

利奈唑胺联合替考拉宁治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌性重症肺炎的临床观察

杜中良^{1*}, 焦玉坤¹, 程振田¹, 牛义凯^{2#} (1. 潍坊市益都中心医院药学部, 山东 潍坊 262500; 2. 潍坊市益都中心医院呼吸内科, 山东 潍坊 262500)

中图分类号 R978.1; R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)32-4541-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.32.25

摘要 目的: 观察利奈唑胺联合替考拉宁治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)性重症肺炎的临床疗效及安全性。方法: 选取MRSA性重症肺炎患者150例, 按随机数字表法分为联合组、利奈唑胺组和替考拉宁组, 各50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注射用替考拉宁400 mg, ivgtt, bid; 联合组患者首先给予同等用法用量的利奈唑胺注射液, 持续1周, 然后给予同等用法用量的替考拉宁注射液, 持续1周。3组患者均治疗2周。观察3组患者临床有效率、细菌总清除率及治疗前后血清炎症因子水平[C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]和白细胞计数, 并比较不良反应发生情况。结果: 联合组患者临床有效率为90.0%, 细菌总清除率为86.0%, 利奈唑胺组临床有效率为84.0%, 细菌总清除率为80.0%, 均显著高于替考拉宁组(70.0%和64.0%), 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 3组患者血清炎症因子水平和白细胞计数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 3组患者CRP、PCT、TNF- α 和白细胞水平均显著降低, 且联合组和利奈唑胺组明显低于替考拉宁组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。联合组与利奈唑胺组患者临床疗效、细菌总清除率及治疗后炎症因子、白细胞计数比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。联合组患者不良反应发生率明显低于利奈唑胺组和替考拉宁组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 利奈唑胺联合替考拉宁治疗MRSA性重症肺炎与单用利奈唑胺疗效相当, 均能明显改善血清炎症因子水平及白细胞计数, 且联合组和利奈唑胺组明显优于替考拉宁组, 但联合组患者不良反应发生率低, 安全性较高。

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

Clinical Observation of Linezolid Combined with Teicoplanin in the Treatment of Severe Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia

DU Zhongliang¹, JIAO Yukun¹, CHENG Zhentian¹, NIU Yikai² (1. Dept. of Pharmacy, Weifang Yidu Central Hospital, Shandong Weifang 262500, China; 2. Dept. of Respiration, Weifang Yidu Central Hospital, Shandong Weifang 262500, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of linezolid combined with teicoplanin in the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia. METHODS: 150 patients diagnosed as severe MRSA pneumonia were collected and divided into combination group, linezolid group and teicoplanin group, with 50 cases in each group according to random number table. Linezolid group received Linezolid injection 600 mg, ivgtt, bid; teicoplanin group received Teicoplanin for injection 400 mg, ivgtt, bid; combination group received Linezolid injection with same usage and dosage, for 1 week, and then received Teicoplanin injection with same usage and dosage, for 1 week. All 3 groups received treatment for 2 weeks. The clinical effective rate, effective bacterial clearance rate, serum levels of serum inflammatory factors [CRP, PCT, TNF- α] and leucocyte count were observed in 3 groups, and the occurrence of ADR were compared among 3 groups. RESULTS: The clinical effective rates of combination group and linezolid group were 90.0% and 84.0%, and effective bacterial clearance rates were 86.0% and 80.0%, which were significantly higher than those of teicoplanin group (70.0% and 64.0%), with statistical significance ($P < 0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in serum inflammatory factors and leucocyte count among 3 groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of CRP, PCT, TNF- α and leucocyte in 3 groups were decreased significantly, and the combination group and linezolid group were significantly lower than the teicoplanin group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of ADR in combination group were significantly lower than in linezolid group and teicoplanin group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: Linezolid combined with teicoplanin is similar to linezolid alone in the treatment of severe MRSA pneumonia. Both can improve the levels of serum inflammatory factors and leucocyte count, and combination group and linezolid group were superior to teicoplanin group, while patients in combination group show low incidence of adverse reactions, with higher safety.

