

· 药物与临床 ·

痰热清注射液联合亚胺培南治疗高龄耐药性铜绿假单胞菌肺部感染患者的临床疗效

施卫荣, 周建英

【摘要】 目的 观察痰热清注射液联合亚胺培南治疗高龄耐药性铜绿假单胞菌肺部感染患者的临床疗效。**方法** 选取中国人民解放军第一〇一医院 2013 年 4 月—2017 年 4 月收治的高龄耐药性铜绿假单胞菌肺部感染患者 78 例, 随机分成对照组和观察组, 每组 39 例。在对症治疗基础上, 对照组患者给予亚胺培南西司他丁钠治疗, 观察组患者在对照组基础上给予痰热清注射液治疗; 连续治疗 2 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 2 个疗程。比较两组患者临床疗效、临床症状缓解时间及治疗前后肺部感染相关指标、肺功能指标, 并观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组患者临床疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者肺部啰音消失时间、咳嗽消失时间、痰量减少时间短于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者体温恢复正常时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前两组患者血清 C 反应蛋白 (CRP)、D-二聚体 (D-D)、B 型脑钠肽 (BNP) 水平及外周血白细胞计数 (WBC) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2、4 周两组患者血清 D-D 和 BNP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2、4 周观察组患者血清 CRP 水平及外周血 WBC 低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前两组患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁)、用力肺活量 (FVC) 及第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2、4 周, 观察组患者 FEV₁、FVC 大于对照组, FEV₁/FVC 高于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 痰热清注射液联合亚胺培南治疗高龄耐药性铜绿假单胞菌肺部感染的临床疗效确切, 能有效缩短临床症状缓解时间, 减轻炎症反应, 改善患者肺功能, 且安全性较高。

【关键词】 肺部感染; 铜绿假单胞菌; 高龄; 亚胺培南; 痰热清注射液; 治疗结果

【中图分类号】 R 563.1 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.10.026

施卫荣, 周建英. 痰热清注射液联合亚胺培南治疗高龄耐药性铜绿假单胞菌肺部感染患者的临床疗效 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (10): 103-106. [www.syxnf.net]

SHI W R, ZHOU J Y. Clinical effect of tanreqing injection combined with imipenem in treating elderly patients with pulmonary infection caused by drug-resistant pseudomonas aeruginosa [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (10): 103-106.

Clinical Effect of Tanreqing Injection Combined with Imipenem in Treating Elderly Patients with Pulmonary Infection Caused by Drug-resistant Pseudomonas Aeruginosa

SHI Wei-rong, ZHOU Jian-ying

The 101st Hospital of Chinese People's Liberation Army (Taihu Hospital of Wuxi), Wuxi 214044, China

Corresponding author: ZHOU Jian-ying, E-mail: zhoujianying83@163.com

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of tanreqing injection combined with imipenem in treating elderly patients with pulmonary infection caused by drug-resistant pseudomonas aeruginosa. **Methods** A total of 78 elderly patients with pulmonary infection caused by drug-resistant pseudomonas aeruginosa were selected in the 101st Hospital of Chinese People's Liberation Army from April 2013 to April 2017, and they were randomly divided into control group and observation group, each of 39 cases. Based on symptomatic treatment, patients of control group received imipenem and cilastatin sodium, while patients of observation group received tanreqing injection combined with imipenem and cilastatin sodium; both groups continuously treated for 2 courses (2 weeks as a course). Clinical effect, remission time of clinical symptoms, pulmonary infection related indicators and index of pulmonary function before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during the treatment. **Results** Clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). Disappearance time of lung wheezing rale and cough, and reduce time of sputum volume of

observation group were statistically significantly shorter than those of control group ($P < 0.05$); while no statistically significant differences of recovery time of body temperature was found between the two groups ($P > 0.05$). No statistically significant differences of serum level of CRP, D-Dimer or BNP, or peripheral blood WBC was found between the two groups before treatment, nor was serum level of D-Dimer or BNP was found between the two groups after 2 weeks and 4 weeks of treatment ($P > 0.05$), while serum CRP level and peripheral blood of observation group were statistically significantly lower than those of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of FEV_1 , FVC or FEV_1/FVC was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); while FEV_1 , FVC and FEV_1/FVC of observation group were statistically significantly higher than those of control group after 2 weeks and 4 weeks of treatment ($P < 0.05$). No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups during the treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Tanreqing injection combined with imipenem has certain clinical effect in treating elderly patients with pulmonary infection caused by drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, can effectively shorten the remission time of clinical symptoms, relieve the inflammatory reaction and improve the pulmonary function, with relatively high safety.

