

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.06.004

· 论 著 ·

## 替加环素治疗耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染的临床疗效

张 鹏, 李淑芸, 杜云波, 李超梁, 陈炎堂

(中山大学附属江门市中心医院, 广东 江门 529030)

**[摘要]** **目的** 了解替加环素单药或联合用药治疗耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CRAB)感染的临床疗效。**方法** 选择某院重症监护病房(ICU)2013年1月—2014年6月CRAB医院获得性肺炎(HAP)和血流感染者,分析替加环素的治疗效果。**结果** 25例患者,其中肺部感染21例,血流感染、肺部感染合并血流感染各2例。其中13例为多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB),10例为泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)。25株CRAB对替加环素的敏感率为84%。使用替加环素后患者白细胞计数、C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)均呈逐渐下降趋势(均 $P < 0.01$ )。临床有效率为68.00%(17/25),细菌清除率66.67%(14/21),30d病死率为28.00%(7/25);其中21例肺部感染患者的临床有效率为76.19%(16/21),2例血流感染患者1例有效,2例肺部感染合并血流感染者死亡。**结论** 替加环素对于CRAB HAP具有良好疗效,对血流感染的疗效不确切,仍需增大样本量进一步研究。

**[关键词]** 替加环素;耐碳青霉烯;鲍曼不动杆菌;医院获得性肺炎;血流感染

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)06-0380-04

## Clinical efficacy of tigecycline in the treatment of infection with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

ZHANG Peng, LI Shu-yun, DU Yun-bo, LI Chao-liang, CHEN Yan-tang (Jiangmen Central Hospital, Sun Yat-sen University, Jiangmen 529030, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate clinical efficacy of tigecycline alone or in combination with other antimicrobials in treating infection caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB). **Methods** Patients with hospital-acquired pneumonia (HAP) and/or bloodstream infection in the intensive care unit of a hospital between January 2013 and June 2014 were selected, efficacy of tigecycline treatment was analyzed. **Results** Of 25 patients with CRAB infection, 21 were with HAP, 2 with bloodstream infection, and 2 with both HAP and bloodstream infection. 13 cases were multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB), 10 cases were extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (XDRAB). The susceptibility rate of 25 CRAB isolates to tigecycline was 84%. After treated with tigecycline, white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) all significantly decreased (all  $P < 0.01$ ). The clinical effective rate, bacterial clearance rate, and 30-day mortality were 68.00% (17/25), 66.67% (14/21), and 28.00% (7/25) respectively; effective rate of 21 cases of HAP was 76.19% (16/21), 1 case of bloodstream infection was effective, 2 cases of HAP combined bloodstream infection died. **Conclusion** Tigecycline is effective in the treatment of HAP caused by CRAB, but the therapeutic effect on bloodstream remains uncertain, further research is needed.

**[Key words]** tigecycline; carbapenem; *Acinetobacter baumannii*; hospital-acquired pneumonia; bloodstream infection

[Chin J Infect Control, 2016, 15(6): 380-383]

[收稿日期] 2015-09-18

[基金项目] 广东省医学科研基金(A2012726)

[作者简介] 张鹏(1982-),男(汉族),广东省江门市人,主治医师,主要从事重症医学研究。

[通信作者] 杜云波 E-mail: 13822348396@163.com

鲍曼不动杆菌属于条件致病菌,是目前我国医院感染的主要致病菌之一,该菌具有强大的获得耐药性及克隆传播能力<sup>[1]</sup>。多重耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB)及泛耐药鲍曼不动杆菌(extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, XDRAB)正呈逐年增加趋势,引起大量学者及临床医生的高度重视。随着碳青霉烯类抗生素临床应用的增多,既往曾是治疗鲍曼不动杆菌感染的一线药物,现越来越多产生耐药。2012 年鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识中<sup>[2]</sup>,替加环素被推荐用于 MDRAB、XDRAB 感染的治疗。迄今为止,国内对于使用替加环素治疗耐药鲍曼不动杆菌感染的研究较少,本研究主要目的是回顾性分析替加环素对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)感染的临床疗效。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:2013 年 1 月—2014 年 6 月中山大学附属江门中心医院重症监护病房(intensive care unit, ICU)收治的 CRAB 医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)和血流感染患者,采用替加环素单药或联合用药治疗。排除标准:年龄 < 18 岁;替加环素治疗 < 5 d;污染或定植菌。

