

含多黏菌素B抗菌方案治疗多重耐药革兰阴性菌HAP/VAP的贝叶斯网状Meta分析

涂超超¹, 周 权², 黄玉琴², 万冬丽², 王汉琴³, 涂明利¹

1. 湖北医药学院附属随州医院呼吸与危重症医学科 (湖北随州 441300)

2. 湖北医药学院附属随州医院重症医学科 (湖北随州 441300)

3. 湖北医药学院附属随州医院转化医学中心 (湖北随州 441300)

【摘要】目的 采用贝叶斯网状 Meta 分析方法比较含多黏菌素 B 的抗菌方案与其他抗菌方案治疗多重耐药革兰阴性菌医院获得性肺炎 / 呼吸机相关性肺炎 (HAP/VAP) 的临床疗效。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、SinoMed、ChiCTR、WanFang Data 和 VIP 数据库, 搜集含多黏菌素 B 的抗菌方案治疗多重耐药革兰阴性菌 HAP/VAP 的临床对照研究, 检索时限均从建库到 2022 年 10 月 15 日。由 2 位研究员独立筛选文献、提取资料并评估纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 17.0 和 R 4.1.2 软件进行贝叶斯网状 Meta 分析。**结果** 共纳入 1 个随机对照试验 (RCT) 和 10 项观察性研究, 共 1 385 例患者, 涉及 8 种治疗方案。贝叶斯网状 Meta 分析结果表明, 在临床有效率方面, 8 种用药方案组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 累积排序概率曲线下面积 (SUCRA) 显示多黏菌素 B 静脉滴注联合多黏菌素 B 雾化吸入方案的临床有效率高于多黏菌素 B 静脉滴注单用或其联合替加环素等方案; 在病死率方面, 文中涉及的 4 种用药方案中, SUCRA 显示多黏菌素 B 静脉滴注联合多黏菌素 B 雾化方案的病死率较低, 低于多黏菌素 B 静脉滴注、替加环素单用或两者联用等方案, 其中多黏菌素 B 静脉滴注联合多黏菌素雾化吸入方案的病死率低于多黏菌素 B 静脉滴注联合替加环素方案, 且差异有统计学意义 [OR=0.21, 95%CrI (0.05, 0.94), $P < 0.05$], 其余涉及的治疗方案组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在细菌清除率方面, 涉及的 4 种用药方案组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 现有证据表明, 就生存获益而言, 推荐使用多黏菌素 B 静脉滴注联合多黏菌素 B 雾化吸入方案治疗多重耐药革兰阴性菌 HAP/VAP。受纳入研究数量和质量限制, 上述结论尚待更多大样本、高质量、多中心的 RCT 予以验证。

【关键词】 多黏菌素 B; 医院获得性肺炎; 呼吸机相关性肺炎; 多重耐药菌; 网状 Meta 分析

Antibacterial regimen containing polymyxin B in the treatment of multidrug-resistant gram-negative bacteria HAP/VAP: a Bayesian network Meta-analysis

Chao-Chao TU¹, Quan ZHOU², Yu-Qin HUANG², Dong-Li WAN², Han-Qin WANG³, Ming-Li TU¹

1. Pulmonary and Critical Care Medicine, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, Hubei Province, China

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202304009

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31670961); 湖北省科技计划项目 (2022BCE058)

通信作者: 涂明利, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, Email: 413337191@qq.com

2. Intensive Care Unit, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, Hubei Province, China

3. Center for Translational Medicine, Suizhou Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Suizhou 441300, Hubei Province, China

Corresponding author: Ming-Li TU, Email: 413337191@qq.com

【Abstract】Objective To compare the clinical efficacy of antimicrobial regimen containing polymyxin B with other antimicrobial regimens in the treatment of gram-negative bacteria hospital acquired pneumonia/ventilator associated pneumonia (HAP/VAP) by Bayesian network meta-analysis. **Methods** PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, SinoMed, ChiCTR, WanFang Data and VIP databases were electronically searched to collect the clinical control studies of antimicrobial regimen containing polymyxin B in the treatment of multidrug-resistant gram-negative bacteria HAP/VAP from inception to October 15, 2022. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. The Bayesian network Meta-analysis was performed using Stata 17.0 software and R 4.1.2 software. **Results** A total of 1 randomized controlled trial (RCT) and 10 observational studies were included. A total of 1 385 cases were involved in 8 treatment schemes. The results of Bayesian network meta-analysis showed that: in terms of clinical efficacy, there was no significant statistical difference between the 8 drug regimens involved in this study ($P>0.05$), and the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) showed that the clinical effectiveness of polymyxin B intravenous drip combined with polymyxin B aerosol inhalation was higher than that of polymyxin B intravenous drip alone or its combination with tigecycline. In terms of fatality rate, among the 4 drug regimens involved in this study, the SUCRA showed that the case fatality rate of polymyxin B intravenous drip combined with polymyxin B aerosol inhalation was lower, which was lower than that of polymyxin B intravenous drip, tigecycline alone or a combination of the two. Among them, the case fatality rate of polymyxin B intravenous drip combined with polymyxin aerosol inhalation was lower than that of polymyxin B intravenous drip combined with tigecycline, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the remaining treatment regimens were not statistically significant ($P>0.05$). In terms of bacterial clearance, there was no significant statistical difference between the four drug regimens involved in this study ($P>0.05$). **Conclusion** The available evidence suggests that in terms of survival benefits, polymyxin B intravenous drip combined with polymyxin B aerosol inhalation was recommended to treat HAP/VAP of multi-resistant gram-negative HAP/VAP in this study. Due to the limitations of the quantity and quality in the study, the conclusions still need to be further verified by more large sample, high-quality and multi-center RCTs.

