

多粘菌素联合舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌感染性呼吸机相关肺炎的疗效观察

梁 晶, 于 玲, 王 颖(黑龙江省齐齐哈尔市第一医院药学部 161005)

【摘要】 目的 探讨多粘菌素联合舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌感染性呼吸机相关肺炎(VAP)的疗效。方法 选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月该院住院诊断为鲍曼不动杆菌感染的 VAP 患者 54 例,随机分为对照组和多粘菌素联合舒巴坦治疗组各 27 例。通过给药后第 4 天的抗生素反应性评价分析,以及给药后第 14 天的临床疗效评价。动态观察用药后第 4 天和第 14 天的降钙素原(PCT)水平变化。综合分析多粘菌素联合舒巴坦治疗鲍曼不动杆菌感染性 VAP 的疗效。**结果** 治疗后第 4 天,对照组有效率(33.3%)低于观察组有效率(40.7%),但差异无统计学意义($P>0.05$)。第 14 天,对照组在治疗成功率,致病菌清除率以及重症监护室(ICU)平均住院日方面均低于观察组,但除致病菌清除率外,其他差异均无统计学意义($P>0.05$)。多粘菌素的肾毒性评价方面,共有 12 例患者出现了肾功能损伤表现,通过 RIFLE 评分可见危险期 4 例(33.3%),损伤期 6 例(50.0%),肾功能衰竭期 2 例(16.7%)。肝毒性反面,对照组 5 例(18.5%)患者用药后出现了肝酶的升高,而观察组为 2 例(7.4%)。在用药后第 4 天和第 14 天观察组 PCT 水平均小于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 观察组的有效率、治疗成功率以及 ICU 平均住院日方面均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

【关键词】 多粘菌素; 舒巴坦; 鲍曼不动杆菌; 呼吸机相关肺炎

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.030 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2375-02

Observation on effect of polymixin combined with sulbactam in treatment of baumannii infected ventilator associated pneumonia LIANG Jing, YU Ling, WANG Ying (Department of Pharmacy, Qiqihar Municipal First Hospital, Qiqihar, Heilongjiang 161005, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of polymixin combined with sulbactam in the treatment of baumannii infected ventilator associated pneumonia(VAP). **Methods** 54 patients with baumannii infected VAP in our hospital from January 2013 to June 2014 were selected and randomly divided into the polymixin combined sulbactam treatment group(observation group, $n=27$) and the control group($n=27$). The microbiological responses to therapy were assessed on 4 d and the clinical effect was evaluated on 14 d of therapy. The change of procalcitonin(PCT) on 4, 14 d of medication was dynamically observed. The effects of polymixin combined with sulbactam in treating baumannii infected VAP was comprehensively analyzed. **Results** The effective rate on 4 d of treatment in the control group was 33.3%, which was lower than 40.7% in the observation group, but the difference had no statistical significance($P>0.05$). The treatment success rate, pathogenic bacterial clearance rate and average ICU stay on 14 d of treatment in the control group were lower than those in the observation group, but except for pathogenic bacterial clearance rate, the other differences had no statistical significance ($P>0.05$). In the aspect of the renal toxicity evaluation, 12 cases appeared the renal function injury manifestation, there were 4 cases(33.3%) of risk stage, 6 cases(50.0%) of injury stage, and 2 cases (16.7%) of renal failure by the RIFLE score, in the hepatic toxicity, 5 cases(18.5%) in the control group appeared the liver enzyme increase, while the observation group had 2 cases(7.4%). The PCT level on 4, 14 d of medication in the observation group was lower than that in the control group with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** The effective rate, treatment success rate and average ICU stay in the observation group was superior to the control group with statistical difference($P<0.05$).

