

吸入性乙酰半胱氨酸纤支镜肺泡灌洗方案联合 头孢哌酮钠/舒巴坦钠治疗革兰阴性菌 所致重症肺炎临床效果观察

谢爽,杨睿,朱玉芬,杨园园,王磊

郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450000

【摘要】 目的 探讨吸入性乙酰半胱氨酸(NAC)纤支镜肺泡灌洗方案联合头孢哌酮钠/舒巴坦钠治疗革兰氏阴性菌所致重症肺炎的效果及对血气指标、氧合指数及预后的影响。**方法** 我院收治的 160 例革兰氏阴性菌所致重症肺炎患者,按照治疗方法不同分为对照组(常规对症治疗+头孢哌酮钠/舒巴坦钠治疗)和灌洗组(对照组治疗基础上+NAC 纤支镜肺泡灌洗方案)各 80 例。比较两组治疗效果,对比治疗前后血气指标[动脉氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)、血氧饱和度(SaO_2)和氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)],血清炎症指标[单核细胞计数(MONO)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)和中性粒细胞计数(ANC)],记录重症加强监护时间、呼吸机使用时间、多器官衰竭率及死亡率等预后情况。**结果** 灌洗组治疗有效率高于对照组($P<0.05$);治疗 1 周后,两组血气指标中 PaO_2 、 SaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平均升高, PaCO_2 水平降低,且灌洗组指标变化高于对照组($P<0.05$);两组 MONO、SAA 和 ANC 水平均降低,且灌洗组低于对照组($P<0.05$);灌洗组重症加强监护时间、呼吸机使用时间、多器官衰竭率低于对照组($P<0.05$),两组不良事件发生率、28 d 死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** NAC 纤支镜肺泡灌洗方案联合头孢哌酮钠/舒巴坦钠治疗革兰氏阴性菌所致重症肺炎疗效显著,可有效提高氧合水平,降低炎症反应,改善患者预后,值得推荐。

【关键词】 重症肺炎;纤支镜肺泡灌洗;NAC;血气指标;疗效

【中图分类号】 R563.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0052-05

Observation on the clinical effect of inhaled acetylcysteine fiberoptic bronchoalveolar lavage regimen combined with cefoperazone/sulbactam in the treatment of severe pneumonia caused by Gram-negative bacteria XIE Shuang, YANG Rui, ZHU Yu-fen, YANG Yuan-yuan, WANG Lei *The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China*

【Abstract】 Objective To explore the effect of fiberoptic bronchoscopic alveolar lavage regimen with inhaled N-acetylcysteine (NAC) combined with cefoperazone/sulbactam in the treatment of Gram-negative bacteria caused severe pneumonia and its influence on blood gas indicators, oxygenation index and prognosis. **Methods** One hundred and sixty patients with Gram-negative bacteria-caused severe pneumonia were selected. The patients were divided into a control group and a lavage group according to different treatment methods, 80 in each group. The control group was treated with conventional symptomatic treatment + cefoperazone/sulbactam. The lavage group was treated with NAC fiberoptic bronchoscopic alveolar lavage regimen on the basis of the control group. The therapeutic effect was compared between the two groups. Blood gas indicators such as arterial partial pressure of oxygen (PaO_2), partial pressure of carbon dioxide (PaCO_2), blood oxygen saturation (SaO_2) and oxygenation index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) and serum inflammatory markers such as monocyte count (MONO), serum amyloid A (SAA) and neutrophil count (ANC) before and after treatment were compared between the two groups. The prognosis status such as intensive care time, ventilator use time, multiple organ failure rate and mortality was recorded. **Results** The effective rate of treatment in the lavage group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). After 1 week of treatment, the blood gas indicators of PaO_2 , SaO_2 and $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ in both groups were significantly increased ($P<0.05$) while the PaCO_2 was significantly decreased ($P<0.05$), and the changes of the above indicators were significantly higher in the lavage group than those in the control group ($P<0.05$). The levels of MONO, SAA and ANC in the two groups were significantly reduced after 1 week of treatment ($P<0.05$), and the levels in the lavage group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The intensive care time, ventilator use time and multiple organ failure rate in the lavage group were significantly shorter or lower than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rates of adverse events and in the 28d mortality between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** NAC fiberoptic bronchoscopic alveolar lavage regimen combined with cefoperazone/sulbactam have a significant efficacy in the treatment of Gram-negative bacteria caused severe pneumonia. It can effectively increase oxygenation level, reduce the inflammatory response, and improve the prognosis of the patients. It is worth recommending.

