

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, 汪小五², 汪晓娟^{1*}, 汪小英¹, 李亚¹, 杨振峰¹

(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)

(地址: 阜阳市颍州区三清路阜阳市人民医院城南新区, 邮箱 wudongxw@163.com, 联系电话 15720581608 (武东))

【摘要】目的 探讨哌拉西林他唑巴坦 (PTZ) 与碳青霉烯类抗菌药物 (CBP) 治疗产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 大肠埃希菌感染的临床疗效对比, 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 月我院检出产 ESBLs 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 (MIC)、14 d 全因死亡率等, 并探讨 PTZ 治疗失败的危险因素。**结果** 共收集 268 例患者, 产 ESBLs 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) 四种标本类型中检出。PTZ 组 (n=198) 和 CBP 组 (n=70) 有效率分别为 76.26% (171/198) 和 82.86% (58/70), 差异无统计学意义 (OR 0.665, 95%CI 0.329-1.342, P=0.252), 其中血流感染 PTZ 组和 CBP 组有效率分别为 50.00% (17/34) 和 68.00% (17/25), 差异无统计学意义 (OR 0.471, 95%CI 0.160-1.380); PTZ 组 14 天全因死亡率 6.06% (12/198), 而 CBP 组则 11.43% (8/70), 差异无统计学意义 (HR 0.466, 95%CI 0.170-1.277, P=0.138); PTZ 组治疗有效 151 例 (76.26%), 治疗失败 47 例 (23.74%), 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 (OR 3.159, 95%CI 1.068-9.349, P=0.038)、PTZ MIC > 4 μ g/ml (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 可能作为治疗包括血流感染在内的产 ESBLs 大肠埃希菌感染的有效治疗药物, 且不增加 14 d 全因死亡率, 但若合并感染性休克、Charlson 合并症指数 >3 分、CCr < 30 ml/min, PTZ MIC > 4 μ g/ml 或血流感染, 建

【基金项目】 白求恩医学科学研究基金 (No. 公益基金 B19071EN)

【作者简介】 武东, 主管药师, 研究方向: 心血管内科临床药学, Email: wudongxw@163.com

【通讯作者】 汪晓娟, 副主任药师, 研究方向: 医院药事管理和临床药学, Email: wangxiajuanfy@163.com

议调整抗菌药物。

【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

Comparison between piperacillin-tazobactam and carbapenem in the treatment for infection caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*

Wu Dong¹, Wang Xiao-juan^{1*}, Wang Xiao-wu², Wang Xiao-ying¹, Li Ya¹, Yang Zhen-feng¹, Wang Qi¹, Liang Shi-hui³, (1.Department of Pharmacy, Fuyang People's Hospital, Anhui Fuyang 236000, 2. Department of Clinical Laboratory, Fuyang Second People's Hospital, Anhui Fuyang 236000; 3. China School of Pharmacy, Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241002)

ABSTRACT: OBJECTIVE To compare the clinical efficacy of piperacillin-tazobactam (PTZ) with that of a carbapenem (CBP) in the treatment for infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing (ESBL) *Escherichia coli*, providing 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. 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-day all-cause mortality were collected. Meanwhile, the risk factors of treatment failure for PTZ were explored. **RESULTS** A total of 286 ESBL-producing *Escherichia coli* were isolated, including pucture fluid (84 cases), urine (64 cases), secretion (61 cases) and blood (59 cases). The success rate in PTZ group (76.26%, 171/198) was lower than that in CBP group (82.86%, 58/70), but the difference was not significant (OR 0.665, 95%CI 0.329-1.342, $P=0.252$), this phenomenon was also found in bloodstream infections (50.00% vs 68.00%, OR 0.471, 95%CI 0.160-1.380, $P=0.167$). No statistically significant difference in 14-day all-cause mortality was found between the PTZ group and CBP group (6.06% vs 11.43%, OR 0.466, 95%CI 0.170-1.277, $P=0.138$). The clinical effect showed that 151 cases in PTZ group were effectively treated with the effective rate of 76.26%, while 47 cases (23.74%) used PTZ result in treatment failure. 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/min (OR 3.159, 95%CI 1.068-9.349, $P=0.038$), MIC of PTZ >4 $\mu\text{g/ml}$ (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 was not associated with increased 14-day mortality and might be an effective drug against infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli*, including bloodstream infection. However, if one person has septic shock, Charlson's comorbidity index >3 points, CCr <30 ml/min, MIC of PTZ >4 $\mu\text{g/ml}$ or bloodstream infections, antimicrobial agents should be adjusted.

