

不同抗生素联合替加环素治疗 MDRAB 相关 VAP 患者效果比较

石新艳¹ 尚宁² 王虹³ 杨婷婷⁴ 赵春玲⁵ 齐卫卫⁶ 刘伟¹

(1 青岛大学附属医院崂山院区党政办公室, 山东 青岛 266075; 2 青岛市妇女儿童医院; 3 青岛市市立医院医院感染管理科; 4 青岛大学附属医院护理院感处; 5 青岛大学附属医院医保与收费管理处; 6 青岛大学附属医院肿瘤科)

[摘要] **目的** 探讨不同抗菌药物联合替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)相关呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)患者的效果,旨在为临床上更好治疗该病提供方案选择。**方法** 收集 2016 年 1 月—2023 年 8 月青岛市市立医院收治的 MDRAB 相关 VAP 患者的临床资料,根据治疗方案不同分为替加环素组(A 组)56 例,头孢哌酮舒巴坦联合治疗组(B 组)42 例,碳青霉烯类联合治疗组(C 组)24 例,对三组患者住院期间感染情况及各项疗效指标进行比较。**结果** 三组 MDRAB 相关 VAP 感染患者间感染病原体的种类、合并感染部位比较差异均无显著性($P>0.05$),B 组和 C 组细菌清除率高于 A 组($\chi^2=5.38, 4.48, P<0.05$),三组患者住院病死率比较差异无显著性($P>0.05$)。**结论** 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦或碳青霉烯类抗菌药物治疗 MDRAB 相关 VAP 的细菌清除率均显著高于单独使用替加环素,联合用药是一种比较好的治疗选择。

[关键词] 替加环素;肺炎,呼吸机相关性;鲍氏不动杆菌;抗药性,细菌;疗效比较研究

[中图分类号] R563.19 **[文献标志码]** A

Effect of different antibiotics combined with tigecycline in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*-related ventilator-associated pneumonia: A comparative study SHI Xinyan, SHANG Ning, WANG Hong, YANG Tingting, ZHAO Chunling, QI Weiwei, LIU Wei (Office of Party Affairs and Administration, Laoshan Campus, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266075, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of different antibacterial agents combined with tigecycline in patients with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* (MDRAB)-related ventilator-associated pneumonia (VAP), and to provide options for better treatment of the disease in clinical practice. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of the patients with MDRAB-related VAP who were admitted from January 2016 to August 2023 in Qingdao municipal Hospital, and according to the treatment regimen, they were divided into tigecycline group (group A) with 56 patients, cefoperazone-sulbactam combination therapy group (B group) with 42 patients, and carbapenem combination therapy group (group C) with 24 patients. The three groups were compared in terms of infection and related outcome measures. **Results** There were no significant differences in the type of pathogene infected and infection sites between the three groups ($P>0.05$). Groups B and C had a significantly higher bacterial clearance rate than group A ($\chi^2=5.38, 4.48, P<0.05$), and there was no significant difference in in-hospital mortality rate between the three groups ($P>0.05$). **Conclusion** Tigecycline combined with cefoperazone-sulbactam or carbapenem achieves a higher bacterial clearance rate than tigecycline alone in MDRAB-related VAP, and combined medication is a relatively good treatment option.

[KEY WORDS] Tigecycline; Pneumonia, ventilator-associated; *Acinetobacter baumannii*; Drug resistance, bacterial; Comparative effectiveness research

鲍曼不动杆菌(*A.baumannii*)是呼吸机相关性肺炎(ventilator associated pneumonia, VAP)的首位致病菌^[1-2],随着抗菌药物的大量使用,尤其是碳青霉烯类抗菌药物在 VAP 患者治疗中使用率的上升,多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)医院感染事件逐年增加。替加环素即为甘氨酸环素抗生素,其治疗 MDRAB 感染的效果显著^[3-4]。但替加环素单用与联合其他抗菌药物治疗 MDRAB 相关 VAP 患

