

美罗培南治疗晚期非小细胞肺癌合并呼吸机相关性肺炎患者的前瞻性研究

李智鹃 熊雪芳 张蕴颖 田昕

[摘要] **目的** 探讨应用美罗培南治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)合并呼吸机相关性肺炎(VAP)患者的临床效果,并观察患者预后。**方法** 晚期NSCLC合并VAP患者88例随机分为对照组和治疗组,各44例。对照组进行常规治疗;治疗组在对照组基础上给予美罗培南进行治疗。治疗一个疗程后进行临床效果评估和细菌学评估,检测血液血氧饱和度(SaO₂)、血氧分压(PaO₂)水平,比较急性生理学和慢性健康评分(APACHE II)、全身性感染相关组织功能衰竭评分(SOFA)、治疗期间感染控制窗出现时间、症状或体征改善时间。**结果** 治疗组患者总有效率和细菌清除率分别为86.37%和29.55%,明显高于对照组72.73%和13.64%,差异具有统计学意义($\chi^2=9.45, U=8.44, P<0.05$)。两组治疗后SaO₂、PaO₂、APACHE II和SOFA评分均高于治疗前,差异具有统计学意义(t 分别=10.56、11.40; 10.14、12.06; 9.26、9.58; 8.39、8.87, $P<0.05$),且治疗组治疗后SaO₂、PaO₂、APACHE II和SOFA评分均高于对照组,差异具有统计学意义(t 分别=8.35、9.11、7.72、7.29, $P<0.05$)。治疗组患者退热时间、感染控制窗出现时间、肺部啰音消失时间、肺部炎症吸收时间均短于对照组,差异具有统计学意义(t 分别=88.44、8.69、9.05、9.13, $P<0.05$)。**结论** 应用美罗培南治疗晚期NSCLC合并VAP患者的具有较好的临床疗效和细菌清除率,能够显著缩短患者好转时间,改善患者预后。

[关键词] 非小细胞肺癌; 呼吸机相关性肺炎; 美罗培南; 前瞻性研究

Prospective study of meropenem in treatment of advanced non-small cell lung cancer combined with ventilator-associated pneumonia LI Zhijuan, XIONG Xuefang, ZHANG Yunying, et al. Emergency Department, The Central Hospital of Lishui City, Lishui 323000, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of meropenem on advanced non-small cell lung cancer combined with ventilator-associated pneumonia application meropenem and observe the prognosis. **Methods** A total of 88 cases of advanced NSCLC combined with VAP were selected and randomly divided into the control group and the treatment group with 44 cases in each. The control group was given conventional treatment, and the treatment group was given meropenem treatment on the basis of the therapy of control group. After one treatment course, the clinical effect and bacteriology were assessed. The monitored blood oxygen saturation(SaO₂), blood oxygen pressure(PaO₂) levels, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and sepsis-related organ failure assessment (SOFA) were detected. Appeared time of infection control window and improvement time of symptoms were recorded. **Results** The total efficiency and bacterial clearance rate of the treatment group were 86.37% and 29.55% respectively, which were higher than the control group (72.73% and 13.64%), the differences were statistically significant($\chi^2=9.45, U=8.44, P<0.05$). After treatment, the SaO₂, PaO₂, APACHE II and SOFA scores of two groups were significantly higher than before treatment ($t=10.56, 11.40, 10.14, 12.06, 9.26, 9.58, 8.39, 8.87, P<0.05$). After treatment, the SaO₂, PaO₂, APACHE II and SOFA scores of the treatment group were significantly higher than the control group ($t=8.35, 9.11, 7.72, 7.29, P<0.05$). The temperature lower time, infection control window appeared time, pulmonary rales disappeared time and lung inflammation absorption time of the treatment group were significantly shorter than the control group ($t=88.44, 8.69, 9.05, 9.13, P<0.05$). **Conclusion** Meropenem has better clinical efficacy and bacterial eradication rates in treatment of NSCLC with VAP,

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2016.03.016

作者单位: 323000 浙江丽水, 丽水市中心医院急诊科

which can significantly shorten the recovery time and improve the prognosis.

