

乌司他丁联合比阿培南治疗重症肺炎的临床研究

王 莉¹, 王 萌², 王玉同^{1*}

1. 中国人民解放军第四军医大学第一附属医院 急诊科, 陕西 西安 710032

2. 西安医学院 临床医学系, 陕西 西安 710021

摘 要: **目的** 探讨乌司他丁联合比阿培南治疗重症肺炎的临床疗效。**方法** 选取2015年5月—2017年5月在中国人民解放军第四军医大学第一附属医院治疗的重症肺炎患者90例, 随机分为对照组(45例)和治疗组(45例)。对照组静脉注射注射用比阿培南, 0.3 g加入生理盐水100 mL, 1次/8 h; 治疗组在对照组基础上静脉注射注射用乌司他丁, 25万U加入生理盐水100 mL, 2次/d。两组患者均治疗2周。评价两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者细菌清除率、临床症状改善情况、血清学指标和血清肺表面活性蛋白水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为80.00%、95.56%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组患者细菌清除率为86.67%, 明显高于对照组的63.33%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 治疗组的退热时间、肺部啰音消失时间和咳嗽消失时间均明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、降钙素(PCT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)水平均显著降低($P<0.05$); 且治疗组比对照组降低更明显($P<0.05$)。治疗后, 两组血清肺表面活性物质相关蛋白-A(SP-A)、肺表面活性物质相关蛋白-B(SP-B)、肺表面活性物质相关蛋白-C(SP-C)、肺表面活性物质相关蛋白-D(SP-D)水平均显著降低($P<0.05$); 且治疗组患者血清肺表面活性蛋白水平明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 乌司他丁联合比阿培南治疗重症肺炎可有效改善患者临床症状、降低机体炎症反应, 改善血清肺表面活性蛋白, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用乌司他丁; 注射用比阿培南; 重症肺炎; 肺表面活性蛋白; 炎症因子; 肺部啰音

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)10-1885-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.10.016

Clinical study on ulinastatin combined with biapenem in treatment of severe pneumonia

WANG Li¹, WANG Meng², WANG Yu-tong¹

1. Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

2. Department of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effects of ulinastatin combined with biapenem in treatment of severe pneumonia. **Methods** Patients (90 cases) with severe pneumonia in the First Affiliated Hospital of the Fourth Military Medical University from May 2015 to May 2017 were randomly divided into control (45 cases) and treatment (45 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Biapenem for injection, 0.3 g added into normal saline 100 mL, once every 8 h. Patients in the treatment group were iv administered with Ulinastatin for injection on the basis of the control group, 2.5×10^4 units added into normal saline 100 mL, twice daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the bacterial clearance rates, the improvement of clinical symptoms, serological indexes and serum pulmonary surfactant protein level in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.00% and 95.56%, respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the bacterial clearance rates in the treatment group was 86.67%, which was significantly higher than 63.33% in the control group, and the difference was statistically significant between two groups ($P<0.05$). After treatment, the disappearance time of fever, pulmonary rale and cough in the treatment group was significantly shorter than that in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the hs-CRP, PCT, IL-1 β , and sTREM-1 level in two groups was significantly decreased ($P<0.05$).

收稿日期: 2017-07-10

作者简介: 王 莉(1982—), 硕士, 主治医师, 研究方向为肝癌免疫调节方面的研究。Tel: 15009208460 E-mail: wangli20020030@126.com

*通信作者 王玉同(1974—), 男, 主要从事肿瘤微环境及脏器功能支持方面的研究。Tel: 13991956923 E-mail: wangyutong@fmmu.edu.cn

And the decrease degree in the treatment group was more obvious than that the control group ($P < 0.05$). After treatment, the SP-A, SP-B, SP-C and SP-D level in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$). And the serum pulmonary surfactant protein level in the treatment group was obviously lower than that the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Ulinastatin combined with biapenem can effectively improve the clinical symptoms and reduce inflammatory reaction in treatment of severe pneumonia, and improve the serum surfactant protein, which has a certain clinical application value.

