

• 论著 •

单独静脉滴注与联合雾化吸入硫酸黏菌素治疗 CRO 肺部感染患者的临床疗效和安全性：一项多中心回顾性队列研究

彭丹阳¹ 张帆¹ 刘英² 高延秋³ 徐兰娟³ 李晓慧⁴ 郭素萍⁴ 王丽辉⁵ 郭琳⁶冯永海⁷ 秦超⁷ 韩怀斌⁸ 郑喜胜⁹ 何发明¹⁰ 李晓召¹⁰ 秦秉玉¹ 邵换璋¹

¹ 河南省人民医院重症医学科, 郑州 450003; ² 郑州大学第二附属医院重症医学科, 郑州 450000; ³ 郑州市中心医院重症医学科, 郑州 450000; ⁴ 阜外华中心血管病医院重症医学科, 郑州 450000; ⁵ 河南省中医院重症医学科, 郑州 450000; ⁶ 郑州市第七人民医院重症医学科, 郑州 450000; ⁷ 郑州大学第五附属医院重症医学科, 郑州 450000; ⁸ 周口市中心医院重症医学科, 周口 466000; ⁹ 南阳市中心医院重症医学科, 南阳 473000; ¹⁰ 河南省胸科医院重症医学科, 郑州 450003

通信作者: 邵换璋, Email: shaohuanzhang@sina.com

【摘要】 目的 比较静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素与单独静脉滴注硫酸黏菌素治疗碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌(CRO)肺部感染患者的有效性和安全性。**方法** 采用多中心回顾性队列研究方法, 收集 2021 年 7 月至 2023 年 5 月入住河南省 10 所三级甲等医院重症监护病房(ICU)且接受硫酸黏菌素治疗的 CRO 肺部感染患者的临床资料, 包括基线特征、炎症指标〔白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)、降钙素原(PCT)和 C-反应蛋白(CRP)〕、肾功能指标〔血肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN)〕、生命支持技术及抗感染治疗方案、临床有效率和微生物清除率、预后相关指标等。根据临床治疗中静脉应用硫酸黏菌素的同时是否联合雾化吸入硫酸黏菌素治疗, 将患者分为静脉组(单独静脉滴注硫酸黏菌素)和联合组(静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素)。分析并比较两组患者使用硫酸黏菌素治疗前后上述指标的变化情况。**结果** 共纳入 137 例 CRO 肺部感染患者, 其中静脉组 89 例, 联合组 48 例。两组患者的基线资料及生命支持技术类型、硫酸黏菌素日剂量、抗感染治疗方案差异均无统计学意义, 其中两组最常见的联合用药方案均为硫酸黏菌素联合碳青霉烯类。联合组的临床有效率〔77.1% (37/48) 比 59.6% (52/89)〕和微生物清除率〔60.4% (29/48) 比 39.3% (35/89)〕均明显高于静脉组(均 $P < 0.05$)。使用硫酸黏菌素治疗前, 两组间的炎症指标和肾功能指标水平差异均无统计学意义; 联合组患者治疗后血清 WBC 和 CRP 水平较治疗前明显降低, 且显著低于同期静脉组〔WBC ($\times 10^9/L$): 8.2 ± 0.5 比 10.9 ± 0.6 , CRP (mg/L): $14.0 (5.7, 26.6)$ 比 $52.1 (24.4, 109.6)$ 〕, 均 $P < 0.05$ 〕, 而两组间血清 NEU、PCT 及 SCr、BUN 水平差异均无统计学意义。与静脉组比较, 联合组患者 ICU 住院时间明显缩短〔d: $16 (10, 25)$ 比 $21 (14, 29)$ 〕, $P < 0.05$ 〕; 但两组间机械通气时间和总住院时间差异均无统计学意义。**结论** 静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素可提高 CRO 所致肺部感染患者的临床疗效及微生物清除率, 且具有一定的安全性。

【关键词】 碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌; 肺部感染; 硫酸黏菌素; 雾化吸入; 静脉滴注**基金项目:** 河南省自然科学基金面上项目(202300410458)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240401-00300

