

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671—9638. 20195630

· 论 著 ·

达托霉素治疗血液病合并皮肤软组织感染的临床观察

徐婉斐, 白波, 马梁明

(山西医科大学附属山西大医院血液科, 山西 太原 030000)

[摘要] **目的** 评价达托霉素治疗血液病合并皮肤软组织感染的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2018 年 3 月—2019 年 3 月某院使用达托霉素治疗的血液病合并皮肤软组织感染患者的临床资料、实验室检查结果以及达托霉素治疗的效果和安全性,按患者是否存在粒细胞缺乏分为粒细胞缺乏组与非粒细胞缺乏组,比较两组治愈率的差异。**结果** 共 18 例血液病合并皮肤软组织感染的患者使用达托霉素治疗,14 例患者达到临床治愈,治愈率为 77.8%;粒细胞缺乏组与非粒细胞缺乏组患者治愈率比较(75.0% VS 80.0%),差异无统计学意义($P>0.05$)。患者体温下降 1℃ 中位时间 12(4~24) h,退热中位时间 1.65(0.2~4) d,未出现与达托霉素相关的不良反应。**结论** 达托霉素治疗血液病合并皮肤软组织感染安全有效,不良反应少。

[关键词] 达托霉素; 血液病; 皮肤软组织感染; 疗效; 安全性

[中图分类号] R978.1 R632

Clinical observation on daptomycin for the treatment of hematopathy combined with skin and soft tissue infection

XU Wan-fei, BAI Bo, MA Liang-ming (Department of Hematology, Shanxi Dayi Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of daptomycin in the treatment of hematopathy associated with skin and soft tissue infection (SSTI). **Methods** Clinical data, laboratory test results as well as efficacy and safety of daptomycin in the treatment of hematopathy associated with SSTI in patients in a hospital from March 2018 to March 2019 were analyzed retrospectively, according to whether there was agranulocytosis or not, patients were divided into agranulocytosis group and non-agranulocytosis group, difference in cure rate between two groups was compared. **Results** A total of 18 patients with hematopathy complicated with SSTI were treated with daptomycin, 14 of whom (77.8%) were clinically cured; there was no significant difference in the cure rate between agranulocytosis group and non-agranulocytosis group (75.0% vs 80.0%, $P>0.05$). The median time of patients' temperature dropped by 1℃ was 12 (4–24) hours, and the median time of abatement of fever was 1.65 (0.2–4) days, adverse reaction related to daptomycin was not found. **Conclusion** Daptomycin is safe and effective in the treatment of hematopathy with SSTI, with few adverse reaction.

[Key words] daptomycin; hematopathy; skin and soft tissue infection; treatment efficacy; safety

血液系统疾病特别是恶性血液病患者化学治疗前后常常合并中性粒细胞缺乏,极易发生各种感染,严重者可导致死亡^[1]。随着抗菌药物的大量使用,革兰阳性(G⁺)菌感染发生率逐年增高,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率明显增加^[2]。

达托霉素为环脂肽类抗生素,对 MRSA 作用快速,被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗复杂性皮肤软组织感染(cSSTI)。本研究对山西医科大学附属山西大医院血液科 2018 年 3 月—2019 年 3 月采用达托霉素治疗的 18 例血液病合并皮肤

[收稿日期] 2019-07-22

[作者简介] 徐婉斐(1994-),女(汉族),山西省运城市人,硕士研究生,主要从事恶性血液病基础与临床研究。

[通信作者] 白波 E-mail:baibo1014@163.com

软组织感染(SSTI)的患者进行评估,分析达托霉素治疗血液病合并 SSTI 的临床疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2018 年 3 月—2019 年 3 月山西医科大学附属山西大医院血液科住院并使用达托霉素治疗的血液病合并 SSTI 患者。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 回顾性收集患者临床数据,包括一般情况、原发疾病、感染类型、感染病原体、达托霉素的应用方案和疗效、合并用药情况、不良事件等。

