

# 万古霉素与利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的疗效、安全性及经济性对比分析<sup>Δ</sup>

杨洁<sup>1\*</sup>, 陈晴<sup>1</sup>, 王磊<sup>2</sup>, 王婧雯<sup>2</sup>, 党欢<sup>2</sup>, 张维<sup>2#</sup> (1. 解放军第97医院药剂科, 江苏徐州 221000; 2. 空军军医大学西京医院药剂科, 西安 710032)

中图分类号 R969.3; R619\*.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1368-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.18

**摘要** 目的: 比较万古霉素与利奈唑胺治疗神经外科术后颅内感染的疗效、安全性和经济性。方法: 通过病历查询系统收集空军军医大学西京医院2015年1月—2017年11月52例神经外科术后颅内感染使用万古霉素(31例)或利奈唑胺(21例)抗感染治疗的患者的病历资料, 比较两组患者病原菌培养情况、临床疗效以及治疗前后脑脊液检测指标, 记录两组患者不良反应发生情况, 并比较抗菌药物治疗总有效患者的治疗时间和抗菌药物总费用。结果: 共20例患者脑脊液细菌培养呈阳性, 细菌培养阳性率为38.46%(20/52), 且两组细菌培养阳性率和总有效率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。除去治疗无效的患者, 两组总有效患者治疗后脑脊液中白细胞计数、红细胞计数、中性粒细胞百分比、蛋白质含量显著低于治疗前, 而葡萄糖含量显著高于治疗前, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组患者治疗后上述指标比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者使用抗菌药物治疗时间和不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 而万古霉素组的抗菌药物总费用显著低于利奈唑胺组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论: 万古霉素治疗神经外科术后革兰氏阳性菌所致颅内感染的有效性、安全性与利奈唑胺相当, 经济性优于利奈唑胺; 患者若无明显肝肾功能不全、过敏等情况, 万古霉素应作为首选治疗药物。

**关键词** 颅内感染; 万古霉素; 利奈唑胺; 革兰氏阳性菌; 疗效; 安全性; 经济性

## Comparative Analysis of Clinical Efficacy, Safety and Economy of Vancomycin and Linezolid in the Treatment of Intracranial Infection after Neurosurgery Operation

YANG Jie<sup>1</sup>, CHEN Qing<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>2</sup>, WANG Jingwen<sup>2</sup>, DANG Huan<sup>2</sup>, ZHANG Wei<sup>2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, No. 97 Hospital of PLA, Jiangsu Xuzhou 221000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To compare the clinical efficacy, safety and economy of vancomycin and linezolid in the treatment of intracranial infections after neurosurgery operation. METHODS: Clinical data of 53 patients with intracranial infections receiving

- tr, 2009, 28(4): 436-444.
- [4] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 临床诊疗指南肠外肠内营养学分册: 2008版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 56-62.
- [5] 吴国豪. 实用临床营养学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2006: 409-442.
- [6] 孙羽. 不同营养方式对严重腹部创伤术后患者营养状态和肠屏障功能的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(1): 97-99.
- [7] 吴迪, 张颖, 向江侠. 补充性肠外营养在创伤患者早期营养治疗中的应用观察[J]. 创伤外科杂志, 2016, 18(11): 698-699.
- [8] SUN LC, SHIH YL, LU CY, et al. Randomized, controlled study of branched chain amino acid-enriched total parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer undergoing surgery[J]. *Am Surg*, 2008, 74(3): 237-242.
- [9] 陈进宏, 殷保兵, 唐一帆, 等. 高支链氨基酸在胃肠道肿瘤术后患者肠外营养中的作用[J]. 中国医药, 2013, 8(12): 1728-1730.
- [10] 鱼晓波, 夏强, 张建军, 等. 高支链氨基酸在肝移植术后病人肠外营养中的应用[J]. 肠外与肠内营养, 2007, 14(1): 35-38.
- [11] 李向阳, 张力, 卢翔, 等. 富含支链氨基酸的复方氨基酸制剂对胰十二指肠切除术后肠外营养支持的作用[J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(6): 691-693.
- [12] 张颖, 吴迪, 向江侠. 支链氨基酸对创伤患者代谢及预后影响的Meta分析[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(9): 662-665.
- [13] WU Q, ZHANG Y, YANG Y, et al. Intraoperative infusion of branched-chain amino acids in patients undergoing gastrointestinal tumor surgery[J]. *World J Surg Oncol*, 2015. DOI: 10.1186/s12957-015-0751-y.

