

本文引用: 闫芳, 陈倪, 杨芳, 张毅, 张静, 王平. 大蒜素治疗细菌感染所致呼吸机相关性肺炎的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(3): 313-316.

大蒜素治疗细菌感染所致呼吸机相关性肺炎的临床研究

闫芳, 陈倪, 杨芳, 张毅, 张静, 王平*

(四川省成都市第五人民医院重症医学科, 四川 成都 611130)

〔摘要〕 **目的** 评估大蒜素治疗细菌感染所致呼吸机相关性肺炎危重患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法, 选取2011年01月-2014年12月收入重症监护病房且符合呼吸机相关性肺炎诊断标准的92例患者(均为细菌感染所致), 按照随机数字表法将其分为治疗组42例及对照组50例。对照组在常规治疗基础上加用抗生素治疗, 治疗组在对照组基础上加用大蒜素治疗, 疗程14 d。分析两组患者的病原菌分布情况, 比较两组患者机械通气时间、抗生素治疗时间、住ICU时间及14 d病死率; 并观察记录大蒜素使用过程中安全性及不良反应发生率。**结果** 细菌感染所致呼吸机相关性肺炎患者的常见病原菌为鲍曼不动杆菌(35.2%)、金黄色葡萄球菌(17.1%)、铜绿假单胞菌(13.3%)、肺炎链球菌(13.3%)及肺炎克雷伯菌(8.6%)。治疗组机械通气时间略短于对照组($P>0.05$), 抗生素使用时间住ICU时间显著短于对照组($P<0.01$)。两组患者治疗后14 d病死率无统计学差异($P>0.05$)。**结论** 细菌感染所致呼吸机相关性肺炎患者在常规抗感染治疗基础上加用大蒜素治疗, 能显著缩短抗生素使用时间, 且有缩短患者机械通气时间及住ICU时间, 临床不良反应发生率低, 可以安全使用。

〔关键词〕 呼吸机相关性肺炎; 大蒜素; 机械通气; 急性生理学与慢性健康状况评分系统II评分; 抗生素使用时间; 病死率

〔中图分类号〕 R256.1; R563.1

〔文献标识码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.03.022

Clinical Study of Allicin on Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia Caused by Bacterial Infection

YAN Fang, CHEN Ni, YANG Fang, ZHANG Yi, ZHANG Jing, WANG Ping*

(Department of Critical Care Medicine, Chengdu Fifth People's Hospital, Sichuan, Chengdu 611130, China)

〔Abstract〕 Objective To explore the clinical effect of allicin on treatment of ventilator-associated pneumonia caused by bacterial infection. **Methods** A prospective randomized control study was conducted. Totally 92 patients treated in ICU from Jan 1 2011 to Dec 2014 with bacterial infection ventilator associated pneumonia were enrolled in the study and randomly divided into two groups, with 42 cases in the treatment group and 50 cases in the control group. The control group was treated with antibiotics on the basis of conventional therapy, the treatment group was given allicin injection for 14 days on the basis of the treatment of the control group. Distribution of pathogenic bacteria in the two groups of patients were analyzed. Length of mechanical ventilation, the therapeutic days of using antibiotics, days of stay in ICU and 14-day mortality were compared between the two groups. Safety and drug-induced adverse reactions of all the patients were monitored during treatment. **Results** The *Acinetobacter baumannii* (35.2%), *Staphylococcus aureus* (17.1%), *Pseudomonas aeruginosa* (13.3%) *Streptococcus pneumoniae* (13.3%) and *Klebsiella pneumoniae* (8.6%) were the most common pathogens in VAP patients caused by bacterial infection. The mechanical ventilation time in the treatment group was slightly shorter than that in the control group ($P>0.05$). The antibiotics using time and ICU staying time was significantly shorter than that in the control group ($P<0.01$). The fatality rate between two groups had no statistical significant after 14 days treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Al-

〔收稿日期〕2016-11-06

〔基金项目〕四川省医药卫生科研项目(100043)。

〔作者简介〕闫芳,女,主治医师,研究方向:危重症患者急救,医院感染预防与控制。

〔通讯作者〕*王平,男,主任医师, E-mail:1348312@qq.com。

licin combined with basic treatment in VAP patients caused by bacterial infection significantly shortened therapeutic days of using antibiotics, mechanical ventilation and days of stay in ICU. It could be safely used in clinic, and with low incidence of adverse reactions.