【Key words】 polymixin; sulbactam; baumannii; ventilator associated pneumonia

呼吸机相关性肺炎(VAP)是重症患者机械通气治疗 48 h 后常见的并发症之一,是医院获得性肺炎的重要类型^[1]。在各种细菌感染的 VAP 中最为常见的院内致病菌是鲍曼不动杆菌,由于其对大部分抗生素均有不同程度的耐药性,如何有效地进行抗鲍曼不动杆菌治疗已经逐渐成为目前研究的热点问题^[2]。多重耐药的鲍曼不动杆菌感染患者约有 25% 死于抗生素的不合理应用^[3]。目前有研究认为多粘菌素对可以一定程度上杀灭鲍曼不动杆菌。多粘菌素作为一种经典药物,其治疗肺炎的临床疗效曾被质疑,主要是由于多粘菌素不能充分渗透进入肺实质发挥抗菌作用^[4]。单药应用多粘菌素治疗肺炎的治愈率也不高。舒巴坦是最为常见的 β 内酰胺酶抑制剂,大量

实验研究证明舒巴坦单药或是联合应用可以有效地抑制多重耐药的鲍曼不动杆菌生长^[5]。但是关于舒巴坦联合多粘菌素治疗鲍曼不动杆菌的临床研究较少。因此,本研究选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月本院住院诊断为 VAP 的鲍曼不动杆菌感染患者 54 例,通过多粘菌素和舒巴坦联合治疗后观察临床疗效,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月本院收治的诊断为 VAP 的鲍曼不动杆菌感染患者 54 例,随机分为对照组 27 例和多粘菌素联合舒巴坦治疗组(观察组)27 例。VAP 诊断参照美国胸科协会制定的诊断标准。纳入标准:(1)年龄大

于16周岁；(2)痰培养为单一细菌的鲍曼不动杆菌感染，且无其他部位感染。多重耐药鲍曼不动杆菌指的是对包括氨基糖苷、碳青霉烯系列、头孢菌素类等3类以上的抗生素耐药。多粘菌素使用量为每日2 mg/kg，一日2次，并根据肌酐清除率变化调节药量；舒巴坦3 g/d，一日3次。

1.2 疗效评价 所有患者于给药后第4天进行抗生素反应性评价分析。若VAP临床症状和体征有所缓解，则为有效，反之则为无效。给药后第14天再次进行评价，若VAP临床症状和体征消失，停用抗生素后没有复发则为治疗成功，反之则为治疗失败。根据Cockcroft方程计算肌酐清除率。通过RIFLE标准评价多粘菌素的肾脏毒性，并在用药第4天和第14天检测血清降钙素原(PCT)水平，了解感染情况。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0软件对数据进行处理及统计学分析，计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用非参数Mann-Whitney U检验；二元资料采用Fisher's检验；计量资料采用t检验或单因素方差分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者一般资料比较 本研究共纳入54例VAP患者，平均(56.1±9.7)岁。其中对照组男15例，女12例，平均(53.6±12.1)岁；观察组男11例，女16例，平均(56.4±8.0)岁。2组患者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。APACHEII评分方面，对照组平均(22.6±8.2)分虽然略低于观察组的(25.1±5.4)分，但差异无统计学意义($P>0.05$)。吸烟史方面，对照组为16例(59.3%)略高于观察组(40.7%)，但差异无统计学意义($P>0.05$)。另外，2组患者有高血压、糖尿病、慢性心功能不全等基础病上差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 2组患者临床预后及抗生素有效性比较

指标	对照组(n=27)	观察组(n=27)	P
治疗后第4天			
有效[n(%)]	9(33.3)	11(40.7)	0.79
无效[n(%)]	18(66.7)	16(59.3)	
PCT($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	12.4±7.9	9.3±6.1	0.19
治疗后第14天			
治疗成功[n(%)]	5(18.5)	8(29.6)	0.24
治疗失败[n(%)]	22(81.5)	19(70.4)	
致病菌清除[n(%)]	8(29.6)	16(59.3)	0.04
致病菌未清除[n(%)]	19(70.4)	11(40.7)	
ICU住院时间($\bar{x} \pm s$, d)	46.5±23.4	55.6±19.2	0.68
病死率(%)	59.3	55.6	0.61
PCT($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	4.6±0.2	2.0±0.5	0.02

