

头孢唑肟钠对急性细菌性感染者的细菌学疗效与血清白细胞介素6及超敏C-反应蛋白影响

朱杨 颜佩文

【摘要】目的 研究头孢唑肟钠对急性细菌性感染者的细菌学疗效以及对血清白细胞介素6 (IL-6) 和超敏C-反应蛋白 (hs-CRP) 水平的影响。**方法** 选取2017年1月至2017年8月于泰康仙林鼓楼医院接受治疗的急性细菌性感染者180例, 按照随机数字表法分为对照组 (90例) 和观察组 (90例)。对照组患者静脉注射头孢曲松钠, 2.0 g/次、2次/d; 观察组患者静脉注射头孢唑肟钠, 2.0 g/次、2次/d。比较两组患者的细菌学疗效以及治疗前后血清IL-6和hs-CRP水平。**结果** 对照组和观察组患者有效率分别为92.22%和93.33%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.267$, $P = 0.058$)。两组患者细菌培养阳性率和细菌清除率差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 1.274$, $P = 0.062$, $\chi^2 = 2.266$, $P = 0.067$)。对照组和观察组患者治疗后血清IL-6水平均较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($t = 12.471$, $P = 0.032$, $t = 13.892$, $P = 0.031$)。对照组和观察组患者治疗后hs-CRP水平均较治疗前显著降低, 差异有统计学意义 ($t = 11.533$, $P = 0.023$, $t = 14.791$, $P = 0.019$)。**结论** 头孢唑肟钠对急性细菌性感染者疗效较好, 与头孢曲松钠疗效相当, 能显著降低患者血清IL-6和hs-CRP水平。

【关键词】 头孢唑肟钠; 细菌学疗效; 白细胞介素6; 超敏C-反应蛋白

Effect of ceftazoxime sodium on bacteriological and serum interleukin-6 and hypersensitive C-reactive protein in patients with acute bacterial infection Zhu Yang, Yan Peiwen. Department of Pharmacy, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Zhu Yang, Email: jack200148@163.com

【Abstract】Objective To investigate the bacteriological effect of cefazoxime sodium on acute bacterial infection and the effect of cefazoxime sodium on serum interleukin 6 (IL-6) and hypersensitive C reactive protein (hs-CRP) levels. **Methods** From January 2017 to August 2017, a total of 180 patients with acute bacterial infections were selected and divided into control group (90 cases) and observation group (90 cases) by the random digital table method. Ceftriaxone sodium was injected intravenously in control group (once 2.0 g, 2 times per day), while in observation group, cefazoxime sodium (once 2.0 g, 2 times per d) was injected intravenously. The bacteriological efficacy and serum IL-6 and hs-CRP levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** The effective rates of control group and observation group were 92.22% and 93.33%, respectively ($\chi^2 = 1.267$, $P = 0.058$). There was no significant difference in positive rate of bacterial culture and bacterial clearance rate between the two groups ($\chi^2 = 1.274$, $P = 0.062$; $\chi^2 = 2.266$, $P = 0.067$). The levels of serum IL-6 in control group and observation group were significantly lower than those before treatment, with statistically significant difference ($t = 12.471$, $P = 0.032$; $t = 13.892$, $P = 0.031$). The levels of hs-CRP in the control group and observation group were significantly lower than those before treatment ($t = 11.533$, $P = 0.023$; $t = 14.791$, $P = 0.019$). **Conclusions** Cefazoxime sodium is effective in treatment of acute bacterial infection, which is similar to that of ceftriaxone sodium, and could significantly reduce the levels of serum IL-6 and hs-CRP.