1.2.2 判定标准 按照中国医师协会皮肤科分会制定的《皮肤及软组织感染诊断和治疗共识》^[3]:存在明显的基础疾病,或有明确的创伤(包括咬伤)等并发的 SSTI。粒细胞缺乏症的诊断标准:中性粒细胞绝对值 $<0.5 \times 10^9/L$ 。

1.2.3 相关指标的评价 临床疗效评价采用 2014 年国家食品药品监督管理总局(CFDA)颁布的《抗菌药物临床试验技术指导原则》^[4]评价临床疗效,疗效评价分为临床治愈和临床无效。不良反应评价:安全性评价按世界卫生组织(WHO)国际药物监测中心可疑不良反应指标分为“肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关”评定,前 3 者计为药物的不良反应。密切观察与用药有关的不良反应,如肌肉酸痛、肌酸激酶(CK)增高、内生肌酐清除率下降、胃肠道反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘)、头痛、注射部位不适等。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 25.0 统计软件分析。计量资料为非正态分布,以中位数表示,计数资料以百分率表示,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 感染类型及临床特征 血液病合并 SSTI 使用达托霉素治疗的患者共 18 例,其中男性 13 例,女性 5 例,中位年龄 36(11~77)岁。患者原发疾病以急性髓系白血病(6 例)、再生障碍性贫血(3 例)、继发性血细胞减少(2 例)为主,有 8 例患者存在粒细胞缺乏。18 例患者在原有血液病基础上合并的蜂窝织炎、脓肿、溃疡感染、丹毒、疔,均属于 cSSTI。所有患者均多次行血、感染部位分泌物、脓液培养。由于患者之前或同时存在其他部位感染,因此,在达

托霉素抗感染治疗基础上,之前/联合使用其他抗菌药物。18 例血液病合并 SSTI 患者基本资料见表 1。

表 1 18 例血液病合并 SSTI 患者基本资料

Table 1 Basic data of 18 patients with hematopathy and SSTI

临床资料	例数	构成比(%)
性别		
男性	13	72.2
女性	5	27.8
原发疾病		
急性非淋巴细胞白血病	6	33.3
再生障碍性贫血	3	16.6
继发性血细胞减少	2	11.1
急性淋巴细胞白血病	1	5.6
骨髓增生异常综合征	1	5.6
再生障碍性贫血-阵发性睡眠性血红蛋白尿/骨髓增生异常综合征	1	5.6
NK/T 细胞淋巴瘤	1	5.6
粒细胞肉瘤	1	5.6
营养不良性巨幼细胞贫血	1	5.6
免疫性血小板减少	1	5.6
粒细胞缺乏		
有	8	44.4
无	10	55.6
感染类型		
蜂窝织炎	9	50.0
脓肿	2	11.1
溃疡感染	5	27.7
丹毒	1	5.6
疔	1	5.6
感染部位		
四肢	8	44.4
头颈部	7	38.9
躯干	1	5.6
肛周	2	11.1
之前/联合使用抗菌药物		
头孢菌素类	6	33.3
碳青霉烯类	11	61.1
喹诺酮类	1	5.6

2.2 实验室及病原学检查结果 18 例血液病合并 SSTI 患者中性粒细胞绝对计数为 $(0.03 \sim 16.35) \times 10^9/L$ 。1 例臀部脓肿患者脓液培养为金黄色葡萄球菌,其余 17 例患者血培养及感染部位分泌物、脓液培养均为阴性。

2.3 合并使用抗菌药物 18 例患者均在使用达托霉素治疗前或同时使用至少 1 种其他抗菌药物,最常见的为碳青霉烯类、第三/四代头孢菌素类及喹诺酮类。

2.4 临床疗效 采用达托霉素 0.5 g, qd, 静脉滴注, 中位疗程 10(1~19) d; 18 例患者治愈 14 例, 无效 4 例, 临床有效率 77.8%。其中, 粒细胞缺乏组患者临床有效率为 75.0%, 非粒细胞缺乏组患者的临床有效率为 80.0%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。治疗有效的患者中, 皮肤软组织红肿、热痛及破溃渗出症状均得到改善或完全愈合, 体温明显下降或恢复正常。体温下降 1℃ 的中位时间为 12(4~24) h, 退热中位时间 1.7(0.2~4) d。

