



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

多黏菌素B对脓毒症合并泛耐药革兰阴性菌感染患者的疗效

贺黄裕, 吴雪飞, 居旻杰, 刘以梅, 顾准咏, 刘雯珺, 苏迎, 罗哲

引用本文:

贺黄裕, 吴雪飞, 居杰, 等. 多黏菌素B对脓毒症合并泛耐药革兰阴性菌感染患者的疗效[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2): 241-247.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202232>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

血小板相对变化度与脓症患者病情严重程度及预后的关系

Relationship between the relative variability of blood platelet count and the severity and prognosis of sepsis
中国临床医学. 2017, 24(2): 286-289 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160978>

西藏超高海拔地区外科住院患者疾病特征分析

Characteristics analysis of surgical inpatient diseases in the ultra-high altitude area of Tibet
中国临床医学. 2020, 27(2): 285-288 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192185>

宏基因二代测序技术对脊柱感染病原学诊断的价值

Etiological diagnostic value of metagenomic next-generation sequencing in spinal infection
中国临床医学. 2020, 27(4): 567-571 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200987>

老年中重度牙周炎伴2型糖尿病患者牙周基础治疗的作用分析

Effect of periodontal basic treatment in elderly patients with moderate to severe periodontitis and type 2 diabetes
中国临床医学. 2020, 27(6): 992-997 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200517>

腹膜透析患者低肌肉组织指数相关影响因素分析

Risk factors of low lean tissue index in peritoneal dialysis patients
中国临床医学. 2021, 28(2): 267-272 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20201510>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20202232

多黏菌素 B 对脓毒症合并泛耐药革兰阴性菌感染患者的疗效

贺黄裕, 吴雪飞, 居旻杰, 刘以梅, 顾准咏, 刘雯璐, 苏迎, 罗哲*

复旦大学附属中山医院重症医学科, 上海 200032

引用本文 贺黄裕, 吴雪飞, 居旻杰, 等. 多黏菌素 B 对脓毒症合并泛耐药革兰阴性菌感染患者的疗效[J]. 中国临床医学, 2021, 28(2): 241-247. HE H Y, WU X F, JU M J, et al. Efficacy of polymyxin B in septic patients infected with extensively drug-resistant Gram-negative bacteria[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(2): 241-247.

[摘要] **目的:** 评估脓毒症合并感染泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)革兰阴性菌的患者使用多黏菌素 B 的疗效。**方法:** 回顾性收集 2018 年 8 月至 2019 年 7 月重症监护室(ICU)收治的 30 例以多黏菌素 B 为基础联合抗感染治疗合并 XDR 脓毒症的数据。记录患者临床特征, 细菌感染的部位、种类, 使用多黏菌素 B 的剂量、持续时间, 多黏菌素 B 启动早晚(泛耐药菌培养阳性 48 h 以内或 48 h 以后使用多黏菌素 B)。主要结局为患者在 ICU 中死亡。**结果:** 共纳入 30 例患者, 其中男性 24 例, 平均年龄为(66.7±18.9)岁, 均为多黏菌素 B 与广谱抗生素静脉联合用药。感染 XDR 革兰阴性菌患者包括感染肺炎克雷伯菌 11 例、感染鲍曼不动杆菌 11 例、感染铜绿假单胞菌 3 例, 感染 2 种以上耐药菌 5 例。感染部位分别为血流(13 例)、肺部(14 例)和导管(3 例)。14 例(46.6%)患者 48 h 内启用多黏菌素 B, 使用多黏菌素 B 的中位时间为 8 d, 中位累计剂量为 1 115.0 mg。血流感染的细菌转阴率(76.9%)明显高于肺部感染(7.1%)和导管感染(66.7%, $P=0.001$)。ICU 患者死亡率为 60.0%(18/30)。多因素分析提示, 序贯器官衰竭(SOFA)评分($OR=1.434, 95\% CI 1.017\sim 2.022, P=0.040$)和晚于 48 h 启用多黏菌素 B ($OR=12.950, 95\% CI 1.487\sim 112.770, P=0.020$)与 ICU 死亡密切相关。使用多黏菌素 B 前 36.7% 的患者存在慢性肾功能不全; 使用多黏菌素 B 后, 急性肾损伤(AKI)患者增至 70.0%($\chi^2=4.27, P=0.039$)。**结论:** 对于合并感染 XDR 革兰阴性菌的脓毒症患者, 晚启用多黏菌素 B 与不良预后相关; 使用多黏菌素 B 后, 需密切关注药物相关 AKI。

