

替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染的有效性和安全性研究

费敏 蔡文伟 张美齐

鲍曼不动杆菌已经成为重症感染的主要病原菌之一,其死亡率高,临床治疗困难。当临床上常用的抗菌药物对多重耐药鲍曼不动杆菌(指对常用的五类抗菌药物中至少三类抗菌药物耐药)和广泛耐药鲍曼不动杆菌(仅对1~2种潜在有抗不动杆菌活性的药物敏感,主要指替加环素和/或多黏菌素)^[1]感染无效时,替加环素便成为了抗感染的唯一选择。本次回顾性研究旨在评估替加环素治疗重症患者鲍曼不动杆菌感染的有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2012年2月至2016年2月浙江省人民医院急诊重症监护病房中经培养确诊为鲍曼不动杆菌感染并使用替加环素治疗的患者资料共51例,其中男性38例、女性13例;年龄38~91岁,平均(69.53±15.47)岁;因内科疾病入院有36例、因外科疾病入院15例;感染类型:呼吸机相关性肺炎36例、血流感染3例、腹腔感染1例、皮肤软组织感染1例;基础疾病前三位的分别是糖尿病19例(37.25%)、慢性心功能不全13例(25.49%)和慢性阻塞性肺疾病9例(17.65%);感染序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)评分为(8.09±3.91)分,发生呼吸衰竭有38例、发生脓毒性休克有11例、发生急性肾损伤有16例。

1.2 方法 替加环素给药的常规剂量为100 mg静脉滴注负荷剂量,随后50 mg,每12小时一次;加倍剂量为200 mg静脉滴注负荷剂量,随后100 mg,每12小时一次。

1.3 评价指标 ①评价临床疗效。临床治愈:症状及体征完全消退,且在肺部影像学上有改善或无进展;临床失败:症状及体征无改善或恶化、在肺部影

像学上有进展而不得不更换抗生素;②评价微生物学疗效。清除:治疗结束时从原发部位再次收集的标本培养中未发现原病原菌;未清除:培养结果持续阳性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 15.0软件进行数据处理。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;偏态分布的计量资料以中位数(M)及四分位数间距(QR)表示,采用秩和检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。根据临床疗效分为临床治愈组和临床失败组,对可能影响临床治愈的相关因素先进行单因素分析,再对其中差异有统计学意义的因素进行多因素logistic回归分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 微生物学结果 检出51株鲍曼不动杆菌,其中多重耐药鲍曼不动杆菌有9株(17.65%),广泛耐药鲍曼不动杆菌有42株(82.35%)。48株(94.12%)鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药。对替加环素的最小抑菌浓度值 ≤ 2 mg/L的有36株(70.59%),4 mg/L的有13株(25.49%), ≥ 8 mg/L的有2株(3.92%)。

2.2 抗生素治疗情况及转归 仅2例(3.92%)患者使用单药治疗,其余采用替加环素联合其他抗生素治疗(均为二联使用)。联合最多为含 β 内酰胺酶抑制剂的复合制剂有35例,其次分别为头孢菌素5例、氨基糖苷类5例、碳青霉烯类2例和氟喹诺酮类2例。

有32例(62.75%)患者采用了加倍剂量的替加环素治疗。51例鲍曼不动杆菌感染患者治疗疗程3~23 d,平均(8.71±5.01)d。经治疗后,微生物学清除19例、未清除32例;临床治愈24例、临床失败27例;总体死亡率为60.78%。

2.3 预测能否临床治愈的单因素分析见表1

表1 51例鲍曼不动杆菌感染患者临床治愈的

因素	单因素分析/例(%)	
	临床治愈组 (n=24)	临床失败组 (n=27)
年龄 ≥ 70 岁	13(54.16)	16(59.26)
男性	19(79.17)	19(70.37)
SOFA ≥ 7 分	11(45.83)*	21(77.78)
脓毒性休克	2(8.33)*	9(33.33)
呼吸衰竭	16(66.67)	22(81.48)
急性肾功能衰竭	7(29.17)	9(33.33)
因内科疾病入住	17(70.83)	19(70.37)
基础疾病 >1 项	7(29.17)	12(44.44)
广泛耐药鲍曼不动杆菌	19(79.17)	23(85.19)
最小抑菌浓度值 >2 mg/L	6(25.00)	9(33.33)
联合其他抗生素	23(95.83)	26(96.30)
加倍剂量替加环素治疗	19(79.17)*	14(51.85)