【Keywords】 Polymyxin B; Hospital acquired pneumonia; Ventilator associated pneumonia; Multidrug resistant bacteria; Network Meta-analysis

医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP) 与呼吸机相关性肺炎 (ventilator associated pneumonia, VAP) 是我国最常见的医院获得性感染^[1]。HAP 的致病菌以革兰阴性菌多见, 2021 年中国细菌耐药监测网 CHINET 数据显示, 医院革兰阴性菌检出率为 71.4%^[2]。近年来由于机械通气

和广谱抗菌药物的使用等多种因素影响, 多重耐药大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等革兰阴性菌在 HAP 中越来越普遍, 给临床治疗带来严峻挑战。多黏菌素类抗菌药物曾被批准运用于临床, 后因多次报道其肾毒性及神经毒性而被严格限制在临床使用^[3-4], 随

着多重耐药革兰阴性菌的出现,多黏菌素 B 和多黏菌素 E 因其明确的疗效而重新受到重视,近几年国内外专家共识及指南均推荐以多黏菌素为基础的联合用药方案用于治疗多重耐药革兰阴性菌肺炎^[4-5]。有研究表明,在推荐剂量下多黏菌素 B 比多黏菌素 E 肾毒性更低^[6]。多黏菌素 B 在国内使用较国外多见,但其于 2018 年 1 月才在中国上市,关于多黏菌素 B 的临床治疗经验相对缺乏。本研究通过贝叶斯网状 Meta 分析,对比含多黏菌素 B 方案和非多黏菌素 B 方案治疗多重耐药革兰阴性菌 HAP/VAP 的疗效,旨在为临床治疗方案的选择提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT)、含对照组的观察性研究。

1.1.2 研究对象

依据国内和国际指定的诊断标准^[1, 7]确诊为多重耐药革兰阴性菌所致 HAP/VAP 的患者,其性别、种族等不限,年龄 ≥ 18 岁。

1.1.3 干预措施

试验组或对照组抗菌方案包含多黏菌素 B 单用或与其他抗菌药物联合。

1.1.4 结局指标

①病死率:患者经药物治疗后在约 30 d 的随访时间内与感染相关死亡的发生率;②临床有效率:临床有效率 = (治愈例数 + 改善例数) / 总例数 $\times 100\%$;③细菌清除率:细菌清除率 = (清除例数 + 替换例数) / 总例数 $\times 100\%$,其中替换即原始分离的致病菌被清除,但培养到其他细菌,临床无症状且无需治疗。

1.1.5 排除标准

①无对照组或对照组抗菌方案不明的临床试验;②研究数据无法提取、不全或方案设计不合理;③病例报告、动物实验、临床药动学/药代学研究、综述等;④重复发表的研究;⑤无法获得全文的文献;⑥非中文、英文文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、SinoMed、ChiCTR、WanFang Data 和 VIP 数据库,搜集含

多黏菌素 B 的抗菌方案治疗多重耐药革兰阴性菌 HAP/VAP 的临床对照研究,检索时限均从建库至 2022 年 10 月 15 日。所有检索均采用主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括: hospital acquired pneumonia、ventilator associated pneumonia、polymyxin B 等;中文检索词包括:医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎、多黏菌素 B 等。以 WanFang Data 为例,其具体检索策略见框 1。

```
#1 医院获得性肺炎
#2 院内获得性肺炎
#3 医疗相关肺炎
#4 HAP
#5 呼吸机相关性肺炎
#6 机械通气
#7 呼吸机相关性
#8 VAP
#9 重症肺炎
#10 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR
#9
#11 多黏菌素B
#12 多黏菌素
#13 多粘菌素B
#14 多粘菌素
#15 黏菌素
#16 粘菌素
#17 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16
#18 #10 AND #17
```

框1 WanFang Data检索策略

Box 1. WanFang Data search strategy

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取数据并进行交叉核对,如遇分歧由第 3 名评价员裁定。文献筛选时将不同数据库文献检索结果合并后导入文献管理软件,去除重复文献,通过阅读剩余文献的标题及摘要剔除不符合纳排标准的文献,最后进行全文阅读确定最终纳入的文献。

数据提取内容包括:①纳入研究的基本信息:标题、第一作者等;②研究对象的基线特征:各组的样本数、性别、年龄、病情严重程度等;③干预措施:药品名称及用法;④偏倚风险评价的关键要素;⑤所关注的结局指标和测量结果。如研究结果不明确,将通过电话或邮件联系作者以确认相关信息。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

2 位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险并交叉核对结果。采用偏倚风险评估工具 ROB 1.0 对纳入 RCT 的偏倚风险进行评价^[8]；队列研究和病例-对照研究的偏倚风险用纽卡斯尔-渥太华量表 (The Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 进行评价^[9]。

1.5 统计学分析

采用 Stata 17.0 和 R 4.1.2 软件来进行随机效应模型的贝叶斯网状 Meta 分析。计数资料采用 OR 为效应分析统计量, 各效应量均提供其 95%CrI。通过偏差信息准则 (deviance information criteria, DIC) 比较一致性模型和不一致模型的拟合度来评估全局不一致性。通过不一致性因子 (inconsistency factors, IF) 对直接证据与间接证据所形成的闭环进行局部不一致性检验, 若 IF 值包括 0, 则说明存在局部不一致性的可能性较小。通过潜在尺度减少因子 (potential scale reduced

factor, PSRF) 判断迭代效果的收敛性, 设置迭代 10 000 次, 若 PSRF 值趋近于 1 则提示收敛完全, 表明该模型的稳定性良好, 可进行数据分析。根据 R 软件得出的排序概率矩阵表, 计算累积排序概率曲线下面积 (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 确定不同治疗方案的排序情况, 其越接近 100%, 表示该治疗方案疗效最优的可能性越大。通过绘制“比较-校正”漏斗图判断是否存在小样本效应证据。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 1 771 篇, 经逐步筛选后, 最终纳入 11 项研究。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的 11 项研究中^[10-20], 包括 1 个 RCT^[18], 10 项队列研究, 共 1 385 例患者, 涉及 8 种治疗方案。纳入研究的基本特征见表 1。