Clinical efficacy and safety of intravenous colistin sulfate monotherapy versus combination with nebulized inhalation for pulmonary infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli: a multicenter retrospective cohort study

Peng Danyang¹, Zhang Fan¹, Liu Ying², Gao Yanqiu³, Xu Lanjuan³, Li Xiaohui⁴, Guo Suping⁴, Wang Lihui⁵, Guo Lin⁶, Feng Yonghai⁷, Qin Chao⁷, Han Huaibin⁸, Zheng Xisheng⁹, He Faming¹⁰, Li Xiaozhao¹⁰, Qin Bingyu¹, Shao Huanzhang¹
¹Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; ²Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ³Department of Critical Care Medicine, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou 450000, China; ⁴Department of Critical Care Medicine, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital, Zhengzhou 450000, China; ⁵Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; ⁶Department of Critical Care Medicine, Zhengzhou Seventh People's Hospital, Zhengzhou 450000, China; ⁷Department of Critical Care Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; ⁸Department of Critical Care Medicine, Zhoukou Central Hospital, Zhoukou 466000, China; ⁹Department of Critical Care Medicine, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, China; ¹⁰Department of Critical Care Medicine, Henan Provincial Chest Hospital, Zhengzhou 450003, China
Corresponding author: Shao Huanzhang, Email: shaohuanzhang@sina.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and safety of intravenous colistin sulfate combined with nebulized inhalation versus intravenous monotherapy for pulmonary infections caused by carbapenem-resistant organism (CRO). **Methods** A multicenter retrospective cohort study was conducted. Clinical data were collected from patients admitted to the intensive care unit (ICU) of 10 tertiary class-A hospitals in Henan Province between July 2021 and May 2023, who received colistin sulfate for CRO pulmonary infections. Data included baseline characteristics, inflammatory markers [white blood cell count (WBC), neutrophil count (NEU), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP)], renal function indicators [serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN)], life support measures, anti-infection regimens, clinical efficacy, microbiological clearance rate, and prognostic outcomes. Patients were divided into two groups: intravenous group (colistin sulfate monotherapy via intravenous infusion) and combination group ((intravenous infusion combined with nebulized inhalation of colistin sulfate). Changes in parameters before and after treatment were analyzed. **Results** A total of 137 patients with CRO pulmonary infections were enrolled, including 89 in the intravenous group and 48 in the combination group. Baseline characteristics, life support measures, daily colistin dose, and combination regimens (most commonly colistin sulfate plus carbapenems in both groups) showed no significant differences between two groups. The combination group exhibited higher clinical efficacy [77.1% (37/48) vs. 59.6% (52/89)] and microbiological clearance rate [60.4% (29/48) vs. 39.3% (35/89)], both $P < 0.05$. Pre-treatment inflammatory and renal parameters showed no significant differences between two groups. Post-treatment, the combination group showed significantly lower WBC and CRP [WBC ($\times 10^9/L$): 8.2 ± 0.5 vs. 10.9 ± 0.6 , CRP (mg/L): 14.0 (5.7, 26.6) vs. 52.1 (24.4, 109.6), both $P < 0.05$], whereas NEU, PCT, SCr, and BUN levels showed no significant differences between two groups. ICU length of stay was shorter in the combination group [days: 16 (10, 25) vs. 21 (14, 29), $P < 0.05$], although mechanical ventilation duration and total hospitalization showed no significant differences between two groups. **Conclusion** Intravenous colistin sulfate combined with nebulized inhalation improved clinical efficacy and microbiological clearance in CRO pulmonary infections with an acceptable safety profile.

