

· 神经重症监护 ·

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

赵明亮 孙世中 杨细平 涂悦 李建军 马铁柱 张赛

【摘要】 目的 初步评价利奈唑胺治疗神经外科术后患者耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)颅内感染的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性总结 2009 年 3 月至 2011 年 11 月本院神经重症监护病房(NICU)及亚低温治疗中心使用利奈唑胺治疗 14 例 MRS 颅内感染患者的资料。于治疗前及治疗 7 d、14 d 取血及脑脊液(CSF)培养,进行实验室、病原学和细菌学检查,评估利奈唑胺的临床疗效及不良反应。**结果** 给予 MRS 颅内感染患者静脉滴注利奈唑胺治疗 14 d 后,患者临床症状和 CSF 化验指标显著好转;CSF 葡萄糖(mmol/L)由 1.00(0.65)升至 3.15(1.60),CSF 蛋白定量(mg/L)由 2238.50(2072.50)降至 606.50(217.30),CSF 白细胞数($\times 10^6/L$)由 920.00(1587.50)降至 30.00(40.00),CSF 中性粒细胞比例 >0.20 者由 14 例减少至 1 例;血清中降钙素原(PCT)水平($\mu g/L$)明显降低并恢复正常[由 0.65(1.16)降至 0.08(0.09),均 $P<0.01$]。临床总有效率为 85.7%(12/14),CSF 细菌清除率达 100%。给予利奈唑胺期间,患者未发生明显不良反应。**结论** 利奈唑胺能够有效控制 MRS 颅内感染和缓解炎症反应,疗效明确,具有良好的安全性。

【关键词】 利奈唑胺; 耐甲氧西林葡萄球菌; 颅内感染; 神经外科术后

Clinical analysis of linezolid in treatment of infection with methicillin-resistant *Staphylococcus* in 14 neurosurgical patients ZHAO Ming-liang, SUN Shi-zhong, YANG Xi-ping, TU Yue, LI Jian-jun, MA Tie-zhu, ZHANG Sai. Department of Neurological Intensive Care Unit, Center for Neurology and Neurosurgery, Pingjin Hospital, Medical College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China
Corresponding author: ZHANG Sai, Email: zhangsai718@yahoo.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of linezolid in the treatment of post-neurosurgical intracranial methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) infection. **Methods** The data from 14 patients, admitted to neurological intensive care unit (ICU) of Medical College of Chinese People's Armed Police Forces between March 2009 and November 2011, were retrospectively analyzed. All these cases suffered from post-neurosurgical intracranial infection by MRS and received linezolid treatment. Blood and cerebrospinal fluid (CSF) were collected before and 7 days and 14 days after treatment for routine and bacteriological examinations to assess clinical efficacy and adverse reactions of linezolid. **Results** After 14-day treatment with linezolid, the clinical and laboratory parameters showed significant improvement: glucose (mmol/L) in CSF rose from 1.00 (0.65) to 3.15 (1.60), protein (mg/L) in CSF dropped from 2238.50 (2072.50) to 606.50 (217.30), white blood cell count ($\times 10^6/L$) in CSF fell from 920.00 (1587.50) to 30.00 (40.00), and the number of patients with CSF neutrophil ratio >0.20 was reduced from 14 to 1 (all $P<0.01$). In addition, serum procalcitonin level ($\mu g/L$) was significantly reduced from 0.65 (1.16) to 0.08 (0.09) after linezolid therapy ($P<0.01$). Total effective rate was 85.7% (12/14), and CSF bacterial clearance rate reached 100%. No adverse events were found during the treatment. **Conclusion** Linezolid could effectively control post-neurosurgical intracranial MRS infection and alleviate the inflammatory responses with safety.

