

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.035

头孢哌酮 / 舒巴坦联合替加环素对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染患者 APACHE II 评分及炎症反应的影响 *

王龙梅 高志凌 尹硕森 李 魏 聂卫群

(安徽中医药大学第一附属医院重症医学科 安徽 合肥 230031)

摘要 目的:研究头孢哌酮 / 舒巴坦联合替加环素治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的临床疗效及对患者急性生理与慢性健康评分(APACHE II)评分及血清 C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平的影响,为预防和控制耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染提供依据。**方法:**选取 2018 年 12 月至 2021 年 12 月收集的 80 例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的患者为研究对象,所有受试者按抛掷硬币法随机分为观察组(40 例)和对照组(40 例)。对照组给予头孢哌酮 / 舒巴坦治疗,观察组给予头孢哌酮 / 舒巴坦联合替加环素治疗。治疗 7 d 后,比较两组治疗总有效率、细菌总清除率;比较治疗前后 APACHE II 评分及 CRP、PCT 水平的变化。**结果:**治疗 7 d 后,观察组总有效率为 72.50%(29/40),明显高于对照组的 40.00%(16/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗 7 d 后,观察组细菌总清除率为 67.50%(27/40),高于对照组的 30.00%(12/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前两组 APACHE II 评分及 CRP、PCT 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 7 d 后,两组 APACHE II 评分及 CRP、PCT 水平均有所下降,且观察组明显低于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**头孢哌酮 / 舒巴坦联合替加环素治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的临床效果显著,有利于缓解患者的炎症反应,改善其临床症状及控制感染,值得临床推广应用。

关键词:头孢哌酮 / 舒巴坦;替加环素;耐碳青霉烯;鲍曼不动杆菌;APACHE II 评分;炎症因子

中图分类号:R378.91 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)19-3776-04

Effect of Cefoperazone/Sulbactam Combined with Tegacyclin on APACHE II Score and Inflammatory Response in Patients with Carbapenem Resistant *Acinetobacter Baumannii* Infection*

WANG Long-mei, GAO Zhi-ling, YIN Shuo-miao, LI Wei, NIE Wei-qun

(Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese medicine, Hefei, Anhui, 230031, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical efficacy of cefoperazone/sulbactam combined with tegacyclin in the treatment of carbapenem resistant *acinetobacter baumannii* infection and its effect on the acute physiology and chronic health (APACHE II) score and the levels of serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT), so as to provide basis for the prevention and control of carbapenem resistant *acinetobacter baumannii* infection. **Methods:** 80 patients with carbapenem resistant *acinetobacter baumannii* infection collected from December 2018 to December 2021 were selected as the research objects. All subjects were randomly divided into observation group (40 cases) and control group (40 cases) by coin tossing method. The control group was treated with cefoperazone/sulbactam, and the observation group was treated with cefoperazone/sulbactam combined with tegacyclin. After 7 days of treatment, the total effective rate and total bacterial clearance rate of the two groups were compared. The changes of APACHE II score, CRP and PCT levels before and after treatment were compared. **Results:** After 7 days of treatment, the total effective rate of the observation group was 72.50% (29/40), which was significantly higher than that of the control group (40.00% (16/40), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 7 days of treatment, the total bacterial clearance rate in the observation group was 67.50% (27/40), higher than 30.00% (12/40) in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in APACHE II score, CRP and PCT levels between the two groups before treatment ($P>0.05$); After 7 days of treatment, APACHE II score, CRP and PCT levels in the two groups decreased, and the observation group was significantly lower than that in the control group. The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The clinical effect of cefoperazone/sulbactam combined with tegacyclin in the treatment of carbapenem resistant *acinetobacter baumannii* infection is significant, which is conducive to alleviate the inflammatory reaction of patients, improve their clinical symptoms and control infection, and is worthy of clinical application.

Key words: Cefoperazone/Sulbactam; Tegacyclin; Carbapenem resistant; *Acinetobacter baumannii*; APACHE II score; Inflammatory factor

Chinese Library Classification(CLC): R378.91 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3776-04

* 基金项目:安徽省高等学校省级质量工程项目(2019jyxm1025);安徽中医药大学科研基金项目(2021yfyc12)

作者简介:王龙梅(1979-),女,硕士,副主任医师,研究方向:急危重症救治,E-mail: wlm202207@126.com

(收稿日期:2022-03-05 接受日期:2022-03-28)