【Key words】 Ceftazoxime sodium; Bacteriological efficacy; Interleukin-6; Hypersensitive C-reactive protein

头孢唑肟钠是头孢唑肟的钠盐形式,是一种具有杀菌活性的半合成广谱 β -内酰胺酶耐药第三代头孢菌素类抗菌药物,抗菌谱较广,对部分革兰阳性菌有中度抗菌作用,而对革兰阴性菌作用较强^[1-2]。头孢唑肟钠通过失活青霉素结合蛋白来抑制细菌细胞壁合成,从而干扰作为细胞壁成分肽聚糖单元交联所需的最终转肽步骤^[3-4]。缺乏交联导致细胞壁稳定性的降低并导致细胞溶解^[5]。已有研究表明头孢唑肟对敏感细菌所致败血症,呼吸系统感染、泌尿系统及生殖系统感染、宫腔感染等疗效明显,不良反应较少^[6]。本研究比较头孢唑肟钠与头孢曲松钠的疗效,研究头孢唑肟钠对急性细菌性感染者的细菌学疗效及对血清白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和超敏C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平的影响,并观察患者不良反应发生率,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

选取2017年1月至2017年8月于泰康仙林鼓楼医院接受治疗的急性细菌性感染者共180例作为研究对象,其中男性103例,女性77例,平均年龄为(43.72 ± 13.42)岁。依据随机数字表法将其分成观察组和对照组各90例,观察组患者平均年龄为(42.93 ± 10.43)岁,男性54例,女性36例,其中呼吸系统感染32例,泌尿系统感染58例;对照组患者平均年龄(44.51 ± 12.67)岁,其中男性49例,女性41例,涉及呼吸系统感染35例,泌尿系统感染55例;本研究采用随机、双盲、平行对照试验方法,两组患者年龄、性别以及疾病类型等临床资料差异无统计学意义($t = 2.439$ 、 $P = 0.527$, $\chi^2 = 2.966$ 、 $P = 0.646$, $\chi^2 = 1.511$ 、 $P = 0.819$)。本研究经本院伦理委员会批准,患者或家属知情并同意。

二、纳入及排除标准

1. 纳入标准^[7]: ①年龄18~70岁; ②经临床确诊为急性细菌感染,细菌培养呈阳性且需要静脉注射治疗; ③近72 h内未接受其他抗菌药物治疗; ④患者或其家属同意并签署知情同意书。

2. 排除标准^[8]: ①对青霉素或头孢菌素有过敏史者; ②严重心、肝(心功能分为四级,属3~4级者, TBil或ALT > 正常值1.5倍)、肾功能不全($Cr > 133 \mu\text{mol/L}$)或造血功能障碍、出血倾向

及出血性疾病患者; ③妊娠或哺乳期妇女; ④由耐头孢唑肟钠细菌所引起的感染者。

三、治疗方法

对照组患者静脉注射头孢曲松钠, 2.0 g/次加入100 ml氯化钠注射液, 2次/d; 观察组患者静脉注射头孢唑肟钠, 2.0 g/次加入100 ml氯化钠注射液, 2次/d。两组患者疗程均为7~14 d, 观察患者的不良反应。

试验药: 注射用头孢唑肟钠, 每瓶含1.0 g。由武汉普生制药厂提供。批号: 20030801。对照药: 注射用头孢唑肟钠(商品名: 益保世灵。由日本藤泽药品有限公司制造, 西南药业股份有限公司分装。每瓶含量1.0 g。批号: 20030901)。

给药方法及疗程: 注射用头孢唑肟钠: 2.0 g/次、2次/d, 静脉滴注。疗程: 7~14 d。益保世灵: 2.0 g/次、2次/d, 静脉滴注。疗程: 7~14 d。

四、疗效判定

根据《抗菌药物临床试验技术指导原则》中相关评价标准进行临床疗效和细菌学疗效评价^[9]。

临床疗效根据病原学检查和患者临床症状综合评价分为痊愈、有效、无效3个等级, 痊愈: 治疗后患者病原学检查和临床症状均恢复到正常水平; 有效: 治疗后患者病原学检查和临床症状有所恢复, 但仍有至少1项未恢复到正常水平; 无效: 治疗后患者病原学检查和临床症状均无改善或病情加重。有效率 = (痊愈 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

