

哌拉西林他唑巴坦与碳青霉烯类抗菌药物治疗产超广谱β-内酰胺酶大肠埃希菌感染的临床疗效对比

武东¹, 汪晓娟^{1*}, 汪小五², 汪小英¹, 李亚¹, 杨振峰¹, 梁实慧³(1.阜阳市人民医院药剂科, 安徽 阜阳 236000; 2.阜阳市第二人民医院检验科, 安徽 阜阳 236000; 3.皖南医学院药学院, 安徽 芜湖 241002)

摘要: 目的 探讨哌拉西林他唑巴坦(piperacillin-tazobactam, PTZ)与碳青霉烯类抗菌药物(carbapenem, CBP)治疗产超广谱β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase, ESBL)大肠埃希菌感染的临床疗效、安全性和药物经济性, 为遏制碳青霉烯类耐药细菌的增长提供可行性方案。方法 回顾性分析2019年9月—2021年1月阜阳市人民医院检出产ESBL大肠埃希菌, 根据目标治疗采用PTZ和CBP分为PTZ组和CBP组, 收集患者临床资料包括基础疾病、Charlson合并症评分、Pitt菌血症评分、PTZ的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)、14 d全因死亡率等, 采用临床有效率和生存曲线评价2组临床疗效, 不良反应发生率和严重程度评价2组治疗方案安全性, 最小成本分析法评价2组治疗方案药物经济性, 并探讨PTZ治疗失败的危险因素。结果 共收集268例患者, 产ESBL大肠埃希菌从穿刺液(84例)、尿液(64例)、分泌物(61例)和血液(59例)4种标本类型中检出。与CBP组($n=70$)相比, PTZ组($n=198$)在临床有效率(76.26% vs 82.86%, $P=0.252$)、14 d全因死亡率(6.06% vs 11.43%, $P=0.138$)和药物不良反应发生率(4.54% vs 8.57%, $P=0.230$)方面, 差异无统计学意义, 而PTZ治疗方案较CBP治疗方案药品成本低(2 035.05元 vs 3 250.19元, $P<0.001$); 感染性休克(OR 34.161, 95% CI 3.244~359.744, $P=0.003$)、Charlson合并症指数 >3 分(OR 1.260, 95% CI 1.019~1.558, $P=0.033$)、 $CCr<30$ mL·min⁻¹(OR 3.159, 95% CI 1.068~9.349, $P=0.038$)、PTZ MIC >4 μg·mL⁻¹(OR 2.723, 95% CI 1.238~5.993, $P=0.013$)、血流感染(OR 4.029, 95% CI 1.652~9.827, $P=0.002$)是PTZ治疗失败的独立危险因素。结论 PTZ用于治疗包括血流感染在内的产ESBL大肠埃希菌感染是有效的, 且不增加14 d全因死亡率, 在获得满意的疗效的同时, 可获得最佳的经济效果, 但若患者合并以上5种危险因素时, 建议调整为CBP或PTZ联合呼吸喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌药物。

关键词: 哌拉西林他唑巴坦; 碳青霉烯类抗菌药物; 超广谱β-内酰胺酶; 大肠埃希菌; 血流感染

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2021)19-2411-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.19.012

引用本文: 武东, 汪晓娟, 汪小五, 等. 哌拉西林他唑巴坦与碳青霉烯类抗菌药物治疗产超广谱β-内酰胺酶大肠埃希菌感染的临床疗效对比[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(19): 2411-2418.

Clinical Efficacy Comparison Between Piperacillin-tazobactam and Carbapenem in the Treatment of Infection Caused by Extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia Coli*

WU Dong¹, WANG Xiaojuan^{1*}, WANG Xiaowu², WANG Xiaoying¹, LI Ya¹, YANG Zhenfeng¹, LIANG Shihui³(1.Department of Pharmacy, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China; 2.Department of Clinical Laboratory, Fuyang Second People's Hospital, Fuyang 236000, China; 3.Pharmacy School of Wannan Medical College, Wuhu 241002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the clinical efficacy, safety and drug economy of piperacillin-tazobactam(PTZ) and carbapenem(CBP) in the treatment of infections caused by extended-spectrum β-lactamase(ESBL)-producing *Escherichia coli*, to provide a feasible solution to curb the growth of carbapenem resistant bacteria. **METHODS** The samples of ESBL-producing *Escherichia coli* strains were detected from September 2019 to January 2021 by retrospective analysis in Fuyang People's Hospital. According to the target treatment of PTZ or CBP, there were divided into PTZ group and CBP group, the clinical date of underlying disease, Charlson's comorbidity index, Pitt bacteraemia score, minimal inhibitory concentration(MIC) of PTZ and 14-d all-cause mortality were collected. Clinical effective rate and survival curve were used to evaluate effectiveness of 2 groups, and the incidence and severity of adverse reactions were used to evaluate safety of 2 groups, and the pharmacoeconomics of two groups was evaluated with cost-minimization analysis. Meanwhile, the risk factors of treatment failure for PTZ were explored. **RESULTS** A total of 268 patients were isolated, ESBL-producing *Escherichia coli* were detected from 4 specimen types

基金项目: 白求恩医学科学研究基金(B19071EN)

