

喜炎平注射液联合比阿培南治疗重症肺炎的临床研究

曾妮, 李娜, 邢晓莉, 吴文娟, 刘振宽, 肖晓琳, 黄少祥

天津市第五中心医院 呼吸与危重症医学科, 天津 300450

摘要: **目的** 探讨喜炎平注射液联合比阿培南治疗重症肺炎的临床效果。**方法** 选取2019年3月—2022年3月天津市第五中心医院收治的118例重症肺炎患者,按随机数字表法将所有患者分成对照组和治疗组,每组各59例。对照组静脉滴注注射用比阿培南,每次将0.3 g溶于100 mL生理盐水中,滴注30~60 min,2次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注喜炎平注射液,每次将500 mg加入250 mL生理盐水中,1次/d。两组连续治疗14 d。观察两组的临床疗效和典型表现(发热、咳嗽、胸闷痛、肺部啰音、白细胞异常)消失时间。比较治疗前后两组临床肺部感染评分(CPIS)、急性生理功能和慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分及血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素(IL)-17、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平。**结果** 治疗后,治疗组总有效率为93.2%,显著高于对照组的81.4% ($P < 0.05$)。治疗后,治疗组发热、咳嗽、胸闷痛、肺部啰音、白细胞异常的消失时间均较对照组显著缩短 ($P < 0.05$)。治疗后,两组CPIS评分和APACHE II评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$);且均以治疗组下降更显著 ($P < 0.05$)。治疗后,两组血清CRP、PCT、sICAM-1、IL-17、MMP-9水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$);且均以治疗组降低更显著 ($P < 0.05$)。**结论** 喜炎平注射液联合比阿培南治疗重症肺炎的总体疗效满意,能迅速缓解患者症状及体征,减轻肺部感染及全身炎症反应,改善组织器官损伤,促进病情恢复,且安全性较好。

关键词: 喜炎平注射液;注射用比阿培南;重症肺炎;炎症反应;基质金属蛋白酶-9

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2795-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.021

Clinical study of Xiyanping Injection combined with biapenem in treatment of severe pneumonia

ZENG Ni, LI Na, XING Xiao-li, WU Wen-juan, LIU Zhen-kuan, XIAO Xiao-Lin, HUANG Shao-xiang

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiyanping Injection combined with biapenem in treatment of severe pneumonia. **Methods** A total of 118 patients with severe pneumonia admitted to Tianjin Fifth Central Hospital from March 2019 to March 2022 were selected and divided into control group and treatment group according to the random number table method, with 59 cases in each group. Patients in the control group were iv administered with Biapenem for injection, 0.3 g was dissolved in 100 mL normal saline and injected for 30—60 min, twice daily. Patients in the treatment group were iv administered with Xiyanping Injection on the basis of the control group, 500 mg was added to 250 mL normal saline once daily. The two groups were treated for 14 d. The clinical efficacy and disappearance time of typical manifestations (fever, cough, chest tightness and pain, lung rales, abnormal white blood cells) of the two groups were observed. The clinical pulmonary infection score (CPIS), acute physiological function and chronic health evaluation System II (APACHEII) score, serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), soluble intercellular adhesion molecular 1 (sICAM-1), interleukin (IL)-17, and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were compared between the two groups before and after treatment level. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 93.2%, which was significantly higher than that of the control group (81.4%, $P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of fever, cough, chest tightness and pain, lung rales and white blood cell abnormalities in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CPIS score and APACHEII score of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The decrease was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of CRP, PCT, sICAM-1,

收稿日期: 2022-05-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(81900407)

作者简介: 曾妮, 住院医师, 主要研究方向是肺部感染性疾病的诊疗。E-mail: wangjinquan1108@163.com

IL-17 and MMP-9 in the two groups were significantly decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$). And the reduction was more significant in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiyanping Injection combined with biapenem has a satisfactory overall efficacy in the treatment of severe pneumonia, and can quickly relieve the symptoms and signs of patients, reduce lung infection and systemic inflammation, improve tissue and organ damage, promote disease recovery, which has good safety.

