基于白介素 -6 和降钙素原的头孢哌酮 - 舒巴坦钠联合高剂量替加环素对复杂性尿路感染疗效及安全性分析

张 璐[1]，刘淑正[2]，张 蕊[2]，杨立娜[3]，李卓隽[1]
（1. 唐山职业技术学院附属医院急诊科，河北唐山 063000；2. 唐山市第二医院护理部，河北唐山 063015；
3. 唐山市人民医院院感科，河北唐山 063000）

摘要：目的 分析头孢哌酮 - 舒巴坦钠联合高剂量替加环素治疗复杂性尿路感染患者白介素（interleukin，IL）-6、降钙素原（procalcitonin，PCT）等指标及安全性。**方法** 选取唐山职业技术学院附属医院 2020 年 8 月至 2023 年 12 月收治的 156 例耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌（carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*，CRAB）致复杂性尿路感染患者作为回顾性研究对象。按替加环素给药剂量分为高剂量组及常规剂量组，各 78 例。高剂量组替加环素起始剂量 200 mg，维持剂量 100 mg，一日 2 次；常规剂量组替加环素起始剂量 100 mg，维持剂量 50 mg，一日 2 次。统计分析两组临床疗效、临床指标转阴时间、实验室指标［IL-6、IL-8、超敏 C- 反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP）及 PCT］、尿培养转阴率、不良反应发生率、氧化应激指标［去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）及血管紧张素（angiotensin，Ang）Ⅱ］水平及治疗满意度。**结果** 高剂量组临床总有效率显著高于常规剂量组（$P < 0.05$）。高剂量组临床症状消失时间、尿检白细胞转阴时间及退热时间均显著短于常规剂量组（$P < 0.05$）。高剂量组治疗后 IL-6、IL-8、hs-CRP 及 PCT 水平显著低于常规剂量组（$P < 0.05$）。高剂量组尿培养转阴率高于常规剂量组（23.36% *vs* 12.82%，$\chi^2 = 3.431$，$P = 0.009$）。高剂量组不良反应总发生率高于常规剂量组（$P > 0.05$），总治疗满意度明显高于对照组患者（96.15% *vs* 82.05%，$P < 0.05$）。高剂量组治疗后 NE、GSH-Px 及 Ang Ⅱ水平显著优于常规剂量组（$P < 0.05$）。**结论** 高剂量替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠对 CRAB 致复杂性尿路感染疗效显著，不良反应不显著高于常规剂量方案，兼顾安全性与有效性。

关键词：复杂性尿路感染；耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌；替加环素；头孢哌酮 - 舒巴坦钠；安全性
中图分类号：R978.1；R691.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)10-1046-007
引用：张璐, 刘淑正, 张蕊, 等. 基于白介素-6和降钙素原的头孢哌酮-舒巴坦钠联合高剂量替加环素对复杂性尿路感染疗效及安全性分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(10): 1046-1052. DOI：10.13683/j.wph.2024.10.008

Efficacy and safety analysis of cefoperazone-sulbactam sodium combined with high-dose tigecycline in the treatment of complicated urinary tract infections based on interleukin-6 and procalcitonin indexes

ZHANG Lu[1], LIU Shuzheng[2], ZHANG Rui[2], YANG Li'na[3], LI Zhuojun[1]
(*1. Department of Emergency, the Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College, Tangshan 063000, Hebei Province, China; 2. Department of Nursing, Tangshan Second Hospital, Tangshan 063015, Hebei Province, China; 3. Department of Hospital Infection-Control, Tangshan 063000, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the efficacy and safety of cefoperazone sulbactam sodium combined with high-dose tigecycline in the treatment of interleukin(IL)-6, procalcitonin(PCT) and other indicators in patients with complicated urinary tract infection. ***Methods*** A total of 156 patients with complicated urinary tract infection caused by carbapenem-

