

替加环素或米诺环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗多重耐药鲍曼不动杆菌的临床疗效比较*

叶友胜¹ 余菲¹ 张琳¹

[摘要] 目的:探讨不同抗生素方案治疗多重耐药鲍曼不动杆菌的临床疗效差异。方法:研究选取我院2018年1月—2020年11月收治的110例多重耐药鲍曼不动杆菌感染患者,按随机分组方法分为A、B、C3组,各采用不同的抗感染方案:A组使用头孢哌酮钠舒巴坦钠,B组在A组用药方案上联合使用替加环素,C组在A组用药方案上联合米诺环素。通过观察CPIS评分、PCT、CRP、IL-6、机械通气时间、ICU入住时间及不良反应情况等,比较3组患者临床疗效差异。结果:实际入选92例,A组36例,B组29例,C组27例。3组患者治疗前指标比较差异无统计学意义,治疗1周后的B组在CPIS评分、PCT、CRP、机械通气时间、ICU入住时间方面均优于A组及C组(C组CRP除外),差异有统计学意义。C组与A组比较在CRP、机械通气时间方面差异有统计学意义。不良反应方面,B组的消化道症状及C组的皮疹症状与A组比较,差异有统计学意义,两组不良反应处理后很快好转。结论:针对多重耐药鲍曼不动杆菌,头孢哌酮钠舒巴坦钠联合替加环素疗效比单用头孢哌酮钠舒巴坦钠或联合米诺环素效果要好,推荐使用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合替加环素。

[关键词] 鲍曼不动杆菌;多重耐药;替加环素;米诺环素;头孢哌酮钠舒巴坦钠

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.04.007

[中图分类号] R453 **[文献标志码]** A

Clinical therapeutic effect comparison of tigecycline or minocycline combined with cefoperazone-sulbactam in the treatment of multidrug-resistant acinetobacter baumannii infection

YE Yousheng YU Fei ZHANG Lin

(Department of Intensive Care Unit, the First Hospital of Hefei, Hefei, 230061, China)

Corresponding author: ZHANG Lin, E-mail: 2005202zhl@sina.com

Abstract Objective: To investigate the differences in clinical efficacy of different antibiotic regimens in the treatment of multidrug-resistant acinetobacter baumannii. **Methods:** The study selected 110 patients with multidrug-resistant acinetobacter baumannii infection in our hospital from Jan 2018 to Nov 2020, and divided them into three groups (A, B, and C) according to the random grouping method. A total of 92 cases were actually selected. Anti-infection aspect: group A used Cefoperazone sodium and sulbactam sodium alone, group B combined with tigecycline, group C combined with minocycline. By observing CPIS score, PCT, CRP, IL-6, duration of mechanical ventilation, ICU stay duration, and adverse reactions, the differences in clinical efficacy of the three groups of patients were compared. **Results:** There was no significant difference in the indicators of the three groups before treatment. One week after treatment, group B was better than the other two groups in terms of CPIS score, PCT, CRP, duration of mechanical ventilation, and ICU stay duration(except for CRP in group C). The difference was statistically significant. There were statistically significant differences between group C and group A in terms of CRP and duration of mechanical ventilation. In terms of adverse reactions, the gastrointestinal symptoms of group B and the rash symptoms of group C were different from those of group A. The adverse reactions of the two improved quickly after treatment. **Conclusion:** For multidrug-resistant acinetobacter baumannii, Cefoperazone sodium and sulbactam sodium combined with tigecycline has a better effect than using it alone or combined with minocycline. Cefoperazone sodium and sulbactam sodium combined with tigecycline is recommended.

Key words acinetobacter baumannii; multidrug resistance; tigecycline; minocycline; cefoperazone sodium and sulbactam sodium

随着医疗技术的不断进步,ICU 收治患者的年

龄在逐步增加,近年来重症感染患者所占比例也逐步升高,同时因抗生素的不合理使用,导致多重耐药菌的发生率呈逐年上升趋势^[1]。多重耐药菌是指病原体对3种及3种以上潜在有效的抗生素耐药,常见的如头孢菌素类、 β 内酰胺酶抑制剂复合

*基金项目:合肥市重点学科建设资助项目(No:合卫科教[2019]160号);合肥市名医工作室资助项目(No:合人才[2019]1号)

