

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20256651

· 论 著 ·

# 高剂量替加环素与多黏菌素 B 治疗肺部耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染的疗效比较

张步瑶<sup>1</sup>, 侯琴兰<sup>1</sup>, 尹敏慧<sup>1</sup>, 王鹏宇<sup>1</sup>, 胡成欢<sup>1,2,3</sup>, 黄 勋<sup>4</sup>, 赵双平<sup>1,2,3</sup>

[1. 中南大学湘雅医院重症医学科, 湖南 长沙 410008; 2. 国家老年医学研究中心(湘雅医院), 湖南 长沙 410008; 3. 湖南省重症医学临床研究中心, 湖南 长沙 410008; 4. 中南大学湘雅医院医院感染控制中心, 湖南 长沙 410008]

**[摘要]** **目的** 比较高剂量替加环素(TGC)与多黏菌素 B(PMB)治疗肺部耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌(CRO)感染的临床疗效。**方法** 回顾性分析中南大学湘雅医院重症医学科 2019 年 1 月—2022 年 3 月肺部 CRO 感染并接受以 PMB 或高剂量 TGC 为基础联合其他抗菌药物治疗方案患者的临床资料,包括基础情况、病原学结果、抗菌药物使用方案、临床疗效、30 天病死率、细菌清除率等。**结果** 共纳入 173 例患者,其中 TGC 组 103 例,PMB 组 70 例。与 TGC 组相比,PMB 组的急性生理学和慢性健康状况评价(APACHE II)评分较高(25.0 VS 20.0,  $P < 0.001$ ),但临床有效率差异无统计学意义(67.1% VS 52.4%,  $P = 0.054$ )。分层分析发现,APACHE II 评分  $\geq 15$  分时,与 TGC 组( $n = 78$ )相比,PMB 组( $n = 66$ )的 APACHE II 评分较高(27.0 VS 22.0,  $P = 0.005$ ),临床有效率较高(66.7% VS 47.4%,  $P = 0.020$ )。使用 logistic 回归分析调整混杂因素后发现,与 TGC 治疗相比,PMB 治疗是临床有效率的保护因素。**结论** 在肺部 CRO 感染患者治疗中,与以高剂量 TGC 为基础的治疗方案相比,以 PMB 为基础的治疗方案对临床有效率具有显著的保护作用。

**[关键词]** 替加环素;多黏菌素 B;耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌;临床疗效;CRO

**[中图分类号]** R181.3<sup>+</sup>2 R378

## Comparison of efficacy of high dose tigecycline and polymyxin B in the treatment of pulmonary infection due to carbapenem-resistant organism

ZHANG Buyao<sup>1</sup>, HOU Qinlan<sup>1</sup>, YIN Minhui<sup>1</sup>, WANG Pengyu<sup>1</sup>, HU Chenghuan<sup>1,2,3</sup>, HUANG Xun<sup>4</sup>, ZHAO Shuangping<sup>1,2,3</sup> (1. Department of Critical Care Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders [Xiangya Hospital], Changsha 410008, China; 3. Hunan Provincial Clinical Research Center of Critical Care Medicine, Changsha 410008, China; 4. Center for Healthcare-associated Infection Control, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

**[Abstract]** **Objective** To compare the clinical efficacy of high-dose tigecycline (TGC) and polymyxin B (PMB) in the treatment of pulmonary infection due to carbapenem-resistant organism (CRO). **Methods** Clinical data of patients with CRO pulmonary infection and received PMB or high-dose TGC combined with other antimicrobial treatment regimens in Department of Critical Care Medicine of Xiangya Hospital, Central South University from January 2019 to March 2022 were analyzed retrospectively, including basic information, pathogen detection results, antimicrobial use regimen, clinical efficacy, 30-day mortality, bacterial clearance rate, etc. **Results** A total of 173 patients were included in analysis, with 103 in the TGC group and 70 in the PMB group. Compared with TGC group,

[收稿日期] 2024-10-27

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2020YFC2005403);吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.18425)

[作者简介] 张步瑶(1994-),女(汉族),湖南省长沙市人,硕士研究生在读,主要从事重症医学研究。

[通信作者] 赵双平 E-mail: zhshping@csu.edu.cn

PMB group had a higher score of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) (25.0 vs 20.0,  $P < 0.001$ ), but clinical efficacy rates were not statistically different (67.1% vs 52.4%,  $P = 0.054$ ). Stratified analysis revealed that when the APACHE II score was  $\geq 15$  points, compared with TGC group ( $n = 78$ ), PMB group ( $n = 66$ ) had a higher APACHE II score (27.0 vs 22.0,  $P = 0.005$ ) and a higher clinical efficacy rate (66.7% vs 47.4%,  $P = 0.020$ ). After adjusting confounding factors through logistic regression analysis, it was found that PMB treatment was a protective factor for clinical efficacy rate compared with TGC treatment. **Conclusion** For treating pulmonary infection caused by CRO in patients, PMB-based treatment regimen has a significant protective effect on the clinical efficacy rate compared with the high-dose TGC-based treatment regimen.

**[Key words]** tigecycline; polymyxin B; carbapenem-resistant organism; clinical efficacy; CRO

近年来,重症监护病房(ICU)中耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌(carbapenem-resistant organism, CRO)检出率逐年升高,尤其在肺部感染中更为常见,已成为严重影响临床疗效与患者预后的病原菌之一,包括耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(CRAB)、耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌(CRKP)、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌(CRPA)等<sup>[1-3]</sup>。国内治疗 CRO 感染的选择十分有限,仅有替加环素(tigecycline, TGC)、多黏菌素 B(polymyxin B, PMB)及头孢他啶/阿维巴坦等药物,其中 TGC 和 PMB 的耐药率最低,以二者为基础联用其他抗菌药物是目前治疗肺部 CRO 感染的主要方案<sup>[4-7]</sup>。

TGC 属于广谱甘氨酸环素类抑菌剂,通过与核糖体 30S 亚单位结合,阻止氨酰化 tRNA 分子进入核糖体 A 位而抑制细菌蛋白质合成<sup>[8]</sup>。PMB 是一种环状十肽序列的杀菌剂,通过结合革兰阴性杆菌细胞膜上的磷酸基团导致细菌膨胀、溶解而死亡<sup>[9]</sup>。已有研究<sup>[10-14]</sup>分别报道了 TGC 与 PMB 在 CRO 感染中的疗效与安全性。2022 年欧洲临床微生物学和传染病学学会(ESCMID)治疗多重耐药革兰阴性杆菌感染指南建议,在肺部 CRO 感染治疗中使用高剂量的 TGC,但尚未有研究比较高剂量 TGC 与 PMB 的临床疗效差异<sup>[15-17]</sup>。

为了探讨高剂量 TGC 与 PMB 治疗肺部 CRO 感染的疗效差异,本研究针对中南大学湘雅医院重症医学科的相关患者进行了回顾性分析,为临床制定此类患者的抗感染治疗方案提供依据。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 2019 年 1 月—2022 年 3 月在中南大学湘雅医院重症医学科接受以高剂量 TGC

(50 mg/支,辉瑞制药,美国)或 PMB(50 mg/支,第一生化药业,中国上海)为基础联合其他抗菌药物治疗方案的肺部 CRO 感染患者。

1.1.1 纳入标准 (1)明确的肺部 CRO 感染病原学证据;(2)TGC 或 PMB 治疗疗程 $\geq 5$  d。当同一患者存在多次感染记录时,只纳入第一次感染治疗的数据。

1.1.2 排除标准 (1)联合使用 TGC 与 PMB 的患者;(2)年龄 $< 18$ 岁;(3)由于铜绿假单胞菌对 TGC 天然耐药,排除铜绿假单胞菌感染的患者;(4)资料不完整的患者。

1.2 伦理学审查 本研究符合医学伦理学标准,已通过中南大学湘雅医院伦理委员会审查(202105202)。

1.3 数据收集 收集患者基础信息[年龄、性别、基础疾病、急性生理学和慢性健康状况评价(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分等]、感染来源与病原学结果、抗菌药物使用方案、主要结局(临床疗效、细菌清除率<sup>[18]</sup>、30 天病死率)与次要结局(机械通气日数、住院日数、住院费用等)。APACHE II 评分取使用 TGC 或 PMB 第 1 天的数据。机械通气日数、住院日数等自使用 TGC 或 PMB 第 1 天开始计算。

1.4 病原学 通过美国 2020 年版临床实验室标准化协会或欧洲药敏试验委员会(EUCAST)标准确定碳青霉烯类耐药菌及对 PMB 或 TGC 敏感情况。美罗培南或亚胺培南最低抑菌浓度(MIC) $\geq 4 \mu\text{g/mL}$ 为耐药,PMB 或 TGC 的 MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ 为敏感。

1.5 定义

1.5.1 肺部感染 肺部感染被定义为基于新发或进行性影像学改变及以下症状中的 2 种或更多:(1)发热( $> 38^\circ\text{C}$ );(2)气道脓性分泌物;(3)外周血白细

胞计数 $>10 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$ ;(4)合格的呼吸道分泌物中分离出病原体并与临床表现一致<sup>[19]</sup>。

1.5.2 研究分组 (1)TGC 组被定义为接受以 TGC 为基础,联合使用除 PMB 外的其他抗菌药物治疗方案的组别。TGC 剂量为 100 mg q12h 静脉滴注。(2)PMB 组被定义为接受以 PMB 为基础,联合使用除 TGC 外的其他抗菌药物的治疗方案的组别。PMB 剂量为 75 mg q12h 静脉滴注,联合 25 mg q12h 雾化吸入(雾化装置选用振动筛孔雾化器,上海捷锐)。

1.5.3 临床疗效 临床有效被定义为与感染相关的患者存活,体温 $<38^\circ\text{C}$ ,血流动力学稳定,APACHE II 评分改善或稳定,氧合指数改善或稳定<sup>[20]</sup>。临床无效被定义为未满足所有临床有效的标准。

1.5.4 细菌清除 连续 3 次或以上病原学结果转阴,或由于病情好转无呼吸道标本可送检。送检的呼吸道分泌物标本需符合以下要求:鳞状上皮细胞 $<10$  个/低倍视野且中性粒细胞 $>25$  个/低倍视野<sup>[19]</sup>。

1.6 统计分析 应用 SPSS 26.0 统计软件进行统计分析和数据处理,连续变量使用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )或  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,并采用单因素方差分析或非参数检验进行比较;离散变量以数字(百分比)表示,并使用  $\chi^2$  检验和 Fisher 确切概率法进行比较。使用 logistic 回归模型分析预后影响因素。进行双侧检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特征 共纳入 173 例患者,筛选流程见图 1。男性占 79.8%,平均年龄为(56.18 $\pm$ 15.58)岁,APACHE II 得分为 22.0(17.5, 29.0)分。合并的基础疾病依次为慢性心血管疾病(44.5%)、慢性肾病(22.0%)、慢性呼吸系统疾病(17.9%)、慢性肝病(16.8%)、糖尿病(13.9%)、免疫异常状态(包括肿瘤放射治疗、化学治疗、糖皮质激素使用等,12.7%)。41 例患者接受了连续性肾脏替代治疗(CRRT)。61.3%的患者在治疗期间使用了血管活性药物。共有 103 例患者接受以高剂量 TGC 为基础的抗感染治疗,70 例患者接受以 PMB 为基础的抗感染治疗。

TGC 组 APACHE II 评分低于 PMB 组(20.0 VS 25.0,  $P < 0.001$ )。两组在基础疾病、CRRT 依赖日数、血管活性药物使用等方面差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 1。

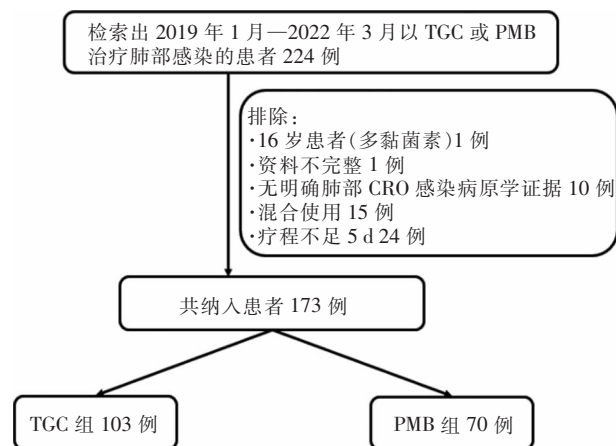


图 1 高剂量 TGC 与 PMB 治疗肺部 CRO 感染疗效比较患者入组流程图

Figure 1 Patient enrollment process for comparison between efficacy of high dose TGC and PMB in the treatment of CRO pulmonary infection

