

利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎疗效和安全性的Meta分析

黄继康, 刘 斌*

暨南大学附属顺德医院 感染科, 广东 佛山 528000

摘要: **目的** 系统评价利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎的临床疗效和安全性。**方法** 检索PubMed、Cochrane Library、EMbase、Web of science、中国生物医学数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库等国内外数据库, 搜索发表于2020年7月13日前的关于利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎的临床随机对照试验(RCT)。由2位研究者提取文献资料及进行方法学质量评价, 利用Revman 5.2和STATA 10.0软件进行Meta分析。**结果** 共纳入17篇RCTs, 包含1 196例患者。Meta分析结果显示: 利奈唑胺联合抗结核药治疗结核性脑膜炎的有效率高于对照组($OR=3.53$, $95\%CI=2.09\sim5.95$, $P<0.05$); 联合治疗4周后, 试验组脑脊液压力($SMD=-50.79$, $95\%CI=-53.86\sim47.72$, $P<0.05$)指标和格拉斯哥昏迷指数评分($SMD=1.22$, $95\%CI=0.97\sim1.48$, $P<0.05$)优于对照组; 在不良反应方面, 4周内利奈唑胺联合抗结核药治疗组的不良反应发生率与对照组近似($RR=1.12$, $95\%CI=0.90\sim1.38$, $P=0.32$)。**结论** 当前证据表明利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎有较好的临床疗效, 不良反应发生率与对照组相近, 且可控, 故该药用于治疗结核性脑膜炎值得临床推广应用。

关键词: 利奈唑胺; 结核性脑膜炎; 临床疗效; 安全性; Meta分析

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2021)01-0179-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.026

Meta-analysis of efficacy and safety of linezolid combined with antituberculosis drugs in treatment of tuberculosis meningitis

HUANG Jikang, LIU Bin

Infectious Disease Department, The Affiliated ShunDe Hospital of Ji Nan University, Foshan 528000, China

Abstract: **Object** To systematically evaluate the efficacy and security of treating Tuberculous Meningitis by using linezolid combined with antituberculosis drugs. **Methods** Such databases as PubMed, Cochrane Library, EMBASE, Web of science, CNKI, CBM, VIP and Wanfang Database, were searched to collect randomized controlled trials (RCT) concerning linezolid combined with antituberculosis drugs for treating tuberculous meningitis published from the emergence of these databases to 13th July 2020. There were two researchers screening the studies, extracting the data and assessing the methodology quality. Revman 5.2 and STATA 10.0 was used to execute the meta-analysis. **Results** A total of 17 RCTs involving 1 196 patients were included. Meta-analysis showed that the effective rate of observation group with linezolid plus antituberculosis drugs was higher than control group ($OR = 3.53$, $95\%CI = 2.09$ to 5.95 , $P < 0.05$). After four-week treatment with linezolid plus antituberculosis drugs, there was a significant improvement between observation group and control group in indexes of cerebrospinal fluid pressure ($SMD = -50.79$, $95\%CI = -53.86$ to 47.72 , $P < 0.05$). and GCS score ($SMD = 1.22$, $95\%CI = 0.97$ to 1.48 , $P < 0.05$). Moreover, in terms of adverse reactions rate, group with Linezolid combined Antituberculosis Drugs was similar to that in control group. **Conclusion** As is showed in these evidences, compared to antituberculosis drugs, treating tuberculous meningitis with linezolid plus antituberculosis drugs has a better clinical therapeutic effect. The incidence of adverse reactions of this group is similar to the control group, which can be properly prevented and controlled. Thus, treating tuberculous meningitis with linezolid pulsing antituberculosis drugs is worthy to popularization and application.

Key words: linezolid; tuberculous meningitis; clinical efficacy; safety; Meta-analysis

收稿日期: 2020-07-24

第一作者: 黄继康, 本科, 主治医师, 研究方向为肺结核诊治。E-mail: 13540246974@163.com

*通信作者: 刘 斌, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肺结核诊治。Tel: (0757)28385790 E-mail: snow2er@sina.com

结核性脑膜炎(tuberculous meningitis, TBM)是一种神经系统感染性疾病,主要是由于结核分枝杆菌入侵蛛网膜下腔,通过血脑屏障累及软脑膜、蛛网膜进而累及脑血管引起,部分病例中结核分枝杆菌甚至可侵袭脑实质和脊髓造成最严重的非化脓性神经系统损伤^[1-2]。由于结核性脑膜炎早期临床症状隐匿,病理机制复杂且疾病早期缺乏高效的诊断方法,即使积极地给予患者常规抗结核治疗,但仍有50%的结核性脑膜炎患者会死亡或者留下不同程度的后遗症^[3]。在儿童和合并感染了HIV的患者中,结核性脑膜炎的死亡风险分别高达19.3%和40.5%,对患者的生命造成危害,给患者家庭及社会带来沉重的经济负担^[4-5]。

目前对于结核性脑膜炎的推荐治疗方案仍然是WHO建议的2HREZ/10HR,该方案对控制患者的病情起到了重要作用^[6]。然而,随着结核分枝杆菌发生基因突变增多及抗结核新药研发的滞后,常规抗结核药物治疗结核性脑膜炎效果并不理想,因此,提高药物治疗结核性脑膜炎患者的疗效并保证用药安全性已经成为全世界关注的焦点。

利奈唑胺是一种噁唑烷酮类抗生素,用于治疗耐药革兰阳性菌感染^[7]。近年来,许多研究表明利奈唑胺在抗结核分枝杆菌方面具有较好的作用,甚至可用于治疗广泛耐药和耐药肺结核,并且利奈唑胺的杀菌作用在结核分枝杆菌菌群的增殖期和静止期均较明显^[8-9]。基于利奈唑胺在血脑屏障中较好的通透性和药动学,选用利奈唑胺治疗结核性脑膜炎也成为可能。目前已有较多研究报道利奈唑胺联合抗结核药在治疗结核性脑膜炎的优势,尤其是重症结核性脑膜炎中。但是尚未见文献报道中有专属性评估利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的疗效与安全性的Meta分析。本研究收集国内外有关于利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎的临床随机对照试验(RCT),并通过Meta分析评估利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的疗效与安全性,以期为利奈唑胺的临床新应用提供一定依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的关于利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎的临床RCT,对纳入文献的随机对照方法、单盲及双盲法无硬性要求。