【Key words】 Carbapenem-resistant organism; Pulmonary infection; Colistin sulfate; Nebulized inhalation; Intravenous infusion

Fund program: Natural Science Foundation of Henan Province of China (202300410458)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240401-00300

肺部感染是重症监护病房(intensive care unit, ICU)常见且多发的一类感染性疾病。重症肺部感染的病原体主要有革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌及肺炎链球菌等菌株^[1-2]。近年来耐药菌感染高发,重症肺部感染患者面临治疗疗效欠佳、住院时间延长、病死率升高等问题,给临床带来巨大挑战^[3]。

多黏菌素类药物是从多黏杆菌培养液中提取的一组多肽类抗菌药物,主要包含 A~E 5 种成分,临床上多黏菌素 B 和多黏菌素 E 应用较为广泛,两者均属于窄谱抗菌药物,通过破坏革兰阴性菌外膜完整性起到抗菌作用,对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肠杆菌科细菌等多重耐药(multidrug resistance, MDR)革兰阴性菌具有显著的体外杀菌活性^[4]。多黏菌素类药物已成为国内治疗难治性革兰阴性菌感染的重要选择^[5],且临床应用逐渐增多。尽管静脉滴注多黏菌素已被广泛用于治疗 MDR 革兰阴性菌引起的重症感染^[6-7],但其特殊的大分子结构导致多黏菌素在肺组织的穿透性值得商榷。对于重症肺部感染患者是否需要联合雾化吸入多黏菌素类药物一直存在争议,辅助雾化吸入多黏菌素治疗重症肺部感染患者的有效性和安全性的临床数据较为缺乏。因此,本研究通过回顾性分析 2021 年 7 月至 2023 年 5 月入住河南省 10 所三级甲等医院 ICU 且应用硫酸黏菌素治疗碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌

(carbapenem-resistant organism, CRO)致肺部感染患者的基线资料、临床检验指标及临床结局等,分析并比较静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素与单独静脉滴注硫酸黏菌素治疗 CRO 肺部感染患者的有效性和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象:采用多中心回顾性队列研究方法,收集 2021 年 7 月至 2023 年 5 月入住河南省 10 所三级甲等医院 ICU 且应用硫酸黏菌素治疗 CRO 肺部感染患者的临床资料,数据来自本课题组前期注册研究,即硫酸黏菌素治疗 ICU 重症感染患者的有效性和药代动力学特点的前瞻性多中心观察研究(注册号:ChiCTR2100044866)。

1.1.1 纳入标准:① 年龄 ≥ 18 周岁;② 符合重症肺炎诊断标准^[2];③ 具备经微生物学证实的 CRO 感染及药敏试验结果;④ 采用硫酸黏菌素单独静脉滴注或静脉滴注联合雾化吸入,且给药疗程 ≥ 48 h。

1.1.2 排除标准:① 7 d 内接受其他多黏菌素类药物治疗;② 合并其他部位感染;③ 妊娠或哺乳期;④ 生存期 < 4 d;⑤ 住院资料不完善。

1.1.3 剔除标准:① 参加试验后发现严重不符合入组标准,或受试者失访;② 研究者判定受试者发生临床不良事件(adverse events, AE)或继发性疾病,若继续参与此项研究不符合受试者最大利益,需依

据方案终止其参与,并提供必要的医疗照护;③受试者在研究期间新发或确诊患有精神疾病或传染性疾病;④试验过程中严重违反方案,并对试验药物的有效性和安全性造成显著影响。

1.2 伦理学:本研究遵循医学伦理学准则,经河南省人民医院医学伦理委员会审查并批准(审批号:2021-86),所有治疗措施和检测项目均获得过患者或家属的知情同意。

1.3 分组方法:根据临床治疗中静脉应用硫酸黏菌素的同时是否联合雾化吸入硫酸黏菌素治疗,将患者分为静脉组(单独静脉滴注硫酸黏菌素)和联合组(静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素)。

1.4 硫酸黏菌素用法用量:①静脉滴注:首剂 100×10^4 U,维持剂量 50×10^4 U,8 h或12 h给药1次,输注时间1 h;②雾化吸入:硫酸黏菌素 50×10^4 U溶于10 mL生理盐水,每次抽取5 mL,剩余5 mL置于冰箱备用,12 h给药1次;使用本研究专用的振动筛孔雾化装置,雾化时间30 min。