Key words: Xiyanping Injection; Biapenem for injection; severe pneumonia; inflammatory response; matrix metalloproteinase-9

重症肺炎是由多种病原菌及病因引起肺组织炎症并可快速演变为全身性感染的一种进展性疾病,属于肺炎的特殊类型,具有发病急、病情重、发展快、预后差的特点。本病病死率较高,患者除胸部症状和体征(呼吸困难、咳嗽、咳痰、发热等)外,尚有呼吸衰竭和其他系统(意识障碍、休克、心律失常、肝肾功能损害等)明显受累的表现,可引起严重并发症,加重医疗经济负担^[1]。目前重症肺炎的治疗以抗感染、对症治疗及中医药等综合性方案为主,其中抗菌药物的使用为核心内容,但由于细菌耐药问题突出,常规化学药疗法效果有较大提升空间^[2]。比阿培南是新型碳青霉烯类抗生素,有耐药率低、抗菌能力强、不良反应少、抗菌谱广等特点,是临床治疗重症感染的常用药物^[3]。喜炎平注射液为中药注射剂,有清热解毒、镇咳、凉血、消肿的功效,适用于重症肺炎痰热壅肺证^[4]。因此,本研究对重症肺炎采取喜炎平注射液联合比阿培南进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月—2022 年 3 月天津市第五中心医院收治的 118 例重症肺炎患者,其中男 69 例,女 49 例;年龄 40~74 岁,平均年龄(56.9±7.2)岁;发病至入院时间 1~7 d,平均时间(3.3±0.9) d。

纳入标准:(1)符合重症肺炎诊断标准^[5];(2)近 2 周无抗感染等干扰研究结果的相关治疗史;(3)自愿签订知情同意书;(4)无喜炎平注射液、比阿培南使用禁忌证;(5)年龄 18~75 岁;(6)细菌感染所致。

排除标准:(1)合并肺部恶性肿瘤及其他重大身体疾患;(2)确诊为肺结核、急性气管-支气管炎、肺栓塞等其他疾患;(3)精神异常;(4)免疫功能缺陷或长期使用免疫抑制剂;(5)合并肝肾功能不全;(6)近期有外伤史或手术史。

1.2 药物

喜炎平注射液由江西青峰药业有限公司生产,规格 2 mL:50 mg/支,产品批号 1812124、1910098、2010113、2112087;注射用比阿培南由石药集团欧

意药业有限公司生产,规格 0.3 g/支,产品批号 20190105、20200911、20210708。

1.3 分组合治疗方法

按随机数字表法将所有患者分成对照组和治疗组,每组各 59 例。其中对照组男 33 例,女 26 例;年龄 43~74 岁,平均年龄(57.4±6.8)岁;发病至入院时间 1~7 d,平均时间(3.1±0.8) d。治疗组男 36 例,女 23 例;年龄 40~71 岁,平均年龄(56.3±7.6)岁;发病至入院时间 2~7 d,平均时间(3.4±1.0) d。两组一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均接受相同的营养支持、生命体征监测、并发症防治、保持呼吸道通畅、补液、氧疗与呼吸支持和对症治疗。对照组静脉滴注注射用比阿培南,每次将 0.3 g 溶于 100 mL 生理盐水中,滴注 30~60 min,2 次/d。治疗组在对照组基础上静脉滴注喜炎平注射液,每次将 500 mg 加入 250 mL 生理盐水中,1 次/d。连续治疗 14 d 后评价疗效。

1.4 疗效判定标准^[6]

临床治愈:影像学检查所有肺部阴影吸收,全部肺部体征和临床症状(如肺部啰音、发热、咳嗽等)消失;显效:影像学检查大部分肺部阴影吸收,肺部体征和临床症状大部分消失;好转:影像学检查或肺部体征减轻,症状部分消失;无效:症状和体征未减轻,甚或加重。

总有效率=(临床治愈例数+显效例数+好转例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 典型表现消失时间 记录两组发热、咳嗽、胸闷痛、肺部啰音、白细胞异常的消失时间。

1.5.2 相关量表评分 临床肺部感染评分(CPIS):包含体温、气管分泌物、X 线胸片、白细胞计数等 7 项内容共 6 项评分(肺部浸润影和 X 线胸片合并评分),每项评分 0~2 分,满分为 12 分,分值越高则肺部感染越严重^[7]。急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II(APACHE II):包含急性生理学、年龄及慢性健康状况 3 部分评分,满分为 71 分,分值越高则全身脏器功能状况越差^[8]。

