

## 多粘菌素B治疗多重耐药菌所致呼吸机相关肺炎的疗效与安全性

张 铿<sup>1</sup>, 梁锦萍<sup>1</sup>, 钟祥柱<sup>2\*</sup> (1. 广东省佛山市南海经济开发区人民医院小塘院区内科, 广东佛山 528000; 2. 广东省佛山市禅城区中心医院呼吸内科, 广东佛山 528031)

**摘要:**目的 了解多粘菌素B治疗多重耐药菌(MDR)所致呼吸机相关肺炎(VAP)的疗效与安全性。方法 80例MDR所致VAP患者随机给予综合抗感染(对照组)或加用多粘菌素B治疗(治疗组), 比较两组血气分析指标、降钙素原(PCT)、白细胞、中性粒细胞、炎症因子水平、细菌清除率、疗效和不良反应。结果 治疗后两组PO<sub>2</sub>明显升高, 而PCO<sub>2</sub>、PCT、白细胞、中性粒细胞、白介素IL-1、IL-5和IL-8水平降低, 且治疗组更显著( $P < 0.01$ 或 $0.05$ )。治疗组疗效和细菌清除率高于对照组( $P < 0.01$ ), 而不良反应差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 多粘菌素B治疗MDR所致VAP具有较好的疗效, 不良反应较少。

**关键词:** 多粘菌素B; 多重耐药菌; 呼吸机相关肺炎

中图分类号: R 563.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)04-0432-04

### Efficacy and safety of polymyxin B in ventilator-associated pneumonia caused by multi-drug resistant bacteria

ZHANG Keng<sup>1</sup>, LIANG Jin-ping<sup>1</sup>, ZHONG Xiang-zhu<sup>2\*</sup> (1. Department of Internal Medicine, Xiaotang Hospital of Nanhai Economic Development Zone People's Hospital, Foshan 528000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Chancheng Central Hospital, Foshan 528031, China)

**Abstract:** Objective To investigate the efficacy and safety of polymyxin B in ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by multi-drug resistant bacteria (MDRB). Methods Eighty patients with MDRB-induced VAP were randomly treated with comprehensive anti-infective therapy (control group) or plus polymyxin B (treatment group). Arterial blood gas, procalcitonin, leucocytes, neutrophils, inflammatory cytokines, bacterial clearance, clinical efficacy, and adverse reactions were compared between two groups. Results PO<sub>2</sub> was increased, while PCO<sub>2</sub> and levels of procalcitonin, leucocytes, neutrophils, and inflammatory cytokines (IL-1, IL-5 and IL-8) were decreased in two groups after therapy, especially in treatment group ( $P < 0.01$  or  $0.05$ ). Clinical efficacy and bacterial clearance were higher in treatment group than in control group ( $P < 0.01$ ), but adverse reactions were comparable between two groups ( $P > 0.05$ ). Conclusion Polymyxin B is effective and safe for MDRB-induced VAP.

**Key words:** Polymyxin B; multi-drug resistant bacteria; ventilator-associated pneumonia

随着多重耐药菌(MDR)的不断滋生, MDR所致的呼吸机相关性肺炎(VAP)日益增多<sup>[1]</sup>。VAP是一种典型的医院获得性肺炎, 是重症监护病房患者死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>。现阶段可供选择的有效抗菌药物极为有限, MDR感染是导致VAP患者预后不佳的重要原因<sup>[3]</sup>。研究发现多粘菌素类药物用于治疗MDR革兰阴性菌感染的肺部疾病取得了较好的效果, 临床上常采用雾化吸入进行治疗<sup>[4-5]</sup>。本研究以

综合抗感染治疗为对照, 观察了多粘菌素B治疗MDR所致VAP的疗效和安全性, 以期为该病的治疗提供一定的临床依据。

### 1 资料和方法

#### 1.1 病例与分组

选取2018年3月-2019年9月佛山市南海经济开发区人民医院小塘院区内科和佛山市禅城区中心医院呼吸内科确诊为MDR所致VAP患者80例。所有患者调查期间均在我院使用呼吸机治疗。纳入标准: (1)按照《2013版VAP流行病学及诊断指南》, 符合MDR所致VAP的诊断标准; (2)无脑、肝、肾等重要系统或器官严重病变; (3)无合并其他呼吸系统疾

