

替加环素联合美罗培南治疗重症感染的疗效观察

张 斌, 陈明迪, 郜 琨, 张玉红, 任辉邦

青海省人民医院 急诊科 ICU, 青海 西宁 810007

摘 要: **目的** 观察替加环素联合美罗培南治疗重症感染的临床疗效。**方法** 选取2013年2月—2015年6月青海省人民医院收治的重症感染患者100例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各50例。对照组患者在基础治疗上静脉滴注注射用美罗培南, 1 g/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用替加环素, 首次剂量100 mg/次, 之后50 mg/次, 2次/d。两组患者均连续治疗7 d。观察两组的临床疗效, 同时比较两组细菌培养转阴时间。比较两组治疗前后体温、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、呼吸频率、心率、血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)、乳酸(LA)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为82.0%、96.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的体温、呼吸频率和心率均明显下降, SBP明显上升, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的体温、心率显著低于对照组, 且治疗组患者的细菌培养转阴时间显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者Hb、PLT均显著升高, WBC、CRP、PCT和LA均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组WBC、CRP和PCT的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 替加环素联合美罗培南治疗重症感染具有较好的临床疗效, 可有效控制患者的感染及炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用替加环素; 注射用美罗培南; 重症感染; 降钙素原; C反应蛋白; 乳酸

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2015)09-1120-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2015.09.017

Clinical observation of tigecycline combined with meropenem in treatment of severe infection

ZHANG Bin, CHEN Ming-di, GAO Kun, ZHANG Yu-hong, REN Hui-bang

Department of Emergency ICU, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810007, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of tigecycline combined with meropenem in treatment of severe infection. **Methods** Patients (100 cases) with severe infection in Qinghai Provincial People's Hospital from February 2013 to June 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. The patients in the control group were iv administered with Meropenem for injection on the basis of foundation treatment, 1 g/time, three times daily. The patients in the treatment group were iv administered with Tigecycline for injection, and the first dosage was 100 mg/time, then 50 mg/time, twice daily. The patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and culture negative time in the two groups was compared. The changes of body temperature, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), respiratory rate, heart rate, hemoglobin (Hb), white blood cell (WBC), platelets (PLT), procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), and lactic acid (LA) before and after treatment in two groups were compared. **Results** After treatment, the efficacies in the control and treatment groups were 82.0% and 96.0%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, body temperature, respiratory rate, and heart rate in two groups were significantly decreased, and SBP were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, body temperature and heart rate in the treatment group were lower than those in the control group, and culture negative time in the treatment group was shorter than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, Hb and PLT in two groups were significantly increased, WBC, CRP, PCT, and LA were significantly decreased, and the difference was statistically significant in

收稿日期: 2015-05-16

作者简介: 张 斌 (1969—), 男, 副主任医师, 研究方向是多器官功能障碍的治疗。Tel: 13997182390 E-mail: zhangbinqh2014@163.com

the same group ($P < 0.05$). The improved degree of WBC, CRP and PCT in the treatment group was better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Tigecycline combined with meropenem has good clinical efficacy in treatment of severe infection, and can effectively control the infection and inflammation, which has a certain clinical application value.

Key words: Tigecycline for injection; Meropenem for injection; severe infection; PCT; CRP; LA

重症感染指由致病生物在机体内生长繁殖,引起患者某一脏器或全身感染的一类疾病的总称,抗菌药物在重症感染的治疗中发挥重要作用,临床上主要依据早期经验性治疗、降阶梯治疗和联合治疗三大原则进行抗生素的选择^[1]。替加环素是首个甘氨酸四环素类抗菌药物,具有广谱抗菌活性,可以用以治疗革兰阴性/阳性病原体、厌氧菌及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌等耐药菌引起的感染^[2]。本次研究中,青海省人民医院选取100例患者作为研究对象,观察替加环素联合美罗培南治疗重症感染的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年2月—2015年6月青海省人民医院收治的重症感染患者100例,其中男62例,女38例;年龄51~79岁,平均年龄(64.1 ± 7.8)岁。所有患者均表现出3项及以上的下列症状及体征^[3]:(1)体温 $\geq 38^\circ\text{C}$,持续超过1h或中心温度低于 36°C ;外周血白细胞计数 $\geq 1 \times 10^{10}/\text{L}$ 或低于 $4 \times 10^9/\text{L}$;外周血小板计数低于 $1 \times 10^{11}/\text{L}$;心率 > 90 次/min或呼吸频率超过30次/min;感染性休克;单个或多个器官功能衰竭。(2)所有患者的痰标本、血标本和其他感染部位分泌物均可检出阳性病原菌。(3)所有患者既往均接受过抗菌治疗,治疗时间15~30d,治疗效果不理想。(4)所有患者均自愿参与本次研究,符合医学伦理学原则。

