

## 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重 / 泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的 meta 分析

王佳, 骆霞, 王林海, 柯尊琼, 胡晓, 余绪明\*  
(湖北医药学院附属人民医院药学部, 湖北 十堰 442000)

**【摘要】目的:** 系统评价替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重 / 泛耐药鲍曼不动杆菌所致肺炎的疗效。**方法:** 根据相关主题词、自由词从 Cochrane Library、PubMed、Google.scholar、中国知网、维普、万方等数据库检索替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重 / 泛耐药鲍曼不动杆菌所致肺炎的随机对照实验 (RCT) 的文献。经过 Jadad 评分标准对所选文献进行筛查并用 Excel 表对数据进行提取整合。提取的数据用 RevMan 5.3 统计软件进行 meta 分析。**结果:** 最终纳入 10 篇 RCTs, 在临床有效率方面, 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠组明显高于单用头孢哌酮舒巴坦钠组 [ $OR=3.86$ ,  $95\%CI(2.81-5.28)$ ,  $P<0.000\ 01$ ]。在细菌清除率方面, 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠组也显著高于单用头孢哌酮舒巴坦钠组 [ $OR=2.44$ ,  $95\%CI(1.84-3.24)$ ,  $P<0.000\ 01$ ]。不良反应发生二者差异比较无统计学意义 [ $OR=0.87$ ,  $95\%CI(0.58-1.31)$ ,  $P=0.51$ ]。**结论:** 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠优于单用头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重 / 泛耐药鲍曼不动杆菌所致的肺炎, 且安全性较好。

**【关键词】** 替加环素; 头孢哌酮舒巴坦钠; 鲍曼不动杆菌; 多重 / 泛耐药鲍曼不动杆菌; 肺炎; meta 分析  
**【中图分类号】** R969.3                      **【文献标志码】** A                      **【文章编号】** 1672-3384(2017)01-0038-05  
doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.01.007

### Tigecycline combined with cefoperazone sulbactam in the treatment of pneumonia induced by multiple-/ extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*: a meta-analysis

WANG Jia, LUO Xia, WANG Lin-hai, KE Zun-qiong, HU Xiao, YU Xu-ming\*  
(Department of pharmacy, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

**【Abstract】Objective:** To evaluate the efficacy of tigecycline combined with cefoperazone sulbactam in the treatment of pneumonia induced by multiple-/extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*. **Methods:** The randomized controlled trials (RCTs) about the efficacy of tigecycline combined with cefoperazone sulbactam in the treatment of pneumonia induced by multiple-/extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* were retrieved from Cochrane Library, PubMed, Scholar.google, CNKI, VIP and Wanfang database by Medical Subject Headings(MeSH)and(or)keyword in the computer. The selected literature was screened by Jadad scoring criteria and the data were extracted and integrated with the Excel. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software after data extraction. **Results:** 10 RCTs were included, On efficacy: the tigecycline combined with cefoperazone sulbactam group was significantly higher than the cefoperazone sulbactam single group [ $OR=3.86$ ,  $95\%CI(2.81-5.28)$   $P<0.000\ 01$ ]. On bacterial clearance rate: the tigecycline combined with cefoperazone sulbactam group was markedly higher than the cefoperazone sulbactam alone group [ $OR=2.44$ ,  $95\%CI(1.84-3.24)$ ,  $P<0.000\ 01$ ]. On the risk of adverse reactions: There was no significant difference between the two groups [ $OR=0.87$ ,  $95\%CI(0.58-1.31)$ ,  $P=0.51$ ]. **Conclusion:** Tigecycline combined with cefoperazone sulbactam is much better than cefoperazone sulbactam single in the treatment of pneumonia induced by multiple-/extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* and has a better safety.

**【Key words】** tigecycline; cefoperazone sulbactam; *Acinetobacter baumannii*; multiple-/extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii*; pneumonia ; meta-analysis

[收稿日期] 2016-06-02

[作者简介] 王佳, 女, 药师, 硕士研究生; 研究方向: 临床药理学, 抗感染药物; Tel: 13429977027; E-mail: yxmwj@qq.com

[通讯作者]\* 余绪明, 男, 药师, 硕士研究生; 研究方向: 药物代谢与安全性评价; Tel: 18827372701; E-mail: 836038696@qq.com

鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*) 属于不动杆菌属,其特点包括:杆状、需氧、多形性、不动的 G<sup>-</sup>菌<sup>[1]</sup>。由于其多重耐药 (MDR, multi-drug-resistant)、泛耐药 (XDR, extensively drug resistant) 的出现使它对于目前临床上可用的几乎所有类型的抗菌药物产生耐药<sup>[2]</sup>。它另外一个显著特征是对消毒剂抵抗且在医疗保健机构内留存,此外它可长时间在自然环境如油和水中存活<sup>[1]</sup>。流行病学显示<sup>[3]</sup>,在过去的 10 年里,全球范围内不动杆菌属引起的医院内感染呈现激增的态势,这导致了患者住院时间延长且致死率增加。鲍曼不动杆菌发展迅速,成为医院感染的主要致病菌,主要导致肺炎,也导致创伤和烧伤感染、脑膜炎、泌尿系统感染、腹腔感染、菌血症等<sup>[4]</sup>。

《2014 年中国 CHINET 细菌耐药性监测》<sup>[5]</sup>显示,8 769 株不动杆菌属中 93% 为鲍曼不动杆菌,该菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 62.4% 和 66.7%;对头孢哌酮舒巴坦、阿米卡星和米诺环素的耐药率分别 37.7%、47.4% 和 49.7%。临床上针对鲍曼不动杆菌发展迅速、耐药性和传播性强采取了一系列治疗措施,最初发现头孢哌酮舒巴坦钠可有效杀灭鲍曼不动杆菌,现已成为临床治疗鲍曼不动杆菌的重要抗菌药物<sup>[6]</sup>。然而随着其耐药性的快速发展,一些学者研究认为对于鲍曼不动杆菌应采取联合用药原则<sup>[7]</sup>。体外研究发现替加环素对不动杆菌敏感性高,可用于多重耐药/泛耐药鲍曼不动杆菌的治疗,临床研究显示其对鲍曼不动菌所致的肺炎具有较好疗效<sup>[8-17]</sup>。替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗多重耐药/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的系统评价尚无文献报道,因此笔者通过 meta 分析,替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠与单用头孢哌酮舒巴坦钠对于多重耐药/泛耐药鲍曼不动杆菌所致肺炎的临床疗效、细菌清除率以及不良反应进行对比分析,以期对临床治疗鲍曼不动杆菌所致肺炎提供参考策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料检索

1.1.1 英文文献检索 The Cochrane library、PubMed 以及 Scholar.google 进行外文精确检索,检索策略:

Pubmed: Search (((Tigecycline[Title/Abstract]) AND Cefoperazone[Title/Abstract]) OR *Acinetobacter*

*baumannii*[Title/Abstract]) AND Pneumonia

The cochrane library :Tigecycline in title, abstract, keywords and sulperazon and *Acinetobacter baumannii* or pneumonia in cochrane reviews/Scholar.google: Tigecycline or sulperazon or *acinetobacter baumannii* or pneumonia

1.1.2 中文文献检索 检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、维普数据库 (VIP),检索策略:替加环素、头孢哌酮舒巴坦钠、鲍曼不动杆菌、肺炎为检索词,采用主题词与关键词结合的方式进行检索。

### 1.2 纳入与排除标准

#### 1.2.1 研究类型 随机对照实验 (RCT)

1.2.2 研究对象 ①患者年龄 >18 岁的成年人;②所有患者均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<sup>[6,7]</sup>,且经痰液培养病原学确认;③实验组与对照组患者在年龄、性别、基础疾病、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 等一般资料方面比较均无统计学差异 ( $P < 0.05$ );④药物疗效、细菌清除率以及不良反应在文献中均以量化表的形式反应;

1.2.3 干预指标 两组患者均采用头孢哌酮舒巴坦钠 3.0 g 溶于 100 mL 0.9% 的氯化钠溶液静脉滴注,每次 8 h;实验组在此基础上予以替加环素进行治疗,用法首次使用剂量为 100 mg,随后维持剂量为 50 mg,将替加环素溶于 0.9% 氯化钠溶液,运用静脉滴注的方法进行治疗, bid, 疗程约 14 d。

1.2.4 结局指标 ①临床有效率;②细菌清除率;③不良反应率

### 1.3 文献质量评价与数据提取

检索的文献运用 Jadad<sup>[18]</sup> 评分标准进行文献质量评价。由两位评价者独立对入选文献进行质量评估,评分 1~2 分认为是低质量研究,3~5 分认为是高质量研究,当两人出现分歧是又第 3 人进行评估。数据提取并用 Excel 进行分类归纳,做成表格 (见表 1)。

