

DOI:10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20244884

· 细菌耐药监测研究专题 ·

# 联合多黏菌素类药物治疗对头孢他啶/阿维巴坦耐药的耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染的临床疗效

刘亭亭,陈晓燧,赵宇蕾,刘雪蛟,岳慧杰  
(东部战区总医院临床药学科,江苏 南京 210002)

[摘 要] 目的 初步评估联合多黏菌素类药物治疗对头孢他啶/阿维巴坦(CZA)耐药(即 CZA 纸片扩散法的抑菌圈直径 $\leq 22$  mm)的耐碳青霉烯类革兰阴性菌(CR-GNB)感染患者的临床疗效。方法 纳入 2021 年 6 月—2023 年 5 月就诊于某院并联合使用多黏菌素类药物治疗对 CZA 耐药的 CR-GNB 感染的住院患者;按照 CZA 纸片扩散法药物敏感性结果,将患者分为 CZA 抑菌圈直径为 20~22 mm 组和 CZA 抑菌圈直径 $<20$  mm 组,观察两组患者抗感染治疗的临床疗效和安全性。结果 共纳入 75 例患者,其中 CZA 抑菌圈直径为 20~22 mm 组患者 41 例,CZA 抑菌圈直径 $<20$  mm 组患者 34 例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ );两组患者选用的多黏菌素类药物品种、剂量及联合用药方案比例均相近,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ );两组间不同种类 CR-GNB 分离株的菌株数和 CZA 抑菌圈直径比较,差异均具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。两组患者抗感染的临床有效率、微生物学清除率、28 天病死率和出院病死率比较,差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。两组患者应用多黏菌素类药物治疗前后的肾脏安全性指标变化差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ )。结论 联合多黏菌素类药物治疗对 CZA 耐药的 CR-GNB 感染患者的临床疗效和微生物学疗效约为 50%;联合多黏菌素类药物治疗 CZA 抑菌圈直径 $<20$  mm 与 CZA 抑菌圈直径为 20~22 mm 菌株感染的疗效一致,但尚需纳入更大的临床样本量进一步验证。

[关 键 词] 多黏菌素;头孢他啶/阿维巴坦耐药;耐碳青霉烯类革兰阴性菌;临床疗效;微生物学疗效

[中图分类号] R181.3<sup>+</sup>2 R378

## Clinical efficacy of polymyxin combination in the treatment of ceftazidime/avibactam-resistant carbapenem-resistant Gram-negative bacteria infection

LIU Ting-ting, CHEN Xiao-yi, ZHAO Yu-lei, LIU Xue-jiao, YUE Hui-jie (Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Eastern Theater Command, Nanjing 210002, China)

[Abstract] Objective To preliminarily evaluate the clinical efficacy of polymyxin combination treatment in patients with ceftazidime/avibactam(CZA)-resistant (inhibition zone diameter of CZA measured by disc diffusion method was  $\leq 22$  mm) carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CR-GNB) infection. Methods Hospitalized patients who received polymyxin combination for the treatment of CZA-resistant CR-GNB infection in a hospital from June 2021 to May 2023 were included in the study. According to the antimicrobial susceptibility results of CZA by disc diffusion method, patients were divided into CZA inhibition zone diameter 20 – 22 mm group and CZA inhibition zone diameter  $<20$  mm group. Clinical efficacy and safety of anti-infection treatment in the two groups of patients were observed. Results A total of 75 patients were enrolled, including 41 patients with CZA inhibition zone diameter 20 – 22 mm and 34 patients with CZA inhibition zone diameter  $<20$  mm. The general data between the two groups of patients were not statistically different (all  $P>0.05$ ). The proportion of the types, dosage and combination regimens

[收稿日期] 2023 – 09 – 22  
[作者简介] 刘亭亭(1989 – ),女(汉族),江苏省南京市人,主管药师,主要从事抗感染临床药学研究。  
[通信作者] 岳慧杰 E-mail: 646939586@qq.com

of polymyxins between the two groups of patients were not statistically different (all  $P>0.05$ ). The number of bacterial strains and the diameter of CZA inhibition zone of different types of CR-GNB isolates between the two groups were all statistically different (all  $P<0.05$ ). Clinical effective rate, microbiological clearance rate, 28-day mortality, and discharge mortality between the two groups of patients were not statistically different (all  $P>0.05$ ). Changes in renal safety indexes between the two groups of patients before and after treatment with polymyxins were not statistically different (all  $P>0.05$ ). **Conclusion** Clinical and microbiological efficacy of combination treatment with polymyxins for CZA-resistant CR-GNB infected patients is approximately 50%. The efficacy of polymyxin combination in the treatment of infection caused by strains with inhibitory zone diameter  $<20$  mm is consistent with those with diameter of 20–22 mm, but further validation with a larger size of clinical specimens is needed.