细菌学疗效评定按照清除和未清除进行划分。对所有标本进行病原菌分离、培养及鉴定。清除: 接受治疗后患者原感染部位未检测出原感染致病菌; 未清除: 接受治疗后患者原感染部位检测出原感染致病菌; 细菌培养阳性率 = 细菌培养阳性患者例数 / 总例数 $\times 100\%$ ^[17]; 细菌清除率 = 清除株数 / 总株数 $\times 100\%$ 。

五、观察指标及安全性分析

抽血检验患者IL-6和hs-CRP水平, 嘱患者抽血前一天不吃过于油腻、高蛋白食物, 避免大量饮酒。

轻度: 轻微不适, 可忍受, 可日常生活; 中度: 患者不适, 影响生活。重度: 不能忍受, 脏器出现损伤。

不良事件按5级判定: 即肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关。前三者合计为不良反应, 统计不良反应发生率。

六、统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。血清

IL-6和hs-CRP水平为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组患者比较采用成组设计资料的 t 检验;其余资料为计数资料,统计分析采用 χ^2 检验、Fisher确切概率检验或非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组急性细菌感染者的临床疗效

对照组患者治疗有效共83例,有效率为92.22%;观察组患者治疗有效共84例,有效率为93.33%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.267$ 、 $P = 0.058$)。

二、两组急性细菌感染者的细菌学疗效

180例患者中,检测出细菌培养呈阳性者100例,共分离出细菌128株。对照组90例患者中,细菌培养呈阳性者49例,共分离出细菌65株,细菌培养阳性率为54.44%;观察组90例患者中,细菌培养呈阳性者51例,共分离出细菌63株,细菌培养阳性率为56.67%。两组患者细菌培养阳性率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.274$ 、 $P = 0.062$)。

两组患者完成治疗后,对照组所分离65株

细菌中清除58株,细菌清除率为89.23%;观察组所分离63株细菌中清除59株,细菌清除率为93.651%。两组患者细菌清除率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.266$ 、 $P = 0.067$),见表1。

三、患者治疗前后血清IL-6和hs-CRP水平

治疗前,两组患者IL-6和hs-CRP水平差异均无统计学意义($t = 1.304$ 、 $P = 0.078$, $t = 2.122$ 、 $P = 0.089$);治疗后,对照组和观察组患者IL-6水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($t = 12.471$ 、 $P = 0.032$, $t = 13.892$ 、 $P = 0.031$)。治疗后,对照组和观察组患者hs-CRP水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($t = 11.533$ 、 $P = 0.023$, $t = 14.791$ 、 $P = 0.019$),见表2;治疗后,两组患者IL-6和hs-CRP水平差异均无统计学意义($t = 0.963$ 、 $P = 0.207$, $t = 1.012$ 、 $P = 0.165$)。

四、两组急性细菌感染者的不良反应

对照组中5例患者发生不良反应,不良反应发生率为5.556%。观察组中7例患者发生不良反应,不良反应发生率为7.778%;停止治疗后两组患者不良反应症状均消失,不良反应发生率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.301$ 、 $P = 0.073$)。

表1 两组急性细菌性感染者细菌学疗效[株(%)]

组别	例数	细菌培养阳性率	分离细菌株数	细菌清除率
对照组	90	49 (54.44)	65 (72.22)	58/65 (89.23)
观察组	90	51 (56.67)	63 (70.00)	59/63 (93.65)
χ^2 值		1.274	0.485	2.266
P 值		0.062	0.372	0.067

表2 两组急性细菌性感染者治疗前后血清IL-6和hs-CRP水平($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6 (pg/L)	hs-CRP (mg/L)
对照组	90		
治疗前		67.451 \pm 12.432	12.853 \pm 4.435
治疗后		50.351 \pm 9.324	6.923 \pm 3.670
t 值		12.471	11.533
P 值		0.032	0.023
观察组	90		
治疗前		66.272 \pm 12.324	13.231 \pm 3.857
治疗后		49.425 \pm 8.958	6.485 \pm 2.937
t 值		13.892	14.791
P 值		0.031	0.019