¹合肥市第一人民医院重症医学科(合肥,230061)
通信作者:张琳,E-mail:2005202zhl@sina.com

制剂、碳青霉烯类、氟喹诺酮及氨基酸苷类等^[2]。据统计,鲍曼不动杆菌(acinetobacter baumannii, Ab)在 ICU 院内感染病原体中非常常见,并且存在致病性强、传播范围广等特点,有向多重耐药(MDR)甚至泛耐药(XDR)方向发展的趋势^[3-6],给临床治疗工作带来极大挑战,寻找有效治疗方法迫在眉睫。结合国外内相关指南,临床推荐的治疗方案包括单独应用舒巴坦、碳青霉烯类,或者以此为基础上加用多种抗生素联合抗感染。但近年来 Ab 的耐药率还在不断增加,为探索有效治疗手段,本研究选取我院 ICU 收治的 92 例院内获得性多重耐药鲍曼不动杆菌(MDR-Ab)感染患者,使用不同的抗生素治疗方案,观察比较临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究采用前瞻性的研究方法,研究选取合肥市第一人民医院重症医学科 2018 年 1 月 1 日—2020 年 11 月 30 日期间收治的 MDR-Ab 感染患者共计 110 例,按照随机数字法分为 3 组,根据抗生素应用方案分别命名为 A 组、B 组、C 组。经排除中途放弃治疗,其他原因死亡、出院患者,研究最终选取 92 例符合条件的患者,其中 A 组 36 例,B 组 29 例,C 组 27 例。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①明确诊断为肺部感染为原发感染部位的患者;②留取下呼吸道标本,且微生物检查明确诊断(符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》诊断标准^[7]);③年龄≥18 岁。排除标准:①合并其他部位严重感染、恶性肿瘤或免疫缺陷性疾病;②严重肝、肾功能损害;③孕产妇、哺乳期患者;④拒绝参加研究者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意治疗方案。

1.3 治疗方法

A 组:抗生素治疗方案为头孢哌酮钠舒巴坦钠 2.0 g q8 h(头孢哌酮 0.5 g;舒巴坦 0.5 g);B 组:A 组用药方案基础上联合使用替加环素(首剂 100 mg,维持剂量 50 mg q12 h,50 mg/支);C 组:在 A 组用药方案基础上加用米诺环素(首剂 200 mg,100 mg q12 h,50 mg/片)。其他治疗方案均按照标准化治疗方案实施。

1.4 观察指标

①患者入院时一般资料,包括年龄、性别及 APACHE II 评分;②感染严重程度指标包括治疗前及治疗 1 周后的临床肺部感染评分(CPIS 评分)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白介素 6(IL-6)等;③预后指标为机械通气时间及 ICU 入住时间;④不良反应情况。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用方差分析;计数资料采用例(%)表示,数据比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

共纳入 92 例符合条件的患者,其中男 43 例,女 49 例;年龄 33~86 岁,平均(62.22±10.11)岁,3 组间性别、年龄、基础疾病比较差异无统计学意义,见表 1。

项目	A 组	B 组	C 组	例
性别				0.23
男	17	14	12	
女	19	15	15	
年龄/岁				0.37
范围	33~82	43~84	44~86	
平均	61.19±10.85	63.66±8.49	62.04±10.85	
基础疾病情况				0.62
无	19	16	14	
1 项	11	8	9	
2 项	4	2	2	
>2 项	2	3	2	
影像学异常				0.17
单肺	23	19	16	
双肺	13	10	11	

2.2 治疗前病情比较

3 组患者治疗前的 APACHE II 评分、CPIS 评分、PCT、CRP、IL-6 水平比较均差异无统计学意义,见表 2。

表 2 治疗前疾病严重程度比较

组别	APACHE II 评分	治疗前 CPIS 评分	PCT/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	CRP/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)
A 组	15.81±3.10	7.58±2.01	10.87±4.86	87.43±17.37	83.61±28.57
B 组	16.23±3.14	8.21±1.54	10.32±5.46	81.70±18.16	79.14±28.09
C 组	14.67±3.06	7.86±1.84	10.62±5.07	80.50±21.79	93.22±28.89

