

替加环素联合异帕米星治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床观察

陈文武^{1*}, 钟雪辉²(1. 开县人民医院呼吸内科, 重庆 405400; 2. 开县人民医院感染管理科, 重庆 405400)

中图分类号 R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)29-4133-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.29.33

摘要 目的: 观察替加环素联合异帕米星治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床疗效及安全性。方法: 选取被诊断为多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的患者70例, 按随机数字表法分为对照组和观察组, 各35例。两组患者均给予氧疗或机械通气、降压、控制血糖等常规治疗。对照组患者给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠3 g加入氯化钠注射液100 ml中, ivgtt, qid; 观察组患者给予注射用替加环素首次剂量100 mg, 然后减至50 mg加入氯化钠注射液250 ml中, ivgtt, bid, 联合硫酸异帕米星注射液400 mg加入氯化钠注射液250 ml中, ivgtt, qd。观察两组患者体温恢复正常、肺部啰音消失、胸片阴影消失、白细胞恢复正常时间及治疗前后血清炎症因子水平, 并比较两组患者临床疗效、细菌学疗效及不良反应发生情况。结果: 观察组患者体温恢复正常、肺部啰音消失、胸片阴影消失、白细胞恢复正常时间明显短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者血清炎症因子水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者血清炎症因子水平显著降低, 且观察组明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者临床总有效率和有效细菌清除率(85.7%和82.9%)显著高于对照组(62.9%和60.0%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 替加环素联合异帕米星治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效显著, 能明显改善患者临床症状, 控制炎症反应, 杀菌作用明显, 且安全性较高。

关键词 替加环素; 异帕米星; 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 肺炎; 疗效

Clinical Observation of Tigecycline Combined with Isepamicin in the Treatment of Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia

CHEN Wenwu¹, ZHONG Xuehui²(1. Dept. of Respiratory Medicine, Kaixian County People's Hospital, Chongqing 405400, China; 2. Dept. of Infection Management, Kaixian County People's Hospital, Chongqing 405400)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of tigecycline combined with isepamicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. **METHODS:** 70 patients diagnosed as multidrug-resistant *A. baumannii* pneumonia were selected and randomly divided into control group and observation group, with 35 cases in each group. Both groups received routine treatment oxygen therapy or mechanical ventilation, anti-hypertension, hypoglycemic therapy. Control group was given Cefoperazone sulbactam for injection 3 g added into Sodium chloride injection 100 ml, ivgtt, qid. Observation group received Tigecycline for injection 100 mg, decreasing to 50 mg added into Sodium chloride injection 250 ml, ivgtt, bid, combined with Isepamicin sulfate injection 400 mg added into Sodium chloride injection 250 ml, ivgtt, qd. The time of body temperature return to normal, pulmonary rale disappearance, chest X-ray shadow disappearance and leucocyte return to normal were observed in 2 groups as well as serum inflammatory factor level before and after treatment; total effective rate, bacterial clearance rate and ADR were compared between 2 groups. **RESULTS:** The time of body temperature return to normal, pulmonary rale disappearance, chest X-ray shadow disappearance and leucocyte return to normal in observation group were significantly shorter than in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in serum inflammatory factor between 2 groups before treatment ($P > 0.05$). The serum inflammatory factor of 2 groups decreased significantly after treatment, and the observation group was significantly lower than the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Total effective rate and effective bacterial clearance rate of observation group were 85.7% and 82.9%, which were significantly higher than those of control group (62.9% and 60.0%), with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Tigecycline combined with isepamicin is effective for multidrug-resistant *A. baumannii* pneumonia, and can improve clinical symptom, control inflammation reaction, having high sterilization with good safety.

KEYWORDS Tigecycline; Isepamicin; Cefoperazone sulbactam; Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*; Pneumonia; Efficacy

鲍曼不动杆菌是常见的非发酵条件致病菌, 极易导致重症医学科(ICU)中伴有呼吸衰竭需要机械通气或免疫功能不全患者发生院内感染, 进而产生脓毒症、重症肺炎、脑膜炎和心内膜炎等一系疾病^[1]。由于鲍曼不动杆菌引发的院内感染

* 副主任医师。研究方向: 呼吸内科学。电话: 023-52222403。E-mail: 602236323@qq.com

患者多伴有慢性阻塞性肺疾病(COPD)、糖尿病和高血压等基础疾病, 其病死率达40%~80%^[2]。替加环素是一种新型的甘氨酸环素类抗菌药物, 其抗菌谱几乎覆盖了除铜绿假单胞菌的所有革兰氏阴性菌, 目前已成为多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的推荐使用药物。异帕米星作为一种新型半合成氨基糖苷类抗菌药物, 其耳毒性、肾毒性较低, 可通过抑制细菌蛋白质