1.1.2 研究对象 符合《结核病学》^[10]中结核性脑膜炎诊断标准,主要临床表现为不同程度头痛、头

晕和意识障碍等,部分为昏迷、肌肉强直等神经系统损伤。

1.1.3 干预措施 利奈唑胺组患者在应用常规抗结核药物(包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺等药物)的基础上,联合使用利奈唑胺,并对其给予包括地塞米松抗炎、甘露醇脱水、降低颅内压、物理降温等在内的对症治疗。对照组患者使用抗结核药物+对症治疗。

1.1.4 结局指标 记录搜集利奈唑胺组与对照组用药4周后的总有效率。(1)显效:患者治疗后脑脊液检测指标正常,抽搐、发热、头痛等相关临床症状显著改善;(2)有效:患者治疗后脑脊液检测指标和临床体征较治疗前有明显减轻或改善;(3)无效:患者经过治疗后的脑脊液检测成和临床症状和体征无明显改善甚至加重。不良反应发生率,主要的不良反应有胃肠道不适、肝功能异常、周围神经炎、视神经炎、骨髓抑制等,格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分以及脑脊液各项指标,包括脑脊液压力、葡萄糖水平、蛋白质含量及白细胞计数等。

1.1.5 排除标准 (1)不合理的试验设计,如自身前后对照、药物疗程过长、剂量使用不符合标准等;(2)无法提取相关数据的文献(只有摘要)、综述、会议论文等;(3)同一作者或相同机构重复发表的研究或学位论文;(4)动物实验。

1.2 文献检索策略

在PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of science、中国生物医学数据库(CBM)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库等国内外数据库,以利奈唑胺、抗结核、结核性脑膜炎、随机对照试验为中文检索词、linezolid、antituberculosis drugs、tuberculous meningitis、randomized controlled trials (RCT)为英文检查词,检索利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎的临床RCT,检索时限为自建库起至2020年7月13日。

1.3 数据提取及方法学质量评价

由2名本研究参与人员根据详细的纳入标准,通过文章的标题、摘要及研究背景筛选有关于利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的研究,排除不符合标准的文章;筛选过程中若产生分歧,则通过共同讨论决定或请第三方协助裁定。从选定的文献中提取基本信息,主要有研究特点(如作者及发表年份)、参与试验各组的患者数量、各组的干预措施及判断疗效的结局指标,包括用药后的总体有效率、不良反

应、GCS评分、及脑脊液压力、脑脊液葡萄糖水平、脑脊液蛋白质含量、白细胞数量等各项指标。根据“Cochrane系统评价手册5.1.0”^[11]评价纳入文献的方法学质量。评价的项目包含随机方法是否正确、是否分配隐藏、是否采用盲法、结局数据是否完整、是否选择性报告研究结果、是否存在其他偏倚的来源共6个方面。

1.4 统计学方法

利用Revman 5.2和STATA 10.0软件对纳入文献进行统计学分析。二分类变量疗效指标和不良反应率使用比值比(odds ratio, OR)和危险比(risk ratio, RR)作为统计量,连续性变量疗效指标分析使用加权均数差或标准化均数差作为统计量,区间估算均采用95%置信区间(95%CI)。Meta分析结果采用卡方检验进行异质性检验,若异质性结果显示无统计学异质性($P>0.05$, $I^2<50\%$),则采用固定效应模型对结局指标进行合并分析,反之($P<0.05$, $I^2>50\%$)则采用随机效应模型进行合并分析。使用STATA 10.0软件绘制漏斗图,采用Egger's检验和

Begg's检验对纳入研究的发表偏倚进行定量评估, $P>0.05$ 则认为不存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检测出239篇文献,其中CNKI 42篇,万方数据库16篇,Web of Science 42篇,PubMed 43篇、Embase 48篇, Cochrane Library 10篇, VIP 18篇, CBM 20篇;再按照制定的纳入与排除标准,经过剔除、初筛和复筛等过程,排除不符合标准的文献;最终纳入17篇^[12-28],均为临床RCT文献。

2.2 纳入文献的基本特征和方法学质量评价

纳入的17篇RCT文献^[12-28]共涉及1 196例患者,其中利奈唑胺组595例、对照组601例,所有受试者均来自中国,纳入文献的基本特征见表1。纳入的17篇文章中10篇文献采用随机方法,3篇文献采用了盲法,并描述了分配隐藏,所有研究的结局数据均完整,未发现选择性报告研究结果,文献中其他偏倚存在与否不明确,纳入文献基本特征见表2。