收稿日期: 2019-12-16; 修订日期: 2020-03-23

作者简介: 张 铿(1971-), 男, 硕士, 主治医师

通信作者: 钟祥柱(1970-), 男, 本科, 主任医师,

E-mail: 13928698302@163.com

病,且能配合实验要求完成研究。排除标准:(1)其他原因所致VAP;(2)药物过敏或出现严重药物不良反应者;(3)对治疗方案不理想中途更改治疗方案者;(4)患者不明原因脱落或研究人员要求中止试验;(5)无法判断具体药物疗效者;(6)在治疗中死亡的患者。退出标准:(1)此次试验对某一患者无益;(2)治疗方式发生改变,对结果产生影响者;(3)研究期间自愿退出者。将80例患者随机分为对照组和治疗组,每组40例。其中对照组男25例,女15例,平均年龄(59.7±10.1)岁。治疗组男22例,女18例,平均年龄(61.3±9.6)岁。两组患者的性别、年龄等基本资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究患者在治疗前共分离出致病菌98株,其中对照组47株,治疗组51株,包括金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌。本实验通过伦理委员会审查批准,且患者均自愿参加,并签署知情同意书。

## 1.2 治疗方法

对照组患者入院后给予综合抗感染治疗,针对患者细菌学培养结果,进行目标性抗感染治疗。治疗组在此基础上加用多粘菌素B,按照多粘菌素B临床使用指南选择应用方法与剂量:正常成人静脉滴注给药,剂量为1.5~2.5 mg(1.5万~2.5万 IU)/(kg·d),分2次给药。治疗组采用多粘菌素B(Schaumburg公司,生产批号:60173)10×10 U加入生理盐水20 mL中雾化吸入给药,3次/d。

## 1.3 评价指标

1.3.1 常规临床指标检测 采用血气分析仪测定动脉氧分压( $PO_2$ )、动脉二氧化碳分压( $PCO_2$ )和动脉氢离子浓度(pH)。AU5800全自动生化分析仪(美国贝克曼仪器有限公司)检测降钙素原(PCT)水平。全自动血液分析仪(美国贝克曼仪器有限公司,型号:LH755)检测白细胞计数(WBC)和中性粒细胞比例。

1.3.2 炎性指标检测 通过支气管镜用50 mL

0.9% NaCl对气道进行冲洗,获得支气管肺泡灌洗液(BALF)样品。将收集的BALF样品4℃以1 000 r/min离心5 min,收集上清液保存备用。将离心获得的下层细胞沉淀用0.9%NaCl溶液重悬,采用赖特-吉姆萨染色进行差异细胞计数,ELISA试剂盒(上海邦奕生物科技有限公司)测量BALF上清液中的白介素-1(IL-1)、IL-5和IL-8水平。

1.3.3 细菌学评价 两组患者分别于治疗前、治疗第3天及治疗完成后取痰液或分泌物进行培养,体外药敏试验检测患者主要病原菌感染的变化情况。

1.3.4 临床疗效的评价 根据2015年印发的《抗菌药物临床应用指导原则》,按照患者治疗前后体温、症状、体征、实验室指标、病原学及细菌学检测结果,将疗效分为治愈、显效、有效和无效。治愈:治疗后各项检测结果均恢复正常;显效:病情好转,但体温、症状、体征、实验室指标、病原学及细菌学检测指标有1项未达标;有效:病情好转不明显;无效:治疗72 h后病情无变化或加重。总有效率=(治愈患者数+显效患者数)/总患者数×100%。

## 1.4 统计学处理

应用SPSS19.0对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用(配对) $t$ 检验;计数资料用百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验;有序分类资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 常规临床检测结果的比较

治疗前两组患者各指标比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后两组的 $PO_2$ 明显升高, $PCO_2$ 、PCT、WBC和中性粒细胞水平则降低,且治疗组更显著( $P<0.05$ 或 $0.01$ )。见表1。

