·论著·

万古霉素与利奈唑胺治疗脓毒症对 C 反应蛋白和降钙素原的影响

卢萍 周智恩 姚娟

（成都市中西医结合医院·成都市第一人民医院北区重症医学科，四川 成都 610000）

【摘要】 **目的** 探讨万古霉素与利奈唑胺治疗脓毒症对 C 反应蛋白和降钙素原的影响。**方法** 选择 2016 年 1 月～2020 年 12 月我院收治的 268 例脓毒症患者为研究对象，均采用万古霉素或利奈唑胺治疗，运用倾向性评分匹配法矫正组间混杂因素，通过重复测量方差分析法对用药前、用药 3 d 时的 CRP 和 PCT 水平变化情况。**结果** 268 例患者中，120 例行万古霉素治疗，148 例行利奈唑胺治疗；在利奈唑胺组中，用药 3 d 时的 CRP 和 PCT 水平均低于用药前（$P<0.05$）；而在万古霉素组中，用药前后的 CRP 和 PCT 水平比较无差异（$P>0.05$）；同时，经倾向性评分匹配对混杂因素进行矫正后，两组患者的治疗有效率和生存率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 临床上在治疗脓毒症患者时，使用利奈唑胺治疗后，能够使 CRP 和 PCT 水平降低，起效时间短，但是万古霉素和利奈唑胺在治疗结局方面无明显差异。

【关键词】 脓毒症；C 反应蛋白；降钙素原；万古霉素；利奈唑胺

【中图分类号】 R631^{+}.2 【文献标志码】 A **DOI**：10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 025

Difference study of linonazolamine and vancomycin on Calcitonogen and C reactive protein in Sepsis Treatment

LU Ping, ZHOU Zhi, EN Yaojuan

(*Chengdu First People's Hospital, Chengdu Integrated TCM & Western Medicine Hospital, Chengdu* 610000, *China*)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of vancomycin and linazolamine on sepsis on C reactive protein and calcitonogen. **Methods** 268 patients with sepsis treated in our hospital from January 2016 to December 2020 were treated with vancomycin or lineazolamine. Trend score matching was used to correct the intergroup confounders, and the changes of CRP and PCT before and at 3 d were measured by repeated variance analysis. **Results** In 120 of the 268 patients in this group, 120 underwent vancomycin, and 148 linazolamine, 3 d ($P<0.05$), and no differences between CRP and PCT ($P>0.05$) in the group ($P>0.05$). **Conclusion** CRP and PCT with linazolamine had short effective time, but there was no significant difference between vancomycin and linazolamine.

【**Key words**】 Sepsis; C-reactive protein; Calcitonogen; Vancomycin; Lineazolide

脓毒症是比较常见的一种器官功能障碍综合征，为机体对感染反应失调所致危及生命的器官功能障碍，其发生与感染有关，生理病理过程往往涉及全身复杂的炎性反应，且感染始终贯穿这一过程。一旦确诊脓毒症或感染性休克后需尽快启动静脉抗菌药物治疗，并监测降钙素原（PCT）及 C 反应蛋白（CRP）水平以缩短脓毒症患者使用抗菌药物的时间；对于最初疑似脓毒症，但随后感染证据不足的患者，监测 PCT、CRP 有助于停用抗感染经验治疗[1]。PCT 是一种比较常见的感染标志物，也是重要的一个检测指标，并且与患者的诊断和预后密切相关。而 CRP 作为一个生物标志物，能够将脓毒症导致的炎性反应程度充分反映出来[2]。脓毒症的治疗，目前仍以感染控制、改善血流动力学以及液体复苏等综合疗法为主[3]。其中在革兰阳性菌感染中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（Methicillin resistant staphylococcus aureus，MRSA）

引用本文：卢萍，周智恩，姚娟. 万古霉素与利奈唑胺治疗脓毒症对 C 反应蛋白和降钙素原的影响[J]. 西部医学，2022，34(5)：757-760. DOI：10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 025

