

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)06-0091-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.06.020



新型冠状病毒感染并广泛耐药鲍曼不动杆菌重症肺炎 31例临床疗效与结局分析

邹晓蕾, 杨旭, 赵艳, 范春[△]

(山东省青岛市市立医院, 山东 青岛 266011)

摘要:目的 为临床合理使用抗菌药物,进一步优化广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)肺部感染诊疗策略提供参考。方法 回顾性分析医院2022年12月至2023年2月收治的新型冠状病毒感染并XDRAB重症肺炎患者的病例资料、抗菌治疗方案、临床疗效、30 d死亡情况等信息。结果 共纳入患者31例,按治疗方案的不同分为多黏菌素组(15例)、非多黏菌素组(12例)和未治疗组(4例),多黏菌素组治疗方案以注射用硫酸多黏菌素B或注射用硫酸黏菌素为主,同时联合其他药物治疗;非多黏菌素组治疗方案包括注射用替加环素、注射用头孢吡肟、注射用舒巴坦钠、注射用美罗培南、注射用亚胺培南西司他丁钠及注射用甲磺酸奥马环素任一药物或联合用药;疗程均不短于2 d。未治疗组治疗方案为不包括以上两组任一药物的其他药物。多黏菌素组有效率为26.67%,30 d死亡率为73.33%;非多黏菌素组分别为16.67%,83.33%;未治疗组分别为0,100.00%。临床药师参与多黏菌素组中6例患者的救治,其中2例(33.33%)有效。结论 新型冠状病毒感染并XDRAB重症肺炎临床治愈率低,死亡率高,需要更准确地把握抗菌治疗时机和更规范地开展药物治疗,且临床药师参与治疗可能带来更多的临床获益。

关键词:新型冠状病毒感染;广泛耐药鲍曼不动杆菌;重症肺炎;临床疗效;临床结局;临床药师

Clinical Efficacy and Outcome Analysis of 31 Cases of Corona Virus Disease 2019 Complicated with Extensively Drug - Resistant *Acinetobacter Baumannii* Severe Pneumonia

ZOU Xiaolei, YANG Xu, ZHAO Yan, FAN Chun

(Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, China 266011)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of antibacterial drugs and optimize the diagnosis and treatment strategies of extensively drug - resistant *Acinetobacter baumannii* (XDRAB) pulmonary infection in clinical practice. **Methods** The medical data, antibacterial treatment regimens, clinical efficacy and 30 - day mortality of patients with corona virus disease 2019 (COVID - 19) and XDRAB severe pneumonia admitted to the hospital from December 2022 to February 2023 were retrospectively analyzed. **Results** A total of 31 patients were included and divided into the polymyxin group (fifteen cases), the non - polymyxin group (twelve cases) and the untreated group (four cases) based on different treatment regimens. The patients in the polymyxin group were mainly treated with Polymyxin B Sulfate for Injection or Colistin Sulfate for Injection and given other drugs simultaneously. The patients in the non - polymyxin group were treated with any one or more of Tigecycline for Injection, Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium for Injection, Sulbactam Sodium for Injection, Meropenem for Injection, Imipenem and Cilastatin Sodium for Injection and Omadacycline Tosilate for Injection. The patients in the polymyxin group and non - polymyxin group were treated for no less than 2 d. The patients in the untreated group were treated with other drugs not including the above ones. The effective rate and 30 - day mortality was 26.67% and 73.33% in the polymyxin group, 16.67% and 83.33% in the non - polymyxin group, 0 and 100.00% in the untreated group respectively. Clinical pharmacists participated in the treatment of six cases in the polymyxin group, two of whom obtained effective treatment (33.33%). **Conclusion** There is a low clinical cure rate and high mortality in the patients with COVID - 19 and XDRAB severe pneumonia, who require more accurate antibacterial treatment timing and more standardized drug treatment, and the participation of clinical pharmacists in the treatment may bring more clinical benefits.

