

• 临床检验研究论著 •

美罗培南个体化治疗慢性阻塞性肺病并发铜绿假单胞菌感染患者的研究

杨 璠, 杜巍巍, 高 婷

(武汉大学人民医院检验科, 湖北武汉 430060)

摘要:目的 探讨美罗培南个体化治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发铜绿假单胞菌感染患者的效果及安全性。方法 将 COPD 并发铜绿假单胞菌感染的患者分成 2 组(个体化剂量组、标准剂量组)进行治疗, 统计分析美罗培南对 2 组患者的疗效及安全性。结果 个体化剂量组患者的美罗培南平均剂量为每 12 h(0.86±0.09) g, 低于标准剂量组; 个体化剂量组治疗的有效率为 81.3%, 2 组间有效率的差异无统计学意义($P>0.05$)。个体化剂量组患者不良反应的发生率低于标准剂量组($P<0.05$), 标准剂量治疗对肾功能有一定损伤, 而个体化剂量能减轻美罗培南对肾功能的损伤。结论 美罗培南的个体化给药不仅能在保证疗效的前提下提高治疗的安全性, 还能降低对肾功能的损害。

关键词:肺疾病, 慢性阻塞性; 假单胞菌, 铜绿; 美罗培南; 个体化医疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.03.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)03-0290-03

Study on individual treatment of meropenem for chronic obstructive pulmonary disease combined with *Pseudomonas aeruginosa* infection

Yang Fan, Du Weirwei, Gao Ting

(Department of Clinical Laboratory, Renmin Hospital Affiliated to Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of meropenem for COPD combined with *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Methods** The patients, suffered from COPD combined with *Pseudomonas aeruginosa* infection, were divided into two groups (dose group, standard dose group) according to the ways of treatment. Then we analyzed and evaluated the meropenem efficacy and safety in these two groups. **Results** Compared with the standard dose group, the dose of meropenem in personalized group was lower [(0.86±0.09)g/12 h]. The effective rate of personalized dose group was a little higher than in the standard dose group, but there was no significant difference ($P>0.05$). The incidence of adverse reactions of personalized dose group was significantly lower than the standard-dose group ($P<0.05$). Considerate renal injury was found in standard-dose group while only a little was found in personalized dose group. **Conclusion** Personalized administration of meropenem can improve the safety of therapy in the premise of ensuring efficacy, also it can reduce the renal damage.

Key words: pulmonary disease, chronic obstructive; *pseudomonas aeruginosa*; meropenem; individual treatment

碳青霉烯类抗菌药物是抗菌谱最广、抗菌活性最强的抗菌药物,因其具有对β-内酰胺酶稳定、毒性低,且细菌对该类药物不存在交叉耐药等特点,成为治疗严重细菌感染的最主要抗菌药物之一。其临床治疗剂量多根据经验进行调整,如剂量不合适会导致治疗效果不佳或不良反应的产生。本研究旨在探讨美罗培南个体化用药对慢性阻塞性肺疾病(COPD)并发铜绿假单胞菌感染患者的治疗效果及安全性,为治疗 COPD 并发铜绿假单胞菌感染时美罗培南剂量的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 入选标准: COPD 并发铜绿假单胞菌感染(排除其他细菌及混合感染)患者; 排除标准: 对β-内酰胺类抗菌药物、碳青霉烯类过敏患者; 肝、肾等功能不全患者; 剔除标准: 未完成完整治疗疗程的患者(包括因严重不良反应而终止治疗的患者)。共入选 65 例 COPD 并发铜绿假单胞菌感染患者, 男性 36 例, 年龄(61.0±14.4)岁, 女性 29 例, 年龄(67.0±13.1)岁。将其随机分为 2 组: 标准剂量治疗组(甲组)33 例, 个体化剂量治疗组(乙组)32 例。

1.2 方法

1.2.1 给药方案 选择美罗培南作为治疗药物, 甲组: 每 12 h

的剂量为 1 g, 静脉滴注; 乙组: 静脉滴注, 每 12 h 的剂量按以下公式计算: 剂量(g) = 1 / {Fs × [体质量 × (140 - 年龄) / 72 × 血肌酐 × 120 - 1] + 1}, Fs: 药物在肾脏中排泄的百分数, 体质量单位为 kg, 血肌酐单位为 mg/dL。