[关键词] 多黏菌素 B; 脓毒症; 泛耐药; 革兰阴性菌

[中图分类号] R 631⁺.2 **[文献标志码]** A

Efficacy of polymyxin B in septic patients infected with extensively drug-resistant Gram-negative bacteria

HE Hong-yu, WU Xue-fei, JU Min-jie, LIU Yi-mei, GU Zhun-yong, LIU Wen-jun, SU Ying, LUO Zhe*

Department of Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy and safety of polymyxin B in septic patients infected with extensively drug-resistant (XDR) Gram-negative bacteria. **Methods:** Retrospective data were collected in 30 septic patients with XDR Gram-negative bacterial infection treated with polymyxin B in the intensive care unit from August 2018 to July 2019. Patients' clinical characteristics, bacterial location and type, the total dose and duration of polymyxin B, early or delayed administration of polymyxin B (within or after 48 hours on XDR bacterial were observed) were recorded. The primary endpoint was ICU mortality. **Results:** Of the 30 septic patients, 24 (80%) were male, with a mean age of (66.7±18.9) years. All patients received polymyxin B treatment. 11 patients infected with *Klebsiella pneumoniae*, 11 patients infected with *Acinetobacter baumannii*, 3 patients infected with *Pseudomonas aeruginosa*, and 5 patients infected with mixed resistant bacteria. The infection sites were bloodstream (13 cases), pulmonary (14 cases), and catheter (3 cases). The median duration of polymyxin B was 8 days, the median cumulative dose was 1 115.0 mg. 14 patients (46.6%) initiated polymyxin B within 48 hours. After the treatment of polymyxin B, the clearance rate (76.9%) of microorganisms in bloodstream was significantly higher than that in pulmonary (7.1%) and catheter (66.7%; $P=0.001$). ICU mortality rate was 60.0% (18/30). Multivariate analyses showed that sequential organ failure assessment (SOFA) score ($OR=1.434, 95\% CI 1.017\sim 2.022, P=0.040$) and delayed initiation of polymyxin B ($OR=12.950, 95\% CI 1.487\sim 112.770, P=0.020$) were closely related to ICU

[收稿日期] 2020-10-26 **[接受日期]** 2020-11-30

[基金项目] 上海市促进市级医院临床技能与临床创新三年行动计划(2020-2022 年)临床研究青年项目(SHDC2020CR4067), 复旦大学附属中山医院青年基金(2019ZSQN12). Supported by Clinical Research Youth Project of Promoting Clinical Skills and Innovation in Municipal Hospitals in Shanghai (2020-2022, SHDC2020CR4067) and Youth Fund of Zhongshan Hospital, Fudan University (2019ZSQN12).

[作者简介] 贺黄裕, 博士, 主治医师. E-mail: he.hongyu@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: luo.zhe@zs-hospital.sh.cn

death. Moreover, 36.7% of patients with polymyxin B had chronic renal insufficiency, and after treatment of polymyxin B, the proportion of acute kidney injury (AKI) increased to 70.0% ($\chi^2=4.27, P=0.039$). **Conclusions:** Delayed use of polymyxin B-based combination therapy is associated with poor prognosis of septic patients with XDR Gram-negative bacteria. Nephrotoxicity prevalence should be closely monitored in patients treated with polymyxin B.

[Key Words] polymyxin B; sepsis; extensively drug-resistant; Gram-negative bacteria

