

利奈唑胺对比万古霉素治疗重症感染的疗效评价

宋 斐 王素宁

广东药科大学附属第一医院重症医学科, 广东广州 510080

[摘要] 目的 评价利奈唑胺与万古霉素在治疗重症感染方面的疗效。方法 筛选2020年2—5月入住ICU的确诊或高度怀疑革兰阳性球菌感染患者共19例,随机分为利奈唑胺组及万古霉素组,分别给予常规剂量治疗,比较两组炎症指标、临床疗效及不良反应。结果 治疗后,利奈唑胺组相对于万古霉素组在白细胞、降钙素原、C反应蛋白、白介素-6变化的差异无统计学意义,利奈唑胺组临床显效率为55.56%,万古霉素组为60.00%,组间比较差异无统计学意义,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义。结论 利奈唑胺对革兰阳性球菌重症感染的疗效与万古霉素无明显差异,临床疗效肯定。

[关键词] 利奈唑胺; 万古霉素; 革兰阳性球菌; 重症感染

[中图分类号] R978.16

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)11-0096-04

R515 evaluation on the efficacy of linezolid versus vancomycin in the treatment of severe infections

SONG Fei WANG Suning

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Pharmaceutical University, Guangzhou 510080, China

[Abstract] Objective To evaluate the efficacy of linezolid and vancomycin in the treatment of severe infections.

Methods A total of 19 patients with confirmed or highly suspected Gram-positive cocci infection who were admitted to the ICU from February 2020 to May 2020 were screened. They were randomly divided into linezolid group and vancomycin group, and were given conventional doses of treatment. The inflammation indicators, clinical efficacy and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, there was no statistically significant difference in the changes of leukocytes, procalcitonin, C-reactive protein, and interleukin-6 in the linezolid group compared with the vancomycin group. The clinically significant rate in the linezolid group was 55.56% and that in the vancomycin group was 60.00%. There was no statistically significant difference between the groups. The incidence rate of adverse reactions between the two groups was poor and the difference was not statistically significant. **Conclusion** The curative effect of linezolid on severe Gram-positive cocci infections is not significantly different from that of vancomycin, and the clinical curative effect is positive.

[Key words] Linezolid; Vancomycin; Gram-positive cocci; Severe infections

不论是社区获得性还是医院获得性感染革兰阳性球菌都是目前非常常见的致病菌^[1-3]。其中金黄色葡萄球菌是最常见的革兰阳性球菌,也是医院获得性肺炎的常见致病菌,占医院获得性感染监测研究中所分离出致病菌中的17%^[4],而在分离的金黄色葡萄球菌中,尤其在重症患者中,耐药菌株日渐增多,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的检出率为57.5%,耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)的检出率为83.7%,此外,另一种常见的阳性球菌致病菌—肠球菌的耐药率也逐渐增高^[5]。由耐药菌所导致的感染大大增加了病死率且增加了医疗资源的使用及治疗费用^[6-8],故迫切需要我们积极寻找应对方式。

万古霉素一直是治疗重症革兰阳性球菌感染患者的一线药物,但近年来,越来越多的研究报道了对万古霉素中介或耐药的金黄色葡萄球菌、肠球菌^[9-10]。而其组织渗透性较差、肾损害、在葡萄球菌中最低抑菌浓度不断增加且需要静脉注射给药等^[11-12]不足,也限制了万古霉素的应用。为此,新的治疗革兰阳性球菌的药物应运而生,其中利奈唑胺对大部分临床常见的革兰阳性球菌具有广谱的抗菌作用,与其他抗菌药物无交叉耐药性,而肝肾损伤较小,且改口服无需调整剂量^[5,13],临床应用较广泛。本研究通过比较利奈唑胺和万古霉素旨在评价利奈唑胺对重症感染的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选 2020 年 2—5 月入住 ICU 的确诊或高度怀疑阳性球菌感染患者,共 19 例。