Key words: corona virus disease 2019; extensively drug - resistant *Acinetobacter baumannii*; severe pneumonia; clinical efficacy; clinical outcome; clinical pharmacist

鲍曼不动杆菌(AB菌)为严重院内感染的常见条件致病菌,其强大的遗传可塑性,导致获得抗菌药物耐药性特征的能力强,临床治疗难度大。广泛耐药鲍曼不动杆菌(XDRAB)是指仅对1~2种有潜在抗不动杆菌活

性的抗菌药物(主要为替加环素和/或多黏菌素)敏感的菌株^[1],目前已成为呼吸机相关性肺炎最常见的致病菌,导致患者重症监护病房病死率显著升高^[2]。为此,本研究中分析了我院2022年12月至2023年2月收治的

第一作者:邹晓蕾,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zouxiaolei_qd@163.com。

[△]通信作者:范春,男,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)fan001970@163.com。

新型冠状病毒感染并XDRAB重症肺炎患者的抗菌方案、临床疗效、临床结局,以期临床合理使用抗菌药物,进一步优化XDRAB肺部感染诊疗策略提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例收集与分组

选取我院2022年12月至2023年2月确诊为新型冠状病毒感染(参照《新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)》,以新型冠状病毒核酸检测结果阳性为确诊的首要标准^[3])合并XDRAB重症肺炎(AB菌肺部感染诊断标准参照《中国鲍曼不动杆菌感染诊疗与防控专家共识》^[1])的患者31例。药敏试验结果:鲍曼不动杆菌,对多黏菌素敏感[最低抑菌浓度(MIC)≤2 mg/L],对替加环素敏感(MIC≤2 mg/L)、中介(MIC>2~≤8 mg/L)或耐药(MIC>8 mg/L),对其他药物(包括碳青霉烯类)均耐药(如美罗培南/亚胺培南MIC≥16 mg/L)。按治疗方案的不同分为多黏菌素组(15例)、非多黏菌素组(12例)、未治疗组(4例)。

1.2 方法

多黏菌素组治疗方案以注射用硫酸多黏菌素B(上海上药第一生化药业有限公司,批号为2205803,规格为每支50 mg)或注射用硫酸黏菌素(上海上药新亚药业有限公司,批号为44527802,规格为每支50万U)为主,同时联合其他药物治疗;非多黏菌素组治疗方案包括注射用替加环素(浙江海正药业股份有限公司,批号为20221055,规格为每支50 mg),注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(辉瑞制药有限公司,批号为8144715,含头孢哌酮:舒巴坦=2:1),注射用舒巴坦钠(华北制药股份有限公司,批号为f2033301,规格为每支0.5 g),注射用美罗培南(日本住友制药公司,批号为202207104,规格为每支0.5 g),注射用亚胺培南西司他丁钠(杭州默沙东制药有限公司,批号为w021572,规格为每支0.5 g)及注射用甲磺酸奥马环素(浙江海正药业股份有限公司,批号为6220802,规格为每支0.1 g)任一药物或联合用药;疗程不短于2 d。未治疗组治疗方案为不包括以上两组任一药物的其他药物治疗(即未针对鲍曼不动杆菌治疗)。仅多黏菌素组部分危重患者有临床药师参与救治。

1.3 细菌鉴定与药敏试验

细菌按《下呼吸道感染细菌培养操作指南》要求培养;血培养使用血培养仪;使用全自动微生物鉴定及药敏分析系统和BRUKER基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪进行细菌鉴定;药敏试验,分离鉴定菌株,配置混悬液,采用仪器法、KB法、E试验法、微量肉汤法等检测抗菌药MIC。结果判定按美国临床和实验室标准化

研究所(CLSI)M100标准(2020)执行。

1.4 观察指标与疗效评价

记录纳入患者的一般资料,包括性别、年龄、基础疾病、是否需行持续肾脏替代治疗(CRRT)或体外膜肺氧合(ECMO)、是否合并休克及抗菌治疗方案、临床疗效、临床结局等。疗效评价^[4]:有效为症状、体征、实验室检查、影像学检查出现部分或明显好转,或恢复正常,无效为病情未改善,甚至加重。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;反之以 $M(\min, \max)$ 表示,行秩和检验。计数资料以率(%)表示,采用Fisher确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

31例患者中,男21例、女10例,年龄63~96岁,中位年龄82岁,以未治疗组为参照,多黏菌素组与非多黏菌素组患者的临床特征比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表1(Z 值、 P 值均为多黏菌素组与非多黏菌素组的比较结果)。

表1 3组患者临床特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics among the three groups