1.2.2 疗效判断标准 根据《抗菌药物临床应用指导原则》分为治愈、显效、进步和无效对治疗进行评价, 并计算有效率。

1.2.3 安全性评估 (1) 不良反应的发生率评估; (2) 肾功能评估: 治疗前后分别行血肌酐、血尿素氮检测。

1.3 统计学处理 用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组间疗效的比较 乙组患者用药剂量为每 12 h (0.86±0.09)g, 较甲组低; 乙组治疗有效(治愈+显效)率为 81.3% (26/32), 甲组治疗有效率为 72.7% (24/33), 组间差异无统计学意义($\chi^2=0.27, P>0.05$), 见表 1。疗程结束后 2 组间的白细胞计数、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)的差异无统计学意义, 见表 2。细菌培养结果显示, 疗程结束后乙组患者病原菌清除率为 78.1% (23/33), 甲组患者病原菌清除率为

69.7% (23/33), 2 组间差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.24, P > 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组间疗效比较 (n)

组别	n	治愈	显效	进步	无效	细菌清除
甲组	33	13	11	6	3	23
乙组	32	15	11	4	2	25

表 2 2 组间治疗后白细胞计数、CRP、ESR 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC ($\times 10^9/L$)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)
甲组	8.68 \pm 1.99	7.17 \pm 2.96	16.20 \pm 6.74
乙组	7.97 \pm 1.54	6.64 \pm 2.47	14.05 \pm 3.61
t	1.61	0.78	1.59
P	0.11	0.44	0.12

2.2 不良反应发生率 乙组患者发生恶心、呕吐 2 例; 甲组患者发生皮疹 1 例, 恶心、呕吐 3 例, 牙龈出血 2 例, 血清转氨酶异常 4 例。乙组患者不良反应发生率低于甲组 ($\chi^2 = 6.24, P < 0.05$)。

2.3 2 组治疗对肾功能影响的比较 治疗后甲组患者血肌酐、血尿素氮水平均高于治疗前 ($P < 0.05$), 而乙组患者治疗前后血肌酐、血尿素氮水平差异均无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 3。疗程结束后甲组患者血肌酐、血尿素氮水平与乙组比较, 差异无统计学意义 ($t = 1.68, P = 0.10; t = 1.50, P = 0.14$)。

表 3 治疗前后血肌酐、血尿素氮水平的对比 ($\bar{x} \pm s$)

分组	血肌酐 (mg/dL)	血尿素氮 (mmol/L)
甲组		
治疗前	0.81 \pm 0.17	5.25 \pm 1.12
治疗后	1.05 \pm 0.23	6.29 \pm 1.12
t	-4.75	-3.76
P	0.00	0.00
乙组		
治疗前	0.84 \pm 0.13	5.24 \pm 1.11
治疗后	0.96 \pm 0.22	5.90 \pm 0.99
t	-2.67	-2.48
P	0.06	0.07

3 讨 论

COPD 是呼吸内科最常见的疾病, 其发病率和病死率均较高, 有研究预测: 到 2020 年 COPD 将成为全球第三大致死病因^[1]。铜绿假单胞菌是导致 COPD 急性加重的重要致病菌, 因其易产生生物被膜, 并在感染部位长期定植, 从而导致反复感染^[2]。近年来的研究表明: 感染, 尤其是细菌感染, 不仅是 COPD 急性加重的主要原因, 也可能是导致 COPD 发病的一个重要因素^[3-4]。美罗培南常作为治疗严重感染的最后选择, 近年来, 其个体化给药的研究备受关注, 美罗培南的体内代谢和消除受多种因素影响, 结合患者个体资料对患者进行个体化给药, 可在保证疗效的前提下避免治疗过度^[5]。

抗菌药物使用时不仅要根据药敏结果选择, 还应考虑在感

染部位有足够药物浓度, 以及减少不良反应^[6-7]。COPD 患者多为免疫功能低下的老年人, 常伴有多种慢性疾病, 如肿瘤、心脑血管疾病、糖尿病等。该类人群肝、肾功能衰退, 代谢慢, 药物浓度过高易引起不良反应。因次, 选择合适剂量的抗菌药物是治疗成败的关键。约 70% 的美罗培南以原型通过尿液排泄。肾功能不全者, 美罗培南的血浆清除率与肌酐清除率相关, 研究表明: 老年患者美罗培南的血浆清除率随年龄增大及肌酐清除率的降低而降低^[8-10]。目前临床上多根据肌酐清除率或经验治疗大致调整剂量^[11-12], 很少有定量到具体剂量的报道。