收稿日期：2024-03-26
作者简介：张璐，研究方向：重症监护室多耐药性院内感染的危险因素研究。
基金项目：河北省卫生部医药卫生科技项目(13010520181271)

resistant *Acinetobacter baumannii*（CRAB）admitted to the Affiliated Hospital of Tangshan Vocational and Technical College from August 2020 to December 2023 were selected as retrospective study objects. The patients were divided into the high dose group and the routine dose group according to the dose of tigecycline, with 78 cases in each group. The initial dose of tigecycline in the high dose group was 200 mg, and the maintenance dose was 100 mg, twice a day. The initial dose of tigecycline in the routine dose group was 100 mg, and the maintenance dose was 50 mg, twice a day. The clinical efficacy, clinical indexes negative time, the laboratory indexe［IL-6, IL-8, hypersensitive C-reactive protein（hs-CRP）and PCT］, the negative rate of urine culture, the incidence of adverse reactions and the oxidative stress indexes［noradrenaline（NE）, glutathione peroxidase（GSH-PX）, angiotensinogen Ⅱ（Ang Ⅱ）］and treatment satisfaction were analyzed between the two groups. ***Results*** The total clinical effective rate of the high-dose group was significantly higher than that of the routine dose group（$P<0.05$）. The time of clinical symptoms disappearing, the time of urine white blood cell turning negative, and the time of fever reduction in the high-dose group were significantly shorter than those in the routine dose group（$P<0.05$）. The levels of IL-6, IL-8, hs CRP, and PCT in the high-dose group were significantly lower than those in the routine dose group after treatment（$P<0.05$）. The negative conversion rate of urine culture in the high-dose group was higher than that in the routine dose group（23.36% *vs* 12.82%, $\chi^2=3.431$, $P=0.009$）. The total incidence of adverse reactions in the high-dose group was higher than that in the routine dose group（$P>0.05$）, and the overall treatment satisfaction rate in the high-dose group was higher than that in the routine dose group（96.15% *vs* 82.05%, $P<0.05$）. The levels of NE, GSH-Px, and Ang Ⅱ in the high-dose group were significantly higher than those in the routine dose group after treatment（$P<0.05$）. ***Conclusions*** High-dose tigecycline combined with cefoperazone-sulbactam sodium has significant efficacy in the treatment of CRAB induced complicated urinary tract infection, and the adverse reactions are not significantly higher than that of the routine dose regimen, and is safe and effective.

Key words: complex urinary tract infection; carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; tigacycline; cefoperazone-sulbactam sodium; security

复杂性尿路感染指的是尿路感染同时伴获得性感染或治疗失败后所引发的泌尿系统结构功能异常、肾功能不全等其他潜在疾病的合并症[1—2]。复杂性尿路感染极易引发尿脓毒血症、全身性炎症，危及患者生命安全[3—5]。鲍曼不动杆菌（*Acinetobacter baumannii*，AB）广泛存在于空气、体表、呼吸道甚至胸腔中，是医院感染的常见致病菌之一，但由其引发的尿路感染并不多见。碳青霉烯类药物是治疗 AB 感染的主要抗菌药物。随着抗菌药物滥用及 AB 耐药性的不断增强，耐碳青霉烯类 AB（carbapenem-resistant AB，CRAB）已成为全球抗感染领域的重大挑战，由 CRAB 所致复杂性尿路感染的发病率也随之升高[6]。替加环素对 CRAB 较其他抗菌药物具有难以企及的优越性，其联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠及多黏菌素等的用药方案已被推荐应用于相关疾病的治疗[7—8]。替加环素主要通过胆道排泄，仅 1/3 通过尿液排泄，故尿路感染并未被列为替加环素适应证。替加环素治疗 CRAB 致复杂性尿路感染的安全性和有效性尚待验证。为此，笔者回顾性分析相关临床资料，以探讨高剂量及常规剂量替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠治疗 CRAB 致复杂性尿路感染的临床效果及安全性，具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

使用 G*Power 对样本量进行估算，以临床总有效率为主要观察指标，希望在两组间发现临床总有效率具有至少 10% 的差别，根据课题组前期预调查结果，常规剂量组临床总有效率为 74.28%。根据公式 $n=(Z_{1-\alpha/2}+Z_{1-\beta})^2\times[P_1(1-P_1)+P_2(1-$

