

万古霉素治疗新生儿 MRSA 败血症对患儿炎症指标的影响及临床效果^{*}李 晶, 巴依尔才次克, 李明霞[△]

(新疆医科大学第一附属医院新生儿科, 新疆乌鲁木齐 830054)

摘要:目的 探讨万古霉素治疗新生儿败血症对患儿炎症指标的影响及临床效果。方法 选取该院 2010 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 67 例耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染致败血症患儿的临床资料进行回顾性研究, 患儿在未明确为 MRSA 感染前采用头孢硫脒+哌拉西林/舒巴坦治疗, 明确为 MRSA 感染后采用万古霉素进行治疗, 对比万古霉素治疗前后患儿的免疫学、炎症指标, 并评价临床效果, 以及用药不良反应情况。结果 经万古霉素治疗后, 67 例患儿的血清免疫球蛋白 G(IgG)、自然杀伤细胞(NK 细胞)活性较未经万古霉素治疗前均显著升高($P<0.05$), 治疗后患儿的免疫球蛋白 M(IgM)水平较治疗前降低($P<0.05$)。治疗后, 67 例患儿的血清白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-2、白细胞介素-2 受体(sIL-2R)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原(PCT)和白细胞(WBC)测定值较治疗前均显著降低($P<0.05$)。经万古霉素治疗后的治疗总有效率为 89.55%, 明显高于未经万古霉素治疗前的 58.21%($P<0.05$)。万古霉素治疗前、后患儿的不良反应发生率分别为 19.40%和 23.88%, 差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗过程中出现的不良反应均不严重, 采用对症处理或暂缓用药, 症状缓解后继续治疗。结论 万古霉素治疗 MRSA 感染致新生儿败血症能显著改善患儿免疫水平, 减轻全身炎症反应程度, 治疗效果较好。

关键词: 万古霉素; 新生儿; 败血症; 炎症指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.011

中图法分类号:R451;R772.1

文章编号:1673-4130(2018)11-1318-04

文献标识码:A

Effect of vancomycin on neonatal MRSA septicemia and its clinical effect in children^{*}LI Jing, Bayiercaিকে, LI Mingxia[△]

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of vancomycin on neonatal sepsis and its clinical effect.

Methods The clinical data of 67 children with methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection and septicemia treated in the hospital from January 2010 to January 2017 were reviewed. The children were treated with ceftazidime+piperacillin/sulbactam when they did not diagnosed with MRSA infection. The children were treated with vancomycin when they diagnosed with MRSA infection. The immunological and inflammatory indexes of children before and after vancomycin treatment were compared, and the clinical effects and adverse reactions were evaluated. **Results** After vancomycin treatment, the serum IgG and NK cell activities in 67 children were significantly higher than those before vancomycin treatment ($P<0.05$), the level of IgM in children was lower than that before treatment ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of IL-6, IL-8, IL-2, sIL-2R, CRP, TNF- α , PCT, WBC in 67 children were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). The total effective rate of vancomycin treatment was 89.55%, which was higher than that without vancomycin treatment (58.21%, $P<0.05$); the occurrence of adverse reactions before and after treatment with vancomycin were 19.40% and 23.88%, and the difference was not statistically significant ($P>0.05$); the children of two groups did not appear serious adverse reactions during treatment, they were treated by symptomatic treatment or respite medication, and continue treated after symptom relief. **Conclusion** Vancomycin in the treatment of neonatal septicemia caused by MRSA infection can significantly improve the immune level of children, reduce the degree of systemic inflammatory response, and the treatment effect is better.

Key words: vancomycin; neonatal; septicemia; inflammatory indexes^{*} 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2014211C198)。作者简介:李晶,女,住院医师,主要从事新生儿疾病方面的临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: xinhospital@163.com。

本文引用格式:李晶,巴依尔才次克,李明霞. 万古霉素治疗新生儿 MRSA 败血症对患儿炎症指标的影响及临床效果[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1318-1321.