〔**Keywords**〕 ventilator-associated pneumonia; allicin; mechanical ventilation; acute physiology and chronic health evaluation II score; antibiotic consumption; mortality

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是有创机械通气患者的常见并发症之一,是医院获得性肺炎(HAP)中最严重的类型。VAP可延长机械通气患者ICU留治时间和住院时间,并增加患者的医疗费用,严重影响重症患者的预后^[1]。而重症患者大多伴有器官功能障碍,抗生素的选择及用量受限,故重症患者呼吸机相关性肺炎的治疗越来越棘手,寻找抗菌效果更好,副作用更小的抗菌手段十分迫切。大蒜素(Allicin)又名大蒜新素,是从蒜的球形鳞茎中提取的挥发性油状物,是大蒜的主要有效成分。近年来,国内外学者对大蒜的化学、药理和临床进行了多方面的研究,证明其杀菌力强,抗菌谱广。本研究前瞻性观察大蒜素联合抗生素治疗呼吸机相关性肺炎的临床疗效,并观察大蒜素使用过程中临床不良反应及安全性,为临床上细菌感染所致VAP的治疗提供可行性思路和有效的方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性、随机对照研究,选择2011年1月~2014年12月收入成都市第五人民医院重症监护病房且符合VAP诊断标准的92例患者(均为细菌感染所致)为研究对象,其中男51例,女41例。所有患者均通过气管插管或气管切开行有创机械通气治疗,确诊为细菌感染所致VAP患者均送检痰培养或下呼吸道分泌物留取病原学标本。采用随机数字表法将患者分为治疗组42例和对照组50例。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)^[2]评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。本研究符合伦理学标准,并经医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准^[3]

(1)使用呼吸机 >48 h后或暂停呼吸机使用48 h内发病。(2)X线胸片可见出现新的或进行性增大的肺部浸润性阴影。(3)肺部实变体征和(或)肺部湿性啰音,并具有下列条件之一者:①WBC $>10\times 10^9/L$

表1 两组临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组(n=42)	对照组(n=50)	t/ χ^2	P值
性别(男/女)	23/19	28/22	0.014	0.905
年龄(岁)	60.4 \pm 8.3	61.9 \pm 7.8	-0.892	0.375
APACHE II(分)	30.1 \pm 6.2	29.5 \pm 5.9	0.475	0.636

或 $<4\times 10^9/L$,伴或不伴核左移;②发热,体温 >37.5 °C,呼吸道有脓性分泌物;③从分泌物中培养出新的病原菌。符合上述征象中(1)、(2)项及(3)项中满足2项以上者,可诊断为VAP。

1.3 纳入标准

符合VAP的诊断标准,年龄在18~70岁之间,深部痰培养结果示细菌阳性,并且无肝、肾功能不全的患者;同意并签署《大蒜素对细菌感染所致呼吸机相关性肺炎疗效的研究知情同意书》;住院时间大于14 d。

1.4 排除标准

有过敏体质;非细菌感染者;合并肺结核、肺癌患者。

1.5 治疗方法

对照组在确诊为呼吸机相关性肺炎后,首先经验选择抗生素治疗,同时留取痰培养或下呼吸道分泌物培养,并进行药敏试验,根据药敏结果及时调整抗生素的应用,同时予以机械通气、祛痰、平喘、纠正水电解质紊乱、积极治疗原发病等综合治疗。治疗组在对照组治疗基础上加大蒜素注射液(徐州莱恩药业有限公司生产)60 mg静脉滴注,每天1次,疗程14 d。

1.6 观测指标及方法

分析两组患者病原菌分布情况;比较两组患者确诊时APACHE II评分、机械通气时间、抗生素使用时间、14 d病死率。

1.7 统计学方法

采用EpiData 3.1建立数据库,使用SAS 9.1.3统计软件,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较使用非配对t检验;计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验; $P<0.05$ 判定差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病原菌分布比较

两组患者中,检出细菌 105 株,以革兰氏阴性菌为主,排名依次为鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及大肠埃希菌。革兰氏阳性菌以金黄色葡萄球菌为主,细菌分布在两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 两组患者病原菌分布及构成比 (株)

病原菌	治疗组	对照组	合计	构成比(%)
鲍曼不动杆菌	18	19	37	35.2
铜绿假单胞菌	8	6	14	13.3
肺炎克雷伯菌	5	4	9	8.6
大肠埃希菌	2	1	3	2.9
金黄色葡萄球菌	8	10	18	17.1
肺炎链球菌	7	7	14	13.3
表皮葡萄球菌	4	6	10	9.5
合计	52	53	105	100

