

DOI:10.13350/j.cjpb.220317

• 临床研究 •

不同配比头孢哌酮/他唑巴坦治疗 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者的临床分析*

张志寰**，宋梅，林素娟，邱进锋

(汕头大学医学院第二附属医院呼吸内科，广东汕头 515000)

【摘要】 **目的** 探究不同配比的头孢哌酮/他唑巴坦对治疗慢性阻塞性肺病(COPD)合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者的临床效果。**方法** 选取我院呼吸科 2020 年 3 月-2021 年 4 月收治的 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者 60 例作为研究对象,随机将其分成低配比组($n=30$)和高配比组($n=30$)。低配比组和高配比组患者分别按 4:1 和 8:1 的配比静脉滴注头孢哌酮/他唑巴坦,均治疗 7 d,分别于治疗前 1 d 和治疗 7 d 后评价并比较 2 组患者的急性生理与慢性健康、呼吸困难量表评分、肺功能 FEV1/FVC(%)指标及其临床疗效、细菌清除率、不良反应发生率,同时检测患者血清中 CRP 浓度的变化。**结果** 治疗 7 d 后,高配比组、低配比组患者的 APACHE II 评分和呼吸困难评分与治疗前比较均显著性降低($P<0.01$),且低配比组略低于高配比组,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 7 d 后低配比组和高配比组患者血清中 CRP 浓度与治疗前比较均降低($P<0.01$),而肺功能 FEV1/FVC(%)值与治疗前比较均升高($P<0.01$),且低配比组和高配比组患者治疗后的血清中 CRP 浓度和 FEV1/FVC(%)值相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。在临床疗效评定中,低配比组和高配比组治疗有效率和细菌清除率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。低配比组不良反应发生率 26.67%(8/30)明显高于高配比组 6.67%(2/30) ($\chi^2=4.320, P<0.05$)。**结论** 在 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者的治疗中,按 8:1 的配比静脉滴注头孢哌酮/他唑巴坦为较好的治疗方案。

【关键词】 头孢哌酮/他唑巴坦;下呼吸道感染;COPD;肺炎克雷伯菌;临床效果;不良反应

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)03-0329-04

[Journal of Pathogen Biology. 2022 Mar;17(3):329-332.]

Clinical study of different proportions of cefoperazone/tazobactam treatment effect of COPD patients with lower respiratory tract infections caused by *Klebsiella pneumoniae*

ZHANG Zhi-huan, SONG Mei, LIN Su-juan, QIU Jin-feng (Department of Respiratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China) ***

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical study of different proportions of cefoperazone/tazobactam in the treatment of COPD patients with lower respiratory tract infection caused by *Klebsiella pneumoniae*. **Methods** A total of 60 COPD patients with lower respiratory tract infection *K. pneumoniae* who were admitted to the department of respiratory medicine in our hospital from March 2020 to April 2021 were selected as the research objects, and they were randomly divided into low ratio groups ($n=30$) and High ratio group ($n=30$). Patients in the low-proportion group and high-proportion group were given intravenous infusion of cefoperazone/tazobactam at a ratio of 4:1 and 8:1, respectively, and all patients were treated systemically for 7 days. The acute physiology and chronic health, dyspnea scale scores, lung function FEV1/FVC (%) indicators and clinical efficacy, bacterial clearance rate, and adverse reactions of the two groups were evaluated and compared in the first 1 day of treatment and 7 days after treatment, while fasting veins of all patients were collected to detect changes in serum CRP concentration. **Results** Before treatment, there was no statistically significant difference between the APACHE II score and the dyspnea score of patients in the high-proportion group and low-proportion group ($P>0.05$). After 7 days of treatment, the APACHE II scores and dyspnea scores of patients in the high-proportion group and low-proportion group were significantly lower than those before treatment ($P<0.001$), and no significant difference of APACHE II scores and dyspnea scores between the two groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference between the CRP concentration and FEV1/FVC (%) value of patients in the high-proportion group and low-proportion group ($P>0.05$). After 7 days of treatment, the serum CRP concentration of the two groups of patients decreased compared with that before treatment ($P<0.001$), while the value of lung function