新生儿败血症是新生儿易发的严重感染性疾病之一,多是由于感染革兰阳性球菌所致^[1],并通过血液传播至全身各个器官,严重危及新生儿的生命安全。临床上对确诊败血症的新生儿一般采用抗菌药物治疗,在未明确具体细菌感染前多采用联合抗菌药物治疗,在血培养后根据药敏试验的结果来选择合适的抗菌药物^[2]。近年来抗菌药物存在长期滥用的现象,导致大量细菌对抗菌药物产生耐药性^[3],因此,合理有效地使用抗菌药物成为一个社会性问题。万古霉素是一种氨基糖苷类抗菌药物,具有很强的抗菌效果,不良反应小,尤其在抗耐药菌方面效果突出^[4]。血清中白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-2、白细胞介素-2受体(sIL-2R)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、降钙素原(PCT)和白细胞(WBC)等是与机体免疫能力和免疫应答有关的因子,其水平高低标志着机体抵抗感染的能力^[5]。因此,本文通过对比血培养前使用联合抗菌药物和血培养后使用万古霉素治疗由甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)感染所致的新生儿败血症的效果,来探究万古霉素在治疗新生儿败血症中对患儿炎症指标的影响及临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究经本院伦理会同意并做监督,选取本院 2010 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 67 例 MRSA 感染致新生儿败血症患儿的临床资料进行回顾性研究,患儿男 38 例,女 29 例;分娩孕周 36~41 周,平均(38.0 \pm 1.6)周;出生日龄 2~21 d,平均(9.8 \pm 3.9)d;出生体质量 2 418~3 602 g,平均(3 312.7 \pm 359.4)g;分娩方式:剖宫产 22 例,顺产 45 例。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)新生儿败血症诊断参考 2003 年中华医学会儿科学分会新生儿学组制定的《新生儿败血症诊疗方案》中的标准^[6];(2)患儿临床表现为发热、少吃、少动、精神萎靡;皮肤可伴有斑点、瘀斑、肝脾肿大;(3)MRSA 感染经实验室细菌培养确诊;(4)治疗前与患儿家属充分沟通。排除标准:(1)先天性免疫功能障碍;(2)伴有严重的出生缺陷;(3)对万古霉素等治疗药物具有过敏反应。

1.3 治疗方法 细菌培养和药敏结果未出来前使用联合抗菌药物治疗本组患儿,具体治疗方法:头孢硫脒(广州白云山天心制药股份有限公司生产,国药准字 H20111114,规格:0.5 g),100 mg/(kg \cdot d),每日 1 次,间隔 12 h 进行 1 次静脉注射,连续治疗 7 d;哌拉西林/舒巴坦治疗[康田制药(中山)有限公司,国药准字 H20023772,规格:2.25 g],20 mg/(kg \cdot d),每日 1 次,间隔 12 h 进行 1 次静脉滴注,连续治疗 7 d。细菌培养和药敏结果明确为 MRSA 感染后采用盐酸万古霉素治疗本组患儿,具体治疗方法:盐酸万古霉素(浙江海正药业股份有限公司,国药准字 H20084269,规格:2.25 g),15 mg/(kg \cdot d),每日 1 次,>7 d 患儿,间隔 8 h 进行 1 次静脉注射, \leq 7 d 患

儿,间隔 12 h 进行 1 次静脉注射,连续治疗 7 d。

1.4 观察指标及检查方法 观察指标:检测并比较本组患儿采用万古霉素治疗前、治疗后的血清免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、自然杀伤细胞活性(NK)、IL-6、IL-8、IL-2、sIL-2R、CRP、TNF- α 、PCT、WBC 的水平。检查方法:万古霉素治疗前后采集患儿股静脉血各 3 mL,1 000 r/min 离心 5 min,取血清放置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存,后对 IgG、IgM、NK、IL-6、IL-8、IL-2、CRP、TNF- α 和 PCT 水平进行检测。IgG、IgM 采用速率散射比浊法,QM300 特定蛋白分析仪,试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司;sIL-2R、IL-6、IL-8、IL-2 以及 TNF- α 采用固相夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂购自上海晶科生物有限公司生产;CRP 采用免疫散射比浊法,日立 7060 全自动生化分析仪,试剂盒购自深圳国赛生物科技有限公司;PCT 采用双抗夹心免疫化学发光法(ILMA)测定,德国 Brahms 公司仪器及试剂盒。所有试剂盒操作严格按照试剂盒说明书进行。使用 Sysmex XE-5000 全自动血液分析仪进行 WBC 的测定;采用核素释放法测定 NK 细胞活性。

