DOI:10.16016/j.1000-5404.201911097

替考拉宁联合左卡尼汀对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎的疗效观察

蒋希萌,田东华,王晓莉,张金盈 100027 北京,武警北京总队医院内二科

[摘要] **目的** 观察替考拉宁联合左卡尼汀对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,MRSA)感染性心内膜炎(infective endocarditis,IE)的临床疗效。**方法** 选取2018年3月至2019年2月本院收治的84例MRSA所致IE患者,采用随机数字表法分为对照组(替考拉宁+安慰剂治疗)和联合用药组(替考拉宁+左卡尼汀治疗),每组42例;观察治疗前后心功能指标[每搏输出量(stroke output,SV)、心排量(cardiac output,CO)及左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)]变化;评估2组临床疗效及细菌清除情况;对比分析治疗前后2组血清超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)水平及白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR);观察2组治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗前2组心功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后联合用药组SV、CO、LVEF均显著高于对照组($P<0.05$)。2组临床疗效等级分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中联合用药组总有效率(95.24%)显著高于对照组(80.95%, $P<0.05$),清除率(92.86%)及总清除率(97.62%)均显著高于对照组(76.19%、83.33%, $P<0.05$);治疗前2组血清hs-CRP、PCT水平及WBC、ESR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后2组血清hs-CRP、PCT水平及WBC、ESR均降低,且联合用药组均显著低于对照组($P<0.05$);2组总体不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替考拉宁联合左卡尼汀可有效改善MRSA所致IE患者心功能,提高细菌清除率,且能有效控制感染,安全可靠。

[关键词] 替考拉宁;左卡尼汀;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;感染性心内膜炎;超敏C-反应蛋白;红细胞沉降率;降钙素原

[中图法分类号] R542.41;R977.22;R978.1 [文献标志码] A

Clinical efficacy of teicoplanin combined with L-carnitine for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis

JIANG Ximeng, TIAN Donghua, WANG Xiaoli, ZHANG Jinying Second Department of Cardiology, Beijing Armed Police Corps Hospital, Beijing, 100027, China

[**Abstract**] **Objective** To observe the clinical efficacy of teicoplanin combined with levocarnitine in treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infective endocarditis (IE). **Methods** A total of 84 patients diagnosed with IE caused by MRSA admitted to our hospital from March 2018 to February 2019 were perspectively recruited, and then randomly divided into control group (teicoplanin and placebo) and combined treatment group (teicoplanin and levocarnitine), 42 cases in each group. Cardiac function indexes, including stroke output (SV), cardiac output (CO) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were observed before and after treatment. The clinical efficacy and bacterial clearance were evaluated and compared between the 2 groups. The levels of hypersensitivity C-reaction protein (hs-CRP) and procalcitonin (PCT), white blood cell count (WBC), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the serum of the 2 groups before and after treatment were compared. Adverse reactions during treatment were counted and compared. **Results** There were no significant differences in cardiac function indexes between the 2 groups before treatment ($P>0.05$). While, SV, CO and LVEF were increased after treatment in both groups, and

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570274)

[通信作者] 蒋希萌,E-mail:jmengmeng1211@163.com

the above values in the combined group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). Statistical difference was seen in the distribution of efficacy grade between the 2 groups ($P<0.05$), and the combination group had notably higher total effective rate (95.24% *vs* 80.95%), clearance rate (92.86% *vs* 76.19%) and total clearance rate (97.62% *vs* 83.33%) when compared with the control group (all $P<0.05$). There were no significant differences in serum hs-CRP and PCT levels and WBC and ESR before treatment ($P>0.05$). The indexes were decreased after treatment, with those in the combined group more significant (all $P<0.05$). No significant difference was found in the incidence of total adverse reactions between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Teicoplanin combined with L-carnitine is safe and reliable, and can effectively improve the cardiac function, promote bacterial clearance rate, and effectively control infection in IE patients induced by MRSA.