* **【基金项目】** 汕头市科技计划项目(No. st 20160306)。

** **【通讯作者(简介)]** 张志寰(1981-),男,广东汕头人,硕士,主治医师,主要从事呼吸危重症、慢性呼吸道疾病的管理。

E-mail: zzh1121_dr@126.com

FEV1/FVC (%) increased compared with that before treatment ($P < 0.001$), and no significant difference of serum CRP concentration and FEV1/FVC (%) between the two groups ($P > 0.05$). In the clinical efficacy evaluation, there was no statistically significant difference in the treatment efficiency and bacterial clearance between the low-proportion group and the high-proportion group ($P > 0.05$). The adverse reactions of the two groups of patients were mainly concentrated in the first infusion and after the first infusion (within 24 hours), and the incidence of adverse reactions in the low-proportion group 26.67% (8/30) was significantly higher than that in the high-proportion group 6.67% (2/30) ($\chi^2 = 4.320, P < 0.05$). **Conclusion** In the treatment of COPD patients with lower respiratory tract infections caused by *K. pneumoniae*, intravenous infusion of cefoperazone/tazobactam (8 : 1) is a better treatment plan.

【Key words】 cefoperazone/tazobactam; lower respiratory tract infections; COPD; *Klebsiella pneumoniae*; clinical effects; adverse reactions

下呼吸道感染是慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 急性加重的首要因素, 其中肺炎克雷伯菌是 COPD 合并下呼吸道感染患者常见的病原菌^[1,2]。近年来, 随着抗生素使用日益广泛, 肺炎克雷伯菌耐药菌株增多, 加之 COPD 患者体质较差, COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者的死亡率急剧升高^[3]。目前, 研究认为肺炎克雷伯菌最主要的耐药机制是产生了超广谱 β -内酰胺酶 (EsBLs)^[4]。头孢哌酮/他唑巴坦为复方制剂, 主要抗菌成分为头孢哌酮钠和他唑巴坦钠, 临床上常用于治疗呼吸道感染。国内已上市的产品有头孢哌酮/他唑巴坦 4 : 1 和 8 : 1 两种配比。值得注意的是, 已有研究表明不同配比的头孢哌酮/他唑巴坦体外抗菌谱和抗菌活性均不同, 提示临床治疗要根据所感染的细菌种类选择不同配比的头孢哌酮/他唑巴坦^[5,6]。而不同配比的头孢哌酮/他唑巴坦抗肺炎克雷伯菌的临床效果比较, 目前尚未见报道。本研究对我院 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者分别使用头孢哌酮/他唑巴坦 4 : 1 和 8 : 1 的配比进行治疗, 观察和对比两者的临床疗效、细菌消除以及不良反应发生情况, 为临床用药的选择提供指导。

对象与方法

1 研究对象

选取我院呼吸科 2017 年 4 月-2021 年 4 月收治的 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者 60 例, 随机将其平均分成低配比组 ($n = 30$) 和高配比组 ($n = 30$)。其中低配比组, 男 20 例, 女 10 例, 年龄 (55.26 \pm 10.23) 岁; 高配比组, 男 21 例, 女 9 例, 年龄 (55.74 \pm 10.19) 岁。纳入标准: (1) 符合《慢性阻塞性肺疾病基层诊疗指南 (2018 年)》诊断标准, 临床分期为急性加重期; (2) 患者深部晨痰标本均检为肺炎克雷伯菌阳性。排除标准: (1) 对青霉素类药物、头孢菌素以及 β -内酰胺类抗生素过敏者; (2) 妊娠期或哺乳期妇女; (3) 存在严重肝、肾功能衰竭者及胆道阻塞患者; (4) 采用其他抗菌药物治疗者; (5) 合并其他肺部原发性疾病。

所有患者及家属均知情同意, 且已经我院医学伦理委员会批准。

2 治疗方法

低配比组患者静脉滴注头孢哌酮/他唑巴坦 (4 : 1) (海南美好西林生物制药有限公司, 国药准字 H20183492)。具体方法: 先用 7 ml 氯化钠注射液 (石家庄四药有限公司, 国药准字 H13023201) 溶解, 然后再加 200 ml 氯化钠注射液稀释供静脉滴注, 滴注时间为 30-60 min, 每次滴注时间不得少于 30 min。疗程 7 d。用量: 2 g/次, 每 8 h 静脉滴注 1 次。

高配比组患者静脉滴注头孢哌酮/他唑巴坦 (8 : 1) (福建省韩廷集团有限公司, 国药准字 H20070233)。具体方法: 先用 7 ml 氯化钠注射液溶解, 然后再加 200 ml 氯化钠注射液稀释供静脉滴注, 滴注时间为 30~60 min, 每次滴注时间不少于 30 min。疗程 7 d。用量: 2.25 g/次, 每 8 h 静滴 1 次。