2.2 2组患者鲍曼不动杆菌药敏试验比较 本研究纳入的54例鲍曼不动杆菌感染的VAP患者中，对头孢哌酮-舒巴坦耐药率为98.2%，对头孢噻肟耐药率为99.9%，对哌拉西林钠他唑巴坦钠耐药率为99.6%，对替加环素耐药率为13.1%，对美洛培南耐药率为99.3%，对环丙沙星耐药率为99.6%，对左氧氟沙星耐药率为99.1%，对庆大霉素耐药率为88.8%。对照组患者中，有12例(44.4%)患者联合应用了替加环素抗鲍曼不动杆菌治疗，6例(22.2%)患者联合应用左氧氟沙星抗鲍曼不动杆菌治疗。观察组中，有8例(29.6%)患者联合应用了替加环素抗鲍曼不动杆菌治疗，2例(7.4%)患者联合应用左氧氟沙星抗鲍曼不动杆菌治疗。在替加环素和左氧氟沙星的使用上，2组患者差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 2组患者临床预后及抗生素有效性比较 抗感染治疗第4天，对照组有效率为33.3%，低于观察组有效率(40.7%)，但差异无统计学意义($P>0.05$)。抗感染后第14

天，对照组在治疗成功率，致病菌清除率以及ICU平均住院日方面均低于观察组，但除了致病菌清除率以外，其他差异无统计学意义($P>0.05$)。多粘菌素的肾毒性评价方面，共有12例患者出现了肾功能损伤表现，通过RIFLE评分可见危险期为4例(33.3%)患者，损伤期为6例(50.0%)患者，肾功能衰竭期为2例(16.7%)患者。肝毒性反面，对照组5例(18.5%)患者用药后出现了肝酶的升高，而观察组为2例(7.4%)。见表1。

3 讨论

通过对54例多重耐药鲍曼不动杆菌感染的VAP患者进行多粘菌素或联合舒巴坦抗感染治疗，观察治疗后第4天和第14天的临床疗效。虽然除了致病菌清除率方面，其他方面差异无统计学意义，但是第4天观察组有效率高于对照组，第14天观察组的治疗成功率以及ICU平均住院日方面均优于对照组。

动物实验研究已证明舒巴坦可以提高抗生素的抗感染疗效^[6]。Rodriguez等^[7]通过大鼠建立鲍曼不动杆菌感染模型，联合舒巴坦和亚胺培南进行抗感染治疗，结果发现舒巴坦联合治疗后可以明显提高大鼠的生存率和致病菌清除率。在单药多粘菌素抗鲍曼不动杆菌的实验方面，有学者比较了多粘菌素联合亚胺培南，舒巴坦以及利福平在大鼠模型中杀灭鲍曼不动杆菌的能力，结果发现单药多粘菌素抑制鲍曼不动杆菌的效果并不十分明显，在联合利福平或是舒巴坦后抗菌效果明显提高。使用多粘菌素抗鲍曼不动杆菌治疗会导致今后不可避免的鲍曼不动杆菌对多粘菌素的耐药率增加。在体外实验中，有学者通过联合多粘菌素和舒巴坦进行抗多粘菌素耐药的鲍曼不动杆菌治疗，结果发现两药联合应用有明显的协同效应，并可以一定程度上减少耐药性的发生^[8]。

PCT是降钙素的前体，由116个氨基酸组成的肽链，主要合成部位为甲状腺C细胞，相对分子质量约为 13×10^3 ，通常不被释放到血液中，因而在健康人群的血浆中水平很低。PCT半衰期为20~24 h，其单拷贝基因编码位于第11号染色体，该基因由2800个碱基对组成。PCT前体在内源多肽酶作用下剪掉nPro-CT端单一序列，生成116个氨基酸的PCT，可被分解为抗钙素、降钙素、氨基降钙素。本研究动态观察对照组和观察组患者用药后第4天和第14天水平改变，可见两个时间点观察组PCT水平均小于对照组，说明多粘菌素联合舒巴坦可以有效改善感染的炎症反应。

