

利奈唑胺治疗骨科术后革兰阳性球菌感染者的临床分析

陈丰¹ 高鸿雁² 张天阳² 滕宇¹ 蒋林¹ 张卫国¹ 郭智²

【摘要】目的 分析利奈唑胺治疗骨科术后革兰阳性球菌感染者的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析两家医院于2010年1月至2014年6月使用利奈唑胺治疗的骨科术后革兰阳性球菌感染的23例患者的临床资料。**结果** 23例患者均检出革兰阳性球菌, 其中腰椎手术后感染11例, 7例为四肢管状骨骨折内固定术后感染, 5例为髋关节术后假体周围感染, 使用利奈唑胺后总有效率为95.7%, 起效时间为3~10 d, 其中14例直接使用利奈唑胺治疗, 用药后有效13例(92.9%), 9例为万古霉素无效或不能耐受后改用利奈唑胺治疗, 用药后有效7例(77.8%), 共5例出现不良反应, 2例腹泻, 2例皮疹, 1例白细胞及血小板减少, 全部患者均能够耐受, 停药后症状消失。**结论** 利奈唑胺治疗骨科术后革兰阳性球菌感染安全有效, 可应用于骨科术后抗革兰阳性球菌感染治疗或万古霉素治疗无效者。

【关键词】 利奈唑胺; 革兰阳性球菌; 感染; 骨科学; 临床分析

Clinical analysis of Gram-positive cocci infection with linezolid after operation Chen Feng¹, Gao Hongyan², Zhang Tianyang², Teng Yu¹, Jiang Lin¹, Zhang Weiguo¹, Guo Zhi². ¹Department of Orthopedics, Central Hospital of Wuhan, Hubei 430014, China; ²Department of Medical Affairs, General Hospital of Beijing Military Command Area, Beijing 100700, China

Corresponding author: Chen Feng, Email: zlcfl@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical effect and safety of linezolid treatment after orthopedics operation of Gram-positive cocci infection. **Methods** The clinical data of 23 patients with Gram-positive cocci infection with linezolid treatment after surgery in the department of orthopedics in two hospitals from January 2010 to June 2014 were analyzed, retrospectively. **Results** All patients were detected for Gram-positive cocci infection, among which, 11 cases of infection after lumbar operation, 7 cases of limb bone fracture internal fixation postoperative infection, 5 cases of postoperative infection around the hip joint prosthesis. The total effective rate was 95.7% and the effective time was 3-10 days. There were 14 cases of direct use of linezolid, which of effective in 13 (92.9%) cases, while 9 cases of vancomycin resistant or intolerant were change to linezolid, which of effective in 7 (77.8%) cases. A total of 5 cases were with adverse reactions, 2 cases with diarrhea, 2 cases with skin rash, 1 cases with leukopenia and thrombocytopenia. All patients were able to tolerate and the symptoms disappeared after withdrawal. **Conclusions** The treatment of the department of orthopedics after operation of Gram-positive cocci infection with linezolid is safe and effective. It could be applied to anti-Gram-positive bacterial infections treatment or ineffective treatment for vancomycin.

【Key words】 Linezolid; Gram-positive cocci; Infection; Orthopedics; Clinical analysis

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2016.03.008

基金项目: 湖北省科技厅面上基金 (No. 2014CFB459)

作者单位: 430014 武汉市, 湖北武汉市中心医院骨科¹; 100700 北京, 北京军区总医院医务部²

通讯作者: 陈丰, Email: zlcfl@163.com

革兰阳性球菌是引起骨科术后感染的常见病原菌,由于抗菌药物在临床的长期大量使用,近年来越来越多的文献^[1-2]报道了包括耐甲氧西林的葡萄球菌等在内的许多耐药菌,万古霉素是目前治疗的一线临床药物,但伴随着耐万古霉素的肠球菌及葡萄球菌的出现,革兰阳性球菌感染的治疗形势越来越严峻,骨科手术后感染革兰阳性球菌仍是造成手术失败的重要原因之一。利奈唑胺(linezolid)是第一种应用于临床治疗革兰阳性球菌感染的唑烷酮类抗菌药物,其不良反应轻微,对耐万古霉素的革兰阳性球菌有显著疗效^[3],治疗骨科术后革兰阳性球菌感染的患者具有明显优势。本研究统计了2010年1月至2014年6月武汉市中心医院和北京军区总医院使用利奈唑胺治疗的骨科术后革兰阳性球菌感染者的临床资料,现报道如下。

