

出血的决定因素。另外,PCNL 出血大部分情况是静脉性出血,这种类型出血一般夹闭肾造瘘管 30 ~ 45min 即能有效止血,而真正的动脉性出血,对于夹闭肾造瘘管效果较差,往往需要介入栓塞止血,即使他有较厚的肾实质或者较轻的肾积水^[15]。

需要说明的是本研究存在着单中心、样本量较少、血红蛋白丢失量计算并非严格精确等不足,同时没有将微通道与标准通道 PCNL 出血进行比较,也缺少同超声碎石、气压弹道碎石等进行比较,而以上治疗手段可能会影响手术时间,影响出血量。有待于继续收集相关病例,扩大样本量,同时对不同通道及不同碎石方式进行比较研究,更好地补充完善不同程度肾积水对 PCNL 出血的影响认识,以指导不同程度肾积水患者行 PCNL 手术时,具体采取何种通道及碎石方式,让患者获益。

本研究提示,患肾积水程度可能与 MPCNL 引起的失血量没有直接影响,与 PCNL 相关输血及介入栓塞概率可能也没有相关性。

参考文献

- 1 Akman T, Binbay M, Sari E, *et al.* Factors affecting bleeding during percutaneous nephrolithotomy: single surgeon experience [J]. J Endourol, 2011, 25(2):327-333
- 2 刘学明,蒋天安.腹部超声诊断学图解[M].北京:人民军医出版社,2011:243-244
- 3 姚成,唐智旺,汪志民.无管化微通道经皮肾取石术治疗肾结石[J].中国微创外科杂志,2014,14(5):434-449
- 4 Agarwal M, Agrawal MS, Jaiswal A, *et al.* Safety and efficacy of ultrasonography as an adjunct to fluoroscopy for renal access in percutaneous nephrolithotomy (PCNL) [J]. BJU Int, 2011, 108(8):1346-1349
- 5 Zeng G, Zhao Z, Wan SP, *et al.* Comparison of children versus adults undergoing mini-percutaneous nephrolithotomy: large-scale analysis of a single institution [J]. PLoS One, 2013, 8(6):e66850
- 6 Hatipoglu NK, Tepeler A, Buldu I, *et al.* Initial experience of micro-percutaneous nephrolithotomy in the treatment of renal calculi in 140 renal units [J]. Urolithiasis, 2014, 42(2):159-164
- 7 Turk C, Knoll T, Petrik A, *et al.* European Association of Urology (EAU) Guidelines on Urolithiasis [EB/OL]. http://www.uroweb.org/gls/pdf/22%20Urolithiasis_LR.pdf. [2014-6-20]
- 8 Mishra S, Sharma R, Garg C, *et al.* Prospective comparative study of miniperc and standard PNL for treatment of 1 to 2 cm size renal stone [J]. BJU Int, 2011, 108(6):896-900
- 9 Yamaguchi A, Skolarikos A, Buchholz NPN, *et al.* Operating times and bleeding complications in percutaneous nephrolithotomy: a comparison of tract dilation methods in 5537 patients in the Clinical Research Office of the Endourological Society Percutaneous Nephrolithotomy Global Study [J]. J Endourol, 2011, 25(6):933-939
- 10 Abdelhafez MF, Amend B, Bedke J, *et al.* Minimally invasive percutaneous nephrolithotomy: A comparative study of the management of small and large renal stones [J]. Urology, 2013, 81(2):241-245
- 11 Lee JK, Kim BS, Park YK. Predictive factors for bleeding during percutaneous nephrolithotomy [J]. Korean J Urol, 2013, 54(7):448-453
- 12 熊海云,曾小明,余明主,等.肾积水程度与经皮肾镜碎石取石术后失血的相关性[J].南昌大学学报:医学版,2013,53(10):21-23
- 13 Tepeler A, Binbay M, Akman T, *et al.* Parenchymal thickness: does it have an impact on outcomes of percutaneous nephrolithotomy? [J]. Urol Int, 2013, 90(5):405-410
- 14 Ganpule, Arvind P, Darshan H, *et al.* Postpercutaneous nephrolithotomy bleeding: aetiology and management [J]. Curr Opin Urol, 2014, 24(2):189-194
- 15 Agrawal K, Ketan M, Madhu S, *et al.* Place of percutaneous nephrolithotripsy (PCNL) in the management of renal calculi [J]. Sri Lanka J Surg, 2014, 31(3):41-47

(收稿日期:2015-04-06)

(修回日期:2015-04-30)

