

哌拉西林他唑巴坦联合环丙沙星治疗支气管扩张伴铜绿假单胞菌感染的临床研究

张述琼¹, 彭世秀²

1. 广汉市人民医院 药剂科, 四川 广汉 618300

2. 广汉市人民医院 呼吸科, 四川 广汉 618300

摘要: **目的** 研究注射用哌拉西林钠他唑巴坦联合乳酸环丙沙星氯化钠注射液治疗支气管扩张伴铜绿假单胞菌感染的临床疗效。**方法** 选取2016年2月—2017年2月在广汉市人民医院接受治疗的支气管扩张急性感染患者135例作为研究对象, 根据随机数表法将患者分为对照组(67例)和治疗组(68例)。对照组静脉滴注乳酸环丙沙星氯化钠注射液, 0.5 g/次, 2次/d。治疗组在对照组患者治疗基础上静脉滴注注射用哌拉西林钠他唑巴坦, 1次/8 h, 20~30 min。两组患者均连续治疗10~14 d。观察两组临床疗效, 比较两组的细菌清除率和血清炎症指标。**结果** 对照组和治疗组总有效率分别为79.10%、91.18%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组细菌清除率为67.16%, 显著低于治疗组的82.35%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组血清炎症指标水平均明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 注射用哌拉西林钠他唑巴坦联合乳酸环丙沙星氯化钠注射液治疗支气管扩张伴铜绿假单胞菌感染具有较好的临床疗效, 提高细菌清除率, 纠正炎症反应, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用哌拉西林钠他唑巴坦; 乳酸环丙沙星氯化钠注射液; 支气管扩张; 铜绿假单胞菌; 细菌清除率; 血清炎症指标

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2018)08 - 1964 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.023

Clinical study on piperacillin tazobactam combined with ciprofloxacin in treatment of bronchiectasis with *Pseudomonas aeruginosa* infection

ZHANG Shu-qiong¹, PENG Shi-xiu²

1. Department of Pharmacy, Guanghan People's Hospital, Guanghan 618300, China

2. Department of Respiration, Guanghan People's Hospital, Guanghan 618300, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for injection combined with Ciprofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection in treatment of bronchiectasis with *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Methods** Patients (135 cases) with *P. aeruginosa* infection in Guanghan People's Hospital from February 2016 to February 2017 were randomly divided into control (67 cases) and treatment (68 cases) group. Patients in the control group were iv administered with Ciprofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection, 0.5 g/time, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for injection on the basis of the control group, once every 8 h, drop time 20 — 30 min. Patients in two groups were treated for 10 — 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the bacterial clearance rate and serum inflammatory indexes in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 79.10% and 91.18%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the bacterial clearance rate in the control group was 67.16%, which was significantly lower than 82.35% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the WBC, CRP, and PCT levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the serum inflammatory markers in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference of adverse reaction between two groups. **Conclusion** Piperacillin Sodium and

收稿日期: 2017-12-18

作者简介: 张述琼(1971—), 女, 四川广汉, 副主任药师, 本科, 研究方向为医院药学。E-mail: 3336886605@qq.com

Tazobactam Sodium for injection combined with Ciprofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection has significant clinical effect in treatment of bronchiectasis with *P. aeruginosa* infection, and can effectively improve the bacterial clearance rate, correct the serum inflammatory markers, which has a certain clinical application value.

Key words: Piperacillin Sodium and Tazobactam Sodium for injection; Ciprofloxacin Lactate and Sodium Chloride Injection; bronchiectasis; *Pseudomonas aeruginosa*; bacterial clearance rate; serum inflammatory index

