

延长美罗培南输注时间对老年脓毒症患者预后的影响

李东风, 李雅琳, 孙振康, 闫峰, 王秀敏, 李昊

(安徽省阜阳市人民医院 重症医学科, 安徽 阜阳, 236000)

摘要: **目的** 分析延长美罗培南输注时间对老年脓毒症患者预后的影响。**方法** 将111例老年脓毒症患者随机分为对照组55例和观察组56例。2组患者均给予美罗培南0.5 g静脉输注,对照组在30 min内输注完毕,观察组在60 min内输注完毕。比较2组患者临床指标水平、不良反应及多器官功能障碍综合征(MODS)发生率。根据院内21 d生存情况,将111例患者分为存活组88例和死亡组23例,采用二元Logistics回归模型分析影响老年脓毒症患者预后的因素。分析不同美罗培南输注时间与老年脓毒症患者预后的联系。**结果** 观察组抗生素使用时间、重症监护室(ICU)住院时间分别为(8.31 ± 2.01)、(9.14 ± 1.89) d, 短于对照组的(11.02 ± 1.49)、(11.06 ± 2.01) d, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组不良反应总发生率为5.4% (3/56), 对照组为7.3% (4/55), 差异无统计学意义($P = 0.678$)。观察组MODS发生率为17.9% (10/56), 低于对照组的34.5% (19/55), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。111例患者中,院内21 d存活88例,死亡23例,病死率为20.7%。与存活组相比,死亡组血小板减少、乳酸增高、美罗培南输注时间为30 min的患者比率更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistics回归分析显示,血小板减少、乳酸增高、美罗培南输注时间(30 min)是老年脓毒症患者预后的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 将美罗培南输注时间延长至60 min可提高老年脓毒症患者康复效率,降低MODS发生率及预后不良的风险。

关键词: 脓毒症; 美罗培南; 治疗时机; 多器官功能障碍综合征; 预后; 影响因素

中图分类号: R 631; R 914 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)15-115-05 DOI: 10.7619/jcmp.20232026

Influence of prolonging infusion time of meropenem on prognosis of elderly patients with sepsis

LI Dongfeng, LI Yalin, SUN Zhenkang, YAN Feng, WANG Xiumin, LI Hao

(Intensive Care Unit, Fuyang City People's Hospital of Anhui Province, Fuyang, Anhui, 236000)

Abstract: **Objective** To analyze the influence of prolonging infusion time of meropenem on prognosis of elderly patients with sepsis. **Methods** A total of 111 elderly patients with sepsis were randomly divided into control group ($n = 55$) and observation group ($n = 56$). Patients in both groups were conducted with intravenous infusion of 0.5 g meropenem, the control group completed infusion within 30 minutes, while the observation group completed infusion within 60 minutes. Clinical indexes, adverse reactions and incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were compared between the two groups. According to the 21-day survival status in the hospital, the 111 patients were divided into survival group ($n = 88$) and death group ($n = 23$), and a binary Logistic regression model was used to analyze the factors affecting the prognosis of elderly patients with sepsis. Relationship between different infusion time of meropenem and prognosis of elderly patients with sepsis was analyzed. **Results** The time of antibiotic use and hospital stay in the Intensive Care Unit (ICU) in the observation group were (8.31 ± 2.01) and (9.14 ± 1.89) days respectively, which were significantly shorter than (11.02 ± 1.49) and (11.06 ± 2.01) days in the control group ($P < 0.05$). The overall incidence of adverse reactions was 5.4% (3/56) in the observation group, which showed no significant difference when compared to 7.3% (4/55) in the control group ($P = 0.678$). The incidence of MODS was 17.9% (10/56) in the observation group, which was significantly lower than 34.5% (19/55) in the control group ($P < 0.05$). Out of 111 cases, 88 patients survived within 21 days in hospital, and 23 died with a mortality rate of 20.7%. Compared to the survival group, the death group

had higher ratios of patients with decreased platelet count, increased lactate level and 30 minutes infusion time of meropenem, and there were significant differences between two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that decreased platelet count, increased lactate level and infusion time of meropenem (30 minutes) were the influencing factors for the prognosis of elderly patients with sepsis ($P < 0.05$). **Conclusion** Prolonging the infusion time of meropenem to 60 minutes can improve the rehabilitation efficiency of elderly patients with sepsis, and reduce the incidence of MODS and the risk of adverse prognosis.

