

中图分类号: R969.4; R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0088-04
doi: 10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.021



哌拉西林他唑巴坦与美罗培南治疗产超广谱β-内酰胺酶 肠杆菌科细菌血流感染临床疗效比较*

吴贞贞¹, 左运叶², 孙梵¹

(1. 海南省定安县人民医院药剂科, 海南 定安 571200; 2. 海南省琼海市中医院药剂科, 海南 琼海 571400)

摘要:目的 探讨哌拉西林他唑巴坦(PTZ)与美罗培南治疗产超广谱β-内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科细菌血流感染的临床疗效,以及对患者预后的影响。方法 前瞻性选取海南省定安县人民医院2020年1月至2021年12月收治的产ESBL肠杆菌科细菌血流感染患者96例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各48例。两组患者均予常规治疗,在此基础上,对照组患者予注射用美罗培南静脉滴注,观察组患者予注射用哌拉西林他唑巴坦钠静脉滴注,统计患者接受治疗后28d的预后情况,并采用单因素及多因素Logistic回归分析影响患者预后不良的独立影响因素。结果 观察组近期(治疗14d)疗效与对照组相当(总有效率为70.83%比62.50%, $P > 0.05$)。与治疗前比较,两组患者治疗14d后的白细胞计数(WBC)及降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组前2个指标显著低于对照组($P < 0.05$)。治疗28d后,38例患者死亡(39.58%,死亡组),58例患者生存且好转(60.42%,生存组)。单因素分析显示,生存组和死亡组患者的合并休克情况、序贯器官衰竭评估(SOFA)量表评分、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)量表评分、PCT、CRP、血小板计数(PLT)、白蛋白(Alb)、用药方案存在显著差异($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,SOFA量表、APACHE II量表评分、PCT、Alb均为患者治疗28d预后的独立影响因素,其中除Alb为保护因素外,其余均为危险因素。结论 PTZ与美罗培南治疗产ESBL肠杆菌科细菌血流感染的临床疗效相近,均可改善炎症反应,但治疗时应注意患者的SOFA量表评分、APACHE II量表评分、PCT、Alb对预后的影响。

关键词:哌拉西林他唑巴坦;美罗培南;超广谱β-内酰胺酶;肠杆菌科;血流感染;预后;前瞻性研究

Comparison of Clinical Efficacy of Piperacillin Tazobactam and Carbapenems in the Treatment of Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae Bacterial Bloodstream Infection

WU Zhenzhen¹, ZUO Yunye², SUN Fan¹

(1. Department of Pharmacy, Ding'an People's Hospital, Ding'an, Hainan, China 571200; 2. Department of Pharmacy, Qionghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qionghai, Hainan, China 571400)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of piperacillin tazobactam (PTZ) and meropenem in the treatment of extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing enterobacteriaceae bloodstream infection and its effect on the prognosis of patients. **Methods** A total of 96 patients with ESBL-producing enterobacteriaceae bacterial bloodstream infection were prospectively selected from the Ding'an People's Hospital from January 2020 to December 2021, and they were divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 48 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment, and on this basis, the patients in the control group were given an intravenous drip of Meropenem for Injection, and the patients in the observation group were given an intravenous drip of piperacillin sodium and tazobactam sodium. The prognosis of the patients on the 28th day after treatment was counted, and the independent factors affecting the poor prognosis of patients were analyzed by univariate and multivariate Logistic regression. **Results** The short-term efficacy (14 d of treatment) in the observation group was similar to that in the control group (the total effective rate: 70.83% vs. 62.50%, $P > 0.05$). Compared with those before treatment, the levels of procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and white blood cell count (WBC) in the two groups were significantly lower after 14 d of treatment ($P < 0.05$), and the first two indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After 28 d of treatment, 38 patients died (39.58%, death group), 58 patients survived and improved (60.42%, survival group). Univariate analysis showed that there were significant differences between the survival group and the death group in terms of combined shock, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) score, PCT, CRP, platelet count (PLT), albumin (Alb), and medication plans ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that SOFA score, APACHE II score, PCT and Alb were independent factors affecting the prognosis of patients after 28 d of treatment, of which Alb was a

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目[20A200450]。

第一作者:吴贞贞,女,大学本科,主管药师,研究方向为感染性疾病与抗菌药物,(电子信箱)wuzhenzhen4747@163.com。

protective factor and the rest were risk factors. **Conclusion** PTZ and meropenem have similar clinical efficacy in the treatment of ESBL-producing enterobacteriaceae bacterial bloodstream infection, and both can improve inflammatory reaction. Attention should be paid to the influence of patients' SOFA score, APACHE II score, PCT, Alb on prognosis during treatment.

