



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.012

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.012>

· 论著 ·

替加环素治疗恶性血液病合并碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌感染的临床疗效分析

千晨静 洪梅

【摘要】 目的 探讨替加环素为基础的联合用药方案治疗恶性血液病合并碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)感染的临床疗效及安全性。**方法** 纳入2018年4月~2019年6月我院收治的合并CRE感染的恶性血液病患者59例,根据诊疗方案分为经验组(25例,经常规抗感染2~6 d后效果欠佳,改用替加环素)和目标组(34例,经微生物学检测后更改为替加环素),疗程均为2~4周,记录两组患者使用替加环素治疗期间的临床特征、实验室检查结果及不良反应等。**结果** 59例患者中,40例(67.80%)感染得到有效控制,6例(10.17%)抗感染治疗无效,最终死亡。经验组和目标组的临床总体有效率分别为64.00%和70.59%,差异无统计学意义($P>0.05$)。59例患者共检测出80株CRE菌株,以肺炎克雷伯杆菌(42.50%)和大肠埃希菌(27.5%)为主,其中17例(28.81%)存在多种菌株复合感染。治疗后经验组患者的体温、降钙素原水平均低于目标组,中性粒细胞绝对值明显高于目标组($P<0.05$)。两组患者均无严重不良反应发生,主要为肝功能受损和消化系统症状等。**结论** 替加环素联合其他抗菌药物可作为治疗恶性血液病患者合并CRE感染的经验治疗方案,临床疗效及安全性较好。

【关键词】 替加环素; 恶性血液病; 碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌

恶性血液病患者的正常造血功能常受到抑制,大剂量的化疗导致机体免疫力降低,尤其当合并粒细胞缺乏、病情危重等因素时,易诱发多重耐药菌感染。近年来,临床上由于抗菌药物的不恰当使用引起细菌耐药性增加,导致可选择的药物有限且治疗难度越来越大。多重耐药菌是指对3类以上抗菌药物耐药的细菌,其中碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)是临床关注的重点^[1]。替加环素是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的四环素类低毒性抗生素的最新衍生物,体外对多种革兰阳性和革兰阴性微生物表现出较好活性^[2],但其作为一种抑菌剂,通常需要与其他杀菌剂联用^[3]。本研究探讨以替加环素为基础的联合用药方案在恶性血液病合并CRE感染患者中的临床有效性及安全性,现报道如下。

对象与方法

1. 对象:2018年4月~2019年6月我院收治的恶性血液病患者59例,男40例,女19例,年龄18~74岁,

平均年龄(37.75 ± 13.72)岁,均在使用化疗或免疫抑制剂治疗后并发感染(包括肺炎、血流感染、皮肤软组织感染等),且经微生物学检测(肛拭、血培养、导管分泌物培养等)证实存在CRE感染。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)双份血液、感染病灶或多次痰液等培养出耐碳青霉烯类抗生素(如亚胺培南或美罗培南)的革兰阴性杆菌,包括耐碳青霉烯类肠杆菌属(如大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌);(3)患者已使用其他广谱抗生素药物治疗但体温控制不佳。排除标准:(1)不符合恶性血液病诊断标准;(2)严重肝肾功能不全;(3)对本研究用药严重过敏。疾病类型包括重度再生障碍性贫血13例,急性髓系白血病18例,急性淋巴细胞性白血病11例,急性单核细胞白血病4例,多发性骨髓瘤2例,慢性粒细胞白血病3例,骨髓增生异常综合征4例,淋巴瘤3例,髓系肉瘤1例。本研究经我院伦理委员会审批通过,患者均知情同意。

2. 方法

(1)分组及治疗方法:将59例患者分为经验组(34例)和目标组(25例);经验组:暂未获得微生物学证据,经碳青霉烯/头孢哌酮-舒巴坦等联合抗菌治疗效果欠佳,改用替加环素;目标组:一旦获取微生物学证据,及时更改为替加环素者。59例患者均采用以替

加环素为基础的联合用药方案治疗。替加环素用法：首剂用量 100 mg，维持用量 50 mg，每 12 h 1 次，疗程 2~4 周；根据微生物学检测结果联合不同种类抗生素治疗，包括头孢哌酮钠舒巴坦钠、美罗培南、亚胺培南、利奈唑胺等；如考虑合并真菌感染需加用抗真菌药物，如伏立康唑或醋酸卡泊芬净；给药方式均为静脉滴注。两组患者治疗疗程均为 2~4 周。