[**Key words**] teicoplanin; levocarnitine; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; infective endocarditis; hypersensitive c-reactive protein; erythrocyte sedimentation rate; procalcitonin

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81570274). Corresponding author: JIANG Ximeng, E-mail: jmengmeng1211@163.com

感染性心内膜炎(infective endocarditis,IE)是临床心内科常见疾病,由多种病原微生物侵袭心内膜血栓性赘生物,继而累及心室壁内膜、心脏瓣膜,导致炎症病变。据统计,IE 发病率为(2~10)/10 万[1],以金黄色葡萄球菌属及链球菌属细菌感染为主。近年来随着细菌耐药现象日益严重,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,MRSA)所致的医院获得性感染发生率逐年升高,MRSA 所致 IE 发生率随之升高,给临床治疗增加困难。目前,外科手术、抗菌药是治疗 MRSA 所致 IE 的常用手段,但由于手术后并发症常见、适应证窄,临床接受度低[2];抗菌药如万古霉素抗菌作用确切,但有明显肾毒性,临床应用受到限制[3]。因此,寻找有效控制和治疗 MRSA 所致 IE 的药物成为临床研究的热点。替考拉宁属于万古霉素家族新型糖肽类抗生素,肾毒性较弱,对 MRSA 所致感染疗效较好,但仍有部分疗效不佳[4]。左旋肉毒碱左卡尼汀是肌肉细胞尤其是心肌细胞能量代谢必需物质,且具有一定解毒功能,目前广泛用于心肌病、心律失常、骨骼肌病的治疗。目前临床中已有关于左卡尼汀联合抗菌药治疗 IE[5],但左卡尼汀与替考拉宁联合治疗 MRSA 所致 IE 应用尚少。为此,本研究对 MRSA 所致 IE 患者采用左卡尼汀联合替考拉宁治疗,观察其治疗效果及对患者心功能指标、感染细菌清除情况、炎症反应指标的影响,以期为临床医生治疗 MRSA 所致 IE 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月本院收治的 84 例 MRSA 所致 IE 患者,符合纳入标准:①符合中华医学会心血管病学分会定义的 IE 诊断标准[6]者;②细菌培养发现 MRSA 感染者;③近 1 个月内无抗菌药物用药史者;④签署知情同意书。排除标准:①合并其他类型细菌感染或全身慢性感染性疾病者;②合并心脏外其他脏器严重功能不全者;③合并心衰、伴有易脱落赘生物或反复栓塞事件者;④替考拉宁或左卡尼汀药物过敏者;⑤精神病史或认知功能不全者。本研究获得医院伦理委员会审核批准(WJBJZDYY2018052)。采用随机数字表法将符合纳入、排除标准者分为对照组和联合用药组,各 42 例;2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 1),具有可比性。

表 1 各组研究对象一般临床资料比较

组别	n	性别		年龄/岁	病程/d	赘生物直径/mm	赘生物部位			纽约心脏协会心功能分级[7]		
		男	女				二尖瓣	主动脉瓣	二尖瓣+主动脉瓣	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
联合用药组	42	24	18	63.92±7.16	7.25±1.01	18.35±2.16	24	10	8	8	26	8
对照组	42	26	16	63.70±7.12	7.16±1.02	18.10±2.34	20	12	10	6	24	12
χ^2/t 值		0.198		0.141	0.406	0.509	0.764	0.246	0.283	0.343		
P 值		0.657		0.888	0.686	0.612	0.382	0.620	0.595	0.558		

1.2 方法

2组研究对象均给予常规基础治疗,并对并发症实施对症支持治疗。对照组在常规治疗基础上给予替考拉宁+安慰剂治疗:替考拉宁[赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,国药准字 J20090077,规格 100 mL:200 mg,批号 A8172],400 mg 生理盐水稀释至 100 mL,重症患者首日剂量加倍,静脉滴注(滴注时间≥30 min),同时给予安慰剂(生理盐水)静脉注射,外观、体积与左卡尼汀保持一致,1 次/d,治疗 14 d。联合用药组在对照组基础上给予左卡尼汀(烟台北方制药有限公司,国药准字 H20051365,规格 1 g/支,批号 140913),100 mg/kg 静脉注射(滴注时间≤1 h),1 次/d,治疗 14 d。治疗期间严密监测患者生命体征。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后心功能指标比较 治疗前后采用 HP SONOS-5500 型超声心动仪(美国 Hewlett Packard 公司,探头频率 4 MHz)测定患者心功能指标,记录每搏输出量(stroke output,SV)、心排量(cardiac output,CO)及左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)。SV 正常值 60~130 mL;CO 正常值 4~6 L/min;LVEF 正常值 55%~60%,低于正常值提示心收缩力及泵血功能异常降低。

