

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2018. 11. 003

· 论 著 ·

万古霉素与利奈唑胺治疗新生儿革兰阳性菌败血症临床疗效及对胆红素和血小板的影响比较

张 丽 (平煤神马医疗集团总医院,河南平顶山 467000)

[摘要] 目的:探讨万古霉素与利奈唑胺治疗革兰阳性菌败血症患儿的临床价值。方法:回顾性分析 2011 年 1 月至 2016 年 6 月我院收治的 333 例新生儿革兰阳性菌败血症患儿的临床资料,根据用药方案分为万古霉素组和利奈唑胺组,采用倾向匹配分析法匹配,按照谷浓度分布情况将万古霉素组分为 3 个亚组:Ⅰ组(谷浓度<10 mg/L)、Ⅱ组(谷浓度:10~20 mg/L)和Ⅲ组(谷浓度>20 mg/L),比较各组的临床有效率、革兰阳性菌清除率及相关实验室生化指标。结果:成功匹配两组患儿各 120 例,万古霉素组和利奈唑胺组的临床总有效率及细菌清除率比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。Ⅱ组的临床有效率为 94.4%,高于Ⅰ组的 78.7%,差异有统计学意义($\chi^2=5.538, P<0.05$)。万古霉素组用药后的总胆红素为 34.4(14.8, 91.2) $\mu\text{mol/L}$, 低于利奈唑胺组的 53.2(27.2, 121.4) $\mu\text{mol/L}$ ($Z=2.124, P<0.05$); 万古霉素组用药后的血小板计数为 304.2(196.8, 418.2) $\times 10^9/\text{L}$, 高于利奈唑胺组的 194.5(94.2, 283.4) $\times 10^9/\text{L}$ ($Z=-5.368, P<0.001$)。利奈唑胺组血小板减少症的发生率为 13.4% (29/217)。结论:对于治疗新生儿革兰阳性菌败血症,万古霉素和利奈唑胺的疗效相当,利奈唑胺会影响血小板计数及胆红素水平,而万古霉素的临床疗效与谷浓度相关。

[关键词] 万古霉素;利奈唑胺;新生儿;革兰阳性菌;败血症;感染

[中图分类号] R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0007-04

Comparison of Vancomycin and Linezolid in the Treatment of Gram-Positive Bacterial Septicemia and the Effects on Bilirubin and Platelets

Zhang Li (Pingmei Shenma Medical Group General Hospital, Henan Pingdingshan 467000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical value of vancomycin and linezolid in the treatment of gram-positive bacterial septicemia. **Methods:** Retrospective analysis was conducted on clinical data of 333 newborns with gram-positive bacterial septicemia admitted into our hospital from Jan. 2011 to Jun. 2016, all patients were divided into vancomycin group and linezolid group via different treatment regimen, the trend matching analysis method was used, and the vancomycin group was divided into 3 subgroups according to the valley concentration distribution: group I (valley concentration <10 mg/L), group II (valley concentration: 10~20 mg/L) and group III (valley concentration >20 mg/L). The clinical efficiency, gram-positive bacterial clearance rate and related laboratory biochemical indicators were compared. **Results:** One hundred and twenty children were successfully matched in each group. There was no significant difference in the clinical total effective rate and bacterial clearance rate between vancomycin group and linezolid group ($P>0.05$). The clinical effective rate of group II was 94.4%, higher than 78.7% of group I, the difference was statistically significant ($\chi^2=5.538, P<0.05$). The total bilirubin of vancomycin group after administration was 34.4 (14.8, 91.2) $\mu\text{mol/L}$, significantly lower than that of linezolid group 53.2 (27.2, 121.4) $\mu\text{mol/L}$, the difference was statistically significant ($Z=2.124, P<0.05$). The platelet count of vancomycin group after administration was 304.2 (196.8, 418.2) $\times 10^9/\text{L}$, significantly higher than that of linezolid group 194.5 (94.2, 283.4) $\times 10^9/\text{L}$, the difference was statistically significant ($Z=-5.368, P<0.001$). The incidence of thrombocytopenia in linezolid group was 13.4% (29/217). **Conclusion:** The efficacy of vancomycin and linezolid in the treatment of neonatal gram-positive bacterial sepsis was comparable. Linezolid can affect the platelet count and bilirubin levels, while the clinical efficacy of vancomycin is correlated with valley concentration.