[Key words] non-small cell lung cancer; ventilator-associated pneumonia; meropenem; prospective study

呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是指机械通气治疗48 h后及停机拔管后2 d内发生的肺实质性感染。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是临床常见的肺癌之一,晚期患者抢救过程中常需进行机械通气治疗。肺癌患者常因持续化疗,机体抵抗力差,VAP的发生率较高,严重影响患者的生命及预后,在临床上越来越引起重视^[1]。美罗培南是一种人工合成的广谱碳青霉烯类抗生素,对大多数革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌均敏感^[2]。本次研究旨在探讨应用美罗培南治疗晚期NSCLC合并VAP患者的临床效果,并观察患者预后,为临床有效防控VAP提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年10月至2016年2月在丽水市中心医院诊治的晚期NSCLC合并VAP患者88例,VAP诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会制定的医院获得性肺炎诊断和治疗指南^[3]。所有患者均经CT和病理学检查等确诊,TNM分期Ⅲ~Ⅳ期,均进行机械通气,排除免疫缺陷、严重免疫功能低下、其他恶性肿瘤患者及肺栓塞、肺结核等类肺部疾病患者。其中男性47例、女性41例;年龄53~76岁,平均(64.29±7.31)岁;TNM分期Ⅲ期45例、Ⅳ期43例。将所有患者随机分为对照组和治疗组,各44例。对照组男性23例、女性11例;平均(64.32±7.24)岁;Ⅲ、Ⅳ期各22例。治疗组男性24例、女性20例;平均(64.32±7.24)岁;Ⅲ期23例、Ⅳ期21例。两组患者性别、年龄、TNM分期比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组患者监测生命体征,维持水电解

质平衡,给予祛痰、止咳、吸氧等常规治疗,进行常规抗感染治疗,并给予营养支持。治疗组患者在对照组治疗基础上给予美罗培南(由深圳市海滨制药有限公司生产)治疗,将美罗培南0.5~1.0 g溶于100 ml 0.9%氯化钠注射液中,静脉滴注,每天三次。待病情稳定后,换用其他抗生素。两组均治疗一个疗程(5 d)后评估。所有患者应用抗生素前均行痰培养。

1.3 观察指标 治疗一个疗程后进行临床效果评估和细菌学评估。临床疗效评估标准:①痊愈:患者症状、体征、肺部影像学、细菌学检查均恢复正常;②显效:患者症状、体征显著改善,痰培养病菌部分清除,肺部影像学检查显示肺部炎症病灶吸收<50%;③有效:患者症状、体征略好转,痰培养病菌少量清除,肺部炎症病灶吸收<20%;④无效:以上各项指标均无明显好转或加重,甚至死亡。痊愈和显效之和为总有效^[4]。细菌学评估分为清除、部分清除、未清除及替换。检测治疗前1 d及治疗一个疗程后患者血液血氧饱和度(oxygen saturation, SaO₂)、血氧分压(partial pressure of oxygen, PaO₂)水平,对急性生理学及慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation scoring system, APACHE II)和全身性感染相关组织功能衰竭评分(sepsis-related organ failure assessment, SOFA)进行比较。并记录患者治疗期间感染控制窗出现时间、症状或体征改善时间。

1.4 统计学方法 应用SPSS11.0数据统计软件进行分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,等级资料采用秩和检验。设 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床效果评估比较见表1

表1 两组患者临床效果评估比较/例(%)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	44	7(15.91)	31(70.45)	5(11.36)	1(2.27)	38(86.37)*
对照组	44	3(6.82)	29(65.91)	8(18.18)	4(9.09)	32(72.73)

注:*,与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,治疗组患者总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=9.45, P<0.05$)。

2.2 两组患者细菌学评估比较见表2

由表2可见,治疗组患者细菌清除率明显高于对照组,差异具有统计学意义($U=8.44, P<0.05$)。

表2 两组患者细菌学评估比较/例(%)

组别	n	清除	部分清除	未清除	替换
治疗组	44	13(29.55)*	28(63.64)	2(4.55)	1(2.27)
对照组	44	6(13.64)	27(61.36)	7(15.91)	4(9.09)

注: *:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后SaO₂、PaO₂、APACHE II和SOFA评分结果比较见表3

