

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.08.020

替加环素与亚胺培南西司他丁治疗医院获得性肺炎疗效比较

崔娜¹, 杨丽珍², 于占彪¹, 陈治¹, 陈宁^{1△}, 张红伟¹, 白杰¹

(1. 河北大学附属医院, 河北 保定 071000; 2. 新疆维吾尔自治区巴州地区焉耆回族自治县人民医院, 新疆 巴州 841100)

摘要:目的 比较不同剂量替加环素或亚胺培南西司他丁经验性治疗医院获得性肺炎的临床疗效。方法 将150例医院获得性肺炎患者随机分为A组、B组和C组。A组患者给予大剂量替加环素治疗, B组患者给予常规剂量替加环素治疗, C组患者给予亚胺培南西司他丁治疗, 3组患者均治疗14 d。结果 A组患者总有效率为84.00%, 细菌清除率为68.00%; B组患者总有效率为62.00%, 细菌清除率为46.00%; C组患者总有效率为66.00%, 细菌清除率为40.00%。A组患者之指标均高于B组和C组($P < 0.05$)。治疗3 d及7 d时, A组患者白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)及降钙素原(PCT)均低于B组和C组($P < 0.05$)。治疗3 d时, B组和C组患者感染性指标比较, 差异无显著性($P > 0.05$); 治疗7 d时, B组患者WBC及CRP低于C组患者($P < 0.05$)。A组、B组和C组患者不良反应发生率分别为14.00%、8.00%和10.00%, 无显著性差异($P > 0.05$)。结论 与常规剂量替加环素或亚胺培南西司他丁相比, 大剂量替加环素治疗医院获得性肺炎临床疗效更好, 且不良反应无明显增加。

关键词:替加环素; 亚胺培南西司他丁; 耐药性; 医院获得性肺炎; 超常剂量

中图分类号: R969.4; R978.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)08-0062-03

Comparative Effects Among Different Doses of Tigecycline and Imipenem Cilastatin in Treating Hospital Acquired Pneumonia

Cui Na¹, Yang Lizhen², Yu Zhanbiao¹, Chen Zhi¹, Chen Ning¹, Zhang Hongwei¹, Bai Jie¹

(1. Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei, China 071000; 2. Bazhou Yanqi Hui Autonomous County Hospital in Xinjiang Uygur Autonomous Region, Bazhou, Xinjiang, China 841100)

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of different doses of tigecycline and imipenem cilastatin in the treatment of hospital acquired pneumonia(HAP). **Methods** Totally 150 patients with HAP were randomly divided into group A, B and C. The patients in group A were treated with high dose of tigecycline, the patients in group B were given the routine dose of tigecycline, and the group C was treated with imipenem cilastatin. The three groups were treated for 14 d. **Results** In group A, the total effective rate was 84.00%, the bacterial clearance rate was 68.00%. In group B, the total effective rate was 62.00%, the bacterial clearance rate was 46.00%. In group C, the total effective rate was 66.00%, the bacterial clearance rate was 40.00%. The above two indexes in group A were higher than those in group B and group C($P < 0.05$). After 3, 7 d of treatment, the levels of WBC, CRP, IL-6 and PCT in group A were lower than those in group B and group C($P < 0.05$), after 3 d of treatment, there was no significant difference in the infection indexes between the group B and group C($P > 0.05$), after 7 d of treatment, the levels of WBC and CRP in group B were lower than those in group C($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions in group A, B and C were 14.00%, 8.00% and 10.00%, respectively, and there were no significant differences($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with routine dose of tigecycline or imipenem cilastatin, the efficacy of high dose of tigecycline in the treatment of HAP is better, and there is no significant increase in adverse reactions.

Key words: tigecycline; imipenem cilastatin; drug resistance; hospital acquired pneumonia; higher-than-usual dose

医院获得性肺炎(HAP)指患者入院时不存在、也不处于感染潜伏期,而在入院48 h后发生的肺部炎症^[1]。HAP在我国发病率为1.3%~3.4%,是最常见的获得性感染^[2]。HAP发生的风险因素^[3]主要包括:广谱抗菌药物的滥用,导致菌群失调及耐药现象越来越严重;院内临床侵入性操作破坏正常呼吸道屏障;糖尿病及老年患者机体抵抗力较差;住院时间越长,发生HAP风险越高^[4]。目前,HAP主要致病菌的变迁及耐药性问题导致HAP治疗效果不佳,病死率相对较高,而菌种鉴别需要一定时间,因此,寻找有效的早期经验性用药方案,对于