利奈唑胺片剂有效治疗气道支架相关肺部 MRSA 感染

张洁莉 邹珩 马洪明 蔡存良 张楠 周云芝 罗凌飞 王洪武

摘要 **目的** 评价利奈唑胺治疗气道支架相关肺部 MRSA 感染的疗效和安全性。**方法** 14 例确诊的气道支架相关肺部 MRSA 感染患者,接受利奈唑胺治疗 10 ~ 14 天。观察和记录治疗前后体温、血常规、肝肾功能和其他临床症状的改变,评价治疗的有效性和安全性。根据支气管镜下保护性毛刷刷检细菌学培养结果,评价治疗后细菌清除情况。**结果** 本组 14 例患者,治疗

基金项目:煤炭总医院院内课题(201111)

作者单位:100028 北京,煤炭总医院肿瘤内科

通讯作者:王洪武,电子信箱:wanghongwu2008@aliyun.com

有效率为 100%。应用利奈唑胺后 MRSA 的清除率 71.43%。治疗后患者症状明显改善:体温从 $38.18 \pm 0.18^\circ\text{C}$ 降至 $36.44 \pm 0.07^\circ\text{C}$ ($P = 0.000$)。气促评分从 1.00 ± 0.16 降至 0.50 ± 0.13 ($P = 0.046$)。白细胞计数和 CRP 明显改善。白细胞计数从 $(10.83 \pm 0.21) \times 10^9/\text{L}$ 降至 $(7.55 \pm 0.41) \times 10^9/\text{L}$ ($P = 0.003$); CRP 从 $23.48 \pm 6.13\text{mg/L}$ 降至 $5.07 \pm 1.29\text{mg/L}$ ($P = 0.001$)。有 1 例出现腹泻,1 例出现恶心不适,未观察到其他不良反应。**结论** 利奈唑胺片剂治疗气道支架相关肺部 MRSA 感染,用药方便,疗效明显,不良反应少,可作为此类疾病的首选药物之一。

关键词 利奈唑胺 气道支架相关肺部感染 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA) 治疗

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.12.037

Linezolid (Rina Thiazole Amine) Tablet is Effective in Treatment of Airway Stent Associated Infection with MRSA. Zhang Jieli, Zou Heng, Ma Hongming, et al. Department of Oncology, China Meitan General Hospital, Beijing 100028, China

Abstract Objective To evaluate the effects of linezolid (rina thiazole amine) in the treatment of airway stent associated infection with MRSA. **Methods** Patients with airway stent associated infection of MRSA ($n = 14$) were treated with Linezolid (rina thiazole amine) for 10 – 14 days. The body temperature, blood routine test, liver and kidney function and other clinical symptoms and indicators were compared before and after treatment, in order to evaluate the efficacy and safety of treatment. The eliminating rate for MRSA bacteria was evaluated by bronchoscopic protective hair brush bacteriology. **Results** The study included 14 patients. All patients responded to Linezolid treatment and the effective rate was 100%. The MRSA clearance rate was 71.43% after Linezolid treatment. The infection related symptoms were significantly improved after treatment. The body temperature decreased from $38.18 \pm 0.18^\circ\text{C}$ to $36.44 \pm 0.07^\circ\text{C}$ ($P = 0.000$). Apnea score decreased from 1.00 ± 0.16 to 0.50 ± 0.13 ($P = 0.046$). Leukocyte count decreased from $(10.83 \pm 0.21) \times 10^9/\text{L}$ to $(7.55 \pm 0.41) \times 10^9/\text{L}$ ($P = 0.003$); CRP decreased from $23.48 \pm 6.13\text{mg/L}$ to $5.07 \pm 1.29\text{mg/L}$ ($P = 0.001$). Diarrhea occurred in one patient, and nausea occurred in another patient. No other side effects were observed. **Conclusion** Linezolid tablets is effective and safe in treatment of stents associated airway infection with MRSA, which provides a therapeutic strategy for airway stent associated infection.

Key words Linezolid; Airway stent associated infection; Methicillin – resistant staphylococcus aureus (MRSA); Treatment

各种良恶性病变均可导致不同程度的气道狭窄或堵塞。气道支架置入,是缓解或治愈气道阻塞的主要手段。气道支架置入可出现各种并发症,以支架相关呼吸道感染(stent – associated respiratory tract infection, SARTI)最为常见,可严重影响疾病诊治的结局。SARTI 的常见致病菌为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin – resistant staphylococcus aureus, MRSA)和铜绿假单胞菌。利奈唑胺是新型的噁唑烷酮类抗菌药,具有抗 MRSA 活性强、疗效确切、毒性不良反应少的特点。国内外鲜有针对气道支架相关肺部 MRSA 治疗的研究。本研究旨在评价利奈唑胺片剂在治疗气道支架相关肺部 MRSA 感染中的疗效。

