

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

赵普宇*,上官杰,何 莲(解放军第154医院,河南 信阳 464000)

中图分类号 R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4574-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.22

摘要 目的:比较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(MRSA)肺炎的疗效和安全性。方法:将72例医院获得性MRSA肺炎患者随机均分为两组,利奈唑胺组患者静脉滴注利奈唑胺600 mg,q 12 h;万古霉素组患者静脉滴注万古霉素500 mg,q 8 h。两组患者疗程均为14 d。评价和比较两组患者的临床疗效、细菌学疗效及不良反应情况。结果:利奈唑胺组患者总有效率和细菌清除率显著高于万古霉素组,两组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而不良反应发生率与万古霉素组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:对于医院获得性MRSA肺炎的治疗利奈唑胺总体疗效优于万古霉素,而安全性相似。**关键词** 利奈唑胺;万古霉素;医院获得性;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;肺炎;疗效;安全性

Comparison of Linezolid and Vancomycin in the Treatment of Hospital-acquired Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia

ZHAO Pu-yu, SHANGGUAN Jie, HE Lian(No.154 Hospital of PLA, Henan Xinyang 464000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To compare the therapeutic efficacy and safety of linezolid versus vancomycin in the treatment of hospital-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). METHODS: 72 patients with hospital-acquired MRSA pneumonia were randomly divided into 2 groups. Linezolid group received linezolid 600 mg, q 12 h, ivqgt; vancomycin group received vancomycin 500 mg, q 8 h, ivqgt. Treatment course of 2 groups lasted for 14 d. Clinical efficacy, bacteriological efficacy and ADR were evaluated and compared between 2 groups. RESULTS: The total effective rate and bacterial clearance rate of linezolid group were significantly higher than those of vancomycin group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Linezolid is more effective than vancomycin for hospital-acquired MRSA pneumonia, but they have similar safety.

KEYWORDS Linezolid; Vancomycin; Hospital-acquired; Methicillin-resistant staphylococci aureus; Pneumonia; Therapeutic efficacy; Safety

金黄色葡萄球菌为临床上常见致病菌,其随着甲氧西林的广泛使用而逐渐产生耐药性,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)于1961年由英国的Jevons首次发现,自此以后,MRSA感染几乎遍布全球,已经成为医院获得性感染的重要致病菌之一。医院获得性肺炎(Hospital acquired pneumonia, HAP)指患者入院时并不存在、也不处于感染潜伏期,而是在入院48 h后发生的由细菌、真菌、支原体、病毒或原虫等引起的各种类型的肺实质炎症。HAP的致病菌多见于对多种抗菌药物均有较强耐药性的MRSA,这就使得该病的治疗更为棘手。目前,对医院获得性MRSA肺炎治疗效果较好的药物有万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺等。本研究通过对利奈唑胺与万古霉素治疗医院获得性MRSA肺炎的疗效和安全性进行比较,期望为临床提供一种更为安全、有效的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年6月—2014年3月期间于我院呼吸科重症监护室诊治的医院获得性MRSA肺炎患者72例。所有患者均经临床症状、体征、实验室检查、影像学检查诊断为重症肺炎,并

且其痰液细菌培养结果均为MRSA感染。排除对利奈唑胺或万古霉素过敏的患者。将所有患者按随机数字表法均分为利奈唑胺组和万古霉素组。利奈唑胺组男性22例,女性14例,年龄56~78岁,平均(69.00±8.42)岁;万古霉素组男性21例,女15例,年龄53~72岁,平均(67.00±9.15)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

常规给予两组患者基础治疗,如化痰、止咳、营养支持等。利奈唑胺组患者静脉滴注利奈唑胺(挪威费森尤斯卡比公司,规格:600 mg/300 ml)600 mg,q 12 h;万古霉素组患者静脉滴注万古霉素(礼来苏州制药有限公司,规格:500 mg)500 mg,q 8 h。两组患者疗程均为14 d。

1.3 疗效和安全性评价

根据原卫生部2004年颁发的《抗菌药物临床应用指导原则》将临床疗效分为4个级别。痊愈:治疗后患者的症状、体征、实验室及病原学检查均正常;显效:治疗后病情明显好转,但上述4个检查项目中有1个未完全恢复正常;进步:治疗后病情得到改善,但不明显;无效:治疗后72 h病情未见明显好转甚至有加重趋势,需换用其他抗菌药物治疗。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。

* 副主任药师。研究方向:临床药学、药事管理。电话:0376-6332201-957604。E-mail: 1328821929@qq.com

细菌学疗效的评定可分为5个级别。清除:患者治疗结束后取标本进行病原菌培养的结果为阴性;假定清除:患者治疗结束后的症状显著改善,但是未能收集到标本;未清除:患者治疗结束后症状部分改善,标本病原菌培养结果仍为阳性;替换:标本的病原菌培养结果中MRSA被清除,但是又检查出其他病原菌,临床无症状且不需要治疗;再感染:标本病原菌培养结果中MRSA被清除,但是又检查出其他病原菌,且出现症状需要临床再治疗。细菌清除率=(清除例数+假定清除例数)/总例数 \times 100%。

