

替加环素对血液病患者肺部感染的疗效分析

陈传欣, 张晓艳*, 马永超, 仇红霞, 陆 化, 李建勇

(南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**探讨替加环素作为二线方案治疗血液病患者肺部感染的疗效及安全性。**方法:**在血液病患者发生肺部感染时,使用一线抗感染药物治疗不能控制,病原学提示多重耐药或是临床高度怀疑多重耐药的情况下,经验性使用替加环素为二线治疗方案,并进行联合抗感染治疗。对临床资料进行分析,评价其治疗效果和不良反应。**结果:**50 例患者中痊愈 11 例,显效 11 例,有效 16 例,无效 8 例;治愈率 22%,总有效率 76%。替加环素起效时间 2~6 d(平均 3.2 d)。死亡 7 例,其中有 5 例患者死亡与感染未控制有关,2 例与感染无关。使用过程中患者最常出现的不良反应为恶心、呕吐、腹泻,一般经对症处理后均能耐受。**结论:**本研究结果显示,以替加环素为基础的经验性二线抗感染治疗方案在血液病肺部感染中获得较好疗效,且患者耐受良好,安全性较高。

[关键词] 替加环素;血液病;肺部感染;二线抗感染治疗

[中图分类号] R978.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-353-05

doi:10.7655/NYDXBNS20160320

Efficacy of tigecycline in the treatment of patients with hematologic diseases and pulmonary infection

Chen Chuanxin, Zhang Xiaoyan*, Ma Yongchao, Qiu Hongxia, Lu Hua, Li Jianyong

(Hematological Department, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the efficacy and safety of tigecycline as a second-line therapy in the treatment of pulmonary infections in patients with hematologic diseases. **Methods:**When pulmonary infection can not be controlled in patients with hematologic diseases by first-line anti-infective therapy, especially existing etiological evidence or clinical suspicion of multi-drug resistant infection, we should consider tigecycline as an experiential second-line therapy in combination with other anti-infection antibiotics. The clinical data were analyzed to evaluate the efficacy and safety of this regimen. **Results:**A total of 50 cases of patients with hematologic diseases and pulmonary infection received this regimen. Eleven cases were cured, 11 cases were in partial remission, 16 cases were partial effect, and 8 cases were ineffective. The cure rate was 22% and the total effective rate was 76%. The onset time was 2-6 days (average 3.2 days). Seven cases died, and 5 cases attributed to uncontrolled infection. The most common adverse reactions in patients were vomit and diarrhea. The side effects were generally well-tolerated after symptomatic treatment. **Conclusion:**According to this study, the regimen of tigecycline as an experiential second-line therapy is effective and well-tolerated.

[Key words] tigecycline; hematological disease; pulmonary infection; second-line anti-infection treatment

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(03):353-357]

血液病患者因自身免疫力低下,口腔及呼吸道抵抗病原菌的能力下降,加之放疗、化疗及激素等免疫制剂的使用可进一步损伤患者呼吸道黏膜,使得肺

部感染发生率在血液科患者中一直居于首位^[1]。而抗感染药物的早期、广谱、联合使用导致了细菌耐药率不断增加,甚至出现多重耐药感染^[2],加大了抗感染的难度,增加了血液科患者的感染相关病死率。在一线抗感染治疗失败,病原学提示耐药或临床疑似耐药的情况下选择有效的二线抗感染药物已成为迫切问题。而目前尚无明确的指南指导此种情况下二线抗感染药物选择,因此本研究探讨发生肺部

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81070456, 81270652)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhheart@medmail.com.cn

感染的血液病患者在一线抗感染治疗耐药或疑似耐药的情况下使用替加环素作为经验性二线治疗方案的有效性及其安全性。

1 对象和方法

1.1 对象

2013 年 12 月—2015 年 2 月,南京医科大学第一附属医院血液科收治的有肺部感染的血液病患者。血液病诊断根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[3]确定。

入选标准:①首次给药前显示有肺部感染:任何一种肺部感染临床表现[咳嗽、脓痰或痰的改变与细菌感染相符;听诊有啰音和(或)肺组织实变迹象;呼吸困难或呼吸急促;低氧血症]和(或)影像学确认,仅有临床表现者,可在用药 1 周内影像学确认;②已经使用广谱抗感染药物和针对耐药球菌的万古霉素或糖肽类药物,另外有真菌感染宿主因素的已加用抗真菌药物;③年龄>18 岁。