(2) 临床资料收集和疗效判定：收集患者的年龄、性别、住院天数等资料。将患者治疗前后的体温、血常规、降钙素原、C 反应蛋白、中性粒细胞平均值 (CRE 检出日及其前后 2 天中性粒细胞计数的平均值) 等感染相关指标等作为临床疗效的主要观察指标，并根据 2015 年版《抗菌药物临床应用指导原则》对两组患者进行临床疗效判定：痊愈：治疗后患者体温恢复正常，临床症状、体征消失，中性粒细胞绝对值 (ANC)、降钙素原等实验室检验结果恢复正常；显效：治疗后患者体温恢复正常，临床症状、体征较治疗前明显改善，ANC、降钙素原等实验室检验结果较治疗前明显改善；有效：患者治疗后体温较治疗前降低，临床症状、体征较治疗前有所好转，ANC、降钙素原等实验室检验结果较治疗前有所改善；无效：患者治疗后体温无明显下降，临床症状、体征无改善，甚至恶化。总有效率 (%) = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 × 100%。对患者在诊疗过程中的不良反应情况进行统计，至少每 3 天复查 1 次全血细胞计数、肝肾功能和电解质等。

3. 统计学处理：应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间比较用秩和检验；计数资料以例和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 感染部位及基础疾病情况：59 例患者中，40 例 (67.80%) 感染得到有效控制，6 例 (10.17%) 抗感染治疗无效，最终死亡。在感染部位方面，肺部感染 29 例 (49.15%)，血流感染 11 例 (18.64%)，肠道感染 9 例 (15.25%)，皮肤软组织感染 5 例 (8.47%)，导管相关

感染 2 例 (3.39%)，感染部位不明 3 例 (5.08%)。在基础疾病方面，34 例 (57.63%) 患者感染时存在中性粒细胞缺乏 ($ANC < 0.5 \times 10^9/L$)，4 例 (6.78%) 合并 2 型糖尿病，12 例 (20.34%) 合并高血压病，1 例 (1.69%) 合并脑梗死。

2. 病原菌分布特征：59 例患者共检测出 80 株菌株，其中 17 例 (28.81%) 存在多重菌株，分布以肺炎克雷伯杆菌 (42.50%) 和大肠埃希菌 (27.5%) 为主，均为革兰阴性菌。见表 1。

表 1 59 例患者的病原菌分布

细菌	株数	构成比 (%)
阪崎肠杆菌	2	2.50
产气肠杆菌	2	2.50
产酸克雷伯菌	2	2.50
臭鼻克雷伯菌	2	2.50
肺炎克雷伯菌	34	42.50
大肠埃希菌	22	27.50
聚团肠杆菌	4	5.00
阴沟肠杆菌	6	7.50
日沟维肠杆菌	2	2.50
摩氏摩根菌	3	3.75
奇异变形菌	1	1.25

3. 两组患者临床资料比较：两组患者的性别、年龄、住院天数、中性粒细胞平均值、总有效率、28 天病死率和不良反应发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

4. 两组患者治疗前后体温、ANC 和降钙素原水平比较：两组患者治疗前的体温、ANC、降钙素原水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，治疗后经验组患者的体温、降钙素原水平均低于目标组，ANC 明显高于目标组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后体温、ANC 和降钙素原水平比较
[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	体温 ($^{\circ}C, \bar{x} \pm s$)	ANC ($\times 10^9/L$)	降钙素原 (ng/ml)
目标组	治疗前 34	38.84 \pm 0.72	1.92(0.11, 10.46)	1.52(0.15, 4.8)
	治疗后 34	37.68 \pm 0.49	3.46(1.56, 6.46)	0.92(0.3, 5.6)
经验组	治疗前 25	38.92 \pm 1.09	1.88(0.23, 12.69)	3.22(0.32, 9.8)
	治疗后 25	36.66 \pm 0.52 ^{ab}	4.46(1.96, 6.86) ^{ab}	0.64(0.2, 2.24) ^{ab}