资料和方法

一、病例资料

武汉市中心医院和北京军区总医院于2010年1月至2014年6月共收治了23例使用利奈唑胺治疗的骨科术后革兰阳性球菌感染的患者,其中男性14例,女性9例,年龄31~76岁,平均年龄52.4岁;均为骨科手术后发生的革兰阳性球菌感染,分别为四肢骨折内固定术9例,脊柱7例、关节置换手术5例,髌离断手术、关节镜手术各1例。

二、临床表现

全部确诊为革兰阳性球菌感染的骨科患者发生于手术后2~24 d,症状大多为创口周围红肿、皮肤温度升高、局部创腔积液或者伤口有炎性分泌物流出、全身发热等。全部患者均通过局部分泌物标本培养获得病原微生物。

三、微生物证据

所有患者均对伤口分泌物、创腔穿刺液、血液或创腔冲洗引流液进行培养,培养出的病原菌均为革兰阳性球菌。部分患者出现全身感染,血液培养发现致病菌,直接使用利奈唑胺治疗,或者因不良反应无法耐受万古霉素治疗改用利奈唑胺治疗,或者经过万古霉素治疗后疗效不佳,培养出耐药菌后再行利奈唑胺抗感染治疗,或者部分患者切口周围疼痛、肿胀、皮温升高、出现波动感等,在切口周围肿胀处穿刺液培养阳性,使用利奈唑胺治疗。经利奈唑胺治疗无效患者,应积极查找微生物证据,同时经验性联合广谱抗菌药物及抗真菌治疗,如出现新的非球菌微生物,可根据药敏试验结果选

用敏感抗菌药物。

四、治疗方法

所有手术切口敞开,置入引流条,深部伤口或有内固定物、内植物患者局部清创后置通管持续生理盐水冲洗,同时使用利奈唑胺抗感染治疗,具体方案为:利奈唑胺注射液,静脉滴注,0.6 g/12 h,治疗周期一般为14~35 d,观察患者的生命体征、局部症状及不良反应,定期取冲洗液或引流液培养,监测血常规、红细胞沉降率、超敏C-反应蛋白、降钙素原、肝肾功能等指标的变化情况。

五、疗效评定标准

患者用药后每3 d对疗效进行评价。标准分为治愈、显效、改善和无效,其中治愈与显效归为有效,改善和无效归为无效。治愈:感染的症状、体征、实验室检查及细菌学培养4项指标均恢复正常,治疗停止3个月以上病情未复发;显效:病情明显好转,上述4项中只有1项未恢复正常,治疗停止3个月以上病情未复发;改善:治疗后临床症状、体征有所改善,实验室检查指标未完全恢复正常,细菌学培养仍为阳性;无效:治疗后病情未改善或加重,实验室检查指标未恢复正常,细菌学培养仍为阳性。细菌学疗效按照细菌清除(治疗结束后培养结果为阴性)、未清除(治疗结束后培养结果仍为原致病菌)来评定。

