

利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性院内获得性肺炎的疗效和安全性的Meta分析

林春燕*,刘晓妍,刘升明*(暨南大学附属第一医院,广州 510630)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)20-1900-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.20.26

摘要 目的:系统评价利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)相关性院内获得性肺炎的疗效和安全性。方法:计算机检索Medline、EMBase、OVID、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普及万方数据库,查找利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性院内获得性肺炎的随机对照试验(RCT)。对符合条件的RCT进行资料提取和质量评价后,采用Rev Man 5.1统计软件进行Meta分析。结果:共纳入8项RCT,合计1966例患者。Meta分析结果显示,利奈唑胺治疗MRSA相关性院内获得性肺炎的临床治愈率[RR=1.10,95%CI(1.01,1.20), $P=0.03$]、微生物清除率[RR=1.14,95%CI(1.03,1.27), $P=0.01$]均高于糖肽类抗菌药物;而两者的病死率[RR=0.86,95%CI(0.68,1.08), $P=0.20$]和不良反应发生率[RR=1.05,95%CI(0.94,1.16), $P=0.41$]比较差异无统计学意义。结论:利奈唑胺较糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性院内获得性肺炎可以提高患者的临床治愈率和微生物清除率,但是不能改善患者病死率及不良反应发生率。限于研究的设计及报告质量,该结论仍有进一步评价的必要。

关键词 利奈唑胺;糖肽类抗菌药物;万古霉素;替考拉宁;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;院内获得性肺炎;Meta分析

A Meta-analysis of Therapeutic Efficacy and Safety of Linezolid vs. Glycopeptide Antibiotic in the Treatment of MRSA Relative Nosocomial Pneumonia

LIN Chun-yan, LIU Xiao-yan, LIU Sheng-ming (The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of linezolid vs. glycopeptide antibiotic in the treatment of MRSA related nosocomial pneumonia systematically. METHODS: Randomized controlled trials (RCTs) about linezolid vs. glycopeptide antibiotic in the treatment of MRSA relative nosocomial pneumonia were searched from Medline, EMBase, OVID, CBM, CNKI, VIP and WanFang database. The quality of included RCTs were evaluated and the data were extracted. Meta-analysis was performed with Rev Man 5.1 software. RESULTS: 8 RCTs were included, involving 1966 patients. Meta-analysis showed that clinical cure rate [RR=1.10, 95% CI(1.01, 1.20), $P=0.03$] and microbial clearance rate [RR=1.14, 95% CI(1.03, 1.27), $P=0.01$] of linezolid group were significantly higher than those of glycopeptide antibiotic group; but there were no significant differences in mortality [RR=0.86, 95% CI(0.68, 1.08), $P=0.20$] and the incidence of ADR [RR=1.05, 95% CI(0.94, 1.16), $P=0.41$]. CONCLUSIONS: Compared with glycopeptide antibiotics, linezolid can improve clinical cure rate and microbial clearance rate in patients with MRSA related nosocomial pneumonia, but has no effect on the mortality and the incidence of ADR. Due to small-scale and low quality of included studies, more large-scale and high quality RCTs are required for the validation of the conclusion.

KEYWORDS Linezolid; Glycopeptide antibiotics; Vancomycin; Teicoplanin; MRSA; Nosocomial pneumonia; Meta-analysis

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin sensitive staphylococcus aureus, MRSA)是引起院内获得性肺炎(Nosocomial pneumonia, NP)的重要病原体。长期以来,糖肽类抗菌药物如

万古霉素、替考拉宁是治疗革兰阳性菌感染的首选药物,尤其对MRSA引起的NP,使用万古霉素可明显降低病死率。然而,随着抗菌药物的广泛使用,细菌耐药的不断增多,使糖肽

[10] Komiyama K, Kobayashi K, Minezaki S, *et al.* Phase I / II trial of a biweekly combination of S-1 plus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung can-

* 硕士研究生。研究方向:呼吸系统疾病。电话:020-38688629。E-mail:feyforyou123@126.com

通信作者:教授。研究方向:呼吸系统疾病。电话:020-38688629。E-mail:tism@jnu.edu.cn

cer (KRS0-0601)[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9):1474.

[11] Satouchi M, Kotani Y, Katakami N, *et al.* Randomized phase II study of two different schedules of gemcitabine and oral S-1 in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2010, 5(5):696.