前言

鲍曼不动杆菌是一种非发酵糖的革兰阴性杆菌,广泛存在于医院环境中,是一种重要的医院感染病原菌,容易引起免疫低下住院患者多组织和器官的感染^[1,2]。目前,碳青霉烯类抗生素是治疗其最有效的抗菌药物之一,但随着碳青霉烯类药物的广泛使用,耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的比例也日益增加^[3,4]。鲍曼不动杆菌的耐药机制复杂,其中主要与出现碳青霉酶有关,加上其多重耐药性的加剧,使得单一药物已经很难治愈泛耐药的鲍曼不动杆菌引起的感染^[5,6]。基于防突变浓度(MPC)和突变选择窗(MSW)理论,通过两种或以上药物联合应用,可有效抑制耐药菌产生,减少不良反应的发生^[7,8]。本研究拟探讨头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的临床疗效,为医院合理用药,减少耐药菌产生提供参考。

1 资料与方法

表1 两组患者基本情况比较

Table 1 Comparison of the basic information between the two groups

Groups	Male/Female	Age(years)	Hospital stay(d)	Albumin(g/L)	Globulin(g/L)
Observation group(n=40)	30/10*	70.36±5.43*	7.55±0.31*	35.34±6.75*	26.87±2.23*
Control group(n=40)	29/11	70.61±4.81	7.97±0.18	36.52±7.14	27.44±3.65

Note: *indicates the comparison with the control group after treatment, $P<0.05$.

1.2 治疗方法

对照组采用头孢哌酮/舒巴坦(厂家:辉瑞制药有限公司,国药准字:H10960113,规格:1g/瓶,组份为头孢哌酮钠与舒巴坦钠各0.5g)治疗,2g/次,溶于100mL的0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,每隔8h给药1次,疗程1周(7d)。观察组患者在对照组用药的基础上加用替加环素(厂家:江苏豪森药业集团有限公司,国药准字:H20123394,规格:50mg/瓶),剂量为100mg,溶于100mL的0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,每隔12h给药1次,疗程1周(7d)。

1.3 临床疗效评价

治疗7d后,考察两组临床疗效,参考《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》^[12]分为痊愈,显效,进步,无效。症状、体征、影像学检查和病原学4项恢复正常为痊愈;病情明显好转,但上述4项有1项未完全恢复正常为显效;用药后有好转,但达不到显效标准为进步;用药后病情无明显进步或有加重者为无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/各组病例总数×100%。

1.4 细菌清除率评价

根据疗程结束后细菌培养有无致病菌生长分为清除(无致病菌生长)、未清除(原致病菌依然存在)、替换(原始分离的致病菌被清除,但培养到其他细菌,临床无症且无需治疗)、再感染(相同致病菌再次感染并出现症状),对两组细菌总清除率进行比较,总清除率=(清除例数+替换例数)/各组总例数×100%。

1.1 临床资料

选取2018年12月至2021年12月收集的80例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的患者为研究对象,其中男性59例,女性21例,平均年龄(70.49±5.26)岁。所有患者均符合《美国感染病学会和美国胸科学会2016年成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的处理临床实践指南》的诊断标准^[9],且经病原学培养证实为耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌优势生长。排除标准:(1)合并患有其他细菌感染性肺炎者;(2)对本次药物过敏者;(3)排除严重肝、肾功能不全者;(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)存在其他致死性疾病(如严重多发伤等)者或癌症晚期者。所有受试者按抛掷硬币法随机分为观察组(40例)和对照组(40例)。两组患者性别、年龄、住院时间、白蛋白及球蛋白等基本情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经过安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.5 APACHE II评分及炎症反应指标测定

比较两组治疗前后急性生理与慢性健康评分(APACHE II评分)及C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平的变化情况。APACHE II评分包括急性生理学、慢性健康状况、年龄三部分,理论最高分71分,分值越高病情越重^[10,11]。抽取患者静脉血5mL,保存在EDTA抗凝管中,经3500r/min离心15min,离心半径6cm,取血清于-20℃储存待测。采用丹麦雷度AQT90 FLEX全自动荧光免疫分析仪,使用PCT检测试剂盒(时间分辨免疫荧光法)检测PCT水平,采用酶联免疫吸附法检测CRP水平。

1.6 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件对本研究所记录数据进行分析。计数资料采用频数或百分比进行统计描述,组间差异采用 χ^2 检验;计量资料用均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,组间差异采用t检验;检验水准为 $\alpha=0.05$,双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗7d后,观察组总有效率为72.50%(29/40),明显高于对照组的40.00%(16/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组细菌总清除率比较

治疗7d后,观察组细菌总清除率为67.50%(27/40),高于对照组的30.00%(12/40),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表 2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups

Groups	Recure	Remarkable effect	Improve	Invalid	Total efficiency rate(%)
Observation group(n=40)	13	16	9	2	72.50(29/40)
Control group(n=40)	6	10	17	7	40.00(16/40)
χ^2 value					6.046
<i>P</i> value					0.012