表1 纳入研究的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入文献	组别	n/例	平均年龄/岁	口服给药	疗程	结局指标
Li H ^[12]	对照	50	10.58±4.04	异烟肼0.3 g+利福平0.6 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g, 1次·d ⁻¹	2个月	①②
2016	观察	36	10.42±3.45	加用利奈唑胺600 mg 静滴2次·d ⁻¹	2个月	
Sun F ^[13]	对照	17	45.88±2.87	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g, 1次·d ⁻¹	4周	④⑤⑥
2014	观察	16	48.34±3.05	加用利奈唑胺600 mg, 1次·d ⁻¹	4周	
冶赓社 ^[14]	对照	100	24.8±5.4	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g, 1次·d ⁻¹	4周	④⑤⑥
2019	观察	100	24.8±5.4	加用利奈唑胺1 200 mg, 1次·d ⁻¹	4周	
胡清亮 ^[15]	对照	28	47.87±3.42	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g+莫西沙星0.4 g, 1次·d ⁻¹	4周	④⑤⑥⑦
2018	观察	28	45.82±1.54	加用利奈唑胺600 mg 静滴, 1次·d ⁻¹	4周	
蒋玲 ^[16]	对照	17	40.22±5.65	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g+左氧氟沙星0.5 g, 1次·d ⁻¹	4周	①②③④ ⑤⑥⑦
2020	观察	16	35.88±6.34	加用利奈唑胺600 mg 静滴, 1次·d ⁻¹	4周	
吴素方 ^[17]	对照	9	41.0±1.16	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g+左氧氟沙星0.5 g, 1次·d ⁻¹	4周	②④⑤⑥ ⑦
2019	观察	8	36.0±2.18	加用利奈唑胺600 mg 静滴, 1次·d ⁻¹	4周	
朱烽烽 ^[18]	对照	80	61.3±5.7	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g+左氧氟沙星0.5 g, 1次·d ⁻¹	4周	②③④⑤ ⑥
2018	观察	80	61.3±5.7	加用利奈唑胺1 200 mg, 1次·d ⁻¹	4周	
白英姝 ^[19]	对照	27	27.46±2.33	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g, 1次·d ⁻¹	1个月	①④⑤
2016	观察	28	27.58±2.45	加用利奈唑胺600 mg 静滴, 1次·d ⁻¹	1个月	⑥⑦
王静 ^[20]	对照	34	42.5±3.6	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g+左氧氟沙星0.5 g, 1次·d ⁻¹	2个月	②④⑤⑥
2019	观察	34	45.5±3.5	加用利奈唑胺1 200 mg, 1次·d ⁻¹	2个月	
刘子林 ^[21]	对照	30	36.74±9.63	异烟肼0.3 g+利福平0.45 g+乙胺丁醇0.75 g+吡嗪酰胺1.5 g, 1次·d ⁻¹	4周	①④⑤⑥

续表1

纳入文献	组别	n/例	平均年龄/岁	口服给药	疗程	结局指标
2018	观察	30	37.03±9.72	加用利奈唑胺 1 200 mg, 1 次·d ⁻¹	4 周	
刘家斌 ^[22]	对照	41	37.28±4.72	异烟肼 0.3 g+利福平 0.45 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 1.5 g, 1 次·d ⁻¹	1 个月	①
2018	观察	41	37.04±5.13	加用利奈唑胺 1 200 mg, 1 次·d ⁻¹	1 个月	
佟勃杉 ^[23]	对照	35	49.82±13.97	异烟肼 0.3 g+利福平 0.45 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 1.5 g, 1 次·d ⁻¹	6 个月	①④⑤⑥
2020	观察	30	47.18±14.88	加用利奈唑胺 600 mg, 1 次·d ⁻¹	6 个月	
钟剑锋 ^[24]	对照	25	39.9±11.2	异烟肼 0.3 g+利福平 0.6 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 1.5 g, 1 次·d ⁻¹	8 周	②④⑤⑥
2019	观察	24	40.5±12.6	加用利奈唑胺 600 mg, 1 次·d ⁻¹	8 周	
刘 岩 ^[25]	对照	32	53.49±2.43	丙硫异烟胺 0.6 g+利福平 0.6 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 1.5 g, 1 次·d ⁻¹	12 个月	①②④⑤ ⑥⑦
2019	观察	32	55.37±2.52	加用利奈唑胺 1 200 mg, 1 次·d ⁻¹	12 个月	
乔 凯 ^[26]	对照	41	37.19±6.45	异烟肼 0.3 g+利福平 0.45 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 1.5 g, 1 次·d ⁻¹	4 周	③④⑤⑥
2019	观察	43	38.43±6.81	加用利奈唑胺 1 200 mg 1 次·d ⁻¹	4 周	
邱建东 ^[27]	对照	18	36.49±8.13	异烟肼 0.3 g+利福平 0.45 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 1.5 g, 1 次·d ⁻¹	12 个月	①④⑤
2018	观察	18	36.58±8.12	加用利奈唑胺 600 mg, 2 次·d ⁻¹	12 个月	⑥⑦
王 鑫 ^[28]	对照	24	36.54±3.8	异烟肼 0.3 g+利福平 0.45 g+乙胺丁醇 0.75 g+吡嗪酰胺 1.5 g+ 莫西沙星 0.4 g, 1 次·d ⁻¹	1 个月	④⑤⑥
2018	观察	24	36.87±4.2	加用利奈唑胺 1 200 mg, 1 次·d ⁻¹	1 个月	

①-总有效率;②-不良反应发生率;③-GCS 评分;④-脑脊液葡萄糖水平;⑤-脑脊液蛋白质水平;⑥-脑脊液白细胞数;⑦-脑脊液压力

①-overall efficiency; ②-incidence of adverse reactions; ③-GCS scores; ④-cerebrospinal fluid glucose; ⑤-cerebrospinal fluid protein; ⑥-cerebrospinal fluid white blood cell; ⑦-cerebrospinal fluid pressure

表 2 纳入文献的质量评价表

Table 2 Quality evaluation of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结局数据完整性	选择性报告研究	其他偏倚来源
Li H ^[12]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	不清楚
Sun F ^[13]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	不清楚
冶赓祉 ^[14]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
胡清亮 ^[15]	低风险	低风险	高风险	低风险	低风险	不清楚
蒋 玲 ^[16]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
吴素方 ^[17]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
朱烽烽 ^[18]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
白英姝 ^[19]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
王 静 ^[20]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
刘子林 ^[21]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
刘家斌 ^[22]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
佟勃杉 ^[23]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
钟剑锋 ^[24]	不清楚	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
刘 岩 ^[25]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
乔 凯 ^[26]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
邱建东 ^[27]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚
王 鑫 ^[28]	低风险	不清楚	高风险	低风险	低风险	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 总有效率 共有 8 篇文献^[12, 16, 19, 21-23, 25, 27]报告了总有效率, 包含 481 例患者, 其中利奈唑胺组 231 例、对照组 250 例。异质性检验结果显示, 各个研究间不存