作者简介: 武东, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0558)3010037 E-mail: wudongxw@163.com *通信作者: 汪晓娟, 女, 副主任药师 Tel: (0558)3010037 E-mail: wudongxw@163.com

including pucture fluid(84 cases), urine(64 cases), secretion(61 cases) and blood (59 cases). There was no statistically significant difference in the success rate(76.26% vs 82.86%, $P=0.252$), 14 d all-cause mortalit(6.06% vs 11.43%, $P=0.138$) and the incidence of adverse reactions (4.54% vs 8.57%, $P=0.230$) between PTZ group($n=198$ cases) and CBP group($n=70$ cases), however, the drug cost of PTZ therapy was lower than that of CBP group(2 035.05 yuan vs 3 250.19 yuan, $P<0.001$). Septic shock (OR 34.161, 95% CI 3.244–359.744, $P=0.003$), Charlson's comorbidity index >3 points(OR 1.260, 95% CI 1.019–1.558, $P=0.033$), $CCr < 30$ mL \cdot min $^{-1}$ (OR 3.159, 95% CI 1.068–9.349, $P=0.038$), MIC of PTZ >4 μ g \cdot mL $^{-1}$ (OR 2.723, 95% CI 1.238–5.993, $P=0.013$) and bloodstream infections(OR 4.029, 95% CI 1.652–9.827, $P=0.002$)remained associated with risk of PTZ treatment failure.

CONCLUSION PTZ is not associated with increased 14 d mortality and may be an effective drug against infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*, including bloodstream infection, which can obtain satisfactory curative effect and the best economic effect. However, if patient combined with one of the above five risk factors, it recommend to adjust CBP, or PTZ combined with respiratory quinolone or aminoglycosides.

KEYWORDS: piperacillin-tazobactam; carbapenem antibiotics; extended-spectrum β -lactamase; *Escherichia coli*; bloodstream infection

肠杆菌科细菌,尤其是大肠埃希菌,是医院内感染最常见的病原菌,可导致各种器官和组织的感染,如菌血症、肺炎、脑膜炎等。碳青霉烯类(carbapenem, CBP)抗菌药物,因具有抗菌谱广、抗菌活性强、对超广谱 β -内酰胺酶(extended-spectrum β -lactamase, ESBL)稳定等特点,成为治疗产 ESBL 肠杆菌科细菌感染主要和有效的抗菌药物。然而,随着 CBP 在临床上的广泛应用,尤其是过度滥用,导致耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌(carbapenem-resistant enterobacteriaceae, CRE)也随之出现,其广泛流行和对碳青霉烯类耐药率的上升,给临床抗感染治疗带来了严峻的挑战,亦引起国内外学者和医师的高度关注。除了 CBP 外,哌拉西林他唑巴坦(piperacillin-tazobactam, PTZ)在中国对产 ESBL 大肠埃希菌引起的感染同样表现出高敏感性,体外药物敏感试验显示,产 ESBL 菌株对 PTZ 的敏感率 $>80\%$ ^[1-2],可能成为一种潜在有效的能够减少 CBP 使用和滥用的药物。然而,临床上有关 PTZ 与 CBP 治疗 ESBL 大肠埃希菌感染的临床疗效比较是存在争议的。Sfeir 等^[3]研究表明,在使用 PTZ 和 CBP 分别治疗产 ESBL 肠杆菌引起的血流感染患者的疗效比较中,无论是采取目标性治疗(OR 0.96, 95% CI 0.59~1.86 和 OR 0.97, 95% CI 0.59~1.60)还是经验性治疗(OR 1.13, 95% CI 0.87~1.48 和 OR 1.27, 95% CI 0.96~1.66),两者引起的患者 30 d 致死率均表现为无统计学差异。但是 Tamma 等^[4]研究发现接受 PTZ 治疗的患者死亡风险比接受 CBP 治疗的患者高 1.92 倍(95% CI 1.07~3.45)。为此,课题组前期综述了 PTZ 治疗产 EBSL 肠杆菌科细菌血流感染的研究进展^[5]。本研究拟在先前研究的基础上,探讨目标性使用 PTZ

与 CBP 治疗产 ESBL 大肠埃希菌感染的临床疗效、安全性和药物经济性对比,为遏制 CRE 的增长提供可行性方案。

1 材料与方案

1.1 资料来源

采用回顾性调查法,对阜阳市人民医院 2019 年 9 月—2021 年 1 月不同临床标本检出产 ESBL 大肠埃希菌感染的患者,收集临床资料包括年龄、性别、基础疾病、Charlson 合并症评分、Pitt 菌血症评分、PTZ 的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)、14 d 全因死亡率、抗菌药物使用情况(包括使用时机、剂量、疗程和调整)、临床结局、药品价格、不良反应等。本研究获阜阳市人民医院伦理委员会审批(医伦理审查[2019]23 号)。

1.2 菌株分离与鉴定

遵循《全国临床检验操作规程》对标本进行处理,采用法国生物梅里埃公司 VITEK 2 Compact 全自动微生物分析仪及 VITEK-MS 质谱鉴定仪进行细菌鉴定和药敏试验,质控菌株为大肠埃希菌 ATCC 51466。

1.3 纳入与排除标准

纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁患者;②至少有一个阳性样本(血液、尿液、引流液或穿刺液)培养物,且同时满足条件(对头孢曲松耐药、ESBL 阳性的大肠埃希菌,但在体外敏感试验显示对 PTZ 和 CBP 表现出易感性);③接受 PTZ 或 CBP 单药治疗 >72 h。