入选标准:具有 G⁺球菌感染的高危因素或细菌培养发现 G⁺球菌,并符合以下两条或两条以上:①体温>38℃或<36℃;②心率>90 次/min;③呼吸>20 次/min 或通气过度,二氧化碳分压<32 mmHg;④外周血白细胞计数>12×10⁹/L 或<4×10⁹/L 或中性杆状核细胞比例>10%,但要排除可以引起上述急性异常改变的其他原因。剔除治疗不足 3 d 患者。

排除标准:①利奈唑胺与万古霉素过敏史者;②孕产妇及哺乳期妇女;③合并恶性肿瘤患者;④人类获得性免疫缺陷病毒感染;⑤精神疾病史者。

将患者随机分为两组,利奈唑胺组 9 例,万古霉素组 10 例。其中利奈唑胺组 9 例中有 1 例为皮肤软组织感染,1 例为败血症,其余 7 例为重症肺炎,1 例致病菌为屎肠球菌,其余 8 例均为 MRSA;万古霉素组 10 例中,1 例为腹腔感染合并败血症,其余 9 例均为重症肺炎,有 2 例致病菌为屎肠球菌,其余均为 MRSA。两组患者在年龄、性别、治疗前炎症指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组一般资料比较见表 1,具有可比性。

1.2 方法

利奈唑胺(Fresenius Kabi AS,注册证号:H20110312,600 mg/支)用法:利奈唑胺注射液 600 mg,静脉注射,每天 2 次,共 7~14 d。

万古霉素(Lilly.S.A,注册证号:H20140174,500 mg/支)用法:万古霉素注射液 1.0 g,静脉注射,每天 2 次,共 7~14 d。

1.3 观察指标

收集患者用药前、用药后第 1 天、第 3 天、第 7 天、第 10 天及第 14 天早 7:00 体温、心率、血压、呼吸数据,以及各观察日早 7:00 由检验科测定血常规、PCT、CRP、IL-6、肌酐、尿素氮、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、胆红素变化,用药前及用药后第 7 天、14 天留取标本的培养结果。观察治疗过程中出现的肝功能损害、肾功能损伤、血小板下降等不良反应。

按照原卫生部药政局颁布的《抗菌药物临床研究

指导原则》^[14],临床疗效可分为:痊愈、显效、进步和无效 4 级。痊愈:症状、体征、实验室检查和细菌学检查 4 项指标均恢复正常;显效:病情明显好转,但上述 4 项指标中有一项未完全恢复正常;进步:用药后病情有所好转,但不明显;无效:用药 72 h 后病情无明显好转或加重。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后第 7 天各炎症指标水平

两组用药第 7 天的白细胞(WBC)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)比较,结果显示两组各炎症指标在治疗第 7 天的变化无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗后第 7 天各炎症指标水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC (×10 ⁹ /L)	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)	IL-6 (pg/mL)
利奈唑胺组	9	11.01±3.32	2.21±0.71	90.33±6.89	128.21±12.33
万古霉素组	10	15.86±3.67	3.72±0.99	89.10±4.90	609.80±14.84
<i>t</i> 值		1.892	0.983	0.236	1.369
<i>P</i> 值		0.051	0.223	0.381	0.587

2.2 两组临床疗效比较

两组用药疗效比较,利奈唑胺组显效率为 55.6%,万古霉素组显效率为 60.00%,两组差异比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 两组临床疗效比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	进步	无效	显效率(%)
利奈唑胺组	9	0	5(55.56)	2(22.22)	2(22.22)	55.56
万古霉素组	10	0	6(60.00)	3(30.00)	1(10.00)	60.0
χ^2 值						1.856
<i>P</i> 值						1.000

2.3 不良反应

利奈唑胺组发生不良反应 6 例,不良反应发生率

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(男/女)	WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	PCT($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	IL-6($\bar{x}\pm s$,pg/mL)
利奈唑胺组	9	76.56±14.92	6/3	18.22±2.67	3.87±1.23	101.65±4.21	559.87±8.69
万古霉素组	10	67.90±18.60	4/6	20.95±6.32	2.86±0.66	138.07±1.99	714.85±2.67
<i>t</i> / χ^2 值		0.832	1.211	0.788	1.563	1.152	2.896
<i>P</i> 值		0.282	0.371	0.826	5.223	1.870	0.186

