

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2016.08.015

· 论 著 ·

利奈唑胺治疗老年患者革兰阳性球菌感染的疗效及安全性

洪明¹, 郭宽鹏², 张林²

(1 湖南省监狱管理局中心医院 湖南省 112 医院, 湖南 长沙 410004; 2 湖南省儿童医院, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨利奈唑胺治疗老年患者革兰阳性(G⁺)球菌感染的疗效及安全性。**方法** 收集某院 2013 年 1 月—2014 年 12 月所有住院患者中年龄 >60 岁、因 G⁺ 球菌感染使用利奈唑胺治疗 10 d 以上患者的病历资料, 分析利奈唑胺的疗效, 并比较利奈唑胺治疗前及用药后 14 d 实验室指标, 分析其可能的不良反应。**结果** 共纳入 70 例老年患者, 感染部位以下呼吸道为主(占 62.86%), 病原菌以金黄色葡萄球菌为主(占 42.86%, 其中 MRSA19 株)。80% 以上的患者年龄 >70 岁、住院时间 >30 d、入住重症监护病房(ICU), 70% 以上患者有深静脉置管及留置导尿管。使用利奈唑胺治疗 14 d 后患者的血小板(PLT)计数为 $(132.00 \pm 45.00) \times 10^9/L$, 低于治疗前的 $(156.00 \pm 78.00) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义($P = 0.009$); 总的治疗有效率为 81.43% (57/70), 不良反应发生率为 17.14% (12/70)。**结论** 应用利奈唑胺治疗老年患者 G⁺ 球菌感染疗效较好, 可作为临床医生经验性抗感染选用药物之一, 但在治疗过程中应加强对患者 PLT 计数的监测。

[关键词] 利奈唑胺; 革兰阳性球菌; 老年人; 药物治疗; 不良反应

[中图分类号] R969.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2016)08-0599-04

Efficacy and safety of linezolid in the treatment of gram-positive coccus infection in the elderly

HONG Ming¹, GUO Kuan-peng², ZHANG Lin² (Central Hospital of Hunan Prison Administration Bureau/Hunan 112 Hospital, Changsha 410004, China; 2 Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of linezolid in the treatment of gram-positive coccus infection in the elderly. **Methods** Clinical data of patients (>60 years old) infected with gram-positive coccus and treated with linezolid for 10 days between January 2013 and December 2014 were collected, the therapeutic efficacy of linezolid were analyzed, laboratory indexes before and 14 days after linezolid treatment were compared, possible adverse effects were analyzed. **Results** A total of 70 old patients were enrolled, the majority of patients were infected in lower respiratory tract (62.86%) and were infected with *Staphylococcus aureus* (42.86%, of which 19 were MRSA), more than 80% of the patients were >70 years old, had length of stay > 30 days, and admitted in ICU, more than 70% of the patients were with deep venous catheterization and indwelling urinary catheterization. Platelet count (PLT) after 14 days of linezolid treatment was significantly lower than before treatment ($[132.00 \pm 45.00] \times 10^9/L$ vs $[156.00 \pm 78.00] \times 10^9/L$, $P = 0.009$); the total therapeutic efficacy of linezolid was 81.43% (57/70), while the rate of adverse effects was 17.14% (12/70). **Conclusion** Linezolid is effective for treatment of gram-positive coccus infection in the elderly, and may be a good choice of empirical treatment. PLT should be intensively monitored during the process of linezolid therapy.

[Key words] linezolid; gram-positive coccus; the elderly; drug therapy; adverse effect

[Chin J Infect Control, 2016, 15(8): 599-602]

[收稿日期] 2015-10-25

[作者简介] 洪明(1982-), 女(汉族), 湖南省平江县人, 主管技师, 主要从事微生物检验及医院感染研究。

[通信作者] 张林 E-mail: juujing@sina.com

近年来,多重耐药的革兰阳性(G^+)球菌,尤其是葡萄球菌、肠球菌和肺炎链球菌在老年患者中的感染率逐渐上升,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染在全球广泛流行,临床能用于治疗多重耐药 G^+ 球菌感染的药物有限^[1],导致治疗难度加大,病死率高^[2]。因此,临床迫切需求新的治疗药物,利奈唑胺是一种新型的恶唑烷酮类抗生素,于 2007 年在我国上市。本研究旨在探讨利奈唑胺治疗老年患者 G^+ 球菌感染的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:某院 2013 年 1 月—2014 年 12 月所有住院患者中年龄 >60 岁, G^+ 球菌感染使用利奈唑胺治疗 10 d 以上者。大部分确诊患者及全部拟诊患者在使用利奈唑胺前均应用过标准剂量的广谱抗菌药物治疗 3 d 以上,均因疗效欠佳和/或感染无法控制和/或细菌培养结果为 G^+ 球菌而换用利奈唑胺。排除标准:近 2 周内使用过可能抑制骨髓或影响血小板(PLT)计数的药物,严重肝肾功能障碍患者,合并血液系统疾病或血液系统肿瘤患者。

