

铜绿假单胞菌感染的药物治疗进展

赵 妮¹, 柯 俊^{2△}综述, 汪宏良², 卢 振^{3,4}, 宫 丽^{3,4} 审校

(1. 湖北省黄石市第二医院药剂科 435000; 2. 湖北理工学院附属医院/湖北省黄石市中心医院检验科 435000; 3. 湖北省黄石市中心医院药学部 435000; 4. 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室, 湖北黄石 435000)

关键词: 铜绿假单胞菌; 感染; 药物治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.033

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)14-1982-03

铜绿假单胞菌(PA)是一种革兰阴性杆菌,也是临床最常见的非发酵菌,在自然界广泛分布,可作为正常菌群在人体皮肤表面分离到,还可污染医疗器械甚至消毒液,从而导致医源性感染,是医院获得性感染重要的条件致病菌,具有易定植、易变异和多耐药的特点。PA 正常情况下是一种无害细菌,于自然界、生活空间及人类皮肤等多处出现。医院感染 PA 患者,在抗菌药物的选择下极易出现耐药性,所以 PA 是下呼吸道感染性感染的常见菌种,且早有文献将其归为是最难处理的感染之一^[1]。

1 PA 的微生物学特点

假单胞菌属为需氧、有鞭毛、无芽孢、无荚膜的革兰阴性杆菌,和不动杆菌属、黄杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌等共同构成非发酵糖革兰阴性杆菌,是常见的条件致病菌,特别是医院感染的主要病原之一。PA 是假单胞菌的代表菌株,占有假单胞菌感染的 70% 以上。PA 呈球杆状或长丝状,宽 0.5~1.0 μm,长 1.5~3.0 μm。一端有单鞭毛,无芽孢,成双或短链排列。PA 能产生多种色素,如绿脓素和荧光素等,专性需氧,部分菌株能在兼性厌氧条件下生长。

2 感染危险因素

PA 在自然环境中广泛分布,是医院内感染的常见条件致病菌之一。当机体抵抗力降低或皮肤组织损伤时,该病原菌的侵入可引起各种组织器官的感染^[2]。由于 PA 在呼吸道的定植极为常见,目前临床上对 PA 肺部感染的最大困惑是诊断问题,即痰或者经气管吸引标本(TTA)分离到的 PA 应该如何区别是定植菌还是感染菌。区别定植与感染对于抗菌药物的合理使用非常重要,否则极易导致治疗不足或治疗过度,但这恰恰是呼吸道感染临床迄今仍难以解决的难题。

2.1 年龄 PA 感染可发生在任何年龄,儿童由于免疫和呼吸系统尚不完善,该病原菌的下呼吸道感染概率较高,老年人身体机能减退,免疫力下降发生感染机会更常见。

2.2 疾病 疾病状态下机体抵抗力下降,容易并发感染,如:免疫功能低下、菌群失调、慢性肺病、长期住院。

2.3 接触性因素 皮肤黏膜屏障破坏所致医源性暴露、器械消毒不合格、曾经长期使用三代头孢菌素或者含酶抑制剂青霉素等都是危险因素。

3 PA 药物治疗选择

曾经应用于 PA 感染治疗的药物包括抗假单胞菌青霉素类和头孢菌素、氨基曲南、氨基糖苷类、氟喹诺酮类、碳青霉烯类等,尤其是碳青霉烯类曾经是治疗 PA 感染非常重要和有效的药

物。但近年来在大型综合医院内由于 PA 对其耐药性迅速增加,且同时对其他多数抗菌药物耐药,导致广泛耐药(XDR)甚至全耐药(PDR)菌株不断增多,使可应用的敏感药物非常有限,治疗非常困难。

3.1 PA 下呼吸道感染的治疗原则 PA 肺部感染的治疗,应该遵循以下原则:(1)选择有抗 PA 活性的抗菌药物,通常需要联合治疗;(2)根据 PK/PD 理论选择正确的给药剂量和用药方式;(3)充分的疗程;(4)消除危险因素;(5)重视抗感染外的综合治疗。