1.5.3 感染相关指标 收集所有患者空腹肘静脉血, 治疗前后各采集1次, 分离血清并冻存备检; 血清C反应蛋白(CRP)使用深圳普门公司PA600型特定蛋白分析仪及北京健平九星生物提供的试剂盒(免疫透射比浊法)检测, 血清降钙素原(PCT)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、白细胞介素(IL)-17、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平选用深圳迈瑞公司MR-96T型酶标仪及杭州艾康生物提供的试剂盒(酶联免疫法)测定, 操作均按说明书进行。

1.6 不良反应观察

详细记录两组药物相关不良反应发生情况。

1.7 统计学分析

使用统计软件SPSS 23.0处理数据, 计数资料以百分比表示, 行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组总有效率为93.2%, 显著高于

对照组的81.4% ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 两组典型表现消失时间比较

治疗后, 治疗组患者发热、咳嗽、胸闷痛、肺部啰音、白细胞异常的消失时间均较对照组显著缩短 ($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组相关评分比较

治疗后, 两组CPIS评分和APACHE II评分均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 且均以治疗组下降更显著 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组感染相关指标比较

治疗后, 两组血清CRP、PCT、sICAM-1、IL-17、MMP-9水平均较治疗前显著下降 ($P < 0.05$); 且均以治疗组降低更显著 ($P < 0.05$), 见表4。

2.5 两组不良反应比较

对照组发生皮疹、皮肤瘙痒、恶心各1例, 不良反应发生率是5.1%; 治疗组发生皮肤瘙痒2例, 恶心和腹泻各1例, 不良反应发生率是6.8%, 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 clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床治愈/例	显效/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	59	8	18	22	11	81.4
治疗	59	11	24	20	4	93.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组典型表现消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on the disappearance time of typical manifestations between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	典型表现消失时间/d				
		发热	咳嗽	胸闷痛	肺部啰音	白细胞异常
对照	59	5.47 ± 1.49	10.33 ± 2.15	7.82 ± 1.57	12.35 ± 1.61	5.78 ± 1.33
治疗	59	4.32 ± 1.36*	8.79 ± 1.62*	6.14 ± 1.43*	10.42 ± 1.70*	4.40 ± 1.26*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组相关评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on related scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CPIS 评分		APACHE II 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	59	8.03 ± 1.48	4.75 ± 1.21*	22.89 ± 4.77	14.54 ± 3.18*
治疗	59	7.95 ± 1.60	3.42 ± 0.83*▲	23.10 ± 4.52	11.64 ± 2.75*▲

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 4 两组感染相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on infection-related indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CRP/(mg·L ⁻¹)	PCT/(μg·L ⁻¹)	sICAM-1/(μg·L ⁻¹)	IL-17/(ng·L ⁻¹)	MMP-9/(μg·L ⁻¹)
对照	59	治疗前	68.61 ± 12.43	5.26 ± 1.21	293.66 ± 57.28	31.46 ± 6.78	324.89 ± 65.46
		治疗后	19.52 ± 5.07*	0.99 ± 0.31*	168.24 ± 35.43*	20.73 ± 5.21*	209.45 ± 48.19*
治疗	59	治疗前	70.12 ± 14.13	5.41 ± 1.09	287.05 ± 61.20	29.52 ± 6.44	335.21 ± 70.12
		治疗后	12.08 ± 3.94*▲	0.65 ± 0.20*▲	134.53 ± 28.16*▲	14.17 ± 4.38*▲	157.36 ± 35.94*▲

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

重症肺炎极易导致急性呼吸窘迫综合征、脓毒症等并发症, 危及患者生命, 是临床常见的严重感染性疾病。该病发病机制复杂, 一般与机体易感性(老年人、婴幼儿、免疫水平、呼吸功能、基础疾病等)、病原体感染(微生物毒性较强或量较大、细菌耐药性等)、机体反应性(防御机制功能障碍、炎症免疫反应失衡等)有关。重症肺炎常见的致病病原体包括肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌等, 患者一经确诊应立即进行恰当的经验性初始抗感染药物治疗, 抗菌药物方案应尽量覆盖可能的致病菌^[9]。然而随着细菌耐药问题的日益突出, 我国主要肺炎致病菌对常用的多种抗生素(如二代头孢菌素类、大环内酯类、青霉素类等)耐药率较高^[10]。比阿培南作为β-内酰胺类抗生素, 其强效的抗菌活性是通过抑制细菌细胞壁的合来实现的; β 甲基的引入使其对肾脱氢肽酶(DHP-1)稳定, 故可单独给药而无需与后者的抑制剂联合使用; 本品与青霉素结合蛋白高度结合, 能耐受多种β-内酰胺酶的水解, 可有效渗透到革兰阴性菌中, 耐药性问题较少; 且较好的组织和器官渗透性使其广泛分布于肝、肾、肺等, 同时超广抗菌谱几乎覆盖所有引起重症肺炎的病原菌^[11]。1 项系统评价表明, 与其他β-内酰胺类抗菌药物(美罗培南)相比, 比阿培南能有效治疗细菌性感染, 且能减少不良反应的发生^[12]。