1.2 感染病例诊断 依据患者临床标本(包括痰、咽拭子、引流物、尿、粪、血等)细菌培养为 G^+ 球菌,并结合相关部位感染临床症状、实验室检查结果等确诊。

1.3 研究方法

1.3.1 利奈唑胺用法 利奈唑胺注射液:600 mg/支,美国辉瑞制药有限公司生产,用药方法:600 mg q12 h 静脉滴注,疗程为 10~14 d,最长不超过 28 d。用药期间根据病原学检查结果和/或临床表现决定是否继续或停止使用利奈唑胺。

1.3.2 观察指标 每天观察患者的症状和体征,绘制体温变化折线图,记录患者有无腹泻、恶心、呕吐、头痛等不良反应。抗感染治疗前后检测血及尿常规、肝肾功能、心肌酶、血沉、C 反应蛋白(CRP);必要时进行 X 线胸片检查、胸部 CT 检查、心电图检查等;对可疑感染部位的标本,如血、尿、痰、粪、分泌物等进行直接涂片、细菌或真菌培养。抗菌药物治疗全程每周监测 PLT 计数、血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)计数等指标,并比较利奈唑胺治疗前及用药后 14d 的 PLT 计数、Hb、肝肾功能等指标。PLT

减少定义为 PLT 计数下降 $\geq 25\%$ 及最终值 $< 100 \times 10^9/L$ 。

1.3.3 疗效评价 用药 10 d 后每日由临床医生评定疗效。临床疗效评价参照卫生部 2000 年制定的抗菌药物疗效标准,分为痊愈、显效、进步和无效 4 级,其中痊愈与显效定义为有效,进步和无效定义为无效。痊愈:临床症状消失或明显改善、体温下降至正常、血象检查正常、细菌培养结果转为阴性、炎症吸收;显效:临床症状明显改善、体温下降至接近正常、细菌培养结果转为阴性或部分转为阴性、炎症大部分吸收;进步:临床症状减轻、体温及血象未恢复正常、细菌培养仍阳性、炎症大部分吸收;无效:用药 >3 d 后临床症状无好转或好转不明显、体温不下降或反而上升,血象无变化或更高、细菌培养仍阳性、炎症未吸收。

1.3.4 细菌学清除标准 按清除、未清除、替换 3 级评定。清除:治疗后连续 2 次培养病原菌消失;未清除:治疗后初始病原菌仍生长;替换:治疗后感染灶原致病菌消失,培养出新的病原菌。

1.3.5 安全性评价 按与药物有关、可能有关、可能无关、无关和无法评价 5 级评定临床反应及实验室检查异常与药物之间的关系。前二者划为不良反应,统计不良反应发生率。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料两组间比较采用成组 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 2013 年 1 月—2014 年 12 月符合本研究纳入标准的老年患者共 76 例。排除 3 例 2 周内使用过阿奇霉素或长春新碱的恶性肿瘤患者,2 例特发性血小板减少性紫癜患者,1 例利奈唑胺用药仅 5 d 的患者,最终纳入研究的共 70 例。其中男性 38 例,女性 32 例;年龄 60~92 岁,平均 (67 ± 17) 岁。

2.2 临床特点 70 例 G^+ 球菌感染老年患者的感染部位以下呼吸道为主(占 62.86%);病原菌以金黄色葡萄球菌为主(占 42.86%,其中 19 例 MRSA);年龄 >70 岁的患者占 81.43%;住院时间 >30 d 的患者占 80.00%;入住重症监护病房(ICU)的患者占 84.29%;有深静脉置管及留置导尿管的患者占 77.14%等。见表 1。

表 1 70 例 G⁺ 球菌感染老年患者病例特点

Table 1 Clinical characteristics of 70 old patients with gram-positive coccus infection