$P_2)]/(P_1-P_2)^2$ 计算样本量，设置Ⅰ类错误概率 $\alpha=0.05$，把握度 $1-\beta=80\%$，$Z_\alpha=1.96$，n 为总样本量数，P 为治疗有效率（根据期望有效率和临床基线有效率计算 P_1 取 0.75，P_2 取 0.6）。考虑到 10% 的失访率，至少需要 156 例患者。

根据计算出的样本量，选取唐山职业技术学院附属医院 2020 年 8 月至 2023 年 12 月收治的 156 例 CRAB 致复杂性尿路感染患者作为回顾性研究对象。本研究经医院医学伦理委员会审核批准（2023024）。

纳入标准：①符合欧洲泌尿学协会（European Association of Urology，EAU）2017 年发布的泌尿系统感染指南中的诊断标准[9]，并经影像学检查及实验室检查确诊。②年龄＞ 20 岁。③尿液多次检出 CRAB。④临床资料完整。

排除标准：①合并心、脑、肝、肺等重要器官功能障碍者。②合并严重全身性感染者。③合并自身免疫系统疾病者。④合并恶性肿瘤者。⑤合并精神疾病或沟通障碍者。⑥妊娠期或哺乳期女性。

1.2 方法

治疗开始前，所有患者均进行尿液培养和药敏试验。病原学检测结果显示，所有患者尿液样本中均分离出 CRAB。药敏试验结果显示，所有 CRAB 菌株对多种常规抗菌药物（如青霉素、头孢菌素、氟喹诺酮类）均表现出耐药性，但对替加环素和头孢哌酮 - 舒巴坦钠联合用药具有敏感性。具体药敏结果显示，替加环素的最低抑菌浓度≤ 2 mg/L，表明对该药敏感；头孢哌酮 - 舒巴坦钠的最低抑菌浓度≤ 8 mg/L，表明对其敏感。药敏试验用于确定这些菌株对替加环素和头孢哌酮 - 舒巴坦钠的敏感性，确保所用抗菌药物组合有效。

依据替加环素给药剂量将所纳入患者分为高剂量组及常规剂量组，每组 78 例。两组均给予替加环素（50 mg，浙江海正药业股份有限公司）联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠（2 g，浙江永宁药业股份有限公司）治疗。两组头孢哌酮 - 舒巴坦钠给药方案均为一日 3 次，每次 2 g，静脉滴注。高剂量组替加环素给药方案：一日 2 次，起始剂量为 200 mg，D2 改为 100 mg，静脉滴注。常规剂量组替加环素给药方案：一日 2 次，起始剂量为 100 mg，D2 改为 50 mg，静脉滴注。治疗周期为 1 周。

1.3 主要观察指标

以临床总有效率为主要观察指标，具体判定标准如下[10]。痊愈：临床症状、体征恢复正常，尿培养阴性；显效：临床症状、体征明显改善，尿培养 CRAB 菌株减少≥ 80%；有效：临床症状、体征明显好转，尿培养 CRAB 菌株减少 45% ～＜ 80%；无效：临床症状、体征无明显改善，尿培养 CRAB 菌株减少≤ 45% 或新发 CRAB 菌株≥ 5%。临床总有效率＝（痊愈例数＋显效例数＋有效例数）/ 总例数 ×100%。

1.4 次要观察指标

1.4.1 症状改善情况

统计患者临床症状（尿急、尿频及尿痛等）消失时间、尿检白细胞转阴时间及退热时间。于治疗前后采集中段尿进行细菌培养，统计尿培养转阴率。

1.4.2 实验室检查指标

于治疗前后采集空腹静脉血 5 ml，离心后取上清液待检。采用全自动生化分析仪检测白介素（interleukin，IL）-6、IL-8、超敏 C- 反应蛋白（hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP）及降钙素原（procalcitonin，PCT）水平。采用酶联免疫吸附试验法检测氧化应激指标，包括血清去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）及血管紧张素（angiotensin，Ang）Ⅱ水平。