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与目标组同期比较，^b $P < 0.05$

表 2 两组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄(岁)	中性粒细胞平均值 ($\times 10^9/L$)	总有效率 [例, (%)]	28 天病死率 [例, (%)]	住院天数 (d)	不良反应 [例, (%)]
目标组	34	23/11	38.32 \pm 13.78	1.84 \pm 1.15	24(70.59)	4(11.8)	26.47 \pm 7.83	11(32.35)
经验组	25	17/8	36.96 \pm 13.90	1.85 \pm 1.10	16(64.00)	2(8.0)	25.64 \pm 6.78	9(36.0)
χ^2/t 值		0.001	0.374	0.004	0.286	0.001	0.426	0.086
<i>P</i> 值		0.977	0.710	0.943	0.593	0.971	0.687	0.770

5. 不良反应情况:59 例患者均未出现严重不良反应。6 例(10.17%)患者出现恶心、呕吐等消化系统症状;4 例(6.78%)出现轻度肾功能不全;10 例(16.95%)出现肝功能异常(转氨酶升高),对症治疗后均好转。

讨 论

恶性血液病患者由于长期的骨髓造血功能受到抑制、接受大剂量放化疗或应用广谱抗菌药物等,易诱发多部位、多重感染,往往病情反复,预后较差,严重者甚至可引起死亡^[4-5]。近年来多药耐药的革兰阴性菌感染呈逐年增加趋势,尤其是 CRE 感染引人关注。如何起始有效经验性治疗 CRE 感染对于降低血液病患者感染相关死亡率、提高疗效至关重要。过去十年中,全球范围内 CRE 感染发病率呈明显上升趋势,临床对耐药菌的抗菌治疗越发困难,针对以上严峻的防控情况,WHO 和美国疾控中心将 CRE 的危险级别认定为首要等级。据 2018 年我国耐药监测报告结果显示,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类药物的全国平均耐药率为 10.1%,与 2017 年相比上升了 1.1 个百分点,而大肠埃希菌对碳青霉烯类药物的全国平均耐药率约为 1.5%,与 2017 年相同^[6]。由于目前尚无有效的针对性治疗药物,患者发生 CRE 感染后病死率显著增高^[7]。目前抗菌药物的联合治疗已成为治疗耐多药细菌感染的一种选择方案,而如何针对血液病合并 CRE 感染患者进行积极有效的联合抗感染治疗成为亟待解决的问题。

替加环素是一类四环素类抗菌药物,与特定的碳青霉烯酶无相互作用,对某些产生 A 类酶[如肺炎克雷伯菌中产生的碳青霉烯酶(KPC)]、B 类酶[如新德里金属 β 内酰胺酶-1(NDM-1)]或 D 类酶(如 OXA-48)的 CRE 菌株具有较强的抗菌活性^[8];作为新型甘氨酸环素类抗菌药物,一方面在 D 环的第 9 位置上连接了一个甘氨酸氨基,既可维持四环素类的抗菌作用,又能对抗四环素类药物的耐药机制,使药物在不会减弱抗微生物活性的同时具有更强的抗耐药性,且提高了药物的通透性^[9];另一方面,替加环素结合细菌核糖体和抑制细菌蛋白合成的能力显著增强。2010 年,替加环素被美国 FDA 批准用于治疗成人复杂的皮肤及软组织感染、腹腔内感染和获得性肺炎^[3]。Bodmann 等^[10]的一项非干预性研究观察了 1 025 例重症感染患者,目标治疗组的有效率为 43.2%,经验治疗组的有效率为 56.1%,两组差异无统计学意义,表明替加环素在严重感染或多重耐药菌感染患者中的临床成功率较高,安全性和耐受性较好。吴玉红等^[11]通过观察替加环素治疗血液病患者继发感染发现,经验治疗组和目标治疗组的好转率可达 72.7% 和 73.2%,且两组差

异无统计学意义,表明替加环素可用于常规抗感染疗效不佳者的经验性治疗。本研究结果显示,59 例患者共检测出 80 株 CRE 菌株,以肺炎克雷伯杆菌(42.50%)和大肠埃希菌(27.5%)为主。经验组和目标组的总有效率分别 64.00% 和 70.59%,临床总有效率、28 天病死率、不良反应、中性粒细胞平均值比较差异均无统计学意义,表明替加环素可以在初始治疗时应用,也可以在其他抗菌药物治疗无效后更换使用。此外,治疗前两组患者的体温、ANC、降钙素原水平比较差异无统计学意义,治疗后经验组患者体温、ANC、降钙素原检测结果均明显优于目标组。表明经验性使用替加环素可促进 CRE 感染的恶性血液病患者感染症状改善。