临床指标	例数	构成比(%)
感染部位		
下呼吸道	44	62.86
皮肤及软组织	13	18.57
血液	8	11.43
其他感染部位	5	7.14
病原菌		
金黄色葡萄球菌	30	42.86
表皮葡萄球菌	14	20.00
人葡萄球菌	7	10.00
腐生葡萄球菌	5	7.14
溶血葡萄球菌	4	5.71
柯氏葡萄球菌	4	5.71
粪肠球菌	3	4.29
屎肠球菌	3	4.29
临床特征		
年龄>70 岁	57	81.43
住院时间>30 d	56	80.00
入住 ICU	59	84.29
深静脉置管及留置导尿管	54	77.14
机械通气	33	47.14
营养不良	30	42.86

2.3 利奈唑胺治疗前后实验室指标比较 使用利奈唑胺治疗 14 d 后患者的 PLT 计数为 $(132.00 \pm 45.00) \times 10^9/L$, 低于治疗前的 $(156.00 \pm 78.00) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗前仅 6 例患者 PLT 计数 $< 100 \times 10^9/L$, 治疗 14 d 后 7 例患者 PLT 计数 $< 100 \times 10^9/L$, 7 例患者 PLT 计数下降 $\geq 25\%$ 。Hb、肌酐清除率 (Ccr)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 治疗前后比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 2。

表 2 利奈唑胺治疗前及治疗后 14 d 实验室指标比较

Table 2 Comparison of laboratory indexes before and after 14 days of linezolid treatment

指标	治疗前	治疗后 14 d	t	P
PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	156.00 \pm 78.00	132.00 \pm 45.00	2.788	0.009
Hb (g/L)	97.00 \pm 68.00	94.00 \pm 55.00	0.622	0.573
Ccr (mL/min)	58.20 \pm 37.30	56.10 \pm 40.20	0.024	0.953
ALT (U/L)	40.30 \pm 29.20	37.40 \pm 32.20	0.280	0.786
AST (U/L)	46.10 \pm 30.20	50.40 \pm 29.20	0.427	0.662

2.4 疗效及不良反应 70 例 G⁺ 球菌感染老年患者, 经利奈唑胺治疗后痊愈 37 例、显效 20 例、进步 8 例、无效 5 例, 有效率 81.43% (57/70)。细菌清除 52 例 (细菌清除率为 74.29%)、未清除 11 例、替换 7 例。死亡 6 例, 其中 4 例 MRSA 重症肺炎并循环

衰竭、1 例溶血葡萄球菌重症肺炎并呼吸衰竭、1 例利奈唑胺治疗后感染替换为鲍曼不动杆菌败血症致多器官功能衰竭死亡。利奈唑胺治疗后的药物相关及可能相关不良反应共 12 例 (包括恶心 4 例、皮疹 3 例、呕吐 2 例、腹泻 2 例、头痛 1 例), 占 17.14%。

3 讨论

本研究纳入的 70 例老年患者具有如下特点: 以下呼吸道感染为主 (占 62.86%)、病原菌以金黄色葡萄球菌为主 (42.86%), 大部分患者年龄 > 70 岁、入住 ICU、住院时间 > 30 d、并有深静脉置管及留置导尿管; 约 50% 患者有机械通气、营养不良等情况。随着老年患者年龄增加, 机体免疫力及各脏器功能下降, 容易发生各类感染^[2]。对于老年患者感染的治疗, 抗菌药物的疗效及安全性显得尤为重要。

利奈唑胺是一种新型的恶唑烷酮类抗生素, 其作用机制是抑制细菌蛋白质合成的最早阶段, 作用位点独特^[3], 且在肺组织内的渗透性佳, 肾功能不全时亦可使用^[4]。在临床上可用于治疗 G⁺ 球菌引起的感染, 包括由 MSSA 或 MRSA 引起的疑似或确诊医院获得性肺炎、社区获得性肺炎、复杂性皮肤或皮肤软组织感染以及耐万古霉素肠球菌感染等。

