

利奈唑胺与美罗培南联合治疗老年重症肺部感染的可行性及用药安全性

朱妍，费凡*
(南京医科大学附属常州二院呼吸与危重症科，江苏 常州 213100)

【摘要】目的 探讨利奈唑胺与美罗培南联合治疗老年重症肺部感染对患者临床症状、炎症指标水平的影响及安全性，为该疾病的治疗提供依据。**方法** 以随机数字表法将 2021 年 10 月至 2023 年 10 月南京医科大学附属常州二院收治的 81 例老年重症肺部感染患者分为对照组 (40 例，营养支持、吸氧、镇痛及控制饮食等常规治疗 + 美罗培南) 和研究组 (41 例，常规治疗 + 美罗培南 + 利奈唑胺)，两组患者均治疗 14 d。比较两组患者临床疗效，临床症状改善时间、治疗 14 d 后白细胞计数及痰菌转阴时间，治疗前后肺泡灌洗液微小核糖核酸 -127-5p (miR-127-5p)、微小核糖核酸 -3686 (miR-3686) 相对表达量及血清和肽素 (CPP) 水平，以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与对照组总有效率比，研究组总有效率较高 ($P<0.05$)，但两组间临床疗效整体进行秩和检验比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；研究组患者退热、咳嗽消失、肺部啰音消失及痰菌转阴时间均短于对照组，治疗 14 d 后白细胞计数低于对照组；与治疗前比，治疗后两组患者肺泡灌洗液 miR-3686 相对表达量及血清 CPP 水平均降低，且研究组均低于对照组；肺泡灌洗液 miR-127-5p 相对表达量升高，且研究组高于对照组 (均 $P<0.05$)；两组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 老年重症肺部感染患者接受利奈唑胺联合美罗培南的治疗方案对于临床疗效有进一步的提升作用，相较于美罗培南单药治疗，联合用药方案能更迅速改善患者临床症状，减轻炎症反应，调节肺泡灌洗液 miR-3686、miR-127-5p 表达量及血清 CPP 水平，且安全性良好。

【关键词】 重症肺部感染；老年；美罗培南；利奈唑胺；炎症反应；安全性

【中图分类号】 R563

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2024.07.0062.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.020

肺部感染是指肺实质因感染出现炎症，通常由病毒或细菌感染而引发的，具有一定的季节性，好发于冬、春两季，临床主要表现为咳嗽、发热恶寒、呼吸困难等症状，且更易发于婴幼儿、老年人等免疫功能低下人群，而一旦发展至重症则会威胁患者生命安全。美罗培南属半合成碳青霉烯类抗生素，是临床多种不同感染的常用药物，其主要通过抑制细菌细胞壁的合成以达到抗菌目的。但其一方面对于由高度耐药的克雷伯氏菌、嗜麦芽

窄食单胞菌等部分致病菌所导致的感染无抵抗作用；另一方面，其极易与其他碳青霉烯类药物出现交叉耐药，影响其疗效^[1]。利奈唑胺为合成的恶唑烷酮类抗菌药，其主要通过与细菌 RNA 结合以阻止蛋白质合成，其作用部位与方式较为独特，因此不易与其他抑制蛋白合成的抗菌药发生交叉耐药^[2-3]。本研究选取 81 例老年重症肺部感染患者开展研究，旨在探讨利奈唑胺与美罗培南联合治疗的效果，现报道如下。

