

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2014.05.009

· 论 著 ·

利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染疗效分析

崔向丽^{1,3}, 刘丽宏¹, 李激扬², 邱爽¹, 林松³

(1 首都医科大学附属朝阳医院, 北京 100050; 2 中国中医科学院西苑医院, 北京 100912; 3 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050)

[摘要] **目的** 评价利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的临床疗效及安全性, 为术后颅内感染的治疗提供参考。**方法** 通过病历查询系统收集 2011 年 1 月—2012 年 12 月北京天坛医院 51 例术后颅内感染后使用利奈唑胺治疗的患者病历资料, 根据利奈唑胺治疗前后患者症状、体温、脑脊液细菌培养结果及脑脊液白细胞数、蛋白质、葡萄糖变化等指标, 参照颅内感染的判定标准, 评价患者使用利奈唑胺治疗颅内感染的有效性及其安全性。**结果** 51 例神经外科术后发生颅内感染的患者在使用利奈唑胺治疗后, 感染痊愈 30 例, 显效 12 例, 进步 5 例, 无效 4 例, 总有效率 92.16%。有效的 47 例患者中, 利奈唑胺的平均治疗时间为 12.5 d(2~27 d)。其中 11 例脑脊液培养出革兰阳性菌者经利奈唑胺治疗后, 脑脊液细菌培养均转为阴性。**结论** 利奈唑胺可有效控制万古霉素等治疗无效的葡萄球菌属、肠球菌属等革兰阳性菌引起的术后颅内感染。

[关键词] 利奈唑胺; 颅内感染; 医院感染; 神经外科; 万古霉素; 病原菌; 细菌培养

[中图分类号] R969.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2014)05-0287-05

Efficacy of linezolid in treating postoperative intracranial infection after neurosurgery operation

CUI Xiang-li^{1,3}, LIU Li-hong¹, LI Ji-yang², QIU Shuang¹, LIN Song³ (1 Beijing Chao Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2 Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing 100912; 3 Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050)

[Abstract] **Objective** To assess clinical efficacy and safety of linezolid in treating postoperative intracranial infection after neurosurgery operation, and provide clinical basis for the treatment of postoperative intracranial infection.

Methods From January 2011 to December 2012, clinical data of 51 neurosurgery patients receiving linezolid for treating postoperative intracranial infection were collected, changes in symptoms, temperature, cerebrospinal fluid (CSF) bacterial culture, as well as white blood cell (WBC) count, protein and glucose in CSF before and after therapy were compared, clinical efficacy and safety of linezolid in the treatment of postoperative intracranial infection were assessed based on the diagnostic criteria for intracranial infection. **Results** After linezolid treatment, 30 cases of postoperative intracranial infection were cured, and linezolid was effective in 12 cases, improved in 5 cases, and ineffective in 4 cases, total effective rate was 92.16%. Of 47 cases with effective therapy, the mean therapy day were 12.5 d (2-27 d), 11 of whom isolated gram-positive bacteria from CSF before therapy, and CSF culture were all negative after linezolid therapy. **Conclusion** Linezolid is effective for treating intracranial infection caused by *Staphylococci*, *Enterococci* and other gram-positive bacteria which failed to response to vancomycin therapy.

[Key words] linezolid; intracranial infection; healthcare-associated infection; neurosurgery department; vancomycin; pathogen; bacterial culture

[Chin Infect Control, 2014, 13(5): 287-290, 295]

