

胸腺肽 α_1 联合替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床研究

胡海英

漯河市中心医院 呼吸内科, 河南 漯河 462000

摘要: **目的** 探讨注射用胸腺肽 α_1 联合注射用替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 9 月—2016 年 9 月在漯河市中心医院呼吸内科接受治疗的多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者 84 例, 根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组静脉滴注注射用替加环素, 首剂 100 mg, 加入到 0.9%氯化钠溶液 100 mL 中, 然后 50 mg, 1 次/12 h。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用胸腺肽 α_1 , 1.6 mL 加入到 0.9%氯化钠溶液 1 mL 中, 1 次/d, 1 周后改为 2 次/周。两组患者均连续治疗 14 d。观察两组的临床疗效, 比较两组的临床症状消失时间和血清学指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 80.95%、97.62%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组体温恢复正常时间、咳嗽消失时间和肺部啰音消失时间明显短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、降钙素原 (PCT) 和髓系细胞可溶性触发受体 1 (sTREM-1) 水平均明显降低, 而白细胞介素-10 (IL-10) 水平均明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 注射用胸腺肽 α_1 联合注射用替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎具有较好的临床疗效, 可改善临床症状, 调节血清学指标, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用胸腺肽 α_1 ; 注射用替加环素; 多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎; 临床症状消失时间; 血清学指标

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)04-0640-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.04.020

Clinical study on thymalfasin combined with tigecycline in treatment of multidrug resistant acinetobacter baumannii pneumonia

HU Hai-ying

Department of Respiratory Medicine, Luohe Central Hospital, Luohe 462000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Thymalfasin for injection combined with Tigecycline for injection in treatment of multidrug resistant acinetobacter baumannii pneumonia. **Methods** Patients (84 cases) with multidrug resistant acinetobacter baumannii pneumonia in Department of Respiratory Medicine of Luohe Central Hospital from September 2015 to September 2016 were enrolled in this study. According to the difference treatment plan, patients were divided into control and treatment groups, and each group had 42 cases. Patients in the control group were iv administered with Tigecycline for injection, first dosage 100 mg added into normal saline 100 mL, then dose adjustment to 50 mg, once every 12 h. Patients in the treatment group were subcutaneous injection administered with Thymalfasin for injection on the basis of the control group, 1.6 mL added into normal saline 1 mL, once daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clinical symptom disappearance time and serological indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 80.95% and 97.62%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, body temperature recovery time, cough disappearance time, and lung rales disappearance time in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of bFGF, PCT, and sTREM-1 in two groups were significantly decreased, but the levels of IL-10 in two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymalfasin for injection combined with Tigecycline for injection has clinical curative effect in treatment of multidrug resistant acinetobacter baumannii pneumonia, can improve clinical symptoms, and regulate serological index, which has a certain

收稿日期: 2017-02-22

作者简介: 胡海英 (1975—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为缺氧性肺动脉高压。Tel: 13783089708 E-mail: lijunjun485@163.com

clinical application value.

Key words: Thymalfasin for injection; Tigecycline for injection; multidrug resistant acinetobacter baumannii pneumonia; clinical symptom disappearance time; serological index

鲍曼不动杆菌是一种较为重要的条件致病菌，为非发酵类革兰阴性杆菌，在空气、胸腔和呼吸道中广泛存在，极易导致需要机械性通气以及免疫功能低下者发生院内感染，引起重症肺炎、脑膜炎、脓毒症、心内膜炎等并发症，严重影响患者生命质量^[1]。随着鲍曼不动杆菌的不断发展，极易产生对抗生素及其复方制剂有着很强的耐药性，即多重耐药性鲍曼不动杆菌，使得临床治疗难度极大^[2]。因此寻找有效的药物治疗措施对改善患者生活质量极为重要。替加环素为米诺环素的衍生物，具有很广的抗菌作用，是目前治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎推荐药物^[3]。胸腺肽 α_1 为一种多分子活性肽，具有降低机体炎性因子、提高机体免疫力、减轻炎症介质作用^[4]。因此本研究对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎采用胸腺肽 α_1 联合替加环素治疗，取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 9 月—2016 年 9 月在漯河市中心医院呼吸内科接受治疗的多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎患者 84 例临床资料进行回顾性分析，所有患者均符合多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎诊断标准^[5]。其中男 43 例，女 41 例；年龄 46~68 岁，平均年龄 (56.74 ± 2.33) 岁。

