

硫酸黏菌素与头孢他啶-阿维巴坦治疗碳青霉烯耐药的肠杆菌及铜绿假单胞菌感染的疗效比较

康奕欣^{1,2}, 姚雪鑫³, 戈艳蕾³, 崔俊昌^{1,2}

¹解放军总医院第八医学中心呼吸与危重症医学部, 北京 100853; ²南开大学医学院, 天津 300074;

³华北理工大学附属医院呼吸内科, 河北唐山 063099

摘要:背景 耐碳青霉烯肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)和耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)感染近年来在我国比较广泛, 为临床工作带来了严峻挑战。硫酸黏菌素和头孢他啶-阿维巴坦被认为是治疗CRE和CRPA的最后手段。目的 比较硫酸黏菌素与头孢他啶-阿维巴坦治疗CRE及CRPA感染的疗效。方法 收集应用硫酸黏菌素或头孢他啶-阿维巴坦治疗CRE或CRPA感染患者的基线数据, 以及抗感染治疗后的结局指标和不良反应发生情况。结果 共纳入82例患者, 其中硫酸黏菌素组42例, 中位年龄83(IQR:62.8~91.0)岁, 男性31例; 头孢他啶-阿维巴坦组40例, 中位年龄80.5(IQR:56.5~91.8)岁, 男性29例。硫酸黏菌素组与头孢他啶-阿维巴坦组的基线数据差异无统计学意义。在结局指标方面, 硫酸黏菌素组的临床治愈率及7 d生存率与头孢他啶-阿维巴坦组比较, 分别为50% vs 40%($P>0.05$)和71.4% vs 62.5%($P>0.05$)。在不良反应方面, 两组肾损伤发生率差异无统计学意义。结论 硫酸黏菌素治疗CRE或CRPA感染的效果与头孢他啶-阿维巴坦基本相符。在临床应用中, 可以根据药物的可及性, 选择具体的药物进行抗感染治疗。

关键词:头孢他啶-阿维巴坦; 硫酸黏菌素; 耐碳青霉烯肠杆菌; 耐碳青霉烯铜绿假单胞菌

中图分类号:R446.5

文献标志码:A

文章编号:2095-5227(2025)03-0287-04

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2025.24082603

引用本文: 康奕欣, 姚雪鑫, 戈艳蕾, 等. 硫酸黏菌素与头孢他啶-阿维巴坦治疗碳青霉烯耐药的肠杆菌及铜绿假单胞菌感染的疗效比较 [J]. 解放军医学院学报, 2025, 46 (3): 287-290.

Comparison of effect between colistin sulfate and ceftazidime-avibactam for treating infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*

KANG Yixin^{1,2}, YAO Xuexin³, GE Yanlei³, CUI Junchang^{1,2}

¹Senior Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300074, China; ³Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan 063099, Hebei Province, China

Corresponding author: CUI Junchang. Email: cuijunchang@163.com

Abstract: Background Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) infections have been widely spreading in our country in recent years, posing a great challenge to clinical work. Colistin sulfate and ceftazidime-avibactam are the last resort for treating CRE and CRPA. **Objective** To compare the effect of colistin sulfate and ceftazidime-avibactam for treating CRE and CRPA infections. **Methods** Basic information of patients with CRE or CRPA infections treated with colistin sulfate or ceftazidime-avibactam and outcomes after anti-infective treatment were collected, respectively. **Results** A total of 82 patients were included in this study, with 42 cases in the colistin sulfate group and 40 cases in the ceftazidime-avibactam group. The median age in the colistin sulfate group was 83.0 (62.8-91.0) years, and 31 cases were male. In the ceftazidime-avibactam group, the median age was 80.5 (56.5-91.8) years, with 29 males. There was no statistical difference in the basic information between the colistin sulfate group and the ceftazidime-avibactam group. Regarding outcomes, compared with the ceftazidime-avibactam group, the clinical cure rate and 7-day survival rate in the colistin sulfate group were 50% vs 40%, and 71.4% vs 62.5%, without significant difference ($P>0.05$, respectively). Concerning adverse effects, no statistically significant difference was observed in the incidence of renal injury between the two groups. **Conclusion** The effectiveness of colistin sulfate in treating CRE or CRPA infections is similar to ceftazidime-avibactam, with no significant differences. In clinical practice, specific drugs can be selected for anti-infective treatment based on drug availability.

