

利奈唑胺、替考拉宁及万古霉素治疗院内 MRSA 肺炎的临床观察

王月芳*, 钟伟, 陈东琳[#](海口市人民医院药学部, 海口 570208)

中图分类号 R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3708-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.35

摘要 目的:观察利奈唑胺、替考拉宁及万古霉素治疗院内耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)肺炎的临床疗效及安全性。方法:选取被诊断为院内MRSA肺炎的患者120例,按用药方案分为利奈唑胺组、替考拉宁组和万古霉素组,各40例。利奈唑胺组患者给予利奈唑胺注射液600 mg, ivgtt, bid;替考拉宁组患者给予替考拉宁注射液0.4 g, ivgtt, bid;万古霉素组患者给予盐酸万古霉素注射液1 000 mg, ivgtt, bid。3组患者均治疗2周。观察3组患者临床疗效、细菌清除有效率及治疗前后血清炎症因子水平,并比较不良反应发生率。结果:利奈唑胺组、替考拉宁组和万古霉素组患者临床有效率分别为90.0%、72.5%、67.5%,细菌清除有效率分别为85.0%、60.0%、57.5%;利奈唑胺组患者临床有效率和细菌清除有效率明显高于替考拉宁组和万古霉素组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);替考拉宁组和万古霉素组患者上述指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者治疗前血清炎症因子比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);3组患者治疗后血清C反应蛋白(CRP)、降钙原素(PCT)水平明显降低,且利奈唑胺组明显低于替考拉宁组和万古霉素组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);替考拉宁组和万古霉素组患者治疗前后血清炎症因子比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:利奈唑胺治疗院内MRSA肺炎优于替考拉宁及万古霉素,对患者肺部炎症控制更好,且安全性较高。

关键词 利奈唑胺;替考拉宁;万古霉素;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;疗效;炎症因子

Clinical Observation of Linezolid, Teicoplanin and Vancomycin in the Treatment of Hospital-acquired MRSA Pneumonia

WANG Yuefang, ZHONG Wei, CHEN Donglin (Dept. of Pharmacy, Haikou People's Hospital, Haikou 570208, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of linezolid, teicoplanin and vancomycin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **METHODS:** 120 patients diagnosed as hospital-acquired MRSA pneumonia were divided into linezolid group, teicoplanin group and vancomycin group according to therapeutic regimen, with 40 cases in each group. Linezolid group received Linezolid injection 600 mg, ivgtt, bid; teicoplanin group received Teicoplanin injection 0.4 g, ivgtt, bid; vancomycin group received Vancomycin injection 1 000 mg, bid, ivgtt. 3 groups received 2 weeks of treatment. Clinical efficacy and bacterial clearance effective rate of 3 groups were observed as well as serum levels of inflammatory factors before and after treatment. ADR of 3 groups were compared. **RESULTS:** The clinical effective rates of linezolid group, teicoplanin group and vancomycin group were 90.0%, 72.5% and 67.5%; the effective bacterial clearance rates were 85.0%, 60.0% and 57.5%, respectively. The clinical effective rate and the effective bacterial clearance rate in linezolid group were significantly higher than those in teicoplanin group and vancomycin group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in above indexes between teicoplanin group and vancomycin group ($P > 0.05$). There was no statistical significance serum inflammatory factors among 3 groups before treatment ($P > 0.05$). CRP and PCT of 3 groups decreased significantly after treatment, and those of linezolid group were lower than teicoplanin group and vancomycin group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in serum inflammatory factors between teicoplanin group and vancomycin group before and after treatment ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR among 3 groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** For hospital-acquired MRSA pneumonia, linezolid is better than teicoplanin and vancomycin in pneumonia control with good safety.