讨 论

头孢唑肟钠是一种肠胃外 β -内酰胺类抗菌药物,作为半合成第三代头孢菌素,抗菌谱较广,其对部分革兰阳性菌有中度抗菌作用,而对革兰阴性菌的作用较强^[10-13]。头孢唑肟钠通过失活青霉素结合蛋白(penicillin binding protein, PBP)抑制细菌细胞壁合成,能干扰作为细胞壁成分肽聚糖单元交联所需的最终转肽步骤,缺乏交联导致细胞壁稳定性降低并导致细胞溶解,从而达到治疗细菌感染的目的^[14-16]。

头孢唑肟钠作用机制之一是与青霉素结合蛋白PBPs结合,抑制转肽酶作用,阻碍肽聚糖的交叉联合,导致细菌细胞壁缺损,丧失屏障作用,使细菌细胞肿胀、变形、破裂而死亡。其二是抑制细菌DNA回旋酶,从而抑制细菌的DNA复制产生杀菌作用。其能影响RNA合成特异性的抑制细菌DNA依赖的RNA多聚酶,阻碍mRNA合成而杀灭细菌,头孢唑肟钠影响细胞膜的通透性^[18-19],含有多个阳离子极性基团和1个脂肪酸直链肽,其阳离子能与胞浆膜中磷脂结合,使膜功能受损。两性霉素B能选择性地与真菌胞浆中的麦角固醇结合,形成孔道,使膜通透性改变,细菌内的蛋白质,氨基酸,核苷酸等外漏,造成细菌死亡。本研究以头孢曲松钠作为对照药,头孢曲松钠与头孢唑肟钠同为第三代头孢菌素抗菌药物,均有广泛的临床应用^[19-20]。本研究比较头孢唑肟钠与头孢曲松钠对急性细菌性感染者的细菌学疗效以及血清IL-6和hs-CRP水平的影响。结果显示,头孢唑肟钠对急性细菌性感染者疗效明显,与头孢曲松钠相当。IL-6是一种由T细胞和巨噬细胞分泌的多效性细胞因子。hs-CRP是存在于血浆中的环状五聚体蛋白,其水平在机体发生炎症反应时升高^[21-22],为肝源性急性期蛋白,于巨噬细胞和T细胞分泌IL-6后增加。IL-6与hs-CRP水平能够反映机体的炎症反应程度,可以作为抗菌类药物疗效评价指标^[23-24]。观察组患者在接受头孢唑肟钠静脉注射治疗后,血清IL-6和hs-CRP水平均有明显下降,提示头孢唑肟钠能有效减缓急性细菌性感染的机体炎症反应。观察组患者接受头孢唑肟钠静脉注射治疗时仅7例发生不良反应,且不良反应比较轻微,提示其安全性较高。