1.5 资料收集:①基线资料:年龄、性别、基础疾病、感染病原体种类、急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ(acute physiology and chronichealth evaluation Ⅱ, APACHE Ⅱ)、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA);②实验室指标:治疗前后白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NEU)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)等;③治疗及预后情况:生命支持治疗技术类型、抗感染治疗剂量及方案、临床有效率、微生物清除率、机械通气时间、ICU住院时间、总住院时间等。

1.6 临床疗效及微生物清除判定标准:①临床疗效:临床结局分为临床好转(包括临床治愈和临床缓解)及临床失败。其中,临床治愈定义为硫酸黏菌素治疗疗程(14~21 d)结束时患者感染相关临床症状和体征均完全消失;临床缓解定义为如果超过治疗疗程,患者感染症状和体征减轻,但仍需继续用药治疗;临床失败定义为治疗过程中或超过治疗疗程,感染相关症状和体征未改善或发生恶化。②微生物清除判定:微生物学疗效包括清除与未清除。其中,清除是指连续3次痰液或肺泡灌洗液细菌培养后未发现原致病菌;未清除是指连续3次痰液或肺泡灌洗液细菌培养后细菌数量未减少或减少但未

完全清除。

1.7 统计学方法:应用IBM SPSS 26.0软件进行数据分析。经正态性检验和方差齐性检验,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。检验水准 α 值取双侧0.05。

2 结果

2.1 患者基本特征(表1):共纳入137例CRO肺部感染患者,其中静脉组89例,联合组48例。两组患者的年龄、性别、基础疾病、APACHE Ⅱ评分、SOFA评分、感染病原体等基线资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 不同抗菌方案两组 CRO 肺部感染患者的一般临床特征比较				
指标	静脉组 (n=89)	联合组 (n=48)	Z/ χ^2 / t 值	P值
年龄〔岁, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	67(56, 81)	70(51, 83)	-0.005	0.996
男性〔例(%)〕	69(77.5)	41(87.2)	1.226	0.368
基础疾病〔例(%)〕				
心血管疾病	46(51.7)	26(54.2)	0.077	0.858
糖尿病	37(41.6)	20(41.7)	0.000	>0.999
慢性肺部疾病	24(27.0)	11(22.9)	0.269	0.684
神经系统疾病	22(24.7)	5(10.4)	4.031	0.070
恶性肿瘤	7(7.9)	5(10.4)	0.254	0.753
消化系统疾病	10(11.2)	3(6.3)	0.903	0.384
泌尿系统疾病	4(4.5)	1(2.1)	0.701	0.657
其他	19(21.3)	7(14.6)	0.928	0.371
APACHE Ⅱ评分〔分, $M(Q_1, Q_3)$ 〕	20.0 (16.8, 24.0)	20.0 (13.5, 23.0)	-0.420	0.674
SOFA 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	7.3 $\pm$ 0.4	6.6 $\pm$ 0.4	0.786	0.434
感染病原体〔例(%)〕				
单种病原体			2.728	0.807
CRKP	19(21.3)	10(20.8)		
CRAB	36(40.4)	18(37.5)		
CRPA	3(3.4)	2(4.2)		
CRECO	1(1.1)	1(2.1)		
其他	3(3.4)	2(4.2)		
多种病原体			3.406	0.514
CRKP+CRAB	7(7.9)	2(4.2)		
CRKP+CRPA	4(4.5)	4(8.3)		
CRAB+CRPA	1(1.1)	0(0)		
CRECO+CRKP	2(2.2)	3(6.3)		
其他	13(14.6)	6(12.5)		

注:静脉组单独静脉滴注硫酸黏菌素,联合组静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素;CRO为碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌,APACHE Ⅱ为急性生理学与慢性健康状况评分Ⅱ,SOFA为序贯器官衰竭评分,CRKP为碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌,CRAB为碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌,CRPA为碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌,CRECO为碳青霉烯类耐药大肠埃希菌