提高感染控制率及降低HAP死亡率具有重要意义^[5]。替加环素为甘酰胺类首个抗菌药物,抗菌谱广(对厌氧菌、革兰阴性菌、革兰阳性菌等均有效),对许多耐药菌也起作用,故对于耐药菌感染患者还可作为新的选择^[6]。本研究中对我院收治的HAP患者150例分别应用大剂量替加环素、常规剂量替加环素、亚胺培南西司他丁进行治疗,并比较治疗效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准^[7]:年龄大于18岁;入院时不存在感染,

第一作者:崔娜(1980-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为临床危重症的诊治,(电子信箱)39931458@qq.com。

△通信作者:陈宁(1971-),女,硕士研究生,主任医师,研究方向为临床危重症的诊治,(电子信箱)chenzhimailok@126.com。

且不处于感染潜伏期;入院 48 h 以上出现肺炎,具有肺炎临床表现,符合 HAP 诊断标准^[5];患者及其家属签署知情同意书,可配合完成全程治疗及检查;研究经我院医学伦理委员会审查并批准。

排除标准^[8]:妊娠及哺乳期妇女;合并真菌感染;近 30 d 内接受过激素、免疫抑制剂或放射、化学治疗;合并有免疫功能低下或缺陷、粒细胞减少或缺乏、结缔组织病等可明显影响免疫系统的疾病;入院前合并有肺部严重疾病;实施有创通气;对本研究用药过敏;无法完成至少 1 个疗程(7 d)治疗,中途放弃治疗或转院。

病例选择与分组:选取我院 2013 年 5 月至 2016 年 5 月住院患者中出现 HAP 患者 150 例,随机分为 A 组、B 组和 C 组,各 50 例。3 组患者一般资料比较,无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较($n = 50$)

组别	性别 (男/女,例)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	合并症(例)		
			心脏病	慢性呼吸系统疾病	糖尿病
A 组	39/11	65.82 ± 11.74	22	21	19
B 组	35/15	64.59 ± 10.48	19	23	20
C 组	38/12	65.57 ± 10.34	25	18	19
χ^2/t 值	0.91	0.55		1.47	
P 值	0.63	0.58		0.83	

1.2 治疗方法

3 组患者均给予经验性治疗及辅助性治疗,辅助性治疗包括降低体温、低流量持续吸氧、纠正水电解质及酸碱平衡紊乱、化痰平喘等。A 组患者给予大剂量注射用替加环素(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字 H20133167,规格为每瓶 50 mg)治疗,首次用 200 mg,加入 0.9% 氯化钠注射液 250 mL 中静脉滴注,30~60 min 后剂量改为 100 mg,每 12 h 给药 1 次;B 组患者给予常规剂量替加环素治疗,首次给予 100 mg 静脉滴注,30~60 min 后剂量改为 50 mg 静脉滴注,每 12 h 给药 1 次;C 组患者给予注射用亚胺培南西司他丁钠(Merck Sharp & Dohme Corp 公司,进口药品注册证号 H20110467,规格为每瓶含亚胺培南和西司他丁各 0.5 g)治疗,每次 1.0 g,加入 0.9% 氯化钠注射液 200 mL 稀释后静脉滴注,每 8 h 给药 1 次。3 组均以 7 d 为 1 个疗程。用药期间定时检测患者肝、肾功能及凝血功能。

1.3 观察指标及疗效评价标准

细菌清除率^[9]:疗程结束时对患者细菌清除情况进行评价,分为清除及未清除。清除:治疗结束后,纤维支气管镜肺泡灌洗液标本中无致病菌,或由于症状体征消失,无法获得痰液、气道分泌物。未清除:治疗结束后,纤维支气管镜肺泡灌洗液或气道分泌物中仍存在致病菌。

根据清除例数计算细菌清除率。

感染性指标^[10]:分别于入组前、治疗 3 d 及治疗 7 d 时安静空腹状态下抽肘静脉血 5 mL 检测感染性指标,包括白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及白细胞介素 6(IL-6)。WBC 采用美国 Beckman Coulter 公司生产的 Unicel DxH800 血细胞分析仪检测;CRP 采用放射免疫比浊法检测,试剂盒由上海信帆生物研究所提供;PCT 采用双抗体夹心免疫层析法检测,检测仪器为丽拓生物科技有限公司生产的 LTS-IF80 型免疫荧光分析仪。IL-6 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,试剂盒由上海晶抗生物工程有限公司提供。

