

# 延长哌拉西林/他唑巴坦输注时间治疗复杂性尿路感染的临床观察<sup>△</sup>

覃正碧\*, 张银高<sup>#</sup>(湖北民族学院附属民大医院, 湖北恩施 445000)

中图分类号 R691.3;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1965-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.30

**摘要** 目的:评价延长哌拉西林/他唑巴坦(PIP/TAZ)输注时间治疗复杂性尿路感染的疗效及安全性。方法:将我院于2012年10月-2014年10月收治的84例复杂性尿路感染患者按SPSS 15.0软件随机分组程序分为试验组和对照组各42例。试验组予以PIP/TAZ 4.5 g持续静脉泵入,q8 h,静脉泵入时间为3 h;对照组予以PIP/TAZ 4.5 g静脉滴注,q8 h,静脉滴注时间为30 min。两组均以7 d为1个疗程,观察实验室检查指标、降钙素原与血白细胞计数。结果:两组患者治疗后降钙素原均较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );且治疗后组间比较差异亦有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗后血白细胞计数均较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );但组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。试验组的临床总有效率为85.4%,对照组的临床总有效率为63.4%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组不良反应发生率均为2.4%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:延长PIP/TAZ输注时间治疗复杂性尿路感染疗效确切、安全性高。

**关键词** 哌拉西林/他唑巴坦;复杂性尿路感染;输注时间

## Clinical Observation of Extending Prolonged Infusion Time of Piperacillin / Tazobactam in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections

QIN Zheng-bi, ZHANG Yin-gao (Affiliated Minda Hospital of Hubei University for Nationalities, Hubei Enshi 445000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of prolonged administration time of piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) in the treatment of complicated urinary tract infections. **METHODS:** 84 patients with complicated urinary tract infections in our hospital from Oct. 2012 to Oct. 2014 were randomly divided into test group ( $n=42$ ) and control group ( $n=42$ ) by SPSS 15.0 software randomized program. The test group was given PIP/TAZ 4.5 g for 3 h, continuous iv, q8 h; control group was given PIP/TAZ 4.5 g for 30 min, continuous iv, q8 h. The course was 7 d. The laboratory parameters, procalcitonin and white blood cell count were observed. **RESULTS:** After treatment, the procalcitonin in 2 groups were significantly decreased, with significant difference ( $P<0.05$ ); there was significant difference between 2 groups ( $P<0.05$ ). Compared with before, the white blood cell count in 2 groups were significantly decreased, with significant difference ( $P<0.05$ ); however, there was no significant difference between 2 groups ( $P>0.05$ ). The total effective rat of test group was 85.4% and it of control group was 63.4%, with significant difference ( $P<0.05$ ). The incidence of adverse reactions in 2 groups was 2.4%, with no significant difference ( $P>0.05$ ). **CONCLUSIONS:** Prolonged PIP/TAZ administration time has accurate efficacy and highly safety in the treatment of complicated urinary tract infections.

**KEYWORDS** Piperacillin/tazobactam; Complicated urinary tract infections; Prolonged infusion time

泌尿系统存在解剖上或功能上异常(如结石、梗阻等)或存在肾外伴发病(如恶性肿瘤、糖尿病、免疫力低下等)时,反复或持续发作的尿路感染称之为复杂性尿路感染。复杂性尿路感染临床治愈率低,且容易复发,反复发作或存在持续性菌尿者达半数以上,如治疗不及时,可导致全身炎症反应综合征、尿脓毒血症,甚至感染性休克、多器官功能衰竭,危及生命;或者转变成慢性肾盂肾炎,出现肾萎缩,逐渐演变为慢性肾功能衰竭<sup>[1]</sup>。因此,临床上选择安全性好、抗感染疗效好的药物治疗复杂性尿路感染显得尤为重要,这也为进一步外科

手术解除尿路梗阻、改善肾功能创造了条件,赢得了宝贵的时间。哌拉西林(PIP)属半合成青霉素类药物,对 $\beta$ -内酰胺酶不稳定,而他唑巴坦(TAZ)为 $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,是舒巴坦的衍生物,具有广谱的抑酶活性。哌拉西林/他唑巴坦(PIP/TAZ)合用抗菌谱广,对多种革兰阳性、阴性菌以及厌氧菌均有较强的抗菌作用,不良反应小,具有与 $\beta$ -内酰胺酶亲和力较低等特点,目前广泛应用于泌尿外科复杂性尿路感染<sup>[2-3]</sup>。本研究拟通过延长PIP/TAZ输注时间的方法治疗复杂性尿路感染,并与常规输注组进行比较,以评价其临床疗效与安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