**[Key words]** polymyxin; ceftazidime/avibactam resistance; carbapenem-resistant Gram-negative bacteria; clinical efficacy; microbiological efficacy

随着耐碳青霉烯类革兰阴性菌(carbapenem-resistant Gram-negative bacteria, CR-GNB)检出率不断增加,近几年对头孢他啶/阿维巴坦(ceftazidime/avibactam, CZA)耐药的 CR-GNB 感染也逐渐成为临床上新的治疗难点<sup>[1]</sup>。CZA 于 2018 年在中国获批,是我国目前治疗 CR-GNB 感染仅有的新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂,对多数产 KPC 和 OXA-48 样碳青霉烯酶肠杆菌目细菌具有活性<sup>[2-3]</sup>。然而,随着该药在国内外临床应用的增加,越来越多 CR-GNB 对 CZA 耐药。美国一项研究<sup>[4]</sup>对 74 株耐碳青霉烯类肠杆菌进行碳青霉烯酶基因型鉴定,结果显示,纸片扩散法与微量肉汤稀释法检测 CZA 药物敏感性(药敏)结果一致性仅为 72%,考虑原因为纸片扩散法测定 CZA 药敏结果可能会出现假敏感和假耐药现象。我国指南<sup>[5]</sup>建议 CZA 纸片扩散法的抑菌圈直径在 20~22 mm 时,需用使用微量肉汤稀释法测试最低抑菌浓度(MIC)进行复核。由于 CZA 药敏试验无法在自动化系统上进行,目前国内临床微生物室检测时以纸片扩散法为主。某中心临床 CR-GNB 分离株 CZA 纸片扩散法药敏试验结果显示,抑菌圈直径范围在 20~22 mm 的菌株占比较大,但尚无针对此情形的抗感染治疗推荐。我国 2014—2021 年血流感染的细菌耐药监测数据<sup>[6]</sup>显示,多黏菌素 B 对临床常见的 CR-GNB 菌株敏感率保持在 90%以上,成为临床治疗 CZA 耐药菌感染的重要选择药物。因此,研究多黏菌素类药物治疗耐 CZA 的 CR-GNB 感染临床疗效并总结优化现有抗感染治疗方案,具有重要临床指导意义,同时为多黏菌素类药物的临床合理应用提供参考。

# 1 对象与方法

1.1 病例筛选 本研究纳入 2021 年 6 月—2023

年 5 月就诊于某医院并使用多黏菌素类药物治疗的 75 例住院患者,根据 CR-GNB 分离株的 CZA 纸片扩散法药敏结果分为抑菌圈直径 20~22 mm 组(41 例)和抑菌圈直径  $<20$  mm 组(34 例)。纳入标准:①静脉注射多黏菌素类药物,且疗程  $>3$  d;②符合血流感染、医院获得性肺炎或腹腔感染等临床诊断;③从患者血、下呼吸道分泌物、腹腔引流液或其他标本中分离出 CR-GNB 菌株;④采用纸片扩散法对 CR-GNB 分离株进行 CZA 药敏试验,且 CZA 抑菌圈直径  $\leq 22$  mm。排除标准:①年龄  $<18$  岁;②CR-GNB 为定植菌;③CR-GNB 分离株对多黏菌素 B 天然耐药。见图 1。

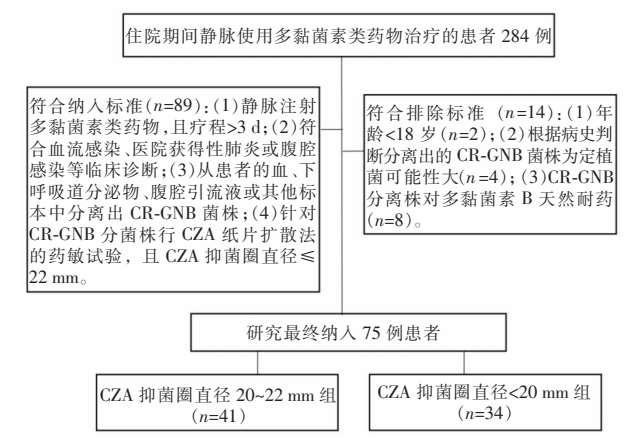


图 1 多黏菌素联合治疗 CZA 感染病例筛选流程图

Figure 1 Screening process for CZA infection cases treated with polymyxin combination

1.2 药品信息 75 例患者使用多黏菌素类药品品种包括多黏菌素 E 甲磺酸钠注射剂(规格:150 mg/支,江苏正大天晴药业有限公司,中国)、硫酸多黏菌素 B 注射剂(规格:50 万 U/支,上海上药第一生化药业有限公司,中国)、硫酸黏菌素注射剂(也称为硫酸多黏菌素 E,规格:50 万 U/支,上海上药新亚药

业有限公司,中国)。

1.3 资料收集 收集纳入患者的人口统计学特征,包括年龄、性别、体重、合并症、感染部位等,抗菌药物的品种、给药剂量、用药疗程、抗感染联合方案、分离菌株、药敏试验结果等药物相关信息,以及体温、实验室检验检查指标、临床有效率、微生物学清除率、病死率和多黏菌素停药后的住院时长等相关资料。