1.3.2 临床疗效比较 参照感染性心内膜炎治疗指南[8]评估,显效:治疗后患者体温恢复正常,乏力、关节痛、脾脏肿大、贫血等临床症状和体征明显改善,心功能指标明显改善,心脏超声显示赘生物较治疗前缩小 75%以上;有效:治疗后患者体温稍有降低,上述症状、体征及心功能指标有所改善,心脏超声显示赘生物较治疗前缩小 50%以上;无效:治疗后上述症状、体征及心功能指标无改善或加重,心脏超声显示赘生物较治疗前缩小不足 50%或增大,死亡。按公式计算总有效率。

1.3.3 细菌清除率比较 治疗后采集患者血液标本,参照《全国临床检验操作规程》[9]评估细菌清除情况。清除:治疗后细菌培养标本无致病菌;假设清除:治疗显效,但不能搜集到标本;未清除:治疗后原致病菌培养阳性;替换:治疗后原致病菌清除但培养出其他细菌,未表现出临床症状,无需干预;再感染:原致病菌清除,培养出 1 种需治疗的新型致病菌。按公式计算总清除率。

1.3.4 治疗前后炎症反应指标比较 治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,部分血样 2 800 r/min 离心 15 min,收集上层血清,采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)测定血清超敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)水平(试剂盒购自上海扶生实业有限公司),正常值:0~0.5 mg/L;应用 mini Vidas 全自动酶联荧光免疫分析仪(法国生物梅里埃股份有限公司)及其配套试剂检测降钙素原(procalcitonin,PCT)水平,正常值:0~0.5 μg/L;采用 Sysmex XE-2100D 血细胞分析仪(日本希森美康医用电子有限公司)测定白细胞计数(white blood cell count,WBC),正常值:(4~10)×10^9 个/L;应用 TBA-40FR 型全自动生化分析仪(日本 TOSHIBA 公司)及其配套试剂测定红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR),检测方法为免疫比浊法,正常值:0~20 mm/h。

1.3.5 不良反应发生情况比较 治疗期间检测患者肝肾功能有无异常,并统计无恶心呕吐不良反应。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以[例(%)]表示,理论频数为 1~5 的组间计数资料采用校正 χ^2 检验,>5 则进行 χ^2 检验,等级分布计数资料采用秩和检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 各组研究对象治疗前后心功能指标比较

治疗前 2 组心功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,治疗后 2 组 SV、CO、LVEF 均升高,且联合用药组均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

表 2 各组研究对象治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SV/mL		P 值	CO/L·min^{-1}		P 值	LVEF(%)		P 值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
联合用药组	42	46.51±6.20	56.83±6.22	<0.001	3.60±0.41	4.98±0.52	<0.001	38.12±4.23	51.60±5.75	<0.001
对照组	42	47.10±6.24	52.34±5.97	<0.001	3.54±0.42	4.31±0.49	<0.001	37.95±4.16	46.94±5.10	<0.001
P 值		0.665	0.001		0.510	<0.001		0.853	<0.001	

2.2 各组研究对象临床疗效比较

2组临床疗效等级分布比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中联合用药组总有效率高于对照组,结果见表3。

表3 各组研究对象临床疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
联合用药组	42	29	11	2	95.24
对照组	42	18	16	8	80.95
Z/χ^2 值			5.845		4.086
P 值			0.016		0.043

2.3 各组研究对象细菌清除率比较

联合用药组清除率及总清除率均高于对照组($P<0.05$),2组治疗期间均未出现再感染情况,且2组未清除率及替换率比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表4)。