【Key words】 Severe pneumonia; Fiberoptic bronchoscopic alveolar lavage; NAC; Blood gas indicators; Efficacy

革兰氏阴性菌所致重症肺炎是一种由克雷白

杆菌、大肠杆菌或变形杆菌等革兰氏阴性菌引发的继发性呼吸系统感染性疾病,肺炎常累及胸膜,引发胸腔积液或脓胸,对患者的生命造成严重威胁^[1]。广谱抗生素是既往重症肺炎治疗的主要手

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(编号:U1504801)

段,然其治疗效果近年来因耐药性问题逐渐受到挑战,由于肺炎导致的局部实变和/或肺血管痉挛、微血栓以及抗生素的分布特性等导致全身用药在部分重症肺炎治疗中效果欠佳^[2]。因此,探索新的治疗策略以提高患者的治疗效果和预后迫在眉睫。有文献报道个别抗生素局部用药可提高治疗的局部药物浓度,因其见效快、毒性低逐渐受到临床关注,但可局部用药的抗生素种类有限,且因肺炎导致的肺部病变可能对抗生素敏感性增高,易产生刺激作用而引发气道痉挛等不良反应,或对于革兰氏阴性菌细胞壁穿透力不强,整体治疗效果依然不够理想^[3]。纤支镜肺泡灌洗是一种无创性检查和治疗手段,可直接观察肺泡内情况,并将生理盐水或治疗药物通过纤支镜导管准确注入远端气管及肺泡中,还可采集肺部表面炎症物质,具有靶向性强、病原学采集准确性高等特点,在临床治疗多耐药、泛耐药重症肺炎患者中效果显著^[4]。吸入性乙酰半胱氨酸溶液(N-acetylcysteine, NAC)可液化支气管内的浓稠黏液分泌物,促进痰液排出,通过纤支镜灌洗用药,可直接作用于病灶,进而充分发挥药效^[5]。本研究纤支镜肺泡灌洗联合抗生素局部用药治疗急性重症肺炎的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2021 年 2 月至 2023 年 5 月我院收治的重症肺炎患者 160 例。纳入标准:①符合重症肺炎诊断标准^[6,7],经病原学、影像学检查确诊者;②病原学采集培养后为革兰氏阴性菌,且不耐碳青霉烯类药物;③入院前未接受过抗生素治疗;④患者知情同意。排除标准:①对本次研究药物过敏者;②不耐受纤支镜治疗者;③合并有呼吸道梗阻、哮喘或畸形疾病;④合并有肺部肿瘤者;⑤合并有重大器官疾病者;⑥合并有免疫、内分泌、血液系统疾病者;⑦合并有精神障碍、认知困难者。依据治疗方法不同分为对照组与灌洗组各 80 例。对照组男 45 例,女 35 例,年龄(65.34 ± 6.49)岁,病程(5.62 ± 0.83)天,体重指数(25.53 ± 2.14) kg/m^2 ,病灶部位:右肺上叶 22 例,右肺下叶 32 例,左肺上叶 17 例,左肺下叶 9 例;灌洗组男 42 例,女 38 例,年龄(64.78 ± 6.27)岁,病程(5.44 ± 0.91)天,体重指数(25.12 ± 2.45) kg/m^2 ,病灶部位:右肺上叶 23 例,右肺下叶 30 例,左肺上叶 19 例,左肺下叶 8 例。两组基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 两组入院后采集咽喉部与肺分泌物进行细菌培养,并给与常规退热、抗感染、化痰排痰

处理,必要时给与低流量吸氧及机械通气等对症治疗。对照组在常规治疗基础上,加以头孢哌酮钠/舒巴坦钠注射液(苏州东瑞制药有限公司,国药准字 H20013055)静脉注射,注射液配置为 3 g 溶解于 0.9% 氯化钠注射液,2 次/天,连续治疗 1 周后进行评估。

