

热毒宁注射液联合美罗培南和多黏菌素 B 治疗 MDR-GNB 肺部感染的临床疗效和经济学分析[△]

高森^{1*}, 田晶晶¹, 宁艳硕², 刘文静², 亢宏山^{1#} (1. 衡水市人民医院重症医学科, 河北衡水 053000; 2. 衡水市人民医院呼吸与危重医学科, 河北衡水 053000)

中图分类号 R932;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)11-1309-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.007



摘要 目的:探讨热毒宁注射液联合美罗培南和多黏菌素 B 治疗多重耐药革兰阴性菌(MDR-GNB)肺部感染的有效性、安全性和经济性。方法:选取 2020 年 10 月至 2023 年 1 月该院收治的 MDR-GNB 肺部感染患者 130 例,按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 65 例。对照组患者予以多黏菌素 B 联合美罗培南治疗,观察组患者在对照组的基础上加用热毒宁注射液,疗程均为 7~14 d。观察两组患者的临床疗效、细菌清除率、临床感染体征改善时间、治疗前后炎症因子变化和不良反应发生情况;并应用成本-效果分析进行经济学评价。结果:观察组患者的临床总有效率、细菌清除率为 87.69%(57/65)、92.31%(60/65),显著高于对照组的 72.31%(47/65)、75.38%(49/65),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者退热时间、咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间、影像学检查改善时间以及治疗时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者白细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原和血清样淀粉蛋白 A 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组、对照组患者不良反应发生率分别为 10.77%(7/65)、7.69%(5/65),差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组和对照组临床总有效率的成本-效果比(C/E)分别为 352.56 和 577.88,细菌清除率的 C/E 分别为 334.91 和 554.34;相对于观察组,对照组临床总有效率、细菌清除率的增量成本-效果比分别为 -706.80、-642.09。结论:热毒宁注射液能显著提高多黏菌素 B 联合美罗培南治疗 MDR-GNB 肺部感染患者的临床疗效,未显著增加不良反应,且具有显著经济学优势。

关键词 热毒宁注射液;多黏菌素 B;美罗培南;多重耐药革兰阴性菌;肺部感染

Clinical Efficacy and Economic Analysis of Reduning Injection Combined with Meropenem and Polymyxin B in the Treatment of Pulmonary Infection of MDR-GNB[△]

GAO Sen¹, TIAN Jingjing¹, NING Yanshuo², LIU Wenjing², KANG Hongshan¹ (1. Intensive Care Unit, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. Dept. of Respiratory and Critical Care Medicine, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the efficacy, safety and economical efficiency of Reduning injection combined with meropenem and polymyxin B in the treatment of pulmonary infection of multi-drug resistant gram-negative bacteria (MDR-GNB). **METHODS:** A total of 130 patients with pulmonary infection of MDR-GNB admitted into the hospital from Oct. 2020 to Jan. 2023 were selected to be divided into the control group and observation group via random number table method, with 65 cases in each group. The control group was given polymyxin B combined with meropenem, while the observation group was given Reduning injection based on the control group, the course of treatment was 7-14 days. The clinical efficacy, bacterial clearance rate, improvement time of clinical signs of infection, changes of inflammatory factors before and after treatment, and incidences of adverse drug reactions of two groups were observed; conomic evaluation was conducted by using cost-effectiveness analysis. **RESULTS:** The clinical total effective rate and bacterial clearance rate of the observation group were respectively 87.69% (57/65) and 92.31% (60/65), significant higher than those of the control group [72.31% (47/65) and 75.38% (49/65)], with statistically significant differences ($P < 0.05$). The remission time of fever, disappearance time of cough and expectoration, disappearance time of lung rales, improvement time of imageological examination and duration of

[△] 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(No. 20220458)

* 主管护师。研究方向:重症感染防治。E-mail: yangsipu0824@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:重症感染治疗。E-mail: kanghongshan@163.com

treatment of the observation group were significantly shorter than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, the white blood cell count, C-reactive protein, procalcitonin and serum amyloid protein A levels of the observation group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidences of adverse drug reactions of the observation group and the control group were respectively 10.77% (7/65) and 7.69% (5/65), the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The cost-effectiveness (C/E) of clinical effective rates of the observation group and the control group were respectively 352.56 and 577.88, the C/E of bacterial clearance rates were respectively 334.91 and 554.34; relative to the observation group, the incremental cost-effectiveness ratio of clinical effective rate and bacterial clearance rate in the control group were respectively -706.80 and -642.09. CONCLUSIONS: Reduning injection can effectively improve the clinical efficacy of polymyxin B combined with meropenem in the treatment of pulmonary infection of MDR-GNB, without increasing adverse drug reactions, with significant economical efficiency advantages. **KEYWORDS** Reduning injection; Polymyxin B; Meropenem; Multi-drug resistant gram-negative bacteria; Pulmonary infection