[收稿日期] 2013-11-20

[作者简介] 崔向丽(1978-), 女(汉族), 山东省威海市人, 副主任药师, 主要从事颅内感染药物治疗研究。

[通信作者] 刘丽宏 E-mail: hongllh@126.com

颅内感染是神经外科术后常见的并发症,根据 IDSA 脑膜炎治疗指南推荐^[1],万古霉素一直是术后抗感染治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)的抗菌药物,但其在脑脊液中的穿透率仅为 0~18%,故部分病例临床疗效不理想。利奈唑胺由于脑脊液组织穿透能力达到了 70%,在治疗术后颅内感染方面有显著优势。国内外均有文献^[2-3]报道在使用万古霉素治疗颅内感染效果不佳后改用利奈唑胺治疗,患者痊愈的案例。笔者回顾性分析 2011 年 1 月—2012 年 12 月北京天坛医院 51 例术后发生颅内感染的脑肿瘤患者使用利奈唑胺治疗的疗效和安全性,为其在临床治疗颅内感染方面提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 天坛医院 2011 年 1 月—2012 年 12 月应用利奈唑胺的 51 例神经外科术后颅内感染患者(入选标准:该时间段神经外科收治的所有急诊、限期和择期神经外科术后患者,并符合颅内感染诊断标准),其中男性 27 例,女性 23 例;年龄 16~71 岁,中位年龄 41 岁;所患疾病:脑肿瘤 35 例(脑膜瘤 10 例,胶质瘤 7 例,神经鞘瘤 4 例,听神经瘤 1 例,室管膜瘤 3 例,垂体良性肿瘤 3 例,软骨肉瘤 1 例,恶性肿瘤 3 例,脊膜瘤 2 例,颅咽管瘤 1 例),表皮样囊肿 3 例,脑脓肿 2 例,脑积水 3 例,脑血管畸形 5 例,脑出血 3 例;Ⅰ类切口 47 例,Ⅱ类切口 4 例;细菌培养阳性 11 例。

1.2 纳入标准 本研究获得北京天坛医院伦理委员会批准,每例患者使用利奈唑胺前获得患者或家属知情同意书。颅内感染诊断标准参照文献^[4]:(1)脑脊液细菌培养结果阳性;(2)临床表现至少有以下 1 项:术后 3 d 持续或间断发热,体温 $>38^{\circ}\text{C}$;(3)脑脊液检查符合以下两项以上:白细胞计数 $>2\,000\times 10^6/\text{L}$,多核细胞比例 $>50\%$,白细胞:红细胞 $>1:10$,葡萄糖 $<40\text{ mg/dL}$,脑脊液与血葡萄糖比值 <0.33 ,蛋白质 $>50\text{ mg/dL}$,乳酸 $>3.5\text{ mmol/L}$ 。

1.3 治疗方法及观察指标 所有病例确诊颅内感染后,经验性使用万古霉素联合美罗培南治疗 38 例,使用万古霉素联合头孢他啶治疗 8 例,万古霉素联合头孢吡辛治疗 5 例。平均治疗 6 d(3~14 d),

静脉滴注利奈唑胺 600 mg,1 次/12 h,疗程 2~27 d(平均 12.5 d)。记录患者使用利奈唑胺前后的临床症状、体温及脑脊液中白细胞数、多核细胞比例、蛋白质、葡萄糖、氯化物浓度变化,并记录患者痰培养和脑脊液培养的病原菌种类及药敏结果等。

1.4 疗效判定标准 按照卫生部、国家中医药管理局和总后卫生部 2004 年联合颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》,通过治疗前后对患者体温、症状、体征、脑脊液临床检验及细菌学检查结果进行比较,以痊愈、显效、进步、无效 4 级标准评定。痊愈:治疗后临床症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项指标均恢复正常;实验室检查结果:脑脊液白细胞数 $(4.0\sim 10.0)\times 10^6/\text{L}$,蛋白质 15~45 mg/dL,氯 118~132 mmol/L,脑脊液葡萄糖 40~80 mg/dL,脑脊液细菌培养结果转阴性。显效:治疗后病情明显好转,但上述 4 项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 后病情无明显进步或加重。痊愈、显效、进步合计为总有效。

1.5 安全性评价 密切观察药物相关不良反应,如贫血、白细胞减少、血小板减少、腹泻等。统计不良反应发生率。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,采用配对 t 检验比较利奈唑胺治疗前后脑脊液中白细胞、葡萄糖、蛋白等指标的变化。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评价 利奈唑胺替代万古霉素进行抗颅内感染治疗 2~27 d(平均 12.5 d)后,大多数患者临床症状、脑膜刺激征、体温都较治疗前明显改善,其中痊愈 30 例,显效 12 例,进步 5 例,无效 4 例,临床总有效率 92.16%。4 例无效患者中,有 2 例用药 2 d 后脑脊液分别培养出鲍曼不动杆菌和大肠埃希菌,立即停用利奈唑胺,改用阿米卡星、美罗培南等药物继续治疗后病情好转。

2.2 实验室检查结果 治疗有效的 47 例术后颅内感染患者经利奈唑胺治疗 1 周后,脑脊液中白细胞数、多核细胞比例 80% 以上定量均明显降低,葡萄糖浓度显著升高($P<0.001$),见表 1。

表 1 经利奈唑胺治疗有效的 47 例术后颅内感染患者治疗前后脑脊液检测指标变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 CSF examination results of 47 postoperative intracranial infection patients before and after effective linezolid treatment ($\bar{x} \pm s$)

