

· 经验交流 ·

利奈唑胺在重症肺炎早期经验性应用中的疗效评估

鲁建锋 许冠华 沈建军 俞林峰 曹力佳 金王燕 沈晓圆

重症肺炎常伴有呼吸衰竭、循环不稳定或累及其他系统,具有治疗困难、预后较差、病死率极高的特点。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)检出率逐年升高,对 β -内酰胺类、氟喹诺酮类等多种抗生素大多耐药。因此72 h内未获取病原学资料前单纯经验性予抗G-菌抗感染效果欠佳。利奈唑胺为新型恶唑烷酮类抗菌药,其在体内外对各类G+菌具有高度抗菌活性,本次研究对重症肺部感染患者常规覆盖G-菌基础上联合应用利奈唑胺的疗效进行总结分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年1月杭州市萧山区第一人民医院重症医学科收治的重症肺炎患者100例,男女各50例,年龄41~80岁,平均(63.05 $\pm$ 13.11)岁,纳入标准为:①年龄18~80岁;②经影像学检查和其他相关检查被确诊为重症肺炎,且符合2007年美国感染病学会和美国胸科学会制定的重症肺炎诊断标准。排除标准为:①患者临床资料不完整;②伴有活动性肺结核、肺栓塞或肺癌等其他肺部病变;③伴有心、肝、肾脏器严重功能不全;④长期服用溶栓药物或糖皮质激素类药物;⑤伴有自身免疫性疾病或其他风湿性疾病;⑥存在凝血功能障碍或血液系统疾病;⑦观察期间失访。患者或患者家属对本次研究内容了解并签署知情同意书,研究通过医院伦理委员会批准。依据随机数

字表法将其分为A组、B组各50例。A组:男女各25例,年龄41~80岁,平均(62.74 $\pm$ 14.37)岁;基础疾病:心脑血管疾病21例、呼吸系统疾病16例、内分泌系统疾病14例;肺炎严重指数(pneumonia severity index, PSI)评分(147.64 $\pm$ 15.48)分,急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分(14.03 $\pm$ 2.59)分。B组:男女各25例,年龄42~76岁,平均(63.31 $\pm$ 16.97)岁;基础疾病:心脑血管疾病23例、呼吸系统疾病15例、内分泌系统疾病15例;PSI评分(149.09 $\pm$ 14.87)分、APACHE II评分(13.83 $\pm$ 2.38)分。两组临床资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 所有患者均给予相关对症治疗,包括气管插管、机械通气,加强监护,加强翻身拍背吸痰,动态复查影像学、病原学,纠正水电解质酸碱平衡紊乱、抗感染、护胃抑酸、化痰、镇静镇痛、积极的液体复苏等治疗。入院后予纤维支气管镜获取病原学标本1次,入院1周内另需送检经吸痰管获取的痰标本4次进行培养。A组患者给予亚胺培南/西司他丁钠0.5 g 微泵维持2 h,每6小时给药1次抗感染,72 h后待病原学培养、药敏结果明确是否存在G+菌后再决定是否加用利奈唑胺针0.6 g 微泵维持2 h,每12小时给药1次抗感染,根据患者临床实际情况决定具体使用天数,治疗第4天、第7天、第10天评价抗感染疗效。B组患者给予亚胺培南/西司他丁钠0.5 g 微泵维持2 h,每6小时给药1次,同时联合利奈唑胺针0.6 g 微泵维持2 h,每12小时给药1次抗感染,72 h后待病原学培养、药敏结果明确后再决定是否续用利奈唑胺针,治疗第4天、第7天、第10天评价抗感染疗效。

1.3 观察指标 比较两组患者治疗前及治疗后第4天、第7天、第10天降钙素原(procalcitonin, PCT)、

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.003.023

基金项目:北京医卫健康公益基金会(T210);浙江中医药大学校级课题(2018ZY27)

作者单位:311200 浙江杭州,杭州市萧山区第一人民医院感染科(鲁建锋),重症医学科(许冠华、沈建军、俞林峰、曹力佳、金王燕、沈晓圆)

通讯作者:沈晓圆,Email:xs0286@163.com

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白介素6(interleukin-6, IL-6),以及氧合指数、乳酸(lactic acid, Lac)、去甲肾上腺素剂量(norepinephrine, NE)变化水平,记录两组患者脱机拔管时间,治疗后第10天评估两组患者的PSI评分、好转率、死亡率等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件包进行数据处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内数据分析采用重复测量资料方差分析,两两比较