KEYWORDS Linezolid; Teicoplanin; Severe pneumonia; Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; Clinical efficacy; Inflammatory factor

[8] 崔晓林. 烧伤治疗回顾与展望[J]. 中国烧伤创疡杂志, 1998, 10(4): 50.

[9] 赵超莉, 梅国强, 宛仕勇. 虎黄烧伤搽剂对机体免疫调节

* 副主任药师。研究方向: 临床药学和药事管理。电话: 0536-3277731。E-mail: YAOJULING@qq.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 支气管哮喘和肺癌。电话: 0536-3276999。E-mail: nykqz1963@163.com

作用的实验研究[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(12): 9.

[10] 李风华, 梅国强, 赵超莉. 虎黄烧伤搽剂对大鼠深II°烫伤创面愈合影响的实验研究[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(7): 3.

[11] 张士洋, 张士勇, 程军. 复方虎黄搽剂促进烫伤愈合作用研究[J]. 医药导报, 2012, 31(5): 596.

(收稿日期: 2015-09-21 修回日期: 2016-03-28)

(编辑: 黄欢)

目前,由于抗菌药物滥用较多,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的临床感染比例逐年增加,是重症监护病房(ICU)最常见疾病之一,且病死率较高。替考拉宁是一种新型万古霉素族糖肽类抗菌药物,其杀菌机制与万古霉素类似,但组织穿透力更强、药物半衰期更长、副作用更少^[1]。利奈唑胺作为一种新型人工合成的唑烷酮类抗生素,临床有效率高,细菌清除率均较高^[2-3]。因此,本研究观察了利奈唑胺联合替考拉宁治疗MRSA性重症肺炎患者的临床疗效及安全性。

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、意识障碍等临床症状者;(2)符合重症肺炎的诊断标准^[4];(3)胸部X线及痰培养病原学确诊为MRSA感染;(4)年龄>18岁。排除标准:(1)伴随肺部良/恶性肿瘤者;(2)对本研究药物严重过敏,或服用产生严重不良反应者;(3)合并免疫系统疾病,或近期服用免疫抑制剂者;(4)治疗不足24 h迅速死亡者;(5)多种细菌混合型感染者;(6)合并心力衰竭、肝衰竭、肾衰竭者。

1.2 研究对象

选取2011年5月—2014年6月在我院ICU治疗的MRSA重症肺炎患者150例,按随机数字表法分为联合组、利奈唑胺组和万古霉素组,各50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批准,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($\bar{x}\pm s$)

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

组别	n	性别,例		年龄,岁	急性生理学及慢性健康状况评分,分
		男	女		
联合组	50	22	28	57.7±10.6	20.8±5.3
利奈唑胺组	50	21	29	56.9±11.1	21.2±6.2
替考拉宁组	50	24	26	58.1±12.5	21.6±5.7
χ^2/F		5.84		3.15	2.54
P		>0.05		>0.05	>0.05

1.3 治疗方法

利奈唑胺组患者给予利奈唑胺注射液(挪威Pfizer AS,批准文号:国药准字H20110311,规格:300 ml:600 mg)/600 mg, ivgtt, bid;替考拉宁组患者给予注射用替考拉宁(赛诺菲安万特制药有限公司,批准文号:国药准字J20090077,规格:200 mg)400 mg, ivgtt, bid;联合组患者首先给予同等用法用量的利奈唑胺注射液,持续1周,然后给予同等用法用量的注射用替考拉宁,持续1周。3组患者均治疗2周。

1.4 观察指标与疗效判定标准

(1)观察3组患者临床疗效。临床疗效判定标准^[5]——痊愈:患者临床症状、体征消失,胸部X线、实验室检查及病原学等指标恢复正常;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。细菌学疗效判定标准^[6]——清除:治疗后1 d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必须是阳性;替换:治疗后患者无临床症状,体内原始病原菌被清除,但痰培养出现新的病原菌;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。总清除率=(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[C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]及白细胞计数水平。(4)观察3组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。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