者的比较研究较少,本研究就此进行了分析,以期为临床上科学合理应用抗菌药物治疗 MDRAB 相关 VAP 提供选择方案。

1 资料与方法

回顾性分析 2016 年 1 月—2023 年 8 月于青岛市市立医院发生 MDRAB 相关 VAP 患者的临床资料。纳入标准:①根据中华医学会呼吸学分会制定的《医院获得性肺炎诊断和治疗指南》^[5]可明确诊断为 VAP 感染患者;②细菌培养和症状体证明确致病菌为 MDRAB(严格按照卫生部颁布的《全国临床

[收稿日期] 2023-11-19; [修订日期] 2024-01-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81602068)

[通讯作者] 王虹, Email: wanghonggirl123@163.com

检验操作规程》中临床微生物检验技术进行试验操作)的患者;③替加环素、头孢哌酮舒巴坦、碳青霉烯类(亚胺培南或美罗培南)抗菌药物的单独使用时间或者联合用药时间大于 72 h 的患者。排除标准:①有MDRAB感染史患者;②住院期间使用多黏菌素 B 患者;③临床信息不完整患者;④免疫功能缺陷、免疫功能抑制的患者,如 HIV、活动性肺结核、长期口服糖皮质激素、6 个月内行放疗及化疗、脾切除、血液肿瘤等的患者;⑤孕妇、哺乳期的患者,或正在参与其他临床试验研究者。将所有患者按照抗感染治疗方案不同分为 3 组,替加环素组(A组):住院期间仅静脉滴注替加环素,首次最低剂量 100 mg,维持剂量每次 50 mg,每 12 h 1 次;头孢哌酮舒巴坦联合治疗组(B组):在替加环素治疗的基础上,同时静脉滴注头孢哌酮舒巴坦(每 8 h 1 次,每次 3.0 g);碳青霉烯类联合治疗组(C组):在替加环素治疗的基础上,同时联合使用碳青霉烯类抗菌药物(亚胺培南每 6 h 1 次,每次 1.0 g;或者美罗培南每 8 h 1 次,每次 1.0 g)。

收集患者的一般资料,包括性别、年龄、基础疾病等,住院期间使用抗菌药物种类及疗程;收集所有患者住院期间感染情况,包括感染细菌种类及合并感染部位情况;收集所有患者的疗效指标,包括不同时间点(住院期间及住院 14、30、90 d)病死率、用药 14 d 后的细菌清除率、住院天数、发热天数、中心静脉置管天数、留置尿管天数、机械通气天数等。其中细菌清除的判断标准为细菌培养结果 MDRAB 为

阴性,否则即为未清除。

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD 法;计数资料以例(率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组患者的一般资料比较

A、B、C 组患者分别为 56、42、24 例。三组患者的年龄、性别等一般临床资料比较差异均无显著性($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 三组患者感染情况比较

所有患者中合并其他部位感染者共 63 例,占比 51.64%。三组患者间感染病原体的种类、合并感染部位比较差异均无显著性($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 三组患者的临床疗效比较

三组患者住院后不同时间点病死率、住院期间病死率、住院天数、发热天数、各种导管留置天数比较差异无显著性($P > 0.05$)。A 组与 B 组、C 组病原体清除率比较有显著性差异($\chi^2 = 5.38, 4.48, P < 0.05$)。见表 3。