(收稿日期:2013-10-22 修回日期:2014-03-25)

类抗菌药物的敏感性降低,给MRSA相关性肺炎的控制造成了极大困难。利奈唑胺是第一个应用于临床的新型噁唑烷酮类抗菌药物。近年来,关于利奈唑胺治疗MRSA所致NP,国内外已进行了大量的多中心随机对照试验(RCT),但是所得结论并不一致。因此,本研究检索了相关的RCT,采用Meta分析的方法系统评价利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性NP的有效性和安全性,以为临床决策提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 前瞻性RCT。

1.1.2 研究对象 年龄≥18岁的MRSA相关性NP患者,有病原学证据。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予静脉滴注或口服利奈唑胺600 mg, q12h;对照组患者给予静脉滴注万古霉素或替考拉宁。

1.1.4 结局指标 主要指标:①临床治愈率;②微生物清除率;③病死率。次要指标:④不良反应发生率。

排除:1)非中文或英文的文献;2)重复的试验报告;3)动物实验;4)仅进行了药效学或药动学的研究;5)成本-效果类研究;6)综述、摘要或会议汇编;7)纳入研究前2 d曾经应用抗菌药物治疗,且未显示治疗失败或细菌耐药者。

1.2 文献检索

计算机检索 Medline、EMbase、OVID、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普及万方数据库。英文检索式:“linezolid” and (“glycopeptide” or “vancomycin” or “teicoplanin”) and (“gram-positive cocci” or “MRSA”) and (“nosocomial pneumonia” or “hospital pneumonia”);中文检索式:“利奈唑胺” and (“糖肽类” or “万古霉素” or “替考拉宁”) and (“革兰阳性菌” or “MRSA”) and “院内获得性肺炎”。检索语种为英文和中文,检索时间从建库起至2013年11月3日。

1.3 资料提取和质量评价

选择符合要求的文献,提取文献资料,并进行质量评价。纳入研究的方法学质量评价采用“Cochrane Reviewer Handbook 5.1”中RCT的偏倚风险评价标准。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.1统计学软件进行数据整理和分析,分别计算各研究的相对危险度(Risk ratio, RR)及其95%可信区间(CI)。P<0.05为差异有统计学意义。采用 χ^2 检验分析各研究结果之间是否存在统计学异质性。如果各研究之间存在统计学同质性,即 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型(Fixed effects models)进行Meta分析;如果各研究之间存在统计学异质性,即 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$ 时,则采用随机效应模型(Random effects models)进行Meta分析,最后计算合并结果,并进行敏感性分析。对潜在的发表偏倚采用漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献266篇,其中Medline 13篇,OVID 167篇,EMbase 81篇,CBM 5篇,CNKI、维普及万方数据库0篇,阅读文献题目和摘要剔除重复或无关文献245篇,逐篇仔细阅读全文进一步筛选,排除成本-效果研究、儿童院内获得性肺炎、非前瞻性RCT、不同干预方式等的文献13篇,最终纳入8篇文献^[1-8]。

2.2 纳入研究基本信息

纳入的8篇文献包括试验组996例,对照组970例,各研究的试验组与对照组基线情况具有可比性。纳入研究基本信息详见表1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

根据“Cochrane 系统评价员手册”推荐的偏倚风险评估方法,纳入的8项RCT^[1-8]中,只有1项RCT为充分随机^[8],其余7项的随机方法描述不清楚^[1-7];所有纳入的RCT均未提及分配方案隐藏;在盲法上,有3项研究未采用盲法^[2,5-6],其余5项RCT采用了双盲^[1,3-4,7-8];所有RCT均报告了失访人数及失访原因。纳入研究的偏倚风险评价结果详见图1(图中“+”:是;“?”:不确定;“-”:否)。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床治愈率 8项研究报道了临床治愈率^[1-8],合计1966例患者,各研究间异质性不明显($P=0.07, I^2=47\%$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者临床治愈率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意