2.2 两组患者机械通气时间、抗生素使用时间、住 ICU 时间、14 d 病死率比较

治疗组患者机械通气时间略短于对照组,但两组差异无统计学意义($P>0.05$),抗生素使用时间及住 ICU 时间明显短于对照组($P<0.01$)。两组治疗后 14 d 病死率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组机械通气时间、抗生素使用时间、住 ICU 时间、14 d 病死率比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组(n=42)	对照组(n=50)	t/χ^2 值	P 值
机械通气时间(d)	12.79±6.82	13.04±6.41	-0.181 0	0.856 8
抗生素使用时间(d)	16.56±6.43	19.85±5.32	-2.686 1	0.008 6
住 ICU 时间(d)	13.04±2.71	17.30±3.15	-6.864	0.000 0
14 d 病死率(%)	19.0(8/42)	22.0(11/50)	0.121	0.728

2.3 安全性及不良反应

所有纳入研究患者均于治疗过程中行血常规、肝肾功能、电解质、心电图等检查,尚未发现由于使用大蒜素引起明显异常结果。治疗组使用大蒜素治疗过程中,出现不良反应发生率为 7.1%(3/42),其中消化道症状 2 例,临床表现为大便次数增多 1 例;恶心、反酸 1 例;另外 1 例不良反应表现为上肢局部散在皮疹,经对症治疗后好转,未予以停药观察,未影响治疗的进行。

3 讨论

VAP 的发病率至今仍居高不下,VAP 已经成为各级医疗机构突出的公共卫生问题^[4]。病原菌感染是危重患者发生 VAP 的重要原因,而收住 ICU 需机械通气的患者多合并免疫功能下降,细菌吸入尤其是革兰氏阴性菌吸入下呼吸道是导致细菌性 VAP 发生的重要原因之一。引起细菌性 VAP 的病原菌较多,病原菌的构成和耐药性亦不断变化,本研究中鲍曼不动杆菌是细菌性 VAP 感染的首位病原菌,且多为泛耐药菌,与国内文献报道基本一致^[5-6]。而抗生素治疗是细菌感染所致 VAP 患者有效治疗的基础,但由于细菌耐药机制复杂、耐药性不断增加以及对常用抗菌药物敏感性不高,且抗生素研发滞后等问题日益凸显,单一使用抗生素治疗难治性细菌感染作用十分有限。目前 VAP 的病死率仍居高不下^[7-9]。为了寻找治疗的有效方法且降低不良反应,研究者开始尝试应用传统中药或天然抗菌药物治疗 VAP,并取得了较满意的临床治疗效果^[10-13]。因此探索抗生素治疗基础上联合中药协同治疗细菌感染所致 VAP 是可取的途径之一。

大蒜素的活性成分具有抗菌消炎、降低血脂、预防心血管疾病、提高机体免疫力、抗氧化等多方面的功效^[14-16]。本研究采用前瞻性研究探讨大蒜素治疗细菌感染所致呼吸机相关性肺炎的临床疗效,采用 APACHEII 评分、抗生素治疗时间、呼吸机治疗时间、ICU 治疗时间、病死率等指标评价其临床疗效。本研究中发现细菌感染所致呼吸机相关性肺炎患者在抗生素治疗基础上加用大蒜素治疗后,使用抗生素时间明显短于单纯使用抗生素治疗($P<0.01$)。分析原因与本研究在病原菌分布上,鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌为常见的革兰氏阴性及革兰氏阳性致病菌有关,大蒜素可增强抗生素对以上三种细菌的杀灭或抑制作用,与相关文献^[17-20]报道一致。同时与大蒜素可提高老年危重患者的机体免疫力,降低血炎症性指标有关。机械通气治疗的时间治疗组低于对照组,住 ICU 时间治疗组短于对照组($P<0.01$),说明细菌感染所致 VAP 患者在抗生素治疗基础上加用大蒜素可使患者获益。本研究中治疗组与对照组患者 14 d 病死率分别为 19%及 22%,无统计学差异($P>0.05$),说明细菌感染