Keywords: ceftazidime-avibactam; colistin sulfate; carbapenem-resistant Enterobacteriaceae; carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

收稿日期: 2024-08-26

第一作者: 康奕欣, 在读博士. Email: kangyixin97@163.com

通信作者: 崔俊昌, 博士, 主任医师, 博士生导师. Email: cuijunchang@163.com

Cited as: Kang YX, Yao XX, Ge YL, et al. Comparison of effect between colistin sulfate and ceftazidime-avibactam for treating infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(3): 287-290.

耐碳青霉烯肠杆菌(carbapenem-resistant Enterobacteriaceae, CRE)和耐碳青霉烯铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)目前在我国广泛流行。2022年中国细菌耐药监测网结果显示,在收集到的27 257株铜绿假单胞菌中,有22.4%的铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物耐药。同时,在我国临床收集到的10 357株肠杆菌属细菌中,对亚胺培南和美罗培南的耐药率均为9.7%^[1]。细菌耐药会导致临床治愈率降低、住院时间延长、医疗费用上涨等现象,给抗感染治疗带来了严峻挑战^[2-6]。

硫酸黏菌素是一种多肽类抗生素,与其他类型黏菌素比较,其不良反应少,是治疗革兰阴性耐药菌感染的最后一道防线^[7]。其主要作用于细胞膜,使细胞内重要物质外泄,从而导致细胞死亡,可用于治疗对其敏感的耐多药菌或泛耐药菌感染,包括耐多药或泛耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌及肺炎克雷伯菌所致的感染。头孢他啶-阿维巴坦是一种新型的 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂,于2015年经美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,其抗菌谱广泛,主要被用来治疗尿路感染和复杂性腹腔内感染^[8]。近年来,硫酸黏菌素和头孢他啶-阿维巴坦均被视为治疗CRE和CRPA感染的有效手段^[9-10]。但由于上述两种药物价格昂贵,目前关于硫酸黏菌素与头孢他啶-阿维巴坦治疗CRE和CRPA感染的疗效比较研究较少。

本研究回顾性选取于解放军总医院第一医学中心住院治疗的使用硫酸黏菌素和头孢他啶-阿维巴坦治疗CRE和CRPA感染的病例资料,比较两种治疗方案疗效,为后续临床CRE和CRPA抗感染治疗选择提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年12月1日—2023年5月31日于解放军总医院第一医学中心住院治疗CRE和CRPA感染患者进行回顾性分析。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)用药前最近一次微生物培养结果含CRE或CRPA(混合感染难以避免,主要致病菌为CRE或CRPA);(3)接受硫酸黏菌素或头孢他啶-阿维巴坦抗感染治疗 ≥ 72 h,且治疗剂量为标准剂量,分别

为头孢他啶-阿维巴坦(2.5 g, 8 h/次)或硫酸黏菌素(50 WU, 12 h/次);(4)由临床医师根据患者的症状、体征、实验室检查确定为感染病例。排除标准:(1)头孢他啶-阿维巴坦及硫酸黏菌素联合治疗或序贯治疗;(2)CRE或CRPA定植。此外,若患者多次感染CRE或CRPA,则只纳入第1次感染。本研究经解放军总医院医学伦理委员会批准(批号:309202312011130),研究参与者均知情同意。

1.2 研究分组与测量指标

根据患者接受硫酸黏菌素或头孢他啶-阿维巴坦抗感染治疗分为两组。收集所有纳入患者的基线数据,包括性别、年龄、感染类型、是否为医院获得性感染、是否休克、30 d内血液净化史、吸烟史、1年内入住ICU史、1年内应用机械通气史、既往疾病史(心血管系统疾病、呼吸系统疾病、糖尿病、风湿免疫疾病、免疫抑制状态、消化系统疾病、泌尿系统疾病)。记录患者的住院时长、使用头孢他啶-阿维巴坦或硫酸黏菌素的时长,以及使用头孢他啶-阿维巴坦或硫酸黏菌素后的白细胞、C-反应蛋白、降钙素原以及体温的水平。