### 2.2 炎性因子水平的比较

治疗前两组患者的IL-1、IL-5和IL-8水平差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组的IL-1、IL-5和

表1 常规临床检测结果的比较

组别		$PO_2$ /mmHg	$PCO_2$ /mmHg	pH值	PCT/( $\mu$ g/L)	WBC/( $\times 10^9$ )	中性粒细胞/%
对照组	治疗前	44.78±9.36	80.21±8.07	7.22±0.36	40.73±9.25	21.65±8.43	87.52±11.24
	治疗3 d	49.18±10.64 <sup>a</sup>	71.76±9.55 <sup>b</sup>	7.26±0.27	19.54±6.28 <sup>b</sup>	17.41±5.29 <sup>b</sup>	82.39±11.27 <sup>a</sup>
	治疗后	58.97±12.66 <sup>b</sup>	58.12±11.14 <sup>b</sup>	7.31±0.07	15.33±5.28 <sup>b</sup>	14.63±4.82 <sup>b</sup>	70.10±10.55 <sup>b</sup>
治疗组	治疗后	45.12±10.50	81.02±9.55	7.21±0.31	42.63±8.41	21.68±9.02	87.97±12.05
	治疗3 d	54.12±9.97 <sup>bc</sup>	56.78±9.25 <sup>bd</sup>	7.32±0.25 <sup>a</sup>	4.52±1.64 <sup>bd</sup>	13.27±5.94 <sup>bd</sup>	82.33±10.96 <sup>a</sup>
	治疗后	64.17±10.33 <sup>bc</sup>	41.47±10.56 <sup>bd</sup>	7.39±0.06 <sup>bd</sup>	0.29±0.11 <sup>bd</sup>	8.67±1.18 <sup>bd</sup>	60.45±9.21 <sup>bd</sup>

同组与治疗前比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ,<sup>b</sup> $P<0.01$ ;同时间段与对照组比较:<sup>c</sup> $P<0.05$ ,<sup>d</sup> $P<0.01$

IL-8水平均较治疗前明显降低,且治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表2。

表2 血清炎症因子水平的比较 ( $\bar{x}\pm s$ , ng/L,  $n=40$ )

组别	IL-1	IL-5	IL-8
对照组 治疗前	3.93±1.31	3.14±1.11	43.79±12.23
治疗3 d	2.80±0.83 <sup>a</sup>	2.28±0.81 <sup>a</sup>	32.39±8.32 <sup>a</sup>
治疗后	1.27±0.44 <sup>a</sup>	1.32±0.36 <sup>a</sup>	15.10±6.61 <sup>a</sup>
治疗组 治疗前	4.06±1.42	3.27±1.39	44.97±12.17
治疗3 d	1.87±1.02 <sup>ab</sup>	1.79±0.95 <sup>ab</sup>	14.54±4.38 <sup>ab</sup>
治疗后	0.43±0.22 <sup>ab</sup>	0.51±0.16 <sup>ab</sup>	4.45±1.24 <sup>ab</sup>

同组与治疗前比较: <sup>a</sup> $P<0.01$ ; 同时间段与对照组比较: <sup>b</sup> $P<0.01$

### 2.3 细菌学疗效的比较

对照组经常规治疗后25株致病菌被清除,治疗组加用多粘菌素B治疗后45株致病菌被清除,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ )。其中治疗组金黄色葡萄球菌的清除率高于对照组( $P<0.05$ ),其他菌株清除率两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表3 细菌清除率的比较

组别	治疗前/例	治疗后/例	清除率/%	
对照组	金黄色葡萄球菌	16	7	56.3
	鲍曼不动杆菌	11	7	36.4
	铜绿假单胞菌	9	5	44.4
	肺炎克雷伯菌	8	3	62.5
	大肠埃希菌	3	0	100.0
	合计	47	22	53.2
治疗组	金黄色葡萄球菌	18	1	94.44 <sup>a</sup>
	鲍曼不动杆菌	11	3	77.73
	铜绿假单胞菌	9	1	88.89
	肺炎克雷伯菌	9	1	88.89
	大肠埃希菌	4	0	100.00
	合计	51	6	88.24 <sup>b</sup>