3 评价指标

3.1 疗效指标观察 治疗前 1 d 和治疗 7 d 后采用《急性生理和慢性健康状况评价系统 APACHE II》^[7] 和英国医学研究委员会制定的《呼吸困难量表》^[8] 评价 2 组患者的急性生理与慢性健康、呼吸困难。同时对 2 组患者进行临床疗效评定和细菌清除率的比较。

急性生理和慢性健康状况评价系统 APACHE II 总分为 60 分, 分值越高, 表示病情越重。呼吸困难量表根据呼吸困难等级划分为 0、1、2、3、4 级, 分别计 1~5 分, 分数越高表示呼吸越困难。临床疗效评定标准^[9]: 显效: 胸部 X 线显示肺部无炎症, 痰量显著减少, 体温和白细胞正常; 有效: 胸部 X 线显示肺部炎症改善, 痰量减少, 体温和白细胞正常或略高于正常; 无效: 胸部 X 线显示肺部炎症没有变化或者加重, 痰量没有变化, 体温和白细胞均高于正常。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总患者例数 $\times 100\%$ 。

肺炎克雷伯菌细菌鉴定: 患者早晨漱口后, 采集深咳之后的第三口痰液, 立即存放于无菌盒中送检, 采用 VITEK2-compact 全自动微生物鉴定仪 (法国梅里埃公司) 进行测定。细菌清除率 = 阴性患者例数 / 总患者

例数×100%。

3.2 肺功能 FEV1/FVC(%)指标的测定 采用 PO-NY FX 便携式肺功能测定仪(意大利科时迈公司生产)测定第一秒用力呼气量占所有呼气量的比例 FEV1/FVC(%),即为肺功能指标。

3.3 血清中 C 反应蛋白(CRP)浓度测定 采集患者空腹静脉血,低温 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 15 min 后,取血清于无菌 EP 管中,依据人 CRP ELISA 检测试剂盒(上海康朗生物科技有限公司,货号:KLC001.48)使用说明书检测血清中 CRP 浓度。

3.4 不良反应 首次输液时开始记录用药过程中的相关不良反应,记录时间截止患者末次输液 24 h 后。

4 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件数据进行统计分析。计量资料以“均数±标准差”表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 治疗前后 2 组患者的 APACHE II 与呼吸困难指标评分结果比较

治疗前,低配比组和高配比组患者的 APACHE II 评分和呼吸困难评分相比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,低配比组和高配比组患者的 APACHE II 评分和呼吸困难评分较治疗前均显著降低(均 $P < 0.001$),且低配比组患者的 APACHE II 评分和呼吸困难评分略低于高配比组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者的 APACHE II 与呼吸困难指标评分结果比较(分)
Table 1 Comparison of APACHE II score and dyspnea score of the two groups of patients(score)

组别 Group	例数 No. of cases	APACHE II 评分 APACHE II		呼吸困难评分 Dyspnea score	
		治疗前 Before	治疗后 After	治疗前 Before	治疗后 After
		treatment	treatment	treatment	treatment
低配比组	30	20.40±1.71	13.73±1.92*	4.07±0.45	1.63±0.61*
高配比组	30	20.47±1.91	14.30±1.60*	4.23±0.57	1.83±0.53*

注:* 治疗前与治疗后相比, $P < 0.001$ 。

Note: * Before treatment vs. after treatment, $P < 0.001$.

2 治疗前后 2 组患者血清中 CRP 浓度与肺功能 FEV1/FVC(%)值结果比较

治疗前,低配比组和高配比组患者的 CRP 浓度和 FEV1/FVC(%)值相比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 7 d 后低配比组和高配比组血清中 CRP 浓度与治疗前比较均降低($P < 0.05$),而 FEV1/FVC(%)值与治疗前比较均升高($P < 0.05$)。且低配比组和高配比组患者治疗后的血清 CRP 浓度和 FEV1/

FVC(%)值相比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 2)。

表 2 治疗前后 2 组患者血清中 CRP 浓度与肺功能 FEV1/FVC(%)值结果比较
Table 2 Comparison of results of serum CRP concentration and lung function FEV1/FVC(%) value of the two groups of patients before and after treatment

组别 Group	例数 No. of cases	CRP 浓度(mg/L) CRP concentration		FEV1/FVC(%)值 FEV1/FVC(%) value	
		治疗前 Before	治疗后 After	治疗前 Before	治疗后 After
		treatment	treatment	treatment	treatment
低配比组	30	116.10±10.20	84.03±4.94*	48.53±4.67	63.73±7.66*
高配比组	30	115.40±10.19	88.00±9.52*	47.83±6.85	61.97±6.33*

注:* 治疗前与治疗后相比, $P < 0.001$ 。

Note: * Before treatment vs. after treatment, $P < 0.001$.