在显著异质性($P=0.56, I^2=0\%$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析。见图 1。结果显示治疗后、利奈唑胺组患者的总有效率明显优于对照组, 差异具有统计学意义($OR=3.53, 95\%CI=2.09\sim 5.95, P<0.05$)。

2.3.2 脑脊液指标 15 篇文献^[13-21, 23-28]报告了脑脊液指标,共 1 028 例患者,其中利奈唑胺组 511 例、对照组患者 517 例。(1)脑脊液葡萄糖水平:异质性检验结果显示各个研究间存在异质性($P < 0.05$, $I^2 = 92\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,见图 2。结果显示联合用药后,利奈唑胺组患者脑脊液中葡萄糖水平明显高于对照组,差异有统计学意义($SMD = 1.33$, $95\%CI = 0.81 \sim 1.85$, $P < 0.05$)。(2)脑脊液蛋白质水平:异质性检验结果显示,各个研究间存在较高异质性($P < 0.05$, $I^2 = 95\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,见图 3。结果显示治疗后利奈唑胺组患者脑脊液中蛋白质水平明显低于对照组,差异有统计学意义($SMD = -1.26$, $95\%CI = -1.91 \sim -0.62$, $P < 0.05$)。(3)脑脊液白细胞计数:异质性检验结果显示各个研究间异质性较显著($P < 0.05$, $I^2 = 95\%$),故采用随机效应模型进行 Meta 分析,见图 4。治疗 4 周后利奈唑胺组患者脑脊液中白细胞计数明显低于对照组,差异有统计学意

义($SMD = -3.74$, $95\%CI = -4.65 \sim -2.83$, $P < 0.05$)。(4)脑脊液压力:异质性检验结果显示,各个研究间不存在异质性($P = 0.42$, $I^2 = 0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,见图 5。结果显示利奈唑胺组患者脑脊液压力明显低于对照组,差异有统计学意义($MD = -50.79$, $95\%CI = -53.86 \sim -47.72$, $P < 0.05$)。

2.3.3 GCS 评分 3 篇文献^[16, 18, 26]报告了 GCS 评分,共有 277 例患者,其中利奈唑胺组 139 例、对照组 138 例,异质性检验结果显示,各个研究间不存在异质性($P = 0.27$, $I^2 = 24\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 合并分析,见图 6。结果显示利奈唑胺组患者的 GCS 评分高于对照组,差异有统计学意义($SMD = 1.22$, $95\%CI = 0.97 \sim 1.48$, $P < 0.05$)。

2.3.4 不良反应 共有 9 篇文献^[12-13, 16-18, 20, 23-25]评价了利奈唑胺联合抗结核药治疗结核性脑膜炎的临床用药安全性,胃肠道不适、肝功能异常、周围神经炎、视神经炎、骨髓抑制等均为该治疗方案的不良反应。由于纳入研究中各患者不良反应的原始数

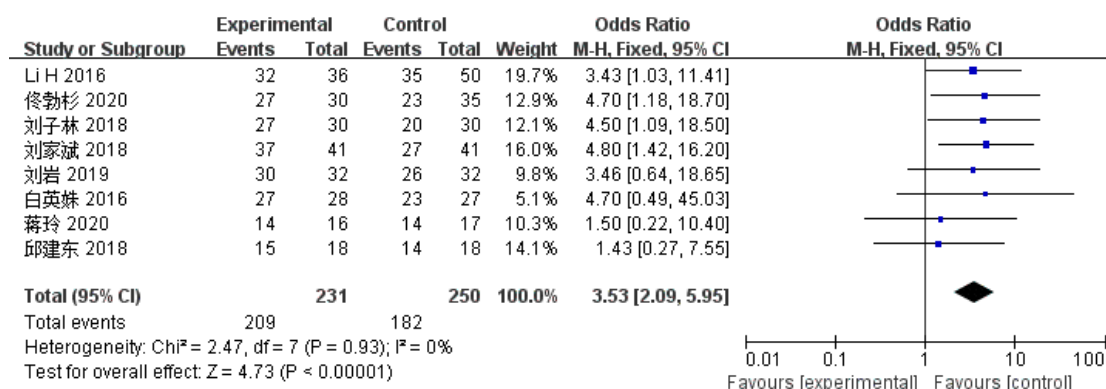


图 1 两组患者总有效率比较的 Meta 分析森林图

Fig. 1 Forest plot of Meta-analysis in overall efficiency between two groups

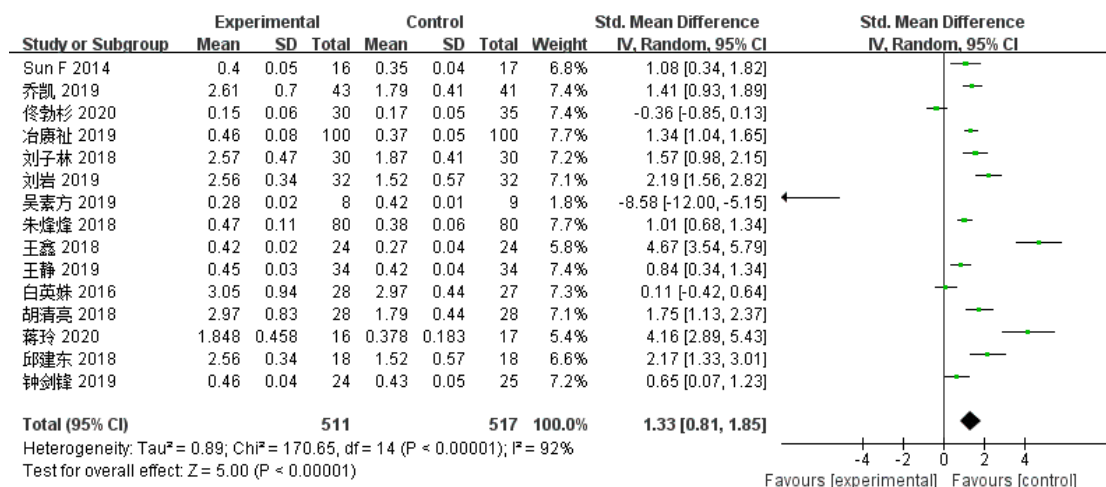


图 2 两组脑脊液葡萄糖水平的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis in cerebrospinal fluid glucose between two groups