安全性评价方面,对患者在治疗过程中的一切与用药有关的不良反应进行记录,同时进行血、尿常规及肝、肾功能的检测。按照与药物有关、可能有关、可能无关、无关和无法评价5级来评价临床不良反应及实验室检查结果异常与所用药物之间的关系,将与药物有关、可能有关定位为不良反应,分别计算两组患者不良反应发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验和Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗结束后,利奈唑胺组患者的总有效率显著高于万古霉素组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	进步	无效	总有效率, %
利奈唑胺组	36	14	16	5	1	83.33
万古霉素组	36	10	11	10	5	58.33

2.2 两组患者细菌学疗效比较

治疗结束后,利奈唑胺组患者的细菌清除率显著高于万古霉素组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者细菌学疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of bacteriological efficacies between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	清除	假定清除	未清除	替换	再感染	细菌清除率, %
利奈唑胺组	36	21	8	6	0	1	80.56
万古霉素组	36	10	9	12	4	1	52.78

2.3 两组患者不良反应比较

治疗过程中利奈唑胺组2例患者发生头痛,占5.56%;3例患者发生血小板减少,占8.33%,总的不良反应发生率为13.89%。万古霉素组1例患者发生皮疹,占2.78%;1例患者发生腹痛,占2.78%;1例患者发生蛋白尿,占2.78%;1例患者发生血肌酐异常,占2.78%,总的不良反应发生率为11.11%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。发生血小板减少的患者均已应用药物超过12 d,停药后恢复正常;其余发生不良反应的患者均选择继续用药,对症治疗后不良反应症状好转。

3 讨论

医院获得性MRSA肺炎治疗难度大、病死率高,且常同时合并其他致病菌感染,一旦发现,需早期足量应用抗菌药物。目前,全国范围内的调查结果显示,MRSA的感染率波动在40%~90%之间,并且呈逐年增加的趋势^[1]。相关研究也发现,MRSA对越来越多的抗菌药物表现出广泛的耐药性,疗效较

好的仅有万古霉素等糖肽类抗菌药物,并且当前也已经发现了耐万古霉素的MRSA^[2],使得传统治疗方法面临着挑战。

表3 两组患者不良反应比较(例)

Tab 3 Comparison of ADR between 2 groups (case)

不良反应表现	利奈唑胺组(<i>n</i> =36)	万古霉素组(<i>n</i> =36)
皮疹	0	1
腹泻	0	0
恶心	0	0
呕吐	0	0
头痛	2	0
失眠	0	0
腹痛	0	1
便秘	0	0
血小板减少	3	0
肝功能异常	0	0
蛋白尿	0	1
血肌酐异常	0	1
合计	5	4
不良反应发生率, %	13.89	11.11

利奈唑胺是首个用于临床的合成类噁唑烷酮类抗菌药物,它主要通过和细菌核糖体的50S亚基的23S核糖体RNA上的位点结合来产生抑菌作用,其具有与其他类别抗菌药物不同的作用机制,因此与其他类别抗菌药物间不太可能具有交叉耐药性。时间-杀菌曲线研究结果表明,利奈唑胺为肠球菌和葡萄球菌的抑菌剂,且对多重耐药的MRSA效果较好,尤其是治疗相关的HAP、皮肤软组织感染、社区获得性肺炎等效果较好。本研究结果显示,利奈唑胺治疗医院获得性MRSA肺炎的疗效优于万古霉素,与国内外的文献研究结果一致^[3-4]。岳冀蓉等^[5]纳入了8个比较利奈唑胺与万古霉素治疗革兰阳性菌血症的临床随机对照试验(共计670例患者)进行Meta分析,结果也显示利奈唑胺临床治愈率高于万古霉素。

在不良反应方面,本研究结果显示二者总的不良反应发生率比较差异无统计学意义。但是,利奈唑胺组患者发生血小板减少的比例比较高(3例)。相关文献报道,利奈唑胺血小板减少的发生率波动在1%~29.5%,且为可逆的,其机制部分认为可能是骨髓抑制,部分亦认为可能是免疫介导;后一种机制引起的血小板减少起病急骤,可能是由于利奈唑胺进入血液后与血浆蛋白结合形成抗原,刺激机体产生特异性的利奈唑胺依赖性抗血小板的抗体,抗原与抗体结合形成免疫复合物并特异性吸附在血小板上,激活补体,从而引起血小板结构和功能的破坏^[6]。本研究中,3例发生血小板减少患者使用利奈唑胺的时间均超过了12 d,故其可能与用药时间较长有关,停药后均恢复至正常。另外,万古霉素组患者出现了1例蛋白尿和1例血肌酐异常。有研究指出,万古霉素肾功能损害发生率约为1%~5%。原因为万古霉素的代谢主要是以原形的形式从肾小球滤过,经过近端肾小管的重吸收及分泌而排泄,其血清的半衰期与患者的肾功能关系密切;同时,万古霉素可能会改变能量依赖型的肾小管上皮细胞重吸收功能,以此改变线粒体功能,引起氧化应激反应,由此引发肾功能损害^[7]。总之,使用利奈唑胺治疗时,应密切关注患者的血小板变化,而使用万古霉素治疗时,应注意监测患者肾功能相关指标。