3 治疗后 2 组患者临床疗效以及细菌清除率的比较

在治疗 7 d 后的临床疗效评定中,低配比组患者的总有效率略高于高配比组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)(表 3);低配比组患者的细菌清除率 86.67%(26/30)略高于低配比组 76.67%(23/30),但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.002, P = 0.317$)。

表 3 2 组患者临床疗效的比较
Table 3 Comparison of the clinical efficacy of the two groups of patients

组别 Group	例数 No. of cases	无效 Uneffect	有效 Significant effect	显效 Recover	总有效率 Total efficient (%)
低配比组	30	4	16	10	86.67
高配比组	30	7	14	9	76.67

4 治疗后 2 组患者不良反应的比较

2 组患者的不良反应主要集中在首次输液中和首次输液后(24 h 内),不良反应涉及的器官为皮肤及其附件系统损害和胃肠道系统损害,均为轻微。总不良反应的发生率 16.67%(10/60),其中低配比组不良反应发生率 26.67%(8/30)明显高于高配比组 6.67%(2/30) ($\chi^2 = 4.320, P < 0.05$)(表 4)。

表 4 2 组患者不良反应的比较
Table 4 Comparison of adverse reactions between the two groups of patients

组别 Group	例数 No. of cases	皮肤及其附件 Skin and its accessories			胃肠道系统损害 Gastrointestinal system damage		不良反应 发生率 Adverse reaction rate(%)
		皮疹 Skin rash	红肿 redness	瘙痒 itching	腹泻 Diarrhea	腹胀 bloating	
低配比组	30	3	1	1	1	2	26.67
高配比组	30	1	0	0	1	0	6.67

讨 论

肺炎克雷伯菌属于肠杆菌科细菌,广泛分布于人体的上呼吸道和胃肠中,是医院传播的常见的革兰阴性

病原菌,可引起患者多种感染性疾病,包括尿路感染、菌血症、肺炎和肝脓肿。多项研究表明,肺炎克雷伯菌在 COPD 合并下呼吸道感染患者气道分泌物中的检出率呈升高趋势^[10,11]。然而,随着近年来广谱抗生素的广泛使用,加上人口老龄化、免疫抑制剂使用增加等因素,临床上肺炎克雷伯菌的耐药情况已十分严峻。在一项覆盖中国 14 省 25 家“AAA”医院的多中心临床研究中,耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌检出率为 73.9%^[12]。因此,针对 COPD 合并肺炎克雷伯菌感染患者,选择合理有效,并能降低耐药性的治疗方案显得极为重要。

头孢哌酮属第三代头孢菌素,主要通过抑制细菌细胞壁的合成对大肠埃希菌、克雷伯菌属、变形杆菌属、伤寒沙门菌等肠杆菌科细菌发挥抗菌作用。他唑巴坦是舒巴坦的衍生物,是一种竞争性不可逆 β 内酰胺酶抑制剂。文献报道在头孢哌酮/他唑巴坦联合使用时增加他唑巴坦的含量可提高该复方药物的抗菌效果^[13,14]。本研究选择头孢哌酮/他唑巴坦(4:1)和(8:1)两种配比复方剂治疗 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者,结果表明使用头孢哌酮/他唑巴坦(4:1)治疗的患者肺功能 FEV₁/FVC(%)指标和血清 CRP 浓度的改善、治疗有效率和细菌清除率略优于使用头孢哌酮/他唑巴坦(8:1)患者,但差异无统计学意义。这与上述结论不同,本研究头孢哌酮/他唑巴坦(8:1)的治疗方案中他唑巴坦的最大日剂量已达 0.75 g/d,其血药浓度已保证患者体内有足量的 β-内酰胺酶抑制剂可有效抑制 β-内酰胺酶,从而保护头孢哌酮免遭破坏,保证头孢哌酮正常发挥抗菌活性^[15,16]。提示头孢哌酮/他唑巴坦 8:1 的配比方案治疗 COPD 合并下呼吸道感染患者已满足临床治疗需求。