多重耐药革兰阴性菌(MDR-GNB)是院内重症肺部感染的常见病原菌,其中以肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌等常见。相比于敏感菌感染,MDR-GNB感染加重患者病情严重程度,使治疗难度增加,疗程延长,增加医疗成本,甚至导致患者死亡^[1]。如何提高MDE-GNB感染的治疗效果,减轻患者痛苦,减少死亡和经济负担是目前细菌感染领域极为棘手的难题。近年来,随着我国中药现代化步伐的加快,越来越多的临床研究结果发现,清热解毒类中药制剂与抗菌药物合用具有协同抗菌活性,对多重耐药菌感染具有辅助治疗作用^[2]。热毒宁注射液是目前临床应用广泛的清热解毒类中药制剂,热毒宁注射液不仅能有效抑制病原菌体内繁殖,也能抑制病原菌对感染部位靶细胞的侵害^[3]。林昱等^[4]研究发现,热毒宁注射液能显著提高头孢哌酮舒巴坦和替加环素治疗肺部感染多重耐药鲍曼不动杆菌的临床疗效和细菌清除率。目前,尚未检索到热毒宁注射液治疗肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌和铜绿假单胞菌等MDR-GNB感染有效性和安全性的文献报道。目前,多黏菌素联合碳青霉烯类药物是临床治疗MDR-GNB感染的主要方案之一^[1,5]。本研究通过比较热毒宁注射液联合多黏菌素B和美罗培南与多黏菌素B联合美罗培南的有效性、安全性和经济性,为临床抗感染治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2020年10月至2023年1月我院重症医学科和呼吸与危重症医学科收治的MDR-GNB肺部感染患者130例。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,性别不限;符合肺部感染诊断标准^[6];经合格呼吸道分泌物细菌培养为革兰阴性菌,药物敏感试验结果符合多重耐药菌诊断标准^[1];患者及家属签署知情同意书。排除标准:革兰阳性菌、真菌等混合感染者;合并其他部位感染者;妊娠期及哺乳期者;肝肾功能不全者;有热毒宁注射液、美罗培南及多黏菌素用药禁忌证者。本研究经我院医学伦理委员会批准同意(编号:HSSRMYY-2020-063)。按随机数字表法将患者分为对照组和观察组,每组65例。所有患者均完成临床治疗,无中途退出或转院者。两组患者年龄、性别、体重、校正体重、急性生理学和慢性健康状况评价II(APACHE II)

评分、感染病原菌及合并症等资料具有可比性,见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between

		two groups			
项目	观察组(n=65)	对照组(n=65)	χ^2	P	
性别(男性/女性)/例	32/33	30/35	0.118	0.273	
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	55.13 \pm 9.76	56.84 \pm 9.47	1.005	0.316	
体重($\bar{x} \pm s$,kg)	72.33 \pm 21.24	71.09 \pm 22.53	0.320	0.749	
校正体重($\bar{x} \pm s$,kg)	60.51 \pm 12.16	58.72 \pm 11.57	0.853	0.395	
APACHE-II评分($\bar{x} \pm s$,分)	15.47 \pm 2.43	16.12 \pm 2.25	1.571	0.119	
病原菌/例					
肺炎克雷伯菌	25	28	0.301	0.584	
铜绿假单胞菌	15	13			
大肠埃希菌	13	12			
鲍曼不动杆菌	8	7			
其他	4	5			
合并症/例					
COPD	21	24	0.312	0.559	
糖尿病	16	14	0.167	0.680	
休克	7	6	0.089	0.764	
高血压	13	14	0.045	0.823	
呼吸衰竭	14	12	0.189	0.663	