KEYWORDS Linezolid; Teicoplanin; Vancomycin; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Efficacy; Inflammatory factor

金黄色葡萄球菌是临床上常见的致病菌,因耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的多重耐药特性,常被称之为“超级细菌”,是导致医院获得性肺炎的主要致病菌之一^[1]。院内MRSA肺炎病死率较高,高于艾滋病病毒感染,已经成为重症

医学关注的焦点^[2]。如何合理选择抗菌药物是目前临床上治疗MRSA肺炎亟待解决的问题。万古霉素是目前治疗MRSA肺炎的一线药物,然而随着耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)和万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)的出现,万古霉素对MRSA的敏感性逐渐下降。利奈唑胺是一种新型的唑烷酮类抗菌药物,其在肺组织的通过性高,对MRSA抗菌活性强,已经成为万古霉素的备选药物^[3]。替考拉宁作为糖肽类抗菌药物的一种,对VRSA治疗效果较好,也是治疗MRSA肺炎

* 主管药师。研究方向:药学。电话:0898-66151102。E-mail: 340145089@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:临床医学。电话:0898-66151149。E-mail:876240831@qq.com

的备选方案之一^[4]。因此,本研究观察了采用利奈唑胺、替考拉宁及万古霉素治疗院内MRSA肺炎的临床疗效及安全性,以期为临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)有发热、咳嗽、咳痰等临床症状;(2)胸部X线及痰培养结果提示MRSA肺炎;(3)既往使用头孢类、喹诺酮类等抗菌药物无效者。排除标准:(1)严重肝肾功能不全者;(2)心力衰竭或白血病、再生障碍性贫血等造血系统疾病者;(3)利奈唑胺、替考拉宁、万古霉素过敏者;(4)合并免疫系统疾病者;(5)近期服用免疫抑制剂者;(6)合并肺部恶性肿瘤者。

1.2 研究对象

选取2012年9月—2015年9月我院呼吸科收治的院内MRSA肺炎患者120例,按用药方案分为利奈唑胺组、替考拉宁组与万古霉素组,各40例。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 3组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$,例)

Tab 1 Comparison of general information among 3 groups ($\bar{x}\pm s$, case)

组别	n	男性	女性	平均年龄,岁	基础疾病					
					脑血管疾病	心血管病	外科手术	呼吸系	急性重症	其他基
利奈唑胺组	40	26	14	55.4±8.5	11	8	7	5	4	5
替考拉宁组	40	25	15	54.7±7.3	10	9	9	4	5	3
万古霉素组	40	26	14	53.9±7.7	12	8	8	5	4	3
F/χ^2		0.58	1.35				0.85			
P		>0.05	>0.05				>0.05			

1.3 治疗方法

利奈唑胺组给予利奈唑胺注射液(Fresenius Kabi Norge AS,注册证号:H20110312,规格:600 mg/瓶)600 mg, ivgtt, bid;替考拉宁组给予注射用替考拉宁(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,批准文号:国药准字H20040387,规格:0.2 g/支)0.4 g, ivgtt, bid;万古霉素组给予注射用盐酸万古霉素(VI-ANEXS.A,注册证号:H20140174,规格:500 mg/瓶)1 000 mg, ivgtt, bid。3组患者均治疗2周。

1.4 观察指标及疗效评价标准

(1)观察3组患者临床疗效。疗效评价标准——痊愈:患者临床症状、体征消失,胸部X线、实验室检查及病原菌等指标恢复正常;显效:临床表现显著改善,但上述指标仍有1项未恢复正常;进步:临床表现有所好转,但不够明显;无效:药物治疗3 d后临床表现无改善甚至加重。有效率=(痊愈例数+显效例数+进步例数)/总例数×100%。(2)观察3组患者细菌学疗效。清除:治疗后所取标本无致病菌;假设清除:治疗后患者达到显效但不能收集到痰培养标本,治疗前标本的细菌培养呈阳性;替换:治疗后患者无临床症状,体内原始病原菌被清除,痰培养出现新的病原菌,但不需要治疗;未清除:治疗后病原菌依然存在;再感染:原始致病菌已被清除,但痰培养出新的需要治疗的致病菌。细菌清除有效率=(清除例数+假设

清除例数+替换例数)/总例数×100%。(3)观察3组患者治疗前后炎症因子血清C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)水平。(4)观察3组患者不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用方差分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较