是一种毒性极强的最常见致病菌，在发生 MRSA 感染所致的脓毒症的治疗中，万古霉素作为首选的一个药物，容易出现诸多不良反应，限制其临床运用[4]。而利奈唑胺作为恶唑烷酮类的一种抗菌药物，也是当前多重耐药革兰阳性菌所致感染治疗中的一个常见药物，因为具有独特的作用机制，且有不良反应少、生物利用度高及不容易出现交叉耐药等特点，被广泛运用于脓毒症患者中。因此，本研究对脓毒症治疗中运用利奈唑胺和万古霉素对 PCT 和 CRP 的影响效果进行了探讨。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择我院 2016 年 1 月～2020 年 12 月期间收治的 268 例确诊或高度怀疑阳性球菌感染脓毒症患者为研究对象。纳入标准：具有革兰阳性球菌的高危因素或微生物培养发现革兰阳性球菌，并且符合以下两条或两条以上：①体温＞38℃或＜36℃。②心率＞90 次/min。③呼吸频率＞20 次/min 或动脉血二氧化碳分压（Arterial carbon dioxide pressure，PaCO2）＜32 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）。④外周血白细胞计数＞12×10^9/L 或＜4×10^9/L，或未成熟粒细胞计数＞0.10×10^9/L[5]。除外其它引起上述急性异常改变情况。排除标准：①万古霉素或利奈唑胺过敏患者。②血培养提示多种细菌感染者。③孕产妇及哺乳期妇女。④精神疾病史。本研究为回顾性研究，收集了本院在选定时间段符合纳入标准所有静脉滴注万古霉素或利奈唑胺的脓毒症患者相关资料。本研究符合医学伦理学标准，并经本院医学伦理委员会审议同意，所有检测和治疗均获得过患者及家属的知情同意。

1.2　方法　采用回顾性分析的方法，运用标准化的数据收集模板对患者的数据信息进行收集统计，包括患者的年龄、性别、病原学培养结果、一般实验室检查值（感染指标、血生化、血常规等）、侵入性操作（侵入性机械通气、手术等）。

1.3　疗效判定标准　根据《临床疾病诊断依据治愈好转标准》[6]评价治疗效果：①实验室各项检查结果恢复正常，体温恢复，临床体征和症状消失，且培养结果转阴为痊愈。②临床症状改善明显，但是体温、症状、实验室检查值、体征以及培养结果中，有 1 项没有恢复正常为显效。③症状和体征减轻为改善。④症状加重或无改善，且生命体征稳定性较差，其中“治疗无效”为无效或改善，而“治疗有效”则为显效或治愈[7]。

1.4　统计学分析　采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析，其中计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间对比采用 t 检验，而分类变量则运用 Fisher 精确经验或卡方检验，运用倾向性评分匹配（Propennsity score matching，PSM）法矫正组间存在差异的因素，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组一般资料比较　根据治疗药物将患者分为万古霉素 120 例和利奈唑胺组 148 例。万古霉素组中女性 50 例，男性 70 例，年龄 32～84 岁，平均（57.4±11.3）岁，基础疾病：肾脏疾病 75 例、肝脏疾病 45 例。利奈唑胺组中女性 68 例，男性 80 例，年龄 33～85 岁，平均（57.5±11.4）岁，基础疾病：肾脏疾病 85 例、肝脏疾病 63 例。两组的年龄、性别等资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2　两组患者治疗前后炎性指标变化比较　两组患者治疗前炎性指标 PCT、CRP 比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。PCT、CRP 指标均明显升高，反映了脓毒症状态下机体感染及应激反应的发生。两组用药后第 3 d 与未用药相比 PCT、CRP 指标均有下降，提示治疗后炎性反应减轻，其中利奈唑胺组的 PCT 和 CRP 水平明显低于万古霉素组，比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。同时，在利奈唑胺组中，用药 3 d 时的 CRP 和 PCT 水平均低于用药前（$P<0.05$），而在万古霉素组中，用药前后的 CRP 和 PCT 降低不显著，差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表 1　两组 CRP 和 PCT 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1　CRP and PCT levels were compared between the two group

