硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺内感染的疗效分析

葛鹏程，苏日古嘎，任天舒，党大胜

Analysis of the efficacy of colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam in the treatment of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* intrapulmonary infection

GE Pengcheng, SU Riguga, REN Tianshu, DANG Dasheng

在线阅读 View online: http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202404093

·药物与临床·

硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺内感染的疗效分析

葛鹏程, 苏日古嘎, 任天舒, 党大胜（北部战区总医院临床药学科, 辽宁 沈阳 110016）

［摘要］ 目的 通过与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦的双联疗法对比，评估硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌肺内感染的有效性。方法 采用回顾性分析方法，将 2019 年 1 月 1 日至 2021 年 7 月 31 日某院诊断为鲍曼不动杆菌感染的肺炎 ICU 患者 216 例，倾向性匹配按 1：2 的比例分为试验组（71 例）和对照组（145 例），试验组采用硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗，对照组采用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗。根据两组治疗前后临床症状及指标变化，观察两组的临床有效率、细菌清除率、28 d 病死率。结果 试验组在早期评估临床有效率、细菌清除率均高于对照组（$P<0.05$）；在治疗结束时，临床有效率及 28 d 病死率两组差异无统计学意义。结论 针对多重耐药鲍曼不动杆菌肺内感染，与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦组相比，硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦与其疗效相当，在早期评估临床疗效、细菌清除率方面优于替加环素联合头孢哌酮舒巴坦组。

［关键词］ 硫酸黏菌素；头孢哌酮舒巴坦；鲍曼不动杆菌；肺炎

［文章编号］ 2097-2024（2026）05-0264-04 ［DOI］ 10.12206/j.issn.2097-2024.202404093

Analysis of the efficacy of colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam in the treatment of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* intrapulmonary infection

GE Pengcheng, SU Riguga, REN Tianshu, DANG Dasheng（Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China）

［**Abstract**］ **Objective** To compare the effecacy of colistin sulphate with cefoperazone and sulbactam in the treatment of pan-resistant *Acinetobacter baumannii* with the combination therapy of tigecycline with cefoperazone and baubactam. **Methods** By retrospective analysis, 216 ICU patients with pneumonia diagnosed with *Acinetobacter baumannii* from January 1, 2019 to July 31, 2021 were propensity matching divided into a test group（71）and a control group（145）by 1：2. The test group was treated with colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam, the control group was treated with tigecycline combined with cefoperazone and sulbactam. According to the changes of clinical symptoms and indicators before and after treatment in the two groups, the clinical response rate, bacterial clearance rate and 28 d mortality rate of the two groups were observed. **Results** The early clinical response and bacterial clearance of the test group were higher than that of the control group（$P<0.05$）; At the end of treatment, the clinical response rate and 28 d mortality were not statistically significant. **Conclusion** Colistin sulfate combined with cefoperazone and sulbactam was comparable to its efficacy and was superior to tigecycline combined with cefoperazone and sulbactam group in early assessment of clinical efficacy and bacterial clearance.

［**Key words**］ colistin sulfate; cefoperazone and sulbactam; *Acinetobacter baumannii*; pneumonia

鲍曼不动杆菌是院内感染的重要病原菌，主要引起呼吸道感染，也可引发败血症、泌尿系统感染、继发性脑膜炎等。鲍曼不动杆菌在医院环境中分布广泛且可长期存活，严重威胁着患者的生命安全，故也将此类感染称为 ICU 获得性感染[1]。由于种种原因，鲍曼不动杆菌的感染率逐年增加，且其耐药性日益严重，已引起临床医生和微生物学者的广泛关注。目前鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类耐药的情势日益严峻，最近又出现“全耐药”的鲍曼不动杆菌，其在大陆和中国台湾地区均有发现，引起高度警惕。多黏菌素是一种非核糖体类抗生素，主要通过破坏细胞膜的完整性起到快速杀菌作用，曾被临床广泛用于抗革兰阴性菌治疗，后因其抗菌谱窄，毒副作用明显而被逐渐替代[2]。但随着全球范