利奈唑胺组患者临床有效率明显高于替考拉宁组和万古霉素组,差异有统计学意义($P<0.05$);替考拉宁组和万古霉素组患者临床有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者临床疗效比较见表2。

表2 3组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy among 3 groups (case)

组别	n	痊愈	显效	进步	无效	有效率, %
利奈唑胺组	40	14	12	10	4	90.0
替考拉宁组	40	11	9	9	11	72.5
万古霉素组	40	10	10	7	13	67.5
χ^2						6.24
P						0.04

2.2 3组患者细菌清除有效率比较

利奈唑胺组患者细菌清除有效率明显高于替考拉宁组和万古霉素组,差异有统计学意义($P<0.05$);替考拉宁组和万古霉素组患者细菌清除有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者细菌清除有效率比较见表3。

表3 3组患者细菌清除有效率比较(例)

Tab 3 Comparison of bacteria clearance effective rate among 3 groups(case)

组别	n	清除	假设清除	替换	未清除	再感染	清除有效率, %
利奈唑胺组	40	18	9	7	3	3	85.0
替考拉宁组	40	13	8	3	7	9	60.0
万古霉素组	40	14	6	3	10	7	57.5
χ^2							8.43
P							0.02

2.3 3组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

3组患者治疗前血清CRP、PCT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗后血清CRP、PCT水平显著降低,且利奈唑胺组低于替考拉宁组和万古霉素组,差异均有统计学意义($P<0.05$);替考拉宁组和万古霉素组患者治疗后血清炎症因子水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗前后血清炎症因子水平比较见表4。

2.4 不良反应

3组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),所有患者经对症处理均好转。3组患者不良反应发生率比较见表5。

3 讨论

MRSA是肺炎常见的病原体之一,其约占革兰氏阳性菌肺炎的31.6%,金黄色葡萄球菌肺炎的52.7%^[5]。医院获得性MRSA肺炎常伴有严重程度不等的基础疾病,易合并其他致

表4 3组患者治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Comparison of serum inflammatory factor level among 3 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时期	CRP,mg/L	PCT,pg/L
利奈唑胺组	40	治疗前	95.5±15.7	165.7±24.5
		治疗后	35.7±14.5**	126.3±19.6**
替考拉宁组	40	治疗前	94.7±17.7	168.1±16.8
		治疗后	44.7±1.5*	141.5±18.1*
万古霉素组	40	治疗前	96.1±19.5	167.3±21.5
		治疗后	45.2±16.1*	142.5±19.9*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与替考拉宁组和万古霉素组比较, $^{\#}P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$; vs. teicoplanin group and vancomycin group, $^{\#}P < 0.05$

表5 3组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 5 Comparison of the incidence of ADR among 3 groups(case)

组别	n	腹泻	恶心呕吐	听力下降	血小板降低	肝功能异常	蛋白尿	血肌酐水平异常	不良反应发生率,%
利奈唑胺组	40	1	1	0	3	0	0	0	12.5
替考拉宁组	40	0	0	0	1	1	1	1	10.0
万古霉素组	40	0	0	1	1	1	2	1	15.0
χ^2									0.46
P									0.80

病菌的混合感染,治疗难度较大、病死率较高,且MRSA对绝大部分抗菌药物表现出多重耐药特性,因此合理选择抗菌药物是治疗院内MRSA肺炎的关键。万古霉素是长期以来院内MRSA肺炎临床治疗一线药物,然而近年来较多研究发现其肺组织穿透力低、杀菌能力较弱、不良反应较多^[6]。