1.2 相关定义和诊断标准 CRAB 是指对亚胺培南或美罗培南耐药的鲍曼不动杆菌, HAP 及血流感染参考卫生部制定的诊断标准<sup>[3]</sup>。

1.3 数据收集 收集患者年龄、性别、原发病、感染部位、APACHE II 评分、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、用药方案、药敏试验结果、临床疗效、细菌清除情况等资料。

1.4 临床疗效 痊愈:临床感染症状、体征、实验室和细菌学检查均完全恢复正常;显效:病情明显改善,但上述 4 个项目中仍有 1 项未能完全恢复正常;进步:感染症状、体征有所改善,实验室检查尚未恢复正常,细菌培养仍为阳性;无效:治疗后病情未见好转甚至加重,需改用其他抗菌药物。其中痊愈和显效均为有效。

1.5 细菌学疗效 分为清除、未清除、替换和再感

染 4 个疗效。清除:治疗后连续 2 次细菌学培养阴性;未清除:治疗后细菌培养鲍曼不动杆菌仍为阳性;替换:治疗后细菌学培养鲍曼不动杆菌被清除,但培养到其他无临床感染症状且不需要治疗的细菌;再感染:治疗后鲍曼不动杆菌细菌学培养阴性,但培养出一种需要治疗的新病原菌。

1.6 药敏试验 采用美国 BD 公司生产 PHOENIX-100 型全自动细菌鉴定和药敏测试系统进行细菌鉴定和药敏试验。参考四环素折点,将替加环素最低抑菌浓度(MIC)  $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  定义为敏感;  $2 \mu\text{g}/\text{mL} < \text{MIC} < 8 \mu\text{g}/\text{mL}$  为中介;  $\text{MIC} \geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$  为耐药。

1.7 用药方法 替加环素(辉瑞公司,商品名:泰阁,规格:50 mg/瓶)首剂 100 mg,随后 50 mg/12 h 静脉滴注,疗程  $\geq 5$  d。头孢哌酮/舒巴坦(辉瑞公司,商品名:舒普深,规格:1.5 g/瓶,头孢哌酮/舒巴坦 = 2 : 1)3.0 g/8 h 静脉滴注,疗程  $\geq 5$  d。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计分析,采用重复测量方差分析,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 共获得 29 例 HAP 和血流感染患者使用替加环素,其中 2 例因不符合 CRAB 感染诊断标准而予以排除,2 例因替加环素使用 < 5 d 而予以排除,最终入选病例 25 例。其中男性 12 例,女性 13 例,年龄 30 ~ 83 岁,平均年龄(59.12  $\pm$  14.29)岁,APACHE II 评分(22.16  $\pm$  4.02)分。肺部感染 21 例,血流感染、肺部感染合并血流感染各 2 例。所有患者均接受过气管插管、机械通气治疗,并留置深静脉导管。12 例(48.00%)患者感染前 1 个月曾使用碳青霉烯类抗生素。25 例患者中,同时培养出铜绿假单胞菌 4 例,金黄色葡萄球菌 3 例,表皮葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、粪肠球菌各 1 例。

2.2 体外药敏结果 入选者感染菌株均为 CRAB,其中 13 例为 MDRAB,10 例为 XDRAB,药敏结果详见表 1。

2.3 炎症指标结果 使用替加环素后,患者血 WBC、CRP、PCT 均呈下降趋势,差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。见表 2。

**表 1** 25 株鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的药敏结果 (株,%)

**Table 1** Antimicrobial susceptibility testing results of 25 isolates of *Acinetobacter baumannii* (No. of isolates,%)

抗菌药物	耐药	中介	敏感
哌拉西林	25(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
哌拉西林/他唑巴坦	16(64.00)	1(4.00)	8(32.00)
氨苄西林/舒巴坦	10(40.00)	1(4.00)	14(56.00)
头孢他啶	18(72.00)	0(0.00)	7(28.00)
头孢吡肟	18(72.00)	0(0.00)	7(28.00)
头孢哌酮/舒巴坦	9(36.00)	2(8.00)	14(56.00)
亚胺培南	25(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
美罗培南	25(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
阿米卡星	15(60.00)	2(8.00)	8(32.00)
庆大霉素	25(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
替加环素	2(8.00)	2(8.00)	21(84.00)
左氧氟沙星	19(76.00)	1(4.00)	5(20.00)
环丙沙星	19(76.00)	1(4.00)	5(20.00)
复方磺胺甲噁唑	10(40.00)	1(4.00)	14(56.00)
多粘菌素 E	0(0.00)	0(0.00)	25(100.00)