灌洗组在对照组治疗基础上,给予 NAC 纤支镜肺泡灌洗方案治疗。灌洗前 6 h 禁饮禁食,对患者进行充分镇静处理,气道滴入 2% 利多卡因 2 ml 对患者咽喉、鼻腔部位进行局部麻醉,可将液体石蜡涂抹于支气管镜远端用以润滑,可减缓探入阻力及对咽喉、气道的损伤;将纤支镜经鼻腔缓慢置入,自气管镜中观察探入位置及气道各开口形态、黏膜变化,到达肺叶处后先将黏膜上分泌物吸尽,后采用 37℃ 的 NAC(海南斯达制药有限公司,国药准字 H20183005)盐溶液进行灌洗,根据患者耐受程度选择用量为 20~40 ml/次,反复进行 3~4 次,治疗频率 2 次/周,灌洗中对患者血氧饱和度进行严密监测,若有异常即刻停止操作并给与吸氧,灌洗结束后退出纤支镜。

1.3 观察指标 ①治疗效果:结合胸部 CT 判断疗效,其中:患者无发热、肺部症状基本消失为显效,患者仍有低热、咳嗽症状、胸部 CT 显示症状部分消失为有效,患者发热、临床症状均未改善为无效,显效与有效例数之和/总例数为有效率;②血气指标:于治疗前、治疗 1 周后,采用 ABL90FLEX 血气分析仪[丹麦雷度米特医疗设备有限公司,国食药监械(进)字 2014 第 2403525 号],测定动脉氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压(PaCO_2)和血氧饱和度(SaO_2),计算氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$);③炎症因子指标:于治疗前、治疗 1 周后,收集患者静脉血清,检测单核细胞计数(MONO)和中性粒细胞计数(ANC),放射免疫法测定血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平;④不良反应:统计治疗期间不良反应情况;⑤预后情况:对比两组患者重症加强监护时间、呼吸机使用时间、多器官衰竭率、28 d 死亡率。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较 治疗 1 周后,灌洗组治疗有效率明显高于对照组($\chi^2 = 4.103, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗效果比较 [n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
对照组	80	43(53.75)	27(33.75)	10(12.50)	70(87.50)
灌洗组	80	52(65.00)	25(31.25)	3(3.75)	77(96.25)

2.2 两组血气指标比较 治疗 1 周后,两组血气指标中 PaO₂、SaO₂ 和 PaO₂/FiO₂ 水平均升高 ($P<0.05$),PaCO₂ 水平降低 ($P<0.05$),且灌洗组指标变化较对照组显著 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血气指标比较

组别	n	PaO ₂ (mmHg)		PaCO ₂ (mmHg)		SaO ₂ (%)		PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	
		治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后
对照组	80	51.83±6.37	78.64±8.27 *	57.18±8.17	38.67±4.43 *	84.24±6.46	89.37±4.13 *	178.64±21.37	311.51±14.35 *
灌洗组	80	51.36±6.23	83.64±7.92 *	57.75±8.26	35.34±4.15 *	84.82±6.38	94.35±3.76 *	171.43±20.51	334.47±13.83 *
t		0.472	3.906	0.439	4.907	0.751	7.975	0.842	10.304
P		0.638	<0.001	0.661	<0.001	0.569	<0.001	0.401	<0.001

* 与治疗前比较, $P<0.05$

2.3 两组血清炎症指标比较 治疗 1 周后,两组 MONO、ANC 和 SAA 水平均降低 ($P<0.05$),且灌洗组明显低于对照组 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清炎症指标比较

组别	n	MONO($\times 10^9/L$)		SAA(mg/L)		ANC($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后	治疗前	治疗 1 周后
对照组	80	1.35±0.24	0.79±0.14 *	13.51±1.42	8.81±0.87 *	9.48±0.86	7.61±0.58 *
灌洗组	80	1.38±0.25	0.72±0.11 *	13.27±1.34	8.15±0.71 *	9.56±0.91	7.02±0.66 *
t		0.774	3.517	1.099	5.257	0.571	6.006
P		0.440	0.001	0.273	<0.001	0.569	<0.001

* 与治疗前比较, $P<0.05$

2.4 两组不良反应及预后情况比较 两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$);灌洗组重症加强监护时间、呼吸机使用时间、多器官衰竭率显著低于对照组 ($P<0.05$),两组 28 d 死亡率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 4、表 5。