本研究依据美罗培南的药效学参数结合患者的肾功能、体质量、年龄等计算, 实现了美罗培南个体化给药。结果显示, 个体化治疗的患者所用剂量明显小于标准剂量治疗的患者, 个体化治疗的患者有效率及病原菌清除率与标准剂量治疗的患者相比, 其有效率及病原菌清除率高于标准组, 但差异无统计学意义。此外, 疗程结束后, 2 组间的白细胞计数、CRP、ESR 比较, 差异无统计学意义。因此, 笔者认为美罗培南的个体化剂量治疗要优于标准剂量治疗的效果。

在不良反应发生率方面, 本研究中个体化剂量的患者低于标准剂量治疗的患者。在肾功能损害方面, 标准剂量治疗组较个体化剂量治疗组严重, 主要表现为血肌酐及尿素氮水平升高。标准剂量组治疗后血肌酐及尿素氮高于治疗前, 而个体化剂量组治疗前后血肌酐及尿素氮水平差异无统计学意义。因此, 笔者认为, 和标准剂量治疗相比, 个体化给药能降低美罗培南对肾功能的损伤。

综上所述, 美罗培南的个体化给药不仅能在保证疗效的前提下提高治疗的安全性, 还能降低对肾功能的损害。因此, 临床治疗时, 应根据患者的具体资料进行个体化治疗。

参考文献

- [1] Viegi G, Scognamiglio A, Baldacci S, et al. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [J]. Respiration, 2001, 68 (1): 4-19.
- [2] Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al. Pseudomonas aeruginosa in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(8): 853-860.
- [3] Sethi S. Bacterial infection and the pathogenesis of COPD [J]. Chest, 2000, 117(5 Suppl 1): S286-291.
- [4] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2008, 359(22): 2355-65.
- [5] 周庆涛, 贺蓓. 美罗培南个体化给药的研究进展 [J]. 中国抗生素杂志, 2009, 34(5): 263-266.
- [6] Krueger WA, Bulitta J, Kinzig-Schippers M, et al. Evaluation by Monte Carlo simulation of the pharmacokinetics of two doses of meropenem administered intermittently or as a continuous infusion in healthy volunteers [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(5): 1881-1889.
- [7] Kuti JL, Nightingale CH, Knauff RF, et al. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis [J]. Clin Ther, 2004, 26(4): 493-501.
- [8] Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, et al. Meropenem (下转第 294 页)

3 讨 论

测量误差是临床实验室用来评价测量结果准确度的指标^[7]。在医学实验室检测过程中,由于仪器、方法、实验环境、人员的观察判断存在主观性等因素的局限,测量结果与客观存在的真值之间总是存在一定的差异,这种差异就是测量误差。实验室管理层和工作人员常用误差和误差分析评价测量结果的质量,但是实际测量中既不可能做到无限多次测量,也不可能保证重复测量的条件完全相同。被测值的真值是一个理想的概念,客观上存在但具有不可知性^[8]。因此,大多数测量结果的误差都只是相对的,这是误差分析的局限所在。用测量不确定度作为检测结果质量的量化指标越来越受到各个实验室的重视。但不确定度对医学实验室是一个相对较新的概念。由于其概念和评价方法远较“误差评价”理论更难掌握,而且在日常检测工作中,也很难应用不确定度评定测定结果^[9],因此该方法还未被广大检验人员广泛应用到实际工作中。国内医学检验方面的学者对于检验结果中是否必须引入不确定度也颇有争议^[9-11]。多数学者认为医学检验领域应该运用测量不确定度概念,但对于实验室、临床医生和患者,评定测量不确定度必须具有实用意义^[12-13]。近年来,中国实验室通过 ISO 15189《医学实验室—质量和能力的专用要求》^[14]认可的实验室增多,ISO 15189 中的 5.6.2 条款提出“适用且可能时,实验室应确定检验结果的不确定度”。使用测量不确定度来表达检测结果,并与国际同行相一致已势在必行。