通过加大多粘菌素剂量有助于提高抗多重耐药菌感染的疗效，但是多粘菌素的肾脏毒性必须引起重视。据报道，多粘菌素出现肾功能损伤的并发率约为9%~50%，当剂量加倍后肾损伤的出现率可达到80%，与文献报道相符^[9-10]。多粘菌素的抗菌活性与浓度相关，同时肾毒性也与浓度相关，大剂量或是长期多粘菌素抗菌治疗是比会增加肾功能损伤的风险，如何在可耐受疗程中给予负荷量多粘菌素抗多重耐药菌治疗是值得研究的问题。肝毒性方面，对照组发生率为18.5%，观察组为7.4%。本研究通过对多重耐药鲍曼不动杆菌感染的VAP患者进行多粘菌素或联合舒巴坦抗感染治疗，观察临床疗效后发现，虽然除了致病菌清除率方面，其他指标差异无统计学意义，但是数据上观察组的有效率、治疗成功率以及ICU平均住院日方面均优于对照组。需要进一步的大规模多中心双盲随机临床试验来证明多粘菌素联合舒巴坦的抗菌效果。

参考文献

[1] Ji J, Du X, Chen Y, et al. In vitro activity of sulbactam in combination with imipenem, meropenem. (下转第2378页)

2 讨 论

处女膜闭锁是指处女膜上无孔而致阴道不能向外贯通,是由于胚胎发育进程中阴道板再通的终末阶段失败造成的,其子宫、阴道发育正常^[6]。在青春期女性患者首次周期性月经来潮时出现症状,因处女膜闭锁,经血不能正常排出,而积聚于阴道,逐渐引起阴道扩张,形成潴留血肿,呈周期性逐渐加剧的下腹胀痛。本组5例均以此症状而收治入院。

随着病情发展,阴道过度扩张,当阴道不能容纳过多液体,可引起子宫腔扩张积血,最终可经输卵管溢出而进入腹腔,引起急腹症,本组2例出现腹腔积液。当阴道巨大扩张压迫尿道口时可引起尿潴留,本组病例中有3例出现此表现。

MRI检查具有较高的软组织分辨力,无辐射,对青春期少女盆腔检查有非常重要意义。能够进行多平面成像,清晰显示盆腔解剖结构,尤其矢状位T₂成像能够良好地显示子宫、宫颈、阴道及其与膀胱、直肠的解剖关系,直接显示子宫、阴道扩张程度。本组5例均清晰显示子宫、宫颈上移,并宫腔、宫颈管及阴道扩张,阴道下端处女膜呈杵状闭塞。其次,MRI为多参数成像,对成像组织不同化学成分有独特的MRI信号变化,能识别阴道、宫腔积血陈旧性的优点。阴道积血中含有碎裂的红细胞、子宫内膜碎片以及脱落的阴道上皮细胞,沉积于囊腔中,4例均有阴道、宫腔积血分层改变,阴道、宫腔积血分层提示有不同时期反复出血的血肿。

超声亦可用于先天性处女膜闭锁引起的阴道、子宫积液诊断,一般表现为无回声的液性暗区,但对积血、积液鉴别有一定困难。CT较少用于此病的检查,但CT的应用能够直观地显示子宫和阴道情况,当CT发现盆腔内膀胱后囊性肿块,如果壁较厚,同时伴有阴道扩张而又找不到正常的子宫、阴道结构,应考虑此病的可能^[7-8]。

处女膜闭锁与梗阻型阴道隔难以鉴别,MRI检查阴道下段显示不清的患者影像鉴别困难,需要结合妇科及其他检查^[9-10]。通过MRI检查与妇科检查结合,以避免临床误诊为阑尾炎、肠梗阻、泌尿系感染,甚至将囊性包块误诊为肿瘤的情况,一旦实施手术,将给患者心理及生理带来终身痛苦^[11-13]。

