复方甘草酸苷联合亚胺培南西司他丁钠治疗重症细菌性肺炎的疗效分析

向 海[1]，徐维国[1]，吴君华[1]，刘翠华[2*]
（1. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院呼吸与危重症科，四川绵阳 621000；
2. 电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院急诊科，四川绵阳 621000）

摘要：目的 探究复方甘草酸苷联合亚胺培南西司他丁钠治疗重症细菌性肺炎的疗效，以及对血清 *N*- 末端脑钠肽前体（*N*-terminal pro-brain natriuretic peptide peptide，NT-proBNP）、肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme MB，CK-MB）水平的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2021 年 5 月我院收治的 102 例重症细菌性肺炎患者作为研究对象，随机按照 1∶1 配对比例分为观察组和对照组，各 51 例。对照组采用亚胺培南西司他丁钠治疗，观察组采用复方甘草酸苷联合亚胺培南西司他丁钠治疗。比较两组主要结局指标（疗效）、次要结局指标（体温复常、咳嗽咳痰缓解、肺部啰音消失及住院时间，治疗前后 NT-proBNP、CK-MB 水平及不良反应发生率）。**结果** 观察组总有效率（94.12%）较对照组（78.43%）高（$P < 0.05$）；观察组体温复常、咳嗽咳痰缓解、肺部啰音消失及住院时间较对照组短（$P < 0.05$）；治疗后两组血清 NT-pro BNP、CK-MB 水平均较治疗前降低，且观察组降低幅度更大（$P < 0.05$）；两组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 复方甘草酸苷联合亚胺培南西司他丁钠治疗重症细菌性肺炎效果显著，可有效控制病情、缓解临床症状，减轻机体炎症，且对心肌无影响，安全性较高。

关键词：复方甘草酸苷；亚胺培南西司他丁钠；重症；细菌性肺炎
中图分类号：R563.1 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）04-0431-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.04.012

Efficacy alalysis of compound glycyrrhizin combined with imipenem and cilastatin sodium in the treatment of severe bacterial pneumonia

XIANG Hai[1], XU Weiguo[1], WU Junhua[1], LIU Cuihua[2*]
（*1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China;*
2. Department of Emergency, Mianyang Hospital Affiliated to School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, Sichuan Province, China）

Abstract: ***Objective*** To explore the efficacy of compound glycyrrhizin combined with imipenem and cilastatin sodium in the treatment of severe bacterial pneumonia, and the effect of serum *N*-terminal pro-brain type natriutetic peptide（NT-proBNP）and creatine kinase isoenzyme MB（CK-MB）levels. ***Methods*** A total of 102 patients with severe bacterial pneumonia admitted to our hospital from January 2017 to May 2021 were selected as the research objects, and were randomly divided into observation group and control group according to 1∶1 matching ratio, with 51 cases in each group. The control group was treated with imipenem cilastatin sodium, and the observation group was treated with compound glycyrrhizin combined with imipenem cilastatin sodium. The main outcome indicators（efficacy）, the secondary outcome indicators（temperature recovery, cough and sputum relief, disappearance of lung rales, length of hospital stay, and NT-proBNP, CK-MB levels and after incidence of adverse reactions before and after treatment）were compared between the two groups. ***Results*** The total effective rate of observation group（94.12%）was higher than that of control group（78.43%, $P<$

收稿日期：2021-11-29
作者简介：向海，副主任医师，研究方向：呼吸与危重症疾病的诊治。
通信作者：刘翠华，副主任医师，研究方向：急诊常见疾病的救治。
基金项目：四川省卫生和计划生育科研项目（19PJ113）

0.05). The body temperature of the observation group returned to normal, cough and sputum relieved, lung rales disappeared, and hospital stay was shorter than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of NT-proBNP and CK-MB in serum of the two groups were lower than before treatment, and the decrease amplitude of observation group were greater ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** The compound glycyrrhizin combined with imipenem and cilastatin sodium has a significant effect on the treatment of severe bacterial pneumonia, which can effectively control the condition, relieve clinical symptoms and reduce inflammation of the body, and has no effect on the myocardium with high safety.

