

## • 临床研究 •

# 头孢他啶阿维巴坦对抗感染治疗患者 53 例疗效的影响因素分析

厦门大学附属第一医院 (厦门 361000) 侯毅翰 许 中<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 探讨头孢他啶阿维巴坦疗效的影响因素。**方法** 将我院 53 例使用头孢他啶阿维巴坦抗感染治疗的住院患者根据其病原微生物的监测结果分为目标性抗感染治疗组 (目标组) 和经验性抗感染治疗组 (经验组), 采用回顾性分析总结相关临床资料, 比较两组间各个因素的差异, 并对两组间有差异的因素进行 logistic 回归分析。**结果** 组内比较, 两组患者治疗后的体温、降钙素原 (PCT)、C 反应蛋白 (CRP)、白介素-6 (IL-6) 都较治疗前差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而脑利钠肽 (BNP) 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 组间比较, 治疗后两组患者间的体温、PCT、CRP 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。两组在多发感染、粒细胞减少、恶性肿瘤 (含血液系统恶性肿瘤)、接受器官或组织移植、建立人工气道、使用激素方面差异存在统计学意义 ( $P < 0.05$ )。logistic 回归分析中, 结果发现, 粒细胞减少和恶性肿瘤 (含血液系统恶性肿瘤) 可能是头孢他啶阿维巴坦疗效的影响因素。**结论** 虽然头孢他啶阿维巴坦在目标性与经验性抗感染上均显示出良好的疗效, 但在一定程度上前者优于后者。粒细胞减少和恶性肿瘤 (含血液系统恶性肿瘤) 可能影响头孢他啶阿维巴坦经验性抗感染治疗的效果。

**【关键词】** 头孢他啶阿维巴坦; 抗感染治疗; 疗效; 影响因素

**【中图分类号】** R453.2 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2021)06-0018-04

**Analysis of the clinical influencing factors of ceftazidime-avibactam for 53 anti-infection patients** HOU Yi-han, XU Zhong. *The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China*

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical influencing factors of ceftazidime-avibactam for anti-infection patients. **Methods** A total of 53 patients in our hospital who were treated with ceftazidime-avibactam were divided into targeted anti-infection group (targeted group) and empirical anti-infection group (empirical group) according to the test of pathogen microbes. The clinical data was summarized by retrospective method. The differences of various factors between the two groups were compared, and the factors with differences between the two groups were analyzed by logistic regression. **Results** Compared with the data before treating with ceftazidime-avibactam, the temperature, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) were statistically significant after treating with ceftazidime-avibactam in both groups ( $P < 0.05$ ), but brain natriuretic peptide (BNP) was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). After treating with ceftazidime-avibactam, the temperature, PCT, and CRP were statistically significant between the two groups ( $P < 0.05$ ). The differences of polyinfection, granulocytopenia, malignant tumor including hematological malignancies, organ or tissue transplantation, intubation of the artificial airway and using glucocorticoid were statistically significant between the two groups ( $P < 0.05$ ). In logistic regression analysis, the results showed that granulocytopenia and malignant tumor including hematological malignancies may be the influencing factors of ceftazidime-avibactam for anti-infection patients. **Conclusion** Although ceftazidime-avibactam displays excellent efficacy both in targeted and empirical anti-infection treatment, but the former is better than the later to some extent. Granulocytopenia and malignant tumor including hematological malignancies may be the influencing factors of ceftazidime-avibactam for anti-infection patients in the empirical treatment.