排除标准：(1) 对本研究药物过敏者；(2) 合并肺结核或肺部肿瘤者；(3) 近期应用过对本研究效果有影响的药物者；(4) 伴有严重肝、肾功能障碍者；(5) 伴有精神障碍及不配合治疗者；(6) 伴有其他病原体所致的肺炎者；(7) 未签署知情同意书者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者根据治疗方案的差别分为对照组和治疗组，每组各 42 例。对照组男 21 例，女 21 例；年龄 48~67 岁，平均 (56.72 ± 2.35) 岁。治疗组男 22 例，女 20 例；年龄 46~68 岁，平均 (56.77 ± 2.31) 岁。两组患者一般临床资料间比较没有明显差别，具有可比性。

所有患者均给予机械通气、控制血糖、降压等常规治疗。对照组静脉滴注注射用替加环素（惠氏立

达公司生产，规格 50 mg/支，产品批号 150812），首剂 100 mg，加入到 0.9% 氯化钠溶液 100 mL 中，然后 50 mg，1 次/12 h。治疗组在对照组基础上皮下注射注射用胸腺肽 α_1 （注射用胸腺法新，意大利蒙莎培森药厂生产，规格 1.6 mg/瓶，产品批号 150807），1.6 mL 加入到生理盐水 1 mL 中，1 次/d，1 周后改为 2 次/周。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 临床疗效评价标准^[6]

痊愈：治疗后患者体温恢复正常，咳嗽、肺部啰音等临床症状完全消失，胸部 X 片没有异常，血液指标恢复正常；显效：治疗后患者体温、咳嗽、肺部啰音等临床症状较前明显改善，胸部 X 片显示肺部阴影略有残余，血液指标恢复正常；有效：治疗后患者临床症状、肺部阴影及相关血液指标较前均有所好转，但未达到上述标准；无效：治疗后与治疗前相比患者的临床症状没有好转甚至加重。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

观察两组治疗后体温、咳嗽、肺部啰音等临床症状消失时间；采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)、降钙素原 (PCT) 和白细胞介素-10 (IL-10) 水平，采用双抗体夹心酶联免疫法检测髓系细胞可溶性触发受体 1 (sTREM-1) 水平。

1.5 不良反应观察

观察治疗过程中可能出现药物相关的头晕、腹泻、皮疹、少尿、恶心呕吐等不良反应情况。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，治疗前后临床症状消失时间、血清学指标的比较采用 t 检验，有效率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组痊愈 15 例，显效 11 例，有效 8 例，总有效率为 80.95%；治疗组痊愈 23 例，显效 12 例，有效 6 例，总有效率为 97.62%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组临床症状消失时间比较

治疗后，治疗组体温恢复正常时间、咳嗽消失

时间和肺部啰音消失时间明显短于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组血清学指标比较

治疗后, 两组血清 bFGF、PCT 和 sTREM-1 水

平均明显降低, 而 IL-10 水平明显升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	15	11	8	8	80.95
治疗	42	23	12	6	1	97.62*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 2 Comparison on clinical symptom disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	体温恢复正常时间/d	咳嗽消失时间/d	肺部啰音消失时间/d
对照	5.74 ± 0.52	8.84 ± 0.63	10.52 ± 0.43
治疗	$3.41 \pm 0.43^*$	$6.37 \pm 0.54^*$	$8.46 \pm 0.47^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	bFGF/(ng·L ⁻¹)	IL-10/(ng·L ⁻¹)	PCT/(mg·mL ⁻¹)	sTREM-1/(μg·L ⁻¹)
对照	治疗前	116.35 ± 35.72	13.32 ± 2.57	6.98 ± 1.37	11.76 ± 2.47
	治疗后	$35.74 \pm 7.52^*$	$26.62 \pm 4.68^*$	$2.35 \pm 0.54^*$	$6.57 \pm 1.34^*$
治疗	治疗前	116.37 ± 35.74	13.37 ± 2.53	6.96 ± 1.35	11.72 ± 2.45
	治疗后	$23.25 \pm 7.43^{*\Delta}$	$43.74 \pm 4.72^{*\Delta}$	$1.02 \pm 0.47^{*\Delta}$	$4.34 \pm 1.25^{*\Delta}$