【Key words】 Linezolid; Methicillin-resistant *Staphylococcus*; Intracranial infection; Post neurosurgery

随着神经外科技术的发展,开颅手术和脑室外引流等侵入性操作趋于增多,许多免疫功能低下的严重颅脑疾病患者得以生存,但同时发生颅内感染的患者绝对数量呈上升趋势。革兰阳性(G^+)球菌为神经外科术后颅内感染的主要致病菌,特别是近些年泛耐药菌株,如耐甲氧西林葡萄球菌(MRS)的感

染率显著增加,一旦发生颅内感染,控制难度越来越大,已成为神经科重症医师面临的棘手问题^[1-2]。传统抗 G^+ 菌药物如万古霉素、替考拉宁等,由于不易透过血脑屏障和潜在的肝肾功能损伤风险,限制了其在部分颅内感染患者中的应用。利奈唑胺是第一个批准应用于临床的恶唑烷酮类抗菌药物,对大多数 G^+ 菌有较好的抗菌作用。已有研究显示,利奈唑胺治疗社区获得性肺炎、脓毒症、复杂性皮肤和软组织感染、心内膜炎等都有较好的疗效和安全性^[3-5],但对其治疗颅内感染患者的安全性和疗效国

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.03.016

基金项目:国家自然科学基金(30872668)

作者单位:300162 天津,武警后勤学院附属医院脑系科中心 NICU

通信作者:张赛, Email: zhangsai718@yahoo.com

内极少报道。回顾性总结本院神经重症监护病房(NICU)及亚低温治疗中心使用利奈唑胺治疗 14 例 MRS 颅内感染患者的资料,初步分析利奈唑胺对该类患者的临床疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2009 年 3 月至 2011 年 11 月在本院 NICU 及亚低温治疗中心治疗的、有细菌学检查结果证实的 MRS 颅内感染患者共 14 例, 其中男性 11 例,女性 3 例;年龄 18~78 岁,平均(54.3 ± 15.9)岁。原发疾病:颅脑创伤 6 例,脑出血 4 例,蛛网膜下腔出血 1 例,脑梗死 2 例,脑积水 1 例;格拉斯哥昏迷评分(GCS)为(11.2 ± 3.1)分。患者均接受过至少 1 项神经科侵入性操作, 其中脑室外引流 13 例,开颅手术 11 例,脑室腹腔分流术 1 例,腰大池引流 2 例。

1.1.1 纳入标准: ①脑脊液(CSF)培养 MRS 阳性,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)11 例、耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)3 例,对万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺均敏感(表 1)。②出现以下临床症状至少 3 项以上:术后间断发热,体温>38.0℃,持续时间>3 d;有头痛、呕吐、颅内压增高表现;有脑膜刺激征;血常规示白细胞计数>10 × 10⁹/L、中性粒细胞>0.75;CSF 白细胞总数>10 × 10⁶/L,蛋白定量>450 mg/L,CSF 与血中葡萄糖比值<0.5。在本组病例中,有 8 例患者痰培养或者血培养提示 MRS 阳性,与 CSF 培养结果一致。

表 1 14 例耐甲氧西林葡萄球菌颅内感染患者对常用抗菌药物敏感率(%)

抗菌药物	MRSA(n=11)		MRSE(n=3)	
	耐药	敏感	耐药	敏感
苯唑西林	100.0	0	100.0	0
万古霉素	0	100.0	0	100.0
利福平	36.4	63.6	66.7	33.3
利奈唑胺	0	100.0	0	100.0
复方新诺明	54.4	45.6	66.7	33.3
泰能	100.0	0	100.0	0
阿米卡星	81.9	18.1	100.0	0
环丙沙星	100.0	0	100.0	0
红霉素	100.0	0	100.0	0
替考拉宁	0	100.0	0	100.0

注:MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,MRSE:耐甲氧西林表皮葡萄球菌

1.1.2 排除标准:CT 或 MRI 提示颅内脓肿形成的患者未纳入本研究。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情同意。

1.2 用药及方法:根据 CSF 培养结果确认病原菌为 MRS 后,再根据药敏试验结果[所有细菌的利奈唑胺最低抑菌浓度(MIC)≤4 mg/L],给予利奈唑胺针剂 600 mg 静脉滴注(辉瑞制药公司生产的斯沃),每 12 h 1 次,连续治疗 14 d。初始治疗即使用利奈唑胺 10 例,使用其他抗菌药物治疗不佳换用利奈唑胺 4 例。对合并革兰阴性(G⁻)菌感染者根据药敏试验联合其他抗菌药物治疗。

1.3 观察项目及指标:观察记录患者的症状、体征变化,不良反应发生时间、持续时间,以及处理情况等。用药前、疗程中及结束后留取 CSF 进行细菌培养和药敏试验等病原学检查以及常规和生化检测,并常规监测患者外周血白细胞、血小板及肝、肾功能。于治疗前、治疗 7 d 及治疗结束后留取静脉血,测定降钙素原(PCT)含量。

