

利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的疗效及安全性分析[△]

李娜^{1,2*}, 乔逸^{1#}, 丁选胜², 王婧雯¹, 杨志福¹, 文爱东¹(1.空军军医大学西京医院药剂科, 西安 710032; 2.中国药科大学基础医学与临床药学学院, 南京 211198)

中图分类号 R969.3; R619*.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1360-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.16

摘要 目的:探讨利奈唑胺用于神经外科术后颅内感染的疗效及安全性。方法:回顾性分析2015年7月1日—2016年8月29日在空军军医大学西京医院因神经外科术后颅内感染使用利奈唑胺治疗的39例患者的病历资料,根据利奈唑胺治疗前后患者的症状、体征、实验室检查及细菌培养结果等指标,评价利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的有效性及其安全性。结果:39例神经外科术后发生颅内感染的患者使用利奈唑胺治疗后,总有效率为79.49%。治疗后,患者的体温、白细胞、中性粒细胞绝对值、脑脊液白细胞及脑脊液蛋白质水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。39例患者中,有27例在治疗前进行了脑脊液培养,且8例(29.6%)结果呈阳性,其中6例(75.0%)培养出葡萄球菌属、肠球菌属等革兰氏阳性菌。所有患者均未见明显的利奈唑胺相关不良反应发生。结论:利奈唑胺可有效控制葡萄球菌属、肠球菌属等革兰氏阳性菌引起的神经外科术后颅内感染,且安全性较高。

关键词 利奈唑胺; 颅内感染; 神经外科手术; 疗效; 安全性

Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Linezolid in the Treatment of Intracranial Infection after Neurosurgery Operation

LI Na^{1,2*}, QIAO Yi¹, DING Xuansheng², WANG Jingwen¹, YANG Zhifu¹, WEN Aidong¹(1. Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. College of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and safety of linezolid in the treatment of intracranial infection after neurosurgery operation. METHODS: Medical information of 39 intracranial infection patients receiving linezolid in Xijing Hospital of Air Force Medical University during Jul. 1st, 2015-Aug. 29th, 2016 were analyzed retrospectively. The clinical efficacy and

Hosp Epidemiol, 2000, 21(8): 510-515.

[4] ESCAUT L, BOUAM S, FRANK-SOLTYSIAK M, et al. Eradication of an outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE): the cost of a failure in the systematic screening[J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2013, 2(1): 18.

[5] 黄益澄, 吕火焯, 王洪, 等. 耐万古霉素肠球菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(9): 2155-2157.

[6] HAYAKAWA K, MARTIN ET, GUDUR U M, et al. Impact of different antimicrobial therapies on clinical and fiscal outcomes of patients with bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(7): 3968-3975.

[7] WEINER LM, WEBB AK, LIMBAGO B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the na-

tional healthcare safety network at the centers for disease control and prevention, 2011-2014[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2016, 37(11): 1288-1301.

[8] DIAZGRANADOS CA, ZIMMER SM, KLEIN M, et al. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infection: a meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2005, 41(3): 327-333.

[9] EMANEINI M, HOSSEINKHANI F, JABALAMELI F, et al. Prevalence of vancomycin-resistant *Enterococcus* in Iran: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35(9): 1387-1392.

[10] BONTEN MJ, WILLEMS R, WEINSTEIN RA. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? [J]. *Lancet Infect Dis*, 2001, 1(5): 314-325.

[11] 李六亿, 陈美恋, 吴安华, 等. 耐万古霉素肠球菌感染流行病学多中心研究[J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(8): 518-524.

(收稿日期: 2017-10-09 修回日期: 2018-03-28)

(编辑: 陈宏)

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81573549)

* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 029-84775475-8303。

E-mail: 1079791509@qq.com

通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 临床药学、药事管理。电话: 029-84775475-8302。E-mail: 694305040@qq.com

safety of linezolid in the treatment of intracranial infection after neurosurgery operation were evaluated according to indexes of intracranial infection patient, such as symptoms, signs, lab indexes test and bacterial culture results. RESULTS: Total response rate of 39 intracranial infection patients after neurosurgery operation was 79.49% after linezolid treatment. After treatment, the patients' body temperature, white blood cell, neutrophil absolute value, white blood cell in cerebrospinal fluid and cerebrospinal fluid protein level were all significantly lower than before treatment, with statistical significance ($P < 0.05$). Of 39 patients, cerebrospinal fluid of 27 patients were cultured before treatment, and 8 cases (29.6%) of which were positive, among which there were 6 cases (75.0%) of Gram-positive bacteria such as *Staphylococcus* and *Enterococcus*. No obvious ADR related to linezolid was found in patients. CONCLUSIONS: Linezolid can effectively control the intracranial infection caused by Gram-positive bacteria such as *Staphylococcus* and *Enterococcus* with good safety.