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应比较

在治疗过程中两组患者均没有药物相关不良反应发生。

3 讨论

鲍曼不动杆菌是一种较为重要的条件致病菌, 被感染者多为住院或机体抵抗力明显降低的患者, 而多重耐药的鲍曼不动杆菌的出现, 导致临床医生束手无策, 因此本研究旨在从提高机体的细胞免疫功能, 减轻炎症介质作用着手, 同时联合抗生素治疗以寻求多重耐药鲍曼不动杆菌性肺炎的更佳治疗方法。

替加环素为米诺环素的衍生物, 具有广谱抗菌作用, 其多出的侧链可有效地提高药物与靶位亲和力, 并可有效抑制鲍曼不动杆菌对抗菌药物的外排效应, 该药与细菌核糖体结合的紧密程度为其他四

环素类药物的 5 倍, 并以阳离子 - 四环素的形式聚集于细菌包膜间质, 通过弥散的方式进入细胞质, 同核糖体 30s 亚基结合, 阻断 RNA 与细菌核糖体 A 位结合, 进而抑制细菌蛋白质合成, 起到杀菌的作用^[3]。胸腺肽 α_1 为一种多分子活性肽, 通过刺激外周血液淋巴细胞丝裂原来促进 T 淋巴细胞的成熟, 增加 T 细胞分泌干扰素 (IFN)、白细胞介素-2 (IL-2) 等因子水平, 还可激活白细胞分化抗原 4 (CD4) 细胞, 增强机体的混合淋巴细胞反应, 并可增加自然杀伤细胞 (NK) 的聚集, 而干扰素可使其细胞毒性增强, 进而阻止特异性免疫细胞凋亡, 抑制免疫逆转^[4]。基于上述各药物的药理作用, 本研究对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎采用胸腺肽 α_1 联合替加环素治疗, 取得了满意效果。

血清中细胞因子水平的变化在肺炎的发生、发

展中起到重要作用。bFGF 是促有丝分裂的小蛋白质分子,具有强烈的趋化、增生刺激成纤维细胞的作用,参与肺间质纤维化的发病过程^[7]。IL-10 为抗炎因子,具有下调炎症反应、拮抗炎性介质等的作用^[8]。PCT 是一种新型的炎症标记物,对感染性疾病诊断、成度评估具有重要意义^[9]。sTREM-1 为免疫球蛋白超家族的成员,可选择性地表达于单核细胞和中性粒细胞,可加重细菌产物引发的急性炎症反应,在感染性疾病的发展中有重要作用^[10]。本研究中,两组患者治疗后血清 bFGF、PCT、sTREM-1、IL-10 水平均明显改善,但治疗组改善更明显 ($P<0.05$)。说明胸腺肽 α_1 联合替加环素可明显降低机体炎症反应。此外,治疗组、对照组总有效率分别为 97.62%、80.95%,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后,治疗组临床症状改善时间明显好于对照组,组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组不良反应发生的比较没有明显差别。说明胸腺肽 α_1 联合替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎效果确切。

综上所述,注射用胸腺肽 α_1 联合注射用替加环素治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,调节血清学指标,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 王金良. 密切注视鲍曼不动杆菌的耐药发展趋势 [J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(4): 355-356.
- [2] 周 华, 俞云松, 周建英. 多重耐药鲍曼不动杆菌感染治疗进展 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(7): 644-647.
- [3] 孙桂凤, 陈 颀, 孙 钊. 新一代抗菌药物替加环素的研究进展 [J]. 药品评价, 2014, 7(12): 21-23.
- [4] 童郁焄, 黄阿农, 郑苏芹. 胸腺肽 α_1 的药理作用和临床应用 [J]. 安徽医药, 2003, 7(6): 422-423.
- [5] 陈佰义, 何礼贤, 胡必杰, 等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 132-133.
- [7] Sannes P L, Khosla J, Johnson S, *et al.* Basic fibroblast growth factor in fibrosing alveolitis induced by oxygen stress [J]. *Chest*, 1996: 109(3 suppl): 44s-45s.
- [8] 乔红梅, 庞焕香, 张云峰, 等. 肺炎支原体肺炎患儿 IL-6、IL-10、TNF- α 的变化 [J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(1): 59-61.
- [9] 胡 可, 刘文恩, 梁湘辉. 降钙素原在细菌感染中临床应用的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 30-33.
- [10] 陈 骥, 陶 飞, 邓文龙. 血清可溶性髓系细胞触发受体-1 水平对重症肺炎病情及预后评价的意义 [J]. 广东医学院学报, 2012, 30(4): 383-386.