与对照组比较: <sup>a</sup> $P<0.05$ , <sup>b</sup> $P<0.01$

### 2.4 临床疗效的比较

治疗组总有效率为87.5%,对照组为65.0%。治疗组的临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表4。

### 2.5 不良反应的比较

对照组在治疗过程中无严重不良事件和不良反应发生。治疗组仅出现1例轻度肾功能损害患者,更改剂量后恢复正常。两组不良反应发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表4 两组临床疗效的比较 (例)

分组	$n$	治愈	显效	有效	无效
对照组	40	12	14	9	5
治疗组	40	25	10	4	1

与对照组比较:  $H_c=9.616$ ,  $P<0.01$

## 3 讨论

细菌对常用抗菌药物主要分类的3种或3种以上耐药称为MDR。VAP是指机械通气48 h后至拔管后48 h内出现的肺炎,多由MDR菌滋生所致。VAP是一种典型的医院获得性肺炎,是重症监护病房者死亡的主要原因之一。现阶段可供选择的有效抗菌药物极为有限。MDR菌感染是导致VAP患者预后不佳的重要原因<sup>[6]</sup>。近年来有研究表明多粘菌素类药物用于治疗MDR革兰阴性菌感染的肺部疾病取得了较好的效果<sup>[7]</sup>。本次研究纳入了两家医院呼吸内科确诊为MDR所致VAP的患者80例作为研究对象,随机分为对照组和治疗组,分别予以综合抗感染治疗以及加用多粘菌素B治疗,结果发现与治疗前比较,两组的 $PO_2$ 明显升高, $PCO_2$ 、PCT、WBC和中性粒细胞水平明显降低。治疗组患者各临床指标改善情况均显著优于对照组。MDR所致VAP是较为严重的医院获得性肺炎类型之一,病死率可达20%~76%,且极易在医院内形成暴发流行,给患者和社会造成较大的经济负担<sup>[8]</sup>。近年来国外相继出现多粘菌素B用于治疗MDR菌感染的报道。研究表明多粘菌素B不仅对MDR菌感染的VAP救治有效,对皮肤和泌尿道感染均有较好的治疗效果<sup>[9-10]</sup>。有研究显示单用多粘菌素B雾化吸入治疗MDR菌所致呼吸道感染,其临床治愈率高达74%~92%<sup>[11]</sup>。本研究结果发现,经治疗后两组患者的病情均得到控制,多粘菌素B治疗的患者,其病情改善情况明显好于综合抗感染治疗的患者。多粘菌素是由多黏芽胞杆菌产生的一组多肽类抗菌药物,属窄谱抗菌药物,对铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌属、不动杆菌属等革兰阴性菌等有抗菌作用。其机制主要是通过作用于细菌细胞膜,使膜通透性增加,胞内物质外漏而起杀菌作用<sup>[12]</sup>。本研究中,治疗组IL-1、IL-5和IL-8水平较治疗前降低,且明显低于对照组,与Wang等<sup>[13]</sup>研究结果一致。炎性指标从另一方面反映了MDR所致VAP患者肺内细菌感染的情况。本研究结果表明多粘菌素B具有较好的抗菌作用,可缓解VAP患者肺部感染情况。同时本研究对致病菌的分离培养结果显示,治疗组的细菌清除

率明显高于对照组( $P<0.01$ )。近年来MDR菌感染所致的VAP发生率逐年升高,主要以革兰阴性菌为主,包括金黄色葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌等多种致病菌<sup>[14-15]</sup>。医院继发感染是MDR菌感染所致VAP的主要原因之一<sup>[16]</sup>。伴有基础疾病的患者免疫力低下,更容易出现MDR菌感染,且临床治疗较为困难,预后欠佳<sup>[17]</sup>。多粘菌素B对假单胞菌属、肠杆菌属和不动杆菌属等革兰阴性菌有较好的抗菌作用,但本次研究中仅发现金黄色葡萄球菌的清除率两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。本研究中,与常规抗感染治疗患者比较,多粘菌素B治疗患者的临床疗效更显著,与Liu等<sup>[18]</sup>研究结果一致。且本研究中,多粘菌素B治疗组仅出现1例轻度肾功能损害患者,更改剂量后恢复正常。两组不良事件发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明多粘菌素B不良反应发生率低,程度轻,安全性较好,值得临床推广应用。

