

中图分类号: R969.4; R644 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)14-0099-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.14.022



## 铜绿假单胞菌注射液治疗深度烧伤脓毒症临床研究\*

徐志刚, 陈俏华<sup>△</sup>, 张栋梁, 何 亭, 侯宏义, 杨薛康

(中国人民解放军空军军医大学第一附属医院, 陕西 西安 710032)

**摘要:**目的 探讨铜绿假单胞菌(PA)注射液治疗深度(深Ⅱ度、Ⅲ度)烧伤脓毒症患者的临床疗效。方法 前瞻性选取医院烧伤与皮肤外科2021年3月至2022年3月收治的深度(深Ⅱ度、Ⅲ度)烧伤脓症患者86例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各43例。两组患者均于烧伤重症监护病房(BICU)接受监护治疗及常规治疗,观察组给予PA注射液皮下注射,两组患者均治疗2周且治疗后至少随访2周。结果 观察组总有效率为93.02%,明显高于对照组的76.74%( $P < 0.05$ )。治疗后,两组患者T淋巴细胞 $CD_4^+$ 水平均明显升高, $CD_8^+$ 水平均明显降低;中性粒细胞绝对计数(ANC)、白细胞计数及C反应蛋白、降钙素原水平均明显降低;且观察组改善幅度均明显大于对照组( $P < 0.05$ )。观察组BICU住院时间明显短于对照组,BICU住院费用明显少于对照组( $P < 0.05$ )。观察组与对照组并发症发生率相当(20.93%比32.56%, $P > 0.05$ );观察组中有3例患者用药局部出现轻度红肿,均自行消退,对照组患者未出现明显不良反应。结论 PA注射液能促进深度烧伤脓症患者免疫功能提升,减轻炎症和感染,并缩短患者的住院时间,减少住院费用。

**关键词:**深度烧伤;脓毒症;铜绿假单胞菌注射液;免疫功能;炎症反应;临床疗效;安全性

### Clinical Study of Pseudomonas Aeruginosa Injection in the Treatment of Deep Burn Sepsis

XU Zhigang, CHEN Qiaohua, ZHANG Dongliang, HE Ting, HOU Hongyi, YANG Xuekang

(The First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, China 710032)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy of Pseudomonas Aeruginosa (PA) Injection in the treatment of patients with deep burn (deep second or third degree burn) sepsis. **Methods** A total of 86 patients with deep burn (deep second or third degree burn) sepsis admitted to the Department of Burn and Skin Surgery in the hospital were selected prospectively and divided into the observation group and the control group by the random number table method, with 43 cases in each group. Patients in the two groups were given the care and routine treatment in the Burn Intensive Care Unit (BICU), on this basis, the patients in the observation group were given the subcutaneous injection of PA Injection. Both groups were treated for two weeks and followed up for at least two weeks after treatment. **Results** The total effective rate in the observation group was 93.02%, which was significantly higher than 76.74% in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the T lymphocyte  $CD_4^+$  level in the two groups increased significantly, while the  $CD_8^+$  level decreased significantly, the absolute neutrophil count (ANC), white blood cell count (WBC), C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels decreased significantly, and the improvement of the above indexes in the observation group was more significant ( $P < 0.05$ ). The BICU stay in the observation group was significantly shorter than that in the control group, and the BICU cost in the observation group was significantly less than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The incidence of complications in the observation group was similar to that in the control group (20.93% vs. 32.56%,  $P > 0.05$ ). Three patients occurred local and mild redness and swelling after medication in the observation group, all of which spontaneously subsided, while no patient occurred obvious adverse reaction in the control group. **Conclusion** PA Injection can improve the immune function in patients with deep burn sepsis, alleviate inflammation and infection, shorten hospital stay, and reduce hospital costs.