KEYWORDS Linezolid; Intracranial infection; Neurosurgery operation; Clinical efficacy; Safety

颅内感染是神经外科术后常见的并发症^[1]。根据美国感染病学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 脑膜炎治疗指南推荐, 万古霉素是术后治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染的主要抗菌药物^[2], 但其血脑屏障透过率较低, 故部分病例临床疗效不理想。利奈唑胺是噁唑烷酮类抗菌药物, 可用于治疗由需氧革兰氏阳性菌引起的感染, 该药的体外抗菌谱还包括部分革兰氏阴性菌和厌氧菌。有研究报道, 利奈唑胺用于神经外科术后颅内感染的疗效确切, 能够显著改善患者的实验室指标^[3-4]。另有一项比较利奈唑胺与万古霉素治疗 MRSA 脑膜炎的研究显示, 利奈唑胺疗效优于万古霉素, 尤其是对万古霉素最低抑菌浓度 (MIC) $> 2 \text{ mg/L}$ 的患者^[5]。为进一步证实利奈唑胺用于神经外科术后颅内感染的临床效果, 本研究回顾性分析了空军军医大学西京医院 (以下简称“我院”) 应用利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的临床疗效和安全性, 旨在为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2015 年 7 月 1 日—2016 年 8 月 29 日我院收治的符合颅内感染诊断标准且采用利奈唑胺治疗的神经外科术后住院患者的病历资料。根据颅内感染的诊断标准^[6] 纳入患者: (1) 体温 $> 38.5 \text{ }^\circ\text{C}$; (2) 脑膜刺激征阳性; (3) 血常规检查白细胞 $> 10 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$, 中性粒细胞百分比 $> 75\%$; (4) 脑脊液检查结果示葡萄糖 $< 2.25 \text{ mmol/L}$, 蛋白质 $> 0.45 \text{ g/L}$, 氯化物 $< 120 \text{ mmol/L}$, 有核细胞数 $> 10 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$; (5) 脑脊液细菌培养阳性。排除开放性颅脑损伤患者、信息缺失不能判断治疗效果的患者。最终入选 39 例患者, 其中男性 25 例, 女性 14 例; 年龄 13~75 岁, 平均年龄为 (45.00 ± 14.71) 岁; 15 例为术后颅内感染入院, 24 例为在我院行手术治疗后发生颅内感染; 原发疾病情况见表 1 (表中, “其他”包括鞍区囊肿、脑脊液鼻漏、脑室积血、寰枕畸形、三叉神经痛各 1 例)。

1.2 利奈唑胺使用方法

表 1 患者原发疾病情况

Tab 1 Patients' primary diseases

原患疾病	例数	构成比, %
颅内肿瘤	24	61.54
脑出血	5	12.82
脑脓肿	4	10.26
脑梗死	1	2.56
其他	5	12.82
合计	39	100

39 例颅内感染患者均采用利奈唑胺治疗, 其中 26 例使用利奈唑胺注射液 (挪威 Fresenius Kabi Norge AS 公司, 注册证号: H20110312, 规格: 300 mL: 600 mg), 13 例使用利奈唑胺葡萄糖注射液 (江苏豪森药业集团有限公司, 批准文号: 国药准字 H20150223, 规格: 100 mL: 利奈唑胺 0.2 g 和无水葡萄糖 4.6 g)。36 例患者应用利奈唑胺标准剂量方案: 600 mg, 静脉滴注, bid, 疗程 3~22 d, 平均疗程为 (10.44 ± 5.06) d; 2 例患者采用 200 mg, 静脉滴注, tid, 疗程分别为 14、15 d; 1 例患者采用 400 mg, 静脉滴注, bid, 疗程 12 d。

1.3 观察指标及疗效评价标准

对患者治疗前后的体温、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^[4] 进行评定。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 (其中, 实验室检查指标正常指脑脊液白细胞计数 $4.0 \times 10^6 \sim 10.0 \times 10^6 \text{ L}^{-1}$, 蛋白质 $0.15 \sim 0.4 \text{ g/L}$, 氯离子 $118 \sim 132 \text{ mmol/L}$, 葡萄糖 $40 \sim 80 \text{ mg/dL}$; 病原学检查正常指脑脊液细菌培养结果为阴性); 显效: 治疗后病情明显好转, 但上述 4 项中有 1 项未完全恢复正常; 进步: 用药后病情有所好转, 但不够明显, 上述 4 项指标中仅有 1~2 项恢复正常; 无效: 用药 72 h 后病情无好转或加重。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 进步例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 安全性评价

