



(OSID码)

· 药物与临床 ·

利奈唑胺联合乌司他丁治疗重症肺炎的临床疗效及其对血清皮质醇、高迁移率族蛋白 B1 水平的影响

罗裕锋, 叶初阳

【摘要】 目的 分析利奈唑胺联合乌司他丁治疗重症肺炎的临床疗效及其对血清皮质醇 (COR)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 水平的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月惠州市中心人民医院收治的重症肺炎患者 120 例, 根据其就诊编号、采用随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 60 例。在常规对症治疗基础上, 对照组患者给予利奈唑胺治疗, 观察组患者给予利奈唑胺联合乌司他丁治疗; 两组患者均连续治疗 1 周。比较两组患者临床疗效、细菌清除效果、炎症指标恢复正常时间, 治疗前后肺功能指标 [包括用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV₁) 及第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)]、血清 COR 及 HMGB1 水平, 并观察治疗期间两组患者不良反应发生情况。**结果** (1) 观察组患者临床疗效优于对照组 ($P<0.05$)。 (2) 观察组患者细菌清除效果优于对照组 ($P<0.05$)。 (3) 观察组患者中性粒细胞分数、白细胞计数、降钙素原、超敏 C 反应蛋白恢复正常时间短于对照组 ($P<0.05$)。 (4) 治疗前两组患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后观察组患者 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC 高于对照组 ($P<0.05$)。 (5) 治疗前两组患者血清 COR、HMGB1 水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后观察组患者血清 COR、HMGB1 水平低于对照组 ($P<0.05$)。 (6) 治疗期间两组患者腹痛、腹泻、耳鸣发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 利奈唑胺联合乌司他丁治疗重症肺炎患者的疗效确切, 能有效提高细菌清除效果, 缩短患者炎症指标恢复正常时间, 改善患者肺功能并降低血清 COR、HMGB1 水平, 且安全性较高。

【关键词】 肺炎; 利奈唑胺; 乌司他丁; 治疗结果; 高迁移率族蛋白质类; 皮质醇

【中图分类号】 R 563.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.y04

罗裕锋, 叶初阳. 利奈唑胺联合乌司他丁治疗重症肺炎的临床疗效及其对血清皮质醇、高迁移率族蛋白 B1 水平的影响 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (7): 112-115. [www.syxnf.net]

LUO Y F, YE C Y. Clinical effect of linezolid combined with ulinastatin on severe pneumonia and the impact on serum levels of COR and HMGB1 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (7): 112-115.

Clinical Effect of Linezolid Combined with Ulinastatin on Severe Pneumonia and the Impact on Serum Levels of COR and HMGB1 LUO Yufeng, YE Chuyang

Department of Critical Care Medicine, the Central People's Hospital of Huizhou, Huizhou 516001, China

516001 广东省惠州市中心人民医院重症医学科

- [15] ANZUETO A R, KOSTIKAS K, MEZZI K, et al. Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in the prevention of clinically important deterioration in COPD: results from the FLAME study [J]. Respir Res, 2018, 19 (1): 121. DOI: 10.1186/s12931-018-0830-z.
- [16] KEATING G M, MCCORMACK P L. Salmeterol/fluticasone propionate: a review of its use in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Drugs, 2007, 67 (16): 2383-2405. DOI: 10.2165/00003495-200767160-00006.
- [17] TAGAYA E, KONDO M, KIRISHI S, et al. Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma [J]. J Asthma, 2015, 52 (5): 512-518. DOI: 10.3109/02770903.2014.975358.
- [18] TSENG S, STANZIOLA A A, SULTAN S, et al. Pulmonary hypertension related to chronic obstructive pulmonary disease and diffuse parenchymal lung disease: A focus on right ventricular (dys) function [J]. Heart Fail Clin, 2018, 14 (3): 403-411. DOI: 10.1016/j.hfc.2018.03.006.
- [19] NILLAWAR A N, JOSHI K B, PATIL S B, et al. Evaluation of HS-CRP and lipid profile in COPD [J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7 (5): 801-803. DOI: 10.7860/JCDR/2013/5187.2943.
- [20] 迟玉敏, 金梅, 杜俊凤, 等. 噻托溴铵联合沙美特罗替卡松吸入对稳定期 COPD 患者血清炎症细胞因子及肺功能的影响评价 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18 (12): 2294-2295. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2013.12.081.