### 1.4 统计学分析

使用 Review Manager 5.3 (Cochrane collaboration, Oxford, United kingdom) 进行统计学分析。先采用  $\chi^2$  检验评估纳入文献的统计学异质性,校检水准  $\alpha = 0.10$ ;当  $P > 0.05$  且  $I^2 \leq 50\%$  时,可认为纳入的文献之间在统计学上不存在异质性,则采用固定效应模型进行分析;当  $P \leq 0.05$  且  $I^2 > 50\%$  时,可

认为纳入的文献间在统计学上存在异质性，则采用随机效应模型进行分析。在分析过程中定性资料的效应量运用比值比（OR）及95%的置信区间（95%CI）来表示。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的情况以及数据整合

根据检索策略，The Cochrane library 检索到相关文献 1 079 篇；Pubmed 检索到 687 篇；Scholar.google 检索到 27 篇；中国知网（CNKI）检索到 409 篇；万方检索到 8 735 篇；维普（VIP）检索到 246 篇；第一次筛查共 34 篇入选，进一步排除数据不明、自身对照以及分组有差异的文献，最终

符合条件的文献 10 篇（见表 1）。

### 2.2 Meta 分析结果

**2.2.1 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠与单用头孢哌酮舒巴坦钠对多重耐药 / 泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的临床有效性的比较** 研究共纳入了 10 篇文献， $P=0.33$ ， $I^2=13\%$  表明纳入的文献之间在统计学上无异质性，则采用固定效应模型进行分析，结果显示二者的临床有效率比较，差异具有统计学意义 [ $OR=3.86$ ， $95\%CI(2.81-5.28)$ ， $P<0.00001$ ]。这提示替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠较单用头孢哌酮舒巴坦钠更能有效治疗多重耐药 / 泛耐药鲍曼不动杆菌所致的肺炎，见图 1。

### 2.2.2 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠与单用头孢

表 1 纳入的文献及文献质量评价

作者 + 时间	实验组					对照组					Jadad 评分		
	临床有效性 (有效 / 总例数)		细菌清除率 (清除 / 总例数)		不良反应 / 总例数	临床有效性 (有效 / 总例数)		细菌清除率 (清除 / 总例数)		不良反应 / 总例数			
刘懿 <sup>[13]</sup> (2016)	29	31	21	31	ND <sup>1)</sup>	ND	21	30	10	30	ND	ND	2
厉玲 <sup>[9]</sup> (2015)	40	49	ND	ND	6	49	20	49	ND	ND	17	49	3
周洋 <sup>[12]</sup> (2015)	29	34	21	34	6	34	20	34	13	34	5	34	2
李卜武 <sup>[16]</sup> (2015)	64	70	45	70	6	70	43	70	29	70	7	70	3
王拓 <sup>[8]</sup> (2015)	46	50	31	50	7	50	39	50	20	50	6	50	3
聂爱玲 <sup>[15]</sup> (2015)	51	55	40	55	8	55	33	55	22	55	6	55	3
蓝大波 <sup>[11]</sup> (2016)	26	31	22	31	5	31	20	31	7	31	6	31	3
蓝敏 <sup>[10]</sup> (2016)	25	30	18	30	ND	ND	15	30	10	30	ND	ND	2
赵华 <sup>[14]</sup> (2015)	21	34	11	34	4	34	13	34	10	34	5	34	2
高金丹 <sup>[17]</sup> (2015)	51	77	23	77	9	77	42	83	24	83	6	83	3