不良反应:统计患者治疗期间出现的不良反应种类及例数,计算不良反应发生率。

临床疗效评价:治疗结束时,根据患者临床症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项指标,结合文献[11]评价。痊愈:4 项指标均正常;显效:病情有明显好转,3 项指标正常,1 项指标不正常;无效:用药超过 72 h 后未达到痊愈或显效标准。总有效 = 痊愈 + 显效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 和表 3。治疗期间,A 组出现轻度腹泻 2 例,恶心、呕吐 3 例,转氨酶升高 2 例,不良反应发生率为 14.00% (7/50);B 组出现轻度腹泻 1 例,恶心、呕吐 2 例,转氨酶升高 1 例,不良反应发生率为 8.00% (4/50);C 组出现轻度腹泻 3 例,恶心、呕吐 2 例,不良反应发生率为 10.00% (5/50)。程度均较轻,未作停药处理。3 组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 3 组患者临床疗效及细菌清除率比较($n = 50$)

组别	痊愈 [例(%)]	显效 [例(%)]	无效 [例(%)]	总有效 [例(%)]	细菌清除率 (%)
A 组	28(56.00)	14(28.00)	8(16.00)	42(84.00) ^{▲△}	68.00 ^{■□}
B 组	18(36.00)	13(26.00)	19(38.00)	31(62.00) [*]	46.00 [#]
C 组	15(30.00)	18(36.00)	17(34.00)	33(66.00)	40.00

注:与 B 组比较, $\chi^2 = 6.139 0$,[▲] $P = 0.013 2$;与 C 组比较, $\chi^2 = 4.320 0$,[△] $P = 0.037 7$;与 C 组比较, $\chi^2 = 0.173 6$,^{*} $P = 0.676 9$ 。与 B 组比较, $\chi^2 = 4.936 8$,[■] $P = 0.022 63$;与 C 组比较, $\chi^2 = 7.890 5$,[□] $P = 0.005 0$;与 C 组比较, $\chi^2 = 0.367 2$,[#] $P = 0.544 5$ 。

3 讨论

HAP 的治疗困难、病死率高,患者一般病情较重,而菌种鉴定时间一般需要 3~4 d,在菌种鉴定结果出来

表 3 3 组患者感染性指标比较 ($n=50$)

时间	WBC($\times 10^9/L$)			CRP(mg/L)			PCT(ng/L)			IL-6(pg/mL)		
	A 组	B 组	C 组	A 组	B 组	C 组	A 组	B 组	C 组	A 组	B 组	C 组
治疗前	15.25 $\pm$ 4.69	15.48 $\pm$ 4.36	15.26 $\pm$ 4.33	144.88 $\pm$ 39.76	150.31 $\pm$ 42.35	150.30 $\pm$ 42.29	6.28 $\pm$ 1.47	6.44 $\pm$ 1.32	6.32 $\pm$ 1.51	83.85 $\pm$ 20.63	85.07 $\pm$ 21.70	84.11 $\pm$ 21.60
治疗 3 d	11.18 $\pm$ 3.47 [#]	13.65 $\pm$ 3.88 ^{#Δ}	13.26 $\pm$ 4.28 ^{#Δ}	95.51 $\pm$ 26.58 [#]	128.73 $\pm$ 37.66 ^{#Δ}	124.30 $\pm$ 41.26 ^{#Δ}	3.49 $\pm$ 1.05 [#]	5.65 $\pm$ 1.17 ^{#Δ}	5.31 $\pm$ 1.23 ^{#Δ}	60.72 $\pm$ 18.15 [#]	73.52 $\pm$ 20.42 ^{#Δ}	74.10 $\pm$ 21.58 ^{#Δ}
治疗 7 d	7.28 $\pm$ 2.56 [#]	8.37 $\pm$ 3.35 ^{#Δ}	10.62 $\pm$ 4.22 ^{#Δ}	42.30 $\pm$ 10.77 [#]	58.75 $\pm$ 25.86 ^{#Δ}	66.23 $\pm$ 10.28 ^{#Δ}	1.85 $\pm$ 0.76 [#]	2.23 $\pm$ 1.09 ^{#Δ}	2.33 $\pm$ 2.36 ^{#Δ}	45.65 $\pm$ 15.66 [#]	60.36 $\pm$ 17.08 ^{#Δ}	65.34 $\pm$ 15.24 ^{#Δ}

注:与本组治疗前比较,[#] $P<0.05$;与 A 组同时点比较, ^{Δ} $P<0.05$ 。

前需采用经验性用药,而经验性用药需要考虑常见致病菌及耐药情况 2 个问题。HAP 致病菌在菌群分布及耐药性方面明显不同于院外感染,从而导致抗生素选择难题^[12]。HAP 的常见致病菌在不断变化,为后期治疗带来一定困难,现用治疗方法主要有常规剂量的替加环素治疗、亚胺培南西司他丁治疗及替考拉宁治疗^[13],均为 HAP 经验性用药常用抗生素,3 种抗感染方案治疗 HAP 虽均有一定疗效,但治疗效果不同。