Δ 基金项目: 陕西省软科学研究计划项目(No.2016KRM057)

\* 药师. 研究方向: 临床药学. 电话: 0516-83349634. E-mail: jieyangfly@163.com

# 通信作者: 主管药师. 研究方向: 临床药学. 电话: 029-84775475. E-mail: 1358359@qq.com

(收稿日期: 2017-07-09 修回日期: 2018-03-19)

(编辑: 张元媛)

vancomycin (32 cases) and linezolid (21 cases) after neurosurgery from Jan. 2015 to Nov. 2017 were collected from medical record inquiry system of Xijing Hospital of Air Force Medical University. Pathogen detection, clinical efficacy and cerebrospinal fluid indexes were compared between 2 groups before and after treatment. The occurrence of ADR was observed in 2 groups, and treatment duration of total effective patients and total cost of antibiotics was compared. RESULTS: The bacterial culture of cerebrospinal fluid was positive in 20 patients, with positive rate of 38.46% (20/52). There was no statistical significance in pathogen positive rates and total effective rates between 2 groups ( $P>0.05$ ). White blood cell count, red blood cell count, neutrophil percentage and the contents of protein in cerebrospinal fluid of 2 groups were lower than before treatment, while the contents of glucose were higher than before treatment, with statistical significance ( $P<0.05$ ), besides patients with therapy failure. But there was no statistical significance in these indexes between 2 groups after treatment ( $P>0.05$ ). There was no statistical significance in duration of antibiotics use and incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). The total cost of antibiotics in vancomycin group was significantly lower than linezolid group, with statistical significance ( $P<0.05$ ). CONCLUSIONS: The effectiveness and safety of vancomycin are similar to linezolid in the treatment of Gram-positive bacterial intracranial infection after neurosurgery. Vancomycin is superior to linezolid in terms of economy. If patients do not have obvious liver or kidney insufficiency, or allergies, etc., vancomycin should still be the first choice for treatment.

**KEYWORDS** Intracranial infection; Vancomycin; Linezolid; Gram-positive bacteria; Clinical efficacy; Safety; Economy

颅内感染是神经外科手术后的严重并发症之一,不仅增加了患者的医疗费用,延长了住院时间,而且直接影响患者的预后和转归,严重的甚至可能导致死亡<sup>[1]</sup>。如何正确选用抗菌药物,及时有效地控制颅内感染一直是临床关注的重点。临床上常选用万古霉素和利奈唑胺等药物治疗神经外科术后革兰氏阳性菌所致的颅内感染,为进一步探讨其临床有效性和合理性,本研究对空军军医大学西京医院(简称“西京医院”)2015年1月—2017年11月神经外科手术术后颅内感染患者使用万古霉素和利奈唑胺的临床疗效、安全性及经济性进行了对比分析,以期为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)颅脑手术后确诊为颅内感染;(2)单独使用万古霉素或利奈唑胺,且无药物过敏或禁忌;(3)患者年龄20~75岁。排除标准:(1)合并多器官功能衰竭、免疫疾病者;(2)合并其他严重感染性疾病者;(3)病历资料不全或临床检验指标缺失者。

### 1.2 研究对象

通过病历查询系统收集2015年1月—2017年11月西京医院神经外科术后颅内感染并使用万古霉素或利奈唑胺抗感染治疗的患者的病历资料。按纳入与排除标准,最终获得病例52例,其中万古霉素组31例、利奈唑胺组21例。两组患者的性别、年龄、原发疾病等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究获得了医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.3 治疗方法

所有患者确诊为颅内感染后,均经验性应用万古霉素或利奈唑胺抗感染治疗,并于治疗前送检脑脊液标本进行病原菌培养。万古霉素组患者给予注射用盐酸万古霉素(Eli Lilly Italia S.P.A,注册证号:H20140174,规