3.2 具有抗 PA 活性的抗菌药物

3.2.1 抗假单胞菌青霉素类及酶抑制剂复合制剂 抗假单胞菌青霉素类及酶抑制剂复合制剂包括哌拉西林、美洛西林、阿洛西林、哌拉西林/他唑巴坦、替卡西林/克拉维酸,其中最具代表性的药物是哌拉西林/他唑巴坦。2013 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示哌拉西林/他唑巴坦对 PA 的敏感性为 83.3%,高于单药哌拉西林(76.3%),而替卡西林/克拉维酸的敏感性只有 64.5%,即使在社区获得性肺炎(CAP)患者中,PA 对哌拉西林/他唑巴坦的敏感性仍可达 78.0%^[3],显示了其良好的抗 PA 活性,是治疗 PA 感染的基础用药之一。此类药物为半合成青霉素,属时间依赖性抗菌药物,对于肾功能正常患者每日哌拉西林剂量应达到 12~16 g,分 3~4 次给药,常用方法为(4:1 制剂)每次 4.5 g,每 6~8 h 给药 1 次。

3.2.2 抗假单胞菌头孢菌素及其酶抑制剂合剂 2013 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示头孢他啶、头孢哌酮、头孢吡肟、头孢哌酮/舒巴坦对 PA 的敏感性分别为 68.6%、57.6%、74.5%、67.2%^[3]。此类药物也属时间依赖性抗菌药,每日剂量分 3~4 次给药。对于肾功能正常的成年患者来说,常用剂量如下:头孢吡肟和头孢他啶的充分治疗剂量为 2 g,每 8 h 给药 1 次;头孢哌酮/舒巴坦(2 比 1 制剂)为 3 g,每 8 h 给药 1 次。

3.2.3 抗假单胞菌碳青霉烯类 抗假单胞菌碳青霉烯类药物包括美罗培南、亚胺培南、帕尼培南、比阿培南。2013 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示亚胺培南、美罗培南对 PA 敏感性分别为 67.9% 和 70.6%^[3]。美罗培南的常用剂量为 1 g,每 6~8 h 给药 1 次,最好能使用静脉泵给药,每次持续 3 h。亚胺培南的常用剂量为 1 g,每 6~8 h 给药 1 次,使用静脉泵给药,每次持续 2 h。其他如比阿培南,常用剂量为 0.3 g,每 6 h 给药 1 次,或 0.6 g,每 12 h 给药 1 次。需要注意的是,厄他培南对 PA 无抗菌活性;国内目前还有法罗培南供应,但为口

服制剂,很少用于 PA 感染的治疗。

3.2.4 单环酰胺类 2013 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示氨曲南对 PA 敏感性只有 52.1%^[3],对青霉素及头孢菌素过敏者及产金属酶革兰阴性菌感染者可慎用,一般应联合其他抗 PA 药物。

3.2.5 抗假单胞菌喹诺酮类 此类药物中环丙沙星和左氧氟沙星都具有抗假单胞菌活性,但环丙沙星的抗菌活性更强,其最低抑菌浓度(MIC)为 0.5 mg/mL,低于左氧氟沙星(1.0 mg/mL);左氧氟沙星的抗菌活性与环丙沙星相仿,其口服吸收率高,肺组织浓度高,但左氧氟沙星通常不用于肺外感染。2013 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示环丙沙星和左氧氟沙星对 PA 敏感性分别为 77.3%和 76.9%^[3]。此类药物为浓度依赖性抗菌药物,主张 1 次/d 给药,如左氧氟沙星 0.5~0.75 g/d,静脉滴注。环丙沙星由于半衰期较短,依然采用分次给药,轻至中度感染,400 mg 静脉滴注,每 12 h 给药 1 次;重症感染,400 mg 静脉滴注,每 8 h 给药 1 次。

