

新型碳青霉烯类抗生素对多重耐药革兰阴性菌感染的治疗效果及耐药监测

孙 健

北京医院急诊药房 北京 100730

【摘要】目的：探究多重耐药革兰阴性菌感染治疗中应用新型碳青霉烯类抗生素的临床效果，以及对耐药发生情况的影响。方法：样本来源：本院（2022年1月-2025年3月），研究对象：下呼吸道多重耐药革兰阴性菌感染患者90例，分组方法：随机数字表法；均分为对照组（n=45）和观察组（n=45），对照组予以常规碳青霉烯类抗生素（美罗培南、厄他培南等），观察组予以新型碳青霉烯类抗生素（亚胺培南西司他汀）。对比两组临床疗效、临床症状缓解时间、不良反应发生率、耐药发生率。结果：观察组总有效率为97.78%，高于对照组82.22%（ $P<0.05$ ）。观察组发热缓解时间、肺部啰音消失时间、呼吸困难改善时间均低于对照组（ $P<0.05$ ）。用药期间观察组不良反应发生率为2.22%，低于对照组15.56%（ $P<0.05$ ）。观察组耐药发生率为0.00%，低于对照组13.33%（ $P<0.05$ ）。结论：新型碳青霉烯类抗生素治疗多重耐药革兰阴性菌感染疗效显著、症状缓解更快，且未增加不良反应风险，耐药控制效果好，可作为临床优选治疗方案之一。

【关键词】多重耐药革兰阴性菌感染；新型碳青霉烯类抗生素；有效性及安全性；耐药情况

DOI:10.12417/2705-098X.26.06.060

前言

多重耐药革兰阴性菌感染是当前临床抗感染治疗中的突出难题，此类细菌耐药机制复杂，可通过产生 β -内酰胺酶、改变外膜蛋白通透性等多种方式，对多种常用抗菌药物产生抵抗，给临床治疗带来极大挑战，也对患者的健康构成严重威胁^[1]。碳青霉烯类抗生素因具备广谱抗菌活性，曾在多重耐药革兰阴性菌感染治疗中占据重要地位。但随着临床应用的不断增加，细菌对常规碳青霉烯类抗生素的耐药问题日益凸显，治疗效果逐渐降低。新型碳青霉烯类抗生素通过分子结构优化，提升了对耐药相关酶的稳定性。基于此，本研究对比新型与常规碳青霉烯类抗生素的治疗效果，为临床合理用药提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

样本来源：本院（2022年1月-2025年3月），研究对象：多重耐药革兰阴性菌感染患者90例，分组方法：随机数字表法；均分为对照组（n=45）和观察组（n=45）。其中，对照组男24例，女21例；年龄22-78岁，平均（49.35±1.57）岁。观察组男23例，女22例；年龄23-76岁，平均（49.67±1.52）岁。两组一般资料对比无统计学差异（ $P>0.05$ ），具有可比性。

纳入标准：（1）上呼吸道感染患者，经细菌培养及药敏试验确诊为多重耐药革兰阴性菌感染；（2）意识清晰，可配合治疗及随访；（3）患者及家属知情并签署同意书。

排除标准：（1）合并严重肝肾功能衰竭、恶性肿瘤晚期等基础疾病；（2）对碳青霉烯类抗生素过敏；（3）近1个月内使用过新型碳青霉烯类药物；（4）妊娠或哺乳期女性；（5）存在精神疾病无法配合研究者。

1.2 方法

两组患者均给予补液、营养支持等基础治疗。对照组予以常规碳青霉烯类抗生素：美罗培南，成人剂量0.5g/次，加入0.9%生理盐水100ml中静脉滴注，滴注时间30min，8h/次；若患者感染严重或体重 ≥ 70 kg，剂量调整为1.0g/次，给药频率及方式不变。厄他培南用于中轻度感染患者，1.0g/次，加入5%葡萄糖注射液100ml静脉滴注，每日1次，滴注时间不少于1小时。疗程为14d。

观察组予以新型碳青霉烯类抗生素：亚胺培南西司他汀， ≥ 60 kg者轻度0.5g/6h，中度0.5g/4h或1.0g/6h，重度1.0g/4h或1.5g/6h， < 60 kg者按15mg/kg计算，肾功能不全者酌减。疗程为14d。

1.3 观察指标

（1）临床疗效：判断标准：痊愈：症状体征消失，细菌培养阴性；显效：症状体征显著改善，细菌培养阴性或菌落数显著减少；有效：症状体征有所缓解，细菌培养菌落数下降；无效：未达上述标准或病情加重。总有效率=（痊愈+显效+有效）例数/总例数 $\times 100\%$ 。

