

米诺环素等联合用药并配合中药麻黄升麻汤加减治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎疗效观察

许成勇， 谢伟鑫， 吴春洪， 杨育芳， 卢晓波， 肖平雄， 林海佳， 黄 苹， 卢灿辉

基金项目：广东省 2015 年建设中医药强省立项资助科研课题(编号:2015115)
作者单位：522000 广东,揭阳市中医院重症监护室(许成勇,谢伟鑫,吴春洪,黄 苹),检验科(杨育芳),康复科(卢晓波),神经外科(肖平雄,林海佳),中医门诊部名医工作室(卢灿辉)
作者简介：许成勇(1973 -),男,大学本科,副主任医师,研究方向:急危重症的治疗。E-mail:xcy72@126.com

[摘要] **目的** 探讨以米诺环素为基础联合用药并配合中药麻黄升麻汤加减治疗多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的有效性和安全性。**方法** 选择该院重症监护室(ICU)及 ICU 观察室于 2013-01 ~ 2018-03 收治的多重耐药鲍曼不动杆菌致肺炎患者 34 例,随机分为治疗组 and 对照组,每组 17 例。对照组予米诺环素(0.2 g/d,首剂加倍)联合头孢哌酮舒巴坦钠大剂量(12 g/d),或联合哌拉西林他唑巴坦(11.25 g/d)等治疗方案。治疗组在此基础上配合中药麻黄升麻汤加减治疗。均以 14 d 为 1 个疗程,1 个疗程结束后,观察比较两组患者临床总有效率、细菌清除率、血清炎性标志物改善情况。**结果** 治疗组临床总有效率、细菌清除率高于对照组($P < 0.05$)。治疗组血清炎性标志物改善治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 应用米诺环素(0.2 g/d,首剂加倍)联合头孢哌酮舒巴坦钠大剂量(12 g/d),或联合哌拉西林他唑巴坦(11.25 g/d),配合中药麻黄升麻汤加减的治疗方案可明显降低血清炎性因子水平,提高对多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎的临床疗效及鲍曼不动杆菌的细菌清除率,值得临床推广应用。

[关键词] 米诺环素; 麻黄升麻汤加减; 多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎

[中图分类号] R 563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2019)10 - 1079 - 04
doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2019.10.09

Observation on the curative effect of minocycline and other combination drugs plus modified ephedra cimicifugae decoction on multidrug-resistant Acinetobacter baumannii pneumonia XU Cheng-yong, XIE Wei-xin, WU Chun-hong, et al. Department of Intensive Care Unit, Jieyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong 522000, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficiency and safety of minocycline and other combination drugs plus modified ephedra cimicifugae decoction on multidrug-resistant Acinetobacter baumannii (MDRAB) pneumonia. **Methods** Thirty-four patients with pneumonia caused by multi-drug resistant acinetobacter baumannii were collected from the ICU and ICU observation rooms of the hospital during January 2013 and March 2018 and were divided into the treatment group and the control group, with 17 cases in each group. Secretions of the lower respiratory tract were collected from the thirty-four patients and MDRAB were isolated from the secretions. In the control group, minocycline (0.2 g/d, first dose doubled) combined with cefoperazone-sulbactam large dose (12 g/d), or combined with piperacillin-tazobactam (11.25 g/d) was given to the patients. The treatment group was treated with the same treatment as the control group plus Traditional Chinese Medicine (TCM) modified ephedra cimicifugae decoction. Both groups were treated for 14 days as a course of treatment. After one course of treatment, the clinical total effective rate, bacterial clearance rate and the improvement of serum inflammatory markers were observed and compared between the two groups. **Results** The therapeutic effect and the bacterial clearance rate of the treatment group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). There were significant difference in serum inflammatory markers before and after treatment in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Minocycline (0.2 g/d, first dose doubled) in combination with large dose of cefoperazone-sulbactam (12 g/d), or combined with piperacillin-tazobactam (11.25 g/d)

in association with TCM ephedra ciccifugae decoction can significantly reduce the levels of serum inflammatory cyto-
kines, improve the clinical effect of MDRAB pneumonia and eliminate the bacteria of Acinetobacter baumannii, and
is worthy of clinical application.

[Key words] Minocycline; Modified ephedra ciccifugae decoction; Multidrug-resistant acinetobacter
baumannii(MDRAB) pneumonia

鲍曼不动杆菌是需氧不发酵糖类革兰阴性杆
菌,在自然界中存在与于水、土壤环境中,在人体,可以
定植于皮肤、伤口、呼吸道和消化道,在医院环境中
可以长期存活。鲍曼不动杆菌具有强大的获得耐药
性和克隆传播的能力。多重耐药、广泛耐药、全耐药的
鲍曼不动杆菌呈世界性流行,已成为我国院内感
染重要的病原菌之一^[1]。鲍曼不动杆菌院内感染
最常见的部位是肺部,是医院获得性肺炎(HAP),
尤其是呼吸机相关性肺炎(VAP)重要的致病菌^[2]。根
据《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[1],
鲍曼不动杆菌感染的抗菌治疗应综合考虑感染病原
菌的药物敏感性、感染部位、严重程度、患者病理生
理状况和抗菌药物的作用特点。目前治疗鲍曼不动
杆菌感染的主要抗菌药物包括:(1)舒巴坦及含舒巴坦
的β内酰胺类抗生素的复合制剂;(2)碳青霉烯类抗生
素;(3)多黏菌素类抗生素;(4)替加环素(tigecycline);
(5)四环素类抗菌药物;(6)氨基糖苷类抗生素。本
研究根据药敏结果,应用米诺环素(0.2 g/d,首剂加
倍)联合头孢哌酮舒巴坦钠大剂量(12 g/d),或联
合哌拉西林他唑巴坦(11.25 g/d)等治疗方案的基础
上,配合中药麻黄升麻汤加减治疗多重耐药鲍曼
不动杆菌肺炎,收到较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院重症监护室(ICU)及ICU
观察室于2013-01~2018-03收治的下呼吸道分泌物
标本中能分离出多重耐药鲍曼不动杆菌(multidrug-
resistant Acinetobacter baumannii,MDRAB)(经药敏
试验对抗假单胞菌头孢菌素、抗假单胞菌碳青霉烯
类抗生素、氟喹诺酮类抗菌药物或氨基糖苷类抗生素
耐药的)鲍曼不动杆菌肺炎患者34例。所有患者符合
《中华人民共和国中医药行业标准》(ZY/T001.1-94)^[3]
中关于风温肺热病的诊断标准和《中国鲍曼不动杆
菌感染诊治与防控专家共识》^[1]及《医院感染诊断
标准(试行)》^[4]中的相关诊断标准。排除标准:(1)
社区或入院48 h内发生的肺炎;(2)非感染因素导
致的临床症状体征或影像学改变,如肺水肿、肺不
张、肺结核、肺间质病、肺血管炎和肺癌等;(3)年龄<
14周岁。细菌样本采集:痰标本均通过人工气道无
菌留取,入ICU后前3 d留取痰标本,之后每周至少

留取2次痰标本,痰标本培养结果至少1次阳性。患
者均无药物过敏史。采用随机数字表法随机分为治疗
组和对照组,各17例。两组性别、年龄及住院时间比
较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组基线资料比较[$n,(\bar{x}\pm s)$]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	住院时间 (d)
		男	女		
治疗组	17	14	3	56.5±14.8	69.0±71.8
对照组	17	13	4	53.7±18.5	65.1±79.9
χ^2/t	-	0.000		0.487	0.158
P	-	1.000		0.629	0.876

1.2 治疗方法 对照组予以米诺环素(美克威,华
北制药集团制剂有限公司,国药准字H20010439)
0.2 g/d,首剂加倍,联合头孢哌酮舒巴坦钠(浙江亚太
药业有限公司,国药准字H20045191)大剂量(12 g/d);
或联合哌拉西林他唑巴坦(贝夫止,瑞阳制药有限
公司,国药准字H20110133)11.25 g/d。治疗组在
此基础上联用中药麻黄升麻汤加减:麻黄12 g,升麻
6 g,当归9 g,知母9 g,黄芩9 g,玉竹15 g,芍药12 g,
天门冬15 g,桂枝6 g,茯苓12 g,石膏30 g,炙甘草3 g,
干姜3 g,杏仁10 g,川贝10 g。若痰热较重,加重黄
芩用量,加用瓜蒌仁、鲜竹沥清热、润肺化痰;咳喘
重,加紫菀、款冬花、桑白皮以止咳泻肺平喘;腹满加
厚朴、苏子降气平逆;正气亏虚较重,减麻黄用量,加
生晒参、五味子培补正气。水煎服,1剂/d,头煎加
水400 ml,先煎麻黄,去上沫,后入诸药,武火煎开,
后文火煎剩150 ml,次煎加水300 ml,武火煎开,后
文火煎剩150 ml,将两次煎出的药液混合后分2次
服用(或鼻饲)。14 d为1个疗程。1个疗程结束后
比较两组药物疗效。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:治疗1个疗程后根
据《中医病症诊疗标准与方剂选用》^[5]评定。①治
愈。体温正常,临床症状、体征消失,各项生化指标
正常,X线检查肺实质病变基本消失。②显效。体
温正常,临床症状基本消失,但仍存在肺部干啰音或
湿啰音,X线检查肺实质病变明显消失。③有效。
体温正常,临床症状减轻,肺部体征有所改善,X线
检查肺实质病变部分消失。④无效。治疗后,病情
无变化或恶化。总有效率=(治愈数+显效数+有

效数)/总人数×100%。(2)血清炎性标志物指标:分别于治疗前后清晨空腹状态下抽取肘静脉血 6 ml,测定血清 C 反应蛋白(CRP)水平(东芝 TBA-120FR 全自动生化仪,广州科方试剂盒,采用胶乳增强免疫比浊法测定)、白细胞计数(WBC)及中性粒细胞比率(N%)(希森美 XT-1800 血细胞分析仪,厂家配套试剂盒)。(3)细菌学指标:①清除。治疗后人工气道吸痰标本中未培养出鲍曼不动杆菌。②假定清除。症状体征消失,痰或气道分泌物无法获得。③未清除。治疗后人工气道吸痰标本中仍可培养出鲍曼不动杆菌。④假定未清除。治疗无效病例,其细菌培养检查未做或不能做,假定鲍曼不动杆菌未清除^[2]。总清除率=(清除数+假定清除数)/总人数×100%。(4)不良反应:记录两组治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 *t* 检验,两组间比较采用成组 *t* 检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表 4 两组治疗前后血清炎性标志物指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	WBC(×10 ⁹ /L)		N(%)		CRP(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	17	14.99±5.94	10.26±5.40*	84.17±10.62	73.21±12.00*	35.61±19.36	22.05±25.25*
对照组	17	15.49±5.93	14.59±8.66	77.67±12.71	76.00±10.94	40.31±45.64	36.24±29.07
<i>t</i>	—	0.245	1.749	1.618	0.708	0.391	1.520
<i>P</i>	—	0.808	0.090	0.116	0.484	0.696	0.139

注:与同组治疗前比较,**P* < 0.05

2.4 两组不良反应发生情况 治疗组有 1 例在鼻饲中药后出现反胃及胃内残留 >100 ml,经鼻饲后抬高床位 30° 1 h 及鼻饲前 30 min 喂服多潘立酮 10 mg 后好转。治疗组、对照组各有 1 例鼻饲米诺环素后出现恶心、欲呕,经鼻饲前 30 min 喂服多潘立酮 10 mg 后好转。两组各有 1 例因病情恶化,家属放弃治疗,作无效计。

3 讨论

3.1 鲍曼不动杆菌为条件致病菌,易引起医院获得性感染^[6]。近几年随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、免疫抑制剂等药物的应用以及介入性医疗操作的广泛开展,鲍曼不动杆菌已成为患者医院内肺部感染的重要病原菌,且 MDRAB 临床分离率明显增加。MDRAB 是指对下列 5 类抗菌药物中至少 3 类抗菌药物产生耐药的菌株,包括抗假单胞菌头孢菌素、抗假单胞菌碳青霉烯类抗生素、含有 β 内酰胺

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组临床总有效率高

于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组临床疗效比较(*n*)

组 别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	17	2	2	8	5	70.59
对照组	17	1	1	4	11	35.29

注:两组总有效率比较, χ^2 = 4.250,*P* = 0.039

2.2 两组细菌清除率比较 治疗组细菌总清除率高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 两组细菌清除率比较[*n*(%)]

组 别	例数	清除	假定清除	未清除	假定未清除	总清除率(%)
治疗组	17	3	7	3	4	58.82
对照组	17	2	2	9	4	23.53

注:两组总清除率比较, χ^2 = 4.371,*P* = 0.037

2.3 两组治疗前后血清炎性标志物指标比较 治疗组 WBC、N%、CRP 在治疗前后比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05);但对照组 WBC、N%、CRP 在治疗前后比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 4。

酶抑制剂的复合制剂(包括哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦)、氟喹诺酮类抗菌药物、氨基糖苷类抗生素^[1]。现针对 MDRAB 的临床可选药物极为有限,许多感染患者最终治疗失败甚至死亡。单一种类抗生素治疗 MDRAB 疗效佳,临床多以抗生素联合应用的治疗策略^[7,8]。从治疗和抗生素使用情况看,目前认为对于 MDRAB 感染的治疗主要有以下几类药物:碳青霉烯类、舒巴坦、多黏菌素和替加环素(也包括米诺环素)。多黏菌素 B 和替加环素有良好的体外抗菌活性和较高的敏感性,但由于多黏菌素 B 有较大的肾毒性、神经毒性,而替加环素也还未得到广泛的临床应用^[9],且目前国内这两种药物的价格也比较昂贵,故其二者在临床应用较少。赵爱斌^[10]的研究结果显示,对于重症 MDRAB 致 HAP,选用以大剂量头孢哌酮/舒巴坦为基础的联合抗感染治疗方案可取得良好的效

果。另外,在李耘等^[11]的研究报道中,鲍曼不动杆菌对多数被测药物的耐药率达 70% 以上,耐药率低于 10% 的药物有黏菌素 E 和替加环素等。刘兆明等^[12]的研究也提示,头孢哌酮舒巴坦联合米诺环素或替加环素在治疗呼吸机鲍曼不动杆菌重症肺炎疗效相当。因此,本研究尝试了米诺环素(0.2 g/d,首剂加倍)联合头孢哌酮舒巴坦钠大剂量(12 g/d)、哌拉西林他唑巴坦(11.25 g/d)的联合用药治疗方案,同时结合中医中药辨证施治,以提高对 MDRAB 肺炎治疗的临床有效率及细菌清除率。

3.2 因耐药鲍曼不动杆菌为条件致病菌,故其核心病机是正气不足、邪毒内伏^[13]。《内经》指出:“冬伤于寒,春必病温”。刘吉人在《伏邪新书》中提出了“感六淫而不即病,过后方发者总谓之曰伏邪,已发者而治不得法,病情隐伏,亦谓之曰伏邪;有初感治不得法,正气内伤,邪气内陷,暂时假愈,后仍复作者亦谓之伏邪;有已发治愈,而未能尽除病根,遗邪内伏后又复发亦谓之伏邪”。伏邪发病不论是因所匿之邪郁久而暴发,还是因外邪引动内伏之邪而发,正虚均是必要条件,即正气不足为本,也就是说在机体免疫力、抵抗力下降的情况下伏邪易于暴发。总之,邪实正虚贯穿于耐药鲍曼不动杆菌肺炎的整个病程中,其实为痰证、火热证、血瘀证,其虚为气阴两虚^[14];治疗当以透邪法为基础,随症加减^[15]。结合文献及临床实践,本课题组认为本病病机为久病失治,气血阴阳俱虚,伏邪内停为本,外邪郁陷,蕴痰化热,痰浊上泛为标,证属寒热错杂,虚实并见之喘证。当以宣肺疏郁散邪,温药和阳以化饮,养阴和营以固本。予麻黄升麻汤加减治疗。麻黄升麻汤载于《伤寒论》,原治厥阴误下,上热下寒,虚实互见,阴阳错杂之证。本课题组的体会:凡具有清阳被郁,虚火妄动,而见上热下寒诸证者,随证加减,常有良效。方中重用麻黄以宣内郁之邪,配升麻则宣透之功更著,且升麻又能升举下陷之阳气;知母、石膏、黄芩,苦寒以清在上肺胃之热;天冬、玉竹养阴生津;当归、芍药养血和阴;桂枝、干姜温中通阳;白术、茯苓、甘草健脾补中,培土生金,交通上下之阴阳,加用杏仁、川贝以化痰止咳治痰热之标。诸药合补、泻、寒、温、宣、散于一体,补而不敛邪,散而不伤阴,药效互补,充分发挥清上温下、滋阴和阳、止咳平喘之功。若痰热较重,可加重黄芩用量,加用瓜蒌仁、鲜竹沥清热、润肺化痰;咳喘重,可加紫菀、冬花、桑白皮以止咳泻肺平喘;腹满加厚朴、苏子降气平逆;正气亏虚较重,可减麻黄、石膏用量,加生晒参、五味子培补正气。

3.3 本研究结果显示,两组经过 1 个疗程治疗后,治疗组的临床总有效率、细菌清除率高于对照组,治疗组治疗后血 WBC、N%、CRP 水平均明显低于治疗前。治疗组有 1 例在鼻饲中药后出现反胃及胃内残留 >100 ml 的情况。治疗组、对照组各有 1 例鼻饲米诺环素后出现恶心、欲呕;但经对症处理后无停药。因此应用米诺环素(0.2 g/d,首剂加倍)联合头孢哌酮舒巴坦钠大剂量(12 g/d),或联合哌拉西林他唑巴坦(11.25 g/d),配合中药麻黄升麻汤加减的联合用药治疗方案可明显降低血清炎症因子水平,提高 MDRAB 肺炎的临床疗效及细菌清除,值得临床推广应用。但是本研究的样本量相对较小,需要在今后的临床工作中继续积累更多病例以进一步验证本研究结论。

参考文献

- 1 陈佰义,何礼贤,胡必杰,等. 中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识[J]. 中华内科杂志, 2012, 92(2): 76-85.
- 2 谭建龙,张卫东,柳 威,等. 替加环素治疗多或泛耐药鲍曼不动杆菌肺炎的疗效观察[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(6): 581-585.
- 3 中华人民共和国中医药行业标准[S]. ZY/T001. 1-94.
- 4 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5): 314-320.
- 5 戴 慎. 中医病症诊疗标准与方剂选用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 74.
- 6 李燕华,李吕力,范秉林,等. 神经内科重症监护病房医院获得性鲍曼不动杆菌肺炎 30 例临床分析[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(10): 912-915.
- 7 贾天野,汤一苇,孙强正,等. 碳青霉烯类抗生素耐药菌的治疗选择[J]. 传染病信息, 2014, 27(5): 315-318.
- 8 丁 玲,刘 刚,杨永清,等. 2011 年至 2017 年某医院 ICU 患者感染菌谱及耐药性分析[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(8): 11-14.
- 9 杨新良,刘 玮,王雪松,等. 美罗培南联合头孢哌酮/舒巴坦与米诺环素联合治疗泛耐药鲍曼不动杆菌性呼吸机相关肺炎的临床观察[J]. 海军医学杂志, 2015, 36(2): 122-124, 133.
- 10 赵爱斌. 《中国鲍曼不动杆菌诊治与防控专家共识 2012》临床应用典型病例与抗生素使用细节思考[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(10): 48-52.
- 11 李 耘,吕 媛,郑 波,等. 中国细菌耐药监测研究 2015-2016 革兰氏阴性菌监测报告[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2521-2542.
- 12 刘兆明,卢 勇,陈 扬. 头孢哌酮舒巴坦联合米诺环素治疗呼吸机鲍曼不动杆菌重症肺炎的效果分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(9): 1141-1144.
- 13 刘清泉,高 洁. 伏邪探源[J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 95-97.
- 14 姚卫海,曹 迎,洪燕英,等. 耐药鲍曼不动杆菌肺炎临床发病特点和中医证候相关性研究[J]. 北京中医药, 2013, 32(2): 83-86.
- 15 刘清泉,孙宏源,高 洁,等. 耐药菌感染中医病机探讨及临床中药疗效观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(17): 213-214.

[收稿日期 2019-02-16][本文编辑 余 军 吕文娟]