素治疗多重耐药肺炎克雷伯菌肺炎的效果显著,有效提高细菌清除率,减轻机体炎症反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Choby J E, Howard-Anderson J, Weiss D S. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*-clinical and molecular perspectives [J]. *J Intern Med*, 2020, 287(3): 283-300.
- [2] Stojowska-Swędryńska K, Łupkowska A, Kuczyńska-Wiśnik D, et al. Antibiotic heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 449.
- [3] 王爱, 康京花, 段丽丽, 等. 医院内泛耐药肺炎克雷伯菌定植及感染风险因素调查与控制 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2012, 7(10): 929-932.
- [4] Jin X, Chen Q, Shen F, et al. Resistance evolution of hypervirulent carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* ST11 during treatment with tigecycline and polymyxin [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 1129-1136.
- [5] 李迪彬, 郝谦谦, 令狐海瑞, 等. 多黏菌素 B 联合替加环素对泛耐药肺炎克雷伯菌所致肺炎的临床疗效 [J]. *国际生物医学工程杂志*, 2022, 45(1): 31-35.
- [6] 马冬梅, 陶庆春. 双黄连粉针剂联合注射用头孢哌酮舒巴坦钠对广泛耐药鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌抑菌效果比较 [J]. *北京中医药*, 2019, 38(9): 937-940.
- [7] Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE II: A severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [8] 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.
- [9] 《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.
- [10] Hu Y, Anes J, Devineau S, et al. *Klebsiella pneumoniae*: Prevalence, reservoirs, antimicrobial resistance, pathogenicity, and infection: A hitherto unrecognized zoonotic bacterium [J]. *Foodborne Pathog Dis*, 2021, 18(2): 63-84.
- [11] Hu Y, Liu C, Shen Z, et al. Prevalence, risk factors and molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in patients from Zhejiang, China, 2008-2018

- [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1771-1779.
- [12] Yang Y, Yang Y, Chen G, *et al*. Molecular characterization of carbapenem-resistant and virulent plasmids in *Klebsiella pneumoniae* from patients with bloodstream infections in China [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 700-709.
- [13] Karaikos I, Galani I, Papoutsaki V, *et al*. Carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*: Implication on future therapeutic strategies [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2022, 20(1): 53-69.
- [14] 陈爱凤, 沈晓强, 丁士标, 等. 替加环素治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌肺炎的临床疗效及预后分析 [J]. *浙江医学*, 2018, 40(3): 258-261.
- [15] 熊泽忠, 汤展宏. 替加环素静脉联合颅内或鞘内注射治疗鲍曼不动杆菌颅内感染的安全性及有效性研究 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29(1): 12-16.
- [16] 王之舟, 白向荣, 闫素英, 等. 大剂量与标准剂量替加环素治疗 ICU 中耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌院内肺部感染疗效比较 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(17): 1829-1832.
- [17] 胡波, 单青, 李晨, 等. 替加环素治疗高龄患者肺炎克雷伯菌感染有效性的影响因素分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(15): 1960-1963.
- [18] 胡帮芹, 杨忆, 赵洪琼, 等. 替加环素与多黏菌素单药或联合治疗碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌血流感染有效性的 Meta 分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2019, 17(2): 39-45.
- [19] 林昱, 汪华, 李鹏. 热毒宁联合头孢哌酮/舒巴坦钠和替加环素对泛耐药鲍氏不动杆菌肺炎的抑菌效果 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(3): 331-335.
- [20] 马肖龙, 张齐, 倪丹, 等. 头孢哌酮/舒巴坦联合胸腺肽治疗耐药肺炎克雷伯菌肺炎疗效观察 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(13): 3201-3202.
- [21] 张花平, 宋贺, 张博, 等. 血清 PCT 联合 CRP, IL-6 检测用于鲍曼不动杆菌肺炎临床诊断效能分析 [J]. *临床误诊误治*, 2020, 33(4): 62-67.

[责任编辑 解学星]