

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.06.030

❖ 临床研究 ❖

哌拉西林他唑巴坦钠与头孢哌酮舒巴坦钠治疗老年重症肺炎的疗效研究

王怡, 周燕萍

(宜宾市第二人民医院药学部, 四川 宜宾 644000)

【摘要】目的: 探究哌拉西林他唑巴坦钠(PIP-TAZ)与头孢哌酮舒巴坦钠(CPZ-SBT)治疗老年重症肺炎(SP)的疗效与安全性。**方法:** 纳入150例老年SP患者作为研究对象,所有患者均接受常规治疗及阿米卡星治疗,根据治疗药物不同将患者分为哌拉西林组和头孢哌酮组,每组各75例。哌拉西林组给予PIP-TAZ治疗;头孢哌酮组给予CPZ-SBT治疗。比较两组患者临床疗效,治疗前及治疗后两组患者血气指标、炎症因子水平、肺功能及不良反应发生情况。**结果:** 哌拉西林组发热、咳嗽、肺啰音消失时间及痰液颜色改变时间均短于头孢哌酮组($P < 0.05$);治疗后,两组患者血氧分压(PaO_2)、pH值水平均升高($P < 0.05$),二氧化碳分压(PaCO_2)水平均降低($P < 0.05$),但两组间 PaO_2 、pH值、 PaCO_2 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者降钙素原(PCT)、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)水平均降低($P < 0.05$),且哌拉西林组低于头孢哌酮组($P < 0.05$);治疗后,两组患者最高呼气流速(PEF)、用力肺活量(FVC)、第1秒最大呼吸容积(FEV1)水平均升高($P < 0.05$),且哌拉西林组高于头孢哌酮组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:** PIP-TAZ与CPZ-SBT均可有效治疗老年SP,但PIP-TAZ可有效缩短症状改善时间,缓解炎症反应及肺损伤效果更佳,且安全性较高。

【关键词】 老年重症肺炎;哌拉西林他唑巴坦钠;头孢哌酮舒巴坦钠;临床疗效;安全性评价;炎症因子

【中图分类号】 R563.1 **【文献标志码】** A

Efficacy of piperacillin tazobactam sodium and cefoperazone sulbactam sodium in treating elderly severe pneumonia

WANG Yi, ZHOU Yan-ping

(Department of Pharmacy, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy and safety of piperacillin tazobactam sodium (PIP-TAZ) and cefoperazone sulbactam sodium (CPZ-SBT) in the treatment of elderly severe pneumonia (SP). **Methods:** 150 elderly patients with SP were enrolled and received conventional treatment and amikacin treatment. According to different therapeutic drugs, the above elderly patients were divided into piperacillin group and cefoperazone group, with 75 cases in each group. The piperacillin group was treated with PIP-TAZ, and the cefoperazone group was given CPZ-SBT. The clinical efficacy, and blood gas indicators, inflammatory factors and lung function before treatment and after treatment and occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** Compared with cefoperazone group, the piperacillin group had shorter disappearance times of fever, cough and lung rales and sputum color change time ($P < 0.05$). After treatment, the partial pressure of oxygen (PaO_2) and pH in the two groups were risen ($P < 0.05$), while the partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2) was declined ($P < 0.05$), but there were no significant differences in PaO_2 , pH and PaCO_2 between both groups ($P > 0.05$). The procalcitonin (PCT), white blood cell count (WBC) and C-reactive protein (CRP) in the two groups after treatment were reduced ($P < 0.05$), and the above indicators in piperacillin group were lower than those in cefoperazone group ($P < 0.05$). The peak expiratory flow (PEF), forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in one second (FEV1) after treatment were increased in the two groups ($P < 0.05$), and the above indicators in piperacillin group were higher than those in cefoperazone group ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions revealed no statistical differences between groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Both PIP-TAZ and CPZ-SBT can effectively treat elderly SP, but PIP-TAZ can more effectively shorten the symptom improvement time. It has better effects on relieving inflammatory response and lung injury, and has higher safety.

【Key words】 Elderly severe pneumonia; Piperacillin tazobactam sodium; Cefoperazone sulbactam sodium; Clinical efficacy; Safety evaluation; Inflammatory factors