**表 2** 治疗前后患者血 WBC、CRP、PCT 比较 (n = 25,  $\bar{x} \pm s$ )

**Table 2** Comparison in blood WBC, CRP, and PCT before and after treatment (n = 25,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗前	治疗 3 d	治疗 7 d	F	P
WBC( $\times 10^9/L$ )	18.72 ± 3.27	17.40 ± 4.66	13.40 ± 5.12	9.82	<0.001
CPR(mg/L)	99.24 ± 36.06	88.12 ± 37.50	59.84 ± 48.40	6.13	<0.001
PCT(ng/mL)	3.42 ± 1.84	2.72 ± 1.68	1.40 ± 1.63	8.87	<0.001

WBC、CRP、PCT: 治疗前 vs 治疗 3 d, P 值分别为 0.30、0.34、0.16; 治疗前 vs 治疗 7 d, 均 P < 0.01; 治疗 3 d vs 治疗 7 d, P 值分别为 0.00、0.02、0.01

**2.4 临床及细菌学疗效** 单纯 MDRAB 使用替加环素单药治疗, XDRAB 或 CRAB 合并铜绿假单胞菌感染者使用替加环素 + 头孢哌酮/舒巴坦联合治疗。替加环素使用时间为 7~20 d, 平均 (11.04 ± 3.08)d。患者临床有效率为 68.00%, 细菌清除率为 66.67%。30 d 病死率为 28.00% (7/25), 其中 2 例肺部感染合并血流感染者均死亡。见表 3。

**表 3** 替加环素单药或联合用药治疗 CRAB 感染的临床与细菌学疗效 (%)

**Table 3** Clinical and bacteriological efficacy of tigecycline alone or in combination with other antimicrobials in treating CRAB infection (%)

感染类型	临床有效率	细菌清除率
肺部感染	76.19(16/21)	72.22(13/18)
血流感染	50.00(1/2)	50.00(1/2)
肺部感染 + 血流感染	0.00(0/2)	0.00(0/1)
合计	68.00(17/25)	66.67(14/21)

注: 4 例患者因故未复查细菌培养

**2.5 药物不良反应** 所有入选者无明显药物不良反应, 无因药物不良反应而停止用药的患者。

### 3 讨论

鲍曼不动杆菌可引起肺部、中枢神经系统、血液、泌尿系统、皮肤软组织等部位的医院感染<sup>[4]</sup>, 而最常见的部位是肺部。鲍曼不动杆菌是 HAP, 尤其是呼吸机相关肺炎 (VAP) 重要的致病菌。该菌高发于危重患者, 是 ICU 医院感染的主要致病菌。碳青霉烯类及  $\beta$ -内酰胺类曾经是治疗鲍曼不动杆菌的一线用药, 但随着这些药物的临床广泛使用, 目前鲍曼不动杆菌对常用抗菌药物的耐药率呈逐年升高, 临床上 CRAB 屡见不鲜。根据 2011 年中国 CHIN-ET 细菌耐药性监测网数据<sup>[5]</sup> 显示, 鲍曼不动杆菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率均 > 60%; 对头孢哌酮/舒巴坦和米诺环素的耐药率也高达 39.10% 和 27.30%, 对其他测试药的耐药率多 > 50%, 而对多粘菌素 B 和多粘菌素 E 的敏感率均 > 90%。目前, 多粘菌素在国内暂无上市产品, 而且具有肾毒性及神经毒性, 故替加环素被认为是治疗 CRAB 为数不多的药物之一。

替加环素在中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识中被推荐用于 MDRAB 及 XDRAB 感染的治疗<sup>[2]</sup>。多项体外试验表明, 替加环素具有良好的体外抗鲍曼不动杆菌活性<sup>[6]</sup>。本研究使用替加环素治疗 CRAB 感染者, 其中 13 例为 MDRAB 感染, 10 例为 XDRAB 感染。25 株 CRAB 对替加环素的敏感率为 84%, 高于其他抗菌药物 (多粘菌素除外)。然而由于其组织分布广泛, 血药浓度、脑脊液浓度低, 常需与其他抗菌药物联合应用。本研究根据药敏结果对于单纯 MDRAB 感染者, 使用替加环素单药治疗, 对于 XDRAB 感染或者合并有铜绿假单胞菌感染者, 则使用替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦进行治疗。