随着对耐药菌研究的深入,大剂量替加环素成为近年来临床广泛用于治疗 HAP 的主要药物^[14]。替加环素属甘氨酸四环素类抗生素,其作用机制为通过与细菌核糖体结合抑制细菌蛋白质合成,从而起到抗菌作用^[15]。替加环素最早仅用于治疗成人复杂皮肤、软组织及腹腔感染,但由于其同样具有广谱抗菌活性,对革兰阴性菌、革兰阳性菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)等致病菌均有较强的抑菌活性,且无需根据肾功能情况调整用药剂量,对耐多药鲍曼不动杆菌有效,故目前在临床应用广泛^[16]。

本研究结果显示,A 组患者总有效率及细菌清除率均高于 B 组和 C 组($P<0.05$);治疗 3 d 及 7 d 时,A 组患者 WBC,CRP,IL-6 及 PCT 均低于 B 组和 C 组($P<0.05$);治疗 3 d 时,B 组和 C 组患者的感染性指标比较无显著性差异($P>0.05$);治疗 7 d 时,B 组患者 WBC 及 CRP 低于 C 组患者($P<0.05$)。3 组患者不良反应发生率比较,无显著性差异($P>0.05$)。可见,3 种抗感染方案对 HAP 患者均有一定效果,但常规剂量的替加环素在控制感染的强度上并未明显优于亚胺培南西司他丁,而大剂量替加环素可表现出明显的控制感染效果。徐康等^[15]的研究也显示,大剂量替加环素治疗 HAP 效果更好。

综上所述,与常规剂量替加环素或亚胺培南西司他丁相比,大剂量替加环素治疗 HAP 临床疗效更好,且无明显不良反应,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 黎晓萍. 医院获得性肺炎临床与致病微生物特点分析[J]. 中外医学研究,2014,12(17):163-164.
- [2] 方昌全,赵子文,李裕军,等. 泛耐药鲍氏不动杆菌医院获得

性肺炎的危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(1):130-132.

- [3] 陈旭波,徐晓雯,韩志青,等. 呼吸内科医院获得性肺炎的危险因素分析[J]. 中国处方药,2014,12(11):87.
- [4] 张晨露,肖永红. 医院获得性肺炎预后及鲍氏不动杆菌感染危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(14):3154-3157.
- [5] 徐康,邵华,于锋,等. 替加环素治疗多重耐药菌感染重症肺炎的研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2016,41(8):577-583.
- [6] 姚笑燕. 替加环素治疗广泛耐药肺炎克雷白杆菌肺炎 2 例体会[J]. 中国社区医师,2017,33(9):108.
- [7] 邓红春. 经支气管镜肺段灌洗联合丙种球蛋白对多重耐药菌肺炎的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志,2015,26(4):439-441.
- [8] 汪瑾,巨容. 新生儿呼吸机相关性肺炎的预防措施[J]. 临床儿科杂志,2014,32(5):494-497.
- [9] 高金丹,方强,苏群. 替加环素治疗多重或泛耐药鲍曼不动杆菌引起的重症肺炎的疗效评价[J]. 中国抗生素杂志,2015,40(8):621-625.
- [10] 张鹏,李淑芸,杜云波,等. 替加环素治疗耐碳青霉烯鲍曼不动杆菌感染的临床疗效[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(6):380-383.
- [11] 李素娟,樊国斌. 抗菌药物专项整治对医院抗菌药物临床使用的合理性分析[J]. 抗感染药学,2016,13(5):1026-1029.
- [12] 王俊锋,张智建,王洋,等. 替加环素治疗老年医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的疗效观察[J]. 中华保健医学杂志,2016,18(3):183-185.
- [13] 葛祥. 替加环素联合头孢哌酮-舒巴坦治疗广泛耐药鲍曼不动杆菌感染的医院获得性肺炎效果观察[J]. 中国乡村医药,2017,24(20):40-41.
- [14] 蒙光义,彭评志,冯桂湘. 替加环素治疗鲍曼不动杆菌感染的研究进展[J]. 临床合理用药,2017,10(18):163-165.
- [15] 徐康,邵华,于锋,等. 替加环素治疗多重耐药菌感染重症肺炎的研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2016,41(8):577-583.
- [16] 吴小脉,朱业飞,龚柳阳,等. 替加环素治疗碳青霉烯类耐药革兰阴性菌医院获得性肺炎的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(23):5376-5378.

(收稿日期:2017-11-22)