

文章编号 1006-8147(2015)02-0164-04

论著

替加环素与碳青霉烯类抗生素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染疗效比较

张德林¹, 李忠廉², 张西波²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市南开医院肝胆外科, 天津 300100)

摘要 目的: 观察替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)感染的临床疗效。方法: 选取78例腹腔手术后发生多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床病例作为观察对象, 分为碳青霉烯类抗生素组(A组)40例、替加环素组(B组)38例; 治疗疗程平均2周。每组患者在年龄、性别、基础疾病等方面差异无统计学意义。观察2组患者的细菌学疗效、临床疗效的变化以及安全性评价。结果: A组临床有效率57.50%, 细菌清除率52.50%; B组临床有效率71.05%, 细菌清除率68.42%, A、B两组组间比较、组内比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未出现严重不良反应。结论: 替加环素对MDRAB导致感染具有良好的临床疗效及安全性, 可作为此类细菌感染临床用药的选择。

关键词 替加环素; 多重耐药鲍曼不动杆菌; 抗菌药物; 腹腔感染

中图分类号 R63

文献标志码 A

Comparision of clinical effects between tigecycline and carbapenems in treatment of infections caused by multidrugresistant *Acinetobacter baumannii*

ZHANG De-lin¹, LI Zhong-lian², ZHANG Xi-bo²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of tigecycline in treatment of infections caused by multidrugresistant *Acinetobacter baumannii*. **Methods:** A total of 78 cases of abdominal infections caused by multidrugresistant *Acinetobacter baumannii* were retrospectively studied. The patients were divided into the carbapenems group (group A) of 40 cases and the tigecycline group (group B) of 38 cases. The course were about 2 weeks on average. There were no statistical difference in the age, gender, or underlying diseases between the two groups. The bacteriological effect, the therapeutic effect and safety evaluation were observed and compared between the two groups. **Results:** The clinical effective rate was 57.50% in the carbapenems group and 71.05% in the tigecycline groups. The bacterial eradication rate was 49.51% in the carbapenems group and 68.37% in the tigecycline groups. The differences between the two groups were significant. The severe adverse reactions were not discovered in the two groups. **Conclusion:** The tigecycline can achieve good clinical therapeutic effect on abdominal infections caused by multidrugresistant *Acinetobacter baumannii* and could be promoted in the hospital.

Key words tigecycline; multidrugresistant *Acinetobacter baumannii*; antibacterial agents; abdominal infection

近年来,随着广谱抗菌药物和免疫抑制剂的广泛使用,鲍曼不动杆菌耐药问题日趋严重,出现了多重耐药甚至泛耐药的鲍氏不动杆菌(Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB),目前对于多重耐药甚至泛耐药鲍氏不动杆菌感染治疗疗效报道较少,尤其是在消化道系统手术后的多重耐药鲍氏不动杆菌感染,缺乏及时、有效的治疗方案。现对78例MDRAB感染患者治疗疗效做一总结。

作者简介 张德林(1986-),男,硕士在读,研究方向:中西医结合肝胆外科临床研究;通信作者:李忠廉, E-mail: lizhonglian@medmail.com.cn。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月-2014年5月间天津市南开医院肝胆外科收治的接受过胆管探查、部分肝切除、胆肠吻合、胰十二指肠切除手术且术后根据临床细菌学培养结果确诊发生MDRAB感染的患者78例,男性37例,女性41例;年龄38~76岁,平均(63.5±8.5)岁;根据国外相关文献^[1]报道、《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》中感染治疗原则^[2]将78例患者随机分为碳青霉烯类组40例(A组)、替加环素组38例(B组)。每组患者在性别、年龄、基础疾病等方面差异无统计学意义,见表1。

表1 两组患者的一般资料

Tab 1 The general information of the two groups

组别	年龄/岁 (男/女) /例	性别 (男/女) /例	基础 疾病/种	手术/例			
				胆管 探查	部分 肝切除	胆肠 吻合	胰十二指 肠切除
A组	62.5±7.4	19/21	3	18	10	5	7
B组	64.6±9.5	18/20	3	17	8	7	6