表3 两组患者治疗前后SaO₂、PaO₂、APACHE II和SOFA评分结果比较

组别		SaO ₂ /%	PaO ₂ /mmHg	APACHE II/分	SOFA评分/分
治疗组	治疗前1d	67.22 ± 11.08	60.31 ± 9.64	13.51 ± 1.12	1.66 ± 0.41
	治疗一个疗程后	86.79 ± 9.94**	81.46 ± 9.31**	19.75 ± 1.03**	5.20 ± 0.52**
对照组	治疗前1d	67.39 ± 10.19	60.40 ± 9.52	13.54 ± 1.19	1.69 ± 0.37
	治疗一个疗程后	83.56 ± 10.15#	75.29 ± 9.48#	17.63 ± 1.08#	3.81 ± 0.45#

注: *:与对照组治疗一个疗程后比较, $P < 0.05$; #:与治疗前1d比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见,两组治疗一个疗程后SaO₂、PaO₂、APACHE II和SOFA评分均较治疗前明显升高,差异均有统计学意义(t 分别=10.56、11.40;10.14、12.06;9.26、9.58;8.39、8.87, P 均 < 0.05),治疗组治疗一个疗程后SaO₂、PaO₂、APACHE II和SOFA评分亦均明显高于对照组治疗一个疗程后,差异均有统计学意义(t 分别=8.35、9.11、7.72、7.29, P 均 < 0.05)。

2.4 两组患者症状与体征消失时间结果比较见表4

表4 两组患者症状与体征消失时间结果比较/d

组别	退热时间	感染控制窗出现时间	肺部啰音消失时间	肺部炎症吸收时间
治疗组	3.30 ± 0.71*	5.60 ± 0.32*	6.26 ± 1.12*	7.03 ± 1.26*
对照组	4.76 ± 0.63	7.58 ± 0.59	8.84 ± 1.09	9.16 ± 1.13

注: *:与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表4可见,治疗组患者退热时间、感染控制窗出现时间、肺部啰音消失时间、肺部炎症吸收时间均低于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=88.44、8.69、9.05、9.13, P 均 < 0.05)。

3 讨论

NSCLC约占肺癌总数的75%~80%,晚期NSCLC患者多存在远处转移,患者呼吸困难,自主呼吸困难,常需借助无创机械通气维持生命。机械通气在是一种侵袭性操作,且患者病情较为复杂,机体免疫功能低下,采取机械通气治疗后,存在易感染现象。VAP是施行机械通气治疗时常见的并发症,严重危害患者的健康,甚至危及患者生命。VAP治疗过程中常反复使用多种广谱抗菌药物,病原菌以多

重耐药菌为主,治疗难度大,合理使用抗生素是及时控制感染的关键^[5]。

本次研究结果显示,美罗培南治疗组患者总有效率明显高于对照组($P < 0.05$),说明应用美罗培南治疗晚期NSCLC合并VAP患者的具有较好的临床疗效。晚期NSCLC出现VAP,还将累及其他系统,患者的死亡风险加大。早期给予患者广谱抗生素治疗,控制感染,延缓病情进展。美罗培南属于碳青霉烯类广谱抗生素,广泛运用于重度呼吸道感染、严重肺炎等多种感染^[6]。美罗培南对革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌均高度敏感,可有效提高患者临床疗效。本次研究结果还显示,美罗培南治疗组患者的细菌清除率亦明显高于对照组($P < 0.05$)。美罗培南为人工合成的第二代广谱碳青霉烯类抗菌药物,易穿透大多数革兰阳性和阴性细菌的细胞壁。其作用机制与青霉素相似,亲和性明显高于常规抗生素,与细菌的青霉素结合蛋白结合,阻碍细菌细胞壁中肽聚糖合成,抑制细菌细胞壁的合成产生抗菌作用,并导致其死亡。与其他碳青霉烯类抗生素相比,美罗培南在C位存在1个甲基,增强了肾脱氢酶稳定性,应用时无需配用酶抑制剂,可单独使用。还对超广谱 β -内酰胺酶、AmpC酶等大多数 β -内酰胺酶具有高度稳定性^[7-9]。