**Key words:** deep burn; sepsis; Pseudomonas Aeruginosa Injection; immune function; inflammatory reaction; clinical efficacy; safety

烧伤患者易并发脓毒症,需及时、快速进行充分的液体复苏,并采取抗生素治疗、切除坏死组织、营养代谢等方式及早减轻感染,减轻患者过度的全身炎症反应,保护多器官功能<sup>[1]</sup>。烧伤脓毒症的病情进展迅速,对

救治时效要求较高<sup>[2]</sup>,且烧伤后创面组织坏死造成高分解代谢状态,机体营养严重丢失,患者均存在严重的免疫功能障碍,易进展为脓毒性休克,导致该病治疗现状欠佳<sup>[3]</sup>。而铜绿假单胞菌(PA)注射液多用于恶性肿瘤

\*基金项目:陕西省重点研发计划项目[2022SF-025]。

第一作者:徐志刚,男,硕士,主治医师,研究方向为烧伤与皮肤外科学,(电子信箱)wm13800000@163.com。

<sup>△</sup>通信作者:陈俏华,男,硕士,主治医师,研究方向为烧伤与皮肤外科学,(电子信箱)chenqh168@163.com。

的辅助治疗<sup>[4]</sup>。除抗肿瘤作用外,该药还能调节人体免疫状态,提升免疫功能,减轻感染,可能对存在免疫功能障碍和全身感染风险较高的烧伤脓毒症有特殊效果<sup>[5]</sup>。动物实验研究表明,铜绿假单胞菌甘露糖敏感血凝素能通过减轻严重脓毒症模型大鼠的炎症反应,延缓其脓毒症进展,从而延长其生存时间,提示PA注射液或可为临床救治烧伤脓症患者争取时间<sup>[6]</sup>。但目前其对烧伤脓症患者免疫功能、临床疗效等的影响尚不明确,本研究中对此进行了探讨,为后续优化烧伤脓症治疗方案提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

纳入标准:符合 Spesis 3.0 中脓毒症诊断标准,且为烧伤引起<sup>[7]</sup>;年龄 > 18 岁;临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理批件号 K202102 - 04),患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:恶性肿瘤;免疫系统疾病;器官移植或激素治疗等导致免疫抑制状态;妊娠期或哺乳期;糖尿病;对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:前瞻性选取医院烧伤与皮肤外科 2021 年 3 月至 2022 年 3 月收治的深度(深 II 度、III 度)烧伤脓症患者 86 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 43 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(其中 APACHE II<sup>[8]</sup>指急性生理学及慢性健康状况评分系统)。

表 1 两组患者一般资料比较( $n = 43$ )

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ( $n = 43$ )

组别	性别 (男/女,例)	年龄 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 岁]	烧伤总面积 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , %]	发病时间 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , h]	APACHE II 评分 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 分]
观察组	32/11	38(28, 47)	76.67(73.31, 82.88)	7(7, 8)	21(18, 24)
对照组	29/14	41(37, 44)	77.50(74.58, 83.10)	7(6, 8)	21(18, 24)
$\chi^2/U$ 值	0.508	1.167	0.652	1.481	0.069
$P$ 值	0.478	0.243	0.514	0.139	0.945

### 1.2 方法

两组患者均于烧伤重症监护病房(BICU)接受监护治疗及常规治疗,包括液体复苏、抗感染、脏器保护及营养支持,合并吸入性损伤者及时行气管插管或气管切开,深度烧伤创面分期削痂或切痂自体皮植皮治疗。观察组加用铜绿假单胞菌注射液(北京万特生物制药有限公司,国药准字 S20043023,批号为 20201223,规格为每支 0.5 mL)皮下注射,首次 0.5 mL,之后每次 1 mL,隔日 1 次,维持治疗 2 周。