采用LSD- t 法;计数资料以率和构成比进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病原学分布 每例患者取痰培养标本共5个,共获得标本250个。A组和B组72 h G+菌的检出个数分别为4个、7个,两组G+菌检出率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.91, P>0.05$)。两组病原学分布见表1。

表1 两组病原学分布/个(%)

组别	致病菌数/个	鲍曼不动杆菌	肺克雷伯杆菌	铜绿假单胞菌	金黄色葡萄球菌	粪肠球菌
A组	272	87(34.80)	67(26.80)	75(30.00)	26(10.40)	17(6.80)
B组	279	86(34.40)	74(29.60)	70(28.00)	28(11.20)	21(8.40)

由表1可见,观察期间两组检出菌种个数由高到低分别为鲍曼不动杆菌、肺克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌,两组致病菌分布

比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.93, P>0.05$)。

2.2 两组治疗前后CRP、PCT、TNF- α 、IL-6变化水平比较见表2

表2 两组治疗前后炎症因子变化比较

组别		CRP/mg/L	PCT/ μ g/L	TNF- α /pg/ml	IL-6/pg/ml
A组	治疗前	268.76 $\pm$ 23.87	7.54 $\pm$ 1.45	2.19 $\pm$ 0.23	7.64 $\pm$ 1.40
	治疗后第4天	193.29 $\pm$ 15.53*	5.67 $\pm$ 1.02*	1.74 $\pm$ 0.37*	3.57 $\pm$ 0.58*
	治疗后第7天	128.38 $\pm$ 23.19*	2.14 $\pm$ 0.55*	1.04 $\pm$ 0.40*	2.52 $\pm$ 1.22*
	治疗后第10天	83.64 $\pm$ 6.29*	1.06 $\pm$ 0.33*	0.65 $\pm$ 0.16*	1.64 $\pm$ 0.98*
B组	治疗前	270.95 $\pm$ 20.59	7.37 $\pm$ 1.39	2.21 $\pm$ 0.30	7.73 $\pm$ 1.29
	治疗后第4天	195.28 $\pm$ 14.76*	5.59 $\pm$ 1.10*	1.69 $\pm$ 0.41*	3.59 $\pm$ 0.53*
	治疗后第7天	101.69 $\pm$ 20.17*#	1.55 $\pm$ 0.31*#	0.71 $\pm$ 0.23*#	1.73 $\pm$ 1.27*#
	治疗后第10天	45.28 $\pm$ 10.25*#	0.39 $\pm$ 0.14*#	0.19 $\pm$ 0.11*#	0.59 $\pm$ 0.23*#

注:*,与组内治疗前比较, $P<0.05$;#:与A组同时点比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,组内比较:A组和B组组内治疗前后CRP、PCT、TNF- α 、IL-6表达比较,差异均有统计学意义(F 分别=3354.30、1359.95、449.56、1673.10;562.64、2165.36、221.11、1120.65, P 均 <0.05);与治疗前比较,A组和B组治疗后第4天、第7天、第10天CRP、PCT、TNF- α 、IL-6下降明显(t 分别=86.48、117.07、99.73、6.92、10.30、17.09、3.56、4.75、6.23、10.86、12.76、16.04;83.10、129.47、100.75、7.63、12.76、23.45、3.98、5.98、7.79、11.05、15.75、20.72, P 均 <0.05)。

组间同时间点比较:两组治疗前及治疗后第4天CRP、PCT、TNF- α 、IL-6表达无明显差异(t 分别=1.65、-1.50、-0.88、-2.41;0.97、-1.99、-0.47、-1.65, P 均 >0.05),B组治疗后第7天、第10天CRP、PCT、

TNF- α 、IL-6明显低于A组(t 分别=20.56、2.62、2.86、3.24;47.09、6.99、1.86、8.57, P 均 <0.05)。

2.3 两组治疗前后对呼吸、循环系统的影响比较见表3

由表3可见,组内比较:A组和B组治疗前后氧合指数、Lac、NE表达比较,差异均有统计学意义(F 分别=1076.49、51.15、60.66;2179.42、87.92、95.00, P 均 <0.05),与同组治疗前比较,A组和B组治疗后第4天、第7天、第10天均表现为明显好转趋势(t 分别=-76.96、-160.83、-243.98、6.46、7.32、9.64、7.55、12.99、21.96;-80.63、-190.77、-307.06、6.76、9.98、12.78、6.33、16.88、32.77, P 均 <0.05)。