表 4 两组不良事件发生率比较 [n(%)]

组别	n	气管痉挛	呛咳	腹泻	恶心呕吐	总发生
对照组	80	2(2.50)	1(1.25)	2(2.50)	3(3.75)	8(10.00)
灌洗组	80	4(5.00)	3(3.75)	2(2.50)	1(1.25)	10(12.50)

表 5 两组预后情况比较 [n(%)]

组别	n	加强监护时间(d)	呼吸机使用时间(d)	多器官衰竭率	28 d 死亡率
对照组	80	19.28±3.47	9.72±1.83	26(32.50)	19(23.75)
灌洗组	80	17.18±3.05	8.62±1.19	15(18.75)	11(13.75)
统计量		t=4.066	t=4.507	$\chi^2=3.968$	$\chi^2=2.623$
P		<0.001	<0.001	0.046	0.105

3 讨论

革兰氏阴性菌所致重症肺炎多见于年长者或既往有支气管、肺部疾病者,其起病急骤,多伴咳嗽或胸痛,可引发肺部组织坏死或多发性空洞^[8],严重者可引起多器官衰竭,对患者生命安全影响巨大^[9]。尽管现代医学在肺炎的治疗与管理方面取得了显著进展,但仍存在一定比例患者因感染加

重、抗生素抵抗性、免疫抑制等原因而面临严重的健康威胁^[10],探寻快速有效的全新治疗方法是提升治疗效果、改善预后的关键。因患者多有咳痰表现,单纯抗生素治疗无法快速有效消除气管深部痰液,且全身用药无法达到理想的药物浓度,在此情况下,临床探索出纤维支气管镜检查技术,该法利用气管镜的可视功能,可深入肺部观察病患部位并

进行活检取样,结合肺泡灌洗技术与局部给药,不仅能快速消除支气管分泌物,还能靶向增加病灶处药物浓度,从而有效控制病情^[11]。

本研究采用 NAC 纤支镜肺泡灌洗方案治疗革兰氏阴性菌所致重症肺炎,结果显示,灌洗组治疗有效率显著高于对照组,灌洗组血气指标中 PaO_2 、 SaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平高于对照组, PaCO_2 水平低于对照组,表明加用 NAC 纤支镜肺泡灌洗方案疗效显著,可显著提升血气水平。分析可知,纤支镜径细、可弯曲,易深入支气管至肺部,且具有可视功能,可准确清除气道内分泌物、支气管痰栓及患者无法自行咳出的浓痰,避免普通吸痰管盲目吸痰对气道的损伤,降低了气道阻塞因素,改善呼吸状况^[12];其次,通过局部灌洗技术可稀释痰液,刺激患者咳嗽反应,将气道深处分泌物咳出,改善因肺部感染和炎症导致的通气/灌注比例失调,缓解患者低氧血症,提高氧合水平,改善血气指标^[13];NAC 可将黏痰溶解或稀释,其利用药物分子中所含的巯基,通过还原作用将痰液糖蛋白多肽链中的二硫键还原为 2R-SH,痰液黏度由此降低,便于排出^[14];重症肺炎会引发患者肺部炎性浸润,由于炎性因子刺激,肺部及支气管黏膜分泌大量黏液,堵塞患者气道,因而常规雾化吸入性用药很难通过呼吸进入气道及肺部,致使病灶处药物浓度不足而无法发挥药效,患者常伴随通气/血流比例失调,表现为部分肺泡可得到足够的通气但血液供应不足,或血供充足但通气不足,纤支镜肺泡灌洗可清除分泌物、扩张支气管、改善肺泡通气,通过 NAC 纤支镜灌洗局部给药,可直接作用于病灶,提高了肺部的通气/血流比例,改善呼吸功能^[15];此外,通过纤支镜肺泡灌洗,可以根据由患者气道吸出的痰液中细菌种类及病原体的敏感性,精确选择和调整药物的种类和浓度,实现个体化治疗,提高治疗的针对性和疗效^[16]。

本研究患者治疗 1 周后,血清炎症指标(MONO、SAA、ANC)水平显著低于对照组,治疗后第 1 个月,灌洗组重症加强监护时间、呼吸机使用时间、多器官衰竭率、28 d 内死亡率显著低于对照组,表明 NAC 纤支镜肺泡灌洗方案可有效减轻炎症反应,改善预后。NAC 纤支镜灌洗局部给药可降低丙二醛与肿瘤坏死因子水平,干扰核因子- κB 和凋亡信号通路,促进抗氧化物质谷胱甘肽的合成,进一步降低氧化应激,促进维持细胞内的氧化还原平衡,减轻炎症反应^[17];通过 NAC 靶向用药,在稀释痰液、发挥药效的同时,还可改善肺部上皮功能,保护气道与肺部黏膜,减少并发症发生,改善预后^[18];肺部、气管炎症可刺激机体释放炎症因子,MONO、

SAA 在机体发生感染时高水平表达,刺激免疫系统清除病原^[19,20];ANC 高水平表达提示机体内存在急性感染^[21]。通过 ANC 纤支镜灌洗,有助于克服药物在气道与肺部炎症组织中的扩散障碍,可以快速、高效发挥药效,迅速改善病变部位的炎症状况,同时减少患者因无法自主咳出深处痰液而导致的痰液滞留,减少细菌堆积^[22],恢复气道通畅,提高通气水平,减少患者重症监护时间及呼吸机佩戴时间;NAC 还可提高免疫系统功能,中和过氧化氢和超氧阴离子等自由基,减少氧化性损伤与炎症反应^[23],配合头孢哌酮钠/舒巴坦钠,其组分之一头孢哌酮钠为第三代头孢菌素,主要针对细菌的细胞壁合成通路,而另一组分舒巴坦则通过不可逆性抑制 β -内酰胺酶活性,保护头孢哌酮钠免遭水解而进入菌体作用位点,同时可阻碍胞壁肽合成,使细菌细胞壁破损,菌体胀裂死亡,实现抑制细菌感染作用^[24],降低了多器官衰竭率及 28 天内死亡率。此外,两组不良事件发生率无显著差异,表明纤支镜肺泡灌洗安全性较高。

综上所述,NAC 纤支镜肺泡灌洗方案治疗革兰氏阴性菌所致重症肺炎疗效显著,可有效提高氧合水平,降低炎症反应,同时实现个体化治疗,从而显著改善患者预后,值得推荐。

【参考文献】

- [1] 周云,罗翠竹,彭代娇.革兰阴性菌感染重症肺炎患者 miRNA-155 与 NGAL 和 PCT 及 LA 对预后的影响[J].中华医院感染学杂志,2021,31(19):2978-2982.
- [2] 刘辉.哌拉西林他唑巴坦治疗小儿重症肺炎的效果观察[J].保健医学研究与实践,2022,19(11):70-73.
- [3] 任涛,唐以军,王梅芳,等.经鼻高流量加温湿化氧疗联合布地奈德气雾剂对急性呼吸衰竭患者呼吸动力学及氧代谢的影响[J].中国医学装备,2021,18(2):85-89.
- [4] 裴炜娜,孙国栋,吴静,等.经纤维支气管镜肺泡灌洗联合布地奈德局部给药治疗小儿重症肺炎的临床分析[J].兰州大学学报医学版,2021,47(1):59-63,69.
- [5] 王保贵,张豪,徐晓玲.吸入用乙酰半胱氨酸溶液联合奥司他韦胶囊治疗病毒性肺炎患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2020,36(11):1440-1442.
- [6] 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):91-107.
- [7] 中华医学会重症医学分会,中国医师协会重症医学医师分会,中国病理生理学会危重病医学专业委员会.重症新型冠状病毒肺炎管理专家推荐意见[J].中华重症医学电子杂志,2020,6(1):1-11.
- [8] 杨迎平,罗晓东,蔡国雄,等.耐碳青霉烯革兰阴性菌所致呼吸机相关肺炎的病原菌分布和患者死亡危险因素[J].中国人兽共患病学报,2020,36(4):290-296.
- [9] 闫焕利,闫瑞雪,彭富栋,等.重症肺炎患儿血清 H-FABP、CK-MB 和 NT-proBNP 水平对评价心肌损害的临床意义[J].分子诊断