［作者简介］ 葛鹏程，硕士，副主任药师，研究方向：呼吸系统及抗感染临床药学，Email: gpc1779099@163.com

［通信作者］ 党大胜，硕士，副主任药师，研究方向：临床药学，Email: dds_sy@163.com

围内多重耐药革兰阴性菌感染率不断增高，多黏菌素作为治疗革兰阴性菌感染的最后一道防线而再次受到重视。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》[3]、《广泛耐药革兰阴性菌感染的中国专家共识》均推荐以多黏菌素为基础的联合治疗方案作为治疗选择之一。目前临床使用的多黏菌素有 2 种：多黏菌素 B 和多黏菌素 E[4]。其中多黏菌素 E 分多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸黏菌素。与多黏菌素 E 甲磺酸钠不同的是，硫酸黏菌素无需体内转化，有较为直接的抗菌活性[5]。硫酸黏菌素 2019 年在中国上市，由于临床使用时间较短，临床资料及临床治疗经验相对缺乏，没有太多的相关研究[3]。因此本研究主要对硫酸黏菌素对鲍曼不动杆菌感染患者的有效性进行考察与探究。

1　资料与方法

1.1　病例及分组

本试验回顾性共纳入 216 例泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎感染患者，其纳入患者均符合鲍曼不动杆菌感染相关诊断标准，且均经痰培养病原学证实确诊并接受过有创机械通气治疗。纳入标准：①年龄≥18 岁；②经痰培养确定为泛耐药鲍曼不动杆菌感染，并符合《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》的诊断标准；③入院接受治疗时间>3 d 并且接受过有创机械通气治疗。排除以下人群：①体重<40 kg 或>150 kg；②免疫功能低下的患者，如血液肿瘤、实体器官移植或导致显著免疫缺陷的先天性或获得性疾病；③囊性纤维化、HIV/AIDS、已知或疑似活动性结核病。

1.2　治疗方法

试验组给予硫酸黏菌素（锋卫灵），50 IU+100 ml 0.9% NS ivgtt q8 h；对照组给予替加环素（海正利星），起始负荷剂量首剂加倍：100 mg+100 ml 0.9% NS ivgtt；维持剂量，50 mg+100 ml 0.9% NS ivgtt q12 h；两组均同时联用头孢哌酮舒巴坦（舒普深），3 g+100 ml 0.9% NS ivgtt q8 h。

1.3　疗效评价标准

通过观察以下指标：临床症状（意识水平、通气频率、收缩压、体温、脉搏、咳嗽次数、咳痰量、咳痰性状、通气障碍、发绀、胸水）、实验室检查（动脉血氧分压、尿素氮、C 反应蛋白、降钙素原、白细胞数）、影像学（胸部 X 线或 CT）和微生物检查，分别在给药第 4 天（早期评估）、出院（治疗结束）时对患者进行评估，主要观察结局指标：患者出院（治疗结束）时的临床疗效、28 d 病死率；次要结局指标：给药第 4 天（早期评估）临床疗效、细菌清除率（治疗结束时）。

疗效评价标准参照《新型抗菌药物治疗呼吸道感染临床评价方法（第二版）》[6]。将疗效评价分为“有效”和“无效”。①有效：必须符合肺炎症状消失/好转（发热以及其他 1 项以上的症状得到改善）；其次，符合胸部影像或者炎症的症状消失/改善（与开始用药前相比，CRP/PCT 和胸部 CT 鉴定不恶化，临床症状及体温的情况有改善）。②无效：用药后临床诊断病症、体征无明显好转或变化，或其炎症指标、胸部影像无明显改善。

1.4　统计学处理

使用 SPSS 22.0 对数据进行分类。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用统计学 t 检验；计数资料用数量和百分数来表示，采用 χ^2 检验；有序分类采用秩和检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　基线特征