排除标准:①人类免疫缺陷病毒阳性、胆管纤维化、肺恶性肿瘤、支气管扩张、伯克氏肉样瘤、肺脓肿,明确由军团菌、肺囊虫引起的感染;②天门冬氨酸氨基转移酶或丙氨酸氨基转移酶超过正常上限的 3 倍,胆红素或碱性磷酸酶超过正常上限的 3 倍;③肌酐清除率<41 mL/1.73 m²;④对研究所用任何一种药物过敏;⑤妊娠期或哺乳期女性,及拒绝入组者。

1.2 方法

1.2.1 使用替加环素前抗感染策略

目前采用降阶梯抗感染的思路进行治疗,即开始使用强有力的足量广谱抗感染药物以覆盖所有致病菌,使感染在早期得到控制,避免迅速进展;随后根据微生物学的检查结果调整抗感染药物的使用,使治疗更具有针对性^[4]。

对于粒缺伴发热患者则根据 2013 年恶性肿瘤患者粒缺伴发热的 NCCN 指南^[5]选择一线抗感染药物,在感染症状不能控制时改用替加环素,进行联合抗感染治疗。

对于肺部真菌感染参照 2013 年血液病恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则(第 4 次修订版)^[6]进行诊断及治疗。

1.2.2 给药方法

替加环素(海正力星,台州海正辉瑞制药有限公司,50 mg/支):静脉滴注,q12 h,首剂 100 mg,之后为 50 mg,疗程 5 d 以上。

1.2.3 疗效判定

依照卫生部 2004 年颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》对临床疗效进行判定:①痊愈:患者临床症状和体征全部消失,并且实验室检查无异常;②显效:患者临床症状和体征明显改善,并且实验室检查结果明显好转;③有效:患者临床症状和体征有所改善,并且实验室检查结果有所好转;④无效:患者临床体征和症状没有任何改善,甚至有恶化趋势。总有效=痊愈+显效+有效。

2 结果

2.1 入选的 50 例患者的基本资料

50 例患者的基本资料见表 1。

表 1 入选患者基本资料

项目	人数	构成比(%)
性别		
男	32	64
女	18	36
年龄		
18~59 岁	35	70
≥60 岁	15	30
疾病类型		
白血病	27	54
急性淋巴细胞白血病	16	32
急性非淋巴细胞白血病	9	18
浆细胞白血病	1	2
慢性淋巴细胞白血病	1	2
再生障碍性贫血	1	2
淋巴瘤	7	14
多发性骨髓瘤	5	10
骨髓增生异常综合征	7	14
自身免疫性溶血性贫血	2	4
疾病状态		
初治	25	50
巩固	11	22
复发	9	18
异基因干细胞移植	3	6
化疗	42	84
大剂量激素	5	10
深静脉置管	46	92
糖尿病	8	16
1 周内使用过碳青霉烯类	47	94
住院时间超过 21 d	39	78
中性粒细胞缺乏(<0.5×10 ⁹ /L)	38	76
>7 d	23	46
<7 d	15	30

2.2 联合用药

本次入选的 50 例患者二线治疗均采用替加环

素联合抗感染治疗, 联合用药种类: ①广谱抗感染药物有碳青霉烯类抗生素、头孢三代+酶抑制剂、青霉素+酶抑制剂; ②抗真菌药物有伏立康唑、伊曲康唑、卡泊芬净。

肺部感染患者有 45 例使用抗真菌药物, 符合侵袭性肺部真菌感染确诊的有 2 例, 临床诊断的有 1 例, 拟诊 8 例, 未确定诊断 34 例。

2.3 病原学结果及清除

给药前, 10 例有痰培养阳性病原学结果 (表 2): 细菌 9 株, 真菌 1 株。其中 3 株鲍曼不动杆菌和 1 株大肠埃希菌为多药耐药菌株。2 株鲍曼不动杆菌出现全耐药情况, 1 株鲍曼不动杆菌除碳氢酶类敏感外余均耐药。1 株大肠埃希菌对 β 内酰胺酶类、氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类均耐药, β 内酰胺酶抑制剂为中介, 对亚胺培南敏感。

可评价病原学清除效果的有 6 例, 均已进行痰培养复查, 其中 5 例清除, 1 例(鲍曼不动杆菌)长期定植。

表 2 痰培养结果

Table 2 The sputum culture results

病原菌	例数	构成比(%)
革兰阴性菌	8	16
鲍曼不动杆菌	3	6
嗜麦芽窄食单胞菌	3	6
大肠埃希菌	1	2
阴沟肠杆菌	1	2
革兰阳性菌	1	2
α 溶血链球菌	1	2
真菌	1	2
白假丝酵母	1	2