2.2 病原学结果 最常见的病原体分别为 CRAB(55.5%)、CRKP(46.8%),其中 34.1%的患者存在多种病原菌感染。有 57.2%的患者合并其他部位感染。其他 CRO 因样本数有限未进行统计分析。与 TGC 组相比,PMB 组检出多种病原体感染的患者较多(41.4% VS 29.1%,  $P = 0.094$ ),但差异无统计学意义,见表 1。

2.3 治疗方案 抗菌药物使用时间为 9(7,14)d,两组间疗程差异无统计学意义(10 d VS 9 d,  $P = 0.370$ )。常用的联合治疗方案包括头孢哌酮/舒巴坦(45.1%)、美罗培南(41.0%)、亚胺培南(12.7%)、哌拉西林/他唑巴坦(18.5%)等。与 TGC 组相比,PMB 组联用头孢哌酮/舒巴坦较少(35.7% VS 51.5%,  $P = 0.041$ ),联用哌拉西林/他唑巴坦较多(32.9% VS 8.7%,  $P < 0.001$ )。见表 1。

2.4 临床疗效与预后评价 TGC 组与 PMB 组患者在临床有效率、30 天病死率、细菌清除率、机械通气日数、住院日数、ICU 住院日数、住院费用方面比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 TGC 组与 PMB 组患者的临床资料

Table 1 Clinical data of patients in TGC group and PMB group

临床资料	全部( <i>n</i> = 173)	TGC 组( <i>n</i> = 103)	PMB 组( <i>n</i> = 70)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
男性[例(%)]	138(79.8)	78(75.7)	60(85.7)	2.575	0.109
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	56.18 ± 15.58	55.86 ± 14.84	56.64 ± 16.71	-0.322	0.748
基础疾病[例(%)]					
慢性呼吸系统疾病	31(17.9)	22(21.4)	9(12.9)	2.048	0.152
慢性心血管疾病	77(44.5)	26(25.2)	51(72.9)	2.583	0.108
慢性肾病	38(22.0)	27(26.2)	11(15.7)	2.680	0.102
慢性肝病	29(16.8)	19(18.4)	10(14.3)	0.517	0.472
糖尿病	24(13.9)	14(13.6)	10(14.3)	0.017	0.897
免疫异常状态	22(12.7)	12(11.7)	10(14.3)	0.261	0.610
病原学[例(%)]					
CRAB	96(55.5)	58(56.3)	38(54.3)	0.069	0.793
CRKP	81(46.8)	45(43.7)	36(51.4)	1.003	0.317
多种病原体[例(%)]	59(34.1)	30(29.1)	29(41.4)	2.807	0.094
多部位感染[例(%)]	99(57.2)	59(57.3)	40(57.1)	<0.001	0.986
联用抗菌药物[例(%)]					
美罗培南	71(41.0)	40(38.8)	31(44.3)	0.512	0.474
亚胺培南	22(12.7)	15(14.6)	7(10.0)	0.782	0.377
头孢哌酮/舒巴坦	78(45.1)	53(51.5)	25(35.7)	4.171	0.041
哌拉西林/他唑巴坦	32(18.5)	9(8.7)	23(32.9)	16.082	<0.001
抗菌药物使用日数[M( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), d]	9(7, 14)	10(7, 14)	9(7, 13)	-0.897	0.370
CRRT 依赖时间[M( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), d]	0(0, 0)	0(0, 0)	0(0, 0.25)	0.226	0.821
血管活性药物使用[例(%)]	106(61.3)	62(60.2)	44(62.9)	0.125	0.724
APACHE II 评分[M( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> ), 分]	22.0(17.5, 29.0)	20.0(15.0, 26.0)	25.0(20.0, 33.0)	4.294	<0.001

表 2 TGC 组与 PMB 组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical treatment efficacy between patients in TGC group and PMB group

结局指标	TGC 组( <i>n</i> = 103)	PMB 组( <i>n</i> = 70)	$\chi^2/Z$	<i>P</i>
主要结局[例(%)]				
临床有效率	54(52.4)	47(67.1)	3.714	0.054
30 天病死率	39(37.9)	25(35.7)	0.083	0.774
细菌清除率	34(33.0)	14(20.0)	3.519	0.061
次要结局[M( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]				
机械通气日数(d)	5(1, 11)	8(3, 12)	1.344	0.179
住院日数(d)	17(10, 34)	16(9, 36)	-0.877	0.380
ICU 住院日数(d)	14(8, 19)	14(8, 23)	0.735	0.462
住院费用(万元)	24.05(14.53, 34.10)	24.13(15.52, 39.18)	0.920	0.358

