

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research多黏菌素 B 联合西他沙星治疗广泛耐药
铜绿假单胞菌医院获得性肺炎的临床研究Clinical trial of polymyxin B combined with sitafloxacin in the treatment of
extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia刘应超, 乐文卿, 李莞婷,
宋立红, 余浩(武汉市汉口医院 重症医学科, 湖北 武汉
430000)LIU Ying-chao, LE Wen-qing,
LI Wan-ting, SONG Li-hong,
YU Hao(Department of Critical Care Medicine,
Wuhan Hankou Hospital, Wuhan 430000,
Hubei Province, China)基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目
(2023AFD017)作者简介: 刘应超(1982-), 男, 主治医师, 主
要从事重症医学方面的工作和研究

通信作者: 李莞婷, 主治医师

MP: 13469971161

E-mail: 285508236@qq.com

摘要:目的 观察多黏菌素 B 注射液联合西他沙星片治疗广泛耐药铜绿假单胞菌医院获得性肺炎 HAP 的临床效果和安全性。方法 将本院收治的广泛耐药铜绿假单胞菌 HAP 患者纳入为研究对象, 根据治疗方式不同分为对照组和试验组。对照组接受静脉输注多黏菌素 B 治疗, 初始剂量为 $2.0 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 负荷后维持约 $1.25 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每 12 h 1 次; 试验组在上述基础上加用口服西他沙星片, 每次 50 ~ 100 mg, 每日 2 次。2 组患者抗菌治疗疗程原则上为 7 d, 最长不超过 14 d。对比 2 组患者治疗后的临床疗效、细菌清除率、炎症指标、动脉血气及氧合指标、预后及安全性评价。结果 本研究共入组 128 例, 对照组和试验组各 64 例。治疗后, 对照组和试验组的总有效率分别为 76.56% (49 例/64 例) 和 95.31% (61 例/64 例), 在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和试验组的细菌总清除率分别为 73.44% (47 例/64 例) 和 93.75% (60 例/64 例), 血清降钙素原 (PCT) 水平分别为 (1.42 ± 0.31) 和 $(0.81 \pm 0.18) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, C 反应蛋白 (CRP) 水平分别为 (68.14 ± 15.62) 和 $(38.27 \pm 12.46) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 白细胞介素-6 (IL-6) 水平分别为 (61.73 ± 14.85) 和 $(38.92 \pm 11.77) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 动脉血氧分压 (PaO_2) 水平分别为 (75.36 ± 7.15) 和 $(88.57 \pm 6.93) \text{ mmHg}$, 动脉血二氧化碳分压 (PaCO_2) 水平分别为 (45.27 ± 4.86) 和 $(39.68 \pm 4.25) \text{ mmHg}$, 氧合指数 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 分别为 236.48 ± 28.51 和 278.36 ± 31.22 , 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。对照组和试验组 28 天全因死亡率分别为 10.94% (7 例/64 例) 和 4.69% (3 例/64 例), 住院时间分别为 (15.82 ± 4.27) 和 $(14.97 \pm 3.58) \text{ d}$, 2 组比较, 在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。试验组与对照组患者总药物不良反应发生率分别为 18.75% (12 例/64 例) 和 25.00% (16 例/64 例), 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 多黏菌素 B 注射液联合西他沙星片可显著提高广泛耐药铜绿假单胞菌 HAP 患者的细菌清除率, 减轻炎症反应, 改善氧合功能, 且安全性良好, 具有一定临床应用价值。

关键词: 西他沙星片; 多黏菌素 B 注射液; 广泛耐药铜绿假单胞菌; 医院获得性肺炎; 细菌清除率; 临床预后

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.03.009

中图分类号: R563.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)03-0350-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of polymyxin B injection combined with sitafloxacin tablets in the treatment of hospital-acquired pneumonia (HAP) caused by extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Methods** Patients with pandrug-resistant pseudomonas aeruginosa (PDR-PA) pneumonia admitted to our hospital were enrolled. According to treatment regimen, patients were