Key words: piperacillin tazobactam; meropenem; extended-spectrum β -lactamase; enterobacteriaceae; bloodstream infection; prognosis; prospective research

血流感染是诱发脓毒症的常见因素,是导致患者院内病死的主要原因^[1]。近年来,血流感染的发生率与病死率一直较高。ZHU等^[2]对5 046例非导管相关血流感染重症患者的研究发现,其在重症监护病房(ICU)中的死亡率为25.2%,预测病死率达58.1%。产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)肠杆菌科细菌(多重耐药菌株)引发血流感染在临床越发常见^[3]。碳青霉烯类抗菌药物(CBP)对产ESBL肠杆菌疗效较好,但滥用较多,导致其耐药菌株增多,需寻找有效替代药物。既往研究显示,哌拉西林他唑巴坦(PTZ)对产ESBL肠杆菌科细菌的疗效较好,但有研究认为接受PTZ治疗较CBP治疗患者的死亡风险更大^[4-5]。故本研究中比较了PTZ与CBP(以美罗培南为例)治疗产ESBL肠杆菌科细菌所致血流感染的临床疗效,并采用单因素分析及多因素Logistic回归分析影响患者预后的因素,旨在为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄18~75岁;既往无血流感染史;入住ICU 1 h内或住院期间出现血流感染;感染1 h内采集血液标本进行细菌培养,检出病菌归属肠杆菌科;病菌检查ESBL阳性,且对头孢曲松耐药;药物敏感性试验结果显示对CBP与PTZ易感。本研究经医院医学伦理委员会审批[批件号:伦(2019)06号],患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:检出其他细菌;预测生存时间<72 h;妊娠期或哺乳期;对CBP或PTZ过敏;合并其他重大疾病,如致命性外伤、肺栓塞等。

病例选择与分组:前瞻性选取海南省定安县人民医院2020年1月至2021年12月收治的产ESBL肠杆菌科细菌血流感染患者96例,采用随机数字表法分为观察组和对照组,各48例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 48$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n = 48$)

组别	性别	年龄	体质指数	病原体(例)		
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	大肠埃希菌	肺炎克雷伯菌	其他肠杆菌
观察组	30/18	63.58 ± 12.45	22.64 ± 2.43	23	19	6
对照组	32/16	62.37 ± 13.24	22.72 ± 2.28	25	15	8
χ^2/t 值	0.182	0.461	0.166	0.445		
P 值	0.670	0.646	0.868	0.800		

1.2 方法

两组患者均予常规治疗。在此基础上,对照组患者予注射用美罗培南(海口市制药厂有限公司,国药准字H20093396,规格为每支0.25 g)1 g,溶于250 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注。观察组患者予注射用哌拉西林他唑巴坦钠(海南通用三洋药业有限公司,国药准字H19990188,规格为每支2.25 g)4.5 g,先加入0.9%氯化钠注射液20 mL使其溶解,再加入5%葡萄糖注射液250 mL稀释,静脉滴注。两组患者均每隔6 h或8 h给药1次,连续治疗28 d。根据患者的病情、肾功能损伤情况及细菌学检查结果调整用药方案。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)炎性指标。抽取患者空腹静脉血,以全自动化学发光分析仪测定白蛋白(Alb)水平,采用免疫化学发光法测定降钙素原(PCT)水平,酶联免疫吸附法检测C反应蛋白(CRP)水平,以全自动细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)。2)相关量表评分。采用序贯器官衰竭评估^[6](SOFA)量表评估预后,量表涉及6种器官,分值0~24分(以最差值计分),分值越高表明预后越差;采用急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)^[7]量表评估病情,量表由急性生理学评分、慢性健康状况、年龄项组成,分值0~71分(以每日最差值计分),分值越高表明病情越重。3)是否合并休克。