**【Key words】** ceftazidime-avibactam; anti-infection therapy; clinical effect; influencing factor

由于医疗、养殖、环境本身等多重因素的叠加效应导致生态环境中的细菌接触抗菌药物的机会增加, 细菌耐药性问题愈发突出, 特别是随着碳青霉烯类抗菌药物使用强度的增加, 耐碳青霉烯肠杆菌的检出从三级医院向二级医院、社区蔓延, 对抗感

染治疗构成严重挑战<sup>[1-5]</sup>。头孢他啶阿维巴坦作为近几年来新上市的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂, 不同于以往克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦等酶抑制剂, 其独特的空间构象和理化性质, 使它具有稳定、长效抑菌、低诱导等特性<sup>[6]</sup>, 是治疗碳青霉烯

1 通信作者, Email: 22469158@qq.com

耐药的肠杆菌及非发酵菌的新选择。目前国内对头孢他啶阿维巴坦的临床疗效研究尚少。本研究通过比较目标性抗感染治疗组和经验性抗感染治疗组间各个因素的差异,并且结合 logistic 回归分析,探讨头孢他啶阿维巴坦对抗感染治疗患者疗效的影响因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:** 回顾性收集厦门大学附属第一医院 2019 年 9 月至 2021 年 2 月使用头孢他啶阿维巴坦抗感染治疗的住院患者的病历。细菌性感染的诊断标准: 患者需同时满足以下任意 3 个条件, 1) 体温  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; 2)  $\text{PCT} > 0.05 \text{ ng/mL}$ ; 3) 影像学上提示存在感染的可能或引流出脓性液体; 4) 微生物培养检出病原微生物。排除标准: 1) 年龄  $< 18$  岁; 2) 转院治疗, 病历资料不全; 3) 头孢他啶阿维巴坦疗程  $\leq 3 \text{ d}$ 。本研究共纳入患者 53 例, 男 41 例, 女 12 例。本研究将对亚胺培南、美罗培南或厄他培南任意一种药物耐药作为碳青霉烯类药物耐药的判断标准<sup>[5]</sup>, 根据头孢他啶阿维巴坦(商品名思福妥)说明书所列的抗菌谱和是否检出碳青霉烯类药物耐药菌, 将纳入患者分为目标性抗感染治疗组(目标组)和经验性抗感染治疗组(经验组)。其中目标组检出的病原微生物符合头孢他啶阿维巴坦的抗菌谱并且为碳青霉烯类耐药菌; 经验组为虽然未检出上述病原微生物, 但是常规抗感染治疗无效。目标组 34 例, 经验组 19 例。两组患者的年龄、反复/住院时间大于 14 d、抗菌药物暴露种类、急性生理学及慢性健康状况评分系统(APACHE II)评分、治疗前体温比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

**1.2 用药方法:** 两组患者都采用头孢他啶阿维巴坦(辉瑞公司生产, 商品名思福妥, 规格  $2.5 \text{ g/瓶}$ ), 每 8 h  $2.5 \text{ g}$  静脉滴注, 疗程  $> 3 \text{ d}$ 。

**1.3 观察指标:** 1) 抗感染疗效指标: 降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、脑

表 1 两组基线资料比较 [ $n=53$ , 例 (%) ]

因素	目标组 ( $n=34$ )	经验组 ( $n=19$ )	$\chi^2/t/Z$ 值	$P$ 值
年龄/岁	$65 \pm 15.8$	$57.3 \pm 20.4$	3.031	0.084
反复/住院时间大于 14 d	31 (91.2)	17 (89.5)	0.006	0.941
抗菌药物暴露种类	4	5	-0.74	0.459
APACHE II				
<10 分	17 (50)	7 (36.8)	1.765	0.452
$\geq 11$ 分	17 (50)	12 (63.2)		
治疗前体温/ $^{\circ}\text{C}$	$38.47 \pm 1.13$	$38.65 \pm 1.08$	0.349	0.559

注: 抗菌药物暴露种类采用中位数表示。

利钠肽(BNP)。2) 疾病状况: 记录两组的多发感染、粒细胞减少、合并自身免疫性疾病、合并恶性肿瘤(含血液系统恶性疾病)、合并病毒性肝炎、接受器官或组织移植情况。3) 特殊治疗: 记录两组建立人工气道、留置深静脉导管、留置导尿管、体外引流、使用激素、肠外营养、使用质子泵抑制剂的情况。