【Key words】 Pulmonary infection; *Pseudomonas aeruginosa*; Advanced age; Imipenem; Tanreqing injection; Treatment outcome

铜绿假单胞菌是一种条件致病菌,可引起肺部感染、支气管扩张、支气管炎等,其中以铜绿假单胞菌肺部感染者居多,主要临床表现为痰量增加、咳嗽无力、咳嗽、发热等。铜绿假单胞菌肺部感染好发于高龄人群,主要原因为高龄者基础疾病多,身体状况差^[1]。目前,临床常采用头孢他啶、哌拉西林舒巴坦、环丙沙星、氨基曲南等抗菌药物治疗铜绿假单胞菌肺部感染,但治疗过程中发现铜绿假单胞菌具有较强的生存能力,且易产生耐药性,导致常规抗菌药物治疗效果不理想,致病菌难以彻底清除^[2]。致病菌一旦定植于人体便会加重原有感染,甚至威胁患者的生命安全,故寻找治疗耐药性铜绿假单胞菌肺部感染的有效方法具有重要的临床意义。本研究旨在观察痰热清注射液联合亚胺培南治疗高龄耐药性铜绿假单胞菌肺部感染患者的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:年龄 ≥ 75 岁。排除标准:合并恶性肿瘤者;合并严重肝、肾、心等重要脏器功能不全者;对本研究所用药物存在禁忌证者;合并阿尔茨海默症者;因其他疾病导致听力、认知功能严重损伤者;有精神疾病史者。

1.2 一般资料 选取中国人民解放军第一〇一医院 2013 年 4 月—2017 年 4 月收治的高龄耐药性铜绿假单胞菌肺部感染患者 78 例,均符合《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》^[3]中的肺部感染诊断标准,且经肺部 X 线、CT 等检查确诊,且细菌培养结果示耐药性铜绿假单胞菌感染。将所有患者随机分为对照组和观察组,每组 39 例。两组患者性别、年龄、病程及基础疾病比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$,见表 1),具有可比性。本研究经中国人民解放军第一〇一医院医学伦理委员会审核批准,所有患者签署知情同意书。

1.3 治疗方法 两组患者均给予对症治疗,包括降压、降糖治疗等。对照组患者给予亚胺培南西司他丁钠注射液(杭州默沙东制药有限公司生产,国药准字 J20130123) 1 g + 0.9% 氯化钠溶液 100 ml 静脉滴注,1 次/8 h。观察组患者在对照组基础上给予痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司生产,国药准字 Z20030054) 20 ml + 5% 葡萄糖注射液 250 ml 静脉滴注,1 次/d。两组患者治疗期间均保持合理饮食、良好生活习