KEY WORDS Piperacillin-tazobactam; Carbapenem antibiotics; ESBL; *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、对产超广谱 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（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）在我国对产 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 敏感率达 80% 以上^[1-2]，可能成为一种潜在有效的能够降低 CBP 使用和滥用的药物。然而，临床上有关 PZT 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 ESBLs 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 天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 1 月-2020 年 11 月不同临床标本检出产 ESBLs 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 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）、临床结局等。

1.2 菌株分离与鉴定

遵循《全国临床检验操作规程》对标本进来处理，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 \geq 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，且同时满足下列条件：对头孢曲松耐药、ESBLs 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 以上。

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）无超过 72 h 的生存期，无治疗意图者；（4）怀孕或哺乳期者；（5）病例资料不全者。

1.4 相关定义

（1）本研究涉及到的 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 ESBLs 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 ESBLs 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%。

1.5 治疗方法

注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠 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 8 小时给药一次；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 或 8

小时给药一次；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 小时给药一次；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 小时或 12 小时给药一次，以上抗菌药物给药剂量及频率依据患者病情及肾功能由医师调整药量。

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 $\bar{x}\pm SD$ （标准差）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曲线（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， $P<0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 抗菌药物使用情况

图 1 展示的是纳入和排除研究人群流程图，2019 年 9 月-2021 年 1 月共计检出 451 株产 ESBLs 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，感染源来自于尿路感染 22 例，腹腔感染 14 例，肺部感染 9 例，皮肤软组织感染 7 例，导管相关性感染 3 例，不明来源 4 例。

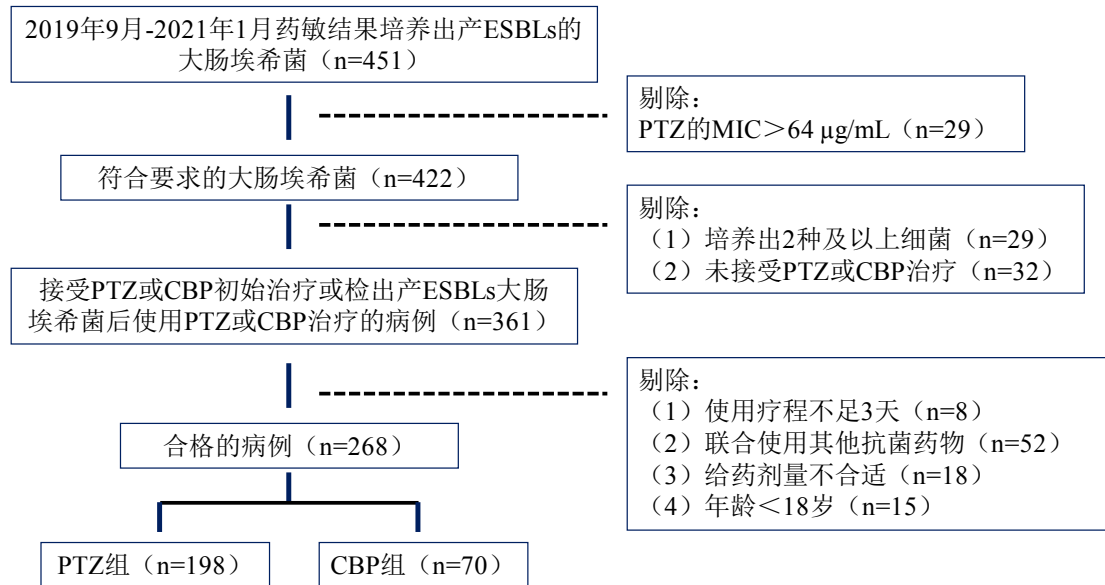


图 1 纳入和排除研究人群流程图。ESBLs: 超广谱 β 内酰胺酶; MIC: 最小抑菌浓度; CBP: 碳青霉烯抗菌药物; PTZ: 哌拉西林他唑巴坦

Fig 1 Diagram of inclusion and exclusion of the study population. Abbreviation: ESBLs, extended-spectrum β -lactamase; MIC, minimum inhibitory concentration; CBP, carbapenem; PTZ, piperacillin-tazobactam