1.4 疗效评估标准:根据卫生部 2004 年 10 月 9 日颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》,通过对患者治疗前后体温、症状、体征、实验室检查、病原学检验及细菌学检查结果进行比较,将抗菌药物临床疗效分为痊愈、显效、进步、无效 4 级。痊愈:治疗后症状、体征、实验室检查结果及病原学检查结果均恢复正常;显效:治疗后病情好转,但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常;进步:用药后病情好转,但不够明显;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。细菌学疗效按细菌清除(治疗后无致病菌生长)、未清除(治疗后原致病菌仍存在)来评定。

1.5 安全性评估:密切观察与用药有关的不良反应,如贫血、白细胞减少、血小板减少、腹泻、抽搐等。由于部分患者留置胃管或意识障碍,配合困难,未统计恶心、呕吐等胃肠道反应。按与药物肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关和无关 5 级判断,以前 3 级为标准计算不良反应发生率。

1.6 统计学处理:采用 SPSS 18.0 建立数据库。计量资料以中位数(四分位数间距)[M(Q_R)]表示,3 个时间段各指标比较采用非参数检验;计数资料采用 χ² 检验;两两比较采用 χ² 分割法;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效评价:利奈唑胺治疗后,大多数患者的各项临床症状、体征(包括体温、脑膜刺激征)等较治疗前均有明显改善,用药后 14 d,14 例患者中痊愈 10 例,显效 2 例,无效 2 例,临床总有效率为 85.7%。无效的 2 例患者均为特重型颅脑创伤,在治

表 2 14 例耐甲氧西林葡萄球菌颅内感染患者利奈唑胺治疗前后实验室检查指标变化

时间	CSF 葡萄糖	CSF 蛋白定量	CSF 白细胞数	CSF 中性粒细胞比例[例(%)]		血清 PCT
	[$M(Q_R)$, mmol/L]	[$M(Q_R)$, mg/L]	[$M(Q_R)$, $\times 10^6/L$]	低于 0.20	高于 0.20	[$M(Q_R)$, $\mu g/L$]
治疗前	1.00(0.65)	2238.50(2072.50)	920.00(1587.50)	0(0.0)	14(100.0)	0.65(1.16)
治疗 7 d	2.15(0.83) ^a	925.00(581.00) ^a	140.00(217.50) ^a	4(33.3)	8(66.7) ^a	0.13(0.29) ^a
治疗 14 d	3.15(1.60) ^{ab}	606.50(217.30) ^a	30.00(40.00) ^a	11(91.7)	1(8.3) ^{ab}	0.08(0.09) ^{ab}
检验值	$H=27.923$	$H=25.312$	$H=23.713$	$\chi^2=24.412$		$H=14.802$
P 值	0.000	0.000	0.012	0.000		0.001

注:CSF:脑脊液,PCT:降钙素原;与治疗前比较,^a $P<0.01$;与治疗 7 d 比较,^b $P<0.01$

疗 7 d 内死亡,由于这 2 例患者应用利奈唑胺治疗后 CSF 检查指标已明显好转,考虑死因为外伤后脑疝、脑干衰竭。

2.2 实验室检查结果(表 2):与治疗前相比,经利奈唑胺治疗 7 d,患者 CSF 中白细胞、中性粒细胞、蛋白定量均降低,CSF 葡萄糖浓度升高,血清 PCT 明显降低(均 $P<0.01$);利奈唑胺治疗 14 d,上述各项观察指标显著改善(均 $P<0.01$)。