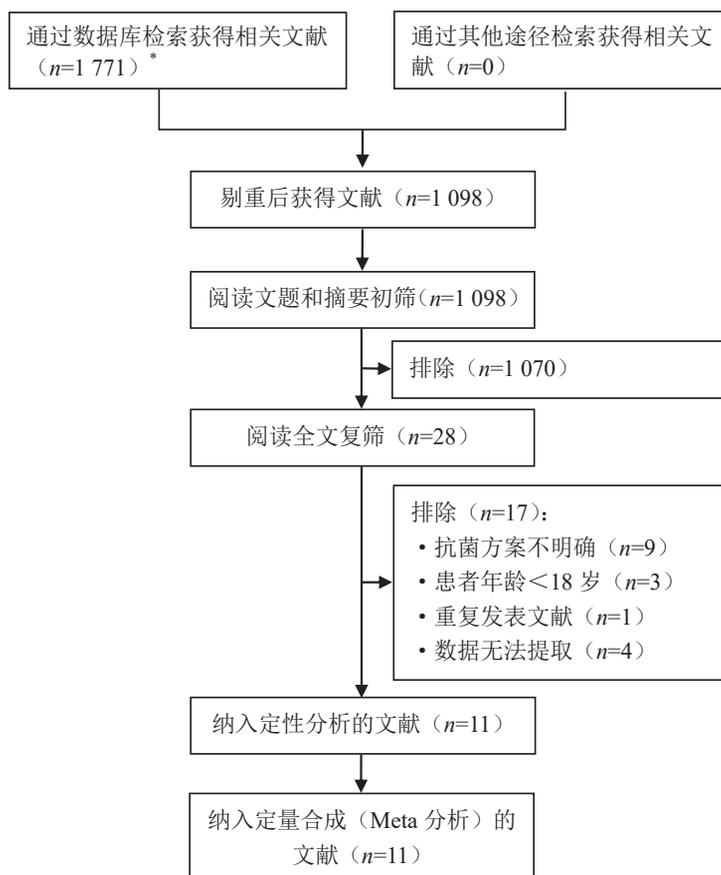


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of study selection

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下: PubMed (n=171)、EMbase (n=303)、The Cochrane Library (n=15)、Web of Science (n=445)、CNKI (n=209)、SinoMed (n=118)、ChiCTR (n=13)、WanFang Data (n=360)、VIP (n=137)

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of included studies

纳入研究	研究地点	病原菌	感染类型 (%)	干预措施	例数	平均年龄 (岁)	男 (例)	病情严重程度	结局指标
Lu 2021 ^[10]	中国	多重耐药大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌	HAP or VAP (89%)	IVPMB IVPMB+CAR IVPMB+TGC IVPMB+SUL	17 64 63 53	- - - -	- - - -	- - - -	②
Zeng 2020 ^[11]	中国	多重耐药革兰阴性菌	HAP (100%)	IVPMB IVPMB+CAR IVPMB+TGC	2 29 39	- - -	- - -	- - -	②
Liu 2022 ^[12]	中国	泛耐药大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌	VAP (100%)	IVPMB IVPMB+IHPMB	88 44	67 ± 17 64 ± 17	69 34	20 ± 5 ^a 18 ± 7 ^a	①②③
Chang 2022 ^[13]	中国	耐碳青霉烯类大肠埃希菌、鲍曼不动杆菌	HAP (100%)	IVPMB TGC IVPMB+TGC	99 173 92	63.00 ± 18 64.00 ± 18 58.00 ± 20.5	74 126 74	17 ± 11 16 ± 10 18 ± 10 ^a	①②
Hasan 2021 ^[14]	孟加拉国	多重耐药肺炎克雷伯菌	VAP (100%)	IVPMB+IHPMB IVPMB	64 57	64.1 ± 16.1 63.9 ± 14.3	37 33	18 ± 4.8 ^a 18.3 ± 5.5 ^a	①③
吴炯焯2020 ^[15]	中国	耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌	HAP (100%)	IVPMB+CAR TGC+CAR	20 24	94.65 ± 5.71 94.67 ± 6.64	18 21	15.00 ± 2.08 ^a 15.67 ± 2.16 ^a	①②③
兰博2022 ^[16]	中国	泛耐药鲍曼不动杆菌	HAP (100%)	IVPMB+CAR TGC+CAR	36 58	77.86 ± 11.5 78.07 ± 8.58	22 37	17.11 ± 3.48 ^b 16.98 ± 2.6 ^b	②③
高景 2020 ^[17]	中国	多重耐药鲍曼不动杆菌	VAP (100%)	SUL/IVPMB+SUL	36	52.31 ± 7.09	20	21.67 ± 3.14 ^a	②③
张福帅2021 ^[18]	中国	多重耐药鲍曼不动杆菌	VAP (100%)	IVPMB IVPMB+SUL	43 43	51.60 ± 7.12 56.00 ± 8.47	19 21	22.04 ± 2.97 ^a 22.45 ± 4.12 ^a 21.85 ± 4.42 ^a	②③
边明艳2022 ^[19]	中国	多重耐药鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌	HAP (100%)	IVPMB IVPMB+CAR IVPMB+TGC IVPMB+SUL	7 15 9 9	- - - -	- - - -	- - - -	②
张莉2022 ^[20]	中国	耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌	HAP (100%)	TGC+CAR IVPMB+CAR	85 80	- -	- -	- -	②③

注: IVPMB: 多黏菌素B静脉滴注; IHPMB: 多黏菌素B雾化吸入; SUL: 舒巴坦; CAR: 碳青霉烯类抗菌药物; TGC: 替加环素; ^a急性生理与慢性健康评分 (APACHE II评分), ^b序贯器官衰竭评分 (SOFA); 结局指标: ①病死率, ②临床有效率, ③细菌清除率

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

RCT 研究^[18]未描述随机化分组的方法，对应的偏倚风险评为“不清楚”；研究分配方案是否预知不清楚，评为“不清楚”；研究盲法实施的具体情况不明确，评为“不清楚”；文献数据

完整性及选择性报告，评为“低风险”；研究其他偏倚风险来源未知，评为“不清楚”。10 项队列研究的 NOS 评分均大于 7。研究偏倚风险评价结果见表 2 和图 2。

表2 队列研究偏倚风险评价结果

Table 2. Bias risk assessment results of cohort studies

纳入研究	研究人群选择				组间可比性	结果测量			总分
	条目1	条目2	条目3	条目4	条目5	条目6	条目7	条目8	
Lu 2021 ^[10]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Zeng 2020 ^[11]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Liu 2022 ^[12]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Chang 2022 ^[13]	1	1	1	1	2	1	1	1	9
Hasan 2021 ^[14]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
吴炯焯2020 ^[15]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
兰博2022 ^[16]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
高景2020 ^[17]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
边明艳2022 ^[19]	1	1	1	1	1	1	1	1	8
张莉2022 ^[20]	1	1	1	1	1	1	1	1	8

注：条目1：暴露队列的代表性；条目2：非暴露队列的选择；条目3：暴露的确定；条目4：研究开始前没有研究对象发生结局事件；条目5：基于设计或分析所得队列的可比性；条目6：结局事件的评估；条目7：随访是否充分；条目8：随访的完整性