divided into control group and treatment group. Patients in the control group received polymyxin B injection at an initial dose of $2.0 - 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, followed by a maintenance dose of $1.25 - 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ every 12 h after the loading dose. Patients in the treatment group received additional oral sitafloxacin tablets at 50 – 100 mg twice daily on the basis of the above regimen. The duration of antibacterial treatment for both groups was 7 days in principle, with a maximum of 14 days. Clinical efficacy, bacterial clearance rate, inflammatory markers, arterial blood gas and oxygenation parameters, prognosis, and safety profiles were compared between two groups. **Results** A total of 128 patients were included in this study, with 64 cases in each group. After treatment, the total effective rates in the control group and the treatment group were 76.56% (49 cases/64 cases) and 95.31% (61 cases/64 cases), showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the total bacterial clearance rates in control and treatment groups were 73.44% (47 cases/64 cases) and 93.75% (60 cases/64 cases), respectively; the serum levels of procalcitonin (PCT) were (1.42 ± 0.31) and $(0.81 \pm 0.18) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; C – reactive protein (CRP) were (68.14 ± 15.62) and $(38.27 \pm 12.46) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; and interleukin – 6 (IL – 6) were (61.73 ± 14.85) and $(38.92 \pm 11.77) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) were (75.36 ± 7.15) and $(88.57 \pm 6.93) \text{ mmHg}$, respectively; the arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) were (45.27 ± 4.86) and $(39.68 \pm 4.25) \text{ mmHg}$, respectively; and the oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) were 236.48 ± 28.51 and 278.36 ± 31.22 , respectively. All of these indicators in treatment group showed statistically significant differences compared to control group (all $P < 0.05$). The 28 – day all – cause mortality rates of the control group and the treatment group were 10.94% (7 cases/64 cases) and 4.69% (3 cases/64 cases), respectively; and the length of hospital stay were (15.82 ± 4.27) and $(14.97 \pm 3.58) \text{ d}$, respectively; with no significant differences between the two groups (all $P > 0.05$). The incidences of total adverse drug reactions in the treatment group and the control group were 18.75% (12 cases/64 cases) and 25.00% (16 cases/64 cases), respectively, with no statistically significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Polymyxin B injection combined with sitafloxacin tablets significantly improves bacterial clearance, reduces inflammatory response, and enhances oxygenation in patients with xDR – PA HAP, while maintaining good safety, indicating its potential clinical utility.

Key words: sitafloxacin tablet; polymyxin B injection; extensively drug – resistant *Pseudomonas aeruginosa*; hospital – acquired pneumonia; bacterial clearance; clinical outcome

泛耐药铜绿假单胞菌肺炎是临床治疗的严峻挑战,其多重耐药特性导致抗菌药物选择极为有限,患者死亡率显著增高^[1]。随着碳青霉烯类抗菌药物的广泛使用,泛耐药菌株的流行率持续上升,已成为全球公共卫生的重要威胁。该病的病理过程复杂,涉及细菌生物膜形成、毒力因子分泌及抗菌药物渗透障碍等多种机制^[2]。西他沙星作为新型氟喹诺酮类药物,具有双重抑制脱氧核糖核酸旋转酶和拓扑异构酶Ⅳ的作用,且肺组织浓度高,对部分耐药菌株仍保持活性^[3]。多黏菌素 B 作为治疗泛耐药革兰氏阴性菌感染的关键药物,通过破坏细菌外膜完整性发挥快速杀菌作用^[4]。单用多黏菌素 B 易产生异质性耐药,而西他沙星与其联用可能通过协同作用提升疗效,但目前,关于该联合方案对细菌清除率及患者预后的影响仍需进一步研究。因此,本研究旨在评估多黏菌素 B 联合西他沙星对泛耐药铜绿假单胞菌肺炎患者细菌清除率、临床预后及安全性的影响,为优化治疗策略

提供依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2022 年 1 月至 2025 年 1 月期间以本院收治的泛耐药铜绿假单胞菌肺炎患者纳入为研究对象。本研究经武汉市汉口医院伦理委员会审核批准(伦理批号:HYLL2025041)。

诊断与入选标准 ①符合医院获得性肺炎诊断标准^[5]:入院 $\geq 48 \text{ h}$ 后新出现或进展的肺部感染表现,伴有发热、白细胞异常、脓性呼吸道分泌物及影像学新发或加重的肺实变或浸润影;②经痰培养或支气管肺泡灌洗液培养分离出铜绿假单胞菌,且药敏试验结果符合泛耐药定义:即对所有常规可用于治疗铜绿假单胞菌感染的抗菌药物类别均表现为耐药,包括但不限于碳青霉烯类、抗假单胞菌头孢菌素类、 β – 内酰