[Keywords] vancomycin; linezolid; newborns; gram positive bacterial; septicemia; infection

新生儿败血症是指新生儿期细菌侵入血液循环,并在其中生长繁殖、产生毒素所致的全身性感染,其中凝固酶阴性葡萄球菌等革兰阳性菌为重要病原菌^[1]。相关研究显示,新生儿败血症在我国活产婴儿的发生率为 1%~10%,病死率为 10%~20%,早产儿尤其极低出生体重儿的发病率和病死率均更高^[2]。而目前临床上较多应用万古霉素和利奈唑胺治疗新生儿革兰阳性菌败血症,但鲜有文献报道其临床疗效及安全性。因此,

本研究对新生儿革兰阳性菌败血症的临床资料进行回顾性分析,比较万古霉素与利奈唑胺对患儿的临床有效率、细菌清除率、胆红素及血小板的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2011 年 1 月至 2016 年 6 月我院收治的 333 例革兰阳性菌败血症患儿的临床资料。纳入标准:确

诊为晚发型败血症^[3]的新生儿;血培养为革兰阳性菌;应用万古霉素或利奈唑胺治疗。排除标准:用药<7 d及数据资料不全者;药物过敏者。按照用药情况分成利奈唑胺组(217例)和万古霉素组(120例)。采用倾向匹配分析法,按1:1匹配,成功匹配后共240例,每组120例,其中

男138例,女102例,用药时日龄(16.3±8.6)d,两组患儿的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。此外,按照谷浓度分布情况将万古霉素组分为3个亚组:I组(谷浓度<10 mg/L)、II组(谷浓度:10~20 mg/L)和III组(谷浓度>20 mg/L)。本研究符合相关伦理学标准。

表1 匹配后两组患儿的一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)	用药时日龄/d	出生体质量/g	用药时体质量/g	孕周/周	1 min Apgar 评分/分	5 min Apgar 评分/分
万古霉素组	120	70/50	16.2±8.5	1 752.2±692.3	2 292.8±976.7	32.5±3.5	8.8±2.4	9.5±1.5
利奈唑胺组	120	68/52	16.4±8.7	1 845.4±841.4	2 165.5±962.4	32.6±3.6	8.7±2.2	9.4±1.4
χ^2 或 t		0.07	0.18	0.94	1.02	0.22	0.34	0.53
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

根据患儿的日龄和体质量给予注射用盐酸万古霉素[希腊 VIANEX S. A. (PLANT C)]或利奈唑胺注射液(美国礼来制药有限公司)微泵静脉给药,10 mg/kg,每12 h一次(出生7 d以内)或每8 h一次(出生7~28 d),给药时间>1 h,需监护药物浓度和滴速,72 h后,由临床医师评定临床初始疗效,如无效则调整抗菌药物,如有效则继续使用万古霉素或利奈唑胺,2次血培养阴性后停药。若出现血小板减少症立即停药,并输注丙种球蛋白、血浆等对症治疗。收集患儿的一般资料、用药剂量及疗程、血常规、生化指标、C反应蛋白、万古霉素血药谷浓度、细菌培养及药敏情况等。

1.3 万古霉素血药谷浓度测定^[4]

所有患儿给予万古霉素至血药浓度达稳态(4次维持剂量)后,在下次给药前30 min取静脉血1 mL,分离血清,采用荧光偏振免疫法检测万古霉素血药浓度。

1.4 观察指标

(1)根据《抗菌药物临床研究指导原则》^[5]评价疗效,分为痊愈、显效、进步和无效。细菌学疗效:革兰阳性菌清除、革兰阳性菌未清除。另外,痊愈和显效合计为有效,进步和无效合计为无效。(2)血小板减少症:血小板计数<100×10⁹/L。血小板下降分度(×10⁹/L):I度75~99;II度50~74;III度26~49;IV度≤25。

1.5 统计学处理

应用SPSS 22.0软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$

表示,采用两独立样本的 t 检验和秩和检验,采用 χ^2 检验或单因素方差分析计算两组或多组的构成比的差异程度, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病原菌分布及药敏情况

两组患儿血培养的病原菌以凝固酶阴性葡萄球菌为主,两组的病原菌分布及药敏情况比较差异无统计学意义(χ^2 分别为1.571、0.353、0.120、1.257、0.173, $P>0.05$),见表2。

表2 两组患儿血培养病原菌分布及药敏情况 株

组别	例数	凝固酶阴性葡萄球菌	金黄色葡萄球菌	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	其他革兰阳性菌	混合革兰阴性菌
万古霉素组	120	90	13	92	19	14
利奈唑胺组	120	98	16	99	21	12
χ^2	-	1.57	0.35	1.26	0.12	0.17
P	-	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 临床疗效与细菌清除率