总之,处女膜闭锁术前MRI检查非常重要,不仅有助于明确诊断,而且能够清楚显示影像解剖结构,阴道积液呈分层改变的特征性表现,并能术前准确评估阴道扩张程度,观察子宫

是否积血,为临床制定手术方案提供可靠依据。

参考文献

- [1] 白文佩,李丽平,李克敏,等. 小儿妇科生殖器畸形的临床特征及治疗方式研究[J]. 中国全科医学, 2006, 9(15): 1241-1243.
- [2] Saleem SN. MR imaging diagnosis of uterovaginal anomalies: current state of the art [J]. Radiographics, 2003, 23(5): e13.
- [3] Siegelman ES, Outwater EK, Banner MP, et al. High-resolution MR imaging of the Vagina [J]. Radiographics, 1997, 17(5): 1183-1203.
- [4] 江新青, 谢琦, 梁长虹, 等. 宫颈癌的MRI诊断与分期研究[J]. 中华放射学杂志, 2002, 36(7): 621-625.
- [5] Sahar N, Saleem MR. Imaging diagnosis of uterovaginal anomalies: current state of the art [J]. Radiographics, 2003, 23(6): 13-15.
- [6] 唐震, 林建勤, 林明友, 等. 先天性处女膜或阴道闭锁的CT诊断[J]. 临床放射学杂志, 2001, 20(9): 689-690.
- [7] 滕剑波, 李吉昌, 张先东, 等. B超影像对处女膜闭锁的诊断价值[J]. 中国医学影像技术, 1997, 13(5): 461-462.
- [8] 查二南, 朱琴仙. 处女膜闭锁的CT表现2例报告[J]. 实用放射学杂志, 2002, 18(9): 786-789.
- [9] Reinhold C, Hricak H, Forstner R, et al. primary amenorrhea: evaluation with MR imaging [J]. Radiology, 1997, 203(2): 383-390.
- [10] 冯逢, 刘珠凤, 潘卫东, 等. 先天性阴道畸形的磁共振成像表现[J]. 中国医学科学院学报, 2005, 2(1): 103-108.
- [11] 谈红英. 处女膜闭锁合并经血潴留误诊阑尾炎1例[J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(22): 2296-2297.
- [12] 沈良儒. 处女膜闭锁误诊为泌尿系感染[J]. 临床误诊误治, 2004, 17(4): 277.
- [13] 陈健红, 王洪月. 处女膜闭锁误诊为肠梗阻[J]. 临床误诊误治, 2004, 17(7): 489.

(收稿日期: 2015-02-18 修回日期: 2015-04-15)

(上接第2376页)

panipenem or cefoperazone against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(4): 400-401.

- [2] 费东生, 曹延会, 南川川, 等. 耐碳青霉烯类抗生素鲍曼不动杆菌呼吸机相关肺炎的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(20): 4945-4948.
- [3] Matthews P, Alpert M, Rahav G, et al. A randomized trial of tigecycline versus ampicillin-sulbactam or amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infections [J]. BMC Infect Dis, 2012, 12(17): 297.
- [4] 王立万, 邹琳, 李洪霞, 等. 泛耐药鲍曼不动杆菌所致呼吸机相关肺炎的临床疗效分析[J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(2): 185-188.
- [5] 吴驰, 黄江, 邹俊, 等. COPD患者感染鲍曼不动杆菌的临床特征及预后分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(9): 1622-1624.
- [6] Deveci A, Coban AY, Acicbe O, et al. In vitro effects of sulbactam combinations with different antibiotic groups a-

gainst clinical *Acinetobacter baumannii* isolates [J]. J Chemother, 2012, 24(5): 247-252.

- [7] Rodriguez-Hernandez MJ, Cuberos L, Pichardo C, et al. Sulbactam efficacy in experimental models caused by susceptible and intermediate *Acinetobacter baumannii* strains [J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(4): 479-482.
- [8] Kempf M, Djouhri-Bouktab L, Brunel JM, et al. Synergistic activity of sulbactam combined with colistin against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(2): 180-181.
- [9] Cikman A, Ceylan MR, Parlak M, et al. Evaluation of Colistin-Ampicillin/Sulbactam Combination Efficacy in Imipenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Strains [J]. Mikrobiyol Bul, 2013, 47(1): 147-151.
- [10] 喻昌利, 梁立杰, 王红阳, 等. 神经重症科机械通气患者鲍曼不动杆菌感染耐药分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(8): 1495-1496.

(收稿日期: 2015-01-21 修回日期: 2015-04-10)