对粒细胞缺乏伴发热的血液病患者进行治疗时,需对患者的原发疾病特点、既往感染治疗史、耐药性、基础疾病等多方面因素进行充分评估,避免抗菌药物滥用导致耐药现象出现。本研究中共 6 例患者死亡,分析其原因可能与其多为复发难治性恶性血液病,合并基础疾病较多,或合并严重真菌感染未能得到有效控制有关,最终因感染性休克死亡。值得注意的是,在肠杆菌科中,变形菌属、普罗维登斯菌属及摩根菌属对替加环素存在固有耐药性^[12],待微生物学证据证实后,应考虑替换为其他抗菌药物。这可能在一定程度上影响了本研究中经验组的总有效率,但也从侧面反映出联合用药的必要性。

由于 CRE 感染后的病死率较高,待微生物学证据确诊后治疗可能会延误时机,近年来有学者建议采取靶向经验性治疗,同时对 CRE 感染重症患者强调联合治疗^[13-14]。秦慧等^[15]研究认为,替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、美罗培南等药物可作为免疫力低下的血液病患者严重感染时的经验性用药选择,可提高其临床疗效。尽管针对 CRE 感染的抗菌药物联合使用,其产生临床效果是否更佳迄今仍然缺乏充足的循证证据支持,但越来越多的证据表明,治疗严重的 CRE 感染时,包含替加环素的联合治疗方案至少不劣于其他抗菌治疗方案,这些数据还提示以替加环素为主的联合用药方案在治疗 CRE 感染方面较单药治疗更有效^[8]。基于以上研究结果,替加环素通常与以下 1 种或多种药物联合使用,包括多黏菌素、氨基糖苷类、碳青霉烯类等。

在不良反应方面,国内外研究显示,以替加环素为基础的联合用药方案引起的不良反应主要集中在消化道反应(约为 20%~30%),还可引起血淀粉酶、血胆红素及血尿素氮升高等^[16-17]。本研究纳入的 59 例患者均未出现严重不良反应,其中 6 例(10.17%)出现恶心、呕吐等消化系统症状,4 例(6.78%)出现轻度肾

功能不全,10 例(16.95%)出现肝功能异常。由于在本研究中替加环素均不是单独使用,因此替加环素单独使用的疗效和安全性尚无法准确评估。

综上所述,以替加环素为基础的联合用药方案可作为恶性血液病继发 CRE 感染患者的一项治疗选择。对尚无微生物学确诊依据的患者,在常规抗生素治疗临床效果欠佳且考虑多重耐药菌感染时,可及时更换替加环素来提高其治疗效果。

参 考 文 献

- [1] 冯四洲,陈欣. 血液病患者多药耐药革兰氏阴性菌感染的经验性治疗策略[J]. 临床血液学杂志,2019,32(3):170-173.
- [2] 臧会玲,王生池,程慧. 大剂量替加环素治疗多重耐药菌引起的呼吸机相关性肺炎的临床效果[J]. 中国医药,2018,13(3):380-382.
- [3] Falagas ME, Vardakas KZ, Tsiveriotis KP, et al. Effectiveness and safety of high-dose tigecycline-containing regimens for the treatment of severe bacterial infections[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 44(1):1-7.
- [4] 王慧涵,邹月娟,薛雷,等. 替加环素在血液病化疗后粒细胞缺乏伴发热治疗中的疗效观察[J]. 实用药物与临床,2018,21(3):282-284.
- [5] Hawser SP, Bouchillon SK, Hackel M, et al. Trending 7 years of in vitro activity of tigecycline and comparators against Gram-positive and Gram-negative pathogens from the Asia-Pacific region: Tigecycline Evaluation Surveillance Trial (TEST) 2004-2010[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(4):490-495.
- [6] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,全国细菌耐药监测网. 2018 年全国细菌耐药监测报告[J]. 中国合理用药探索,2020,17(1):1-10.
- [7] 周华,周建英,俞云松. 多重耐药革兰氏阴性杆菌感染诊治专家共识