1.4.3 安全性指标

观察治疗期间不良反应发生情况，包括恶心呕吐、皮疹、腹痛、腹泻及头晕等。参照相关文献[11]进行严重程度分级，具体标准如下。轻度：包括轻微胃肠道反应（如恶心、呕吐、腹泻）及皮疹等，

不需特殊处理或仅需对症处理即可缓解；中度：包括较严重的胃肠道反应、转氨酶升高等，需暂停或调整药物剂量，必要时进行对症治疗；重度：包括严重过敏反应（如过敏性休克）、严重的肝功能损害及血液系统异常（如严重的白细胞减少、血小板减少）等，需立即停药并进行紧急处理。

1.4.4 治疗满意度

观察两组患者治疗满意度，问卷调查形式，分为非常满意、满意、一般及不满意 4 级，治疗满意度＝（非常满意例数＋满意例数）/ 总例数 ×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。经检验所有计量资料均符合正态分布，以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；计数资料以 n(%) 表示，采用 χ^2 检验，均为双侧检验，临床疗效中等级资料建议采用 Mann-Whitney U 检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者年龄、病程、性别、病症程度、既往尿路感染治疗史及感染部位等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具体可比性，详见表 1。

2.2 临床疗效

高剂量组临床总有效率高于常规剂量组，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

表 2 两组临床疗效比较［n(%)］

Table 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups［n(%)］

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
高剂量组（n=78）	53(67.95)	15(19.23)	6(7.69)	4(5.13)	74(94.87)
常规剂量组（n=78）	18(23.08)	23(29.49)	17(21.79)	20(25.64)	58(74.36)
χ^2值			24.213		
P值			＜0.001		

2.3 症状改善情况

高剂量组临床症状消失时间、尿检白细胞转阴时间及退热时间短于常规剂量组，尿培养转阴率高于常规剂量组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 3。

2.4 感染相关指标

治疗前，两组 IL-6、IL-8、hs-CRP 及 PCT 水平经比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	年龄/岁	病程/年	性别/n(%)		病症程度/n(%)			既往治疗史/n(%)	感染部位/n(%)	
			男	女	急性	亚急性	慢性		膀胱	尿道
高剂量组（n=78）	47.44±9.58	0.51±0.13	31(39.74)	47(60.26)	35(44.87)	28(35.90)	15(19.23)	54(69.23)	37(47.43)	41(52.57)
常规剂量组（n=78）	46.35±8.50	0.56±0.14	32(41.03)	46(58.97)	36(46.15)	27(34.61)	15(19.24)	53(67.95)	40(51.28)	38(48.72)
χ^2值	0.632	0.712	0.223			0.141		0.492	0.512	
P值	0.427	0.397	0.637			0.984		0.597	0.614	

表 3 两组症状改善情况比较

Table 3 Comparison of symptom improvement between the two groups

组别	临床症状消失时间/d	尿检白细胞转阴时间/ d	退热时间/ d	尿培养转阴率/n(%)
高剂量组（n=78）	2.35±0.52	3.50±0.73	1.72±0.42	19(23.36)
常规剂量组（n=78）	3.68±0.71	4.79±0.75	2.55±0.60	10(12.82)
t/χ^2值	13.347	10.886	10.009	3.431
P值	＜0.001	＜0.001	＜0.001	0.009

两组 IL-6、IL-8、hs-CRP 及 PCT 水平均较治疗前降低，且高剂量组低于常规剂量组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 4。

