

# 含多粘菌素 E 多药联合方案与单药方案的有效性和安全性 Meta 分析

罗晶 雷兆锦 李忠东

空军总医院药学部 (北京 100142)

**【摘要】** 目的: 系统评价多粘菌素 E 与其他抗菌药物的联合治疗方案 (联合方案) 与单药治疗方案 (单药方案) 的有效性和安全性。方法: 计算机检索 PubMed, Embase 和 Cochrane Library, 查找其联合方案与单药方案的临床对照研究文献。检索时限截至 2013 年 5 月, 按纳入与排除标准筛选文献, 采用 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。结果: 共纳入 14 篇相关文献, 其中死亡率结果共纳入 5 篇文献, 单药方案的死亡率显著大于联合方案的死亡率 ( $OR: 2.30, 95\% CI: 1.28, 4.13, P=0.005$ ); 临床疗效共纳入 11 篇文献, 总体结果显示, 单药方案优于联合方案 [ $OR=1.59, 95\% CI: 1.03, 2.45, P=0.04$ ], 但亚组分析结果显示, 前瞻性研究中, 单药方案与联合方案没有显著性差异 ( $OR: 1.02, 95\% CI: 0.53, 1.94, P=0.96$ ); 微生物结果共纳入 4 篇文献, 结果显示, 单药方案与联合方案的微生物根除结果无显著性差异 ( $OR: 1.25, 95\% CI: 0.66, 2.36, P=0.50$ ); 肾毒性结果共纳入 4 篇文献, 联合方案的肾毒性与单药方案的无显著性差异 ( $OR: 0.90, 95\% CI: 0.31, 2.61, P=0.85$ )。结论: 联合方案在临床结果和微生物根除结果与单药方案相当, 但在提高患者生存率上, 联合方案要优于单药方案。多药联合治疗不增加多粘菌素 E 的肾毒性。

**【关键词】** 多粘菌素 E; 单药治疗; 联合治疗; 鲍曼不动杆菌; 绿脓杆菌; Meta 分析

**【中图分类号】** R97

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.01.008

## Efficacy and Safety of Colistin Combination Therapy vs. Monotherapy: a Meta-Analysis

LUO Jing, LEI Zhao-jin, LI Zhong-dong. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Air Force, PLA, Beijing 100142, China

**【Abstract】 Objective:** To evaluate the efficacy and safety of colistin in combination with other antibacterials(combination therapy) and its monotherapy(monotherapy). **Methods:** We searched clinical trials on comparing combination therapy with monotherapy from the Cochrane Library, Pubmed and Embase up to May 2013. System analysis was conducted by RevMan 5.0 software. **Results:** 14 controlled studies meeting the inclusion criteria were included, of which 5 studies were included in mortality rate outcomes, 11 studies in clinical response outcomes, 4 studys in microbiological outcome and 4 studies in nephrotoxic outcomes. Monotherapy had a higher mortality rate than combination therapy( $OR=2.30, 95\%CI [1.28, 4.13], P=0.005$ ). The overall clinical response of monotherapy was superior to combination therapy( $OR=1.59, 95\%CI [1.03, 2.45], P=0.04$ ),but subgroup analysis about prospective study design showed that clinical response did not differ significantly between monotherapy and combination therapy ( $OR=1.02, 95\%CI [0.53, 1.94], P=0.96$ ). Microbiological eradication had not difference significantly between monotherapy and combination therapy ( $OR=1.25, 95\%CI [0.66, 2.36], P=0.50$ ) and nephrotoxicity had also not difference( $OR=0.90, 95\%CI [0.31, 2.61, P=0.85]$ ). **Conclusion:** combination therapy in the clinical response and microbiological eradication is similar to monotherapy, but in survival

通信作者: 李忠东 E-mail: zhd1009@126.com

rates better than monotherapy. Combination therapy does not increase the nephrotoxicity of polymyxin E.

【**Keywords**】 Colistin; Monotherapy; Combination therapy; *Acinetobacter baumannii*; *Pseudomonas aeruginosa*; Meta-analysis

多粘菌素是从多粘杆菌培养液中分离出的一种含多种组分的多肽类抗生素。根据化学结构的不同,每种组分命名为 A、B、C、D、E 5 种<sup>[1]</sup>,其中多粘菌素 B 和多粘菌素 E 在 20 世纪 60 年代用于治疗革兰阴性菌感染,特别是铜绿假单胞菌所致感染,均取得了较好的疗效。但因其强的肾毒性,于 20 世纪 70 年代被弃用<sup>[2]</sup>。随着多药耐药 (MDR) 或泛耐药革兰阴性菌尤其是耐药鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌的出现,临床可供选择的药物越来越少,而新的抗菌药物开发上市已赶不上耐药菌快速上升的速度<sup>[3]</sup>。因此,多粘菌素 E 重新引起了临床关注<sup>[1]</sup>。