### 1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)免疫功能。采集患者治疗前后空腹静脉血 2 mL,离心,取血清 50  $\mu$ L,加入抗原提呈细胞标记的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 单抗、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 单抗各 10  $\mu$ L,孵育、洗涤,加入 0.5 mL 磷酸盐缓冲液,采用流式细胞仪测定 T 淋巴细胞 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 水平。2)炎性指标。同法取血清,以全自动血细胞分析仪测定中性粒细胞绝对计数(ANC)、白细胞计数(WBC),以全自动血生化分析仪测定 C 反应蛋白(CRP)水平,以全自动免疫仪测定降钙素原(PCT)水平。绘制前述 6 个指标的散点数据图。3)BICU 住院情况。统计患者 BICU 住院的时间与费用。

疗效判定<sup>[9]</sup>:治疗后至少随访 2 周以评估。显效,治疗后 1 周内体温 36 ~ 38.5  $^{\circ}$ C,创面转为湿润、红润,坏死斑消失;有效,治疗后 2 周内体温 36 ~ 38.5  $^{\circ}$ C,创面转为湿润、红润,坏死斑消失;无效,治疗后超过 2 周体温仍低于 36  $^{\circ}$ C 或高于 38.5  $^{\circ}$ C,创面干燥少津、灰暗,有坏死斑。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:统计患者治疗期间的休克、急性呼吸窘迫综合征、肝功能障碍、肾功能损害、心功能障碍、多器官功能障碍等并发症发生情况,以及局部红肿、低烧症状(体温 37.3 ~ 38  $^{\circ}$ C)等不良反应发生情况。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 统计学软件分析。计量资料呈正态分布时以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较行独立样本  $t$  检验;呈偏态分布时以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann - Whitney  $U$  检验,组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以率(%)表示,行 Pearson  $\chi^2$  检验。等级资料行秩和检验。采用 GraphPad Prism 软件绘制散点数据图。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

结果见表 2 至表 5 及图 1。观察组患者 BICU 住院时间为 18(16, 20) d,明显短于对照组的 20(18, 22) d( $U = 3.670, P < 0.01$ );BICU 住院费用为 7.92(7.35, 8.34)万元,明显少于对照组的 9.12(8.42, 9.78)万元( $U = 4.677, P < 0.01$ )。观察组并发症发生率为 20.93%,与对照组的 32.56% 相当( $\chi^2 = 1.484, P =$

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%),  $n = 43$ ]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%),  $n = 43$ ]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	19(44.19)	21(48.84)	3(6.98)	40(93.02)
对照组	11(25.58)	22(51.16)	10(23.26)	33(76.74)
$\chi^2$ 值		2.314		4.440
$P$ 值		0.021		0.035

0.223),且有部分患者存在多个并发症。观察组有3例患者注射PA注射液后局部出现轻度红肿,未特殊处理,均自行消退;对照组患者未出现明显不良反应。

### 3 讨论

烧伤脓毒症患者由于烧伤后诱发炎性反应,在炎

性介质增加后形成瀑布效应和过度炎性反应,导致机体进入免疫抑制状态,淋巴细胞凋亡数量且对病原体的易感性增加,加之细菌感染病情不断进展<sup>[10]</sup>。故治疗时需改善患者的免疫功能<sup>[11]</sup>。PA注射液常用于肿瘤辅助治疗,可影响多种细胞生物行为,发挥提升机体免疫

表3 两组患者免疫指标比较[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),%,n=43]

Tab. 3 Comparison of immune indexes between the two groups [M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),%,n=43]

组别	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup>		CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32.74(29.62,35.40)	36.61(33.73,40.17)*	28.70(25.48,31.54)	24.53(22.36,26.59)*
对照组	31.54(28.86,34.61)	34.84(31.84,38.41)*	29.79(24.73,32.49)	27.11(24.84,29.64)*
U值	1.818	2.021	0.255	3.826
P值	0.069	0.043	0.799	<0.001

注:与本组治疗前比较,\*P<0.05。表5、图1同。

Note: Compared with those before treatment, \*P<0.05 (for Tab. 3, Tab. 5 and Fig. 1).