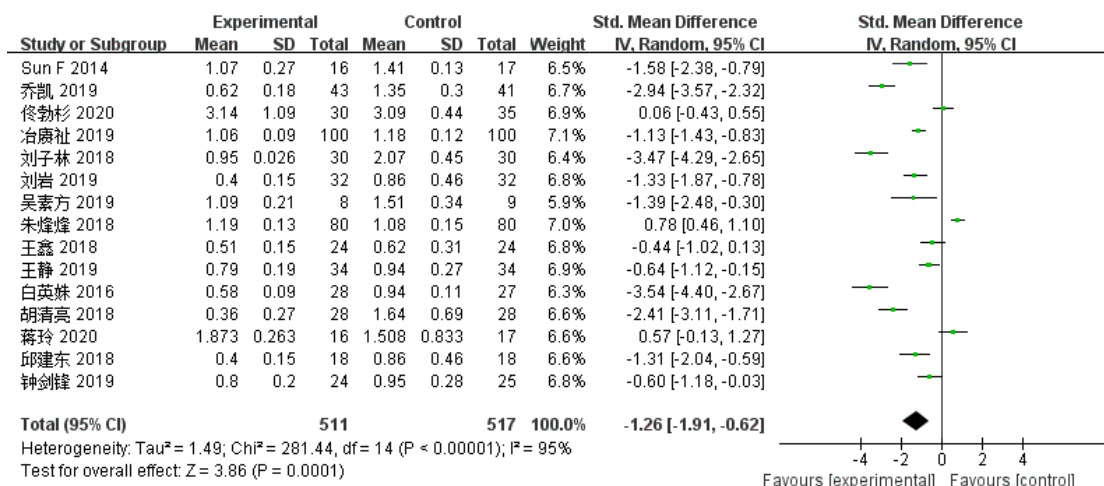


图3 两组脑脊液蛋白质水平的Meta分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis in cerebrospinal fluid protein between two groups

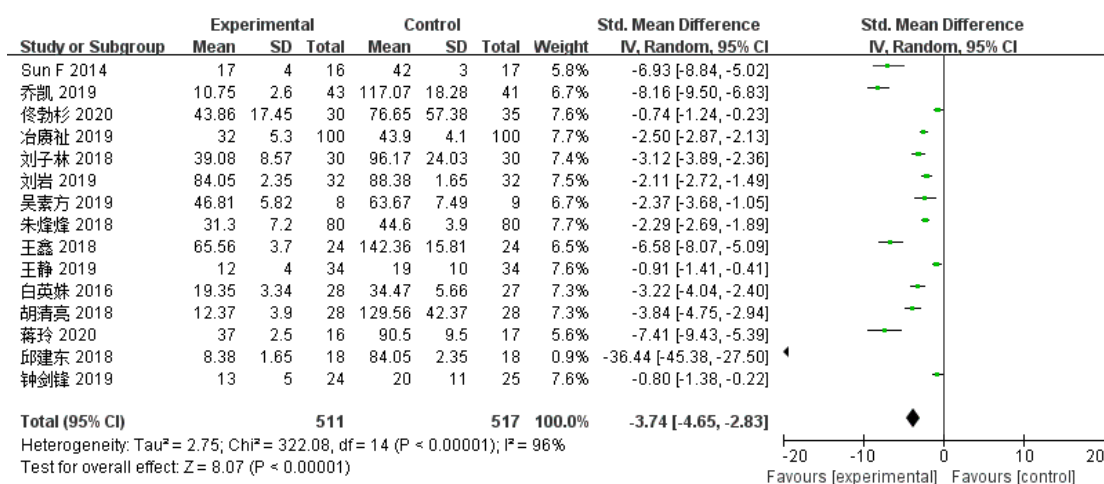


图4 两组脑脊液白细胞计数的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis in cerebrospinal fluid white blood cell between two groups

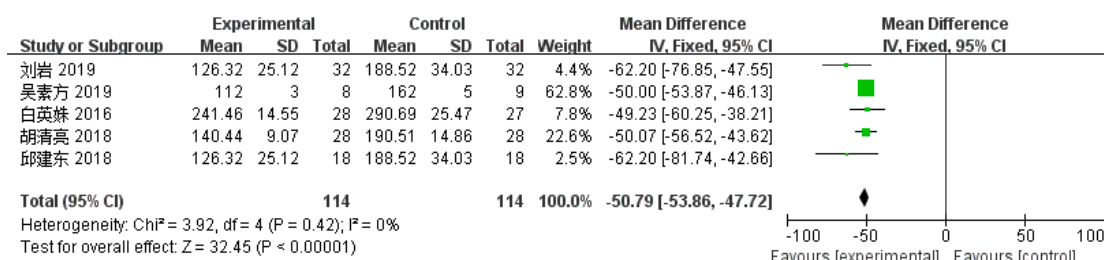


图5 两组脑脊液压力的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis in cerebrospinal fluid pressure between two groups

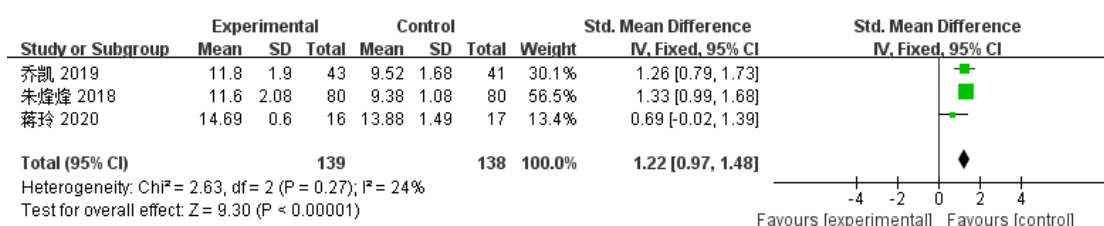


图6 两组GCS评分的Meta分析

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis in GCS scores between two groups