排除标准:①体外培养出多种微生物者;②对 PTZ 或 CBP 过敏者;③无 >72 h 的生存期,无治疗意图者;④怀孕或哺乳期患者;⑤病例资料不全者。

1.4 相关定义

①本研究涉及的 CBP 包括亚胺培南西司他丁、美罗培南和比阿培南。②本研究所纳入病例均为目标性治疗使用 PTZ 或 CBP, 即初始经验使用 PTZ 或 CBP, 体外培养出产 ESBL 大肠埃希菌后, 继续使用; 或初始经验使用其他抗菌药物(如青霉素类、头孢菌素类等), 检出产 ESBL 大肠埃希菌后, 抗菌药物调整为 PTZ 或 CBP。③治愈定义为经过 PTZ 或 CBP 治疗后, 患者体温、白细胞计数、中性粒细胞百分比、C-反应蛋白、降钙素原等临床症状和感染指标恢复至正常范围, 再次病原学检测显示无细菌生长; 好转定义为临床症状和感染指标明显下降; 无效定义为患者临床症状和感染指标无明显改善或进一步加重、死亡等。有效率=(治愈+好转)/总例数 \times 100%。④PTZ 不良反应定义于腹泻、恶心、呕吐、过敏样反应、血肌酐水平升高等; CBP 不良反应定义于血小板减少、腹泻、肾功能恶化、皮疹等。收集患者用药期间出现的不良反应, 依据国家药品不良反应监测中心的评价标准进行评价, 记录评价为肯定、很可能和可能的不良反应。⑤药物经济学成本定义于实施某一药物治疗方案或其他治疗方案所消耗的全部资源价值, 由直接成本、间接成本和隐性成本组成^[6]。本研究以医疗机构角度进行评价, 由于回顾性分析, 所算成本包括直接医疗成本, 不包括家属的非医疗费用、间接成本等^[7], 而本研究只直接比较 2 种治疗药品方案最小成本, 检验检查费、住院费较为相近, 因此本研究所指成本主要为药品成本, 药品价格按照安徽省药品采购平台价格计算, 其中注射用哌拉西林他唑巴坦: 规格 0.562 5 g, 每支 7.65 元; 注射用美罗培南: 规格 0.5 g, 每支 73.99 元; 注射用亚胺培南西司他丁: 规格 1.0 g, 每支 158.26 元; 注射用比阿培南: 规格 0.3 g, 每支 149.30 元。

1.5 治疗方法

注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 3.375~4.5 g 溶于 20 mL 灭菌注射用水中, 溶解后加入 0.9%氯化钠注射液或 5%葡萄糖注射液 100 mL, 每隔 6 h 或 8 h 给药 1 次; 注射用亚胺培南西司他丁钠 1~2 g 溶于 10 mL 0.9%氯化钠注射液中, 溶解后加入 0.9%氯化钠注射液中, 每隔 6 h 或 8 h 给药 1 次; 注射用美罗培南 0.5~1 g 溶于 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中, 每隔 8 h 给药 1 次; 注射用比阿培南 0.3~0.6 g

溶于 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中, 每隔 8 h 或 12 h 给药 1 次。以上抗菌药物给药剂量及频率由医师依据患者病情及肾功能损害情况调整。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据处理, 组间比较采用 t 检验或 U 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(P_{25} , P_{75})表示。计数资料使用 χ^2 或 Fisher 精确检验。对单因素分析组间差异有显著性的连续变量采用 MedCalc 进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析, 并取截断值。基于单因素分析和 ROC 曲线分析结果进行多因素 Logistic 回归分析, 采用 GraphPad Prism 6 生存曲线分析, 采用 R(R3.5.3)软件包列线图分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗菌药物使用情况

纳入和排除研究人群流程图见图 1, 2019 年 9 月—2021 年 1 月共计检出 451 株产 ESBL 大肠埃希菌, 其中 268 例患者符合要求, 送检样本分别为穿刺液 84 例(31.34%)、尿液 64 例(23.88%)、引流液 61 例(22.77%)和血液 59 例(22.01%), 见表 1。接受 PTZ 治疗 198 例(73.88%), 接受 CBP 治疗 70 例(26.12%), 其中亚胺培南西司他丁 32 例, 美罗培南 21 例, 比阿培南 17 例。59 例血流感染中, 感染来自尿路感染 32 例, 腹腔感染 9 例, 肺部感染 7 例, 皮肤软组织感染 6 例, 导管相关性感染 1 例, 不明来源 4 例。

2.2 一般人口学特征

PTZ 组和 CBP 组在年龄、性别、住院天数、基础疾病、是否使用免疫抑制剂、4 周内外科手术、Charlson 合并症评分等方面比较, 差异均无统计学意义, 结果见表 2。

2.3 临床疗效

PTZ 组和 CBP 组治疗无效分别有 47 例和 12 例, PTZ 组和 CBP 组治疗产 ESBL 感染的有效率分别为 76.26%和 82.86%, 差异无统计学意义, 其中在 2 组样本治疗中以血流感染治疗率最低, 分别为 50.00%和 68.00%, 差异无统计学意义, 在腹腔感染、尿路感染和皮肤软组织感染方面差异也无统计学意义, 结果见表 3。亚组分析显示, 不同 CBP 在治疗产 ESBL 大肠埃希菌临床疗效和感染部位方面, 差异均无统计学意义, 结果见表 4。