表 2 粒细胞缺乏组与非粒细胞缺乏组患者达托霉素疗效比较

Table 2 Comparison of treatment efficacy of daptomycin between patients in agranulocytosis group and non-agranulocytosis group

组别	治愈(例)	无效(例)	合计(例)	有效率(%)
粒细胞缺乏组	6	2	8	75.0
非粒细胞缺乏组	8	2	10	80.0
合计	14	4	18	77.8

2.5 不良反应 在应用达托霉素期间, 未观察到与该药相关的肌肉酸痛、CK 增高、内生肌酐清除率下降、腹泻、便秘、注射部位不适等不良反应。

3 讨论

多数血液病患者, 尤其是恶性血液病患者粒细胞缺乏、免疫功能缺陷、长期使用抗菌药物、化学治疗后黏膜破损、深静脉导管留置等, 均是 G⁺ 菌感染的高危因素。SSTI 中最常见的是 G⁺ 感染, 在医院 SSTI 中, MRSA 感染发病率逐年上升^[5]。过去万古霉素被认为是 G⁺ 菌感染包括 MRSA 感染的标准治疗方案^[2], 但随着万古霉素对其最低抑菌浓度 (MIC) 逐渐增加且作用缓慢, 使用起效快、抗菌作用强且能克服耐药的杀菌药物显得尤为重要。

达托霉素是首个被发现的环脂肽类抗生素, 对需氧及厌氧甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA)、MRSA、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS) 等均有杀灭

作用。其杀菌机制为: (1) 插入细胞膜, 依赖 Ca²⁺ 与 G⁺ 菌细胞膜不可逆结合; (2) 泵出 K⁺, 改变离子浓度梯度使细胞膜快速去极化, 通过抑制 DNA、RNA 和蛋白质合成, 破坏细菌生物系统导致细菌非溶解性死亡。独特的作用机制使之与其他抗菌药物无交叉耐药性, 且对多重耐药 G⁺ 菌有很好的杀灭作用^[6], 对静止期的细菌同样具有较强的杀菌活性^[7]。达托霉素为剂量依赖性抗生素^[8], 主要分布在血流丰富的脏器, 对 G⁺ 菌血流感染和导管相关感染作用较强^[9-10]。

随着 G⁺ 菌对经典抗菌药物耐药不断增高, 达托霉素作为治疗 G⁺ 球菌感染的抗生素有极其重要的作用。目前, G⁺ 球菌对达托霉素的耐药率极低, 包括金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肠球菌及溶血性链球菌, 特别是多重耐药 G⁺ 球菌。研究^[11]发现, 达托霉素对 MRSA 和万古霉素不敏感的金黄色葡萄球菌 (hVISA) 产生快速有效的杀灭作用, 而万古霉素在高剂量时对 MRSA 显示微弱而缓慢的杀菌作用, 对 hVISA 抗菌活性微弱或无作用。对于万古霉素治疗失败的 G⁺ 球菌感染患者使用达托霉素治疗有效率仍高达 97.0%, 尽管达托霉素对某些 G⁺ 球菌 MIC 会升高, 但其对菌血症患者血中 G⁺ 球菌仍有清除作用^[12]。因此, 对于 cSSTI 患者达托霉素已成为首选治疗方案。达托霉素作为重症 G⁺ 球菌感染的二线治疗方案, 本研究中 11% 的患者在使用达托霉素治疗前曾接受过糖肽类抗生素, 如万古霉素治疗, 因治疗失败而更换为达托霉素治疗。