组别	n	PCT（μg/L）		CRP（mg/L）	
		治疗前	用药后 3 d	治疗前	用药后 3 d
利奈唑胺组	148	6.5±1.1	3.1±0.8	75.8±14.9	46.7±6.7
万古霉素组	120	5.8±1.2	4.4±1.2	75.3±15.6	74.2±13.4
t		0.845	9.443	1.054	8.844
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3　两组治疗效果比较　经倾向性评分匹配对混杂因素进行矫正后，两组用药疗效比较，利奈唑胺组有效率为 86.49%，万古霉素组有效率为 81.67%，与万古霉素组相比，虽然利奈唑胺组的治疗有效率略高，但是组间对比差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

表 2　两组患者临床疗效对比［n，n（$\times10^{-2}$）］

Table 2　Comparison of clinical efficacy between the two groups

组别	n	痊愈	显效	改善	无效	有效率
利奈唑胺组	148	0	128(86.49)	12(8.11)	8(5.4)	128(86.49)
万古霉素组	120	0	98(81.67)	10(8.33)	12(10)	98(81.67)
χ^2						0.654
P						>0.05

2.4 两组患者治疗前后一般情况比较 两组患者治疗前体温、呼吸、心率、白细胞比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后体温、呼吸、心率、白细胞均有改善,利奈唑胺组与万古霉素组比较,体温、呼吸、心率、白细胞相同时间改善更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of general conditions between the two groups before and after treatment

组别	时间	n	体温(℃)	呼吸(次/分)	心率(次/分)	白细胞($\times10^9$/L)
利奈唑胺组	治疗前	148	38.02±1.03	27.2±3.1	106.68±15.8	19.81±2.72
	治疗后	148	37.1±0.5	20.52±1.7	76.8±11.65	8.28±2.23
万古霉素组	治疗前	120	38.09±1.06	26.98±3.32	107.05±16.2	18.95±3.21
	治疗后	120	37.51±0.59	23.65±2.03	81.95±12.28	10.36±3.54

3 讨论

全球每年脓毒症患者数超过 1900 万,其中有 600 万死亡,病死率超过 1/4,存活患者中约有 300 万人存在认知功能障碍[8-10]。近几年,我国 MRSA 的发生率仍然较高的保持在 35%左右[11]。MRSA 引起的脓毒症预后情况不佳,它所导致的在院死亡率相比其他感染高约 20%[12]。有文献报道[13],脓毒症患者入住 ICU 72 h 内,其院内死亡率与 PCT 变化呈正比关系,并且根据 PCT 变化,可以预测严重脓毒性休克或脓毒症患者的生存情况。所以,临床上在治疗脓毒症时,通过监测 PCT 水平,可以对患者病情进展进行预测,及时对治疗方案进行调整,对改善患者预后有着极其重要的意义。在脓毒症国际共识中,指出医院获得性感染患者出现 MRSA 诱发脓毒症的风险较高,并且 MRSA 感染风险较高时,可以选择利奈唑胺或万古霉素[14]。在本次研究中,运用 PSM 法对组间混杂变量分布进行筛选后,对患者运用万古霉素和利奈唑胺治疗前后的 PCT 变化情况进行分析,结果显示,用药 3d 时,利奈唑胺组患者的 PCT 水平下降明显,而万古霉素组的变化较小。徐鹃鹃等[15]在研究中,在运用利奈唑胺治疗 MRSA 感染脓毒症患者的前提下,检测 MRSA 感染肺炎小鼠模型中的炎性因子,结果显示,利奈唑胺可以使小鼠的肺部炎性因子水平降低,但是万古霉素效果较差。Gluck 等[16]在文献报道中,选择 MRSA 感染肺炎小鼠模型为研究对象,通过相关研究,发现与万古霉素相比,利奈唑胺对 CRP 和 PCT 的影响效果明显,且可以改善患者预后。从治疗结果这一层面来看,本次研究结果显示,利奈唑胺组的治疗有效率为 86.49%,明显高于万古霉素组的 81.67%,这一结果与刘于红等[17]研究报道一致,提示虽然与万古霉素相比,早期运用利奈唑胺治疗脓毒症对降低 CRP 和 PCT 水平具有较好的效果,但是对治疗结局无明显影响。