2.3 治疗1周后感染严重程度比较

治疗1周后在疾病严重程度及感染指标方面,CPSI评分与PCT结果相同:3组比较差异有统计学意义;组间比较:B组与A组、C组比较均差异有统计学意义(均 $P<0.05$),A组与C组比较,差异

无统计学意义($P>0.05$)。在CRP方面:3组间比较差异有统计学意义;组间比较:A组与B组、C组比较差异有统计学意义($P<0.05$),B组与C组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3组间IL-6比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 治疗1周后疾病严重程度比较

组别	1周后 CPIS 评分	PCT/ $(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$	CRP/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	IL-6/ $(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$
A组	2.31±0.88	1.57±0.73	27.89±10.01	21.69±15.75
B组	1.69±0.81 ¹⁾	1.11±0.58 ¹⁾	20.86±8.98 ¹⁾	16.45±19.23
C组	2.05±0.87 ²⁾	1.49±0.79 ²⁾	21.22±8.08 ¹⁾	21.04±21.62
F	4.43	3.69	6.16	0.708
P	0.015	0.029	0.003	0.495

与A组比较,¹⁾ $P<0.05$;与B组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.4 预后指标比较

机械通气时间方面:3组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);A组与B组、C组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),B组与C组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。ICU入住时间方面:B组与A组、C组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C组与A组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表4 预后指标比较

组别	机械通气时间/h	机械通气/例	ICU入住时间/d
A组	10.61±2.41	31	13.69±2.75
B组	8.07±2.23 ¹⁾	25 ¹⁾	11.66±2.58 ¹⁾
C组	9.41±2.04 ¹⁾²⁾	25 ¹⁾	12.87±2.69 ²⁾
组间P	0.001	0.037	0.008

与A组比较,¹⁾ $P<0.05$;与B组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

2.5 不良反应比较

不良反应情况见表5。

表5 患者不良反应情况比较

项目	A组	B组	C组
血小板减少	3	2	1
肝功能异常	2	3 ¹⁾	3 ¹⁾
消化道症状	2	3 ¹⁾	2
皮疹	0	0	1 ¹⁾²⁾

与A组比较,¹⁾ $P<0.05$;与B组比较,²⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

因抗生素的不合理使用等原因,抗生素耐药问题已发展成一场全球危机^[8]。有研究报道,严重感染会诱发SIRS和CARS的紊乱导致器官功能衰竭^[9-10]。选择有效的抗生素治疗耐药病原体感染是当前所急需解决的问题。制定合适有效的抗生

素方案降低病死率、缩短住院时间、减轻经济负担、合理利用医药资源等也一直是临床上的热点及难点。

Ab是医院内常见的一种条件致病菌,为非发酵革兰阴性杆菌,对多数抗生素耐药率高达50%,耐药的主要机制是诱导细菌产生 β -内酰胺酶、产生OXA型碳青霉烯酶、形成生物膜^[11]。2019年中国细菌耐药监测网(CHINET)报道不动杆菌属对常见抗生素耐药率最高达到81.3%,其中Ab对碳青霉烯类药物耐药率也接近于80%^[12],仅对头孢哌酮钠舒巴坦钠、替加环素、多粘菌素、米诺环素等少数抗生素敏感。ICU患者常合并免疫力低下等多种高危因素,临床多根据药敏试验结果联合用药治疗MDR-Ab感染,但针对多重耐药的药敏试验结果,经常面临着无药可用的局面。

头孢哌酮钠舒巴坦钠是三代头孢菌素与 β -内酰胺酶抑制剂组成的复方制剂,既可以发挥出抑菌作用,也具有杀菌作用,两者之间相互协同,覆盖包括Ab在内的几乎所有的革兰氏阴性杆菌,并且不良反应相对较小,因此在临床常用。但抗生素耐药性的出现威胁到成功治疗感染的有效性。米诺环素为半合成四环素类药物,属于第2代四环素类,其作用机制为阻碍细菌DNA及蛋白质合成。目前使用最为广泛的是口服剂型。替加环素是一种甘氨酸环素类广谱抗菌药物,从米诺环素衍生而来,抗菌谱主要包括大部分革兰阳性菌、阴性菌与厌氧菌等,但对铜绿假单胞菌天然耐药。其药物进入机体后转化为氧离子-四环素类复合物,组织氨酰化tRNA分子进入核糖体A位,阻止蛋白质合成,达到抑菌的效果。国内已有相关研究表明,替加环素能与病原菌多部位相互结合,所以因核糖体的保护作用增强形成的耐药性致病菌仍可被其消灭^[13]。