项目		多黏菌素组 ($n=15$)	非多黏菌素组 ($n=12$)	未治疗组 ($n=4$)	Z 值/ Fisher法	P 值
年龄[$M(\min, \max)$,岁]		75.5(67,93)	83(63,96)	78(67,85)	-2.32	0.22
性别(男/女,例)		10/5	8/4	3/1		1.00
基础疾病 [例(%)]	慢性肺部疾病	2(13.33)	1(8.33)	0(0)		1.00
	冠心病	10(66.67)	6(50.00)	2(50.00)		0.45
	高血压	9(60.00)	10(83.33)	3(75.00)		0.24
	糖尿病	3(20.00)	7(58.33)	1(25.00)		0.06
	神经系统疾病	8(53.33)	5(41.67)	0(0)		0.70
	免疫抑制状态	2(13.33)	0(0)	1(25.00)		0.49
	恶性肿瘤	1(6.67)	1(8.33)	0(0)		1.00
	其他慢性疾病	1(6.67)	4(33.33)	1(25.00)		0.14
行有创呼吸机辅助通气[例(%)]		11(73.33)	10(83.33)	4(100.00)		0.66
行持续肾脏替代治疗[例(%)]		0(0)	3(25.00)	0(0)		0.08
行体外膜肺氧合[例(%)]		1(6.67)	3(25.00)	0(0)		0.29
休克[例(%)]		6(40.00)	3(25.00)	0(0)		0.07

临床疗效及结局见表2。多黏菌素组与非多黏菌素组患者的总有效率为22.22%(6/27);未治疗组及治疗无效患者均于确诊30 d内死亡,30 d死亡率为80.65%(25/31)。临床药师应邀参与治疗率及其有效率分别为40.00%(6/15)和33.33%(2/6)。临床治疗有效病例及其治疗情况见表3(且临床药师参与治疗病例1和病例2;q8 h为每8 h 1次,q12 h为每12 h 1次)。

3 讨论

AB菌为院内感染的主要条件致病菌之一,分离率

表 2 两组患者临床疗效与 30 d 死亡情况比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy and 30 - day mortality between the two groups [case (%)]		
组别	有效	30 d 死亡
多黏菌素组(<i>n</i> = 15)	4 (26. 67)	11 (73. 33)
非多黏菌素组(<i>n</i> = 12)	2 (16. 67)	10 (83. 33)
<i>P</i> 值	0. 66	0. 66

表 3 临床治疗有效病例抗菌治疗方案与疗程

Tab. 3 Antibacterial regimen and course of treatment of the cases with effective clinical treatment				
病例	性别	年龄(岁)	抗菌治疗方案	总疗程(d)
1	女	85	硫酸黏菌素 75 万 U、q12 h + 舒巴坦钠 2 g、q8 h (7 d)	7
2	女	69	硫酸黏菌素 50 万 U、q12 h + 磷霉素钠 8 g、q12 h (7 d), 头孢哌酮舒巴坦钠 1. 5 g、q8 h (8 d), 替加环素 100 mg、q12 h + 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g、q8 h (3 d), 替加环素 100 mg、q12 h (4 d)	22
3	男	67	硫酸多黏菌素 B 50 万 U、q12 h + 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g、q8 h (18 d), 硫酸多黏菌素 B 50 万 U、q12 h + 替加环素 100 mg、q12 h (2 d), 硫酸多黏菌素 B 50 万 U、q12 h + 替加环素 50 mg、q12 h (4 d)	24
4	女	85	硫酸多黏菌素 B 50 万 U、q12 h + 阿米卡星 0. 9 g、qd (8 d), 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g、q8 h + 舒巴坦钠 1 g、q8 h (2 d)	10
5	女	74	奥马环素 0. 1 g、qd + 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g、q12 h (9 d), 头孢哌酮舒巴坦钠 3 g、q12 h + 奥马环素 0. 3 g、qd 口服 (3 d)	12
6	男	84	舒巴坦钠 0. 5 g、q12 h (2 d), 替加环素 50 mg、q12 h + 舒巴坦钠 0. 5 g、q12 h (5 d)	7

