

[11] 刘永梅,董力,陈晖,等. 2013 年保定市手足口病流行病学、病原学及临床特征分析[J/CD]. 中华实验和临床感染杂志(电子版),2015,9(5):696-699.

[12] 刘艳芹,庞保东,田庆玲,等. 儿童重症手足口病进展为危重症的相关危险因素分析[J]. 现代预防医学,2012,11(4):2704-2706.

[13] 赵倩,张少丹,高艳霞,等. 重症手足口病患儿血清去甲肾上腺素水平变化及其他相关因素分析[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(18):1418-1420.

(收稿日期:2018-01-12 修回日期:2018-03-08)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.041

万古霉素联合双黄连治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的临床效果分析

袁海燕¹, 伏俊²

(江苏省泰兴市人民医院:1. 检验科;2 呼吸科 225400)

摘要:**目的** 探讨万古霉素联合双黄连治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的临床效果。**方法** 选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月该院收治的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎患者 76 作为研究对象,采用随机数字法分为对照组和试验组,每组各 38 例。两组患者均给予常规对症治疗,对照组在此基础上加用万古霉素治疗,试验组在此基础上采用万古霉素联合中药双黄连注射液治疗,对比分析两组患者的临床疗效。**结果** 两组治疗有效患者的临床症状均得到不同程度的改善,试验组患者的体温正常时间、咳嗽消失时间、白细胞计数恢复正常时间、C 反应蛋白恢复正常时间及住院时间均明显少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后试验组患者临床总有效率高达 97.37%,明显高于对照组的 78.94%,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组不良反应率仅为 2.63%(1/38),明显少于对照组的 18.42%(7/38),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 万古霉素联合双黄连治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎患者可明显改善患者临床症状,减少不良反应的发生率,临床效果显著,值得临床推广使用。

关键词: 万古霉素; 双黄连; 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; 肺炎
中图分类号: R446 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2018)16-2490-03

随着临床治疗中抗菌药物的广泛使用,导致细菌对抗菌药物的耐药性日益增加,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染已成为院内感染的重要菌种,且其耐药性正不断增强^[1-2]。传统的糖肽类抗菌药物对 MRSA 肺炎患者的临床疗效较差,且不良反应较多,对老年体弱或肾衰竭患者使用受限^[3]。导致 MRSA 耐药的重要机制之一即生物被膜形成,成熟生物被膜包裹的细菌对抗菌药物的敏感性降低 10~1 000 倍^[4]。近年来,有研究表明中药在抗感染方面作用突出,具有作用时限长、效果好及不良反应轻微等优点^[5]。本研究旨在观察万古霉素联合黄连治疗 MRSA 肺炎患者的临床疗效,旨在为 MRSA 肺炎患者的治疗提供更多的参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2016 年 2 月本院收治的 MRSA 肺炎患者 76 例作为研究对象。采用随机数字表法将其分为两组,每组 38 例。对照组中男 25 例,女 13 例;年龄 28~67 岁,平均(46.31±9.12)岁;病程 1~6 d,平均(5.86±2.69)d;院内感染 13 例,院外感染 25 例。试验组中男 26 例,女 12 例;年龄 25~68 岁,平均(45.21±8.76)岁;病程 1~7 d,平均(5.24±2.71)d;院内感染 14 例,院外感染 24 例。纳入标准:患者临床症状表现为发热、咳嗽、气促

有痰,经 X 线片检查及痰液培养或血培养结果确诊为 MRSA 肺炎;经头孢类抗菌药物、喹诺酮类抗菌药物及碳青霉烯类抗菌药物治疗无效;均伴有高血压、糖尿病、冠心病及慢性肺病等 1 种以上基础疾病。排除标准:病历资料不全,无法提供治疗前后的实验室检查结果和影像学检查资料;疗程<14 d;无 MRSA 感染依据。本次研究得到患者知情同意,并经本院伦理委员会批准通过。两组患者在年龄、性别、白细胞计数(WBC)及病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者的基本资料比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体质量(kg)	病程(d)	WBC($\times 10^9/L$)
试验组	38	45.21±8.76	55.31±5.31	5.24±2.71	18.57±0.67
对照组	38	46.31±9.12	56.14±5.69	5.86±2.69	18.34±0.79
<i>t</i>		0.536	0.657	1.001	1.369
<i>P</i>		0.593	0.513	0.320	0.175