表1 纳入研究的基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	组别	例数	男女性别比例	年龄,岁	干预措施	疗程,d	是否采用意向性分析	随访时间,d	结局指标
Rubinstein E (2001) ^[1]	试验组	203	70/30	62±18	利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射	12~28	是		①②④
	对照组	193	67.8/32.1	61.3±18.7	万古霉素1 g, q12h, 静脉注射				
Stevens DL (2002) ^[2]	试验组	50			利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射或口服	10~14	是		①④
	对照组	49			万古霉素1 g, q12h, 静脉注射				
Wunderink R G (2003) ^[3]	试验组	75			利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射	7~21	是	12~28	①③
	对照组	85			万古霉素1 g, q12h, 静脉注射				
Wunderink R G (2003) ^[4]	试验组	321	209/112	63.1±19.1	利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射	7~21	是	15~21	①②③④
	对照组	302	187/115	61.9±19.3	万古霉素1 g, q12h, 静脉注射				
Wilcox M (2004) ^[5]	试验组	57		53±20	利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射或口服	7~28	是	15~21	①②④
	对照组	59		55±19	替考拉宁400 mg, q12h/q24h, 静脉注射				
Kohno S (2007) ^[6]	试验组	51			利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射或口服	7~21	是	7~14	①②③④
	对照组	26			万古霉素1 g, q12h, 静脉注射				
Lin DF (2008) ^[7]	试验组	38			利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射	10~21	是	7~21	①②④
	对照组	42			万古霉素1 g或0.75 g(年龄>60岁), q12h, 静脉注射				
Wunderink R G (2012) ^[8]	试验组	201			利奈唑胺600 mg, q12h, 静脉注射	7~14	是	7~30	①②③④
	对照组	214			万古霉素1.5 mg/kg, q12h, 静脉注射				

义[RR=1.10, 95% CI(1.01, 1.20), P=0.03], 提示利奈唑胺治疗MRSA相关性NP的临床疗效优于糖肽类抗菌药物。

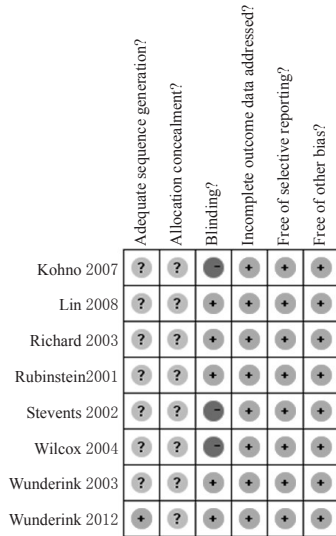


图1 纳入研究的风险偏倚图

Fig 1 Risk of bias in included studies

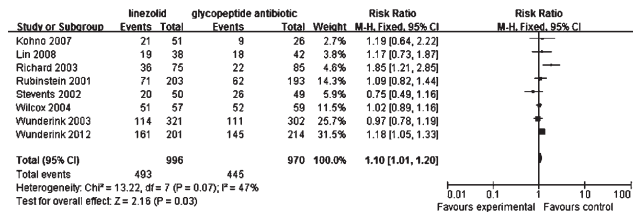


图2 两组患者临床治愈率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of clinical cure rate in 2 groups

2.4.2 微生物清除率 6项研究报道了微生物清除率^[1,3,5-8], 合计798例患者, 各研究间无统计学异质性($P=0.18, I^2=35%$), 采用固定效应模型分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 试验组患者微生物清除率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义[RR=1.14, 95% CI(1.03, 1.27), $P=0.01$], 提示利奈唑胺治疗MRSA相关性NP的微生物清除率优于糖肽类抗菌药物。

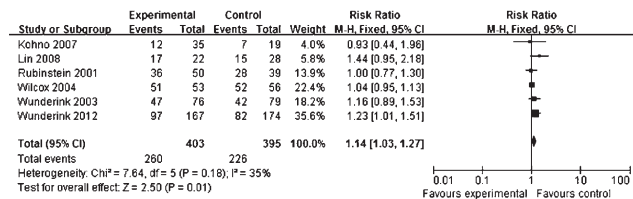


图3 两组患者微生物清除率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of microbial clearance rate in 2 groups

2.4.3 病死率 3项研究报道了病死率^[1,3,8], 合计1244例患者, 各研究间无统计学异质性($P=0.39, I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 详见图4。Meta分析结果显示, 两组患者病死率比较差异无统计学意义[RR=0.86, 95% CI(0.68, 1.08), $P=0.20$], 提示利奈唑胺治疗MRSA相关性NP的病死率与糖肽类抗菌药物无差别。