惯,保证充足睡眠,遵医嘱按时、按量服药,以连续治疗 2 周为 1 个疗程,两组患者均治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标 (1) 比较两组患者临床疗效,临床疗效判定标准参照《多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南(试行)》^[3],显效:治疗后咳嗽、咳痰等临床症状消失,胸片显示肺实质病变基本消失;有效:治疗后咳嗽、咳痰等临床症状明显改善,胸片显示肺实质病变好转,但可闻及少量肺部湿啰音;无效:治疗后咳嗽、咳痰等临床症状无明显变化,肺实质病变无改善甚至出现加重。(2) 记录两组患者临床症状缓解时间,包括肺部啰音消失时间、体温恢复正常时间、咳嗽消失时间及痰量减少时间。(3) 比较两组患者治疗前及治疗后 2、4 周肺部感染相关指标。抽取患者空腹静脉血 3 ml,3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 C 反应蛋白(CRP)水平,仪器为全自动生化分析仪(TBA-2000FR 型,日本);采用免疫比浊法检测血清 D-二聚体(D-D)水平,仪器为全自动凝血仪(CA-500 型,日本);采用免疫荧光法检测血清 B 型脑钠肽(BNP)水平,仪器为荧光干式定量分析仪(91001 型,加拿大);采用酶法检测外周血白细胞计数(WBC),仪器为血细胞分析仪(T03-3688-01 型,美国);试剂盒均由上海蓝基生物科技有限公司提供,并严格按照试剂盒说明书进行操作。(4) 比较两组患者治疗前及治疗后 2、4 周肺功能指标,采用肺功能检测仪(MasterScreen Capno 型,德国)检测第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC),并计算第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV_1/FVC)。(5) 观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验;等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($u = 2.575$, $P = 0.100$,见表 2)。

2.2 两组患者临床症状缓解时间比较 观察组患者肺部啰音消失时间、咳嗽消失时间、痰量减少时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者体温恢复正常时间比较,

差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

表 2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	39	12(30.8)	19(48.7)	8(20.5)
观察组	39	21(53.8)	17(43.6)	1(2.6)

2.3 两组患者治疗前后肺部感染相关指标比较 治疗前两组患者血清 CRP、D-D、BNP 水平及外周血 WBC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2、4 周两组患者血清 D-D 和 BNP 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2、4 周观察组患者血清 CRP 水平及外周血 WBC 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 两组患者治疗前后肺功能指标比较 治疗前两组患者

FEV₁、FVC 及 FEV₁/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2、4 周, 观察组患者 FEV₁、FVC 大于对照组, FEV₁/FVC 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

表 3 两组患者临床症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

Table 3 Comparison of remission time of clinical symptoms between the two groups

组别	例数	肺部啰音消失时间	体温恢复正常时间	咳嗽消失时间	痰量减少时间
对照组	39	6.35 ± 0.21	2.26 ± 0.17	7.02 ± 1.24	5.04 ± 2.21
观察组	39	4.27 ± 0.64	2.21 ± 0.14	5.21 ± 2.13	4.06 ± 1.27
t 值		19.284	1.418	4.586	2.401
P 值		<0.001	0.160	<0.001	0.019

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	基础疾病 [n (%)]			
					糖尿病	冠心病	高血压	骨关节病
对照组	39	27/12	82.2 ± 5.4	11.9 ± 4.2	23(59.0)	11(28.2)	16(41.0)	19(48.7)
观察组	39	25/14	81.4 ± 5.8	12.5 ± 5.2	24(61.5)	12(30.8)	15(38.5)	17(43.6)
$\chi^2(t)$ 值		0.231	0.630 ^a	0.561 ^a	0.054	0.062	0.054	0.206
P 值		0.631	0.530	0.577	0.817	0.804	0.817	0.650

注:^a 为 t 值

表 4 两组患者治疗前后肺部感染相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of pulmonary infection related indicators between the two groups before and after treatment

组别	例数	CRP(mg/L)			D-D(μ g/L)		
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
对照组	39	28.83 ± 4.06	25.02 ± 3.97	19.83 ± 2.52	750.63 ± 60.27	684.29 ± 56.21	592.67 ± 52.34
观察组	39	28.96 ± 4.12	23.31 ± 3.57	17.53 ± 3.86	752.19 ± 59.86	657.92 ± 64.35	571.48 ± 76.42
t 值		0.140	2.000	3.116	0.115	1.927	1.429
P 值		0.889	0.049	0.003	0.909	0.058	0.157

组别	例数	BNP(ng/L)			WBC($\times 10^9/L$)		
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
对照组	39	986.51 ± 207.95	785.49 ± 165.42	609.93 ± 173.32	11.35 ± 1.38	10.02 ± 1.17	9.48 ± 0.95
观察组	39	984.38 ± 216.52	728.19 ± 187.57	582.18 ± 176.16	11.38 ± 1.36	9.17 ± 1.13	8.83 ± 1.42
t 值		0.044	1.431	0.701	0.097	3.263	2.376
P 值		0.965	0.157	0.485	0.923	0.002	0.020