脓毒症死亡率为10%~52%^[1-2]。及时使用正确的抗生素可降低脓毒症患者的死亡率^[3]。重症监护室(ICU)中的脓症患者一方面更易暴露于耐药菌,另一方面由于初始经验性抗生素的选择多为广谱或2种抗生素联合使用^[4],耐药菌感染风险会进一步增加。2018年中国细菌耐药监测网(CHINET)监测结果显示,住院患者感染菌株87%为革兰阴性菌,44%为肠杆菌科细菌,24.3%为不发酵糖革兰阴性杆菌。革兰阴性杆菌的耐药菌占比逐年上升,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯酶类耐药率为32.1%~45.5%,铜绿假单胞菌和不动杆菌属对亚胺培南的耐药率为30.7%和73.2%^[5]。与敏感菌相比,感染耐药菌患者由于缺乏有效的抗感染治疗方案,死亡率升高^[6-7]。碳青霉烯酶类耐药菌对多数临床常用抗生素高度耐药,多数为仅对替加环素和多黏菌素敏感的泛耐药菌株。多黏菌素B是杀菌药物,与革兰阴性菌细胞外膜的脂多糖和磷脂结合,破坏细胞外膜,使细胞死亡。多黏菌素B的抗菌谱窄,主要用于治疗耐药菌引起的感染^[8]。多黏菌素B可降低泛耐药革兰阴性菌感染患者的死亡率^[9],但对于多黏菌素B对脓毒症合并泛耐药革兰阴性菌感染患者的疗效尚不清楚。因此,本研究回顾性分析脓毒症合并泛耐药的革兰阴性菌感染后使用多黏菌素B的临床效果,并分析其不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2018年8月至2019年7月诊断为脓毒症或者脓毒症休克合并感染泛耐药菌ICU患者的资料。感染泛耐药菌定义为细菌对大多常用抗生素耐药,仅对多黏菌素和替加环素敏感^[10]。

1.2 入选标准 (1)年龄 ≥ 18 岁;(2)微生物培养证实为泛耐药革兰阴性菌感染;(3)体外药敏试验提示多黏菌素最低抑菌浓度(MIC) $\leq 2 \mu\text{g/mL}$;(4)患者通过静脉至少使用了2剂多黏菌素B。

1.3 排除标准 (1)妊娠或哺乳女性;(2)病情危重,预期生存时间小于48 h或拒绝心肺复苏(DNR)患者。

1.4 临床处理 确认为感染泛耐药菌的危重症患

者,接受多黏菌素B的每日剂量为1.5~2.5 mg/kg,肾功能不全的患者调整剂量,并根据药敏结果联合使用另一类广谱抗生素。定期随访复查患者的感染指标及脏器功能,进行血、尿、痰、引流液微生物培养。

1.5 观察指标 收集患者的性别、年龄、原发疾病、免疫抑制状态、应用多黏菌素B前急性生理慢性健康状况(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分,白细胞计数、降钙素原(PCT)和肌酐水平,是否接受肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)。同时,记录细菌感染的部位、种类,使用多黏菌素B的剂量、持续时间,微生物培养阳性后开始启用多黏菌素B的时间。主要指标包括ICU患者死亡率、用药后细菌清除率,与多黏菌素B相关的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率及RRT的使用率。根据RIFLE标准,将AKI进行分期,包括风险、损伤、衰竭^[11]。微生物培养出泛耐药菌后,以48 h为界,分为早期(48 h以内)和晚期(48 h后)启用多黏菌素B。

1.6 统计学处理 采用SPSS 22.0统计软件,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;偏态分布的计量资料用中位数表示,采用非参数检验。分类资料用 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验。使用单因素logistic回归分析变量与死亡率的关系,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入模型进行多因素logistic回归分析,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 患者基线资料和微生物学特征 共纳入30例患者,机械通气26例(86.6%),脓毒症休克18例(60%),留置1种以上导管29例(96.7%)。重症肺炎导致脓毒症14例(46.7%),腹腔感染5例,胸腔或纵隔感染11例。血培养阳性13例(43.3%),痰培养阳性14例(46.6%),导管阳性3例(10%)。感染肺炎克雷伯菌患者11例,感染鲍曼不动杆菌患者11例,感染铜绿假单胞菌患者3例,感染2种耐药菌患者5例(表1)。启用多黏菌素B前,平均APACHE II评分为(19.9 $\pm$ 7.6)分,SOFA评分为(8.5 $\pm$ 4.8)分,Charlson合并症指数为3.2 $\pm$ 1.8,

PCT 和白细胞计数分别为(7.14±13.1) ng/mL、(14.3±7.94)×10⁹/L。死亡和存活患者之间的APACHE II 评分、感染源、感染部位、病原体分布、细菌转阴率和需要 RRT 的比例差异均无统计学意义。