1.2 方法 两组患者入院均进行血常规、C 反应蛋白(CRP)、血培养、痰液培养、X 线片检查或胸部螺旋 CT 等常规检查,给予常规的祛痰、止咳及营养支持治疗。常规治疗的基础上根据药敏试验结果,对照组给予万古霉素(浙江海正药业股份有限公司)静脉滴注治疗,每次 20 mg,加入 5% 葡萄糖 5 mg/mL 稀释后

静脉滴注抗感染治疗,每天 2 次。试验组在常规治疗的基础上根据药敏试验给予万古霉素联合双黄连注射液治疗,万古霉素剂量与对照组一致,双黄连注射液(山西太行药业股份有限公司)1 mL/kg,加入生理盐水 5 mg/mL 稀释后静脉滴注。两组患者疗程均为 14 d。痰培养和血培养标本按照《全国临床检验操作规程(第 3 版)》规定的方法进行分离培养。标准质控菌株:金黄色葡萄球菌 ATCC25923 购自原国家卫生部临床检验中心。MRSA 检测结果判断标准:(1)头孢西丁抑菌环直径 ≥ 22 mm 为甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA), ≤ 20 mm 为 MRSA;(2)苯唑西林抑菌环直径 ≥ 13 mm 为 MSSA, ≤ 10 mm 为 MRSA。

1.3 观察指标 根据病程,观察记录治疗过程中患者的症状、体征变化及不良反应情况;患者治疗前、治疗过程中及治疗后血常规、尿常规、CRP 及肝肾功能变化情况;患者治疗前、治疗过程中及治疗后的影像学检查变化情况。参照《抗菌药物临床应用指导原则》对患者治疗前后的临床症状、实验室指标及病原学检测等指标进行观察。临床疗效分为痊愈、显效、无效 3 个等级,痊愈:患者临床症状消失,各项指标恢复正常,胸片或 CT 检查局部阴影吸收面接大于 3/4;显效:患者临床症状及各项指标明显改善,胸片或 CT 检查局部阴影吸收面接小于 1/2;无效:患者病情无好转或加重。临床总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。治疗 14 d 后进行血培养或痰培养,观察细菌清除情况,清除率=(清除例数+部分清除

例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[6-8]。
1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行数据分析。计数资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计量资料采用百分数表示,组间比较使用 χ^2 检验;等级资料比较使用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗后的临床疗效比较 治疗后试验组患者临床总有效率达 97.37%,明显高于对照组的 78.94%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者的临床疗效比较[n(%)]					
组别	<i>n</i>	痊愈	显效	无效	总有效
试验组	38	33(88.84)	4(10.53)	1(2.63)	37(97.37)
对照组	38	26(68.42)	4(10.53)	8(21.05)	30(78.94)
U/χ^2		2.099		6.176	
<i>P</i>		0.036		0.013	

2.2 两组治疗有效患者的临床症状改善所用时间及住院时间比较 两组治疗有效患者的临床症状均得到不同程度的改善,试验组患者的体温正常时间、咳嗽消失时间、WBC 恢复正常时间、CRP 恢复正常时间及住院时间均明显少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗有效患者的临床症状改善所用时间及住院时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)						
组别	有效患者数(<i>n</i>)	体温正常时间	咳嗽消失时间	WBC 恢复正常时间	CRP 恢复正常时间	住院时间
试验组	37	5.17 $\pm$ 1.21	6.51 $\pm$ 2.66	7.69 $\pm$ 3.85	9.05 $\pm$ 3.14	15.36 $\pm$ 1.63
对照组	30	7.13 $\pm$ 1.85	8.49 $\pm$ 2.93	9.98 $\pm$ 1.85	11.96 $\pm$ 5.67	19.63 $\pm$ 5.39
<i>t</i>		5.218	2.895	2.987	2.662	4.575
<i>P</i>		<0.001	0.005	0.004	0.010	<0.001