1.4 抗菌药物的敏感性测定 使用 VITEK 自动化微生物鉴定系统进行菌株鉴定。根据美国临床实验室标准化协会(CLSI)标准<sup>[7]</sup>,通过 VITEK 系统或纸片扩散法测定抗菌药物的敏感性。CZA 纸片扩散法的抑菌圈直径 $\geq 21$  mm 为敏感, $\leq 20$  mm 为耐药,若为 20~22 mm 应采用肉汤稀释法复核结果。但由于检测条件有限,均采用纸片扩散法测定 CZA 的敏感性,未进行肉汤稀释法检测 MIC。

1.5 临床疗效评价 临床有效率(%)=(治愈例数+改善例数)/总例数 $\times 100\%$ 。抗菌药物的疗效观察时间定义为停药后 24 h 内。临床结局分为治愈、改善和失败 3 种情况。治愈定义为感染的临床症状和体征完全消失,白细胞计数(total white blood cell, WBC)、中性粒细胞比值(neutrophil ratio, NE%)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)正常,影像学 and 病原学检查正常。改善定义为未完全达到治愈标准,但至少有两项临床症状和体征改善,并且上述炎症指标和影像学/病原学检查结果与治疗前相比部分改善,其余指标未进展。失败定义为临床症状和体征无改善或加重,炎症指标无明显降低或升高,影像学检查提示感染性疾病进展,微生物学检查显示临床标本中持续分离出病原菌,或临床疗效评估前患者已死

亡。微生物学疗效定义为多黏菌素用药疗程结束后临床标本中 CR-GNB 的清除情况,分为清除、假定清除、未清除和假定未清除,并采用清除和假定清除合并计算清除率<sup>[8]</sup>。炎症指标的降低定义为从多黏菌素类药物治疗开始之日起 $\pm 2$  d 至 $7 \pm 2$  d, WBC、NE%、CRP 或 PCT 降低程度大于 10%。根据 28 天病死率和出院病死率评估患者预后。

1.6 安全性评估 多黏菌素类药物治疗结束后 24 h 内收集相关实验室指标,并评价多黏菌素类药物的肾脏安全性,包括血肌酐、血尿素氮和尿量。基线定义为开始使用多黏菌素类药物前 24 h 内报告的结果。

1.7 统计分析 应用 SPSS 26.0 软件进行数据的统计分析。连续变量表示为均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数(四分位数间距)[ $M(Q_1, Q_3)$ ],并采用  $t$  检验(正态分布变量)或 Mann-Whitney  $U$  检验(非正态分布变量)进行比较;分类变量表示为频率分布的百分比,并采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法进行比较。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 75 例患者的合并症以脓毒症为主,为 58.67%(44 例);感染部位以腹腔为主(81.33%, 61 例),其次为血液(62.67%, 47 例)和下呼吸道(25.33%, 19 例);抗感染方案为多黏菌素类药物为基础的联合治疗,其中,65.33%(49 例)患者使用两药联合,34.67%(26 例)患者使用三药联合;36.00%(27 例)患者在多黏菌素类药物用药期间行肾脏替代治疗。CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组和 CZA 抑菌直径圈 $< 20$  mm 组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较  
Table 1 Comparison of general data between two groups of patients

指标	CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组( $n = 41$ )	CZA 抑菌圈直径 <20 mm 组( $n = 34$ )	$t/\chi^2/Z$	$P$
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	53.88 $\pm$ 19.26	49.97 $\pm$ 12.54	623.500	0.434
住院时长( $\bar{x} \pm s$ , d)	53.80 $\pm$ 26.83	53.79 $\pm$ 27.19	0.002	0.999
体重[ $M(Q_1, Q_3)$ , kg]	70.00(65.00, 79.00)	70.00(65.25, 79.00)	673.000	0.795
多黏菌素疗程[ $M(Q_1, Q_3)$ , d]	13.00(8.00, 18.00)	12.00(8.25, 18.00)	732.500	0.705
男性[例(%)]	28(68.29)	29(85.29)	2.945	0.086

续表 1 (Table 1, Continued)

指标	CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组( <i>n</i> = 41)	CZA 抑菌圈直径 <20 mm 组( <i>n</i> = 34)	<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i>	<i>P</i>
合并症[例(%)]				
脓毒症	26(63.41)	18(52.94)	0.841	0.359
多器官功能障碍综合征	6(14.63)	7(20.59)	0.460	0.498
低蛋白血症	13(31.71)	8(23.53)	0.617	0.432
糖尿病	6(14.63)	6(17.65)	0.125	0.723
恶性肿瘤	4(9.76)	0(0)	3.504	0.121
高血压	12(29.27)	10(29.41)	<0.001	0.989
呼吸衰竭	11(26.83)	6(17.65)	0.894	0.344
心功能不全	5(12.20)	1(2.94)	2.163	0.212
新型冠状病毒感染	3(7.32)	1(2.94)	0.705	0.621
感染部位[例(%)]				
血液	29(70.73)	18(52.94)	2.514	0.113
腹腔	32(78.05)	29(85.29)	0.643	0.423
下呼吸道	11(26.83)	8(23.53)	0.107	0.744
多黏菌素类药物品种[例(%)]				
多黏菌素 E 甲磺酸钠	13(31.71)	16(47.06)	1.847	0.174
硫酸多黏菌素 E	19(46.34)	13(38.23)	0.499	0.480
硫酸多黏菌素 B	9(21.95)	5(14.71)	0.643	0.423
联合用药数量[例(%)]				
两药联合	28(68.29)	21(61.76)	1.264	0.261
三药联合	13(31.71)	13(38.24)		
联合多黏菌素 E 甲磺酸钠雾化治疗[例(%)]	7(17.07)	7(20.59)	0.151	0.697
多黏菌素使用期间行肾脏替代治疗[例(%)]	14(34.15)	13(38.24)	0.135	0.713