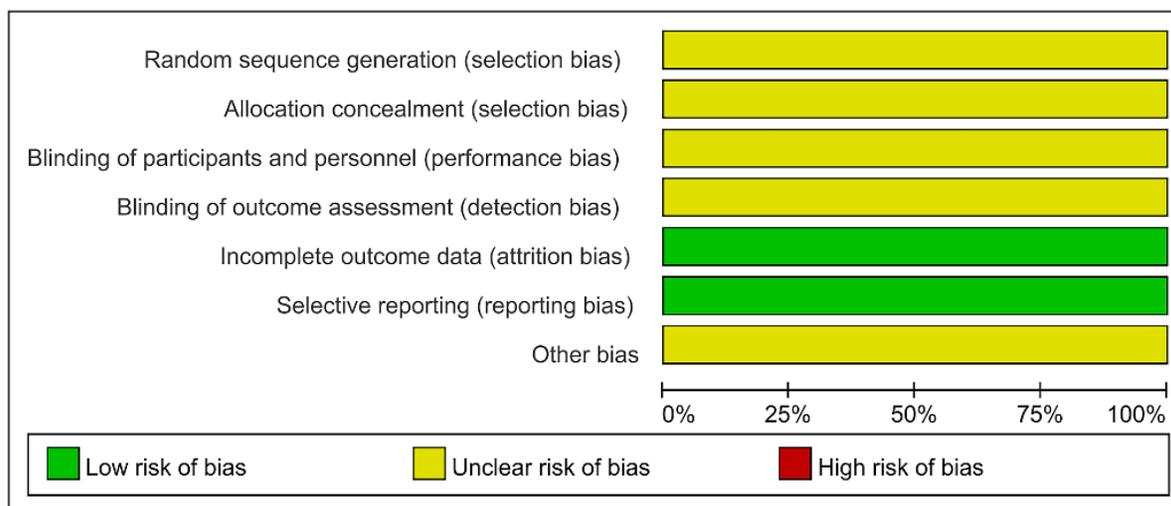


图2 随机对照试验偏倚风险评价结果

Figure 2. Bias risk assessment result of RCT

2.4 全局不一致性、局部不一致性检验和收敛性诊断

在一致性模型和不一致性模型下 DIC 绝对值相差小于 5，认为两个模型的拟合度一致，不存在全局不一致性，见表 3。临床有效率指标涉及 5 个闭合环，其中一个闭合环：多黏菌素 B（静滴）—多黏菌素 B（静滴）+ 替加环素—多黏菌

表3 不同模型DIC结果

Table 3. The results of DIC in different models

结局指标	一致性模型DIC值	非一致性模型DIC值
临床有效率	53.54	53.51
病死率	14.17	14.09
细菌清除率	16.40	16.37

素 B (静滴)+舒巴坦闭环 IF 的 95%CrI 下限未达到 0, 提示该环不一致性存在统计学意义 ($P < 0.05$), 其余环不一致性均无统计学意义 ($P > 0.05$); 在一致性模型下分别对 3 个结局指标进行迭代收敛性评价, 结果显示, PSRF 值范围 1.00~1.06, 表明收敛性好。

2.5 网状Meta分析结果

2.5.1 临床有效率

共纳入 10 项研究^[10-13, 15-20], 涉及 8 种用药方案, 分别为多黏菌素 B 静脉滴注 (IVPMB)、IVPMB+ 碳青霉烯类抗菌药物 (CAR)、IVPMB+

多黏菌素 B 雾化吸入 (IHPMB)、IVPMB+ 舒巴坦 (SUL)、IVPMB+ 替加环素 (TGC)、SUL、TGC、TGC+CAR。临床有效率网状关系图见图 3-A。网状 Meta 分析共产生 28 个直接或间接比较, 各治疗方案两两比较临床有效率的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。不同治疗方案治疗临床有效率优劣排序依次为: IVPMB+IHPMB(77.63%)、IVPMB+CAR(77.58%)、IVPMB+SUL(77.47%)、TGC+CAR(59.73%)、TGC(30.31%)、IVPMB(29.47%)、IVPMB+TGC(27.26%)、SUL(20.57%), 见图 4-A。