Key words: sepsis; meropenem; therapeutic timing; multiple organ dysfunction syndrome; prognosis; influencing factors

脓毒症患者通常有多种致病菌共同感染,因而使用广谱抗生素对于脓毒症患者非常重要^[1]。但老年患者代谢率下降,药物代谢和排泄减缓,容易在治疗期间出现不适症状或中毒等不良事件。因此,针对目前采取的广谱抗生素需要进一步研究其疗效和安全性。ASNER S A 等^[2] 研究结果显示,虽然 2/3 的脓毒症研究报告了早期抗生素治疗与患者预后之间的关联,但在不同的研究中,使用抗生素的时间指标存在显著差异,并且没有出现可靠的时间阈值。美罗培南是一种时间依赖性抗生素,其药效与输注时间密切相关。有研究^[3] 发现,相较于传统的 0.5 h 输注时间,直接将美罗培南输注时间延长至 3 h 可以在一定程度上降低药物不良反应。本研究将美罗培南输注时间控制在 60 min 内,通过对比其药物不良反应和生存质量,探讨该输注时间的优势,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月—2022 年 6 月在安徽省阜阳市人民医院诊治的老年脓毒症患者为研究对象,样本量计算公式: $n = Z^2 \times [P \times (1 - P)] / E^2$, 其中置信度为 95% 时, P 为 0.5, E 为 10%, 计算样本量为 96, 考虑到可能存在失效样本, 将样本量扩展至 111 例。依据随机数表法将 111 例患者分为对照组 55 例和观察组 56 例。纳入标准: ① 患者符合中国医师协会急诊医师分会等制定的相关指南^[4] 与欧洲重症医学会 (ESICM) 联合发布的脓毒症诊断标准 (Sepsis 3.0)^[5]; ② 患者年龄在 60 周岁以上; ③ 患者需行机械通气干预; ④ 患者需接受升压药物治疗; ⑤ 患者呼吸频率大于 30 次/min; ⑥ 患者存在一定的意识障碍; ⑦ 患者对研究所用药物无过敏反应; ⑧ 患者急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分为 16~24 分。排除标准: ① 存在慢性疾病或恶

性肿瘤,且受到慢性疾病或恶性肿瘤影响预计存活时间在 21 d 以内者; ② 家属放弃治疗; ③ 合并血液疾病或肝肾等脏器功能异常者; ④ 合并风湿疾病者; ⑤ 肌酐清除率小于 50 mL/min。观察组男 33 例,女 23 例; 年龄 62~89 岁, 平均 (76.30 ± 7.73) 岁; 平均病程 (14.12 ± 3.12) h。对照组男 34 例,女 21 例; 年龄 60~90 岁, 平均 (74.15 ± 9.37) 岁; 平均病程 (14.07 ± 3.20) h。2 组患者性别、年龄、病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

患者入组后,按照 Sepsis 3.0 指南^[5] 接受脓毒症常规治疗,包括对症支持、免疫抑制、纠正代谢和早期补液等。将 0.5 g 美罗培南(北大医药股份有限公司,国药准字 H20093264,规格 0.5 g)与 50 mL 生理盐水混合后静脉泵入,对照组患者在 30 min 内完成输注,观察组在 60 min 内完成输注,均均匀输注。每 8 h 给药 1 次,每次 500 mg, 7 d 为 1 个疗程,患者共接受 3 个疗程治疗。

1.3 观察指标

① 记录患者机械通气时间、抗生素使用时间和重症监护室 (ICU) 住院时间。② 记录患者治疗期间出现的不良反应及多器官功能障碍综合征 (MODS) 事件。③ 记录患者 21 d 生存率,并收集患者各项基础资料(性别、年龄、病程、感染部位)和实验室指标(血小板、乳酸)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析,计数资料采用 $n(\%)$ 表示,比较行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床指标水平比较

2 组机械通气时间比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$)；观察组抗生素使用时间、ICU 住院时间短于对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者不良反应及 MODS 发生率比较

观察组不良反应总发生率为 5.4% (3/56)，对照组为 7.3% (4/55)，差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表 2；观察组 MODS 发生率为 17.9% (10/56)，低于对照组的 34.5% (19/55)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不同预后患者的一般资料比较