表 2 不同抗菌方案两组 CRO 肺部感染患者的生命支持治疗技术、抗感染治疗剂量及方案比较〔例(%)〕

组别	例数 (例)	机械 通气	CRRT	ECMO	ECMO 联合 CRRT	静脉硫酸黏菌素 日剂量		单药 抗感染治疗	联合抗感染治疗			
						每日 100×10 ⁴ U	每日 150×10 ⁴ U		硫酸黏菌素 联合碳青霉烯类	硫酸黏菌素 联合替加素	硫酸黏菌素 联合头孢他啶 阿维巴坦	硫酸黏菌素 联合其他
静脉组	89	76(85.4)	14(15.7)	6(6.7)	2(2.2)	69(77.5)	20(22.5)	11(12.4)	29(32.6)	22(24.7)	2(2.2)	25(28.1)
联合组	48	38(79.2)	11(22.9)	7(14.6)	4(8.3)	37(77.1)	11(22.9)	6(12.5)	22(45.9)	7(14.6)	1(2.1)	12(25.0)
χ ² 值		0.865	1.079	2.233	2.758	0.004		0.001	4.070			
P 值		0.473	0.356	0.220	0.183	0.953		0.981	0.399			

注：静脉组单独静脉滴注硫酸黏菌素，联合组静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素；CRO 为碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌，CRRT 为连续性肾脏替代治疗，ECMO 为体外膜肺氧合

2.2 两组患者生命支持技术及抗感染治疗方案比较(表 2)：两组患者在应用硫酸黏菌素前是否接受机械通气、CRRT、ECMO 等机械辅助方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。在所有患者中，106 例(77.4%)患者应用硫酸黏菌素日剂量为 100×10^4 U，31 例(22.6%)患者为 150×10^4 U，两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。在抗菌治疗方案中，17 例(12.4%)患者采用硫酸黏菌素单药治疗，120 例(87.6%)患者采用硫酸黏菌素联合抗感染治疗。两组患者中最常见的联合用药方案为硫酸黏菌素联合碳青霉烯类，且两组间联合用药情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 两组患者临床有效率及微生物清除率比较(表 3)：与静脉组比较，联合组患者的临床有效率和微生物清除率均明显更高(均 $P<0.05$)。

表 3 不同抗菌方案两组 CRO 肺部感染患者的临床有效率和微生物清除率比较〔% (例)〕

组别	例数(例)	临床有效率	微生物清除率
静脉组	89	59.6(52)	39.3(35)
联合组	48	77.1(37)	60.4(29)
χ ² 值		4.768	5.572
P 值		0.039	0.021

注：静脉组单独静脉滴注硫酸黏菌素，联合组静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素；CRO 为碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌

2.4 两组患者治疗前后实验室指标比较

2.4.1 炎症指标(表 4)：使用硫酸黏菌素治疗前，两组患者的血清 WBC、NEU、PCT 和 CRP 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后，联合组患者血清 WBC 和 CRP 水平较治疗前明显降低，且显著低于静脉组(均 $P<0.05$)；而两组间血清 NEU 和 PCT 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.4.2 肾功能指标(表 5)：静脉组与联合组患者使用硫酸黏菌素治疗前及治疗后 SCr 和 BUN 水平比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表 4 不同抗菌方案两组 CRO 肺部感染患者治疗前后炎症指标比较

组别	时间	例数 (例)	WBC ($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)	NEU [$\times 10^9/L$, $M(Q_1, Q_3)$]
静脉组	治疗前	89	15.7±1.3	11.9(6.8, 17.6)
	治疗后	89	10.9±0.6 ^a	8.8(5.9, 12.6) ^a
联合组	治疗前	48	14.4±1.9	11.6(7.4, 20.7)
	治疗后	48	8.2±0.5 ^{ab}	8.0(4.8, 10.8) ^a

组别	时间	例数 (例)	PCT [$\mu g/L$, $M(Q_1, Q_3)$]	CRP [mg/L , $M(Q_1, Q_3)$]
静脉组	治疗前	89	0.80(0.26, 2.94)	98.3(52.6, 178.3)
	治疗后	89	0.49(0.00, 1.00)	52.1(24.4, 109.6) ^a
联合组	治疗前	48	0.93(0.17, 1.97)	106.9(51.0, 174.9)
	治疗后	48	0.26(0.00, 0.98)	14.0(5.7, 26.6) ^{ab}