1.5 临床疗效评价 临床疗效标准判定参考卫生部颁发的《抗菌药物临床研究指导原则》^[7],将临床治疗效果分为 4 个等级。治愈:体征、症状、病原学检查及实验室检查 4 项均恢复;显效:病情明显好转,但上述 4 项有一项未完全恢复正常;进步:用药后病情有好转,但不够明显;无效:用药 72 h 后病情无明显进步或加重者。有效=治愈+显效,总有效率(%)=(治愈+显效)/全部患儿 \times 100%。

1.6 统计学处理 采用统计软件 SPSS19.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 进行统计描述,治疗前后组内比较采用配对 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 万古霉素治疗前后患儿免疫水平比较 采用万古霉素治疗后,67 例患儿的血清 IgG、NK 细胞活性较未采用万古霉素治疗前均显著升高($P<0.05$),治疗后患儿的 IgM 水平较治疗前降低($P<0.05$)。见表 1。

表 1 万古霉素治疗前后患儿免疫水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	<i>n</i>	IgG(g/L)	IgM(g/L)	NK 细胞活性(%)
治疗前	67	5.74 \pm 2.21	0.39 \pm 0.07	22.64 \pm 6.59
治疗后	67	12.53 \pm 3.67	0.17 \pm 0.05	51.48 \pm 8.20
<i>t</i>		12.973	20.934	22.44
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 万古霉素治疗前后患儿炎症指标水平比较 采用万古霉素治疗后,67 例患儿的血清 IL-6、IL-8、IL-2、sIL-2R、CRP、TNF- α 、PCT、WBC 测定值较未采用万古霉素治疗前均显著降低,差异有统计学意义

($P<0.05$)。见表 2。

表 2 万古霉素治疗前后患儿炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

时间	<i>n</i>	IL-6(ng/L)	IL-8(pg/mL)	IL-2(μ g/L)	sIL-2R(KU/L)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	PCT(ng/mL)	WBC($\times 10^9$ /L)
治疗前	67	236.41 \pm 28.08	65.91 \pm 18.42	13.96 \pm 1.82	481.50 \pm 112.69	26.28 \pm 7.04	178.39 \pm 21.54	12.28 \pm 4.17	17.60 \pm 2.90
治疗后	67	32.60 \pm 8.22	37.24 \pm 5.58	9.64 \pm 1.33	267.11 \pm 55.03	4.11 \pm 1.50	37.96 \pm 4.31	0.79 \pm 0.36	9.60 \pm 2.00
<i>t</i>		29.647	12.193	15.687	13.993	25.211	12.662	24.23	19.053
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 临床效果评价 未采用万古霉素治疗前,本组 67 例患儿的临床治疗总有效率为 58.21%;采用万古霉素治疗后,本组 67 例患儿的临床治疗总有效率为 89.55%。未采用万古霉素治疗前的治疗总有效率与采用万古霉素治疗后的总有效率对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 万古霉素治疗前后患儿临床效果比较[*n*(%)]

时间	<i>n</i>	治愈	显效	进步	无效	总有效
治疗前	67	33(49.25)	6(8.96)	19(28.36)	9(13.43)	39(58.21)
治疗后	67	49(73.13)	11(16.42)	4(5.97)	3(4.48)	60(89.55)
χ^2						7.256
<i>P</i>						<0.05

2.4 不良反应 本组患儿治疗过程中出现的不良反应均为皮疹、恶心呕吐、腹泻和静脉炎,其中未采用万古霉素治疗前的不良反应发生率为 19.40%;采用万古霉素治疗后的不良反应发生率为 23.88%。万古霉素治疗前、后患儿的不良反应发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患儿治疗过程中出现的不良反应均不严重,采用对症处理或暂缓用药,症状缓解后继续治疗。见表 4。

表 4 万古霉素治疗前后患儿的不良反应情况比较[*n*(%)]

时间	<i>n</i>	皮疹	恶心呕吐	腹泻	静脉炎	不良反应发生率
治疗前	67	5(7.46)	2(2.99)	3(4.48)	3(4.48)	13(19.40)
治疗后	67	6(8.96)	4(10.45)	3(4.48)	3(4.48)	16(23.88)
χ^2						0.521
<i>P</i>						>0.05