2.3 细菌学疗效:14 例患者经利奈唑胺治疗 14 d 后,除死亡 2 例外,存活的 12 例患者 CSF 中均未再检出 MRS,细菌清除率为 100%。

2.4 安全性评价:14 例患者平均利奈唑胺应用时间 16.3 d,未发生贫血、白细胞减少、血小板减少、腹泻、抽搐等不良反应,肝、肾功能均未见异常改变。

3 讨论

颅脑术后颅内感染率约为 1%~2%,神经外科侵入性操作导致的血脑屏障破坏以及危重颅脑疾病患者往往存在的免疫功能降低,是颅内感染的重要原因^[1]。 G^+ 球菌是神经外科术后颅内感染的常见致病菌。临床调查显示,近几年来,在 G^+ 球菌中,MRS 所致的感染比例明显增大,并出现了耐万古霉素的葡萄球菌。山东齐鲁医院神经外科 1999 年 8 月至 2007 年 8 月发生表皮葡萄球菌感染 27 例,MRSE 总体检出率为 70.4%,且耐药性逐年增强^[6]。另一项回顾分析发现,神经外科颅内感染患者的致病菌中,表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌分别占 13.04%、10.87%,且多重耐药性比例高^[7]。对于颅内 MRS 感染的治疗,习惯上多首选万古霉素,但是它的血脑屏障通过性差,静脉给药如要达到治疗浓度,往往需要超出肾脏毒性的剂量范围;直接鞘内注射可作为一种选择,但又有导致神经毒性以及医源性脑室炎的高风险^[8]。

利奈唑胺是新型恶唑烷酮类抗菌药物,我国于 2007 年起用于临床,该药可选择性与细菌 50s 亚基上核糖体 RNA 的 23s 位点结合,阻碍 mRNA 与核糖体连接和 70s 起始复合物的形成,通过抑制细菌

合成蛋白达到抗菌的目的^[9]。由于利奈唑胺作用部位和方式独特,因此不易与其他抗菌药物发生交叉耐药性,在体内对绝大多数 G^+ 菌均具有高度的抗菌活性,其中,金黄色葡萄球菌(包括 MRSA)MIC 为 0.12~4.00 mg/L,表皮葡萄球菌(包括 MRSE)MIC 为 1.00 mg/L^[10]。利奈唑胺另一大优势是其强大的体液和脑组织穿透性,静脉给予利奈唑胺后,葡萄球菌性脑膜炎患者 CSF 中药物浓度为血浆的(0.8±0.3)倍,明显高于 MIC^[11];即使没有脑膜炎的分流术后患者,CSF 中药物浓度也可达到血浆浓度的 70%^[12],正是由于该特点,利奈唑胺治疗颅内感染具有很大优势。Ntziora 和 Falagas^[13]应用利奈唑胺治疗 25 例颅内感染患者,病原菌包括肺炎链球菌、肠球菌、MRS、奴卡菌等,随访 7.2 个月,90.5% 的患者临床痊愈或改善,故认为利奈唑胺可作为治疗 G^+ 菌颅内感染的首选药物。

本研究中共纳入 14 例神经外科术后 MRS 颅内感染患者,应用利奈唑胺治疗后,除因脑干衰竭、脑疝死亡的 2 例患者外,其余 12 例均获得了满意的疗效,总有效率达到 85.7%,病原菌清除率达 100%。以往的临床研究认为,利奈唑胺可以作为治疗 MRS 感染的首选药物,但对 MRS 所致颅内感染的治疗经验仍较少,多作为糖肽类药物治疗无效时的选择用药。本研究结果提示:针对 MRS 颅内感染患者,利奈唑胺可作为首选的治疗药物之一。

利奈唑胺经肝肾排泄,药物间相互作用的发生率极低,临床上用于老年、肾功能不全以及轻至中度肝功能不全患者时,不需要进行剂量的调整^[14]。本研究中纳入的 14 例患者大多需要应用甘露醇、速尿等缓解脑水肿和降颅压的药物,肾脏负担大,其中脑血管病患者多为老年人,存在基础疾病,如高血压病、糖尿病、脂肪肝等,因此,使用具有肝肾毒性副作用的药物时受到一定限制,其中 4 例患者是在应用万古霉素治疗过程中出现副作用而更换利奈唑胺的。利奈唑胺的不良反应包括腹泻、恶心、头痛以及疗程超过 2 周时可出现骨髓抑制(包括贫

血、白细胞减少、全血细胞减少和血细胞减少症)等^[15]。在本研究中,患者平均应用利奈唑胺时间为 16.3 d,最长用药时间达到 27.0 d,未发生上述不良反应,肝肾功能检测也均未见异常改变,提示利奈唑胺治疗 MRS 颅内感染具有良好的安全性。可以推测,以往报道的利奈唑胺不良反应可能与患者个体差异有关,建议在用药期间常规监测血常规,注意有无骨髓抑制。