作者简介：朱妍，硕士研究生，住院医师，研究方向：呼吸系统感染、肿瘤。

通信作者：费凡，硕士研究生，主治医师，研究方向：呼吸系统感染、肿瘤。E-mail: 1812995235@qq.com

- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎盘早剥的临床诊断与处理规范 (第 1 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(12): 957-958.
- [5] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 产后出血预防与处理指南 (2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(9): 641-646.
- [6] 孔祥华, 杨水艳, 王仁存. 垂体后叶素联合卡前列素氨丁三醇和缩宫素治疗胎盘早剥产后大出血的临床研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(6): 1117-1120.
- [7] 牛昱欣, 王艳华, 张燕怡, 等. 卡前列素氨丁三醇联合球囊压迫对前置胎盘剖宫产产后出血患者凝血功能及应激状态的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1): 108-111, 116.
- [8] 谢文, 林宇嘉, 王琼琳. 缩宫素联合断脐后预防性注射卡前列素氨丁三醇对宫缩乏力产后出血的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2023, 46(4): 43-44.
- [9] 郭丽丽. 分析卡前列素氨丁三醇注射液在Ⅱ度胎盘早剥所致产后出血中的应用时机[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(19): 187-188.
- [10] 赵晶, 谢玲娟, 王晓静. 胎盘早剥致产后出血卡前列素氨丁三醇不同应用时机效果观察[J]. 海南医学, 2021, 32(7): 871-874.
- [11] 康瑛, 徐琳. 卡前列素氨丁三醇不同使用时机在宫缩乏力性产后出血预防中应用及对血流动力学的影响[J]. 贵州医药, 2023, 47(5): 713-714.

1 资料与方法

1.1 一般资料 以随机数字表法将 2021 年 10 月至 2023 年 10 月南京医科大学附属常州二院收治的 81 例老年重症肺部感染患者分为两组。对照组（40 例）患者病程 4~15 d，平均（8.46±1.39）d；男、女患者分别为 24、16 例；BMI 21~27 kg/m²，平均（25.46±1.13）kg/m²；年龄 66~80 岁，平均（73.46±4.04）岁。研究组（41 例）患者病程 3~15 d，平均（8.39±1.42）d；男、女患者分别为 23、18 例；BMI 20~27 kg/m²，平均（25.38±1.19）kg/m²；年龄 67~81 岁，平均（74.05±4.17）岁。比较两组患者一般资料，差异无统计学意义（*P*>0.05），组间可比。纳入标准：（1）符合《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南（2016 年版）》^[4] 中重症肺部感染的诊断标准；（2）影像学检查确诊；（3）入院前未接受抗感染治疗。排除标准：（1）有药物应用禁忌证；（2）重要器官严重病变；（3）有神志异常或精神疾病。研究经南京医科大学附属常州二院医学伦理委员会批准，患者及家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者均接受营养支持、吸氧、镇痛及控制饮食等常规治疗。对照组患者采用注射用美罗培南（上海上药新亚药业有限公司，国药准字 H20093465，规格：0.25 g）静脉滴注，1.0 g/次，3 次/d。同时，研究组患者联合利奈唑胺葡萄糖注射液（浙江医药股份有限公司新昌制药厂，国药准字 H20193017，规格：100 mL：利奈唑胺 200 mg 与葡萄糖 4.57 g）静脉滴注，600 mg/次，2 次/d。两组患者均治疗 14 d，并观察至出院。

1.3 观察指标 （1）临床疗效：显效（肺部啰音、咳嗽等临床症状经 14 d 的治疗后基本或完全消失，病原学及实验室检查相关指标均恢复正常）、有效（相关临床症状经 14 d 的治疗后有所改善，相关检查结果趋近于正常水平）及无效（临床症状及相关检查结果均无改善）^[4]。总有效率 = 显效率 + 有效率。（2）临床症状改善时间、治疗 14 d 后白细胞计数水平及痰菌转阴时间：临床症状包括退热时间、咳嗽及肺部啰音消失时间；取患者治疗 14 d 后静脉血 5 mL，以白细胞计数仪（天津市普瑞仪器有限公司，津械注准 20192220188，型号：BK-WBC）检测白细胞计数水平；取患者治疗期间空腹晨起新鲜痰样本，制作痰涂片并进行染色观察，记录痰菌转阴时间。（3）肺泡灌洗液微小核糖核酸 -127-5p（miR-127-5p）、微小核糖核酸 -3686（miR-3686）相对表达量及血清和肽素（CPP）水平：于治疗前后以电子纤维支气管镜（上海成运医疗器械股份有限公司，沪械注准 20172060374，型号：FB-53A）对患者肺段与亚肺段以 0.9% 氯化钠溶液进行灌洗，收集未经口污染的肺泡灌洗液 20 mL，以 TRIzol 法提取样本中总 RNA，纯化后检测其浓度与完整性，按相关试剂盒

