

头孢吡肟联合替加环素治疗克雷伯菌肺炎的临床研究

牛晓娜, 陈香丽, 郭建民*

河南省人民医院 血液科, 河南 郑州 450003

摘要: **目的** 探讨注射用盐酸头孢吡肟联合注射用替加环素治疗克雷伯菌肺炎的临床疗效。**方法** 回顾分析 2015 年 2 月—2016 年 2 月在河南省人民医院进行治疗的 109 例克雷伯菌肺炎患者, 所有患者分为对照组 (54 例) 和治疗组 (55 例)。对照组静脉滴注注射用替加环素, 首次剂量 100 mg, 然后调整为 50 mg/次, 1 次/12 h。治疗组在对照组的基础上静脉注射注射用盐酸头孢吡肟, 2 g/次, 1 次/12 h。所有患者均连续治疗 1 周。观察两组的临床疗效, 比较两组的病原菌清除率、体温以及实验室指标。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 81.48%、96.36%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组的病原菌清除率分别为 83.33%、98.18%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组体温、C-反应蛋白和降钙素原均显著降低, 而中性粒细胞百分比均显著升高, 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** 注射用盐酸头孢吡肟联合注射用替加环素治疗克雷伯菌肺炎具有较好的临床疗效, 可降低 C-反应蛋白和降钙素原水平, 升高中性粒细胞百分比, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用盐酸头孢吡肟; 注射用替加环素; 克雷伯菌肺炎; 病原菌清除率; 体温; C-反应蛋白; 降钙素原

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)11-2141-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.11.020

Clinical study on cefepime combined with tigecycline in treatment of klebsiella pneumonia

NIU Xiao-na, CHEN Xiang-li, GUO Jian-min

Department of Hematology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Cefepime Hydrochloride for injection combined with Tigecycline for injection in treatment of klebsiella pneumonia. **Methods** Patients (109 cases) with klebsiella pneumonia in Henan Province People's Hospital from February 2015 to February 2016 were randomly divided into the control group (54 cases) and treatment group (55 cases). Patients in the control group were iv administered with Tigecycline for injection, first dose 100 mg, then adjust to 50 mg/time, once every 12 hours. Patients in the treatment group were iv administered with Cefepime Hydrochloride for injection on the basis of the control group, 2 g/time, once every 12 hours. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and clearance rate of pathogens, body temperature and laboratory indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 81.48% and 96.36%, and the clearance rates of pathogens in the control and treatment groups were 83.33% and 98.18%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, body temperature, C-reactive protein, and procalcitonin in two groups were significantly decreased, but the percentage of neutrophils 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** Cefepime Hydrochloride for injection combined with Tigecycline for injection has curative effect in treatment of klebsiella pneumonia, can decrease C-reactive protein and procalcitonin levels, and increase the percentage of neutrophils, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Cefepime Hydrochloride for injection; Tigecycline for injection; klebsiella pneumonia; clearance rate of pathogens; body temperature; C-reactive protein; procalcitonin

收稿日期: 2017-07-30

作者简介: 牛晓娜 (1984—), 女, 河南洛阳人, 硕士, 主治医师, 研究方向为白血病免疫治疗。Tel: 15939038912 E-mail: niuxiaona0627@126.com

*通信作者 郭建民 (1960—), 男, 河南安阳人, 主任医师, 研究方向是白血病治疗。Tel: 13592507526 E-mail: 540708325@qq.com

克雷伯菌肺炎是由肺炎克雷伯杆菌侵入肺部组织引起的肺部炎症性疾病,好发于中老年人群,主要存在于医院环境中,因此大多数属于医院获得性肺炎^[1]。肺炎克雷伯杆菌是一种条件致病菌,一些免疫力低下或病危患者极易感染该菌,同时该菌的耐药性强,因此感染后对患者所造成的感染程度要显著高于敏感菌,因此很难得到治愈^[2]。临床上对于克雷伯菌肺炎的治疗主要采用抗生素,但肺炎克雷伯杆菌的耐药性强,单种抗生素难以治愈患者^[3]。替加环素是一种新型的广谱活性的静脉注射用抗生素,属于甘氨酸环素类抗菌药,抗菌活性强,不仅对肺炎克雷伯杆菌有效,同时对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌也有效^[4]。头孢吡肟属于第 4 代头孢菌素,抗菌谱广,对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌均有效,临床主要用于治疗敏感菌所引起的难治性呼吸道感染^[5]。因此,本研究选取河南省人民医院 2015 年 2 月—2016 年 2 月收治的 109 例克雷伯菌肺炎患者作为研究对象,探讨注射用替加环素联合注射用盐酸头孢吡肟治疗克雷伯菌肺炎的临床效果,为临床治疗克雷伯菌肺炎提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2015 年 2 月—2016 年 2 月在河南省人民医院进行治疗的克雷伯菌肺炎患者 109 例为研究对象。其中男 69 例,女 40 例;年龄 30~59 岁,平均 (43.54 ± 10.07) 岁;病程 6 个月~4 年,平均 (2.07 ± 0.39) 年。该方案经医院伦理委员会同意并批准,所有患者或其家属均知情同意,并签署了知情同意书。