2.4 各组研究对象治疗前后血清hs-CRP、PCT及WBC、ESR比较

2组治疗前血清hs-CRP、PCT水平及WBC、ESR比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前相比,治疗后2组血清hs-CRP,PCT水平及WBC、ESR均降低,且联合用药组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),结果见表5。

2.5 各组研究对象不良反应发生情况

治疗期间联合用药组总不良反应发生率为21.43%,对照组总不良反应发生率为11.90%,2组总不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),结果见表6。

3 讨论

MRSA感染是IE发病的主要原因之一,具有发病急、病情进展迅速的特点,若不及时治疗可危及患者生命。IE发病机制复杂,致病菌附着于心脏瓣膜赘生物中,从而导致心内膜组织变性、坏死及心肌细胞上皮化[10],其中MRSA造成的感染更为严重,感染后瓣周脓肿发生率更高,预后较差。因此,早期干预、针对性清除病原菌、改善心肌功能是治疗IE的关键。临床细菌耐药性检测发现[11],MRSA是临床常见病原菌,约占金黄色葡萄球菌的65%,且对多数抗生素耐药。目前糖肽类抗生素是治疗MRSA常用药物,但因具有肾毒性大大限制了应用范围,尤其是对于老年或肾功能减退患者应用更为慎重,且临床疗效仍有待提高。因此,

表4 各组研究对象细菌清除率比较

组别	n	清除	假设清除	未清除	替换	总清除率(%)
联合用药组	42	39	2	1	0	97.62
对照组	42	32	3	5	2	83.33
校正χ^2/χ^2 值		4.459	0.012	1.615	-	4.974
P 值		0.035	0.954	0.204	0.474	0.026

表5 各组研究对象治疗前后血清hs-CRP,PCT水平及WBC、ESR比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	hs-CRP/mg·L^{-1}		P 值	PCT/ng·L^{-1}		P 值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
联合用药组	42	69.88±7.22	7.15±1.20	<0.001	3.85±0.60	0.80±0.12	<0.001
对照组	42	70.13±7.53	12.80±1.41	<0.001	3.80±0.67	1.31±0.26	<0.001
P 值		0.877	<0.001		0.720	<0.001	
组别	n	WBC/×10^9·L^{-1}		P 值	ESR/mm·h^{-1}		P 值
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
联合用药组	42	17.60±2.11	9.48±1.06	<0.001	30.59±3.12	13.94±2.75	<0.001
对照组	42	17.24±2.36	12.35±1.47	<0.001	30.44±3.58	21.63±2.90	<0.001
P 值		0.463	<0.001		0.838	<0.001	

表6 各组研究对象不良反应发生率比较[例(%)]

组别	n	血小板减少	肾功能异常	恶心呕吐	总发生率
联合用药组	42	2(4.76)	3(7.14)	4(9.52)	9(21.43)
对照组	42	1(2.38)	2(4.76)	2(4.76)	5(11.90)
校正χ^2/χ^2 值		0.046	0.013	0.179	1.371
P 值		0.857	0.945	0.672	0.242

如何有效治疗 MRSA 所致 IE、保证用药安全,成为临床医师亟需解决的问题。

左卡尼汀是一种广泛存在于机体内的维生素,主要由肝脏合成,分布于心脏和骨骼肌。研究表明,左卡尼汀主要以左旋体发挥生物活性功能,可有效促进脂酰辅酶(coenzyme A,Co A)氧化,同时抑制游离 Co A 与乙酰基结合,参与脂肪酸氧化反应[12];另外,左卡尼汀可通过影响三羧酸循环过程,促进细胞能量代谢[13]。袁保荣等[14]研究发现,左卡尼汀可有效改善慢性肾衰合并心衰患者 EF、CO、心肌耗氧量(myocardial oxygen consumption,MVO)等心功能指标,减低心脏负荷,说明左卡尼汀具有心功能保护作用。本研究将左卡尼汀与替考拉宁联合应用于 MRSA 所致 IE 的治疗,结果显示联合用药患者 SV、CO、LVEF 心脏泵血功能指标及治疗总有效率均明显高于单独替考拉宁治疗,提示替考拉宁联合左卡尼汀可有效改善 MRSA 所致 IE 患者心功能,患者临床获益较多,分析替考拉宁联合左卡尼汀可能作用机制,可能与左卡尼汀有效促进患者脂肪酸氧化反应、改善心脏能量代谢系统有关,能在替考拉宁清除细菌的同时,促进心功能恢复。