**1.4 统计学方法:** 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布和方差齐性的计量资料, 以均数  $\pm$  标准差表示, 两组间比较采用两样本  $t$  检验; 不符合正态分布和方差齐性的计量资料, 以中位数表示, 两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用例 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。对影响头孢他啶阿维巴坦疗效的因素进行 logistic 回归分析。 $P < 0.05$  表示差异存在统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组间的抗感染疗效比较:** 组内比较, 两组患者治疗后的体温、PCT、CRP、IL-6 都较治疗前差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而 BNP 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 组间比较, 治疗后两组患者间的体温、PCT、CRP 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组间的抗感染疗效比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗前		治疗后	
	目标组	经验组	目标组	经验组
体温/ $^{\circ}\text{C}$	$38.47 \pm 1.13$	$38.65 \pm 1.08$	$36.77 \pm 0.83^{* \#}$	$37.74 \pm 1.15^{*}$
PCT/ ( $\text{ng/mL}$ )	$5.11 \pm 2.49$	$4.21 \pm 2.79$	$1.85 \pm 1.68^{* \#}$	$2.78 \pm 2.27^{*}$
CRP/ ( $\text{mg/L}$ )	$63.09 \pm 44.21$	$85.86 \pm 41.52$	$31.66 \pm 29.57^{* \#}$	$72.39 \pm 54.36^{*}$
IL-6/ ( $\text{pg/mL}$ )	$244 \pm 138$	$315 \pm 164$	$78 \pm 54^{*}$	$59 \pm 41^{*}$
BNP/ ( $\text{pg/mL}$ )	$959 \pm 684$	$605 \pm 518$	$876 \pm 769$	$442 \pm 336$

注: 与治疗前相比,  $^{*} P < 0.05$ ; 与经验组相比,  $^{\#} P < 0.05$ 。

**2.2 两组间的单因素分析比较：**两组在多发感染、粒细胞减少、恶性肿瘤（含血液系统恶性肿瘤）、接受器官或组织移植、建立人工气道、使用激素方面差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）；自身免疫性疾病、病毒性肝炎、留置深静脉导管、留置导尿管、体外引流、肠外营养、使用质子泵抑制剂方面差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。见表 3。

**2.3 多因素分析：**将单因素分析中差异有统计学意义的因素纳入到 logistic 回归分析中，结果发现，粒细胞减少和恶性肿瘤（含血液系统恶性肿瘤）可能是头孢他啶阿维巴坦疗效的影响因素，见表 4。

表 3 两组间的单因素分析比较 [n=53, 例 (%) ]

因素	目标组 (n=34)	经验组 (n=19)	$\chi^2$ 值	P 值
多发感染	10 (29.4)	9 (47.4)	5.231	0.027
粒细胞减少	3 (8.8)	11 (57.9)	9.135	0.006
自身免疫性疾病	4 (11.8)	1 (5.3)	1.504	0.536
恶性肿瘤（含血液系统恶性肿瘤）	4 (11.8)	16 (84.2)	16.086	0.000
病毒性肝炎	1 (2.9)	0 (0.0)	0.472	1.000
接受器官或组织移植	1 (2.9)	7 (36.8)	6.386	0.026
建立人工气道	26 (76.5)	5 (26.3)	7.159	0.011
留置深静脉导管	24 (70.6)	9 (47.4)	2.081	0.258
留置导尿管	28 (82.4)	14 (73.7)	0.53	0.652
体外引流	10 (29.4)	2 (10.5)	1.724	0.387
使用激素	6 (17.6)	10 (52.6)	5.303	0.041
肠外营养	23 (67.6)	14 (73.7)	0.129	1.000
质子泵抑制剂	24 (70.6)	12 (63.2)	0.181	0.709