的合成达到杀菌的作用,对多种细菌修饰酶稳定^[3]。因此,本研究观察了替加环素联合异帕米星治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)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^[4];(2)痰培养病原学确诊为多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎;(3)存在咳嗽、咳痰等临床症状。排除标准:(1)伴有肺部良/恶性肿瘤者;(2)对替加环素或异帕米星严重过敏者;(3)严重肝肾功能不全、心力衰竭者;(4)治疗过程中失访者;(5)合并其他细菌的混合型感染者。

1.2 研究对象

选取2012年2月—2015年1月在我院呼吸科治疗的多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者70例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各35例。两组患者性别、年龄、基础疾病和急性生理与慢性健康评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	基础疾病,例				急性生理与慢性健康评分,分
		男	女		COPD	高血压	糖尿病	术后感染	
观察组	35	22	13	58.4±7.8	15	8	7	5	14.35±2.14
对照组	35	24	11	59.1±10.5	13	9	7	6	14.52±3.22
χ^2/t		3.69		3.17	4.34		4.17		5.01
P		>0.05		>0.05	>0.05		>0.05		>0.05

1.3 治疗方法

两组患者均给予机械通气、降压、控制血糖等常规治疗。对照组患者给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,批准文号:国药准字H20020598,规格:3.0 g)3 g加入氯化钠注射液100 ml中,ivgtt,qid;观察组患者给予注射用替加环素(浙江海正药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20123339,规格:50 mg)首次剂量100 mg,然后减至50 mg加入氯化钠注射液250 ml中,ivgtt,bid,联合硫酸异帕米星注射液(浙江弘盛药业有限公司,批准文号:国药准字H20084625,规格:2 ml:0.2 g)0.4 g加入氯化钠注射液250 ml中,ivgtt,qd。两组患者均连续治疗1~2周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者体温恢复正常、肺部啰音消失、胸片阴影消失、白细胞恢复正常时间。(2)观察两组患者治疗前后C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)水平。(3)观察两组患者临床疗效和细菌学疗效。临床疗效评价标准——痊愈:治疗后患者临床症状及体征如咳嗽、咳痰等消失,胸片阴影消失、血象检查恢复正常;显效:治疗后患者临床症状及体征有很大改善,胸片阴影基本消失、血象检查恢复正常;有效:治疗后患者临床症状及体征有所好转,但不够明显;无效:治疗后患者临床症状及体征无改善甚至加重。总有效=痊愈+显效+有效。细菌学疗效评价标准——清除:治疗后1 d所取标本无致病菌;假设清除:治疗前标本的细菌培养为阳性,治疗后患者达到显效但不能收集到

痰培养标本;替换:治疗后患者体内原始病原菌被清除,痰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;再感染:原始致病菌已被清除,但痰培养结果提示新病原菌感染且需要治疗。有效清除=清除+假设清除+替换。(4)观察两组患者治疗过程中的不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床症状及体征改善时间比较

观察组患者体温恢复正常、肺部啰音消失、胸片阴影消失、白细胞恢复正常时间均明显短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床症状体征改善时间比较见表2。

表2 两组患者临床症状及体征改善时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

Tab 2 Comparison of the time of clinical symptom and sign improvement between 2 groups ($\bar{x}\pm s, d$)

组别	n	体温恢复正常	肺部啰音消失	胸片阴影消失	白细胞恢复正常
观察组	35	3.4±2.1*	8.5±2.8*	13.7±4.2*	4.5±2.8*
对照组	35	5.5±1.8	11.3±3.5	16.5±3.1	7.3±2.6

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清CRP、PCT、TNF- α 和IL-6水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者CRP、PCT、TNF- α 和IL-6水平显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后炎症因子水平比较见表3。

表3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of inflammatory factor level between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	CRP,mg/L	PCT,g/L	TNF- α ,ng/L	IL-6,ng/L
观察组	35	治疗前	55.6±12.5	5.3±1.1	262.5±22.7	254.4±25.8
		治疗后	5.3±2.1**	0.4±0.2**	44.7±15.1**	24.8±7.9**
对照组	35	治疗前	54.7±13.1	5.1±1.3	258.8±25.5	249.7±23.6
		治疗后	9.2±3.2*	0.9±0.5*	74.6±16.2*	35.5±9.6*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率为85.7%,显著高于对照组的62.9%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者临床疗效比较见表4。