2.4.4 不良反应发生率 7项研究报道了不良反应发生率^[1-3,5-8], 合计1386例患者, 各研究间无统计学异质性($P=0.74, I^2=$

0), 采用固定效应模型分析, 详见图5。Meta分析结果显示, 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.05, 95% CI(0.94, 1.16), $P=0.41$], 提示利奈唑胺治疗MRSA相关性NP的安全性及糖肽类抗菌药物无差别。

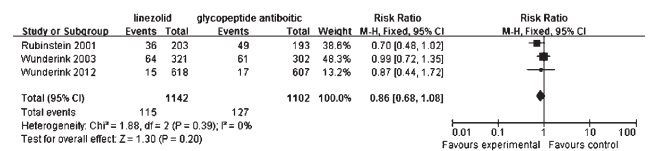


图4 两组患者病死率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of mortality rate in 2 groups

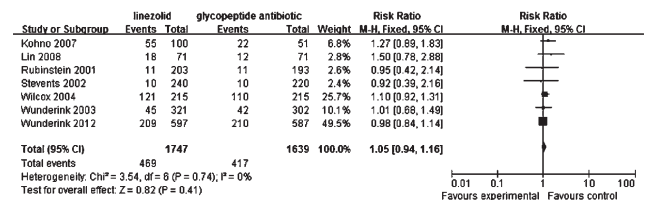


图5 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of ADR in 2 groups

2.5 发表偏倚

对纳入研究的临床治愈率绘制倒漏斗图, 详见图5。结果, 本研究的倒漏斗图基本对称分布, 提示存在发表性偏倚的可能性不大。

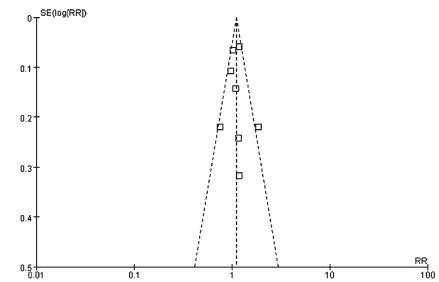


图6 两组患者临床治愈率的倒漏斗图

Fig 6 Inverted funnel plot of clinical cure rate in 2 groups

2.6 敏感性分析

为保证结论的稳定性, 对纳入文献的临床治愈率相关影响因素进行敏感性分析。1) 纳入的8篇文献中有3篇在试验过程中未采用盲法^[2,5-6], 将其从中剔除后, 效应值RR=1.13, 95% CI(1.05, 1.23), $P=0.002$, 与原结果相似。2) 纳入的8篇文献中有7篇对照组采用万古霉素治疗, 1篇采用替考拉宁治疗^[5], 剔除这篇文献后, 效应值RR=1.14, 95% CI(1.05, 1.23), $P=0.002$, 与原结果相似。提示本研究结果具有稳定性。

3 讨论

本研究广泛收集了2000—2013年所有观察利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物(包括万古霉素、替考拉宁)治疗MRSA相关性NP患者疗效和安全性的前瞻性RCT, 系统分析了利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物对于MRSA相关性NP患者的疗效和不良反应。结果提示:(1)在MRSA相关性NP患者的临床治愈率以及微生物清除率上, 利奈唑胺均优于糖肽类抗菌药物, 与朱爱江等^[9]研究结果一致。根据PK/PD理论, 感染组织中的药物浓度越高, 疗效越明显。研究发现, 糖肽类抗菌药物包括万古霉素及替考拉宁在感染组织中的药物浓度较低, 如在上皮