纳入标准:(1)所有入选患者均符合 2016 年中华医学会呼吸病学分会制订的《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中对克雷伯菌肺炎的诊断标准^[6];(2)患者年龄 28~60 岁;(3)患者或其家属均知情并签署同意书。

排除标准:(1)患者入组前 1 个月内使用过抗生素或其他糖皮质激素进行治疗;(2)患者肝功能和肾功能严重不全;(3)患者或其家属不愿配合研究者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者分为对照组(54 例)和治疗组(55 例)。对照组男 35 例,女 19 例;年龄 30~57 岁,平均 (43.40 ± 10.12) 岁;平均病程 (2.10 ± 0.42) 年。治疗组男 34 例,女 21 例;年龄 32~59 岁,平

均 (43.68 ± 9.88) 岁;平均病程 (2.04 ± 0.36) 年。两组患者在性别、年龄、病程等一般资料方面比较差异无显著性,具有可比性。

对照组静脉滴注注射用替加环素(正大天晴药业集团股份有限公司生产,规格 50 mg/瓶,产品批号 20141206),首次剂量 100 mg(用 0.9%氯化钠注射液溶解),然后调整为 50 mg/次,1 次/12 h。治疗组在对照组的基础上静脉注射注射用盐酸头孢吡肟(悦康药业集团有限公司生产,规格 0.5 g/瓶,产品批号 20141012),2 g/次(用 0.9%氯化钠注射液溶解),1 次/12 h。所有患者均连续治疗 1 周。

1.3 临床疗效评价标准^[7]

临床治愈:患者临床症状和体征均完全消失,且病原学检查和实验室检查均恢复正常;显效:患者临床症状和体征基本消失或明显好转,且病原学检查和实验室检查均显著改善;有效:患者临床症状、体征以及病原学检查、实验室检查均有所改善,但并不明显;无效:患者用药后病情并无任何变化或甚至加重。

总有效率=(临床治愈+显效+有效)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 病原菌清除率 完全清除:患者治疗后痰液中未发现克雷伯菌;未清除:患者治疗后痰液中克雷伯菌依然存在。

病原菌清除率=完全清除/总例数

1.4.2 体温 采用体温计对患者的体温进行记录。

1.4.3 中性粒细胞百分比、C-反应蛋白以及降钙素原 中性粒细胞百分比采用血常规检测的方式进行,C-反应蛋白和降钙素原分别采用 C-反应蛋白检测试剂盒(浙江爱康生物科技有限公司)和 PCT 检测试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司),使用酶联吸附法进行检测。

1.5 不良反应观察

治疗期间对两组患者发生的与药物相关的不良反应进行统计和分析。

1.6 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件对相关数据进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

对照组临床治愈 29 例,显效 15 例,总有效率为 81.48%;治疗组临床治愈 34 例,显效 19 例,总

有效率为 96.36%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组病原菌清除率比较

治疗后，对照组痰液克雷伯菌完全清除 45 例，病原菌清除率为 83.33%；治疗组痰液克雷伯菌完全清除 54 例，病原菌清除率为 98.18%，两组病原菌清除率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组体温以及实验室指标比较

治疗后，两组体温、C-反应蛋白和降钙素原水平均显著降低，而中性粒细胞百分比均显著升高，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	临床治愈/例	显效/例	无效/例	总有效率/%
对照	54	29	15	10	81.48
治疗	55	34	19	2	96.36*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组病原菌清除率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on clearance rate of pathogens between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	完全清除/例	未清除/例	清除率/%
对照	54	45	9	83.33
治疗	55	54	1	98.18*

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 3 两组体温以及实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on body temperature and laboratory indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	体温/℃	中性粒细胞百分比/%	C-反应蛋白/(mg·L ⁻¹)	降钙素原/(ng·mL ⁻¹)
对照	54	治疗前	39.02 ± 0.79	32.27 ± 10.66	38.84 ± 2.56	0.89 ± 0.04
		治疗后	38.19 ± 0.74*	53.87 ± 14.07*	24.37 ± 2.37*	0.58 ± 0.02*
治疗	55	治疗前	39.14 ± 0.88	31.54 ± 11.42	39.45 ± 2.64	0.91 ± 0.05
		治疗后	36.76 ± 0.67*▲	66.53 ± 15.32*▲	12.69 ± 2.01*▲	0.24 ± 0.01*▲

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

2.4 两组不良反应比较

两组患者治疗期间出现了一系列的不良反应，但均较轻微。其中对照组发生恶心、呕吐 4 例，腹泻 1 例，软组织感染 2 例，皮疹 1 例，不良反应发生率为 14.81%；治疗组发生恶心、呕吐 5 例，腹泻 2 例，软组织感染 1 例，皮疹 1 例，不良反应发生率为 16.36%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