主要结局指标为临床治愈,其定义为患者体温正常3 d,相关感染症状缓解,微生物学检验提示CRE或CRPA被清除,且30 d内无复发或死亡。次要结局指标为7 d生存率,指在进行抗感染治疗后,患者7 d内的生存情况^[11-12]。主要不良反应指标为肾毒性,定义为:(1)血肌酐绝对值连续2次相比用药前基线水平增加 ≥ 0.5 mg/dL或增长率 $\geq 50\%$,或连续2 d计算出的内生肌酐清除率相比其基线值降低 $\geq 25\%$;(2)排除其他原因引起的肾损伤。

1.3 细菌鉴定及药物敏感性实验

所有分离出的细菌均经过VITEK[®] 2系统(bioMérieux)鉴定为肠杆菌或铜绿假单胞菌。并应用纸片法测定碳青霉烯类药物对菌株的最小抑菌浓度,根据CLSI 2021对实验结果进行判读,以确定收集到的菌株为CRE或CRPA。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0进行统计学分析。计量资料采用Shapiro-Wilk正态性检验,服从正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布者以 $M(IQR)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较

采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线特征比较

共 82 例患者纳入本研究, 72 例(87.8%)感染 CRE, 其余 10 例(12.2%)感染 CRPA。42 例接受头孢他啶-阿维巴坦标准化抗感染治疗, 其余 40 例接受硫酸黏菌素治疗(表 1)。硫酸黏菌素组中位年龄 83 岁, 男性 31 例; 头孢他啶-阿维巴坦组中位年龄 80.5 岁, 男性 29 例。超过 2/3 的患者(69.5%)肺部感染了 CRE 或 CRPA。血流感染和腹腔感染均为 10 例(12.2%)。超过 50% 的患者(52.4%)同时患有心血管疾病。两组年龄、性别、感染类型等无统计学差异。见表 1。

2.2 疗效评估

硫酸黏菌素组临床治愈率(50% vs 40%)与 7 d 生存率(71.4% vs 62.5%)略高于头孢他啶-阿维巴坦组, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 不良反应比较

硫酸黏菌素组与头孢他啶-阿维巴坦组的肾毒性发生率分别为 2.38% 和 0, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。出现肾毒性不良反应的患者, 在使用硫酸黏菌素进行抗感染治疗后肌酐水平较用药前提高 268.8 $\mu\text{g/L}$ 。停药并给予相关对症支持治疗后, 患者肌酐水平有所下降。

3 讨论

近几十年来, CRE 的出现和传播已成为一个值得重点关注的公共卫生问题^[13-14]。肠杆菌科细菌是常见的病原体, 也是不同类型的社区和医院感染的常见原因, 因此肠杆菌科细菌的耐药对抗生素的使用和患者抗感染治疗的效果具有较大影响。由于可用的抗菌药物有限, CRE 感染的治疗十分具有挑战性^[15]。铜绿假单胞菌具有极强的在人体内传播抗菌药物耐药性的能力和卓越的筛选能力^[16-17]。此外, 大量临床研究报道了“高风险”耐药铜绿假单胞菌克隆株目前在世界范围内的广泛传播, 如 ST235、ST357、ST244、ST463 型铜绿假单胞菌^[18-23]。这些高风险菌株的传播给全球公共卫生带来了巨大的威胁和挑战。

硫酸黏菌素是一种抑菌谱广泛的多黏菌素的硫酸盐, 其进入细胞质后, 可以影响核质与核糖体的功能。头孢他啶是一种广谱的三代头孢类药物, 阿维巴坦是一种抑酶谱广泛的 β -内酰胺酶抑