和耐药率均呈逐年升高趋势,感染患者病死率较高,现已有多国多药耐药菌株暴发的相关报道^[5-6]。2022 年,中国细菌耐药监测网监测结果显示,AB 菌在主要临床分离菌种分布中排名第 5、占 7. 5%,在主要临床分离革兰阴性杆菌中排名第 4、占 11. 3%;不动杆菌属仅对黏菌素、多黏菌素 B、替加环素仍保有较高的敏感性(耐药率分别为 1. 6%、2. 3%、2. 2%),对头孢哌酮舒巴坦耐药率达 52. 1%,对碳青霉烯类亚胺培南、美罗培南耐药率分别为 65. 8%、66. 6%,其中 AB 菌对亚胺培南、美罗培南的耐药率分别为 71. 2% 和 71. 9%。一项来自印度医院的研究显示,AB 菌占整个医院所有革兰阴性菌的 9. 4%,占重症监护室(ICU)的 22. 6%^[7];ICU 死亡率为 45. 6% ~ 60. 9%,由 XDRAB 引起的呼吸机相关性肺炎死亡率高达 84. 3%^[8-9]。

本调研结果表明,新型冠状病毒感染合并 XDRAB 重症肺炎的严重性和高致死性远远超出一般认知。其中,多黏菌素组治疗有效率为 26. 67%,非多黏菌素组为 16. 67%,大幅低于既往报道的 42. 9% ~

77. 2%^[10-13]。分析原因,与目前针对 XDRAB 肺炎可选的药物有限且有效率不高密切相关。目前临床对 XDRAB 感染仍缺乏有效的治疗措施。多黏菌素类、替加环素、舒巴坦钠及舒巴坦钠复方制剂是目前治疗 XDRAB 的主流药物^[1],但均有不足。替加环素在肺部组织浓度较低,且近年来 XDRAB 对替加环素的 MIC 逐渐升高,进一步弱化了替加环素的效力,为保证临床疗效势必加大替加环素给药剂量。替加环素治疗 XDRAB 肺部感染时予 100 mg、静脉滴注、12 h 1 次的方案已常态化,短期(< 1 周)应用安全性尚可,但随着疗程的进一步延长,替加环素的肝毒性和对凝血的影响(会降低纤维蛋白原水平^[14])逐渐明显。尤其是重症患者,极易合并多脏器损伤,一旦出现凝血异常,很可能致命。亦有研究显示,以替加环素为基础的治疗与较高的耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌(CRAB)肺炎 ICU 死亡率和治疗失败相关^[15]。本研究中所用硫酸多黏菌素 B 和硫酸黏菌素体外抗菌活性相似,在肺部组织浓度均较低,单纯全身给药临床疗效弱于联合局部雾化治疗^[16],但如果加大全身给药剂量又会增加这类药物的肾毒性,因此,多黏菌素类药物虽然 MIC < 0. 5 mg / L,但由于有效剂量不足,也可能进一步导致 XDRAB 肺炎的高死亡率。为进一步优化治疗,建议使用多黏菌素类药物时尽可能开展稳态血药浓度及其平均药 - 时曲线下面积(AUC)监测。2019 年,多黏菌素国际指南共识根据小鼠感染模型中的药物代谢动力学 / 药物效应动力学(PK / PD)靶值数据推荐黏菌素的稳态平均 AUC 达 50 mg · h / L,相当于稳态平均血药浓度达 2 mg / L;推荐多黏菌素 B 24 h 稳态 AUC 为 50 ~ 100 mg · h / L,相当于 24 h 稳态平均血药浓度为 2 ~ 4 mg / L^[17]。另有研究显示,在血流感染 48 h 内采用多黏菌素 B (MIC ≤ 2 mg / L) 为基础的联合治疗可显著提高细菌清除率,降低病死率^[18];对于接受 CRRT 治疗的患者,多黏菌素 B 剂量 ≥ 200 mg / d 可降低 30 d 病死率^[19];多重耐药鲍曼不动杆菌(MDRAB)菌血症或肺炎的重症患者治疗失败的因素包括多黏菌素 B 剂量小 [15 000 U / (kg · d)]、疗程短、未联合舒巴坦等^[20]。因此,建议多黏菌素早期、足量、联合(用药)、足疗程应用,肺部感染者可采用雾化吸入方式给药^[21]。

另外,本次回顾性分析的有效病例中,舒巴坦类药物主要使用的是头孢哌酮舒巴坦,按常规用量(3 g, 8 h 1 次)计算,舒巴坦日最大用量为 3 g,参照共识推荐,治疗 XDRAB 时舒巴坦用量 6 ~ 8 g / d^[1],国外甚至用到 9 ~ 12 g / d^[22],本研究中病例舒巴坦类有效剂量远未达到,导致临床有效率降低。调查中也发现,虽然所有患者已诊断为 XDRAB 肺炎,很多病例初始治疗均选择了碳青霉烯类或头孢哌酮舒巴坦单药治疗,这些无效治

