

头孢他啶/阿维巴坦与13种抗菌药物对老年患者不同标本中铜绿假单胞菌的体外抗菌活性比较

高明,艾效曼,胡云建*

北京医院 检验科 国家医学检验中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730

【摘要】目的 比较新药头孢他啶/阿维巴坦(CZA)和其他13种常用抗菌药物对老年患者不同标本中铜绿假单胞菌(PA)的体外抗菌活性,为临床提供新的治疗思路。**方法** 连续收集2020年1月1日到6月30日期间北京医院老年患者90株PA,用纸片扩散法测定CZA及其他13种抗菌药物的体外抗菌活性。使用软件WHONET 5.6和SPSS 19.0进行数据统计和分析。**结果** 测定的菌株中,CZA的敏感率达到94.4%,明显优于头孢他啶(68.9%)和美罗培南(54.4%)的敏感率($P<0.01$)。CZA对碳青霉烯类药物非敏感PA(CnSPA)和碳青霉烯类药物敏感PA(CSPA)的敏感率分别为89.8%和100.0%($P=0.10$)。在不同老年年龄组中,CZA的敏感率均达到85.0%以上。**结论** CZA对于老年患者PA有较好的体外活性,较测定的其他 β -内酰胺类药物有敏感性优势,是治疗PA感染的潜在方案。

【关键词】 头孢他啶/阿维巴坦;铜绿假单胞菌;老年患者;体外抗菌活性

【中图分类号】 R978.1;R446.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)11-0015-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.11.004

In vitro antimicrobial activity of Ceftazidime/Avibactam and other 13 antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in different specimens of elderly patients

GAO Ming, AI Xiao-man, HU Yun-jian*

Department of Clinical Medical Laboratory, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective This study was to compare the in vitro antimicrobial activity of Ceftazidime/Avibactam (CZA) and other 13 antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* (PA) isolated from different specimens of elderly patients, so as to provide a new treatment idea in clinical practice. **Methods** Collected ninety consecutive strains of PA from Beijing Hospital's elderly patients during the period from January 1 to June 30, 2020. Kirby-bauer method was used to test the susceptibility of CZA and other 13 antibiotics. WHONET 5.6 and SPSS 19.0 software were used to analyze and process the data. **Result** Of the isolates tested, the sensitivity rate of CZA against PA reached 94.4%, better than that of Ceftazidime (68.9%) and Meropenem (54.4%) ($P<0.01$). For carbapenem-nonsusceptible PA and carbapenem-susceptible PA, the sensitivity rates of CZA were 89.8% and 100.0% ($P=0.10$), respectively. The sensitivity rate of CZA reached over 85.0% among different age groups. **Conclusion** CZA has a good sensitivity to PA in elderly patients, and it has a sensitivity advantage compared with other beta lactamase drugs. Therefore, it is a potential treatment for PA infection.

【Key words】 Ceftazidime/Avibactam; *Pseudomonas aeruginosa*; elderly patients; in vitro antimicrobial activity

铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*, PA)是一种常见的条件致病菌,广泛存在于自然界中,对比

中国细菌耐药监测网的耐药监测数据,PA的分离数量已经从2017年第5位上升至2019年的第3位^[1-2],

*通信作者:胡云建, E-mail: huyunjian@sina.com

是主要的院内感染病原菌之一。近年来随着临床广谱抗菌药物的长期大量使用,细菌的耐药性不断增强,多重耐药(multidrug-resistant,MDR)和泛耐药(extensively drug-resistant,XDR)PA检出不断增多^[3-4]。PA在2009年被美国感染病学会选为临床六大危险致病菌之一^[5],它的耐药性问题引起了国内外的广泛关注。老年患者因其免疫力降低、机械屏障能力下降等特点成为PA在内多种病原菌的易感人群,在治疗过程中此类人群病程长、疗效差以及易出现药品不良反应,造成了临床用药困难^[6]。

头孢他啶/阿维巴坦(Ceftazidime/Avibactam,CZA)是一种于2015年被美国食品药品监督管理局批准的新型药物,主要用于治疗由耐药性革兰阴性杆菌引起的复杂性腹腔内感染、复杂性尿路感染、医院相关性肺炎和呼吸机相关性肺炎等适应证^[7]。本研究将报告CZA对90株分离自老年患者的PA体外抗菌活性,并同时与哌拉西林、头孢他啶、头孢哌酮、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、氨曲南、美罗培南、亚胺培南、庆大霉素、阿米卡星、环丙沙星和左氧氟沙星等常用13种抗菌药物比较,旨在为临床提供新的治疗思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 菌种来源 连续收集2020年1月1日到6月30日期间北京医院60岁及以上患者90株PA,去除同一患者同一部位分离的重复菌株。

