

比阿培南治疗急性细菌性感染的疗效及对患者血清IL-6和hs-CRP的影响

孔珊珊^{1*}, 鞠文翠^{2#} (1. 郑州大学附属洛阳中心医院药学部, 河南 洛阳 471000; 2. 郑州大学附属洛阳中心医院放射治疗科, 河南 洛阳 471000)

中图分类号 R378 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)29-4115-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.29.23

摘要 目的: 考察比阿培南治疗急性细菌性感染的临床疗效、细菌学疗效及对患者血清白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的影响。方法: 选择2015年4月—2016年4月我院收治的呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染患者241例, 按照随机数字表法分为对照组(119例)和观察组(122例)。对照组患者给予注射用美罗培南0.5 g加入100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注, tid; 观察组患者给予注射用比阿培南0.3 g加入100 mL 0.9%氯化钠注射液静脉滴注, bid。两组患者疗程均为7~14 d。比较两组患者的临床疗效、细菌学疗效、血清IL-6和hs-CRP水平, 以及不良反应发生情况。结果: 对照组患者的总有效率、细菌培养阳性率、细菌清除率和不良反应发生率分别为88.24%、56.30%、87.14%和13.45%, 观察组患者分别为93.44%、55.74%、93.06%和10.66%, 两组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前, 两组患者血清IL-6和hs-CRP水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 两组患者血清IL-6和hs-CRP水平均较治疗前显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 比阿培南治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染的临床疗效和细菌学疗效均较好, 能够明显降低机体炎症因子水平, 且安全性较好。其有效性与安全性与美罗培南相当, 应根据患者具体情况选择用药。

关键词 比阿培南; 美罗培南; 急性细菌性感染; 白细胞介素6; 超敏C反应蛋白; 疗效

Therapeutic Efficacy of Biapenem in the Treatment of Acute Bacterial Infection and Its Effects on Serum IL-6 and hs-CRP Levels of Patients

KONG Shanshan¹, JU Wencui² (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Luoyang Central Hospital of Zhengzhou University, Henan Luoyang 471000, China; 2. Dept. of Radiotherapy, the Affiliated Luoyang Central Hospital of Zhengzhou University, Henan Luoyang 471000, China)

- (12):1285-1286.
- [6] Zhang L, Wang F, Wang L, *et al*. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-922.
- [7] 陈香美, 王海燕. 提高慢性肾脏病的知晓率、治疗率和控制率减轻对国民健康的危害[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(6):441-442.
- [8] 秦纪平, 张翀, 常娟, 等. 高磷血症维持性血液透析患者的临床分析[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(22):4276-4278.
- [9] 卜磊, 赵学智. 慢性肾脏病高磷血症所致并发症的机制及防治进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(4):316-318.
- [10] 王文龙, 柳茂森, 王会玲, 等. 维持性血液透析患者营养不良、炎症反应状态与其住院及死亡风险的临床研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(5):383-387.
- [11] 许俊, 彭红英, 冯志鹏, 等. 血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者钙磷代谢与感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(8):1808-1810.
- [12] 梁伟, 张海燕, 邵进, 等. 维持性血液透析患者血清钙、磷及甲状旁腺激素水平的横断面调查[J]. 海南医学, 2011, 22(10):144-146.
- [13] 孔繁明, 王伟莉, 孙金柱. 阿法骨化醇冲击或每日治疗对继发性甲状旁腺功能亢进患者血钙血磷水平的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(24):2242-2244.
- [14] 张训, 侯非凡. 慢性肾脏病时钙磷代谢与心血管疾病[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(7):555-557.
- [15] 邵宁俊, 王德选, 庄捷秋, 等. 碳酸镧与醋酸钙治疗维持性透析患者高磷血症的比较研究[J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(7):484-487, 492.
- [16] 闵亚丽, 杨静, 蓝天座, 等. 碳酸镧治疗维持性血液透析患者高磷血症疗效观察[J]. 中国药业, 2014, 23(1):89-90.
- [17] Hutchison AJ. Improving phosphate binder therapy as a way forward[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(Suppl 1):i19-i24.
- [18] 张晓娟, 郭华, 唐少文, 等. 碳酸镧与传统磷结合剂治疗维持性血液透析患者高磷血症的Meta分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(5):339-346.