1.2 方法 78例患者术后均给予氧疗、祛痰、抗炎、保肝、血管活性药物、营养支持等治疗,其中38例患者给予替加环素抗炎治疗,余40例患者给予碳青霉烯类(美罗培南/比阿培南)药物治疗。

1.2.1 操作方法 首剂替加环素100 mg,用100 mL生理盐水溶解,静脉匀速滴注,静脉滴注时间小于1 h;之后维持治疗量每次50 mg,每12 h滴注1次,配制方法同前,1 h内滴完;美罗培南每次1.0 g或比阿培南每次0.6 g,用100 mL生理盐水溶解,每12 h滴注1次,静脉滴注时间小于1 h。

1.2.2 实施方案 在使用抗菌药物前常规进行留取细菌学培养(血培养、腹腔引流液培养、胆汁培养、痰培养),采用法国生物梅里埃公司VITEK-32全自动微生物分析仪作细菌鉴定,药敏试验采用K-B法^[3],且根据病情变化给予菌培养不定期复查。监测并观察治疗第1天、4天、7天、14天时血常规(WBC、NEU%)、C-反应蛋白(CRP)、前降钙素原(PCT)及体温(T)的变化。

1.2.3 观察项目 血培养、腹腔引流液培养、胆汁培养、痰培养(表2),T变化,WBC、NEU%变化,CRP及PCT变化。

表2 细菌培养结果标本分布(n)

Tab 2 Distribution of bacterial culture results(n)

组别	例数	血培养	腹引液培养	胆汁培养	痰培养
A组	40	7	26	13	1
B组	38	8	27	8	0

部分患者2种或2种以上体液培养结果回报MDRAB阳性

1.3 疗效评价标准 通过临床疗效和微生物疗效两方面来综合评价替加环素治疗危重患者严重感染的临床价值;根据卫生部颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》^[4],临床疗效按痊愈、显效、进步和无效4级评定,痊愈和显效合计为临床有效;痊愈:感染的症状、体征、实验室检查及细菌学检查4项指标均恢复正常;显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常;进步:用药后病情有所好转,但不够明显。无效:用药72 h后病情未改善甚至加重;总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×

100%。微生物学疗效按细菌清除标准3级评定:a.完全清除:所有标本中的病原菌全部消失;b.部分清除:原有病原菌中至少有1种或1种以上被清除;c.未清除:原有病原菌均全部存在或在结束后分离得到新的病原菌。

1.4 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件,计量资料数据(服从正态分布)以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内数据随时间变化趋势及组间差异比较运用多次重复测量方法分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床治疗效果 78例MDRAB患者经治疗后痊愈33例(42.31%),显效17例(21.79%),进步19例(24.36%),无效9例(11.54%);总有效率为64.10%。A组、B组有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者的临床治疗效果(n)

Tab 3 Clinical treatment effects of the two groups(n)

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	有效率/%
A组	40	15	8	10	7	57.50
B组	38	18	9	9	2	71.05

2.2 微生物学疗效评价 78例MDRAB感染患者经治疗后微生物学总清除比例为66.67%。见表4。

表4 两组微生物学疗效评价比较

Tab 4 Evaluation of microbiology curative effects of the two groups

组别	例数	治疗前	治疗后	清除率/%
A组	40	40	19	52.50
B组	38	38	12	68.42

2.3 体温及检验指标 通过球形检验(Mauchly's Test of Sphericity)的结果判断重复测量数据之间存在相关性($P < 0.05$),检测结果 $P < 0.05$,说明重复测量数据之间存在相关性。在Greenhouse-Geisser校正下2组患者4次重复测量的WBC、NEU%、PCT、CRP、T各指标组内比较 P 分别为0.001、0.000、0.001、0.000、0.000,组间比较 P 分别为0.012、0.018、0.009、0.001、0.001,即4次重复测量结果间不全相同,治疗前后数据间的差异存在统计学意义。见表5、6。

2.4 安全性分析 两组患者均未发生严重不良事件,一般不良事件发生率分别为4.9%和3.8%,两组比较无统计学差异($P > 0.05$);两组患者用药前后肝肾功能等实验室生化检测指标变化不明显(均 $P > 0.05$),经调整剂量及辅助保肝健肾等治疗后症状好转。