本研究结果显示,对于MDR-Ab感染患者,联

合替加环素在降低患者 CPIS 评分、PCT、机械通气时间及 ICU 入住时间方面较另外两组均有优势,说明替加环素疗效要优于单独使用头孢哌酮钠舒巴坦钠及联合米诺环素,因 CRP 及 IL-6 在炎症反应中的特异性较差,3 组之间比较差异无统计学意义。本实验中米诺环素为口服制剂,与单独使用头孢哌酮钠舒巴坦钠组比较能够缩短机械通气时间,但是并未明显缩短 ICU 入住时间,有一定疗效,但对总体预后改善不明显,仅在不具备替加环素时可以应用。

在不良反应方面,头孢哌酮钠舒巴坦钠会抑制维生素 K 的合成,导致肝脏相关的凝血因子无法合成,导致凝血功能紊乱,而替加环素的主要不良反应包括两个方面,分别为消化道症状和肝功能异常,消化道症状为恶心、呕吐,本研究中 3 例患者出现了恶心、呕吐现象,3 例患者出现肝功能异常,考虑与替加环素有关,经保肝治疗后指标很快好转。而米诺环素组除了凝血功能紊乱外,出现了 1 例过敏现象,予以地塞米松应用后,症状很快好转。上述风险相对危险性不大,在对症治疗后很快好转,对整个治疗疗程及预后情况并无大的影响。

另外,近年来多粘菌素体外抗 MDR-Ab 研究取得了不错的进展,但多粘菌素具有肾毒性、神经毒性等不良反应限制了其推广应用^[14-15]。

综上所述,在 MDR-Ab 抗感染治疗方式中,优先选用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合替加环素方案治疗优于单独使用头孢哌酮钠舒巴坦钠,能改善患者预后,如条件不满足时可选用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合米诺环素,可以缩短机械通气时间。

参考文献

- [1] Medina E, Pieper DH. Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2016, 398: 3-33.
- [2] Zak-Doron Y, Dishon Benattar Y, Pfeiffer I, et al. The Association Between Empirical Antibiotic Treatment and Mortality in Severe Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria: A Prospective Study[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(12): 1815-1823.
- [3] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(4): 391-400.
- [4] Qin Y, Zhang J, Wu L, et al. Comparison of the treatment efficacy between tigecycline plus high-dose ceftiofuran-sulbactam and tigecycline monotherapy against ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018, 56(3): 120-129.
- [5] Tan Y, Zhou K, Tang X, et al. Bacteremic and non-bacteremic pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in ICUs of South China: A Clinical and Microbiological Study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15279.
- [6] Sjövall F, Alobaid AS, Wallis SC, et al. Maximally effective dosing regimens of meropenem in patients with septic shock[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73(1): 191-198.
- [7] 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.
- [8] 汪加朋, 徐化强, 汪文国. 肺部感染患者多重耐药菌的耐药性分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2019, 10(3): 44-46.
- [9] Stelmasiak M, Słotwiński R. Infection-induced innate antimicrobial response disorders: from signaling pathways and their modulation to selected biomarkers[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2020, 45(1): 104-116.
- [10] Guisasola MC, Alonso B, Bravo B, et al. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2018, 23(4): 483-489.
- [11] Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 55.
- [12] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2019 年 CHINET 三级医院细菌耐药监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2020, 20(3): 233-243.
- [13] 张可, 蔡文伟, 许秋然. 替加环素和头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的比较研究[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2016, 9(2): 116-119.
- [14] Oliva A, Cipolla A, Vullo V, et al. Clinical and in vitro efficacy of colistin plus vancomycin and rifampin against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* causing ventilator-associated pneumonia[J]. *New Microbiol*, 2017, 40(3): 205-207.
- [15] 王宇航, 蔡芸. 鲍曼不动杆菌对多黏菌素类抗菌药物耐药现状及机制研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2019, 44(9): 1015-1019.

(收稿日期: 2021-01-04)