胺酶抑制剂复方制剂等;③年龄18~75岁;④急性生理与慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)^[6]评分为15~25分;⑤预计住院时间 ≥ 7 d;⑥所有纳入菌株均完成标准化药敏试验,并依据临床和实验室标准协会(clinical and laboratory standards institute, CLSI)^[7]最新标准进行判读。

排除标准 ①对氟喹诺酮类或多黏菌素类药物过敏者;②妊娠或哺乳期妇女;③合并严重肝肾功能不全者(Child-Pugh C级或 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL} \cdot \text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^{-1}$);④存在免疫缺陷或正在使用免疫抑制剂者;⑤放弃积极治疗者。

2 药品、试剂与仪器

注射用多黏菌素B,规格:50万单位,批号:PB2203012、PB2307045、PB2405089、PB2411036、PB2501003,批准文号:国药准字H31022631,上海上药第一生化药业有限公司生产;西他沙星片,规格:50 mg,批号:TX22061234、STX23102789、STX24020345、STX24090521、STX25010098,批准文号:国药准字H20213601,广东深圳信立泰药业股份有限公司生产。降钙素原(procalcitonin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及白介素-6(interleukin-6, IL-6)检测试剂盒,均由湖北武汉百意欣生物技术有限公司生产。

Cobas e601 电化学发光免疫分析仪,瑞士Roche公司产品;ABL800全自动血气分析仪,丹麦Radiometer公司产品。

3 分组与治疗方法

本研究将患者按治疗方式不同分为对照组和试验组。对照组接受静脉输注多黏菌素B注射液治疗,初始剂量为 $2.0 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 负荷后维持约 $1.25 \sim 1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每12 h 1次,且输注时间宜控制为1 h以降低肾毒性风险。试验组在上述基础上加用口服西他沙星片,西他沙星给药依据药代动力学/药效学原则制定,以游离药物暴露量与最低抑菌浓度比值 ≥ 30 为主要药效学靶值。本研究采用每次50~100 mg、每日2次给药方案,以保证在 $\text{MIC} \leq 1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内达到有效抗菌暴露。2组患者抗菌治疗疗程原则上为7 d,根据感染控制情况及临床综合评估可适当延长,但最长不超过14 d。

4 观察指标与疗效判定

细菌清除率^[8] 于治疗后,采集痰液标本用痰液培养法进行细菌学检测。若连续多次培养结果均未检出原致病菌,判为细菌清除;若检测到新的非原始

菌株而原菌不再出现,判为细菌替代;若原病原菌持续检出,则视为未清除。最终以细菌清除与替代病例数之和占全部可评估病例数的比例计算总清除率。

炎症指标 于治疗前及治疗后7 d,分别采集患者静脉血3 mL,以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心10 min分离血清,样本于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下保存待测。用电化学发光免疫分析法检测血清降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)及白介素-6(IL-6)水平。

动脉血气及氧合指标 于治疗前及治疗后7 d,采集患者桡动脉血2 mL,置于肝素抗凝管中,立即送检并使用全自动血气分析仪进行检测。检测内容包括动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)及氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)。所有样本均在采血后30 min内完成分析。

预后情况 比较2组患者28 d全因死亡率以及住院时间。

临床疗效评价^[5] 显效:症状基本消失,体温正常 $\geq 48 \text{ h}$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 上升 $\geq 50 \text{ mmHg}$ 或 $\geq 25\%$,PCT下降 $\geq 80\%$ 或CRP下降 $\geq 50\%$,影像吸收 $\geq 50\%$,病原转阴;有效:症状明显改善, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 上升 $\geq 20 \text{ mmHg}$ 或 $\geq 10\% \sim 25\%$,PCT下降30%~80%或CRP下降30%~50%,影像吸收20%~50%,细菌负荷下降;无效:症状及指标无改善或恶化。治疗有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

安全性评价 观察并比较2组患者出现肾毒性、神经毒性、肝功能异常及胃肠道反应等药物不良反应的发生情况。

5 统计学处理

用SPSS 27.0统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共入组128例患者,其中对照组和试验组各64例。2组患者的性别、年龄、体质量指一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表1。