(收稿日期: 2019-03-06; 修回日期: 2019-07-08)

(本文编辑: 刘新蒙)

【Abstract】 Objective To analyze the clinical effect of linezolid combined with ulinastatin on severe pneumonia and the impact on serum levels of COR and HMGB1. **Methods** A total of 120 patients with severe pneumonia were selected in the Central People's Hospital of Huizhou from January 2016 to January 2017, and they were divided into control group and observation group according to random number table method based on visiting sequence, with 60 cases in each group. Based on conventional symptomatic treatment, patients in control group were treated with linazolid, while patients in observation group were treated with linazolid combined with ulinastatin; both groups were continuously treated for 1 week. Clinical effect, bacterial clearance effect, recovery time of inflammatory markers, pre- and post-treatment index of pulmonary function (including FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC), serum levels of COR and HMGB1 were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions was observed during treatment. **Results** (1) Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (2) Bacterial clearance effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (3) Recovery time of neutrophil fraction, WBC, procalcitonin and hs-CRP in observation group was statistically significantly shorter than that in control group, respectively ($P<0.05$). (4) There was no statistically significant difference in FVC, FEV₁ or FEV₁/FVC between the two groups before treatment ($P>0.05$), while FVC, FEV₁ and FEV₁/FVC in observation group were statistically significantly higher than those in control group after treatment ($P<0.05$). (5) There was no statistically significant difference in serum level of COR or HMGB1 between the two groups before treatment ($P>0.05$), while serum levels of COR and HMGB1 in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (6) There was no statistically significant difference in incidence of abdominal pain, diarrhea or tinnitus between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Linazolid combined with ulinastatin has certain clinical effect in treating severe pneumonia, which can effectively improve the bacterial clearance effect and pulmonary function, shorten the recovery time of inflammatory markers, reduce the serum levels of COR and HMGB1, with relatively high safety.

【Key words】 Pneumonia; Linezolid; Ulinastatin; Treatment outcome; High mobility group proteins; Cortisol

重症肺炎主要表现为呼吸衰竭、精神萎靡、嗜睡、烦躁,严重者甚至出现意识障碍、视盘水肿、昏迷及惊厥等,进而引发脑疝,严重影响患者生命安全^[1]。利奈唑胺属于人工合成的噁唑酮类抗生素,2000年于美国上市,主要抑制肺部细菌蛋白合成,其直接作用于50s核糖体亚单位,抑制mRNA与核糖体有效连接,进而抑制细菌蛋白合成^[2]。乌司他丁具有稳定溶酶体膜、清除自由基、抑制炎症递质释放等作用,其可有效改善患者临床症状。血清皮质醇(cortisol, COR)对重症肺炎的诊断和预后具有良好价值^[3],高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1 protein, HMGB1)是重症肺炎患者的重要炎症反应指标^[4-5]。本研究旨在分析利奈唑胺联合乌司他丁治疗重症肺炎患者的临床疗效及其对血清COR、HMGB1水平影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月—2017年1月惠州市中心人民医院收治的重症肺炎患者120例,均符合《急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)》^[6]中重症肺炎的诊断标准。纳入标准:(1)急性发病者;(2)胸片检查结果显示双肺斑片状阴影者。排除标准:(1)伴有严重心、肝、肾功能障碍者;(2)近3个月内服用过糖皮质激素或受体拮抗剂类药物者;(3)中途停止治疗或转院者;(4)对本研究用药物过敏者。根据患者的就诊编号、采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组,每组60例。两组患者性别、年龄、病程、急性生理学与慢性健康状况评分系统II(APACHE II)评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经惠州市中心人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者对本研究知情并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, d)	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
对照组	60	45/15	49.5 \pm 3.0	3.7 \pm 2.0	20.65 \pm 2.61
观察组	60	42/18	49.0 \pm 3.2	3.6 \pm 2.1	20.09 \pm 2.31
$t(\chi^2)$ 值		0.381 ^a	0.912	0.616	1.245
P 值		0.539	0.363	0.539	0.216

注: APACHE II = 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II; ^a 为 χ^2 值