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

组别	n	性别(男/女),例	年龄(岁) $(\bar{x} \pm s)$	原发疾病,例				
				脑肿瘤	颅外伤	脑出血	脑脓肿	其他
万古霉素组	31	16/15	45.71 $\pm$ 10.38	19	7	3	2	0
利奈唑胺组	21	13/8	44.24 $\pm$ 14.22	12	3	5	2	1
$\chi^2/t$		0.398	-0.381			1.085		
P		0.704	0.704			0.803		

格:500 mg,价格:110.63元),其中23例采用1 g, ivgtt, q12 h;3例采用1 g, ivgtt, q8 h;2例采用0.5 g, ivgtt, q6 h;3例采用0.5 g, ivgtt, q8 h;1例前期采用1 g, ivgtt, q8 h,后期采用1 g, ivgtt, q12 h。利奈唑胺组患者均给予利奈唑胺注射液(挪威 Fresenius Kabi Norge AS公司,注册证号:H20110312,规格:300 mL:0.6 g,价格:375.32元)600 mg, ivgtt, q12 h。

### 1.4 观察指标及疗效判定标准

(1)比较两组患者病原菌培养情况。(2)记录两组患者使用万古霉素或利奈唑胺治疗前后的脑脊液检测指标(白细胞计数、红细胞计数、中性粒细胞百分比、蛋白质含量、葡萄糖含量)、临床症状和体征(体温、呕吐、恶心、颈项强直等),并据此判断治疗是否有效。疗效判定标准——治愈:上述临床症状消失,各项检查结果正常;好转:上述临床症状好转,各项检查结果好转;无效/恶化:上述临床症状未缓解或加重,各项检查结果未改善或加重<sup>[2]</sup>。总有效例数=治愈例数+好转例数,总有效率=总有效例数/总例数 $\times$ 100%。(3)记录总有效患者的抗菌药物治疗时间和抗菌药物总费用。(4)记录治疗过程中不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验;计数资料和等级资料均以例数或率表示,前者采用 $\chi^2$ 检验,后者采用非参数

秩和检验(Z检验)。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者病原菌培养情况比较

两组患者共20例患者脑脊液病原菌培养呈阳性,阳性率为38.46%(20/52),培养结果见表2。万古霉素组患者脑脊液病原菌培养阳性率为41.94%(13/31),利奈唑胺组为33.33%(7/21);两组患者脑脊液病原菌培养阳性率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.391, P=0.532$ )。所有脑脊液病原菌培养阳性患者在治疗后均转为阴性。

表2 两组患者脑脊液病原菌培养结果

Tab 2 Results of cerebrospinal fluid culture for pathogens in 2 groups

万古霉素组(n=31)	株数	利奈唑胺组(n=21)	株数
科氏葡萄球菌	1	头状葡萄球菌	1
表皮葡萄球菌	2	表皮葡萄球菌	1
草绿色链球菌	1	粪肠球菌	1
屎肠球菌	2	鹌鸡肠球菌	1
粪肠球菌	3	屎肠球菌	1
凝固酶葡萄球菌	1	MRSA	2
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	3		
合计	13	合计	7

### 2.2 两组患者临床疗效比较

治疗后,两组患者治愈、好转、无效/恶化例数比较,差异无统计学意义(P>0.05);总有效率比较,差异亦无

表4 两组总有效患者治疗前后脑脊液检测指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of cerebrospinal fluid indexes between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	白细胞计数, $\times 10^9/L$		红细胞计数, $\times 10^{12}/L$		中性粒细胞百分比		葡萄糖, mmol/L		蛋白质, g/L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
万古霉素组	29	3.297±4.779	4.8±3.65*	19.700±87.047.30	71.59±193.27*	77.71±20.14	42.70±34.76*	2.33±1.32	2.82±1.10*	1.72±1.30	0.87±0.68*
利奈唑胺组	19	3.046±3.717	7.9±11.8*	2.197±4.818.48*	10.00±24.17*	66.39±27.95	21.71±19.10*	2.03±0.77	2.63±0.80*	3.57±5.80	0.75±0.64*
t		0.188	0.736	0.874	-0.260	1.395	1.507	0.861	0.566	-1.816	0.540
P		0.851	0.466	0.387	0.579	0.169	0.144	0.393	0.574	0.075	0.592