研究^[13]证实, 达托霉素对于 SSTI 治疗的有效性和安全性不亚于标准疗法 (万古霉素或耐碳青霉烯类)。一项 Meta 分析纳入 1 710 例随机对照临床实验, 结果显示达托霉素对比其他一线药物 (万古霉素、替考拉宁、半合成青霉素) 治疗 SSTI 疗效和不良反应的非劣效性^[5]。2015 年欧洲一项多中心非干预性观察, 纳入达托霉素治疗患者 6 075 例, 感染类型包括 cSSTI、血流感染、感染性心内膜炎、骨髓炎及整形外科假体感染, 临床总有效率为 80.5%, 其中 SSTI 临床有效率为 84.7%^[14]。一项纳入美国、欧洲、拉丁美洲、亚洲 11 577 例患者的综合研究^[15]显示, 达托霉素的临床总有效率为 77.2%, 其中对于 SSTI 临床有效率为 81.0%。日本一项多中心 III 期研究发现, 在由 MRSA 引起的 SSTI 患者中, 81.8% (95% CI: 69.1~90.9) 的达托霉素受试者取得了成功的临床反应^[6]。来自中国的一项

多中心研究^[16]纳入 203 例使用达托霉素治疗的患者,发现总体治疗有效率为 70.44%,具有较好的安全性和耐受性以及较低的治疗失败率,此数据与欧洲(89%)、美国(71.5%)及巴西(80.8%)的评估数据相似^[17-18]。一项多中心回顾性观察研究,纳入 209 例粒细胞缺乏合并 G⁺ 菌感染的患者,其中可评价疗效者 189 例,血液系统恶性肿瘤占 72.6% (135/186);最常见的感染为导管相关血流感染(42.5%,79/186)和非导管相关血流感染(36.0%,67/186)^[19];常见的病原菌为耐万古霉素粪肠球菌、MRSA 和 MSCNS;给予达托霉素 6 mg/kg,治疗有效率为 85.5% (159/186),药物不良事件 12 例(6.5%,12/186)。本研究的临床有效率为 77.8%,略低于文献报道^[6, 14-15, 17-18],可能与基础疾病不同和样本量小有关。

本研究中对血液病患者 SSTI 病原体的考虑,经验性的将 G⁺ 菌感染放在首位,故首选抗 G⁺ 菌的糖肽类和(或)噁唑烷酮类抗生素,并多次送血液、感染部位分泌物、脓液等培养积极寻找病原体。一项欧洲观察性研究纳入了 19 例找不到任何感染灶和病原体的类似发热患者,使用达托霉素治疗临床有效率高达 89.5%,与确诊患者比较差异无统计学意义^[20]。本研究中即使在未检出病原体的前提下使用达托霉素,也有 76.5% 的患者有效,且起效速度快,提示经验性用药可行。

达托霉素安全性良好,不良反应发生率低,最常见的不良反应包括便秘、注射点的局部反应、恶心、头痛、腹泻和呕吐,导致被迫停药的主要原因为 CK 升高。国外一项针对高龄患者 SSTI 的研究,大部分患者有临床并发症且合并使用多种药物,与年轻患者应用同样剂量的达托霉素,并未出现特别的安全问题,因此,因达托霉素不良反应而停药的比例也很低^[21]。本研究中未发生达托霉素不良反应,具有较好的安全性。

本研究结果显示,使用达托霉素治疗严重血液病 SSTI 表现出良好的抗菌效果,且起效迅速,不良反应少。但因本研究为回顾性研究,且病例数较少,尚需进一步积累临床经验,探索达托霉素最佳疗程。

[参 考 文 献]

[1] 邓琦,李青,林雪梅,等. 2005—2011 年血液系统疾病院内感染流行病学及耐药性变迁[J]. 中华血液学杂志,2012,33(12):994-999.

[2] 曹文彬,苏东,陈玉梅,等. 血液病患者革兰阳性菌血流感染临床特征及耐药分析[J]. 中华血液学杂志,2012,33(7):566-569.