表 4 两组 IL-6、IL-8、hs-CRP 及 PCT 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of the levels of IL-6, IL-8, hs-CRP and PCT between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		高剂量组（n=78）	常规剂量组（n=78）	t值	P值
IL-6/ng·L^{-1}	治疗前	89.11±9.12	88.72±8.88	0.271	0.172
	治疗后	40.90±6.75	48.10±6.73	6.671	0.001
	t值	11.221	13.134	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
IL-8/ng·L^{-1}	治疗前	166.38±40.22	167.04±40.76	0.102	0.179
	治疗后	100.95±19.25	112.24±23.33	3.297	0.027
	t值	8.293	11.293	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
hs-CRP/g·L^{-1}	治疗前	6.82±0.76	6.78±0.80	0.320	0.151
	治疗后	3.09±0.18	3.58±0.26	13.685	<0.001
	t值	5.915	8.874	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–
PCT/ng·L^{-1}	治疗前	316.11±25.45	319.29±25.51	0.779	0.114
	治疗后	41.44±5.31	50.18±6.02	9.528	<0.001
	t值	12.390	9.441	–	–
	P值	<0.001	<0.001	–	–

2.5 氧化应激指标

治疗前，两组血清 NE、GSH-Px 及 Ang Ⅱ水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，两组血清 NE、Ang Ⅱ水平均较治疗前升高，且高剂量组高于常规剂量组，GSH-Px 水平均较治疗前降低，且高剂量组低于常规剂量组，差异均有统计学意义（$P < 0.05$），见表 5。

2.6 不良反应

高剂量组不良反应总发生率为 14.10%（11/78），包括恶心呕吐 3 例，皮疹 2 例，腹痛 2 例，腹泻 2 例，头晕 2 例；常规剂量组不良反应总发生率为 10.26%（8/78），包括恶心呕吐 3 例，皮疹 1 例，腹泻 2 例，头晕 2 例。两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2 = 1.907$，$P = 0.753$）。

表 5 两组 NE、GSH-Px 及 Ang Ⅱ水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of the levels of NE, GSH-Px and Ang Ⅱ between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

指标		高剂量组（n=78）	常规剂量组（n=78）	t值	P值
NE/ng·ml^{-1}	治疗前	48.85±2.42	48.22±2.18	1.708	0.094
	治疗后	68.14±2.06	50.18±1.99	55.380	0.029
	t值	5.123	7.043	–	–
	P值	0.004	0.001	–	–
GSH-Px/U·L^{-1}	治疗前	56.13±3.58	57.13±2.98	1.896	0.095
	治疗后	31.52±4.42	52.11±4.25	19.656	0.028
	t值	4.382	13.056	–	–
	P值	0.012	<0.001	–	–
Ang Ⅱ/mmol·L^{-1}	治疗前	115.32±9.15	115.21±9.53	0.074	0.832
	治疗后	185.45±9.43	122.08±9.24	22.392	0.033
	t值	10.283	11.947	–	–
	P值	0.000	<0.001	–	–

2.7 治疗满意度情况

高剂量组患者总体满意度为 96.15%（75/78），高于常规剂量组的 82.05%（64/78），差异有统计学意义（$\chi^2 = 7.988$，$P = 0.034$）。

3 讨论

正常人皮肤、结膜、呼吸道、胃肠道及泌尿生殖系统均广泛定植有 AB，作为条件致病菌，其很难被准确检出是感染或定植，故尿路感染患者尿液中即便检出 AB 也难以确定其为致病菌。AB 耐药机制较为复杂，主要为药物外排泵作用、靶位或细胞功能改变及抗菌药物灭活酶产生等原因致使抗菌药物难以进入细菌内部或抑制抗菌药物作用，从而大大降低抗菌药物的敏感性[12—14]。多项研究证实，CRAB 主要因为 AB 感染后机体产生的碳青霉烯酶致 AB 菌体外膜的通透性下降而致抗菌药物作为靶位改变，致使抗菌药物与药物作用靶位点的亲和力下降所致[15—17]。对泛 AB 耐药，EAU 推荐治疗方案为舒巴坦及其合剂＋替加环素 / 多西环素 / 碳青霉烯类药物（如美罗培南、亚胺培南、比阿培南、帕尼培南等）、替加环素＋舒巴坦合剂 / 碳青霉烯

类药物 / 多黏菌素以及多黏菌素＋碳青霉烯类药物 / 替加环素 3 种方案 [9]。对 CRAB 致复杂性尿路感染，碳青霉烯类药物显然不适用，加之复杂性尿路感染常伴尿路上皮损伤、肾功能不全或移植肾等情况，考虑肾毒性必须放弃多黏菌素，故用药方案受到极大限制。因此，临床一直在寻找安全、有效、合理的 CRAB 致复杂性尿路感染治疗方案。中国细菌耐药监测网数据显示，AB 对替加环素耐药率仅为 2.3%，被广泛用于治疗 CRAB 肺炎 [18]。尽管替加环素未明确被列入尿路感染治疗方案中，但考虑到其对 CRAB 具有优越的敏感性，临床已将其用于治疗 CRAB 致复杂性尿路感染。所需者在于替加环素剂量选择、不良反应预防等相关经验总结。

本研究对采用高剂量与常规剂量替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠治疗的 156 例 CRAB 致复杂性尿路感染患者的临床资料进行回顾性分析。结果显示，高剂量组临床总有效率显著高于常规剂量组（$P < 0.05$）；高剂量组临床症状消失时间、尿检白细胞转阴时间及退热时间均显著短于常规剂量组（$P < 0.05$）；高剂量组尿培养转阴率高于常规剂量组（$P = 0.009$）；两组治疗后 IL-6、IL-8、hs-CRP 及 PCT 水平均明显降低，且高剂量组低于常规剂量组（$P < 0.05$）。此外，高剂量组总治疗满意度高于常规剂量组（$P < 0.05$）。这充分说明高剂量替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠治疗 CRAB 致复杂性尿路感染的有效性优于常规剂量。这从 Adjei 等 [19] 的研究中得到佐证。作为一种新型甘氨酰环素类抗菌药物，替加环素可与细菌核糖体 30S 亚单位结合，阻止氨酰化转运 RNA 分子进入核糖体 A 位，从而抑制蛋白质合成，同时延长肽链合并氨基酸残基的时间，以达到抑菌、抗炎的效果 [20]。作为第 3 代头孢菌素，头孢哌酮可结合细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白，氨酰化转肽酶，影响细菌细胞壁上的黏肽成分发生交叉连结，抑制细胞壁合成，继而抑制细胞分裂，致使细菌溶解死亡。舒巴坦是一种 β- 内酰胺酶抑制剂，可有效抑制细菌内 β- 内酰胺酶的活性。头孢哌酮 - 舒巴坦钠进入人体后，通过显著增加细菌细胞膜的通透性，提升细菌内的药物浓度，抑制 AB 有丝分裂或直接杀灭 AB。替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠可在药物作用上相辅相成，有效杀灭 CRAB。常规剂量替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠，因仅 1/3 经尿路排泄，故而药物作用浓度过低，而高剂量替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠可成倍增加替加环素的药物作用浓度，故而临床疗效更为显著。本研究结果还显示，治疗后，两组氧化应激指标 NE、GSH-Px 及 Ang Ⅱ水平均较治疗前显著改善，且高剂量组改善程度优于常规剂量组（$P < 0.05$）。提示高剂量替加环素可有效抑制氧化应激反应的发生，并缩短持续时间。此外，高剂量组不良反应总发生率虽高于常规剂量组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$），可见高剂量替加环素安全性与常规剂量相当。

但本研究也存在一定不足之处，本研究仅为回顾性分析，且为单中心研究、样本量小，故结论尚需进一步前瞻性、大样本、多中心研究加以验证。

4 结论

综上所述，高剂量替加环素联合头孢哌酮 - 舒巴坦钠对 CRAB 致复杂性尿路感染疗效显著，不良反应不显著高于常规剂量方案，兼顾安全性及有效性。

参考文献：

[1] Kim M, Park J, Park W. Genomic and phenotypic analyses of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* NCCP 16007 isolated from a patient with a urinary tract infection[J]. Virulence, 2021, 12(1): 150-164.