3 讨 论

鲍曼不动杆菌属于不发酵糖革兰阴性杆菌,

表 1 三组患者的一般资料比较

指标	A 组($n=56$)	B 组($n=42$)	C 组($n=24$)	$F/\chi^2/H$	P
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	69.13 ± 16.16	64.62 ± 13.91	64.42 ± 18.83	2.801	0.247
女[例($\chi/\%$)]	17(30.36)	12(28.57)	8(33.33)	0.164	0.921
90 d 内有住院史[例($\chi/\%$)]	23(41.07)	14(33.33)	8(33.33)	0.779	0.677
90 d 内有外科手术史[例($\chi/\%$)]	21(37.50)	19(45.24)	15(62.50)	4.242	0.120
基础疾病[例($\chi/\%$)]					
冠心病	22(39.29)	14(33.33)	6(25.00)	1.553	0.460
呼吸衰竭	33(58.93)	22(52.38)	12(50.00)	0.707	0.702
糖尿病	16(28.57)	7(16.67)	5(20.83)	1.999	0.368
COPD	6(10.71)	3(7.14)	0(0)	—	0.320
低蛋白血症	21(37.50)	14(33.33)	10(41.67)	0.472	0.790
肾功能不全	14(25.00)	10(23.81)	10(41.67)	2.530	0.241
高血压	31(55.36)	22(52.38)	9(37.50)	2.206	0.332
心力衰竭	7(12.50)	4(9.52)	5(20.83)	—	0.497
中心静脉置管[例($\chi/\%$)]	47(83.93)	33(78.57)	23(95.83)	3.477	0.187
留置尿管[例($\chi/\%$)]	54(96.43)	42(100.00)	24(100.00)	2.396	0.302
替加环素用药天数[$t/d, M(P_{25}, P_{75})$]	9(5,13)	11(7,15)	13(8,19)	5.751	0.056
抗菌药物总使用天数[$t/d, M(P_{25}, P_{75})$]	30(21,52)	36(23,56)	48(29,74)	4.203	0.122

注:—为使用 Fisher 精确概率法

表 2 三组患者感染情况比较[例(X/%)]

感染情况	A 组 (n=56)	B 组 (n=42)	C 组 (n=24)	χ^2	P
病原体种类					
铜绿假单胞菌	18(32.14)	20(47.62)	8(33.33)	0.690	0.260
肺炎克雷伯菌	31(55.36)	15(35.71)	14(58.33)	4.707	0.101
葡萄球菌属	10(17.86)	9(21.43)	6(25.00)	0.561	0.756
真菌	12(21.43)	16(38.10)	6(25.00)	3.439	0.201
合并感染部位	27(48.21)	22(52.38)	14(58.33)	0.703	0.704
血流感染	14(25.00)	8(19.05)	4(16.67)	—	0.681
泌尿道感染	15(26.79)	11(26.19)	7(29.17)	0.072	0.965
消化系统感染	1(1.79)	1(2.38)	0(0.00)	—	1.000
其他部位感染	5(8.93)	11(26.19)	8(33.33)	8.371	0.013

注：—为使用 Fisher 精确概率法

表 3 三组患者临床疗效比较

指标	A 组 (n=56)	B 组 (n=42)	C 组 (n=24)	χ^2/H	P
住院 14 d 病死率 [例(X/%)]	1(1.79)	3(7.14)	1(4.17)	—	0.416
住院 30 d 病死率 [例(X/%)]	12(21.43)	7(16.67)	3(12.50)	—	0.610
住院 90 d 病死率 [例(X/%)]	13(23.21)	11(26.19)	7(29.17)	0.335	0.846
住院期间病死率 [例(X/%)]	13(23.21)	12(28.57)	8(33.33)	0.947	0.623
病原体清除率 [例(X/%)]	33(58.93)	34(80.95)	20(85.33)	7.801	0.020
住院天数[t/d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	34(23.56)	36(23.64)	51(30.85)	2.022	0.364
发热天数[t/d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	10(5.15)	12(5.24)	18(7.24)	4.688	0.096
中心静脉置管天数 [t/d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	19(8.34)	19(6.34)	25(11.45)	1.352	0.509
留置尿管天数 [t/d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	30(19.54)	33(22.62)	48(29.68)	2.159	0.340
机械通气天数 [t/d, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	28(16.50)	28(16.46)	31(21.55)	0.421	0.810

注：—为使用 Fisher 精确概率法

是目前临床诊疗中最常见的多重耐药细菌^[5-6]。临床上治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的抗菌药物极其有限,碳青霉烯类抗菌药物一度被认为是治疗多重耐药细菌感染的“最后一道防线”。伴随着碳青霉烯类抗菌药物使用率的不断升高,国际上已有多例 MDRAB 的报道^[7-9]。