表 5 两组患者的检验指标结果及体温统计($\bar{x}\pm s$)Tab 5 Results of the test indexes and body temperature statistics in both groups($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	第 1 天	第 4 天	第 7 天	第 14 天
WBC/($10^9/L$)	A	17.81 \pm 3.32	15.83 \pm 3.35	15.56 \pm 5.52	14.29 \pm 6.03
	B	18.65 \pm 3.66	14.17 \pm 2.73	9.16 \pm 2.24	8.69 \pm 1.67
NEU/%	A	89.70 \pm 2.78	86.36 \pm 4.37	86.00 \pm 7.58	85.18 \pm 7.28
	B	91.04 \pm 2.87	84.21 \pm 4.01	77.35 \pm 7.33	76.40 \pm 9.17
PCT/(ng/mL)	A	17.22 \pm 4.22	15.43 \pm 3.31	9.15 \pm 3.11	8.00 \pm 2.82
	B	15.62 \pm 4.59	4.70 \pm 1.72	3.34 \pm 0.70	0.71 \pm 0.25
CRP/(mg/L)	A	165.56 \pm 28.63	95.55 \pm 34.68	86.50 \pm 24.95	70.25 \pm 24.65
	B	157.43 \pm 24.62	75.50 \pm 14.91	34.60 \pm 7.78	13.36 \pm 4.21
T/ $^{\circ}C$	A	38.71 \pm 0.24	37.86 \pm 0.22	37.44 \pm 0.76	37.50 \pm 0.96
	B	38.89 \pm 0.19	37.47 \pm 0.30	36.81 \pm 0.39	36.49 \pm 0.15

表 6 两组患者的检验指标方差分析结果

Tab 6 Results of variance analysis on laboratory test index between the two groups

指标	组别	Df	SS	MS	F	P
WBC/($10^9/L$)	时间	3	307.759	102.586	8.030	0.001
	组间	1	77.925	77.925	7.790	0.012
NEU/%	时间	3	972.082	324.027	10.992	0.000
	组间	1	450.607	450.607	7.173	0.018
PCT/(ng/mL)	时间	3	1 011.613	337.204	8.256	0.001
	组间	1	2 256.246	2 256.246	7.924	0.009
CRP/(mg/L)	时间	3	97 964.619	32 654.873	11.229	0.000
	组间	1	32 631.812	32 631.812	19.414	0.001
T/ $^{\circ}C$	时间	3	26.846	8.949	51.269	0.000
	组间	1	5.400	5.400	16.522	0.001

3 讨论

近年来随着侵入性操作的增加、免疫抑制剂和广谱抗生素的广泛应用,使得医院感染多重耐药鲍曼不动杆菌呈现逐年上升趋势^[5-6],有关资料显示,鲍曼不动杆菌感染占医院获得性感染的第 4 位,仅次于铜绿假单胞菌^[7]。鲍曼不动杆菌属条件致病菌,其传播途径主要为接触传播,它可以通过侵入性操作由皮肤或者肠道直接引起腹腔感染,尤其是在腹腔置管、器官移植、腹膜透析等患者中更易出现鲍曼不动杆菌腹腔感染。因而,在腹部外科手术当中,由于部分患者住院时间长、入住监护室、接受机械通气、手术时间长、术中大量出血、抗菌药物暴露以及严重基础疾病等危险因素^[8],使得多重耐药鲍曼不动杆菌感染率逐年增高。

碳青霉烯类抗生素作为鲍曼不动杆菌曾经最敏感的抗生素,以往曾是治疗鲍曼不动杆菌医院感染的首选药物。但是,随着近年来碳青霉烯类抗生素在临床的广泛应用,使其出现了针对该抗菌药物

的耐药性^[9],鲍曼不动杆菌耐碳氢霉烯的主要耐药机制^[10-11]是它携带 OXA223 型碳青霉烯酶基因,可以表达产生碳氢霉烯酶,这种酶通过水解亚胺培南/美罗培南的 β -内酰胺酶使得鲍曼不动杆菌对碳氢霉烯产生耐药。所以临床治疗中,如何根据微生物实验室检测结果及时地将抗生素合理应用于鲍曼不动杆菌的临床感染治疗显得尤为重要。