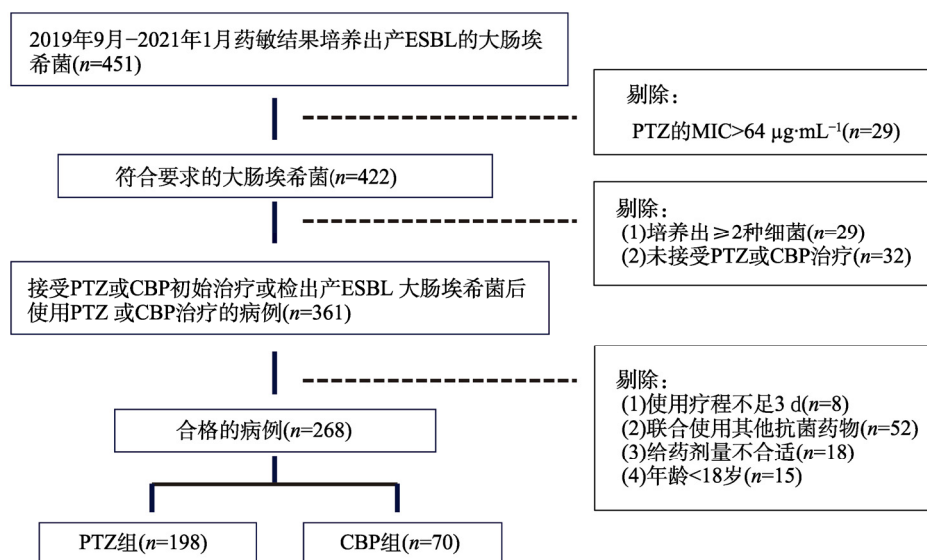


图1 纳入和排除研究人群流程图

Fig. 1 Diagram of inclusion and exclusion of the study population

表1 抗菌药物使用情况

送检样本	例数(n=268)	PTZ(n=198)	CBP(n=70)	例(%)
穿刺液	84(31.34)	56(28.28)	28(40.00)	
尿液	64(23.88)	55(27.78)	9(12.86)	
分泌物	61(22.77)	53(26.77)	8(11.43)	
血液	59(22.01)	34(17.17)	25(35.71)	

表2 PTZ与CBP治疗产ESBL大肠埃希菌感染患者的一般人口学特征

Tab. 2 General demographic characteristics of patients with ESBL-producing *Escherichia coli* infection treated with PTZ and CBP

项目	PTZ组(n=198)	CBP组(n=70)	χ^2/t	P
年龄/岁	60.80±16.87	65.06±15.79	1.845	0.066
男性/例	83	33	0.575	0.448
住院天数/d	18.58±13.52	19.11±11.76	0.898	0.369
心血管疾病/例	82	31	0.175	0.676
脑血管疾病/例	41	17	0.391	0.532
糖尿病/例	58	20	0.013	0.909
肿瘤/例	36	13	0.005	0.902
血液疾病/例	40	20	2.085	0.149
免疫抑制剂/例	13	4	0.064	0.800
4周内外科手术/例	107	37	0.029	0.864
Charlson 合并症指数/例	2.72±1.89	3.35±2.09	2.033	0.052

2.4 生存曲线分析

PTZ组和CBP组14d分别死亡12例和8例,2组患者在全因死亡率方面比较,差异无统计学意义,结果见图2。

表3 PTZ与CBP治疗产ESBL大肠埃希菌感染临床疗效对比

Tab. 3 Comparison of the clinical effect of PTZ and CBP in the treatment of infection caused by ESBL-producing *Escherichia coli*

感染部位	PTZ组(n=198)/例(%)		CBP组(n=70)/例(%)		χ^2	P
	有效	无效	有效	无效		
腹腔感染	43(76.78)	13(23.22)	26(92.86)	2(7.14)	3.287	0.070
尿路感染	46(83.64)	9(16.36)	9(100.00)	0(0.00)	0.627	0.428
血流感染	17(50.00)	17(50.00)	17(68.00)	8(32.00)	1.912	0.167
皮肤软组织感染	45(84.91)	8(15.09)	6(75.00)	2(25.00)	0.037	0.847
总计	151(76.26)	47(23.74)	58(82.86)	12(17.14)	1.310	0.252

表4 亚组分析CBP治疗不同感染部位临床疗效对比

Tab. 4 Comparison of clinical efficacy of CBP in treatment of different infected sites in subgroup

CBP	例数	无效例数	腹腔感染	尿路感染	血流感染	皮肤软组织感染
亚胺培南西司他丁	32	5	0	0	4	1
美罗培南	21	5	2	0	2	1
比阿培南	17	2	0	0	2	0
χ^2		1.035	/	/	0.116	/
P		0.596	0.143	-	1.000	1.000

注:“/”代表使用Fisher's精确检验。

Note:“/” means using Fisher's exact test.

