

- insulin sensitivity in nondiabetic patients with essential hypertension [J]. Metabolism, 2006, 55(9): 1159–1164.
- [22] 荆丹清, 尹士男, 母义明. 血管紧张素受体1阻断剂替米沙坦、厄贝沙坦具有激活PPAR α 的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(1): 70–74.
- [23] Schupp M, Janke J, Clasen R, et al. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity[J]. Circulation, 2004, 109(17): 2054–2057.
- [24] Jin HM, Pan Y. Angiotensin type-1 receptor blockade with losartan increases insulin sensitivity and improves glucose homeostasis in subjects with type 2 diabetes and nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22(7): 1943–1949.
- [25] Guo LL, Pan Y, Jin HM. Adiponectin is positively associated with insulin resistance in subjects with type 2 diabetic nephropathy and effects of angiotensin II type 1 receptor blocker losartan[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(6): 1876–1883.
- [26] Zhao HL, Sui Y, Guan J, et al. Fat redistribution and adipocyte transformation in uninephrectomized rats[J]. Kidney Int, 2008, 74(4): 467–477.
- [27] Weisinger RS, Stanley TK, Begg DP, et al. Angiotensin converting enzyme inhibition lowers body weight and improves glucose tolerance in C57BL/6J mice maintained on a high fat diet[J]. Physiol Behav, 2009, 98(1–2): 192–197.

[收稿日期] 2010-06-02

[本文编辑] 王淑平

[文章编号] 1674-8115(2011)01-0111-04

· 短篇论著 ·

不同抗菌药物对ICU泛耐药鲍曼不动杆菌感染的疗效比较

王刚¹, 黄洁², 秦帅², 汤耀卿²

(1. 四川省都江堰人民医院重症监护病房, 都江堰 611830; 2. 上海交通大学 医学院附属瑞金医院重症监护病房, 上海 200025)

[摘要] 目的 比较不同抗菌药物对泛耐药鲍曼不动杆菌(PDR-AB)感染的疗效,为临床抗PDR-AB感染治疗提供有效方案和依据。方法 回顾性分析20例PDR-AB严重感染患者的感染特点、抗菌药物选择及疗效。结果 20例PDR-AB感染患者均接受头孢哌酮-舒巴坦治疗,其中7例为大剂量(9~12 g/d)单独治疗,13例分别联合米诺环素或左氧氟沙星治疗;平均疗程(13.3 ± 5.3)d,临床有效率50.0%,细菌清除率35.0%。10例经上述治疗无效的患者中有5例改为注射硫酸多黏菌素E治疗,平均疗程(16.8 ± 5.0)d,临床有效率80.0%,细菌清除率60.0%。20例患者总临床有效率70.0%,细菌清除率50.0%,病死率30.0%。结论 头孢哌酮-舒巴坦大剂量应用或联合米诺环素对PDR-AB感染有一定疗效,是国内治疗PDR-AB感染的首选;多黏菌素E对PDR-AB感染的疗效也较好,可作为治疗PDR-AB感染的有效选择,但国内尚缺乏上市产品。

[关键词] 泛耐药; 鲍曼不动杆菌; 感染

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2011.01.026

[中国分类号] R378

[文献标志码] B

Efficacy of different antibiotics in management of pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in ICU

WANG Gang¹, HUANG Jie², QIN Shuai², TANG Yao-qing²

(1. Department of Intensive Care Unit, Dujiangyan People's Hospital, Dujiangyan 611830, China; 2. Department of Intensive Care Unit, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of different antibiotics for the treatment of pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* (PDR-AB) infection. **Methods** The clinical characteristics, application of antibiotics and outcomes of 20 patients with severe PDR-AB infection were retrospectively analysed. **Results** Seven patients were treated with high-dose cefoperazone-sulbactam monotherapy (9 to 12 g/d), and the other 13 were managed with cefoperazone-sulbactam combined with levofloxacin or minocycline, with the mean course of treatment of (13.3 ± 5.3) d, clinical effective rate of 50.0% and bacteria clearance rate of 35.0%. Five of the 10 patients unresponsive to the initial therapy were administrated with colistin

[作者简介] 王刚(1971—),男,主治医师,学士;电子信箱:1594799829@qq.com。

[通信作者] 黄洁,电子信箱:seaky1229@hotmail.com。

sulfate, with the mean course of treatment of (16.8 ± 5.0) d, clinical effective rate of 80.0% and bacteria clearance rate of 60.0%. For all the 20 patients, the total clinical effective rate was 70.0%, the bacteria clearance rate was 50.0%, and the mortality was 30.0%. **Conclusion** For the management of PDR-AB infection, high-dose cefoperazone-sulbactam with or without minocycline may be effective, and colistin is also viable and safe with a favorable clinical outcome.