综上所述,头孢唑肟钠对急性细菌性感染疗效较好,可降低机体的炎症因子水平。患者不良反

应发生率较低;但因本研究样本较小,故需要扩大样本量进一步验证。

参 考 文 献

- [1] 盛高峰,刘佳. 注射用头孢唑肟钠与4种药物的配伍稳定性考察[J]. 中国药房,2015,26(14):1944-1947.
- [2] Türkeş C, Söyüt H, Beydemir Ş. Human serum paraoxonase-1 (hPON1): in vitro inhibition effects of moxifloxacin hydrochloride, levofloxacin hemihydrate, cefepime hydrochloride, cefotaxime sodium and ceftizoxime sodium[J]. J Enzym Inhib Med Ch,2015,30(4):622-628.
- [3] 陈伟荣,张伟强. 头孢曲松钠与头孢唑肟钠治疗下呼吸道感染的药物经济学对照评价[J]. 海南医学,2016,27(12):4048-4050.
- [4] 袁林,王丽,邱海强. 高效分子排阻色谱法测定头孢唑肟钠中聚合物的含量[J]. 中国抗生素杂志,2016,41(5):348-351.
- [5] 任玉红,李红义,许世琴,等. 注射用比阿培南治疗重症细菌性感染的多中心随机对照研究及经济学评价[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(6):1232-1235.
- [6] Wang L, Zheng X, Zhong W, et al. Validation and Application of an LC-MS-MS method for the determination of ceftizoxime in human serum and urine[J]. J Chromatogr Sci,2016,54(5):713-719.
- [7] 顾妙峰,刘海英,郑燕芬. 清热化痰汤联合头孢唑肟钠治疗小儿支气管肺炎35例[J]. 中国中医药科技,2017,5(3):343-344.
- [8] 卢蓉,马科. 双歧杆菌乳杆菌三联活菌片联合头孢唑肟钠治疗新生儿抗生素相关性腹泻的疗效[J]. 医学综述,2016,22(22):4552-4555.
- [9] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,2015,13(9):844-856.
- [10] 李峥,吴长燕. 强化瑞舒伐他汀治疗对老年冠心病患者颈动脉斑块和血清IL-6及hs-CRP的影响[J]. 中国病案,2016,17(11):84-86.
- [11] Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: biology, signaling and strategies of blockade[J]. Cytokine Growth F R,2015,26(5):475-487.
- [12] Hod K, Ringel-Kulka T, Martin C F, et al. High sensitive C-reactive protein as a marker for inflammation in irritable bowel syndrome[J]. J Clin Gastroenterol,2016,50(3):227-231.
- [13] Wu CW, Wu JY, Chen CK, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia A systematic review and meta-analysis[J]. Supportive Care Cancer,2015,23(10):2863-2872.
- [14] 李海军,高晓嵘,吴瑞,等. 阿替普酶与巴曲酶治疗急性脑梗死的疗效比较及对患者血清NSE, IL-6, TNF- α , hs-CRP水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2017,17(26):5107-5110.
- [15] Öz M, Polat B, Özgü E, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein levels in the amniotic fluid as indicators of preterm delivery in Turkish women[J]. Clin Exp Obstet Gyn,2015,42(6):801-804.
- [16] 梁运光. 头孢唑肟钠注射液和血必净治疗肺炎并发全身炎症反应综合征的疗效观察[J]. 中国医药指南,2016,14(24):94.
- [17] 戴德孟,马维斌. 阿替普酶治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清炎症因子的影响[J]. 中国老年学,2016,36(1):67-68.
- [18] 孔珊珊,鞠文翠. 比阿培南治疗急性细菌性感染的疗效及对患者血清IL-6和hs-CRP的影响[J]. 中国药房,2017,28(29):4115-4118.
- [19] Song Y, Liu Y, Zhou Z, et al. The clinical study of serum hs-

- CRP, TNF- α , PCT and IL-6 in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017,10(9):13550-13556.
- [20] 夏慧, 胡婷婷, 刘文, 等. 奥拉西坦联合瑞舒伐他汀对脑梗死患者血清超敏C反应蛋白、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2017,21(5):32-35.
- [21] 韩建香, 童华诚. 白细胞计数, C反应蛋白及血清降钙素原联合检测在诊断细菌性感染的临床价值[J]. *中国现代药物应用*, 2017,11(22):18-20.
- [22] 袁华, 胡国恒, 陈亚. 自拟化痰祛瘀通脉汤对冠心病不稳定型心绞痛患者血清超敏C反应蛋白和白细胞介素6的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2016,23(2):49-51.
- [23] Gupta D, Soori R. Physical incompatibility between protamine sulfate and ceftriaxone sodium[J]. *J Cardiothor Vascan*, 2017,31(3):50-51.
- [24] 曾研章. 血清降钙素原, 超敏C反应蛋白及白细胞介素联合检测对小儿肺部感染的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2016,37(14):2005-2006.

(收稿日期: 2018-02-28)

(本文编辑: 孙荣华)

朱杨, 颜佩文. 头孢唑肟钠对急性细菌性感染者的细菌学疗效与血清白细胞介素6及超敏C-反应蛋白影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(5):494-498.