选取我院于2012年10月-2014年10月收治的84例复杂性尿路感染患者,采用SPSS15.0软件随机分组程序将其随机分为两组。试验组42例,其中男性25例,女性17例,年龄18~

<sup>△</sup> 基金项目:湖北民族学院博士启动基金资助项目(No.MY2014B020)

\* 执业药师,医学博士。研究方向:临床药学及药品安全监测。

电话:0718-8301049。E-mail:13337494666@163.com

<sup>#</sup> 通信作者:主任医师,副教授。研究方向:泌尿系感染。电话:

0718-8301007。E-mail:1010084661@qq.com

67岁,平均年龄(48.9±10.4)岁,体质指数(BMI)为(23.69±3.87);对照组42例,其中男性27例,女性15例,年龄16~75岁,平均年龄(50.3±7.8)岁,BMI为(22.87±2.29)。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过。

1.1.1 入选标准 (1)具有明显的尿路感染症状、体征和实验室检查以及影像学检查结果异常,符合泌尿外科复杂性尿路感染诊断标准<sup>[1]</sup>; (2)性别不限,年龄18~75岁; (3)试验开始前48 h均未接受有效抗菌药物治疗; (4)两组患者接受PIP/TAZ治疗前性别、年龄、BMI、病程、血白细胞(WBC)计数、降钙素原(PCT)等一般情况和指标比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性; (5)参加试验的患者均知情同意并签署知情同意书。两组患者基线资料比较见表1。

表1 两组患者基线资料比较( $\bar{x}\pm s, n=42$ )

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups ( $\bar{x}\pm s, n=42$ )

组别	性别,例		年龄,岁	BMI, kg/m <sup>2</sup>	病程, d	血WBC计数 ( $\times 10^9 L^{-1}$ )	PCT, $\mu g/L$
	男	女					
试验组	25	17	48.9±10.40	23.69±3.87	5.35±2.45	14.84±3.43	4.84±1.97
对照组	27	15	50.3±7.81	22.87±2.29	5.67±1.87	13.53±3.12	5.42±1.24
$t$ 或 $\chi^2$ 值	$\chi^2=0.2019$		$t=0.6976$	$t=1.1818$	$t=0.6729$	$t=1.8310$	$t=1.6148$

1.1.2 排除标准 (1)妊娠或哺乳期妇女; (2)对 $\beta$ -内酰胺类药物有过敏病史者; (3)严重泌尿系统以外明显脏器损害者; (4)任何可预计的可能增加患者风险或其他可干扰临床试验结果的因素。

1.1.3 退出标准 (1)出现严重不良反应,影响治疗进程者; (2)治疗过程中出现严重并发症,如严重尿脓毒血症、感染性休克和/或存在器官功能障碍的证据。

## 1.2 治疗方法

试验组给予PIP/TAZ 4.5 g+生理盐水 50 ml,持续静脉泵入,q8 h,静脉泵入时间为3 h;对照组给予PIP/TAZ 4.5 g+生理盐水 100 ml,静脉滴注,q8 h,静脉滴注时间为30 min。两组均以7 d为1个治疗周期。

## 1.3 疗效观察

1.3.1 观察指标 观察两组患者用药期间临床症状、体征变化。于治疗前0.5~1 h以及1个治疗周期结束后2 h内进行血/尿常规、肝/肾功能、PCT以及病原学检查。

1.3.2 疗效判定标准 依据《抗菌药物临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>制定疗效评价标准,将疗效分为痊愈、显效、进步和无效。痊愈:临床症状、体征、实验室检查和病原学检查结果均恢复正常;显效:临床症状、体征、实验室检查和病原学检查结果其中有3项指标恢复正常;进步:临床症状和体征均有好转,实验室和病原学检查结果尚未正常;无效:上述4项观察指标均无好转,甚至进一步加重。其中,痊愈+显效=有效,并以此计算总有效率。依据世界卫生组织(WHO)不良反应分类原则进行不良反应评价。

## 1.4 统计学方法

采用SPSS 15.0软件进行统计分析。计量资料先行正态检验,正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间(方差齐)比较采用独立 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确概率法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床指标比较

治疗后,试验组和对照组患者PCT较治疗前均明显下降,差异有统计学意义( $t$ 分别为6.806 1、7.405 2,均 $P<0.05$ ),且组间比较差异亦有统计学意义( $t=6.035 1, P<0.05$ )。治疗后试验组和对照组患者血WBC计数较治疗前均明显下降,差异有统计学意义( $t$ 分别为10.560 3、11.229 4,均 $P<0.05$ ),但组间比较差异无统计学意义( $t=0.770 8, P>0.05$ )。两组患者治疗前后PCT及血WBC计数比较见表2。

表2 两组患者治疗前后PCT及血WBC计数比较( $\bar{x}\pm s, n=42$ )