表4 两组患者并发症发生情况比较[例(%),n=43]

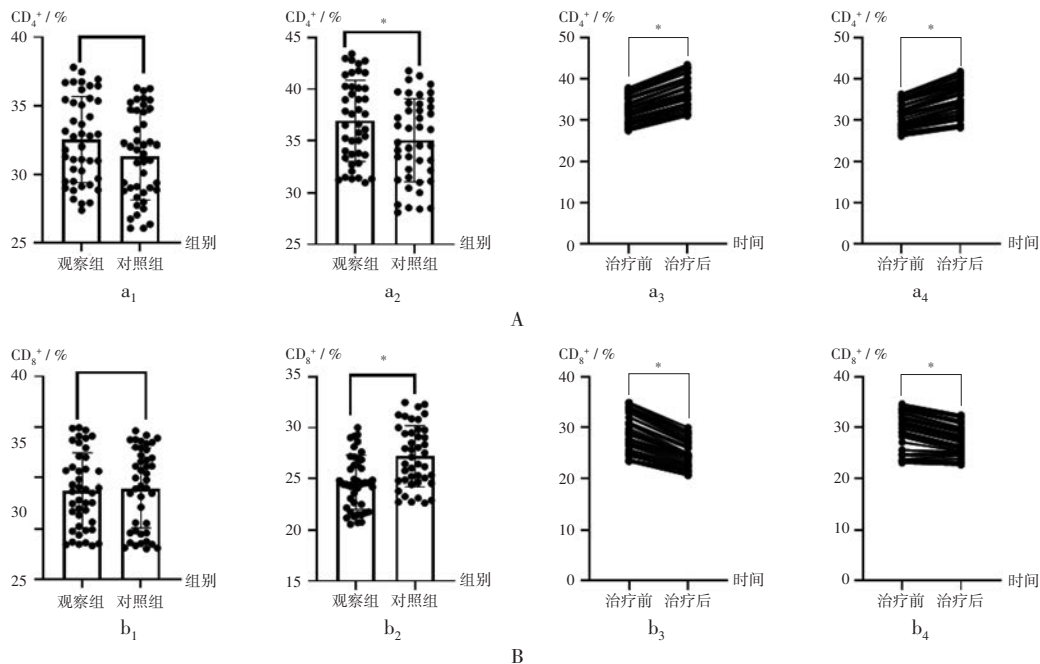
Tab. 4 Comparison of the incidence of complications between the two groups [case(%),n=43]