* 主管药师, 博士。研究方向: 临床药学。电话: 0379-63892152。E-mail: ybf215@126.com

通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 呼吸系统肿瘤的综合治疗。电话: 0379-63892284。E-mail: 49733583@qq.com

(收稿日期: 2017-02-24 修回日期: 2017-05-15)
(编辑: 陶婷婷)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and bacteriological efficacy of biapenem in the treatment of acute bacterial infection, and its effects on serum IL-6 and hs-CRP levels. METHODS: A total of 241 patients with acute bacterial infection of respiratory system and urinary tract system selected from our hospital during Apr. 2015-Apr. 2016 were divided into control group (119 cases) and observation group (122 cases) according to random number table. Control group was given Meropenem for injection 0.5 g added into 100 mL 0.9% NaCl injection intravenously, tid. Observation group was given Biapenem for injection 0.3 g added into 100 mL 0.9% NaCl injection intravenously, bid. Treatment course of 2 groups lasted for 7-14 d. Clinical efficacies, bacteriological efficacies, serum interleukin-6 (IL-6) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) levels, the occurrence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: The total response rate, bacterial culture positive rate, bacterial clearance rate and the incidence of ADR were 88.24%, 56.30%, 87.14%, 13.45% in control group and 93.44%, 55.74%, 93.06%, 10.66% in observation group, without statistical significance ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in serum IL-6 or hs-CRP levels between 2 groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, serum IL-6 and hs-CRP levels of 2 groups were decreased significantly after treatment, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Biapenem in the treatment of acute bacterial infection of respiratory system and urinary tract system has excellent efficacy, and can significantly reduce inflammatory factor level with good safety. Response rate and safety of biapenem are similar to those of meropenem, so drugs should be selected according to specific condition of patients.

KEYWORDS Biapenem; Meropenem; Acute bacterial infection; Interleukin-6; Hypersensitive C-reactive protein; Curative effect

碳青霉烯类抗菌药物是20世纪70年代发展起来的一类β-内酰胺类抗菌药物,对革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、需氧菌及厌氧菌等均具有很强的抑制作用,同时具有良好的组织渗透性^[1-2]。其代表药物比阿培南于2002年在日本上市,具有强大的短时杀菌力和广谱抗菌特性,尤其对绿脓杆菌抗菌效力强^[3-4]。本研究观察了比阿培南治疗急性细菌性感染的临床疗效,以及对患者血清白细胞介素6(Interleukin-6, IL-6)和超敏C反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)的影响,并与美罗培南进行比较,探讨比阿培南治疗急性细菌性感染的有效性及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)年龄≥18岁;(2)经临床症状、体征观察及实验室相关检查确诊为急性细菌性感染,且需要进行全身抗菌药物治疗;(3)近48 h内未接受抗菌药物治疗;(4)近3个月内未参加其他药物临床研究;(5)患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

排除标准:(1)对碳青霉烯类抗菌药物过敏者;(2)合并肝脏疾病及严重心、肺、血液、中枢神经系统等疾病的患者;(3)对碳青霉烯类抗菌药物耐药的致病菌(如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌、肠球菌属、黄杆菌属等)感染者;(4)出现意识改变、休克或严重低氧血症患者;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准后,选择2015年4月-2016年4月我院收治的急性细菌性感染患者241例作为研究对象。其中,男性98例,女性143例;年龄18~73岁,平均年龄为(47.38±12.21)岁;涉及呼吸系统感染137例、泌尿系统感染104例。按照随机数字表法分为对照组(119例)和观察组(122例),两组患者的性别、年龄、病程、疾病类型和病情等一般资料比

较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$),岁	病程($\bar{x}\pm s$),d	疾病类型,例		病情,例		
		男	女			呼吸系 统感染	泌尿系 统感染	轻	中	重
对照组	119	46	73	49.06±11.28	7.12±2.83	66	53	8	76	35
观察组	122	52	70	46.38±14.21	6.62±2.06	71	51	7	82	33