2.5 安全性评价

PTZ组9例患者出现腹泻(3例)、恶心(3例)、肾功能异常(2例)和皮肤瘙痒(1例),其中1例为严重不良反应,其余8例为一般不良反应;CBP组6例患者出现腹泻(2例)、恶心(1例)、血小板减少(1

例)、幻觉(1例)、肾功能异常(1例),其中1例为严重不良反应,其余5例为一般不良反应。PTZ组患者药物不良反应发生率与CBP组患者相比,差异无统计学意义。

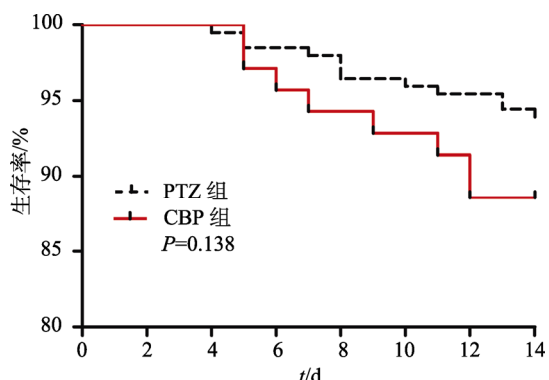


图2 产ESBL大肠埃希菌感染患者接受PTZ和CBP治疗的14d生存曲线图

Fig. 2 Fourteen days survival curve of ESBL-producing *Escherichia coli* infected patients treated with PTZ and CBP

2.6 药物经济学分析

由于本研究PTZ组和CBP组有效率之间差异无统计学意义,故采用最小成本分析法,研究角度为医疗机构角度,PTZ治疗方案药品成本(2 035.05±917.41)元,CBP治疗方案药品成本(3 250.19±1 286.45)元,2组药品成本经t检验,差异有统计学意义($t=5.766, P<0.001$);将PTZ药品成本下降10%,CBP药品成本下降30%,进行敏感度分析,2组药品成本经t检验,差异仍有统计学意义($t=2.748, P=0.006$)。

2.7 PTZ组治疗产ESBL大肠埃希菌感染的单因素分析

根据PTZ治疗后有无疗效,将PTZ组($n=198$)分为PTZ有效组($n=151$)和PTZ无效组($n=47$)。从表5可知,与PTZ有效组相比,PTZ无效组在年龄、 $CCr<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、感染性休克、Charlson合并症指数、Pitt评分 ≥ 4 分、PTZ $MIC>4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和血流感染方面,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.8 ROC曲线分析

根据单因素分析结果,连续变量年龄和Charlson合并症指数在2组间差异有显著性($P<0.05$),可能是PTZ治疗产ESBL大肠埃希菌感染的危险因素,采用ROC曲线分析法对年龄和Charlson合并症指数进行预测情况和截断值分析,结果见图3。ROC曲线分析结果显示:年龄 >66 岁和Charlson合并症指数 >3 分对PTZ治疗无效的

预测价值显著($P<0.05$),具体AUC、截断值、敏感度、特异性和Youden指数见表6。

表5 PTZ治疗无效的单因素分析

Tab. 5 Single factor analysis of treatment failure for PTZ

项目	PTZ有效组 ($n=151$)	PTZ无效组 ($n=47$)	$\chi^2/t/U$	P
年龄/岁	59.43±16.74	65.19±16.73	2.061	0.041
女性/例	89	26	0.193	0.660
入住ICU/例	9	6	1.499	0.221
心血管疾病/例	57	25	3.523	0.061
脑血管疾病/例	35	6	2.367	0.124
糖尿病/例	41	17	1.407	0.236
肿瘤/例	23	13	3.721	0.054
血液疾病/例	31	9	0.042	0.837
免疫抑制剂/例	9	4	0.078	0.780
$CCr<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ /例	11	10	5.999	0.014
4周内外科手术/例	73	24	0.106	0.745
感染性休克/例	1	8	18.498	<0.001
Charlson合并症指数/例	2(1, 4)	4(2, 5)	3.384	0.001
Pitt评分 ≥ 4 分/例	4	6	5.686	0.017
PTZ $MIC>4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ /例	34	23	12.204	<0.001
血流感染/例	17	17	15.604	<0.001

2.9 PTZ组治疗产ESBL大肠埃希菌感染的多因素分析

以单因素分析和ROC曲线分析结果为基础,以年龄 >66 岁、是否发生感染性休克、Charlson合并症指数 >3 分、Pitt菌血评分 ≥ 4 分、 $CCr<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 、PTZ的 $MIC>4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和是否存在血流感染为自变量进行多因素二元Logistic回归分析,结果显示,感染性休克($OR\ 34.161, 95\%CI\ 3.244\sim 359.744, P=0.003$)、Charlson合并症指数 >3 分($OR\ 1.260, 95\%CI\ 1.019\sim 1.558, P=0.033$)、 $CCr<30\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ($OR\ 3.159, 95\%CI\ 1.068\sim 9.349, P=0.038$)、PTZ的 $MIC>4\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($OR\ 2.723, 95\%CI\ 1.238\sim 5.993, P=0.013$)和血流感染($OR\ 4.029, 95\%CI\ 1.652\sim 9.827, P=0.002$)是PTZ治疗产ESBL大肠埃希菌失败的独立危险因素,结果见表7。

2.10 列线图分析

基于以上5种独立危险因素,进行PTZ治疗产ESBL大肠埃希菌失败的列线图分析,多个临床指标整合后绘制而成的可视化图形,见图4。5种独立危险因素中,以感染性休克占权重比最大,同时给予每项危险因素赋值,实际临床应用中,将各危险因素的分数相加得出总分后预测PTZ治疗失败的风险。