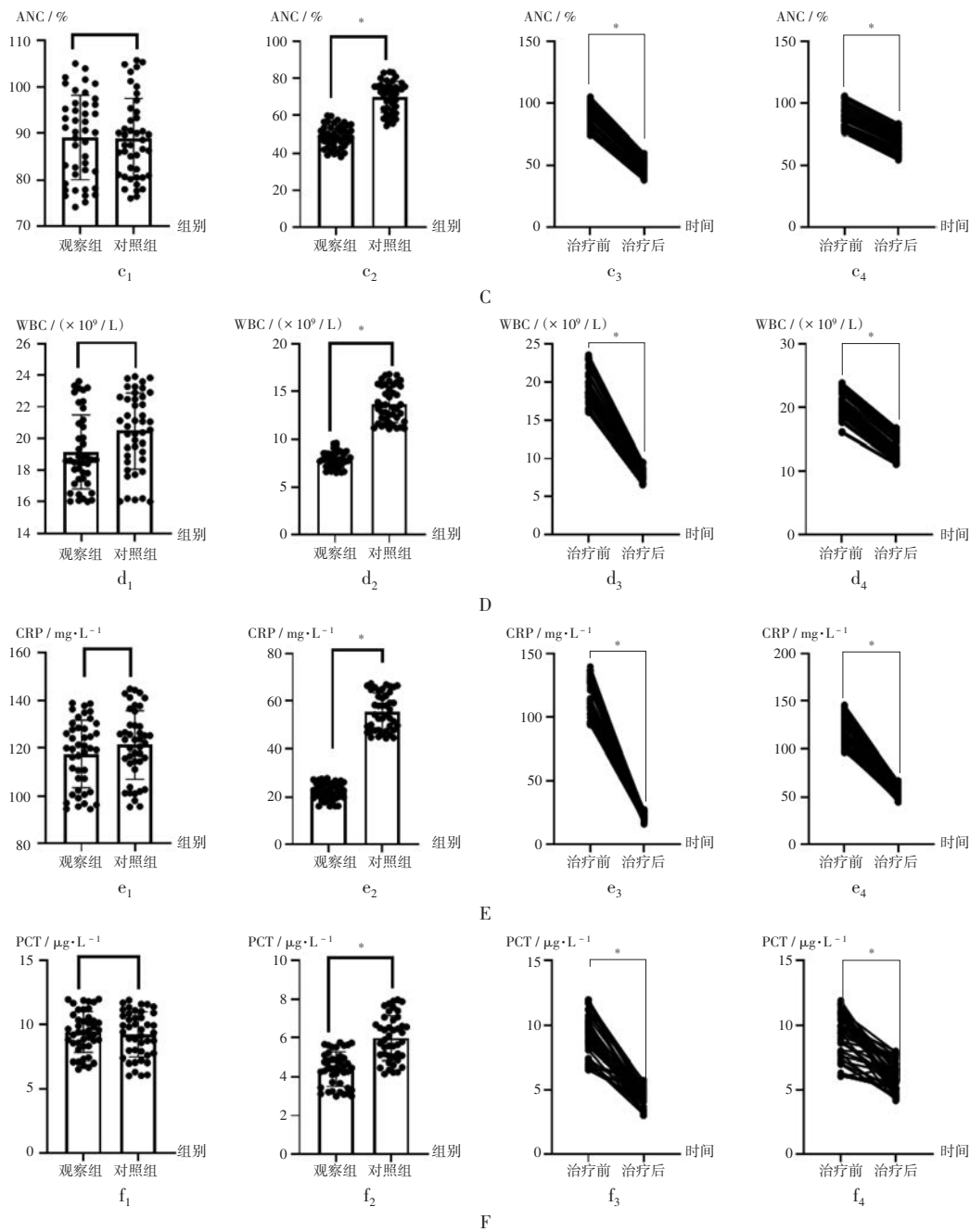
组别	休克	急性呼吸窘迫综合征	肝功能障碍	肾功能损害	心功能障碍	多器官功能障碍
对照组	8(18.60)	5(11.63)	3(6.98)	3(6.98)	4(9.30)	2(4.65)
观察组	6(13.95)	4(9.30)	2(4.65)	2(4.65)	3(6.98)	2(4.65)

表5 两组患者炎性指标比较[M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),n=43]

Tab. 5 Comparison of inflammatory indexes between the two groups [M(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>),n=43]

组别	ANC(%)		WBC(×10 <sup>9</sup> /L)		CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	90.32(81.58,96.27)	48.89(44.68,53.36)*	19.63(18.47,21.85)	7.87(7.33,8.50)*	111.31(105.24,127.28)	22.76(19.97,25.48)*	9.39(8.43,10.46)	4.48(3.56,5.00)*
对照组	87.60(81.09,93.98)	72.28(63.24,75.50)*	20.76(18.81,22.56)	13.31(11.98,15.62)*	116.83(107.63,133.15)	54.33(47.81,2.99)*	9.42(7.83,10.77)	5.90(5.08,6.81)*
U值	0.272	7.700	0.834	7.985	1.300	7.985	0.376	5.601
P值	0.786	<0.001	0.405	<0.001	0.194	<0.001	0.707	<0.001





a<sub>1</sub> - f<sub>1</sub>. 治疗前 a<sub>2</sub> - f<sub>2</sub>. 治疗后 a<sub>3</sub> - f<sub>3</sub>. 观察组 a<sub>4</sub> - f<sub>4</sub>. 对照组