替加环素是甘氨酸环素抗生素,它能够与 30 s 核糖体 A 位结合,从而阻止氨基酸转运核糖核酸进入核糖体,达到抑制肽链形成、阻断细菌蛋白质合成的目的,进而发挥杀灭细菌或抑制细菌繁殖的效果。药敏试验显示,替加环素能够广谱抗多耐药的革兰阳性菌和革兰阴性菌,尤其是变形杆菌和铜绿假单胞杆菌^[10]。替加环素通常被允许用于社区获得性肺炎、复杂性腹腔感染、复杂性皮肤以及软组织感染^[11];在临床上缺乏切实可行的治疗策略的情况下,

替加环素也被用于多重耐药的革兰阴性菌所致的医院肺炎、尿路感染、菌血症等的治疗^[12-13]。

目前多项专家共识对替加环素与其他抗菌药物联合治疗 MDRAB 的感染给予相应建议^[14],但是目前替加环素联合其他抗菌药物治疗 MDRAB 相关 VAP 的临床随机对照试验较少。舒巴坦是 β-内酰胺酶抑制剂,大剂量舒巴坦(每天 6~9 g)对耐药的不动杆菌属具有显著的抗菌作用^[15-16]。研究显示,替加环素与头孢哌酮舒巴坦联用对 MDRAB 菌株有协同作用^[17-18];有研究显示,替加环素联合头孢哌酮舒巴坦比替加环素联合舒巴坦对临床分离的鲍曼不动杆菌更有效^[19]。增加替加环素的剂量是否能比低剂量替加环素和头孢哌酮舒巴坦联合用药产生更佳的疗效,有待进一步研究。

目前国内专家已形成共识,推荐替加环素作为 MDRAB 抗菌药物在临床应用^[20],同时多项研究也证实了替加环素单独或联合用药治疗 MDRAB 感染的安全性和有效性^[21-22]。本研究显示,三组患者的住院时间、发热天数、导管留置天数、入院 14、30、90 d 和住院期间病死率比较差异无显著性,可能与样本量小有关;同时本研究显示,C 组和 B 组患者的病原体清除率显著高于 A 组。替加环素作为一种新型广谱抗菌药物,具有直接杀灭病原菌且临床治疗时间短、对 MDRAB 敏感性高的特点。在本研究中,替加环素与其他抗菌药物联合应用,能够有效弥补替加环素由于在组织分布广、短时间内血药浓度难以达到理想状态的缺陷^[23]。对于有 MDRAB 高感染风险的机械通气患者,应尽量避免大量、长期的联合使用抗菌药物,在降低耐药菌感染风险的同时,也为 MDRAB 感染后的抗菌治疗留有余地。

综上所述,目前临床对 MDRAB 相关 VAP 患者的抗菌药物选择问题突出,替加环素联合头孢哌酮舒巴坦或碳青霉烯类抗菌药物治疗,能够有效提高 MDRAB 相关 VAP 患者的病原体清除率,而住院 14、30、90 d 和住院期间患者的病死率与单用替加环素无显著差异,值得临床推广使用。

作者声明:石新艳、尚宁、王虹参与了研究设计;石新艳、杨婷婷、赵春玲、齐卫卫、刘伟参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] DEHBANIPOUR R, GHALAVAND Z. *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, virulence factors, novel therapeutic options and mechanisms of resistance to antimicrobial agents