注:与治疗前比较, P<0.05

Note: vs. before treatment, \*P<0.05

### 2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗过程中,万古霉素组患者有1例出现严重皮疹,1例出现肝功能异常,不良反应发生率为6.45%(2/31);利奈唑胺组患者有1例出现血小板计数降低,不良反应发生率为4.76%(1/21)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.166, P=0.683$ )。

### 2.5 两组患者使用抗菌药物的治疗时间和总费用比较

万古霉素组患者用药时间为(15.11±6.31)d,利奈唑胺组为(14.70±5.12)d,两组比较差异无统计学意义(t=3.495, P>0.05);但万古霉素组患者使用抗菌药物总费用[(5 838.50±2 658.65)元]显著低于利奈唑胺组[(9 323.70±4 263.32)元],两组比较差异有统计学意义(t=0.879, P<0.05)。

## 3 讨论

中枢神经系统在正常情况下有血脑屏障、脑膜、颅

骨等组织保护,不易发生感染,而神经外科手术可破坏这些屏障,使脑组织与外界相通,增加了颅内感染的发生概率。颅内感染病原菌培养的阳性率较低<sup>[3]</sup>,但随着抗菌药物的不合理使用,耐药菌株增加,导致临床抗感染治疗困难。我国颅脑手术后颅内感染发生率为2.6%,病死率高达21.0%,其致病菌中革兰氏阳性菌占47.2%,革兰氏阴性菌占45.7%<sup>[4-5]</sup>。细菌性脑膜炎是一种严重的颅内感染,一旦临床确诊,应在脑脊液标本送检后立即开始抗菌药物的经验性治疗,并可根据所在医院的细菌耐药情况选择适宜药物<sup>[4]</sup>。脑脊液病原学分离菌中表皮葡萄球菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌等最为常见<sup>[2,6]</sup>,对于颅内阳性球菌感染的抗感染药物以万古霉素为主。

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	治愈	好转	无效/恶化	总有效
万古霉素组	31	20(64.52)	9(19.03)	2(6.45)	29(93.55)
利奈唑胺组	21	12(57.14)	7(33.33)	2(9.52)	19(90.47)
Z $\chi^2$			-0.565		0.166
P			0.572		0.683

### 2.3 两组总有效患者治疗前后脑脊液检测指标比较

去除治疗无效/恶化的病例后(病历中无相关检测指标结果),治疗后两组总有效患者的脑脊液中白细胞计数、红细胞计数、中性粒细胞百分比、蛋白质含量等指标显著低于治疗前,葡萄糖含量显著高于治疗前,差异均有统计学意义(P<0.05);而两组患者间各检测指标比较,差异均无统计学意义(P>0.05),详见表4。

万古霉素是糖肽类抗菌药物,是一种快速杀菌剂,对革兰氏阳性菌具有强大的抗菌作用(尤其对MRSA),

对艰难梭菌亦有良好的抑制作用,在神经外科手术破坏血脑屏障或脑膜有炎症时可以渗入脑脊液并达到有效治疗浓度<sup>[7]</sup>。近年各国监测网公布的脑脊液检出菌株耐药性结果显示,凝血酶阴性葡萄球菌、MRSA、肺炎链球菌对万古霉素的耐药率均为0,肠球菌属对万古霉素的耐药率小于5%<sup>[3]</sup>。万古霉素对于神经外科革兰氏阳性球菌所致的颅内感染具有肯定的治疗效果<sup>[8]</sup>。根据2017年美国感染病学会(IDSA)临床实践指南,在治疗MRSA感染相关的脑膜炎和脑室炎领域,万古霉素仍是一线治疗推荐药物<sup>[9]</sup>。安全性方面,近几年的资料及文献均少见有关万古霉素致严重不良反应的报道,多数耳、肾毒性不良反应的报告都见于早期纯度较低的制剂产品,目前万古霉素制剂的纯度显著提高,耳、肾毒性反应已少有发生,偶尔出现的不良反应大多数可逆。由于本品可引起组胺释放,偶可引发皮疹,滴注过快可引起红人综合征,临床使用时应注意控制静脉滴注的速度。