注：静脉组单独静脉滴注硫酸黏菌素，联合组静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素；CRO 为碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌，WBC 为白细胞计数，NEU 为中性粒细胞计数，PCT 为降钙素原，CRP 为 C-反应蛋白；与本组治疗前比较，^a $P<0.05$ ；与静脉组同期比较，^b $P<0.05$

表 5 不同抗菌方案两组 CRO 肺部感染患者治疗前后肾功能指标比较〔μmol/L, $M(Q_1, Q_3)$ 〕

组别	时间	例数(例)	SCr	BUN
静脉组	治疗前	89	60.9(51.0, 116.7)	12.2(7.4, 20.3)
	治疗后	89	63.4(43.3, 137.0)	10.6(7.3, 18.7)
联合组	治疗前	48	72.0(46.8, 112.5)	10.3(7.0, 17.9)
	治疗后	48	80.5(50.5, 125.0)	12.1(6.9, 22.9)

注：静脉组单独静脉滴注硫酸黏菌素，联合组静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素；CRO 为碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌，SCr 为血肌酐，BUN 为血尿素氮

2.5 两组患者预后指标比较(表 6)：静脉组与联合组患者的机械通气时间和总住院时间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)；然而，与静脉组比较，联合组患者 ICU 住院时间明显缩短($P<0.05$)。

表 6 不同抗菌方案两组 CRO 肺部感染患者的临床预后指标比较〔 $M(Q_1, Q_3)$ 〕

组别	例数(例)	机械通气时间(h)	ICU 住院时间(d)	总住院时间(d)
静脉组	89	240.0(115.6, 398.0)	21(14, 29)	26(16, 38)
联合组	48	284.5(127.5, 516.0)	16(10, 25) ^a	24(17, 43)

注：静脉组单独静脉滴注硫酸黏菌素，联合组静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素；CRO 为碳青霉烯类耐药革兰阴性杆菌，ICU 为重症监护病房；与静脉组比较，^a $P<0.05$

3 讨论

细菌耐药已成为全球公共健康领域的重大挑战,尤其以 CRO 所致感染最为严峻。由于 CRO 检出率高^[8],且目前可供选择的药物有限,导致多黏菌素类药物重新应用于临床。此项回顾性研究纳入的患者均来自 ICU,ICU 患者的病情通常比其他科室更为复杂,往往需要接受多种有创性操作,如气管插管、深静脉穿刺置管、尿管等,这些侵入性操作可能会继发严重感染。此外,ICU 患者通常与多种病原体接触,增加了感染的风险^[9-10]。

本研究纳入的 CRO 肺部感染患者中,CRAB 检出率最高(约占 39.4%),与余建华等^[11]的研究结果相似,其研究回顾性分析多黏菌素治疗 CRO 重症肺部感染患者的临床疗效,共检出 40 株 CRO 菌株,以 CRAB 为主(占 41.94%)。由于不同地区、时期及医疗机构诊疗水平的差异,可能导致患者感染病原体的种类不同。机械通气是 ICU 中不可或缺的一项核心治疗措施,由于 ICU 患者病情复杂,常伴有多器官功能障碍,且大多需要接受有创性操作,因此极易发生呼吸机相关性肺炎,进而加重病情,增加病死率^[12]。本研究中有 83.2% 的患者接受机械通气治疗,因此更应加强无菌操作观念,降低呼吸机相关性肺炎的发生风险。

