

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.010

View this article at: https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.010

硫酸黏菌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疗效

史丽英¹, 史丽珠², 马燕¹

(1. 太原市中心医院老年病科, 太原 030009; 2. 丹东市中心医院CT科, 辽宁 丹东 118002)

[摘要] 目的: 探讨硫酸黏菌素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效分析。方法: 选择2019年3月至2021年7月太原市中心医院收治的76例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组($n=37$)与观察组($n=39$)。对照组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100 mL中, 每隔6 h静脉滴注1次; 观察组静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠联合注射用硫酸黏菌素, 用法为硫酸黏菌素100万U/d, 分2次静脉滴注。两组疗程均为14 d。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)水平以及不良反应。结果: 观察组与对照组有效率差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组WBC、CRP和PCT水平显著低于对照组($P<0.05$)。结论: 针对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者, 硫酸黏菌素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠有效率、炎症指标优于单用头孢哌酮钠舒巴坦钠组, 不良反应无明显增加。

[关键词] 多重耐药鲍曼不动杆菌; 硫酸黏菌素; 头孢哌酮钠舒巴坦钠; 白细胞计数; 降钙素原

Efficacy of colistin sulfate and cefoperazone/sulbactam in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*

SHI Liying¹, SHI Lizhu², MA Yan¹

(1. Department of Geriatrics, Taiyuan Central Hospital, Taiyuan 030009; 2. CT Department, Dandong Central Hospital, Dandong Liaoning 118002, China)

Abstract **Objective:** To explore the efficacy of colistin sulfate and cefoperazone/sulbactam in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. **Methods:** From March 2019 to July 2021, 76 patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia were divided into a control group and an observation group according to the method of random number table. The control group was treated with cefoperazone/sulbactam 3 g per 6 hours, the observation group was treated with cefoperazone/sulbactam (3 g) and colistin (1 million units) per day, the treatment course was 14 days. The clinical efficacy and inflammatory factors were

收稿日期 (Date of reception): 2021-11-05

通信作者 (Corresponding author): 史丽珠, Email: 396932421@qq.com

observed, including the white blood cell count (WBC), serum C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT).

Results: The difference of the effective rates between the 2 groups was statistically significant ($P<0.05$); the WBC, CRP and PCT levels of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$).

Conclusion: For patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia, clinical efficacy and inflammatory factors treated with colistin sulfate combined with cefoperazone/sodium are better than those treated with cefoperazone/sodium, without obvious increasing adverse reactions.

Keywords *Acinetobacter baumannii*; colistin sulfate; cefoperazone/sulbactam; white blood cell count; procalcitonin

鲍曼不动杆菌是革兰氏阴性条件致病菌, 对外界环境具有较强的抵抗力, 易定植在患者口腔、呼吸道、皮肤、泌尿系统及消化道等部位, 可在医院环境中长期生存, 在机体免疫功能受损或抵抗力下降时更易引起机体感染, 常见的有肺炎、尿路感染和菌血症^[1-2]。鲍曼不动杆菌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致病菌之一。目前头孢哌酮钠舒巴坦、替加环素、多黏菌素等是临床治疗多重耐药鲍曼不动杆菌的药物, 也是多重耐药菌联合治疗方案的常用药物。本研究观察多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者采用硫酸黏菌素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠与单用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究获得太原市中心医院医学伦理委员会批准。选取太原市中心医院2019年3月至2021年7月收治的76例多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者为研究对象。纳入标准: 1) 根据中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识明确诊断^[3]; 2) 对研究药物无过敏反应; 3) 住院前1个月未使用抗生素治疗; 4) 药敏试验显示对本研究药物敏感; 5) 患者及家属知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: 1) 合并心脏疾病急性发作及其他系统严重感染者; 2) 合并严重肝肾功能不全; 3) 合并自身免疫系统疾病; 4) 合并恶性肿瘤; 5) 对研究药物过敏。入选患者按随机数字表法分为对照组($n=37$)与观察组($n=39$)。其中男40例, 女36例; 年龄42~86(65.62 ± 5.28)岁; 住院时间10~26(16.23 ± 4.86)d; 两组年龄、性别等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2 方法