时间	白细胞($\times 10^6/L$)	多核细胞(%)	葡萄糖(mmol/L)	蛋白质(mg/dL)
治疗前	1 548.1 ± 2 324.34	83.54 ± 14.02	1.87 ± 0.70	146.4 ± 79.16
治疗后	64 ± 117.35	9.58 ± 20.77	3.56 ± 1.36	23.18 ± 35.49
<i>t</i>	3.764	19.020	6.742	7.355
<i>P</i>	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 脑脊液细菌培养阳性者病原体及疗效 脑脊液细菌培养阳性 11 例,其中检出 MRSA 4 例,耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)4 例,耐万古霉素屎肠球菌(VRE)2 例,肺炎链球菌 1 例。11 例患者均是进行颅脑手术 3~7 d 后,体温持续升高至 38℃ 以上;进行脑脊液常规及生化检查,结果显示,脑脊液呈淡黄色,白细胞数 $> 10 \times 10^6/L$,蛋白质 > 50 mg/dL,葡萄糖 < 40 mg/dL。在得到脑脊液细菌培养结果前,均经验性使用万古霉素联合头孢他啶、头

孢呋辛或美罗培南进行抗感染治疗,但治疗 3~14 d (平均 7.5 d)后仍有脑膜刺激征,体温未明显下降,脑脊液的白细胞数也不断升高,葡萄糖和氯变化不明显,抗感染治疗基本无效,遂改用利奈唑胺单药治疗。使用利奈唑胺治疗 2~27 d(平均 12.5 d)后,脑脊液细菌培养均转阴性;6 例痊愈,2 例显效,3 例进步;患者体温下降至 37℃ 左右,脑脊液白细胞数、蛋白质、葡萄糖、氯等指标也逐渐恢复至正常范围。见表 2。

表 2 利奈唑胺治疗 11 例脑脊液革兰阳性菌感染患者的疗效

Table 2 Efficacy of linezolid in treating 11 cases of CSF gram-positive infection

患者序号	性别	年龄(岁)	病理结果	分离菌株	体温(℃,前/后)	脑脊液白细胞数($\times 10^6/L$,前/后)	蛋白质(mg/dL,前/后)	葡萄糖(mmol/L,前/后)	治疗天数	疗效
1	男	51	胶质瘤	MRSA	38.0/36.8	370/0	102.8/43.3	1.8/3.1	10	痊愈
2	男	24	软骨瘤	VRE	38.2/36.6	680/4	114/36	1.3/2.5	15	痊愈
3	女	48	脑血管畸形	MRSA	38.3/36.7	4 620/22	144/68	0.1/1.9	17	显效
4	男	48	脑血管畸形	MRSA	38.2/37.2	3 300/10	94/29	2/2.7	8	痊愈
5	女	49	脑膜瘤	MRSE	38.2/37.0	544/24	48/33	4.3/4.1	4	痊愈
6	女	25	软骨瘤	VRE	38.1/36.6	743/16	61.2/39.2	4.1/2.7	9	痊愈
7	男	20	脑脓肿	MRSE	38.6/36.7	20/10	172.3/41	2.5/2.3	16	痊愈
8	男	42	室管膜瘤	MRSA	38.9/36.8	630/120	65/82	1.8/2.3	15	显效
9	男	49	恶性神经胶质瘤	MRSE	38.2/37.8	6 154/520	382/146	1.2/2.5	2	进步
10	男	56	脑出血	MRSA	38.0/36.5	214/240	95/103	2.2/3.2	27	进步
11	男	52	创伤下硬膜出血	肺炎链球菌	38.9/38.0	3 700/90	164/70	4.8/5.2	4	进步

2.4 安全性评价 患者使用利奈唑胺后,血常规示白细胞计数降低者 1 例,发生于使用利奈唑胺后第 8 天,白细胞计数由用药前的 $4.76 \times 10^9/L$ 下降至 $2.84 \times 10^9/L$,使用升白细胞药物治疗 1 周后恢复正常;血小板降低者 2 例,用药前正常,分别于用药第 13 天和第 7 天降至 $85 \times 10^9/L$ 和 $25 \times 10^9/L$,皮下注射白介素-11,10 d 后恢复正常;肝肾功能均未见明显异常。