本研究显示,静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素治疗 CRO 肺部感染患者的临床有效率为 77.1%,微生物清除率为 60.4%。与单独静脉使用硫酸黏菌素相比,静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素能改善 CRO 所致肺部感染患者的临床及微生物结局,同时缩短 ICU 住院时间。决定抗感染治疗成功的核心在于所有抗菌药物能否在病灶区域达到有效抗菌浓度。针对肺部感染患者,全身静脉给药可能造成肺泡渗透不佳和浓度过低,导致临床治疗失败或产生耐药性^[13]。有研究证实,在采用雾化吸入多黏菌素给药后,肺泡上皮衬液中的多黏菌素含量明显高于血浆中的含量^[14-15]。因此,通过雾化吸入给予硫酸黏菌素,可靶向提高其在肺组织中的浓度,同时大幅降低全身药物水平,进而达到提升临床疗效和降低全身不良反应风险的目的。MDR 革兰阴性菌肺部感染患者接受雾化吸入多黏菌素类治疗的临床结局,已成为当前研究的热点。Almangour 等^[16]发现,接受静脉滴注联合雾化吸入多黏菌素 E 甲磺酸钠治疗多重耐药菌肺部感染患者的临床有效率明显高于单独静脉滴注多黏菌素 E 甲磺酸钠组(65%

比 37%, $P=0.01$)。另外,中国多黏菌素类药物专家共识^[17]提出,对于疑似或确诊的 MDR 革兰阴性菌肺部感染患者,静脉应用多黏菌素治疗的同时尽量辅助多黏菌素雾化吸入治疗。然而,欧洲临床微生物学和感染性疾病学会(European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID)则建议避免使用雾化吸入抗菌药物,因为其临床疗效证据不足,且很有可能增加支气管痉挛、哮喘发作等不良事件的发生风险^[18]。雾化吸入抗菌药物的使用是一个有争议的话题,对于雾化吸入多黏菌素治疗肺部感染患者的临床研究数据有限,未来仍需要大样本、多中心的随机对照试验来验证其临床疗效及微生物结局。

肾毒性是多黏菌素类药物常见的不良反应之一,主要表现为急性肾损伤、血尿、蛋白尿等。大多数患者为轻中度肾损害,停药后可逆转,少数严重患者可出现急性肾衰竭,需进行肾脏替代治疗^[19]。早期报道多黏菌素药物肾毒性发生率可高达 50%^[20],近年来的研究结果显示肾毒性发生率较以往低,导致这种差异的原因可能是患者群体的选择不同,以及临床医生着重监测肾脏功能。本研究显示,联合组患者治疗前后的肾功能指标(BUN 和 SCr)无明显变化,与单独静脉组相比差异无统计学意义。提示静脉滴注联合雾化吸入硫酸黏菌素不会增加肾毒性的发生,与该研究团队的研究结果一致,其研究显示接受静脉滴注联合雾化吸入多黏菌素能提高肺部感染患者的临床和微生物反应率,但肾毒性无显著差异^[21]。鉴于 ICU 患者病情危重,常伴有急性或慢性肾功能不全,因此建议 ICU 患者应用硫酸黏菌素期间定期复查肾脏功能,以及早发现肾损伤迹象,从而最大程度地降低肾损伤风险。

本研究存在以下几个方面的局限性:① 本研究作为一项回顾性研究,纳入的病例数量有限,来源单一,未来仍需要开展大样本、多中心的随机对照试验来研究联合雾化吸入硫酸黏菌素对肺部感染患者临床结局的影响。② 受限于检测条件,本研究未能对患者血浆及肺泡灌洗液中的硫酸黏菌素浓度进行动态监测,因此无法探讨该药的体内暴露水平与临床疗效之间的相关性。③ 静脉应用硫酸黏菌素日剂量、联合抗感染方案的不同可能会对患者临床结局产生影响。

综上所述,对于 CRO 肺部感染患者,静脉滴注硫酸黏菌素抗感染的同时联合雾化吸入硫酸黏菌素

治疗,能够提高患者的临床疗效及微生物清除率,且具有一定的安全性。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 彭丹阳:实施研究,采集数据,分析/解释数据,起草文章,统计分析;张帆:酝酿和设计实验,实施研究,采集数据,分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,统计分析;刘英:实施研究,采集数据,分析/解释数据,指导;高延秋、徐兰娟、李晓慧、郭素萍、王丽辉、郭琳、冯永海、秦超、韩怀斌、郑喜胜、何发明、李晓召:实施研究,采集数据,分析/解释数据,指导;秦秉玉:酝酿和设计实验,实施研究,采集数据,分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,指导;邵焕璋:酝酿和设计实验,实施研究,采集数据,分析/解释数据,对文章的知识性内容作批评性审阅,统计分析,行政、技术或材料支持,指导