[Key words] pan-drug-resistant; *Acinetobacter baumannii*; infection

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*, AB) 是重症监护病房(intensive care unit, ICU)常见的定植菌。近年来,随着其耐药性不断增加,多重耐药(multi-drug-resistant, MDR)甚至泛耐药鲍曼不动杆菌 (pan-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, PDR-AB)的感染率明显上升并导致较高的病死率,尤其是PDR-AB 的交叉感染及ICU 爆发流行正成为临床治疗的棘手问题,但目前国内临床有效的抗菌药物选择非常有限^[1-2]。本文就ICU 病房 PDR-AB 严重感染的治疗经验作一回顾。

1 材料与方法

1.1 病例选择

20 例入选患者为 2006 年 1 月—2009 年 12 月上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 ICU 收治的危重病患者,并满足以下条件:①住 ICU 期间出现 PDR-AB 感染;②发生感染前住 ICU 时间 >3 d;③≥2 次单一或多部位细菌培养阳性报告和体外药敏试验证据;④排除革兰阳性菌感染与深部真菌感染可能;⑤接受针对性抗菌药物治疗疗程 >3 d。20 例患者中男性 16 例,女性 4 例;年龄 31 ~ 72 岁,平均 (51.6 ± 9.2) 岁。

1.2 细菌学检测

所有分离菌株用 K-B 法做体外药敏试验,抗生素药敏试纸包括阿米卡星、庆大霉素、氨苄西林 - 舒巴坦、头孢哌酮 - 舒巴坦、哌拉西林 - 三唑巴坦、头孢呋辛、头孢美唑、头孢克罗、头孢他啶、头孢噻肟、头孢吡肟、环丙沙星、复方新诺明、亚胺培南 - 西司他丁、美罗培南、帕尼培南及多黏菌素 B。采用 WHONET 5.4 软件,按照美国临床和实验室标准协会(CLSI) 2007 年文件 M100-S17 规定的折点判定耐药、中介和敏感^[3]。数据分析时将中介归为耐药。多黏菌素 E 药敏由多黏菌素 B 试纸替代,仅多黏菌素敏感 (colistin-only sensitive, COS) 是指该菌株对多黏菌素以外的所有抗菌药物耐药。

1.3 治疗方法

20 例患者分别接受头孢哌酮 - 舒巴坦(舒普深, 辉瑞投资有限公司, 1.5 g/瓶, 头孢哌酮: 舒巴坦 =

2:1, 批号 H20020597) 大剂量 9 ~ 12 g/d 单独治疗、头孢哌酮 - 舒巴坦 6 g/d 联合盐酸米诺环素(美满霉素, 惠氏制药有限公司, 50 mg/片, 批号 H10960011) 0.2 g/d 治疗、头孢哌酮 - 舒巴坦 6 g/d 联合盐酸左氧氟沙星 0.4 g/d(来立信, 浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 0.2 g/瓶, 批号 H19990020) 治疗及多黏菌素 E(上海新先锋药业有限公司, 50 万 IU/瓶)单独治疗。

1.4 定义与疗效评价

所有感染(包括血流感染、肺炎、呼吸机相关性肺炎以及腹腔感染等)的诊断标准均参照国际指南^[4]。MDR 定义为对 ≥3 种不同种类的抗菌药物耐药;PDR 定义为对现有的(除多黏菌素外)所有抗菌药物耐药。治疗结束后第 7 天,根据卫生部颁布的抗菌药物临床研究指导原则,临床疗效按痊愈、显效、进步和无效 4 级评定,痊愈和显效合计为临床有效。细菌学疗效按病原菌清除、部分清除、未清除、替换和再感染 5 级评定。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件完成数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例特点与临床资料

所有患者均接受了针对性的抗感染治疗,其病例特点和临床资料见表 1。

2.2 感染特点与细菌学分析

从血液、深静脉导管、支气管灌洗液、脓液、引流液、胆汁及创面等标本来源中共检出 PDR-AB 20 株,均为 COS。尽管有 3 株 AB 对头孢哌酮 - 舒巴坦药敏结果为中介,但上海交通大学医学院附属瑞金医院实验室采用多种引物随机扩增 DNA 多态性(random amplification of polymorphic DNA, RAPD) 和脉冲场凝胶电泳(pulsed field gel electrophoresis, PFGE) 分析所有 AB, 结果均为同一分型(PFGE-A 型),为外科 ICU 与外科病房独立流行型别。