收集患者治疗过程中可能出现的药物相关不良反应, 如贫血、白细胞减少、血小板减少、腹泻等, 并计算不良反应发生率。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评定结果

39例神经外科术后发生颅内感染的患者使用利奈唑胺治疗后,总有效率为79.49%,其中痊愈4例(占10.26%),显效15例(占38.46%),进步12例(占30.77%),无效8例(占20.51%)。

2.2 治疗前后患者感染相关指标测定结果

治疗后,患者的体温、白细胞、中性粒细胞、脑脊液白细胞及脑脊液蛋白质水平均较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。其中,治疗前体温 $> 37.5\text{ }^\circ\text{C}$ 的患者有32例,治疗后体温恢复正常的患者有26例,仍有6例患者治疗后体温 $\geq 37.5\text{ }^\circ\text{C}$ 。26例患者体温恢复正常的时间为 $(5.69 \pm 3.04)\text{d}$ 。

表2 治疗前后患者感染相关指标比较($\bar{x} \pm s, n=39$)

Tab 2 Comparison of infection-related indexes before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n=39$)

项目	体温, $^\circ\text{C}$	白细胞, $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	中性粒细胞, $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	脑脊液白细胞, $\times 10^6 \text{ L}^{-1}$	脑脊液蛋白质, g/L
用药前	38.25 ± 0.65	12.65 ± 5.89	10.31 ± 5.73	$2\ 697.00 \pm 5\ 367.41$	1.54 ± 0.95
用药后	37.04 ± 0.63	8.81 ± 3.93	6.64 ± 3.65	$585.81 \pm 1\ 535.20$	1.00 ± 0.72
t	9.198	3.595	3.472	2.144	2.528
P	0.000	0.001	0.001	0.040	0.018

2.3 病原菌培养结果

39例患者中,有27例在治疗前进行了脑脊液培养,共8例培养结果为阳性,阳性率为29.6%(8/27)。其中,6例培养出革兰氏阳性菌,占75.0%(6/8),包括葡萄球菌2例、肠球菌3例、链球菌1例;另有2例患者培养出革兰氏阴性菌,医师结合患者的临床症状、体征及实验室检查怀疑合并有革兰氏阳性菌感染,联合利奈唑胺进行治疗。大多数患者出院时症状、体征及各项实验室指标显示好转,提示治疗有效。

2.4 利奈唑胺不同用药方案的疗效结果

39例颅内感染患者主要采用以下3种利奈唑胺用药方案:(1)使用其他抗菌药物效果差而更换利奈唑胺单独应用,或直接单用利奈唑胺;(2)直接应用利奈唑胺联合其他抗菌药物;(3)应用其他抗菌药物效果不佳而换用利奈唑胺联合另外的抗菌药物。结果显示,3种用药方案的总有效率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.338, P=0.845$),详见表3。

2.5 不良反应发生情况

39例患者使用利奈唑胺后,均未观察到明显的药物相关的不良反应发生。

表3 利奈唑胺不同用药方案的总有效率比较

Tab 3 Comparison of total response rate of different linezolid regimens

用药方案	n	疗程($\bar{x} \pm s$), d	无效,例(%)	总有效,例(%)
方案(1)	16	10.13 ± 5.44	4(25.00)	12(75.00)
方案(2)	6	12.83 ± 4.07	1(16.67)	5(83.33)
方案(3)	17	10.47 ± 4.81	3(17.65)	14(82.35)
合计/均值	39	10.69 ± 4.95	8(20.51)	31(79.49)

3 讨论

颅内感染是神经外科患者常见并发症之一,颅脑病变手术后颅内感染率可高达1.52%~6.60%,并且一旦发生就很难控制,直接影响患者预后,患者病死率高^[7]。有文献报道,颅内感染主要病原菌为革兰氏阳性菌,常见的有葡萄球菌、肠球菌等^[1]。