3 讨 论

新生儿败血症是由于新生儿免疫系统不完善,容易受到细菌感染,感染后细菌经过血液循环,造成各器官感染,对患儿的生命健康造成巨大影响,其中感染细菌多为革兰阳性菌^[8]。当机体受到细菌感染时,与免疫相关的多种因子参与机体的免疫应答,IgG、NK、IgM 是与机体免疫能力直接相关的因子,其在机体的水平反映机体的抗感染能力,IL-6、IL-8、IL-2、sIL-2R、CRP、TNF- α 、PCT 和 WBC 等是当感染发生时与免疫应答相关的炎症因子^[9],其血清中水平的高低反映机体感染的进程,纠正这些因感染而异常的免

疫因子有利于对感染疾病的治疗。针对新生儿败血症的治疗首选是抗菌药物治疗^[10],但由于抗菌药物的长期滥用,导致细菌耐药性增加,给临床治疗带来了极大难度,因此,抗菌药物的使用应严格遵从合理的使用标准,在确定细菌种类前采用联合抗菌药物治疗,血培养后按药敏试验进行筛选。万古霉素是由链丝菌产生的糖苷类抗菌药物,对革兰阳性菌具有较高的敏感度^[11],并且几乎不产生细菌的耐药性,其主要的抑菌机制在于阻碍了细菌细胞壁的合成,是一种速效的抗菌剂,不良反应小,肾毒性的发生率较低,即使在治疗过程中出现肾功能异常,停药后可恢复,安全性较高。刘瑜等^[12]对新生儿败血症病原菌及其耐药性的 6 年研究表明,革兰阳性菌对万古霉素仍保持 100%的敏感,MRSA 对其几乎无耐药性。结合分析提示新生儿败血症治疗的临床合理用药可采用万古霉素。

IgG 是机体抵抗细菌感染的物质基础,IgM 则是机体初次应答的重要抗体,其作用机制是与病原或病原分泌的毒素结合,直接中和病原体及其毒素,NK 是对受到感染的细胞进行非特异性杀灭^[13],因此,在败血症发生时其水平会随着免疫反应的进行而明显升高,以保护机体免受感染性损伤。本研究中,采用万古霉素治疗后的 67 例患儿血清 IgG、NK 细胞活性较治疗前均显著升高,IgM 水平较治疗前降低。万古霉素治疗前患儿血清 IgG、IgM 和 NK 的水平异常可能预示着败血症抑制了免疫因子正常的生理活性,而经过万古霉素治疗后三者恢复正常水平,表明万古霉素能改善机体免疫功能,提高机体免疫力,利于新生儿缓解病情和改善预后。

IL-6、IL-8、IL-2、sIL-2R、TNF- α 、WBC 是机体炎症反应的相关因子,其中 IL-6、CRP、PCT 可以用于新生儿败血症的诊断,二联和三联检测可明显提高其灵敏度、特异度和准确性^[14];IL-8 是由单核-巨噬细胞和上皮细胞等产生的趋化因子,在感染发生后可迅速升高^[15];TNF- α 即肿瘤坏死因子,可调节机体免疫能力,抵抗机体感染以及杀灭异己细胞^[16]。这些指标表达水平越低表示炎症被控制的更好,利于患者预后。本文测定 67 例患儿血清中 IL-6、IL-8、IL-2、sIL-2R、CRP、TNF- α 、PCT、WBC 水平,发现以上指标采用万古霉素治疗后较治疗前均显著的降低,差异具有统计

学意义($P < 0.05$),表明万古霉素具有调节机体炎症相关因子的作用,提高机体清除感染的能力。

本组患儿经万古霉素治疗后,治疗总有效率从未经万古霉素治疗前的 58.21% 上升到 89.55%,表明万古霉素治疗由 MRSA 感染致新生儿败血症具有良好的效果。虽有研究表明万古霉素用药后的不良反应较多^[17],但本研究中,经万古霉素治疗前、后患儿的不良反应发生率对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),经处理后症状缓解。这可能与本研究纳入病例数较少,未纳入独立不同的治疗方案组有关,相关结论还需进一步论证。