1.2 方法

所有患者均采用止咳平喘、化痰、辅助通气、营养支持和维持电解质平衡等常规治疗。对照组患者予以注射用美罗培南(规格:0.5g)1g,溶于0.9%氯化钠注射液100mL中,每8h静脉滴注1次;注射用硫酸多黏菌素B(规格:50万U)按照患者实时体重[首剂符合剂量2.5万U/kg,维持剂量为1.5万U/(kg·d)]溶于0.9%氯化钠注射液100mL中,分2次静脉滴注,每次输注时间不小于1h。对于体重超重的患者,按照校正体重计算给药剂量,校正体重=理想体重+(实际体重-理想体重) \times 校正系数(校正系数为0.4)。成人理想体重=身高(cm)-105,实际体重>标准体重的10%即为超重^[7-8]。观察组患者在对照组的基础上予以热毒宁注射液(规格:10mL)20mL,溶于0.9%氯化钠注射液250mL中,1日1次,静脉滴注,输注前后用0.9%氯化钠注射液50mL冲洗。两组患者的疗程均为7~14d。

1.3 观察指标

(1)细菌清除率:根据治疗后细菌培养结果,按清除、未清

除和替换进行评定。清除指连续 2 次细菌培养,目标细菌均转阴;未清除指目标细菌培养仍呈阳性;替换指未培养出目标细菌,但仍培养出新的细菌。细菌清除率=清除细菌株数/分离总细菌株数×100%。(2)临床感染症状改善状况:记录两组患者退热时间、咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间、影像学检查改善时间和治疗时间。(3)炎症因子:于治疗前后采集患者空腹静脉血,检测白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)和血清样淀粉蛋白 A(SAA)水平。

1.4 疗效评定标准

依据我国抗菌药物疗效评定的标准^[9],将临床疗效分为痊愈、显效、进步和无效 4 级。痊愈:感染症状、体征完全消失,炎症指标及影像学检查均恢复正常;显效:感染症状、体征明显缓解,炎症指标基本正常,影像学检查明显改善;进步:感染症状、体征有所好转,炎症指标和影像学检查有所改善;无效:感染症状、体征无变化或加重。总有效率=(痊愈病例数+显效病例数)/总病例数×100%。

1.5 经济学评价

1.5.1 治疗成本的确定:本研究的治疗成本仅纳入直接医疗成本,包括药品成本和相关医疗成本。药品成本包括热毒宁注射液、美罗培南、硫酸多黏菌素 B 和溶剂的费用。相关医疗成本包括细菌培养、实验室检查、影像学检查、医疗耗材和处理不良反应的费用。

1.5.2 经济学评价方法:以临床总有效率和细菌清除率为疗效指标,分别进行经济学评价。若疗效存在显著性差异,则采用成本-效果分析进行评价;若疗效间无显著性差异时,采用最小成本法进行评价。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理,服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者的临床总有效率为 87.69%(57/65),明显高于对照组的 72.31%(47/65),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.818, P = 0.028$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]

组别	痊愈	显效	进步	无效	总有效
观察组(<i>n</i> =65)	27 (41.54)	30 (46.15)	6 (9.23)	2 (3.08)	57 (87.69)
对照组(<i>n</i> =65)	15 (23.08)	32 (49.23)	11 (16.92)	7 (10.77)	47 (72.31)

2.2 细菌清除率

对照组和观察组患者的细菌清除率分别为 75.38%(49/65)和 92.31%(60/65),差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组和观察组患者的替换率分别为 7.69%和 1.54%,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

2.3 临床感染体征改善情况

观察组患者退热时间、咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间、影像学检查改善时间以及治疗时间均显著短于对照组,

表 3 两组患者细菌清除率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of bacterial clearance rates between two groups [cases (%)]

组别	分离总细菌株数/株	清除	未清除	替换
观察组(<i>n</i> =65)	65	60 (92.31)	4 (6.15)	1 (1.54)
对照组(<i>n</i> =65)	65	49 (75.38)	11 (16.92)	5 (7.69)
χ^2		6.872	1.115	1.557
<i>P</i>		0.009	0.291	0.212

差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者临床感染体征改善时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

Tab 4 Comparison of improvement time of clinical signs of infection between two groups ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	退热时间	咳嗽咳痰消失时间	肺部啰音消失时间	影像学检查改善时间	治疗时间
观察组(<i>n</i> =65)	2.26±1.12	3.75±1.81	6.64±2.86	7.86±2.87	9.35±3.17
对照组(<i>n</i> =65)	4.67±1.63	5.52±2.72	8.39±3.84	9.21±4.02	12.12±5.69
<i>t</i>	9.748	4.334	2.961	2.186	3.402
<i>P</i>	< 0.001	< 0.001	0.004	0.031	< 0.001