目前,在面对多药耐药革兰阴性杆菌严重感染时,有使用多粘菌素 E 单药治疗<sup>[4]</sup>,也有将其联合一种或多种抗生素如利福平、碳青霉烯类和氨基糖苷类等的联合治疗<sup>[5]</sup>。本文采用 Meta 分析评价多粘菌素 E 单药治疗和联合其他抗菌药物的联合治疗的临床有效性和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 资料来源和纳入标准 (1) 国外有关对多粘菌素 E 单药和联合治疗的安全性和有效性相关的对照试验;(2) 病例与对照不受年龄、种族限制,语言限定于英文;(3) 各文献研究的问题和方法相似;(4) 检测标准统一,对结果的判断界值一致;(5) 对于重复报告、资料雷同的研究仅纳入方法学较好的研究;(6) 优先纳入随机和半随机对照试验,无论是否采用盲法或分配隐藏,若未能找到相关的随机对照试验,则纳入非随机同期对照试验和回顾性病例对照。

1.1.2 排除标准 (1) 没有报道结果或是药物不良反应的文献;(2) 病例诊断标准不明确;(3) 报道重复、质量较差等无法利用的文献。

### 1.2 考察指标

1.2.1 各种原因引起的死亡率。

1.2.2 临床结果 定义为消除或部分改善感染的症状和体征,如体温下降、增多或减少的白细胞计数有所下降或上升、快速的呼吸频率在 1d 内递减、动脉血气和放射结果改善等。

1.2.3 临床微生物根除结果 定义为在治疗结束后,患者致病生物体根除。

1.2.4 肾毒性结果 定义为在正常肾功能患者中,增加血清肌酐 2mg/dL,或与基线值相比肌酐清除率下降 50%;在发病前有肾功能损害的患者,肌酐清除率提高 50%,或与基线值相比肌酐清除率下降 50%。

### 1.3 资料检索

计算机检索 PubMed, Embase 和 Cochrane Library,检索时限截止至 2013 年 5 月,英文检索词包括 Colistin、Polymyxin E、Colimycin、Colisticin、Colistin Sulfomethate、Intravenous、Aerosolized、Nebulized、Inhaled、Parenteral、Intramuscular、Monotherapy、Combination。

### 1.4 文献筛选及资料提取

两名研究者独立地对符合纳入标准的临床试验进行资料提取,完成后进行交叉核对,如有分歧,通过双方讨论或请第三位研究者协助解决。根据提取的资料,总结每个纳入研究的特征。资料提取内容包括:作者、发表年限、国家、样本量、给药方式、年龄等。

### 1.5 统计分析

采用 RevMan 5.0 统计软件进行 Meta 分析。以 OR 及其 95%CI 表示效应量。运用  $I^2$  值评价异质性,若  $I^2 > 50\%$ ,表明研究目标有明显的异质性,采用随机效应模型分析;若各组间无异质性,采用固定效应模型分析。若敏感性过大,则采用亚组或描述性分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检出相关文献 408 篇, 经逐层筛选后, 最终纳入 14 篇文献的研究<sup>[6-19]</sup>。文献筛选流程及结果见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征

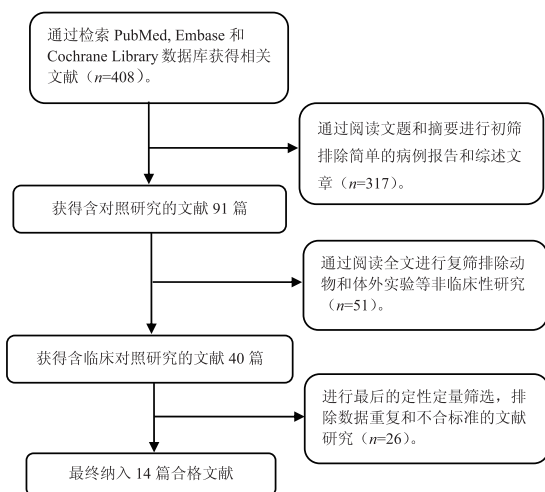


图 1 文献筛选流程图

表 1 纳入研究的基本信息

作者	发表年份 / 国家	研究类型	感染菌种	感染类型	给药方式	患者人数	
						单药治疗	联合治疗
Aydemir <sup>[6]</sup>	2012/ 土耳其	前瞻性	Carbapenem-resistant <i>A. baumannii</i>	VAP	静脉注射	22	21
Simsef <sup>[7]</sup>	2012/ 土耳其	回顾性	Colistin-only-susceptible <i>A. baumannii</i>	VAP, 血液感染等	静脉注射	20	31
Lu <sup>[8]</sup>	2012/ 法国	前瞻性	<i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>	VAP	吸入给药	28	15
Montero <sup>[9]</sup>	2009/ 西班牙	回顾性	<i>P. aeruginosa</i>	呼吸道、支气管、尿道感染, 肺炎, 菌血症等	静脉注射 吸入给药	37	84
Linden <sup>[10]</sup>	2003/ 美国	前瞻性	<i>P. aeruginosa</i>	伤口、腹内感染, 肺炎, 菌血症等	非肠道给药	10	13
Pintado <sup>[11]</sup>	2008/ 西班牙	回顾性	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> 等	腹内感染, 肺炎, 尿道感染等	静脉注射	8	52
Falagas <sup>[12]</sup>	2006 / 希腊	回顾性	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> 等	呼吸道、支气管、尿道感染, 肺炎, 菌血症等	静脉注射	14	57
Conway <sup>[13]</sup>	1997 / 英国	前瞻性	<i>P. aeruginosa</i>	囊性纤维化	静脉注射	36	35
Tascini <sup>[14]</sup>	2006 / 意大利	回顾性	MDR <i>P. aeruginosa</i>	糖尿病足感染	静脉注射	4	4
Koomanachai <sup>[15]</sup>	2010/ 泰国	回顾性	<i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>	没有说明	静脉注射	33	45
Hachem <sup>[16]</sup>	2007 美国	回顾性	MDR <i>P. aeruginosa</i>	肺炎, 呼吸道感染, 菌血症, 院内感染等	静脉注射	31	64
Qureshi <sup>[17]</sup>	2012/ 美国	回顾性	<i>K. pneumoniae</i>	呼吸道、支气管、尿道感染, 肺炎等	静脉注射	7	7
Tumbarello <sup>[18]</sup>	2012/ 意大利	回顾性	<i>K. pneumoniae</i>	血流感染	静脉注射	22	39
Berlana <sup>[19]</sup>	2011/ 西班牙	前瞻性	<i>P. aeruginosa</i>	支气管感染	吸入给药	31	16

注: MDR: 多耐药; *A. baumannii*: 鲍曼不动杆菌; *P. aeruginosa*: 铜绿假单胞菌; *K. pneumoniae*: 肺炎克雷伯菌; *E. coli*: 大肠杆菌; VAP: 呼吸机相关性肺炎

共有 11 例研究<sup>[6-16]</sup>纳入临床结果评价; 有 4 例研究<sup>[6-7,16,19]</sup>纳入微生物结果评价; 6 例研究<sup>[6-7,12,14,17-18]</sup>纳入死亡率评价, 4 例研究<sup>[8,12,14,16]</sup>纳入肾毒性评价。纳入的基本信息见表 1。

### 2.3 Meta 分析结果

2.3.1 多粘菌素 E 单药方案与联合治疗方案的死亡率 在纳入的 14 篇文献中共有 7 篇提及了单药治疗与联合治疗的死亡率结果对比, 其中 1 篇前瞻性研究<sup>[6]</sup>, 6 篇回顾性研究<sup>[7,12,14,16-18]</sup>。Falagas 等<sup>[9]</sup>提到了多粘菌素 E 单药组与联合组在并发症、感染菌种上有显著性差异, 故排除此文献。最终有 6 篇文献报道的研究纳入分析。Meta 分析结果显示, 各研究间异质性不明显 ( $P=0.77$ ,  $I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模型。结果显示, 多粘菌素 E 单药方案死亡率显著大于联合方案的死亡率 ( $OR: 2.30$ ,  $95\% CI: 1.28, 4.13$ ;  $P=0.005$ ), 见图 2。

在纳入的 6 篇文献中, Aydemir 等<sup>[6]</sup>和 Simsef 等<sup>[7]</sup>是针对 VAP 的随机对照研究, 均报

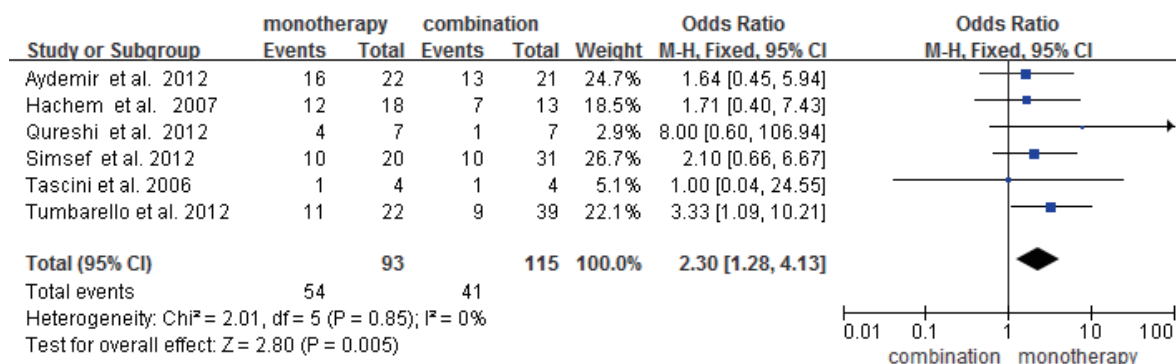


图 2 多粘菌素 E 单药治疗与联合治疗的死亡率对比的森林图

注: monotherapy: 单药治疗; combination: 联合治疗; Study or Subgroup: 纳入研究; Events: 死亡人数; Total: 总人数; Odds Ratio: 比值比; M-H: 固定效应方法; Fixed: 固定效应模型; Heterogeneity: 异质性; Chi²:  $\chi^2$  检验值; df: 自由度; Test for overall effect: 合并效应量的检验

道了死亡率, 单药方案与联合方案的死亡率结果无统计学差异 ( $OR: 1.48, 95\% CI: 0.39, 5.59; P=0.56$ )。6 篇文献中, 有 2 篇研究绿脓杆菌导致的感染<sup>[6-7]</sup>, 2 篇研究肺炎克雷伯菌导致的感染<sup>[14-15]</sup>。结果是多粘菌素 E 单药方案与联合方案治疗绿脓杆菌感染在死亡率指标上无统计学差异 ( $OR: 1.88, 95\% CI: 0.88, 4.44; P=0.15$ ), 但治疗肺炎克雷伯菌感染的死亡率有显著性差异 ( $OR: 3.88, 95\% CI: 1.40, 10.73; P=0.009$ )。见表 2。

2.3.2 多粘菌素 E 单药方案与联合方案的临床疗效对比 11 篇文献提及了单药治疗与联合治疗的临床疗效对比 ( $n=590$ ), 5 篇前瞻性研究<sup>[6,8,10,13,15]</sup>和 6 篇回顾性研究<sup>[7,9,11-12,14,16]</sup>。各研究结果间异质性不明显 ( $P=0.85, I^2=0\%$ ) 故采用固定效应模型。结果表明, 单药方案比联合方案具有更好的临床效果 ( $OR: 1.59, 95\% CI: 1.03, 2.45; P=0.04$ ), 如图 3。漏斗图分析显示结果欠对称, 发表性偏倚的可能性尚不能排除, 如图 4。

因纳入的研究在方案设计、感染菌种和感染

方式上有差异, 为了更科学地描述两者临床结果, 本文进行了亚组分析 (表 3)。结果是当研究设计为前瞻性研究时, 单药方案疗效与联合方案疗效相当, 没有显著性差异 ( $OR: 1.02, 95\% CI: 0.53, 1.94; P=0.96$ ); 当研究设计为回顾性研究时, 单药方案要显著优于联合方案 ( $OR: 2.26, 95\% CI: 1.24, 4.15; P=0.008$ )。

纳入临床疗效对比的 11 篇文献中, 有 2 篇文献只针对绿脓杆菌的治疗<sup>[6-7]</sup>, 5 篇文献针对鲍曼不动杆菌的治疗<sup>[9-10,13-14,16]</sup>, 其余的文献包含了多种菌种的感染。针对不同菌种感染的亚组分析见表 3, 对于绿脓杆菌的治疗, 单药方案与联合方案无显著性差异 ( $OR: 1.02, 95\% CI: 0.45, 2.32; P=0.95$ ); 对于鲍曼不动杆菌的治疗, 单药方案优于联合方案, 但无统计学差异 ( $OR: 2.00, 95\% CI: 0.93, 4.30; P=0.08$ )。

纳入的 11 篇文献中有 3 篇文献针对 VAP 引起的感染研究<sup>[9-12]</sup>, 其他 8 篇文献包含了伤口感染、尿道感染、血流感染等不同部位的感染研究。对于 VAP 的单药与联合方案的临床疗效对比见表 3, 结果表明, 针对 VAP 的治疗, 多

表 2 多粘菌素 E 单药治疗与联合治疗的死亡率亚组分析

变量	研究数目	患者人数	单药治疗与联合治疗的死亡率 [OR (95% CI), P]	异质性 I%
死亡因素				
VAP 导致死亡	2 <sup>[6-7]</sup>	79	1.48 (0.39, 5.59), 0.56	$P=53$
感染菌种				
A. baumannii	2 <sup>[5,7]</sup>	94	1.88 (0.80, 4.44), 0.15	$P=0$
K. pneumoniae	2 <sup>[9-10]</sup>	75	3.88 (1.40, 10.73), 0.009	$P=0$

注: A.baumannii: 鲍曼不动杆菌; P.aeruginosa: 铜绿假单胞菌; VAP: 呼吸机相关性肺炎

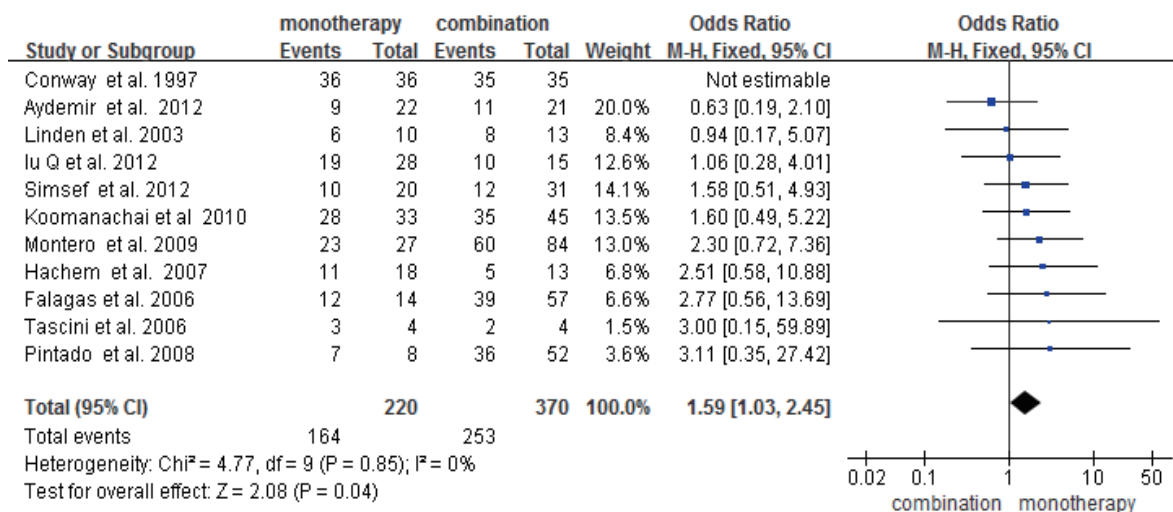
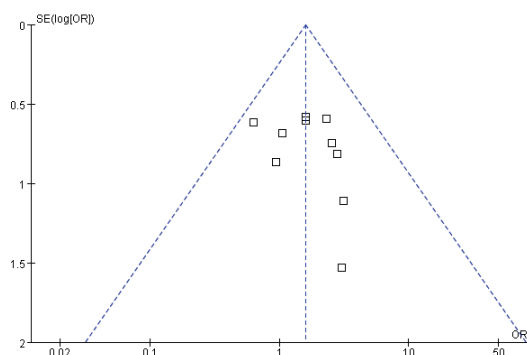


图 3 多粘菌素 E 单药治疗与联合治疗临床疗效的森林图

图 4 多粘菌素 E 单药治疗与联合治疗临床的漏斗图  
粘菌素 E 的单药方案与联合方案在临床疗效上无显著性差异 ( $OR:0.89, 95\% CI:0.43, 1.88; P=0.77$ )。

2.3.3 多粘菌素 E 单药方案与联合治疗方案的微生物根除对比 在纳入的 13 篇文献中共有 4 篇提及了单药方案与联合方案的微生物结果对比, 2 篇回顾性研究<sup>[7,16]</sup>, 2 篇前瞻性研究<sup>[6,19]</sup>。各研

表 3 多粘菌素 E 单药治疗与联合治疗临床疗效的亚组分析

变量	研究数目	患者人数	单药治疗与联合治疗的死亡率 [OR (95% CI), P]	异质性 I <sup>2</sup> %
研究类型				
前瞻性	5 <sup>[6,8,10,13,15]</sup>	258	1.02(0.53, 1.94), 0.96	I <sup>2</sup> =0
回顾性	6 <sup>[7,9,11,12,14,16]</sup>	332	2.26 (1.24, 4.15), 0.008	I <sup>2</sup> =0
疾病类型				
VAP	3 <sup>[6-8]</sup>	137	1.03 (0.51, 2.07), 0.77	I <sup>2</sup> =0
感染菌种				
A. baumannii	2 <sup>[6,7]</sup>	94	1.02(0.45, 2.32), 0.08	I <sup>2</sup> =16
P. aeruginosa	5 <sup>[9,10,13,14,16]</sup>	244	2.00(0.93, 4.30), 0.95	I <sup>2</sup> =0

注: A.baumannii: 鲍曼不动杆菌; P.aeruginosa: 铜绿假单胞菌; VAP: 呼吸机相关性肺炎

究结果间异质性不明显 ( $P=0.62, I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模型。结果显示, 单药方案与联合方案的微生物根除结果对比无显著性差异 ( $OR:1.25, 95\% CI:0.66, 2.36; P=0.50$ ), 如图 5。

2.3.4 多粘菌素 E 单药方案与联合方案的肾毒性结果对比 在纳入的 14 篇文献中, 有 4 篇提及了多粘菌素 E 单药方案与联合方案的肾毒性大小的对比, 且都是回顾性病例研究, 各研究结果间异质性不明显 ( $P=0.81, I^2=0\%$ ), 故采用固定效应模型。结果显示, 联合方案的肾毒性与单药方案的相比, 无显著性差异 ( $OR:0.90, 95\% CI:0.31, 2.61; P=0.85$ ), 见图 6。

### 3 讨论

系统评价和 Meta 分析被公认为客观评价某一特定问题的最佳手段, 其结果通常视为最高

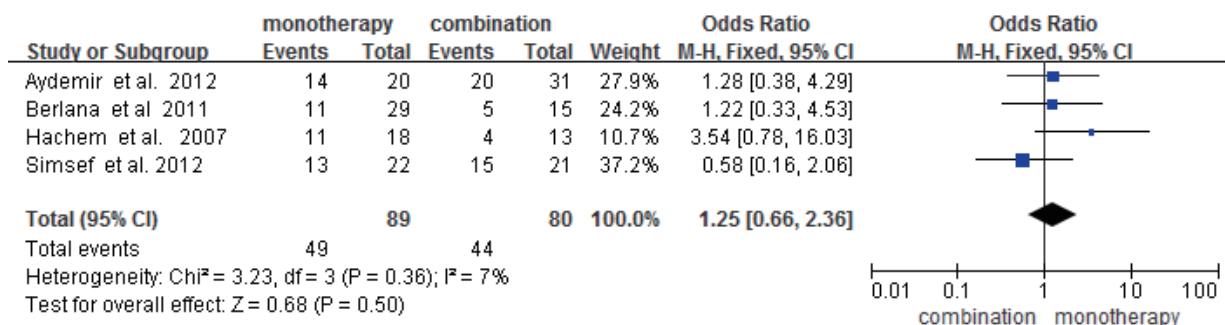


图 5 多粘菌素 E 单药治疗与联合治疗微生物疗效的森林图

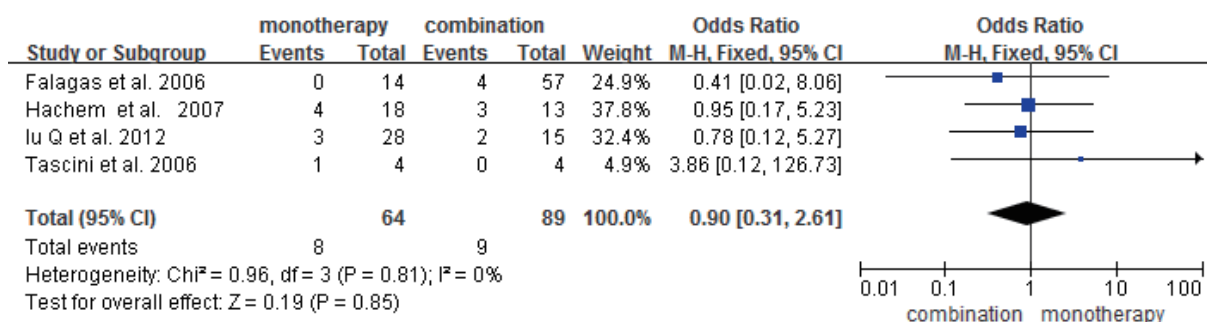


图 6 多粘菌素 E 单药治疗与联合治疗肾毒性的森林图

级别的证据。本研究采用 Meta 分析, 系统全面地收集了截止至 2013 年 5 月期间的关于多粘菌素 E 单药方案与联合方案的安全性及疗效的研究, 对 14 篇研究结果进行了合并, 增加了样本量, 提高了检验效能。

随着联合治疗方案的使用越来越广泛, 临床对于抗生素单药和联合治疗革兰阴性菌和革兰阳性菌感染方面越来越兴趣, 但一些学者也在质疑联合治疗的临床优势性、不良反应、医疗费用等问题<sup>[20]</sup>。一些体外实验研究表明多粘菌素 E 与利福平、碳氢霉烯类、氨基糖苷类等药物联用时具有协同作用<sup>[21-22]</sup>, Timurkaynak 等<sup>[22]</sup>在体外实验中利用 5 株鲍曼不动杆菌, 证明了多粘菌素 E 与利福平具有协同作用; Cirioni 等<sup>[23]</sup>利用大鼠和小鼠败血症模型检查多粘菌素 E 结合亚胺培南或利福平对铜绿假单胞菌的作用, 结果显示, 与多粘菌素 E 单药治疗方案相比, 这两个组合在 72h 内有着更强的杀菌作用, 其中多粘菌素 E / 亚胺培南的组合可显著降低死亡率。但是多粘菌素 E 单药方案与联合方案对比的相关临床研究, 数量少, 且质量不高, 一部分文献是回顾性研究, 本文在有限的条件内, 整理出 14 篇有关于多粘菌素 E 单药

方案与联合方案的临床对比, 用 Meta 分析对两者疗效和安全性进行系统评价。

临床结果包括临床治愈和临床改善, 前者是指感染症状和体征消失, 后者是指感染的症状和体征部分改善<sup>[6]</sup>。本文研究结果表明, 在临床结果上多粘菌素 E 的单药方案优于联合方案, 但因纳入文献一部分为回顾性研究, 尽管研究者在两组的年龄、性别比、APACHE II 评分等指标上尽量保持一致, 但仍然难做到研究背景的一致性。如 Falagas 等<sup>[12]</sup>研究的两组中感染菌种的患者比例不同, 单药方案组鲍曼不动杆菌感染的患者与绿脓杆菌感染的患者比例比联合方案组的高。据报道<sup>[16]</sup>, 多粘菌素 E 针对绿脓杆菌的最小抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 为  $2 \mu\text{g/mL}$ , 针对鲍曼不动杆菌的 MIC 为  $0.2 \mu\text{g/mL}$ 。多粘菌素 E 又是浓度依耐性药物, 这表明同一浓度下, 根除绿脓杆菌更加困难一些。这也可能是导致 Falagas 等<sup>[12]</sup>研究中单药方案疗效显著优于联合方案疗效 [12/14 (85.7%) 对 39/57 (68.4%)] 的原因。再如 Pintado 等<sup>[11]</sup>对一些病情较轻的感染如呼吸道感染和外伤感染等使用单药治疗, 而对较重感染采用联合治疗, 因此, 多粘

菌素 E 单药治疗的临床疗效也可能相应提高, 从而对结果产生影响。为排除这些干扰, 本文对结果进行了亚组分析, 发现前瞻性文献由于研究的基线基本一致, 多粘菌素 E 单药治疗组与联合治疗组在临床结果上没有显著性差异 ( $OR: 1.02, 95\% CI: 0.53, 1.94; P=0.96$ ), 这与 Petrosillo 等<sup>[24]</sup>的研究结果相似。

对于多粘菌素 E 单药组和联合组死亡率的分析, 本文结果显示联合方案较单药方案能更好地提高生存率 ( $OR: 2.30, 95\% CI: 1.28, 4.13; P=0.005$ )。Zarkotou 等<sup>[25]</sup>在对克雷伯杆菌引起血流感染的 53 例病人进行了病例对照研究, 发现死亡率与年龄、病情严重程度、败血症的严重程度、手术成功率和抗菌药物的联合治疗等多种因素相关。Zarkotou 等<sup>[25]</sup>和 Hirsch 等<sup>[26]</sup>认为, 多粘菌素 E 与替加环素和碳青霉烯类药物联合, 可显著提高克雷伯杆菌引起血流感染病人的生存率, 这与本文研究的结果相一致 ( $OR: 3.88, 95\% CI: 1.40, 10.73; P=0.009$ )。多粘菌素 E 联合治疗方案可以提供更充分的抗生素初始治疗, 可有效地提高患者的生存率。

多粘菌素 E 具有很强的肾毒性, 虽然在优化用药剂量和加强对病人监护后, 肾毒性出现的概率大大降低, 但是仍不能忽视其肾毒性的存在。目前, 多粘菌素 E 肾毒性出现的概率为  $0\% \sim 37\%$ <sup>[27]</sup>。抗生素联合治疗目的在于提高疗效和改善药物的毒性或不增加药物的毒性, 但是本文研究纳入的 4 篇文献显示, 多粘菌素 E 联合治疗未能显著增加肾毒性, 甚至联合氨基糖苷类药物也未能使病人肾毒性显著增加 ( $OR: 0.90, 95\% CI: 0.31, 2.61; P=0.85$ )。Montero 等<sup>[8]</sup>报道, 121 例患者使用多粘菌素 E 后有 10 例患者出现了肾毒性症状, 进行多变量分析发现, 肾毒性主要与患者之前的慢性肾功能不全、糖尿病、血管紧张素转换酶抑制剂的运用及与氨基糖苷类药物的联用有关, 10 例肾毒性患者有 8 例患者与氨基糖苷类药物进行了合用。但 Lu 等<sup>[8]</sup>研究结果显示多粘菌素 E 单药治疗和多粘菌素 E 与氨基糖苷类药物联用的肾毒性并无显著性差异 [ $3/28(10.7\%)$  对

$2/15(13.3\%)$ ]。总之, 尽管本文研究结果显示多粘菌素 E 联合其他抗菌药物的联合治疗并不能显著增加多粘菌素 E 的肾毒性, 但在联合氨基糖苷类药物后, 仍应警惕患者肾脏功能的变化。

值得注意的是, 本文结果显示, 单药方案较联合方案显著提高患者死亡率, 这与临床疗效和微生物根除结果不一致。首先, 纳入的文献数目有限, 患者群体仍较小, 可能使结果产生偏倚; 其次, 导致患者死亡的因素有很多, 很难确定是否是感染所引起的死亡, 例如 Hachem 等<sup>[16]</sup>在报道总体死亡率的同时也报道了感染死亡率, 结果是多粘菌素 E 单药方案与联合方案在死亡率对比上没有显著性差异, 甚至单药治疗还具有更高的生存率 [ $4/18(22.2\%)$  对  $4/13(30.7\%)$ ]; 再者, 本文纳入死亡率对比的 6 篇文献基本都是针对重症病人(血流感染, 菌血症, 休克等), Kumar 等<sup>[28]</sup>的 Meta 分析认为, 针对重症病人, 抗生素的联合治疗方案可以提供更充分的抗生素初始治疗, 从而提高患者的生存率; 最后, 在本文纳入的文献中, 一篇前瞻性研究<sup>[6]</sup>考察了微生物的根除速度, 结果显示, 联合方案根除微生物速度快, 尽管其他文献未提及, 但不排除这种可能性。这可能是导致治疗时间缩短, 出现耐药性概率降低, 从而减少患者的死亡率的主要因素之一。

虽然多粘菌素 E 已经成为治疗多药耐药革兰阴性菌感染特别是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌的重要药物, 但是该药仍可出现耐药性的情况。Li 等<sup>[29]</sup>报道了耐多粘菌素 E 的绿脓杆菌亚种群。增加药物剂量在某种程度上可以缓解感染菌对多粘菌素 E 的耐药, 但增加剂量也面临着其肾毒性增加的问题。因此, 抗生素联合用药被广大医药工作者所关注。体外实验证明了联合用药可以延缓细菌耐药性的产生, 但是, 临床数据却没有很好地证明此观点, 一两篇关于联合方案和单药方案的耐药性对比的 Meta 分析证明了这一不确定性<sup>[20,30]</sup>。面对这种情况需要更多更科学的体内研究, 来解决异质性耐药这一具有严重危害的潜在问题。