万古霉素初始谷浓度为(12±8) mg/L,剂量调整后的谷浓度为(13±7) mg/L。II组的临床有效率为94.4%,高于I组的78.7%,差异有统计学意义($\chi^2=5.54, P<0.05$),而II组与III组比较的差异无统计学意义($\chi^2=1.95, P>0.05$)。万古霉素组和利奈唑胺组的临床总有效率及细菌清除率比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。另外,II组与利奈唑胺组的临床总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 各组患儿临床疗效与细菌清除率比较

组别	初始例数	调整后例数	临床疗效					革兰阳性菌清除率/%
			治愈/例	显效/例	进步/例	无效/例	临床总有效率/%	
万古霉素组	120	120	76	27	7	10	85.8	96.7
万古霉素I组	63	47	29	8	2	8	78.7	87.2
万古霉素II组	40	54	36	15	2	1	94.4	94.4
万古霉素III组	17	19	10	6	2	1	84.2	94.7
利奈唑胺组	120	120	66	41	8	5	89.2	93.3

2.3 用药足疗程后的相关指标变化

两组用药前相关化验指标比较差异无统计学意义。万古霉素组用药后总胆红素为34.4(14.8,91.2) μmol/L,

明显低于利奈唑胺组的53.2(27.2,121.4) μmol/L,差异有统计学意义($Z=2.12, P<0.05$);万古霉素组用药后血小板计数为304.2(196.8,418.2)×10⁹/L,明显高于利奈

唑胺组的 $194.5(94.2, 283.4) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义 ($Z = -5.37, P < 0.01$); 两组其余指标比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 4。两组药物不良反应均表现为皮疹、腹泻和转氨酶轻度升高, 但利奈唑胺组血

小板减少症发生率为 13.4% (29/217), 其中 I、II、III、IV 度分别为 4 例、10 例、7 例和 8 例, 提示血小板减少与利奈唑胺用药相关。

表 4 两组用药足疗程后的相关指标比较

组别	白细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 百分比	C 反应蛋白/ (mg/L)	降钙素原/ ($\mu g/L$)	血红蛋白/ ($\mu g/L$)	血小板计数/ ($\times 10^9/L$)	总胆红素/ ($\mu mol/L$)	白蛋白/ (g/L)	ALT/ (U/L)	肌酐/ ($\mu mol/L$)
万古霉素组	9.2(7.3, 11.5)	0.3(0.2, 0.4)	2.0(1.0, 5.0)	0.2(0.1, 0.5)	117.5(101.0, 134.0)	304.2(196.8, 418.2)	34.4(14.8, 91.2)	31.3(28.2, 33.6)	20.0(11.0, 29.8)	27.8(21.9, 37.0)
利奈唑胺组	8.5(7.0, 10.6)	0.3(0.2, 0.4)	3.0(1.0, 5.0)	0.3(0.1, 0.4)	118.0(104.2, 133.5)	194.5(94.2, 283.4)	53.2(27.2, 121.4)	32.0(28.4, 35.0)	17.0(10.0, 27.0)	29.2(24.1, 39.8)
Z	-1.02	-0.93	1.39	0.26	0.47	-5.37	2.12	1.09	-0.81	1.48
P	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.01	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨论

相关研究结果显示^[6], 凝固酶阴性葡萄球菌的检出率呈逐年上升趋势, 是新生儿败血症最常见的病原菌, 而且致病菌随着抗生素的应用不断发生变化, 导致细菌多重耐药现象严重。万古霉素和利奈唑胺可用于治疗革兰阳性菌感染患者, 均不易诱导细菌耐药性的产生。本研究结果显示两组均未出现万古霉素和利奈唑胺耐药菌株, 与国内相关研究结果一致^[7]。

本研究结果显示, 万古霉素初始谷浓度为 (12 ± 8) mg/L, 剂量调整后的谷浓度为 (13 ± 7) mg/L。万古霉素初始谷浓度达标率仅 33.3%, 调整给药剂量后达标率为 45%。万古霉素 II 组的临床有效率为 94.4%, 高于 I 组的 78.7%, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.54, P < 0.05$), 而 II 组与 III 组比较的差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.95, P > 0.05$)。万古霉素组和利奈唑胺组的临床总有效率及细菌清除率比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。万古霉素 II 组与利奈唑胺组的临床有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结果提示万古霉素谷浓度在 10 ~ 20 mg/L 的临床疗效最佳, 谷浓度的分布与临床疗效相关^[8]。