组间同时间点比较:B组治疗后第7天、第10天Lac、NE剂量明显低于A组,氧合指数明显高于A组

(t 分别=3.02、8.02、3.00、3.27、-41.65、-116.52, P 均 <0.05)。两组治疗前及治疗后第4天氧合指数、Lac、NE 比较,差异均无统计学意义(t 分别=-1.39、-1.83、1.27、0.34、-0.62、-0.37, P 均 >0.05)。

表3 两组治疗前后对呼吸、循环系统的影响比较

组别		氧合指数/mmHg	Lac/mmol/L	NE/ $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$
A组	治疗前	117.94 $\pm$ 9.76	6.87 $\pm$ 1.49	1.84 $\pm$ 0.26
	治疗后第4天	185.86 $\pm$ 24.66*	3.98 $\pm$ 1.65*	0.86 $\pm$ 0.21*
	治疗后第7天	267.39 $\pm$ 29.05*	2.87 $\pm$ 1.40*	0.68 $\pm$ 0.32*
	治疗后第10天	307.64 $\pm$ 12.29*	1.87 $\pm$ 1.04*	0.24 $\pm$ 0.08*
B组	治疗前	118.14 $\pm$ 6.38	6.53 $\pm$ 1.38	1.79 $\pm$ 0.20
	治疗后第4天	187.27 $\pm$ 19.49*	3.89 $\pm$ 1.33*	0.89 $\pm$ 0.19*
	治疗后第7天	305.55 $\pm$ 12.35* [#]	1.53 $\pm$ 1.07* [#]	0.16 $\pm$ 0.06* [#]
	治疗后第10天	379.14 $\pm$ 15.46* [#]	1.03 $\pm$ 0.68* [#]	0.09 $\pm$ 0.02* [#]

注: *: 与组内治疗前比较, $P<0.05$; #: 与A组同时点比较, $P<0.05$ 。

2.4 两组预后情况比较见表4

表4 两组预后情况比较

组别	n	脱机拔管时间/d	PSI 评分/分	好转/例 (%)	死亡/例 (%)
A组	50	10.95 $\pm$ 3.36	76.34 $\pm$ 12.65	26(52.00)	12(24.00)
B组	50	8.12 $\pm$ 4.93*	54.87 $\pm$ 21.39*	31(62.00)	9(18.00)

注: *: 与A组比较, $P<0.05$ 。

由表4可见, B组脱机拔管时间明显缩短、PSI评分明显降低(t 分别=2.09、16.99, P 均 <0.05), B组好转率、死亡率与A组比较, 差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.02、0.54, P 均 >0.05)。

3 讨论

肺部感染已经成为威胁人类健康的重要疾病, 根据流行病学研究, G-菌为重要的导致重症肺炎病原菌, 在老年患者当中可达60%~80%^[1], 故当临床医生面对重症肺炎时多以覆盖G-菌的抗感染为主。临床中不难发现部分患者临床抗感染效果欠佳, 主要与抗生素未能完全覆盖致病菌, 或获取病原学资料前应用广谱抗生素, 病原学结果未能真实反应患者体内的致病菌, 或因病原学检出率较低影响抗生素选择等相关, 而病原学检出率较低受到众多客观因素的影响, 如临床技术人员的业务水平、所在医院致病菌培养条件、致病菌获取时机、部位等。

金黄色葡萄球菌是医院和社区获得性感染的常见病原菌, 此病原菌可产生多种毒素, 致病性强, 特别是耐药菌株MRSA的出现, 亚胺培南/西司他丁钠抗MRSA疗效仍欠佳, 给临床诊疗带来了巨大困

扰。现有资料报道, 利奈唑胺在肺组织浓度高于血清的治疗浓度, 故对MRSA具有良好的杀菌作用^[2], 效果且优于万古霉素^[3]。而肠球菌伴随广谱抗生素、免疫抑制剂应用、侵入性操作的增多, 临床感染数量不断增加, 中国CHINET在2010年的监测数据显示, 粪肠球菌感染占肠球菌属细菌感染的44.9%^[4]。肠球菌因细胞壁厚的原因, 容易出现获得性耐药, 耐万古霉素肠球菌在重症医学科检出率尤为高^[5], 且与肺部感染的发生最为紧密。