Tab 2 Comparison of PCT and white blood cell count between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x}\pm s, n=42$ )

组别	PCT, $\mu g/L$		血WBC计数 ( $\times 10^9 L^{-1}$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	4.84±1.97	2.32±1.37**	14.84±3.43	6.45±3.84*
对照组	5.42±1.24	3.77±0.74*	13.53±3.12	5.86±3.14*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,\*\* $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, \*\* $P<0.05$

### 2.2 临床疗效比较

试验组的临床总有效率为85.4%,而对照组的临床总有效率为63.4%,差异有统计学意义( $\chi^2=5.185 0, P<0.05$ )。两组患者疗效比较见表3。

表3 两组患者疗效比较

Tab 3 Comparison of efficacy between 2 groups

组别	$n$	痊愈,例(%)	显效,例(%)	进步,例(%)	无效,例(%)	总有效率, %
试验组	41 <sup>△</sup>	20(48.8%)	15(36.6%)	4(9.8%)	2(4.9%)	85.4*
对照组	41 <sup>△</sup>	12(29.3%)	14(34.1%)	11(26.8%)	4(9.8%)	63.4

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;<sup>△</sup>不良反应各1例,退出试验

Note: vs. control group, \* $P<0.05$ ; <sup>△</sup>1 case for adverse effects, and quitted the test

### 2.3 病原学检查结果

84例患者送检尿液经培养检出病原菌24株,阳性率为28.6%。其中,革兰阴性杆菌15株,占62.5%;革兰阳性球菌9株,占37.5%。分离菌株中排名前5位细菌分别为大肠埃希菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、屎肠球菌和奇异变形杆菌。

### 2.4 不良反应评价

两组患者在治疗期间各有1例不良反应发生,试验组表现为全身皮肤散在皮疹,对照组表现为胃肠道反应,不良反应发生率均为2.4%,组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组不良反应患者均予以停药,试验组并给予抗过敏治疗后缓解。

## 3 讨论

近年来,抗菌药物的大量使用甚至滥用,导致多数致病病原菌呈现耐药现象,且耐药率呈持续上升趋势<sup>[5]</sup>,使得临床对复杂性感染患者的治疗难度大大增加。有文献显示,复杂性尿路感染最常见的致病菌是革兰阴性菌,尤其是大肠埃希菌,其次为变形菌属和克雷伯菌属<sup>[6]</sup>。本试验分离菌株中排名前5位细菌分别为大肠埃希菌、粪肠球菌、肺炎克雷伯菌、屎肠球菌和奇异变形杆菌,与该文献基本相符。国家卫生部全国细菌耐药监测网的监测结果显示,2008年我国三级医院临床分离出的大肠埃希菌对喹诺酮类药物耐药率在70%左右,而对三代头孢菌素的耐药率高达60%以上<sup>[7]</sup>。因此,对于各种抗菌

药物的筛选和安排合理的给药方案显得尤为重要,更是影响复杂性尿路感染患者预后的决定性因素。国外研究显示,若抗感染治疗早期抗菌药物使用不合适,病死率高达63%,而使用合适、敏感的抗菌药物治疗,病死率则显著降低至31%<sup>[8]</sup>。

超广谱 $\beta$ -内酰胺酶(Extend spectrum beta-lactamases, ESBLs)是能水解青霉素类、头孢菌素类以及单环类抗生素的蛋白酶。近年来,产ESBLs的大肠埃希菌所导致的耐药问题越来越严重。ESBLs为Bush2be型、Ambler A类酶,其水解的底物包括青霉素类,第一、二、三代头孢菌素(部分酶可水解第四代头孢菌素)以及单环 $\beta$ -内酰胺类抗菌药物。但ESBLs并不能水解 $\beta$ -内酰胺/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的复合药物、头霉素类和碳青霉烯类抗菌药物<sup>[9]</sup>。

PIP/TAZ是时间依赖性抗菌药物,其主要药动学/药效学参数(PK/PD)为体内抗菌药物浓度大于其最小抑菌浓度(MIC)的时间。而当体内药物浓度 $>$ MIC的时间达到40%~50%时,细菌清除率可达到85%以上。时间依赖性抗生素若给药间隔时间过长,会使病菌大量繁殖,从而导致治疗失败;间隔过短,可能影响药物抑菌作用的充分发挥。而给药方法不当,可使药物浓度维持在亚致死量,非但不能将细菌杀死,反而可对菌群产生选择而导致耐药变异菌生长。临床一般将单次剂量延长输注时间至3 h以上定义为延长输注时间<sup>[10]</sup>,国外已有在不同病情下采用输注方法指导PIP/TAZ合理应用的研究<sup>[11]</sup>,但暂未发现此方法在治疗复杂性尿路感染上的疗效分析。