支气管扩张症是常见的慢性呼吸系统疾病, 临床表现为持续或反复咳嗽、咳痰、咯血^[1], 具有不易根治、反复发作等特征^[2], 极易引起肺部感染, 严重影响患者的生活质量^[3]。因此, 临床对于支气管扩张急性期患者的感染控制非常重要。但是近年来广谱抗生素的滥用, 导致耐药菌产生, 增加了治疗难度。铜绿假单胞菌是支气管扩张症合并感染最常见的致病菌^[4], 易导致多重耐药^[5-6]。目前铜绿假单胞菌感染高危因素的患者尽可能使用支气管穿透性好且可降低细菌负荷的药物, 初始经验性治疗应选择有抗铜绿假单胞菌活性的抗菌药物^[7-8]。研究显示, 革兰阴性菌对环丙沙星的耐药率较低^[9], 哌拉西林他唑巴坦具有广谱抗菌和 β -内酰胺酶抑制剂双重作用, 对多种支气管扩张合并感染病原菌, 尤其对铜绿假单胞菌具有较好的药物敏感性^[10]。因此本研究选取2016年2月—2017年2月在广汉市人民医院接受治疗的135例支气管扩张急性感染患者, 采用注射用哌拉西林钠他唑巴坦联合乳酸环丙沙星氯化钠注射液治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年2月—2017年2月在广汉市人民医院接受治疗的支气管扩张急性感染患者135例作为研究对象。其中男性患者77例, 女性患者58例; 年龄在22~82岁, 平均年龄(60.5±3.5)岁; 病程6~30 d, 平均病程(7.28±4.53) d。基础疾病: 慢性阻塞性肺病93例, 糖尿病31例, 冠心病11例。所有患者均经胸片检查符合支气管扩张急性感染疾病诊断标准^[8], 临床症状表现为剧烈咳嗽、咳痰, 经痰液培养确定为铜绿假单胞菌感染。

纳入标准: 符合上述诊断标准者; 肺部CT影像学表现符合支气管扩张诊断标准; 痰培养提示有铜绿假单胞菌; 无严重肝肾功能障碍; 无青霉素过敏者; 签订知情同意书。

排除标准: 支气管扩张无急性感染者; 合并肺气肿、肺性脑病、肝性脑病等病情较重者; 合并影响疗效判断的活动期肺结核等疾病; 有精神、意识

障碍者; 有活动性出血未控制者; 有精神疾病者。

1.2 药物

乳酸环丙沙星氯化钠注射液由江苏晨牌药业有限公司生产, 规格250 mL: 0.25 g, 产品批号16052635; 注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠由瑞阳制药有限公司生产, 规格4.5 g(哌拉西林钠4.0 g, 他唑巴坦钠0.5 g) 产品批号16081044。

1.3 分组和治疗方法

根据随机数表法将患者分为对照组(67例)和治疗组(68例)。对照组男性患者37例, 女性患者30例; 年龄22~82岁, 平均年龄(60.9±3.3)岁; 病程8~27 d, 平均病程(7.82±4.53) d; 基础疾病: 慢性阻塞性肺病45例, 糖尿病17例, 冠心病5例。治疗组男性患者40例, 女性患者28例; 年龄22~81岁, 平均年龄(60.2±3.1)岁; 病程6~28 d, 平均病程(6.75±3.99) d; 基础疾病: 慢性阻塞性肺病48例, 糖尿病14例, 冠心病6例。两组患者年龄、性别、基础疾病等一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

两组患者均对症治疗, 包括纠正贫血、低氧血症、低流量吸氧、保持呼吸道通畅和促进排痰。对照组静脉滴注乳酸环丙沙星氯化钠注射液, 0.5 g/次, 2次/d。治疗组在对照组患者治疗基础上静脉滴注予注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠, 1次/8 h, 20~30 min。两组患者均连续治疗10~14 d。

1.4 疗效判定标准^[11]

治愈: 症状、体征、实验室和细菌学检查完全恢复至正常; 显效: 病情明显好转, 症状、体征、实验室和细菌学检查有1项未完全恢复正常; 进步: 病情未见明显好转; 无效: 用药72 h后病情无明显进步或加重。

总有效率 = (治愈 + 显效) / 总例数

1.5 细菌清除率评价标准^[11]

于治疗后进行痰培养检查。清除: 患者的痰培养中没有病原菌; 假定清除: 症状体征消失后使得原感染部位材料无法获取; 未清除: 患者的痰培养中仍然出现致病菌; 假定未清除: 临床无效者, 其

