热毒宁注射液联合亚胺培南西司他丁治疗重症肺炎的临床研究

王世刚¹, 纪放¹, 李萍¹, 林浩¹, 吴泽²

1. 南京市中西医结合医院 重症医学科, 江苏 南京 210014

2. 南京市浦口区中心医院 感染科, 江苏 南京 211899

摘要: **目的** 考察热毒宁注射液联合注射用亚胺培南西司他丁钠治疗重症肺炎的临床疗效。**方法** 选择 2020 年 7 月—2023 年 2 月在南京市中西医结合医院就诊的 94 例重症肺炎患者作为研究对象, 参考随机数字表法将 94 例患者分为对照组 ($n=47$) 和治疗组 ($n=47$)。对照组静脉滴注注射用亚胺培南西司他丁钠, 1.0 g 加入 100 mL 生理盐水中, 1 次/12 h。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注热毒宁注射液, 20 mL 热毒宁注射液加入 250 mL 葡萄糖溶液中, 滴速 30~60 滴/min, 1 次/d。两组连续治疗 10 d。对比两组患者临床疗效、病情严重程度、症状消失时间、肺通气功能、血清指标。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率与对照组的总有效率组间比较差异显著 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的序贯性脏器功能衰竭 (SOFA) 评分显著减少 ($P<0.05$), 治疗组的 SOFA 评分小于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 治疗组高热、咳嗽、喘息、肺啰音消失时间明显短于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的气道阻力、吸气峰压、平均气道压显著降低 ($P<0.05$), 治疗组气道阻力、吸气峰压、平均气道压明显低于对照组 ($P<0.05$)。治疗后, 两组的血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、白细胞介素-18 (IL-18)、可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 水平均显著降低 ($P<0.05$), 治疗组的血清 HMGB1、IL-18、sTREM-1 水平明显低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 热毒宁注射液联合注射用亚胺培南西司他丁钠可显著提高重症肺炎的临床疗效, 缓解患者的临床症状和病情严重程度, 改善肺通气功能, 显著减轻炎症反应。

关键词: 热毒宁注射液; 注射用亚胺培南西司他丁钠; 重症肺炎; SOFA 评分; 肺啰音消失时间; 气道阻力; 吸气峰压; 平均气道压; 高迁移率族蛋白 B1; 白细胞介素-18; 可溶性髓系细胞触发受体-1

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)12-3066-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.027

Clinical study on Reduning Injection combined with imipenem and cilastatin in treatment of severe pneumonia

WANG Shi-gang¹, JI Fang¹, LI Ping¹, LIN Hao¹, WU Ze²

1. Department of Critical Care Medicine, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing 210014, China

2. Department of Infectious Diseases, Nanjing Pukou District Central Hospital, Nanjing 211899, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Reduning Injection combined with Imipenem and Cilastatin Sodium for injection in treatment of severe pneumonia. **Methods** Patients (94 cases) with severe pneumonia in Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from July 2020 to February 2023 were divided into control group ($n=47$) and treatment group ($n=47$) according to random number table method. Patients in the control group were iv administered with Imipenem and Cilastatin Sodium for injection, 1.0 g added into 100 mL normal saline, once per 12 h. Patients in the treatment group were iv administered with Reduning Injection on the basis of the control group, 20 mL Reduning Injectioadded into glucose solution 250 mL, dropping rate 30 — 60 drops/min, once daily. Patients in two groups were treated for 10 d. The clinical efficacies, severity of the disease, symptom disappearance time, lung ventilation function, and serum factors in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group had significant differences with that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, SOFA scores of two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and SOFA score of the treatment group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the disappearance time of high fever, cough, wheezing, and lung

收稿日期: 2023-09-17

基金项目: 南京市科技计划项目 (202110032)

作者简介: 王世刚 (1971—), 男, 主治医师, 硕士, 从事感染性休克、多脏器功能衰竭的救治。E-mail: wangshigang95@163.com

rales in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the airway resistance, peak inspiratory pressure, and average airway pressure of two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the airway resistance, peak inspiratory pressure, and average airway pressure of the treatment group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of HMGB1, IL-18, and sTREM-1 in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and the serum levels of HMGB1, IL-18, and sTREM-1 in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Reduning injection combined with Imipenem and Cilastatin Sodium for injection can significantly improve the clinical efficacy of severe pneumonia, reduce clinical symptoms and severity of the disease, improve lung ventilation function, significantly reduce inflammation.