肺炎克雷伯杆菌是克雷伯菌属中主要对人致病的致病菌，是一种革兰阴性杆菌，具有较厚的荚膜。

肺炎克雷伯杆菌又可以分成 3 个亚种，包括肺炎亚种、鼻炎亚种和鼻硬结亚种，其中肺炎亚种主要引起上呼吸道的感染，又称为克雷伯菌肺炎^[8]。临床上对于克雷伯菌肺炎的治疗主要采用抗生素治疗，近年来对于克雷伯菌肺炎产生了大量耐药菌，因此称为临床上感染性疾病控制史上的烫手山芋。替加环素是甘氨酸环素类抗生素中的 1 个新品种，主要是靠与细菌 30s 核糖体结合，进而阻断细菌主要蛋白质的合成而限制其生长繁衍的作用，对于一些多重耐药的革兰阴性杆菌具有较好的抗菌效果^[9]。而头孢吡肟是头孢类抗生素中的第 4 代药物，对革兰阴性菌

和革兰阳性菌均具有较好的疗效,其主要作用机制就是与青霉素结合蛋白(PBPs)结合,从而抑制细菌细胞壁的生成,进而导致细菌被自身生成的自溶酶溶解而死亡^[10]。人体以及哺乳动物的细胞不存在细胞壁,因此对人体具有较小的影响,因此适用于人体和哺乳动物的各种感染性疾病。

本研究中,使用替加环素治疗的对照组患者临床总有效率为81.48%,而使用替加环素联合头孢吡肟治疗的治疗组临床总有效率却高达96.36%,两组之间比较,差异具有显著性($P<0.05$),以上临床疗效数据表明,头孢吡肟可以明显提高替加环素治疗克雷伯菌肺炎患者的治疗效果,这可能与两种药物之间的协同增效有关。

同时本研究对治疗前后两组患者的痰液进行了培养分析,结果发现替加环素联合头孢吡肟治疗的治疗组病原菌清除率要明显高于单独使用替加环素治疗的对照组,两组之间比较差异具有显著性,这可能与两种药物耐药性的互补作用有关,因此两者之间协同互补,共增疗效。

C-反应蛋白是炎症反应过程中重要的细胞因子之一,它在机体中水平升高则提示机体遭受感染或者组织损伤,是各种炎症性疾病的晴雨表^[11]。而降钙素原也是一种蛋白质,它能够反映机体全身炎症反应的活跃程度,但具有严重细菌感染或者真菌感染时,它在体内的水平急剧升高,可用作炎症性疾病严重程度的指标之一^[12]。两组患者治疗后,体温、C-反应蛋白以及降钙素原水平均显著降低,而中性粒细胞百分比均较治疗前显著升高,且治疗组患者各指标的改善情况要明显优于对照组,两者之间比较差异具有显著性($P<0.05$)。这也就说明替加环素联合头孢吡肟的应用可以显著改善克雷伯菌肺炎的感染情况,为根治患者打下了坚实的基础。本次研究中,两组患者治疗期间出现了一系列的不良反应,包括恶心、呕吐,腹泻,软组织感染以及皮疹等,但不良反应均较轻微,治疗组患者治疗期间的

不良反应发生率与对照组之间比较差异无显著性,这也就说明替加环素联合头孢吡肟治疗克雷伯菌肺炎并未增加其对患者的不良作用,安全性较高。

综上所述,注射用盐酸头孢吡肟联合注射用替加环素治疗克雷伯菌肺炎具有较好的临床疗效,可降低C-反应蛋白和降钙素原水平,升高中性粒细胞百分比,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘朝晖. 肺炎克雷伯菌肺炎临床研究进展 [J]. 岭南急诊医学杂志, 2004, 9(2): 159-160.
- [2] 王秀芝. 克雷伯杆菌肺炎的流行病学研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2013, 36(14): 422.
- [3] 周 蓉, 朱卫民. 肺炎克雷伯菌分子流行病学及耐药机制研究进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2012, 33(1): 1-5.
- [4] 王明华, 王明贵. 新型甘氨酸环素类抗生素—替加环素 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(5): 350-355.
- [5] 王晓艳, 王 霞. 头孢吡肟临床应用及不良反应 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 36(33): 231-232.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279.
- [7] 抗菌药物临床试验技术指导原则写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(9): 844-856.
- [8] 邓 敏, 刘 莹, 曾 吉, 等. 肺炎克雷伯菌分布特征及耐药性分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2001, 1(2): 98-99.
- [9] 许 明, 林陈水, 付水星. 替加环素的抗菌作用及药理学性质 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2006, 27(6): 250-254.
- [10] 梁月晴, 尹文洁. 头孢吡肟的药理作用及临床应用 [J]. 中国全科医学, 2000, 3(4): 313-314.
- [11] 白彩娟, 吉尚戎. C-反应蛋白研究进展及热点争议 [J]. 兰州大学学报: 自然科学版, 2013, 49(3): 361-369.
- [12] 石 岩, 刘大为. 降钙素原在全身性感染诊治中的研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2011, 50(5): 444-446.