重症肺炎 (severe pneumonia, SP) 是一种常见的呼吸系统疾病, 主要由肺部感染导致, 属于危重症疾病, 感染较难控制, 且病情发展快, 严重影响患者呼吸系统, 临床表现为咳嗽、气急、胸闷等, 严重者可导致呼吸衰竭或神经系统反应, 甚至死亡^[1-3]。老年人免疫力下降, 对病原菌抵抗能力降低, 普通肺部感染易快速发展为 SP, 老年 SP 患者机体抵抗能力和脏器功能进一步下降, 其中呼吸功能衰退导致患者吞咽、咳嗽困难, 呼吸道分泌物无法及时排出体外, 且部分患者需长期住院时间, 增加感染风险, 进而增加治疗难度^[4-6]。细菌感染为肺炎的主要病因, 临床上主要采用抗生素、抗病毒药物及局部抗菌药物治疗老年症状肺炎, 但长期或不合理的用药会增加肺炎致病菌的抗药性, 降低治疗效果^[7]。哌拉西林他唑巴坦钠 (piperacillin tazobactam sodium, PIP-TAZ) 为肺炎治疗的一线药物, 但单独使用的疗效欠佳^[8]。头孢哌酮舒巴坦钠 (cefoperazone sodium sul-

bactam sodium, CPZ-SBT) 有良好的抗菌效果, 能抑制细菌生长、增殖, 被广泛用于 SP 治疗^[9]。本研究拟比较两种药物分别联合阿米卡星治疗 SP 的疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2021 年 7 月至 2023 年 6 月宜宾市第二人民医院收治的 150 例老年 SP 患者的临床资料。纳入标准: (1) 符合 SP 标准^[10], 经影像学确诊; (2) 发病至住院 < 5 d; (3) 年龄 ≥ 60 岁; (4) 患者知情同意。排除标准: (1) 其他呼吸系统疾病者; (2) 近期抗菌药物使用史者; (3) 其他部位感染者; (4) 对所用药物过敏者; (5) 精神异常或沟通障碍者。据治疗药物不同分为哌拉西林组和头孢哌酮组, 每组各 75 例。两组患者一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	合并基础病		
	男	女			高血压	糖尿病	高血脂
哌拉西林组 (n = 75)	41 (54.67)	34 (45.33)	71.24 ± 4.85	25.76 ± 2.35	25 (33.33)	19 (25.33)	11 (14.67)
头孢哌酮组 (n = 75)	45 (60.00)	30 (40.00)	71.53 ± 4.96	26.01 ± 2.47	22 (29.33)	20 (26.67)	14 (18.67)
χ^2/t 值	0.436		0.366	0.635	0.603		
P 值	0.509		0.715	0.527	0.896		

1.2 方法

入院后, 所有患者均给予退烧、祛痰、止咳平喘、支气管舒张、营养支持、纠正电解质等常规治疗, 同时雾化吸入硫酸阿米卡星注射液 (四川美大康华康药业有限公司), 0.4 g/d。

哌拉西林组在以上治疗基础上给予 PIP-TAZ (苏州二叶制药有限公司) 治疗, 将 4.5 g PIP-TAZ 药液与 100 mL 生理盐水混匀, 静脉滴注, 3 次/d。头孢哌酮组在以上治疗基础上给予 CPZ-SBT (悦康药业集团有限公司) 治疗, 将 3.0 g CPZ-SBT 药液与 100 mL 生理盐水混匀, 静脉滴注, 2 次/d。两组均治疗两周。

1.3 观察指标

(1) 临床疗效: 记录患者发热、咳嗽、肺啰音消失及痰液颜色改变时间。(2) 血气指标: 治疗前和治疗后, 采用 GEM3000 型血气分析仪 (中美互利工业公司) 检测患者血氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO₂)、二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、pH 值水平。(3) 炎症因子: 治疗前和治疗后, 采集患者血清样本, 采用 411 型化学发光仪 (罗氏) 检测降钙素原 (procalcitonin, PCT), 采用 7600 型全自动生化分析仪 (日立) 检测 C 反应蛋白

(C-reactive protein, CRP) 水平, 采用希森美康血液分析仪检测白细胞计数 (white blood cell count, WBC) 水平, 试剂盒购自上海恒远生物。(4) 肺功能: 治疗前和治疗后, 采用 Master Screen PFT 高级弥散肺功能仪 (德国耶格) 检测患者最高呼气流速 (peak expiratory flow, PEF)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第 1 秒最大呼吸容积 (forced expiratory volume in one second, FEV1) 水平。(5) 不良反应: 统计治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 对数据进行统计学分析。计数资料以 [$n(\%)$] 表示, 组间比较行独立样本 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较行配对样本 t 检验, 组间比较行独立样本 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

两组患者均未发生脱落病例。哌拉西林组患者发热、咳嗽、肺啰音消失时间及痰液颜色改变时间均短于头孢哌酮组患者 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者血气指标比较

治疗后,两组患者 PaO₂、pH 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), PaCO₂ 水平较治疗前降低 ($P < 0.05$),但两组间 PaO₂、pH、PaCO₂ 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床疗效比较 ($\bar{x} \pm s, d$)