总之, 本研究纳入 14 篇文献, 对多粘菌素

E 单药方案与联合方案的死亡率、临床疗效、微生物根除结果以及肾毒性方面进行了系统评价。研究受限于纳入文献的数量与质量,特别是回顾性研究占了一定比例,随机对照试验较少。然而,本 Meta 分析结果仍然能对临床用药起到一定的指导作用。本 Meta 分析结果显示,联合方案在临床疗效和微生物根除结果中并不显著优于单药方案,但在提高患者生存率上,联合方案要优于单药方案,而且联合治疗不能显著增加多粘菌素 E 的肾毒性,临床医生在用药时,仍要注意对病人的肾功能进行监护。在今后的研究中,亟须更多的临床对照特别是随机对照试验从安全性、耐药性、有效性方面判断多粘菌素 E 单药方案与联合方案的优劣,以期对用药方案进行最优选择,对临床用药做出最科学的指导。

#### 【参考文献】

- [1] Li J, Nation RL, Turnidge JD, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. Lancet Infect Dis, 2006, 6(9): 589-601.
- [2] Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century[J]. Curr Opin Infect Dis, 2009, 22(6): 535-543.
- [3] Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, et al. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(1):29-40.
- [4] Durakovic N, Radojic V, Boban A, et al. Efficacy and safety of colistin in the treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematologic malignancy: a matched pair analysis [J]. Intern Med, 2011, 50(9): 1009-1013.
- [5] Apisarnthanarak A, Mundy LM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomycin versus intravenous colistin plus fosfomycin[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(3):271-272.
- [6] Aydemir H, Akduman D, Piskin N, et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia[J]. Epidemiol Infect, 2013, 141(6):1214-1222.
- [7] Simsek F, Gedik H, Yildirmak MT, et al. Colistin against colistin-only-susceptible *Acinetobacter baumannii*-related infections: Monotherapy or combination therapy[J]. Indian J Med Microbiol, 2012, 30(4):448-452.
- [8] Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*[J]. Anesthesiology, 2012, 117(6):1335-1347.
- [9] Montero M, Horcajada JP, Sorlí L, et al. Effectiveness and safety of colistin for the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections[J]. Infection, 2009, 37(5):461-465.
- [10] Linden PK, Kusne S, Coley K, et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(11):154-160.
- [11] Pintado V, San Miguel LG, Grill F, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria[J]. Infect, 2008, 56(2):185-190.
- [12] Falagas ME, Kasiakou SK, Kofteridis DP, et al. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) Gram-negative bacteria[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006, 25(9):596-599.
- [13] Conway SP, Pond MN, Watson A, et al. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis[J]. Thorax, 1997, 52:987-993.
- [14] Tascini C, Gemignani G, Palumbo F, et al. Clinical and microbiological efficacy of colistin therapy alone or in combination as treatment for multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* diabetic foot infections with or without osteomyelitis[J]. Chemother, 2006, 18(6):648-651.
- [15] Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, et al. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand[J]. Int J Infect Dis, 2007, 11(5):402-406.
- [16] Hachem RY, Chemaly RF, Ahmar CA, et al. Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(6): 1905-1911.
- [17] Qureshi ZA, Paterson DL, Potoski BA, 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.
- [18] 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.
- [19] Berlana D, Llop JM, Manresa F, et al. Outpatient treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial colonization with long-term

(下转 60 页)

- International Myeloma Workshop Consensus Panel 3[J]. Blood, 2011, 117(18):4701–4705.
- [9] Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012:595–603.
- [10] Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management[J]. Leukemia, 2010, 24(6):1121–1127.
- [11] Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2007, 356(25):2582–2590.
- [12] Weber D, Wang LM, Delassalle K, et al. Risk factors for early progression of asymptomatic multiple myeloma[J]. Hematology J, 2003, 4 ( Suppl1):S31.
- [13] Waxman AJ, Kuehl M, Balakumaran A, et al. Smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: revisiting the clinical dilemma and looking into the future[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2010, 10(4):248–257.
- [14] Rajkumar SV, Merlini G, San Miguel GF. Redefining myeloma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012, 9(9):494–496.
- [15] Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma[J]. Leukemia, 2013, 27(3):680–685.
- [16] Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification, and management of myeloma precursor disease[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(5):985–994.
- [17] Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5):474–475.
- [18] Rago A, Grammatico S, Za T, et al. Prognostic factors associated with progression of smoldering multiple myeloma to symptomatic form[J]. Cancer, 2012, 118(22):5544–5549.
- [19] Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(5):438–447.

(上接 40 页)

- inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis[J]. Pharmacotherapy, 2011, 31(2):146–157.
- [20] Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(2):149–158.
- [21] Song JY, Kee SY, Hwang IS, et al. In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampicin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. J Antimicrob Chemother, 2007, 60(2): 317–322.
- [22] Timurkaynak F, Can F, Azap OK, et al. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units[J]. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27(3): 224–228.
- [23] Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, et al. Efficacy of tachyplesin III, colistin, and imipenem against a multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* strain[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(6): 2005–2010.
- [24] Petrosillo N, Ioannidou E, Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(9): 816–827.
- [25] Zarkotou O, Pournaras S, Tselioti P, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* and impact of appropriate antimicrobial treatment[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(12):1798–803.
- [26] Hirsch EB, Tam VH. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection[J]. Antimicrob Chemother, 2010, 65(6):1119–1125.
- [27] Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system[J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(9): 879–884.
- [28] Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study[J]. Crit Care Med, 2010, 38(8):1651–1664.
- [29] Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(9): 2946–2950.
- [30] Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 57(4):639–647.