将总 RNA 进行反转录为 cDNA，以双链互补的 DNA 作为模板，根据美国国家生物技术信息中心提供的信息设计引物，采用实时荧光定量聚合酶链式反应法测定标本中 miR-127-5p、miR-3686 相对表达量，结果以 2^{-ΔΔCT} 表示；分别于治疗前后取患者空腹静脉血 5 mL，离心（3 000 r/min，10 min）后取上层血清，以酶联免疫吸附法检测血清 CPP 水平。（4）不良反应：统计两组患者治疗期间腹泻、恶心呕吐、头晕头痛、皮肤过敏及血小板减少等发生情况。不良反应总发生率为各项发生率之和。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计学软件分析数据，计数资料以 [例 (%)] 表示，采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验；计量资料经 S-W 法检验证实均符合正态分布，用 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，治疗前后比较采用配对 *t* 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 与对照组比，研究组总有效率较高，差异有统计学意义（*P*<0.05），但两组间临床疗效整体比较，差异无统计学意义（*P*>0.05），见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	40	16(40.00)	14(35.00)	10(25.00)	30(75.00)
研究组	41	20(48.78)	18(43.90)	3(7.32)	38(92.68)
<i>Z</i> / χ^2 值			1.448		4.699
<i>P</i> 值			>0.05		<0.05

2.2 两组患者临床症状改善时间、治疗 14 d 后白细胞计数及痰菌转阴时间比较 研究组患者退热、咳嗽消失、肺部啰音消失及痰菌转阴时间均短于对照组；治疗 14 d 后白细胞计数低于对照组，差异均有统计学意义（均 *P*<0.05），见表 2。

表 2 两组患者临床症状改善时间、治疗 14 d 后白细胞计数水平及痰菌转阴时间比较 ($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	退热时间 (d)	咳嗽消失时间 (d)	肺部啰音消失时间 (d)	治疗 14 d 后白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	痰菌转阴时间 (d)
对照组	40	11.82±2.15	19.17±3.63	13.35±2.27	15.74±2.42	9.45±2.31
研究组	41	7.37±2.29	15.03±2.11	9.05±2.37	11.45±2.63	5.41±1.79
<i>t</i> 值		9.012	6.294	8.336	7.634	8.811
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686 相对表达量及血清 CPP 水平比较 与治疗前比，治疗后两组患者肺泡灌洗液 miR-3686 相对表达量及血清 CPP 水平均降低，肺泡灌洗液 miR-127-5p 相对表达量升高，研

究组较对照组变化幅度均更大，差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)，见表 3。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较 两组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	腹泻	恶心 呕吐	头晕 头痛	皮肤 过敏	血小板 减少	总发生
对照组	40	1(2.50)	2(5.00)	0(0.00)	2(5.00)	4(10.00)	9(22.50)
研究组	41	2(4.88)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	5(12.20)	11(26.83)
χ^2 值							0.204
P 值							>0.05

3 讨论

老年人随着年龄增长，免疫系统功能逐渐减弱和身体各项功能下降，其肺部感染风险相对较高，且更易发展为重症，诱发呼吸衰竭、严重缺氧或导致一系列并发症，最终导致患者死亡。美罗培南的作用机制与青霉素和头孢菌素相同，主要通过与细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白相结合，从而阻止细胞壁合成过程中的交叉连接，引发细菌细胞壁合成障碍，最终导致细菌溶菌死亡^[5]。但老年患者自身免疫能力低下，且多伴有多种基础疾病，长期治疗下抗菌药物的大量使用会导致机体耐药性增加，对最终治疗效果造成不良影响，因而如何通过药物联用以加强老年重症肺部感染的临床疗效，一直是临床研究的重点。

利奈唑胺作为一种氧化中断剂，其主要通过抑制细菌蛋白质合成以达到杀菌目的，从而抑制肺部组织中细菌生长，并迅速消除病原体，减轻炎症反应，改善临床症状，进而达到治疗目的^[6]。通过评估两组临床疗效及症状改善情况发现，与对照组总有效率比，研究组总有效率较高，但两组间临床疗效整体进行比较，差异无统计学意义；且研究组患者临床症状消失时间及痰菌转阴时间均短于对照组；治疗 14 d 后白细胞计数低于对照组，这表明老年重症肺部感染患者接受利奈唑胺联合美罗培南的治疗方案对于临床疗效具有进一步改善作用，且相较于单药治疗，能更迅速改善临床症状，减轻炎症反应，缩短痰转阴时间。分析其原因可能是由于，利奈唑胺主要作用于细菌 50 S 核糖