Key words: Ulinastatin for injection; Biapenem for injection; severe pneumonia; pulmonary surfactant protein; inflammatory factors; pulmonary rale

重症肺炎是呼吸科常见的危重疾病, 具有病情重、发病急、进展快和病程长等特点, 极易发生感染性休克、全身性炎症反应、呼吸衰竭, 且病死率极高^[1]。因此, 寻找积极有效治疗措施是极为重要的。比阿培南可通过抑制细菌细胞壁的合成来发挥抗菌作用^[2]。乌司他丁具有抑制炎症因子释放, 缓解机体微循环, 减轻组织损伤等作用^[3]。因此, 本研究对重症肺炎患者采用乌司他丁联合比阿培南进行治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2015 年 5 月—2017 年 5 月在中国人民解放军第四军医大学第一附属医院进行治疗的 90 例重症肺炎患者为研究对象, 入组者均符合重症肺炎诊断标准^[4]。其中男 48 例, 女 42 例; 年龄 35~72 岁, 平均年龄 (61.32 ± 3.25) 岁; 病程 1~6 d, 平均病程 (3.76 ± 0.43) d。

排除标准: (1) 伴有严重肝、肾、心功能不全者; (2) 伴有肺部肿瘤、肺结核、肺部真菌感染者; (3) 伴有全身严重感染及恶性肿瘤者; (4) 对本研究药物过敏者; (5) 致病因素为病毒者; (6) 伴有精神系统疾病者; (7) 未取得知情同意者。

1.2 药物

注射用比阿培南由正大天晴药业集团股份有限公司生产, 规格 0.3 g/支, 产品批号 150306; 注射用乌司他丁由广东天普生化医药股份有限公司生产, 规格 25 万 U/支, 产品批号 150402。

1.3 分组及治疗方法

根据住院号的先后将入组患者分为对照组 (45 例) 和治疗组 (45 例)。其中对照组男 25 例, 女 20 例; 年龄 35~71 岁, 平均年龄 (61.27 ± 3.21) 岁; 病程 1~6 d, 平均病程 (3.71 ± 0.38) d。治疗组男 23 例, 女 22 例; 年龄 35~72 岁, 平均年龄 (61.39 ± 3.28) 岁; 病程 1~5 d, 平均病程 (3.82 ± 0.49) d。两组一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

入组患者均给予退热、化痰、止咳、吸氧、抗感染等常规处置。对照组静脉注射注射用比阿培南, 0.3 g 加入生理盐水 100 mL, 1 次/8 h; 治疗组在对照组基础上静脉注射注射用乌司他丁, 25 万 U 加入生理盐水 100 mL, 2 次/d。两组患者均治疗 2 周。

1.4 疗效评价标准^[5]

痊愈: 经过治疗后患者相关临床症状及体征均消失, 血清学相关指标也恢复正常, 肺部影像学检查肺炎全部或大部分吸收; 显效: 经过治疗后患者相关临床症状、体征均消失及血清学相关指标较前明显改善, 肺部影像学检查肺炎大部分吸收; 有效: 经过治疗后患者相关临床症状、体征均消失及血清学相关指标较前有所改善, 肺部影像学检查肺炎有所吸收; 无效: 未达到上述标准或死亡。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

对两组治疗前后痰液进行病原菌培养及药敏检测, 比较两组细菌清除率。

细菌清除率 = (治疗前细菌数 - 治疗后细菌数) / 治疗前细菌数

对两组治疗后退热时间、肺部啰音消失时间、咳嗽消失时间进行比较。

采用 ELISA 法测定两组治疗前后血清超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、降钙素 (PCT)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 水平。

采用 ELISA 法测定两组治疗前后血清肺表面活性物质相关蛋白-A (SP-A)、肺表面活性物质相关蛋白-B (SP-B)、肺表面活性物质相关蛋白-C (SP-C)、肺表面活性物质相关蛋白-D (SP-D) 水平。

1.6 不良反应

对在治疗期间可能出现的与药物相关的皮疹、肝功能异常、腹泻、恶心呕吐等不良反应进行比较。

1.7 统计学分析

采用统计学软件 SPSS 19.0 分析数据。两组患

者临床症状改善时间、血清的 hs-CRP、PCT、IL-1 β 、sTREM-1 水平及肺表面活性蛋白水平的比较采用 t 检验, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 临床疗效的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组患者痊愈 11 例, 显效 17 例, 有效 8 例, 无效 9 例, 总有效率为 80.00%; 治疗组患者痊愈 24 例, 显效 13 例, 有效 6 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.56%, 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 两组细菌清除率比较

治疗后, 治疗组患者细菌清除率为 86.67%, 明显高于对照组的 63.33%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组临床症状改善比较

治疗后, 治疗组的热退时间、肺部啰音消失时间和咳嗽消失时间均明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后, 两组患者血清 hs-CRP、PCT、IL-1 β 、sTREM-1 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组比对照组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组血清肺表面活性蛋白比较

治疗后, 两组患者血清血清肺表面活性蛋白 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组患者血清肺表面活性蛋白水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间, 对照组肝功能异常 3 例, 腹泻 2 例, 恶心呕吐 4 例, 不良反应发生率为 20.00%; 治疗组肝功能异常 2 例, 腹泻 1 例, 恶心呕吐 3 例, 不良反应发生率为 13.33%, 两组比较差异无统计学意义, 见表 6。

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	45	11	17	8	9	80.00
治疗	45	24	13	6	2	95.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组细菌清除率比较 ($n = 45$)

Table 2 Comparison on bacterial clearance rates between two groups ($n = 45$)

组别	观察时间	肺炎克雷伯菌/株	大肠埃希菌/株	金黄色葡萄球菌/株	阴沟肠杆菌/株	细菌清除率/%
对照	治疗前	12	9	6	3	63.33
	治疗后	4	3	3	1	
治疗	治疗前	11	10	5	4	86.67*
	治疗后	0	1	2	1	

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组临床症状改善比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on the improvement of clinical symptoms between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/d	肺部啰音消失时间/d	咳嗽消失时间/d
对照	45	5.13 $\pm$ 0.28	11.84 $\pm$ 1.15	10.63 $\pm$ 1.14
治疗	45	3.42 $\pm$ 0.25*	9.47 $\pm$ 1.12*	7.35 $\pm$ 1.06*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)Table 4 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/(ng·mL ⁻¹)	IL-1β/(pg·mL ⁻¹)	sTREM-1/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	36.27 ± 7.56	0.67 ± 0.18	4.98 ± 0.29	87.67 ± 9.78
	治疗后	9.88 ± 1.15*	0.27 ± 0.12*	2.36 ± 0.15*	53.72 ± 8.36*
治疗	治疗前	36.25 ± 7.53	0.64 ± 0.15	4.95 ± 0.26	87.62 ± 9.74
	治疗后	6.47 ± 1.12*▲	0.11 ± 0.04*▲	1.24 ± 0.11*▲	41.36 ± 8.53*▲

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

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

表 5 两组血清肺表面活性蛋白比较 ($\bar{x} \pm s, n = 45$)Table 5 Comparison on serum pulmonary surfactant protein between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 45$)

组别	观察时间	SP-A/(ng·mL ⁻¹)	SP-B/(ng·mL ⁻¹)	SP-C/(ng·mL ⁻¹)	SP-D/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	25.51 ± 4.31	32.47 ± 5.65	43.89 ± 4.75	27.37 ± 3.66
	治疗后	9.87 ± 1.24*	12.74 ± 1.18*	16.74 ± 1.38*	9.93 ± 1.17*
治疗	治疗前	25.37 ± 4.35	32.43 ± 5.62	43.87 ± 4.72	27.32 ± 3.64
	治疗后	6.26 ± 1.28*▲	9.42 ± 1.05*▲	10.26 ± 1.34*▲	5.47 ± 1.14*▲