利奈唑胺是一种新型的唑烷酮类抗菌药物,与其他类抗菌药物无交叉耐药,对革兰氏阳性菌有良好的抑制作用,对厌氧菌亦有效;易分布到血流灌注良好的组织及脑脊液、胸膜等部位,能透过血脑屏障,在脑脊液中穿透率可达到70%;近几年报道显示,其对颅内感染具有较好的疗效<sup>[10-11]</sup>。利奈唑胺被IDSA推荐作为治疗顽固MRSA感染和耐万古霉素颅内感染的备选药物。利奈唑胺对于肾功能不全的患者无需调整剂量;肝功能不全者尚无用研究资料;因该药具有减少血小板、红细胞、中性粒细胞等骨髓抑制作用,可能导致颅内感染患者感染加重或住院时间延长,存在较大隐患。有报道显示,对于治疗颅内感染,万古霉素与利奈唑胺两种药物的不良反应无显著性差异<sup>[12]</sup>,与本文研究结果相同。

本研究发现,治疗神经外科术后颅内感染,万古霉素组与利奈唑胺组的总有效率均大于90%;两组治疗有效的患者的抗菌药物治疗时间、临床疗效、治疗后脑脊液各项检查指标比较,差异均无统计学意义。安全性方面,两组不良反应的发生率比较,差异无统计学意义,这可能与本研究病例数量较少有关。但万古霉素组抗菌药物的治疗成本显著低于利奈唑胺组,差异有统计学意义。这表明,对于神经外科术后颅内感染的治疗,万古霉素和利奈唑胺均有较好的临床治疗效果与相对较高的安全性,但万古霉素经济性明显优于利奈唑胺。

综上所述,对于神经外科手术后革兰氏阳性菌所致的颅内感染,万古霉素的有效性、安全性与利奈唑胺相当,经济性优于利奈唑胺。这提示临床,患者若无明显肝肾功能不全、过敏等情况,万古霉素应作为首选治疗

药物。但本研究样本量较小,有待后续大型的临床随机双盲对照试验研究对比万古霉素与利奈唑胺治疗神经外科手术后革兰氏阳性菌致颅内感染的效果,以探索更加合理有效的治疗方案。

## 参考文献

- [1] THWAITTS GM, BHAVNANI SM, CHAU TT, et al. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for Tuberculous meningitis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(7):3244-3253.
- [2] 乔逸,王磊,李娜,等. 临床药师参与颅内感染患者治疗效益评价[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(21):4975-4977.
- [3] 危华玲,陈英,陈晓宇. 开颅术后颅内感染的药学监护探讨[J]. *中国药房*, 2010, 21(18):1727-1728.
- [4] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会重症医学医师分会,中国病理生理学会危重病医学专业委员会. 神经外科医院感染抗菌药物应用专家共识:2012[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(5):322-329.
- [5] 靳桂明,董玉梅,余爱荣,等. 开颅手术后颅内感染流行病学调查的荟萃分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(3):149-151.
- [6] 巴华君,孙军. 开颅手术后脑脊液培养病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(2):426-428.
- [7] 覃燕玲. 临床药师对1例开颅术后颅内感染患者实施药学监护的体会[J]. *中国药房*, 2011, 22(30):2878-2880.
- [8] 李革军,孙建中,刘俊超. 万古霉素治疗颅脑手术患者后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌颅内感染的临床研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(23):5817-5819.
- [9] TUNKEL A R, HASBUN R, BHIMRAJ A, et al. 2017 infectious diseases society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 64(6):e34-e65.
- [10] 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.
- [11] SAITO N, AOKI K, SAKURAI T, et al. Linezolid treatment for intracranial abscesses caused by Methicillin-resistant staphylococcus aureus: 2 case reports[J]. *Neurol Med Chir: Tokyo*, 2010, 50(6):515-517.
- [12] 陈贞君,傅祥滨,李华,等. 利奈唑胺与万古霉素治疗颅内感染的疗效对比观察[J]. *西南国防医药*, 2015, 25(10):1124-1125.

(收稿日期:2017-12-14 修回日期:2018-03-26)

(编辑:孙冰)