1.3 治疗方法

对照组患者给予注射用美罗培南(海口市制药厂有限公司,批准文号:国药准字H20093397,规格:0.5 g)0.5 g加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,滴注时间控制在30~60 min, tid。观察组患者给予注射用比阿培南(正大天晴药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字H20080743,规格:0.3 g)0.3 g加入100 mL 0.9%氯化钠注射液中静脉滴注,滴注时间控制在30~60 min, bid。两组患者疗程均为7~14 d(呼吸系统感染疗程约为7 d,泌尿系统感染疗程约为14 d)。

1.4 观察指标及疗效评定

1.4.1 临床疗效 根据患者的临床症状、体征以及实验室、病原学检查结果进行综合疗效评定,参照《抗菌药物临床试验技术指导原则》中相关评价标准^[5],分为痊愈、显效、进步和无效4个等级。痊愈:患者临床症状、体征、实验室检查及病原学检查结果均恢复正常;显效:患者临床症状、体征、实验室检查及病原学检查结果中仍有1项未恢复正常;进步:患者用药治疗后病情有所好转,但是表现并不明显;无效:患者用药治疗72 h后,临床症状无缓解或加重。总有效=痊愈+显效。

1.4.2 细菌学疗效 采用常规方式对每份标本进行病原菌分离、培养及鉴定,使用VITEK全自动微生物分析检测仪(法国生物梅里埃公司)进行操作。细菌学疗效

评定按照清除、假定清除、未清除、假定未清除和部分清除5个等级进行^[9]。清除:治疗后来自原感染部位的标本未培养出原感染的致病菌;假定清除:对于临床疗效为痊愈的患者,某些症状、体征的消失使得可培养的标本无法获取,或者获取标本的方法对于痊愈的患者而言侵袭性过强,则认定为假定清除;未清除:治疗后来自原感染部位的标本中仍然培养出原感染的致病菌;假定未清除:对于临床疗效为无效的患者,在其标本培养未做或不可能做的情况下,可假定致病菌未清除;部分清除:治疗后在原感染部位分离的致病菌中有1种被清除。细菌培养阳性率=细菌培养阳性患者例数/总例数×100%;细菌清除率=(清除株数+假定清除株数)/总株数×100%。

1.4.3 实验室检查 所有患者均于治疗前后进行血/尿常规、肝/肾功能和心电图检查;伴下呼吸道感染患者行胸部X线检查。采用双抗体夹心法和RT-6500型酶标仪(深圳雷杜生命科学股份有限公司)检测两组患者治疗前后血清IL-6和hs-CRP水平,试剂盒均购于美国R&D生物工程有限公司,操作均严格按照试剂盒使用说明书进行。

1.4.4 安全性评价 观察两组患者治疗期间药品不良反应的发生情况,按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关5个等级进行评定^[9],其中肯定有关、很可能有关、可能有关计为药品不良反应。不良反应按轻、中、重度分级,其中轻度指轻微不良反应(如头晕、胸闷等),很快能自行好转;中度指对患者有短暂损伤,但无需住院,经干预后可缓解;重度指对患者造成短暂或永久性损伤,需住院治疗^[9]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料和等级资料均以例数和率表示,前者采用 χ^2 检验,后者采用Mann-Whitney U 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

对照组患者的总有效率为88.24%,观察组患者的总有效率为93.44%,两组比较差异无统计学意义($U = 1.969, P > 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	痊愈	显效	进步	无效	总有效
对照组	119	51(42.86)	54(45.38)	8(6.72)	6(5.04)	105(88.24)
观察组	122	68(55.74)	46(37.70)	6(4.92)	2(1.64)	114(93.44)

2.2 两组患者细菌学疗效比较

241例入组患者中,细菌培养阳性者135例,共分离出细菌142株。对照组119例患者中,细菌培养阳性者67例,共分离出细菌70株,细菌培养阳性率为56.30%;

观察组122例患者中,细菌培养阳性者68例,共分离出细菌72株,细菌培养阳性率为55.74%。两组患者细菌培养阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.008, P > 0.05$)。