1.1.2 药品 药物敏感纸片:青霉素类药物哌拉西林(100 μg),头孢类药物头孢哌酮(75 μg)、头孢他啶(30 μg)、头孢吡肟(30 μg),单酰胺类药物氨曲南(30 μg),加酶抑制剂类药物哌拉西林/他唑巴坦(100 μg/10 μg)、头孢哌酮/舒巴坦(75 μg/30 μg)、头孢他啶/阿维巴坦(30 μg/20 μg),氨基糖苷类药物庆大霉素(10 μg)、阿米卡星(30 μg),氟喹诺酮类药物环丙沙星(5 μg)、左氧氟沙星(5 μg),碳青霉烯类药物亚胺培南(10 μg)、美罗培南(10 μg)。药物敏感纸片为英国Oxoid公司产品。

1.1.3 培养基 药物敏感性试验用Mueller-Hinton琼脂粉配制的Mueller-Hinton琼脂平板(英国Oxoid

公司产品)。

1.2 方法

1.2.1 菌株鉴定 严格按照《全国临床检验操作规程(第4版)》^[8]采集分离培养标本,获得纯菌培养后,使用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪(法国生物梅里埃公司产品)进行鉴定。

1.2.2 药物敏感性试验 参照2020年美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute,CLSI)标准的纸片扩散法进行。药物敏感试验质量控制菌株PA ATCC27853为该院实验室收藏菌株。

1.2.3 结果判读 参照2020年CLSI M100(第30版)^[9]推荐的折点标准进行判读。

1.3 统计学方法

应用WHONET 5.6软件分析菌株分布和敏感性。采用SPSS 19.0进行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 标本来源分布

收集的90株PA中,呼吸道标本分离PA最多,共66株(73.3%),10株来自于尿液(11.1%),5株来自于血液(5.6%),4株来自于分泌物(4.4%),2株来自于胆汁(2.2%),剩余3株分别来自于胸水、腹水和脓液(3.3%)。

2.2 性别及年龄分布

收集的90株PA中,有60株分离自男性患者,有30株分离自女性患者。患者平均年龄为82岁,其中80~89岁是分离PA数量最多的年龄区间(26株,28.9%),其次为90~99岁、60~69岁年龄区间,分别占23.3%、22.2%,70~79岁和100~109岁年龄段分别占有17.8%和7.8%。

2.3 药物敏感性分析

2.3.1 头孢他啶/阿维巴坦和13种抗菌药物对90株PA敏感性情况 CZA和13种常用抗菌药物的敏感性分析发现,CZA和氨基糖苷类药物敏感率均在85.0%以上,其他的抗菌药物敏感率在45.6%~68.9%,敏感率从高到低依次为头孢他啶、头孢吡肟、环丙沙星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、美罗培南、哌拉西林、左氧氟沙星、头孢哌酮、氨曲南、亚

胺培南,见表1。为了比较CZA同其他抗菌药物的敏感性差异,将CZA和头孢他啶、美罗培南进一步进行两两药物的 χ^2 检验,比较得出体外抑菌活性差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

表1 头孢他啶/阿维巴坦和13种抗菌药物对90株PA敏感性情况[株(%)]

抗菌药物	敏感	中介	耐药
头孢他啶/阿维巴坦	85(94.4)	—	5(5.6)
阿米卡星	87(96.7)	1(1.1)	2(2.2)
庆大霉素	80(88.9)	3(3.3)	7(7.8)
头孢他啶	62(68.9)	6(6.7)	22(24.4)
头孢吡肟	62(68.9)	12(13.3)	16(17.8)
环丙沙星	61(67.8)	10(11.1)	19(21.1)
哌拉西林/他唑巴坦	57(63.4)	11(12.2)	22(24.4)
头孢哌酮/舒巴坦	52(57.8)	16(17.8)	22(24.4)
美罗培南	49(54.4)	4(4.4)	38(42.2)
哌拉西林	48(53.3)	9(10.0)	33(36.7)
左氧氟沙星	45(50.0)	16(17.8)	29(32.2)
头孢哌酮	42(46.7)	16(17.8)	32(35.5)
氨基曲南	42(46.7)	15(16.7)	33(36.6)
亚胺培南	41(45.6)	1(1.1)	48(53.3)