材料与方法

1. 临床资料:2011 年 1 月 ~ 2015 年 3 月笔者医院明确诊断支架相关 MRSA 感染病例 14 例,其中,男性 12 例,女性 2 例,患者年龄 12 ~ 68 岁,中位年龄 52.00 ± 5.35 岁。放置支架的病因主要是气管切开后狭窄、气管插管后狭窄、气管支气管结核、肺癌、食管癌、复发性多软骨炎。伴随疾病方面,有 3 例患者合并高血压,2 例合并冠心病,1 例合并糖尿病。支架类型上,9 例患者放置 Z 型不锈钢支架,3 例患者放置镍钛记忆合金支架,2 例患者放置硅酮支架。支架形状方面,5 例患者放置直筒支架,4 例患者放置 L 形支架,5 例患者放置 Y 形

支架(表 1)。

2. 诊断标准:SARTI 诊断标准^[1]:①影像学检查提示发生感染的部位在气管镜治疗部位的周围或远端气管;②患者出现感染的症状:发热、排痰增多、乏力,可伴有憋气加重或肺功能异常;③需要抗生素治疗或取出气道支架、重新放置支架;④支架或治疗区域周围病原学培养阳性(气管灌洗液、保护性毛刷等)。病原学诊断标准:患者支架置入后痰培养及保护性毛刷培养均示 MRSA 感染,保护性毛刷标本定量培养的诊断临界值 $\geq 10^3\text{CFU/ml}$ 。

3. 给药方法与疗程:患者每次给予利奈唑胺片剂 600mg 口服,每 12h 1 次,疗程 10 ~ 14 天。

4. 监测项目:①观察每日体温、咳嗽、咳痰、气喘症状及体征的变化;②每日记录患者 KPS 评分(Karnofsky 评分,又称体能状态评分)及气促评分;③用药前、以及用药后第 3 天、第 7 天、第 14 天复查血常规、肝肾功能、血凝、电解质、C 反应蛋白(CRP)、痰培养、电子支气管镜检查及镜下行保护性毛刷刷送细菌学培养;④药物使用后第 7 天、第 14 天查 X 线胸片。

5. 疗效判定:根据 2004 年国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》,将临床疗效分为 4 级:①痊愈:症状、体征、实验室及病原学检查均恢复正常;②显效:病情明显好转,但症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项中 1 项未恢复正常;③改善:用药后病情有改善,但不够明显;④无效:用药后 72h 病情无明显好转或加重。

表 1 气道支架相关肺部 MRSA 感染患者
基本情况表 (n = 14)

临床特征	数据
年龄 (岁)	
平均年龄 ($\bar{x} \pm s$)	52.00 $\pm$ 5.35
范围	12 ~ 68
性别 [n (%)]	
男性	12 (85.71)
女性	2 (14.29)
吸烟 [n (%)]	
是	5 (35.71)
否	9 (64.29)
病因 [n (%)]	
良性	11 (78.57)
气管插管后	3 (21.43)
气管切开后	5 (35.71)
气管支气管结核	2 (14.29)
复发性多软骨炎	1 (7.14)
恶性	3 (21.43)
肺癌	2 (14.29)
食管癌	1 (7.14)
伴随疾病 [n (%)]	
高血压	3 (21.43)
冠心病	2 (14.29)
糖尿病	1 (7.14)
支架类型 [n (%)]	
金属支架	12 (85.71)
Z 形不锈钢支架	9 (64.29)
镍钛记忆合金支架	3 (21.43)
硅酮支架	2 (14.29)
支架形状 [n (%)]	
直筒支架	5 (35.71)
L 形支架	4 (28.57)
Y 形支架	5 (35.71)

痊愈、显效和改善合计为有效。细菌学疗效分为清除细菌和未清除细菌 2 种。

6. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计学软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 *t* 检验方法,等级资料采用非参数检验方法,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床疗效及 MRSA 清除率:本组 14 例患者中,痊愈 8 例 (57.14%),显效 5 例 (35.71%),改善 1 例 (7.14%),无效 0 例,有效率为 100%。10 例患者应用利奈唑胺后 MRSA 被清除,清除率 71.43%。患者的体温,从治疗前 38.18 $\pm$ 0.18℃ 降至 36.44 $\pm$ 0.07℃ (*P* = 0.000)。患者的 KPS 评分,治疗前后无显著性改变 (80.00 $\pm$ 3.18 vs 80.00 $\pm$ 1.82, *P* = 0.180)。气促评分从 1.00 $\pm$ 0.16 降至 0.50 $\pm$ 0.13 (*P* = 0.046,表 2)。