1.2 方法 两组患者均给予常规对症治疗,包括采用抗生素进行抗感染治疗、限制性液体输入及营养支持等。对照组患者在常规对症治疗基础上给予利奈唑胺(Fresenius Kabi Norge AS 生产,注册证号 H20110312) 600 mg + 0.9% 氯化钠溶液 100 ml,静脉滴注 12 h。观察组患者在对照组基础上给予乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司生产,国药准字 H19990134) 10 万 U + 5% 葡萄糖溶液 500 ml,缓慢静脉泵注,血糖异常者改用 0.9% 氯化钠溶液 500 ml。两组患者均连续治疗 1 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 比较两组患者临床疗效,临床疗效判定标准^[7]: 显效: 临床症状明显改善或消失,肺部湿啰音消失,肺部 X 线检查结果显示病变部位消失;有效: 临床症状改善,肺部湿啰音明显下降,肺部 X 线检查结果显示炎症反应范围缩小;无效: 临床症状和体征无明显变化甚至出现进行性加重。

1.3.2 细菌清除效果 两组患者治疗 1 周后进行纤维支气管镜检查,留取患者痰液进行培养、分离,按照《全国临床检

验操作规程》^[7]判断患者细菌清除效果,清除:未发现病灶部位感染细菌;持续:持续发现病灶部位原发细菌;二重感染:发现病灶部位以外的细菌。

1.3.3 炎性指标恢复正常时间 记录两组患者炎性指标恢复正常时间,包括中性粒细胞分数、白细胞计数、降钙素原、超敏C反应蛋白。

1.3.4 肺功能指标 分别于治疗前后使用美能肺功能检查仪检测两组患者肺功能指标,包括用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV₁)及第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值(FEV₁/FVC)。

1.3.5 血清COR、HMGB1水平 分别于治疗前后抽取两组患者空腹静脉血4 ml, 3 000 r/min离心15 min(离心半径10 cm),留取血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清COR、HMGB1水平。酶联免疫吸附试验试剂购自通蔚试剂(上海)有限公司,并严格按照说明书进行操作。

1.3.6 不良反应 观察治疗期间两组患者不良反应发生情况,包括腹痛、腹泻、耳鸣等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析,性别、不良反应为计数资料,采用 χ^2 检验;临床疗效、细菌清除效果为等级资料,采用秩和检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,包括年龄、病程、APACHE II评分、炎性指标恢复正常时间、肺功能指标及血清COR、HMGB1水平,采用两独立样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($u=4.021$, $P < 0.01$,见表2)。

2.2 细菌清除效果 观察组患者细菌清除效果优于对照组,差异有统计学意义($u=3.841$, $P < 0.01$,见表3)。

表2 两组患者临床疗效比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	显效	有效	无效
对照组	60	17 (28.3)	31 (51.7)	12 (20.0)
观察组	60	38 (63.3)	19 (31.7)	3 (5.0)

表3 两组患者细菌清除效果比较 [n (%)]

Table 3 Comparison of bacterial clearance effect between the two groups

组别	例数	清除	持续	二重感染
对照组	60	25 (41.7)	28 (46.7)	7 (11.6)
观察组	60	47 (78.3)	9 (15.0)	4 (6.7)

2.3 炎性指标恢复正常时间 观察组患者中性粒细胞分数、白细胞计数、降钙素原、超敏C反应蛋白恢复正常时间短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表4)。

2.4 肺功能指标 治疗前两组患者FVC、FEV₁、FEV₁/FVC比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组患者FVC、FEV₁、FEV₁/FVC高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表5)。

2.5 血清COR、HMGB1水平 治疗前两组患者血清COR、

HMGB1水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组患者血清COR、HMGB1水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表6)。

2.6 不良反应 治疗期间两组患者腹痛、腹泻、耳鸣发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表7)。

表4 两组患者炎性指标恢复正常时间比较 ($\bar{x} \pm s$, d)

Table 4 Comparison of recovery time of inflammatory markers between the two groups

组别	例数	中性粒细胞分数	白细胞计数	降钙素原	超敏C反应蛋白
对照组	60	8.1 \pm 0.6	7.5 \pm 0.7	10.4 \pm 0.9	10.2 \pm 1.1
观察组	60	6.2 \pm 0.4	5.1 \pm 0.5	8.2 \pm 0.6	7.6 \pm 0.5
t 值		21.060	21.285	15.634	16.512
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表5 两组患者治疗前后肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

