

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

李燕菊¹, 汪海涛², 马新萍¹, 滕威¹, 周晶晶¹

1. 新疆维吾尔自治区人民医院 药学部, 新疆 乌鲁木齐 830001

2. 新疆维吾尔自治区人民医院 呼吸与危重症医学中心, 新疆 乌鲁木齐 830001

摘要: **目的** 探讨多粘菌素B联合头孢哌酮钠舒巴坦钠和替加环素对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者的疗效及安全性。**方法** 选择2017年9月—2019年9月在新疆维吾尔自治区人民医院收治的80例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者作为研究对象,按照治疗方法的不同分为对照组与观察组,每组各40例。对照组患者静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠,3 g加入到0.9%氯化钠溶液中,每隔12 h静滴,2 h之后静滴注射用替加环素,首剂用量100 mg,之后每隔12 h静滴50 mg进行维持,2次/d。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用硫酸多粘菌素B,100~150万单位/d,分2~3次静脉滴注。两组疗程共14 d。观察两组患者的临床疗效和细菌清除率,比较两组患者白细胞计数(WBC)、血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平。**结果** 治疗后,两组总有效率比较差异没有统计学意义。治疗后,两组患者的WBC、CRP和PCT水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组患者WBC、CRP和PCT水平显著低于对照组($P<0.05$)。治疗后,观察组的细菌清除率为87.5%,明显高于对照组的62.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 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效果较好,值得临床推广。

关键词: 多粘菌素B; 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 替加环素; 多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎; 白细胞计数; C反应蛋白; 降钙素原; 细菌清除率

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)02-0376-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.02.018

Efficacy of polymyxin B combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium and tigecycline in treatment of multidrug-resistant acinetobacter Baumannii pneumonia

LI Yanju¹, WANG Haitao², MA Xinping¹, TENG Wei¹, ZHOU Jingjing¹

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

2. Center for Respiratory and Critical Care Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of polymyxin B combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium and tigecycline in treatment of patients with multi-drug resistant acinetobacter Baumannii pneumonia. **Methods** A total of 80 patients with multidrug-resistant acinetobacter Baumannii pneumonia admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from September 2017 to September 2019 were selected as the research subjects and divided into control group and observation group according to different treatment methods, with 40 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for injection, 3 g was added to 0.9% sodium chloride solution, intravenous infusion every 12 h, 2 h later, intravenous infusion of Tigecycline for Injection, the first dose was 100 mg, and then intravenous infusion of 50 mg every 12 h for maintenance, twice daily. Patients in the observation group was iv administered given Polymyxin B Sulfate for Injection on the basis of control group, 1 to 1.5 million U/d, divided into 2 to 3 intravenous infusion. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, clinical efficacy and bacterial clearance rate of two groups were observed, and the levels of WBC, CRP and PCT were compared. **Results** After treatment, there was no significant difference in total

收稿日期: 2020-12-07

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2020D01C100)

第一作者: 李燕菊(1977—),女,硕士,副主任药师。E-mail: lingzy11063358@163.com

effective rate between two groups. After treatment, the levels of WBC, CRP, and PCT in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of WBC, CRP, and PCT in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the bacterial clearance rate of the observation group was 87.5%, which was significantly higher than 62.5% of the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Polymyxin B combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium and tigecycline in treatment of multi-drug resistant acinetobacter Baumannii pneumonia has a good effect, and is worthy of clinical promotion.