1.2 药物

注射用替加环素由惠氏制药有限公司生产,规格50mg/支,产品批号20110424;注射用美罗培南由日本住友制药株式会社生产,产品批号20130107,规格0.5g/瓶。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者按照随机分组法随机分为对照组和治疗组,每组各50例。其中对照组男32例,女18例;年龄54~78岁,平均年龄(65.6 ± 5.9)岁。治疗组男30例,女20例;年龄51~79岁,平均年龄(63.2 ± 6.4)岁。两组患者的性别组成、年龄等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予监测生命体征,输液以补充血容量和维持水电解质平衡,营养支持等,必要者给予吸氧、导尿等治疗。对照组患者在上述治疗的基础上静脉滴注注射用美罗培南,1g/次,3次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注注射用替加环素,首次剂量100mg/次,之后50mg/次,2次/d。两组患者均连续治疗7d。

1.4 临床疗效判定标准^[4]

控制指患者治疗3d体温正常,感染部位症状控制伴炎性指标正常;好转指患者治疗3d内无其他干扰因素下体温持续下降,感染部位症状改善,伴炎性指标的下降;无效指患者治疗3d内体温进行性上升或治疗5d内无下降趋势。

总有效率=(控制+好转)/总例数

1.5 观察指标

比较患者治疗前后体温、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、呼吸频率及心率的变化。同时比较两组患者菌培养转阴时间。

患者治疗前后均进行血常规和血生化的检查:所有患者治疗前后均抽取空腹血,采用瑞迈BC2600全自动血液细胞分析仪进行检查,计数患者的血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)和血小板(PLT)。分别于治疗前后清晨抽取患者血液,离心后分离血清并做好标记,于 -80°C 下保存样本,批量送检。降钙素原(PCT)检查采用电发光法,试剂盒由北京热景生物科技有限公司提供;C反应蛋白(CRP)测量采用免疫增强比浊法,试剂盒由南京诺尔曼生物技术有限公司提供;乳酸(LA)水平检测采用酶显色法,试剂盒由永和阳光(湖南)生物技术有限公司提供。上述检测均由医院检验科协助完成,所有操作严格按照说明书执行。

1.6 不良反应

观察并记录两组患者在治疗过程中有无恶心、呕吐、腹泻、嗜睡、黄疸等不良反应。

1.7 统计学处理

对所得数据进行统计学处理,采用SPSS 16.0软件进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用单因素方差分析,两

两比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组控制 16 例, 好转 25 例, 总有效率为 82.0%; 治疗组控制 26 例, 好转 22 例, 总有效率为 96.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生命体征比较

治疗后, 两组患者的体温、呼吸频率和心率均明显下降, SBP 明显上升, 同组治疗前后差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的体温、心率显著低于对照组, 且治疗组患者的细菌培养转阴时间显著短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血常规和血生化指标比较

治疗后, 两组患者 Hb、PLT 均显著升高, WBC、CRP、PCT 和 LA 均明显降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 WBC、CRP 和 PCT 的改善程度优于对照组, 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	控制/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	16	25	9	82.0
治疗	50	26	22	2	96.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生命体征及菌培养转阴时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on vital signs and culture negative time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	体温/ $^{\circ}\text{C}$	血压/mmHg		呼吸频率/ (次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	心率/(次 $\cdot\text{min}^{-1}$)	菌培养转阴时间/d
			SBP	DBP			
对照	治疗前	38.9 $\pm$ 0.7	86.5 $\pm$ 11.7	68.2 $\pm$ 6.8	24.5 $\pm$ 4.2	102.7 $\pm$ 6.5	7.2 $\pm$ 1.4
	治疗后	37.6 $\pm$ 0.5*	107.8 $\pm$ 12.6*	72.7 $\pm$ 5.6	18.3 $\pm$ 2.6*	81.4 $\pm$ 7.2*	
治疗	治疗前	39.0 $\pm$ 0.8	87.1 $\pm$ 11.5	68.7 $\pm$ 5.9	24.7 $\pm$ 4.5	103.1 $\pm$ 6.8	4.2 $\pm$ 1.1 Δ
	治疗后	36.8 $\pm$ 0.6 Δ	115.7 $\pm$ 13.6*	73.5 $\pm$ 5.4	16.8 $\pm$ 2.4*	73.8 $\pm$ 5.9 Δ	

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$ (1 mmHg=133 Pa)

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment (1 mmHg=133 Pa)

表 3 两组血常规和血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on indexes of blood routine and blood biochemical between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	观察时间	Hb/(g $\cdot\text{L}^{-1}$)	WBC/($10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	PLT/($10^9\cdot\text{L}^{-1}$)	CRP/(mg $\cdot\text{L}^{-1}$)	PCT/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	LA/(mmol $\cdot\text{L}^{-1}$)
对照	治疗前	95.7 $\pm$ 7.6	18.7 $\pm$ 4.6	105.7 $\pm$ 41.5	112.86 $\pm$ 4.97	3.12 $\pm$ 0.44	4.01 $\pm$ 0.45
	治疗后	112.5 $\pm$ 8.9*	8.5 $\pm$ 2.4*	225.6 $\pm$ 67.5*	65.17 $\pm$ 2.35*	1.29 $\pm$ 0.34*	2.19 $\pm$ 0.24*
治疗	治疗前	94.6 $\pm$ 6.8	18.8 $\pm$ 5.1	108.9 $\pm$ 35.8	109.79 $\pm$ 4.58	3.15 $\pm$ 0.41	4.02 $\pm$ 0.52
	治疗后	115.7 $\pm$ 7.9*	6.2 $\pm$ 1.6 Δ	236.7 $\pm$ 59.8*	39.28 $\pm$ 1.77 Δ	0.85 $\pm$ 0.09 Δ	2.11 $\pm$ 0.28*

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

治疗过程中, 对照组发生 1 例嗜睡, 1 例腹泻, 不良反应发生率为 4.00%; 治疗组发生 2 例嗜睡, 1 例轻度黄疸, 不良反应发生率为 6.00%, 两组患者的不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

重症感染是导致患者死亡的重要原因之一, 且

近些年来, 该疾病的发生率呈逐渐上升的趋势。目前, 临床上重症感染的治疗目标为消除病原菌、纠正循环障碍及组织缺氧、阻止炎症级联反应, 故抗菌药物在重症感染的治疗中占据重要地位^[5]。但随着抗生素的广泛应用, 细菌的耐药问题逐渐严重。替加环素是一种新型的广谱抗生素, 研究表明, 该药可克服或限制细菌耐药性的产生, 故使用范围较

广^[6]。本次研究旨在观察替加环素联合美罗培南治疗重症感染的临床疗效。

研究中,治疗组的总有效率为96.0%,对照组为82.0%,治疗组的感染控制效果优于对照组,且治疗组的菌培养转阴时间短于对照组,说明替加环素联合美罗培南的抗菌效果优于单用美罗培南。比较两组患者治疗前后的生命体征和血液学检查,经过治疗后,两组患者的生命体征、血常规和血生化均明显改善,治疗组患者的体温和心率低于对照组;与对照组相比,治疗组患者的白细胞计数、CRP和PCT下降更加明显。CRP是衡量炎症反应的重要指标,对感染、损伤等非特异性的炎症反应具有较高的诊断价值^[7]。同时,研究发现,PCT水平与重症感染患者的炎症反应程度呈现明显的相关性:PCT的升高可以刺激单核细胞释放白介素-1和肿瘤坏死因子等炎症介质,其作用呈现剂量效应;同时,PCT可以诱导单核细胞表达CD11b,促进机体的炎症反应^[8]。上述结果说明替加环素联合美罗培南可以有效控制重症感染患者的感染及炎症反应。