患者中有 5 例合并败血症, 血培养结果(表 3)示细菌 5 株、真菌 1 株(有 1 例患者同时有真菌和细菌败血症, 此例死亡, 余 4 例均病原学清除)。其中 1 株鲍曼不动杆菌和 1 株大肠埃希菌为多药耐药菌株。1 株鲍曼不动杆菌为全耐药菌株, 1 株大肠埃希菌对 β 内酰胺酶类、 β 内酰胺酶抑制剂、氨基糖苷类、喹诺酮类、磺胺类耐药, 对亚胺培南、万古霉素敏感。

合并感染的病原学结果如下: 1 例患者痰及血培养出相同菌株, 为鲍曼不动杆菌; 1 例血培养出 2 种细菌, 为肺炎克雷伯氏菌及金黄色葡萄球菌; 1 例血培养出细菌及真菌, 为嗜麦芽窄食单胞菌及热带假丝酵母菌。

2.4 抗感染治疗疗效

50 例患者中痊愈 11 例, 显效 11 例, 有效 16 例, 无效 8 例, 治愈率 22%, 总有效率 76%。平均起效时

表 3 肺部感染患者合并败血症的血培养结果

Table 3 The blood culture results of patients with pulmonary infection and sepsis

病原菌	比例	构成比(%)
革兰阴性菌	4	6
大肠埃希菌	1	2
鲍曼不动杆菌	1	2
嗜麦芽窄食单胞菌	1	2
肺炎克雷伯氏菌	1	2
革兰阳性菌	1	2
金黄色葡萄球菌	1	2
真菌	1	2
热带假丝酵母	1	4

间 3.2 d(2~6 d), 平均使用疗程 8.7 d(5~20 d)。

死亡 7 例, 2 例与感染无关, 分别死于恶性血液病未控制 1 例、颅内出血 1 例; 5 例患者死亡与感染未控制有关; 其中 2 例虽替加环素治疗有效但随后合并消化道感染死亡, 1 例合并真菌败血症死亡, 2 例高龄患者高热不退最终多器官功能衰竭死亡。

8 例无效的原因分析如下: 2 例患者恶性淋巴瘤未控制, 仅抗感染后体温控制不佳。3 例患者是合并替加环素不能覆盖的其他病原体感染, 1 例合并结核感染, 加用抗结核药物后体温降至正常; 1 例合并肝脾真菌感染; 1 例合并真菌败血症(同时血培养示嗜麦芽窄食单胞菌)最终死亡。1 例合并皮肤软组织感染者使用替加环素, 虽体温有所下降, 但有反复, 再加用达托霉素后好转。2 例高龄患者已有心功能不全, 最终多器官功能衰竭死亡。

2.5 使用替加环素后不良反应

在使用替加环素后, 患者主要表现为恶心呕吐、腹泻等胃肠道反应, 转氨酶多为轻度升高, 未发现肌酐升高情况, 予止吐、止泻、护胃及保肝等对症治疗后患者均可耐受。有 1 例淀粉酶升高患者在给予禁食、生长抑素等支持治疗, 抗感染治疗有效后停用(表 4)。

入组患者中未发现因使用替加环素引起的肌酐升高。因替加环素所致的肝酶升高有 2 例: 1 例患者的丙氨酸氨基转移酶最高达 278.8 U/L, 天门冬

表 4 替加环素不良反应

Table 4 Adverse reactions of tigecycline

不良反应	人数	构成比(%)	能否耐受
恶心呕吐	15	30	是
腹泻	3	6	是
肝酶升高	2	4	是
肌酐升高	0	0	是
淀粉酶升高	1	2	是

氨酸氨基转移酶 137.3 U/L,合用药物有万古霉素、伏立康唑静脉滴注;1 例患者的丙氨酸氨基转移酶最高达 73.9 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶 96.8 U/L,合用药物有亚胺培南静脉滴注,伏立康唑口服;2 例患者给予加强保肝、降酶治疗后,转氨酶未继续上升,未影响替加环素的使用疗程。因替加环素所致的淀粉酶升高有 1 例,该患者血淀粉酶最高升至 278.5 U/L,合用药物有哌拉西林他唑巴坦及伏立康唑,当时患者体温热峰已下降,遂停用,予禁饮、禁食、抑制胃酸及胰酶分泌等处理后,血淀粉酶恢复正常。