细胞衬液中万古霉素在健康人中的药物穿透率为52%,但在严重肺损伤的患者中,万古霉素上皮细胞衬液/血液药物比为1:6^[10];而利奈唑胺为8.3515^[11]。本研究的结果可能与两者在药物穿透性及在感染组织中的浓度的差别有关。本结果与Walkey AJ等^[12]的Meta分析结果并不一致,其主要原因可能在于本研究纳入了Wunderink RG^[8]等的RCT,而该RCT研究设计严谨、样本量大,在本结果中的权重分别占31.5%和35.6%,所以对于这种结果差别,考虑本研究结果的可信度较高。(2)本研究发现利奈唑胺和糖肽类抗菌药物在MRSA相关性NP的病死率上无显著性差异。基线疾病的严重程度会对疗效造成影响,从理论上说,病情比较重的研究可能会降低检出利奈唑胺疗效的可能性。Wunderink RG^[4]等根据患者基线急性生理和慢性健康(APACHE II)评分进行亚组分析,发现利奈唑胺在APACHE II评分在16~19范围内时更能降低患者病死率($P=0.011$),而在APACHE II评分高于或低于此范围的亚组中,两者无显著性差异。考虑到MRSA相关性NP的患者多合并基础疾病,而纳入的文献仅有3篇报道了基线疾病严重程度、合并基础疾病等情况,因此未能进行亚组分析,所以对于两者病死率相当的结论需谨慎对待,进一步的结论需要更多的文献支持。(3)本系统评价发现,两种药物的不良反应发生率虽然无显著性差异,但是不良反应的具体表现不同,利奈唑胺组主要表现为恶心、腹泻、发热、皮疹、肝肾功能损害、贫血、血小板减少等,糖肽类抗菌药物组最常见的药物相关临床不良事件为过敏反应、肝肾功能损害等。两组患者的不良反应多为轻中度,绝大多数不需要因此停药。而在严重不良反应发生率上,由于利奈唑胺有肾清除和非肾清除两种清除途径,因此其肾毒性低,有良好的耐受性,其肾功能不全的发生率明显小于万古霉素,但是血小板减少症发生率明显高于万古霉素,因此临床在利奈唑胺使用中,应注意监测血小板的变化。

本次Meta分析纳入的8项RCT均属于多中心临床试验,但是只有1项是充分随机,报告了随机方法,其余7项研究均未提及随机方法。所有研究均未提及分配方案隐藏与否。有3项研究因药物剂型无法实现盲法,其余5项RCT均采用了严格双盲。此外,纳入的所有研究失访率均较大,虽然均报告了失访原因,使用了意向性分析,但仍一定程度上可能会影响本研究的真实性。纳入研究结果间同质性较好,针对临床治愈率,利奈唑胺优于糖肽类抗菌药物的结论具有稳定性。而在发表偏倚评估中,倒漏斗图呈基本对称分布,提示存在发表性偏倚的可能性不大。

本研究尚存在一些缺陷:(1)因原始研究的数量、设计等原因,所纳入的文献方法学属于中度偏倚。(2)未能就利奈唑胺对比糖肽类抗菌药物治疗MRSA相关性NP的疗效进行亚组分析,如疾病严重程度、合并感染情况、合并基础疾病及不同附加治疗等。

综上所述,利奈唑胺在改善MRSA相关性NP患者的临床治愈率、微生物清除率上优于糖肽类抗菌药物,但是限于研究的设计及报告质量,关于利奈唑胺治疗MRSA相关性NP的临床疗效仍有进一步评价的必要,尚需更多大样本、设计严谨的RCT加以验证。

参考文献

- [1] Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, *et al.* Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study[J]. *Clin Infect Dis*, 2001,32(3):402.
- [2] Stevens DL, Herr D, Lampiris H, *et al.* Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2002,34(11):1481.
- [3] Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, *et al.* Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia[J]. *Clin Ther*, 2003, 25(3):980.
- [4] Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, *et al.* Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia[J]. *Chest*, 2003,124(5):1789.
- [5] Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004,53(2):335.
- [6] Kohno S, Yamaguchi K, Aikawa N, *et al.* Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2007,60(6):1361.
- [7] Lin DF, Zhang YY, Wu JF, *et al.* Linezolid for the treatment of infections caused by Gram-positive pathogens in China[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2008,32(3):241.
- [8] Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, *et al.* Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study[J]. *Clin Infect Dis*, 2012,54(5):621.
- [9] 朱爱江,徐磊.利奈唑胺与替考拉宁治疗革兰阳性球菌感染的疗效比较[J].*中国药房*,2012,23(10):914.
- [10] Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42 (Suppl 1):S35.
- [11] Castro P, Soriano A, Escrich C, *et al.* Linezolid treatment of ventriculoperitoneal shunt infection without implant removal[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24(9):603.
- [12] Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Chest*, 2011,139(5):1148.

(收稿日期:2013-11-22 修回日期:2014-04-10)