体亚单位，对肽基转移酶活性并无较大影响，仅作用于翻译系统的起始阶段，阻止 70 S 起始复合物的形成以抑制细菌蛋白的形成，作为新型抗菌药物，其对于美罗培南的无效菌种具有良好抑制作用的同时，不会与其他药物发生交叉耐药反应，因此联用后能够进一步加强原有抗菌效果，增强治疗效果^[7]。

miR 是小的非编码 RNA，在转录后的基因调控中发挥关键作用，其在疾病的发生、细胞的分化、组织发育及细胞凋亡中均具有重要地位，因此，近年来肺部感染的诊疗中 miR 所起到的作用也愈发受到临床重视，其能够调节炎症因子与其信号通路受体表达，对炎症反应的发生、发展具有重要影响，因此在多种肺部感染性疾病的病情及预后评估中占据有重要地位；且有研究表明，重症肺炎患者肺泡灌洗液 miR-127-5p 相对表达量呈下降趋势，miR-3686 相对表达量呈上升趋势，与患者肺部炎症及肺损伤密切相关^[8]；CPP 多来源于下丘脑，是急性期时相蛋白之一，其水平可用于评估机体感染情况，其水平越高，则感染越严重，老年重症肺部感染患者血清 CPP 水平异常升高^[9]。本研究结果显示，治疗后研究组患者肺泡灌洗液 miR-3686 相对表达量及血清 CPP 水平均低于对照组；肺泡灌洗液 miR-127-5p 相对表达量高于对照组，这表明老年重症肺部感染患者接受利奈唑胺联合美罗培南的治疗方案可有效降低肺泡灌洗液 miR-3686 相对表达量及血清 CPP 水平，提高肺泡灌洗 miR-127-5p 相对表达量。分析其原因可能是由于，利奈唑胺具备良好的组织渗透性，能够迅速达到肺组织，并在组织内形成高药物浓度，更有利于肺部细菌组织的清除，加上其所具备的降低抗菌药物的交叉耐药率，可在不干扰肽基转移酶活性的同时有效降低革兰阳性菌毒素的产生，从而实现对肺部感染的有效抵抗^[10]。药品在使用时均存在不良反应发生风险，而联用药物种类越多，则不良反应发生风险越高，不仅是不同药品不良反应的累加，联用药物之间的互相作用也有可能导致毒性增加，进而引发不良反应。通过分析两组安全性结果发现，两组不良反应总发生率比较，差异无统计学意义，这说明老年重症肺部感染患者接受利奈唑胺联合美罗培南联合治疗，不会明显增加患者不良反应，安全性良好。

表 3 两组患者肺泡灌洗液 miR-127-5p、miR-3686 相对表达量及血清 CPP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	miR-127-5p		miR-3686		CPP(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	0.64±0.17	1.02±0.28*	2.13±0.53	1.32±0.36*	32.38±3.28	18.44±2.87*
研究组	41	0.61±0.16	1.24±0.33*	2.08±0.44	1.06±0.28*	32.33±3.26	14.63±2.21*
t 值		0.818	3.231	0.462	3.633	0.069	6.704
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P<0.05$ 。miR-127-5p：微小核糖核酸 -127-5p；miR-3686：微小核糖核酸 -3686；CPP：和肽素。

经鼻高流量湿化氧疗与无创正压通气在慢性阻塞性肺疾病急性加重合并Ⅱ型呼吸衰竭治疗中的应用效果

毛晓娟, 赵 焕*, 王天天, 卫钰琳, 黄智勇

[南通市第六人民医院(上海大学附属南通医院)呼吸与危重症医学科, 江苏 南通 226011]