表 1 患者的基线资料及病原体特征

变量	所有患者(<i>n</i> = 30)	死亡(<i>n</i> = 18)	存活(<i>n</i> = 12)	<i>P</i> 值
基本信息				
年龄/岁	66.7 ± 18.9	66.9 ± 22.8	66.5 ± 11.8	0.951
男/女	24/6	12/6	12/0	0.077
原发疾病 <i>n</i>				0.114
重症肺炎	14	8	6	
腹腔疾病	5	5	0	
胸腔或纵隔疾病	11	5	6	
感染部位 <i>n</i>				0.497
血	13	9	4	
肺	14	8	6	
导管	3	1	2	
临床特征				
APACHE II 评分	19.9 ± 7.6	21.2 ± 7.1	19.4 ± 7.2	0.517
SOFA 评分	8.5 ± 4.8	10.9 ± 4.1	5.7 ± 3.2	0.001
Charlson 合并症指数	3.2 ± 1.8	3.4 ± 1.7	2.9 ± 2.1	0.506
脓毒症休克 <i>n</i>	18	12	6	0.361
慢性肾功能不全 <i>n</i>	11	6	5	0.643
导管留置 <i>n</i>	29	18	11	0.213
机械通气 <i>n</i>	26	15	7	0.129
免疫抑制状态 <i>n</i>	6	4	2	0.709
耐药发生前抗生素使用时间/d	16.0 ± 12.1	15.3 ± 11.6	16.8 ± 13.3	0.747
实验室指标				
PCT/(ng · mL ⁻¹)	7.14 ± 13.1	7.3 ± 8.7	6.8 ± 18.2	0.910
WBC/(× 10 ⁹ · L ⁻¹)	14.3 ± 7.94	14.5 ± 8.7	14.1 ± 6.9	0.897
肌酐/(μmol · L ⁻¹)	166.2 ± 110.1	186.8 ± 124.6	135.2 ± 78.8	0.215
病原体 <i>n</i>				0.471
肺炎克雷伯菌	11	8	3	
鲍曼不动杆菌	11	7	4	
铜绿假单胞菌	3	2	2	
2 种及以上	5	2	3	
药敏试验 <i>n</i>				
美罗培南 MIC≥4 μg/mL	30	14	16	1.000
替加环素 MIC>4 μg/mL	3	1	2	0.755
多黏菌素 B MIC>2 μg/mL	0	0	0	1.000
联用抗生素 <i>n</i>				
美罗培南	15	10	5	
替加环素	6	5	1	
β 内酰胺酶抑制剂	9	3	6	
多黏菌素 B				
48 h 内/晚于 48 h <i>n</i>	14/16	4/14	10/2	0.001
持续时间/d	9.6 ± 9.1	7.4 ± 6.1	13.0 ± 11.1	0.099
累计剂量* /mg	1 115.0	1 200.0	1 040.6	0.686
临床结局 <i>n</i>				
细菌转阴	13	7	6	0.491
药物不良反应 <i>n</i>				
急性肾损伤	19	13	6	0.216
肾脏替代治疗	7	6	1	0.312

* 中位数表示,非参数检验. APACHE II :急性生理慢性健康状况;SOFA:序贯器官衰竭评分;PCT:降钙素原;WBC:白细胞计数;MIC:最低抑菌浓度

2.2 药物使用情况 初始抗生素为碳青霉烯酶类或者 β 内酰胺酶抑制剂,考虑可能存在阳性球菌感染时,联合使用万古霉素或替加环素。细菌培养明确感染泛耐药菌后,根据药敏结果,选择以多黏菌素 B 为基础的联合治疗,包括多黏菌素 B 联合美罗培南 15 例、联合替加环素 6 例、联合 β 内酰胺酶抑制剂 9 例。发现耐药菌后,14 例患者 48 h 内启用多黏菌素 B,另外 16 例患者 48 h 后启用多黏菌素 B。死亡患者晚期启用多黏菌素 B 比例更高。多黏菌素 B 中位使用时间为 8 d,中位累计剂量为 1 115.0 mg(表 1)。

2.3 ICU 死亡率及危险因素分析 使用多黏菌素 B 后,死亡患者 18 例(60.0%),存活 12 例(40.0%)。与存活患者相比,死亡患者 SOFA 评分更高[(10.9 $\pm$ 4.1)分 *vs* (5.7 $\pm$ 3.2)分, $P=0.001$]。将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入模型进行多因素 logistic 回归分析,结果(表 2)表明:SOFA 评分和多黏菌素 B 启用早晚是影响 ICU 死亡的独立预测因素($P<0.05$)。SOFA 评分每增加 1 分,ICU 死亡风险增加 0.434($P=0.040$),启用时间晚于 48 h 患者的死亡风险是早于 48 h 的 12.95 倍($P=0.020$)。