临床上对NSCLC合并VAP的治疗以消除病原菌、纠正组织缺氧、阻止炎症级联反应等为目标。VAP出现后,多种广谱抗菌药物常反复使用,患者多为耐药菌感染,在VAP感染治疗中,抗菌要求更高。本次研究结果显示,治疗一个疗程后,美罗培南治

疗组SaO₂、PaO₂、APACHE II和SOFA评分均高于对照组(P 均 <0.05),且感染控制窗出现时间及症状、体征消失时间亦均低于对照组(P 均 <0.05),说明应用美罗培南有利于NSCLC合并VAP的控制,减轻炎症,有效缩短患者好转时间,避免机体多器官受损或衰竭,显著改善患者肺功能。美罗培南对各种革兰阳性和阴性细菌产生的 β -内酰胺酶,如青霉素酶和头孢菌素酶等水解作用具有高度稳定性,不易被 β -内酰胺酶分解。还可以抑制细菌耐药性的产生,且本身还有酶抑制作用。美罗培南在C位存在二甲氨基甲酚基吡咯烷硫键,增强抗革兰氏阴性菌的活性;还可通过D通道以外途径进入菌体内部,对部分D通道缺失菌株也有较好的作用^[10,11]。

综上所述,应用美罗培南治疗晚期NSCLC合并VAP患者的具有较好的临床疗效和细菌清除率,能够显著缩短患者好转时间,有利于NSCLC合并VAP的控制及患者预后的改善。

参考文献

- 1 陆珊珊,陈晨,孙路,等.老年非小细胞肺癌患者化疗后感染病原菌耐药性与易感因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(23):5329-5331.
- 2 陈晓东,杨泽辉,段琼玉.培美曲塞联合序贯与同步放疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效的对比研究[J].现代肿瘤医学,2015,23(18):2606-2609.
- 3 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2013版)[S].中国乡村医生杂志,2013,20(2):11-16.
- 4 李文军,黄玉蓉,张海涛.美罗培南治疗老年重症院内获得性肺炎的疗效分析[J].临床肺科杂志,2014,19(8):1398-1400.
- 5 周菽燕,王思良,陈卢臻,等.ICU呼吸机相关性肺炎病原菌分布及耐药性分析[J].中国微生态学杂志,2015,27(4):464-466.
- 6 Luyt CE, Aubry A, Lu Q, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(3): 1372-1380.
- 7 王芳,黄跃清,冯宝华,等.美罗培南持续输注治疗呼吸机相关性肺炎的临床疗效观察[J].现代诊断与治疗,2014,25(15):3437-3438.
- 8 杨新良,刘玮,王雪松,等.美罗培南联合头孢哌酮/舒巴坦与米诺环素联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌性呼吸机相关性肺炎的临床观察[J].海军医学杂志,2015,36(2):122-125.
- 9 Fujita M, Matsumoto T, Inoue Y, et al. The efficacy and safety of cefepime or meropenem in the treatment of febrile neutropenia in patients with lung cancer. A randomized phase II study[J]. J Infect Chemother, 2016, 22(4): 235-239.
- 10 吴晨光,李芹格,孙福祿.美罗培南治疗呼吸道细菌感染的临床疗效[J].中华医院感染学杂志,2015,25(11):2471-2473.
- 11 黄飞波,徐俊龙,王婵媛,等.美罗培南对晚期非小细胞肺癌合并呼吸机相关性肺炎的疗效评价[J].中国生化药物杂志,2016,36(2):62-64.

(收稿日期 2016-03-24)

(本文编辑 蔡华波)

·消息·

《全科医学临床与教育》在线投稿系统开通通知

本刊从2015年11月份起正式开通在线投稿系统,投稿网址为:www.zhqkyx.cn,点击主页左上方的“《全科医学临床与教育》杂志投稿系统登录”进行注册,并按照提示完成投稿过程,此后作者将可以在线查询文章的编辑审稿结果。该系统能实现网络投稿、查询、审稿、编辑等功能。热忱欢迎广大读者、作者和审稿专家使用。

2015年11月之前通过邮箱投稿和纸质投稿的稿件审理状态仍请拨打0571-86006390进行查询。

如果您在使用过程中遇到任何问题,请与编辑部联系:0571-86006390,Email:zjquankeyixue@163.com。感谢您的合作与支持!

《全科医学临床与教育》杂志社