3 讨论

血液病患者因自身免疫力低下,且存在深静脉置管、住院时间长、粒细胞缺乏、低蛋白血症、使用放化疗和免疫抑制剂如激素等感染的高危因素存在,导致患者肺部感染多为重症感染,近几年研究显示肺部感染的耐药率逐年上升,包括多重耐药菌、泛耐药菌等,耐药菌的存在使得肺部感染的治疗变得更为复杂,增加了血液病患者的病死率^[7]。

替加环素具有广泛的抗菌谱,能对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌都有效,特别是对临床上的多重耐药菌保持高度敏感性^[8]。有研究比较了替加环素、糖肽类及碳青霉烯类对血液科常见致病菌包括耐药菌的敏感性,结果提示替加环素广谱覆盖粒细胞缺乏伴发热感染的常见致病菌,包括耐药致病菌。故替加环素在临床得到越来越广泛的应用,甚至出现超说明书的运用,尤其在免疫力低下的重症感染患者中的临床疗效,引起了广泛关注^[9-11]。

2008 年亚洲医院获得性肺炎专家共识^[12]推荐替加环素作为产超广谱 β 内酰胺酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌、多重耐药不动杆菌属的一线治疗方案,治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的二线治疗方案;2011 年呼吸机相关肺炎诊治指南^[13]推荐治疗产超广谱 β 内酰胺酶的肠杆菌、多重耐药鲍曼不动杆菌和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;2013 年多重耐药菌治疗专家共识^[14]推荐单药或联合抗铜绿假单胞菌药物一线治疗单种多重耐药菌感染和混合阳性菌和阴性菌感染,一线治疗产碳青霉烯酶肠杆菌感染,二线治疗产超广谱 β 内酰胺酶的肠杆菌感染。

尽管临床指南专家共识已将替加环素作为多种耐药菌的一线或二线治疗用药,但在临床中因患者长期使用抗感染药物及培养技术等局限,使得病原学培养的阳性率普遍较低且耗时较长,强调明确

病原学结果后再选择用药可导致病情延误。Chemaly 等^[15]报道将替加环素作为其他抗感染药物治疗失败的主要替代方案,在治疗重症感染肿瘤患者时能获得较好的临床疗效。

血液病患者的感染多为重症感染,病死率高,故而在临床上一线抗感染疗效不佳,临床有病原学证据提示耐药及多重耐药或是临床怀疑多重耐药时,建议及早调整药物。而根据替加环素的药代动力学,它能广泛分布到全身各组织,在肺组织中的浓度是血清浓度的 3.7 倍^[7],为此本研究探讨替加环素作为二线经验性方案治疗血液病并发肺部感染的可行性。

本研究入选的 50 例肺部感染患者在一线抗感染治疗无效的情况下选择了替加环素进行联合抗感染治疗。患者总有效率 76%,平均起效时间 3.2 d。本研究相比其他研究^[16]有效率较高的原因是:①本研究将替加环素作为二线用药,而相关报道在加用替加环素以前已使用了多轮抗感染药物,替加环素是作为三线甚至作为挽救性用药^[16]。②本研究注重联合用药,所有病例均加用抗铜绿假单胞菌的广谱抗生素,因该菌对替加环素有天然耐药性,且替加环素对变形杆菌的作用较弱,而铜绿假单胞菌在医院内获得性感染病原菌中位于革兰阴性菌的前 3 位^[17]。对于是否加用抗真菌药物则依据 2013 年血液病恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则进行选择。③患者免疫功能的恢复,11 例治愈患者中,血液系统疾病均最终获得缓解,说明在抗感染过程中患者免疫功能也逐步恢复。

无效患者发热难以控制的原因考虑有以下几点:①患者因血液病未控制而自身免疫功能极其低下;②合并有其他替加环素不能覆盖的病原菌感染,如结核、真菌感染等;③患者有器官功能障碍,基础情况差。