[3] 中国医师协会皮肤科分会. 皮肤及软组织感染诊断和治疗共识[J]. 临床皮肤科杂志,2009,38(12):810-812.

[4] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(9):844-856.

[5] Wang SZ, Hu JT, Zhang C, et al. The safety and efficacy of daptomycin versus other antibiotics for skin and soft-tissue infections: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. BMJ Open, 2014, 4(6): e004744.

[6] Aikawa N, Kusachi S, Mikamo H, et al. Efficacy and safety of intravenous daptomycin in Japanese patients with skin and soft tissue infections[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3):447-455.

[7] Mascio CT, Alder JD, Silverman JA. Bactericidal action of daptomycin against stationary-phase and nondividing *Staphylococcus aureus* cells [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(12):4255-4260.

[8] Safdar N, Andes D, Craig WA. In vivo pharmacodynamic activity of daptomycin [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(1):63-68.

[9] Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 36(2):182-186.

[10] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志,2016,37(5):353-359.

[11] Leonard SN, Rybak MJ. Evaluation of vancomycin and daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and heterogeneously vancomycin-intermediate *S. aureus* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model with simulated endocardial vegetations[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 63(1):155-160.

[12] Kale-Pradhan P, Nguyen P, Johnson LB, et al. Effectiveness of daptomycin in patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia despite vancomycin [J]. Open Forum Infect Dis, 2017, 4(Suppl 1): S284.

[13] Potashman MH, Formella DN, Hamed K, et al. Comment on: Efficacy and safety of daptomycin for the treatment of infectious disease: a meta-analysis based on randomized controlled trials[J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(4):1274-1275.

[14] Gonzalez-Ruiz A, Gargalianos-Kakolyris P, Timerman A, et al. Daptomycin in the clinical setting: 8-year experience with gram-positive bacterial infections from the EU-CORE (SM) Registry[J]. Adv Ther, 2015, 32(6):496-509.

[15] Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, et al. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE[J]. Ann

Clin Microbiol Antimicrob, 2016, 15: 18.

- [16] 张黎, 李军民, 万献尧, 等. 中国人群使用达托霉素治疗革兰阳性菌感染的有效性与安全性[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 496 - 500.
- [17] Seaton RA, Gonzalez-Ramallo VJ, Prisco V, et al. Daptomycin for outpatient parenteral antibiotic therapy: a European registry experience[J]. Int J Antimicrob Agents, 2013, 41(5): 468 - 472.
- [18] Timmerman A, Brites C, Bicudo E, et al. Brazilian experience in EU-CORE: daptomycin registry and treatment of serious gram-positive infections[J]. Braz J Infect Dis, 2013, 17(6): 647 - 653.
- [19] Rolston KV, Besece D, Lamp KC, et al. Daptomycin use in neutropenic patients with documented gram-positive infections[J]. Support Care Cancer, 2014, 22(1): 7 - 14.
- [20] Keil F, Daikos GL, Skoutelis A, et al. Daptomycin for gram-positive infections in patients with neutropenia: clinical experience from a european outcomes registry[J]. Adv Ther, 2015, 32(8): 715 - 726.

- [21] Konychev A, Heep M, Moritz RK, et al. Safety and efficacy of daptomycin as first-line treatment for complicated skin and soft tissue infections in elderly patients: an open-label, multi-centre, randomized phase IIIb trial[J]. Drugs Aging, 2013, 30(10): 829 - 836.

(本文编辑:文细毛)

本文引用格式:徐婉斐,白波,马梁明. 达托霉素治疗血液病合并皮肤软组织感染的临床观察[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(11): 1004 - 1008. DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20195630.

Cite this article as:XU Wan-fei, BAI Bo, MA Liang-ming. Clinical observation on daptomycin for the treatment of hematopathy combined with skin and soft tissue infection[J]. Chin J Infect Control, 2019, 18(11): 1004 - 1008. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20195630.