表 4 头孢他啶阿维巴坦疗效的影响因素分析

因素	b 值	S <sub>b</sub> 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
多发感染	-2.340	2.138	1.198	0.274	0.096	(0.001, 6.362)
粒细胞减少	3.643	1.437	4.382	0.036	14.052	(0.840, 234.974)
恶性肿瘤（含血液系统恶性肿瘤）	4.449	1.617	7.567	0.006	85.558	(3.594, 2 036.954)
接受器官或组织移植	2.709	1.839	2.170	0.141	15.013	(0.408, 551.938)
建立人工气道	-2.107	1.213	3.020	0.082	0.122	(0.011, 1.309)
使用激素	-0.639	1.695	0.142	0.706	0.528	(0.019, 14.635)

### 3 讨论

2019 年度全国细菌耐药监测网对 1 429 家医疗机构的监测数据显示，耐碳青霉烯类药物的肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌的总检出率已分别达到 10.9%、19.1%、56%<sup>[5]</sup>，加强抗菌药物的科学化管理势在必行。但是，在免疫力低下、危重的特定患者人群中，经验性地抢先抗感染治疗不可或缺，特别是 G<sup>-</sup> 菌感染的粒细胞缺乏伴发热的患者，其感染相关的死亡风险高达 39.3%，能明确感染部位者仅占 50% 左右，亟需经验性的抗感染治疗以改善患者的预后<sup>[7-11]</sup>。最新的《ICU 内医院获得性肺炎治疗指南》指出，具有 ICU 住院史、侵入性操作、碳青霉烯类药物暴露、肺炎克雷伯菌感染史等危险因素的医院获得性肺炎患者或者当地产肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶（KPC 酶）的病原微生物检出率大于 5%，具有使用头孢他啶阿维巴坦经验性抗感染治疗的指征<sup>[12-13]</sup>。本研究经验组收集病例主要来自血液科、特需保健病房、呼吸与危重病医学科等科室，均具有反复或者长时间住院病史，使用头孢他啶阿维巴坦抗感染之前，平均接受 5 个种类的抗菌药物治疗，疗效不佳，具有耐碳

青霉烯肠杆菌感染的危险因素，特别是 11 例患者合并粒细胞缺乏，予头孢他啶阿维巴坦经验性抢先抗感染治疗，符合上述文献的报道和相关指南的推荐。临床实践亦证明，经验组治疗前后患者体温、PCT、CRP、IL-6 等炎症反应预测指标明显下降，显示出头孢他啶阿维巴坦高效的抗菌活性。

在本研究中，头孢他啶阿维巴坦的经验性与目标性抗感染治疗均取得良好的效果，但两组间的疗效仍存在差异，治疗后经验组的体温、PCT、CRP 等指标高于目标组，表明目标组疗效一定程度上优于经验组。为探究其中的原因，我们从可能影响抗菌药物发挥作用的疾病性质及严重程度、外源性医疗干预手段等方面筛选出 13 个可能的指标作两组间的单因素分析，结果提示多发感染、粒细胞减少、恶性肿瘤（含血液系统恶性肿瘤）、接受器官或组织移植、建立人工气道、使用激素等各种因素可能影响了头孢他啶阿维巴坦的抗感染疗效。经进一步的多因素回归分析，考虑可能与经验组中恶性肿瘤、粒细胞减少患者占比较高有关。因为恶性肿瘤患者本身，特别是恶性血液病患者，往往伴随着粒细胞的减少，同时恶性肿瘤的放、化疗也会抑

制粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 进而引起肿瘤化疗相关的粒细胞减少 (CCIN)。中性粒细胞在循环系统中白细胞的占比高达 70%，是人体固有免疫的重要组成部分<sup>[14]</sup>。因此，粒细胞的缺失会削弱头孢他啶阿维巴坦的抗菌能力。

总之，虽然头孢他啶阿维巴坦在目标性与经验性抗感染上均显示出良好的疗效，但在一定程度上前者优于后者。粒细胞减少和恶性肿瘤（含血液系统恶性肿瘤）可能影响头孢他啶阿维巴坦经验性抗感染治疗的效果。