表 1 硫酸黏菌素组与头孢他啶-阿维巴坦组患者的基线数据比较

Tab. 1 Comparison of baseline data between the colistin sulfate group and the ceftazidime-avibactam group

基础指标	硫酸黏菌素组 (n=42)	头孢他啶-阿维 巴坦组(n=40)	χ^2/t 值	P值
男性/(例, %)	31(73.8)	29(72.5)	0.018	0.894
年龄/岁, $M(IQR)$	83.0 (62.8 ~ 91.0)	80.5 (56.5 ~ 91.8)	0.946	0.714
感染类型/(例, %)			9.648	0.086
肺炎	30(71.4)	27(67.5)		
菌血症	2(4.8)	8(20)		
泌尿系感染	2(4.8)	1(2.5)		
腹腔感染	8(19.2)	2(5)		
脓毒症	0(0)	1(2.5)		
皮肤软组织感染	0(0)	1(2.5)		
医院获得性感染	19(54.7)	24(60.0)	1.790	0.181
30天内血液净化史/(例, %)	9(21.4)	7(17.5)	0.201	0.654
吸烟史/(例, %)	14(33.3)	11(27.5)	0.329	0.566
1年内入住ICU史/(例, %)	3(7.1)	5(12.5)	0.668	0.414
1年内应用机械通气史/(例, %)	7(16.7)	5(12.5)	0.285	0.594
既往疾病史/(例, %)				
心血管系统疾病	20(47.6)	23(57.5)	0.802	0.370
呼吸系统疾病	12(28.8)	14(35)	0.319	0.532
糖尿病	15(35.7)	13(32.5)	0.094	0.759
风湿免疫疾病	2(4.8)	1(2.5)	0.297	0.586
免疫抑制状态	1(2.4)	5(12.5)	3.093	0.079
消化系统疾病	19(45.2)	10(25)	3.671	0.055
泌尿系统疾病	17(40.5)	14(35)	0.261	0.609
细菌类型/(例, %)			0.007	0.934
CRE	37(88.1)	35(87.5)		
CRPA	5(11.9)	5(12.5)		
是否休克	8(19.2)	14(35)	2.902	0.088

制剂^[8]。为了帮助临床医师了解硫酸黏菌素与头孢他啶-阿维巴坦治疗 CRE 或 CRPA 感染的疗效差异, 从而对重症感染患者施以恰当的个体化治疗, 有必要对现有临床数据进行回顾。

本研究对硫酸黏菌素与头孢他啶-阿维巴坦对 CRE 和 CRPA 的疗效进行了比较, 发现两组患者疗效指标的差异无统计学意义, 但硫酸黏菌素组的临床治愈率和 7 d 生存率略高于头孢他啶-阿维巴坦组。郭晓芳等^[24]对头孢他啶-阿维巴坦与多黏菌素 B 治疗广泛耐药肺炎克雷伯菌(XDR-KP)感染的疗效进行了一项临床回顾性研究, 结果发现头孢他啶-阿维巴坦及多黏菌素 B 治疗 XDR-KP 感染均具

表 2 硫酸黏菌素组与头孢他啶-阿维巴坦组患者的用药情况、疗效及肾毒性比较

Tab. 2 Comparison of medication, efficacy, and nephrotoxicity between the colistin sulfate group and the ceftazidime-avibactam group