利奈唑胺作为唑烷酮类抗菌药物的一种,广泛应用于革兰氏阳性菌感染,主要通过与细菌核糖体的50S亚基的23S核糖体RNA位点结合进而抑制细菌蛋白质合成,作用于细菌核糖体装配阶段,故不易与其他抗菌药物发生交叉耐药,同时其能明显抑制革兰氏阳性菌毒素的产生,对肠球菌或金黄色葡萄球菌,尤其是多重耐药的MRSA疗效较好^[7]。替考拉宁作为和万古霉素结构类似的新型糖肽类抗菌药物,作用机制和万古霉素相似,均是通过结合分裂期细菌细胞壁肽聚糖前体末端结构,特异性地破坏其细胞壁的完整性以达到杀菌目的,然而替考拉宁特有的乙酰取代基使其亲脂性约为万古霉素的30~100倍左右,更易进入组织细胞^[8]。替考拉宁对MRSA及表皮葡萄球菌有较强的抗菌活性,万古霉素的浓度依赖性限制了其实际使用剂量,故替考拉宁对MRSA肺炎的平均治疗周期明显短于万古霉素,且不良反应较少^[9]。

本研究结果显示,利奈唑胺治疗MRSA的临床有效率及细菌清除有效率均明显高于替考拉宁和万古霉素,这主要由于MRSA肺炎多伴有革兰氏阳性菌或厌氧菌感染,利奈唑胺抗菌谱较替考拉宁和万古霉素广,且不影响肽基转移酶的活性、不易与其他抗菌药物发生交叉耐药^[9]。3组患者治疗后血清CRP、PCT水平均显著低于治疗前,利奈唑胺组患者血清CRP、PCT水平显著低于替考拉宁组和万古霉素组,提示3种抗菌药物均能有效抑制MRSA肺炎的炎症反应,减少炎症因

子对机体的损伤,且利奈唑胺效果更佳。本研究结果还显示,替考拉宁和万古霉素临床有效率及细菌清除有效率、治疗后血清炎症因子水平均无明显差异,提示两者的临床效应类似,均可作为院内MRSA肺炎的治疗选择。虽然3组患者不良反应发生率无明显差异,但不良反应的分布差异较大;利奈唑胺更易出现血小板降低,文献报道其发生率为1%~29%^[10];而替考拉宁和万古霉素对肝肾功能的影响较大。因此,在治疗院内MRSA肺炎时可根据患者的实际情况选择合适的抗菌药物。

综上所述,利奈唑胺治疗院内MRSA肺炎优于替考拉宁和万古霉素,对患者肺部炎症控制更好,且安全性较高。然而本研究纳入样本量较少,随访周期较短,仍有待于高质量随访调查或系统评价加以证实。

参考文献

- [1] Farrell DJ, Flamm RK, Sader HS, *et al.* Activity of ceftobiprole against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains with reduced susceptibility to daptomycin, linezolid or vancomycin, and strains with defined SCCmec types[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43(4):323.
- [2] Lepe JA, Dominguez-Herrera J, Pachon J, *et al.* Determining accurate vancomycin MIC values for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by the microdilution method [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69(1):136.
- [3] 刘洪书, 蒯海丰. 5年万古霉素对金黄色葡萄球菌MIC值变化的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(7):1564.
- [4] 施珍, 康建强. 利奈唑胺与替考拉宁治疗高龄患者重症MRSA感染的回顾性分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(29):4140.
- [5] 赵伟, 武静, 李会玲, 等. 替考拉宁治疗医院获得性肺炎影响预后的因素分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(12):2927.
- [6] 赵普宇, 上官杰, 何莲. 利奈唑胺与万古霉素治疗医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的疗效比较[J]. *中国药房*, 2014, 25(48):4574.
- [7] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013年中国CHINET细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2014, 14(5):365.
- [8] Arshad S, Hartman P, Zervos MJ. A novel treatment option for MRSA pneumonia: ceftaroline fosamil-yielding new hope in the fight against a persistent infection[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(7):727.
- [9] Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of epithelial lining fluid concentrations of antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. *Infect Chemother*, 2014, 46(4):219.
- [10] 刘学东, 魏风芹, 葛云洁, 等. 替考拉宁在社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染中的应用[J]. *中华医院感染学杂志*, 2011, 21(4):781.

(收稿日期:2015-11-24 修回日期:2016-03-01)

(编辑:黄欢)