2.3 两组患者的细菌清除率对比 治疗后试验组的细菌清除率为 97.37%,对照组的细菌清除率为 94.74%,两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者的细菌清除率对比[n(%)]						
组别	<i>n</i>	清除	部分清除	未清除	替换	再感染
试验组	38	33(88.84)	4(10.53)	1(2.63)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	38	32(84.21)	4(10.53)	2(5.26)	0(0.00)	0(0.00)
<i>U</i>				0.357		
<i>P</i>				0.721		

2.4 不良反应 两组患者治疗过程中均未出现严重胃肠道不良反应,试验组有 1 例治疗后血小板数明显下降,停药 7 d 后恢复正常,无肝肾不良反应;对照组中有 4 例血肌酐水平明显上升,3 例肾功能受损,给予

对症治疗及停药 10 d 后恢复正常。两组患者的不良反应比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.029, P = 0.025$)。

3 讨 论

MRSA 感染主要表现为皮肤软组织感染、血行感染、肺炎感染及骨关节感染,其中医院感染率较高,与医院侵入性操作关系密切^[9-10]。但是,国外研究显示,随着临床上抗菌药物的广泛应用,MRSA 的耐药性不断增加,已成为多重耐药菌^[11]。由于 MRSA 肺炎具有多重耐药性,一旦发生感染治疗难度较大,病死率与治疗费用均大幅增加。目前在 MRSA 感染的治疗中,糖肽类抗菌药物如万古霉素、替考拉宁等仍为首选药物。

既往研究显示,近年来出现了耐万古霉素金黄色葡萄球菌(VRSA)和敏感株的最低抑菌浓度(MIC)逐渐升高现象,导致部分患者临床治疗效果较差^[12]。

MRSA 的耐药机制十分复杂,而生物被膜形成是导致治疗效果较差的重要机制之一^[13-14]。生物被膜是指细菌在不利于生存的环境下产生的藻酸盐多糖,使其形成膜状相互粘连附着于病灶表面,引起一系列的病理改变。生物被膜的形成使细菌抵御抗菌药物和宿主免疫杀伤的能力大大加强,从而导致临床感染的难治性增加^[15]。因此,抑制 MRSA 生物被膜的形成对万古霉素的临床治疗具有重要意义。万古霉素是一种三环糖肽类抗菌药物,其可抑制细菌细胞壁合成,破坏细菌细胞膜,改变其通透性,从而阻止细菌 RNA 的合成,使其 DNA 无法复制,且与其他种类的抗菌药物无交叉耐药性。然而,临床中万古霉素的广泛使用造成其敏感性下降, MIC 值增加,由此引起的 MRSA 治疗失败病例逐年增加。细菌对抗菌药物产生耐药性是自然界的抗生现象,单一药物治疗模式已逐渐陷入瓶颈,多组分天然抗菌药物的开发是未来抗菌治疗的发展方向之一^[16]。