倾向性匹配将 216 例患者分为试验组、对照组，两组患者在性别、年龄、合并症指数方面均无统计学差异（P>0.05），具有可比性，具体见表 1。

表 1　两组患者的基线特征

组别	例数（n）	性别（男/女）	年龄（岁）	查尔森合并症指数[n(%)]		
				低危	中危	高危
试验组	71	37/34	71.48±18.86	7(9.8)	31(43.7)	33(46.5)
对照组	145	95/50	72.54±14.78	14(9.7)	73(50.3)	58(40.0)
P		0.058	0.677	0.962	0.356	0.365

2.2　临床有效率比较

2.2.1　主要结局指标

治疗结束时试验组的临床有效率为 74.6%，高于对照组的 61.4%，但两组的临床有效率结果无统计学意义（P>0.05）。次要结局指标：早期评估时试验组临床有效率为 77.5%，高于对照组的 55.9%，两组的临床有效率差异有统计学意义（P<0.05），具体见表 2。

表 2　两组患者不同治疗时期临床有效率比较

组别	例数（n）	有效[n(%)]	无效[n(%)]	P
早期评估（给药第4天）	216			
试验组	71	55(77.5)	16(22.5)	0.002
对照组	145	81(55.9)	64(44.1)	
治疗结束	216			
试验组	71	53(74.6)	18(25.4)	0.054
对照组	145	89(61.4)	56(38.6)	

2.2.2　亚组分析

在早期评估（给药第 4 天）中低危组亚组中，试

验组临床有效率为 78.6%，高于对照组的 56.0%；在早期评估高危组亚组中，试验组临床有效率为 76.7%，高于对照组的 55.8%。两组在临床有效率的结果差异有统计学意义（P<0.05），具体见表 3。

表 3　根据肺炎严重指数评分评价两组患者在早期评估 (给药第4 天) 的临床有效率

组别	例数(n)	有效 [n(%)]	无效 [n(%)]	P值
中低危组	78			
试验组	28	22(78.6)	6(21.4)	0.046
对照组	50	28(56.0)	22(34.0)	
高危组	138			
试验组	43	33(76.7)	10(23.3)	0.019
对照组	95	53(55.8)	42(44.2)	

2.3　细菌学清除率比较

试验组和对照组的细菌清除率比较（81.7% *vs* 62.1%），试验组高于对照组，两组比较结果有统计学意义（P<0.01），见表 4。

2.4　28 d 病死率

试验组和对照组的 28 d病死率（16.9%*vs* 15.9%），试验组高于对照组，两组比较结果无统计学意义（P>0.05），具体见表 4。

表 4　两组患者细菌清除率和 28 d 病死率比较

组别	例数(n)	细菌清除率[n(%)]			28 d病死率[n(%)]		
		清除	未清除	P	死亡	未死亡	P
试验组	71	58 (81.7)	13 (18.3)	0.004	12 (16.9)	59 (83.1)	0.846
对照组	145	90 (62.1)	55 (37.9)		23 (15.9)	122 (84.1)	

3　讨论

多重耐药菌感染已成为严重威胁公共卫生健康的问题，院内感染患者的多重耐药菌分离率呈现逐年上升趋势。临床上多重耐药菌感染常发生于基础疾病多、合并肝肾功能损害、处于 ICU 特殊病理生理状态下的重症患者，因此可供选择的抗生素种类少，故合理选择对多重耐药菌有效的抗生素至关重要[7]。多个体外研究和动物模型证明，多黏菌素类联合碳青霉烯类、糖肽类、四环素类、利福平等抗菌药物对于耐药鲍曼不动杆菌具有协同杀菌作用。大多数鲍曼不动杆菌对多黏菌素敏感，对于多黏菌素耐药菌株，在多黏菌素基础上联合应用其他类别的抗菌药物同样具有协同作用[8-9]。