表4 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 4 Comparison of total effective rate between 2 group (case)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率,%
观察组	35	8	11	11	5	85.7*
对照组	35	5	8	9	13	62.9

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.4 两组患者细菌学疗效比较

观察组患者细菌有效清除率为82.9%,显著高于对照组的60.0%,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者细菌学疗效比较见表5。

表5 两组患者细菌学疗效比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of the efficacy rate between 2 groups [case(%)]

组别	n	清除	假设清除	替换	未清除	再感染	有效清除
观察组	35	9	10	10	3	3	29(82.9)*
对照组	35	6	8	7	6	8	21(60.0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.5 不良反应

观察组患者发生血小板降低1例、腹泻2例、少尿2例,不良反应发生率为14.3%(5/35);对照组患者发生血小板降低2例、呕吐2例、腹泻1例、皮疹1例,不良反应发生率为17.1%(6/35)。经过合理对症治疗后不良反应均消失,两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

鲍曼不动杆菌是院内获得性肺炎尤其是呼吸机相关肺炎(VAP)常见的病原体之一,其中多重耐药鲍曼不动杆菌已表现出对头孢菌素类、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、半合成青霉素类等多种一线抗菌药物广泛的耐药性,给多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床治疗带来了极大的困难^[5]。

替加环素作为米诺环素的衍生物,抗菌谱较广,其多出的侧链能有效提高药物与靶位的亲和力,替加环素与细菌核糖体结合的紧密程度是其他四环素类药物的5倍^[6],侧链也能有效抑制鲍曼不动杆菌对抗菌药物的外排效应^[7]。替加环素能以阳离子-四环素的形式聚集于细菌包膜间质,并通过弥散方式进入细胞质与核糖体30S亚基结合,阻断肽链的延长,最终抑制细菌蛋白质的合成,达到杀菌的效应。然而,随着替加环素的应用,其最小抑菌浓度也在逐渐提高^[8]。已有较多鲍曼不动杆菌感染的患者表现出对替加环素的耐药,耐药机制可能与不动杆菌的外排泵过度激活有关。异帕米星作为一种新型氨基糖苷类抗菌药物,也能与核糖体30S亚基结合并阻断细菌蛋白质合成,异帕米星的异丝氨酸基团增强了其杀菌效果,且其耳肾毒性较小,已成为氨基糖苷类抗菌药物中应用最为广泛的药物之一^[9-10]。

本研究结果显示,观察组患者临床症状改善时间明显短于对照组,治疗后血清CRP、PCT、TNF- α 、IL-6明显低于对照组;临床有效率达85.7%,细菌清除率达82.9%,明显高于对照组,提示替加环素联合异帕米星临床效果优于头孢唑酮钠舒

巴坦钠。同时,所有患者治疗过程中并未出现药品相关的严重的不良反应,不良反应发生率无明显差异,这证实了替加环素联合异帕米星治疗的安全性较好。

综上所述,替加环素联合异帕米星治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效显著,能明显改善患者临床症状,控制炎症反应,杀菌作用明显,且安全性较高。但本研究纳入样本量较少,随访时间较短,长期疗效仍需扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] Kwon SH, Ahn HL, Han OY, *et al.* Efficacy and safety profile comparison of colistin and tigecycline on the extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(3):340.
- [2] 周华,俞云松,周建英.多重耐药鲍曼不动杆菌感染治疗进展[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(7):644.
- [3] 刘冲,苏建荣,闫东辉,等.重症监护病房多重耐药鲍曼不动杆菌感染及耐药性分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(1):55.
- [4] 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.
- [5] 蔡挺,陈童恩,刘鹏,等.舒普深联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺炎[J]. *中华急诊医学杂志*, 2006, 15(6):562.
- [6] Buccoliero G, Morelli E, Lonero G, *et al.* Rapid spread of multiresistant *Acinetobacter baumannii* isolates in intensive care units (ICUs) and in vitro activity of colistin and tigecycline[J]. *Infez Med*, 2012, 20(4):296.
- [7] Wenzel R, Bate G, Kirkpatrick P. Tigecycline[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(10):809.
- [8] 管婧,卓超,苏丹虹,等.2012年中国CHINET克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(5):398.
- [9] Bauer G, Berens C, Projan SJ, *et al.* Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed Fe²⁺ cleavage of 16S rRNA[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(4):592.
- [10] 张莉滢.硫酸异帕米星对临床常见细菌的体外抗菌作用[J]. *中国医药*, 2013, 8(5):684.

(收稿日期:2016-01-09 修回日期:2016-04-13)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——RCCSE中国核心学术期刊,欢迎投稿、订阅