- with emphasis on tigecycline[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022,47(11):1875-1884.
- [2] PASCALE G D, LISI L, CIOTTI G M P, et al. Pharmacokinetics of high-dose tigecycline in critically ill patients with severe infections[J]. *Ann Intensive Care*, 2020,10(1):94.
- [3] JEAN S S, HSIEH T C, HSU C W, et al. Comparison of the clinical efficacy between tigecycline plus extended-infusion imipenem and sulbactam plus imipenem against ventilator-associated pneumonia with pneumonic extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia, and correlation of clinical efficacy with *in vitro* synergy tests[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2016,49(6):924-933.
- [4] TSIOUTIS C, KRITSOTAKIS E I, KARAGEORGOS S A, et al. Clinical epidemiology, treatment and prognostic factors of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia in critically ill patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016,48(5):492-497.
- [5] SHI J C, CHENG J H, LIU S R, et al. *Acinetobacter baumannii*: An evolving and cunning opponent[J]. *Front Microbiol*, 2024,15:1332108.
- [6] WANG L, CHEN Q W, QIN Y C, et al. Analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* carbapenemase gene distribution and biofilm formation[J]. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 2024,15(1):1-11.
- [7] BARTAL C, ROLSTON K V I, NESHER L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, infection and current treatment options[J]. *Infect Dis Ther*, 2022,11(2):683-694.
- [8] LI Y, XIE J, CHEN L, et al. Treatment efficacy of tigecycline in comparison to cefoperazone/sulbactam alone or in combination therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020,33(1):161-168.
- [9] SODEIFIAN F, ZANGIABADIAN M, ARABPOUR E, et al. Tigecycline-containing regimens and multi drug-resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review and meta-analysis[J]. *Microb Drug Resist*, 2023,29(8):344-359.
- [10] PARK J M, YANG K S, CHUNG Y S, et al. Clinical outcomes and safety of meropenem-colistin versus meropenem-tigecycline in patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia[J]. *Antibiotics*, 2021,10(8):903.
- [11] LIU C W, LIU J, LU Q H, et al. The mechanism of tigecycline resistance in *Acinetobacter baumannii* under sub-minimal inhibitory concentrations of tigecycline[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(3):1819.
- [12] ASSIMAKOPOULOS S F, KARAMOUZOS V, LEFKADITI A, et al. Triple combination therapy with high-dose ampicillin/sulbactam, high-dose tigecycline and colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: A case series study[J]. *Infect Med*, 2019,27(1):11-16.
- [13] QIN Y F, ZHANG J, WU L, et al. Comparison of the treatment efficacy between tigecycline plus high-dose cefoperazone-sulbactam and tigecycline monotherapy against ventilator-associated pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2018,56(3):120-129.
- [14] JO J, KWON K T, KO K S. Multiple heteroresistance to tigecycline and colistin in *Acinetobacter baumannii* isolates and its implications for combined antibiotic treatment[J]. *J Biomed Sci*, 2023,30(1):37.
- [15] YANG Y X, LIU X C, ZHOU D Y, et al. Alteration of *adeS* contributes to tigecycline resistance and collateral sensitivity to sulbactam in *Acinetobacter baumannii*[J]. *Microbiol Spectr*, 2023,11(3):e0459422.
- [16] LV Q, DENG Y L, ZHU X B, et al. Effectiveness of Cefoperazone-sulbactam alone and combined with tigecycline in the treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020,30(3):332-334.
- [17] LIU B, LI S, LI H T, et al. Outcomes and prognostic factors of tigecycline treatment for hospital-acquired pneumonia involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Int Med Res*, 2020,48(4):300060520910917.
- [18] RAFAILIDIS P, PANAGOPOULOS P, KOUTSERIMPAS C, et al. Current therapeutic approaches for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Antibiotics*, 2024,13(3):261.
- [19] 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,(2):76-85.
- [20] CHEN Z H, SHI X Y. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens[J]. *Medicine*, 2018,97(38):e12467.
- [21] HE H Y, ZHENG Y L, SUN B, et al. Tigecycline combination for ventilator-associated pneumonia caused by extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *J Thorac Dis*, 2016,8(10):2784-2792.
- [22] 陈海,李华敏,江振剑,等.以替加环素为基础的联合用药对重症加强护理病房多重耐药鲍曼不动杆菌外科术后腹腔感染患者降钙素原、超敏 C 反应蛋白及白细胞介素 6 的影响[J].*中国医师进修杂志*, 2022,8(10):934-937.
- [23] BIEDENBACH D J, GIAO P T, 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.