影响神经外科术后颅内感染的因素众多,主要包括手术部位与外界相通、患者自身因素、其他因素等^[8]。与外界相通指插入引流管或发生脑脊液鼻漏等情况,原因可能为血脑屏障因外力或手术遭受破坏,为外界病原微生物入侵创造了有利条件;患者自身因素则包括高龄、基础疾病(如糖尿病、颅内肿瘤等),这些因素的存在可能使机体抵抗感染的能力下降;其他因素有异物植入、多次手术、住院时长等。针对这些危险因素,充分的术前准备、明确手术部位及操作、尽可能减少手术时间和次数、严格无菌操作、合理选用抗菌药物等,均可有效降低术后颅内感染的发生率。

利奈唑胺属于新一类的合成抗菌药——噁唑烷酮类抗菌药,该药用于颅内感染的优势有:(1)其通过与细菌核糖体的50S亚基结合,抑制70S起始复合物的形成,作用于细菌蛋白质合成的起始阶段,最终产生抑菌作用^[9-10]。因与其他类抗菌药物的作用机制不同,故无交叉耐药^[11]。(2)其虽然是抑菌剂,但具有较高的脑脊液渗透率和较广谱的抗革兰氏阳性菌作用(包括抗MRSA)^[12]。有报道称利奈唑胺能高效透过脑脊液屏障,透过率高达71.0%^[13]。(3)国内外也有利奈唑胺能够有效治疗中枢神经系统感染的病例报道^[11,13-14],同时IDSA推荐利奈唑胺为顽固MRSA感染和耐万古霉素颅内感染的备选用药^[2]。本研究结果显示,利奈唑胺能够有效治疗神经外科术后颅内感染。

利奈唑胺治疗颅内感染的具体用药方案国内外少有报道,本研究中的用药方案(2)(3)是考虑到患者临床症状不同且感染情况复杂而采用的。经过统计学分析显示,本研究中3种给药方案的临床总有效率无显著差异。

4 结语

综上所述,本研究初步分析了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,结果显示利奈唑胺可显著改善神经外科术后颅内感染患者的各项感染指标,可有效治疗术后革兰氏阳性菌引起的颅内感染,且未见明显不良反应发生。但本研究亦存在不足之处:首先样本量较小,仍需大样本的随机对照试验对利奈唑胺用于神经外科术后颅内感染的疗效展开后续研究;其次,本研究中虽未观察到利奈唑胺所致的不良反应,但这也可能与本研究病例数量较少有关;再次,本研究并未将利奈唑胺与万古霉素进行疗效及安全性对比研究,未来可对此展开回顾性或前瞻性研究。

参考文献

[1] 刘海巍,陶胜忠,牛光明,等. 颅脑术后颅内感染42例病原学分析与治疗体会[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(6):18-20.

[2] LIU C, BAYER A, COSGROVE SE, 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: executive summary[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3):285-292.

[3] 黄梓雄,方琦,林亨. 神经外科术后颅内感染的分析及治疗效果观察[J]. 中国医学创新, 2016, 13(4):122-124.

[4] 王正茂. 利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的临床疗效[J]. 当代医学, 2015, 21(28):137-138.

[5] SIPAHI OR, BARDAK-OZCEM S, TURHAN T, et al. Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis[J]. *Surg Infect*, 2013, 14(4):357-362.

[6] 张文生,李劭,李泽福,等. 多药耐药鲍氏不动杆菌颅内感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(15):3799-3801.

[7] KOURBETI IS, JACOBS AV, KOSLOW M, et al. Risk factors associated with post craniotomy meningitis[J]. *Neurosurgery*, 2007, 60(2):317-325.

[8] 谭博,刘绍明. 神经外科术后颅内感染危险因素分析研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2015, 14(3):283-285.

[9] SHINABARGER DL, MAROTTI KR, MURRAY RW, et al. Mechanism of action of oxazolidinones: effects of linezolid and eperezolid on translation reactions[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(10):2132-2136.

[10] SWANEY SM, AOKI H, GANOZA MD, et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(12):3251-3255.

[11] 王宁,郭芳,李佰涛,等. 利奈唑胺治疗颅内感染临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(9):2153-2157.

[12] 李淑娟,马彦,张国斌,等. 利奈唑胺在脑膜炎患者脑脊液中的药理学及药效学研究[J]. 中国药房, 2015, 26(17):2339-2341.

[13] SIPHAI OR, BARDAK S, TURHAN, et al. Linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcal* post-neurosurgical meningitis: a series of 17 cases[J]. *Scand J Infect Dis*, 2011, 43(10):757-764.

[14] NTZIORA E, FALAGAS ME. Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection[J]. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(2):296-308.

(收稿日期:2017-10-09 修回日期:2018-03-07)

(编辑:孙冰)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