Key words: compound glycyrrhizin; imipenem and cilastatin sodium; severe; bacterial pneumonia

细菌性肺炎是由于细菌侵袭下呼吸道所致，临床多表现为咳痰、咳嗽、发热，严重时可继发心肌损伤、休克等，可危及患者生命[1-2]。研究显示，引发肺炎的常见细菌有流感嗜血杆菌及肺炎链球菌等，而抗感染是治疗细菌性肺炎的主要手段，临床在未明确细菌感染类型前多采用亚胺培南西司他丁钠等广谱抗生素进行经验性用药治疗，尤其是重症细菌性肺炎，其可在一定程度上缓解临床症状，但整体效果仍不理想[3-4]。复方甘草酸苷由盐酸半胱氨酸、甘氨酸及甘草酸苷等成分组成，具有抗炎、抗病毒及免疫调节的作用，常被应用于重症肺炎、重症急性呼吸综合征、中东呼吸综合征、新型冠状病毒肺炎等呼吸道感染及免疫相关性疾病的治疗中，且获得良好疗效[5-7]。复方甘草酸苷联合亚胺培南西司他丁钠能否提升细菌性肺炎的治疗效果，目前尚无定论。本研究旨在从炎症反应及心肌保护层面探讨复方甘草酸苷联合亚胺培南西司他丁钠治疗重症细菌性肺炎的疗效，以期为临床完善相关治疗方案提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月至2021年5月我院收治的102例重症细菌性肺炎患者作为研究对象，随机按照1∶1配对比例分为观察组和对照组，各51例。纳入标准：①均符合重症细菌性肺炎的诊断标准[8]，除发热、咳痰、咳嗽、胸闷、喘憋、呼吸困难等症状外，或伴意识障碍、休克等。②近期无抗菌药物使用史。③患者肝、肾功能正常。④患者及家属均知情，并签署知情同意书。排除标准：①重要器官功能严重障碍。②免疫功能异常。③肺结核、肺部肿瘤。④凝血功能障碍。⑤精神异常、认知功能障碍。⑥合并其他感染性疾病。⑦伴恶性肿瘤。⑧对本研究涉及药物存在使用禁忌证。⑨严重通气不良、呼吸衰竭等需呼吸机治疗者。

本研究经本院医学伦理委员会审批通过，审批编号（S-18021）。

1.2 实验分组

所有患者均予以平喘、止咳、化痰及维持水电解质平衡等对症治疗。

对照组采用注射用亚胺培南西司他丁钠（规格：0.5 g∶0.5 g/瓶，批号：101011，杭州默沙东制药有限公司）治疗，一日3次，每次0.5 g静脉滴注。

观察组在对照组基础上联用复方甘草酸苷注射液（规格：20 ml/支，批号：00654，成都苑东生物制药股份有限公司）静脉滴注，每次5～20 ml，一日1次。

两组均治疗7 d。

1.3 结局指标

主要指标：显效为体温恢复正常，咳嗽、咳痰症状消失，胸部X线片显示肺部阴影基本消失，白细胞水平基本恢复正常；有效为体温恢复正常，咳嗽、咳痰症状明显改善，胸部X线片显示肺部阴影系数达70%以上，但未完全消失，白细胞有所降低；无效为与上述标准不符。显效、有效计入总有效。

次要指标：体温复常、咳嗽咳痰缓解、肺部啰音消失及住院时间，治疗前后血清*N*末端脑钠肽前体（*N*-terminal probrain natriuretic peptide，NT-

proBNP）、肌酸激酶同工酶（creatine kinase isoenzyme MB，CK-MB）水平及不良反应发生率。NT-proBNP 水平采用电化学发光法测定，CK-MB 水平采用酶联免疫吸附法测定，试剂盒均购自罗氏诊断产品有限公司。

1.4 统计学方法

采用 SPSS25.0 处理数据，计数资料以频数（n）和构成比（%）表示，采用 χ^2 检验。计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验，均确认具备方差齐性且近似服从正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

