

替加环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染26例疗效观察

李娜,李瑞,麦叶,陈明科,何振扬
(海南省人民医院重症医学科,海口 570311)

【摘要】 目的 评价替加环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染患者的临床疗效。方法 回顾性分析2012年3月至2014年1月我院重症医学科26例广泛耐药鲍曼不动杆菌感染患者使用替加环素治疗前后的血白细胞(WBC)、C-反应蛋白(CRP)的变化、细菌清除率、28 d存活率及不良反应发生率。结果 治疗前血WBC (23.63±6.15)×10⁹/L、CRP (129.94±55.42) mg/L,治疗第7天血WBC (9.94±1.91)×10⁹/L、CRP (26.41±20.74) mg/L,治疗后血WBC、CRP较治疗前有显著下降,差异有统计学意义(P<0.01);细菌清除率为84.62%,患者28 d存活率为88.46%,临床有效率为92.30%,不良反应发生率为7.69%。结论 替加环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染疗效确切且用药安全。

【关键词】 替加环素;广泛耐药鲍曼不动杆菌;临床疗效;用药安全

【中图分类号】 R516 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2014)18-2519-03

Clinical analysis of tigecycline treatment for extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Li Na, Li Rui, MAI Ye, CHEN Ming-ke, HE Zhen-yang. Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy and safety of tigecycline in treating extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*. **Methods** Twenty-six cases of extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections treated with tigecycline were retrospectively analyzed from March 2012 to January 2014. **Results** After treated with tigecycline, white blood cell (WBC) and C-reactive protein (CRP) were significantly decreased on Day 7, (23.63±6.15)×10⁹/L vs (9.94±1.91)×10⁹/L, (129.94±55.42) mg/L vs (26.41±20.74) mg/L, respectively, P<0.01. The Bacterial clearance rate was 84.62%, the 28 days of survival rate of patient in ICU was 88.46%, the clinical effective rate was 92.30%, and the incidence of adverse reactions was 7.69%. **Conclusion** It is effective and safe to use tigecycline to treat extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections.

【Key words】 Tigecycline; Extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*; Clinical efficacy; Drug safety

基金项目:国家临床重点专科建设项目(编号:2011-873)

通讯作者:何振扬。E-mail:hezy118@126.com

疗,并与对照组进行比较,发现经短期治疗后,观察组治疗后患者的血液流变学指标及肺功能均较治疗前获得了明显改善(P<0.05),但对对照组上述指标治疗前后无明显变化(P>0.05),进而表明孟鲁斯特钠不仅可以抑制COPD患者的炎症反应,并且能够通过改善患者的血液流变学从而改善患者肺功能,提高患者的生活质量,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 孟 聪. COPD稳定期患者血清TNF-α、IL-6、IL-8水平测定及分析[J]. 山东医药, 2011, 51(3): 58-59.

[2] 谢可瓦, 骆 岚, 李建华, 等. 慢性阻塞性肺疾病血液流变学改变的临床分析[J]. 医学检验与临床, 2007, 18(5): 14-15, 20.

[3] 王圣巍, 贺秀莉, 梁延宏. 慢性阻塞性肺疾病患者血液流变学分析[J]. 中国血液流变学杂志, 2003, 13(1): 47-48.

[4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17.

[5] 周碧琼. 慢性阻塞性肺疾病住院患者对疾病的认知调查[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版), 2012, 5(2): 145-148.

[6] 陆霓虹, 杨 蕤, 杨继群. 慢性阻塞性肺病急性加重期CRP、CK-MB、LDH水平变化的临床意义[J]. 海南医学, 2012, 23(20): 104-105.

[7] 葛 琴. 慢性阻塞性肺病急性加重期高凝状态检测的意义[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(10): 1560-1561.

[8] 陈 章, 白小红, 王 利, 等. 慢性阻塞性肺病患者血液流变学指标及ET、SOD水平变化的临床观察[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(2): 30-31.

[9] 蔡映云. 慢性阻塞性肺疾病合并肺心病心力衰竭的治疗[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2004, 3(2): 77-78.

[10] 黄 忠. 孟鲁司特治疗成人支气管哮喘急性发作的疗效和安全性研究[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2013, 7(2): 109-111.

[11] 林绍怡, 钟 声, 邓智强. 孟鲁司特对稳定期慢性阻塞性肺病患者肺功能及运动耐量的影响[J]. 海南医学, 2010, 21(14): 51-52.

[12] Berkman N, Avital A, Bardach E, et al. The effect of montelukast on bronchial provocation tests and exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients [J]. Isr Med Assoc J, 2003, 5(11): 778-781.