两组患者完成治疗后,对照组分离出的70株细菌中清除了57株,假定清除了4株,细菌清除率为87.14%;观察组分离出的72株细菌中清除了64株,假定清除了3株,细菌清除率为93.06%。两组患者细菌清除率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.396, P > 0.05$)。

2.3 两组患者血清IL-6和hs-CRP水平比较

治疗前,两组患者血清IL-6和hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清IL-6和hs-CRP水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血清IL-6和hs-CRP水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of serum levels of IL-6 and hs-CRP between 2 groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6, pg/L		hs-CRP, mg/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	119	68.32 ± 11.21	49.56 ± 9.73	12.97 ± 5.42	6.75 ± 2.54*
观察组	122	66.38 ± 11.20	47.51 ± 8.96	13.10 ± 4.58	6.33 ± 1.21*

注:与治疗前比较,* t 分别为13.787、14.532、11.334、15.785, $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * t were 13.787, 14.532, 11.334, 15.785, $P < 0.05$

2.4 不良反应

对照组共有16例患者发生药品不良反应24例次,分别为肝功能异常改变(轻、中度)13例次、血常规异常改变(轻、中度)4例次、皮疹3例次、头晕3例次、胃肠道反应1例次,不良反应发生率为13.45%(16/119);停用药物后均自行恢复,对研究无影响。观察组共有13例患者发生药品不良反应20例次,分别为肝功能异常改变(轻、中度)9例次、血常规异常改变(轻、中度)4例次、头晕3例次、头痛3例次、耳鸣1例次,不良反应发生率为10.66%(13/122);停用药物后自行恢复,对研究无影响。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.443, P > 0.05$)。

3 讨论

比阿培南作为一种注射用 β -甲基碳青霉烯类抗菌药物,其抗菌作用机制为抑制细菌细胞壁的合成,具有抗菌谱广、对人肾脱氢肽酶1(DHP-1)稳定、无需与DHP-1抑制剂联合使用、对 β -内酰胺酶稳定、毒性低、药动学性质良好等优点,逐渐成为临床治疗重症感染的一线药物^[6]。体外研究显示,比阿培南抑制耐药铜绿假单胞菌的活性比美罗培南强4~8倍,抑制厌氧菌和铜绿假单胞菌的活性比亚胺培南强2~4倍,对厌氧菌和不动杆

菌的活性较头孢他啶更优^[7-8]。比阿培南的临床应用较为广泛,主要用于泌尿系统感染、呼吸系统感染和血液系统疾病粒细胞缺乏伴发热的治疗,同时也用于急性继发性化脓性腹膜炎的治疗。

本研究以美罗培南作为对照药,是因为美罗培南是第二代碳青霉烯类抗菌药物,临床应用广泛,而比阿培南是第三代碳青霉烯类抗菌药物,临床应用也逐渐增多。本研究考察了美罗培南与比阿培南治疗急性细菌性感染的临床效果,结果显示,两者治疗急性细菌性感染的临床疗效和细菌学疗效相当,这与文献[9]结果一致。马晓华等^[10]对比阿培南治疗呼吸系统和泌尿系统细菌性感染的疗效进行了系统性评价,结果显示,比阿培南治疗各种敏感菌引起的呼吸系统和泌尿系统感染的有效性,与美罗培南和亚胺培南西司他丁相当。

IL-6主要由T细胞、B细胞及巨噬细胞等分泌,能够调节多种细胞的生长、分化,并具有急性期反应、免疫应答调节和造血等多种功能;同时,IL-6可在细菌侵入机体后数小时内达到高峰,因而在机体的抗感染免疫反应中起着非常重要的作用^[11-12]。C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)是机体在受到组织损伤以及微生物入侵时由肝细胞所合成的一种急性时相反应蛋白,在机体发生炎症反应时,其水平迅速升高,并参与到机体炎症反应和组织损伤修复过程中^[13-15]。hs-CRP是一种敏感性更高的CRP,在炎症开始48 h即可达到峰值^[6]。本研究结果表明,两组患者治疗后的血清IL-6和hs-CRP水平均较治疗前显著降低,组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明两种药物均能够有效减轻急性细菌性感染患者的机体炎症反应,且疗效相当。