众所周知,COPD 患者多为高龄患者,机体会出现消化系统功能减退,代谢功能减退对药物代谢具有一定影响,导致血药浓度增高或消除延缓而出现更多的副作用。本研究结果发现,使用头孢哌酮/他唑巴坦(4:1)患者较使用头孢哌酮/他唑巴坦(8:1)患者,其不良反应发生率较高,这与金晶等^[17]研究结果一致,分析与他唑巴坦为肾途径排泄消除有关,导致机体对其耐受剂量较低^[18,19]。提示针对一些高龄、肾功不好的患者,在保证疗效的情况下,尽可能减少患者他唑巴坦用量的剂量。

综上,使用头孢哌酮/他唑巴坦(8:1)治疗 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者疗效不减,同时可降低不良反应事件的发生。考虑到治疗费用和安全性,故临床应推广使用头孢哌酮/他唑巴坦(8:1)方案

治疗 COPD 合并下呼吸道感染肺炎克雷伯菌患者。

【参考文献】

- [1] Przybyłowska D, Piskorska K, Gola M, et al. Evaluation of genetic diversity of candida spp. and klebsiella spp. isolated from the denture plaque of COPD patients[J]. Adv Exp Med Biol, 2017(955): 1-8.
- [2] Choi J, Oh JY, Lee YS, et al. Bacterial and viral identification rate in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Korea[J]. Yonsei Med J, 2019, 60(2): 216-222.
- [3] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [4] 何红, 黄紫嫣, 陶晓燕, 等. 耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌产酶耐药机制及同源性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(3): 326-331.
- [5] Kuo HY, Wang FD, Yen YF, et al. *In vitro* activities of piperacillin or cefoperazone alone and in combination with beta-lactamase inhibitors against gram-negative bacilli[J]. New Microbiol, 2009, 32(1): 49-55.
- [6] Patankar M, Sukumaran S, Chhibba A, et al. Comparative *in vitro* activity of cefoperazone-tazobactam and cefoperazone-sulbactam combinations against ESBL pathogens in respiratory and urinary infections[J]. J Assoc Physicians India, 2012(60): 22-24.
- [7] 江蓉, 刘建华, 徐内卫. 血清 S-ChE PAB Apo A1 及 APACHE II 评分对重症肺炎预后的评估[J]. 河北医学, 2018, 24(4): 540-544.
- [8] 魏长营, 葛顺, 马德营. 呼吸训练联合地面行走训练对老年稳定期 COPD 患者的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(19): 4765-4767.
- [9] 张强. 清开灵联合抗生素治疗老年 COPD 感染临床分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(07): 841-843.
- [10] Lin J, He SS, Xu YZ, et al. Bacterial etiology in early re-admission patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Afr Health Sci, 2019, 19(2): 2073-2081.
- [11] 朱艳红. 老年 COPD 合并下呼吸道感染患者临床特征及病原菌谱的初步分析[D]. 苏州大学, 2020.
- [12] Zhang Y, Yao Z, Zhan S, et al. Disease burden of intensive care unit-acquired pneumonia in China: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2014(29): 84-90.
- [13] Hua CZ, Wang HJ, Zhang Z, et al. *In vitro* activity and clinical efficacy of macrolides, cefoperazone-sulbactam and piperacillin/piperacillin-tazobactam against Bordetella pertussis and the clinical manifestations in pertussis patients due to these isolates: A single-centre study in Zhejiang Province, China[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2019(18): 47-51.
- [14] 刘毅, 付四海, 高太平, 等. 头孢哌酮与 β-内酰胺酶抑制剂复方研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2018, 39(2): 135-140.
- [15] Chandra A, Dhar P, Dharap S, et al. Cefoperazone-sulbactam for treatment of intra-abdominal infections: results from a randomized, parallel group study in India[J]. Surg Infect (Larchmt), 2008, 9(3): 367-376.
- [16] van Duin D, Bonomo RA. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: second-generation β-Lactam/β-Lactamase inhibitor combinations[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(2): 234-241.
- [17] 金晶. 头孢哌酮他唑巴坦不良反应集中监测[D]. 山西医科大学, 2016.
- [18] 钟雪, 刘田, 冯婉玉. 他唑巴坦致过敏反应案例报道及文献复习[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(14): 1784-1788.
- [19] 张头胜, 薛晶, 王晨, 姚尚辰, 等. 注射用头孢菌素的关键质量属性分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(22): 2606-2613.

【收稿日期】 2021-11-14 【修回日期】 2022-01-25