脓毒症患者预后情况较差,除了细菌本身的特征外,患者自身的基础状况和免疫水平、感染源的控制以及治疗方案等因素对脓毒症患者的临床预后情况及死亡率也有很大的影响。相关的研究表明,高龄、较严重的基础疾病(肿瘤、神经系统疾病、糖尿病、心血管疾病等)、反复住院、未拔除静脉导管以及严重的脓毒症等因素导致患者的死亡风险增加[18-19],而及时清除感染源、延长治疗时间和适当的抗生素经验性治疗可降低患者的死亡风险[18,20-21]。本组研究在脓毒症患者的临床治疗中,使用万古霉素和利奈唑胺 3 d 均能够使患者 PCT 及 CRP 指标降低,其中与万古霉素相比,早期运用利奈唑胺治疗降低患者的 PCT 和 CRP 水平更明显,且缩短起效时间,但是在治疗结局方面,两种药物无明显差异,在临床工作中,应该根据患者实际情况动态监测相关感染指标,可请临床药学药师一起尽早合理选择治疗药物和治疗方案,合理、规范地使用抗生素等药物。

4 结论

临床上在治疗脓毒症患者时,使用利奈唑胺治疗后,能够使 CRP 和 PCT 水平降低,起效时间短,但是万古霉素和利奈唑胺在治疗结局方面无明显差异。

【参考文献】

[1] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 感染相关生物标志物临床意义解读专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(4): 243-257.

[2] 董海燕, 韩欣妍, 孟丹丹, 等. 脓毒症治疗中利奈唑胺与万古霉素对降钙素原和 C 反应蛋白影响的差异[J]. 中国感染与化疗杂志, 2020, 20(4): 406-412.

[3] ARORA S, SINGH P, SINGH P M, *et al*. ProcalcitOnin levels in survivors and nounrivors of sepsis: systematic reView and Meta-analysis[J]. Shock, 2015, 43(3): 212-221.

[4] ZAHEDI BIALVAEI A, RAHBAR M, YOUSEFI M, *et al*. Linezolid: a promising option in the treatment of Gram—positives[J]. J Antirnicrob Chemother, 2017, 72(2): 354-364.

[5] 杨建钢, 王旭, 杨玉彬, 等. 从脓毒症诊治观念变迁看肾上腺皮质激素的应用[J/CD]. 中华诊断学电子杂志, 2019, 7(1): 1-6.

[6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,1987:187-188.

[7] 郭剑. 利奈唑胺治疗 ICU 革兰阳性球菌感染的研究进展[J]. 中国当代医药,2018,25(15):22-25.

[8] PERNER A, CECCONI M, CRONHJORT M, *et al*. Expert statement for the management of hypovolemiain sepsis[J]. Intensive Care Med, 2018,44(6):791-798.

[9] PRESCOTT H C, ANGUS D C. Post sepsis morbidity[J]. JAMA, 2018,319(1):91.

[10] REINHART K, DANIELS R, KISSOON N, *et al*. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority- A WHO Resolution[J]. N Engl J Med, 2017,377(5):414-417.

[11] LI X, HUANG T, XU K, *et al*. Molecular characteristics and virulence gene profiles of Staphylococcus aureus isolates in Hainan, China[J]. BMC Infect Dis, 2019,19(1):873.

[12] WANG J T, HSU L Y, LAUDERDALE T L, *et al*. Comparison of outcomes among adult patients with nosocomial bacteremia caused by methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a retrospective cohort study[J]. PLoS One, 2015,10(12):e144710.