培养未作或不可作。

细菌清除率 = (清除 + 假定清除) / 总例数

1.6 观察指标

患者于治疗前后抽取前臂静脉血，检测血清炎症指标水平。使用美国雅培血细胞自动分析仪检测白细胞计数（WBC），采用单向免疫扩散法测定C-反应蛋白（CRP）水平，采用酶联荧光法测定降钙素原（PCT）水平。

1.7 不良反应观察

观察治疗期间患者可能发生的不良反应情况，包括腹泻、恶心、呕吐、皮疹、水肿、疼痛等不良反应。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理，计数资料以例表示，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用 χ^2 检验或 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈 34 例，显效 19 例，总有

效率为 79.10%；治疗组治愈 39 例，显效 23 例，总有效率为 91.18%，两组临床疗效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，对照组细菌清除率为 67.16%，显著低于治疗组的 82.35%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清炎症指标比较

治疗后，两组患者 WBC、CRP 和 PCT 水平均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组血清炎症指标水平均明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 不良反应比较

治疗期间，对照组患者发生恶心 3 例，腹泻 1 例，纳差 4 例，不良反应发生率为 11.94%；治疗组患者发生恶心 2 例，腹泻 1 例，纳差 3 例，不良反应发生率为 8.82%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on the clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	总有效率/%
对照	67	34	19	6	8	79.10
治疗	68	39	23	4	2	91.18*

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

Table 2 Comparison on the bacterial clearance rate between two groups

组别	n/例	清除/例	假定清除/例	未清除/例	假定未清除/例	细菌清除率/%
对照	67	32	13	12	10	67.16
治疗	68	41	15	7	5	82.35*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serum inflammatory markers between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)		CRP/($mg \cdot L^{-1}$)		PCT/($ng \cdot mL^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	67	14.95 \pm 2.37	7.23 \pm 1.41*	13.41 \pm 2.79	8.26 \pm 1.36*	3.21 \pm 0.87	1.45 \pm 0.43*
治疗	68	15.11 \pm 2.53	5.36 \pm 1.32* [▲]	13.25 \pm 2.56	5.54 \pm 1.61* [▲]	3.15 \pm 0.81	0.97 \pm 0.31* [▲]

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

3 讨论

“恶性循环假说”是描述支气管扩张发病过程的经典假说^[11]，其认为定植的细菌触发气道上皮的炎症反应，促进炎症介质（如 IL-6、TNF- α 等）和酶（如基质金属蛋白酶）释放，损伤支气管壁和肺组织，使纤毛上皮的清洁功能受到破坏，进一步加重感染和细菌定植，如此恶性循环，最终造成支气管管腔的结构性破坏。因此，感染是支气管扩张发病机制中的关键一环^[12]。数据显示，支气管扩张患者的常见致病菌主要为革兰阴性菌，如流感嗜血菌、铜绿假单胞菌和肺炎链球菌^[13]。我国流行病学调查显示铜绿假单胞菌是我国支气管扩张的主要病原菌^[14]。铜绿假单胞菌均对多种抗菌药物有天然耐药性，且患者纤毛清除功能下降导致自身呼吸系统难以将其彻底清除^[15]，容易导致病情缠绵难治，引起恶性循环，加重病情^[16]。因此，控制感染、减少细菌负荷是支气管扩张急性期治疗的首要原则，对支气管扩张症患者的治疗有至关重要的作用^[17]。

β -内酰胺类抗生素是治疗铜绿假单胞菌感染的首选药物^[18]。哌拉西林他唑巴坦是一种由半合成青霉素和 β -内酰胺酶抑制剂组成的复合抗菌药物，其中的哌拉西林可有效清除铜绿假单胞菌，但能被 β -内酰胺酶水解，易产生耐药性；他唑巴坦是一类不可逆竞争性 β -内酰胺酶抑制剂，可大大减少哌拉西林被 β -内酰胺酶水解，补充哌拉西林的抗菌谱，起到更好的抗菌效果^[19]。本研究结果显示，哌拉西林他唑巴坦联合环丙沙星对铜绿假单胞菌感染支气管扩张的治疗组总有效率为 91.18%，显著高于对照组的 79.10%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