（2）临床症状缓解时间：记录两组发热缓解时间、肺部

啰音消失时间、呼吸困难改善时间。

(3) 不良反应发生率：记录用药期间患者发生恶心、呕吐、皮疹、肝功能异常等不良反应例数。

(4) 耐药发生率：治疗结束后复查两组细菌培养及药敏试验，统计细菌对所用抗生素由敏感转为耐药的例数，计算其占总例数的比例。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计学软件处理数据，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间相较用 t 检验，计数资料以 (n, %) 表示，组间相较用 χ^2 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

观察组总有效率为 97.78%，高于对照组 82.22% ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组临床疗效对比[n, (%)]

组别	对照组(n=45)	观察组(n=45)	χ^2 值	P 值
痊愈	9(20.00)	15(33.33)		
显效	12(26.67)	18(40.00)		
有效	16(35.56)	11(24.44)		
无效	8(17.78)	1(2.22)		
总有效率	37(82.22)	44(97.78)	6.049	0.014

2.2 两组临床症状缓解时间比较

观察组发热缓解时间、肺部啰音消失时间、呼吸困难改善时间均低于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 两组临床症状缓解时间对比[$\bar{x} \pm s$, d]

组别	对照组(n=45)	观察组(n=45)	t 值	P 值
发热缓解时间	4.62±0.39	3.11±0.08	25.443	0.000
肺部啰音消失时间	15.76±1.28	9.14±0.57	31.694	0.000
呼吸困难改善时间	7.61±1.46	6.23±0.55	5.934	0.000

2.3 两组不良反应发生率比较

用药期间观察组不良反应发生率为 2.22%，低于对照组 15.56% ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 两组不良反应发生率对比[n, (%)]

组别	对照组(n=45)	观察组(n=45)	χ^2 值	P 值
恶心	2(4.44)	1(2.22)		
呕吐	2(4.44)	0(0.00)		

皮疹	1(2.22)	0(0.00)		
肝功能异常	2(4.44)	0(0.00)		
发生率	7(15.56)	1(2.22)	4.939	0.026

2.4 两组耐药发生率比较

观察组耐药发生率为 0.00%，低于对照组 13.33% ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 两组耐药发生率对比[n, (%)]

组别	对照组(n=45)	观察组(n=45)	χ^2 值	P 值
发生	6(13.33)	0(0.00)	6.429	0.011
未发生	39(86.67)	45(100.00)		

3 讨论

多重耐药革兰阴性菌在重症监护室 (ICU)、老年病科等重点科室的感染率呈逐年攀升趋势，此类感染已成为临床抗感染治疗的棘手难题。这些科室患者多存在免疫力低下、基础疾病复杂等特点，且常接受气管插管、中心静脉置管等侵入性操作，大大增加了细菌定植与感染风险，其中肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌是临床最主要的流行菌株。此类菌株极具耐药进化能力，常通过质粒介导的水平转移获得多种耐药基因，进而导致抗菌药物作用靶点结构改变或外膜蛋白表达缺失，从分子层面突破药物抑制作用^[2-3]。临床常用的 β -内酰胺类与喹诺酮类抗生素因作用机制相对单一，极易被细菌针对性耐药，或被细菌产生的钝化酶水解失活，或被细菌外排泵主动排出胞外，导致治疗效果往往不理想。碳青霉烯类抗生素曾凭借对细菌细胞壁合成的强效、不可逆抑制作用，成为对抗多重耐药菌株的“最后防线”。但近年来随着产碳青霉烯酶菌株的广泛流行，常规碳青霉烯抑制剂对肺炎克雷伯菌碳青霉烯酶 (KPC)、新德里金属 β -内酰胺酶 (NDM) 等耐药酶的稳定性显著下降，耐药率持续升高，给临床抗感染治疗带来严峻挑战^[4]。

新型碳青霉烯类抗生素多通过半合成方式制备，以天然碳青霉烯母核为基础，在 C-2 位引入恶唑烷酮环或氟代侧链，既保留了对青霉素结合蛋白的高亲和力，又通过空间位阻效应阻断耐药酶与活性中心的结合。本文研究数据显示，观察组临床疗效优于对照组，临床症状缓解时间短于对照组 ($P < 0.05$)。新型碳青霉烯类抗生素疗效更优的关键在于精准的结构改良：以天然碳青霉烯母核为基础，在 C-2 位引入恶唑烷酮环或氟代侧链后，这一结构形成的空间位阻，既能直接阻隔 KPC、NDM 等耐药酶与药物活性中心的结合，又能借助电荷排斥作用削弱耐药酶对药物分子的亲和力，保障药物活性以奠定高效抗菌基础^[5-6]。这种结构优势还能增强药物对细菌外膜孔蛋白的穿透效率，即便细菌外膜蛋白表达下调，仍能维持胞内有效抗菌浓度以快速控制感染进程。与此同时，其对青霉素结合蛋白的高亲和力