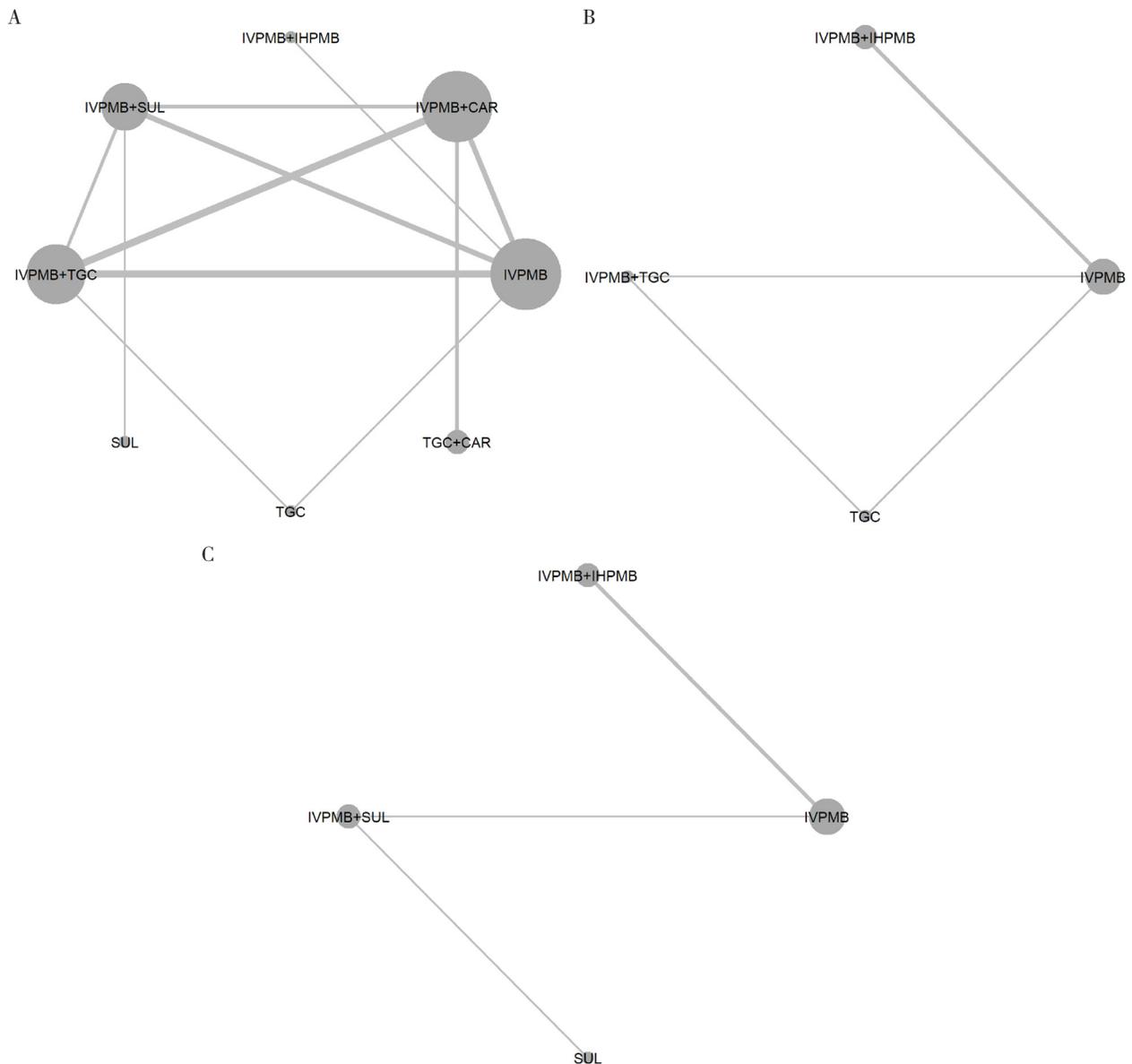


图3 不同干预措施各结局指标的网状关系图

Figure 3. A network plot of each outcome index of different interventions

注: A.临床有效率; B.病死率; C.细菌清除率; IVPMB: 多黏菌素B静滴; IHPMB: 多黏菌素B雾化吸入; SUL: 舒巴坦; CAR: 碳青霉烯类抗菌药物; TGC: 替加环素

表4 临床有效率的网状Meta分析结果

Table 4. Results of network Meta-analysis for clinical efficacy

干预措施	IVPMB+SUL	IVPMB+IHPMB	IVPMB+CAR	TGC+CAR	TGC	IVPMB+TGC	IVPMB	SUL
IVPMB+SUL	-	1.12 (0.22, 5.85)	0.96 (0.36, 2.56)	0.81 (0.19, 3.30)	0.44 (0.12, 1.70)	0.45 (0.18, 1.18)	0.44 (0.18, 1.05)	0.30 (0.07, 1.37)
IVPMB+IHPMB	0.89 (0.17, 4.59)	-	0.84 (0.17, 4.51)	0.72 (0.10, 4.98)	0.39 (0.07, 2.43)	0.39 (0.08, 2.03)	0.40 (0.10, 1.56)	0.28 (0.03, 2.55)
IVPMB+CAR	1.04 (0.39, 2.76)	1.19 (0.22, 5.92)	-	0.83 (0.28, 2.42)	0.46 (0.13, 1.68)	0.46 (0.23, 1.03)	0.47 (0.18, 1.12)	0.32 (0.05, 1.86)
TGC+CAR	1.24 (0.30, 5.31)	1.38 (0.20, 9.98)	1.20 (0.41, 3.55)	-	0.55 (0.11, 3.06)	0.55 (0.16, 2.15)	0.55 (0.13, 2.22)	0.38 (0.05, 3.07)
TGC	2.26 (0.59, 8.25)	2.55 (0.41, 14.56)	2.16 (0.60, 7.79)	1.83 (0.33, 8.93)	-	1.00 (0.33, 3.21)	1.01 (0.31, 2.92)	0.69 (0.09, 4.94)
IVPMB+TGC	2.23 (0.85, 5.48)	2.53 (0.49, 12.03)	2.15 (0.97, 4.41)	1.83 (0.47, 6.10)	1.00 (0.31, 3.01)	-	0.99 (0.42, 2.09)	0.69 (0.11, 3.80)
IVPMB	2.26 (0.96, 5.60)	2.53 (0.64, 10.48)	2.14 (0.89, 5.60)	1.81 (0.45, 7.47)	0.98 (0.34, 3.24)	1.01 (0.48, 2.37)	-	0.69 (0.12, 4.05)
SUL	3.30 (0.73, 15.25)	3.62 (0.39, 34.69)	3.13 (0.54, 19.61)	2.63 (0.33, 21.23)	1.45 (0.20, 11.24)	1.46 (0.26, 9.25)	1.44 (0.25, 8.38)	-