CRP 是由肝脏合成并分泌的急性反应蛋白，当人体发生炎症反应时，其水平急剧上升，当炎症得到控制时，CRP 可在几日内下降到 10 mg/L 以下，是炎症反应的敏感指标，被认为可以用于抗生素治疗效果的判断标准^[20]。PCT 由甲状腺 C 细胞生成，正常生理状况下，血清中含量很少或无法检测，一旦机体发生感染炎症时，其水平急剧升高并保持在高位，是用于评估感染和炎症反应的主要指标^[21-22]。本研究结果提示，治疗组患者 WBC、CRP 和 PCT 水平显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组上述生化指标明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。感染和炎症反应得到有效控制，较对照组好转，这一结果可能与铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药性较

高有关。

综上所述，哌拉西林他唑巴坦联合环丙沙星治疗支气管扩张伴铜绿假单胞菌感染具有较好的临床疗效，可有效改善患者症状，提高细菌清除率，纠正炎症反应，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李晓云, 刘 双. 支气管扩张病因的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(1): 124-126.
- [2] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版) [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2012, 5(5): 315-328.
- [3] 林庆育, 林群英, 王善钻. 支气管扩张继发肺部真菌感染的危险因素分析 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(19): 54-55.
- [4] 田欣伦, 吴 翔, 徐凯峰, 等. 成人支气管扩张患者的病因及临床特点分析 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(6): 576-580.
- [5] 王海兴, 李建国, 项 辉, 等. 2092 株铜绿假单胞菌医院感染的临床分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(1): 184-186.
- [6] 秦玉姣, 刑 栋, 孔田田, 等. 支气管扩张患者感染铜绿假单胞菌的耐药分析 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(18): 4594-4596.
- [7] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识(2012 版) [J]. 中华危重症医学杂志: 电子版, 2012, 5(5): 315-328.
- [8] Niederman M S, Craven D E. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(4): 388-416.
- [9] 李艳红, 金铁俊. 老年下呼吸道感染的病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国现代医生, 2013, 51(28): 66-67.
- [10] 申小青. 支气管扩张症患者感染加重期的病原菌分布及其药敏情况 [J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(4): 370-371.
- [11] 刘裕昆. 实用抗菌药理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 131-140.
- [12] Tsang K W, Bilton D. Clinical challenges in managing bronchiectasis [J]. *Respirology*, 2009, 14(5): 637-650.
- [13] 李晓云, 刘 双. 支气管扩张病因的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2014, 33(1): 124-126.
- [14] Alekshun M N, Levy S B. Bacterial drug resistance: response to survival threats. In: Storz G, Hengge R *Bacterial Stress Responses* [M]. Washington DC: ASM Press, 2011: 323-366.
- [15] 陈俊先, 苏伟强, 彭家银, 等. 支气管扩张病原菌定植相关危险因素分析 [J]. 吉林医学, 2017, 38(2): 273-

- 275.
- [16] 乔燕伟, 刘 军, 赵学群, 等. 老年支气管扩张患者急性加重期的病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中国综合临床, 2013, 29(4): 389-391.
- [17] Lee Y T, Chen S C, Chan K C, *et al.* Impact of infectious etiology on the outcome of Taiwanese patients hospitalized with community acquired pneumonia [J]. *J Infect Dev Ctries*, 2013, 7(2): 116-124.
- [18] 揭志军. 支气管扩张症的治疗原则 [J]. 中国社区医师, 2010, 26(48): 6.
- [19] 白 艳, 夏 蕾, 柴 栋, 等. 注射用哌拉西林钠/他唑巴坦钠的 PK/PD 对临床用药方案优化的意义 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(5): 305-309.
- [20] 孙 印, 韦海燕, 何士杰, 等. suPAR、PCT 和 CRP 在支气管扩张症继发感染患者的表达 [J]. 江苏医药, 2017, 43(9): 629-632.
- [21] 韩 飞. 血清降钙素原、C 反应蛋白水平对急性加重期支气管扩张治疗中抗菌素应用的参考价值分析 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(22): 2796-2797.
- [22] 韩 杰, 薛玉龙, 汪传一, 等. 腹部外伤患者术后血清 IL-6 和 PCT 及 CPR 水平与感染的相关性研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(20): 4708-4711.