所有患者入院后, 根据病情给予吸氧、止咳平喘、化痰、维持电解质及酸碱平衡等治疗, 监

测血氧饱和度、血压、心率。使用抗生素前, 进行细菌学标本采集, 并行药敏检测, 至少2次细菌学培养明确为多重耐药鲍曼不动杆菌, 使用抗生素后也多次行病原学检测。对照组静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司, 批准文号H20020598, 规格: 1.5 g/支), 3 g加入到0.9%氯化钠溶液中, 每隔6 h静脉滴注。观察组在注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的基础上联合硫酸黏菌素(上海上药新亚药业有限公司, 锋威灵, 国药准字H31020822, 规格: 50万U, 批号: 210501), 100万U/d, 分2次静脉滴注。两组患者治疗时间均为14 d。

1.3 临床观察指标及判定标准

1.3.1 炎症指标

分别在治疗前抽取静脉血, 并在治疗过程中多次抽取静脉血复查炎症及其他生化指标, 如肝肾功能等, 进行实验室检查, 观察白细胞计数(white blood cell count, WBC)、血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)以及降钙素原(procalcitonin, PCT)等指标。

1.3.2 临床疗效

判定标准以患者症状及PCT、WBC、CRP、D-二聚体、血氧饱和度、血氧分压、CO₂分压实验室检查结果为准。显效: 肺啰音、胸闷、气短、咳嗽等症状基本消失; 有效: 临床症状改善明显; 无效: 临床症状及实验室检查结果均无明显好转。临床有效率=[(显效+有效)/总例数]×100%。

1.4 不良反应

使用药物过程中出现肾功能异常、恶心、感觉异常(包括头晕、面部麻木、周围神经麻痹)等。

1.5 统计学处理

采用SPSS 23.0软件分析数据。计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

将76例患者按不同的治疗方案分为对照组($n=37$)与观察组($n=39$)。对照组男19例,女18例;年龄42~84(65.10 ± 5.6)岁;观察组男21例,女18例;年龄48~86(66.36 ± 5.52)岁。两组性别、年龄等基本情况差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较

经14 d治疗,观察组有效率为87.2%,显著高于对照组的59.5%,差异有统计学意义($P<0.05$,表1)。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the 2 groups

组别	n	显效/[例(%)]	有效/[例(%)]	无效[例(%)]	总有效率/%
对照组	37	13 (35.1)	9 (24.3)	15 (40.5)	59.5
观察组	39	21 (53.8)	13 (33.33)	4 (10.3)	87.2
χ^2					4.32
P					<0.05

表2 两组炎症因子比较

Table 2 Comparison of inflammatory factors between the 2 groups

组别	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)		CRP/($mg \cdot L^{-1}$)		PCT/($\mu g \cdot L^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	17.33 \pm 4.20	9.26 \pm 2.18	95.17 \pm 15.08	19.53 \pm 5.39	8.46 \pm 3.67	2.35 \pm 1.12
观察组	17.52 \pm 4.16	6.30 \pm 2.26	98.04 \pm 12.13	7.98 \pm 3.50	8.15 \pm 3.89	1.20 \pm 0.89
t	0.3751	3.5284	0.2637	4.1395	0.1937	2.1082
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

鲍曼不动杆菌属于革兰氏阴性杆菌,可侵袭人体多个组织器官,以呼吸系统最常见,是院内感染的主要致病菌之一^[4]。鲍曼不动杆菌作为一种条件致病菌,具有比较强的传播能力,受抗生素、免疫抑制剂等使用的影响,多重耐药发生率逐年增高,临床可使用药物有限。鲍曼不动杆菌对免疫低下及危重患者侵袭力更大,容易造成严重的肺部炎症及其他脏器感染,危及患者生命安全。2010至2018年中国医院革兰氏阴性杆菌耐药性监测显示,碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌、铜绿