Key words: Reduning Injection; Imipenem and Cilastatin Sodium for injection; severe pneumonia; SOFA score; disappearance time of lung rales; airway resistance; peak inspiratory pressure; average airway pressure; HMGB1; IL-18; sTREM

重症肺炎通常是由病毒、细菌等病原菌感染引起的呼吸系统危急重症，是导致人类死亡的主要感染性病变之一。重症肺炎通常是由一般肺炎发展而来，主要症状包括咳嗽、咯痰、高热、呼吸困难等，严重者可导致多器官功能障碍^[1]。临床上治疗重症肺炎通常采用头孢类、阿奇霉素类、喹诺酮类、碳青霉烯类抗菌药物，并与 β -内酰胺酶抑制剂联合使用，发挥协同抗菌作用^[2]。亚胺培南西司他丁是复方抗菌药物，具有广谱抗菌效果，还能抑制 β -内酰胺酶的活性，对多种病原菌感染具有良好的抗菌活性，临床广泛用于重症肺炎的治疗^[3]。热毒宁注射液处方由青蒿、金银花、栀子组成，可清热、疏风、解毒，用于外感风热所致感冒、咳嗽，症见高热、微恶风寒、头痛身痛、咳嗽、痰黄，临床上用于重症肺炎的治疗^[4]。本研究选择在南京市中西医结合医院就诊的 94 例重症肺炎患者作为研究对象，使用热毒宁注射液与注射用亚胺培南西司他丁联合治疗，分析其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 7 月—2023 年 2 月在南京市中西医结合医院就诊的 94 例重症肺炎患者作为研究对象。其中男 58 例，女 36 例；年龄 41~69 岁，平均年龄 (53.12 ± 5.55) 岁；病程 4~37 h，平均病程 (20.43 ± 5.81) h。

纳入标准：(1) 经主治医师确诊为重症肺炎，符合重症肺炎的标准^[5]；(2) 生命体征基本稳定；(3) 患者阅读知悉本研究的相关内容，并签订知情同意书。

排除标准：(1) 既往重症肺炎患者；(2) 心、肝、肾等主要器官严重病变；(3) 肺结核、肺肿瘤、肺不张等病变；(4) 明确对热毒宁注射液、注射用亚胺培南西司他丁钠过敏；(5) 精神异常；(6) 自

身免疫系统、内分泌系统病变。

1.2 药物

热毒宁注射液，规格 10 mL/支，由江苏康缘药业股份有限公司生产，产品批号 20200601、20210416、20220308。注射用亚胺培南西司他丁钠，规格 1.0 g/支，韩国江泰株式会社生产，产品批号 20030、21040、22010。

1.3 分组与治疗方法

参考随机数字表法将 94 例患者分为对照组 ($n=47$) 和治疗组 ($n=47$)。对照组男 28 例，女 19 例；年龄 42~67 岁，平均 (53.04 ± 5.42) 岁；病程 5~36 h，平均 (20.35 ± 5.72) h。治疗组中男 30 例，女 17 例；年龄 41~69 岁，平均 (53.20 ± 5.68) 岁；病程 4~37 h，平均 (20.61 ± 5.90) h。两组的资料无明显差异，存在可比性。

对照组静脉滴注注射用亚胺培南西司他丁钠，1.0 g 加入 100 mL 生理盐水中，1 次/12 h。治疗组在对照组治疗的基础上静脉滴注热毒宁注射液，20 mL 热毒宁注射液加入 250 mL 葡萄糖溶液中，滴速 30~60 滴/min，1 次/d。两组连续治疗 10 d。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

治愈：无机械通气、意识清晰，肾功能正常，症状、肺啰音均完全消退，肺功能正常，肺阴影吸收；好转：症状显著减轻，肺功能好转，血压正常，肺阴影部分吸收；无效：未达到以上标准。

总有效率 = (治愈例数 + 好转例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 病情严重程度 采用序贯性脏器功能衰竭 (SOFA) 评估患者的病情严重程度。SOFA 评分包括心血管、呼吸、肝脏、肾脏、凝血、神经 6 个条目，各条目分值 0~4 分，SOFA 评分分值越小则功能越轻^[7]。

1.5.2 症状消失时间 观察和记录患者高热、咳嗽、

喘息、肺啰音消失时间。

1.5.3 肺通气功能 在治疗前后,使用瑞迈特 G2 SB20A 型全自动呼吸机评估患者的肺通气功能,记录气道阻力、吸气峰压、平均气道压。

1.5.4 血清指标 患者在治疗前后于血液检验科采集外周血,在赛默飞 Multiska FC 型酶标仪上采用酶联免疫法测定血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、白细胞介素-18 (IL-18)、可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 水平,试剂盒均购自上海科培瑞生物公司。

1.6 不良反应观察

记录患者出现血栓静脉炎、肝肾损伤、头晕、肌痉挛、胃肠道反应等不良反应的情况。

1.7 统计学处理

计数资料比较使用 χ^2 检验,计量资料比较使用 t 检验,所有试验数据由 SPSS 25.0 处理。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,治疗组总有效率与对照组总有效率组间比较差异显著 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组病情严重程度比较

治疗后,两组的 SOFA 评分显著减少 ($P < 0.05$),治疗组的 SOFA 评分小于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组症状消失时间比较

治疗后,治疗组高热、咳嗽、喘息、肺啰音消失时间明显短于对照组 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组的肺通气功能比较

治疗后,两组的气道阻力、吸气峰压、平均气道压显著降低 ($P < 0.05$),治疗组气道阻力、吸气峰压、平均气道压明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组血清指标比较

治疗后,两组患者的血清 HMGB1、IL-18、sTREM-1 水平均显著降低 ($P < 0.05$),治疗组的血清 HMGB1、IL-18、sTREM-1 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间两组患者的不良反应无明显差异,见表 6。

表 1 两组总有效率比较

Table 1 Comparison on total effective rates between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	47	12	26	9	80.85
治疗	47	14	30	3	93.62*

与对照组相比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ compared with control group

表 2 两组 SOFA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on SOFA scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	SOFA 评分	
		治疗前	治疗后
对照	47	7.29 $\pm$ 2.14	4.72 $\pm$ 1.36*
治疗	47	7.42 $\pm$ 2.05	3.39 $\pm$ 1.07*▲

与同组治疗前相比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with the control group after treatment

表 2 两组高热、咳嗽、喘息、肺啰音消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on disappearance time of high fever, cough, and wheezing and pulmonary rales between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	高热消失时间/d	咳嗽消失时间/d	喘息消失时间/d	肺啰音消失时间/d
对照	47	2.89 $\pm$ 0.77	5.58 $\pm$ 1.67	5.72 $\pm$ 1.80	6.04 $\pm$ 1.93
治疗	47	2.17 $\pm$ 0.62*	4.22 $\pm$ 1.31*	4.73 $\pm$ 1.62*	4.62 $\pm$ 1.39*

与对照组相比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ compared with control group

表 4 两组气道阻力、吸气峰压、平均气道压比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on airway resistance, peak inspiratory pressure and average airway pressure between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	气道阻力/(cmH ₂ O·L ⁻¹ ·s ⁻¹)	吸气峰压/cmH ₂ O	平均气道压/cmH ₂ O
对照	47	治疗前	13.89±2.26	35.86±4.57	10.11±1.46
		治疗后	9.81±2.30*	28.03±3.79*	8.85±1.37*
治疗	47	治疗前	14.03±2.14	36.19±4.22	10.25±1.38
		治疗后	7.18±2.09*▲	24.57±3.18*▲	7.34±1.10*▲

与同组治疗前相比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P < 0.05$ (1 cmH₂O=98 Pa)

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with the control group after treatment (1 cmH₂O=98 Pa)

表 5 两组血清 HMGB1、IL-18、sTREM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on serum levels of HMGB1, IL-18, and sTREM-1 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HMGB1/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	IL-18/(pg·mL ⁻¹)	sTREM-1/(pg·mL ⁻¹)
对照	47	治疗前	3.57±0.66	425.86±99.23	72.87±18.05
		治疗后	2.83±0.64*	260.19±68.04*	49.31±12.37*
治疗	47	治疗前	3.62±0.61	438.92±97.45	74.62±17.93
		治疗后	2.15±0.62*▲	177.03±56.17*▲	38.29±9.34*▲

与同组治疗前相比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ compared with the same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ compared with the control group after treatment

表 6 两组不良反应比较

Table 6 Comparison on the incidence of adverse drug reactions between two groups

组别	n/例	血栓静脉炎/例	肝肾损伤/例	头晕/例	肌痉挛/例	胃肠道反应/例	发生率/%
对照	47	2	1	0	1	1	10.64
治疗	47	1	1	1	1	3	14.89

3 讨论

重症肺炎是由一般肺炎恶化发展而来的急危重症, 具有发病急、进展迅速、并发症多等特点, 可造成多器官功能衰竭、意识障碍、甚至休克, 严重者危及患者生命^[8]。该病发病人群以老年、儿童为主。随着年龄的增大, 老年患者机体功能减退, 身体抵抗力显著下降, 显著增加发生感染性疾病的临床风险^[9]。

亚胺培南西司他丁是新型 β -内酰胺类抗生素, 具有头孢菌素对革兰阳性菌、阴性菌的强效抗菌效果, 且对 β -内酰胺酶具有高度稳定性, 对多种病原菌具有强效抗菌作用, 还能避免亚胺培南被水解, 显著提高了抗菌效果^[10]。中医认为重症肺炎的主要病机为素体虚弱, 肺卫不固, 火热毒邪蕴结于肺, 导致肺络痹阻, 形成此症^[11]。热毒宁注射液能疏风、清热、解毒、泻火、凉血, 符合该病的病机^[12]。本研究结果显示, 治疗组患者的总有效率明显高于对照组, 并且高热、咳嗽、喘息、肺啰音消失时间明显短于对照组, 提示热毒宁注射液联合亚胺培南西

司他丁有助于提高重症肺炎患者的临床疗效, 进一步减轻临床症状。

SOFA 是反映重症肺炎器官功能障碍的重要指标, 能从呼吸、肾脏、肝脏、凝血、心血管等方面反映患者病情严重程度, 与患者预后密切相关^[13]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的 SOFA 评分、气道阻力、吸气峰压、平均气道压低于对照组。结果提示, 热毒宁注射液联合亚胺培南西司他丁有助于降低重症肺炎患者的病情严重程度, 能显著改善患者的肺通气功能。有助于促进病情的恢复。

sTREM-1 是新型炎症标志物, 在重症肺炎患者血清中呈高表达, 与病情的严重程度呈正相关^[14]。HMGB1 具有较高的迁移能力, 肺组织在受到病原菌感染后, 淋巴细胞释放 HMGB1, 进而诱发局部或全身炎症反应^[15]。IL-18 是一种中性粒趋化因子, 能促使中性粒细胞向炎症部位聚集, 诱发炎症级联反应、组织炎症损伤^[16]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的血清 HMGB1、IL-18、sTREM-1 水平低于对照组。结果表明, 热毒宁注射液联合亚胺培南西

司他丁可显著降低重症肺炎患者的炎症反应, 进而减轻肺组织损伤。

可见热毒宁注射液联合注射用亚胺培南西司他丁钠可显著提高重症肺炎的临床疗效, 缓解患者的临床症状和病情严重程度, 改善肺通气功能, 显著减轻炎症反应。

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]. 广东药科大学学报, 2019, 35(6): 823-828.
- [2] 林桂仪, 汪洁. 相关指标变化对重症肺炎抗菌药物应用的指导意义 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(7): 857-860.
- [3] 李慧敏, 李多磊, 许晓雨, 等. 清开灵注射液联合亚胺培南西司他丁钠治疗老年重症肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(9): 1777-1781.
- [4] 孙广信, 祖育娜, 李国燕. 热毒宁注射液辅助治疗重症肺炎的临床研究 [J]. 实用药物与临床, 2012, 15(7): 439-440.
- [5] 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.
- [6] 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: 139.
- [7] Vincent J L, Moreno R, Takala J, *et al*. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure [J]. *Intensive Care Med*, 1996, 22(7): 707-710.
- [8] 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.
- [9] 钱桂生, 王耀丽. 老年人重症肺炎诊断和治疗的新进展 [J]. 老年医学与保健, 2010, 16(3): 131-133.
- [10] 王娅宏, 王海妮. 亚胺培南西司他丁联合乌司他丁对重症肺炎并呼吸衰竭患者呼吸功能及血清炎性因子的影响评价 [J]. 贵州医药, 2023, 47(3): 428-430.
- [11] 章怡祎, 张伟珍, 陈伟. 重症肺炎患者中医证候特征与中医药治疗进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(11): 4033-4038.
- [12] 李敏, 邵换璋. 热毒宁注射液联合哌拉西林钠他唑巴坦钠治疗重症肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(12): 2790-2794.
- [13] 张康, 姬文帅, 孔欣欣, 等. 序贯性脏器功能衰竭评分和CURB-65评分及肺炎严重指数评分对重症肺炎患者28天死亡的预测效能比较研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26(18): 2217-2222.
- [14] 谭楠, 赵宁, 赵昆, 等. sTREM-1 联合免疫检测对老年重症肺炎糖皮质激素治疗后短期转归的预测价值 [J]. 河北医学, 2018, 24(9): 1424-1429.
- [15] 林哲, 宋晓鼎, 曾永婷. 血清 HMGB1 联合 PCT 评估老年重症肺炎患者的死亡风险 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(16): 3960-3962.
- [16] 王娜, 陈宇强, 张琳, 等. 重症肺炎患者血清 APC、IL-18 的表达及其与临床预后的相关性 [J]. 临床肺科杂志, 2023, 28(2): 240-244.

【责任编辑 解学星】