两组性别、年龄、体质量指数、病程、体温、白细胞水平、患病环境及疾病类型比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

2.2 疗效比较

观察组显效 28 例，有效 20 例，无效 3 例；对照组显效 18 例，有效 22 例，无效 11 例。观察组总有效率为 94.12%（48/51），较对照组 78.43%（40/51）高，差异有统计学意义（$\chi^2=5.299$，$P=0.021$）。

2.3 症状及体征变化情况比较

观察组体温复常、咳嗽咳痰缓解、肺部啰音消失及住院时间较对照组短（$P<0.05$），见表 2。

2.4 血清 NT-proBNP 及 CK-MB 水平比较

治疗前，两组血清 NT-proBNP 及 CK-MB 水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组血清 NT-proBNP 及 CK-MB 水平均较治疗前降低，且观察组降低幅度更大（$P<0.05$），见表 3。

2.5 不良反应发生率比较

观察组血压升高 1 例，呕吐 2 例，恶心 1 例，皮疹 1 例，肌肉痛 1 例；对照组呕吐 1 例，恶心 2 例，肌肉痛 1 例。观察组不良反应发生率（6/51，11.8%）与对照组（4/51，7.8%）比较，差异无统计学意义

表 1 两组一般资料比较（$\bar{x}\pm s$，$n=51$）

Table 1 Comparison of baseline characteristic between the two groups（$\bar{x}\pm s$，$n=51$）

资料	观察组	对照组	t/χ^2值	P值
性别（男/女）/n（%）	26（50.98）/25（49.02）	28（54.90）/23（45.10）	0.157	0.692
年龄/岁	49.26±5.56	50.36±6.24	0.940	0.350
体质量指数/kg·m^{-2}	23.21±1.56	23.05±1.49	0.530	0.598
病程（1 d/2d/3 d）/n（%）	16（31.37）/24（47.06）/11（21.57）	14（27.45）/27（52.94）/10（19.61）	0.357	0.836
体温/℃	38.82±0.31	38.77±0.28	0.855	0.395
白细胞水平/×10^{9}个·L^{-1}	16.60±1.79	16.84±1.71	0.692	0.490
患病环境（社区获得/医院获得）/n（%）	31（60.78）/20（39.22）	34（66.67）/17（33.33）	0.382	0.537
疾病类型（大叶性肺炎/小叶性肺炎/间质性肺炎）/n（%）	15（29.41）/20（39.22）/16（31.37）	17（33.33）/19（37.25）/15（29.41）	0.183	0.913

表 2 两组症状体及征变化情况比较（$\bar{x}\pm s$，$n=51$，单位：d）

Table 2 Comparison of changes in symptoms and signs between the two groups（$\bar{x}\pm s$，$n=51$，unit：d）

组别	咳嗽咳痰缓解时间	体温复常时间	肺部啰音消失时间	住院时间
观察组	4.52±1.14	2.68±0.82	4.75±1.08	9.26±1.95
对照组	5.14±1.32	3.04±0.98	5.32±1.21	10.38±2.06
t值	2.539	2.012	2.510	2.820
P值	0.013	0.047	0.014	0.006

表 3 两组血清 NT-proBNP、CK-MB 水平比较
($\bar{x}\pm s$，$n=51$)

Table 3 Comparison of serum NT-pro BNP and CK-MB levels between the two groups ($\bar{x}\pm s$，$n=51$)

时间	组别	NT-proBNP/ng·L^{-1}	CK-MB/U·L^{-1}
治疗前	观察组	305.25±24.15	34.15±9.14
	对照组	298.58±21.83	32.95±10.22
	*t*值	1.463	0.625
	*P*值	0.147	0.533
治疗后	观察组	105.65±12.01*	15.35±2.55*
	对照组	123.21±14.65*	18.68±2.84*
	*t*值	6.620	6.231
	*P*值	＜0.001	＜0.001
治疗前后差值	观察组	199.60±13.26	18.80±3.22
	对照组	175.37±14.84	14.27±2.98
	*t*值	6.231	7.374
	*P*值	＜0.001	＜0.001