六、不良反应

使用利奈唑胺后记录患者出现的各种不良反应和化验结果异常情况,评价不良反应和实验室检查结果异常与使用利奈唑胺的相关性,对确定的相关不良反应进行统计。

结 果

一、一般资料

入组23例患者中,伴发热的19例,占82.6%;切口处肿胀20例,占87.0%;局部疼痛18例,占78.3%;伤口渗液15例,占65.2%;全部患者在术前1 h及术后24 h内均预防性使用1代头孢(头孢替唑或头孢唑啉),年龄>60岁的老年患者占65.2%。14例患者直接使用利奈唑胺治疗,9例患者为万古霉素无效或不能耐受后换用利奈唑胺治疗。23例感染者的一般资料详见表1。

二、革兰阳性球菌分布

所有23例患者应用利奈唑胺注射液前均培养出细菌,主要为金黄色葡萄球菌10例,占43.5%;表皮葡萄球菌6例,占26.1%;凝固酶阴性葡萄球

菌4例,占17.4%;链球菌2例,占8.7%;屎肠球菌1例,占4.3%,详见表2。

三、临床疗效

使用利奈唑胺治疗骨科术后革兰阳性球菌感染疗效显著,痊愈20例,占87.0%;显效2例,占8.7%;无效1例,占4.3%;总有效率为95.7%,起效时间为3~10 d,全组患者用药后清除病原菌20株,清除率为86.7%。14例患者直接使用利奈唑胺治疗,用药后有效13例,有效率为92.9%,9例患者使用万古霉素无效或不能耐受万古霉素换用利奈唑胺治疗,有效7例,有效率为77.8%。

四、典型病例

48岁中年男性患者,因腰椎滑脱入院,行腰椎管减压+椎间盘切除+腰椎融合内固定手术,内置钛合金钉棒系统。术后第3天出现切口周围肿胀;术后第5天出现发热伴腰部疼痛,切口处肿胀区穿刺抽液培养,同时加用万古霉素抗菌治疗,穿刺液检出金黄色葡萄球菌,万古霉素敏感;术后第8天再次手术置管冲洗;术后第10天体温恢复正常,腰痛好转;术后第14天体温再次升高,冲洗液培养仍检出金黄色葡萄球菌,万古霉素敏感度下降,改用利奈唑胺注射液治疗;术后16天开始体温恢复正常;术后18 d和21 d连续冲洗液培养为阴性,术后26 d拔除引流管,术后35 d停用利奈唑胺注

射液,共使用利奈唑胺注射液21 d;继续观察2周,患者体温正常,腰痛未复发,血常规、红细胞沉降率、C-反应蛋白水平基本恢复正常,术后1年未出现内固定物松动、腰痛复发、发热等感染征象。

五、相关处理

所有患者均积极抗感染治疗,及时行分泌物培养,监测血常规、红细胞沉降率、C-反应蛋白,发现伤口渗液或深部组织积液,及时穿刺或清创或创腔冲洗治疗,若出现体温升高或局部症状改善不明显,培养出新的病菌,根据药敏试验结果换用敏感抗菌药物,根据患者症状、体征和实验室检查结果及时调整治疗,同时监测血常规、肝肾功能等变化。

六、不良反应

全部患者治疗过程中共有5例患者出现不良反应,发生率为21.7%,其中发生腹泻2例,出现皮疹2例,出现白细胞及血小板减少1例,上述不良反应停药均自行消失,未进行特殊干预处理,对症治疗后患者均能够耐受,未发生严重不良反应。

讨 论

骨科手术多需要使用内固定、假体等内植物,术后一旦发生感染,由于内植物的存在,病原体易在内植物表面形成生物膜,导致抗菌药物敏感度下降,耐药株增加。近年来研究也证实骨科术后感染的病原菌耐药率较高^[4-6]。因此,骨科术后感染是严重的术后并发症,如不能及时控制,会造成感染迁延不愈,使内固定或假体松动、骨折不愈合,引起骨髓炎或深部组织感染,导致手术失败,住院时间延长、患者的病痛增加、经济负担加重^[7-8],甚至妨碍患者肢体的正常功能,应引起医务人员的足够重视。骨科手术时间较长,广泛使用内植物,脊柱手术多使用激素等因素,而且手术患者年龄偏大,自身抵抗力降低,都是造成骨科手术感染率较高的因素^[9-10],及时处理好术后感染,可以降低手术失败风险,减少患者痛苦,降低经济负担,减少医疗纠纷。