利奈唑胺的作用机制是与细菌 50S 亚基的 23S 核糖体 RNA 上的位点结合, 从而阻止形成功能性 70S 始动复合物^[4], 后者正是细菌转译过程中非常重要的组成部分。利奈唑胺通过与其他抗菌药物不同的作用机制抑制细菌的蛋白质合成, 因此, 利奈唑胺与其他类别的抗菌药物间不太可能具有交叉耐药性。本研究中经利奈唑胺治疗的 G⁺ 球菌感染老年患者中, 细菌清除率为 74.29%、有效率为 81.43%, 略高于 Zhou、毕立清等^[5-6] 的报道, 而低于 Rao 等^[7] 报道的有效率。Zhou 的研究纳入的老年患者年龄较大 (平均为 78 岁)、G⁺ 球菌感染部位及病原菌与本研究的差别较大。而毕立清等纳入的病例中, 仅 26 例 (占 52%) 有确切的 G⁺ 球菌感染的实验室检测证据, 可能有少数病例并非真正的 G⁺ 球菌感染而进入了利奈唑胺的有效率评价对象。Rao 等^[7] 的研究对象主要以外科成人患者为主, 其病情相对单纯、合并基础疾病较少, 可能对利奈唑胺的敏感性较高^[3], 从而具有较高的治疗有效率。本研究中药物相关及可能相关不良反应共 12 例 (占 17.14%), 与 Jaksic 等^[8] 的研究类似而高于 Rao 等^[7] 的报道。另外值得注意的是, 通过比较利奈唑胺治疗前及治疗

后 14 d 多种实验室指标发现,仅治疗后 14 d 的 PLT 计数降低($P < 0.05$),且有相当比例的患者出现 PLT 减少,而其他指标的变化无统计学意义,与文献报道的结果类似^[5-6,8-10]。可能因老年人组织器官退化,机体代谢速度减慢,易发生药物蓄积,加之老年患者合并使用的药物种类较多,导致老年患者更易发生血小板减少。但也有学者提出血小板减少可能与免疫介导有关^[11],其具体机制尚待进一步研究。

本组经验用药多为应用多种抗革兰阴性杆菌及抗真菌药物后疗效欠佳,而后换用利奈唑胺者,因此其疗效虽不能完全排除联合用药的影响,但多数应与使用利奈唑胺有关。本研究可能存在一定的局限性:纳入的病例均为经病原学确诊的 G^+ 球菌感染患者,而忽略了少数可能有 G^+ 菌感染及疑似临床表现却未能检出的假阴性病例,可能影响利奈唑胺疗效的分析;利奈唑胺作为一种特殊级使用的抗菌药物,部分临床医生对其适应证的把握有一定的偏差,对少数非复杂性皮肤感染或非多重耐药 G^+ 球菌的普通感染亦将利奈唑胺作为首选药物,存在少数不合理用药,可能导致部分病例的疗效误差;此外,由于样本量较小,未能对利奈唑胺相关 PLT 减少的可能危险因素进行分析。

综上所述,利奈唑胺治疗老年 G^+ 球菌感染患者临床疗效较好,特别是治疗 MRSA 等多重耐药 G^+ 球菌感染的肺炎时,可尝试经验性用药治疗。该药对老年患者肝肾功能影响较小,但需注意 PLT 计数减少及恶心、呕吐、腹泻等消化道不良反应,在治疗过程中应加强对 PLT 计数的监测,及时处理。

[参 考 文 献]

[1] 汪定成,张惠中,杨丽华,等.利奈唑胺等抗菌药物对肠球菌

属体外抗菌活性评价[J].中国感染控制杂志,2010,9(1):37-39.

- [2] Videcnik Zorman J, Lusa L, Strle F, et al. Bacterial infection in elderly nursing home and community-based patients: a prospective cohort study[J]. Infection, 2013, 41(5): 909-916.
- [3] Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial [J]. Ann Intern Med, 2003, 138(2): 135-142.
- [4] Stein GE, Wells EM. The importance of tissue penetration in achieving successful antimicrobial treatment of nosocomial pneumonia and complicated skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; vancomycin and linezolid[J]. Curr Med Res Opin, 2010, 26(3): 571-588.
- [5] Zhou ZY, Zhao XQ, Shan BZ, et al. Efficacy and safety of linezolid in treating gram-positive bacterial infection in the elderly: a retrospective study[J]. Indian J Microbiol, 2014, 54(1): 104-107.
- [6] 毕立清,周静,黄敏,等.利奈唑胺治疗老年人革兰阳性菌感染疗效分析及其对血小板的影响[J].中华老年医学杂志,2013,32(4):408-412.
- [7] Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2007, 59(2): 173-179.
- [8] Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer [J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(5): 597-607.
- [9] 王翠英,杨伊妹.老年患者临床应用利奈唑胺的疗效及安全性与疗程关系的分析[J].中华临床医师杂志,2012,6(5):1362-1363.
- [10] 许巧巧,吕伟行,叶晓兰,等.利奈唑胺导致血小板减少的危险因素分析[J].海峡医学,2012,24(12):282-283.
- [11] Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(8): 2723-2726.

(本文编辑:李春辉)