中药在治疗细菌感染方面展示了独特的作用。药典中记录的黄连包括味连、雅连和云连,其活性成分为小檗碱。黄连中的小檗碱已被开发为临床治疗药物,其主要用于治疗细菌感染。注射用双黄连具有清热解毒、辛凉解表功效,对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌有一定的抗菌活性作用,且相关研究表明,双黄连及万古霉素均有抑制 MRSA 生物被膜形成的作用,二者间有协同作用^[17]。有研究显示,体外抗菌试验和临床疗效观察已证明,双黄连对 MRSA 的抗菌活性较高,配合抗菌药物联合治疗杀菌效果更好,可提高患者临床疗效,且作为纯中成药制剂,不会导致细菌耐药,同时可减少万古霉素的使用剂量及治疗时间,从而减少耐药菌的产生,降低长期大剂量抗菌药物使用的不良反应^[11]。本文中,采用万古霉素联合黄连治疗 MRSA 肺炎患者后,试验组治疗有效患者的体温正常时间、咳嗽消失时间、WCB 恢复正常时间、CRP 恢复正常时间及住院时间均明显少于对照组,治疗后试验组患者临床总有效率高达 97.37%,明显高于对照组的 78.94%,试验组不良反应率仅为 2.63%(1/38),明显少于对照组的 18.42%(7/38),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,万古霉素联合双黄连治疗 MRSA 肺炎患者可明显改善患者临床症状,减少不良反应发生率,临床效果显著。

参考文献

[1] 王国俊,叶云,冯碧敏,等.双黄连联合用左氧氟沙星对兔组织笼感染模型中金黄色葡萄球菌 ATCC29213 耐药性的影响[J].医药导报,2014,33(8):1001-1004.

[2] 虞亦鸣,马红映,王翎,等.下呼吸道感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分子生物学特征研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(6):1211-1214.

[3] TREVINO S E, PENCE M A, MARSCHALL J, et al. Rapid MRSA PCR on respiratory specimens from ventilated patients with suspected pneumonia: a potential tool for antimicrobial stewardship[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(5): 879-885.

[4] 陆晓凤,吴建祥,徐少毅,等.万古霉素治疗医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的临床评价[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(3):214-216.

[5] 赵昕峰,厉小玉,高扬,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 D 试验检测与耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(15):3386-3388.

[6] 金旒,朱莉,邵兴.去甲万古霉素治疗重症患者肺部耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(19):4424-4426.

[7] 陈红,李小惠,李为民,等.万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎老年患者的疗效分析[J].中国感染与化疗杂志,2015,15(5):434-438.

[8] POMORSKA-WESOŁOWSKA M, ROZANSKA A, NATAKANIEC J, et al. Longevity and gender as the risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in southern Poland[J]. BMC Geriatr, 2017, 17(1): 51.

[9] 黄泰博,王学林,王小丽,等.替考拉宁与万古霉素治疗肺癌患者耐甲氧西林金黄色葡萄球菌肺炎的疗效分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(12):2718-2720.

[10] 乔瑞红,谢鲲鹏,谢明杰.和厚朴酚抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌生物被膜形成[J].微生物学报,2016,56(8):1266-1272.

[11] PFALLER M A, RHOMBERG P R, HUBAND M D, et al. Activities of omadacycline and comparator agents against *Staphylococcus aureus* isolates from a surveillance program conducted in North America and Europe[J]. Antimicrob Agents Ch, 2017, 61(3):119-122.

[12] 徐银海,纵帅,顾兵,等.106 株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性分析与 SCCmec 基因分型及 pvl 基因研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(20):4561-4564.

[13] 李晔,张寅英,叶金艳.大蒜素与不同抗菌药物联用对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抗菌活性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(24):5545-5547.

[14] CARBALLO N, DE ANTONIO-CUSCO M, ECHEVERRÍA-ESNAL D, et al. Community-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically-ill patients: systematic review[J]. Farm Hosp, 2017, 41(2):187-203.

[15] 柯邵鹏,刘江福,苏智军,等.利奈唑胺与万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染疗效及安全性荟萃分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(6):1281-1284.

[16] 李艳萌,赵瑞珂,黄宝丽,等.医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 Spa 和 SCCmec 分型研究[J].重庆医学,2015,44(34):4821-4824.

[17] 纵帅,马萍,徐萍萍,等.临床分离耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药表型及耐消毒剂基因检测[J].中国消毒学杂志,2016,33(9):841-844.