

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.048

◇ 药物与临床 ◇

芩连翘皮方对老年铜绿假单胞菌性肺炎的疗效观察

任宏娜^a, 孙惠敏^b, 吕志超^b, 李静^a作者单位: 唐山市中医医院, ^a医学检验科, ^b肺系病科, 河北 唐山 063000

摘要: **目的** 观察芩连翘皮方治疗老年人铜绿假单胞菌性肺炎病人的临床疗效及其对血清C反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白A(SAA)的影响。 **方法** 选取2018年1月至2019年1月唐山市中医医院收治的94例老年铜绿假单胞菌性肺炎病人,采用随机数字表法按病人就诊顺序由小到大编号,分为观察组和对照组各47例。对照组病人给予头孢他啶治疗,观察组在对照组基础上加用芩连翘皮方煎服。观察两组病人临床症状改善时间、临床综合疗效及细菌学疗效的差异以及治疗前后血清CRP和SAA水平的变化。 **结果** 治疗后观察组退热时间(2.15 ± 0.61)d、止咳时间(4.56 ± 0.64)d及咳痰消失时间(5.99 ± 0.97)d均显著短于对照组[(2.90 ± 0.51)、(5.41 ± 0.94)、(7.04 ± 1.16)d]($P < 0.05$),临床综合疗效、细菌学疗效均优于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组病人血清CRP[观察组(9.58 ± 2.83)比(27.12 ± 5.87)mg/L、对照组(11.82 ± 2.90)比(26.74 ± 8.15)mg/L]和SAA[观察组(8.91 ± 2.89)比(14.05 ± 2.43)mg/L、对照组(10.87 ± 3.17)比(13.67 ± 2.53)mg/L]水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且观察组[CRP(17.54 ± 6.22)比(14.92 ± 8.14)mg/L、SAA(5.14 ± 1.93)比(2.80 ± 1.50)mg/L]优于对照组。 **结论** 采用芩连翘皮方治疗老年人铜绿假单胞菌性肺炎病人疗效确切,能显著降低血清CRP和SAA水平。

关键词: 肺炎, 细菌性; 老年人; 头孢他啶; 铜绿假单胞菌; 芩连翘皮方; 临床疗效

Curative efficacy of *Qinlian Qiaopi* decoction on pneumonia caused by *pseudomonas aeruginosa* in the elderly

REN Hongna^a, SUN Huimin^b, LYU Zhichao^b, LI Jing^a

Author Affiliation: ^aClinical Laboratory, ^bDepartment of Lung Diseases, Chinese Medicine Hospital of Tangshan, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To observe clinical curative efficacy of *Qinlian Qiaopi* Decoction on pneumonia caused by *pseudomonas aeruginosa* in the elderly and the influence on serum c-reaction protein (CRP) and serum amyloid A (SAA). **Methods** A total of 94 elderly patients with *pseudomonas aeruginosa* pneumonia admitted to Chinese Medicine Hospital of Tangshan from January 2018 to January 2019 were selected and randomly divided into control group and treatment group, with 47 cases in each group. The control group was treated with ceftazidime, and the treatment group was treated with *Qinlian Qiaopi* Decoction on the basis of the control group. The differences of the improvement time of clinical symptoms, comprehensive curative efficacy and bacteriological efficacy were compared between the two groups, and the changes of serum CRP and SAA were compared before and after treatment. **Results** After treatment, times of defervescence (2.15 ± 0.61)d, cough relief (4.56 ± 0.64)d and expectoration disappearance (5.99 ± 0.97)d in the treatment group were significantly shorter than those in the control group [(2.90 ± 0.51), (5.41 ± 0.94), (7.04 ± 1.16)d] ($P < 0.05$). After treatment, the treatment group was better than the control group in comprehensive curative efficacy and bacteriological efficacy ($P < 0.05$). The levels of serum CRP [treatment group (9.58 ± 2.83) vs. (27.12 ± 5.87)mg/L, control group (11.82 ± 2.90) vs. (26.74 ± 8.15)mg/L] and SAA [treatment group (8.91 ± 2.89) vs. (14.05 ± 2.43)mg/L, control group (10.87 ± 3.17) vs. (13.67 ± 2.53)mg/L] were all induced significantly in the two groups than those before treatment ($P < 0.05$), and these indicators in the treatment group [CRP (17.54 ± 6.22) vs. (14.92 ± 8.14)mg/L, SAA (5.14 ± 1.93) vs. (2.80 ± 1.50)mg/L] were superior to those in control group. **Conclusion** *Qinlian Qiaopi* Decoction shows definite curative efficacy on *pseudomonas aeruginosa* pneumonia in the elderly and reduces the levels of serum CRP and SAA.