注: CRP = C 反应蛋白, D-D = D-二聚体, BNP = B 型脑钠肽, WBC = 白细胞计数

表 5 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of index of pulmonary function between the two groups before and after treatment

组别	例数	FEV ₁ (L)			FVC(L)			FEV ₁ /FVC(%)		
		治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
对照组	39	0.47 ± 0.09	0.52 ± 0.10	0.68 ± 0.11	0.55 ± 0.09	0.62 ± 0.08	0.71 ± 0.16	34.38 ± 1.45	37.92 ± 1.89	41.49 ± 0.84
观察组	39	0.46 ± 0.08	0.59 ± 0.12	0.82 ± 0.17	0.56 ± 0.07	0.68 ± 0.12	0.79 ± 0.15	33.07 ± 1.47	39.81 ± 1.56	46.29 ± 1.43
t 值		0.519	2.799	4.318	0.548	2.598	2.278	0.941	4.816	18.075
P 值		0.605	0.006	<0.001	0.585	0.011	0.026	0.350	<0.001	<0.001

注: FEV₁ = 第 1 秒用力呼气容积, FVC = 用力肺活量, FEV₁/FVC = 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值

2.5 两组患者不良反应发生率比较 治疗期间, 对照组患者出现皮肤瘙痒 1 例, 胃肠道反应 1 例, 不良反应发生率为 5.1% (2/39); 观察组患者出现皮肤发红 1 例, 皮肤瘙痒 2 例, 不良反应发生率为 7.7% (3/39)。两组患者治疗期间不良反应率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.214$, $P = 0.644$)。

3 讨论

铜绿假单胞菌广泛存在于自然界及人体肠道、呼吸道、皮肤组织中, 健康人因具有相应补体和调理素而能有效杀灭铜绿假单胞菌, 以保证机体正常运行^[4-6]。机体防御机制一旦遭到破坏便会增加铜绿假单胞菌感染风险, 进而引发肺部感染。目前, 抗菌药物是治疗肺部感染的常用药物, 但铜绿假单胞菌肺部感染耐药机制较复杂, 且对常规抗菌药物易产生耐药, 故导致临床疗效不太理想^[7], 尤其是高龄患者, 临床治疗难度更大。

亚胺培南是一种非广谱抗生素, 主要用于治疗革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌所致的呼吸道感染、胆管感染、泌尿系统感染和腹腔感染等, 常用于病原菌未确定前的早期治疗。痰热清注射液是一种中成药, 由金银花、山羊角、黄芩、熊胆粉、连翘等组成, 其中连翘、金银花具有疏散风热、清热解毒等功效; 黄芩具有泻火、凉血、燥湿等功效; 熊胆粉具有清热、平肝等功效; 山羊角具有清热、活血等功效^[8-9], 诸药合用共奏清热解毒、止咳化痰等功效。本研究结果显示, 观察组患者临床疗效优于对照组, 观察组患者肺部哮鸣音消失时间、咳嗽消失时间、痰量减少时间短于对照组, 两组患者治疗期间不良反应发生率间无差异, 提示痰热清注射液联合亚胺培南治疗耐药性铜绿假单胞菌安全有效, 且可有效缩短临床症状缓解时间。CRP 是反映机体炎症反应的敏感指标, 当机体发生炎症反应时其水平急剧升高。D-D 是反映凝血系统及纤溶活性增强的重要分子标志物。临床研究表明, 肿瘤、肺部感染、脑梗死、心肌梗死患者 D-D 水平升高^[10]。WBC 增高常见于病理性感染 (如脑膜炎、扁桃体炎、脓肿、肺感染等) 和传染性疾病等。BNP 主要用于评估心肌损伤情况。近年来, 随着临床研究不断深入发现, BNP 与 CRP 密切相关^[11-12]。本研究结果显示, 治疗 2、4 周观察组患者血清 CRP 水平和外周血 WBC 低于对照组, 提示痰热清注射液联合亚胺培南能有效减轻耐药性铜绿假单胞菌患者炎症反应, 分析其原因可能为金银花、连翘对多种病原微生物具有抑制作用, 其中金银花经煎煮可提高白细胞吞噬功能, 进而减轻炎症反应; 此外, 山羊角能增强机体免疫功能, 提高自然杀伤细胞活性, 具有抗感染等作用^[13]。本研究结果显示, 治疗 2、4 周观察组患者 FEV₁、FVC 大于对照组, FEV₁/FVC 高于对照组, 提示痰热清注射液联合亚胺培南能有效减轻耐药性铜绿假单胞菌肺部感染患者肺功能。