2.2 使用多黏菌素类药物情况 75 例患者共使用 3 种多黏菌素类药物,其中 29 例(38.67%)使用多黏菌素 E 甲磺酸钠,32 例(42.67%)使用硫酸多黏菌素 E,14 例(18.66%)使用硫酸多黏菌素 B。多黏菌素 E 甲磺酸钠给药剂量以 150 mg q12h 为主(65.52%,19 例),硫酸多黏菌素 E(68.75%,22 例)和硫酸多黏菌素 B 给药剂量(78.57%,11 例)均以 75 万 U q12h 为主。两药联合方案以多黏菌素类药物联合碳青霉烯类药物最常见(73.47%,36/49),三药联合方案以多黏菌素类药物联合碳青霉烯类药物和 CZA 最常见(53.85%,14/26)。两组患者选用的多黏菌素类药物品种、剂量,以及联合用药方案比例均相近,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。见表 2。

2.3 CR-GNB 分离株情况 两组患者共分离出 116 株 CR-GNB,其中 CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组分离出 60 株,CZA 抑菌圈直径<20 mm 组分离出 56 株。

CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组 CR-GNB 分离株以耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)为主(90.00%),其次为耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA),占比 10.00%;CZA 抑菌圈直径<20 mm 组 CR-GNB 分离株中 CRKP、CRPA、其他肠杆菌目细菌占比分别为 46.43%、32.14%、21.43%。两组间不同 CR-GNB 分离株的菌株数和 CZA 抑菌圈直径比较,差异均具有统计学意义(均 *P*<0.05)。见表 3。

2.4 临床疗效评估 CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组、CZA 抑菌圈直径<20 mm 组患者使用多黏菌素类药物治疗后的临床有效率(63.41% VS 47.06%)、微生物学清除率、28 天病死率、出院病死率和多黏菌素停药后的住院日数均相近,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。体温和炎症指标中,除 NE%值(*P*<0.05)外,其余指标差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。见表 4。

表 2 两组患者使用多黏菌素类药物的情况[例(％)]

Table 2 Characteristics of polymyxin use in two groups of patients (No. of cases[％])

药物品种	给药剂量	CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组( <i>n</i> = 41)	CZA 抑菌圈直径 <20 mm 组( <i>n</i> = 34)	$\chi^2$	<i>P</i>
多黏菌素 E 甲磺酸钠	150 mg q12h	10(24.39)	9(26.47)	0.042	0.837
	75 mg q12h	3(7.32)	7(20.59)	2.833	0.170
硫酸多黏菌素 E	75 万 U q12h	13(31.71)	9(26.47)	0.246	0.620
	50 万 U q12h	6(14.63)	4(11.76)	0.132	1.000
硫酸多黏菌素 B	100 万 U q12h	3(7.32)	0(0)	2.592	0.246
	75 万 U q12h	6(14.63)	5(14.71)	<0.001	1.000
两药联合方案	碳青霉烯类 <sup>1</sup>	20(48.78)	16(47.06)	0.022	0.882
	其他 β-内酰胺复合制剂 <sup>2</sup>	5(12.20)	2(5.88)	0.875	0.446
	替加环素	2(4.88)	0(0)	1.704	0.498
	CZA	1(2.44)	1(2.94)	0.018	1.000
	其他抗菌药物 <sup>3</sup>	0(0)	2(5.88)	2.478	0.202
三药联合方案	碳青霉烯类 + CZA	7(17.07)	7(20.59)	0.151	0.697
	碳青霉烯类 + 替加环素	2(4.88)	1(2.94)	0.182	1.000
	其他 <sup>4</sup>	4(9.76)	5(14.71)	0.431	0.723

注:1 表示碳青霉烯类药物的给药剂量为比阿培南 0.6 g q8h,美罗培南 2 g q8h,亚胺培南/西司他丁 1 g q6h;2 表示其他 β-内酰胺复合制剂包括哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦;3 表示其他抗菌药物包括依替米星、左氧氟沙星和舒巴坦注射剂;4 表示 CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组的其他“三药联合方案”包括碳青霉烯类药物 + 其他 β-内酰胺类复方制剂 1 例,替加环素 + 其他 β-内酰胺类复方制剂 1 例,替加环素 + 氨曲南 1 例,舒巴坦 + CZA 1 例;CZA 抑菌圈直径<20 mm 组的其他“三药联合方案”包括替加环素 + 其他抗菌药物 2 例,碳青霉烯类 + 其他抗菌药物 1 例,其他 β-内酰胺类复方制剂 + 其他抗菌药物 1 例,CZA + 氨曲南 1 例。