注:—表示该药物对铜绿假单胞菌无中介折点

2.3.2 头孢他啶/阿维巴坦和11种抗菌药物在碳青霉烯类药物敏感的PA组和碳青霉烯类药物非敏感的PA组中敏感性情况 进一步将收集的PA分为碳青霉烯类药物敏感的PA(carbapenem-susceptible PA, CSPA)组和碳青霉烯类药物非敏感的PA(carbapenem-nonsusceptible PA, CnSPA)组后,对两组细菌进行药物敏感性比较,发现CZA在CSPA组和CnSPA组中的敏感率分别达到100%和89.8%,两组差异无统计学意义($P=0.10$),而对照药物青霉素类、头孢菌素类、加酶抑制剂类、单酰胺类、氟喹诺酮类药物出现的敏感率差异较大,有统计学意义(均 $P<0.01$),氨基糖苷类药物敏感率差异较小,无统计学意义(P 值分别为0.97和0.88),见表2。

2.3.3 头孢他啶/阿维巴坦对不同年龄组患者PA的敏感性情况 将收集到的PA菌株按患者年龄分组后,可见CZA对60~69岁、70~79岁、80~89岁、90~99岁、100~109岁年龄组的药物敏感性分别达到90%、100%、100%、90.5%、85.7%,均展现出较高的敏感性。

表2 头孢他啶/阿维巴坦和11种抗菌药物在CnSPA组和CSPA组中敏感性情况[株(%)]

抗菌药物	CnSPA (n=49)	CSPA (n=41)	χ^2 值	P 值
头孢他啶/阿维巴坦	44(89.8)	41(100)	2.698	0.100
阿米卡星	48(98.0)	39(95.1)	0.025	0.875
庆大霉素	43(87.8)	37(90.2)	0.001	0.970
头孢他啶	27(55.1)	35(85.4)	9.539	0.002
头孢吡肟	27(55.1)	35(85.4)	9.539	0.002
环丙沙星	26(53.1)	35(85.4)	10.667	0.001
哌拉西林/他唑巴坦	25(51.0)	32(78.0)	7.022	0.008
头孢哌酮/舒巴坦	21(42.9)	31(75.6)	9.816	0.002
哌拉西林	19(38.8)	29(70.7)	9.159	0.002
氨基曲南	16(32.7)	26(63.4)	8.487	0.004
左氧氟沙星	16(32.7)	29(70.7)	12.947	0.000
头孢哌酮	15(30.6)	27(65.9)	11.139	0.001

注:CnSPA表示碳青霉烯类药物非敏感铜绿假单胞菌;CSPA表示碳青霉烯类药物敏感铜绿假单胞菌

2.3.4 头孢他啶/阿维巴坦对不同标本类型PA的敏感性情况 对比痰标本和非痰标本中分离出的PA可见,CZA均有较高的敏感性,差异无统计学意义($P=0.862$),对5株CZA耐药的PA进行药物敏感性统计可见,这5株PA对于头孢菌素类、加酶抑制剂类、碳青霉烯类、单酰胺类药物均显示耐药,对于氟喹诺酮类药物有不同程度的耐药,对氨基糖苷类药物均敏感。

3 讨论

PA对 β -内酰胺类药物的耐药机制比较复杂,主要的耐药机制是PA可以产生多种 β -内酰胺酶,其中包括超广谱 β -内酰胺酶、金属 β -内酰胺酶和头孢菌素酶等,产生的 β -内酰胺酶通过破坏 β -内酰胺环完成对药物作用的改变。PA除了产 β -内酰胺酶外,还可以通过孔蛋白的消失或改变、细胞膜通透性改变、药物外排泵的表达和改变药物靶位造成对 β -内酰胺类药物的耐药^[10-12]。阿维巴坦作为一种新型的酶抑制剂可以抑制Ambler分子分类法中A类、C类和部分D类的 β -内酰胺酶,无法抑制产生金属 β -内酰胺酶的菌株。阿维巴坦在抑制 β -内酰胺酶的过程中不会使自身结构发生破坏,其结构可以逆反应恢复,属于长效酶抑制剂,而且在此过程中不会诱导细菌产生