20 例患者中 9 例存在多部位感染,包括血流感

染 6 例次(30.0%)、肺部感染(主要是呼吸机相关性肺炎)13 例次(65.0%)、腹腔内感染 7 例次(35.0%)、胆道感染 2 例次(10.0%)和创面感染 6 例次(30.0%)。

表 1 病例特点与临床资料($N=20$)Tab 1 Characteristics of patients and clinical features ($N=20$)

病例特点与临床资料	$n(\%)$
原发病	
重症急性胰腺炎	11(55.0)
肠梗阻	1(5.0)
创伤	2(10.0)
肝癌	1(5.0)
结直肠肿瘤	2(10.0)
小肠穿孔	2(10.0)
颈部脓肿	1(5.0)
并发症	
成人呼吸窘迫综合征	18(90.0)
感染性休克	7(35.0)
急性肾功能损害	2(10.0)
急性肾功能衰竭	2(10.0)
多脏器功能障碍综合征	4(20.0)
糖尿病	1(5.0)
原发病治疗方法	
手术治疗	17(85.0)
预防性抗感染治疗	19(95.0)
抗真菌治疗	2(10.0)
机械通气	17(85.0)

2.3 抗菌药物选择与疗效

不同抗菌药物的选择与疗效详见表 2。20 例患者经头孢哌酮-舒巴坦单独治疗或联合米诺环素或左氧氟沙星治疗,平均疗程(13.3 ± 5.3)d;其中治愈 4 例,改善 6 例,临床有效率 50.0%;细菌清除率 35.0%。10 例经以上治疗无效的患者中有 5 例改为注射用多黏菌素 E 治疗,平均疗程(16.8 ± 5.0)d,其中治愈 1 例,改善 3 例,临床有效率 80.0%;细菌清除率 60.0%。20 例患者的总临床有效率为 70.0%,细菌清除率 50.0%,病死率 30.0%。

表 2 不同抗感染治疗方案的疗效观察($n, \%$)Tab 2 Outcomes of different antibiotic treatment ($n, \%$)

用药方法	临床有效率	细菌清除率	病死率
第一次用药			
头孢哌酮-舒巴坦($n=7$)	4(57.1)	3(42.9)	2(28.6)
头孢哌酮-舒巴坦 + 左氧($n=5$)	1(20.0)	1(20.0)	1(20.0)
头孢哌酮-舒巴坦 + 米诺($n=8$)	5(62.5)	3(37.5)	2(25.0)
第二次用药			
多黏菌素 E($n=5$)	4(80.0)	3(60.0)	1(20.0)

3 讨论

对所有常用抗菌药物都耐药的 PDR-AB 感染往往令临床医师束手无策,近年来国内外均有 PDR-AB 菌株感染的报道,如何选择抗菌药物成为目前讨论的重点。尽管绝大多数 PDR 菌株仍对多黏菌素类敏感,舒巴坦与替加环素也有一定的疗效,但多黏菌素和替加环素均未在国内生产或上市,故临床治疗的手段仍很有限。

由于国内尚无单独的舒巴坦制剂,头孢哌酮-舒巴坦或氨苄西林-舒巴坦正成为临床治疗 PDR-AB 感染的首选药物,这有赖于舒巴坦对 β -内酰胺酶的抑制作用^[5]。此外,体外药敏也证实联合应用喹诺酮类和米诺环素等药物可增强杀菌效果;因此,在本单位的临床治疗中,分别尝试了头孢哌酮-舒巴坦大剂量、头孢哌酮-舒巴坦联合左氧氟沙星或米诺环素的治疗方案。在疗效观察中,大剂量头孢哌酮-舒巴坦与联合米诺环素的临床疗效分别达 57.1% 和 62.5%,较令人满意;而头孢哌酮-舒巴坦联合左氧氟沙星的疗效不佳。大剂量头孢哌酮-舒巴坦的疗效有赖于舒巴坦剂量的增加,国外报道舒巴坦剂量增至 6 g/d 可达到一定疗效^[6]。也有研究报道^[7-8]:舒巴坦与碳青酶烯类联合治疗的效果较好,但临床实际疗效仍有争议。米诺环素作为四环素类抗生素,对 PDR-AB 有一定的抑菌作用,可增强头孢哌酮-舒巴坦的药效。石岩等^[9]应用头孢哌酮-舒巴坦联合米诺环素治疗 19 例 PDR-AB 感染,有效率为 68.4%,细菌清除率为 42.1%,病死率为 25.6%,与本研究的结果非常接近。替加环素作为新的四环素类抗菌药物,对 MDR-AB 感染的治疗有效率可达到 68%~80%,但对 PDR-AB 的治疗仅有个例报道,且尚未在国内上市^[10]。