美罗培南是一种广谱的注射用抗生素,属于碳青霉烯类,主要通过抑制细菌细胞壁的合成产生抗菌作用,该药物可以穿过多数革兰阳性和格兰阴性细菌的细胞壁并作用于青霉素结合蛋白^[9]。研究显示,美罗培南对于多数 β -内酰胺酶的水解作用具有较强的稳定性,故可以抑制细菌耐药性的产生。但美罗培南不适合应用于耐甲氧西林的葡萄球菌(MSRA)感染,且可能与其他碳青霉烯类药物产生交叉耐药^[10-11]。美罗培南单一应用治疗重症感染的有效率仅为82.0%,其原因可能是患者感染MSRA或既往应用碳青霉烯类药物治疗有关。

替加环素是新型的甘氨酸四环素类抗菌药,其作用机制与四环素类抗生素相似;主要通过结合细菌30S核糖体来阻止转移RNA的进入,从而阻断细菌蛋白合成,抑制细菌生长^[12-13]。研究发现,替加环素与核糖体的结合力是传统四环素类药物的4~5倍,抗菌谱较广;且替加环素可以克服细菌的外排泵及核糖体保护机制,抑制细菌耐药性的形成^[14]。本次研究中,治疗组患者的治疗有效率为96.0%,明显高于对照组;其中2例患者为铜绿假单胞菌感染,对替加环素不敏感,故治疗效果不佳。

综上所述,替加环素联合美罗培南治疗重症感染具有较好的临床疗效,可有效控制患者的感染及炎症反应,其疗效优于美罗培南单独应用,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 任新生,刘晓蓉.重症感染治疗进展[J].中华急诊医学杂志,2012,21(4):343-344.
- [2] Britt N S, Steed M E, Potter E M, et al. Tigecycline for the treatment of severe and severe complicated clostridium difficile infection [J]. *Infectious Diseases & Therapy*, 2014, 3(2): 321-331.
- [3] 何新华,陈云霞,李春盛,等.论重症感染[J].中华急诊医学杂志,2015,24(4):349-351.
- [4] 秦慧,汪延生,丁士华,等.替加环素治疗免疫力低下血液病重症感染疗效分析[J].安徽医学,2014(3):278-281,282.
- [5] 许峰,党红星.重症感染优化的抗生素应用[J].实用儿科临床杂志,2012,27(18):1384-1386.
- [6] 周晋,徐飞,陈红兵,等.2011-2014年南京市儿童医院病原菌的分布及耐药性分析[J].现代药物与临床,2015,30(6):722-725.
- [7] 夏献颖,郭佐华,章伟,等.血清降钙素原和C-反应蛋白联合检测在ICU重症感染患者诊断与病情判断上的价值[J].中国医学创新,2012,9(17):82-83.
- [8] 储振宇,李晓春.降钙素原对新生儿重症感染早期诊断价值的研究[J].实用临床医药杂志,2012,16(23):171-173.
- [9] 唐昌奎.美罗培南联合醒脑静注射液治疗小儿化脓性脑膜炎的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(6):687-690.
- [10] 刘茂昌,葛苗苗,陈渝军,等.美罗培南与亚胺培南/西司他汀治疗重症感染疗效与安全性的Meta分析[J].中国抗生素杂志,2014,39(10):785-790.
- [11] 陈如昌.2010年医院感染主要革兰阴性杆菌的分布及耐药性特点[J].中华医院感染学杂志,2012,22(6):1262-1264.
- [12] 李卜武,朱宏,罗文朝,等.替加环素辅助治疗ICU患者多重耐药菌感染临床效果探讨[J].实用药物与临床,2015(5):567-570.
- [13] 周洋,黄河,张家洪,等.替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察[J].实用医学杂志,2015(5):816-818.
- [14] Kopterides P, Papageorgiou C, Antoniadou A, et al. Failure of tigecycline to treat severe Clostridium difficile infection [J]. *Anaesth Intensive Care*, 2010, 38(4): 755-758.