[13] 李劲松,陈继军,朱涛,等. 参附注射液联合利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌重症肺炎的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(20):2800-2803.

[14] 曲海,朱明,杨舒娟,等. 利奈唑胺治疗重症监护病房脓毒症患者的疗效与安全性评价[J]. 中国药物经济学,2014,9(3):12,18.

[15] 徐鹃鹃,陈佰义. 利奈唑胺与万古霉素对小鼠巨噬细胞 RAW264.7 吞噬功能的影响[J]. 中国感染与化疗杂志,2013,13(1):59-64.

[16] GLUCK E, NGUYEN H B, YALAMANCHILIK, *et al*. Real-world use of procalcition and other biomarkers among sepsis hospitalization in the United States: A retrospective, observational study[J]. PLpS One, 2018,13(10):24.

[17] 刘于红,邹曰坤,张毅,等. 利奈唑胺与万古霉素对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌血流感染的有效性和安全性比较[J]. 解放军医学杂志,2010,35(5):526-529.

[18] DE ROSA F G, CORCIONE S, MOTTA I, *et al*. Risk factors for mortality in patients with Staphylococcus aureus bloodstream infection[J]. J Chemother, 2016,28(3):187-190.

[19] AYAU P, BARDOSSY A C, SANCHEZ G, *et al*. Risk factors for 30-day mortality in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infections[J]. Int J Infect Dis, 2017,61:3-6.

[20] JIANG Z Q, WANG S D, FENG D D, *et al*. Epidemiological risk factors for nosocomial bloodstream infections: A four-year retrospective study in China[J]. J Crit Care, 2019,52:92-96.

[21] CHEN C H, KUO K C, HWANG K P, *et al*. Risk factors for and molecular characteristics of methicillin-resistant Staphylococcus aureus nasal colonization among healthy children in southern Taiwan, 2005-2010[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019,52(6):929-936.

(收稿日期:2021-10-22;修回日期:2021-12-15;编辑:张翰林)

(上接第 756 页)

[17] JOHNSTON S, PUHALLA S, WHEATLEY D, *et al*. Randomized Phase II Study Evaluating Palbociclib in Addition to Letrozole as Neoadjuvant Therapy in Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: PALLET Trial[J]. Journal of clinical oncology, 2019,37(3):178-189.

[18] 李楠. miR—21—5p/Tiam1 调控乳腺癌演进的机制研究[D]. 延边大学,2019.

[19] BONNEFOI H, DIEBOLD-BERGER S, THERASSE P, *et al*. Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5-year clinical outcome? Annals of oncology[J]. Official journal of the European Society for Medical Oncology, 2003,14(3):406-413.

[20] KOCAK C, KOCAK F E, OZTURK B, *et al*. Cytotoxic, antiproliferative and apoptotic effects of noscapine on human estrogen receptor positive (MCF-7) and negative (MDA-MB-231) breast cancer cell lines[J]. Bratislavske lekarske listy, 2020, 121 (1):43-50.

[21] LI X R, LIU M, ZHANG Y J, *et al*. Evaluation of ER, PgR, HER-2, Ki-67, cyclin D1, and nm23-H1 as predictors of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer[J]. Medical oncology (Northwood, London, England), 2011,28 Suppl 1:S31-S38.

[22] HUANG L, CHEN T, CHEN C, *et al*. Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy[J]. World journal of surgical oncology, 2013,11:307.

[23] 何艳姣,乔超,刘朝霞,等. 乳腺癌中 β-catenin、cyclinD1、c-myc 表达及意义[J]. 首都医科大学学报,2011,(4):549-552.

[24] DI COSIMO S, LA VERDE N, MORETTI A, *et al*. Neoadjuvant eribulin mesylate following anthracycline and taxane in triple negative breast cancer: Results from the HOPE study [J]. PloS One, 2019,14 (8):e0220644.

(收稿日期:2021-04-26;修回日期:2022-01-25;编辑:张翰林)