据差异较大,故本研究仅合并分析总体不良反应发生率,并采用固定效应模型进行Meta分析($P=0.77$, $I^2=0\%$),见图7。结果显示利奈唑胺组的不良反应率与对照组的差异无统计学意义($RR=1.12$, $95\%CI=0.90\sim 1.38$, $P=0.32$)。

2.4 发表偏倚

针对脑脊液指标的Meta分析所纳入研究的

文献数量均大于10项,漏斗图分析了脑脊液蛋白质水平的文献进行发表偏倚评价,见图8。同时采用定量分析法检测发表偏倚,以脑脊液蛋白质水平的效应量作为横坐标,以其标准误作为纵坐标, Egger's 检验 $P=0.63$ 和 Begg's 检验 $P=0.113$, 均表示其结果受发表偏倚影响程度较少。

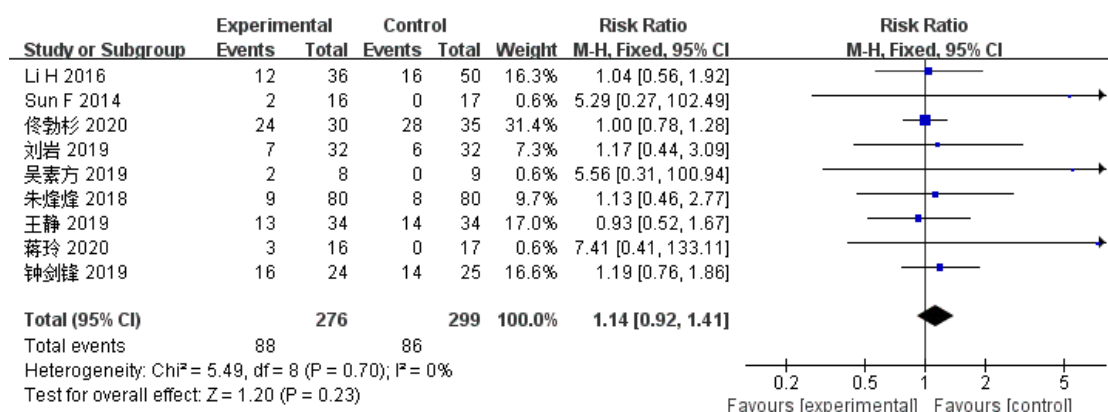


图7 两组不良反应发生率的Meta分析

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis in incidence of adverse reactions between two groups

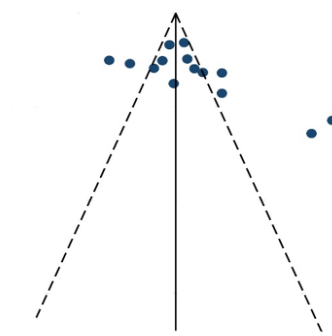


图8 两组脑脊液水平的漏斗图

Fig. 8 Funnel plot of cerebrospinal fluid between two groups

3 讨论

3.1 利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎的机制

一线抗结核药物中只有异烟肼和吡嗪酰胺两种药物具有良好的脑脊液渗透浓度,利福平和乙胺丁醇血脑屏障通透性低,因此传统的结核性脑膜炎治疗效果不佳^[22]。利奈唑胺是人工合成的噁唑烷酮类抗菌素,该药物主要用于治疗对万古霉素革兰阳性球菌耐药所引起的重症感染。近年来研究表明,利奈唑胺还可用于治疗结核分枝杆菌引起的感染,且其强大的抗菌活性对于耐药菌株也有明显作用^[13]。Mikiashvili等^[29]通过对于100例耐药结核患者的研究表明口服利奈唑胺可以使95%的耐药结

核患者痰菌转阴,临床有效率可达79%。利奈唑胺是一种细胞蛋白质合成抑制剂,通过与50S亚基上核糖体RNA的23S位点结合,阻断核糖体和mRNA的连接,抑制70S起始复合物的合成,从而在早期抑制结核分枝杆菌蛋白质合成^[9]。由于利奈唑胺具有独特的作用方式和分子结构,故与其他抑制蛋白合成的抗菌药不太可能发生交叉耐药,也不容易在体外诱导产生耐药性^[30]。因此从理论上来说利奈唑胺联合常规抗结核药物能达到协同杀灭结核分枝杆菌的作用,从而提高结核性脑膜炎的疗效。

3.2 本研究的临床意义

本研究通过全面收集关于利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的研究,共纳入17篇临床RCT文献,有4项研究^[9, 21-22, 26-27]均是关于利奈唑胺治疗重症结核性脑膜炎的疗效观察,包含共1196例结核性脑膜炎患者。由于目前国内外尚未广泛推广利奈唑胺进行抗结核治疗,纳入的患者均来自中国人群。Meta分析结果显示:利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎的有效率高于单用抗结核药物,提示利奈唑胺与常规抗结核药物具有协同作用;且利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎4周后观察发现,观察组患者脑脊液常规,生化指标均优于对照组,脑脊液压力较对照组也下降更多,因脑脊液的相关指标恢复较好,故试验组患者的GCS评分更高,说

明利奈唑胺可以帮助结核性脑膜炎患者意识的恢复,上述结果可能与利奈唑胺在脑脊液中的药代动力学有关,虽然脑脊液中药物的峰浓度值比血药浓度的峰浓度值低,但其在脑脊液中的药物浓度值已大于最小抑菌浓度(MIC),且有研究表明利奈唑胺作为亲脂性分子,其脑脊液与血清的药时曲线下面积的比值可达50%以上,这说明利奈唑胺的脑脊液的渗透性较好^[31]。Pi等^[32]研究中的早期杀菌活性试验显示利奈唑胺用药两天既可显示出对快速分裂的结核分枝杆菌的杀菌活性,且对敏感性的结核分枝杆菌和耐多药结核分枝杆菌均有效。这可能是短期应用利奈唑胺能使重症结核性脑膜炎患者获益的原因。值得注意的是,脑脊液指标的Meta分析结果异质性较高,可能因为检测所用的试剂和实验条件不同,收集样本的时间不同导致的批次效应误差,技术操作人员的熟练程度不同等原因,导致异质性较高,需扩大样本量,纳入更多同质性好的文献加以进一步确认。