A. CD<sub>4</sub><sup>+</sup> B. CD<sub>8</sub><sup>+</sup> C. ANC D. WBC E. CRP F. PCT

图1 两组患者各检测指标比较散点图

a<sub>1</sub> - f<sub>1</sub>. Before treatment a<sub>2</sub> - f<sub>2</sub>. After treatment a<sub>3</sub> - f<sub>3</sub>. Observation group a<sub>4</sub> - f<sub>4</sub>. Control group

A. CD<sub>4</sub><sup>+</sup> B. CD<sub>8</sub><sup>+</sup> C. ANC D. WBC E. CRP F. PCT

Fig. 1 Scatter plot of various detection indexes between the two groups

能力和抗感染的作用<sup>[12-13]</sup>。已有动物实验研究将PA注射液用于脓毒症动物的治疗,效果良好<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组患者T淋巴细胞CD<sub>4</sub><sup>+</sup>水平均明显升高,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>水平均明显降低,且观察组均明显优于对照组,说明加用PA注射液能进一步提升患者的免疫功能。分析原因,PA注射液能表达甘露糖敏感血凝菌毛株,刺激体内T淋巴细胞转化为辅助性T细胞1(Th1)的

生物过程,有效提升机体的细胞免疫功能<sup>[15]</sup>。PA注射液能刺激T淋巴细胞活性,减少其凋亡,从而改善免疫功能<sup>[16]</sup>;刺激自然杀伤(NK)细胞,增加其活性和功能,发挥其免疫调节功能<sup>[17]</sup>;刺激T淋巴细胞分泌白细胞介素11等细胞因子,促进免疫调节<sup>[18]</sup>。烧伤脓毒症患者存在不同程度的感染,导致机体ANC,WBC水平升高<sup>[19]</sup>。治疗后,两组患者的ANC和WBC及CRP和PCT

水平明显下降,且观察组明显低于对照组。说明PA注射液能进一步减轻炎症和感染。分析原因,PA注射液多次注射后发挥强效且广谱的免疫原性,不仅可提升免疫功能,还能增加机体内的广谱抗体,利于机体对抗不同菌属的细菌,从而减轻感染<sup>[20-21]</sup>,且机体免疫功能的提升也有利于增强抗感染能力<sup>[22]</sup>。可见,PA注射液能通过有效提升机体的免疫功能和抗感染能力,促进烧伤脓毒症疗效提升。观察组总有效率明显高于对照组,BICU住院时间明显短于对照组,BICU住院费用明显少于对照组,证实加用PA注射液能进一步优化疗效。两组患者治疗后的并发症发生率相当;对照组未出现明显不良反应,观察组虽有3例患者用药局部出现红肿,但程度较轻,未特殊处理即自行消退,提示PA注射液安全性较高。