111 例患者中，院内 21 d 存活 88 例(存活组)，死亡 23 例(死亡组)，病死率为 20.7%。与

存活组相比，死亡组血小板减少、乳酸增高比率更高，美罗培南输注时间为 30 min 比率更高，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 影响老年脓毒症患者预后的二元 Logistics 回归分析

以血小板减少(是 = 1, 否 = 0)、乳酸增高(是 = 1, 否 = 0)、美罗培南输注时间(30 min = 1, 60 min = 0)为自变量,以老年脓毒症患者预后(死亡 = 1, 存活 = 0)为因变量,Logistics 回归分析显示,血小板减少、乳酸增高、美罗培南输注时间(30 min)是老年脓毒症患者预后的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 2 组患者临床指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	机械通气时间	抗生素使用时间	ICU 住院时间
观察组	56	6.01 ± 2.14	8.31 ± 2.01*	9.14 ± 1.89*
对照组	55	6.65 ± 2.34	11.02 ± 1.49	11.06 ± 2.01

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 2 组患者不良反应比较[n(%)]

组别	n	恶心呕吐	肾功能异常	肝功能异常	皮疹	合计
观察组	56	2(3.6)	1(1.8)	0	0	3(5.4)
对照组	55	1(1.8)	1(1.8)	1(1.8)	1(1.8)	4(7.3)

表 3 不同预后患者的一般资料比较($\bar{x} \pm s$) [n(%)]

指标	分类	死亡组(n=23)	存活组(n=88)	χ^2/t	P
性别	男	17(73.9)	50(56.8)	2.227	0.136
	女	6(26.1)	38(43.2)		
年龄/岁		75.6 ± 9.4	75.1 ± 8.5	0.233	0.816
病程/h		14.1 ± 3.1	14.1 ± 3.2	0.049	0.961
感染部位	肺部	4(17.4)	16(18.2)	0.030	1.000
	腹腔	4(17.4)	15(17.0)		
	胆道	5(21.7)	20(22.7)		
	泌尿系统	5(21.7)	19(21.6)		
	其他	5(21.7)	18(20.5)		
血小板减少	有	15(65.2)	35(39.8)	4.769	0.029
	无	8(34.8)	53(60.2)		
乳酸增高	有	14(60.9)	32(36.4)	4.512	0.034
	无	9(39.1)	56(63.6)		
美罗培南输注时间	30 min	16(69.6)	39(44.3)	4.649	0.031
	60 min	7(30.4)	49(55.7)		

表 4 影响老年脓毒症患者预后的二元 Logistics 回归分析

变量	B	S. E.	Wald	自由度	显著性	Exp(B)	95% CI 用于 Exp(B)	
							下限	上限
血小板减少(是)	1.044	0.489	4.554	1	0.033	2.839	1.089	7.403
乳酸增高(是)	1.001	0.481	4.329	1	0.037	2.722	1.060	6.992
美罗培南输注时间(30 min)	1.055	0.501	4.427	1	0.035	2.872	1.075	7.673
常量	-1.946	0.404	23.193	1	<0.001	0.143	—	—

3 讨论

脓毒症是一种由感染-免疫失衡引起的器官功能障碍综合征,老年患者因具有多种慢性基础疾病和生理退化现象,易出现多重并发症,治疗难度较大。药物治疗方面,主要是采用抗生素、支持治疗和针对免疫系统的治疗方案^[6-7]。其中,广谱抗生素的应用对脓毒症患者非常重要,需要针对感染的多种病菌给药。美罗培南属于碳青霉烯类抗生素,可以通过抑制细菌细胞壁合成导致细菌死亡,对革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌有杀菌作用^[8-9]。目前,该类药物治疗应用于呼吸道、尿路、肝胆、外科、骨科、妇科、五官科、皮肤科及腹膜炎、脑膜炎等多种病菌感染所致病症。由于过度使用抗生素和滥用抗生素等原因,已经出现了很多耐药菌株,并显示出较强的耐药性。成群等^[10]研究发现,二步优化给药可以提高美罗培南的药效,提高机体免疫能力。但基于老年群体自身免疫功能较低、合并基础病等特殊原因,仍需要采取谨慎给药态度^[11]。