表 3 两组患者 CR-GNB 分离株的菌种分布和 CZA 抑菌圈直径比较

Table 3 Distribution of species of CR-GNB and comparison of CZA inhibition zone diameter between two groups of patients

项目	分离株	CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组 分离株( <i>n</i> = 60)	CZA 抑菌圈直径<20 mm 组 分离株( <i>n</i> = 56)	$\chi^2/Z$	<i>P</i>
菌株数[株(％)]	CRKP <sup>1</sup>	54(90.00)	26(46.43)	25.693	<0.001
	CRPA <sup>2</sup>	6(10.00)	18(32.14)	8.655	0.003
	其他肠杆菌目细菌 <sup>3</sup>	0(0)	12(21.43)	14.341	<0.001
CZA 抑菌圈直径 [ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),mm]	CRKP <sup>1</sup>	21.00(20.00,22.00)	12.00(6.75,15.00)	351.000	<0.001
	CRPA <sup>2</sup>	21.50(21.00,22.00)	6.00(6.00,6.00)	171.000	<0.001
	其他肠杆菌目细菌 <sup>3</sup>	—	11.50(6.00,14.25)	—	—

注:1 表示 CRKP 药敏试验显示美罗培南和亚胺培南 MIC≥16 μg/mL;2 表示 CRPA 药敏试验显示美罗培南和亚胺培南 MIC≥16 μg/mL;3 表示 CZA 抑菌圈直径<20 mm 组的其他肠杆菌目细菌包括大肠埃希菌 7 株,阴沟肠杆菌 3 株,臭鼻克雷伯菌 1 株,解鸟氨酸克雷伯菌 1 株;— 表示数据不存在。

2.5 安全性评估 肾脏安全性指标比较结果显示, 尿素氮和尿量变化均相近,差异均无统计学意义(均两组患者应用多黏菌素类药物治疗前后的血肌酐、 *P*>0.05),见表 5。

表 4 两组患者联合应用多黏菌素类药物治疗后的临床疗效比较

Table 4 Comparison of clinical efficacy after polymyxin combination treatment between two groups of patients

指标	CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组( <i>n</i> = 41)	CZA 抑菌圈直径 <20 mm 组( <i>n</i> = 34)	$\chi^2/Z$	<i>P</i>
体温降至正常的病例数[例(%)]	21(51.22)	11(32.35)	2.704	0.100
WBC 7 d 内下降 10%的病例数[例(%)]	18(43.90)	15(44.12)	<0.001	0.985
NE% 7 d 内下降 10%的病例数[例(%)]	10(24.39)	5(14.71)	1.090	0.297
CRP 7 d 内下降 10%的病例数[例(%)]	29(70.73)	17(50.00)	3.368	0.066
PCT 7 d 内下降 10%的病例数[例(%)]	24(58.54)	13(38.24)	3.065	0.080
体温降至正常时的用药日数[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),d]	2.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,4.50)	131.000	0.558
WBC [ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ), × 10 <sup>9</sup> /L]	- 0.48(- 4.12,1.06)	- 0.02(- 3.02,3.82)	757.000	0.404
NE% [ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ), %]	- 2.50(- 7.70,0.90)	1.00(- 4.60,8.98)	889.500	0.040
CRP [ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),mg/L]	- 62.40(- 103.10,4.20)	- 5.65(- 65.62,26.65)	830.000	0.157
PCT [ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),ng/mL]	- 0.84(- 8.80,- 0.04)	- 0.90(- 4.94,4.54)	322.000	0.583
多黏菌素停药后的住院日数[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),d]	30.00(15.00,54.00)	25.00(17.50,47.00)	633.000	0.496
临床有效率(%)	63.41	47.06	2.018	0.155
微生物学清除率(%)	46.34	52.94	0.324	0.569
28 天病死率(%)	19.51	17.65	0.043	0.836
出院病死率(%)	9.76	17.65	1.002	0.497

表 5 两组患者应用多黏菌素类药物治疗前后的肾脏安全性指标比较

Table 5 Comparison of renal safety indexes before and after polymyxin treatment between two groups of patients

指标	CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组( <i>n</i> = 41)	CZA 抑菌圈直径 <20 mm 组( <i>n</i> = 34)	$\chi^2/Z$	<i>P</i>
血肌酐升高 2 倍的例数[例(%)]	5(12.20)	5(14.71)	0.101	1.000
尿素氮升高 2 倍的例数[例(%)]	3(7.32)	3(8.82)	0.057	1.000
血肌酐的变化范围[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ), μmol/L]	- 3.50(- 41.00,11.10)	- 4.50(- 60.78,17.40)	674.500	0.811
尿素氮的变化范围[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),mmol/L]	- 1.10(- 6.30,2.40)	- 2.90(- 7.20,1.18)	613.000	0.371
尿量的变化范围[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ),mL]	100(- 110,1 110)	- 70(- 732,620)	550.500	0.119