#### 参考文献:

- [1] BAILEY K L, KALIL A C. Ventilator-associated pneumonia (VAP) with multidrug-resistant (MDR) pathogens: Optimal treatment?[J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2015, 17(8):1-6.
- [2] MUSCEDERE J, DODEK P, KEENAN S, et al. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: diagnosis and treatment [J]. *J Criti Care*, 2008, 23(1):138-147.
- [3] 蔡景润. 呼吸系统功能评分对急诊科机械通气患者撤机时机和指导意义[J]. *广东医科大学学报*, 2017(4): 388-290.
- [4] LIU C, ZHANG Y T, PENG Z Y, et al. Aerosolized amikacin as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria: A single-center randomized controlled trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(10): 1196-1201.
- [5] MARDANI M. Clinical efficacy of colistin in multi drug resistance (MDR) gram negative, ventilatory associated pneumonia(VAP)[J]. *B World Health Organ*, 2011, 6(4): 201-207.
- [6] GARNACHOMONTERO J, CORCIAPALOMO Y, AMAYAVILLAR R, et al. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients[J]. *Bmc Infectious Diseases*, 2014, 14(1): 135.
- [7] 徐新民, 李敏, 李瑞红, 等. 艾滋病合并呼吸道感染患者的病原菌分布及药敏分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019 (5): 830-832.
- [8] KHURANA S, MATHUR P, KUMAR S, et al. Incidence of ventilator-associated pneumonia and impact of multidrug-resistant infections on patient's outcome: Experience at an apex trauma centre in North India[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2017, 35(4): 504-510.
- [9] KÁDÁR B, KOCSIS B, TÓTH Á, et al. Synergistic antibiotic combinations for colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae*[J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2013, 60 (2): 201-209.
- [10] ZAPANTIS A, LOPEZ M, HOFFMAN E, et al. The use of colistin in multidrug-resistant infections[J]. *Hospital Pharmacy*, 2010, 42(12): 1127-1138.
- [11] RIGATTO M H, RIBEIRO V B, KONZEN D, et al. Comparison of polymyxin B with other antimicrobials in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheo-bronchitis caused by *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*[J]. *Infection*, 2013, 41(2): 321-328.
- [12] SAITO N, SUGIYAMA K, OHNUMA T, et al. Efficacy of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion for patients with septic shock caused by Gram-negative bacillus infection[J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(3): e0173633.
- [13] WANG Y J, YU L. Influence of polymyxin intravenous drip combined with aerosol inhalation on the inflammatory response process in patients with *Acinetobacter baumannii* infectious VAP[J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2017, 23(19): 51-54.
- [14] JIANG Y P, CHANG-FA Y U, DUAN D R. Distribution and drug resistance of pathogens from ventilator associated pneumonia in ICU[J]. *Chinese J Microecol*, 2014, 26(4): 450-449.
- [15] UDDIN M N, RABBANI R, MAWLA N N, et al. Microbial agents in ventilation associated pneumonia (VAP) and their resistance pattern in patients of ICU of square hospital, bangladesh: An observation for two and a half year[J]. *Int J Sci Res*, 2018, 7(1): 607-613.
- [16] 林琼华, 傅凤鸣, 张燕, 等. 早发性与晚发性呼吸机相关性肺炎的危险因素分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2010, 10(6): 454-461.
- [17] CHANG T, TU Y K, LEE C T, et al. Effects of polymyxin B hemoperfusion on mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A systemic review, meta-analysis update, and disease severity subgroup meta-analysis[J]. *Critical Care Medicine*, 2017, 45(8): e858.
- [18] LIU D, ZHANG J, LIU H X, et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6): 603-609.