所致 VAP 仍具有较高病死率, 治疗组有降低 VAP 患者的病死率的趋势。分析病死率无差异的原因可能与患者的自身基础疾病及免疫状态、营养状况有关, 因纳入病例偏少, 未进一步分层分析。可在以后的研究中扩大样本量以减少误差。此外本研究为单中心研究, 病例来源为成都市第五人民医院 ICU 病房, 观察时间为 14 d, 对于住院时间小于 14 d 的患者予以排除, 可能存在一定选择偏倚, 造成临床资料收集及统计结果的误差。由于患者病情及用药比较复杂, 亦不排除其他药物治疗干扰临床研究结果。本研究取得一定结果, 发挥了中药辅助治疗细菌感染所致 VAP 的优势, 可开展多中心临床研究, 加大研究样本量, 为临床应用中药联合抗生素治疗细菌感染所致呼吸机相关性肺炎的治疗手段提供一种新的思路, 为后续相关研究建设奠定基础。

参考文献:

- [1] Joseph NM, Sistla S, Dutta TK, et al. Ventilator-associated pneumonia: a review. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(5): 360-368.
- [2] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system [J]. *Critical Care Medicine*.1985, 13(10): 818-829.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. *现代实用医学*, 2002, 14(3): 160-161.
- [4] Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, et al. Importance of a registered and structured protocol when conducting systematic reviews: comments about nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia[J]. *Crit Care*, 2015(19):298.
- [5] 李福琴, 杨阳, 张梦华, 等. ICU 呼吸机相关性肺炎患者病原菌分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染杂志*, 2016, 26(11): 2497-2499.
- [6] 李淑媛, 盖鑫, 张建, 等. ICU 机械通气患者呼吸机相关性肺炎危险因素与干预措施[J]. *中华医院感染杂志*, 2016, 26(1): 76-78.
- [7] Xie DS, Xiong W, Lai RP, et al. Ventilator-associated Pneumonia in intensive care units in Hubei province, China: a multicenter prospective cohort survey. *J Hosp Infect*, 2011, 78: 284-288.
- [8] 郭伟, 崔生辉, 李景云, 等. 呼吸机相关性肺炎感染途径分子流行病学研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2011, 31(13): 1010-1013.
- [9] 汪道峰, 娄宁, 李小东, 等. 肿瘤重症患者呼吸机相关性肺炎危险因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(20): 3131-3133.
- [10] 王智峰. 热毒宁对老年呼吸机相关性肺炎的治疗效果[J]. *临床医学*, 2016, 36(6): 120-121.
- [11] 陈琦, 王夜明, 尹虹祥, 等. 血必净注射液对呼吸机相关性肺炎患者的疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(4): 364-366.
- [12] 韩娟, 周大勇, 武慧, 等. 清肺解毒汤治疗呼吸机相关性肺炎的疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 21(4): 277-280.
- [13] 徐彬. 痰热清联合抗生素治疗 ICU 内呼吸机相关性肺炎的疗效及预后观察[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(2): 158-159.
- [14] Cho IS, Cha HS, Lee YS. Physicochemical and antioxidant properties of black garlic [J]. *Molecules*, 2014, 19(10): 16811-16823.
- [15] Shinkawa H, Takemura S, Minamiyama Y, et al. S-allylcysteine is effective as a chemopreventive agent against porcine serum-induced hepatic fibrosis in rats [J]. *Protoplasma*, 2009, 55(2): 61-69.
- [16] Bakri IM, Douglas CW. Inhibitory effect of garlic extract on oral bacteria[J]. *Arch Oral Biol*, 2005, 50(7): 645-651.
- [17] 于亮, 王梅, 姜梅杰, 等. 大蒜素联合美罗培南对耐碳青霉烯类抗生素的鲍曼不动杆菌的体外杀菌研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2012, 6(6): 62-66.
- [18] Sharifi-Rad J, Hoseini Alfatermi S, Sharifi Rad M, et al. Antimicrobial synergic effect of allicin and silver nanoparticles on skin infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spp[J]. *Ann Med Health Sci Res*, 2014, 4(6): 863-868.
- [19] 王美惠, 李岩, 吴素琴, 等. 黑大蒜水提取物与头孢哌酮联用对铜绿假单胞菌的抗菌作用研究[J]. *实用医技杂志*, 2015, 22(7): 701-703.
- [20] 李岩, 吕昌龙, 桑力轩, 等. 黑大蒜提取物联合抗生素对金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌的体外抗菌作用研究[J]. *微生物学杂志*, 2014, 34(2): 59-62.

(本文编辑 马薇)