综上所述,对于医院获得性MRSA肺炎的治疗利奈唑胺总体疗效优于万古霉素,总体安全性相似,但是服用利奈唑胺发生血小板减少的风险较高,对于血小板不正常者可以考虑选用万古霉素治疗;利奈唑胺的肾毒性较小,对于不能耐受万古霉素的、存在万古霉素耐药的或肾功能不全的患者,应考虑

参附注射液对比M胆碱受体阻滞药治疗病态窦房结综合征疗效的系统评价

李跟旺*,刘军刚(甘肃省中医院,兰州 730050)

中图分类号 R972*.2;R541.7*4;R256.21 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4576-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.23

摘要 目的:系统评价参附注射液对比M胆碱受体阻滞药治疗病态窦房结综合征(SSS)的临床疗效,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、中文科技期刊全文数据库、Cochrane图书馆、PubMed、PMC、Medline、EMBase,全面收集参附注射液(试验组)对比M胆碱受体阻滞药(对照组)治疗SSS的随机对照试验(RCT),采用Rev Man 5.2.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,包括344例患者。Meta分析结果显示,试验组患者临床治疗总有效率[RR=1.44,95%CI(1.26,1.66), $P<0.000$]和心率[MD=3.65,95%CI(1.05,6.24), $P=0.006$]均显著优于对照组,两组比较差异均有统计学意义;试验组患者窦房结恢复时间(SNRT)低于对照组,但两组比较差异无统计学意义[MD=-200.35,95%CI(-399.23,-1.47), $P=0.05$]。结论:参附注射液短期治疗SSS在临床总有效率、心率方面均优于M胆碱受体阻滞药。由于纳入的研究质量欠佳、存在发表偏倚等问题,该结论需要在此系统评价基础上设计样本量合理的、纳入标准遵循中医药理论的双盲RCT进一步研究验证。

关键词 参附注射液;M胆碱受体阻滞药;病态窦房结综合征;系统评价;Meta分析;疗效

Shenfu Injection versus M Cholinceptor Blockers for Sick Sinus Syndrome: A Systematic Review

LI Gen-wang, LIU Jun-gang(Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the clinical efficacy of Shenfu injection vs. M cholinceptor blocker for sick sinus syndrome (SSS) systematically, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from CNKI, CBM, Wanfang database, VIP, Cochrane library, PubMed, PMC, Medline and EMBase, RCTs about Shenfu injection (trial group) vs. M cholinceptor blocker (control group) for SSS were collected. Meta-analysis was performed using Rev Man 5.2.3 software. RESULTS: 6 RCT were included, involving 344 patients. Results of Meta-analysis showed that total effective rate [RR=1.44, 95% CI(1.26, 1.66), $P<0.000$] and HR [MD=3.65, 95% CI(1.05, 6.24), $P=0.006$] of trial group were better than those of control group; there was statistical significance; SNRT of patients in trial group were lower than in control group. There was no significant difference between 2 groups [MD=-200.35, 95% CI(-399.23, -1.47), $P=0.05$]. CONCLUSIONS: Shenfu injection is better than M cholinceptor blocker for short term therapy of SSS in total effective rate and the improvement of HR. Due to poor quality and publication of bias, it is necessary on the basis of this systematic review to perform the randomized double-blind controlled study with reasonable sample size and adhering to TCM theory.

KEYWORDS Shenfu injection; M cholinceptor blocker; Sick sinus syndrome; Systemic review; Meta-analysis; Therapeutic

选用利奈唑胺治疗。此次参与研究的患者数量相对较少,且患者基础疾病的情况及营养状况尚有不同,均有可能不同程度地影响研究结果。为此,今后仍需收集大样本病例资料,对这两种药物的临床疗效进行更为深入的研究。

参考文献

- [1] 李春辉,吴安华,黄昕,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分子流行病学研究[J].中华医院感染学杂志,2009,19(9):1032.
- [2] 张静,倪培华,刘瑛,等.医院获得性肺炎的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌基因多态性研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2009,8(5):421.
- [3] 吴本权,刘慧,梁晶晶,等.利奈唑胺对医院获得性MRSA肺炎的疗效观察[J].中华医院感染学杂志,2010,20(22):3568.

- [4] Wunderink, RG, Mendelson MH, Somero MS, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. CHEST Journal, 2008, 134(6):1200.
- [5] 岳冀蓉,房晨鹂,张雪梅,等.利奈唑胺与万古霉素治疗革兰氏阳性菌血症效果比较的系统评价[J].中国循证医学杂志,2009,9(6):646.
- [6] Garazzino S, De Rosa FG, Bargiacchi O, et al. Haematological safety of long-term therapy with linezolid[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2007, 29(4):480.
- [7] 吴建浓,施敏凤,王灵聪,等.万古霉素治疗葡萄球菌肺炎的疗效与肾毒性评价[J].中国新药与临床杂志,2005,24(3):245.

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0931-2687174。E-mail:ljj168_wy@126.com

(收稿日期:2014-07-01 修回日期:2014-11-17)