- 解读[J]. 中华内科杂志,2014,53(12):984-987.
- [8] 彭民. 耐碳青霉烯类杆菌科细菌感染的抗生素应用策略[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(S2):83-87.
 - [9] Ni W, Cui J, Liang B, et al. In vitro effects of tigecycline in combination with colistin (polymyxin E) and sulbactam against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. J Antibiot (Tokyo), 2013, 66(12):705-708.
 - [10] Bodmann KF, Heizmann WR, von Eiff C, et al. Therapy of 1025 severely ill patients with complicated infections in a German multicenter study: Safety profile and Efficacy of Tigecycline in Different Treatment modalities[J]. Chemotherapy, 2012, 58(3):282-294.
 - [11] 吴玉红,胡志东,邢莉民,等. 替加环素治疗血液病患者继发感染的疗效[J]. 中华医学杂志,2014,94(34):2669-2672.
 - [12] 吴俊,赵子文. 耐碳青霉烯类革兰氏阴性菌感染的治疗药物与联合抗菌策略进展[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(9):2152-2156.
 - [13] Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multi-drug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(4):2245-2258.
 - [14] Tatarelli P, Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats[J]. Future Microbiol, 2016, 11(6):767-780.
 - [15] 秦慧,汪延生,丁士华,等. 替加环素治疗免疫力低下的血液病重症感染疗效分析[J]. 安徽医学,2014,35(3):278-282.
 - [16] Ni W, Han Y, Liu J, et al. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Medicine, 2016, 95(11):e3126.
 - [17] 高泓浩,姚子龙,李艳,等. 高剂量替加环素治疗碳青霉烯类治疗无效的急性白血病患者化疗后粒细胞缺乏伴发热的有效性与安全性回顾研究[J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(3):684-690.

(收稿日期:2020-03-21)

(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.013

http://www.lcnzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.11.013

• 病例报告 •

继发性甲状旁腺功能减退性心肌病一例

张阳扬 尹德录

[关键词] 甲状旁腺功能减退; 甲状旁腺功能减退性心肌病; 低钙血症

患者,女,61岁,因“胸闷气喘4天”于2017年10月20日入院。患者4天前无明显诱因开始出现胸闷、气喘,端坐呼吸,不能平卧,伴咳嗽,咳少量黄痰,伴乏力,无胸痛、出汗,无恶心、呕吐,持续半小时左右,于当地医院查心电图示窦性心律,QT间期延长, $V_2 \sim V_6$ 导联 T 波倒置,诊断为“急性左心衰、冠心病”,给予抗血小板聚集、调脂、改善心功能及纠正水电解质平衡紊乱等治疗后患者症状稍有好转,为求进一步诊治就诊于我院,急诊以“冠心病”收入我科住院。病程中患者时有咳嗽、咳少量黄痰,无发热,无黑朦、晕厥,无咯血及咯粉红色泡沫痰等,食欲欠佳,睡眠一般,大小便正常。既往有“高血压病”病史2年,

间断服用降压药物(具体不详),自诉血压控制一般;5个月前因“左甲状腺乳头状癌”行“甲状腺切除术”,术后患者出现低钙血症,间断口服或静脉补钙治疗;否认2型糖尿病、消化道溃疡、脑血管疾病等病史,否认食物药物过敏史及吸烟饮酒史。体格检查: $T 36.4^\circ\text{C}$, $P 89$ 次/分, $R 18$ 次/分, $Bp 114/80$ mmHg。神志清楚,颈部可见一环形手术瘢痕。双肺呼吸音粗,双侧肺底可闻及少量湿性啰音,心率 89 次/分,律齐,未闻及病理性杂音;腹平软,肝脾肋下未触及;双下肢无水肿。辅助检查:心电图检查(入院):窦性心律, $V_1 \sim V_3$ 导联 R 波增长不良,多导联 T 波倒置,QT 间期延长,约 0.46 s(0.32~0.44s,括号内为正常值参考范围,以下相同)。甲状腺功能(2017年10月18日于外院):促甲状腺激素(TSH)9.19 mIU/L(0.56~5.91 mIU/L),游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)1.8 pmol/L(3.8~6.5 pmol/L),游离甲状