### 参考文献

- [1] Cira M, Echeverria-Palencia C M, Callejas I, et al. Commercially available garden products as important sources of antibiotic resistance genes—a survey [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28 (32): 43507-43514.
- [2] Wang Y N, Lyu N, Liu F, et al. More diversified antibiotic resistance genes in chickens and workers of the live poultry markets [J]. *Environ Int*, 2021, 153: 106534.
- [3] Plaza-Rodríguez C, Alt K, Grobbel M, et al. Wildlife as Sentinels of Antimicrobial Resistance in Germany? [J]. *Front Vet Sci*, 2021, 7: 627821.
- [4] Jewell M J, Leyenaar J, Shieh M S, et al. Unnecessary antibiotic prescribing in children hospitalised for asthma exacerbation: a retrospective national cohort study [J]. *BMJ Qual Saf*, 2021, 30 (4): 292-299.
- [5] 国家卫生健康委合理用药专家委员会, 全国细菌耐药监测网. 2019 年全国细菌耐药监测报告 [J]. *中国合理用药探索*, 2021, 18 (3): 1-11.
- [6] Koeth L M, Matuschek E, Kahlmeter G, et al. Development of EUCAST zone diameter breakpoints and quality control criteria for ceftazidime-avibactam 10-4 ug [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37 (6): 1047-1053.
- [7] Clerici D, Oltolini C, Greco R, et al. The place of ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam for therapy of haematological patients with febrile neutropenia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2021, 57 (6): 106335.
- [8] 闫晨华, 徐婷, 郑晓云, 等. 中国血液病患者中性粒细胞缺乏伴发热的多中心、前瞻性流行病学研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (3): 177-182.
- [9] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (12): 969-978.
- [10] 徐春晖, 宿扬, 吕燕霞, 等. 肛周皮肤拭子细菌培养对血液病患者耐碳青霉烯类肠杆菌血流感染的预警价值 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (12): 1021-1025.
- [11] Zheng C C, Tang B L, Zhu X Y, et al. Pre-engraftment bloodstream infections in acute leukemia patients undergoing unrelated cord blood transplantation following intensified myeloablative conditioning without ATG [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96 (1): 115-124.
- [12] Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU [J]. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 383.
- [13] Tumbarello M, Trecarichi E M, Corona A, et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* [J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68 (3): 355-364.
- [14] Abdel-Azim H, Sun W L, Wu L T. Strategies to generate functionally normal neutrophils to reduce infection and infection-related mortality in cancer chemotherapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 204: 107403.

## • 临床研究 •

# 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者血浆红细胞沉降率与预后的相关性研究

福建中医药大学附属第二人民医院 (福州 350001) 章尤权 沈冬祎<sup>1</sup> 吕嘉婧<sup>2</sup> 黄豪博<sup>3</sup> 林 瀛<sup>4</sup>

**【摘要】目的** 探讨弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 患者血浆中的红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR) 在 DLBCL 预后判断中的价值。**方法** 收集 81 例初治 DLBCL 患者的 ESR 水平、临床特征及预后, 对它们的关系进行回顾性分析。将患者分为 ESR 高水平组和正常组。应用 Pearson Chi-Square 检验比较两组患者临床特征的差异; Log-rank 检验比较 ESR 水平的高低与总生存期 (overall survival, OS) 及无进展生存期 (progression free survival, PFS) 的相关性; Cox 单因素和多因素回归分析比较 DLBCL 患者临床病理特征与预后的相关性。**结果** 在 DLBCL 中, ESR 高水平与结外侵犯 >1 处、更高的美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 (2~4 分)、更高的国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) (3~5 分) 和国家综合癌症网络国际预后指数 (National

1 福建中医药大学中西医结合学院; 2 福建中医药大学药学院; 3 福建医科大学附属协和医院; 4 福建省立医院