2. 实验室指标:①白细胞计数 (WBC):从治疗前

(10.83 $\pm$ 0.21) $\times$ 10⁹/L 降至 (7.55 $\pm$ 0.41) $\times$ 10⁹/L (*P* = 0.003);②CRP:从治疗前 23.48 $\pm$ 6.13mg/L 降至 5.07 $\pm$ 1.29mg/L (*P* = 0.001);③血小板 (PLT)、肌酐 (Cr)、谷丙转氨酶 (ALT)、部分凝血酶原时间 (APTT) 治疗前后差异均无统计学意义 (*P* > 0.05,表 2)。

表 2 利奈唑胺治疗气道支架相关 MRSA 感染的效果 (n = 14)

临床因素	治疗前	治疗后	<i>t/z</i>	<i>P</i>
体温 (℃)	38.18 $\pm$ 0.18	36.44 $\pm$ 0.07	10.54	0.000
CRP (mg/L)	23.48 $\pm$ 6.13	5.07 $\pm$ 1.29	3.69	0.001
WBC ($\times 10^9$ /L)	10.83 $\pm$ 0.21	7.55 $\pm$ 0.41	8.20	0.003
KPS 评分	80.00 $\pm$ 3.18	80.00 $\pm$ 1.82	-1.34	0.180
气促评分	1.00 $\pm$ 0.16	0.50 $\pm$ 0.13	-2.00	0.046
PLT ($\times 10^9$ /L)	196.00 $\pm$ 58.37	193.00 $\pm$ 54.06	1.44	0.172
APTT (s)	31.14 $\pm$ 2.96	32.06 $\pm$ 3.79	-0.34	0.738
Cr (μ mol/L)	57.14 $\pm$ 8.96	55.57 $\pm$ 6.69	1.12	0.281
ALT (U/L)	24.28 $\pm$ 8.16	24.57 $\pm$ 7.46	-0.40	0.693

3. 不良反应:有 1 例患者 (7.14%) 用药第 7 天出现腹泻,大便 3 ~ 5 次/日,给予蒙脱石散止泻治疗后好转。1 例患者 (7.14%) 用药第 2 天出现轻度恶心不适,给予法莫替丁抑酸治疗后好转。没有患者发生血小板下降、贫血、肾功能损害及皮疹。

讨 论

目前,气道支架已广泛用于治疗各种良恶性病变导致的中心气道狭窄。支架引起的常见并发症包括移位、刺激局部肉芽组织增生、支架破裂及支架相关感染等。有证据提示,支架置入可增加感染发生的风险,或加重已存在的感染^[2-7]。这些感染的发生原因,与新放置的支架,损伤邻近组织、刺激肉芽肿形成、引起局部血运障碍、降低气道黏膜纤毛清除功能及降低咳嗽有效性等有关。因恶性肿瘤放置气管支架发生的 SARTI,由于患者并存免疫功能异常,因此患者感染的严重程度可明显加重,引起更高的病死率。一项荟萃分析显示,纳入来自 23 项临床研究中的 509 例 SARTI 患者,结果显示,SARTI 的发生率为 19%,常见的类型包括肺炎 (最常见),支气管感染、肺脓肿和曲霉球^[1]。常见致病菌为金黄色葡萄球菌 (39%)、铜绿假单胞菌 (28%)、真菌感染 (22%)、奇异变形杆菌 (6%)、草绿色链球菌 (6%)。SARTI 的病死率较高,最高达 68%。因此,积极治疗 SARTI,有助于降低支架置入相关的病死率。

判断 MRSA 为支架相关的新发感染,还是患者气道内原先的定植菌群,一直是困扰临床医生的难题。

2005 年美国胸科协会在成人医院获得性肺炎的诊治指南中提出,明确细菌感染需进行下呼吸道分泌物(气管内分泌物、肺泡灌洗液及保护性毛刷标本)定量培养^[8]。细菌生长低于诊断临界值,被认为是细菌定植或标本污染,高于临界值则考虑感染。气管内分泌物的临界值为 $\geq 10^6$ CFU/ml,肺泡灌洗液的临界值为 10^4 CFU/ml 或 10^5 CFU/ml,而保护性毛刷标本的临界值为 $\geq 10^3$ CFU/ml。郭伟等^[9]的临床研究发现,保护性毛刷标本培养阳性率 78.95%,敏感度 97.73%,特异性 84.62%,具有较高的临床实用价值。本研究采用痰培养联合保护性毛刷标本培养,保护性毛刷标本 MRSA 感染临界值确定为 $\geq 10^3$ CFU/ml,以排除 MRSA 定植。