2.3 两组实验室指标比较

治疗后,两组WBC、CRP和PCT水平均降低;与对照组相比,观察组WBC、CRP、PCT水平均降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$,表2)。

2.4 两组不良反应比较

观察组治疗期间发生恶心1例,肾功能异常2例,面部麻木1例,不良反应发生率10.3%(4/39);对照组治疗期间发生恶心1例,肾功能异常1例,不良反应发生率5.40%(2/37)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.13$, $P>0.05$)。

假单胞菌、鲍曼不动杆菌分别为21.2%、29.4%、69.3%^[5]。根据全国性细菌耐药监测结果,硫酸多黏菌素E对鲍曼不动杆菌的敏感率在96%以上^[6]。

革兰氏阴性菌的外膜具有半渗透屏障作用,一方面可以使细菌生长所必需的营养分子进入细胞,另一方面还可以排出有毒化合物^[7]。硫酸多黏菌素主要作用于细菌细胞膜,使细胞内重要物质外漏导致细菌死亡;硫酸黏菌素进入细胞质后,也影响核质和核糖体的功能。黏菌素属杀菌剂,细菌对黏菌素不易产生耐药性。黄洁等^[8]报道:外科重症监护病房多重耐药革兰氏阴性杆菌严重感染患者使用硫酸多黏菌素E治疗,未发生药物相关

的肾毒性、神经毒性反应或其他不良反应。张家平等^[9]报道硫酸黏菌素治疗严重烧伤患者多药耐药革兰氏阴性杆菌感染的疗效及不良反应: 用药期间和停药5 d内患者均未见神经毒性反应或其他不良反应, 有效率88.9%, 细菌清除率92.3%。

2018年中国耐药细菌监测网的细菌耐药性监测结果提示细菌耐药呈增长趋势, 不动杆菌属中鲍曼不动杆菌占92.5%^[10]。美国传染病和美国胸科协会发表的成人获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎管理指南中, 若仅对多黏菌素敏感的不动杆菌引起的肺炎, 强推荐静脉应用多黏菌素^[11]。针对革兰氏阴性菌, 多黏菌素抗菌谱最广, 能够实现“全覆盖”。《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版)》推荐舒巴坦及其合剂+多黏菌素治疗鲍曼不动杆菌^[12]。硫酸黏菌素与硫酸多黏菌素B耐药率和敏感率相似。硫酸黏菌素大部分通过非肾途径清除, 硫酸黏菌素(硫酸多黏菌素E)的肾毒性小于硫酸多黏菌素B^[13-14]。包括我国在内的各国多项研究结果表明黏菌素对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、克雷白杆菌等革兰氏阴性杆菌具有强大的抗菌活性, 在国外临床已被重新启用于治疗多重耐药革兰氏阴性菌严重的感染患者。黏菌素在我国也成为临床急需的耐药菌感染治疗药物。

本研究通过对比硫酸黏菌素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠与单用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效, 结果发现观察组治疗后的WBC、CRP、PCT水平显著低于对照组; 这表明硫酸黏菌素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗耐药鲍曼不动杆菌效果优于单用头孢哌酮钠舒巴坦钠。硫酸黏菌素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠组安全性略高于单用头孢哌酮钠舒巴坦钠组, 差异无统计学意义。

目前鲍曼不动杆菌耐药性逐年增加, 可选择的药物有限, 头孢哌酮钠舒巴坦钠是临床中经常用于治疗多重耐药鲍曼不动杆菌的药物, 但耐药性也较高。本研究结果显示: 硫酸多黏菌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有效率明显高于单用头孢哌酮钠舒巴坦钠, 炎症指标显著改善, 不良反应无明显增加, 提示针对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者, 使用硫酸多黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦可作为优先选择。