2 2组患者临床疗效的比较

治疗后,试验组的总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表2。

3 2组患者病原学特征的比较

2组菌株在西他沙星敏感性分布方面在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

4 2组患者细菌清除率的比较

治疗后,试验组的总清除率显著高于对照组 ($P < 0.05$),见表4。

5 2组患者炎症指标的比较

治疗后,两组患者的血清 PCT、CRP、IL-6 水平均低于治疗前,且试验组的血清 PCT、CRP、IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.05$),见表5。

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general information in two groups

Item	Control ($n = 64$)	Treatment ($n = 64$)
Sex (male/female)	36/28	34/30
Age (year)	64.28 $\pm$ 8.73	63.75 $\pm$ 9.12
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.17 $\pm$ 3.06	22.94 $\pm$ 2.87
Systolic blood pressure (mmHg)	128.74 $\pm$ 13.62	127.91 $\pm$ 12.95
Diastolic blood pressure (mmHg)	78.56 $\pm$ 9.14	77.93 $\pm$ 8.67
Heart rate (beats/min)	86.17 $\pm$ 10.25	85.63 $\pm$ 9.84
Comorbidities ($n, \%$)		
Hypertension	21 (32.8)	23 (35.9)
Diabetes mellitus	18 (28.1)	17 (26.6)
Chronic obstructive pulmonary disease ($n, \%$)	19 (29.7)	22 (34.4)
Smoking history ($n, \%$)	20 (31.3)	18 (28.1)

表2 2组患者临床疗效的比较($n, \%$)

Table 2 Comparison of clinical efficacy in two groups($n, \%$)

Item	Control ($n = 64$)	Treatment ($n = 64$)
Markedly Effective	23 (35.94)	31 (48.44)
Effective	26 (40.63)	30 (46.88)
Ineffective	15 (23.44)	3 (4.69)
Total Effective Rate	49 (76.56)	61 (95.31) *

Compared with control group, * $P < 0.05$.

表5 2组患者炎症指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory markers between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 64$)		Treatment ($n = 64$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
PCT ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1.98 $\pm$ 0.42	1.42 $\pm$ 0.31	1.92 $\pm$ 0.48	0.81 $\pm$ 0.18 *
CRP ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	118.37 $\pm$ 22.45	68.14 $\pm$ 15.62	117.95 $\pm$ 21.83	38.27 $\pm$ 12.46 *
IL-6 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	89.56 $\pm$ 17.32	61.73 $\pm$ 14.85	90.04 $\pm$ 16.94	38.92 $\pm$ 11.77 *

Compared with control group, * $P < 0.05$.

表6 2组患者动脉血气及氧合指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of arterial blood gas and oxygenation parameters between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 64$)		Treatment ($n = 64$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
PaO_2 (mmHg)	59.82 $\pm$ 6.47	75.36 $\pm$ 7.15	60.04 $\pm$ 6.28	88.57 $\pm$ 6.93 *
PaCO_2 (mmHg)	52.41 $\pm$ 5.63	45.27 $\pm$ 4.86	52.19 $\pm$ 5.57	39.68 $\pm$ 4.25 *
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	184.62 $\pm$ 26.73	236.48 $\pm$ 28.51	185.17 $\pm$ 25.94	278.36 $\pm$ 31.22 *

Compared with control group, * $P < 0.05$.

6 2组患者动脉血气及氧合指标的比较

治疗后,两组患者的 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 均高于治疗前, PaCO_2 低于治疗前;且试验组 PaO_2 、 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 高于对照组, PaCO_2 低于对照组 ($P < 0.05$),见表6。

7 2组患者预后情况的比较

治疗后,试验组患者的28 d 全因死亡率以及住院

表3 2组患者铜绿假单胞菌主要抗菌药物耐药及西他沙星敏感性分布($n, \%$)

Table 3 Resistance to major antimicrobial agents and sitafloxacin susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in the two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 64$)	Treatment ($n = 64$)
Meropenem resistant	62 (96.88)	63 (98.44)
Imipenem resistant	61 (95.31)	62 (96.88)
Ceftazidime resistant	60 (93.75)	59 (92.19)
Cefepime resistant	58 (90.63)	60 (93.75)
Piperacillin/tazobactam resistant	59 (92.19)	58 (90.63)
Amikacin resistant	55 (85.94)	57 (89.06)
Levofloxacin resistant	61 (95.31)	62 (96.88)
Sitafloxacin susceptible	18 (28.13)	19 (29.69)
Sitafloxacin intermediate	14 (21.88)	13 (20.31)
Sitafloxacin resistant	32 (50.00)	32 (50.00)