Key words: polymyxin B; cefoperazone sodium and sulbactam sodium; tigecycline; multidrug-resistant acinetobacter Baumannii pneumonia; WBC; CRP; PCT; bacterial clearance rate

鲍曼不动杆菌属于革兰阴性杆菌,在临床上较为常见,具有很强的环境适应能力,存活期长,是医院内感染的重要致病源之一,也是医院危重症患者死亡的主要因素之一^[1]。感染鲍曼不动杆菌可能引发呼吸道感染、感染性肺炎、感染性脑膜炎等疾病,由于鲍曼不动杆菌的耐药性越来越强,寻找一种科学、合理的方法进行治疗是非常重要的。头孢哌酮舒巴坦钠、替加环素、多粘菌素B是目前临床治疗多重耐药菌革兰阴性菌的重要治疗药物,也是多重耐药菌联合治疗方案的常用药物之一^[2-4]。本研究将多重耐药鲍曼不动杆菌感染肺炎患者采用多粘菌素B联合头孢哌酮舒巴坦钠和替加环素治疗,观察疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年9月—2019年9月在新疆维吾尔自治区人民医院收治的80例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者作为研究对象。其中男性43例,女性37例;年龄27~66岁。

纳入标准:符合中国鲍曼不动杆菌感染肺炎诊治的诊断标准^[1],经过痰培养病原学确诊。

排除标准:①有心、肝、肾功能不全或其他系统严重感染的患者。②合并有自身免疫性疾病及恶性肿瘤的患者。③存在精神障碍的患者。④对治疗药物过敏的患者。⑤临床资料不完整的患者。

1.2 方法

所有患者入院后,进行药物的对症治疗,并进行痰培养。对照组静脉滴注注射用头孢哌酮舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,批准文号H20020598,规格:1.5 g/支,批号:AM3387、AM3648),3 g加入到0.9%氯化钠溶液中,每隔12 h静滴,2 h之后静滴注射用替加环素(江苏豪森药业股份有限公司,批准文号H20123394,规格:50 mg/支,批号:81711011、81803031),首剂用量100 mg,之后每隔12 h静滴50 mg进行维持,2次/d。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用硫酸多粘菌素B(上海第一生

化药业有限公司,国药准字H31022631,规格:50万单位,批号:2002803、2006801),100~150万单位/d,分2~3次静脉滴注。两组疗程共14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效^[5] 治疗14 d后,依照多重耐药菌控制专家共识对临床疗效进行判定。显效:临床症状和体征部分或者明显改善,且各项指标明显好转;有效:临床症状和体征有改善,且各项指标有好转;无效:临床症状和体征无任何改善,甚至较之前恶化。

临床有效率=(显效+有效)/总例数

1.3.2 临床炎症指标 分别在治疗前后抽取患者静脉血,进行实验室检查,白细胞计数(WBC)、血清C反应蛋白(CRP)以及降钙素原(PCT)作为临床验证观察指标。

1.3.3 细菌清除情况 在治疗14 d停用抗菌药物后,多次取合格标本送细菌培养,以评价细菌清除率。清除:治疗后取合格标本送细菌培养提示无致病菌生长;假设清除:治疗后临床感染体征明显改善,但无法收集到合格细菌送检标本;替换:治疗后患者体内原始病原菌被清除,细菌培养结果提示新病原菌感染但患者无临床症状;未清除:治疗后病原菌依然存在^[5]。

细菌清除率=(清除+假设清除)/总分离株数

1.3.4 不良反应 观察记录所有患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 23.0软件进行统计分析,计数资料用百分比表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分别采用 χ^2 检验和 t 检验。

2 结果

2.1 基线资料

将80例患者按照治疗方法的不同分为对照组与观察组,每组各40例。其中对照组男21例,女19例;年龄29~64岁,平均年龄(42.7±6.8)岁;观察组男22例,女18例;年龄27~66岁,平均年龄(43.5±

8.4)岁。两组患者的性别、年龄等基本情况方面比较没有统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率为80.0%,略高于对照组的75.0%,比较差异没有统计学意义,见表1。

2.3 两组实验室指标比较

治疗后,两组WBC、CRP和PCT水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组患者WBC、CRP和

PCT水平显著低于对照组($P<0.05$),见表2。

2.4 两组细菌清除情况比较

治疗后,观察组患者的细菌清除率为87.5%,明显高于对照组的62.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.5 两组患者不良反应的发生情况