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [3] Tamma PD, Heil EL, Justo JA, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections [J]. Clin Infect Dis, 2024: ciae403. DOI: 10.1093/cid/ciae403.
- [4] Nang SC, Azad MAK, Velkov T, et al. Rescuing the last-line polymyxins: achievements and challenges [J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(2): 679-728. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000020.
- [5] Rabanal F, Cajal Y. Recent advances and perspectives in the design and development of polymyxins [J]. Nat Prod Rep, 2017, 34(7): 886-908. DOI: 10.1039/c7np00023e.
- [6] 罗跃.硫酸多黏菌素B治疗多重耐药革兰阴性菌感染的医院获得性肺炎的临床效果[J].临床合理用药,2024,17(28):64-66. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.28.017.
- [7] Kagami K, Ishiguro N, Yamada T, et al. Efficacy and safety of colistin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli [J]. J Infect Chemother, 2021, 27(3): 473-479. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.10.024.
- [8] 朱焱,陈运生,孟青,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. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.05.001.
- [9] 何江娟,瞿婷婷.重症监护病房多重耐药菌感染风险预测模型研究进展[J].中华临床感染病杂志,2023,16(5):384-390. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2023.05.008.
- [10] Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness [J]. Crit Care Clin, 2006, 22(2): 255-271, vi. DOI: 10.1016/j.ccc.2006.02.011.
- [11] 余建华,曹斓馨,张恺,等.多黏菌素E单纯雾化对耐碳青

霉烯类革兰阴性菌(CRO)重症肺炎的疗效观察:一项单中心回顾性队列观察性研究[J].中华急诊医学杂志,2023,32(8):1066-1069. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.08.010.

- [12] 王迪,苏玉敏,桑红梅,等.EICU机械通气患者呼吸机相关性肺炎的危险因素及管理措施[J].国际护理学杂志,2022,41(6):1008-1012. DOI: 10.3760/cma.j.cn221370-20200705-00262.
- [13] Imberti R, Cusato M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration [J]. Chest, 2010, 138(6): 1333-1339. DOI: 10.1378/chest.10-0463.
- [14] Boisson M, Jacobs M, Grégoire N, et al. Comparison of intrapulmonary and systemic pharmacokinetics of colistin methanesulfonate (CMS) and colistin after aerosol delivery and intravenous administration of CMS in critically ill patients [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(12): 7331-7339. DOI: 10.1128/AAC.03510-14.
- [15] Boisson M, Grégoire N, Cormier M, et al. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients [J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(9): 2607-2612. DOI: 10.1093/jac/dkx167.
- [16] Almagour TA, Alruwaili A, Almutairi R, et al. Aerosolized plus intravenous colistin vs intravenous colistin alone for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a retrospective cohort study [J]. Int J Infect Dis, 2021, 108: 406-412. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.06.007.
- [17] 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.中国多黏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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20201109-01091.
- [18] Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(9): 629-639. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.04.011.
- [19] Shahbazi F, Dashti-Khavidaki S. Colistin: efficacy and safety in different populations [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(4): 423-448. DOI: 10.1586/17512433.2015.1053390.
- [20] Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(5): 1552-1557. DOI: 10.1093/jac/dku561.
- [21] Colistin Study Group. The role of aerolized colistin in the treatment of hospital-acquired pneumonia: experience of multicenter from turkey [J]. Crit Care Med, 2016, 44(5): e304. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001539. Erratum in: Crit Care Med, 2018, 46(3): e277. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002968.

(收稿日期:2024-04-01)

(本文编辑:张耘菲)

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和Email地址注册账号,这些账号的投稿IP地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

(中华医学会杂志社)