注：<sup>1)</sup>ND- 文章内未提及

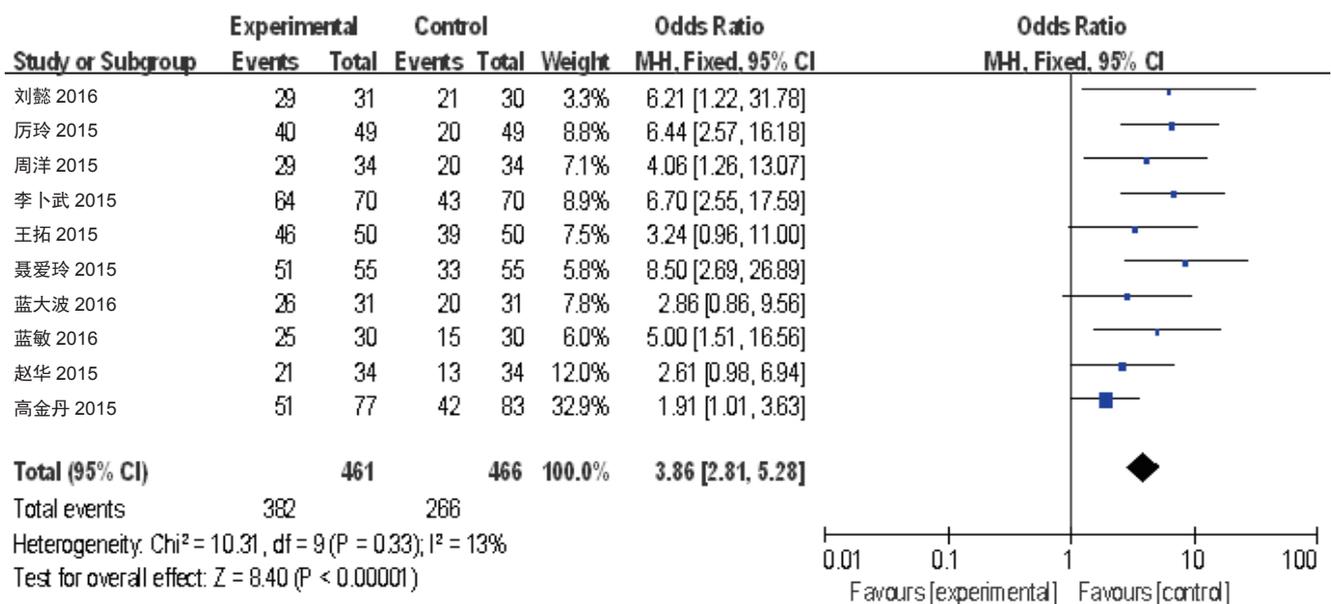


图 1 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠与单用头孢哌酮舒巴坦钠的临床有效性的 meta 分析森林图

哌酮舒巴坦钠对多重耐药 / 泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的细菌清除率的比较 研究共纳入了 9 篇文献,  $P=0.06$ ,  $I^2=47\%$  表明纳入的文献之间在统计学上无异质性, 仍采用固定效应模型进行分析, 结果显示二者的细菌清除率比较, 差异具有统计学意义 [ $OR=2.44$ ,  $95\%CI(1.84-3.24)$ ,  $P<0.00001$ ]。这提示替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠较单用头孢哌酮舒巴坦钠在细菌清除率方面效果较好, 见图 2。

**2.2.3 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠与单用头孢哌酮舒巴坦钠对多重耐药 / 泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的不良反应率的比较** 研究共纳入了 8 篇文献,  $P=0.34$ ,  $I^2=11\%$  表明纳入的文献之间在统计学上无异质性, 仍采用固定效应模型进行分析, 结果显示二者的不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 [ $OR=0.87$ ,  $95\%CI(0.58-1.31)$ ,  $P=0.51$ ]。这提示替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠较单用头孢哌酮舒巴坦钠, 前者不会增加不良反应发生的风险。

### 3 讨论

鲍曼不动杆菌是医院获得性肺炎检出的重要致病菌之一<sup>[14]</sup>。多重耐药 / 泛耐药在临床上的出现使其成为抗感染领域一项新的挑战。根据中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识, 多重耐药不动杆菌 (multidrug-resistant acinetobacter, MDR) 是指潜在对该菌有抗菌活性的 3 类及以上抗菌药物耐药; 广泛耐药菌 (extensively drug resistant acinetobacter, XDR) 是指仅对替加环素和 (或) 多粘菌素敏感的菌株; 全耐药菌 (pan