治疗期间,观察组和对照组不良反应发生率分别为10.0%和12.5%,差异没有统计学意义,见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	18	12	10	75.0
观察	40	22	10	8	80.0

表2 两组实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of laboratory indicators between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	WBC/($\times 10^9\cdot L^{-1}$)		CRP/($mg\cdot L^{-1}$)		PCT/($g\cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	18.58 $\pm$ 4.24	10.46 $\pm$ 2.11*	59.43 $\pm$ 19.25	44.45 $\pm$ 3.13*	7.24 $\pm$ 1.14	2.19 $\pm$ 1.35*
观察	40	18.52 $\pm$ 3.84	9.34 $\pm$ 2.77**	60.14 $\pm$ 20.16	30.61 $\pm$ 3.26**	7.15 $\pm$ 1.07	1.72 $\pm$ 1.46**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P<0.05$

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

表3 两组细菌清除比较

Table 3 Comparison of bacterial clearance rates between two groups

组别	n/例	清除/例	假设清除/例	替换/例	未清除/例	清除率/%
对照	40	19	6	6	9	62.5
观察	40	21	14	2	3	87.5*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例	胸闷/例	肠胃不适/例	发生率/%
对照	40	1	1	3	12.5
观察	40	1	1	2	10.0

3 讨论

鲍曼不动杆菌目前的分布是非常广泛的,尤其是在医院环境下,受到患者免疫力下降的影响,再加上使用抗生素以及其他侵入性器械等情况,使得医院患者的鲍曼不动杆菌的感染率大大增加。由于鲍曼不动杆菌具有耐药性,对于很多抗生素都是具有繁多的耐药机制的,如主动外排泵系统、整合子介导的耐药基因积累等。当前,多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎成为了威胁人类身体健康的主要疾病

之一,如果不能及时的治疗,会对心、肝、肾等重要器官造成损害,从而引发更多并发症,对预后产生影响^[2]。目前针对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的主要治疗以药物为主,已经实践的有效药物主要是 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、第3代或4代头孢菌素以及氟喹诺酮类、氨基糖苷类等药物^[6],推荐联合药物治疗。

已有的研究表明,头孢哌酮舒巴坦可有效抑制 β -内酰胺酶,显著杀灭不动杆菌。替加环素是另外

一种作用于鲍曼不动杆菌的药物,它能够使鲍曼不动杆菌细菌蛋白质合成无效,两者联合使用则能够有效减少耐药的发生^[7]。多粘菌素B曾经在临床上被禁用,主要原因是其具有很高的肾毒性和神经毒性,而随着抗生素耐药的不断发展,多粘菌素B在治疗耐药鲍曼不动杆菌感染,对疾病耐药的预防等方面重新回归视野,并且成为了研究的热点问题^[8]。根据全国性细菌耐药监测结果,多粘菌素E与多粘菌素B的抗菌活性基本相当,对于鲍曼不动杆菌的敏感率均在96%以上^[9]。并且多粘菌素B同利福平、碳青霉烯类、替加环素、氨基糖苷类、氨苄西林/舒巴坦及米诺环素两药、三药联合均显示了对鲍曼不动杆菌良好的体外抗菌活性。一项随机对照临床研究显示,多粘菌素B联合利福平在治疗多耐药鲍曼不动杆菌导致感染方面,虽然在死亡率方面没有差别,但是联合用药的细菌清除率较好^[10]。

本研究表明,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疗效显著。观察组治疗后的WBC、CRP和PCT水平显著低于对照组($P<0.05$)。观察组的细菌清除率为87.5%,明显高于对照组细菌清除率62.5%($P<0.05$)。这表明多粘菌素B联合头孢哌酮钠舒巴坦钠和替加环素应用能够提高细菌清除率。