综上所述,万古霉素能有效治疗 MRSA 感染所致新生儿败血症,灵敏度较好,可以改善机体与免疫应答的相关因子,提高新生儿机体免疫力,加快患儿康复。

参考文献

- [1] 贾忠兰,毕福玲,张彩明. 新生儿败血症病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(1): 197-200.
- [2] 田厚荣,赵波,孙广玉. 新生儿血培养病原菌分布及药敏结果分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1351-1353.
- [3] 袁经松,方菁. 我国细菌对抗菌药物耐药性监测的研究进展[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(4): 605-608.
- [4] 黄丽. 万古霉素联合阿奇霉素对形成生物被膜耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的体外抗菌效果分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(15): 119-122.
- [5] VAN M D, ABDULAHAD H W, RUTGERS A, et al. Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica[J]. Rheumatology, 2015, 54(8): 1397-1402.
- [6] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会《中华儿科杂志》编辑委员会. 新生儿败血症诊疗方案[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(12): 897-899.
- (上接和 1317 页)
- tuberculosis infection[J]. Microbiol Immunol, 2015, 59(10): 623-632.
- [7] 任卫聪,聂理会,姜晓颖,等. γ -干扰素诱导蛋白 10 在结核性胸膜炎辅助诊断中的应用价值[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(2): 108-110.
- [8] 段冬冬,宋泽庆. 趋化因子与结核性胸膜炎[J]. 医学理论与实践, 2014, 27(17): 2263-2265.
- [9] 史祥,唐亮,栗波. 结核性胸膜炎患者胸腔积液 T 淋巴细胞及白细胞介素-2 的变化[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(12): 1067-1070.
- [10] 郑建,欧勤芳,刘袁媛,等. 结核性胸膜炎患者结核特异性 T 淋巴细胞的免疫应答及其迁徙作用[J]. 中华传染病杂志, 2013, 31(12): 715-718.
- [11] SPINELLI S V, DIAZ A, D' ATTILIO L, et al. Altered microRNA expression levels in mononuclear cells of patients with pulmonary and pleural tuberculosis and their

- [7] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则: 2015 年版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [8] 徐艳,由军,毛春梅,等. 新生儿败血症的临床特征、病原菌分布及耐药特点分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2016, 50(2): 156-158.
- [9] 张立梅. 儿童反复肺炎与机体免疫功能和炎性相关因子的关系研究[J]. 河北医药, 2016, 38(9): 1333-1335.
- [10] 唐莲,王三南,李静静,等. 万古霉素治疗新生儿败血症的血药浓度监测和疗效分析[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(1): 25-28.
- [11] 霍海波,李海燕,胡国强. 复发性颅内肿瘤术后颅内感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分离株耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(4): 368-372.
- [12] 刘瑜,王琰刚,曹秀菁. 新生儿败血症病原菌及其耐药性六年的变迁[J]. 中国感染控制杂志, 2016, 15(8): 537-541.
- [13] 潘新年,李燕,韦秋芬,等. 不同胎龄早产儿免疫功能水平及影响因素[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(6): 428-432.
- [14] 黄丽娇,庄晖,刘丽明. 联合检测 PCT、IL-6 和 CRP 水平在预测未足月胎膜早破患者并发绒毛膜羊膜炎及新生儿败血症的临床价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(17): 3471-3474.
- [15] 赵凤霞,刘光辉,张健. IL-6 和 IL-8 在诊断新生儿败血症中的价值研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(12): 1311-1315.
- [16] 陆良华,丁晓春. IL-6、TNF- α 、PCT 和 CRP 在新生儿败血症诊断中的意义[J]. 江苏医药, 2015, 41(12): 1415-1416.
- [17] 赵静,冯锐,杜杰. 我院 202 例新生儿败血症病例细菌耐药性及万古霉素应用情况分析[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2901-2903.

(收稿日期: 2017-12-24 修回日期: 2018-03-04)

- relation with components of the immune response[J]. Mol Immunol, 2013, 53(3): 265-269.
- [12] TONG Z H, SHI H Z. Subpopulations of helper T lymphocytes in tuberculous pleurisy[J]. Tuberculosis (Edinb), 2013, 93(3): 279-284.
- [13] 李湘武. 白细胞介素-2 辅助治疗对结核性胸膜炎患者免疫功能影响的临床观察[J]. 结核病与肺部健康杂志, 2016, 5(2): 144-147.
- [14] 任兆强,王相海,林存智,等. 趋化因子 γ -干扰素诱导蛋白-10、巨噬细胞炎性蛋白-1 α 、单核细胞趋化因子-1 对结核性和恶性胸腔积液鉴别诊断的价值分析[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(25): 7-9.
- [15] 刘佳庆,张立,冯爽,等. 液相芯片技术检测多种细胞因子对结核性胸腔积液诊断价值的评估[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(8): 562-566.

(收稿日期: 2017-12-22 修回日期: 2018-03-02)