新型糖肽类抗生素替考拉宁目前对 MRSA 仍有较高的敏感性,抗菌作用与万古霉素相近,但肝肾毒性小,主要通过与 D-丙氨酰结合而抑制细菌细胞壁合成,发挥抗革兰阳性菌作用[15]。本研究将左卡尼汀与替考拉宁联合治疗发现,MRSA 清除率及总清除率均高于单独替考拉宁治疗,提示左卡尼汀可协助增强替考拉宁抗菌效果。分析原因发现,补充外源性左卡尼汀可为心肌细胞代谢提供充足能量,继而改善心功能及全身血液供应[16],从而利于替考拉宁通过血液循环到达感染部位,增强杀菌能力。WBC、ESR 是机体常规炎症指标,当高于正常值上限 10×10^9 个/L、20 mm/h 时,提示机体发生炎症反应,且升高程度与感染严重程度关系密切[17]。hs-CRP 是当机体受到病原微生物入侵或炎症刺激时,肝细胞合成的急性相蛋白,其水平与炎症程度、组织损伤范围及疾病预后等紧密相关[18]。PCT 是降钙素前肽物质,慢性炎症或轻度局限性细菌感染不会导致其血清水平升高,当高于 0.5 μg/L 时,多提示机体发生严重感染、重症脓毒症或多脏器功能衰竭,因此常用于重症感染疾病的诊断[19]。hs-CRP、PCT 水平及 ESR 均与炎症反应关系密切,本研究将左卡尼汀与替考拉宁联合应用结果显示,MRSA 所致 IE 患者血清 hs-CRP、PCT 水平及 ESR 均明显改善,提示替考拉宁联合左卡尼汀可有效抑制患者机体炎症反应,推测可能与左卡尼汀可协同增强替考拉宁抗感染控制效果有关。此外,2 组总不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明替考拉宁与左卡尼汀联合应用安全可靠,不增加药物不良反应发生率。

综上,替考拉宁联合左卡尼汀可有效改善 MRSA 所致 IE 患者心功能,提高细菌清除率,能有效控制感染,疗效显著,且不增加不良反应,安全可靠,值得临床借鉴和推广。

参考文献:

[1] KRČMÉRY V, HRICAK V, FISCHER V, *et al*. Etiology, risk factors and outcome of 1003 cases of infective endocarditis from a 33-year national survey in the Slovak republic: an increasing proportion of elderly patients[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2019, 39(8): 544-549.

[2] NAKATANI S, OHARA T, ASHIHARA K, *et al*. JCS 2017 guideline on prevention and treatment of infective endocarditis [J]. Circ J, 2019, 83(8): 1767-1809. DOI:10.1253/circj.CJ-19-0549.

[3] FILIPPONE E J, KRAFT W K, FARBER J L. The nephrotoxicity of vancomycin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 459-469. DOI:10.1002/cpt.726.

[4] RAMOS-MARTÍN V, JOHNSON A, MCENTEE L, *et al*. Pharmacodynamics of teicoplanin against MRSA[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(12): 3382-3389. DOI:10.1093/jac/dkx289.

[5] 刘玉峰, 刘晓刚, 顾晔, 等. 左卡尼汀联合抗菌药物治疗自体瓣膜心内膜炎的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(14): 1972-1974.
LIU Y F, LIU X G, GU Y, *et al*. Clinical observation of L-carnitin combined with antibiotics in the treatment of native valve endocarditis[J]. China Pharm, 2016, 27(14): 1972-1974.

