

本文引用:桂万弟,李 怡.喜炎平注射液对美罗培南治疗铜绿假单胞菌肺部感染的增效观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(10):1128-1131.

喜炎平注射液对美罗培南治疗铜绿假单胞菌肺部感染的增效观察

桂万弟¹,李 怡²

(1.武汉市江夏区第一人民医院内科,湖北 武汉 430200;2.武汉市江夏区第一人民医院药剂科,湖北 武汉 430200)

[摘要] **目的** 观察喜炎平注射液对美罗培南治疗铜绿假单胞菌肺部感染的增效作用。**方法** 回顾性调查 128 例确诊为铜绿假单胞菌肺部感染的住院患者,对照组为美罗培南组,试验组为喜炎平注射液联合美罗培南组,两组各 64 例,观察两组的临床疗效、症状(体温、咳嗽、咳痰)缓解时间、实验室指标(WBC、影像学)恢复时间、细菌学效果和和不良反应发生率。**结果** 试验组临床疗效优于对照组($P<0.05$);治疗后两组患者症状(体温、咳嗽、咳痰)及实验室指标(WBC、影像学)改善时间比较,试验组均较对照组短,差异有统计学意义($P<0.01$);两组细菌学效果及不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 喜炎平注射液对美罗培南治疗铜绿假单胞菌肺部感染有增效作用。

[关键词] 肺部感染;喜炎平注射液;美罗培南;铜绿假单胞菌;增效作用

[中图分类号] R969.4

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.010.021

Synergetic Effects of Xiyanning Injection on *Pseudomonas aeruginosa* Pulmonary Infections Treated with Meropenem

GUI Wandī¹, LI Yi²

(1. Department of Medicine, the First People's Hospital of Jiangxia District, Wuhan, Hubei 430200, China; 2. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Jiangxia District, Wuhan, Hubei 430200, China)

[Abstract] **Objective** To observe the synergism action of Xiyanning injection on *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) pulmonary infections treated with meropenem. **Methods** Retrospective analysis was used in the study, 128 hospitalized patients with *P. aeruginosa* infection were randomly divided into the control group and experiment group, 64 cases in each group. In control group, all patients were treated with meropenem. In experiment group, all patients were administrated with meropenem combined with Xiyanning injection. The clinical efficacy, symptoms, laboratory index, bacteriological efficacy and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** The clinical efficacy in the experiment group was superior to that in the control group ($P<0.05$). The recovery time of symptoms and laboratory index in experiment group was shorter than that in the control group, the differences had statistical significance ($P<0.05$). The bacteriological efficacy and adverse reactions incidence were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Xiyanning injection shows some synergetic actions on *P. aeruginosa* pulmonary infections treated with meropenem.

[Keywords] Xiyanning injection; meropenem; *Pseudomonas aeruginosa* infections

穿心莲内酯及其衍生物对铜绿假单胞菌具有较强的抗菌活性^[1],而以穿心莲内酯及其衍生物为主要活性成分的喜炎平注射液临床更为关注的是

用于诸如病毒所致的上呼吸道感染、支气管炎以及腹泻等儿科感染性疾病的治疗^[2-4],而其与抗生素联用协同增效用于治疗铜绿假单胞菌感染少有临床

[收稿日期] 2016-03-21

[作者简介] 桂万弟,女,学士,主治医师,主要从事内科常见疾病的诊断与治疗,E-mail:892778471@qq.com。

报道。为研究喜炎平注射液对美罗培南治疗铜绿假单胞菌感染的增效作用,本文对 128 例确诊为铜绿假单胞菌肺部感染的住院患者进行回顾性调查,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