3 讨论

据国外文献<sup>[9-10]</sup>报道,临床使用 CZA 后出现耐药性的概率为 10%~20%。我国也有越来越多 CZA 耐药菌感染的病例报道<sup>[11-12]</sup>。严峻的耐药现状及有限的治疗药物选择下,对多数 CR-GNB 有效的多黏菌素类药物重新回归临床并用于一线治疗<sup>[13-14]</sup>。目前我国有 3 种多黏菌素类药物,包括多黏菌素 E 甲磺酸钠、硫酸多黏菌素 B 和硫酸多黏菌素 E。但迄今为止,对多黏菌素类药物的研究主要集中在 CR-GNB 感染的治疗<sup>[15-17]</sup>,鲜有针对 CZA 耐药菌感染的多黏菌素类药物临床疗效评价。

我国临床分离的耐碳青霉烯类肠杆菌目细菌

(carbapenem-resistant *Enterobacterales*, CRE) 中最常见的碳青霉烯酶基因型是 KPC-2、NDM 和 OXA-48,分离自成人患者的肺炎克雷伯菌中最普遍的碳青霉烯酶基因型是 *bla*<sub>KPC-2</sub><sup>[18]</sup>。据文献<sup>[19-20]</sup>报道,肺炎克雷伯菌对 CZA 耐药最常见的原因是碳青霉烯酶 *bla*<sub>KPC</sub> 发生基因突变或拷贝数增加,铜绿假单胞菌对 CZA 耐药的原因是携带部分产金属 β-内酰胺酶<sup>[21]</sup>。中国细菌耐药监测网 2023 年上半年监测数据<sup>[22]</sup>显示,CRKP 和 CRPA 对 CZA 耐药率分别为 9.8%、23%。本研究中,CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组患者 CR-GNB 分离株大多数(90.00%)为 CRKP,而 CZA 抑菌圈直径<20 mm 组患者 CRKP 明显减少(仅 46.43%),此外,还分离出 32.14%的 CRPA 和 21.43%的其他肠杆菌目细菌。两组患者

临床 CR-GNB 分离株的菌种分布和 CZA 抑菌圈直径的范围差异明显,推测主要由 CRKP 和 CRPA 对 CZA 的耐药率和耐药机制不同导致。

国内外最新指南<sup>[1,13,23]</sup>指出多黏菌素治疗 CR-GNB 感染的联合疗法优于单一疗法。针对 CRE 和非发酵菌(如 CRPA),多黏菌素可与一种或多种对其敏感的抗菌药物联合使用;如无敏感药物,优先联用敏感性折点最低的药物(如碳青霉烯类)。体外研究显示多黏菌素对细胞外膜具有快速穿透性,有利于其他抗菌药物穿透外膜进入细胞内,从而达到杀灭细菌的作用。此外,指南还建议若美罗培南对 CRE 的 MIC $\leq 8 \mu\text{g/mL}$ ,或对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)的 MIC $\leq 32 \mu\text{g/mL}$ ,则可采用多黏菌素和碳青霉烯类药物(延长输注时间)的组合方案治疗 CR-GNB 感染。本研究中,65.33%的患者采用以多黏菌素类药物为基础的两药联合治疗,其余均为三药联合治疗,CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组患者选用的多黏菌素类药品种、剂量及联合用药方案与 CZA 抑菌圈直径 $<20 \text{ mm}$  组患者相比均无明显差异。本研究最常见的两药联合方案是多黏菌素联合碳青霉烯类药物,与指南推荐一致;最常见的三药联合方案是多黏菌素联合碳青霉烯类药物和 CZA。目前已有关于 CZA 耐药菌株治疗选择的体外研究<sup>[24-27]</sup>,联合方案中多含有 CZA,但是相关临床研究较少,只有少数个案报道<sup>[28-29]</sup>,需进一步研究证实该三药联合方案的有效性和安全性。

2023 年美国感染病学会(IDSA)指南<sup>[23]</sup>指出,CRE、难治性铜绿假单胞菌等对头孢地尔敏感性高,建议当新型 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂无活性、无法耐受或无法获得时,头孢地尔可作为替代治疗的选择。2020 年一项临床试验<sup>[30]</sup>比较了碳青霉烯类耐药菌感染的患者使用头孢地尔与替代疗法(主要由基于多黏菌素的疗法组成)的临床疗效,分离出的碳青霉烯耐药菌分别为鲍曼不动杆菌(54 例,46%),肺炎克雷伯菌(39 例,33%)和铜绿假单胞菌(22 例,19%),结果显示接受头孢地尔、替代疗法的患者临床有效率分别为 53%(42/80)、50%(19/38),微生物学清除率分别为 31%(25/80)、24%(9/38),28 天病死率分别为 25%(25/101)、18%(9/49)。本研究中 CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组(分离菌 CRKP 占比 90.00%,CRPA 占比 10.00%)的临床有效率为 63.41%,CZA 抑菌圈直径 $<20 \text{ mm}$  组(分离菌 CRKP 占比 46.43%,CRPA 占比 32.14%,其他肠杆菌占比 21.43%)的临床有效率为 47.06%,