[6] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 成人感染性心内膜炎预防、诊断和治疗专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(10): 806-816. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.10.004.
Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on prevention, diagnosis and treatment of adult infective endocarditis[J]. Chin J Cardiol, 2014, 42(10): 806-816. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.10.004.

[7] BREDY C, MINISTERI M, KEMPNY A, *et al*. New York Heart Association (NYHA) classification in adults with congenital heart disease: relation to objective measures of exercise and outcome[J]. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes, 2018, 4(1): 51-58. DOI:10.1093/ehjqcco/qcx031.

[8] 梁峰. 2015 年欧洲心脏病学会关于感染性心内膜炎治疗

指南解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 15(4): 302-309.
LIANG F. Interpretation of 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2017, 15 (4): 302-309.

[9] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015: 26-27.
SHANG H, WANG Y S, SHEN Z Y. National clinical laboratory operating procedures[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 26-27.

[10] FERNÁNDEZ-HIDALGO N, RIBERA A, LARROSA M N, *et al*. Impact of *Staphylococcusaureus* phenotype and genotype on the clinical characteristics and outcome of infective endocarditis. A multicentre, longitudinal, prospective, observational study[J]. Clin Microbiol Infect, 2018, 24(9): 985-991. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.12.002.

[11] VERGARA A, NORMANNO G, DI CICCIO P, *et al*. Biofilm formation and its relationship with the molecular characteristics of food-related methicillin-resistant *Staphylococcusaureus* (MRSA)[J]. J Food Sci, 2017, 82(10): 2364-2370. DOI: 10.1111/1750-3841.13846.

[12] LONGO N, FRIGENI M, PASQUALI M. Carnitine transport and fatty acid oxidation[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863(10): 2422-2435. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.01.023.

[13] MOGHADDAS A, DASHTI-KHAVIDAKI S. L-carnitine and potential protective effects against ischemia-reperfusion injury in noncardiac organs: from experimental data to potential clinical applications[J]. J Diet Suppl, 2018, 15(5): 740-756. DOI: 10.1080/19390211.2017.1359221.

[14] 袁保荣, 李敏, 张卉. 左卡尼汀联合前列地尔对慢性肾功能衰竭患者合并心功能衰竭的临床疗效[J]. 药物评价研究, 2017, 40(5): 683-686. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.019.
YUAN B R, LI M, ZHANG H. Clinical efficacy of alprostadil combined with levocarnitine in treatment of chronic renal failure combined with heart failure[J]. Drug Eval Res, 2017, 40(5): 683-686. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.05.019.

[15] GUO JJ, SHI J R, WANG H Z, *et al*. Emerging Gram-positive bacteria and drug resistance in cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study[J]. Exp Ther Med, 2019, 17(6): 4568-4576. DOI: 10.3892/etm.2019.7502.

[16] WANG Z Y, LIU YY, LIU G H, *et al*. L-carnitine and heart disease[J]. Life Sci, 2018, 194: 88-97. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.12.015.

[17] KANG S E, LEE S J, LEE J Y, *et al*. Serum levels of IgG antibodies against alpha-enolase are increased in patients with Behçet's disease and are associated with the severity of oral ulcer, erythrocyte sedimentation rates, and C-reactive protein[J]. Clin Exp Rheumatol, 2017, 35(6): 67-74.

[18] WU F, HOU X Q, SUN R R, *et al*. The predictive value of joint detection of serum amyloid protein A, PCT, and Hs-CRP in the diagnosis and efficacy of neonatal septicemia [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13): 5904-5911. DOI: 10.26355/eurrev_201907_18335.

[19] 田建华, 张新枝, 王洪, 等. 血清 PCT 和 CRP 及 D-D 水平与危重症感染患者 IPS 评分的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(19): 38-41.
TIAN J H, ZHANG X Z, WANG H, *et al*. Relationship+ between serum PCT, CRP, D-D levels and LPS score in critically ill patients with infections[J]. Chin J Nosocomiol, 2018, 28(19): 38-41.

(**收稿**:2019-11-12;**修回**:2019-12-03)
(编辑 汪勤俭)