3 讨论

颅内感染好发于置管性手术及清洁—污染手术,术后 3~7 d 最常见^[1]。术后颅内感染常见病原菌为 MRSA、MRSE 等。由于国内神经外科围手术

期广泛预防性应用抗菌药物,脑脊液细菌培养及药敏试验阳性率非常低(8%~20%),感染后只能经验性选择抗菌药物。文献^[5]报道,万古霉素一直是术后抗感染治疗 MRSA、MRSE 的首选药物,但由于近年来这两种药的广泛应用,MRSA、MRSE 等革兰阳性球菌对其的敏感性明显降低;VRE 也逐年增多,使得颅内感染的治疗效果大大降低。万古霉素在脑脊液中的穿透率仅为 0~18%,故其临床疗效不理想。2004 年,美国医院感染监测系统报告^[6],重症监护室(ICU)患者中 MRSA 感染者占医院内金黄色葡萄球菌感染者的 63.3%。中国细菌耐药监测网细菌耐药监测项目显示,在金黄色葡萄球菌感染中,MRSA 分离率占 69.2%^[7]。McClelland 等^[8]分析继往 2 111 例术后颅内感染病例结果显

示,与甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MSSA) 感染相比,MRSA 感染与死亡率增高显著相关,患者病死率是 MSSA 感染者的 20 倍。由于 MRSA 具有多重耐药性,抗菌药物的滥用更增加了细菌的抗药性。万古霉素的广泛使用,使其最低抑菌浓度(MIC)也呈现出逐渐升高的趋势,敏感率显著降低。虽然万古霉素对 MRSA 的体外抗菌活性较高,但因难以有效穿透血脑脊液屏障,使颅内感染难以控制,患者病死率高达 20%~40%^[6]。

通过对北京天坛医院近 5 年神经外科患者脑脊液标本检测结果的分析,发现脑脊液细菌分离率逐年下降,由 2008 年的 12% 降至 2012 年的 6%; 颅内感染病原菌以革兰阳性球菌为主,占分离菌总数的 70% 以上,其中凝固酶阴性表皮葡萄球菌占 62.1%,其次为金黄色葡萄球菌(占 9.4%)、肠球菌属(占 2.8%)。2010—2012 年,北京天坛医院脑脊液标本培养出病原菌 844 株,其中革兰阳性菌 639 株(75.7%),包括表皮葡萄球菌、人葡萄球菌、溶血葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、其他葡萄球菌和肠球菌属、链球菌属等。其中大多数耐甲氧西林的葡萄球菌 β -内酰胺酶阳性,对苯唑西林、氨苄西林、青霉素、阿莫西林/克拉维酸等 β -内酰胺类抗生素基本耐药,只对万古霉素、利奈唑胺和链阳菌素敏感。VRE 自 2011 年开始出现,并由 2011 年的 2 株增长至 2012 年的 4 株。此类肠球菌属仅对利奈唑胺有效,应引起医院的高度重视并积极采取有效措施防止其耐药性进一步发展。随着万古霉素在神经外科的广泛使用,其敏感性逐年下降。

利奈唑胺对革兰阳性菌具有很强的抑菌作用,对临床分离的多种对甲氧西林耐药或敏感的金黄色葡萄球菌、对万古霉素耐药或敏感的肠球菌属均有较好的活性^[2];给药后,利奈唑胺血浆谷浓度为 3.5~3.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$,几乎所有给药间隔期体内浓度均高于革兰阳性菌的 MIC(1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$),脑脊液中浓度为血浆中的 67%,从而使脑脊液中浓度高于 MIC。利奈唑胺的作用部位和方式独特,因此在具有固有性或获得性耐药特征的阳性细菌中,都不易与其他抑制蛋白合成的抗菌药物发生交叉耐药,在体外也不易诱导细菌耐药性的产生。

本研究回顾性分析 2011 年 1 月—2012 年 12 月北京天坛医院 51 例神经外科手术后发生颅内感染患者使用利奈唑胺抗感染治疗的效果,结果显示,感染痊愈者 30 例,显效 12 例,进步 5 例,无效 4 例,

总有效率 92.16%。11 例脑脊液培养出革兰阳性球菌的患者经利奈唑胺治疗 2~27 d 后,脑脊液细菌培养全部转阴,并且患者临床症状、脑脊液检查结果等均表明颅内感染控制良好(表 1),其中白细胞、多核细胞比例及脑脊液蛋白定量较利奈唑胺治疗前明显下降($P < 0.001$),葡萄糖上升至正常值($P < 0.001$)。尤其是两例由 VRE 引起的颅内感染,经利奈唑胺治疗 2 d 后,体温和脑脊液白细胞数均迅速下降,1 周左右基本恢复正常。国内外文献^[9-10]也报道了利奈唑胺在细菌清除率、治愈率、脑脊液渗透性等方面均优于万古霉素,对颅内感染有良好的疗效。本研究结果也显示利奈唑胺可以有效治疗神经外科手术后颅内感染,可作为 VRE 引起颅内感染的一线治疗药物,并且对于革兰阳性菌引起的颅内感染,可作为糖肽类药物万古霉素等治疗无效时的选择。