两组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者微生物学清除率(46.34%和 52.94%)较上述研究(24%)更高,推测原因可能是本研究未纳入鲍曼不动杆菌(已知 CZA 对 CRAB 的抗菌活性较差,且 CLSI、美国食品药品监督管理局和欧洲抗微生物药物敏感试验委员会均无针对该菌的药敏折点),且鲍曼不动杆菌定植的可能性大。两组患者 28 天病死率(19.51%和 17.65%)与上述研究(18%)相近。

多黏菌素类药物引起的肾毒性报道较多,根据不同的肾毒性定义,其发生率为 0~76%,多数集中在 30%~60%<sup>[31]</sup>。大多数报道<sup>[32]</sup>的肾毒性为轻度,停药后肾功能会逐步恢复,其发生机制与肾近端小管膜蛋白上受体介导的多黏菌素累积摄入导致细胞凋亡有关。与多黏菌素 E 甲磺酸钠比较,硫酸多黏菌素 B 急性肾损伤发生率相对较低。但本研究中,CZA 抑菌圈直径 20~22 mm 组和 CZA 抑菌圈直径 $<20 \text{ mm}$  组患者多黏菌素类药物使用品种和剂量方案均匹配良好,两组的肾脏安全性相关指标变化差异无统计学意义。

本研究具有一定的局限性。首先,作为单中心回顾性研究,样本量小且混杂因素多,重要的基线特征无法平衡,因此本研究仅对多黏菌素治疗 CZA 耐药菌感染患者临床疗效进行初步探索性分析,有待收集更多的临床病例平衡基线特征或进行亚组分析。其次,未检测 CZA 耐药的 CR-GNB 菌株的碳青霉烯酶基因型,且未对 CR-GNB 分离株进行多黏菌素的药敏试验。第三,危重患者应根据 PK/PD 靶标优化抗菌药物的给药剂量,但本研究未监测多黏菌素、碳青霉烯类药物和 CZA 的血药浓度,因此无法实现个体化的精准治疗。第四,本研究纳入的病例约 50%为脓毒症患者,病情较重,且约 35%患者行肾脏替代治疗,多黏菌素致肾损伤的因果关系不易判断,因此未统计多黏菌素相关肾损伤的发生率。本研究结果尚需设计严格的多中心临床试验进一步验证。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] Zeng M, Xia J, Zong ZY, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(4): 653–671.
- [2] Sternbach N, Leibovici Weissman Y, Avni T, et al. Efficacy

- and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2018, 73(8): 2021–2029.
- [3] Chen Y, Huang HB, Peng JM, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam for the treatment of carbapenem-resistant *Enterobacteriales* bloodstream infection: a systematic review and Meta-analysis[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(2): e0260321.
- [4] Shields RK, Clancy CJ, Pasculle AW, et al. Verification of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam susceptibility testing methods against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Clin Microbiol, 2018, 56(2): e01093–17.
- [5] 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会. 中华医学会检验医学分会临床微生物学组, 中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组. 多粘菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(10): 964–972.
- Society of Clinical Microbiology and Infection of China International Exchange and Promotion Association for Medical and Healthcare, Clinical Microbiology Group of the Laboratory Medicine Society of the Chinese Medical Association, Clinical Microbiology Group of the Microbiology and Immunology Society of the Chinese Medical Association. Expert consensus on polymyxins, tigecycline and ceftazidime/avibactam susceptibility testing[J]. Chin J Lab Med, 2020, 43(10): 964–972.
- [6] 陈云波, 嵇金如, 刘志盈, 等. 全国血流感染细菌耐药监测 (BRICS) 2021 年度报告[J]. 中华临床感染病杂志, 2023, 16(1): 33–47.
- Chen YB, Ji JR, Liu ZY, et al. BRICS report of 2021: The distribution and antimicrobial resistance profile of clinical bacterial isolates from blood stream infections in China[J]. Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases, 2023, 16(1): 33–47.
- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: M100-Ed32 [S]. Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2022.
- [8] Hao M, Yang Y, Guo Y, et al. Combination regimens with colistin sulfate versus colistin sulfate monotherapy in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(10): 1440.
- [9] Shields RK, Nguyen MH, Chen L, et al. Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(5): e02497–17.
- [10] Shields RK, Potoski BA, Haidar G, et al. Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(12): 1615–1618.
- [11] Liu XJ, Chu YN, Yue HJ, et al. Risk factors for and clinical outcomes of ceftazidime-avibactam-resistant carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* nosocomial infections: a single-center retrospective study[J]. Infection, 2022, 50(5): 1147–1154.
- [12] Zhang P, Shi Q, Hu H, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(1): 124.e1–124.e4.
- [13] 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.
- [14] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会重症医学分会, 等. 中国多粘菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(4): 292–310.
- Infectious Diseases Society of China, Chinese Thoracic Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, et al. Multi-disciplinary expert consensus on the optimal clinical use of the polymyxins in China[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2021, 44(4): 292–310.
- [15] Yu XB, Zhang XS, Wang YX, et al. Population pharmacokinetics of colistin sulfate in critically ill patients: exposure and clinical efficacy[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 915958.
- [16] Chen N, Guo JH, Xie J, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B: a systematic review[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(4): 231.
- [17] Fan YX, Li Y, Chen YC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of colistin methanesulfonate in healthy Chinese subjects after multi-dose regimen[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(6): 798.
- [18] Han R, Shi Q, Wu S, et al. Dissemination of carbapenemases (KPC, NDM, OXA-48, IMP, and VIM) among carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* isolated from adult and children patients in China[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 314.
- [19] Gaibani P, Re MC, Campoli C, et al. Bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* resistant to ceftazidime/avibactam: epidemiology and genomic characterization[J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(4): 516.e1–516.e4.
- [20] Li XH, Zhang JS, Yang CR, et al. Increased expression and amplification of *bla*<sub>KPC-2</sub> contributes to resistance to ceftazidime/avibactam in a sequence type 11 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strain[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4): e0095522.
- [21] Hu FP, Guo Y, Yang Y, et al. Resistance reported from Chi-



na Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2018 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12): 2275 – 2281.

[22] CHINET 中国细菌耐药监测网全体成员单位. CHINET 2023 年上半年细菌耐药监测结果[EB/OL]. (2023 – 08 – 28)[2023 – 09 – 14]. [http://www.chinets.com/Content/File/CHINET 2023 年上半年细菌耐药监测结果.pptx](http://www.chinets.com/Content/File/CHINET%2023%20年上半年细菌耐药监测结果.pptx). All Member Units of CHINET China Bacterial Drug Resistance Monitoring Network. Monitoring results of bacterial resistance in the first half of 2023 by CHINET[EB/OL]. (2023 – 08 – 28)[2023 – 09 – 14]. [http://www.chinets.com/Content/File/CHINET 2023 年上半年细菌耐药监测结果.pptx](http://www.chinets.com/Content/File/CHINET%2023%20年上半年细菌耐药监测结果.pptx).

[23] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. IDSA 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant Gram-negative infections[EB/OL]. (2023 – 07 – 06)[2023 – 09 – 14]. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.

[24] Yu W, Luo QX, Shen P, et al. New options for bloodstream infections caused by colistin- or ceftazidime/avibactam-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. Int J Antimicrob Agents, 2021, 58(6): 106458.

[25] Papp-Wallace KM, Zeiser ET, Becka SA, et al. Ceftazidime-avibactam in combination with fosfomycin; a novel therapeutic strategy against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. J Infect Dis, 2019, 220(4): 666 – 676.

[26] Montero MM, Domene Ochoa S, López-Causapé C, et al. Time-kill evaluation of antibiotic combinations containing ceftazidime-avibactam against extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and their potential role against ceftazidime-avibactam-resistant isolates [J]. Microbiol Spectr, 2021, 9(1): e0058521.

[27] Feng K, Jia N, Zhu PJ, et al. Aztreonam/avibactam effect on pharmacodynamic indices for mutant selection of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* harbouring serine- and New Delhi metallo- $\beta$ -lactamases [J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(11): 2875 – 2883.

[28] Ding L, Shen SQ, Han RR, et al. Ceftazidime-avibactam in combination with imipenem as salvage therapy for ST11 KPC-33-producing *Klebsiella pneumoniae*[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(5): 604.

[29] Wang L, Shen WY, Zhang R, et al. Identification of a novel ceftazidime-avibactam-resistant KPC-2 variant, KPC-123, in *Citrobacter koseri* following ceftazidime-avibactam treatment [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 930777.

[30] Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(2): 226 – 240.

[31] Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics [J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(11): 1687 – 1701.

[32] Manchandani P, Zhou J, Babic JT, et al. Role of renal drug exposure in polymyxin B-induced nephrotoxicity[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(4): e02391 – 16.

(本文编辑:翟若南)

**本文引用格式:**刘亭亭,陈晓葵,赵宇蕾,等.联合多黏菌素类药物  
治疗对头孢他啶/阿维巴坦耐药的耐碳青霉烯类革兰阴性菌感染  
的临床疗效[J].中国感染控制杂志,2024,23(4):458 – 466. DOI:  
10.12138/j.issn.1671-9638.20244884.

**Cite this article as:** LIU Ting-ting, CHEN Xiao-yi, ZHAO Yu-  
lei, et al. Clinical efficacy of polymyxin combination in the treat-  
ment of ceftazidime/avibactam-resistant carbapenem-resistant  
Gram-negative bacteria infection[J]. Chin J Infect Control, 2024,  
23(4): 458 – 466. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20244884.