近期疗效判定^[8]:治愈,临床症状、感染病菌均消失,免疫指标恢复至感染前水平;好转,症状有所缓解,感染病菌数量消失2/3,免疫指标有所恢复;无效,症状无改善,或加重,感染病菌及免疫指标均未变化。总有效 = 治愈 + 好转。

预后:治疗28 d后根据患者生存情况分为死亡组及生存组,统计其总病死率。寻找预后不良的独立影响因素。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料符合正态分布及方差齐时以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;等级资料比较行秩和检验。影响因素,先后行单因素分析及多因素Logistic回归分析(赋值:因变量,预后情况,生存=0,死亡=1;自变量,合并休克情况,无=0,有=1;用药方案,PTZ=0,CBP=1)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

结果见表2和表3。

表2 两组患者炎症指标比较($\bar{X} \pm s, n = 48$)

Tab. 2 Comparison of inflammatory indexes between two groups ($\bar{X} \pm s, n = 48$)

组别	PCT(ng/mL)		CRP(mg/L)		WBC($\times 10^9/L$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.31 ± 1.08	0.82 ± 0.34 ^a	15.36 ± 4.25	7.14 ± 2.54 ^a	17.42 ± 6.58	10.47 ± 3.86 ^a
对照组	3.26 ± 1.12	0.98 ± 0.38 ^a	16.03 ± 4.16	8.35 ± 2.68 ^a	16.85 ± 6.71	11.56 ± 3.17 ^a
t值	0.223	2.174	0.81	2.270	0.420	1.512
P值	0.824	0.032	0.437	0.026	0.675	0.134

注:与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment, ^a $P < 0.05$.

表3 两组患者近期疗效比较($n = 48$)

Tab. 3 Comparison of short-term efficacy between two groups ($n = 48$)

组别	治愈	好转	无效	总有效
观察组	12(25.00)	22(45.83)	14(29.17)	34(70.83)
对照组	10(20.83)	20(41.67)	18(37.50)	30(62.50)
Z值		0.834		
P值		0.404		

2.2 预后影响因素

治疗后28 d,死亡组38例(39.58%),生存组58例(60.42%)。单因素分析显示,两组患者的合并休克情况、用药方案差异显著($P < 0.05$),生存组SOFA量表和APACHE II量表评分及PCT和CRP水平均显著低于死亡组($P < 0.05$),PLT和Alb水平均显著高于死亡组($P < 0.05$)。详见表4(其中“大”为大肠埃希菌,“肺”为肺炎克雷伯菌,“其”为其他肠杆菌;P为PTZ,C为CBP)。

表4 预后单因素分析结果

Tab. 4 Results of the univariate analysis of patients' prognosis

因素	生存组($n = 58$)	死亡组($n = 38$)	χ^2 / t 值	P值
性别(男/女,例)	39/19	23/15	0.453	0.501
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	60.84 ± 12.57	66.75 ± 15.36	1.364	0.176
体质量指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	22.49 ± 2.35	22.98 ± 2.67	0.946	0.346
合并休克(是/否,例)	24/34	25/13	5.474	0.019
感染病原体(大/肺/其,例)	27/20/11	21/14/3	2.314	0.314
SOFA($\bar{X} \pm s$,分)	6.25 ± 2.80	11.30 ± 3.64	7.664	<0.001
APACHE II($\bar{X} \pm s$,分)	16.78 ± 6.65	24.32 ± 8.54	4.859	<0.001
PCT($\bar{X} \pm s$,ng/mL)	0.67 ± 0.25	1.25 ± 0.46	7.983	<0.001
CRP($\bar{X} \pm s$,mg/L)	5.36 ± 1.54	8.25 ± 3.74	5.255	<0.001
WBC($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	9.49 ± 3.58	10.25 ± 4.95	0.873	0.385
PLT($\bar{X} \pm s$, $\times 10^9/L$)	135.28 ± 59.75	78.69 ± 34.62	5.281	<0.001
Alb($\bar{X} \pm s$,g/L)	27.85 ± 5.34	25.22 ± 4.85	2.446	0.016
用药方案(P/C,例)	35/23	13/25	6.272	0.012

多因素 Logistic 回归分析结果显示,SOFA 量表和 APACHE II 量表评分及 PCT 和 Alb 均为患者治疗 28 d 预后的独立影响因素,其中除 Alb 为保护因素外,其余影响因素皆为危险因素。详见表 5。