组别	发热消失时间	咳嗽消失时间	肺啰音消失时间	痰液颜色改变时间
哌拉西林组 ($n=75$)	2.28 ± 0.53	5.76 ± 1.25	7.32 ± 1.47	6.75 ± 2.01
头孢哌酮组 ($n=75$)	2.61 ± 0.63	6.37 ± 1.31	7.97 ± 1.52	7.56 ± 2.18
t 值	3.480	2.930	2.670	2.375
P 值	0.001	0.004	0.008	0.019

表 3 两组患者血气指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PaO ₂ (mmHg)		pH 值		PaCO ₂ (mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
哌拉西林组 ($n=75$)	57.86 ± 5.24	74.69 ± 7.58 *	7.13 ± 0.11	7.48 ± 0.17 *	55.18 ± 5.36	43.17 ± 4.25 *
头孢哌酮组 ($n=75$)	57.63 ± 5.17	73.25 ± 7.45 *	7.15 ± 0.13	7.44 ± 1.15 *	55.43 ± 5.39	42.41 ± 4.17 *
t 值	0.270	1.165	0.526	0.294	0.296	1.090
P 值	0.787	0.246	0.600	0.769	0.768	0.278

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗后,两组患者 PCT、CRP、WBC 水平均降低 ($P < 0.05$),且哌拉西林组低于头孢哌酮组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者肺功能比较

治疗后,两组患者 PEF、FVC、FEV1 水平均升高,且哌拉西林组高于头孢哌酮组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PCT ($\mu\text{g/L}$)		CRP (mg/L)		WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
哌拉西林组 ($n=75$)	11.94 ± 2.13	3.75 ± 1.02 *	67.85 ± 6.64	26.77 ± 2.84 *	18.26 ± 1.79	6.34 ± 1.12 *
头孢哌酮组 ($n=75$)	12.08 ± 2.16	4.51 ± 1.34 *	67.39 ± 6.51	28.57 ± 2.93 *	18.36 ± 1.82	7.06 ± 1.04 *
t 值	0.428	3.957	0.438	3.820	0.308	4.078
P 值	0.669	<0.001	0.662	<0.001	0.758	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 5 两组患者功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PEF (L/s)		FVC (L)		FEV1 (L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
哌拉西林组 ($n=75$)	1.75 ± 0.41	2.92 ± 0.63 *	1.83 ± 0.34	3.15 ± 0.75 *	1.37 ± 0.29	2.33 ± 0.61 *
头孢哌酮组 ($n=75$)	1.77 ± 0.43	2.65 ± 0.55 *	1.87 ± 0.37	2.71 ± 0.69 *	1.35 ± 0.23	1.95 ± 0.49 *
t 值	0.077	2.773	0.735	3.821	0.233	4.093
P 值	0.860	0.006	0.464	<0.001	0.816	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 两组不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	皮疹	恶心呕吐	头晕	腹泻	血小板减少	合计
哌拉西林组 ($n=75$)	2 (2.67)	1 (1.33)	1 (1.33)	2 (2.67)	2 (2.67)	8 (10.67)
头孢哌酮组 ($n=75$)	1 (1.33)	3 (4.00)	1 (1.33)	4 (5.33)	3 (4.00)	12 (16.00)
χ^2 值	-	-	-	-	-	0.923
P 值	1.000	0.620	1.000	0.681	1.000	0.337

“-”为 Fisher 确切概率法。

3 讨论

老年 SP 患者主要临床特点为低氧血症,表现

为 PaO₂、pH 水平降低, PaCO₂ 水平升高^[11-12]。本研究显示,哌拉西林组发热、咳嗽、肺啰音消失时间及痰液颜色改变时间均短于头孢哌酮组,且治疗后,患者血气指标均有所改善,但两组差异不显著,提示 PIP-TAZ 与 CPZ-SBT 均可有效改善老年 SP 患者临床症状,改善患者血气指标,且 PIP-TAZ 改善临床效果更佳。分析原因可能是 PIP-TAZ 可通过抑制 β -内酰胺酶发挥抑菌作用,其中哌拉西林成分能够有效清除肺部感染菌,同时他唑巴坦钠成分具有 β -内酰胺酶抑制作用,避免哌拉西林被 β -内酰胺酶水解,降低耐药性产生,二者联合提高抗菌效果,可抑制大多数革兰氏阴性和阳性菌^[13]。CPZ-SBT 抗菌成分为头孢哌

酮,与舒巴坦钠联用可抑制头孢哌酮被 β -内酰胺酶水解^[14]。但与 CPZ-SBT 相比,PIP-TAZ 脂溶性更好,药物配比更均匀,抗菌效果更强^[15]。