重症肺炎患者早期72 h内致病菌往往是不明确的, 早期的治疗主要根据流行病学或经验性治疗, 此刻是否需要广覆盖MRSA、粪肠球菌等致病菌需要斟酌, 可参考2018年HAP/VAP中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018版)^[6]及2016版SSC指南^[7]。本次研究发现: 重症肺炎患者早期积极联合利奈唑胺用药广覆盖对炎症因子、循环系统、脱机拔管时间及肺炎严重程度评分均具有积极的影响, 两组治疗第4天后炎症因子均有下降趋势, 但联合用药组第7天、第10天炎症因子下降更加明显, 呼吸循环系统指标改善更明显, 主要考虑早期积极应用利奈唑胺将G-菌、G+菌及厌氧菌进行早期覆盖, 对社区获得性肺炎及医院获得性肺炎可能的多数致病菌进行了广覆盖, 故抗感染疗效佳, 重症肺炎患者预后更好。但本次研究结果也发现, 早期积极联合利奈唑胺用药广覆盖对重症肺炎患者好转率、死亡率无统计学差异。可能是因为本次临床研究存在单中心、样本量偏少、观察时间较短等问题, 因此利奈唑胺对于重症肺炎患

(下转第272页)

采集系统老旧,图像清晰度欠佳,后期仍需改进。

综上所述,后内侧双通道关节镜治疗腘窝囊肿且具有损伤小、恢复快、复发率低等优点。但限于样本数量原因,并未将病例分不同组进行对比研究,后期仍需大样本分组研究以证实本次研究结论。

参考文献

- Kim IJ, Kim DH, Song YW, et al. The prevalence of peri-articular lesions detected on magnetic resonance imaging in middle-aged and elderly persons: a cross-sectional study[J]. BMC Musculoskel Dis, 2016, 17(1): 186-190.
- Jiang J, Ni L. Arthroscopic internal drainage and cystectomy of popliteal cyst in knee osteoarthritis[J]. J Orthop Surg Res, 2017, 12(1): 182-187.
- Takahashi M, Nagano A. Arthroscopic treatment of popliteal cyst and visualization of its cavity through the posterior portal of the knee[J]. Arthroscopy, 2005, 21(5): 638-639.
- Ko S, Ahn J. Popliteal cystoscopic excisional debridement and removal of capsular fold of valvular mechanism of large recurrent popliteal cysts[J]. Arthroscopy, 2004, 20(1): 37-44.
- Rauschning W, Lindgren PG. The clinical significance of the valve mechanism in communicating popliteal cysts[J]. Arch Orthop Traum Su, 1979, 95(4): 251-256.
- Todd JF, Frank RN. Baker's Cyst: Diagnostic and surgical considerations[J]. Sports Health, 2015, 7(1): 359-365.
- Sansone V, de Ponti A, Paluello GM, et al. An unusual cause of popliteal cyst[J]. Arthroscopy, 2004, 20(4): 432-434.
- Ji HH, Ji HB, Kyung WN, et al. Arthroscopic treatment of popliteal cysts with and without cystectomy: A systematic review and meta-analysis[J]. KSRR, 2019, 31(2): 103-112.
- 曾权, 廖瑛扬, 曾卓辉, 等. 微创关节镜技术在膝关节腘窝囊肿中的临床应用及评估[J]. 临床医学工程, 2018, 25(5): 555-556.

(收稿日期 2019-12-01)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第269页)

者是否具有早期积极广覆盖的效果仍需要进行大量的临床观察及基础研究。

综上所述,早期积极应用利奈唑胺覆盖G+菌重症肺炎患者,对于降低炎症因子表达、提高氧合、改善循环状态、缩短拔管时间、改善PSI评分具有积极的意义,但对提高重症肺炎患者好转率、降低死亡率疗效一般,且有可能增加耐药率及造成医疗资源浪费等情况,临床应用时需反复评估利弊。

参考文献

- 苗沂蒙, 庄金龙. 呼吸内科下呼吸道感染的病原菌谱及耐药性探讨[J]. 今日健康, 2015, 3(7): 119.
- 孙中霞, 朱团结. 观察利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌呼吸机相关性肺炎的临床疗效[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(21): 173-174.
- 齐福权, 杨华利. 奈唑胺对甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌肺部感染患者的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 8(36): 65-68.
- 孙一峰, 唐黎明. 粪肠球菌和屎肠球菌的临床分布特点及其耐药性研究[J]. 中国消毒学杂志, 2016, 33(2): 127-129.
- 王毅, 徐恩洁, 季萍, 等. ICU患者感染病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(15): 3402-3404.
- 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018版)[S]. 中华结核与呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- 谢剑锋, 邱海波. 拯救脓毒症运动: 脓毒症与感染性休克治疗国际指南(2016)的进展与评论[J]. 中华重症医学电子杂志, 2017, 3(1): 18-25.

(收稿日期 2019-09-10)

(本文编辑 蔡华波)