替加环素作为米诺环素的衍生物,因其独有的 9-叔丁基甘氨酸氨基团克服了四环素类常见的耐药机制而不易产生耐药,成为首个被美国 FDA 批准的应用于复杂性腹腔感染、皮肤软组织感染以及社区获得性肺炎的甘氨酸四环素类抗菌药物,它抗菌谱广且高效,对临床难治性细菌具有较高的敏感性^[12],对大多数革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌都有很强的抗菌活性。

本研究结果表明治疗 14 d 后与碳青霉烯组的治疗效果相比,替加环素组具有更高的临床有效率,可达 71.05%;在细菌清除率的研究中两组间的

细菌清除率差异表现明显,碳氢霉烯组治疗后有 21 人细菌培养结果转阴(细菌清除率为 52.50%),而替加环素组则有 26 人细菌培养结果转阴(细菌清除率达到 68.42%);而且通过对 WBC、NEU%、PCT、CRP、T 等临床上判断细菌感染最常用炎症指标的分析,我们发现这些指标治疗前后整体上均有不同程度地降低,且替加环素组降低的程度大于碳青霉烯组,组内和组间的比较差异均有统计学差异($P < 0.05$),由此提示在多重耐药鲍曼不动杆菌感染的治疗中替加环素较碳青霉烯类抗生素有更好的抗炎作用。此外,大部分患者在应用替加环素期间肝肾功能指标未出现明显的异常改变,少数患者转氨酶、胆红素、尿素、肌酐等出现升高,经及时保肝、健肾治疗后症状很快好转,表明两组用药对患者的肝肾功能无重大影响。不良反应发生情况的统计表明两组患者均无重大不良反应发生,替加环素组有 1 例患者出现恶心头晕症状且停药后均消失,碳氢霉烯组则未发现相关的不良反应。结合国内外相关文献^[13]及本文研究结果,替加环素用于重症患者多重耐药鲍曼不动杆菌感染安全有效,恰当的治疗时机和足量、足疗程是治疗成功的关键因素。

综合上述,采用替加环素方案治疗多重耐药鲍曼不动杆菌导致的腹腔感染患者可获得较高的有效率,并且对肝肾功能无重大损害,无重大不良反应事件发生,该方案是一个不错的选择。

参考文献:

- [1] Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, et al. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand[J]. *Int J Infect Dis*, 2007,11(5):402
- [2] 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*, 2012,92(8):3
- [3] 郝成飞,孙兰菊,李忠廉. 胆道感染病原菌对抗菌药物的敏感性分析研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011,21(1):128
- [4] 佚名. 抗菌药物临床研究指导原则[J]. *中国临床药理学杂志*, 1987, 2(2):126
- [5] 磨国鑫,余丹阳,陈良安. 多重耐药鲍氏不动杆菌的药物治疗[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010,20(8):1195
- [6] 周秀珍,刘建华,王艳玲,等. 鲍曼不动杆菌连续 12 年的感染分布及耐药性动态变迁[J]. *中国临床药理学杂志*, 2011,27(10):755
- [7] NNIS System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003[J]. *Am J Infect Control*, 2003,31(8):481
- [8] 甘露,邹英,吴昊,等. 肝胆外科术后患者腹腔感染耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌临床因素分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2013,34(24):3277
- [9] 李春,王中新,沈继录. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药机制研究进展[J]. *国外医药:抗生素分册*, 2009,30(2):54
- [10] 杨均均,黄文祥,史芳静,等. 耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌流行特征及耐药基因分析[J]. *中国抗生素杂志*, 2012,37(5):343
- [11] Peleg A Y, Seifert H, Paterson D L. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008,21(3): 538
- [12] 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
- [13] Ozbek B, Mataraci E. In vitro effectiveness of colistin, tigecycline and levofloxacin alone and combined with clarithromycin and/or heparin as lock solutions against embedded *Acinetobacter baumannii* strains[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013,68(4):827

(2014-08-07 收稿)