表5 预后多因素 Logistic 回归分析结果

Tab. 5 Results of the multivariate Logistic regression of patients' prognosis

影响因素	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR	95%CI
合并休克	0.182	0.125	2.120	0.176	1.200	(0.939,1.533)
SOFA	0.349	0.132	6.990	0.020	1.418	(1.094,1.836)
APACHE II	0.724	0.334	4.699	0.039	2.063	(1.072,3.969)
PCT	0.657	0.325	4.087	0.048	1.929	(1.020,3.647)
CRP	0.926	0.492	3.542	0.078	2.524	(0.962,6.621)
PLT	-0.432	0.257	2.826	0.132	0.649	(0.392,1.074)
Alb	-0.327	0.112	8.524	0.003	0.721	(0.579,0.898)
用药方案	0.335	0.182	3.388	0.084	1.398	(0.979,1.997)

3 讨论

CBP 对产 ESBL 肠杆菌科细菌有高抗菌活性,是目前治疗该类病菌所致感染有效性较好的抗菌药物之一,尤其是对于该类病菌所致感染性休克及重症脓毒症患者^[9]。但 CBP 的广泛使用会导致耐碳青霉烯类菌株逐渐增多,对疾病治疗造成重大威胁。本研究中两组患者治疗后的血清 PCT 和 CRP 水平及 WBC 均明显降低,疗效无显著差异,提示 2 种治疗方案对患者的疗效相当,其中 PTZ 降低患者 PCT 和 CRP 水平的效果更佳。

ESBL 由质粒介导,其能水解单环酰胺类、头孢菌素类及青霉素类抗菌药物,目前对产 ESBL 肠杆菌科有较高敏感性的药物有 PTZ 及 CBP 等类药物^[10-11]。其中,美罗培南易穿透革兰阴性或阳性细菌的细胞壁,抵达药物作用靶点(青霉素结合蛋白)并与其结合,进而干扰、抑制细胞壁合成^[12]。CBP 的长期使用会导致耐药,亦会导致耐药菌株的进一步蔓延与扩大,进而影响疗效^[13]。本研究中所用 PTZ 为典型的 β -内酰胺酶抑制复合制剂,但在临床的使用频率相对较低,对其产生耐药性的菌株罕有,故其疗效与美罗培南相近,但患者血清 PCT 及 CRP 降低更显著。

本研究中单因素分析结果显示,以 PTZ 治疗的患者预后较好,但在多因素分析中未纳入用药方案,推测可能为所选患者的菌株耐药性对预后有一定影响,但尚未起决定性作用。多因素分析结果显示,患者的 SOFA 量表评分、APACHE II 量表评分及 PCT、Alb 均为影响患者治疗 28 d 预后的独立影响因素,其中除 Alb 为保护因素外,其余皆为危险因素。SOFA 量表为临床评估危重症患者的常用方式,KARAKIKE 等^[14]的研究显示,SOFA 量表对脓症患者 28 d 后的预后具有较高的预测价

值。APACHE II 量表临床常用于判断患者病情严重程度。杨明月等^[15]的研究认为,SOFA 量表和 APACHE II 量表评分均为预测血流感染患者 28 d 预后的独立危险因素,与本研究结论相似。PCT 为甲状腺 C 细胞及其他神经内分泌细胞分泌的一种降钙素前体,其在正常健康人体内含量极低,而当发生感染或受伤时,机体中的巨噬细胞、单核细胞及甲状腺 C 细胞均会快速分泌,造成机体内的 PCT 含量迅速上升,对炎性或感染性疾病具有较高的特异度与敏感度^[16-17]。Alb 由肝实质细胞合成,可反映人体营养状态,其值下降表明机体抵抗力下降、营养失衡,机体更易受病菌侵害^[18]。逯峰等^[19]的研究认为,SOFA 量表评分和 Alb 均为肠杆菌科细菌所致血流感染预后的重要影响因素。但本研究为单中心研究,且样本量较少,结果具有一定局限性,后续或可做多中心、多样本研究来进一步证实。