表 1 抗菌药物使用情况 (n, %)

Tab 1 Use of antibiotics (n, %)

送检样本	例数 (n=268)	PTZ (n=198)	CBP (n=70)
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)

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 (均 $P > 0.05$), 见表 2。

表 2 PTZ 与 CBP 治疗产 ESBLs 大肠埃希菌感染患者的一般人口学特征

Tab 2 Baseline characteristics of 268 patients with ESBLs-producing *Escherichia coli* strains treated with PTZ or CBP therapy

项目	PTZ 组 (n=198)	CBP 组 (n=70)	χ^2/t	P
年龄	60.80±16.87	65.06±15.79	1.845	0.066
男性	83	33	0.575	0.448

住院天数	18.58±13.52	19.11±11.76	0.898	0.369
心血管疾病	82	31	0.175	0.676
脑血管疾病	41	17	0.391	0.532
糖尿病	58	20	0.013	0.909
肿瘤	36	13	0.005	0.902
血液疾病	40	20	2.085	0.149
免疫抑制剂	13	4	0.064	0.800
4周内外科手术	107	37	0.029	0.864
Charlson 合并症指数	2.72±1.89	3.35±2.09	2.033	0.052

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 ESBLs 感染的有效率分别为 76.26%和 82.86%，差异无统计学意义（OR 1.504，95%CI 0.745~3.037，P=0.252），其中在两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（OR 0.471，95%CI 0.160~1.380，P=0.167），见表 3。亚组分析显示，不同 CBP 治疗产 EBSL 大肠埃希菌临床疗效无统计学差异（P=0.376），不同感染部位也无统计学差异（均 P>0.05），见表 4。

表 3 PTZ 与 CBP 治疗产 ESBLs 临床疗效对比（n，%）

Tab 3 Comparison of the clinical effect of PTZ and CBP due to ESBL-producing *Escherichia coli* strains

样本	PTZ 组 (n=198)		CBP 组 (n=70)		χ^2	P
	有效	无效	有效	无效		
穿刺液	43 (76.78)	13 (23.22)	26 (92.86)	2 (7.14)	3.287	0.070
尿液	46 (83.64)	9 (16.36)	9 (100.00)	0 (0.00)	0.627	0.428
血液	17 (50.00)	17 (50.00)	17 (68.00)	8 (32.00)	1.912	0.167
分泌物	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 Clinical efficacy of CBP in treatment of different infected sites in subgroup

CBP	例数	无效例数	穿刺液	尿液	血液	分泌物
亚胺培南	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 精确检验

2.4 生存曲线分析

PTZ 组和 CBP 组 14 天分别死亡 12 例和 8 例，两组患者在全因死亡率方面比较，差异无统计学意义（6.06% vs 11.43%，HR 0.466，95%CI 0.170~1.277，P=0.138），见图 2。

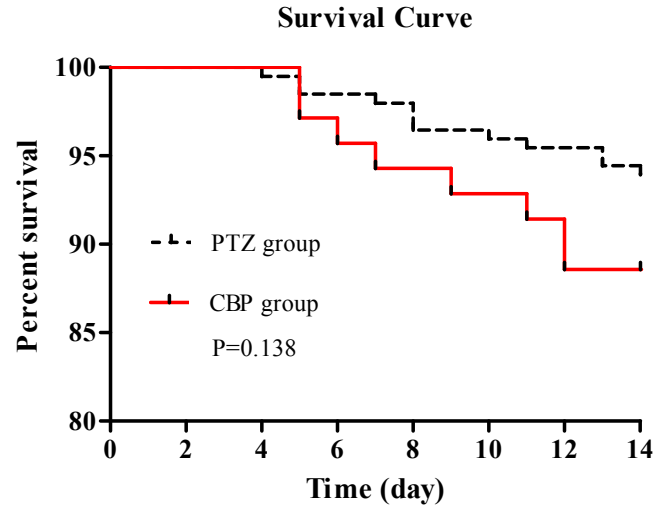


图 2 PTZ 和 CBP 治疗产 ESBLs 大肠埃希菌感染患者的生存曲线图

Fig 2 Kaplan-Meier curve for mortality in PTZ and CBP due to ESBL-producing *Escherichia coli*

2.5 PTZ 组治疗产 ESBLs 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 ml/min、感染性休克、Charlson 合并症指数、Pitt 评分≥4 分、PTZ MIC>4 μg/ml 和血流感染方面，差异有统计学意义（均 P<0.05）。

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	59.43±16.74	65.19±16.73	2.061	0.041
女性	89	26	0.193	0.660
入住 ICU	9	6	1.499	0.221
心血管疾病	57	25	3.523	0.061
脑血管疾病	35	6	2.367	0.124
糖尿病	41	17	1.407	0.236
肿瘤	23	13	3.721	0.054

血液疾病	31	9	0.042	0.837
免疫抑制剂	9	4	0.078	0.780
CCr<30 ml/min	11	10	5.999	0.014
4周内外科手术	73	24	0.106	0.745
感染性休克	1	8	18.498	<0.001
Charlson 合并症指数	2 (1, 4)	4 (2, 5)	3.384	0.001
Pitt 评分≥4 分	4	6	5.686	0.017
PTZ MIC>4 μg/ml	34	23	12.204	<0.001
血流感染	17	17	15.604	<0.001

2.6 ROC 曲线分析

根据单因素分析结果，连续变量年龄和 Charlson 合并症指数在两组间差异有显著性 ($P<0.05$)，可能是 PTZ 治疗产 ESBLs 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，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。

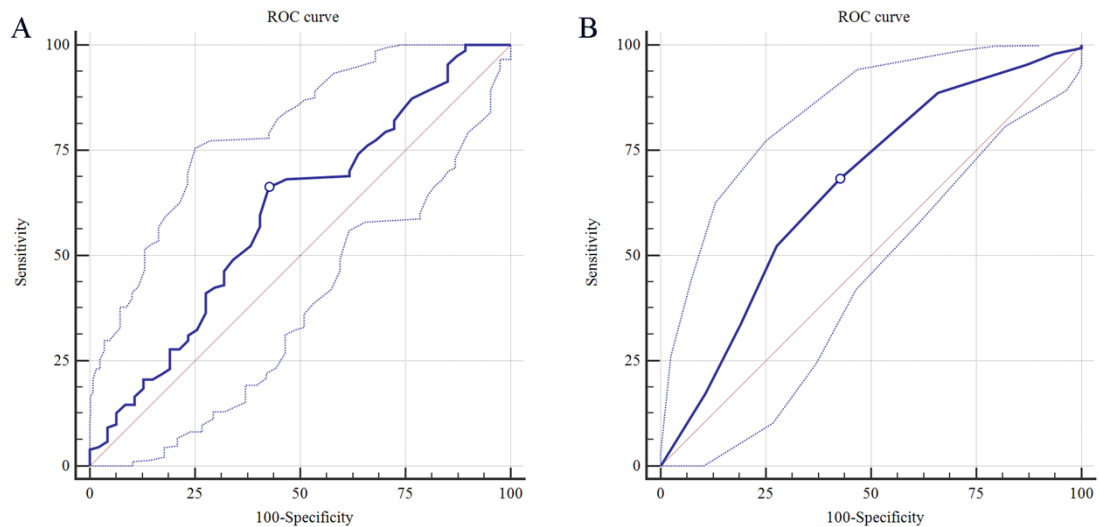


图 3 单因素危险因素预测 PTZ 治疗无效的 ROC 曲线 (A) 年龄；(B) Charlson 合并症指数

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

表 6 ROC 曲线分析 2 种影响因素截断值

Tab 5 ROC curve of the four risk factors' cutoff values

影响因素	AUC	95%CL	截断值	P	敏感度	特异性	Youden 指数
年龄	0.600	[0.528, 0.669]	66 岁	0.0385	66.23	57.45	0.2367
Charlson 合并症指数	0.661	[0.591, 0.727]	3 分	0.0007	68.21	57.45	0.0007

