

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)23-2185-03

美罗培南对严重感染患者肾脏功能的影响

江秀慧¹ 颜琳² 侯立朝³ 熊利泽³ 王强³ 霍婷婷³ 胡文能³ 陈绍洋³ 熊东方³ 陈敏³ 白晓光³ (¹唐河县红十字会医院内科,河南唐河 473400; ²西安杨凌示范区医院麻醉科,陕西西安 712100; ³第四军医大学西京医院麻醉科,陕西西安 710033)

Effect of meropenem on renal function of patients with severe infection

JIANG Xiu-Hui¹, YAN Lin², HOU Li-Chao³, XIONG Li-Ze³, WANG Qiang³, HUO Ting-Ting³, HU Wen-Neng³, CHEN Shao-Yang³, XIONG Dong-Fang³, CHEN Min³, BAI Xiao-Guang³

¹Department of Internal Medicine, Red-cross Association Hospital of Tanghe County, Tanghe 473400, China, ²Department of Anesthesiology, Yangling Demonstrating District Hospital, Yangling 712100, China, ³Department of Anesthesiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

【Abstract】 AIM: To retrospectively study the effect of meropenem on the renal function of the patients with severe infection.

METHODS: Thirty-five patients with septic shock who had similarity in their condition and were admitted into ICU of our department since 1998, were enrolled in this study. And according to the difference in the administration dose of meropenem, they were divided into three groups: Group A, Group B and Group C. The urine output, blood urea nitrogen, blood creatinine, urine albumin and urine β_2 microglobulin were determined and recorded for each patient. **RESULTS:** Before meropenem and other combined therapy were given, blood urea nitrogen, blood creatinine, urine albumin and urine β_2 microglobulin output in all patients were abnormally higher, with no statistical difference among the three groups ($P > 0.05$). After the above combined therapy, blood urea nitrogen, blood creatinine, urine albumin and urine β_2 microglobulin output in all patients declined significantly ($P < 0.01$), among which, urine albumin and urine β_2 microglobulin output were still abnormal in all patients, and the changes of urine output, blood urea nitrogen, blood creatinine, urine albumin and urine β_2 microglobulin output had no statistically significant difference among the three groups ($P > 0.05$). **CONCLUSION:** Meropenem does not influence the restoration of the renal function in the patients with severe infection, and the control of infection

could play a foundation for the recovery of the renal function.

【Keywords】 infection; meropenem; kidney functions

【摘要】目的: 回顾性分析美罗培南用于抗感染治疗时对肾脏功能的影响, 为临床合理用药提供参考。方法: 按照病情相近的原则选择 1998 年以来在我科 ICU 接受治疗的严重肺部感染患者 35 例, 按照患者使用美罗培南时的剂量不同分为 A、B、C 三组。在抗感染治疗前、后记录患者的尿量、血尿素氮和肌酐、尿白蛋白和 β_2 微球蛋白定量。结果: 给予美罗培南等综合治疗前, 所有患者 BUN、CRE、U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 定量均高于正常范围, 组间比较其差别无统计学意义 ($P > 0.05$)。给予抗感染等综合治疗后, 所有患者 BUN、CRE、U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 均有所下降 ($P < 0.01$)。其中 U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 仍高于正常, 三组患者尿量、BUN、CRE、U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 的变化组间比较均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 美罗培南用于治疗严重感染时不影响患者肾脏功能的恢复, 感染的控制是肾脏功能恢复的基础。

【关键词】 感染; 美罗培南; 肾功能

【中图分类号】 R515 **【文献标识码】** A

0 引言

美罗培南是一种广谱的 β -内酰胺抗生素, 可杀灭绝大部分革兰阳性和革兰阴性的需氧和厌氧病原菌。由于其广谱的杀菌作用, 近年来临床应用较多, 所引起的药品不良反应近几年也有增多的趋势。本文主要总结自 1998 年以来我科 ICU 收治的严重肺部感染病例, 回顾性分析美罗培南用于抗感染治疗时对肾脏功能的影响, 为临床合理用药提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象 按照病情相近的原则选择 1998 年以来在 ICU 接受治疗的严重肺部感染患者 35 例, 按照患者使用美罗培南(美平, 由日本住友制药生产)方案不同分为三组: A 组 11 例, 2 g/次, 2 次/d; B 组 14 例, 1 g/次, 3 次/d; C 组 10 例, 1 g/次, 2 次/d。A、B、C 三组患者的性别构成 (M/F, 例) 分别为 5/6, 6/8, 4/6, 组间比较没有统计学差异 ($P > 0.05$); 三组患者的年龄和体质量分别为 (47.2 ± 19.8), ($49.4 \pm$

收稿日期 2007-08-28; 接受日期 2007-09-30

基金项目 国家自然科学基金(30170361 30471675)

通讯作者: 侯立朝. Tel (029) 84771036 Email Hou2001@fmmu.edu.cn

作者简介: 江秀慧. 本科, 主治医师. Tel (0377) 63528978 Email jian-xiuhui@163.com; 颜琳(共同第 1 作者). 本科, 主治医师. Tel: (029) 88663111 Email yanlin1029@yahoo.com.cn

21.3), (48.5 ± 24.4)岁和(45.6 ± 23.6), (47.9 ± 20.3), (44.7 ± 22.0) kg, 组间比较均没有统计学差异 ($P > 0.05$)。其中 A 组有糖尿病 1 例, 慢性阻塞性肺病 1 例, 出血性休克后 2 例, 多发伤 3 例, 高位截瘫 2 例, 重症胰腺炎 2 例, 所感染的病原菌有鲍曼不动杆菌 5 例, 肺炎克雷伯杆菌 3 例, 耐酶金黄色葡萄球菌 1 例, 大肠杆菌 1 例, 阴沟肠杆菌 1 例; B 组有糖尿病 1 例, 慢性阻塞性肺病 1 例, 出血性休克后 2 例, 多发伤 3 例, 高位截瘫 4 例, 重症胰腺炎 3 例, 所感染的病原菌有鲍曼不动杆菌 6 例, 肺炎克雷伯杆菌 4 例, 耐酶金黄色葡萄球菌 2 例, 大肠杆菌 1 例, 阴沟肠杆菌 1 例; C 组有糖尿病 1 例, 慢性阻塞性肺病 1 例, 出血性休克后 2 例, 多发伤 2 例, 高位截瘫 2 例, 重症胰腺炎 2 例, 所感染的病原菌有鲍曼不动杆菌 6 例, 肺炎克雷伯杆菌 3 例, 耐酶金黄色葡萄球菌 1 例, 大肠杆菌 1 例, 阴沟肠杆菌 1 例, 三组之间基础疾病、病原菌构成之间比较均无统计学差异 ($P > 0.05$)。A、B、C 组患者的病情相近, 其 APACHE III 评分值组间比较无统计学意义 ($P > 0.05$), 分别为 58.3 ± 8.9 , 59.3 ± 7.4 , 59.4 ± 7.2 。严重感染的诊断参照 1992 年美国胸科医师学会 (ACCP) 和危重病医学会 (SCCM) 联席会议制定的诊断标准^[1]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有患者均给予如下处理: ①建立深静脉通道, 建立心电图、脉搏血氧饱和度、呼吸、有创动脉血压监测及中心静脉压监测; ②按需给予呼吸支持、降温毯降温、营养支持、内环境稳定维持及并发症处理; ③经验性选择或根据药敏结果单独选用美罗培南进行抗感染治疗。

1.2.2 观察指标 在抗感染治疗前、后记录患者的 24 h 尿量 (urine output, UO), 血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 和肌酐 (blood creatinine, CRE) (全自动生化分析仪测定), 尿白蛋白 (urine albumin, U-ALB) (放免法测定) 和 β_2 微球蛋白定量 (urine β_2 microglobulin, $U\beta_2$ -MG) (酶联免疫吸附法测定)。

统计学处理: 计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。应用 SPSS13.0 统计软件进行统计学处理, 所用统计学方法为方差分析 (ANOVA) 及 χ^2 检验 (Pearson Chi-Square)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APACHE III 评分的变化 经过抗感染等综合治疗, 所有 35 例患者病情均有所缓解, 三组患者 APACHE III 评分值均有所下降 (双因素方差分析: $F = 122.726$, $P = 0.000$); 治疗后 A、B、C 三组患者

的 APACHE III 评分分别为 41.6 ± 3.9 , 42.3 ± 3.7 , 43.1 ± 3.8 , 其组间差别也无统计学意义 (单因素方差分析: $F = 1.192$, $P = 0.317$)。

2.2 抗感染前、后肾脏功能指标的变化 给予美罗培南等综合治疗前, 三组患者尿量在正常范围, 组间比较其差异无统计学意义 (单因素方差分析: $F = 0.016$, $P = 0.984$); BUN, CRE, U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 定量均高于正常范围, 组间比较其差别无统计学意义 (单因素方差分析: BUN: $F = 0.057$, $P = 0.945$; CRE: $F = 0.823$, $P = 0.448$; U-ALB: $F = 0.070$, $P = 0.933$; $U\beta_2$ -MG: $F = 0.349$, $P = 0.708$)。抗感染等综合治疗后, 三组患者的尿量仍正常, BUN, CRE, U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 均有所下降 ($P < 0.01$), 其中 U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 仍高于正常上限值; 三组患者尿量、BUN, CRE, U-ALB 和 $U\beta_2$ -MG 的变化组间比较均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 患者使用美罗培南前、后肾脏功能相关指标的变化

($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	治疗前	治疗后	统计分析	
尿量 (mL/24 h)	A	2311 ± 316	2295 ± 250	治疗前、后比较	$F = 0.049$, $P = 0.825$
	B	2321 ± 291	2287 ± 232	组间比较	$F = 0.000$, $P = 1.000$
	C	2300 ± 239	2307 ± 250	时点和分组的交互作用	$F = 0.035$, $P = 0.965$
U-ALB (mg/L)	A	97.2 ± 23.5	68.8 ± 10.6	治疗前、后比较	$F = 64.520$, $P = 0.000$
	B	99.2 ± 15.5	67.8 ± 11.8	组间比较	$F = 0.134$, $P = 0.870$
	C	96.5 ± 16.9	65.9 ± 11.9	时点和分组的交互作用	$F = 0.062$, $P = 0.940$
$U\beta_2$ -MG (mg/L)	A	76.3 ± 8.4	21.6 ± 4.7	治疗前、后比较	$F = 1673.782$, $P = 0.000$
	B	78.6 ± 6.2	20.1 ± 3.8	组间比较	$F = 0.040$, $P = 0.961$
	C	78.0 ± 7.0	20.1 ± 3.1	时点和分组的交互作用	$F = 0.738$, $P = 0.482$
BUN (mmol/L)	A	7.69 ± 1.48	6.84 ± 0.66	治疗前、后比较	$F = 17.730$, $P = 0.000$
	B	7.76 ± 0.96	6.71 ± 0.70	组间比较	$F = 0.053$, $P = 0.948$
	C	7.86 ± 0.97	6.79 ± 0.93	时点和分组的交互作用	$F = 0.083$, $P = 0.920$
CRE (μ mol/L)	A	133.5 ± 18.8	72.8 ± 16.4	治疗前、后比较	$F = 268.865$, $P = 0.000$
	B	126.3 ± 14.1	72.4 ± 9.8	组间比较	$F = 0.457$, $P = 0.635$
	C	126.2 ± 12.8	75.2 ± 9.9	时点和分组的交互作用	$F = 0.678$, $P = 0.511$

注: A 组 $n = 11$; B 组 $n = 14$; C 组 $n = 10$ 。

3 讨论

在 ICU 需要做肾脏替代治疗的肾衰发生约为 5% ~ 6%, 并伴有很高的死亡率^[2], 所以预防肾衰的

发生特别的重要。严重感染患者肾衰竭出现早、发生率高^[3],感染性休克的特征是低血压、低全身血管阻力和低血管反应性,肾脏血管收缩显著,与败血症引起的全身血管扩张形成鲜明对比,在内毒素所致的败血症中,肾脏血管对缩血管药的反应性持续降低可引起肾脏血流灌注量下降和肾小球滤过率降低^[4]。因此严重感染和感染性休克很容易出现肾衰竭。研究显示,感染是导致成年患者发生急性肾衰的常见原因^[5-6],也是严重多发创伤患者晚期死亡的主要原因。早期有效控制感染对防治急性肾衰及多脏器功能不全有着重要的意义。诊断严重感染后应立即给予静脉抗生素治疗,早期选择广谱强效的抗生素治疗能够明显降低严重感染和感染性休克患者的死亡率。碳青霉烯超广谱抗生素,亚胺培南、美罗培南能覆盖临床绝大多数常见的需氧及厌氧菌,对大部分耐药菌仍保持较高的敏感率,该类药物克服了头孢菌素类抗生素易出现交叉耐药的不足,对超广谱 β 内酰胺酶高度稳定,是临床上治疗耐药菌所致严重感染的主要药物^[7],是目前临床评价最高的抗生素之一^[8]。以往研究认为,碳青霉烯类抗生素对人肾脏功能影响很小,适用于老年患者和已有肾脏功能损害患者^[9-10]。也有研究认为,美罗培南所致神经系统和肾功能改变与亚胺培南-西司他丁钠比较明显减少,对肝、肾功能异常的影响为一过性的^[11]。最近有研究认为,在接受连续肾脏替代治疗的患者,肾脏功能可影响美罗培南的药动学^[12]。但临床上有关美罗培南对严重感染患者肾脏功能影响的报道尚不多见。

BUN和CRE水平是临床常用的肾脏功能检测指标,但研究表明, $U\beta_2$ -MG和UALB定量是反映肾功能早期改变的更敏感的指标^[13-15]。 β_2 微球蛋白是淋巴细胞及有核细胞产生的小分子蛋白质,正常情况下95.2%的循环 β_2 微球蛋白可经肾小球自由滤过,其中99.9%以上的 β_2 微球蛋白由近端肾小球以胞饮形式摄取,摄取后转运至溶酶体酶降解为氨基酸,正常尿中排泄 β_2 微球蛋白很少,血中浓度很低。 $U\beta_2$ -MG是反映肾小管重吸收功能的早期指标,因为近端肾小管是体内处理 β_2 微球蛋白的唯一场所,当近端肾小管受损时, $U\beta_2$ -MG就明显增加^[14]。白蛋白是由肝脏合成分泌的小分子蛋白质,可通过肾小球滤过膜,正常人几乎全部被近曲肾小管重吸收。当发生肾小球病变时,由于白蛋白滤过量超过了肾小管最大的重吸收量而引起在尿中含量升高,其升高的程度与肾小球受损的程度密切相关^[15]。

本文中35例严重感染患者经过美罗培南抗感染及相关综合治疗后病情均有明显的缓解,三组患者的

APACHE III评分均有显著下降。所有患者在治疗前肾脏功能均有异常,BUN,CRE,U-ALB和 $U\beta_2$ -MG定量均高于正常范围。经过抗感染等综合治疗后,肾脏功能上述参数均有显著降低,但U-ALB和 $U\beta_2$ -MG定量仍略高于正常。也就是说,患者肾脏功能的变化与美罗培南使用的方案没有关系。

【参考文献】

- [1] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864-874.
- [2] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study[J]. JAMA, 2005, 294(7): 813-818.
- [3] Martin C, Viviani X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock[J]. Crit Care Med, 2000, 28(8): 2758-2765.
- [4] Boffa JJ, Arendshorst WJ. Maintenance of renal vascular reactivity contributes to acute renal failure during endotoxemic shock[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(1): 117-124.
- [5] 胡万进, 韩德董. 老年急性肾功能衰竭病因的分析与探讨[J]. 老年医学与保健, 1996, 2(1): 28-30.
- [6] Rodgers H, Staniland JR, Lipkin GW, et al. Acute renal failure: A study of elderly patients[J]. Age Ageing, 1990, 19(1): 36-42.
- [7] Brink AJ, Feldman C, Grolman DC, et al. Appropriate use of the carbapenems[J]. Safr Med J, 2004, 94(10 Pt 2): 857-861.
- [8] Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, et al. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia[J]. Chest, 2005, 128(4): 2778-2787.
- [9] Yousif T, Pooyeh S, Hannemann J, et al. Nephrotoxic and peroxidative potential of meropenem and imipenem/cilastatin in rat and human renal cortical slices and microsomes[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1999, 37(10): 475-486.
- [10] Cunha BA. Meropenem in elderly and renally impaired patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 1999, 11(2): 167-177.
- [11] Watannabe A, Tokue Y, Takahashi H, et al. Comparative *in vitro* activity of carbapenem antibiotics against respiratory pathogens isolated between 1999 and 2000[J]. J Infect Chemother, 2001, 7(4): 267-271.
- [12] Isla A, Maynar J, Sanchez-Izquierdo JA, et al. Meropenem and continuous renal replacement therapy: *in vitro* permeability of 2 continuous renal replacement therapy membranes and influence of patient renal function on the pharmacokinetics in critically ill patients[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(11): 1294-1304.
- [13] Jain S, Rajput A, Kumar Y, et al. Proteomic analysis of urinary protein markers for accurate prediction of diabetic kidney disorder[J]. J Assoc Physicians India, 2005, 53(1): 513-520.
- [14] 康萍, 马培龙, 陆森. β_2 微球蛋白在糖尿病早期肾损害中的意义[J]. 中国医药研究, 2005, 3(3): 186.
- [15] 张培毅, 徐富, 兰继承, 等. 尿白蛋白、尿 β_2 微球蛋白、Tamm-Horsfall蛋白联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中华医学丛刊, 2004, 4(4): 6-7.