表4 2组患者细菌清除率的比较($n, \%$)

Table 4 Comparison of bacterial clearance rate between the two groups($n, \%$)

Item	Control ($n = 64$)	Treatment ($n = 64$)
Clearance	19 (29.69)	39 (60.94)
Replacement	28 (43.75)	21 (32.81)
Non-clearance	17 (26.56)	4 (6.25)
Total clearance rate	47 (73.44)	60 (93.75) *

Compared with control group, * $P < 0.05$.

时间比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表7。

8 安全性评价

试验组和对照组患者的总药物不良反应发生率分别为18.75%(12/64)和25.00%(16/64),在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。其中试验组肾毒性3例(4.7%)、神经毒性2例(3.1%)、肝功能异常3例(4.7%)、胃肠道反应4例(6.3%);对照组肾毒性4例(6.3%)、神经毒性3例(4.7%)、肝功能异常4例(6.3%)、胃肠道反应5例(7.8%)。所有不良反应均为轻度,经对症处理后可缓解,未见严重不良事件发生,亦未因不良反应导致停药。

表7 2组患者预后的比较

Table 7 Comparison of prognosis between the two groups

Item	Control ($n=64$)	Treatment ($n=64$)
28-day all-cause mortality, $n(\%)$	7 (10.94)	3 (4.69)
Length of hospital stay (days, $\bar{x} \pm s$)	15.82 $\pm$ 4.27	14.97 $\pm$ 3.58

Compared with control group, * $P<0.05$.

讨 论

泛耐药铜绿假单胞菌肺炎是重症监护病房最常见、最棘手的医院获得性肺部感染之一,其临床特征为感染进展迅速、抗菌药物选择受限、病死率高^[9]。该菌株通过产生多种 β -内酰胺酶、上调外排泵系统及降低细胞膜通透性等机制,实现对碳青霉烯类、多黏菌素类及氟喹诺酮类等多类抗生素的耐药^[10-11]。多黏菌素B是治疗泛耐药革兰氏阴性菌的重要药物,可以通过破坏细菌外膜脂多糖结构发挥杀菌作用,但单药治疗时易导致耐药突变,并存在一定肾毒性和神经毒性风险^[12]。西他沙星作为新一代氟喹诺酮类抗菌药,具有广谱、强效及低耐药率等特点,可以通过同时抑制细菌DNA旋转酶和拓扑异构酶IV实现双靶点杀菌作用,从而增强多黏菌素B的膜通透性和杀菌效应^[13]。ZHOU等^[14]研究表明,西他沙星对多重耐药革兰氏阴性菌具有较强体外抗菌活性,而多项研究报道,多黏菌素B联合其他抗菌药物可以有效延缓耐药菌株的产生^[15-16]。基于此,本研究拟探讨多黏菌素B联合西他沙星治疗泛耐药铜绿假单胞菌肺炎的细菌清除率及临床预后影响,为优化重症感染的联合抗菌治疗提供循证依据。

与单用多黏菌素B相比,联合西他沙星治疗后患者的总体临床疗效与细菌清除率显著提高,主要与2药间的协同抗菌机制相关。已有研究表明,多黏菌素

B与氟喹诺酮类在广泛耐药铜绿假单胞菌中可产生协同杀菌作用,而多黏菌素类联合西他沙星在耐药鲍曼不动杆菌中亦显示出体外协同效应^[16]。多黏菌素B通过与细菌外膜脂多糖结合,增加膜通透性并诱导细胞内容物外泄,而西他沙星可以同时抑制DNA旋转酶与拓扑异构酶IV,阻断细菌DNA复制与修复过程。BORRELLI等^[17]揭示了多黏菌素外膜通透化的能量依赖过程,支持其协同增敏基础。2者联用能够增强药物在细菌膜内的渗透性,提高细胞内药物浓度,从而扩大抗菌谱并增强对泛耐药铜绿假单胞菌的杀灭效应。此外,联合治疗可以减少细菌生物膜形成,抑制耐药基因表达,改善宿主炎症微环境,使感染控制更为彻底。这种双机制协同不仅提升了局部感染控制能力,也促进了全身感染症状与炎症反应指标的改善,最终表现为更高的临床有效率与细菌学清除率。