3.2.6 氨基糖苷类 氨基糖苷类抗菌药物常用的有阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素,应用于临床的还有异帕米星、奈替米星、依替米星,其中以阿米卡星的活性最强。2013 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示,阿米卡星和庆大霉素对 PA 的敏感性分别为 86.3%和 76.8%^[3]。此类药物通常不单独应用于肺部感染。根据 PK/PD 理论,此类药物为浓度依赖性,主张将过去常用的 2 次/d 给药方法改为 2 次剂量集中 1 次/d 使用,但国内外的剂量之间有差别。通常推荐剂量阿米卡星为 15 mg/(kg·d),静脉滴注,1 次/d;妥布霉素和庆大霉素为 7 mg/(kg·d),静脉滴注,1 次/d;我国常用的还有异帕米星、奈替米星和依替米星。阿米卡星欧洲推荐的剂量为 15~20 mg/(kg·d),美国胸科协会(ATS)推荐的剂量为 20 mg/(kg·d),高于我国的推荐剂量,这值得引起我国临床医师的注意,一方面提示,我国在临床实践中可能存在治疗剂量不足的情况;另一方面,欧美推荐的剂量是否适合我国的具体国情,尚需要我们自己的高等级循证医学证据来支持。为减少不良反应发生,此类药物建议疗程通常不超过 1 周。

3.2.7 多黏菌素 2011 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示,多黏菌素 E 对 PA 敏感性为 96.2%^[4]。2013 年 CHINET 细菌耐药性监测结果显示多黏菌素 B 对 PA 敏感性为 99.3%^[3]。此类药物肾毒性明显,剂量选择必须根据肌酐清除率调整。临床上主要应用的是多黏菌素 E,国际上推荐的常用剂量为 2.5~5.0 mg/(kg·d)(200~400)×10⁴ U/d(100×10⁴ U 相当于多黏菌素 E 甲磺酸盐 80 mg),分 2~4 次静脉滴注。该类药物存在明显异质性耐药,常需联合应用其他抗菌药物,可与抗假单胞菌碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类、其他抗假单胞菌 β 内酰胺类联合使用。在 1 项提示人工通气相关肺炎(VAP)对照研究中,静脉注射多黏菌素的临床有效率达 75%,与对照组亚胺培南 72%的有效率相似^[5]。体外和动物实验表明,多黏菌素联合利福平或亚胺培南可用于治疗 PA 感染,但是临床中如果多黏菌素联合亚胺培南应用超过 13 d,可能分离出多重耐药 PA(MDR-PA)并对目前所有抗菌药物耐药(包括多黏菌素)^[6]。该类药物的肾毒性及神经系统不良反应发生率高,对于老年人、肾功能下降等患者特别需要注意肾功能的监测。国内该类药物的临床应用经验少。

3.3 联合治疗 体外抗菌研究显示联合治疗存在不同程度的协同作用,如碳青霉烯类(亚胺培南)联合阿米卡星或异帕米星

体外抗 MDR-PA 4.0%呈现协同作用,46.0%呈现部分协同作用^[7]。临床研究也证实多药联合治疗可降低 PA 肺部感染病死率。包含 5 个临床研究的 meta 分析显示,比较单药与多药联合治疗 PA 感染的疗效,联合用药组病死率都要低于单药治疗组 10%~20%^[8]。β-内酰胺类抗菌药物与氨基糖苷类或氟喹诺酮类抗菌药物体外联合后均可提高对 PA 的敏感性,但氨基糖苷类的增效作用略强于喹诺酮类。所以铜绿假单胞菌肺炎治疗的国内外指南均推荐联合用药,包括:抗假单胞菌 β 内酰胺类+氨基糖苷类;或抗假单胞菌 β 内酰胺类+抗假单胞菌喹诺酮类;或抗假单胞菌喹诺酮类+氨基糖苷类;或者还有双 β 内酰胺类治疗,如哌拉西林/他唑巴坦+氨曲南。而对碳青霉烯类耐药尤其是 PDR-PA 肺部感染,推荐上述联合的基础上再加多黏菌素的治疗。