在安全性方面,利奈唑胺联合抗结核药物治疗组的不良发生率与单纯抗结核药物组近似,其不良反应涉及全身器官组织,主要有胃肠道不适、肝功能异常、周围神经炎、视神经炎、骨髓抑制等。由于纳入研究中对不良反应的原始数据差异较大,故本研究仅对总体不良反应率进行合并分析。刘岩等^[25]研究表明在4周内,加用利奈唑胺的观察组患者中仅出现7例利奈唑胺相关不良反应,且停药后不良反应可得到明显改善,提示应用利奈唑胺较为安全,与本研究结果一致,但利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的长期治疗剂量及疗程有待进一步研究。

3.3 本研究的局限性

本研究存在以下局限性:(1)所有文献报道均来自中国人群,中国为结核病的主要高负担国家,关于利奈唑胺治疗结核病的研究较多,这种情况可能导致选择性偏倚风险有所增加;(2)疗效观察时间较短,因纳入的研究对于利奈唑胺的疗效观察时间仅为1~2个月,对于利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的长期疗效有待进一步确认;(3)GCS评分的纳入文献较少,其结论需在今后纳入更多的相关文献加以确认;(4)纳入分析的各个研究中利奈唑胺的使用剂量及疗程均不相同,对研究结果的可靠性会产生一定影响。

3.4 结论

综上所述,利奈唑胺联合抗结核药物治疗结核性脑膜炎具有较好的临床效果,尤其是在治疗重症

结核性脑膜炎中。由于纳入研究数量较少和质量存在差异,本研究结论需要开展多中心、大样本、高质量的RCT针对不同人种和地区从而进行确认。此外,在后续的研究中,还需进一步探讨利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的最佳剂量和疗程,为临床决策提供更多的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rohlwick U K, Chow F C, Wasserman S, et al. Standardized approaches for clinical sampling and endpoint ascertainment in tuberculous meningitis studies [J]. Wellcome Open Res, 2019, 4(1): 204.
- [2] Le H N, Sriplung H, Chongsuvivatwong V, et al. The accuracy of tuberculous meningitis diagnostic tests using Bayesian latent class analysis [J]. J Infect Dev Ctries, 2020, 14(5): 479-487.
- [3] Agarwal S, Saini A G, Dhawan S, et al. Comparative evaluation of IS6110 and protein antigen b PCR in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of tuberculous meningitis in children [J]. J Med Microbiol, 2020, 69(7): 979-985.
- [4] Nimkar S, Joshi S, Kinikar A, et al. Mullen scales of early learning adaptation for assessment of Indian children and application to tuberculous meningitis [J]. J Trop Pediatr, 2020, 34(2): 1-9.
- [5] de Almeida S M, Santana L B, Jr G G, et al. Real-time polymerase chain reaction for Mycobacterium tuberculosis meningitis is more sensitive in patients with HIV co-infection [J]. Curr HIV Res, 2020, 2(4): 334-340.
- [6] Seddon J A, Tugume L, Solomons R, et al. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes [J]. Wellcome Open Res, 2019, 4(4): 167.
- [7] Pintado V, Pazos R, Jiménez-Mejías M E, et al. Linezolid for therapy of Staphylococcus aureus meningitis: a cohort study of 26 patients [J]. Infect Dis (Lond), 2020, 2(14): 1-8.
- [8] Li Y, Dong W, Lan T, et al. Distribution of linezolid in tuberculosis lesions in patients with spinal multidrug-resistant tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(7): 11-18.
- [9] Mikiashvili L, Kipiani M, Schechter MC, et al. Linezolid use for drug-resistant tuberculosis in Georgia: a retrospective cohort study [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2020, 24(4): 436-443.
- [10] 李自慧, 张宗德. 结核性脑膜炎实验室诊断现状与展望 [J]. 中国防痨杂志, 2020, 42(5): 442-448.