一些回顾性研究表明[10]，黏菌素类或联合舒巴坦的临床治疗效果无显著差异。也有一些研究认为多黏菌素单药治疗鲍曼不动杆菌肺炎感染临床疗效更好，目前仍存在争议。而替加环素与头孢哌酮舒巴坦目前作为临床最常用的联合方案也显示出了较好的临床治疗效果[11-12]，但随着频繁的抗菌药物暴露，部分也开始出现药敏提示或者耐药的情况出现，临床亟需更多的治疗选择。以往研究资料都是基于多黏菌素 B 或者多黏菌素 E 甲磺酸钠，很少有关于硫酸黏菌素临床疗效的研究。在此次研究中发现，硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦得到了较好的临床疗效，与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦组相比疗效相当，尤其在早期评估的疗效更为显著，总体的细菌清除率更高。硫酸黏菌素对鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌具有强大的抗菌活性，可快速降低患者的细菌载量，因此，早期评估的疗效更为显著，总体细菌清除率高与其有一定的相关性。但其产生的毒素或者裂解产物对人体造成的影响需要对症综合治疗，且多重耐药菌难以清除，ICU 患者基础疾病较多、感染病情可能反复，因此在最终的临床效果上，硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦与替加环素联合组疗效相当。目前的多数治疗方案仍以联合为主，要警惕多黏菌素的异质性耐药现象，对观察性药物的治疗效用可能产生影响，还需更多的高质量研究。本回顾性研究并未重点考虑安全性相关研究，在收集过程中未发现严重的不良反应，如严重的急性肾损伤、肝功能异常等。

综上，本研究提示与替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗相比，硫酸黏菌素联合头孢哌酮舒巴坦治疗泛耐药的鲍曼不动杆菌引起的肺炎疗效相当，并且在早期评估及细菌清除率上效果更为显著，是一种较好的临床治疗方案，为临床用药提供参考。

【参考文献】

[1]　LUYT C E, HÉKIMIAN G, KOULENTI D, et al. Microbial cause of ICU-acquired pneumonia: hospital-acquired pneumonia versus ventilator-associated pneumonia[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(5): 332-338.

[2]　CAI Y Y, LEE W, KWA A L. Polymyxin B versus colistin: an update[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(12): 1481-1497.

[3]　陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.

[4]　赵丽丽, 王东亮. 呼吸科多重耐药菌感染危险因素分析及预防对策 [J]. 临床军医杂志, 2019, 47(6): 640-642.

[5]　TRAN T B, VELKOV T, NATION R L, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet?[J]. Int J Antimicrob Agents, 2016, 48(6): 592-597.

[6]　The Japanese Society of Chemotherapy. Clinical evaluation methods for new antimicrobial agents to treat respiratory infections (second version)(in Japanese)[J]. Jpn J Chemother, 2012,

60: 29-45.
[7] 张裕祥, 梁静, 阿斯木姑丽·努尔麦麦提, 等. 血清降钙素原、超敏-C 反应蛋白对新疆乌鲁木齐地区重症医学科患者鲍曼不动杆菌感染耐药预测分析 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3): 313-314.
[8] 李燕菊, 汪海涛, 马新萍, 等. 多黏菌素 B 联合头孢哌酮钠舒巴坦钠和替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 376-380.
[9] BUCCI M. No more eskape[J]. Nat Chem Biol, 2018, 14(11): 989.
[10] 李天萌, 夏雨由页. 多黏菌素联合其他抗菌药物治疗耐药鲍曼不动杆菌感染的研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2019, 19(4): 444-448.
[11] 魏小杰, 陈雨燕, 罗斌, 等. 联合头孢哌酮舒巴坦与替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效分析 [J]. 中国医药科学, 2020, 10(24): 92-95.
[12] 柯堃, 郭柳. 替加环素与不同抗菌药物双联和三联用药对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者临床疗效的影响 [J]. 抗感染药学, 2021, 18(5): 768-770.