(收稿日期:2013-12-15)

鲍曼不动杆菌属于革兰氏阴性杆菌,是医院内感染的重要致病菌之一,在重症监护病房(ICU)中分离率最高。近年来,鲍曼不动杆菌的耐药率逐年上升,多重耐药甚至广泛耐药鲍曼不动杆菌(Extensively drug resistant *A. baumannii*, XDRAb)日益增多,其已成为国际医学研究的热点之一^[1]。本文回顾性分析近年来我院重症医学科使用替加环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染患者的临床诊治资料,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2012年3月至2014年1月期间入住我院重症医学科的成年患者。入选标准:①接受治疗 ≥ 15 d;②急性生理与慢性健康评分(APACHE II) > 16 分;③确诊为广泛耐药鲍曼不动杆菌感染;④使用替加环素治疗疗程 ≥ 7 d。共有26例患者符合入选标准,其中男性17例,女性9例,平均年龄(68.0 \pm 15.6)岁,APACHII评分(28.16 \pm 6.24)分。原发疾病为肺部感染、呼吸衰竭9例,严重多发伤4例,冠心病、急性左心衰4例,重症急性胰腺炎2例,肠梗阻2例,主动脉夹层2例,脑出血2例,脑梗塞1例。广泛耐药鲍曼不动杆菌感染部位为肺部感染17例,血流感染2例,血流合并腹腔感染2例,肺部合并泌尿系感染1例,肺部合并血流及腹腔感染4例。26例使用替加环素的患者治疗前均已使用其他抗生素治疗,其中单用碳青霉烯类13例,单用三代头孢类7例,单用喹诺酮类2例,使用碳青霉烯类联合糖肽类2例,使用碳青霉烯类联合糖肽类及棘白菌素类2例。替加环素治疗疗程为(14.11 \pm 3.31) d。

1.2 诊断标准 参考中华医学会2012年发布的《中国鲍曼不动感染诊治与防控专家共识》^[2]。

1.3 治疗方案

1.3.1 一般治疗 考虑为深静脉导管、尿管、引流管等导管相关感染的拔除或更换导管,需要时予外科引流。其他包括维持循环稳定、营养支持等器官功能支持治疗。

1.3.2 抗感染治疗方案 确诊为广泛耐药鲍曼不动杆菌感染当日即予替加环素(商品名:泰阁,美国辉瑞制药有限公司生产),给药方案为首剂100 mg,之后50 mg q12 h静脉滴注,滴注时间30~60 min。重度肝功能损害患者(Child Pugh分级C级)替加环素的剂量应调整为首剂100 mg,然后25 mg q12 h。

1.4 观察指标与评价方法

1.4.1 一般疗效 动态观察治疗前、治疗第3天、第5天及第7天血白细胞(WBC)及C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)的变化。

1.4.2 细菌学疗效 按病原菌清除、未清除、替换和再感染4级进行评定。清除:治疗后连续两次细菌学培养阴性;未清除:治疗结束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,但培养到其他细菌,临床无症状且不需要治疗;再感染:鲍曼不动杆菌被清除,但培养出一种需要治疗的新病原菌。

1.4.3 存活率 观察至患者确诊为广泛耐药鲍曼不动杆菌感染后的28 d。

1.4.4 临床疗效评定 开始治疗72 h后每天评估治疗效果,疗效判定参照卫生部抗菌药物临床研究指导原则^[3],痊愈:感染症状、体征、实验室检查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个项目中仅有1项未完全恢复正常;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+显效均为有效。

1.4.5 安全性 观察治疗过程中药物不良反应。

1.5 统计学方法 应用SPSS16.0软件,计量资料符合正态分布者以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,否则以中位数 \pm 四分位数间距表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般疗效 治疗第3、5、7天后血WBC、CRP较治疗前有显著下降,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表1、表2和表3。

表1 治疗前与治疗第3天患者WBC、CRP比较($n=26, \bar{x}\pm s$)

指标	治疗前	治疗第3天	t 值	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	23.63 \pm 6.15	17.35 \pm 4.53	7.03	<0.01
CRP(mg/L)	129.94 \pm 55.42	84.29 \pm 37.79	7.12	<0.01

表2 治疗前与治疗第5天患者WBC、CRP比较($n=26, \bar{x}\pm s$)

指标	治疗前	治疗第5天	t 值	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	23.63 \pm 6.15	13.36 \pm 3.03	8.98	<0.01
CRP(mg/L)	129.94 \pm 55.42	49.94 \pm 28.87	9.40	<0.01

表3 治疗前与治疗第7天患者WBC、CRP比较($n=26, \bar{x}\pm s$)

指标	治疗前	治疗第7天	t 值	P 值
WBC($\times 10^9/L$)	23.63 \pm 6.15	9.94 \pm 1.91	9.76	<0.01
CRP(mg/L)	129.94 \pm 55.42	26.41 \pm 20.74	10.85	<0.01

2.2 细菌学疗效 26例患者中22例治疗后细菌培养转为阴性(22/26,细菌清除率为84.62%);2例发生替换(替换率为7.70%),1例发生再感染(再感染率为3.84%),1例治疗21 d后细菌培养仍为广泛耐药鲍曼不动杆菌(1/26,未清除率为3.84%),但患者无发

热,血象、CRP较前有明显下降。

2.3 存活率 自确诊广泛耐药鲍曼不动杆菌感染后28 d,有23例存活(存活率为88.46%),感染后28 d未存活的3例中有1例因反复发生严重感染而最终死亡,2例因经济原因放弃治疗。