2.4.1 分层分析 单因素分析发现, PMB 组患者临床有效率、APACHE II 评分均高于 TGC 组(均  $P < 0.05$ )。TGC 组 APACHE II 评分低于 PMB 组, 提示两组患者病情并不平衡。为控制该因素对

30 天病死率的影响, 进行 APACHE II 分层分析, 结果显示, 在 APACHE II 评分  $< 15$  分时, 与 TGC 组( $n = 25$ )相比, PMB 组( $n = 4$ )的 APACHE II 评分(13.5 分 VS 12.0 分)及临床有效率(75.0% VS

68.0%)较高,30 天病死率(25.0% VS 24.0%)无明显差异(受限于样本量,未进行统计学比较)。在 APACHE II 评分 $\geq 15$ 分时,与 TGC 组( $n = 78$ )相比,PMB 组( $n = 66$ )的 APACHE II 评分更高(27.0 VS 22.0,  $P = 0.005$ ),临床有效率也更高(66.7%

VS 47.4%,  $P = 0.020$ )。两组间 30 天病死率、细菌清除率、机械通气日数、住院时间、ICU 住院时间、住院费用等结局比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 TGC 组与 PMB 组 APACHE II  $\geq 15$  分的患者疗效比较

Table 3 Comparison of treatment efficacy between the TGC group and the PMB group in patients with APACHE II  $\geq 15$

项目	TGC 组( $n = 78$ )	PMB 组( $n = 66$ )	Z/ $\chi^2$	P
APACHE II 评分[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ ),分]	22.0(19.0,28.0)	27.0(22.0,34.3)	2.794	0.005
主要结局[例(%)]				
临床有效率	37(47.4)	44(66.7)	5.372	0.020
30 天病死率	33(42.3)	24(36.4)	0.528	0.467
细菌清除率	25(32.1)	13(19.7)	2.809	0.094
次要结局[M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]				
机械通气日数(d)	6(2,11)	8(3,13)	1.401	0.161
住院日数(d)	16(10,31)	17(9,37)	-0.381	0.703
ICU 住院日数(d)	14(8,19)	14(8,24)	0.556	0.578
住院费用(万元)	24.50(15.10,34.56)	26.91(15.70,39.93)	1.073	0.283

2.4.2 logistic 回归分析 本研究建立了 5 个 logistic 回归模型来调整混杂因素对临床有效率可能的影响。在调整了性别、年龄、APACHE II 评分、慢性呼吸系统疾病、慢性心血管疾病、血管活性药物使用、多种病原体感染、多部位感染、联用头孢哌酮/舒巴坦和联用哌拉西林/他唑巴坦等因素后,所有 logistic 回归模型均表明,与高剂量 TGC 治疗方案相比,PMB 治疗方案是临床有效率的保护因素(均  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 临床有效率的 logistic 回归分析模型

Table 4 Logistic regression analysis model for clinical efficacy rate

PMB 组 VS TGC 组	OR(95%CI)	P
模型 1	2.38(1.17,4.86)	0.017
模型 2	2.69(1.29,5.62)	0.008
模型 3	2.41(1.11,5.24)	0.026
模型 4	2.87(1.27,6.49)	0.011
模型 5	3.16(1.33,7.53)	0.009

注:OR 为优势比,CI 为置信区间;模型 1 根据年龄、性别和 APACHE II 评分进行调整;模型 2 在模型 1 的基础上对慢性呼吸系统疾病和慢性心血管疾病进行调整;模型 3 在模型 2 的基础上对血管活性药物使用进行调整;模型 4 在模型 3 的基础上对多种病原体感染、多部位感染进行调整;模型 5 在模型 4 的基础上对联用头孢哌酮/舒巴坦和联用哌拉西林/他唑巴坦进行调整。

### 3 讨论

目前,TGC 和 PMB 在 CRO 中的耐药率低于头孢他啶/阿维巴坦,被认为是治疗 CRO 最有效的药物<sup>[21-23]</sup>。明确二者在肺部 CRO 感染治疗中的疗效差异对指导临床合理用药具有重要意义。