表 2 影响 ICU 死亡的单因素和多因素分析

变量	风险比	95% CI	P 值
单因素			
年龄	1.001	0.963~1.041	0.949
APACHE II 评分(每增加 1 分)	1.038	0.931~1.156	0.503
SOFA 评分(每增加 1 分)	1.508	1.107~2.055	0.009
Charlson 合并症指数	1.157	0.763~1.754	0.493
免疫抑制(是 <i>vs</i> 否)	1.429	0.218~9.375	0.710
脓毒症休克(是 <i>vs</i> 否)	2.000	0.448~8.936	0.364
机械通气(是 <i>vs</i> 否)	3.571	0.659~19.341	0.140
原发疾病(有 <i>vs</i> 无)	0.817	0.365~1.830	0.623
感染部位(血 <i>vs</i> 肺 <i>vs</i> 导管)	0.512	0.160~1.640	0.260
病原体种类	0.674	0.334~1.358	0.269
细菌转阴(是 <i>vs</i> 否)	0.893	0.204~3.910	0.880
RRT(是 <i>vs</i> 否)	2.500	0.410~15.230	0.320
多粘菌素 B 启用时间(>48 h <i>vs</i> $\leq$ 48 h)	17.500	2.667~114.800	0.003
多因素			
SOFA 评分(每增加 1 分)	1.434	1.017~2.022	0.040
多粘菌素 B 启用时间(>48 h <i>vs</i> $\leq$ 48 h)	12.950	1.487~112.770	0.020

APACHE II:急性生理慢性健康状况;SOFA:序贯器官衰竭评分;RPT:肾脏替代治疗

2.4 细菌清除率 结果(表 3)显示:使用多黏菌素 B 后,细菌转阴 13 例,未转阴 17 例。血培养的细菌转阴率(76.7%,10/13)明显高于痰培养(7.1%,1/14)和导管培养(66.7%,2/3),差异有统计学意义($P=0.001$)。细菌转阴组和未转阴组病原体种类、抗生素使用情况、启用多黏菌素 B 早晚、多黏菌素 B 的累计剂量等差异均无统计学意义。

2.5 使用多黏菌素 B 前后肾功能变化 使用多黏

菌素 B 前,肾功能正常者 19 例(63.3%),11 例(36.7%)患者存在慢性肾功能不全。多黏菌素 B 治疗后,肾功能正常者 9 例(30%),AKI 患者 21 例(70.0%),其中风险期 4 例(13.3%)、损伤期 6 例(20%)、衰竭期 11 例(36.7%)。其中 7 例患者因肾功能不全加重或新发肾功能不全,行 RRT。所有患者中,使用多黏菌素 B 后 AKI 的发生率较使用前升高,差异有统计学意义($\chi^2=4.27,P=0.039$)。

表 3 细菌清除率的影响因素分析

指标	细菌未转阴(<i>n</i> = 17)	细菌转阴(<i>n</i> = 13)	<i>P</i> 值
感染部位 <i>n</i> (%)			
血	3(23. 1)	10(76. 9)	0. 001
肺	13(92. 9)	1(7. 1)	
导管	1(33. 3)	2(66. 7)	
病原体 <i>n</i> (%)			
鲍曼不动杆菌	8(72. 7)	3(27. 3)	0. 370
肺炎克雷伯菌	4(36. 4)	7(63. 6)	
铜绿假单胞菌	2(66. 7)	1(33. 3)	
2 种及以上	3(60. 0)	2(40. 0)	
联用抗生素 <i>n</i> (%)			
美罗培南	8(53. 3)	7(46. 7)	0. 762
替加环素	3(50. 0)	3(50. 0)	
β 内酰胺酶抑制剂	6(66. 7)	3(33. 3)	
启用多黏菌素 B <i>n</i> (%)			
>48 h	10(58. 9)	6(46. 2)	0. 491
≤48 h	7(41. 1)	7(53. 8)	
多黏菌素 B 累计剂量/mg	935 ± 863	1 350 ± 5 253	0. 292
多黏菌素 B 使用时间/d	8. 0 ± 7. 0	11. 7 ± 10. 2	0. 269

