

· 论著 ·

# 乌司他丁联合美罗培南对脓毒血症病原菌清除率及炎症指标的影响

纪日欢\* 周小平

莆田学院附属医院(福建 莆田 351100)

**【摘要】目的** 探讨乌司他丁联合美罗培南对脓毒血症患者病原菌清除率及炎症指标的影响。**方法** 选取医院2021年3月-2022年9月收治的87例脓毒血症患者,用随机数字表法分为对照组(44例)与研究组(43例);对照组予美罗培南治疗,研究组予乌司他丁联合美罗培南治疗;对比两组预后、治疗效果、病原菌清除率、炎症指标水平[降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)]及不良反应。**结果** 研究组病死率较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组总有效率、病原菌清除率较对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );研究组治疗5d PCT、CRP水平较对照组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组不良反应总发生率对比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 脓毒血症患者采用乌司他丁联合美罗培南治疗效果好,可改善预后,提高病原菌清除率,降低炎症指标水平,且安全性好。

**【关键词】** 脓毒血症; 乌司他丁; 美罗培南; 病原菌清除率; 炎症指标

**【中图分类号】** R364.5

**【文献标识码】** A

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.051

## The Effect of Ulinastatin Combined with Meropenem on Pathogen Clearance Rate and Inflammatory Markers in Patients with Sepsis

JI Ri-huan\*, ZHOU Xiao-ping.

The Affiliated Hospital of Putian University, Putian 351100, Fujian Province, China

**Abstract: Objective** To explore the effects of ulinastatin combined with meropenem on pathogen clearance rate and inflammatory markers in patients with sepsis. **Method** 87 patients with sepsis admitted to the hospital from March 2021 to September 2022 were randomly divided into a control group (44 cases) and a study group (43 cases) using a random number table method; The control group was treated with meropenem, while the study group was treated with ulinastatin combined with meropenem; Compare the prognosis, treatment efficacy, pathogen clearance rate, inflammatory index levels (procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP)), and adverse reactions between two groups. **Results** The mortality rate of the study group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the total effective rate and pathogen clearance rate of the research group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); the levels of PCT and CRP in the study group after 5 days of treatment were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ); There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The combination of ulinastatin and meropenem is effective in treating sepsis patients, can improve prognosis, increase pathogen clearance rate, reduce inflammation index levels, and has good safety.

**Keywords:** Sepsis; Ulinastatin; Meropenem; Pathogen Clearance Rate; Inflammatory Indicators

脓毒血症作为临床常见危及重症,其主要因感染导致,容易造成器官功能不全、循环障碍,威胁患者生命安全。相关调查显示,脓毒血症病死率高达60%,而早期予针对性抗感染治疗,可有效清除病原菌,改善患者预后<sup>[1]</sup>。美罗培南作为临床常用广谱抗菌药物,其对厌氧菌、革兰阳性菌等敏感性高,可有效杀灭细菌,且对 $\beta$ -内酰胺酶稳定性好<sup>[2]</sup>。但临床应用发现,美罗培南单独治疗脓毒血症疗效不达预期<sup>[3]</sup>。乌司他丁是一种蛋白酶抑制剂,其可降低蛋白水解酶活性,抑制炎症因子表达,且可清除氧自由基,从而减轻脏器功能损伤<sup>[4]</sup>。鉴于此,本研究旨在探讨乌司他丁联合美罗培南对脓毒血症患者病原菌清除率及炎症指标的影响。现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取医院2021年3月-2022年9月收治的87例脓毒血症患者,用随机数字表法分为对照组(44例)与研究组(43例)。

**纳入标准:** 脓毒血症符合相关诊断标准<sup>[5]</sup>; 年龄18-80岁; 凝血机制、免疫功能正常。排除标准: 合并血液疾病; 肝肾功能异常; 合并肿瘤; 合并中枢神经系统疾病; 合并精神障碍; 合并其他感染性疾病; 哺乳或妊娠期患者; 对美罗培南耐药或对本研究药物过敏; 入组前接受相关治疗。两组一般资料对比( $P>0.05$ ),

有可对比性,见表1。

**1.2 方法** 两组均予脓毒血症常规对症支持治疗,包括液体复苏、营养支持、控制血糖、机械通气等,并予肝素抗凝。对照组基于常规治疗,予美罗培南(山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字H20163392,生产批号:20210115,规格:0.5g)治疗,将1g美罗培南溶于50mL 0.9%氯化钠注射液静脉泵入,泵入时第一个小时25mL/h,后面改10mL/h,间隔8h一次,3次/d。研究组基于常规治疗,予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H20040505,生产批号:20210206,规格:5万单位)联合美罗培南治疗,美罗培南用法、用量同对照组;将10万单位乌司他丁溶于20mL 5%葡萄糖注射液中静脉推注,2次/d。两组均连续治疗5d。