目前,美罗培南临床上为每 8 h 给药 500 ~ 1 000 mg,但基于本研究纳入患者为老年群体,经医生评估后统一采用每 8 h 给药 500 mg 的方案进行治疗。本研究在常规给药时间基础上创新性地将其延长至 60 min,结果显示,2 组患者的机械通气时间无显著差异,但观察组抗生素使用时间和 ICU 住院时间明显缩短,疗程内的 MODS 事件也有减少。本研究结果表明,将美罗培南输注时间延长至 60 min 可以使药物逐渐释放,从而拉平药物在体内的浓度变化,更好地维持有效药物浓度。另外,美罗培南对肾脏等器官存在一定的负面影响,而较长时间内输注美罗培南可以促进药物的代谢和清除,从而缩短药物在体内的半衰期。

从预后生存角度分析,目前美罗培南输注时间与脓毒症患者的 21 d 存活率的关系尚不确定。本研究中,对照组 21 d 生存率为 70.9% (39/55),低于观察组的 87.5% (49/56),表明延长美罗培南输注时间可以在一定程度上提高患者 21 d 生存率。分析原因为:① 较长时间内低浓度的美罗培南可以减少药物对肾脏和其他器官的损伤,从而减轻治疗期间的副作用和并发症。② 延长输注时间可以增加药物在体内的持续时间,从而增强药物的疗效。付海英等^[12]将 1.0 g 美罗培

南(每 8 h 给药 1 次)的输注时间从 30 min 延长至 3 h,结果显示 3 h 输注组患者的细菌清除情况显著优于 30 min 输注组,表明延长美罗培南输注时间可以更有效地杀灭感染病原体,降低病死率。③ 延长输注时间也可以使药物逐渐释放,从而减少药物峰谷浓度差异,可能有利于药物在感染部位的分布和达到最佳治疗浓度的时间。但本研究所纳入患者的肌酐清除率超过 50 mL/min,未充分考虑肾功能不同对美罗培南药代动力学的影响,后续研究需考虑不同肾功能患者的血药浓度差异。

本研究进一步纳入血小板、乳酸、输注时间等反映机体炎症反应、代谢状态和药物代谢能力的指标,分析患者生存事件的影响因素。结果发现,血小板减少、乳酸增高、美罗培南输注时间(30 min)均是影响老年脓症患者预后的因素。究其原因:① 血小板减少会导致出血倾向和微循环障碍,使脓症患者面临更高的死亡风险^[13-14]。② 乳酸水平升高是组织缺氧的标志,也是一种代谢性酸中毒,可能会导致器官功能损伤和死亡^[15-16]。③ 短时间内输注一定量的美罗培南会导致药物在体内的积累和剂量过高,增加肾脏和其他器官的毒性作用,从而影响脓毒症患者的预后和死亡事件。因此,在治疗脓毒症时,需要密切监测患者的血小板计数、乳酸水平和药物代谢情况,及时调整治疗方案,降低患者的死亡风险。此外,在临床实践中可以及时根据患者的生命体征和指标采取一些有效的干预措施,例如及早应用有效抗生素、积极纠正乳酸酸中毒、及时输注血小板和进行肾脏支持治疗等^[17]。需要注意的是,本研究仅对老年脓症患者进行研究,延长美罗培南输注时间不一定适用于所有脓症患者,治疗方案应根据患者的具体情况进行拟定。美罗培南经肾脏代谢,对于那些存在肝肾功能障碍或药物代谢能力下降的患者,需要更加谨慎地调整美罗培南的用药方案。

综上所述,将美罗培南输注时间延长至 60 min 可提高老年脓症患者康复效率,降低 MODS 发生率及预后不良的风险。

参考文献

- [1] 张庆,蔡阳平,刘红栓,等. 附子理中汤干预广谱抗生素治疗脓毒症时药物性肠道菌群失调的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2022, 31(2): 287-290.