得以保留,且通过构象调整进一步提升结合稳定性,加速细菌因细胞壁合成受阻而裂解,最终实现临床症状的高效缓解^[7]。

另外,本文研究数据显示,观察组不良反应发生率、耐药发生率均低于对照组($P<0.05$)。究其原因,新型碳青霉烯类抗生素对肾脱氢肽酶I的水解稳定性显著提升,无需联合酶抑制剂使用,减少了药物代谢产物在肾脏的蓄积损伤,降低肾毒性及胃肠道刺激等不良反^[8-9]。同时,其作用靶点高度集中于细菌青霉素结合蛋白,对人体细胞蛋白的交叉作用微弱,可规避非特异性免疫激活引发的过敏反应^[10]。在耐药控制方面,新型碳青霉烯类抗生素不诱导细菌外膜蛋白 OprD2 基因的下调表达,避免外膜通透性降低导致的耐药进化^[11];更通过抑制细菌

耐药基因调控子 marA 的激活,减少多重耐药外排泵 AcrAB-TolC 的过度表达,从源头阻断耐药表型的形成,进而降低耐药发生率^[12-13]。

综上所述,面对多重耐药革兰阴性菌感染的严峻挑战,新型碳青霉烯类抗生素凭借精准结构改良,可提高临床疗效,能高效控制感染、快速缓解症状,还可降低不良反应及耐药发生率。但本研究为单中心回顾性分析,样本量有限、随访短,对耐药机制阐释及个体差异考量不足。未来应开展多中心大样本前瞻性研究,结合高通量技术挖掘耐药机制,加强药代动力学/药效学及基因多态性研究,探索联合用药方案,为临床应用提供依据。

参考文献:

- [1] 洪少妮,张华清,颜鑫滨,等.医院近2年特殊使用级抗菌药物使用强度调查及与常见细菌耐药率的关系[J].临床合理用药杂志,2024,17(18):158-161.
- [2] 黄本润,欧阳容兰,郑灵招,等.12种抗菌用药方案对多重耐药革兰阴性菌感染有效性和安全性的网状 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2025,25(4):401-412.
- [3] 田勇,丁红霞,李进,等.内分泌科住院患者多重耐药菌感染及抗生素使用情况[J].中国病原生物学杂志,2022,17(1):114-117.
- [4] 李蒿蒿,王冬莲,石庆新,等.台州地区耐碳青霉烯类阴沟肠杆菌的基因型和药敏表型分析[J].临床检验杂志,2025,43(1):7-12.
- [5] 吴亚亭,姚辉,饶丽梦,等.替加环素联合亚胺培南西司他丁治疗碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌感染患者的疗效[J].中国药物应用与监测,2025,22(3):393-396.
- [6] 李香荷,罗青,刘跃琼.亚胺培南西司他丁注射液在肺部细菌感染患者中的疗效及对血清降钙素原和 CD64 指数的影响[J].海军医学杂志,2024,45(10):1057-1061.
- [7] 干铁儿,林少华,李文杰,等.黄连素联合亚胺培南西司他丁对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抑菌作用[J].中华医院感染学杂志,2021,31(21):3211-3215.
- [8] 吕菲菲,鲍琢.乌司他丁联合注射用亚胺培南西司他丁钠对肺结核合并重症肺炎的治疗效果[J].中国防痨杂志,2024,46(1):200-202.
- [9] 周孟杰,毛建梅,蔡燕.鱼腥草素钠联合亚胺培南西司他丁钠对碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌体外抑菌作用的研究[J].重庆医学,2022,51(7):1122-1126,1130.
- [10] 倪文骐,熊琪,袁凤仪,等.亚胺培南/西司他丁致中枢神经系统不良反应的文献分析[J].中国临床保健杂志,2022,25(1):91-94.
- [11] 陈咏君,郎华,徐芳芳,等.耐碳青霉烯酶铜绿假单胞菌外膜蛋白 OprD2 基因型的研究[J].中国实用医药,2021,16(3):20-23.
- [12] 范荒原,詹莹莹,候立恒,等.565株革兰氏阴性菌对不同抗菌药物的敏感性分析[J].辽宁医学院学报,2021,42(5):70-78.
- [13] 宋林燕,杨晓帆,黄正米,等.亚胺培南西司他丁联合利奈唑胺治疗老年重症肺炎的研究[J].西北药学杂志,2023,38(3):172-175.