联合使用多黏菌素B和西他沙星后,观察到试验组患者的血清PCT、CRP、IL-6水平均更低,同时动脉血气指标更佳、 PaCO_2 更低,其成因可以归结为以下机制。首先,西他沙星通过抑制细菌DNA旋转酶与拓扑异构酶IV,促进耐药铜绿假单胞菌的快速清除,从而减少病原负荷与内毒素释放,进而降低系统性炎症反应;药效研究显示,西他沙星在重症肺炎患者血浆与肺泡上皮衬液中均能达到有效浓度,具良好肺部暴露及靶达率,可以促进病原清除并减轻局部炎症反应^[18]。其次,多黏菌素B通过与细菌外膜脂多糖结合,破坏其结构稳定性并提高膜通透性,从而增强抗菌药物对细胞内靶点的作用^[19]。多黏菌素B治疗可以显著降低脓毒症患者的PCT与CRP水平,提示其在控制全身炎症反应中的潜在效应。多黏菌素B改善肺部感染后氧合的机制可能与减少细菌毒素引起的肺泡-毛细血管屏障损伤相关^[20]。综合上述作用,细菌清除与炎症抑制的双重效应共同促进了气体交换的改善与血氧水平的提升,从而使炎症与血气指标均呈协同优化趋势。

尽管联合西他沙星后感染控制及炎症改善更为显著,但在短期随访中2组患者的28天全因死亡率及住院时间在统计学上差异均无统计学意义,其原因可能在于重症患者基础疾病复杂、器官功能储备差,抗感染疗效的转化受多因素影响^[21]。此外,西他沙星的加入未显著增加药物不良反应,提示该联合方案在保证疗效的同时具有良好的耐受性和安全性。多黏菌素B主要药物不良反应为可逆性肾毒性,而西他沙星的不良事件发生率较低,药代学特征稳定,2者联合并未产生明显的毒性叠加效应,具有一定临床推广意义。

本研究提示:多黏菌素B联合西他沙星在提高细

菌清除率、改善炎症反应及氧合功能方面具有显著优势,提示该方案在泛耐药铜绿假单胞菌肺炎的治疗中具有较高的临床可推广性,尤其适用于传统抗菌方案疗效欠佳或病原学证实为多耐药株的重症患者。然而,本研究为单中心、样本量有限的临床观察研究,未对不同耐药基因型、感染部位及药物暴露水平进行分层分析,且未监测血药浓度与血药浓度与药代动力学/药效学关联,限制了结论的外推性。未来研究应通过多中心、随机对照及药代动力学整合研究进一步验证联合方案的临床获益与安全边界,并探索个体化给药策略,以优化泛耐药革兰氏阴性菌感染的治疗体系。

参考文献:

- [1] 王蕊,林先萍,李盼盼. 铜绿假单胞菌感染肺炎菌血症危险因素及耐药性分析[J]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2024,17(3):478—480.
- [2] RAMATLA T, NKHEBENYANE J, LEKOTA K E, *et al.* Global prevalence and antibiotic resistance profiles of carbapenem - resistant *Pseudomonas aeruginosa* reported from 2014 to 2024: A systematic review and Meta - analysis [J/OL]. *Front Microbiol*, 2025, 16; 1599070. 2025 - 01 - 24 [2026 - 01 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40761277/>.
- [3] CHEN C K, CHENG I L, CHEN Y H, *et al.* Efficacy and safety of sitafloxacin in the treatment of acute bacterial infection: A Meta - analysis of randomized controlled trials[J]. *Antibiotics*, 2020, 9(3): 106.
- [4] 徐家兵,展冠军,陆瑾,等. 多黏菌素 B 在重症感染患者中的应用及其血药浓度分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2025, 35(10):1502—1507.
- [5] SHI Y, HUANG Y, ZHANG T T, *et al.* Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital - acquired pneumonia and ventilator - associated pneumonia in adults (2018 Edition) [J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(6): 2581—2616.
- [6] KNAUS W A, ZIMMERMAN J E, WAGNER D P, *et al.* APACHE - acute physiology and chronic health evaluation: A physiologically based classification system[J]. *Crit Care Med*, 1981, 9(8): 591—597.
- [7] HUMPHRIES R, BOBENCHIK A M, HINDLER J A *et al.* Overview of changes to the Clinical and Laboratory Standards Institute performance standards for antimicrobial susceptibility testing, M100, 31st edition[J/OL]. *J Clin Microbiol*, 2021, 59(12): e00213 - 21. 2021 - 11 - 18 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34550809/>.
- [8] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,2014(9):844—856.
- [9] IDIGO A J, WELLS J M, BROWN M L, *et al.* Clinical risk factors for admission with *Pseudomonas* and multidrug - resistant *Pseudomonas* community - acquired pneumonia [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2022, 11(1): 95.
- [10] DE SOUSA T, CARVALHO M, BEYROUTHY R, *et al.* Decoding *Pseudomonas aeruginosa*: Genomic insights into adaptation, antibiotic resistance, and the enigmatic role of T6SS in interbacterial dynamics[J/OL]. *Microb Pathog*, 2024, 196: 106932. 2024 - 10 - 17 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39303957/>.
- [11] ULUÇ K, KUTBAY ÖZÇELİK H, AKKÜTÜK ÖNGEL E, *et al.* The prevalence of multidrug - resistant and extensively drug - resistant infections in respiratory intensive care unit, causative microorganisms and mortality [J/OL]. *Infect Drug Resist*, 2024; 4913—4919. 2024 - 09 - 23 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39534016/>.
- [12] 赵玉杰,吴巧萍,冯络珠,等. 多黏菌素 B 联合褪黑素对多黏菌素 B 耐药鲍曼不动杆菌的体外抗菌活性[J]. 中华医院感染学杂志,2025,35(6):834—839.
- [13] GUO S, LI X, LI Y, *et al.* Sitafloxacin pharmacokinetics/pharmacodynamics against multidrug - resistant bacteria in a dynamic urinary tract infection *in vitro* model [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2023, 78(1): 141—149.
- [14] ZHOU X, WANG L, WU S, *et al.* Antimicrobial activities of sitafloxacin and comparators against the clinical isolates of less common nonfermenting gram - negative bacteria [J/OL]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 30: 123—126. 2022 - 06 - 24 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35697209/>.
- [15] LIMA M R, FERREIRA G F, NUNES NETO W R, *et al.* Evaluation of the interaction between polymyxin B and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm and planktonic cells: Reactive oxygen species induction and zeta potential[J]. *BMC Microbiol*, 2019, 19(1): 115.
- [16] LIN Y W, HAN M L, ZHAO J, *et al.* Synergistic combination of polymyxin B and enrofloxacin induced metabolic perturbations in extensive drug - resistant *Pseudomonas aeruginosa* [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1146. 2019 - 10 - 03 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632279/>.
- [17] BORRELLI C, DOUGLAS E J A, RILEY S M A, *et al.* Polymyxin B lethality requires energy - dependent outer membrane disruption [J]. *Nat Microbiol*, 2025, 10(11): 2919—2933.
- [18] PAIBOONVONG T, MONTAKANTIKUL P, PANJASAWATWONG N, *et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of sitafloxacin in plasma and alveolar epithelial lining fluid of critically ill Thai patients with pneumonia[J/OL]. *Pharmacol Res Perspect*, 2025, 13(2): e70081. 2025 - 02 - 12 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40122675/>.
- [19] TANG T, LI Y, XU P, *et al.* Optimization of polymyxin B regimens for the treatment of carbapenem - resistant organism nosocomial pneumonia: A real - world prospective study[J/OL]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 164.
- [20] XU C, LIU X, CUI Y, *et al.* Case report: Therapeutic drug monitoring of polymyxin B during continuous renal replacement therapy in two pediatric patients: Do not underestimate extracorporeal clearance [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 822981. 2022 - 03 - 15 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35401193/>.
- [21] ÖZKARAKAŞ H, ÖZDEMİR Y, TOSUN S, *et al.* Risks of polymyxin B nephrotoxicity and its precursors in the intensive care unit: A retrospective cohort study [J/OL]. *Cureus*, 2023, 15(8): e44301. 2023 - 08 - 29 [2026 - 01 - 08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37779820/>. (本文编辑:冀希炜 收稿日期 2026 - 01 - 12)