2.4 炎症指标

治疗前,两组患者的 WBC、CRP、PCT 和 SAA 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的 WBC、CRP、PCT 和 SAA 水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

表 5 两组患者治疗前后炎症指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of inflammatory indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	WBC/ ($\times 10^9/L$)	CRP/ (mg/L)	PCT/ (ng/mL)	SSA/ (mg/L)
观察组(<i>n</i> =65)	治疗前	18.12±6.23	115.92±52.34	4.68±2.23	217.19±70.53
	治疗后	9.18±3.25	19.45±12.52	1.02±0.47	41.23±19.92
对照组(<i>n</i> =65)	治疗前	17.54±5.56	117.74±47.57	4.92±2.52	221.63±63.24
	治疗后	10.69±4.17	38.29±19.42	1.75±0.68	73.68±26.49
<i>t</i> (治疗前组间比较)		0.536	0.206	0.571	0.375
<i>P</i> (治疗前组间比较)		0.592	0.837	0.569	0.708
<i>t</i> (治疗后组间比较)		2.285	6.522	7.065	7.832
<i>P</i> (治疗后组间比较)		0.024	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.5 用药安全性

对照组患者发生药品不良反应 5 例,发生率为 7.69%,其中急性肾功能损伤 3 例,恶心呕吐和凝血功能异常各 1 例。观察组患者发生药品不良反应 7 例,发生率为 10.77%,其中皮疹过敏反应 3 例,急性肾功能损伤和恶心呕吐各 2 例。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.337, P > 0.05$)。

2.6 药物经济学评价

2.6.1 治疗成本:由于所有药品不良反应症状较轻,经停药后均全部消失,未进行特殊处理,故本研究未纳入处理不良反应的费用。由于研究时间较长,药品价格、辅助检查及医疗耗材的费用等均有所调整,为便于计算,所有费用以 2022 年价格为准(硫酸多黏菌素 B 的价格为 2 394 元/支,美罗培南的价格为 115 元/支)。其中药品费用为每日药品价格与平均治疗时间相乘所得;细菌培养费用、实验室检查费用和影像学检查费用为治疗期间检查次数与单次检查单价相乘所得(细菌培养次数和实验室检查次数按 3 次计入,影像学检查次数按 2 次计入);医用耗材费用以每日平均费用与治疗时间相乘所

得。两组患者治疗成本比较见表 6。

表 6 两组患者治疗成本比较(元)

Tab 6 Comparison of treatment costs between two groups(yuan)

项目	观察组(n=65)	对照组(n=65)
药品费用	29 225.69	39 996.27
细菌培养费用	310	310
实验室检查费用	450	510
影像学检查费用	720	720
医疗耗材费用	210	250
合计	30 915.69	41 786.27

表 7 两组治疗方案成本-效果分析

Tab 7 Cost-effectiveness analysis of the two therapeutic regimens

组别	成本(C)/元	临床总有效率(E1)			细菌清除率(E2)		
		E1/%	C/E1	$\Delta C/\Delta E1$	E2/%	C/E2	$\Delta C/\Delta E2$
观察组(n=65)	30 915.69	87.69	352.56		92.31	334.91	
对照组(n=65)	41 786.27	72.31	577.88	-706.80	75.38	554.34	-642.09

类、青蒿酮等物质可通过直接抑制细菌生长和调控宿主细胞间接发挥抑菌作用;金银花中的有机酸成分对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌等均有抑制作用^[10-11]。文献报道,金银花醇提物对耐头孢菌素类嗜芽芽窄食单胞菌、多重耐药阴沟肠杆菌、耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌、多重耐药大肠埃希菌、多重耐药奇异变形杆菌和多重耐药肺炎克雷伯菌均有一定抑制作用^[12]。体外研究结果显示,热毒宁注射液与头孢他啶和头孢哌酮舒巴坦联合应用后,对耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌抑菌所需浓度明显低于头孢他啶和头孢哌酮舒巴坦单独用药浓度,具有相加抗菌作用^[13]。刘佳等^[14]研究发现,热毒宁注射液可显著降低亚胺培南西司他丁、头孢他啶对耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的抑菌浓度,且抑菌浓度随着热毒宁含量的增加而降低。李小虎等^[15]的研究结果显示,热毒宁注射液能显著提高头孢他啶对胸外科术后肺部感染患者的细菌清除率,缩短肺部感染体征改善时间和住院时间,从而提高临床疗效,改善预后。