Key words: Pneumonia, bacterial; Aged; Ceftazidime; *Pseudomonas aeruginosa*; *Qinlian Qiaopi* decoction; Clinical curative efficacy

老年肺炎是呼吸系统多发且严重威胁人类健康的疾病,在我国发病率及死亡率较高,是65岁以上老年病人住院和死亡的主要原因之一^[1]。铜绿假单胞菌是常见的条件致病菌^[2],其中最易感染部位

为肺部^[3]。因其易定植、易变异和多耐药的特点^[4],使得铜绿假单胞菌相关性肺炎的治疗面临严峻挑战。为减轻临床抗菌药物选择压力,延缓耐药菌株的产生,提高临床疗效,本研究采用芩连翘皮方联

合头孢他啶治疗老年铜绿假单胞菌相关性肺炎,取得良好效果,为中医药抗感染治疗提供理论依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年1月唐山市中医医院收治的肺炎病人94例,经痰培养及药敏试验确认为铜绿假单胞菌感染且对头孢他啶敏感,采用随机数字表法按病人就诊顺序由小到大排列,分为对照组和观察组各47例。对照组男30例,女17例,年龄范围59~77岁,年龄(69.09±3.45)岁,合并基础疾病包括糖尿病2例,肺纤维化8例,冠心病7例,肺癌2例,脑血管后遗症3例。观察组男32例,女15例,年龄范围60~78岁,年龄(70.47±3.50)岁,合并基础疾病包括糖尿病2例,肺纤维化9例,冠心病8例,肺癌2例,脑血管后遗症4例。两组病人年龄、性别等方面比较差异无统计学意义(年龄比较 $t = -1.929$, $P = 0.057$; 性别比较 $\chi^2 = 0.190$, $P = 0.663$)。本研究经医院伦理委员会批准(批准文号201801012),所有病人对研究方案签署知情同意书。

排除肝、肾功能异常和对头孢类抗菌药物过敏的病人。

1.2 治疗方法 对照组给予注射用头孢他啶2.0 g,加入100 mL 0.9%氯化钠注射液,每8~12小时,静脉滴注,疗程为10 d。观察组在对照组治疗基础上联用自拟芩连翘皮方:黄芩10 g、黄连5 g、连翘15 g、桑白皮10 g、山药30 g,由我院煎药室煎制成每袋200 mL,早晚各1袋服用,疗程为10 d。

1.3 观察指标

1.3.1 临床症状改善情况 记录两组病人的退热时间、止咳时间及咳痰消失时间。

1.3.2 临床综合疗效 参照2015年卫生部颁发的《抗菌药物临床应用指导原则》^[5]拟定疗效判断标准,按照痊愈、显效、进步、无效进行4级评定。痊愈:临床症状、体征、实验室及病原菌检查均恢复正常。显效:病情明显好转,但上述4项中有1项未完全恢复正常。进步:有所好转。无效:用药后病情无明显进步或有所加重。有效率=(痊愈+显效+进步)÷总人数×100%。

1.3.3 细菌学疗效 于疗程结束后参照《抗菌药物临床应用指导原则》^[5]中相关标准评价两组病人铜绿假单胞菌清除率。清除:疗程结束后细菌培养无铜绿假单胞菌生长。部分清除:培养两种以上致病菌仅铜绿假单胞菌清除。替换:疗程结束后铜绿假单胞菌清除,但培养出新的致病菌,无感染临床表现,无须进行治疗。未清除:疗程结束后病原学培

养,铜绿假单胞菌依然存在。再感染:经治疗铜绿假单胞菌清除,再度感染其他细菌,需要给予治疗。清除率=(清除+部分清除)÷总人数×100%。

1.3.4 血清炎性因子水平 观察治疗前后C反应蛋白(Serum C-Reaction Protein, CRP)及血清淀粉样蛋白A(Serum Amyloid A, SAA)的变化。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后同组比较采用配对 t 检验的方法,治疗后组间比较采用成组 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,两组等级数据的比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状改善时间比较 治疗后观察组的退热时间、止咳时间、咳痰消失时间均明显短于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表1。