2.7 PTZ 组治疗产 ESBLs 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 ml/min、PTZ 的 MIC >4 $\mu\text{g/ml}$ 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，见表 7，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 (OR 3.159, 95%CI 1.068-9.349, $p=0.038$)、PTZ 的 MIC >4 $\mu\text{g/ml}$ (OR 2.723, 95%CI 1.238-5.993, $p=0.013$) 和血流感染 (OR 4.029, 95%CI 1.652, 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。

表 7 PTZ 治疗失败的多因素二元 Logistic 回归分析

Tab 6 Multivariate logistic regression analysis of treatment failure for PTZ

影响因素	B	S.E.	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	1.150	0.554	4.319	0.038	3.159 (1.068, 9.349)
PTZ MIC >4 $\mu\text{g/ml}$	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)

2.8 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。

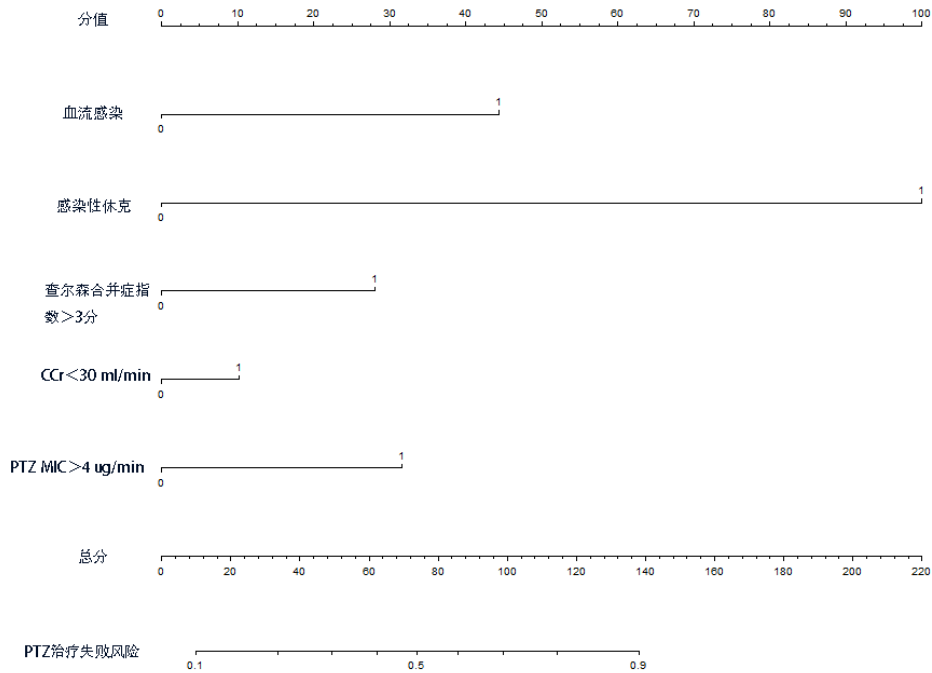


图 4 预测 PTZ 治疗失败的列线图分析

Fig 4 A line chart model for predicting the treatment failure of PTZ.

3 讨论

对于产 ESBLs 的肠杆菌科抗生素选择的观察性研究中，CBP 占据着重要的地位^[6]。CBP 对产 ESBLs 菌株具有高度抗菌活性，是目前治疗产 ESBLs 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 ESBLs 菌株引起的重症脓毒症或感染性休克患者。然而，随着 CBP 使用的增加，革兰阴性杆菌对 CBP 耐药呈不断上升趋势。PTZ 体外药物敏感试验显示对产 ESBL 肠杆菌同样敏感，可能成为一种潜在有效的能够降低 CBP 使用和滥用的药物。然而，临床上有关 PZT 与 CBP 治疗 ESBL 大肠埃希菌感染的临床疗效比较一直存在争议。

一项系统性综述和 Meta 分析^[7]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（22.1% vs 20.5%，RR 1.05，95%CI 0.83~1.37， $P=0.241$ ），而 Tamma 等^[8]研究发现 PTZ 治疗菌血症更优于 CBP，Seo 等^[9]研究也表明，PTZ 治疗产 ESBL 大肠埃希菌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，本研究将送检样本分为血液、尿液、穿刺液（腹腔感染）和引流液（皮肤软组织感染），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 天全因死亡率方面比较，差异亦无统计学意义 ($P=0.138$)，与 Ng^[10]、Gudiol^[11]、Gutiérrez-Gutiérrez^[12]等研究一致，可能成为治疗包括血流感染在内的产 ESBLs 大肠埃希菌感染的有效治疗药物。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 (OR 0.471, 95%CI 0.160~1.380, $P=0.167$)，表明对于血流感染的患者，PTZ 也是一种有效治疗药物，能降低 CBP 使用率，且能显著降低 30 天多重耐药细菌和真菌感染的风险^[4]。