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质。目前认为 PCT 是一种非甾体类抗炎物质,在细胞因子网络调控中发挥重要作用。细菌感染引起的 PCT 升高来自于甲状腺以外器官,各种器官如肝的巨噬细胞、单核细胞对细菌感染产生反应,诱导 PCT 合成和释放。PCT 被认为是一种诊断细菌感染的灵敏指标,PCT>0.5 μg/L 是辅助诊断中枢系统细菌感染的重要指标之一,对细菌性脑膜炎辅助诊断的敏感性为 94%,特异性达 100%;血清和 CSF 中 PCT 水平可用于判断细菌性脑膜炎患者疾病发展的转归^[16]。本研究中,MRS 颅内感染患者血清中 PCT 显著升高,给予利奈唑胺治疗后,PCT 水平迅速降低并恢复正常,提示利奈唑胺应用后能够有效控制颅内感染和减轻炎症反应。

综上所述,利奈唑胺可有效治疗外科术后 MRS 颅内感染,且患者临床耐受性好。我们期待有多中心随机双盲对照试验,研究利奈唑胺治疗 MRS 颅内感染的临床疗效,提出更好的治疗建议和学术导向,以更好地指导临床医生用药。

参考文献

[1] Kanat A. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a prospective multicenter study of 2944 patients. *Neurosurgery*, 1998, 43: 189-190.
 [2] 张志明,聂本津,祝兆林. 颅内感染的发生和防治体会. *中国危重病急救医学*, 2005, 17: 315-316.
 [3] 林志青,黄延玲,黄萍,等. 利奈唑胺和万古霉素对皮肤及软组织感染治疗效果的 Meta 分析. *中国抗生素杂志*, 2010, 35:

858-866, 880.
 [4] 苗丽,邓万俊. 利奈唑胺治疗多重耐药革兰阳性细菌性心内膜炎的研究进展. *国外医药抗生素分册*, 2007, 28: 272-276.
 [5] 李洪涛,张天托,黄静,等. 社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎死亡相关危险因素分析. *中国危重病急救医学*, 2010, 22: 459-464.
 [6] 张伟,江玉泉,姜政,等. 颅脑术后表皮葡萄球菌性脑膜炎的临床分析. *中华神经外科杂志*, 2008, 24: 448-450.
 [7] 关靖宇,熊剑,陈军,等. 颅内感染患者细菌分布及耐药性分析. *中国微生态学杂志*, 2011, 10: 929-930.
 [8] Klibanov OM, Filicko JE, DeSimone JA Jr, et al. Sensorineural hearing loss associated with intrathecal vancomycin. *Ann Pharmacother*, 2003, 37: 61-65.
 [9] Smith RL, Evans HL, Chong TW, et al. Reduction in rates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after introduction of quarterly linezolid-vancomycin cycling in a surgical intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)*, 2008, 9: 423-431.
 [10] Jones RN, Kohno S, Ono Y, et al. ZAAPS International Surveillance Program (2007) for linezolid resistance: results from 5591 Gram-positive clinical isolates in 23 countries. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2009, 64: 191-201.
 [11] Beer R, Engelhardt KW, Pfausler B, et al. Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 379-382.
 [12] Myrianthefs P, Markantonis SL, Vlachos K, et al. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of linezolid in neurosurgical patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 3971-3976.
 [13] Ntziora F, Falagas ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother*, 2007, 41: 296-308.
 [14] Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet*, 2001, 358: 1975-1982.
 [15] 韦志英,魏兆甫. 利奈唑胺的临床安全性研究概述. *中国药物滥用防治杂志*, 2010, 16: 227-229.
 [16] Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, et al. Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection*, 2001, 29: 209-212.

(收稿日期:2012-01-06)

(本文编辑:李银平)

欢迎订阅 2012 年《中国中西医结合急救杂志》

中国中西医结合学会主办 中文核心期刊 中国科技论文统计源期刊
 全国各地邮局订阅,邮发代号:6-93;本刊社邮购电话:022-23197150

《中国危重病急救医学》《中国中西医结合急救杂志》

入编《中文核心期刊要目总览》2011 年版(第 6 版)

之临床医学/特种医学类核心期刊