注：与同组治疗前比较，*P＜0.05

Note: *vs* the same group before treatment，*P＜0.05

($\chi^2=0.444$，$P=0.505$)。

3 讨论

正常机体的呼吸道存在一层由黏液层、上皮细胞和免疫细胞共同组成的气道防御屏障，可阻挡细菌感染，但在某些情况下，气道防御屏障结构或功能受到破坏时，细菌可通过空气吸入等方式感染气道，引发肺炎，尤其是重症肺炎，若治疗不及时可引发败血症、心力衰竭等严重并发症，威胁患者生命安全[9-10]。故临床需采取及时有效的治疗方式改善临床症状，控制病情进展。

对于细菌性肺炎患者，采集痰液标本予以细菌培养、药敏试验是进行抗感染治疗的重要方式，但由于该过程耗费时间较长，为保证及时抗感染治疗，临床多先予以广谱抗菌药物抗感染治疗[11]。亚胺培南西司他丁钠为治疗重症细菌性肺炎的常用抗菌药物，其由亚胺培南和西司他丁钠复合组成，其中亚胺培南属于β- 内酰胺类抗生素，不具备青霉素类、头孢菌素类基本结构，但其分子结构较小，易渗透至细菌细胞内，并与细胞膜上的青霉素蛋白结合，抑制细菌细胞壁合成，且其几乎对所有细菌均具有显著的抗菌效果。肾细胞膜分泌的脱氢肽酶会破坏亚胺培南，影响其抗菌效果，而西司他丁钠作为肾肽酶抑制剂，可抑制脱氢肽酶分泌，减轻亚胺培南被破坏和水解，故使亚胺培南在体内能够稳定存在，保证抗菌效果[12-13]。随着抗菌药物的广泛使用，导致某些细菌对其存在一定的耐药性，加之重症肺炎患者存在肺部炎症症状，故在抗感染的同时减轻肺部炎症亦是治疗关键[14]。复方甘草酸苷是一种复方制剂，由甘草酸苷、甘草酸单铵盐及蛋氨酸等组成，在肝损伤、肝炎的治疗中被广泛应用，深入研究发现，其具有抗炎、抗病毒、清除氧自由基和免疫调节等多种作用，在慢性荨麻疹、银屑病和水痘等多种疾病中被广泛应用，并取得良好的治疗效果[15]。基于上述药理机制，故推测其在细菌性肺炎患者的治疗中亦可发挥一定作用。本研究在亚胺培南西司他丁钠的基础上加用复方甘草酸苷治疗发现，联合治疗效果显著，可有效控制患者病情，缓解临床症状。复方甘草酸苷中的甘草酸苷可有效抑制炎症因子释放，同时能稳定细胞膜功能、减轻超氧化物对血管及肺部造成的损伤、抑制肥大细胞释放组胺，从而发挥抗炎作用，加快患者康复。此外，复方甘草酸苷还可促使 T 淋巴细胞分化，通过活化巨噬细胞、自然杀伤细胞，调节 T 细胞活性对机体发挥非特异性免疫调节作用，提高机体对细菌的抵抗能力[16]。故与亚胺培南西司他丁钠联合使用不仅可杀死细菌，从本质上控制病情，还可降低机体炎症反应，使临床症状减轻，二者联合使用可发挥协同效应，进而提升疗效，促进患者病情恢复。

研究指出，肺部感染细菌后造成的炎症性疾病可增加心脏负担，从而造成心肌损伤，表现为血清 NT-proBNP、CK-MB 水平升高[17]。同时有报道指出[18]，复方甘草酸苷过量使用可能造成心肌损伤。故本研究在治疗过程中，严格控制复方甘草酸苷药物的使用剂量，发现治疗后两组血清 NT-proBNP 及 CK-MB 水平均较治疗前降低，其中观察组降低更显著（$P<0.05$），且两组不良反应发生率比较也无明

显差异（$P > 0.05$）。提示严格控制复方甘草酸苷使用剂量可提高疗效，促使病情康复，避免加重心肌损害，安全性较高。但本研究尚未对复方甘草酸苷的最佳使用剂量进行研究，可作后续研究重点。