为66.7%,其中谷草转氨酶升高1例,为一过性改变,血小板下降5例,均未见明显出血表现,血小板的下降多在用药7d左右出现且与剂量相关,减量后其中4例恢复正常;万古霉素组发生不良反应4例,不良反应发生率为40%,均为肌酐升高,且均需要进行肾脏替代治疗。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P=0.37>0.05$)。

3 讨论

利奈唑胺是新合成的噁唑烷酮类抗生素,其抑制细菌的蛋白质合成的作用机制与其他抗菌药物不同^[5],因此与其他类别的抗菌药物间交叉耐药性的可能性很小。现有资料证明,利奈唑胺几乎在所有器官组织(血液、皮肤软组织、脂肪、肌肉、骨关节、肺部、泌尿道、中枢神经系统、腹腔等)均能渗透达到有效的抑菌浓度,可以用于各种敏感菌所致的感染^[6]。

多项研究比较利奈唑胺和万古霉素对革兰阳性球菌感染者的临床疗效,发现在治疗皮肤软组织感染和败血症方面,甚至在肺炎的治疗方面,利奈唑胺均比万古霉素更有效^[17-25]。但在本研究中,显示利奈唑胺并不比万古霉素效果更好,两组在炎症指标及临床疗效方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),与多数报道不相符。原因可能有以下几方面:首先,样本例数少,难以显现出两组的差异,但观察患者数据变化趋势,利奈唑胺组患者的白细胞、白介素-6相较于万古霉素组有更为明显的变化,而对于细菌感染有非常重要意义的降钙素原,变化并不明显,可能是因为降钙素原的生成过程主要受细菌毒素及多种炎症细胞因子的调节,尤其在细菌内毒素的刺激下血清降钙素原会明显上升^[26-27],故相对于革兰阴性菌感染,革兰阳性球菌感染的降钙素原变化并不显著;其次,ICU重症感染病例病情复杂,往往合并多个系统疾病,甚至多器官功能障碍,病情变化迅速,在统计时因变量较多难度加大,例如应激、药物、肾替代治疗等多种因素可影响白细胞、C-反应蛋白、白介素-6等指标的变化,为部分指标的解读及临床结果的判定带来困难。

在不良反应方面,两组比较,差异无统计学意义,但万古霉素组4例肾功能恶化均需要进行肾脏替代治疗,而利奈唑胺组血小板下降及转氨酶升高对病情影响不大,多数减量后可逆,相较而言,利奈唑胺组的不良反应更轻微。

本研究从炎症指标、临床疗效、不良反应三个方面比较利奈唑胺和万古霉素对重症革兰阳性球菌感染的疗效,虽然结果显示两组差异无统计学意义,但通过比较利奈唑胺和万古霉素的治疗效果仍然可以

说明利奈唑胺在革兰阳性球菌感染的治疗上具有一定优势,此外,从MRSA对 β -内酰胺类抗菌药物的耐药机制、对万古霉素的最小抑菌浓度^[28-29]、以及从万古霉素的肝肾损害等方面,应用利奈唑胺可能更能获益。

临床上在治疗重症革兰阳性球菌感染时,万古霉素常为首选,本研究显示利奈唑胺并不比其疗效差,可以肯定利奈唑胺的临床疗效,在老龄、有肾病基础。预期在特定人群利奈唑胺因其不良反应更小而更有优势,因病例数较少、研究时间较短,本研究并未取得预期结果,在下一阶段研究中扩大样本例数并尝试比较更多能说明治疗效果的指标,可能取得良好效果。

[参考文献]