通过本院微缩病历系统选择 2013 年 1 月~2015 年 12 月本院 ICU 收治的住院患者作为调查对象,入选 128 例。采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组各 64 例。对照组单用美罗培南治疗,试验组采用喜炎平注射液联合美罗培南治疗。对照组:男 37 例,女 27 例,平均年龄(46.15±7.33)岁,治疗前感染平均持续时间(2.55±0.61) d,平均体温(38.0±0.13) °C,平均白细胞计数(WBC)(13.4±1.7)×10⁹/L。试验组:男 35 例,女 29 例,平均年龄(45.28±6.97)岁,治疗前感染平均持续时间(2.61±0.57) d,平均体温(37.9±0.15) °C,平均 WBC(13.7±2.1)×10⁹/L。试验组所有患者喜炎平注射液与美罗培南联用天数均≥3 d,其中,3~5 d 的 42 例,6~7 d 的 10 例,8~10 d 的 9 例,11~14 d 的 3 例,喜炎平注射液采用 250~500 mg/(次·qd) 的 17 例,250~500 mg/(次·q12 h) 的 33 例,250~500 mg/(次·q8 h) 的 14 例。所有患者在 ICU 的住院天数≤14 d。经统计学分析,2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

1.2 病例选择标准

1.2.1 纳入标准 (1)根据患者的临床症状、体征、实验室及影像学检查(如出现新的、或持续的、或加重的肺部渗出、浸润、实变),结合痰标本或经气管吸引标本的培养结果,确诊为铜绿假单胞菌的肺部感染患者;(2)药敏显示为非多重耐药且对美罗培南敏感者;(3)无明显的基础疾病者;(4)患者开始抗感染治疗前 48 h 内未经过有效的抗菌治疗或虽经治疗但判断“无效”者;(5)未同时使用其他的具有清热解毒、抗菌抗炎作用的中药制剂。

1.2.2 排除标准 (1)患者肝功能或(和)肾功能异常者;(2)处于妊娠期或(和)哺乳期的妇女、精神疾病者;(3)对喜炎平注射液过敏者;(4)除美罗培南外,还同时联用了其他抗生素者。

1.3 治疗方法

2 组患者除一般的气道分泌物引流和廓清以及适当的免疫治疗、营养支持外,对照组患者每次使用 1.0 g 美罗培南(日本住友制药株式会社,0.5 g/支)加入到 100 mL 生理盐水中按常规滴速静脉滴注,每 8 h 给药 1 次进行治疗。试验组患者在美罗培南上述方案基础上联用喜炎平注射液(江西青峰药业有限公司,5 mL:125 mg/支)进行治疗,喜炎平注射液的给药方案为每次 250~500 mg 加入到 100 mL 生理盐水中按常规滴速静脉滴注,qd~q8 h 的方案治疗。两组使用疗程为 10~14 d。

1.4 疗效观察指标

观察 2 组的临床疗效、症状(体温、咳嗽、咳痰)缓解时间、实验室指标(WBC、影像学)恢复时间、细菌学效果和不良反应发生率。

1.5 临床疗效判断及不良反应评价标准

临床疗效根据《抗菌药物临床研究指导原则》分痊愈、显效、进步和无效 4 级进行评价,即(1)痊愈:抗感染治疗 3 d 内临床感染症状完全消失、病原学检查及血常规恢复正常;(2)显效:抗感染治疗 5 d 内病情好转明显,但临床感染症状、体征、实验室及影像学检查等 4 项指标中有 1 项尚未完全恢复;(3)进步:抗感染治疗 7 d 内血常规及临床感染症状有所改善,但不明显;(4)无效:抗感染治疗 7 d 内病情无改善或加重。总有效率以痊愈和显效计算。

药物不良反应按 5 级标准进行评定,即与试验药物肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和肯定无关。前 3 项计为不良反应,并计算不良反应发生率。

1.6 细菌学效果评价^[9]

细菌学效果评价按 5 级标准评价,即(1)清除:治疗结束时原病菌消失,且无新病原菌出现;(2)部分清除:治疗结束时原病菌减少或>2 种病原菌至少有 1 种持续生长;(3)未清除:治疗结束时原病菌无变化;(4)菌交替:治疗结束后第 1 天分离出新的病原菌,但无任何临床症状,也不需要治疗;(5)再感染:治疗结束后第 1 天分离到新的病原菌,出现感染症状和体征需要给予治疗。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,两样本均数差异比较采用 t 检验。计数资料以率(%)表示,两样本率差异比较采用四格表资料的 χ^2