多黏菌素类药物对几乎所有革兰阴性菌仍保持高度敏感性,近年来较多的报道显示多黏菌素对 MDR-AB 或 PDR-AB 感染有良好的疗效^[11]。瑞金医院 ICU 在对多黏菌素 E 治疗 MDR 革兰阴性菌感染(包含本研究中 5 例患者)的研究中获得了临床有效率 73.3% 和细菌清除率 60.0% 的满意结果^[12]。这一结果与国外多黏菌素类的疗效报道基本一致,且毒性反应较以前的报道明显减少,说明多黏菌素仍是有效的选择。但目前国际上多黏菌素类制剂的成分和剂量规格存在较大差异,且国内患者获取途径有限,因此多黏菌素类在国内的应用经验仍较少。

此外,值得一提的是,本研究中 PDR-AB 的临床有效率与细菌清除率缺乏一致性(细菌清除率明显低于临床有效率)。国外不少学者也发现了这种临床改善与细菌清除效果不一致的现象,并引发了针对 AB 致病力及定植问题的讨论。作为条件致病菌,AB 严重感染往往出现在病情危重伴有机械通气、深静脉导管、血液滤过及外科引流等有创操作的患者。本研究中的患者基本都伴有上述危险因素,其中有创通气气道和外科创面与引流管等易于细菌定植,可能是降低细菌清除率的重要因素。在未收入本研究的病例中,我们也发现了未引起感染症状的呼吸道和创面定植的 PDR-AB,而且基因分型均为同一型别。这些都提示我们,针对 PDR-AB 感染,除了药物治疗外,通过正确的评估、及时有效的检测、隔离等防控措施来防止交叉感染甚至爆发流行也是极为重要的。

总之,合理的抗感染用药是提高 PDR-AB 感染救治率的关键。本研究提示,头孢哌酮-舒巴坦大剂量应用或联合米诺环素对 PDR-AB 感染有一定疗效,仍是国内治疗 PDR-AB 感染的首选;多黏菌素 E 对 PDR-AB 感染的疗效也较好,可作为治疗 PDR-AB 感染的有效选择,但国内尚缺乏上市产品;细菌清除率低于临床有效率的结果可能与 PDR-AB 在有创部位或植入管道内定植有关。由于本研究病例较少,统计学意义仍有欠缺,有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Zarrilli R, Crispino M, Bagattini M, et al. Molecular epidemiology of sequential outbreaks of *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit shows the emergence of carbapenem resistance[J]. *J Clin Microbiol*, 2004, 42 (3): 946-953.
- [2] Maragakis LL, Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance, and treatment options[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46 (8): 1254-1263.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Sixteenth Informational Supplement, 2007: M100-S17.
- [4] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting[J]. *Am J Infect Control*, 2008, 36 (5): 309-332.
- [5] Higgins PG, Wisplinghoff H, Stefanik D, et al. *In vitro* activities of the beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam, and tazobactam alone or in combination with beta-lactams against epidemiologically characterized multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48 (5): 1586-1592.
- [6] Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections[J]. *Lancet Infect Dis*, 2008, 8 (12): 751-762.
- [7] Levin AS, Levy CE, Manrique EI, et al. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* treated with ampicillin/sulbactam[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2003, 21 (1): 58-62.
- [8] Lee CM, Lim HK, Liu CP, et al. Treatment of pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Scand J Infect Dis*, 2005, 37 (3): 195-199.
- [9] 石岩,刘大为,许大波,等.泛耐药鲍曼不动杆菌感染临床治疗初探[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(1):34-37.
- [10] Cordon NC, Wareham DW. A review of clinical and microbiological outcomes following treatment of infections involving multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* with tigecycline[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63 (4): 775-780.
- [11] Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 40 (9): 1333-1341.
- [12] Huang J, Tang YQ, Sun JY. Intravenous colistin sulfate: a rarely used form of polymyxin E for the treatment of severe multi-drug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. *Scand J Infect Dis*, 2010, 42 (4): 260-265.

[收稿日期] 2010-11-29

[本文编辑] 朱宝渊