临床报道骨科手术切口感染发生率约为3.26%,以金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、假单胞菌属等为主^[11-12],大部分为革兰阳性球菌。目前临床最常用的治疗革兰阳性球菌的药物是万古霉素^[13-15],但近年来由于抗菌药物的广泛使用,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、万古霉素中介金黄色葡萄球菌(VISA)、万古霉素耐药金黄色葡萄球菌(VRSA)和万古霉素耐药肠球菌(VRE)不断增多,临床上革兰阳性球菌的抗感染治疗形势更加复杂,而且万古霉素有明显的肝、肾毒性,胃肠道反应及严重过敏

表1 23例患者的一般资料构成比

项目	株数	例(%)
年龄		
> 60岁	6	15 (65.2)
≤ 60岁	4	8 (34.8)
症状		
发热		19 (82.6)
切口肿胀		20 (87.0)
局部疼痛		18 (78.3)
伤口渗液		15 (65.2)
利奈唑胺使用方法		
直接使用		14 (60.9)
万古霉素无效后替换使用		9 (39.1)

表2 术后感染革兰阳性球菌构成比

病原菌	株数	构成比(%)
金黄色葡萄球菌	10	43.5
表皮葡萄球菌	6	26.1
凝固酶阴性葡萄球菌	4	17.4
链球菌	2	8.7
屎肠球菌	1	4.3
合计		100.0

反应,临床应用顾虑较多^[16-18]。目前耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌感染已经成为严重的临床及公共卫生问题,已成为医院内感染的重要病菌,而且多重耐药菌屡见不鲜,早已发现了耐万古霉素的葡萄球菌,肠球菌的耐药性问题也较为突出。按照耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识^[19]、耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识^[20]等,本研究使用利奈唑胺进行抗革兰阳性球菌的治疗,利奈唑胺是唑烷酮类抗菌药物,是细菌蛋白质合成抑制剂,特别是在耐药的革兰阳性球菌中,不易与其它抑制蛋白合成的抗菌药物发生交叉耐药,体外试验及临床使用经验均表明利奈唑胺对革兰阳性球菌(如金黄色葡萄球菌、屎肠球菌、链球菌等)具有明确抗菌活性^[21-25]。在特殊人群(主要为老人、儿童、肝肾功能轻度不全患者)中,其药物动力学改变不明显,药物耐受性较好。

本研究使用利奈唑胺对骨科术后革兰阳性球菌感染进行治疗取得了显著疗效。临床有效率为95.7%,病原菌清除率为87.0%,治疗后大部分患者疼痛、肿胀、渗液等局部症状消失,伤口愈合,发热控制,临床检查结果恢复正常,病原菌培养阴性。23例患者中有5例发生不良反应,其中腹泻2例,皮疹2例,白细胞及血小板减少1例,未发生严重不良反应,全部患者均能耐受治疗。综上所述,利奈唑胺可以有效对抗常见的革兰阳性球菌(包括耐万古霉素金黄色葡萄球菌及耐万古霉素屎肠球菌等),其强大的组织穿透性和稳定的最小抑菌浓度能有效保证临床疗效,同时不良反应较小、用药安全性高、患者耐受性好。因此,利奈唑胺是治疗骨科术后革兰阳性球菌感染者的良好选择。当然,抗感染治疗的过程中,应注意正确合理使用抗菌药物,随时注意病情变化,提高骨科术后革兰阳性球菌感染者的治疗效果。

参 考 文 献

- 1 瞿嵘,郭智,纪妍. 2011年某院住院患者革兰阳性菌分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(4):296-299.
- 2 李艳芬,王俊,王淑香,等. 利奈唑胺体外诱导金黄色葡萄球菌耐药的实验研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(5):694-698.
- 3 张明,郭智,瞿嵘,等. 利奈唑胺治疗老年心功能不全革兰阳性球菌感染患者的临床分析[J]. 中国医院药学杂志,2013,32(5):358-360.
- 4 翟如波,张昊,孙跃岭,等. 2263株院内感染常见病原菌分布及耐药性分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2012,6(5):404-407.