表 3 两组细菌总清除率比较

Table 3 Comparison of total bacterial clearance rate between the two groups

Groups	Cleared	Replace	Uncleared	Reinfection	Total bacterial clearance rate
Observation group(n=40)	14	13	8	5	67.50(27/40)
Control group(n=40)	4	8	16	12	30.00(12/40)
χ^2 value					7.283
<i>P</i> value					0.009

2.3 两组 APACHE II 评分及炎症反应指标比较

治疗前两组 APACHE II 评分及 CRP、PCT 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 7 d 后,两组 APACHE II 评分

及 CRP、PCT 水平均有所下降,且观察组明显低于对照组,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组 APACHE II 评分及炎症反应指标比较

Table 4 Comparison of APACHE II score and inflammatory reaction index between the two groups

Groups	APACHE II score		CRP(mg /L)		PCT(ng/mL)	
	Before treatment	After 7 days of treatment	Before treatment	After 7 days of treatment	Before treatment	After 7 days of treatment
Observation group (n=40)	24.42± 2.19	11.68± 2.42**	58.69± 31.25	14.46± 11.71**	6.92± 3.76	1.32± 1.92**
Control group (n=40)	23.87± 2.43	17.95± 4.37*	58.40± 29.28	32.41± 26.59*	6.78± 3.83	5.34± 3.91

Note: *Indicates the comparison with the same group before treatment, $P<0.05$; *indicates the comparison with the control group after treatment, $P<0.05$.

3 讨论

鲍曼不动杆菌是医院感染的重要条件致病菌,可造成患者全身多部位感染^[13,14]。临床上常采用碳青霉烯类抗生素治疗鲍曼不动杆菌感染,效果显著^[15,16];但随着临床该类药物在临床上的滥用,碳青霉烯类抗生素耐药现象也不容忽视,且呈现多重耐药现象。产生耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的主要原因有以下几点^[17-19]:(1)细菌的外膜通道蛋白表达缺失或下调、青霉素结合蛋白的亲和力降低及存在主动外排系统;(2)耐药菌能够产生 β -内酰胺酶、超广谱 β -内酰胺酶以及氨基糖苷纯化酶及碳青霉烯酶,从而使细菌对头孢菌素类和碳青霉烯类抗生素产生耐药情况,而氨基糖苷纯化酶又能够使大部分氨基糖苷类抗生素失效,导致抗生素治疗失败。耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的产生导致临床病情无法得到缓解甚至恶化,已成为临床抗感染治疗的一大难题,为临床治疗带来了新的挑战。研究发现,联合用药在降低用药剂量的基础上,又可减少耐药性及不良反应发

生,对耐药菌的抗菌作用明显^[20]。

头孢哌酮为第三代头孢菌素,其具有抗菌谱广,作用强的特点,主要抑制细菌细胞壁的合成而起到杀菌的作用^[21,22];舒巴坦为第二代 β -内酰胺酶不可逆抑制剂,对染色体和质粒介导的 β -内酰胺酶均有抑制作用,并通过青霉素结合蛋白来抑制 β -内酰胺酶的固有活性起杀菌作用^[23,24]。替加环素是首个甘氨酸环素类抗生素,可通过静脉给药,在不受个体体质因素影响下,达到对致病菌感染理想的杀菌以及抑菌作用,具有穿透力强的特点,特别是对深层组织的病原菌具有非常强的杀菌效果^[25-27]。国内王梦鹤^[28]等人的一项对治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染中替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠两种抗菌药物在单独或联合治疗的疗效及其经济学评价的研究发现,替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠联合用药时,细菌清除率可达 55.52%,明显高于替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠两者单独用药;但从药物经济学分析来看,其药物经济学成本-效果分析(CEA)值为 297.2,明显高于替加环素、头孢哌酮/舒巴坦钠两者单独用药,

表明联合用药成本更高,这提示临床医生可根据患者情况制定合理的用药方案。本研究结果显示,治疗 7 d 后,头孢哌酮/舒巴坦单一药物对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌有一定的疗效,临床总有效率为 40.00%,细菌总清除率为 30.00%,患者的 APACHE II 评分及 CRP、PCT 水平较治疗前均有所下降($P<0.05$)。但头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的效果更佳,临床总有效率(72.50%)及细菌总清除率(67.50%)均高于头孢哌酮/舒巴坦单一药物治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。且头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素组的 APACHE II 评分及 CRP、PCT 水平较治疗前均明显下降,治疗 7d 后各指标均低于头孢哌酮/舒巴坦单一药物组,提示头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素可明显改善耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌患者的临床症状,降低机体炎症反应。

综上所述,头孢哌酮/舒巴坦联合替加环素治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染疗效显著,有利于缓解患者的炎症反应,改善其临床症状及控制感染,临床医师可合理应用。但本次临床试验样本量较少,仍需要大规模的随机对照实验加以证实,以便为广大患者带来福音。