2.4 临床疗效 26例患者替加环素治疗后痊愈19例(73.07%),显效5例(19.23%),进步1例(3.85%),无效1例(3.85%),总有效率为92.30%。

2.5 安全性 26例患者中替加环素治疗期间发生恶心、呕吐1例,症状轻微,不影响治疗;1例治疗7 d后肝功能有轻度损害,予还原型谷胱甘肽治疗后无继续恶化,停用替加环素5 d后,肝功能恢复正常;发生急性胰腺炎0例;过敏0例。发生不良反应率为7.69%。

3 讨论

鲍曼不动杆菌为不动杆菌属中最常见的一种革兰氏阴性杆菌,广泛存在于自然界的水、土壤、医院环境及人体皮肤、呼吸道、消化道和泌尿生殖道中,为条件致病菌,是医院内感染的重要病原菌。根据美国医院感染检测数据^[4]和中国医院感染检测数据^[5]显示,鲍曼不动杆菌在医院感染病原菌中占据第四位。由于ICU患者病情危重,住院时间长,免疫功能低下,留置各种导管等多种因素,大多数使用广谱抗菌药物,导致ICU是鲍曼不动杆菌最高发的科室^[6]。

随着抗菌药物的广泛应用,鲍曼不动杆菌的耐药情况日益严重,如何治疗ICU多重耐药、广泛耐药、甚至是全耐药鲍曼不动杆菌感染已成为ICU医生所面临的严重问题。广泛耐药鲍曼不动杆菌是指仅对1~2种潜在有抗不动杆菌活性的药物(主要指替加环素和/或多黏菌素)敏感的菌株^[2]。临床应用的多黏菌素类抗生素多为多黏菌素E,由于该类药物的肾毒性及神经系统不良反应发生率高,对于老年人、肾功能不全的患者特别需要注意肾功能的监测,而ICU的患者以老年人居多,并有多器官功能衰竭,使多黏菌素E在ICU的应用受到限制。替加环素是一种新型广谱抗生素,为首个用于临床的甘氨酸环素类(Glycyclines)抗生素,其结构与四环素相似,于2005年6月被美国食品和药品管理局(FDA)批准上市,主要用于治疗成年患者复杂皮肤软组织感染和复杂腹腔内感染、烧伤后感染、深部软组织感染、阑尾炎及腹内脓肿等^[7]。

替加环素的作用机制与四环素类抗生素相似,都是通过和细菌30S核糖体结合阻止转移RNA的进入,使得氨基酸无法结合成肽链,最终起到阻断细菌蛋白质合成、限制细菌生长的作用^[8]。研究表明,替加环素对鲍曼不动杆菌具有良好的体外抗菌活性,其MIC₉₀ (2 μg/ml)在所有检测的抗菌药物中最低^[9]。其不良反应有恶心、呕吐、腹泻、肝功能损害、急性胰腺炎、过敏等^[10-11]。

目前关于替加环素对广泛耐药鲍曼不动杆菌治疗疗效的相关报道较少,本次研究显示,替加环素治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染,治疗后血WBC、CRP较治疗前均有显著下降($P<0.01$),细菌清除率高(84.62%),28 d存活率高(88.46%),具有确切的临床疗效(有效率为92.30%)。替加环素用药过程中发生不良反应(7.69%),不良反应轻,对治疗不会造成影响,用药安全,有良好的临床用药价值。

参考文献

- [1] Jean SS, Hsueh PR. Antimicrobial drug resistance in Taiwan [J]. J Formos Med Assoc, 2011, 110(1): 413.
- [2] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰. 中国鲍曼不动杆菌感染诊疗与防控专家共识[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [3] 卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中国临床药学杂志, 2005, 14(3): 7-12.
- [4] 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): 481-498.
- [5] 王辉, 陈民均. 1994-2001年中国重症监护病房非发酵糖细菌的耐药变迁[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 385-390.
- [6] 习慧明, 徐英春, 朱德妹, 等. 2010年中国CHINET鲍曼不动杆菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2012, 12(2): 98-104.
- [7] Kasbekar N. Tigecycline: a new glycycline antimicrobial agent [J]. Am J Health Syst Pharm, 2006, 63(13): 1235-1243.
- [8] Bergeron J, Ammirati M, Danley D, et al. Glycyclines bind to the high-affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet (M)- and Tet (o)-mediated ribosomal protection [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(9): 2226-2228.
- [9] 许宏涛, 唐曼娟, 陈东科, 等. 替加环素对临床常见菌的体外抗菌活性[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27(2): 104-106, 117.
- [10] 赵程程, 闫素英. 替加环素相关急性胰腺炎[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(6): 363-366.
- [11] 陈细秀, 周笑芬, 全清霞, 等. ICU多重耐药菌感染患者应用替加环素治疗的不良反应监护[J]. 护理学报, 2012, 19(11A): 59-60.

(收稿日期:2014-05-07)