两组用药前的相关检验指标比较差异无统计学意义。万古霉素组用药后的总胆红素为 $34.4(14.8, 91.2)$ $\mu mol/L$, 明显低于利奈唑胺组的 $53.2(27.2, 121.4)$ $\mu mol/L$, 差异有统计学意义 ($Z = 2.12, P < 0.05$); 万古霉素组用药后血小板计数为 $304.2(196.8, 418.2) \times 10^9/L$, 明显高于利奈唑胺组的 $194.5(94.2, 283.4) \times 10^9/L$, 差异有统计学意义 ($Z = -5.37, P < 0.01$), 可能与万古霉素经肾脏排泄, 而利奈唑胺经肝脏代谢, 肾脏清除率较低有关^[9]。但是, 由于早产儿的肝功能较差, 可能使利奈唑胺在其体内蓄积而增加毒性^[10]。另外, 两组的肌酐及其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明万古霉素未表现出明显的肾毒性。用药后, 万古霉素组感染得到控制, 血小板值明显回升, 但利奈唑胺组血小板值回升不明显。

亦有相关研究表明, 利奈唑胺可引起血小板减少等不良反应^[11], 但国内鲜有文献报道利奈唑胺治疗新生儿感染所致的不良反应^[12]。本研究结果显示, 利奈唑胺组血小板减少症的发生率为 13.4% (29/217), 表明血小板

减少与利奈唑胺用药有关, 与国外相关研究结果一致^[13]。结合文献研究报道, 为及时评估新生儿血小板减少的风险, 在利奈唑胺用药早期密切监测血小板变化具有极为重要的临床意义^[14-15]。

综上所述, 本研究对新生儿革兰阳性菌败血症的临床资料进行回顾性分析, 比较万古霉素与利奈唑胺对患儿的临床有效率、细菌清除率、胆红素及血小板的影响, 结果提示万古霉素和利奈唑胺的疗效相当, 不良反应较少, 均具有较高的细菌清除率; 万古霉素谷浓度与临床疗效有关, 而利奈唑胺用药期间需评估血小板减少的风险。为更深入探讨万古霉素与利奈唑胺的临床价值仍需扩大样本量作进一步研究。

参考文献:

- [1] 张慧芬, 李基明, 谢辉, 等. 新生儿败血症的菌株及耐药性分析[J]. 中国生育健康杂志, 2016, 27(3): 256-258.
- [2] 汪俭, 刘红娟, 屈丽君, 等. 儿童血液病化疗并发感染血培养病原菌分布与耐药性分析[J]. 儿科学杂志, 2012, 18(4): 33-35.
- [3] BUTIN M, MARTINSSIMDES P, PICAUD J C, et al. Adaptation to vancomycin pressure of multiresistant *Staphylococcus capitis* NRCS-A involved in neonatal sepsis [J]. J Antimicrob Chemother, 2015, 70(11): 3027-3031.
- [4] 高雪花, 曹雯, 李培杰, 等. 万古霉素血药谷浓度监测在 ICU 患者中的应用[J]. 中国急救医学, 2016, 36(6): 528-532.
- [5] 秦素芳. 新生儿败血症 50 例病原菌及药敏情况分析[J]. 儿科学杂志, 2013, 19(3): 20-22.
- [6] SICARD M, LAUNAY E, CAILLON J, et al. Pharmacokinetics of linezolid treatment using intravenous and oral administrations in extremely premature infants [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2015, 71(5): 611-615.
- [7] 查丽, 武荣, 朱红利, 等. 101 例新生儿败血症的病原学和临床特点分析[J]. 医学综述, 2014, 20(18): 3405-3407.
- [8] PEA F, PETROSILLO N, GARAU J. Clinical pharmacological approach for balancing the use of daptomycin and linezolid in comparison with that of vancomycin in the treatment of MRSA-related infections [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2015, 13(8): 927-937.
- [9] PATEL K, KABIR R, AHMAD S, et al. Assessing outcomes of adult oncology patients treated with linezolid versus daptomycin for bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus* [J]. J Oncol Pharm Pract, 2016, 22(2): 212-218.