注：*：与临床失败组比较， $P < 0.05$ 。

由表1可见，临床治愈组患者的SOFA ≥ 7 分、发生脓毒性休克的病例数明显低于临床失败组，加倍剂量替加环素治疗的病例数明显高于临床失败组，差异均有统计学意义（ χ^2 分别=5.55、4.69、4.15， P 均 < 0.05 ）。其余两组因素比较，差异均无统计学意义（ χ^2 分别=0.13、0.52、1.47、0.10、0.00、1.27、0.32、0.43、0.01， P 均 > 0.05 ）。

2.4 多元logistic回归分析结果见表2

表2 鲍曼不动杆菌感染患者临床治愈的多因素logistic回归分析

相关因素	β	Wald χ^2	P	95%CI
SOFA ≥ 7 分	1.45	4.25	< 0.05	1.17 ~ 15.38
加倍剂量治疗	-1.44	0.24	< 0.05	0.06 ~ 0.89
脓毒性休克	1.06	1.31	> 0.05	0.47 ~ 17.77
常数项	0.14	1.15	> 0.05	

由表2可见，多因素logistic回归分析显示，加倍剂量替加环素治疗是临床治愈的保护因素（ $P < 0.05$ ），SOFA ≥ 7 则为危险因素（ $P < 0.05$ ），而脓毒性休克在多因素分析中与临床治愈无明显相关（ $P > 0.05$ ）。

2.5 51例鲍曼不动杆菌感染患者接受替加环素治疗前后安全性比较见表3

表3 患者接受替加环素治疗前后的安全性比较

实验室指标	治疗前	治疗后
尿素氮 /mmol/L	11.42 \pm 10.95	13.53 \pm 9.23
肌酐 / μ mol/L	107.00 \pm 95.83	113.16 \pm 103.32
血红蛋白 /g/L	97.69 \pm 17.60	93.29 \pm 22.62
血小板 / $\times 10^9$ /L	167.94 \pm 110.96	168.68 \pm 142.88
谷丙转氨酶 /U/L	25.00(26.00)	24.00(28.00)
谷草转氨酶 /U/L	39.00(27.00)	35.00(35.00)
总胆红素 / μ mol/L	13.60(12.50)	17.20(13.00)

由表3可见，51例鲍曼不动杆菌感染患者在接受替加环素治疗后，与治疗前生化及血常规指标比较，差异均无统计学意义（ t 分别=-1.85、-0.84、1.75、-0.06， Z 分别=-0.72、-0.94、-0.88， P 均 > 0.05 ）。治疗期间未观察到恶心或呕吐等胃肠道反应。

3 讨论

碳青霉烯类是治疗严重鲍曼不动杆菌感染的传统选择，但目前国内鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类的敏感率不足40%^[2]。考虑到多黏菌素潜在的肾毒性及神经毒性^[3]，替加环素便成为治疗严重鲍曼不动杆菌感染的合适选择。替加环素是第一个应用于临床的新一代甘氨酸环素，对革兰阳性菌、阴性菌及厌氧菌均具有良好的抗菌活性，特别对临床上难治性病原菌具有较好的敏感性^[4]。而越来越多的研究开始关注替加环素的最佳剂量，最近发表的文献提示增加替加环素的日使用剂量在重症或难治性感染中具有潜在的益处^[5]。由于加倍剂量的替加环素能大大增加药物的抗菌活性，故国内外均有报道使用加倍剂量的替加环素来治疗多重耐药菌感染并取得较为理想的临床疗效^[6,7]。本次研究临床治愈组患者的SOFA ≥ 7 分、发生脓毒性休克的病例数明显低于临床失败组，加倍剂量替加环素治疗的病例数明显高于临床失败组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。进一步多因素logistic回归分析显示，加倍剂量替加环素治疗是临床治愈的唯一独立预测因素（ $P < 0.05$ ），SOFA ≥ 7 则与临床失败显著相关（ $P < 0.05$ ），而脓毒性休克在多因素分析中与临床治愈无明显相关（ $P > 0.05$ ）。本次研究显示，加倍剂量替加环素治疗是一个预测临床治愈的独立因素，再次证明了加倍剂量对于治疗严重鲍曼不动杆菌感染的重要意义。通过本次研究对患者使用替加环素进行治疗的结果来看，具有不错的微生物学和临床