联合组患者临床有效率为90.0%,利奈唑胺组患者临床有效率为84.0%,均显著高于替考拉宁组的70.0%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组与利奈唑胺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1。

表2 3组患者临床疗效比较(例)

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

组别	n	痊愈	显效	进步	无效	有效率,%
联合组	50	22	13	10	5	90.0*
利奈唑胺组	50	20	10	12	8	84.0*
替考拉宁组	50	12	13	10	15	70.0

注:与替考拉宁组比较,* $P<0.05$

Note: vs. teicoplanin group, * $P<0.05$

2.2 3组患者细菌学疗效比较

联合组患者细菌总清除率为86.0%,利奈唑胺组患者细菌总清除率为80.0%,均显著高于替考拉宁组的64.0%,差异有统计学意义($P<0.05$);联合组与利奈唑胺组患者总清除率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者细菌学疗效比较见表2。

表3 3组患者细菌学疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of bacteriology therapeutic efficacies among 3 groups (case)

组别	n	清除	假设清除	替换	未清除	再感染	总清除率,%
联合组	50	26	9	8	4	3	86.0*
利奈唑胺组	50	24	8	8	6	4	80.0*
替考拉宁组	50	15	11	6	14	4	64.0

注:与替考拉宁组比较,* $P<0.05$

Note: vs. teicoplanin group, * $P<0.05$

2.3 3组患者治疗前后炎症因子及白细胞计数水平比较

3组患者治疗前CRP、PCT、TNF- α 及白细胞计数水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3组患者血清CRP、PCT、TNF- α 及白细胞计数水平均显著降低,且联合组和利奈唑胺组明显低于替考拉宁组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合组与利奈唑胺组患者上述指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗前后血清炎症因子及白细胞水平比较见表4。

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

Tab 4 Comparison of the levels of serum inflammatory factors and leucocyte among 3 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	时期	CRP,mg/L	PCT,pg/L	TNF- α ,ng/L	白细胞计数, $\times 10^9$
联合组	50	治疗前	98.2±15.7	168.5±23.2	294.5±35.5	11.5±2.5
		治疗后	35.7±15.1**	125.8±20.3**	155.5±34.9**	8.5±2.1**
利奈唑胺组	50	治疗前	97.7±18.5	169.3±17.2	290.2±27.6	11.3±2.7
		治疗后	36.3±16.2**	127.2±19.5**	159.4±36.5**	8.7±1.9**
替考拉宁组	50	治疗前	97.4±19.5	170.3±23.2	292.2±30.1	11.7±2.2
		治疗后	49.2±17.3*	152.4±20.9*	187.8±27.5*	10.5±1.8*

注:与替考拉宁组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,** $P<0.05$

Note: vs. teicoplanin group, * $P<0.05$; vs. before treatment, ** $P<0.05$

2.4 不良反应

联合组患者不良反应发生率为4.0%，显著低于利奈唑胺组的18.0%和替考拉宁组的20.0%，差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者不良反应率比较见表5。

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	血小板减少	皮疹	头痛	恶心呕吐	腹痛腹泻	蛋白尿	血肌酐水平异常	发生率, %
联合组	50	1	0	0	1	0	0	0	4.0
利奈唑胺组	50	5	0	2	0	0	1	1	18.0*
替考拉宁组	50	0	2	1	1	1	2	3	20.0*

注:与联合组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. combined group, * $P < 0.05$