- [10] 陈兴月. 万古霉素对新生儿败血症患儿的临床预后及免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(22): 2184-2186.
- [11] SHOJI H, MAEDA M, SHIRAKURA T, et al. More accurate measurement of vancomycin minimum inhibitory concentration indicates poor outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J]. Int J Antimicrob Agent, 2015, 46(5): 532-537.
- [12] CHONG Y P, PARK K H, KIM E S, et al. Clinical and microbiologic analysis of the risk factors for mortality in patients with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(6): 3541-3547.
- [13] BODE C, MUENSTER S, DIEDRICH B, et al. Linezolid, vancomycin and daptomycin modulate cytokine production, Toll-like receptors and phagocytosis in a human in vitro model of sepsis [J]. J Antibiot (Tokyo), 2015, 68(8): 485-490.
- [14] 唐莲, 王三南, 翁小红, 等. 利奈唑胺治疗新生儿败血症的疗效及对血小板的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(2): 99-104.
- [15] BALLI E P, VENETIS C A, MIYAKIS S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 734-739.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2017-05-11 修回日期:2017-09-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.004

· 论著 ·

三联抗血小板方案辅助应用对川崎病患儿临床疗效及实验室指标的影响

赵晓红 (漯河市中心医院, 漯河医学高等专科学校第一附属医院, 河南漯河 462000)

[摘要] 目的:探讨三联抗血小板方案辅助应用对川崎病患儿临床疗效、实验室指标及不良反应的影响。方法:选择我院 2009—2016 年收治的川崎病患儿共 100 例,以随机抽签法分为对照组和治疗组各 50 例,在丙种球蛋白静脉注射基础上分别加用常规抗血小板和三联抗血小板方案辅助治疗,比较两组患儿临床疗效及发热、淋巴结肿大、黏膜弥漫出血及肢体红斑缓解时间,治疗前后白细胞(WBC)、血小板(PLT)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平,冠状动脉损伤率及不良反应发生率。结果:治疗组总有效率 96.00%,高于对照组的 80.00% ($P<0.05$);治疗组患儿发热、淋巴结肿大、黏膜弥漫出血及肢体红斑缓解时间分别为(2.18 $\pm$ 0.46)d、(3.43 $\pm$ 0.79)d、(4.10 $\pm$ 0.94)d、(3.43 $\pm$ 0.85)d,均短于对照组的(3.42 $\pm$ 0.60)d、(5.96 $\pm$ 1.24)d、(5.63 $\pm$ 1.35)d、(4.29 $\pm$ 1.09)d ($P<0.05$);两组患儿治疗后 WBC 低于治疗前,PLT 高于治疗前 ($P<0.05$);治疗组患儿治疗后以上指标改善情况均优于对照组 ($P<0.05$);两组患儿治疗后 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 、HMGB1 及 MIF 水平均低于治疗前 ($P<0.05$);治疗组患儿治疗后以上指标水平均低于对照组 ($P<0.05$);治疗组患儿冠状动脉扩张和冠状动脉瘤发生率分别为 10.00%、0.00%,低于对照组的 28.00%、10.00% ($P<0.05$);两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论:三联抗血小板方案辅助治疗川崎病患儿可有效缓解相关临床症状体征,改善血象指标,抑制机体炎症反应,拮抗血小板聚集,降低冠状动脉损伤风险,且未增加药物不良反应。

[关键词] 抗血小板;川崎病;实验室指标;不良反应**[中图分类号]** R725.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1672-108X(2018)11-0010-05

Effects of Triple Antiplatelet Regimen on Clinical Efficacy and Laboratory Indicators in Children with Kawasaki Disease

Zhao Xiaohong (Luohe Central Hospital of Henan, The First Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Henan Luohe 462000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of triple antiplatelet regimen on clinical efficacy, laboratory indicators and adverse drug reactions of children with Kawasaki disease. **Methods:** Totally 100 children with Kawasaki disease admitted from Jan. 2009 to Dec. 2016 were extracted to be divided into control group and treatment group via the random lottery method, with 50 cases in each group. Routine antiplatelet and triple antiplatelet regimens were added on the basis of intravenous injection of gamma globulin for the patients. The clinical efficacy, remission time of fever, lymphadenopathy, mucosal diffuse hemorrhage and limb erythema, the white blood cell (WBC) count, platelet (PLT) count, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high mobility group protein B1 (HMGB1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels before and after treatment, the incidence of coronary artery injury and the incidence of adverse drug reactions of two groups were compared.

作者简介:赵晓红(1976.11-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: zhaoxiaohong567@126.com。