本研究在探索高剂量 TGC 与 PMB 疗效差异时发现,PMB 组的 APACHE II 评分高于 TGC 组,临床有效率差异无统计学意义。使用 logistic 回归分析模型调整性别、年龄、APACHE II 评分、慢性呼吸系统疾病、慢性心血管疾病、血管活性药物使用、多种病原体感染、多部位感染、联用头孢哌酮/舒巴坦、联用哌拉西林/他唑巴坦等混杂因素后发现,PMB 治疗方案依然是临床有效率的保护性因素。

这可能与药物代谢动力学及给药方式有关。TGC 在腹腔浓度较高,肺部、血液、颅内浓度较低<sup>[24-25]</sup>,可以通过增加剂量提高其治疗肺部感染的疗效,降低患者病死率<sup>[26-27]</sup>。PMB 虽然在肺部组织的浓度也不理想,但可以通过雾化吸入得到改善<sup>[28]</sup>。2021 年一项血流感染回顾性研究<sup>[29]</sup>表明,以 PMB 为基础的治疗比以 TGC 为基础的治疗有更多的生存益处。一项真实世界研究<sup>[30]</sup>发现,联合 PMB 雾化吸入是影响 PMB 治疗 CRO 肺部感染的独立保护因

素( $OR = 0.32, 95\%CI: 0.11 \sim 0.94, P = 0.039$ ), 尤其是对于静脉给药不能达到目标浓度的患者。最新研究<sup>[31]</sup>发现,联合使用高剂量 PMB 雾化可以降低肺部 CRAB 感染患者的病死率。

抗菌药物使用时机、剂量及疗程也影响临床疗效。2019 年一项包括 86 例 CRKP 血流感染患者的研究<sup>[32]</sup>发现,以 TGC 为基础治疗 72 h 后补救性使用 PMB 组与 TGC 组相比,结局差异不明显,这可能与 PMB 的延迟使用有关。2021 年 Lu 等<sup>[33]</sup>回顾性分析了 191 例 PMB 治疗的 CRO 感染患者,发现与临床无效组相比,临床有效组的中位总累积剂量更高(1 100 mg VS 800 mg,中位治疗时间更长(11 d VS 8 d)。Tang 等<sup>[30]</sup>最新的关于 PMB 药物代谢动力学研究推荐使用 75 mg q12h 和 100 mg q12h 的日剂量治疗 CRO 肺部感染。既往研究<sup>[34]</sup>发现 TGC 高剂量给药方案在呼吸机相关肺炎中比常规剂量给药方案拥有更高的临床治愈率。本研究发现在肺部 CRO 感染中,与高剂量 TGC 治疗方案相比, PMB 治疗方案依然具有更好的临床效果。

此外, APACHE II 评分是重症医学科常用的评估患者病情严重程度、预测病死率的评分系统,可以对患者的病情做出定量的评价,分值越高,表示病情越重,预后越差,病死率越高<sup>[35]</sup>。既往研究<sup>[36-38]</sup>报道 APACHE II 评分  $\geq 15$  分是影响肺部感染预后的危险因素。在该研究队列中, PMB 组患者的 APACHE II 评分高于 TGC 组,提示 PMB 组患者的病情较 TGC 组更重,这可能会导致 PMB 组的临床疗效被低估。

该研究存在一些局限性。第一,该研究系回顾性研究,存在偏倚及混杂因素。ICU 患者病情更加严重、复杂多样,往往存在多部位感染及多种病原体感染,医生诊疗经验、患者特征(基础疾病、疾病严重程度及经济水平等)都有可能影响抗菌药物方案的制定及患者预后。虽然本研究使用分层分析、回归模型等进行调整,但依然可能对结果造成影响。需要更多的数据和进一步的研究来验证研究结果是否具有可推广性。第二,该研究未进行联合药敏试验指导抗菌药物的联合应用。不同的联合用药方案可能对患者预后存在影响。第三,由于该研究为回顾性,无法获得完整的 TGC 与 PMB 的血药浓度数据进行分析。第四,重症患者多为平车入室,缺失体重信息,无法进行精确的体重剂量计算。

在 ICU 肺部 CRO 感染患者治疗中,与以高剂量 TGC 为基础联用其他抗菌药物的治疗方案相

比,以 PMB 为基础联用其他抗菌药物的治疗方案对临床疗效具有显著的保护作用。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## [参 考 文 献]