在安全性方面,观察组的不良反应发生率(10.0%)与对照组(12.5%),比较没有统计学差异。这可能与多粘菌素B通过游离氨基与MDR-Ab细胞膜上的磷酸根结合,竞争性取代 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 通道,破坏MDR-Ab外膜通透性并致死有关^[10]。本研究中两组患者的不良反应无明显差异,可能与样本数量较少有关。有研究表明,虽然多粘菌素B与舒巴坦等其他抗生素联合用药的临床疗效、细菌清除率存在无统计学意义的情况,但是考虑其存在异质性耐药,仍推荐联合用药方案^[11]。

综上,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效果较好,值得临床推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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]. 中国医药科学, 2012, 2(8): 3-8.
Chen B Y, He L X, Hu B J, et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and control of *Acinetobacter baumannii* infection in China [J]. National Medical Journal of China, Natl Med J China, 2012, 2(8): 3-8.
- [2] 董晓勤,周田美,沈强,等. 2001~2008年鲍曼不动杆菌的耐药变迁[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(3): 610-612.
Dong X J, Zhou T M, Shen Q, et al. A survey of antibiotic susceptibility in *Acinetobacter baumannii* isolated between 2001 and 2008 Chin [J]. J Health Lab Technol, 2010, 20(3): 610-612.
- [3] 覃英锴,梁桂才,覃燕玲. 头孢哌酮舒巴坦联合替加环素对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者炎症反应的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(20): 2077-2080.
Qin Y P, Liang G C, Qin Y L. Effects of cefoperazone sulbactam combined with tigecycline against inflammatory response in patients with multidrug resistant Bauman's pneumonia [J]. Chin J Hosp Pharm, 2017, 37(20): 2077-2080.
- [4] 王康椿,李满元,余晓腾,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(18): 17-20.
Wang K C, Li M Y, Yu X T, et al. Study on antibacterial activity of bacteria *in vitro* of tigecycline, polymyxin and cefoperazone sulbactam against multi drug resistant bauman acinetobacter [J]. Chin Med Innov 2015(18): 17-20.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 14(9): 13-16.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Guiding principles for clinical application of antibiotics [J]. Chin J Nos, 2005, 14(9): 13-16.
- [6] 王飞,贺蓓. 鲍曼不动杆菌肺炎的抗菌药物治疗[J]. 传染病信息, 2014, 27(3): 189-192.
Wang F, He B. Antimicrobial treatment of acinetobacter Baumannii pneumonia [J]. Infect Dis Inf, 2014, 27(3): 189-192.
- [7] 刘莉莉. 头孢哌酮舒巴坦联合替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(25): 56-57.
Liu L L. Efficacy of cefoperazone and sulbactam combined with tigacycline in the treatment of pan-drug resistant acinetobacter Baumannii pneumonia [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2020, 13(25): 56-57.
- [8] 刘立凡,陈佰义. 多粘菌素B与美罗培南联合用药对泛耐药铜绿假单胞菌体外抗菌活性的研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 40-41, 44.
Liu L F, Chen B Y. Study on the anti-bacteria effects of polymyxin B combined with meropenem against pan-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Chin J Biochem Pharm, 2014, 34(2): 40-41, 44.
- [9] 李耘,吕媛,薛峰,等. 中国细菌耐药监测研究2013

- 至2014年非发酵革兰阴性菌监测报告 [J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(2): 130-138.
- Li Y, Lv Y, Xue F, et al. Antimicrobial susceptibility of nonfermenting gram-negative bacteria: results from China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial Program, 2013-2014 [J]. Chin J Lab Med, 2016, 39(2): 130-138.
- [10] Choi I S, Lee Y J, Wi Y M, et al. Predictors of mortality in patients with extensively drug-resistant acinetobacter Baumannii pneumonia receiving colistin therapy [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(2): 175-180.
- [11] Kim W Y, Moon J Y, Huh J W, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant acinetobacter Baumannii pneumonia in critically ill patients [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150642.

[责任编辑 高 源]