参考文献(References)

- [1] Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(10): 6987-6998
- [2] Amma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(12): 2089-2114
- [3] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(12): 2089-2114
- [4] Zarrilli R, Bagattini M, Migliaccio A, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Italy [J]. *Ann Ig*, 2021, 33(5): 401-409
- [5] Ibrahim S, Al-Saryi N, Al-Kadmy IMS, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* as an emerging concern in hospitals[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(10): 6987-6998
- [6] Bartal C, Rolston KVI, Neshor L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Colonization, Infection and Current Treatment Options[J]. *Infect Dis Ther*, 2022, 11(2): 683-694
- [7] 孙成春,李永芬,张欣悦,等. 左氧氟沙星联合哌拉西林他唑巴坦对产超广谱 β -内酰胺酶耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药突变浓度及耐药机制的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(8): 913-917
- [8] 马攀,陈勇川,冯伟,等. 携带耐药基因的肠杆菌科细菌对左氧氟沙星耐药突变浓度的影响研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2021, 46(10): 945-951
- [9] 曹江红,李光辉. 美国感染病学会和美国胸科学会 2016 年成人医院获得性肺炎和呼吸机相关性肺炎的处理临床实践指南[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(2): 209-214
- [10] 谭莉,曾莉怡,吴健,等. 老年患者耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌感染的耐药性及预后影响因素分析 [J]. *中国实用医刊*, 2021, 48(1): 21-24
- [11] 孙丽娜,周庆涛,沈宁,等. 替加环素治疗耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌肺炎的疗效分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(6): 716-721
- [12] 孟现民,董平,张永信. 认真落实《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》[J]. *上海医药*, 2016, 37(5): 3-6, 10
- [13] Smiline Girija AS, Ganesh PS. Virulence of *Acinetobacter baumannii* in proteins moonlighting[J]. *Arch Microbiol*, 2021, 204(1): 96
- [14] Gontijo AVL, Pereira SL, de Lacerda Bonfante H. Can Drug Repurposing be Effective Against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*?[J]. *Curr Microbiol*, 2021, 79(1): 13
- [15] 刘宇阳,陈茶,黄彬. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药性耐药的研究进展[J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(8): 763-768
- [16] 胡永煜,吴湜,郑永贵,等. 头孢哌酮-舒巴坦联合多黏菌素 E 等 6 种抗菌药物对碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌体外抗菌作用研究 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2022, 22(2): 189-193
- [17] 韩蕾,雷金城,祁杰,等. 鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药分子特征的研究 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2018, 39(3): 375-378
- [18] 杨爱祥,钱进先,赵华,等. 碳青霉烯类抗生素暴露对 ICU 院内获得性多重耐药菌尿路感染及预后的影响 [J]. *广西医学*, 2018, 40(23): 2809-2811
- [19] 赖静,张琪,梁园,等. 双碳青霉烯类抗生素治疗碳青霉烯类耐药菌感染的荟萃分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2019, 19(3): 300-305
- [20] 王玺,胡艳,阙呈立,等. 碳青霉烯类抗生素延长输注联合舒巴坦对广泛耐药鲍曼不动杆菌呼吸机相关性肺炎的疗效[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(38): 2996-3000
- [21] Wang XX, Ma CT, Jiang YX, et al. Cefoperazone sodium/sulbactam sodium vs piperacillin sodium/tazobactam sodium for treatment of respiratory tract infection in elderly patients [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(29): 8694-8701
- [22] Lan SH, Chao CM, Chang SP, et al. Clinical Efficacy and Safety of Cefoperazone-Sulbactam in Treatment of Intra-Abdominal Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2021, 22(8): 763-770
- [23] Wu S, Wu G, Wu H, et al. A Comparison of Coagulation Function in Patients Receiving Aspirin and Cefoperazone-Sulbactam With and Without Vitamin K1: A Retrospective, Observational Study [J]. *Clin Ther*, 2021, 43(12): e335-e345
- [24] Ye L, Cheng L, Kong L, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of cefoperazone/sulbactam for the treatment of pediatric sepsis by Monte Carlo simulation [J]. *Anal Methods*, 2022, 14(11): 1148-1154
- [26] 冯贺强,张彩红,李玉芬. 替加环素与临床常用抗菌药物对碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌的协同作用研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2018, 43(2): 135-138
- [27] 郎磊,李娜,陈露,等. 替加环素联合 5 种抗菌药物对耐碳青霉烯的肺炎克雷伯菌体外抗菌作用的研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(3): 276-279
- [28] 王梦鹤,明德松. 替加环素和头孢哌酮/舒巴坦单独及联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌感染的经济学分析 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(10): 1421-1424