β -内酰胺酶,有利于保护其他抗菌药物的使用。阿维巴坦单独使用很少表现出抗菌活性,但当头孢他啶中加入阿维巴坦后,可以恢复和加强头孢他啶对于PA的体外活性,通过头孢他啶与PA细胞壁上的青霉素结合蛋白结合抑制细胞壁的形成完成杀菌作用^[13-14]。对比临床常用于治疗PA的药物头孢他啶和美罗培南,CZA的敏感率分别比两者提高了25.5%和40.0%,具有较大的敏感性差异,说明CZA对于头孢他啶和美罗培南存在敏感性优势,这一观点和国外文献一致^[15]。

本次研究表明,CZA对于碳青霉烯类药物非敏感的菌株和碳青霉烯类药物敏感的菌株敏感性差异无统计学意义,这一观点和国外文献不一致^[15],原因可能是与本次研究人群上有差异所致,研究收集的菌株主要分离自老年患者,平均年龄达到82岁,且多合并糖尿病、高血压等其他基础性疾病。由于老年患者存在病情复杂、住院时间长和使用多种抗菌药物等因素,此类人群感染PA的耐药性偏高。CZA对于呼吸道标本和非呼吸道标本分离的菌株均表现出良好的敏感性,敏感性差异无统计学意义,这一观点和国外文献保持一致^[15]。对不同年龄段患者分离的PA菌株CZA均有较高的敏感性,都达到85%以上,以上结果说明CZA较适用于复杂性感染或者不明部位的感染,在临床经验用药治疗PA感染方面具有一定潜力。氨基糖苷类药物在这次的研究中也有一定的体外抗菌活性,这一原因可能与氨基糖类修饰酶介导的耐药存在底物特异性,所以较少表现出高度耐药,而且氨基糖苷类药物不良反应多,老年患者难以耐受等原因,导致临床使用此类药物较其他种类抗菌药物偏少^[16]。

本研究结果显示,分离的90株PA中,有66株来自呼吸道标本,该院近几年耐药监测显示引起呼吸道感染的病原菌中PA占比排在前列,这一现象和国外文献保持一致^[15],原因可能与老年患者呼吸道纤毛活动能力差、分泌能力减弱、气管插管等侵入性操作多、不合理使用抗菌药物相关。既往研究表明,高龄是造成PA感染的独立危险因素,这一原因可能与老年患者自身免疫力弱、基础疾病多、病程时间长相关^[17-18]。由于老年人群的特殊性,在选择抗菌药物原则方面,除了考虑药物本身的敏感性,还应该考虑老年患者因生理功能减退而造成的体内药物代谢动力学方面的改变以及不良反应增多的问题^[6]。CZA在药物代谢动

力学方面有着非常相似的特征,两者同时给药不会出现冲突的情况。药物临床试验中患者对CZA的耐受良好,目前很少有药物治疗相关的不良反应报道出现,由于此类药物是经由肾脏代谢,建议对于有肾功能不全的老年患者慎重选用^[7,19-20]。

虽然在本研究中CZA有较好的敏感性,但依然出现了5株对CZA耐药的PA,这5株PA属于MDR-PA^[21],对于检测的 β -内酰胺类药物均显示耐药。由于阿维巴坦无法水解金属 β -内酰胺酶,对于产生此类酶的PA,CZA没有抗菌活性。PA的耐药机制复杂除了产酶外还可能合并细胞膜通透性改变、药物外排泵机制表达和药物作用位点改变等其他耐药机制^[12,22]。本研究出现的对CZA耐药PA具体耐药机制还有待进一步的研究。

纸片扩散法测定药物敏感性有操作简单、试剂便宜、选择药物灵活等优点,这种药物敏感性测定方法在各实验室中广为应用^[23],有国外研究数据显示CZA纸片扩散法和微量肉汤稀释法测定PA药物敏感性结果有较好的一致性,但纸片扩散法将CZA判断折点向上浮动1 mm,浮动至21~22 mm时,结果极重大错误的发生率将从2.3%下降至1.7%,重大错误发生率将从2.9%明显升高至8.0%,如果将折点下降1 mm,下降至19~20 mm时,极重大错误率将从2.3%上升至4.3%^[24-25],所以CZA抑菌圈直径在20~22 mm时应使用微量肉汤稀释法进行复核。由于实验室条件所限,本研究未能使用微量肉汤稀释法。后续将在工作中收集更多菌株,再进行相关的研究。