［收稿日期］ 2024-04-29 ［修回日期］ 2025-01-06
［本文编辑］ 陈盛新

（上接第 258 页）

[12] WEN J Y, XIANG Q W, GUO J F, et al. Pharmacological activities of *Zanthoxylum* L. plants and its exploitation and utilization[J]. Heliyon, 2024, 10(12): e33207.
[13] QI J X, PAN Z P, WANG X Y, et al. Research advances of *Zanthoxylum bungeanum* Maxim. polyphenols in inflammatory diseases[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1305886.
[14] PARDESHI S, DAMIRI F, ZEHRAVI M, et al. Functional thermoresponsive hydrogel molecule to material design for biomedical applications[J]. Polymers, 2022, 14(15): 3126.
[15] DETHE M R, PRABAKARAN A, AHMED H, et al. PCL-PEG copolymer based injectable thermosensitive hydrogels[J]. J Control Release, 2022, 343: 217-236.
[16] 熊俊婷, 冯龙斐, 刘宝林, 等. 甲基纤维素基温敏水凝胶在生物医学领域的研究进展 [J]. 生物医学工程学杂志, 2024, 41(1): 199-204.
[17] CHEN Y B, LEE J H, MENG M Y, et al. An overview on thermosensitive oral gel based on poloxamer 407[J]. Materials, 2021, 14(16): 4522.
[18] MENSHUTINA N, DERKACH V, MOKHOVA E, et al. Investigation of rheological characteristics of thermosensitive nasal *in situ* gels based on P407 and their effect on spray pattern[J]. Gels, 2025, 11(10): 841.
[19] 杨贺英, 罗彩萍, 彭婷, 等. 花椒生物碱富集纯化工艺优化及其成分分析 [J]. 药学实践与服务, 2025, 43(2): 75-81.
[20] BAN E, JANG D J, KIM S J, et al. Optimization of thermoreversible poloxamer gel system using QbD principle[J]. Pharm Dev Technol, 2017, 22(7): 939-945.
[21] WASUPALLI G K, VERMA D. Injectable and thermosensitive nanofibrous hydrogel for bone tissue engineering[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2020, 107: 110343.
[22] 冯天琪, 王春丽, 王思瑶, 等. 壳聚糖/泊洛沙姆复合温敏水凝胶的制备 [J]. 吉林农业大学学报, 2021, 43(6): 679-684.
[23] 殷超, 古丽巴哈尔·卡吾力, 依明·尕哈甫, 等. 基于多肽水凝胶制备及表征为例的前沿科技成果融入医用有机化学实验教学实践 [J]. 广州化工, 2025, 53(6): 207-211.
[24] 范军红, 李少华, 郭玉琴, 等. 氨甲环酸温敏水凝胶的制备及体外凝血活性评价 [J]. 兰州大学学报(医学版), 2025, 51(4): 40-47.
[25] 王立红, 吴文丽, 罗永明, 等. 白藜芦醇温敏型凝胶剂的制备及抗膀胱癌细胞研究 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(10): 2334-2342.
[26] 徐科, 吴赟杰, 李金洋, 等. 复方紫草温敏凝胶的制备与质量评价 [J]. 四川农业大学学报, 2021, 39(6): 791-798.
[27] CHATTERJEE S, HUI P C. Review of applications and future prospects of stimuli-responsive hydrogel based on thermo-responsive biopolymers in drug delivery systems[J]. Polymers, 2021, 13(13): 2086.
[28] LOH X J, PEH P, LIAO S S, et al. Controlled drug release from biodegradable thermoresponsive physical hydrogel nanofibers[J]. J Control Release, 2010, 143(2): 175-182.
[29] GAO P, JIANG X, LI J Y, et al. Molecular simulations of polymer-based drug nanocarriers: from physical and structural properties to controlled release[J]. Adv Healthc Mater, 2026, 15(4): e03503.

［收稿日期］ 2025-12-26 ［修回日期］ 2026-03-23
［本文编辑］ 蔺淼