本研究结果显示,观察组患者的临床总有效率和细菌清除率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明热毒宁注射液能显著提高多黏菌素 B 和美罗培南对 MDR-GNB 菌株的抗菌活性和清除能力。观察组患者退热时间、咳嗽咳痰消失时间、肺部啰音消失时间、影像学检查改善时间及治疗时间等均显著短于对照组,说明热毒宁注射液能明显缩短患者临床感染症状、体征改善时间。肾毒性和神经毒性是多黏菌素 B 最常见的不良反应,大剂量、长时间使用多黏菌素 B 和碳青霉烯类药物会显著增加肾毒性、二重感染及伪膜性肠炎发生风险^[7]。本研究结果显示,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$),说明热毒宁注射液并没有增加多黏菌素 B 发生肾毒性及中枢神经毒性的风险,提示用药安全性较好。

PCT、CRP 和 SAA 不仅是临床主要感染诊断指标,也是重症感染患者预后的主要评估指标。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》^[16]建议应用 PCT 作为脓毒症患者停用抗菌药物抗感染治疗的重要评价指标,当 PCT 降至约 1 mg/L 或下降>原有峰值的 80%,且临床感染症状明显改善时,可安

2.6.2 成本-效果分析:观察组患者临床总有效率和细菌清除率的成本-效果比(C/E)均小于对照组;以成本较低的观察组为对照,计算增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$),结果显示,对照组患者临床总有效率、细菌清除率的 $\Delta C/\Delta E$ 分别为 -706.80、-642.09,见表 7。

3 讨论

热毒宁注射液是由青蒿、金银花和栀子提取而成的纯中药制剂,具有解热作用和抗炎作用。动物实验研究结果显示,栀子中的熊果酸、栀子苷等能抑制小鼠体内前列腺素 E 和白三烯等物质诱导的炎症反应,从而发挥抗菌作用;青蒿中黄酮

全停用抗菌药物^[17]。研究结果显示,CRP 水平在一定程度上可以反映肺部感染的严重程度和预后情况,CRP 水平越高,感染程度越严重,治疗后 CRP 水平越低,预后越好^[18]。李国楠等^[19]的研究结果显示,血清 SAA 水平与脓毒症患者的生存状况密切相关,能反映脓毒症患者的预后,脓毒症患者的 SAA 水平越高,其生存率越低。近年来诸多研究结果显示,PCT、CRP 和 SAA 互相联合评估重症感染患者感染严重程度和预后情况的准确性明显优于单用 PCT、CRP 和 SAA。张欢欢等^[20]的研究结果显示,PCT 联合 CRP 检测预测老年肺部感染预后中的曲线下面积(AUC)为 0.944,敏感度为 93.80%,特异度为 89.20%。胡小勇等^[21]的研究结果显示,PCT 联合 SAA 预测脓毒血症患者预后的 AUC 为 0.873,敏感度为 69.10%,特异度为 79.40%。本研究结果显示,热毒宁注射液联合多黏菌素 B 和美罗培南能显著降低 MDR-GNB 肺部感染患者 PCT、CRP 和 SAA 水平,说明联合应用热毒宁注射液能显著改善患者预后,从而提高临床疗效。

MDR-GNB 感染者一般住院时间较长,医疗费用较高,患者及家属经济负担较重。本研究结果显示,观察组患者的治疗时间短于对照组,同时观察组治疗成本低、效果高,临床总有效率和细菌清除率的 C/E 小于对照组;相对于观察组,对照组临床总有效率、细菌清除率的 $\Delta C/\Delta E$ 分别为 -706.80 和 -642.09。表明观察组患者临床总有效率和细菌清除率每增加 1 个单位,治疗成本较对照组分别少 706.80 和 642.09 元。提示联合应用热毒宁注射液能缩短治疗时间,降低治疗成本,具有明显的经济学优势。

综上所述,热毒宁注射液联合多黏菌素 B 和美罗培南治疗 MDR-GNB 肺部感染患者,可显著提高临床疗效、细菌清除率,用药安全性好,且具有经济学优势。

参考文献

- [1] 黄勋,邓子德,倪语星,等.多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识[J].中国感染控制杂志,2015,14(1):1-9.
- [2] 程成,张薇,朱波,等.中药抗常见耐药菌的作用及其机制研究进展[J].南京中医药大学学报,2019,35(2):229-233.

(下转第 1316 页)