3 讨 论

3.1 启用多粘菌素 B 时间 脓毒症患者的给药时间每延迟 1 h,进展成为脓毒症休克的风险会增加 7%,住院死亡率也线性升高^[12]。对于鲍曼不动杆菌和耐碳青霉烯酶的肠杆菌科的感染,延迟使用多黏菌素 B 使患者的死亡率升高^[13]。然而,多黏菌素 B 静脉制剂进入中国的时间不长,并且价格昂贵,医生更倾向使用替加环素或碳青霉烯酶类药物,将多黏菌素 B 作为最后的选择,而推迟使用多黏菌素 B 不可避免地会影响预后。Liang 等^[11]发现,对于耐碳青霉烯酶类的肺炎克雷伯菌血流感染,48 h 内应用多黏菌素 B 可降低 30 d 死亡率。研究^[14]发现,若对医院获得性金黄色葡萄球菌菌血症患者抗生素启用晚于 2 d,患者预后不良。本研究结果中,多黏菌素 B 启用时间晚于 48 h 患者的死亡风险是早于 48 h 患者的 12. 9 倍。因此,临床医师一旦发现患者感染耐药菌,应尽早启用多黏菌素 B,这有助于减少患者死亡。

3.2 联用抗生素种类 根据拯救脓毒症运动指南^[15],对于脓毒症休克患者建议联合使用 2 种抗生素,且必须保证其中一种抗生素对所培养病原体敏感。抗生素未覆盖致病菌,导致脓毒症休克患者生存

率大幅下降^[16]。对于高危患者,为了覆盖可能存在的耐药菌感染,建议初始抗生素选择广谱抗生素。感染多药耐药菌的高危因素包括高龄、Charlson 合并症指数≥3 分、住院时间长、3 个月内曾使用抗生素、耐药菌定植、各种导管留置^[17]。然而,随着住 ICU 时间的延长,耐药病原体的感染风险也增加,主要以耐药的革兰阴性杆菌为主,包括鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌。文献^[18-19]表明,与敏感菌感染患者相比,耐碳青霉烯酶类的革兰阴性杆菌患者的死亡率升高 2 倍,血流感染 30 d 的死亡率为 50%。因此,选用敏感的抗生素对降低脓毒症死亡率至关重要。耐药菌不仅对所有 β-内酰胺类和氟喹诺酮类耐药,而且大多对舒巴坦的敏感性降低^[20]。铜绿假单胞菌对替加环素有固有耐药性。因此,多黏菌素类通常是治疗耐药菌的基础。联合治疗较单药治疗方案更可能降低死亡率。在多黏菌素的基础上联用第 2 种抗生素,如碳青霉烯酶类、替加环素,可提高细菌转阴率,降低患者死亡率^[21-23]。本研究中血流感染患者占近 50%,使用多黏菌素 B 后,血流感染的细菌转阴率(76. 9%)最高。尽管本研究中最终死亡患者和存活患者微生物转阴率差异无统计学意义,但微生物应答不能代替临床应答^[24],而且根除微生物很困难。

即使选用了正确的抗生素,脓症患者休克的

死亡率仍为 28%~40%^[25],疾病的严重程度也影响患者的预后。反映脓毒症严重程度的指标包括 APACHE II 评分、SOFA 评分、脓毒症合并休克。本研究提示,SOFA 每增加 1 分,ICU 死亡率增加 0.434。

3.3 不良反应 多黏菌素 B 对肾功能的影响是其最大的不良反应。尽管部分文献^[26]表明,肾功能不全时,无须调整多黏菌素 B 的剂量。但因多黏菌素 B 对肾小管有潜在毒性作用,导致肌酐升高,甚至发生 AKI,需要行 RRT。本研究 30 例患者应用多黏菌素 B 后 AKI 的发生率明显增高。使用多黏菌素 B 前有 11 例(36.7%)患者存在肾功能不全,但使用多黏菌素 B 后有 21 例(70.0%)患者出现不同程度的急性肾功能损伤(风险期 4 例、损伤期 6 例、衰竭期 11 例)。其中,有 7 例患者使用多黏菌素后接受 RRT。部分研究^[27]认为,多黏菌素的剂量和肾功能不全的基础可能与药物性肾损伤有关,但在本研究中未见此相关性。尽管发生 AKI 后是否需要行 RRT 不是 ICU 死亡独立影响因素,但使用多黏菌素 B 后仍应随访肾功能,警惕药物加重肾功能的损伤。