3.4 PK/PD 理论的应用 应用抗假单胞菌的碳青霉烯类抗菌药物特别是美罗培南和多尼培南也需要缓慢持续静脉滴注 1~4 h,目标就是保证给药间隔时的血药浓度仍然维持在 MIC 以上。多尼培南是在体外抗 PA 活性最强的碳青霉烯类,在 1 项前瞻性随机试验中,针对 531 例 VAP 患者的治疗,多尼培南的临床缓解率和 PA 清除率在数字上高于亚胺培南,但差异无统计学意义($P>0.05$)^[9]。多黏菌素表现出浓度依赖性的抗菌活性,在体外实验中以浓度-时间曲线下面积为最佳抗菌活性指标。但是多黏菌素几乎没有抗菌药物后效应,一旦血药浓度低于 MIC 2~6 h 后,PA 会迅速生长。异质性耐药的结果导致耐药菌株取代原有的敏感菌株。因此,从药效学角度尽可能的抑制耐药菌,多黏菌素每 6~8 h 给药 1 次最为理想^[10]。

3.5 疗程 对于 PA 感染的诊断不确定或者临床症状在 3 d 内稳定,推荐 8 d 疗程。如果 PA 为 MDR 或 PDR,或者重症医院获得性肺炎(HAP),则推荐 10~14 d 疗程。

3.6 相关文献报道 研究显示,大环内酯类药物克拉霉素与氟喹诺酮类药物加替沙星联用可有效清除 PA 生物膜感染^[11]。具有抗菌作用的中药双黄连溶液与加替沙星联用对 PA 生物膜有明显抑制作用,而且两药有明显的协同作用^[12]。

4 耐药机制

一般认为 MDR 是指细菌对于常见抗菌药物(包括头孢菌素类、碳青霉烯类、β-内酰胺酶抑制剂复方制剂、氟喹诺酮类和氨基糖苷类)中的 3 类及 3 类以上的药物耐药,XDR 是指细菌仅对 1~2 种抗菌药物敏感(通常指多黏菌素和替加环素),而 PDR 则是指对目前所有的抗菌药物都耐药的菌株。

PA 是需氧的非发酵糖类的革兰阴性杆菌,生存能力与抵抗力极强,不需要特殊营养,在常温下生长良好,且在干燥物体表面可存活数十天,易发生体内腔道的定植。住院患者,尤其是老年患者中的定植率达 75%,常发生持续感染,久治不愈。人体定植是引起肺囊性纤维化和弥漫性泛支气管炎的最重要的病原菌,PA 的耐药机制复杂,主要与以下因素有关:(1)细菌产生抗菌活性酶,如金属 β 内酰胺酶、氨基糖苷钝化酶;(2)细菌改变药物作用的靶位,如青霉素结合蛋白(PBPS),使 DNA 旋转酶结构发生改变,从而逃避抗菌药物的抗菌作用;(3)外膜通透性降低;(4)生物膜形成;(5)主动泵出系统等,其中主动泵出系统在 PA 多耐药机制中起着主导作用^[13]。

5 讨论

PA 存在于潮湿的环境中,健康人的皮肤、呼吸道和肠道等都定植有该菌。PA 具有多种天然和获得性耐药机制,耐药性强,耐药机制复杂,且具有极强的环境适应能力,对临床常用

抗菌药物显示出不同的耐药性^[14],是医院感染常见的条件致病菌^[15]。医疗机构要高度重视 PA 的耐药性监测,严格执行消毒制度,认真执行无菌操作,加强抗菌药物的管理和控制,以细菌培养为前提,微生物抗菌药物敏感性试验结果为依据,合理选用抗菌药物,强化医院感染控制措施,防止多重耐药菌株的产生和播散。

参考文献

[1] 王强,蒋捍东,柴杰.生物膜铜绿假单胞菌产 β -内酰胺酶的实验研究[J].中华医院感染学杂志,2007,17(10):1204-1207.

[2] 陈灏珠,林果为,王吉耀.实用内科学[M].14 版.北京:人民卫生出版社,2013:569-570.

[3] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2014,14(5):365-374.