注：IVPMB：多黏菌素B静滴；IHPMB：多黏菌素B雾化吸入；SUL：舒巴坦；CAR：碳青霉烯类抗菌药物；TGC：替加环素

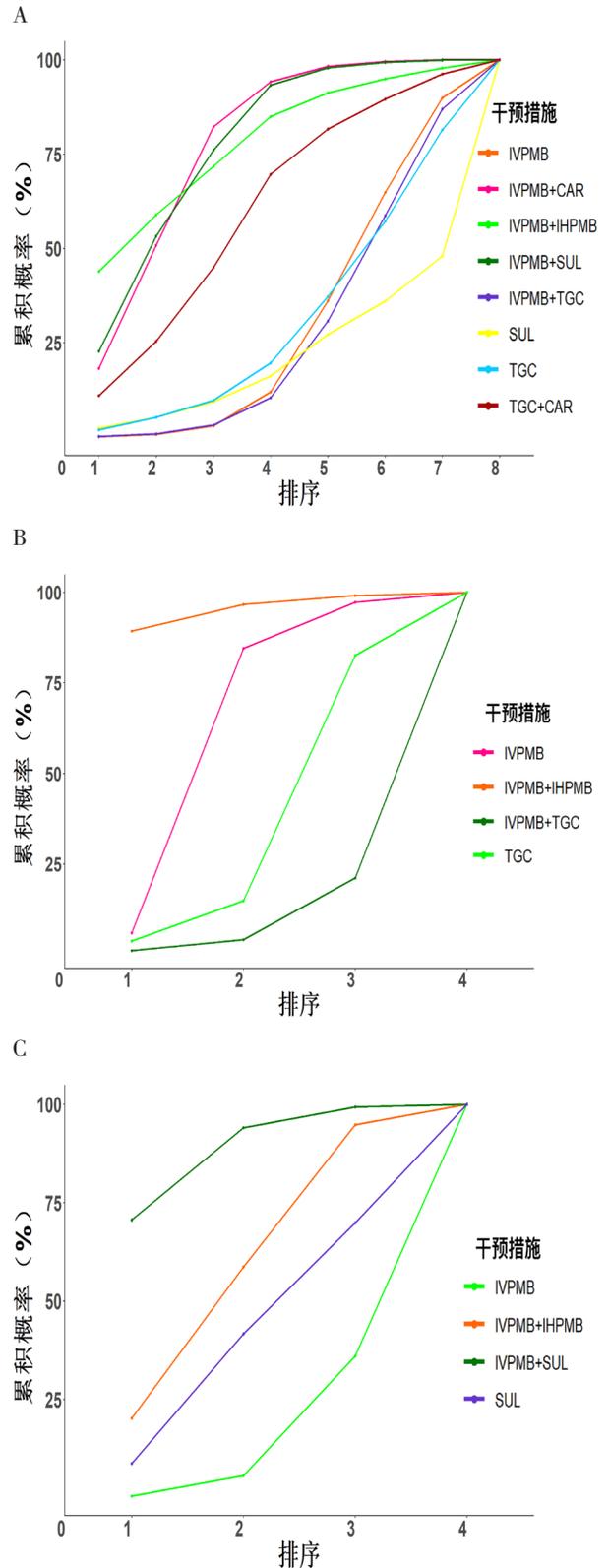


图4 不同干预措施各结局指标的SUCRA曲线图
Figure 4. SUCRA ranking chart of different interventions in terms of each outcome index

注：A.临床有效率；B.降低病死率；C.细菌清除率；IVPMB：多黏菌素B静滴；IHPMB：多黏菌素B雾化吸入；SUL：舒巴坦；CAR：碳青霉烯类抗菌药物；TGC：替加环素

2.5.2 病死率

4项研究^[12-15]报告了病死率,但绘制网状关系图时,1项研究^[15]无法“融入”,干预措施为IVPMB+CAR与TGC+CAR,其研究结果显示IVPMB+CAR组和TGC+CAR组的病死率分别为25.0%和20.8%,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。共纳入3项研究^[12-14],涉及4种用药方案,分别为IVPMB、IVPMB+IHPMB、IVPMB+TGC、TGC。病死率的网状关系图见图3-B。病死率网状Meta分析共产生6个直接或间接比较,与

IVPMB+TGC治疗方案相比,IVPMB+IHPMB治疗方案患者的病死率更低,差异具有统计学意义[OR=0.21, 95%CrI (0.05, 0.94), $P < 0.05$]; IVPMB+IHPMB方案与其他治疗方案两两比较,病死率的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表5。不同抗菌方案治疗多重耐药革兰阴性菌HAP/VAP患者在降低病死率排序依次为:IVPMB+IHPMB (95.02%)、IVPMB (62.55%)、TGC (33.68%)、IVPMB+TGC (8.75%),见图4-B。

表5 病死率的网状Meta分析结果

Table 5. Results of network Meta-analysis for case fatality rate

干预措施	IVPMB+IHPMB	IVPMB	TGC	IVPMB+TGC
IVPMB+IHPMB	-	1.99 (0.75, 5.39)	3.26 (0.75, 14.29)	4.85 (1.06, 21.84) ^a
IVPMB	0.50 (0.19, 1.34)	-	1.63 (0.54, 4.96)	2.41 (0.76, 7.64)
TGC	0.31 (0.07, 1.34)	0.61 (0.20, 1.87)	-	1.48 (0.49, 4.49)
IVPMB+TGC	0.21 (0.05, 0.94) ^a	0.41 (0.13, 1.32)	0.67 (0.22, 2.04)	-

注: IVPMB: 多黏菌素B静滴; IHPMB: 多黏菌素B雾化吸入; TGC: 替加环素; ^a $P < 0.05$

2.5.3 细菌清除率

7项研究^[12,14-18,20]报告了细菌清除率,但绘制网状关系图时,3项研究^[15-16,20]无法“融入”,干预措施均为IVPMB+CAR与TGC+CAR,研究^[15]的结果显示IVPMB+CAR组与TGC+CAR组细菌清除率分别为30.0%和20.8%,两组差异无统计学意义($P > 0.05$);研究^[16]的结果显示IVPMB+CAR组细菌清除率(33.3%)高于TGC+CAR组(12.1%),差异有统计学意义($\chi^2=6.228$, $P=0.013$);研究^[20]的结果显示IVPMB+CAR组和TGC+CAR组的细菌清除率分

别为81.3%和75.3%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。共纳入4项研究^[12, 14,17-18],涉及4种用药方案,分别为IVPMB、IVPMB+IHPMB、IVPMB+SUL、SUL。细菌清除率的网状关系图见图3-C。网状Meta分析共产生6个直接或间接比较,在细菌清除率方面,各治疗组两两比较细菌清除率的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表6。不同治疗方案治疗细菌清除率优劣概率排序依次为:IVPMB+SUL (88%)、IVPMB+IHPMB (57.9%)、SUL (40.08%)、IVPMB (14.02%),见图4-C。

表6 细菌清除率的网状Meta分析结果

Table 6. Results of network Meta-analysis for bacterial clearance

干预措施	IVPMB+SUL	IVPMB+IHPMB	SUL	IVPMB
IVPMB+SUL	-	0.38 (0.02, 6.98)	0.26 (0.02, 2.88)	0.13 (0.01, 1.35)
IVPMB+IHPMB	2.62 (0.14, 48.17)	-	0.69 (0.02, 30.25)	0.35 (0.06, 1.67)
SUL	3.77 (0.35, 40.40)	1.45 (0.03, 59.65)	-	0.51 (0.02, 13.02)
IVPMB	7.57 (0.74, 89.32)	2.89 (0.60, 16.02)	1.98 (0.08, 65.89)	-