Table 5 Comparison of index of lung function between the two groups before and after treatment

组别	例数	FVC		FEV ₁		FEV ₁ /FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	56.37 \pm 9.89	59.30 \pm 7.66	44.02 \pm 7.36	46.28 \pm 1.14	53.62 \pm 7.37	75.22 \pm 10.26
观察组	60	57.46 \pm 9.03	67.51 \pm 8.95	44.16 \pm 5.01	49.89 \pm 0.23	53.76 \pm 5.01	79.22 \pm 9.60
t 值		0.630	5.398	0.123	24.044	0.123	2.205
P 值		0.530	<0.01	0.903	<0.01	0.903	0.029

注: FVC=用力肺活量, FEV₁=第1秒用力呼气容积, FEV₁/FVC=第1秒用力呼气容积与用力肺活量比值

表6 两组患者治疗前后血清COR、HMGB1水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of serum levels of COR and HMGB1 between the two groups before and after treatment

组别	例数	COR (nmol/L)		HMGB1 (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	1 034.5 \pm 129.6	181.4 \pm 26.3	163.0 \pm 11.0	12.2 \pm 2.1
观察组	60	1 054.6 \pm 127.9	151.2 \pm 22.3	163.1 \pm 12.9	7.9 \pm 1.1
t 值		0.626	6.757	0.298	9.235
P 值		0.532	<0.01	0.766	<0.01

注: COR=皮质醇, HMGB1=高迁移率族蛋白B1

表7 两组患者治疗期间不良反应发生率比较 [n (%)]

Table 7 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups during treatment

组别	例数	腹痛	腹泻	耳鸣
对照组	60	1 (1.7)	3 (5.0)	1 (1.7)
观察组	60	2 (3.3)	2 (3.3)	3 (5.0)
χ^2 值		0.341	0.211	1.052
P 值		0.553	0.643	0.312

3 讨论

乌司他丁最早是在成年健康男性尿液中提取,其对于机

体蛋白酶具有一定抑制作用,可通过对溶酶体酶的释放稳定溶酶体膜通透性^[8],同时可清除炎症反应造成的氧自由基以及炎症递质,促进患者康复。利奈唑胺可有效抑制感染细菌的蛋白质合成酶^[9],使细菌细胞的信使核酸类物质无法与核糖体进行有效结合,进而对患者细菌繁殖起到相应的抑制作用。

本研究结果显示,观察组患者临床疗效及细菌清除效果优于对照组,提示利奈唑胺联合乌司他丁治疗重症肺炎患者的疗效确切,可有效提高细菌清除效果,分析其原因可能是利奈唑胺可有效杀灭细菌,乌司他丁可降低炎症因子水平,减轻内皮细胞及肺泡细胞损伤,继而改善临床症状^[10]。刘畅等^[11]研究表明,乌司他丁能有效改善重症肺炎患者临床症状,降低炎症因子水平,本研究结果与之相似。本研究结果显示,观察组患者中性粒细胞分数、白细胞计数、降钙素原、超敏C反应蛋白恢复正常时间短于对照组,提示利奈唑胺联合乌司他丁可有效缩短重症肺炎患者炎症指标恢复正常时间。本研究结果显示,治疗后观察组患者FVC、FEV₁、FEV₁/FVC高于对照组,提示利奈唑胺联合乌司他丁可有效改善重症肺炎患者肺功能,可能因为乌司他丁可有效清除患者肺部氧自由基和炎症递质,减轻肺泡表面损伤,有效恢复肺泡表面张力,进而改善患者肺功能,这对机体免疫功能的恢复具有积极作用。倪华静等^[12]研究表明,肺保护性机械通气联合乌司他丁可有效改善急性肺损伤患者肺功能,提高氧合指数,对机体康复具有积极作用。

COR属于甾体类糖皮质激素^[13],严重肺炎患者的应激反应剧烈,由于局部缺氧以及精神紧张,肾上腺皮质激素大量分泌,导致血清COR水平升高,可在一定程度上反映患者治疗效果^[14]。HMGB1对局部病灶炎症细胞增殖与迁移具有良好预测效果^[15]。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清COR、HMGB1水平低于对照组,治疗期间两组患者腹痛、腹泻、耳鸣发生率比较无统计学差异,提示利奈唑胺联合乌司他丁能有效降低重症肺炎患者血清COR、HMGB1水平,且未增加不良反应,安全性较高。