- [1] Fluckiger U, Widmer A F. Epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Chemotherapy*, 1999, 45(2): 121-134.
- [2] Jones RN, Low DE, Pfaller MA. Epidemiologic trends in nosocomial and community-acquired infections due to antibiotic-resistant Gram-positive bacteria: The role of streptogramins and other newer compounds [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 1999, 33(2): 101-112.
- [3] Herold BC, Immergluck LC. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children with no identified predisposing risk [J]. *JAMA*, 1998, 279(8): 593-598.
- [4] Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2000, 21(8): 510-515.
- [5] 张小江, 郑波, 吕媛, 等. 2012年度全国三级医院重症监护病房来源细菌耐药分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(11): 970-975.
- [6] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee [J]. *JAMA*, 1995, 274(8): 639-644.
- [7] Carbon C. Costs of treating infections caused by methicillin-resistant staphylococci and vancomycin-resistant enterococci [J]. *Antimicrob Chemother*, 1999, 44(suppl A): 31-36.
- [8] Engemann JJ, Carmeli Y, Cosgrove SE, et al. Adverse clinical and economic outcomes attributable to methicillin resistance among patients with *Staphylococcus aureus* surgical site infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5): 592-598.

- [9] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Staphylococcus aureus resistant to vancomycin—United States, 2002[J].MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2002, 51(26):565–570.
- [10] Appelbaum P C.MRSA—the tip of the iceberg[J].Clin Microbiol Infect, 2006, 12(Suppl 2):3–10.
- [11] Stevens DL.The role of vancomycin in the treatment paradigm[J].Clin Infect Dis, 2006, 42(Suppl.1):s51–57.
- [12] Khare M, Krcady D.Antimicrobial therapy of methicillin resistant Staphylococcus aureus infection[J].Expert Opin pharmacother, 2003, 4(2):165–177.
- [13] Zurenko GE, Yagi BH.In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents[J].Antimicrob Agents Chemother, 1996, 40(4):839–845.
- [14] 中华人民共和国卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[J].中华医院感染杂志, 2005, 14(9):13–16.
- [15] Shinabarger DL, Marotti KR.Mechanism of action of oxazolidinones: Effects of linezolid and eperezolid on translation reactions[J].Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(10):2132–2136.
- [16] 王国建, 陈建. 临床治疗中利奈唑胺的药效学和药动学研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2013, 38(10):730–735.
- [17] Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ.Linezolid versus glycopeptides or (beta)-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomized controlled trials[J].Lancet Infect Dis, 2008, 8(1):53–66.
- [18] Conte JE.Antimicrob agents chemother[M]. 2002(46):1475–1480.
- [19] Lin DF.Int J Antimicrob agents[M]. 2008(32):241–249.
- [20] 胡翠花, 刘明涛, 王新安, 等. 利奈唑胺经验治疗耐甲氧西林葡萄球菌肺炎的回顾性队列研究[J].中华临床感染病杂志, 2011, 4(3):159–162.
- [21] 胡春明. 利奈唑胺治疗 MRSA 重症肺炎后患者的血白细胞计数及炎性因子水平变化[J].临床和实验医学杂志, 2014, 14(2):988–991.
- [22] 冯学煌.利奈唑胺治疗革兰阳性球菌肺炎的临床研究[J].中国临床医生, 2014, 42(4):46–47.
- [23] Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, et al.Epidemiology and outcomes of healthcare-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia[J].Chest, 2005, 128(6):3854–3862.
- [24] Zahar J R, Clec'h C, Tafflet M, et al.Is methicillin resistance associated with a worse prognosis in Staphylococcus aureus Ventilator-associated pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(9):1224–1231.
- [25] 李辉, 孙诚, 叶珩, 等.利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸机相关肺炎的疗效与安全性[J].实用医学杂志, 2012, 28(24):4158–4161.
- [26] Guo SY, Zhou Y, Hu QF, et al.Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis[J].Am J Med Sci, 2015, 349(6):499–504.
- [27] 刘英其.血清降钙素原在不同种类细菌脓毒症的早期鉴别诊断价值[J].中华医院感染学杂志, 2013, 23(3):500–502.
- [28] 吴文娟, 汤一苇. 医院感染控制中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌筛查现状[J]. 传染病信息, 2009, 22(1):54–57.
- [29] 周宏, 康海全, 任玲.MRSA 医院感染的特点及预防措施的研究[J].中华全科医学, 2009, 7(10):1043–1044.

(收稿日期:2020-11-12)