Okimoto N等^[17]、栗兰等^[18]的研究发现,比阿培南的药品不良反应发生率在10%左右,且不良反应均较为轻微,其安全性与美罗培南差异不大。本研究结果与其一致。

综上所述,比阿培南治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌性感染的临床疗效和细菌学疗效均较好,能够明显降低机体炎症因子水平,且安全性较高。其有效性与安全性与美罗培南相当,应根据患者具体情况选择用药。但本研究尚存在样本量较小、观察指标较少等不足,所得结论尚待大样本、多中心试验进一步验证。

参考文献

[1] 朱燕,吕媛,魏敏吉,等.注射用比阿培南健康人体连续给药药动学研究[J].中国抗生素杂志,2016,41(2):149-152.

[2] 牛卉,梁蓓蓓,张雪,等.多黏菌素E联合比阿培南对耐碳青霉烯铜绿假单胞菌的体外抗菌活性研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(24):2437-2439.

[3] Pei G, Yin W, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Chemother*, 2016, 28(1): 28-36.

[4] Karino F, Deguchi N, Kanda H, et al. Evaluation of the

efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics[J]. *J Infect Chemother*, 2013,19(1):98-102.

[5] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组.抗菌药物临床试验技术指导原则[J].中国临床药理学杂志,2014,30(9):844-856.

[6] 晏丽,娄世锋.比阿培南治疗中性粒细胞减少伴发热的64例恶性血液病患者的疗效观察[J].重庆医学,2013,42(7):739-740,743.

[7] 唐莲,庄智伟,赵富丽,等.比阿培南与美罗培南对丙戊酸血药浓度影响的比较研究[J].药物不良反应杂志,2015,17(2):126-129.

[8] Namkoong H, Kameyama Y, Yasuda H, et al. The efficacy, safety, and pharmacokinetics of biapenem administered thrice daily for the treatment of pneumonia in the elderly[J]. *J Infect Chemother*, 2014, 20(6):356-360.

[9] 王红芳,许力军,牛晓莉,等.比阿培南等抗生素诱导鲍曼不动杆菌释放内毒素的实验研究[J].天津医药,2013,41(10):957-961.

[10] 马晓华,杜书章,张晓坚,等.比阿培南治疗呼吸系统和泌尿系统细菌性感染疗效和安全性的Meta分析[J].医药导报,2014,33(9):1232-1236,1237.

[11] 柏蓉,袁红宇,张晓兰,等.比阿培南的药物利用评价分析及干预措施[J].药学与临床研究,2015,23(4):410-412.

[12] Dong J, Chen YC, Xiong W, et al. Efficacy and safety of biapenem against lower respiratory tract infections in elderly Chinese patients and optimal dosing regimen based on pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis[J]. *J Chemother*, 2016, 28(5): 403-440.

[13] Yamada K, Yanagihara K, Kaku N, et al. In vivo efficacy of biapenem with ME1071, a novel metallo- β -lactamase (MBL) inhibitor, in a murine model mimicking ventilator-associated pneumonia caused by MBL-producing *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 42(3):238-243.

[14] 杨军辉,李佳,李宁,等.多黏菌素E、替加环素及比阿培南联合舒巴坦对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎治疗的对比研究[J].陕西医学杂志,2016,45(6):756-757.

[15] 李明艳,吴洪文.比阿培南研究进展[J].医药导报,2014,33(3):352-354.

[16] 陈春晓.比阿培南治疗基础疾病患者中重度细菌感染的疗效分析[J/CD].中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(1):54-57.

[17] Okimoto N, Kawai Y, Katoh T, et al. Clinical effect of biapenem on nursing and healthcare-associated pneumonia (NHCA)[J]. *J Infect Chemother*, 2015, 21(8):592-595.

[18] 栗兰,李明艳,赖军华,等.延长输注比阿培南治疗重症肺炎的疗效与药物经济学分析[J].中国药物警戒,2016,13(1):50-51,56.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-03-14)

(编辑:胡晓霖)