**1.3 观察指标** (1)预后:记录两组治疗期间病死例数。(2)治疗效果:参照相关文献<sup>[6]</sup>评价疗效,显效:体温 $<38^{\circ}\text{C}$ ,血压、心率恢复正常,白细胞计数降低 $\geq 90\%$ ;有效:体温、血压、心率等改善,白细胞计数降低50% $-<90\%$ ;无效:体温、血压等无变化或加重,白细胞计数降低 $<50\%$ ;总有效率=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(3)病原菌清除率:治疗结束,两组均行病原菌检测,计算病原菌清除率[清除率=(清除+部分清除)例数/总例数 $\times 100\%$ ];清除:病原菌完全消失,无新病原菌;部分清除:病原

【第一作者】纪日欢,男,主治医师,主要研究方向:重症医学方向。E-mail: ji3638rihuan@163.com

【通讯作者】纪日欢

菌数量减少；未清除：病原菌数量无变化；再感染：出现新病原菌。(4)炎症指标水平：两组治疗前、治疗5d，抽取空腹肘静脉血3ml，离心(离心转速：3000r/min；时间：10min)采集血清，用双抗体加酶免疫化学发光法测定降钙素原(PCT)水平，用免疫比浊法测定C反应蛋白(CRP)水平。(5)不良反应：记录两组不良反应发生情况。

**1.4 统计学方法** 用SPSS 23.0软件处理数据，计量资料用表示，用t检验；计数资料用百分比表示，用 $\chi^2$ 检验；检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 两组预后对比** 研究组治疗期间病死2例，病死率为4.65%；

对照组病死9例，病死率为20.45%；研究组病死率较对照组低( $\chi^2=4.917, P=0.027$ )。

**2.2 两组治疗效果对比** 研究组总有效率较对照组高( $P<0.05$ )。见表2。

**2.3 两组病原菌清除率对比** 研究组病原菌总清除率较对照组高( $P<0.05$ )。见表3。

**2.4 两组炎症指标水平对比** 两组治疗5d PCT、CRP水平均较治疗前低，且研究组更低( $P<0.05$ )。见表4。

**2.5 两组不良反应对比** 两组不良反应总发生率对比，差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

**表1 两组一般资料对比**

组别	性别[n(%)]		年龄(岁)	病程(d)	病因[n(%)]			入院时APACHE-II评分(分)	
	男	女			颅内感染	呼吸道感染	尿路感染/其他		
研究组(n=43)	23(53.49)	20(46.51)	42.52±4.62	5.42±1.24	8(18.60)	19(44.19)	10(23.26)	6(13.95)	14.12±2.11
对照组(n=44)	25(56.82)	19(43.18)	42.10±4.33	5.30±1.21	7(15.91)	22(50.00)	11(25.00)	4(9.09)	14.03±2.47
$\chi^2/t$	0.098	0.438	0.457	0.722	0.183				
P	0.755	0.663	0.649	0.868	0.856				

**表2 两组治疗效果对比[n(%)]**

组别	显效	有效	无效	总有效
研究组(n=41)	21(51.22)	16(39.02)	4(9.76)	37(90.24)
对照组(n=35)	9(25.71)	15(42.86)	11(31.43)	24(68.57)
$\chi^2$			5.598	
P			0.018	

**表3 两组病原菌清除率对比[n(%)]**

组别	清除	部分清除	未清除	再感染	总清除
研究组(n=41)	12(29.27)	26(63.41)	2(4.88)	1(2.44)	38(92.68)
对照组(n=35)	6(17.14)	19(54.29)	7(20.00)	3(8.57)	25(71.43)
$\chi^2$					6.016
P					0.014

**表4 两组炎症指标水平对比**

组别	PCT( $\mu\text{g/L}$ )		CRP(mg/L)	
	治疗前	治疗5d	治疗前	治疗5d
研究组(n=41)	1.24±0.31	0.57±0.11*	65.35±10.24	15.26±2.48*
对照组(n=35)	1.26±0.30	0.69±0.19*	65.17±10.33	28.65±5.42*
t	0.285	3.429	0.076	14.186
P	0.777	0.001	0.940	<0.001

注：相比治疗前，\* $P<0.05$

**表5 两组不良反应对比[n(%)]**

组别	腹泻	恶心	皮疹	呕吐	总发生
研究组(n=41)	1(2.44)	2(4.88)	1(2.44)	1(2.44)	5(12.20)
对照组(n=35)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	0	3(8.57)
$\chi^2$					0.019
P					0.890

### 3 讨论

脓毒血症作为常见感染性疾病,病原菌感染后会促使多种细胞因子释放,损伤全身多器官及系统,引发心动过速、发热等症状,严重会导致急性肺损伤、休克等,导致患者死亡。目前,临床治疗脓毒血症主要以抗感染为主,早期清除病原菌,纠正感染情况,能够改善患者预后,降低病死率。