参考文献

- Biedenbach DJ, Gao PT, Hung Van P, et al. Antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* from patients with hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia in Vietnam[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(9): 2098-2105.
- 郑周, 詹玲玲, 陈韩, 等. 2013年-2016年1500株鲍曼不动杆菌的临床分布及耐药性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(16): 2417-2420.
ZHENG Zhou, ZHAN Lingling, CHEN Han, et al. Clinical distribution and antimicrobial resistance analysis of 1 500 *Acinetobacter baumannii* isolates from clinical specimens during 2013—2016[J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2017, 27(16): 2417-2420.
- 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.
CHEN Baiyi, HE Lixian, HU Bijie, et al. Expert consensus on diagnosis, treatment and prevention and control of *Acinetobacter baumannii* infection in China[J]. *National Medical Journal of China*, 2012, 92(2): 76-85.
- 胡春华, 杨怀德, 王玉莲, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌医院感染聚集性病例的调查[J]. *中国感染控制杂志*, 2017, 16(3): 229-232.
HU Chunhua, YANG Huaide, WANG Yulian, et al. Clustered cases of healthcare-associated infection due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Chinese Journal of Infection Control*, 2017, 16(3): 229-232.
- Wang Q, Wang Z, Zhang F, et al. Long-term continuous antimicrobial resistance surveillance among nosocomial gram-negative bacilli in China from 2010 to 2018 (CMSS)[J]. *Infect Drug Resist*, 2020, 13: 2617-2629.
- 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 Yun, LÜ Yuan, XUE Feng, et al. Antimicrobial susceptibility of nonfermenting gram-negative bacteria: results from China Antimicrobial Resistance Surveillance Trial Program, 2013—2014[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2016, 39(2): 130-138.
- 陈涌泉, 王厚照. 多黏菌素耐药机制的研究进展[J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(8): 728-735.
CHEN Yongquan, WANG Houzhao. Research progress of polymyxin resistance mechanism[J]. *Chinese Journal of Antibiotics*, 2021, 46(8): 728-735.
- 黄洁, 毛恩强, 刘伟, 等. 多黏菌素E治疗多重耐药革兰阴性杆菌重症感染10例[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2008, 8(4): 285-288.
HUANG Jie, MAO Enqiang, LIU Wei, et al. Use of colistin in the treatment of severe multidrug-resistant gram-negative infections: 10 cases[J]. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*, 2008, 8(4): 285-288.
- 张家平, 杨小顺, 陈建, 等. 多黏菌素E治疗严重烧伤后多药耐药革兰阴性杆菌感染的临床评估[J]. *中华烧伤杂志*, 2009, 25(5):

- 372-376.
- ZHANG Jiaping, YANG Xiaoshun, CHEN Jian, et al. Clinical assessment of colistin in treating infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacillus in patients with severe burn[J]. Chinese Journal of Burns, 2009, 25(5): 372-376.
10. 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2018年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(1): 1-10.
- HU Fupin, GUO Yan, ZHU Demei, et al. CHINET surveillance of bacterial resistance in China: 2018 report[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2020, 20(1): 1-10.
11. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Executive summary: management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): 575-582.
12. 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.
- Infectious Group, Chinese Thoracic Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Chinese adults (2018 version)[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2018, 41(4): 255-280.
13. 孙丽, 郭燕, 杨洋, 等. 肠杆菌科细菌对多黏菌素的敏感性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 373-376.
- SUN Li, GUO Yan, YANG Yang, et al. Analysis of polymyxin susceptibility in Enterobacteriaceae[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2016, 16(3): 373-376.
14. Li J, Milne RW, Nation RL, et al. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(5): 1766-1770.

本文引用: 史丽英, 史丽珠, 马燕. 硫酸黏菌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疗效[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(3): 590-594. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.010

Cite this article as: SHI Liying, SHI Lizhu, MA Yan. Efficacy of colistin sulfate and cefoperazone/sulbactam in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(3): 590-594. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.010