表 6 ROC 曲线分析 2 种影响因素截断值

Tab. 6 ROC curve of the two risk factors' cutoff values

影响因素	AUC	95%CI	截断值	P	敏感度	特异性	Youden 指数
年龄	0.600	[0.528, 0.669]	66 岁	0.038 5	66.23	57.45	0.236 7
Charlson 合并症指数	0.661	[0.591, 0.727]	3 分	0.000 7	68.21	57.45	0.256 6

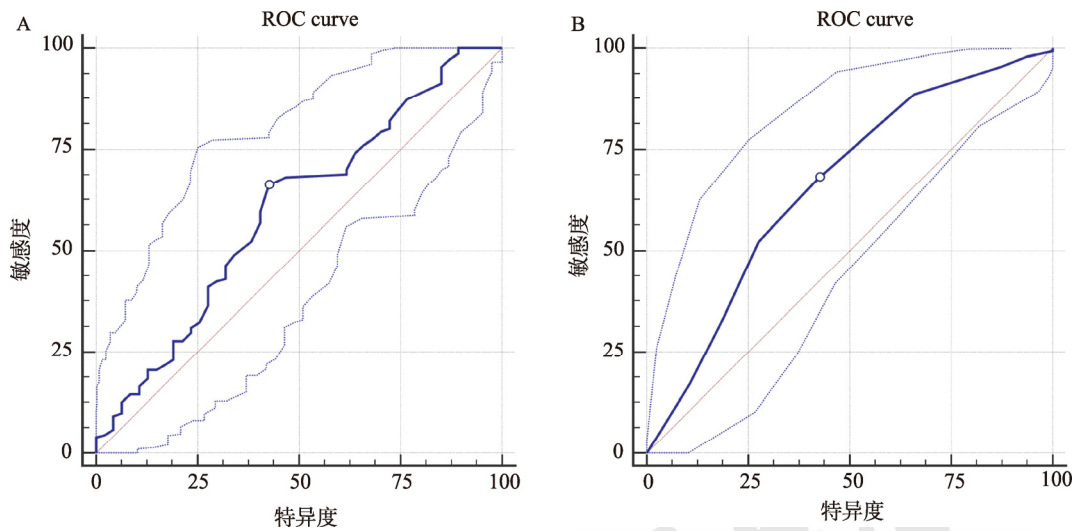


图 3 单因素危险因素预测 PTZ 治疗无效的 ROC 曲线
A-年龄; B-Charlson 合并症指数。

Fig. 3 Single risk factors of ROC curve for predicting treatment failure for PTZ
A-age; B-Charlson's comorbidity index.

表 7 PTZ 治疗失败的多因素二元 Logistic 回归分析

Tab. 7 Multivariate logistic regression analysis of treatment failure for PTZ

影响因素	回归系数	标准误	Wald	P	OR(95%CI)
年龄>66 岁	0.010	0.013	0.553	0.457	1.010 (0.984, 1.037)
感染性休克	3.531	1.201	8.642	0.003	34.161 (3.244, 359.744)
Charlson 合并症指数>3 分	0.231	0.108	4.548	0.033	1.260 (1.019, 1.558)
Pitt 菌血评分≥4 分	0.704	0.932	0.570	0.450	2.022 (0.325, 12.571)
CCr<30 mL·min ⁻¹	1.150	0.554	4.319	0.038	3.159 (1.068, 9.349)
PTZ MIC>4 μg·mL ⁻¹	1.002	0.402	6.198	0.013	2.723 (1.238, 5.993)
血流感染	1.394	0.455	9.384	0.002	4.029 (1.652, 9.827)

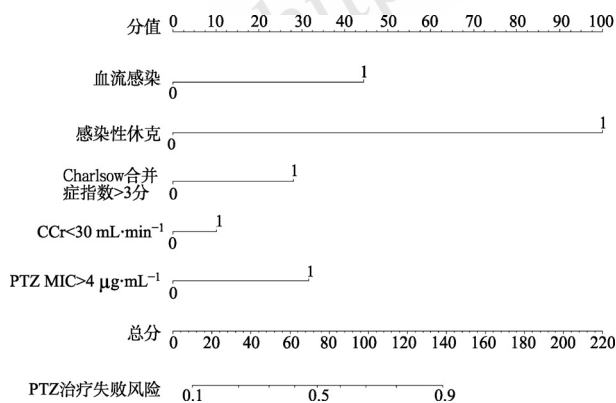


图 4 预测 PTZ 治疗失败的列线图分析

Fig. 4 Nomogram analysis for predicting the treatment failure of PTZ

3 讨论

在产 ESBL 肠杆菌科抗菌药物选择的观察性研究中, CBP 占据着重要的地位^[8]。CBP 对产 ESBL 菌株具有高度抗菌活性, 是目前治疗产 ESBL 肠杆菌科细菌所致各种感染的最为有效和可靠的抗菌药物, 尤其对产 ESBL 菌株引起的重症脓毒症或感染性休克患者。目前, 随着 CBP 广泛使用, 碳青霉烯耐药革兰阴性菌数量呈上升趋势。体外药物敏感性试验显示, 产 ESBL 肠杆菌对 PTZ 表现为易感性, 提示其可能成为一种潜在有效的减少 CBP 使用和滥用的药物。然而, 临床上有关 PTZ 与 CBP 治疗产 ESBL 大肠埃希菌感染的疗效对比一直存在争议。