本研究有一定局限性:首先,本研究是一项单中心、回顾性研究,可能存在混杂因素;其次,本研究的对象是脓毒症合并感染泛耐药菌患者,无法外推至敏感菌感染的脓毒症患者。

综上所述,对多黏菌素 B 敏感的感染泛耐药菌脓毒症患者,晚使用多黏菌素 B 与其不良预后相关,使用多黏菌素 B 后需密切关注患者的肾功能。

参考文献

- [1] LELIGDOWICZ A, DODEK P M, NORENA M, et al. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(10): 1204-1213.
- [2] KAUKONEN K M, BAILEY M, SUZUKI S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012 [J]. JAMA, 2014, 311(13): 1308-1316.
- [3] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [4] DE WAELE J J, DHAESE S. Antibiotic stewardship in sepsis management: toward a balanced use of antibiotics for the severely ill patient [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2019, 17(2): 89-97.
- [5] HU F, GUO Y, YANG Y, et al. Resistance reported from China antimicrobial surveillance network (CHINET) in 2018 [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(12): 2275-2281.
- [6] NEIDELL M J, COHEN B, FURUYA Y, et al. Costs of healthcare- and community-associated infections with antimicrobial-resistant versus antimicrobial-susceptible organisms [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(6): 807-815.
- [7] TABAH A, KOULENTI D, LAUPLAND K, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT international cohort study [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(12): 1930-1945.
- [8] EVANS M E, FEOLA D J, RAPP R P. Polymyxin B sulfate and colistin: old antibiotics for emerging multiresistant Gram-negative bacteria [J]. Ann Pharmacother, 1999, 33(9): 960-967.
- [9] ZAVASCKI A P, GOLDANI L Z, LI J, et al. Polymyxin B for the treatment of multidrug-resistant pathogens: a critical review [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(6): 1206-1215.
- [10] MAGIORAKOS A P, SRINIVASAN A, CAREY R B, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(3): 268-281.
- [11] 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.
- [12] FERRER R, MARTIN-LOECHES I, PHILLIPS G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program [J]. Crit Care Med, 2014, 42(8): 1749-1755.
- [13] KU K, POGUE J M, MOSHOS J, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of *Acinetobacter baumannii* and/or carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* infections [J]. Am J Infect Control, 2012, 40(10): 983-987.
- [14] LODISE T P, MCKINNON P S, SWIDERSKI L, et al. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(11): 1418-1423.
- [15] RHODES A, EVANS L E, ALHAZZANI W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377.
- [16] KUMAR A, ELLIS P, ARABI Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock [J]. Chest, 2009,

- 136(5): 1237-1248.
- [17] BASSETTI M, CARNELUTTI A, PEGHIN M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in Gram-negative bacterial infections[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2017, 15(1): 55-65.
- [18] TAMMA P D, GOODMAN K E, HARRIS A D, et al. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 257-264.
- [19] SATLIN M J, CHEN L, PATEL G, et al. Multicenter clinical and molecular epidemiological analysis of bacteremia due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (cre) in the cre epicenter of the United States[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(4): e02349-e16
- [20] BRATU S, TOLANEY P, KARUMUDI U, et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, NY: molecular epidemiology and *in vitro* activity of polymyxin B and other agents [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(1): 128-132.
- [21] TUMBARELLO M, VIALE P, VISCOLI C, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy [J]. Clin Infect Dis, 2012, 55(7): 943-950.
- [22] QURESHI Z A, PATERSON D L, POTOSKI B A, et al. Treatment outcome of bacteremia due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: superiority of combination antimicrobial regimens[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(4): 2108-2113.
- [23] FALAGAS M E, LOURIDA P, POULIKAKOS P, et al. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: systematic evaluation of the available evidence[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 654-663.
- [24] METAN G, ALP E, YILDIZ O, et al. Clinical experience with tigecycline in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter* infections [J]. J Chemother, 2010, 22(2): 110-114.
- [25] BURNHAM J P, LANE M A, KOLLEF M H. Impact of sepsis classification and multidrug-resistance status on outcome among patients treated with appropriate therapy[J]. Crit Care Med, 2015, 43(8): 1580-1586.
- [26] AVEDESIAN S N, LIU J, RHODES N J, et al. A review of the clinical pharmacokinetics of polymyxin B [J]. Antibiotics (Basel), 2019, 8(1):31.
- [27] POGUE J M, TAM V H. Toxicity in patients[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1145:289-304.

[本文编辑] 王 迪, 贾泽军