【摘要】目的 分析经鼻高流量湿化氧疗(HFNC)和无创正压通气(NPPV)在治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)合并Ⅱ型呼吸衰竭患者中的治疗效果,分期其对患者血气分析与呼吸功能指标的影响,为临床上治疗AECOPD合并Ⅱ型呼吸衰竭提供依据。**方法** 选取2021年6月至2022年6月南通市第六人民医院(上海大学附属南通医院)收治的60例AECOPD合并Ⅱ型呼吸衰竭患者,以随机数字表法分组,分为对照组(30例,采用无创正压通气治疗)和研究组(30例,采用经鼻高流量湿化氧疗)。比较两组患者治疗前及治疗5d后的生命体征和血气指标、呼吸功能指标水平,以及并发症的发生情况。**结果** 与治疗前比,治疗5d后两组患者心率(HR)、呼吸频率(RR)、动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)均降低,研究组均较对照组更低,动脉血氧分压(PaO_2)、动脉血氧饱和度(SaO_2)水平均升高,研究组均较对照组更高;与治疗前比,治疗5d后两组患者第1秒用力呼气容积(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量百分比(FEV_1/FVC)水平均升高,研究组均较对照组更高;治疗期间研究组并发症总发生率低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** HFNC在治疗AECOPD合并Ⅱ型呼吸衰竭患者中,较NPPV更能有效改善患者生命体征、血气指标和呼吸功能,且并发症较少,安全性更高,治疗效果更显著。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病急性加重期;Ⅱ型呼吸衰竭;经鼻高流量湿化氧疗;无创正压通气;呼吸功能;血气分析

【中图分类号】R563.8

【文献标识码】A

【文章编号】2096-3718.2024.07.0065.04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.021

基金项目:南通市科技计划项目(编号:MSZ21062)

作者简介:毛晓娟,硕士研究生,主治中医师,研究方向:呼吸系统相关疾病诊疗。

通信作者:赵焕,硕士研究生,主任医师,研究方向:呼吸系统相关疾病诊疗。E-mail: zhaohuan0525@126.com

综上,老年重症肺部感染患者接受利奈唑胺联合美罗培南的治疗方案对于临床疗效具有进一步的提升作用,相较于美罗培南单药治疗,联合用药方案能更迅速改善患者临床症状,减轻炎症反应,调节肺泡灌洗液miR-3686、miR-127-5p相对表达量及血清CPP水平,且安全性良好。但本研究选取样本量较小,且为单中心研究,有待后续增加样本量进行多中心研究,以进一步证实研究结果。

参考文献

- [1] 龙厚飞,余桢,陆民,等.亚胺培南联合美罗培南对肺癌合并重症肺部感染患者的治疗效果[J].癌症进展,2023,21(20):2245-2247,2272.
- [2] 吴菲,睦玉霞,魏晓霞,等.亚胺培南/西司他丁与美罗培南在中重度肺部感染人群中的成本效果分析[J].安徽医药,2021,25(6):1263-1266.
- [3] 李院玲,张艳.利奈唑胺治疗老年脑卒中合并MRSA肺部感染的疗效及成本-效果分析[J].医学临床研究,2022,39(12):1914-1916.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治
- 疗指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.
- [5] 宋林燕,杨晓帆,黄正米,等.亚胺培南西司他丁联合利奈唑胺治疗老年重症肺炎的研究[J].西北药学杂志,2023,38(3):172-175.
- [6] 许俊,肖亮,王建宏,等.急诊应用利奈唑胺与美罗培南对老年重症肺部感染患者的作用及免疫应激指标的影响[J].河北医药,2023,45(6):911-913,917.
- [7] 张政,徐一鹏,朱满刚.利奈唑胺联合美罗培南治疗老年重症肺部感染患者的效果和安全性[J].中国医药,2022,17(1):45-49.
- [8] 王昭君,刘勤富,王晓红,等.肺泡灌洗液中MicRNA表达谱分析在重症肺炎中的应用[J].宁夏医学杂志,2017,39(5):392-394.
- [9] 周蕊馨,陈贝贝,吴瑜,等.血清胆碱酯酶、和肽素水平在机械通气患者并发肺部感染预后评估中的预测效能观察[J].实用医院临床杂志,2023,20(4):115-119.
- [10] 则学英,安春霞,刘磊.利奈唑胺联合美罗培南治疗重症肺炎疗效观察及对患者肺泡灌洗液中miR-127-5p、miR-3686表达的影响[J].中国药师,2021,24(5):884-888.