综上所述,PA注射液能促进深度烧伤脓毒症患者的免疫功能提升,减轻炎症和感染,改善临床疗效,并缩短患者的住院时间,减少住院费用。

#### 参考文献

- [1] 任海涛,韩春茂,张晶晶,等. 烧伤伴肺炎克雷伯菌感染患者流行病学调查和发生脓毒症的危险因素分析[J]. 中华烧伤杂志,2019,35(6):456-458.
- [2] STANOJCIC M, VINAİK R, JESCHKE MG. Status and Challenges of Predicting and Diagnosing Sepsis in Burn Patients[J]. Surg Infect (Larchmt),2018,19(2):168-175.
- [3] 丁玲涛,杨敏烈,朱宇刚,等. 柠檬酸盐抗凝技术在危重烧伤脓症患者床旁连续性血液净化中的应用效果[J]. 中华烧伤杂志,2018,34(2):73-77.
- [4] 张建红,刘杨从,邓体瑛,等. 1例脓肿分枝杆菌合并铜绿假单胞菌使用头孢西丁联合抗感染方案病例分析[J]. 中南药学,2018,16(10):1461-1464.
- [5] MA Y, ZENG C, HOU P, et al. Pseudomonas Aeruginosa Injection decreases drainage in lateral neck dissection for metastatic thyroid cancer[J]. Gland Surg,2020,9(5):1543-1550.
- [6] 曹礼荣. 预防性应用铜绿假单胞菌注射液对严重脓毒症中性粒细胞移行的影响[J]. 中国急救医学,2015,35(3):215-218.
- [7] SHANKAR - HARI M, PHILLIPS GS, LEVY ML, et al. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis - 3)[J]. JAMA,2016,315(8):775-787.
- [8] ZIMMERMAN JE, KRAMER AA, MCNAIR DS, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients [J]. Crit Care Med,2006,34(5):1297-1310.
- [9] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:120-121.
- [10] 周增丁,邰京宁. 中性粒细胞功能障碍与幼稚粒细胞及游离DNA是烧伤患者脓毒症早期生物标志物[J]. 中华烧伤杂志,2017,33(4):240.
- [11] YOON J, KYM D, HUR J, et al. Comparative Usefulness of Sepsis - 3, Burn Sepsis, and Conventional Sepsis Criteria in Patients With Major Burns [J]. Crit Care Med,2018,46(7):e656-e662.
- [12] 岳欣,胡均. 铜绿假单胞菌注射液联合新辅助放疗治疗直肠癌的临床研究[J]. 中国医院药学杂志,2017,37(15):1479-1482.
- [13] ZHANG C, ZHANG Z, WANG L, et al. Pseudomonas aeruginosa - mannose sensitive hemagglutinin injection treated cytokine - induced killer cells combined with chemotherapy in the treatment of malignancies [J]. Int Immunopharmacol,2017,16(51):57-65.
- [14] 凌美蓉,万健,邓星奇,等. 铜绿假单胞菌注射液对脓毒症大鼠的肺组织炎症反应的影响[J]. 皖南医学院学报,2015,34(3):214-218.
- [15] CHEN Q, ZOU X, MA Y, et al. Pseudomonas aeruginosa - mannose sensitive hemagglutinin injection therapy for the treatment of chyle fistula following neck dissection [J]. Head Neck,2020,42(4):725-731.
- [16] 鄢俊,钟志宏,施华球. 铜绿假单胞菌注射液对肺癌细胞增殖、凋亡的影响及机制[J]. 山东医药,2017,57(45):13-15.
- [17] CHEN Q, CHEN Y, SU A, et al. Ultrasound - guided percutaneous injection of Pseudomonas aeruginosa - mannose sensitive hemagglutinin for treatment of chyle fistula following neck dissection: Two case reports [J]. Medicine (Baltimore),2020,99(5):e18816.
- [18] 梁诚诚,李文桂. 铜绿假单胞菌重组Bb(pGEX-OprF-I)疫苗诱导的保护力及细胞免疫应答[J]. 中国病原生物学杂志,2019,14(11):1282-1285.
- [19] BAKER SM, POCIASK D, CLEMENTS JD, et al. Intradermal vaccination with a Pseudomonas aeruginosa vaccine adjuvanted with a mutant bacterial ADP - ribosylating enterotoxin protects against acute pneumonia [J]. Vaccine,2019,37(6):808-816.
- [20] 李建业,梁真,张斌,等. 顺铂和铜绿假单胞菌注射液联合腹腔循环热灌注治疗兔胃癌伴幽门梗阻[J]. 中华实验外科杂志,2017,34(5):777-780.
- [21] SANA TG, BERNI B, BLEVES S. The T6SSs of Pseudomonas aeruginosa Strain PAO1 and Their Effectors: Beyond Bacterial - Cell Targeting [J]. Front Cell Infect Microbiol,2016,9(6):61.
- [22] 谢欣,沈周俊,钟山,等. 铜绿假单胞菌注射液膀胱灌注预防膀胱癌术后复发的多中心研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2016,37(12):904-907.

(收稿日期:2022-12-08;修回日期:2023-03-22)