疗,可能导致XDRAB肺炎患者错过了最佳治疗时机,也大幅增加了死亡风险。另外,因XDRAB肺炎进展太快,本次调查中有4例尚未进行针对性治疗,便已死亡。

本次调查中的6例有效病例,临床药师参与了其中2例的治疗,通过与临床医师共同制订治疗方案挽救了患者的生命,且临床药师参与治疗仍失败的4例存在混杂因素(如申请药学会诊不及时、未严格执行会诊建议等),导致了结果偏倚。可见,临床药师在抗感染治疗多学科团队中作用越来越大,这也充分体现出临床药师的专业优势,也得到了临床的广泛认可。

综上所述,新型冠状病毒感染合并XDRAB重症肺炎临床治愈率低,死亡率高,临床治疗需要更准确地把握抗菌治疗时机和更规范地开展药物治疗,准确鉴别病原菌感染与定植,参照药物敏感试验结果,结合患者病情的严重程度、病理生理状况和药物的作用特点,尽早、联合(用药)、足量、足疗程应用有效抗菌药物,且临床药师参与治疗可能带来更多的临床获益。

参考文献

- [1] 陈佰义,何礼贤,胡必杰. 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,2012,92(2):76-85.
- [2] KOLLEF KE, SCHRAMM GE, WILLS AR, et al. Predictors of 30-day mortality and hospital costs in patients with ventilator-associated pneumonia attributed to potentially antibiotic-resistant gram-negative bacteria [J]. Chest, 2008, 134(2): 281-287.
- [3] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[A/OL]. (2023-01-05)[2023-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/ylyjs/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>.
- [4] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(9):844-856.
- [5] DE CASTRO ROMANELLI RM, DE JESUS LA, CLEMENTE WT, et al. Outbreak of resistant *Acinetobacter baumannii*: measures and proposal for prevention and control [J]. Braz J Infect Dis, 2009, 13(5):341-347.
- [6] PEREZ F, HUJER AM, HUJER KM, et al. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(10):3471-3484.
- [7] UWINGABIYE J, FRIKH M, LEMNOUER A, et al. *Acinetobacter* infections prevalence and frequency of the antibiotics resistance: comparative study of intensive care units versus other hospital units [J]. Pan Afr Med J, 2016, 23(1): 191-200.
- [8] INCHAI J, POTHIRAT C, BUMROONGKIT C, et al. Prognostic factors associated with mortality of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia [J]. J Intensive Care, 2015, 3:9-16.
- [9] 孔文强,周义录,刘晓冬,等. 鲍曼不动杆菌血流感染危险因素分析[J]. 中国药业,2022,31(9):121-125.
- [10] AMAT T, GUTIERREZ-PIZARRAYA A, MACHUCA I, et al. The combined use of tigecycline with high-dose colistin might not be associated with higher survival in critically ill patients with bacteraemia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(6):630-634.
- [11] BALKAN II, BATIREL A, KARABAY O, et al. Comparison of colistin monotherapy and non-colistin combinations in the treatment of multi-drug resistant *Acinetobacter* spp. bloodstream infections: a multicenter retrospective analysis [J]. Indian J Pharmacol, 2015, 47(1):95-100.
- [12] HE H, ZHENG Y, 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.
- [13] 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.
- [14] 孙露,张波,吴斌,等. 替加环素对住院患者血浆纤维蛋白原水平的影响及相关因素分析[J]. 药物不良反应杂志,2017,19(1):31-36.
- [15] LIANG CA, LIN YC, LU PL, et al. Antibiotic strategies and clinical outcomes in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(8):908.
- [16] JUNG SY, LEE SH, LEE SY, et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumounia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis [J]. Crit Care, 2017, 21(1): 319-333.
- [17] TSUJI BT, POGUE JM, ZAVASCKI AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1):10-39.
- [18] LIANG Q, HUANG M, XU Z. Early use of polymyxin B reduces the mortality of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection [J]. Braz J Infect Dis, 2019, 23(1):60-65.
- [19] RIGATTO MH, FALCI DR, LOPES NT, et al. Clinical features and mortality of patients on renal replacement therapy receiving polymyxin B [J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 47(2):146-150.
- [20] ISMAIL B, SHAFEI MN, HARUN A, et al. Predictors of