指标	硫酸黏菌素组(n=42)	头孢他啶-阿维巴坦组(n=40)	χ^2/t 值	P值
用药时长/[d, <i>M(IQR)</i>]	8.0 (5.0 ~ 2.3)	9.0 (6.0 ~ 14.0)	0.925	0.196
住院时长/[d, <i>M(IQR)</i>]	52.0 (29.0 ~ 70.0)	46.5 (25.0 ~ 69.5)	0.310	0.559
用药后/ <i>M(IQR)</i>				
白细胞($\times 10^9/L$)	7.50 (5.46 ~ 13.67)	8.57 (5.10 ~ 17.03)	0.387	0.908
降钙素原(ng/mL)	3.29 (1.18 ~ 3.29)	3.29 (1.22 ~ 3.29)	0.269	0.815
C-反应蛋白(mg/L)	4.30 (1.19 ~ 9.39)	4.30 (0.50 ~ 8.85)	0.656	0.547
体温[$^{\circ}C$, <i>M(IQR)</i>]	36.8 (36.5 ~ 37.0)	36.7 (36.3 ~ 37.0)	0.380	0.512
临床治愈(例, %)	21(50.0)	16(40.0)	0.827	0.363
CRE	18	14	0.545	0.460
CRPA	3	2	0.400	0.527
7 d 生存(例, %)	30(71.4)	25(62.5)	0.740	0.390
CRE	26	23	0.172	0.679
CRPA	4	2	1.667	0.197
肾损害(例, %)	1(2.38)	0(0)	0.201	0.512

有良好效果。郭晓芳等^[24]的研究还表明,与多黏菌素 B 相比,头孢他啶-阿维巴坦对于 XDR-KP 的清除率更高,药物不良反应更少。在结局指标方面,两组差异无统计学意义。我们团队收集到的临床回顾性数据提示硫酸黏菌素组的临床治愈率略高于头孢他啶-阿维巴坦组。后续的研究中仍需大样本的临床数据或进行大样本的随机对照试验,以比较两种药物抗感染治疗疗效的差异。此外,一些体外研究表明,多黏菌素 B 与硫酸黏菌素虽同属多肽类抗生素,但其疗效及不良反应仍存在一定差异,这也可能是本文与郭晓芳等^[24]研究结果存在差异的原因。

当在临床工作中遇到重症感染的患者时,我们会首先采取广谱抗生素进行经验性治疗,并立即对可疑感染部位进行微生物学检验,根据药物敏感性结果及时调整抗感染治疗方案。当患者微生物学培养回报为 CRE 时,临床医师常首先采用头孢他啶-阿维巴坦进行抗感染治疗。而当头孢他啶-阿维巴坦疗效不佳时,我科临床医师往往会采

取硫酸黏菌素进行挽救治疗。因此,对于头孢他啶-阿维巴坦和硫酸黏菌素在临床的具体应用,还需根据患者个体情况给予针对性个体化治疗。

本研究不足之处:作为一项临床回顾性研究,存在选择偏倚,且样本量较小,特别是 CRPA 组。因此,在后续研究中,可增加样本量进一步比较两种抗菌药物治疗 CRE 或 CRPA 感染的疗效。

综上,本文对解放军总医院第一医学中心 82 例使用头孢他啶-阿维巴坦或硫酸黏菌素治疗 CRE 或 CRPA 感染的住院患者的基线数据及抗感染治疗后疗效指标进行了回顾性研究。结果发现,头孢他啶-阿维巴坦和硫酸黏菌素治疗 CRE 或 CRPA 感染的效果均较好。当患者对头孢他啶-阿维巴坦或硫酸黏菌素过敏或发生其他不良反应时,可以选用另外一种药物用于抗感染治疗。

作者贡献 康奕欣:数据收集,文章撰写,统计分析;姚雪鑫:数据收集;戈艳蕾:指导;崔俊昌:指导,审核。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取,Email: cuijunchang@163.com。

参考文献

- Han RR, Shi QY, 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.
- Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2019, 32 (4): e00031-19.
- Sy CL, Chen PY, Cheng CW, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2022, 55 (3): 359-386.
- Flannery DD, Chiotos K, Gerber JS, et al. Neonatal multidrug-resistant gram-negative infection: epidemiology, mechanisms of resistance, and management [J]. *Pediatr Res*, 2022, 91 (2): 380-391.
- Kedišaleš M, Phumuzile D, Angela D, et al. Epidemiology, risk factors, and clinical outcomes of carbapenem-resistant Enterobacteriales in Africa: a systematic review [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2023, 35: 297-306.
- WHO bacterial priority pathogens list, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance [J/OL]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
- Aslan AT, Akova M. The role of colistin in the era of new β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11 (2): 277.

(下转封三)