一项系统性综述和 meta 分析^[9]表明, 在治疗产 ESBL 大肠埃希菌菌血症方面, 经验性使用 PTZ 与 CBP 在死亡率方面无统计学差异, 而 Tamma 等^[10]研究发现 PTZ 治疗菌血症更优于 CBP, Seo 等^[11]研究也表明, PTZ 治疗产 ESBL 大肠埃希菌致尿路感染并不劣于厄他培南。造成 PTZ 临床疗效差异可能与感染部位有关。为了克服不同感染部位对 PTZ 临床疗效的影响, 本研究将感染部位分为血流感染、尿路感染、腹腔感染和皮肤软组织

织感染,回顾性分析 PTZ 与 CBP 治疗产 ESBL 大肠埃希菌感染的临床疗效对比,结果发现 PTZ 在治疗血流感染、尿路感染、腹腔感染、皮肤软组织感染等方面,与 CBP 相比,差异均无统计学意义,14 d 全因死亡率方面比较,差异亦无统计学意义,与 Ng^[12]、Gudiol^[13]、Gutiérrez-Gutiérrez^[14] 等研究结果一致,提示 PTZ 用于治疗产 ESBL 大肠埃希菌所致上述感染可能是有效的。虽然在治疗血流感染方面,PTZ 有效率低于 CBP(50.00% vs 68.00%),但差异无统计学意义,表明对于血流感染,PTZ 是有效的,其不仅能降低 CBP 使用率,而且还能显著降低患者 30 d 内多重耐药细菌和真菌感染的风险^[4]。然而,Harris 等^[15]进行了一项 PTZ 治疗产 ESBL 大肠埃希菌或肺炎克雷伯菌血流感染患者临床疗效是否不劣于美罗培南的非劣性研究,研究发现 PTZ 组患者 30 d 死亡率结局并不优于美罗培南(12.30% vs 3.70%,风险差异 8.60%,单侧 97.5%CI:-∞~14.50%,非劣性 P=0.90),因此并不推荐 PTZ 治疗该类感染。造成与本研究结果差异的可能原因是:①纳入标准不一致:本研究将药敏结果中 PTZ MIC≤64 μg·mL⁻¹ 均纳入,血流感染中 PTZ MIC>4 μg·mL⁻¹ 占 35.29%(12/34),而 Harris 等^[15]将 PTZ MIC≤4 μg·mL⁻¹ 纳入,四分位间距为 1.5~4.0 μg·mL⁻¹,提示 PTZ 的 MIC 值可能会影响血流感染的临床疗效^[16]。②给药疗程不同:本研究血流感染患者使用 PTZ 疗程为 (7.85±3.07)d,而 Harris 等^[15]研究 PTZ 使用 4~14 d,疗程不足也是导致临床治疗失败的原因之一。③给药剂量不同:本研究 PTZ 给药剂量为 3.375~4.5 g q6~8 h,而 Harris 等^[15]使用 PTZ 剂量为 3.375 g q6h 或 4.5 g q6h,降低的 PTZ 剂量可能导致在血流感染治疗时暴露量不足,不能达到满意的血药浓度,导致临床治疗结局不理想。因此,在临床治疗产 ESBL 大肠埃希菌血流感染方面,需综合考虑各种因素,如 PTZ 的 MIC、给药剂量、给药频率等。

本研究发现,感染性休克、Charlson 合并症指数>3 分、CCr<30 mL·min⁻¹、PTZ 的 MIC>4 μg·mL⁻¹ 和血流感染是 PTZ 治疗产 ESBL 大肠埃希菌失败的独立危险因素。感染性休克是全身性感染导致心血管功能损害为特征的复杂临床综合征^[17],可导致多器官功能障碍综合征,具有极高的患病率

和病死率,属于重症感染,需要综合治疗。从列线图可知,感染性休克占权重比最大,表明患者是否发生感染性休克对 PTZ 治疗失败与否有着重要影响。Charlson 合并症指数是对患者合并 19 种基础疾病进行权重赋值,大量文献表明,其对患者短期或长期死亡率均有很好的预测价值^[18-19],产 ESBL 大肠埃希菌感染的患者除了引起急性器官损伤外,多种疾病共存如肿瘤、糖尿病、严重肾功能不全等会加重患者衰弱或失能的进展^[20],与其病死率有着密切的关系。本研究发现 Charlson 合并症指数>3 分和 CCr<30 mL·min⁻¹ 是 PTZ 治疗失败的独立危险因素,失败风险分别增加 1.260 倍和 3.159 倍。Nguyen 等^[9]研究表明,PTZ 的 MIC 越高(8~16 mg·L⁻¹),临床治疗结局越差,本研究也发现,PTZ 治疗血流感染有效率仅有 50%,当 PTZ 的 MIC>4 μg·mL⁻¹ 时,PTZ 治疗无效的风险显著增大。虽然与 CBP 相比,PTZ 治疗产 ESBL 大肠埃希菌引起的血流感染临床疗效无统计学差异,但其 MIC 仍是治疗失败的独立危险因素。而 Gutiérrez-Gutiérrez 等^[14]报道目标使用 PTZ 治疗产 ESBL 大肠埃希菌引起的血流感染有效率为 90.20%,造成这一差距的原因可能为血流感染来源不同。汪小英等^[5]报道,尿源性血流感染患者使用 PTZ 治疗临床疗效比较理想,而非尿源性、免疫功能低下的患者,效果相对较差。本研究使用 PTZ 治疗的尿源性血流感染只有 16 例,而 Gutiérrez-Gutiérrez 等报告的有 39 例。