CNAS-TRL-001:2012 指出,评定实验室内测量复现性引入的测量不确定度有 3 种途径,建议优先次序依次如下:实验室内质控数据、实验室间 PT 数据、重复测量常规标本得到的数据。如果室内质控所使用的质控品,经过完整的测量过程并表达与常规样本类似的基体,则根据质控数据计算出来的标准偏差就是实验室内的测量复现性数据。常用的偏移引入的测量不确定的评定方法有 3 种,建议优先次序依次如下:为使用有证参考物质/标准物质(CRM);应用 PT 数据;与参考测量方法比较。

测量不确定度提供了在一定包含概率中真值存在的区间,给定了所谓真值、真值存在区间和包含概率的关系。实验室对所开展的项目进行不确定度的评定,不但可以分析出不确定度分量的大小和来源,从而对实验方法和过程进行持续改进提高质量^[12-15],还可以为实验室和医师更好地理解 and 解释测量结果并恰当地用于临床诊断和治疗有一定的意义。本文采用“自上而下”的方法评定了全血中铅浓度测量过程中的不确定度,

未评定测量前、测量后过程以及生物学变异对结果分散性的影响,显然这些因素的影响不应该被忽略。

参考文献

- [1] BIPM, IEC, IFCC, et al. Guide to the expression of uncertainty in measurement[S]. Geneva: International Organization for Standardization, 1995.
- [2] 李敏, 苟勇, 胡伟. 火焰原子吸收光谱法测定工作场所空气中镍及化合物的不确定度评定[J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(1): 65-67.
- [3] 苏旭, 覃利梅, 韦国铭, 等. 石墨炉原子吸收测定血铅浓度的测量不确定度评定[J]. 广西医学, 2007, 29(10): 1574-1575.
- [4] 陈壁锋, 杨杏芬, 罗建波, 等. 医学实验室血液学指标测量不确定度评定方法的探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(6): 727-728, 736.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室—测量不确定度的评定与表达[R]. 北京: 中国合格评定国家认可委员会, 2012.
- [6] 董夫银. 用 EXCEL 进行线性回归分析及测量不确定度的计算[J]. 光谱实验室, 2005, 22(6): 1234-1238.
- [7] 李慎安. 测量不确定度表达百问[M]. 北京: 中国计量出版社, 2001.
- [8] 陈文祥, 申子瑜, 杨振华. 临床检验中的测量不确定度[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(9): 967-971.
- [9] 冯仁丰. 临床检验中常规检验结果是否必须引入不确定度的商榷[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(3): 338-342.
- [10] 张霞. 为什么实验室要对测量不确定度进行评定[J]. 中国卫生检验杂志, 2004, 14(1): 115-117.
- [11] 杨振华. 关注测量不确定度在临床检验中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(9): 965-966.
- [12] 黄宪章, 王东梅, 徐建华, 等. 28 个临床化学指标 3 种不确定度评定方法的比较[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(12): 953-956.
- [13] Ellison SLR, Rosslein M, Williams A. EURACHEM/CITAC Guide: Quantifying uncertainty in analytical measurement[S]. 2nd ed. UK: EURACHEM, 2000.
- [14] International Organization for Standardization. ISO 15189: 医学实验室——质量和能力的专用要求[S]. Geneva: WHO, 2012.
- [15] 陈文祥. 临床检验测量不确定度[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(5): 321.

(收稿日期: 2013-10-15)

(上接第 291 页)

by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(2): 219-223.

- [9] Nicolau DP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of meropenem[J]. Clin Infect Dis, 2008, 47 Suppl 1(S1): S32-40.
- [10] Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections[J]. Drugs, 2008, 68(6): 803-838.
- [11] Engels FK, Loos WJ, van der Bol JM, et al. Therapeutic drug mo-

onitoring for the individualization of docetaxel dosing: a randomized pharmacokinetic study[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(2): 353-362.

- [12] Isla A, Rodriguez-Gascón A, Trocóniz IF, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Clin Pharmacokinet, 2008, 47(3): 173-180.

(收稿日期: 2013-10-08)