- [2] ASNER S A, DESGRANGES F, SCHRIJVER I T, *et al.* Impact of the timeliness of antibiotic therapy on the outcome of patients with sepsis and septic shock[J]. *J Infect*, 2021, 82(5): 125-134.
- [3] 李怡, 李洁, 桂万弟, 等. 基于 PK/PD 效应相关的目标获得概率论述美罗培南延长输注给药的适宜性[J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(6): 681-687.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *中国急救医学*, 2018, 38(9): 741-756.
- [5] SEYMOUR C W, LIU V X, IWASHYNA T J, *et al.* Assessment of clinical criteria for Sepsis; for the third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 762-774.
- [6] 常青, 陈豆豆, 吴魏芹, 等. 乌司他丁联合丹红注射液对脓毒症患者的疗效以及对 sTREM-1、HBP 水平及 th17/treg 的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41(8): 899-904.
- [7] 吕扬, 王东浩. 脓毒症发病机制及 β 受体阻滞剂用于早期脓毒症治疗的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2022, 29(1): 115-118.
- [8] SHI S Y, ZHANG X D, YAO Z C, *et al.* Synergistic effect of the novel β -lactamase inhibitor BLI-489 combined with imipenem or meropenem against diverse carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2022, 77(5): 1301-1305.
- [9] 翟莎娜, 孙清海, 余永武, 等. 万古霉素联合美罗培南对 PDRP 患者疗效及血清 TNF- α 、PCT、IL-6 水平和腹膜液 WBC 计数的影响[J]. *检验医学*, 2022, 37(4): 360-364.
- [10] 成群, 吴佳妮, 孙建鹰, 等. 优化两步输注美罗培南联合参麦注射液对重症感染患者血清感染指标、细菌清除率和 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(2): 388-392.
- [11] 闵玉娣, 权明桃, 陈妮, 等. 脓毒性休克患者发生急性肾损伤危险因素 Meta 分析[J]. *河北医学*, 2020, 26(3): 463-468.
- [12] 付海英, 黄马玉. 延长美罗培南输液时间治疗脓毒症休克合并急性肾功能不全患者的临床效果[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2020, 15(9): 1081-1084.
- [13] 周南君, 汤展宏. 血小板减少症对脓症患者预后的影响: 系统回顾和 Meta 分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(3): 238-242, 256.
- [14] 侯宇, 苏醒, 敖雪, 等. 血必净联合重组人血小板生成素治疗脓毒症相关性血小板减少症中的有效性及对 TLR4、PF4、TPO 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(12): 1276-1279.
- [15] 陶丽丽, 杨其霖, 陈维校. 入重症监护室时血乳酸水平对脓症患者急性肾损伤发生的预测价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(14): 41-44, 53.
- [16] 罗勇, 王伟, 张鑫, 等. 血乳酸对 2 型糖尿病相关脓症患者预后的影响研究[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(10): 1357-1359, 1363.
- [17] RHEE C, HEIL E L. Toward more rational time-to-antibiotic metrics for suspected Sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(5): 858-860.

(本文编辑: 梁琥 钱锋)

(上接第 114 面)

- [23] 邓斌, 罗庆, 宋关斌. COX2 通过 HIF-1 α /VEGFA/PDGFB 信号通路增强炎症肌腱细胞的促血管新生能力[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S01): 188-188.
- [24] BENHADOU F, GLITZNER E, BRISEBARRE A, *et al.* Epidermal autonomous VEGFA/Flt1/Nrp1 functions mediate psoriasis-like disease[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(2): eaax5849.
- [25] BUTTURINI E, CARCERERI DE PRATI A, MARIOTTO S. Redox regulation of STAT1 and STAT3 signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7034.
- [26] JU X, YANG X, YAN T, *et al.* EGFR inhibitor, AG1478, inhibits inflammatory infiltration and angiogenesis in mice with diabetic retinopathy[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(1): 75-85.
- [27] KIM E N, KAYGUSUZ O, LEE H S, *et al.* Simultaneous quantitative analysis of ginsenosides isolated from the fruit of *Panax ginseng* C. A. Meyer and regulation of HO-1 expression through EGFR signaling has anti-inflammatory and osteogenic induction effects in HPDL cells[J]. *Molecules*, 2021, 26(7): 2092.
- [28] AL BARASHDI M A, ALI A, MCMULLIN M F, *et al.* Protein tyrosine phosphatase receptor type C (PTPRC or CD45)[J]. *J Clin Pathol*, 2021, 74(9): 548-552.
- [29] SU W X, ZHAO Y, WEI Y Q, *et al.* Exploring the pathogenesis of psoriasis complicated with atherosclerosis via microarray data analysis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 667690.
- [30] LIU C, TATE T, BATOURINA E, *et al.* Pparg promotes differentiation and regulates mitochondrial gene expression in bladder epithelial cells[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4589.
- [31] RUMZHUM N N, AMMIT A J. Cyclooxygenase 2: its regulation, role and impact in airway inflammation[J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(3): 397-410.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋)