

长期使用苯二氮草类药物对老年人社区获得性肺炎发展和预后的影响

徐 玲 卢 滨 徐红冰

摘 要 **目的** 探讨长期使用苯二氮草类药物(benzodiazepines, BZDs)对老年社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)发展和预后的影响。**方法** 回顾性调查患者临床信息,根据是否长期使用 BZDs 分成观察组(84 例)和对照组(103 例),两组间一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均进行常规的 CAP 治疗,比较两组患者的治疗效果、肺炎进展和预后情况。**结果** 两组治疗疗效比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组临床肺部感染评分(CPIS)于治疗后 7 天起明显低于治疗前($P < 0.05$),晚于对照组;观察组病死率、转入危重监护病房(intensive care unit, ICU)比例、住院费用和天数均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 长期使用 BZDs 的老年 CAP 患者抗感染效果劣于未使用者,且预后不佳,在老年 CAP 的治疗中,需谨慎用 BZDs。

关键词 苯二氮草类药物 社区获得性肺炎 发展和预后

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.034

Influence of Long-term Use of Benzodiazepines on The Process and Prognosis in Elderly Community-acquired Pneumonia. Xu Ling, Lu Bin, Xu Hongbing. Department of Clinical Pharmacy, People's Hospital of Zhengzhou, Henan 450053, China

Abstract Objective To study the influence of long-term use of BZDs on the process and prognosis of elderly CAP. **Methods** The clinical information of the patients was retrospectively analyzed. According to whether the long-term use of BZDs was divided into the observation group (84 cases) and the control group (103 cases), there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). Two groups of patients were treated with conventional CAP, compared the two groups of patients with treatment, progress and prognosis of pneumonia. **Results** There was significant difference ($P < 0.05$) in the therapeutic effect between the two groups; CPIS of the observation group after the treatment of 7d was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), later than that of the control group. The mortality rate, ICU ratio, hospitalization cost and days of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). Adverse reactions were no significant difference ($P > 0.05$) between the two groups. **Conclusion** Long-term using BZDs is not beneficial to the elderly CAP patients and worsen the prognosis situation. Therefore the clinical application of BZDs to elderly CAP patients should be made with cautiousness.

Key words Benzodiazepines; Community-acquired pneumonia; Process and prognosis

社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)是最为常见的呼吸系统性疾病,由院外病原菌感染引起,临床症状主要表现为咳嗽、胸痛或咳痰,初始症状一般较轻微,如患者不能得到及时的诊治,可能会合并多种并发症,严重威胁健康和生命^[1]。CAP 危险因素有较多,主要有吸烟、宠物饲养、低白蛋白血症、支气管疾病、糖尿病、质子泵抑制剂的使用等^[2,3]。近年来,有国外研究表明^[4-7],苯二氮草类药物(benzodiazepines, BZDs)的使用是 CAP

的高危因素,但仍存着在争论,需进一步临床研究证实。为此,笔者回顾分析笔者医院 2014 年 1 月~2016 年 9 月收治的老年人 CAP 患者临床资料,探讨苯二氮草类药物与 CAP 发展预后的关系,评价 BZDs 在 CAP 治疗中的利弊。现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:回顾分析 2014 年 1 月~2016 年 9 月笔者医院收治的老年 CAP 患者临床信息,所有患者符合该疾病的诊断标准^[8]。符合入选条件共 187 例,按是否服用 BZDs 分为对照组(103 例)和观察组(84 例),对照组为确诊前 1 年和治疗期间均未服用 BZDs,观察组为确诊前 1 年至少有 3 次服用 BZDs 且在治疗期间至少连续 1 周服用了该类药物的。两

作者单位:450053 郑州人民医院临床药学科(徐玲),呼吸科(卢滨);200080 上海交通大学附属第一人民医院药剂科(徐红冰)

通讯作者:徐红冰,电子信箱:xuhb667@163.com

组患者的一般资料比较如表 1 所示,在性别、年龄、体质指数、基础疾病情况和吸烟、宠物饲养等危险因素比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),两组具有可比性。

表 1 一般资料的比较

组别	n	性别(n)		年龄 (岁)	体质指数 (kg/m ²)	基础疾病(n)						危险因素(n)			
		男性	女性			心脑血管疾病	肝功能异常	糖尿病	消化道溃疡	肾功能异常	肿瘤	吸烟	宠物饲养	支气管疾病	粉尘接触
对照组	103	57	46	68.6 ± 7.9	20.4 ± 1.9	16	23	18	3	15	7	47	35	23	9
观察组	84	50	34	69.4 ± 7.7	20.7 ± 2.1	12	18	13	1	11	6	42	29	18	5
t/χ^2		0.331		0.109	0.306	0.057	0.022	0.134	0.656	0.083	0.009	1.728	0.006	0.022	0.518
P		0.565		0.458	0.113	0.812	0.882	0.715	0.418	0.773	0.926	0.189	0.938	0.882	0.472

2. 方法:所有患者均进行常规的 CAP 治疗,抗感染治疗采用大环内酯类抗生素联合 β 内酰胺类抗生素^[9,10]。比较两组患者疗效和 CPIS 评分,并对不良反应、病死率和住院情况进行比较。

3. 评价指标:治疗前和治疗后患者肺部感染情况用临床肺部感染评分(CPIS)进行评价^[11]。参照“抗菌药物临床评价疗效标准”将疗效分为痊愈、显效、进步和无效 4 级^[8,12]。总有效率为痊愈、显效和进步患者在所在组的百分比。

4. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 统计软件分析。

计量数据均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料采用百分率(%)或例数(n)表示,比较采用 χ^2 检验;等级资料间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗效果比较:经秩和检验比较分析,两组治疗效果比较差异有统计学意义($P < 0.05$);对照组和观察组的总有效率分别为 85.44% 和 78.57%,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 治疗疗效的对比[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	进步	无效	总有效率(%)
对照组	103	1(0.97)	55(53.40)	32(31.07)	15(14.56)	85.44
观察组	84	0(0.00)	24(28.57)	42(50.00)	18(21.43)	78.57
Z/χ^2		3.230				1.501
P		0.001				0.221

2. 肺部感染情况比较:两组治疗前的 CPIS 评分,差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组在治疗后 5 天起,CPIS 评分明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组在治疗后 7 天起,CPIS 评分明显低

于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组在治疗后 5 天、7 天的 CPIS 评分均明显高于同期的对照组($P < 0.05$),其余时间两组间同期 CPIS 比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表 3)。

表 3 CPIS 评分对比($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后			
			3 天	5 天	7 天	14 天
对照组	103	6.97 ± 0.90	6.83 ± 0.74	5.90 ± 0.48 *	4.49 ± 0.47 *	3.25 ± 0.45 *
观察组	84	6.99 ± 0.93	6.91 ± 0.69	6.51 ± 0.65 #	5.72 ± 0.54 * #	3.76 ± 0.49 *

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同期比较,# $P < 0.05$

3. 预后及转归比较:两组间电解质紊乱发生率和精神异常发生率,差异无统计学意义($P > 0.05$),且治疗期间未发现其他不良反应;观察组在 28 天内病

死、转入 ICU、住院费用和天数均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

表 4 预后及转归情况对比

组别	<i>n</i>	28 天内病死(<i>n</i>)	转入 ICU(<i>n</i>)	精神异常(<i>n</i>)	电解质紊乱(<i>n</i>)	住院费用(元)	住院天数(天)
对照组	103	4	7	6	52	1998.8 ± 15.8	14.4 ± 2.1
观察组	84	13	17	9	45	2567.7 ± 14.5	20.5 ± 2.3
<i>t/χ²</i>		7.524	7.473	1.499	0.176	-64.128	-5.512
<i>P</i>		0.006	0.006	0.221	0.674	0.000	0.000

讨 论

CAP 是患者在医院外受微生物感染而引起的肺炎,具有较高的发生率和病死率,严重威胁人类的健康和生命,已有临床研究证实相关危险因素有居住环境、免疫状态、基础疾病、季节等^[2,3]。国外近年来有研究报道 BZDs 是 CAP 的危险因素,但存在着一定争议,需进一步临床研究加以证实,且目前 BZDs 的使用对 CAP 的抗感染疗效和预后缺乏系统性的研究^[4-7]。BZDs 是治疗失眠、焦虑、肌肉痉挛、癫痫的常规药物,受到广泛使用,BZDs 作用机制是与中枢的 γ-氨基丁酸苯二氮草复合受体相结合发挥药理作用,主要药物包括地西泮、氯硝西泮、劳拉西泮、艾司唑仑、阿普唑仑等^[13,14]。这类药物在老年人群中的应用更为普及,有报道普及率高达 10%,考虑到老年人群又是 CAP 的高发人群,因而 BZDs 是否是 CAP 的高危因素,是否会影响治疗效果和预后,值得临床工作者的高度重视^[15,16]。有大量研究报道表明,BZDs 能加重危重病患的感染风险并存在呼吸系统的抑制作用,可能与其免疫效果有关^[17-20]。

BZDs 是否可能对严重的呼吸系统感染性疾病老年 CAP 有类似的影响,笔者进行了系统性的研究和探讨。两组患者均经常规的 CAP 治疗,长期服用 BZDs 组的疗效与未服用 BZDs 组的疗效具差异有统计学意义($P < 0.05$),其中前者的显效率明显低于后者($P < 0.05$),由此表明,服用 BZDs 对 CAP 患者治疗效果可能有负面影响;在治疗后 7 天,长期服用 BZDs 组的 CPIS 评分明显低于治疗前($P < 0.05$),而未服用 BZDs CPIS 评分在治疗后 5 天就明显低于治疗前($P < 0.05$),由此能看出,未服用的 BZDs 的患者肺炎症状能更快恢复;两组患者虽然均存在较高的电解质紊乱发生率,但差异无统计学意义($P > 0.05$),但长期服用 BZDs 组的病死率、转入 ICU 均显著性高于对照组($P < 0.05$),从而导致相对应的治疗费用和住院天数也明显高于未服用 BZDs 组($P < 0.05$),说明服用 BZDs 可能会导致 CAP 患者预后不佳。因而推断,BZDs 的使用可能对 CAP 患者治疗效果、肺炎恢复情况和预后情况有负面影响。笔者分析可能的

机制,BZDs 除了与中枢苯二氮草受体相结合发挥镇静催眠等药理作用外,被证实是外周苯二氮草受体即 18 ku 转位蛋白(18 ku translocator protein, TSPO)的高亲和力配体,能与 TSPO 相互作用后的效应有关^[21]。TSPO 广泛存在于巨噬细胞、淋巴细胞、白细胞、单核细胞等多种免疫细胞中,特别在巨噬细胞中有大量的表达,BZDs 与免疫细胞中 TSPO 结合位点结合后,可以抑制免疫细胞的免疫功能,抑制机体的防御机制和免疫应答,从而影响到患者抗感染治疗的效果和预后恢复情况^[22-24]。

综上所述,在老年 CAP 患者使用 BZDs 的临床决策中,应权衡 BZDs 对患者的利弊,慎重使用,以避免对治疗效果和预后的影响。本研究属于回顾性分析,入选病例有限,尚需扩大样本容量,进行大样本量、多中心的临床研究进一步明确 BZDs 对 CAP 的影响。

参考文献

- 1 范颖楠,冯筑生,尹文. 社区获得性肺炎临床研究进展[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(6):101-104
- 2 旷翠萍,付鹏,陈伟红,等. 成人社区获得性肺炎患病危险因素的研究[J]. 现代预防医学, 2015, 42(11):1999-2002
- 3 阮婷,徐晓. 老年人社区获得性肺炎的相关危险因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(7):720-722
- 4 Dublin S, Walker RL, Jackson ML, *et al.* Use of opioids or benzodiazepines and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study[J]. J Am Geriatr Soc, 2011, 59(10):1899-1907
- 5 Ruygrok M. The impact of benzodiazepines on occurrence of pneumonia and mortality from pneumonia: a nested case-control and survival analysis in a population-based cohort[J]. Thorax, 2013, 68(2):163-170
- 6 Nakafero G, Sanders RD, Nguyen-Van-Tam JS, *et al.* Association between benzodiazepine use and exacerbations and mortality in patients with asthma: a matched case control and survival analysis using the United Kingdom Clinical Practice Research Datalink[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2015, 24(8):793-802
- 7 Almirall J, Serraprat M, Baron F, *et al.* The use of benzodiazepines could be a protective factor for community-acquired pneumonia (CAP) in ≤ 60 -year-old subjects[J]. Thorax, 2013, 68(10):964-965
- 8 瞿介明,曹彬. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016

- 年版)修订要点[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):253 - 256
- 9 李佳凤, 王世彪, 刘光华, 等. β -内酰胺类与大环内酯类抗菌药物联合治疗重症社区获得性肺炎疗效回顾[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(5):453 - 455
- 10 喻文, 罗红敏. 成人社区获得性肺炎抗菌药物治疗的策略[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(10):830
- 11 周冰, 邢菊芳, 周丽娟. C-反应蛋白、临床肺部感染评分在社区获得性肺炎中的临床价值[J]. 实用临床医学, 2016, 17(6):3
- 12 张继翱, 李家瑞, 张宇. 社区获得性肺炎抗菌药物治疗的临床观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2):347 - 348
- 13 姜春和. 我院 2012~2014 年第二类精神药品应用情况分析[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(15):2071 - 2072
- 14 张宝霞, 杜长军. 2006 年天津市医疗机构镇静催眠药使用情况分析[J]. 医学信息, 2015, 28(38):89 - 90
- 15 巢云, 王晴, 李飞. 上海某社区 274 例老年失眠患者安眠药物使用情况调查[J]. 社区医学杂志, 2015, 13(2):72 - 73
- 16 张宝霞. 镇静催眠药使用现状[J]. 天津药学, 2014, 26(6):67 - 70
- 17 Zdziarski P. A case of stiff person syndrome: immunomodulatory effect of benzodiazepines: successful rituximab and tizanidine therapy[J]. Medicine, 2015, 94(23):1 - 4
- 18 Boldrini M, Butt TH, Santiago AN, *et al.* Benzodiazepines and the potential trophic effect of antidepressants on dentate gyrus cells in mood disorders[J]. Int J Neuropsychoph, 2014, 17(12):1923 - 1933
- 19 Kroll DS, Nieva HR, Barsky AJ, *et al.* Benzodiazepines are prescribed more frequently to patients already at risk for benzodiazepine-related adverse events in primary care[J]. J Gen Intern Med, 2016, 31(9):1027 - 1034
- 20 Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, *et al.* Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder[J]. World Psychiatry, 2015, 14(2):119 - 136
- 21 Selvaraj V, Stocco DM. The changing landscape in translocator protein (TSPO) function[J]. Trends Endocrin Met, 2015, 26(7):341 - 348
- 22 陈颢, 陈春富, 李聪聪, 等. 血小板膜外周型苯二氮草受体在初发脑梗死后抑郁中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2014, 30(3):543 - 546
- 23 Gatliff J, Campanella M. TSPO is a REDOX regulator of cell mitophagy[J]. Biochem Soc T, 2015, 43(4):543 - 552
- 24 Ramirez K, Niraula A, Sheridan JF. GABAergic modulation with classical benzodiazepines prevent stress-induced neuro-immune dysregulation and behavioral alterations[J]. Brain Behav Immun, 2016, 51(2):154 - 168

(收稿日期:2016-11-01)

(修回日期:2016-11-08)

血清 CC-16 水平用于 ARDS 患者预后的临床价值研究

吕丽辉 杨玉波 付言杰 胡振杰 庄志雄 陈玺卿

摘要 **目的** 探讨血清 Clara 细胞分泌蛋白-16 (Clara cell protein-16, CC-16) 水平用于急性呼吸窘迫综合征患者短期预后的临床价值。**方法** 纳入 2014 年 4 月~2016 年 4 月住院的 ARDS 患者 97 例, 根据 ARDS 严重程度分为轻度 ARDS 组($n=28$)、中度 ARDS 组($n=33$)及重度 ARDS 组($n=36$)。根据住院 30 天病死情况, 分为生存组($n=57$)及病死组($n=40$)。所有患者入院时检测常规实验室指标及血清 CC-16 水平, 记录 APACHE II 及 SOFA 评分。ROC 曲线检测 CC-16、APACHE II 及 SOFA 评分的预后价值。**结果** 不同严重程度 ARDS 患者血清 CC-16 水平由高至低分别为重度 ARDS 组($27.33 \pm 8.14 \text{ ng/ml}$)、中度 ARDS 组($20.27 \pm 6.97 \text{ ng/ml}$)及轻度 ARDS 组($13.87 \pm 5.23 \text{ ng/ml}$)。住院 30 天内病死的 ARDS 患者基线血清 CC-16 水平显著高于生存患者(24.98 ± 8.33 vs 18.03 ± 8.05 , $P=0.000$)。CC-16 单独使用的 AUC 为 0.782 (95% CI: 0.691~0.872), CC-16 联合 APACHE II 及 SOFA 评分的 AUC 为 0.811 (95% CI: 0.728~0.895)。基线血清 CC-16 水平较低($<18.78 \text{ ng/ml}$)患者 30 天总体生存率显著高于 CC-16 水平较高($\geq 18.78 \text{ ng/ml}$)的患者(83.7% vs 38.9% , $P=0.000$)。**结论** 血清 CC-16 水平可作为 ARDS 患者短期病死情况的预后指标。

关键词 急性呼吸窘迫综合征 Clara 细胞分泌蛋白-16 急性生理与慢性健康评分 II 序贯器官衰竭评分 预后

中图分类号 R563.8 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.07.035

Clinical Research of Prognostic Value of Serum CC-16 Levels in Patients with ARDS. Lv Lihui, Yang Yubo, Fu Yanjie, *et al.* Department of Respiratory, The 113 Hospital of PLA, Zhejiang 315040, China

作者单位: 315040 宁波, 中国人民解放军第 113 医院呼吸内科

通讯作者: 陈玺卿, 电子信箱: chenxiqing198110@sina.com