drug resistant acinetobacter, PDR) 则指对目前我国所能获得的所有抗菌药物均耐药的菌株<sup>[6]</sup>。研究显示, 鲍曼不动杆菌可引起医院获得性肺炎、血流感染、腹腔感染、中枢神经系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染等<sup>[7]</sup>。防控专家解读, 目前对于临床上的鲍曼不动杆菌所致的感染, 舒巴坦以及含舒巴坦的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂与  $\beta$ -内酰胺类抗生素的复合制剂效果较好, 其中舒巴坦的复合制剂对不动杆菌具有良好的抗菌活性<sup>[7]</sup>。研究表明, 舒巴坦类药物对鲍曼不动杆菌的增效机制可能是使细菌体内的  $\beta$ -内酰胺酶灭活, 从而恢复耐药菌对这类抗菌药物的敏感性<sup>[19]</sup>。国内目前将其作为临床上鲍曼不动杆菌感染的重要抗菌药物。然而防控指南提示<sup>[7]</sup>, 对于 XDR/PDR 鲍曼不动杆菌的治疗需要联合用药。替加环素是第一个甘氨酸环素抗生素家族成员<sup>[20]</sup>。其显著的特征是在体外广谱抗 MDR  $G^+$  和  $G^-$  菌, 尤其是铜绿假单胞杆菌和变形杆菌<sup>[21]</sup>。临床上, 替加环素允许用于皮肤及皮肤结构感染、复杂性腹腔感染以及社区获得性肺炎<sup>[22]</sup>。然而, 通过对 13 项临床研究的数据分析发现替加环素可增加呼吸机相关性肺炎的死亡风险。2010 年 9 月 FDA 指出替加环素增加死亡风险的黑框警告, 同时也指出仅限于在没有替代治疗药物的情况下, 可以选择替加环素治疗。国际上多粘菌素 B 及 E 多粘菌素可用于 XDR 鲍曼不动杆菌的治疗, 但目前国内尚未供应<sup>[23]</sup>。因此在临床上缺乏有效的治疗策略的情况下, 替加环素常被用于 MDR  $G^-$  菌所致的医院肺炎、菌血症、尿路感染等的治疗<sup>[24-25]</sup>。

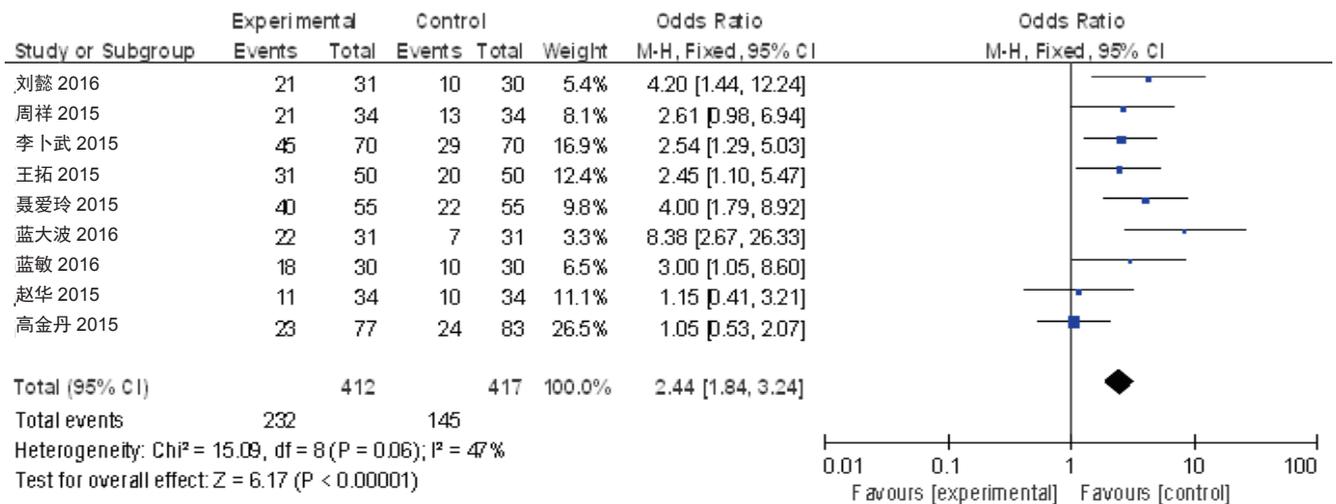


图 2 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠与单用头孢哌酮舒巴坦钠的细菌清除率的 meta 分析森林图

笔者纳入的10篇文献均研究了替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠对于多重/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的随机对照试验研究,从疗效、细菌清除率以及不良反应发生率分析,提示替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠较单用头孢哌酮舒巴坦钠对于多重/泛耐药鲍曼不动杆菌致肺炎的疗效较好,细菌清除率也高,同时不增加不良反应发生风险。纳入的文献经过Jadad评分标准进行了筛查,虽然有的文献病例数较少,但是文献总体质量较高,而且国内对于严重感染时多采用头孢哌酮与舒巴坦钠(2:1)进行治疗,但头孢哌酮舒巴坦钠(2:1)制剂未在美国批准上市。因此笔者通过对国内相关报道进行meta分析,从循证医学角度找到证据,更准确阐明针对临床上多重/泛耐药鲍曼不动杆菌所致的肺炎采用替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗效果较好。一方面能够保证疾病的治愈,另一方面也规范了临床上抗菌药物的合理使用。但是,由于纳入的样本总体较少,使得meta分析的结论存在局限性,期待更多替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠的对比RCT实验的开展。