[2] Vivo A, Fitzpatrick MA, Suda KJ, *et al*. Epidemiology and outcomes associated with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and carbapenem-resistant pseudomonas aeruginosa: a retrospective cohort study[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2022, 22(1): 491.

[3] Fuchs F, Becerra-Aparicio F, Xanthopoulou K, *et al*. *In*

vitro activity of nitroxoline against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from the urinary tract[J]. J Antimicrob Chemother, 2022, 77(7): 1912-1915.

[4] Bartal C, Rolston KVI, Nesher L. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: colonization, infection and current treatment options[J]. Infect Dis Ther, 2022, 11(2): 683-694.

[5] Krishnan M, Choi J, Jang A, *et al*. Antiseptic 9-meric peptide with potency against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(22): 12520.

[6] Eckardt P, Canavan K, Guran R, *et al*. Containment of a carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex outbreak in a COVID-19 intensive care unit[J]. Am J Infect Control, 2022, 50(5): 477-481.

[7] Rakovitsky N, Lellouche J, David DB, *et al*. Increased capsule thickness and hyper-motility are traits of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ST_3 strains causing fulminant infection[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(9): ofab386.

[8] Risser C, Pottecher J, Launoy A, *et al*. Management of a major carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* outbreak in a french intensive care unit while maintaining its capacity unaltered[J]. Microorganisms, 2022, 10(4): 720.

[9] European Association of Urology. EAU Guidelines on Urological Infections[EB/OL]. [2024-03-20]. https://uroweb.org/guidelines/urological-infections.

[10] Lim SMS, Heffernan AJ, Roberts JA, *et al*. Pharmacodynamic analysis of meropenem and fosfomycin combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumanniiin* patients with normal renal clearance: can it be a treatment option?[J]. Microb Drug Resist, 2021, 27(4): 546-552.

[11] Kanchanasuwan S, Kositpantawong N, Singkhamanan K, *et al*. Outcomes of adjunctive therapy with intravenous cefoperazone-sulbactam for ventilator-associated pneumonia due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1255-1264.

[12] Kirik Y, Demrda K, Otlu B, *et al*. Detection of clonal relationship between carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated in an university hospital[J]. Mediterranean J Infect Microb Antimicrob, 2021, 10(1): 21-27.

[13] Singaravelu DK, Binjawhar DN, Ameen F, *et al*. Lectin-fortified cationic copper sulfide nanoparticles gain dual targeting capabilities to treat carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection[J]. ACS Omega, 2022, 7(48): 43934-43944.

[14] Iovleva A, Mustapha MM, Griffith MP, *et al*. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in U.S. hospitals: diversification of circulating lineages and antimicrobial resistance[J]. mBio, 2022, 13(2): e0275921.

[15] Noshadi S, Khodavandi A. Expression analysis of drug-resistant gene(blaOXA-51) in carbapenemases producing *Acinetobacter baumannii* treated with imipenem/sulbactam combination[J]. J Pharm Sci, 2021, 57: 3091-3124.

[16] Rai S, Kumar A. Bacteriophage therapeutics to confront multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – a global health menace[J]. Environ Microb Rep, 2022, 14(3): 347-364.

[17] Vandresen DF, Lucio LC, Yamada RS, *et al*. Associated factors of *Acinetobacter baumannii* complex in hospitalized patients: a case-control study[J]. J Infect Dev Ctries, 2021, 15(1): 73-80.

[18] CHINET. 26027株碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌对抗菌药的耐药率(CHINET2023)[EB/OL]. [2024-03-20]. https://www.chinets.com/Data/AntibioticDrugFast.

[19] Adjei AY, Vasaikar SD, Apalata T, *et al*. Phylogenetic analysis of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from different sources using multilocus sequence typing scheme[J]. Infect Genet Evol, 2021, 96: 105132.

[20] Yaghoubi S, Zekiy AO, Krutova M. Tigecycline antibacterial activity, clinical effectiveness, and mechanisms and epidemiology of resistance: narrative review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2022, 41(7): 1003-1022.

(编辑：王 佳)