部分医生术后预防用抗菌药物时间过长,甚至联合用药,期望达到防止多种细菌的入侵,降低术后感染率的目的。然而,术前使用抗菌药物级别越高,用药时间越长,感染后细菌培养率就越低,并且可诱导许多院内耐药菌株的流行或继发感染。而且许多神经外科医生错误地认为预防用药级别越高,术后感染发生率越低;预防用药多选择第三代头孢菌素,甚至选择万古霉素预防用药,加重了患者的经济负担。选择抗菌药物时,应根据本院的细菌流行病学特点、药敏结果选择能透过血脑脊液屏障的抗菌药物。

综上所述,利奈唑胺对治疗神经外科术后革兰阳性球菌引起的感染有良好的疗效,且安全性比较高。未来将开展大规模随机对照临床试验,进一步确定利奈唑胺治疗颅内感染的疗效,为广大患者带来福音。

[参 考 文 献]

- [1] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18 - e55.
- [2] 崔向丽, 赵志刚. 新型唑啉酮类抗生素利奈唑胺[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(6): 530 - 532.
- [3] 赵明亮, 孙世中, 杨细平, 等. 利奈唑胺治疗 14 例神经外科术后耐甲氧西林葡萄球菌颅内感染临床分析[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(3): 175 - 178.

手卫生促进是一项系统工程,本次干预活动的开展证实了提高医务人员手卫生依从性的可操作性。管理层的重视、手卫生设施的配备、手卫生知识的培训、持续地监测与结果反馈等都是非常重要的。只有多种干预措施的综合应用,才能达到有效提高手卫生依从性,降低医院感染发生率,最终保障医疗质量和医疗安全的目的。

[参 考 文 献]

- [1] 胡必杰,刘荣辉,陈文森. SIFIC 医院感染预防与控制临床实践指引(2013 年)[M]. 上海:上海科学技术出版社,2013:1.
- [2] 马文波,韩静,李蔚华. 临床医护人员手卫生研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2009,8(1):65-68.
- [3] 韩黎,朱士俊,郭燕红,等. 中国医务人员执行手卫生的现状调查[J]. 中华医院感染学杂志,2006,16(2):140-142.

- [4] Muto C A, Siström M G, Farr B M. Hand hygiene rates unaffected by installation of dispensers of a rapidly acting hand antiseptic[J]. Am J Infect Control, 2000, 28(3):273-276.
- [5] Forrester B G, Roth V S. Hand dermatitis in intensive care units[J]. J Occup Environ Med, 1998, 40(10):881-885.
- [6] 赵秀莉,任军红,贾会学,等. 手卫生成本效益与成本效果分析[J]. 中国护理管理,2009,9(6):14-16.
- [7] 李光香,王惠青,程伟荣. 不同干手方法对医护人员手二次污染的研究[J]. 中国护理管理,2012,12(6):55-58.
- [8] 陆峰,傅小芳,沈瑞红,等. 提高手卫生依从性对医院感染现患率的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(23):3709-3710.
- [9] Pittet D, Sax H, Hugonnet S, et al. Cost implications of successful hand hygiene promotion [J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2004, 25(3):264-266.

(本文编辑:任旭芝)

(上接第 290 页)

- [4] Osenbach R K. Neurosurgical infections. In: Batjer H, Loftus C, editors. Textbook of neurological surgery[M]. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven, 2003: 3089-3098.
- [5] 张小林. 脑出血微创术后并发颅内感染的临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2007, 10(3):153-154.
- [6] Kessler A T, Kourtis A P. Treatment of meningitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with linezolid[J]. Infection, 2007, 35(4):271-274.
- [7] 魏泽庆,沈萍,陈云波,等. Mohnarin2011 年度报告:脑脊液分离细菌的构成及耐药性[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(24):5493-5502.
- [8] McClelland S 3rd, Hall WA. Postoperative central nervous

system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures[J]. Clin Infect Dis, 2007, 45(1):55-59.

- [9] Weigelt J, Kaafarani H M, Itani K M, et al. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections[J]. Am J Surg, 2004, 188(6):760-766.
- [10] 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):603-606.

(本文编辑:任旭芝)