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

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

表 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	皮疹/例	肝功能异常/例	腹泻/例	恶心呕吐/例	不良反应发生率/%
对照	45	0	3	2	4	20.00
治疗	45	0	2	1	3	13.33

3 讨论

肺炎是一种发生于肺泡、肺间质、终末气道的炎症,可由理化因素、免疫损伤、病原微生物等所致。重症肺炎属肺炎的危重类型,具有发病迅速、治疗难度大等特点,不仅能够造成多个器官的损害,还可出现少尿、休克、昏迷等严重症状。因此寻找积极有效治疗措施是极为重要的。

比阿培南为碳青霉烯类抗生素,其作用机制为抑制细菌细胞壁的合成,对革兰阳性菌、革兰阴性菌的需氧及厌氧菌均有着广谱的抗菌作用^[2]。乌司他丁为蛋白酶抑制剂,除了具有抑制胰蛋白酶等各种胰酶活性作用外,还具有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放、抑制心肌抑制因子产生,并可抑制炎症因子的释放,缓解机体微循环,使组织损伤减轻,因此也用于急性循环衰竭的抢救治疗^[3]。因此,本研究对重症肺炎患者采用乌司他丁联合比阿培南进行治疗,取得了满意的效果。

hs-CRP 是一种急性时向反应蛋白,其水平的改

变可有效反映机体炎症程度^[6]。IL-1β 作为炎症因子具有促进白细胞、IL-6 等黏附于血管壁,进而增强机体炎症反应^[7]。PCT 是一种新型的炎症标记物,对感染性疾病诊断及程度评估具有重要意义^[8]。sTREM-1 与机体感染存在着密切关系,可增加细菌性肺炎巨噬细胞的免疫反应^[9]。本研究中,与治疗前相比,治疗后两组血清 hs-CRP、PCT、IL-1β、sTREM-1 水平均显著降低,且治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。说明乌司他丁联合比阿培南可明显降低机体炎症反应。肺表面活性蛋白与肺部状态密切相关,有降低肺表面张力的作用^[10]。本研究中,治疗后两组血清 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D 水平均明显降低,且治疗组降低更明显 ($P < 0.05$)。说明乌司他丁联合比阿培南可有效降低机体肺表面活性蛋白作用。此外,治疗组的总有效率为 95.56%,明显高于对照组的 80.00% ($P < 0.05$);且治疗后治疗组细菌清除率也明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组临床症状及体征消失时间明显短于对照组,两

组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明乌司他丁联合比阿培南治疗重症肺炎效果显著。

综上所述,乌司他丁联合比阿培南治疗重症肺炎可有效改善患者临床症状、降低机体炎症反应,改善血清肺表面活性蛋白,具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] 汤铭阁,葛志军,陆俊杰.重症肺炎治疗进展 [J]. 河北医药, 2016, 38(8): 1247-1249.
- [2] 陆宏国,薛春余,徐玉凤,等.抗菌药比阿培南 [J]. 药学进展, 2003, 27(3): 186-187.
- [3] 张凌燕.乌司他丁的药理作用机制及对炎性因子的影响研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(8): 29-30.
- [4] 葛均波,徐永健.内科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 41-45.
- [5] 孙明,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: 256-257.
- [6] 莫台花,莫爱民.血清 hs-CRP 在重症肺炎诊断中的意义 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(2): 250-252.
- [7] 刘胜华,温建立,邱蓓,等.重症肺炎患者血清及肺泡灌洗液中炎性因子水平及临床意义 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(24): 5587-5589.
- [8] 张裕祥,尹宁,赵芳,等.降钙素原对于重症肺炎的诊断价值 [J]. 新疆医学, 2014, 44(8): 53-56.
- [9] 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.
- [10] 冯文华,王强.支原体肺炎患儿血清中肺表面活性蛋白及 CD 分子含量的变化及临床意义 [J]. 海南医学, 2015, 26(11): 1628-1630.