对于时间依赖性抗菌药物,提高治疗效果的方法主要有:增加每天给药次数,小剂量均匀分次给药,甚至持续输注;延长每次输注时间,将药物制成中长效缓释剂型,使药物长时间内持续地释放入血液。而增加给药浓度不能显著提高疗效,反而可导致不良反应和费用增加。本研究采用PIP/TAZ 4.5 g静脉滴注治疗复杂性尿路感染,q8 h,通过延长PIP/TAZ持续静脉泵入的给药方法,可将时间依赖性抗生素的杀菌效果充分发挥出来,可以减少抗菌药物的用量,同时临床疗效显著,总有效率提高了22.0%。但本研究也发现,对于部分复杂性尿路感染患者,无论是试验组,还是对照组,均出现单用PIP/TAZ效果不理想的现象,试验组患者即使延长输注时间其有效率也并未达到理想效果(总有效率 $\geq$ 90%),仅为85.4%,说明治疗复杂性尿路感染过程中,如单用PIP/TAZ效果欠佳,应结合病原学检查结果联合其他敏感药物治疗。两组患者中治疗无效者联合其他抗菌药物(如阿米卡星等)或改用碳青霉烯类抗菌药物后,均达到治愈效果。

目前,临床公认的预示感染的常规指标,如体温、血WBC计数及血沉等,均不同程度地存在特异性弱、敏感性低、时间延误等缺点,而近年来抗感染治疗工作中引起关注的C反应蛋白及PCT得到了广泛的应用。二者对病原感染显示一定的敏感性、特异性、预兆性,尤其是PCT更能够指导临床快速、有效地诊断感染并指导抗菌药物的合理使用<sup>[12]</sup>,因此本研究选用血WBC计数和PCT作为抗感染治疗标准。

本研究还发现,个别复杂性尿路感染患者的PCT并未明显升高,而是处于正常范围或接近正常值水平。笔者考虑这是因为患者血清PCT水平的高低受多项因素影响,如个体差异、病原体类别等。如果重症患者身体营养状况欠佳,尤其是

高龄患者,对炎症刺激反应性较差,PCT水平就不能反映真实的感染程度<sup>[13]</sup>。因此在抗感染治疗过程中,仅仅依靠单一生物标记物通常无法达到准确要求,而需要结合其他特异性指标共同来评估患者病情变化,以期得到更高的准确率<sup>[14]</sup>。

## 参考文献

- [1] 那彦群,叶章群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:426-428.
- [2] 陈岐辉,柳宏林,王晓庆,等. 哌拉西林/他唑巴坦治疗泌尿系感染210例临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(13):2905.
- [3] 马登扬,陈挺,蒋悦,等. 哌拉西林/他唑巴坦治疗住院患者泌尿系统感染的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(7):1684.
- [4] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 2004-08-19.
- [5] 杨启文,王辉,徐英春,等. 2009年中国13家教学医院院内感染病原菌的抗生素耐药性监测[J]. 中华检验医学杂志,2011,34(5):422.
- [6] 周晨霞,张瑞忠,陆志军,等. 尿路感染患者病原菌分布及耐药趋势分析[J]. 中国药房,2008,19(8):586.
- [7] 尹明,沈洪. 治疗细菌感染的新思路[J]. 中国危重病急救医学,2012,24(3):132.
- [8] Vallés J, Rello J, Ochagavía A, et al. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival[J]. *Chest*,2003,123(5):1615.
- [9] Page MG. Extended-spectrum beta-lactamases: structure and kinetic mechanism[J]. *Clin Microbiol Infect*,2008,14(Suppl 1):63.
- [10] Kim A, Sutherland CA, Kuti JL, et al. Optimal dosing of piperacillin-tazobactam for the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections: prolonged or continuous infusion? [J]. *Pharmacotherapy*,2007,27(11):1490.
- [11] Shea KM, Cheatham SC, Wack MF, et al. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam administered by prolonged infusion in hospitalised patients[J]. *Int J Antimicrob Agents*,2009,34(5):429.
- [12] 张彦东,黄思超,钟劲松. 感染生物标记物及其在指导抗菌药物合理使用中的研究进展[J]. 中国药房,2012,23(34):3244.
- [13] Limper M, de Kruif MD, Duits AJ, et al. The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever [J]. *J Infect*,2010,60(6):409.
- [14] 陆立东,徐燕,陈丽君,等. 重症肺炎支原体肺炎患儿血清C-反应蛋白和降钙素原的变化及其临床意义[J]. 中国药房,2010,21(46):4388.

(收稿日期:2014-12-12 修回日期:2015-03-05)

(编辑:胡晓霖)