- [1] 中华预防医学会医院感染控制分会, 中华医学会感染病学分会, 中国医院协会医院感染管理专业委员会, 等. 中国碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)感染预防与控制技术指引[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13): 2075-2080. Hospital Infection Control Branch of the Chinese Preventive Medicine Association, Infectious Diseases Branch of the Chinese Medical Association, Hospital Infection Management Professional Committee of China Hospital Association, et al. Technical guidelines for prevention and control of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infection in China[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019, 29(13): 2075-2080.
- [2] Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria[J]. Clin Infect Dis, 2019, 69(Suppl 7): S521-S528.
- [3] Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. Global threat of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 823684.
- [4] Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M, et al. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(7): 1003-1022.
- [5] Nang SC, Azad MAK, Velkov T, et al. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges[J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(2): 679-728.
- [6] Rigatto MH, Falci DR, Zavascki AP. Clinical use of polymyxin B[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1145: 197-218.
- [7] 权敏, 吕晓菊. 碳青霉烯耐药菌感染的诊治进展[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(4): 193-197. Quan M, Lv XJ. Advances in diagnosis and treatment of carbapenem-resistant organism infections[J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2022, 40(4): 193-197.
- [8] Frampton JE, Curran MP. Tigecycline[J]. Drugs, 2005, 65(18): 2623-2635.
- [9] Lin QY, Tsai YL, Liu MC, et al. *Serratia marcescens* arn, a PhoP-regulated locus necessary for polymyxin B resistance[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(9): 5181-5190.
- [10] Mei HK, Yang TL, Wang J, et al. Efficacy and safety of tigecycline in treatment of pneumonia caused by MDR *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(12): 3423-3431.
- [11] Yang KY, Peng CK, Sheu CC, et al. Clinical effectiveness of tigecycline in combination therapy against nosocomial pneumonia caused by CR-GNB in intensive care units: a retrospective multi-centre observational study[J]. J Intensive Care, 2023,

- 11(1): 1.
- [12] 赵双平, 闫莉婷, 王池香, 等. 以多黏菌素 B 为基础联合治疗 ICU 泛耐药革兰阴性菌感染脓毒症的临床分析[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(2): 150-154.  
Zhao SP, Yan LT, Wang CX, et al. Clinical analysis of sepsis with extensively drug resistant Gram-negative bacteria in intensive care unit treated with polymyxin B-based combination therapy[J]. Chinese Critical Care Medicine, 2020, 32(2): 150-154.
- [13] Lu Q, Zhu HH, Li GH, et al. A comparative study of the microbiological efficacy of polymyxin B on different carbapenem-resistant Gram-negative bacteria infections [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 620885.
- [14] Qiao LY, Zuo W, Yang Y, et al. Clinical outcomes and safety of intravenous polymyxin B-based treatment in critically ill patients with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial pneumonia[J]. Int J Antimicrob Agents, 2023, 62(2): 106880.
- [15] Chang K, Wang HB, Zhao JP, et al. Polymyxin B/tigecycline combination vs. polymyxin B or tigecycline alone for the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* or carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 772372.
- [16] Kim WY, Moon JY, Huh JW, et al. Comparable efficacy of tigecycline versus colistin therapy for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150642.
- [17] Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine)[J]. Clin Microbiol Infect, 2022, 28(4): 521-547.
- [18] 《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.  
Writing Group for Guidance for Clinical Trials of Anti-bacterial Drugs. Guidance for clinical trials of anti-bacterial drugs[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2014, 30(9): 844-856.
- [19] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61-e111.
- [20] Paul M, Daikos GL, Durante-Mangoni E, et al. Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(4): 391-400.
- [21] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521-530.  
Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021[J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(5): 521-530.
- [22] 陈怡丽, 刘平娟, 余广超, 等. 头孢他啶/阿维巴坦、多黏菌素 B 和替加环素对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抗菌活性分析[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(11): 1281-1287.  
Chen YL, Liu PJ, Yu GC, et al. *In vitro* antibacterial activity of ceftazidime/avibatan, polymyxin B and tigecycline against carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2023, 48(11): 1281-1287.
- [23] 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.
- [24] 赵宏寰, 唐外姣, 杨远霞, 等. 替加环素用于连续肾脏替代治疗的重症感染患者的药动/药效学分析[J]. 中南药学, 2019, 17(5): 770-774.  
Zhao HH, Tang WJ, Yang YX, et al. Pk/PD of tigecycline for severely infected patients with continuous renal replacement therapy[J]. Central South Pharmacy, 2019, 17(5): 770-774.
- [25] 何清, 叶华, 钟贵芳, 等. 替加环素治疗严重腹腔感染的疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2014(9): 2158-2160.  
He Q, Ye H, Zhong GF, et al. Clinical efficacy of tigecycline for treatment of severe abdominal infections[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2014(9): 2158-2160.
- [26] 贾雪冬, 乔政维, 李玉芳, 等. 大剂量替加环素治疗耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌肺炎(CRKP)的疗效和安全性[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2020, 41(1): 64-67.  
Jia XD, Qiao ZW, Li YF, et al. Efficacy and safety of high-dose tigecycline for the treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) infection[J]. World Notes on Antibiotics, 2020, 41(1): 64-67.
- [27] Ni WT, Han YL, Liu J, et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections: a systematic review and Meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(11): e3126.
- [28] 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.
- [29] Shen LS, Lian C, Zhu BQ, et al. Bloodstream infections due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a single-center retrospective study on risk factors and therapy options[J].