综上所述, 痰热清注射液联合亚胺培南治疗耐药性铜绿假单胞菌肺部感染临床疗效确切, 能有效缩短临床症状缓解时间, 减轻炎症反应, 改善患者肺功能, 且安全性较高, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 张利群, 杨红, 吴大勇, 等. 依替米星联合美罗培南与哌拉西林/他唑巴坦对多药耐药铜绿假单胞菌肺部感染的治疗分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (19): 4339 - 4341. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-160729.
- [2] 郎然, 刘广义, 王锡波, 等. 医源性肺部感染患者耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌及鲍氏不动杆菌的耐药机制分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27 (11): 2409 - 2412. DOI: 10.11816/cn.ni.2017-162984.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 多重耐药菌医院感染预防与控制技术指南 (试行) [J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13 (2): 108 - 109.
- [4] 张莉, 姚莲英, 任丽君. 现代肺部疾病诊治 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1999.
- [5] WILSON R, COHEN J M, JOSE R J, et al. Protection against *Streptococcus pneumoniae* lung infection after nasopharyngeal colonization requires both humoral and cellular immune responses [J]. Mucosal Immunology, 2015, 8 (3): 627 - 639. DOI: 10.1038/mi.2014.95.
- [6] JOSÉ R J, WILLIAMS A E, MERCER P F, et al. Regulation of Neutrophilic Inflammation by Proteinase - Activated Receptor 1 during Bacterial Pulmonary Infection [J]. J Immunol, 2015, 194 (12): 6024 - 6034. DOI: 10.4049/jimmunol.1500124.
- [7] 蒋翠云, 盛长城, 张纯萍, 等. 1 例老年患者多重耐药铜绿假单胞菌肺部感染治疗的病例分析 [J]. 中南药学, 2017, 15 (1): 115 - 117.
- [8] 高健, 林炯如. 痰热清注射液联合头孢哌酮他唑巴坦治疗老年人肺部感染疗效观察 [J]. 中国中医急症, 2015, 24 (8): 1473 - 1474. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2015.08.061.
- [9] 王淑华, 高霞, 张玲玲, 等. 痰热清联合抗菌药物治疗老年患者肺部感染的临床疗效分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26 (4): 780 - 782. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152996.
- [10] 舒彩敏, 冯兰芳, 方秋雁, 等. 住院患者肺部感染铜绿假单胞菌的耐药性变迁分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25 (24): 5572 - 5574. DOI: 10.11816/cn.ni.2015-143058.
- [11] MAO Y X, XU J F, SEELEY E J, et al. Adipose Tissue - Derived Mesenchymal Stem Cells Attenuate Pulmonary Infection Caused by *Pseudomonas aeruginosa* via Inhibiting Overproduction of Prostaglandin E2 [J]. Stem Cells, 2015, 33 (7): 2331 - 2342. DOI: 10.1002/stem.1996.
- [12] DING F M, ZHU S L, SHEN C, et al. Regulatory T cell activity is partly inhibited in a mouse model of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection [J]. Exp Lung Res, 2015, 41 (1): 44 - 55. DOI: 10.3109/01902148.2014.964351.
- [13] 康馨元, 刘睿, 李春楠, 等. 山羊角药材的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国现代中药, 2015, 17 (5): 453 - 457. DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.2015.5.010.

(收稿日期: 2017-07-23; 修回日期: 2017-10-19)

(本文编辑: 谢武英)