注: IVPMB: 多黏菌素B静滴; IHPMB: 多黏菌素B雾化吸入; SUL: 舒巴坦

2.6 小样本效应估计

绘制漏斗图最低需纳入10项研究,因此,本研究仅就结局指标临床有效率绘制“比较-校正”漏斗图,见图5。横坐标表示效应量,纵坐

标表示标准误,结果显示,所有研究均落在漏斗内,但非对称性分布于 $X=0$ 垂直线周围,部分研究落在漏斗底部,回归线向右下倾斜,提示可能存在小样本效应。

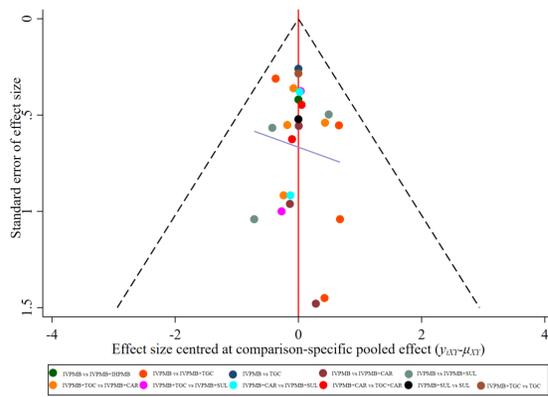


图5 临床有效率“比较-校正”漏斗图
Figure 5. Comparison-adjusted funnel plot of clinical efficacy

注: IVPMB: 多黏菌素B静滴; IHPMB: 多黏菌素B雾化吸入; SUL: 舒巴坦; CAR: 碳青霉烯类抗菌药物; TGC: 替加环素

3 讨论

由于多重耐药革兰阴性菌在医院获得性感染中越来越常见，多黏菌素类药物的临床应用再度兴起，并作为挽救性治疗手段在原本无法治疗的革兰阴性菌感染中发挥了重要作用，尤其是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科的多重耐药和泛耐药菌株^[21]。目前临床上多黏菌素类抗菌药物运用最广泛的是多黏菌素 B 和多黏菌素 E，两者仅在分子结构式肽环上第 6 位氨基酸不同（多黏菌素 B 为苯丙氨酸，多黏菌素 E 为亮氨酸）^[22]，其中多黏菌素 E 为非活性前体药物，而多黏菌素 B 则直接以活性形式给药，因此，静脉使用多黏菌素 B 比多黏菌素 E 能更快地达到有效血浆浓度^[4]。

本文采用贝叶斯网状 Meta 分析方法以多黏菌素 B 为网络发展的桥梁，比较不同抗菌方案治疗多重耐药革兰阴性菌 HAP/VAP 的临床有效率、病死率和细菌清除率等 3 个结局指标。其中临床有效率涉及 8 种干预措施，病死率涉及 4 种干预措施，细菌清除率涉及 4 种干预措施。临床有效率、病死率及细菌清除率均显示整体不一致性良好，说明整体研究结果较稳定。局部不一致性检验中有效率指标的多黏菌素 B（静脉滴注）—多黏菌素 B（静脉滴注）+ 替加环素—多黏菌素 B（静脉滴注）+ 舒巴坦闭合环不一致性存在统计学差异（ $P < 0.05$ ），可能与研究的内部真实性和各独立研究之间存在明显的异质性有关。

在临床有效率方面，涉及的 8 种用药方案组

间对比无差异性，但 SUCRA 显示多黏菌素 B（静脉滴注）联合多黏菌素 B（雾化吸入）方案的临床有效率明显高于多黏菌素 B（静脉滴注）单用或其联合替加环素等方案。在病死率方面，文中涉及到的 4 种用药方案中，SUCRA 显示多黏菌素 B（静脉滴注）联合多黏菌素 B（雾化吸入）方案的病死率较低，低于多黏菌素 B（静脉滴注）、替加环素单用或二者联用等方案；其中多黏菌素 B（静脉滴注）联合多黏菌素（雾化吸入）方案的病死率低于多黏菌素 B（静脉滴注）联合替加环素方案，且有差异性；其余涉及的治疗方案组间对比无差异性。本研究结果显示多黏菌素 B（静脉滴注）联合替加环素的抗菌方案在临床有效率和降低病死率方面并没有起到良好的协同作用，国内有研究提示多黏菌素 B 联用替加环素治疗同时患有低蛋白血症的多重耐药革兰阴性菌 HAP 患者可能会增加多黏菌素 B 的肾毒性；因为血清白蛋白浓度降低可能导致未结合药物浓度增加，进而导致肾小管更多的重吸收，而肾毒性增加会影响患者的治疗效果^[11]。一项多中心前瞻性观察研究发现，当替加环素的 MIC 大于 $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时，多黏菌素联合替加环素方案与 14 d 死亡率增加有关^[23]。但受纳入研究的质量和数量等因素的影响，本文关于多黏菌素 B（静脉滴注）联合替加环素抗菌方案的临床有效率和病死率结果还有待商榷。在细菌清除率方面，文中涉及的 4 种用药方案组间对比无差异性。有研究指出直接雾化吸入多黏菌素 B 后，肺内的多黏菌素 B 浓度明显较高，并显示出比静脉滴注多黏菌素 B 更好的细菌清除率；相反，在治疗重症肺炎的高危通气患者中，单途径静脉滴注多黏菌素 B 的细菌清除率较低^[24]。受多黏菌素 B 人体最高耐受剂量的限制，肺炎患者静脉用药时很难达到所需的肺组织体液药物浓度，2019 年发布的多黏菌素类抗菌药物优化使用的国际共识指南提出，对于疑似或确诊的多重耐药革兰阴性菌肺炎患者，多黏菌素静脉使用治疗时可辅以多黏菌素雾化治疗^[4]。国内也建议对于泛耐药的不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的 HAP 或 VAP 患者，建议多黏菌素静脉滴注联合雾化吸入治疗^[5]。在本研究所涉及的治疗方案中，SUCRA 显示多黏菌素 B 静滴联合多黏菌素 B 雾化方案有较好的临床疗效、较高的细菌清除率以及较低的病死率，多黏菌素 B 静滴

联合雾化可能使患者获得更好的治疗效果。

本研究仍有一定的局限性：①虽未限制区域，但仅 1 项研究地区来自国外，其余均为国内研究，可能存在一定的地域局限性而导致发表偏倚；②仅对中文、英文文献进行检索，可能存在选择偏倚风险；③部分文献纳入的病例数较少，样本量小可能会降低试验结果的可信度；④患者多为重症，基础疾病较多，且病原菌种类及其耐药类型不统一，可能存在影响预后的干扰因素。