- 5 徐必生,邓敏,袁华兵,等. 开放性胫腓骨骨折感染的危险因素调查[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(3):83-85.
- 6 王子南,李梦远,郑秋坚,等. 骨科病房耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的预防及早期发现[J]. 中华骨科杂志,2015,35(6):686-690.
- 7 傅菊红,梁柳芳. 手术室医院感染的危险因素分析及控制策略[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2013,7(5):721-722.
- 8 尹鹏滨,吕厚辰,张里程,等. 髋部骨折患者住院期间新发肺部感染的危险因素分析[J]. 中华创伤骨科杂志,2015,17(9):745-750.
- 9 Bicanic G, Crnogaca K, Barbaric K, et al. Cefazolin should be administered maximum 30 min before incision in total knee arthroplasty when tourniquet is used[J]. Med Hypotheses,2014,82(6):766-768.
- 10 邓月华. 老年患者股骨颈骨折术后肺部感染的临床分析及干预对策[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2015,9(1):55-58.
- 11 高宝琴,王丽娜,杨彬霞. 骨科无菌手术感染危险因素调查分析与对策研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(13):3155-3157.
- 12 Phillips M, Rosenberg A, Shopsis B, et al. Preventing surgical site infections: a randomized, open-label trial of nasal mupirocin ointment and nasal povidone-iodine solution[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2014,35(7):826-832.
- 13 祝进,陆军,陈衍,等. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌万古霉素最低抑菌浓度分布及不同药敏试验方法比较[J]. 中华检验医学杂志,2011,34(12):1103-1104.
- 14 高灵宝,韩静,孙雅馨,等. 插入式E-test监测脑外伤昏迷患者痰中分离的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对万古霉素的敏感性[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2014,8(6):99-100.
- 15 冯娜娜,王琴,宋元林,等. 异质性万古霉素中介的金黄色葡萄球菌感染发生率及相关危险因素分析[J]. 中华内科杂志,2013,52(4):318-322.
- 16 孙长蛟,周勇刚. 关节置换术后耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(12):3118-3120.
- 17 刘晔华,王世瑜,张坚磊,等. 医院内感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分型及临床分析[J]. 中华流行病学杂志,2014,35(1):71-76.
- 18 Hafeez A, Munir T, Rehman S, et al. Comparative efficacy of ceftaroline with linezolid against *Staphylococcus aureus* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2015,25(4):247-249.
- 19 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):215-223.
- 20 耐万古霉素肠球菌感染防治专家委员会. 耐万古霉素肠球菌感染防治专家共识[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2010,4(2):224-231.
- 21 Alvarez-Lerma F. Linezolid in the treatment of gram positive coccal infections in critical patients[J]. Rev Esp Quimioter,2010,23(1):1-3.
- 22 张晓飞,张范华,张艳,等. 利奈唑胺对耐多药结核分枝杆菌及非结核分枝杆菌体外敏感性研究[J]. 中华检验医学杂志,2014,37(7):535-538.
- 23 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):2153-2155.
- 24 黄英姿,邱海波. 利奈唑胺在重症患者革兰阳性球菌感染治疗中的应用[J]. 中华内科杂志,2013,52(3):257-260.
- 25 Berry C, Yates TA, Seddon JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China[J]. Eur Respir J,2016,47(5):1591-1592.

(收稿日期: 2015-08-16)

(本文编辑: 孙荣华)

陈丰,高鸿雁,张天阳,等. 利奈唑胺治疗骨科术后革兰阳性球菌感染者的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(3):290-293.