表1 老年铜绿假单胞菌性肺炎94例临床症状改善时间比较/(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	退热时间	止咳时间	咳痰消失时间
对照组	47	2.90±0.51	5.41±0.94	7.04±1.16
观察组	47	2.15±0.61	4.56±0.64	5.99±0.97
t 值		6.425	5.070	4.713
P 值		0.000	0.000	0.000

2.2 临床综合疗效比较 观察组病人经联合治疗后的总有效率为89.36%,明显高于对照组。差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 老年铜绿假单胞菌性肺炎94例临床综合疗效比较

组别	例数	痊愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	总有效率/例(%)
对照组	47	12	10	8	17	30(63.83)
观察组	47	22	13	7	5	42(89.36)

注:两组疗效比较, $Z = -2.970$, $P = 0.003$

2.3 细菌学疗效比较 观察组的细菌清除率为53.19%,明显高于对照组。差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表3 老年铜绿假单胞菌性肺炎94例细菌学疗效比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	清除/例	部分清除/例	替换/例	未清除/例	再感染/例	清除率/例(%)
对照组	47	7	5	5	25	5	12(25.53)
观察组	47	15	10	2	18	2	25(53.19)

注:两组疗效比较, $Z = -2.473$, $P = 0.013$

2.4 血清CRP与SAA的比较 两组病人治疗前血清CRP与SAA水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组血清CRP与SAA水平均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且同期组间比较观察组较对照组降低更明显,见表4。

表4 老年铜绿假单胞菌性肺炎94例血清CRP及SAA水平比较/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP				SAA			
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
对照组	47	26.74±8.15	11.82±2.90	12.440	0.000	13.67±2.53	10.87±3.17	12.642	0.000
观察组	47	27.12±5.87	9.58±2.83	19.133	0.000	14.05±2.43	8.91±2.89	18.060	0.000
t 值		0.260	1.733 ^a			0.736	6.481 ^a		
P 值		0.796	0.043 ^a			0.463	0.000 ^a		

注:CRP为C反应蛋白,SAA为血清淀粉样蛋白A;a表示两组治疗前后的差值比较

3 结论

肺炎是临床常见疾病,铜绿假单胞菌作为引起老年人肺炎的常见病原菌^[6],在感染过程中以中性粒细胞过度表达为特征,肺实质的严重炎症反应导致组织损伤和无效的免疫应答,致使细菌不能被有效清除^[7-8],且老年人因免疫功能下降难以有效抵御,病情往往进展迅速。及早确诊和有效的抗感染治疗对避免病情恶化和改善预后具有重要意义^[9]。

铜绿假单胞菌是一种非发酵性革兰阴性杆菌,可通过产生各种灭活酶、膜孔蛋白缺失和生物被膜形成等机制获得耐药性^[10],各种耐药机制相互作用加上临床中抗菌药物广泛应用甚至滥用导致细菌耐药谱不断增加^[11],使得临床治疗更加困难。头孢他啶作为第三代头孢菌素具有抗菌效果强、抗菌谱广和稳定多种内酰胺酶的作用,对铜绿假单胞菌和革兰阴性杆菌具有高度的活性且不受血清的影响,故首选其作为治疗肺部感染的抗菌药物^[12]。长期持续使用抗菌药物治疗会增加铜绿假单胞菌的耐药性,导致感染难以控制。

中医药因抗菌谱广、不易耐药等优点在抗感染方面逐渐成为研究的热点,中药抗菌的应用有望延缓、抑制甚至逆转铜绿假单胞菌的耐药性^[13]。因此本研究采用芩连翘皮方联合头孢他啶治疗铜绿假单胞菌性肺炎以缓解临床治疗多重耐药压力,提高临床疗效。中医学认为老年人铜绿假单胞菌性肺炎多因正气不足,易受外感,外感温热或风温邪毒后首先犯肺,传变入里,炼液为痰,外邪、热毒、痰浊相互搏结,导致痰热壅盛,肺失宣肃而发病^[14]。据此发病机制拟芩连翘皮方,以黄芩、黄连清热燥湿、泻火解毒,连翘清热解毒、疏散风热,桑白皮清泻肺火兼泻肺中水气而平喘,山药补脾养胃,生津益肺^[15],全方共奏清热宣肺、补脾益气之功效。本研究结果表明,芩连翘皮方能显著缩短老年铜绿假单胞菌性肺炎病人的退热时间、止咳时间及咳痰消失时间,考虑与其清热宣肺作用有关。宣肺化痰有助于宣透疏泄肌表,开达郁闭的肺卫之气,郁开则热清,使肺恢复其宣降功能,更好的促使痰液排出、改善气道功能及促进炎症吸收。同时病原学疗效得

到有效提高,考虑与黄芩、黄连、连翘的抗铜绿假单胞菌活性有关^[16]。其中黄芩的主要成分黄芩苷对体内早期铜绿假单胞菌生物被膜有破坏作用,与头孢他啶联合作用后可使这种作用明显增强^[17],并且可以下调炎症因子水平,抑制其引起的一氧化氮、组织内皮损伤、血管通透性增加等病理损伤^[18],从而减轻炎症反应使临床症状得到有效改善。

血清CRP和SAA是一种急性时相反应蛋白,在炎症防御、免疫应答和脂质代谢等方面发挥作用^[19]。两者在正常人血清中仅微量存在,当机体受到组织损伤或细菌感染时可急剧上升且与炎症反应程度相关,并随着病情的恢复而迅速下降,因此被广泛用于评估机体感染程度和疗效判断。本研究结果表明,观察组在常规抗菌治疗基础上联合芩连翘皮方,能显著快速降低血清CRP和SAA水平,说明此方在抗铜绿假单胞菌感染方面具有显著疗效。同时观察组病人退热时间、止咳时间、咳痰消失时间均显著缩短,临床症状明显改善,细菌清除率有效提高,说明芩连翘皮方不只是单纯的抑菌作用,还能调节机体免疫功能,减轻病原菌所致的炎性损伤,加速清除病原菌,从而有效控制感染,改善临床症状。

以往的中草药抑菌效果研究多局限于单味中药的体外抑菌作用,不能突出体现中药组方的整体效果和辨证论治的独特作用,本研究采用芩连翘皮方联合头孢他啶治疗老年铜绿假单胞菌性肺炎,证明该方能缩短疗程,显著提高临床疗效,降低血清炎症因子水平,为中医药抗感染治疗提供了理论支持。

参考文献

- [1] 马文,龙启忠,杨卉,等.老年肺炎患者血清降钙素原、超敏C反应蛋白及D-二聚体水平的表达及意义[J].贵州医科大学学报,2018,43(12):1445-1447.
- [2] 石庆新,於青峰,蔡莺莺,等.沿海地区耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌耐药基因分析和同源性研究[J].中国卫生检验杂志,2019,29(2):176-178,182.
- [3] 张泳,林丽英.住院患者铜绿假单胞菌感染分布、耐药状况及预后影响因素[J].检验医学与临床,2018,15(24):3786-3787,3804.
- [4] 林海,余跃天,朱琤,等.重症医学科多重耐药铜绿假单胞菌致肺部感染的流行病学特征及危险因素[J].临床与病理杂志,

- 2017, 37(10):2078-2084.
- [5] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则: 2015版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [6] 张凌, 黄欣, 何祖光. 呼吸内科患者下呼吸道感染病原菌分布及耐药性分析[J]. 实验与检验医学, 2019, 37(1): 90-92.
- [7] BERNARD H, DESSEYN JL, GOTTRAND F, et al. Pectin-derived acidic oligosaccharides improve the outcome of pseudomonas aeruginosa lung infection in C57BL/6 mice[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0139686. DOI: 10.1371/journal.pone.0139686.
- [8] 褚月娇, 周楚铭, 韩莹莹, 等. 呼吸科病房老年病人肺部感染常见病原菌及其耐药性分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 63-66.
- [9] 梅海霞, 唐玉珍, 杨辉, 等. 老年重症肺炎患者的临床特征、病原菌分布以及影响患者死亡的危险因素分析[J]. 实用预防医学, 2019, 26(3): 352-354.
- [10] 李炳玲. 铜绿假单胞菌耐药机制的研究进展[J]. 抗感染药学, 2014, 11(3): 182-186.
- [11] 董燕, 陈俊文, 阳俊, 等. 莫西沙星与头孢哌酮舒巴坦治疗老年心力衰竭患者铜绿假单胞菌院内感染的疗效对比观察[J]. 安徽医药, 2018, 22(2): 312-315.
- [12] 陈德生, 符信萍. 头孢他啶与左氧氟沙星联用对心力衰竭患者伴肺部感染的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2018, 15(12): 2122-2124.
- [13] 刘传铃, 王佳贺. 中药抗耐药铜绿假单胞菌机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(3): 40-43.
- [14] 成向进, 林朝亮, 朱红林, 等. 泻肺通腑方干预ICU多重耐药铜绿假单胞菌肺炎患者的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(1): 47-50.
- [15] 梁洪文, 谭福柱, 刘凯, 等. 清瘟解毒汤对广泛耐药铜绿假单胞菌相关性重症肺炎的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(1): 44-46.
- [16] 庞载元, 吴贤丽, 华毅. 4种中药对30株广泛耐药铜绿假单胞菌的抑菌作用[J]. 中国执业药师, 2015, 12(2): 25-27.
- [17] 李亚楠, 岑艳灵, 孔晋亮, 等. 黄芩素联合头孢他啶对小鼠腹腔铜绿假单胞菌早期生物被膜感染的体内影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2): 247-250.
- [18] 姜蔚. 野黄芩苷药理作用及机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(12): 1634-1637.
- [19] 曹琳, 宋晓文, 任金来, 等. 血清淀粉样蛋白A的研究进展[J]. 安徽医药, 2019, 23(2): 221-224.

(收稿日期: 2019-07-25, 修回日期: 2019-08-12)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.049

◇ 医院药学 ◇

碳青霉烯类耐药大肠埃希菌耐药基因型检测及同源性分析

胡志军^a, 吴希静^b, 潘晓龙^a, 崇慧峰^a, 朱娟娟^a, 赵哲^a, 唐吉斌^a作者单位: 铜陵市人民医院, ^a检验科, ^b妇产科, 安徽 铜陵 244000

基金项目: 铜陵市卫生局科研课题项目(卫科研[2014]31号)

摘要: **目的** 检测临床分离碳青霉烯类耐药大肠埃希菌的耐药基因型, 并对其同源性进行分析, 研究其流行情况。 **方法** 收集铜陵市人民医院 2012 年 9 月至 2016 年 10 月临床分离碳青霉烯类耐药大肠埃希菌, 采用 VITEK-2 Compact 全自动微生物鉴定仪进行鉴定, 改良 Hodge 试验检测碳青霉烯酶表型, EDTA 双纸片协同试验进行金属酶初筛, 聚合酶链反应(PCR)检测碳青霉烯酶基因(*bla_{KPC}*、*bla_{IMP}*、*bla_{VIM}*、*bla_{NDM}*和*bla_{OXA-48}*), 并对阳性扩增产物进行基因测序; 同源性分析采用肠杆菌科基因间重复一致序列聚合酶链反应技术(ERIC-PCR)。 **结果** 共收集碳青霉烯类耐药大肠埃希菌 25 株, 8 株改良 Hodge 试验阳性, 13 株金属酶初筛试验阳性, 其中 4 株携带 *bla_{NDM-1}* 基因, 1 株携带 *bla_{IMP-4}* 基因, 1 株携带 *bla_{KPC-2}* 基因; ERIC-PCR 检测分为 10 种型别。 **结论** 碳青霉烯类耐药大肠埃希菌的耐药机制主要是产金属酶, 携带 NDM-1 型碳青霉烯酶大肠埃希菌需重点监测; 碳青霉烯类耐药大肠埃希菌未在医院引起克隆流行。

关键词: 埃希氏菌属; 序列同源性; 基因, MDR; 大肠埃希菌; 碳青霉烯酶; 基因间重复一致序列聚合酶链反应技术(ERIC-PCR)

Detection and homology analysis of carbapenem-resistant genotypes of escherichia coli

HU Zhijun^a, WU Xijing^b, PAN Xiaolong^a, CHONG Huifeng^a, ZHU Juanjuan^a, ZHAO Zhe^a, TANG Jibin^aAuthor Affiliation: ^aDepartment of Clinical laboratory, ^bDepartment of Obstetrics and Gynecology,

Tongling People's Hospital, Tongling, Anhui, 244000, China

Abstract: Objectives To detect the drug-resistant genotypes of clinically isolated carbapenem-resistant Escherichia coli, and analyze their homology to study their epidemic situation. **Methods** From September 2012 to October 2016, clinically isolated carbapen-