- Li Z H, Zhang Z D. Current situation and prospect of laboratory diagnosis of tuberculous meningitis [J]. Chin J Antitubercul, 2020, 42(5): 442-448.
- [11] 李培培, 何杰, 李小燕, 等. 丝裂霉素C对良性气道狭窄干预效果的荟萃分析 [J]. 国际呼吸杂志, 2020, 40(9): 667-674.
- Li P P, He J, Li X Y, et al. Efficacy of mitomycin C in treatment of benign tracheal stenosis: an updated meta-analysis [J]. Int J Respir, 2020, 40(9): 667-674.
- [12] Li H, Lu J, Liu J, et al. Linezolid is associated with improved early outcomes of childhood tuberculous meningitis [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(6): 607-610.
- [13] Sun F, Ruan Q, Wang J, et al. Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(10): 6297-6301.
- [14] 治赓祉. 浅析利奈唑胺(噁唑烷酮类抗菌药)治疗结核性脑膜炎的临床疗效 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(53): 135-136.
- Ye G Z. Analysis of the clinical efficacy of linazolidamide (oxazolidinone antimicrobials) in the treatment of tuberculous meningitis [J]. World Latest Med Inform, 2019, 19(53): 135-136.
- [15] 胡清亮, 张绿浪. 四联抗结核药物联合利奈唑胺、莫西沙星对难治性结核性脑膜炎患者CSF细胞学、NSE和NGF及其受体的影响 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(15): 1422-1425, 1430.
- Hu Q L, Zhang L L. Effects of four antituberculous drugs in combination with linezolid and moxifloxacin on CSF cytology, NSE, NGF and its receptors in patients with refractory tuberculous meningitis [J]. J Hainan Med Univ, 2018, 24(15): 1422-1425, 1430.
- [16] 蒋玲, 罗廷茹, 周小琦, 等. 含利奈唑胺化疗方案治疗重症结核性脑膜炎的效果评价 [J]. 结核病与肺部健康杂志, 2020, 9(1): 44-48.
- Jiang L, Luo T R, Zhou X Y, et al. Evaluation of effectiveness of chemotherapy regimens with linezolid in treatment of severe tuberculous meningitis [J]. J Tubercul Lung Health, 2020, 9(1): 44-48.
- [17] 吴素方, 梁丽丽, 郑淑兰, 等. 利奈唑胺治疗重症结核性脑膜炎的疗效观察 [J]. 河南预防医学杂志, 2019, 30(9): 719-721.
- Wu S F, Liang L L, Zheng S L, et al. Observation on the efficacy of linezolid in the treatment of severe tuberculous meningitis [J]. Henan J Prevent Med, 2019, 30(9): 719-721.
- [18] 朱烽烽, 沈兴华. 利奈唑胺治疗危重结核性脑膜炎的效果分析及对患者脑脊液神经生长因子及其受体的影响研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(5): 503-506.
- Zhu F F, Shen X H. The clinical effect of linezolid on severe tuberculous meningitis patients and the influences on serum NGF and its receptors [J]. J Clin Exp Med, 2018, 17(5): 503-506.
- [19] 白英姝. 利奈唑胺治疗结核性脑膜炎的效果研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(5): 67-68.
- Bai Y S. Effect of linezolid in treatment of tuberculosis meningitis [J]. Chin Health Standard Manag, 2016, 7(5): 67-68.
- [20] 王静. 利奈唑胺与左氧氟沙星在结核性脑膜炎强化期应用的临床研究 [J]. 系统医学, 2019, 4(7): 76-78.
- Wang J. Clinical study of linezolid and levofloxacin in the intensive phase of tuberculous meningitis [J]. Sys Med, 2019, 4(7): 76-78.
- [21] 刘子林, 何佩娟, 章玉坤. 利奈唑胺与抗结核药物联用对重症结核性脑膜炎患者的临床疗效及其对脑脊液检测指标水平的影响 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(1): 124-127.
- Liu Z L, He P J, Zhang Y K. Clinical efficacy of linezolid combined with anti-tuberculosis drugs in patients with severe tuberculous meningitis and its effect on cerebrospinal fluid detection index level [J]. Anti-infect Pharm, 2018, 15(1): 124-127.
- [22] 刘家斌, 杨云珠, 罗叶婷. 利奈唑胺与抗结核药物联用对患者重症结核性脑膜炎的疗效及其对脑脊液CRP、NSE水平改善的影响 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(11): 2021-2024.
- Liu J B, Yang Y Z, Luo Y T. Efficacy of linezolid combined with anti-tuberculosis drugs in the treatment of severe tuberculous meningitis and its effect on the improvement of CRP and NSE levels in cerebrospinal fluid [J]. Anti-infect Pharm, 2018, 15(11): 2021-2024.
- [23] 佟勃杉, 赵立, 赵龙山, 等. 利奈唑胺片治疗结核性脑膜炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(1): 14-17.
- Tong B S, Zhao L, Zhao L S, et al. Clinical trial of linezolid tablets in the treatment of tuberculous meningitis [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2020, 36(1): 14-17.
- [24] 钟剑峰, 沈斌, 邱佳, 等. 利奈唑胺联合左氧氟沙星在结核性脑膜炎强化期应用的疗效和安全性研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(2): 215-219.
- Zhong J F, Shen B, Qiu J, et al. Efficacy and safety of linezolid combined with levofloxacin for tuberculous meningitis during the intensive phrase of treatment [J]. Chin General Pract, 2019, 22(2): 215-219.
- [25] 刘岩. 利奈唑胺联合莫西沙星治疗结核性脑膜炎的效果 [J]. 医学信息, 2019, 32(16): 131-132.
- Liu Y. Effect of linezolid combined with moxifloxacin on tuberculous meningitis [J]. Med Inform, 2019, 32(16):

- 131-132.
- [26] 乔凯, 尚丹鹤, 李静, 等. 利奈唑胺联合抗结核药物治疗重症结核性脑膜炎临床观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(18): 2063-2068.
- Qiao K, Shang D H, Li J, et al. The clinical observation of linezolid and anti-tuberculosis drugs in patients with severe tuberculous meningitis [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2019, 22(18): 2063-2068.
- [27] 邱建东, 买尔旦·阿不来, 王鑫, 等. 利奈唑胺联合抗结核药物治疗重症结核性脑膜炎36例临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(51): 133-134.
- Qiu J D, Mai E D A B L, Wang X, et al. Clinical study on treatment of 36 cases of severe tuberculous meningitis with linezolidomide combined with antituberculous drugs [J]. World Latest Med Inform, 2018, 18(51): 133-134.
- [28] 王鑫, 石学萍. 加用利奈唑胺治疗重症结核性脑膜炎的疗效评价 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(65): 43-46.
- Wang X, Shi X P. Evaluation of the efficacy of linezolid in the treatment of severe tuberculous meningitis [J]. J Clin Med Literat (Electro Ed), 2018, 5(65): 43-46.
- [29] Mikiashvili L, Kipiani M, Schechter M C, et al. Linezolid use for drug-resistant tuberculosis in Georgia: a retrospective cohort study [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2020, 24(4): 436-443.
- [30] Mota F, Jadhav R, Ruiz-Bedoya C A, et al. Radiosynthesis and biodistribution of (18)F-linezolid in mycobacterium tuberculosis-infected mice using positron emission tomography [J]. ACS Infect Dis, 2020, 6(5): 916-921.
- [31] Conradie F, Diacon A H, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis [J]. N Engl J Med, 2020, 382(10): 893-902.
- [32] Pi R, Liu Q, Jiang Q, et al. Characterization of linezolid-resistance-associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis* through WGS [J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(7): 1795-1798.

[责任编辑 李红珠]