#### 【参考文献】

- [1] Yan Z H, Yang J J, Hu R J, et al. *Acinetobacter baumannii* Infection and IL-17 Mediated Immunity[J]. *Mediators I*, 2016(7): 1-5.
- [2] Ni W T, Cui J C, Liang B 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.
- [3] Tuon F F, Rocha J L, Merlini A B. Combined therapy for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection--is there evidence outside the laboratory?[J]. *J Med Microbiol*, 2015, 64(9): 951-959.
- [4] Dijkshoorn L, Nemeč A, Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2007, 5(12):939-951.
- [5] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014年CHINET中国细菌耐药性检测[M]. *中国感染与化学杂志*, 2015, 15(5):401-410.
- [6] 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]. *中国医药科学*, 2012, 2(8):3-8.
- [7] 周华,周建英,俞云松,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识解读[J]. *中国循证医学杂志*, 2016, 16(1):26-29.
- [8] 王拓,王媛,吴一辰. 头孢哌酮-舒巴坦结合替加环素治疗ICU泛耐药鲍曼不动杆菌感染的效果[J]. *医药*, 2015, (15): 283-284.
- [9] 厉玲,刘蕾. 替加环素结合舒巴坦对多重耐药鲍曼不动杆菌病原微生物的治疗效果观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(12): 1451-1453.
- [10] 蓝敏,何许伟,邓俊义,等. 替加环素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的临床疗效评价[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(2): 181-184.
- [11] 蓝大波,吴晓梁,徐良志. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗高龄多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者的疗效及安全性分析[J]. *浙江创伤外科*, 2016, 21(1): 58-60.
- [12] 周洋,黄河,张家洪. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(5): 816-818.
- [13] 刘懿. 替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究[J]. *北方药学*, 2016, 13(3): 58-59.
- [14] 赵华,吴健,杨爱祥,等. 以替加环素为基础的联合用药治疗多耐药和泛耐药鲍曼不动杆菌感染医院获得性肺炎的临床研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(24): 2103-2105.
- [15] 聂爱玲. 替加环素辅助治疗ICU高龄患者肺部泛耐药鲍曼不动杆菌感染疗效探讨[D]. *中国转化医学和整合医学研讨会*, 中国北京:中华高血压杂志社, 2015.
- [16] 李卜武,朱宏,罗文朝,等. 替加环素辅助治疗ICU患者多重耐药菌感染临床效果探讨[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(5): 567-570.
- [17] 高金丹,方强,苏群. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J]. *中国抗生素杂志*, 2015, 40(8): 621-625.
- [18] Jadad A R, Moore R A, Carroll D, et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary[J]. *Controlled Clin Trials*, 1996, 17(1): 1-12.
- [19] 邹何慧,吴常达,周琴. 头孢噻肟钠-舒巴坦钠使用量与鲍曼不动杆菌耐药的相关性[J]. *临床药物治疗杂志*, 2013, 11(4): 52-54.
- [20] Zhanel G G, Karlowsky J A, Rubinstein E, et al. Tigecycline: a novel glycolcyclocline antibiotic[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2006, 4(1): 9-25.
- [21] Kehl S C, Dowzicky M J. Global Assessment of Antimicrobial Susceptibility among Gram-Negative Organisms Collected from Pediatric Patients between 2004 and 2012: Results from the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial[J]. *J Clin Microbiol*, 2015, 53(4): 1286-1293.
- [22] Cai Y, Bai N, Liu X, et al. Tigecycline: Alone or in combination[J]. *Infect Dis (Lond)*. 2016, 48(7):491-502.
- [23] 闫妍. 替加环素可增加患者的死亡风险[J]. *药物不良反应杂志*, 2013, 15(5):247-247.
- [24] Curcio D. Off-label use of antibiotics in hospitalized patients: focus on tigecycline[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(6): 1344-1346.
- [25] Curcio D, Fernandez F, Cane A, et al. Indications of a new antibiotic in clinical practice: results of the tigecycline initial use registry[J]. *Braz J Infect Dis*, 2008, 12(3): 198-201.