综上所述,本研究通过对 268 例产 ESBL 大肠埃希菌感染患者目标性使用 PTZ 与 CBP 临床疗效对比后发现,PTZ 用于治疗包括血流感染在内的产 ESBL 大肠埃希菌感染是有效的,且不增加 14 d 全因死亡率,在获得满意的疗效的同时,可获得最佳的经济效果,但若合并感染性休克、Charlson 合并症指数>3 分、CCr<30 mL·min⁻¹、PTZ MIC > 4 μg·mL⁻¹ 或血流感染,建议调整为碳青霉烯类或 PTZ 联合呼吸喹诺酮类或氨基糖苷类抗菌药物^[21]。此次单中心回顾性研究存在一些缺陷,如纳入血流感染产 ESBL 大肠埃希菌患者较少、未进行较长时间的随访、列线图预测 PTZ 治疗失败的风险有待进一步临床验证等,可能影响结果的准确性,因此需要大量多中心前瞻性研究进一步改进和佐证研究结果。

REFERENCES

- [1] CHEN Z J, HUANG L F, DONG P Y, et al. Distribution and antibiotic resistance of the pathogens isolated from blood of the inpatients in hematology ward[J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2017, 17(3): 264-268.
- [2] XIA F, QIN T, ZHANG M W, et al. Application of infection biomarkers in early diagnosis of multiple resistant bacteria bloodstream infection[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2020, 40(3): 305-309.
- [3] SFEIR M M, ASKIN G, CHRISTOS P. Beta-lactam/beta-lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: Systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2018, 52(5): 554-570.
- [4] TAMMA P D, RODRIGUEZ-BAÑO J. The use of noncarbapenem β -lactams for the treatment of extended-spectrum β -lactamase infections[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(7): 972-980.
- [5] WANG X Y, WANG X J, WU D. Progress of piperacillin-tazobactam in the treatment of bloodstream infection of extended spectrum β lactamase producing *Enterobacteriaceae*[J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China(中国医院用药评价与分析), 2020, 20(6): 764-768.
- [6] CHEN X, WANG X L, WANG K J. Pharmacoeconomic evaluation of two combined regimens in the treatment of hypertension based on markov model[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(7): 856-861.
- [7] CHEN X Y, ZHOU X, ZHANG Z H, et al. Cefotiam and cefoperazone/sulbactam for treatment of respiratory system infections in renal insufficiency patients: pharmacoeconomic evaluation[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(6): 714-718.
- [8] RODRIGUEZ-BANO J, NAVARRO M D, RETAMAR P, et al. β -lactam / β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum-lactamase-producing *Escherichia coli*: A post hoc analysis of prospective cohorts[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(2): 167-174.
- [9] NGUYEN H M, SHIER K L, GRABER C J. Determining a clinical framework for use of cefepime and β -lactam/ β -lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(4): 871-880.
- [10] TAMMA P D, HAN J H, ROCK C, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(9): 1319-1325.
- [11] SEO Y B, LEE J, KIM Y K, et al. Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 404.
- [12] NG T M, KHONG W X, HARRIS P N, et al. Empiric piperacillin-tazobactam versus carbapenems in the treatment of bacteraemia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153696.
- [13] GUDIOL C, ROYO-CEBRECOS C, ABDALA E, et al. Efficacy of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in hematological patients with neutropenia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(8). Doi: 10.1128/aac.00164-17.
- [14] GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ B, PÉREZ-GALERA S, SALAMANCA E, et al. A multinational, preregistered cohort study of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations for treatment of bloodstream infections due to extended-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2016, 60(7): 4159-4169.
- [15] HARRIS P N A, TAMBYAH P A, LYE D C, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: A randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(10): 984-994.
- [16] SFEIR M, ASKIN G, CHRISTOS P. Piperacillin-tazobactam vs. carbapenem for treating blood stream infections due to extended spectrum β -lactamase producing bacteria: Systematic review and meta-analysis[J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(Suppl 1): S282. Doi: 10.1371/journal.pone.0176779.
- [17] FAN M X, YANG H B, MIAO H J. Effects of continuous bedside hemofiltration combined with hemoperfusion on hemodynamics and inflammatory factors in patients with septic shock[J]. Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志), 2020, 30(11): 1694-1698.
- [18] TANG P L, LIN H S, HSU C J. Predicting in-hospital mortality for dementia patients after hip fracture surgery-A comparison between the Charlson Comorbidity Index (CCI) and the Elixhauser Comorbidity Index[J]. J Orthop Sci, 2021, 26(3): 396-402.
- [19] ASAI N, OHASHI W, KISHINO T, et al. The combined score of quick SOFA and the charlson comorbidity index could be a poor prognostic indicator for in-hospital mortality among patients with necrotizing fasciitis[J]. J Infect Chemother, 2021, 27(6): 919-923.
- [20] Geriatric Medicine Branch of Chinese Medical ASSOC. Chinese experts consensus on assessment and intervention for elderly patients with frailty[J]. Chin J Geriatr(中华老年医学杂志), 2017, 36(3): 251-256.
- [21] 产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识组. 产超广谱 β 内酰胺酶肠杆菌感染急诊诊疗中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(12): 1520-1526.

收稿日期: 2021-02-18

(本文责编: 陈怡心)