综上所述,PTZ 与美罗培南(CBP 类)对产 ESBL 肠杆菌科细菌所致血流感染的临床疗效相近,且 PTZ 对降低患者的血清 PCT 和 CRP 水平效果更佳,但用药方案并非影响患者预后的独立影响因素,提示菌株耐药性可能尚未起决定性作用,同时 SOFA 量表评分,APACHE II 量表评分、PCT、Alb 均为影响患者治疗 28 d 预后的独立影响因素,可为临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] KERN WV, RIEG S. Burden of bacterial bloodstream infection – a brief update on epidemiology and significance of multidrug – resistant pathogens [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(2): 151 – 157.
- [2] ZHU S, KANG Y, WANG W, et al. The clinical impacts and risk factors for non – central line – associated bloodstream infection in 5 046 intensive care unit patients: an observational study based on electronic medical records [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):52.
- [3] RODRÍGUEZ – BAÑO J, GUTIÉRREZ – GUTIÉRREZ B, MACHUCA I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended – Spectrum – Beta – Lactamase – , AmpC – , and Carbapenemase – Producing Enterobacteriaceae [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2018, 31(2):e00079 – 17.
- [4] SFEIR MM, ASKIN G, CHRISTOS P. Beta – lactam / beta – lactamase inhibitors versus carbapenem for bloodstream infections due to extended – spectrum beta – lactamase – producing Enterobacteriaceae: systematic review and meta – analysis [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(5):554 – 570.
- [5] TAMMA PD, RODRIGUEZ – BANO J. The Use of Noncarbapenem β – Lactams for the Treatment of Extended – Spectrum β – Lactamase Infections [J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(7):972 – 980.
- [6] LAMBDEN S, LATERRE PF, LEVY MM, et al. The SOFA score – development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):374.
- [7] GODINJAK A, IGLICA A, RAMA A, et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit [J]. *Acta Med Acad*, 2016, 45(2): 97 – 103.
- [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, 30(9): 844 – 856.
- [9] 武 东,汪晓娟,汪小五,等. 哌拉西林他唑巴坦与碳青霉烯类抗菌药物治疗产超广谱 β – 内酰胺酶大肠埃希菌感染的临床疗效对比 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(19): 2411 – 2418.
- [10] HEINZ E, EJAZ H, SCOTT JB, et al. Resistance mechanisms and population structure of highly drug resistant Klebsiella in Pakistan during the introduction of the carbapenemase NDM – 1 [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2392.
- [11] 汪小英,汪晓娟,武 东. 哌拉西林他唑巴坦治疗产超广谱 β – 内酰胺酶肠杆菌科细菌血流感染的研究进展 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(6):764 – 768.
- [12] WUNDERINK RG, MATSUNAGA Y, ARIYASU M, et al. Cefiderocol versus high – dose, extended – infusion meropenem for the treatment of Gram – negative nosocomial pneumonia (APEKS – NP): a randomised, double – blind, phase 3, non – inferiority trial [J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(2):213 – 225.
- [13] 吴慧君,郑旭婷,张 欣,等. 哌拉西林 / 他唑巴坦治疗产超广谱 β – 内酰胺酶肠杆菌科细菌血流感染疗效的 meta 分析 [J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(6):333 – 339.
- [14] KARAKIKE E, KYRIAZOPOULOU E, TSANGARIS I, et al. The early change of SOFA score as a prognostic marker of 28 – day sepsis mortality: analysis through a derivation and a validation cohort [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):387.
- [15] 杨明月,杨小娟,景 佩,等. 凝血功能联合 APACHE II 及 SOFA 评分对血流感染患者预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(12):1434 – 1439.
- [16] CABRAL L, FERNANDES M, MARQUES S, et al. PCT Kinetics in the First Week Postburn for Sepsis Diagnosis and Death Prognosis – An Accuracy Study [J]. *J Burn Care Res*, 2021, 42(3):545 – 554.
- [17] 刘婉文. 降钙素原联合超敏 C 反应蛋白用于手足口病继发细菌感染性疾病早期诊断临床评价 [J]. *中国药业*, 2017, 26(14):76 – 78.
- [18] LEI J, WANG Y, GUO X, et al. Low preoperative serum ALB level is independently associated with poor overall survival in endometrial cancer patients [J]. *Future Oncol*, 2020, 16(8): 307 – 316.
- [19] 逯 峰,马德晶,朱委委,等. 肠杆菌科细菌致血流感染重症患者的预后分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(4): 454 – 457.

(收稿日期:2022 – 07 – 14;修回日期:2022 – 09 – 26)