检验($n \geq 40$ 且所有 $T \geq 5$)及其校正公式($n \geq 40$ 但有 $1 \leq T < 5$)。对于分组变量无序,指标变量有序的单向有序的R×C表资料,两独立样本不同疗法的疗效差异比较采用Wilcoxon秩和检验。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较

两组患者治疗后,试验组总有效率92.2%优于对照组总有效率82.8%,差异具有统计学意义($P <$

表1 两组患者治疗后临床疗效比较 [例(%)]

组别	n	临床疗效				总有效率
		痊愈	显效	进步	无效	
对照组	64	31(48.44)	22(34.38)	7(10.94)	4(6.25)	53(82.8)
试验组	64	40(62.5)	19(29.69)	3(4.69)	2(3.13)	59(92.2)*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

0.05)。见表1。

2.2 两组患者治疗后症状及实验室指标改善时间比较

治疗后两组患者症状(体温、咳嗽、咳痰)及实验室指标(WBC、影像学)改善时间比较,试验组均较对

表2 两组患者症状、实验室指标改善时间比较

组别	n	改善时间比较 ($\bar{x} \pm s, d$)				
		体温恢复正常	咳痰消失	咳嗽消失	WBC恢复正常	影像学恢复正常
对照组	64	5.5±0.8	7.1±0.7	6.3±0.4	6.8±1.1	9.1±0.9
试验组	64	2.9±0.5 [△]	5.4±0.6 [△]	4.4±0.3 [△]	6.3±0.9 [△]	7.3±0.6 [△]
t值		22.05	14.75	30.4	2.81	13.31
P值		<0.001	<0.001	<0.001	$P < 0.01$	$P < 0.001$

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

照组短,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

2.3 两组细菌学效果比较

治疗结束后,对照组与试验组分别有47例和51例进行了再次标本培养,2组细菌学效果比较差

表3 两组细菌学效果比较 [例(%)]

组别	n	清除	部分清除	未清除	菌交替	再感染
对照组	47	35(74.47)	7(14.89)	4(8.51)	1(2.13)	0
试验组	51	38(74.51)	11(21.57)	2(3.92)	0	0

异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 两组不良反应发生情况比较

对照组中发生药物相关性不良反应的患者有4例,其中皮疹2例,腹泻2例,不良反应发生率为6.25%;试验组中有1例发生药物相关性不良反应,表现为AST增高,不良反应发生率为1.56%。2组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

铜绿假单胞菌是临床上常见的条件致病菌,在ICU病房,其导致的肺、血液、泌尿道、手术部位及软组织感染在国内大型医院中位居院内感染第2位,且该菌对常用的第3代头孢菌素、喹诺酮类、 β -内酰胺类等抗菌药均呈现出一定的耐药性^[6]。2012年中国CHINET资料显示铜绿假单胞菌对阿米卡星、

头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、环丙沙星和哌拉西林/他唑巴坦的耐药率分别为13.5%、19.8%、19.6%、17.9%和17.5%^[7],2005~2012年连续监测资料显示,铜绿假单胞菌对美罗培南的年度耐药率维持在为20%~30%之间。2011年CARES研究也证实铜绿假单胞菌对美罗培南的耐药率达22.1%,但我国HAP临床调查结果显示,铜绿假单胞菌对美罗培南的耐药率却高达48.8%^[8],远高于CHINET监测中各种标本分离菌中铜绿假单胞菌对碳青霉烯类的耐药率。对此寻求新的抗菌方案,缓解现有抗生素压力显得很有必要。

喜炎平注射液是一种以穿心莲内酯为主,包括了异穿心莲内酯、新穿心莲内酯、去氧穿心莲内酯、脱水穿心莲内酯及穿心莲宁等内酯成分在内的总酯磺化物的水溶性注射剂^[9],其中的穿心莲内酯具有抗铜绿假单胞菌生物膜活性,对无论是浮游状态还是生物膜状态的铜绿假单胞菌,均有一定的抗菌活性,并表现出与阿奇霉素联用协同增效效应^[10-11],其能明显抑制绿脓菌素分泌量、胞外蛋白水解酶和弹性蛋白酶的活性而起到抗铜绿假单胞菌的作用^[12],可通过抑制铜绿假单胞菌的MexAB-OprM转录表达而降低对头孢他啶、头孢匹罗、左氧氟沙星、美罗培南的耐药性^[13]。穿心莲内酯衍生物也具有类似的作用,如其衍生物AL-1与1/2MIC的阿奇霉素、庆