综上所述,CZA对于治疗PA有较好的敏感性和安全性,具有临床经验用药和一线用药的潜力,为临床治疗提供了新的思路。但本文对于CZA的研究也仅限于体外敏感性试验,还需要进一步开展体内试验,逐步在临床上得到验证。

【参考文献】

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241-251.
- [2] 胡付品,郭燕,朱德妹,等.2019年CHINET三级医院细菌耐药监测[J].中国感染与化疗杂志,2020,20(3):233-243.
- [3] O'Neill D, Juhász E, Tóth A, et al. Ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam susceptibility of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in Hungary[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2020,67(1):61-65.
- [4] Young K, Painter R, Raghoobar S, et al. In vitro studies evaluat-

- ing the activity of imipenem in combination with relebactam against *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19 (1):150-164.
- [5] Boucher H W, George H, Talbot J, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(1):1-12.
- [6] 杨长春, 韩盈, 白晶, 等. 老年患者感染特点及抗菌药物的合理应用 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(14):2125-2126.
- [7] 赵锦锦, 张菁. 头孢他啶-阿维巴坦药品说明书 [J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2019, 40(2):115-127.
- [8] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2015:578-594.
- [9] M100-S30. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (30th Edition) [S]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
- [10] Pachori P, Goyalwal R, Gandhi P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review [J]. *Genes Dis*, 2019, 6(2):109-119.
- [11] 杨菁菁, 艾效曼, 胡云建, 等. 泛耐药铜绿假单胞菌对 β 内酰胺类抗生素的耐药机制研究 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(1):14-18.
- [12] Subedi D, Vijay A, Willcox M. Overview of mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: an ocular perspective [J]. *Clin Exp Optom*, 2018, 101(2):162-171.
- [13] Falcone M, Viale P, Tiseo G, et al. Pharmacokinetic drug evaluation of avibactam + ceftazidime for the treatment of hospital-acquired pneumonia [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2018, 14(3):331-340.
- [14] 梅清, 耿士窠, 房晓伟, 等. 头孢他啶-阿维巴坦联合多黏菌素E对广泛耐药铜绿假单胞菌的体外抗菌活性 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(10):1212-1218.
- [15] Asempa T E, Nicolau D P, Kuti J L. Carbapenem non-susceptible *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care units in the United States: a potential role for new β -lactam combination agents [J]. *J Clin Microbiol*, 2019, 57(8):19-28.
- [16] 张祎博, 孙景勇, 倪语星, 等. 2005—2014年CHINET铜绿假单胞菌耐药性监测 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2016, 16(2):141-145.
- [17] Shi Q, Huang C, Xiao T, et al. A retrospective analysis of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: prevalence, risk factors, and outcome in carbapenem-susceptible and non-susceptible infections [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2019, 8:68-77.
- [18] 王缉义, 蒙光义, 周丽娟, 等. 碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌感染治疗的研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2019, 34(3):416-421.
- [19] Zhanel G G, Lawson C D, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination [J]. *Drugs*, 2013, 73(2):159-177.
- [20] Christopher L, Irinel P, Ramesh M K, et al. Comparative study of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: results of a randomized, double-blind, phase II trial [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(5):1183-1192.
- [21] 李春辉, 吴安华. MDR, XDR, PDR多重耐药菌暂行标准定义——国际专家建议 [J]. *中国感染控制杂志*, 2014, 13(1):62-64.
- [22] Wang Y, Wang J, Wang R, et al. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 22:18-27.
- [23] Jorgensen J H, Pfaller M A. 临床微生物学手册(第二卷) [M]. 11版. 王辉, 马筱玲, 李若瑜, 等译. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2017:1631-1632.
- [24] Wang Q, Zhang F, Wang Z, et al. Evaluation of the etest and disk diffusion method for detection of the activity of ceftazidime-avibactam against Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* in China [J]. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1):187.
- [25] Sader H S, Rhomberg P R, Huband M D, et al. Assessment of ceftazidime-avibactam 30/20 μ g disk content versus MIC results when tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(6): e01960-e02017.

收稿日期:2020-12-17 本文编辑:任洁