美罗培南作为常用抗菌药物,其为碳青霉烯类抗生素,可穿透细菌细胞壁,与细菌壁表面青霉素结合蛋白结合,阻滞细菌生成,从而诱导细菌凋亡<sup>[7]</sup>。同时,美罗培南对β-内酰胺酶水解作用相对稳定,耐药性低,现已被临床用于呼吸道感染、腹部感染等治疗<sup>[8]</sup>。研究发现,美罗培南用于脓毒血症治疗有一定效果,可清除病原菌,改善患者预后,但其整体疗效未达理想预期<sup>[9]</sup>。近年来,相关研究表明,蛋白酶抑制剂用于脓毒血症治疗具有较好效果,可减轻脏器功能损伤<sup>[10]</sup>。乌司他丁是一种尿激酶抑制剂,其可降低弹性蛋白酶、胰蛋白酶等水解酶活性,改善全身循环状态<sup>[11]</sup>。同时,亢宁等<sup>[12]</sup>研究指出,乌司他丁可调节血循环,改善脏器缺血灌注损伤,且能够增强免疫功能,减轻内脏器官与细胞损伤。本研究结果显示,研究组病死率较对照组低,总有效率、病原菌清除率较对照组高,说明脓毒血症患者采用乌司他丁联合美罗培南治疗效果好,能够提高病原菌清除率,改善患者预后。分析原因在于,乌司他丁、美罗培南联合应用,可利用其抗菌、改善循环状态作用机制协同发挥治疗效果,从而提高疗效,且可改善机体免疫情况,增强病原菌抵抗能力,从而提高病原菌清除率,改善预后。研究指出,脓毒血症发生后,机体内炎症因子大量生成会激活巨噬细胞,促使炎性介质释放,引发炎症级联反应,且会促使氧自由基生成,从而加重血管内皮细胞损伤,加重病情<sup>[13]</sup>。PCT、CRP作为主要炎症因子,其中PCT为细菌感染敏感指标,机体遭受病原微生物感染后,PCT基因表达增加,血清水平显著上升;CRP作为急性时相蛋白,炎症发生后水平显著升高<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,研究组治疗5d PCT、CRP水平较对照组低,说明脓毒血症患者采用乌司他丁联合美罗培南治疗利于降低炎症指标水平。分析原因在于,乌司他丁、美罗培南联合治疗可有效清除病原菌,减轻细胞损伤,减少炎性介质释放,且乌司他丁可阻止白细胞与炎症效应关系,从而降低炎症指标水平。此外,组间不良反应发生率对比无差异,说明联合用药安全性好,考虑未来可将乌司他丁、美罗培南联合应用,但这一结果也可能跟治疗时间短有关,因而未来仍需展开进一步研究探讨。综上所述,脓毒血症患者采用乌司他丁联合美罗培南治疗效果好,可改善预后,提高病原菌清除率,降低炎症指标水平,且安全性好。

### 参考文献

- [1] 杨帆,刘君,王丹,等. Presesin联合降钙素原对脓毒症患儿28d病死率预测价值研究[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(1): 15-20.
- [2] 张彬,吴晓鹏,张金花,等. 美罗培南持续泵入对脓毒症多重耐药菌患者的临床疗效研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(25): 158-160.
- [3] 赵妍,付瑜,吴东宁,等. 黄龙汤联合美罗培南抑制白细胞迁移介导的炎症反应保护脓毒症肠道黏膜损伤的机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(9): 14-18.
- [4] 王妙淑,彭晨,董平. 乌司他丁对脓毒症相关急性肺损伤的治疗作用及相关机制研究[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(12): 1100-1105.
- [5] 中华医学会急诊医学分会. 脓毒症液体治疗急诊专家共识[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(3): 201.
- [6] 伍增龙,黄永鹏,马俊,等. 乌司他丁联合小剂量糖皮质激素治疗脓毒症的疗效及安全性评价[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(8): 866-868.
- [7] 张彬,张金花,吴晓鹏,等. 美罗培南持续泵入在脓毒血症患者中的应用分析[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(24): 216-218.
- [8] 梁晋,郭姗姗,张丹,等. 鞘内注射万古霉素联合美罗培南治疗重症颅脑创伤术后颅内感染的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(6): 881-885.
- [9] 刘伶俐,高永艳,杨陆. 美罗培南联合头孢哌酮舒巴坦钠治疗脓毒症休克的临床疗效及其对炎症反应和免疫功能的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(24): 73-76.
- [10] 吴晓鹏,张金花,张彬. 美罗培南联合乌司他丁治疗细菌性脓毒症及对血清降钙素原与炎症因子的影响[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(6): 814-818.
- [11] 李海勇,王海燕,刘丽静,等. 血必净注射液联合乌司他丁治疗创伤性脓毒症临床效果及对炎症因子、肝功能影响[J]. 临床误诊误治, 2021, 34(7): 24-28.
- [12] 亢宁,苏崔俊,周春霞,等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤患者尿KIM-1, ANP, NGAL, Cys-C和IL-18的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 041(5): 877-881.
- [13] 吴淑璐,牛凯旋,徐阳,等. 抗血小板治疗对脓毒症炎症反应和血小板功能及治疗效果的影响[J]. 中华全科医学, 2022, 20(8): 1311-1314.
- [14] 冀悦,孙晓旭. 血清PCT联合CRP检测对脓毒症的诊断价值[J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1448-1451, 1456.

(收稿日期: 2023-06-25)

(校对编辑: 韩敏求)