综上所述,利奈唑胺联合乌司他丁治疗重症肺炎患者疗效确切,能有效提高细菌清除效果,缩短炎症指标恢复正常时间,改善患者肺功能,降低血清COR、HMGB1水平,且安全性较高;但本研究样本量较小,观察时间较短,未能对不良反应进行较为准确描述,有待今后研究进一步完善。

参考文献

- [1] 彭艳,王学虎,刘琼.血清高迁移率族蛋白B1与APACHE-II评分对急性胰腺炎患者严重程度及预后的评估价值[J].重庆医学,2017,46(17):2350-2352.DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.014.
- [2] 王文秀,陈波,章伟,等.血清高迁移率族蛋白B1与新生儿呼吸窘迫综合征的相关性研究[J].中国当代儿科杂志,2017,19(4):398-401.DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2017.04.007.
- [3] 彭艳,王学虎,余应喜,等.大黄对重症急性胰腺炎患者血清高迁移率族蛋白B1影响的临床研究[J].重庆医学,2017,46(19):2628-2630.DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.19.011.
- [4] 朱伟生,王建英,刘宇,等.盐酸右美托咪定对脓毒症患者围手术期血清细胞因子及高迁移率族蛋白B1的影响[J].中华医院感染学杂志,2017,27(3):650-652.DOI:10.11816/cn.mi.2016-162468.
- [5] 啜红斐,郎桂艳,田步先.依达拉奉对急性脑梗死患者血清中白细胞介素-1、-17A和高迁移率族蛋白B1的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(16):3977-3978.DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2017.16.031.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会,刘又宁.急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的诊断标准(草案)[J].中华结核和呼吸杂志,2000,23(4):203.
- [7] 吴述光,侯小丽,马胜喜.重症肺炎并发脓毒症患者血清高迁移率族蛋白B1检测的临床意义[J].新乡医学院学报,2018,35(2):143-145,150.DOI:10.7683/xyxyxb.2018.02.016.
- [8] BENDER JK, FLEIGE C, KLARE I, et al. Detection of a cfr (B) variant in German *Enterococcus faecium* clinical isolates and the impact on linezolid resistance in *Enterococcus* spp [J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0167042. DOI: 10.1371/journal.pone.0167042.
- [9] WANG G, LIU Y, ZHOU S F, et al. Effect of somatostatin, ulinastatin and gabexate on the treatment of severe acute pancreatitis [J]. Am J Med Sci, 2016, 351(5): 506-512. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.03.013.
- [10] BRENCIANI A, MORRONI G, POLLINI S, et al. Characterization of novel conjugative multiresistance plasmids carrying cfr from linezolid-resistant staphylococcus epidermidis clinical isolates from Italy [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(2): 307-313. DOI: 10.1093/jac/dkv341.
- [11] 刘畅,王璐,金晶晶.乌司他丁注射液治疗急性重症肺炎的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(21):1927-1929. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.21.001.
- [12] 倪华静,戴克智.肺保护性机械通气联合乌司他丁对急性肺损伤的治疗效果观察[J].数理医药学杂志,2018,31(7):1021-1023.
- [13] HASHEM A A, ABD EL FADEAL N M, SHEHATA A S. In vitro activities of vancomycin and linezolid against biofilm-producing methicillin-resistant staphylococci species isolated from catheter-related bloodstream infections from an Egyptian tertiary hospital [J]. J Med Microbiol, 2017, 66(6): 744-752. DOI: 10.1099/jmm.0.000490.
- [14] 麦玉梅,李伟峰,黄文杰.重症肺炎患者血清皮质醇的动态变化及临床意义[J].临床肺科杂志,2016,21(3):437-439. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.03.014.
- [15] 刘道莹,刘笛,尹昆.重症肺炎患者血清NT-proBNP和HMGB1水平的变化及其意义[J].中国现代医学杂志,2017,27(17):58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.17.012.

(收稿日期:2019-03-02;修回日期:2019-07-12)

(本文编辑:刘新蒙)