3 讨论

目前,临床上多采用万古霉素、利奈唑胺、替考拉宁治疗MRSA性重症肺炎,随着万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)及耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)的出现,万古霉素对MRSA的敏感性逐渐下降,万古霉素最低抑菌浓度(MIC)对MRSA存在漂移作用,随着MIC逐渐增加,MRSA性重症肺炎用药后失败率也随之增加^[6]。利奈唑胺与替考拉宁作为替代万古霉素的新型抗菌药物,其有效性和安全性已有较多研究证实^[7]。替考拉宁和万古霉素杀菌机制类似,均通过结合分裂期敏感细菌细胞壁的肽聚糖前体末端结构,阻止细胞壁的合成,破坏细胞壁的完整性以达到杀菌的目的。但替考拉宁具有独特的乙酰取代基结构,增强了其亲脂性,促使其更易渗入肺组织细胞,有效提高了其抗菌活性,而万古霉素的杀菌效应呈明显的浓度依赖性,故相同临床效应替考拉宁的治疗周期及不良反应明显优于万古霉素^[8]。

利奈唑胺是2000年美国食品与药物管理局(FDA)批准上市的人工合成唑烷酮类抗生素,主要通过阻止核糖体与mRNA结合,阻止70S起始复合物形成,作用于50S亚基的23S核糖体亚单位,阻断蛋白质的合成进而达到杀菌的作用。其主要作用于细菌核糖体装配阶段,抗菌机制与其他细菌不同,不易与其他细菌产生交叉耐药。研究证实,其对多重耐药的金黄色葡萄球菌、肠球菌、肺炎链球菌及厌氧菌等效果较好^[9-10]。

本研究结果显示,联合组患者与利奈唑胺组患者临床有效率、细菌清除率、治疗后炎症因子及白细胞水平无显著差异,但显著优于替考拉宁组,提示联合用药与利奈唑胺单药在控制MRSA重症肺炎的炎症进展、缓解患者临床症状及杀菌方面效应相当,均优于替考拉宁。本研究结果还显示,联合组患者不良反应发生率明显低于利奈唑胺组与替考拉宁组,说明利奈唑胺与替考拉宁治疗MRSA性重症肺炎的ADR发生率较高,而利奈唑胺联合替考拉宁治疗减少了ADR发生率。

综上所述,利奈唑胺联合替考拉宁治疗MRSA性重症肺炎与单用利奈唑胺疗效相当,均能明显改善血清炎症因子水

平及白细胞计数,且联合组和利奈唑胺组明显优于替考拉宁组,而联合组患者不良反应发生率更低,安全性更高。但本研究样本较小,且随访时间较短,故有待继续扩大样本量长期观察,进一步证实本研究结果。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 柯邵鹏,刘江福,苏智军,等. 利奈唑胺与万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染疗效及安全性荟萃分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(6):1281.
- [3] 彭洋,陈小凤,毕嘉琦,等. 利奈唑胺与替考拉宁比较治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(11):1340.
- [4] 胡皓夫. 重症肺炎的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志,2008,23(6):408.
- [5] 陈国钟,吴春玲,滕一鸣. 利奈唑胺与万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的对照研究[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(7):1530.
- [6] Mahalingam U, Thirunavukarasu K, Muruganathan K. Methicillin resistant Staphylococcus aureus among nurses in a tertiary care hospital in northern Sri Lanka[J]. *Ceylon Med J*, 2014, 59(2):63.
- [7] Qiao Y, Dong F, Song W, et al. Hospital-and community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a 6-year surveillance study of invasive infections in Chinese children[J]. *Acta Paediatr*, 2013, 102(11):1081.
- [8] Jacqueline C, Broquet A, Roquilly A, et al. Linezolid dampens neutrophil-mediated inflammation in methicillin-resistant Staphylococcus aureus-induced pneumonia and protects the lung of associated damages[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(5):814.
- [9] Caffrey AR, Morrill HJ, Puzniak LA, et al. Comparative effectiveness of linezolid and vancomycin among a national veterans affairs cohort with methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia[J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(5):473.
- [10] Metersky ML, Frei CR, Mortensen EM. Predictors of Pseudomonas and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in hospitalized patients with healthcare-associated pneumonia[J]. *Respirology*, 21(1):157.

(收稿日期:2016-01-05 修回日期:2016-06-10)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