中医药联合抗生素治疗重症肺炎具有鲜明特色和显著优势, 可在西医抗感染的基础上兼顾祛除邪毒、扶正固本, 从而明显减轻临床症状、增加治疗效果、减少不良反应。中医认为, 重症肺炎属“肺热病”范畴, 主要发病因素为外邪、脏腑亏虚、热毒、痰浊等, 基本病因病机为热毒壅肺、痰瘀阻滞, 治法应遵循“清热解毒、宣肺化痰”。喜炎平注射液是由穿心莲内酯(中药穿心莲提取物)经磺化工艺制成的中药抗感染制剂, 有凉血解毒、清热消肿、

止咳化痰的功效, 正中痰热壅肺型重症肺炎之中医病机要点^[13]。现代药理学研究表明, 喜炎平注射液具有抗菌和抗肺炎支原体、抗炎、退热、抗病毒、增强免疫力等多重药理作用, 其对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌等均有抑制作用, 且稳定无耐药性^[14-15]。动物实验研究发现, 喜炎平注射液可能通过抑制肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-6、IL-10 等促炎因子释放来减轻细菌内毒素脂多糖引起的肺部炎性损伤, 从而对肺组织起保护作用^[16]。张丽丽等^[17]研究显示, 重症肺炎患者在常规西医治疗基础上联用喜炎平注射液, 能提高临床疗效, 缩短实验室指标和症状体征恢复时间。本研究中, 治疗组总有效率(93.2%)显著高于对照组(81.4%), 且治疗后患者典型表现(发热、咳嗽、胸闷痛、肺部啰音、白细胞异常)消失时间均较对照组显著缩短, CPIS 和 APACHE II 评分的降低效果亦显著优于对照组, 而药物相关不良反应无明显增加。说明重症肺炎采用喜炎平注射液联合比阿培南可获得较好的疗效及安全性, 考虑二者可能从不同的作用机制发挥相似的药理作用, 从而起到协同抗菌、提高疗效、迅速改善症状的效果。

感染相关细胞因子在重症肺炎发生、发展过程中起着关键作用。CRP 是重症肺炎机体对感染性炎症刺激产生应答的急性期蛋白, 对急性炎症状态敏感性高, 其分泌水平与感染程度呈正相关, 能评估肺炎进展、抗菌治疗效果及预后^[18]。PCT 为早期感染性标记物, 在机体发生细菌感染后 2 h 内即可大量释放, 可作为重度感染的早期预测和病情监测指标并指导抗菌药物使用^[19]。sICAM-1 是见于多种炎症反应及免疫过程的单链糖蛋白, 病原菌进入靶细胞引起炎症反应时, sICAM-1 表达随之增加, 肺炎发生过程中其通过介导炎症细胞与血管内皮间的黏附及跨血管内皮转移, 促使后者大量聚集并释放促炎因子、自由基等, 形成级联反应, 从而导致肺组

织损伤^[20]。IL-17是辅助性细胞17(Th17)的主要效应因子,一方面其强大的激活和募集嗜中性粒细胞的能力可诱导活化T细胞、巨噬细胞等产生炎症因子和金属蛋白酶,另一方面能与多种促炎因子协同放大炎症效应,从而促进炎症细胞浸润和组织破坏^[21]。MMP-9是细胞外基质降解的主要酶类,正常情况下肺组织不表达或微量表达,在各种刺激下能产生于炎症细胞、肺实质细胞、自然杀伤细胞等,其主要通过金属锌或钙离子介导而降解和破坏呼吸系统细胞外基质和基底膜,从而参与肺炎的病理过程及肺组织损伤^[22]。本研究中,治疗组治疗后对血清CRP、PCT、sICAM-1、IL-17和MMP-9水平的降低作用均较对照组更显著;提示喜炎平注射液联合比阿培南在减轻重症肺炎患者机体炎症反应方面具有更明显的优势。