本研究发现，感染性休克、Charlson 合并症指数 >3 分、CCr < 30 ml/min、PTZ 的 MIC > 4 $\mu\text{g/ml}$ 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^[13]，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^[14-15]，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^[16]，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 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^[17]研究表明，PTZ 的 MIC 越高 (8-16 mg/L)，临床治疗结局越差，而本研究通过分析发现，当 PTZ 的 MIC > 4 $\mu\text{g/ml}$ 时，PTZ 治疗无效的风险显著增大。虽然与 CBP 相比，PTZ 治疗产 ESBLs 引起的血流感染临床疗效无统计学差异 (OR 1.504, 95%CI 0.745~3.037, $P=0.252$)，但是仍是 PTZ 治疗失败的独立危险因素，临床有效率仅有 50%。而 Gutiérrez-Gutiérrez^[12]等报道目标使用 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 PTZ 治疗血流感染的来自尿源性的只有 9 例 (26.47%)，而 Gutiérrez-Gutiérrez 报告的有 39 例 (42.4%)。

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 可能作为治疗包括血流感染在内的产 ESBLs 大肠埃希菌感染的有效治疗药物，且不增加 14 d 全因死亡率，但若合并感染性休克、Charlson 合并症指数 >3 分、CCr < 30 ml/min，PTZ MIC > 4 $\mu\text{g/ml}$ 或血流感染，建议调整抗菌药物。

参考文献

- [1] 陈中举, 黄丽芳, 董培源, 等. 血液病住院患者血培养分离菌的分布及耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(3): 264-268.
- [2] 夏飞, 秦涛, 张明伟, 等. 产 ESBL 大肠埃希菌致血流感染的临床特征及危险因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(03):305-309.
- [3] Sfeir MM, 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 Ag, 2018, 52(5):554-570.
- [4] Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem beta-Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum beta-Lactamase Infections[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(7):972-980.
- [5] 汪小英, 汪晓娟, 武东. 哌拉西林他唑巴坦治疗产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌血流感染的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(6):764-768.
- [6] Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Retamar P, et al. beta-Lactam/beta-lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli: a post hoc analysis of prospective cohorts[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(2):167-174.
- [7] Nguyen HM, Shier KL, Graber CJ. Determining a clinical framework for use of cefepime and beta-lactam/beta-lactamase inhibitors in the treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae[J]. J Antimicrob Chemother. 2014, 69(4): 871-880.
- [8] Tamma PD, Han JH, Rock C, et al. Antibacterial Resistance Leadership G. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum beta-lactamase bacteremia[J]. Clin Infect Dis. 2015, 60(9):1319-1325.
- [9] Seo YB, Lee J, Kim YK, 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
- [10] Ng TM, Khong WX, Harris PN, 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
- [11] 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) : e00164-17.
- [12] 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 Ch, 2016, 60(7): 4159-4169.
- [13] 范铭兴,杨海波,缪红军.床旁持续血液滤过联合血液灌流对感染性休克患者血流动力学和炎性因子的影响[J].中华医院感染学杂志,2020,30(11):1694-1698.
- [14] Brilleman SL, Salisbury C. Comparing measures of multimorbidity to predict outcomes in primary care: a cross sectional study[J].
Family Practice, 2013, 30(2): 172-178.
- [15] Sharabiani MA, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data[J]. Medical Care, 2012, 50(12):
1109-1118.
- [16] 中华医学会老年医学分会. 老年患者衰弱评估与干预中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(3):251-256.
- [17] Muhammed M, Flokas ME, Detsis M, et al. Comparison Between Carbapenems and β -Lactam/ β -Lactamase Inhibitors in the
Treatment for Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: A Systematic Review
and Meta-Analysis[J]. Open Forum Infect Dis. 2017, 4(2):1-8.