[4] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2011 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2012,12(5):321-329.

[5] Bergen PJ, Li J, Nation RL, et al. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance; studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(3): 636-642.

[6] Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia; a matched case-control study[J]. Intensive Care Med, 2007, 33(7): 1162-1167.

[7] Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A

meta-analysis[J]. JAMA, 1996, 275(2): 134-141.

[8] El Solh AA, Akinnusi ME, Wiener-Kronish JP, et al. Persistent infection with *Pseudomonas aeruginosa* in ventilator-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(5): 513-519.

[9] Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis [J]. Lancet Infect Dis, 2004, 4(8): 519-527.

[10] Castanheira M, Jones RN, Livermore DM. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2009, 63(4): 426-433.

[11] 魏广兴. 克拉霉素联合加替沙星治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作期铜绿假单胞菌感染[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(7): 735-736.

[12] 方颖, 王彦, 于景云, 等. 双黄连溶液与加替沙星联用对铜绿假单胞菌生物被膜的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2008, 29(6): 543-544.

[13] 何林, 张立军, 李勇, 等. 铜绿假单胞菌对 22 种抗生素耐药性的差异[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(11): 56-58.

[14] 陈日炳, 胡琴. 深圳东部地区临床常见病原菌分布及铜绿假单胞菌的耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11): 1276-1277.

[15] 张玮博, 倪语星. 铜绿假单胞菌耐碳青霉烯类抗菌药机制[J]. 微生物与感染, 2008, 3(2): 107-110.

(收稿日期:2016-01-10 修回日期:2016-03-23)

• 综 述 •

EGFR/PI3K/AKT 信号通路在肺癌中的研究进展

王 娜¹综述, 栾材富²审校

(1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院, 山东烟台 264000)

关键词:表皮生长因子受体; 磷脂酰肌醇-3 激酶; AKT; 肺癌; 靶向治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.034

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1984-04

肺癌是临床最常见的恶性肿瘤之一,为我国城市肿瘤相关死亡的主要病因,近年来肺癌的发病率和病死率增长迅速,严重危害人类健康和生命。在我国,每年大约有 30 万人被诊断患有肺癌,超过 25 万人因该病死亡^[1]。肺癌从组织学上分为小细胞型肺癌和非小细胞型肺癌(NSCLC),其中 NSCLC 占 85%左右,包括鳞癌、腺癌、大细胞性肺癌^[2]。NSCLC 的传统治疗包括放疗、化疗和手术,但是超过 75%的晚期肺癌患者不适合手术^[3]。近年来肿瘤的靶向治疗迅速发展,为 NSCLC 的治疗提供了机遇。研究发现,EGFR/PI3K/AKT 信号通路的过度激活将促进肺癌细胞增殖、侵袭及转移并抑制细胞凋亡^[4]。

1 EGFR/PI3K/AKT 信号转导通路概述

表皮生长因子受体(EGFR)也被称为 ERBB1 和 HER1,是

一种跨膜酪氨酸激酶受体(RTK),相对分子质量为 170×10^3 ,广泛分布在造血组织细胞、体壁内胚层细胞及成熟骨骼肌细胞外的人体细胞中。EGFR 是参与细胞信号通路的重要成分,由胞外区、跨膜区和胞内区三部分组成,其中胞外区主要与配体结合,而胞内区含有 ATP 结合区和酪氨酸激酶区。EGFR 与配体在胞外区结合后形成二聚体并使胞内区磷酸化,进而激活下游一系列信号通路。EGFR 在正常的胚胎发育、组织损伤修复中发挥着重要作用,它与表皮生长因子和转化生长因子- α 等共同调节人体细胞的增殖、分化、存活和转移等^[5]。研究表明,EGFR 高表达可促进肿瘤细胞增殖、抑制细胞凋亡,并使血管形成加速、细胞黏附性增强,导致肿瘤发生、侵袭和转移^[6]。

磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)是脂类激酶家族中一员,在细胞增殖、存活等细胞功能方面具有重要的作用^[7]。PI3Ks 根据