综上所述,喜炎平注射液联合比阿培南治疗重症肺炎的整体疗效确切,能迅速缓解患者症状及体征,减轻肺部感染及全身炎症反应,改善组织器官损伤,促进病情恢复,且安全性较好,值得临床推广应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈瑶,徐燕娜,李立伟,等.成人重症肺炎的临床特征及不良临床结局的风险因素分析[J].广东药学院学报,2019,35(6):823-828.
- [2] 马盛优,吴聪.重症肺炎的治疗研究进展[J].内科,2019,14(2):204-207.
- [3] 陈玲园,李岩.比阿培南临床应用的研究进展[J].广西医科大学学报,2018,35(12):1741-1744.
- [4] 袁兴东,徐瑾,刘志军,等.喜炎平注射液临床应用及安全性研究进展[J].海峡药学,2020,32(10):28-31.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会.中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J].中国急救医学,2016,36(2):97-107.
- [6] 中华中医药学会.关于发布风温肺热病(重症肺炎)等56个中医优势病种中医临床路径和中医诊疗方案(2018年版)的通知.[EB/OL].(2018-11-30)[2022-04-24].<http://www.caem.org.cn/2018/11/30/2946/>.
- [7] 丁军红.临床肺部感染评分在重症肺炎中的观察[J].

医药论坛杂志,2010,31(13):134-135.

- [8] Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE II: A severity of disease classification system [J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.
- [9] 马小波.重症肺炎感染的微生物学分析及抗生素选择[J].临床合理用药杂志,2018,11(2):90-92.
- [10] 杨丽华.872例重症肺炎患者病原菌的分布与耐药性分析[J].抗感染药学,2022,19(1):97-100.
- [11] 李明艳,吴洪文.比阿培南研究进展[J].医药导报,2014,33(3):352-354.
- [12] 蔡旭阳,金朝辉,吴斌,等.比阿培南与美罗培南治疗细菌性感染疗效和安全性的系统评价[J].中国抗生素杂志,2019,44(8):975-981.
- [13] 彭喆,朱惠鉴,丁邦晗,等.喜炎平注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的Meta-分析[J].药物评价研究,2020,43(12):2534-2541.
- [14] 王伟,董国力.喜炎平注射液的临床研究进展[J].中国医药指南,2013,11(18):87-88.
- [15] 李利寻,张利丹,王志飞,等.基于块模型的喜炎平注射液治疗上呼吸道感染用药方案的真实世界研究[J].中草药,2021,52(6):1719-1727.
- [16] 聂颖兰,范斌,闫寒,等.喜炎平注射液对LPS致急性肺损伤大鼠肺泡灌洗液中细胞因子含量的影响[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(9):976-978.
- [17] 张丽丽,王桂莲.喜炎平注射液治疗老年重症肺炎临床观察[J].中国中医急症,2015,24(12):2289-2290.
- [18] 张添威,郭微微,张蓉映,等.动态监测血清CRP对指导重症肺炎患者临床用药的意义及联合IL-8,Th1对预后预警的价值[J].广东医学,2021,42(3):283-287.
- [19] 邹芳,王金龙,杜彪.重症肺炎患者血清SuPAR、RAGE、PCT水平及临床意义[J].解放军医药杂志,2020,32(8):57-61.
- [20] 林洁如,许梅,叶贤伟,等.重症肺炎患者血清可溶性细胞黏附因子的检测及意义[J].贵阳医学院学报,2019,44(11):1349-1353.
- [21] 杨志明,陈鸣娣,刘晓月,等.HMGB1-Th17/IL-17炎症轴在重症肺炎中的作用及其临床意义[J].中国现代医生,2020,58(21):26-30.
- [22] 段志辉,程晓伟,曹友林,等.血清NT-proBNP、Copeptin、MMP-9及HMGB1表达水平在重症肺炎患者中的意义[J].热带医学杂志,2020,20(6):787-790.

[责任编辑 金玉洁]