CRP 是常见的炎症因子,具有激活补体、增强吞噬细胞的作用,增强机体对病原菌的清除能力;白细胞可抵抗病原菌侵害,当机体被病原菌感染时,血清 CRP、WBC 水平升高;PCT 水平可用于评估 SP 患者的感染程度^[16]。PEF、FVC、FEV1 为肺功能指标^[17]。本研究发现,治疗后,两组患者炎症因子及肺损伤因子水平均降低,且哌拉西林组低于头孢哌酮组,且两组不良反应无统计学差异,表明 PIP-TAZ 与 CPZ-SBT 均可有效缓解老年 SP 患者炎症反应及肺损伤,但 PIP-TAZ 效果更显著,安全性相当。分析原因可能是与 CPZ-SBT 相比,PIP-TAZ 稳定性更好,抗菌效果更显著,因此,对老年 SP 患者炎症反应及肺损伤缓解效果更佳^[18]。Beaulieu 等^[19]研究表明 PIP-TAZ 易导致血液系统异常,但本研究无显著性差异,可能是研究纳入样本量偏少、治疗时间短等原因导致。

综上,PIP-TAZ 与 CPZ-SBT 对老年 SP 均有显著的治疗效果,但 PIP-TAZ 可有效缩短症状改善时间,且缓解炎症反应及肺损伤效果更佳。

参考文献

[1] Martin-Loeches I, Torres A. New guidelines for severe community-acquired pneumonia [J]. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2021, 27(3): 210-215.

[2] Dequin PF, Meziani F, Quenot JP, et al. Hydrocortisone in severe community-acquired pneumonia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2023, 388(21): 1931-1941.

[3] 苟桂艳,金卉怡,马治霞. 双歧杆菌三联活菌辅助头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗重症肺炎的效果及机制探讨 [J]. *山东医药*, 2021, 61(5): 51-53.

[4] 于季红,闫中强,赵秀梅,等. 阿米卡星联合哌拉西林他唑巴坦钠治疗老年重症肺炎的临床疗效 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(18): 2759-2763.

[5] 贾丹. 胸腺肽联合阿米卡星雾化给药治疗老年重症肺炎的疗效 [J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2021, 61(5): 41-44.

[6] 吴静,刘伟,杨强,等. 盐酸氨溴索联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗老年社区获得性肺炎疗效及对血清 PCT、hs-CRP 及 ESR 的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(7): 47-50.

[7] 郭鹏,刘安,李静,等. 阿米卡星联合哌拉西林他唑巴坦钠治疗老年重症肺炎的临床观察 [J]. *贵州医药*, 2022, 46(9): 1446-1447.

[8] 钟巧,符英,蔡晓玉,等. 哌拉西林钠舒巴坦钠联合左氧氟沙星治疗老年社区获得性肺炎及对可溶性髓样细胞触发受体 1 和高迁移率蛋白 B1 水平的影响 [J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(4): 594-596, 617.

[9] Lv Q, Deng Y, Zhu X, et al. Effectiveness of Cefoperazone-sulbactam alone and combined with tigecycline in the treatment of Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* pulmonary infection [J]. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCP-SP*, 2020, 30(3): 332-334.

[10] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识 [J]. *中国急救医学*, 2016, 36(2): 97-107.

[11] 曹晓琳,熊琴,苏科文. 经鼻高流量湿化氧疗治疗重症肺炎疗效及对患者血气指标和插管率的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2023, 52(7): 871-874.

[12] Puskarić MA, Ingraham NE, Merck LH, et al. Efficacy of losartan in hospitalized patients with COVID-19-induced lung injury: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Network Open*, 2022, 5(3): e222735.

[13] Kaye KS, Rice LB, Dane AL, et al. Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, A phase 2/3 randomized trial [J]. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2019, 69(12): 2045-2056.

[14] Huai W, Ma QB, Zheng JJ, et al. Distribution and drug resistance of pathogenic bacteria in emergency patients [J]. *World Journal of Clinical Cases*, 2019, 7(20): 3175-3184.

[15] 李素娟,李士荣,崔立慧,等. 哌拉西林他唑巴坦与头孢哌酮钠舒巴坦治疗 COPD 合并铜绿假单胞菌感染的疗效和安全性对比 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(13): 2494-2498.

[16] 徐华初,李峰,杨洪光. 临床肺部感染评分指导替加环素联合头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗重症肺炎的价值 [J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(19): 48-51.

[17] 胡辉荣,苏娟,王月宾,等. 乌司他丁辅助治疗对老年重症肺炎患者肺功能、炎症因子及血清 CD40L 表达的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(9): 922-926.

[18] Hall RG 2nd, Yoo E, Faust A, et al. Impact of piperacillin/tazobactam on nephrotoxicity in patients with Gram-negative bacteraemia [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2019, 53(3): 343-346.

[19] Beaulieu C, Kurczewski L, Yajnik V. Cefepime challenge after piperacillin/tazobactam-induced thrombocytopenia [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2019, 48(1): 167-170.

(收稿日期:2023-12-01

修回日期:2024-01-13)