PCT 是降钙素前体物质, 在健康成人 PCT 血清水平极低<sup>[7]</sup> (< 0.1 ng/mL), 是细菌感染时严重炎症状态的早期标志物, 与疾病的严重程度呈正相关, 随着疾病的好转会逐渐下降。孙成栋等<sup>[8]</sup> 认为, PCT、CRP 作为炎症指标, 具有反映全身感染程度、指导使用抗菌药物、评价疗效及判断预后的作用。WBC 则是传统的炎症指标, 对判断感染程度有重大意义。本研究显示, 使用替加环素后患者血 WBC、CRP、PCT 均呈逐渐下降趋势, 说明替加环素治疗

CRAB 感染具有良好效果。

国内外多项研究表明,替加环素对 CRAB 具有良好的体外抗菌活性,但最终仍需临床实践证实。本研究 25 例 CRAB 感染者的临床有效率为 68.00%(17/25),细菌清除率为 66.67%,30 d 病死率为 28%。Metan 等<sup>[9]</sup>的回顾性研究中,21 例 CRAB 感染者接受替加环素治疗,临床疗效有效率为 80.95%(17/21),高于本组研究结果;30 d 病死率为 19.05%,低于本组研究结果。亦有研究<sup>[10-12]</sup>表明,替加环素治疗 HAP 的临床有效率为 69%~88%,细菌清除率为 80%,与本组研究结果接近。

目前,使用替加环素治疗鲍曼不动杆菌血流感染仍存在争议,由于替加环素血液中浓度低(最高浓度为 0.63~0.87 mg/L),影响替加环素在血流感染治疗中的作用。本研究中,4 例 CRAB 血流感染,其中 2 例是肺部感染合并血流感染,仅 1 例治疗成功,由于入选例数少,不能完全说明问题。对比国外文献报道,替加环素治疗血流感染也有良好效果,Poulakou 等<sup>[10]</sup>报道,替加环素治疗血流感染的临床成功率为 80%,细菌清除率为 80%,高于本研究结果。另外,Scheetz 等<sup>[13]</sup>提出,由于替加环素血液浓度低,予增加其治疗剂量以提高血液中的浓度,可能对 CRAB 血流感染具有更好的疗效,但仍需更多临床试验予以证实。本研究血流感染病例数太少,仅为临床提供有限的参考依据。

替加环素是目前治疗 CRAB 感染为数不多的药物之一,对 CRAB 肺部感染具有良好效果,并且药物不良反应少。而对 CRAB 血流感染的疗效尚不确切,针对替加环素血液浓度低,可尝试联合用药增加疗效,或增加其治疗剂量以提高血液中的浓度,但仍需要更多临床试验予以证实。

#### [参考文献]

[1] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*:

emergence of a successful pathogen[J]. Clin Microbiol Rev, 2008,21(3):538-582.

- [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]. 中华医学杂志,2012,92(2):76-85.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001,81(5):314-320.
- [4] Munoz-Price LS, Robert AW. *Acinetobacter* infection[J]. N Engl J Med, 2008, 358:1271-1281.
- [5] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.
- [6] 邵海连,汪定成,郭静,等. 多重耐药鲍曼不动杆菌体外活性分析[J]. 中国感染控制杂志,2013,13(3):138-140.
- [7] Maruna P, Nedelňková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin [J]. Physiol Res, 2000, 49(Suppl 1):S57-S61.
- [8] 孙成栋,刘斯,李真,等. 医院获得性肺炎重症患者辅助性 T 细胞亚群和降钙素原变化及相关性分析[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(2):100-102.
- [9] Metan G, Alp E, Yildiz O, et al. Clinical experience with tigecycline in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections [J]. J Chemother, 2010, 22(2):110-114.
- [10] Poulakou G, Kontopidou FV, Paramythiotou E, et al. Tigecycline in the treatment of infections from multi-drug resistant gram-negative pathogens[J]. J Infect, 2009, 58(4):273-284.
- [11] Schafer JJ, Goff DA, Stevenson KB, et al. Early experience with tigecycline for ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Pharmacotherapy,2007,27(7):980-987.
- [12] Curcio D, Fernández F, Vergara J, et al. Late onset ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter spp.*: experience with tigecycline[J]. J Chemother, 2009, 21(1):58-62.
- [13] Scheetz MH, Qi C, Warren JR, et al. In vitro activities of various antimicrobials alone and in combination with tigecycline against carbapenem-intermediate or-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrobial Agents Chemother, 2007, 51(5):1621-1626.

(本文编辑:周鹏程)