大霉素、环丙沙星或链霉素分别联用时能协同抗铜绿假单胞菌生物膜,发挥增敏效应^[14]。由此,可推测喜炎平注射液对铜绿假单胞菌也应具有同样的效果,即其与有抗铜绿假单胞菌活性的抗菌药物联用具有协同增效作用。国内有关专家共识指出^[15],抑制铜绿假单胞菌生物被膜的形成有助于铜绿假单胞菌感染的治疗。实际上,本研究发现,对于铜绿假单胞菌感染,喜炎平注射液与美罗培南联用,虽在细菌学效果方面没表现出优势(由于部分病例治疗结束后培养结果脱落没有完整的数据统计),但其临床疗效较单用美罗培南更优,感染症状改善更明显,实验室异常指标恢复时间更短,不良反应发生情况与单用美罗培南也无差异。

因此,本研究一方面证实了喜炎平注射液联用美罗培南治疗铜绿假单胞菌感染不仅安全、有效,而且临床疗效更好;另一方面也提示了喜炎平注射液对美罗培南治疗铜绿假单胞菌感染可能存在着增效作用。

参考文献:

- [1] 严园园,施高翔,邵菁,等.穿心莲内酯及其衍生物抗感染研究近 10 年进展[J].中国中药杂志,2013,38(22):3819-3823.
- [2] 刘小文,李银元.喜炎平注射液治疗急性上呼吸道感染疗效观察[J].中国实用医药,2015,10(2):125-126.
- [3] 赖富煌,杨华.喜炎平注射液对小儿急性支气管炎的临床研究[J].中外医学研究,2015,13(29):22-23.
- [4] 乔倍仓.喜炎平注射液治疗小儿秋季腹泻的临床疗效分析[J].河南医学研究,2015,24(4):125.
- [5] 王雅萍,李立宏,高国栋.利奈唑胺治疗脑出血后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的疗效和安全性评价[J].中国药物与临床,2013,13(11):1462-1463.
- [6] Tan R, Liu J, Li M, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance among commonly encountered bacteria associated with infections and colonization in intensive care units in a university-affiliated hospital in Shanghai[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2014,47(2):87-94.
- [7] 汪复,朱德妹,胡付品,等.2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2013,13(5):321-330.
- [8] 刘又宁,曹彬,王辉,等.中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(10):739-746.
- [9] 林朝展,邓贵华,祝晨薇.HPLC 同时测定穿心莲药材及其制剂中的 6 种内酯类成分[J].华西药学杂志,2011,26(1):67-70.
- [10] 邓佳.喜炎平注射液联合阿奇霉素治疗儿童社区获得性肺炎的临床观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(4):429-432.
- [11] 程惠娟,刘江,张庚.穿心莲内酯抗铜绿假单胞菌生物被膜及与阿奇霉素协同抗菌作用[J].中国微生态学杂志,2012,24(2):120.
- [12] 李洪涛,覃慧敏,王卫华,等.穿心莲内酯对铜绿假单胞菌 QS 毒力因子的影响[J].中国中药杂志,2006,31(12):1015-1057.
- [13] 郭威,周莹,叶露,等.穿心莲内酯抑制铜绿假单胞菌外排泵 MexAB-OprM 的作用[J].中国医院药学杂志,2010,30(16):1343.
- [14] Zeng XP, Liu XY, Bian J, et al. Synergistic effect of 14- α -lipoic acid andrographolide and various antibiotics on the formation of biofilms and production of exopolysaccharide and pyocyanin by *Pseudomonas aeruginosa*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011,55(6):3015.
- [15] 中华医学会呼吸病学分会感染学组.铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2014,37(1):9-15.

(本文编辑 李杰)