利奈唑胺是一种人工合成的噁唑烷酮类抗生素。其作用机制是与细菌 50S 亚基上核糖体 RNA 的 23S 位点结合,通过抑制 50S 核糖体亚单位,抑制 mRNA 与核糖体连接,阻止 70S 起始复合物的形成,从而抑制了细菌蛋白质的合成。在利奈唑胺上市前,万古霉素广泛应用于 MRSA 感染的治疗。美国胸科协会推荐万古霉素或利奈唑胺,用于医院获得性 MRSA 感染的治疗。一些研究比较了利奈唑胺与万古霉素的疗效及安全性。一项纳入 9 项随机研究的荟萃分析,比较了利奈唑胺与万古霉素对医院获得性肺炎的疗效^[10]。结果显示,二者在疾病病死率、临床反应、MRSA 清除方面,疗效相似。利奈唑胺的胃肠道不良反应,高于万古霉素;二者在急性肾损伤、血小板减低、因不良反应而停药方面差异无统计学意义。另一项纳入 8 项研究的荟萃分析亦显示,两者的临床疗效无差异。利奈唑胺口服片剂的生物利用度达 100%,理论上与针剂等效,更加方便患者进行口服治疗。因此,本项研究采用利奈唑胺片剂,评价药物对气道支架相关 MRSA 肺部感染的疗效。本组患者应用口服片剂后,临床有效率 100%,MRSA 清除率 71.43%。本研究的药物疗效,优于郑崇伟等在医院获得性 MRSA 感染的研究结果(临床有效率 67.20%,细菌清除率 65.50%),可能归因于两项研究的研究对象有所不同。本研究的对象主要为气道良性病变患者,在支架置入前无明确肺部感染,而郑崇伟等研究对象为急危重症患者。

本组患者经利奈唑胺治疗后气促评分有改善,提示药物可有效改善支架内黏液堵塞及支架远端支气管炎症。患者在支架置入后,体能状态已有明显改善。局灶性的支架相关肺部 MRSA 感染,并未明显影

响患者体能状态。因此,在抗炎治疗后,即使炎症得到有效控制,短期内患者 KPS 评分(体能状态评分)并未出现明显改善。在不良反应方面,本组患者有 1 例出现腹泻,1 例出现恶心不适,行对症治疗后改善。未观察到血小板下降、贫血和其他不良反应发生。这些不良反应,不影响药物的连续使用。

本研究存在以下局限性:①本研究为单中心、观察性研究,病例数较少,需要进行前瞻性、随机、对照、多中心研究,扩大样本量,进一步验证利奈唑胺在治疗 SARTI 的有效性和安全性;②不同疾病类型(良恶性)和不同的支架置入,可能影响利奈唑胺的疗效。因此,有必要对患者人群进行各种分层,评价以上各种因素对利奈唑胺疗效的影响。

总之,本研究结果显示,利奈唑胺片剂治疗气道支架相关肺部 MRSA 感染,用药方便,安全性高,且效果显著,可作为此类疾病的首选药物之一。

参考文献

- 1 Agrafiotis M, Siempos II, Falagas ME. Infections related to airway stenting: a systematic review [J]. *Respiration*, 2009, 78(1): 69-74
- 2 Grosu HB, Eapen GA, Morice RC, *et al.* Stents are associated with increased risk of respiratory infections in patients undergoing airway interventions for malignant airways disease [J]. *Chest*, 2013, 144(2): 441-449
- 3 Abbas O, Fares M, Jamaledine G, *et al.* Endobronchial stenting for respiratory complications in relapsing polychondritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2007, 26(3): 271-273
- 4 Noppen M, Piérard D, Meysman M, *et al.* Bacterial colonization of central airways after stenting [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(2): 672-677
- 5 Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, *et al.* Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study [J]. *Chest*, 2007, 132: 609-616
- 6 Saad CP, Murthy S, Krizmanich G, *et al.* Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: long-term outcomes analysis [J]. *Chest*, 2003, 124(2): 1993-1999
- 7 Casal RF. Update in airway stents [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16(4): 321-328
- 8 American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171: 388-416
- 9 郭伟,张杰,唐明忠,等. 保护性毛刷在肺部重症感染中应用价值的探讨[J]. *中华医院感染学杂志*, 2008, 18(4): 502-504
- 10 Kalil AC, Klompas M, Haynatzki G, *et al.* Treatment of hospital-acquired pneumonia with linezolid or vancomycin: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(10): e003912

(收稿日期:2015-06-05)

(修回日期:2015-06-12)