根据本次入选患者使用情况来看,替加环素的不良反应主要以恶心、呕吐等胃肠道反应为主,经止吐及护胃等对症处理后均可耐受。替加环素引起的肝酶升高多为轻度,予保肝治疗后恢复正常,对于肌酐无明显影响。替加环素致腹泻多为轻度到中度,予止泻、调整肠道菌群等治疗后腹泻停止。李昱霖等^[18]关于替加环素不良反应回顾性分析中报道了 10 例不良反应有 8 例胰腺炎,多以恶心、呕吐为首发症状,与高脂血症关系不大,具体原因尚不明确,在临床应用应重视,当出现胃肠道不适时应警惕胰腺炎的发生,密切监测淀粉酶变化。

综上所述,以替加环素为基础的经验性二线抗感染治疗方案在血液病患者肺部感染中获得较好疗效,且患者耐受良好,安全性较高。在已使用一线抗菌药物治疗效果不佳时应考虑耐药可能,建议尽早取得病原学依据并加用替加环素,而对于增加剂量来提高疗效尚需更多临床研究来论证。本研究病例数偏少,未设对照组,缺乏多中心数据支持,今后需增加样本量继续观察。

[参考文献]

[1] 郝建萍,王 蕾,朱震宏,等. 血液科医院感染部位及病原菌分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(19):4208-4209,4225

[2] 周文静,马筱玲,高 朋,等. 恶性血液病患者感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2011,11(4):291-294

[3] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版.北京:科学出版社,1998:168-267

[4] 沈 洪. 急诊危重病合并感染的降阶梯治疗策略[J]. 中国危重病急救医学,2002,14(8):451-452

[5] Flowers CR,Seidenfeld J,Bow EJ,et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy:American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol,2013,31(6):794-810

[6] 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性真菌病的诊断标准与治疗原则[J]. 中华内科杂志,2013,52(8):704-709

[7] 苏珊珊. 恶性血液病患者肺部感染的致病菌及耐药性分析[J]. 内科,2013,8(3):281-282

[8] Chen YH,Lu PL,Huang CH,et al. Trends in the susceptibility of clinically important resistant bacteria to tigecycline:results from the tigecycline *in vitro* surveillance in Taiwan study,2006 to 2010 [J]. Antimicrob Agents Chemother,2012,56(3):1452-1457

[9] 秦 慧,汪延生,丁士华,等. 替加环素治疗免疫力低下

的血液病重症感染疗效分析[J]. 安徽医学,2014,35(3):278-281,282

[10] 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

[11] Bucaneve G,Micozzi A,Picardi M,et al. Results of a multicenter,controlled,randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia[J]. J Clin Oncol,2014,32(14):1463-1471

[12] Song JH,Asian Hospital Acquired Pneumonia Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries:first consensus report by the Asian HAP Working Group[J]. Am J Infect Control,2008,36(4 Suppl):S83-S92

[13] Kanj SS,Kanafani ZA. Current concepts in antimicrobial therapy against resistant gram-negative organisms:extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Mayo Clin Proc,2011,86(3):250-259

[14] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎预防、诊断和治疗指南[J]. 中华内科杂志,2013,52(6):524-543

[15] Chemaly RF,Hanmod SS,Jiang Y,et al. Tigecycline use in cancer patients with serious infections:a report on 110 cases from a single institution[J]. Medicine (Baltimore),2009,88(4):211-220

[16] 高 苏,李 正,仇惠英,等. 替加环素治疗血液病粒细胞缺乏患者感染疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(4):860-862

[17] 陈宏斌,赵春江,王 辉,等. 2011 年中国 13 家教学医院院内感染常见病原菌耐药性分析[J]. 中华内科杂志,2013,52(3):203-212

[18] 李昱霖,梁志欣,王 彬,等. 替加环素不良反应回顾性分析[J]. 中国药物应用与监测,2014,11(2):111-114

[收稿日期] 2015-11-04

(上接第 322 页)

[15] Khalil AM,Guttman M,Huarte M,et al. Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(28):11667-11672

[16] Massone S,Vassallo I,Fiorino G,et al. 17A,a novel noncoding RNA,regulates GABAB alternative splicing and signaling in response to inflammatory stimuli and in Alzheimer disease[J]. Neurobiol Dis,2011,41(2):308-317

[17] Thai P,Statt S,Chen CH,et al. Characterization of a nov-

el long noncoding RNA,SCAL1,induced by cigarette smoke and elevated in lung cancer cell lines[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2013,49(2):204-211

[18] Yin Z,Gonzales L,Kolla V,et al. Hop functions downstream of Nkx2.1 and GATA6 to mediate HDAC-dependent negative regulation of pulmonary gene expression [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2006,291(2):191-199

[收稿日期] 2015-10-20