有效性,但仍低于国外同类研究^[8]。本次研究纳入的51例重症鲍曼不动杆菌感染患者病情程度较重(SOFA评分高),多合并呼吸衰竭、急性肾功能衰竭及脓毒症休克,而且以内科疾病为主,常常合并一项或多项基础疾病,以上诸多因素都可能最终影响到抗生素的治疗效果。很多重症患者体内替加环素尚未完全发挥抗菌效果,就可能因为血流动力学不稳定或脏器功能衰竭而导致死亡,多因素回归分析也证实SOFA ≥ 7 会显著性导致临床失败,因此在抗感染的同时如何积极治疗原发疾病及防治多器官功能障碍是值得临床医师重视的。

既往研究显示,恶心和呕吐是替加环素最常见的不良事件^[9]。但本次研究中大部分为气管插管患者,而这些患者都是镇静和机械通气的,因此未观察到有明显的不良反应。本次研究还显示,51例鲍曼不动杆菌感染患者在接受替加环素治疗后,与治疗前生化及血常规指标比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),说明替加环素在重症患者的使用上是安全的,即便是加倍剂量,也未在肝肾功能及血常规上有额外的损害。本次研究也存在几项不足。首先,本次研究是回顾性、单中心研究,故结果是否能普及至其他临床科室或其他ICU还无法定论;其次,未检测研究对象血清中和肺内的替加环素浓度水平,无法获得替加环素治疗过程中的药代动力学和药效动力学数据;最后,考虑到替加环素是抑菌剂、单药使用易产生耐药,只有3.9%的患者采用替加环素单药治疗,因此本次研究无法对替加环素的单药治疗得出任何结论,期待今后进一步研究。

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].中华医学杂志,2012,92(2):76-85.
- 2 任丹虹,潘亚萍,方堃,等.2010年至2012年非发酵革兰阴性杆菌分布及耐药性分析[J].全科医学临床与教育,2013,11(6):664-666.
- 3 沈建人.2003至2010年鲍曼不动杆菌感染的分布及耐药性变迁[J].全科医学临床与教育,2012,10(3):318-320.
- 4 Ni W,Cui J,Liang B,et al. In vitro effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. J Antibiot,2013,66(12):705-708.
- 5 Falagas ME,Vardakas KZ,Tsiveriotis KP,et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J].Int J Antimicrob Agents,2014,44(1):1-7.
- 6 楼屹,施小燕.超剂量替加环素治疗多重耐药革兰阴性杆菌呼吸机相关性肺炎临床研究[J].中华急诊医学杂志,2015,24(11):1267-1271.
- 7 De Pascale G,Montini L,Pennisi M,et al.High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria[J].Crit Care,2014,18(5):R90.
- 8 D Shin JA,Chang YS,Kim HJ,et al.Clinical outcomes of tigecycline in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection [J].Yonsei Med J,2012,53(5):974-984.
- 9 Bassetti M,Nicolini L,Repetto E,et al.Tigecycline use in serious nosocomial infections: a drug use evaluation[J].BMC Infect Dis,2010,10(1):287.

(收稿日期 2016-11-15)

(本文编辑 蔡华波)



欢迎投稿

欢迎征订