Microb Drug Resist, 2021, 27(2): 227-233.

- [30] Tang TT, Li Y, Xu P, et al. Optimization of polymyxin B regimens for the treatment of carbapenem-resistant organism nosocomial pneumonia: a real-world prospective study[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 164.
- [31] Andrianopoulos I, Kazakos N, Lagos N, et al. Co-administration of high-dose nebulized colistin for *Acinetobacter baumannii* bacteremic ventilator-associated pneumonia: impact on outcomes[J]. Antibiotics (Basel), 2024, 13(2): 169.
- [32] 孙武铭, 周华, 沈丽莎, 等. 碳青霉烯类抗生素耐药肺炎克雷伯菌血流感染不同抗感染治疗方案的疗效与安全性[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(8): 566-571.
- Sun WM, Zhou H, Shen LS, et al. The efficacy and safety of different antimicrobial regimens in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2019, 58(8): 566-571.
- [33] Lu Q, Li GH, Qu Q, et al. Clinical efficacy of polymyxin B in patients infected with carbapenem-resistant organisms[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1979-1988.
- [34] De Pascale G, Montini L, Pennisi M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multi-drug-resistant bacteria[J]. Crit Care, 2014, 18(3): R90.
- [35] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818-829.
- [36] 张晨露, 肖永红. 医院获得性肺炎预后及鲍氏不动杆菌感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(14): 3154-3157.
- Zhang CL, Xiao YH. Prognosis of hospital-acquired pneumonia and risk factors for *Acinetobacter baumannii* infections[J].

Chinese Journal of Nosocomiology, 2017, 27(14): 3154-3157.

- [37] 俞淙轶, 龙贻文. 血清 sTREM-1、PCT 水平及 APACHE II、MODS 评分与老年重症肺炎伴呼吸衰竭患者预后的相关性分析[J]. 医学临床研究, 2022, 39(6): 877-880, 884.
- Yu CY, Long YW. Correlation between serum levels of sTREM-1, PCT, APACHE II, MODS and prognosis of elderly patients with severe pneumonia and respiratory failure[J]. Journal of Clinical Research, 2022, 39(6): 877-880, 884.
- [38] 莫红平, 丘宇茹, 肖秀红, 等. ICU 气管插管患者呼吸机相关性肺炎危险因素及护理对策[J]. 国际护理学杂志, 2013, 32(3): 552-554.
- Mo HP, Qiu YR, Xiao XH, et al. Risk factors and nursing strategies for ventilator-associated pneumonia in ICU endotracheal intubation patients[J]. International Journal of Nursing, 2013, 32(3): 552-554.

(本文编辑: 翟若南)

**本文引用格式:**张步瑶, 侯琴兰, 尹敏慧, 等. 高剂量替加环素与多黏菌素 B 治疗肺部耐碳青霉烯类革兰阴性杆菌感染的疗效比较[J]. 中国感染控制杂志, 2025, 24(1): 15-22. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256651.

**Cite this article as:** ZHANG Buyao, HOU Qinlan, YIN Minhui, et al. Comparison of efficacy of high dose tigecycline and polymyxin B in the treatment of pulmonary infection due to carbapenem-resistant organism[J]. Chin J Infect Control, 2025, 24(1): 15-22. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20256651.