4 结论

综上所述，在亚胺培南西司他丁钠抗感染治疗的基础上联合复方甘草酸苷，治疗重症细菌性肺炎患者效果显著，可有效促使症状改善，且在减轻机体炎症方面均有一定帮助，是一种安全有效的治疗方案。

参考文献：

[1] Sharma R, Sandrock CE, Meehan J, *et al*. Community-acquired bacterial pneumonia-changing epidemiology, resistance patterns, and newer antibiotics: spotlight on delafloxacin[J]. Clin Drug Investig, 2020, 40(10): 947-960.

[2] McCurdy S, Keedy K, Lawrence L, *et al*. Efficacy of delafloxacin versus moxifloxacin against bacterial respiratory pathogens in adults with community-acquired bacterial pneumonia (CABP): microbiology results from the delafloxacin phase 3 CABP trial[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(3): e01949-e02019.

[3] Jones BE, Ying J, Stevens V, *et al*. Empirical anti-MRSA *vs* standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia[J]. J Am Med Assoc Intern Med, 2020, 180(4): 552-560.

[4] Li R, Wu K, Li Y, *et al*. Integrative pharmacological mechanism of vitamin C combined with glycyrrhizic acid against COVID-19: findings of bioinformatics analyses[J]. Brief Bioinform, 2021, 22(2): 1161-1174.

[5] Li H, Hu Y, Tang H, *et al*. The potential of glycyrrhizinate in the management of COVID-19: a systematic review of the efficacy and safety of glycyrrhizin preparations in the treatment of SARS and MERS[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(7): 1539-1552.

[6] 杨磊, 刘佳琦, 边原, 等. 复方甘草酸苷治疗新型冠状病毒肺炎的可行性分析[J]. 华西药学杂志, 2020, 35(3): 342-346.

[7] 冯献荣, 吴楠, 牛微微. 乌司他丁联合注射用亚胺培南西司他丁钠治疗重症肺炎伴呼吸衰竭的临床效果[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3): 123-126.

[8] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 139.

[9] Messinger AI, Kupfer O, Hurst A, *et al*. Management of pediatric community-acquired bacterial pneumonia[J]. Pediatr Rev, 2017, 38(9): 394-409.

[10] Viasus D, Ramos O, Ramos L, *et al*. Solithromycin for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia[J]. Expert Rev Respir Med, 2017, 11(1): 5-12.

[11] Jr File TM, Rewerska B, Vucinic-Mihailovic V, *et al*. SOLITAIRE-Ⅳ: a randomized, double-blind, multicenter study comparing the efficacy and safety of intravenous-to-oral solithromycin to intravenous-to-oral moxifloxacin for treatment of community-acquired bacterial pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(8): 1007-1016.

[12] Heo YA. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections[J]. Drugs, 2021, 81(3): 377-388.

[13] Mansour H, Ouweini AEL, Chahine EB, *et al*. Imipenem/cilastatin/relebactam: a new carbapenem β-lactamase inhibitor combination[J]. Am J Health Syst Pharm, 2021, 78(8): 674-683.

[14] Cilloniz C, Martin-Loeches I, Garcia-Vidal C, *et al*. Microbial etiology of pneumonia: epidemiology, diagnosis and resistance patterns[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2120.

[15] Smith JR, Rybak JM, Claeys KC. Imipenem-cilastatin-relebactam: a novel β-lactam-β-lactamase inhibitor combination for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4): 343-356.

[16] 姚建国. 复方甘草酸苷联合美沙拉嗪治疗慢性溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(13): 2316-2318.

[17] 向金星. *N*末端B型钠尿肽原和肌酸激酶同工酶对肺炎患儿合并心力衰竭的诊断价值[J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10(2): 93-95.

[18] 许静, 陈杰, 罗子玲. 复方甘草酸苷致假性醛固酮症并发心肌损伤的药学监护[J]. 医药导报, 2019, 38(4): 513-517.

（编辑：史琦琪）