综上所述，通过贝叶斯网状 Meta 分析综合所有结局指标来看，多黏菌素 B 静脉滴注联合雾化吸入方案可能使多重耐药革兰阴性菌 HAP/VAP 患者获得更好的治疗效果。但受纳入研究数量和质量限制，上述结论尚有待更多大样本、高质量、多中心的 RCT 予以验证。

参考文献

- 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255–280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2022, 22(5): 521–530. [Hu FP, Guo Y, Zhu DM, et al. CHINET surveillance of antimicrobial resistance among the bacterial isolates in 2021 [J]. Chinese Journal of Infection and Chemotherapy, 2022, 22(5): 521–530.] DOI: 10.16718/j.1009-7708.2022.05.001.
- Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics [J]. Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(11): 1687–1701. DOI: 10.1517/14740338.2015.1088520.
- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) [J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1): 10–39. DOI: 10.1002/phar.2209.
- 中国研究型医院学会危重医学专业委员会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 多黏菌素临床应用中国专家共识 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(10): 1194–1198. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.003.
- Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of colistin with polymyxin B administered in currently recommended doses: a prospective study [J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2018, 17(1): 15. DOI: 10.1186/s12941-018-0262-0.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5): e61–e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials [J]. BMJ, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [EB/OL]. [2022-07-01]. https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Lu Q, Li GH, Qu Q, et al. Clinical Efficacy of polymyxin B in patients infected with carbapenem-resistant organisms [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 1979–1988. DOI: 10.2147/IDR.S312708.
- Zeng H, Zeng Z, Kong X, et al. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous polymyxin B in Chinese patients with MDR and XDR nosocomial pneumonia [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 579069. DOI: 10.3389/fphar.2020.579069.
- Liu J, Shao M, Xu Q, et al. Low-dose intravenous plus inhaled versus intravenous polymyxin B for the treatment of extensive drug-resistant gram-negative ventilator-associated pneumonia in the critical illnesses: a multi-center matched case-control study [J]. Ann Intensive Care, 2022, 12(1): 72. DOI: 10.1186/s13613-022-01033-5.
- Chang K, Wang H, Zhao J, et al. Polymyxin B/tigecycline combination vs. polymyxin B or tigecycline alone for the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae or carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 772372. DOI: 10.3389/

- fmed.2022.772372.
- 14 Hasan MJ, Rabbani R, Anam AM, et al. The susceptibility of MDR-K. pneumoniae to polymyxin B plus its nebulised form versus polymyxin B alone in critically ill South Asian patients[J]. J Crit Care Med (Targu Mures), 2021, 7(1): 28–36. DOI: 10.2478/jccm-2020-0044.
 - 15 吴炯焯, 刘婷婷, 袁亚平, 等. 多黏菌素 B 对碳青霉烯类耐药菌医院获得性高龄肺炎患者的临床疗效与安全性评价 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(12): 1277–1281. [Wu JH, Liu TT, Yuan YP, et al. The evaluation of clinical efficacy and safety of polymyxin B in treatment of senile patients with hospital-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant bacteria[J]. Medical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2020, 45(12): 1277–1281.] DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.12.11.
 - 16 兰博, 黄华田, 周建勇, 等. 多黏菌素 B 与替加环素分别联合美罗培南治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌重症肺炎的临床效果 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(4): 14–17. [Lan B, Huang HT, Zhou JY, et al. Clinical effect of polymyxin B and tigecycline combined with meropenem in the treatment of severe pneumonia caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2022, 15(4): 14–17.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.04.005.
 - 17 高景, 康燕, 马文涛, 等. 硫酸多粘菌素 B 联合注射用舒巴坦钠治疗鲍曼不动杆菌感染呼吸机相关性肺炎患者的临床研究 [J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(8): 74–76. [Gao J, Kang Y, Ma WT, et al. Clinical study of polymyxin B sulfate combined with cefoperazone sodium and sulbactam sodium in the treatment of *Acinetobacter baumannii* infected ventilator-associated pneumonia[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2020, 17(8): 74–76.] DOI: 10.3969/j.issn.2096-3327.2020.8.020.
 - 18 张福帅, 马福燕. 硫酸多粘菌素 B 与舒巴坦钠联合治疗鲍曼不动杆菌感染呼吸机相关性肺炎的临床研究 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(13): 124–127. [Zhang FS, Ma FY. The clinical study of polymyxin B sulfate combined with sulbactam sodium in the treatment of *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2021, 15(13): 124–127.] DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2021.13.045.
 - 19 边明艳, 张强. 硫酸多粘菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性菌感染的医院获得性肺炎的临床分析 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(3): 243–246. [Bian MY, Zhang Q. Clinical analysis of polymyxin B sulfate in the treatment of hospital-acquired pneumonia infected by multidrug-resistant gram-negative bacteria[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2022, 25(3): 243–246.] DOI: 10.14053/j.cnki.pper.202203012.
 - 20 张莉, 胡森, 陈媛, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯杆菌肺部感染患者不同抗菌药物联合治疗方案的疗效与安全性分析 [J]. 药学与临床研究, 2022, 30(4): 315–318. [Zhang L, Hu M, Chen Y, et al. Efficacy and safety of different antimicrobial combination regime carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infections[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2022, 30(4): 315–318.] DOI: 10.13664/j.cnki.per.2022.04.004.
 - 21 Lim LM, Ly N, Anderson D, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing[J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(12): 1279–1291. DOI: 10.1592/phco.30.12.1279.
 - 22 Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections[J]. Clin Infect Dis, 2005, 40(9): 1333–1341. DOI: 10.1086/429323.
 - 23 Cheng A, Chuang YC, Sun HY, et al. Excess mortality associated with colistin-tigecycline compared with colistin-carbapenem combination therapy for extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia: a multicenter prospective observational study[J]. Crit Care Med, 2015, 43(6): 1194–1204. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000933.
 - 24 Hasan MJ. Polymyxins Nebulization over intravenous injection: pharmacokinetics and pharmacodynamics-based therapeutic evaluation[J]. J Pharm Res Int, 2019, 25(4): 1–10. DOI: 10.9734/JPRI/2018/v25i430104.
- 收稿日期: 2023 年 02 月 08 日 修回日期: 2023 年 02 月 20 日
本文编辑: 杨 燕 冼静怡