

莫西沙星与头孢哌酮舒巴坦治疗老年心力衰竭患者铜绿假单胞菌院内感染的疗效对比观察

董燕,陈俊文,阳俊,王业亚

(湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院呼吸内科,湖北 襄阳 441000)

摘要:目的 探讨莫西沙星与头孢哌酮舒巴坦治疗老年心力衰竭患者铜绿假单胞菌(PA)院内感染的临床疗效及安全性。**方法** 64例心力衰竭合并下呼吸道PA感染的老年患者按单纯随机分为两组,各32例。对照组给予头孢哌酮舒巴坦治疗,观察组予以莫西沙星治疗,观察两组患者治疗有效率、病原菌清除率、症状消失时间、免疫功能以及不良反应发生率。**结果** 观察组总有效率93.75%,对照组81.25%,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组病原菌清除率90.62%,明显高于对照组68.75%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者体温恢复时间、咳嗽消失时间、湿啰音消失时间、白细胞数恢复时间均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺及NK细胞水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为18.75%,与对照组21.88%类似,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 与头孢哌酮舒巴坦比较,莫西沙星对老年心力衰竭患者PA院内感染疗效显著,安全性同等,值得临床推广应用。**关键词** 莫西沙星;头孢哌酮舒巴坦;对比研究;铜绿假单胞菌;院内感染;心力衰竭
doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.02.032

Comparative study of moxifloxacin and cefperazone-sulbactam in the treatment of nosocomial infection for pseudomonas aeruginosa in the elderly heart failure patients

DONG Yan, CHEN Junwen, YANG Jun, WANG Yeya

(Department of Respiratory, Xiangyang First People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang, Hubei 441000, China)

Abstract: Objective To discuss the clinical efficacy and safety of moxifloxacin and cephalosporin-sulbactam in the treatment of pseudomonas aeruginosa nosocomial infection in senile heart failure patients. **Methods** A total of 64 heart failure complicated with pseudomonas aeruginosa infection of lower respiratory tract of elderly patients were randomly divided into the control group and study group, with 32 cases in each. The control group was treated with cefperazone-sulbactam, while the study group was given moxifloxacin. The effective rate of treatment, clearance rates of pathogens, time of disappearance of symptoms, immunologic function, incidence of adverse reactions were observed and compared between the two groups of patients. The statistical analysis was performed with the use of SPSS 17.0 software. **Results** The total effective rate of treatment of the study group was 93.75%, higher than 81.25% of the control group ($P > 0.05$). The clearance rate of pathogens was 90.62% in the study group, significantly higher than 68.75% in the control group ($P < 0.05$). The time of recovery of body temperature, time of disappearance of cough, time of disappearance of wet rales, and time of recovery of white blood cells were shorter in the study group ($P < 0.05$). CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ were higher and CD8⁺ was lower in the study group, all with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 18.75% in the study group, 21.88% in the control group, and the two groups were similar ($P > 0.05$). **Conclusions** Compared with cefperazone-sulbactam, moxifloxacin can achieve significant effect on treatment of nosocomial infection for pseudomonas aeruginosa in the elderly heart failure patients, safety similar, and which is worthy to be promoted in the hospital.

Keywords: moxifloxacin; cefperazone-sulbactam; comparative study; pseudomonas aeruginosa; nosocomial infection; heart failure

铜绿假单胞菌(pseudomonas aeruginosa, PA)在自然界中广泛分布,在正常人体的皮肤、呼吸道和消化道等处也存在,是一种最常见的引起严重院内获得性感染的条件致病菌,尤其是老年患者发病率和病死率较高,治疗和预后方面差异大^[1-2]。老年

心力衰竭患者住院过程中合并院内感染,会对预后产生极为不利影响,严重时感染扩散到全身从而加重器官功能障碍,而PA院内感染正是其中较为严重的一种。因此,对院内感染患者选择合理、有效的抗菌药物进行针对性治疗十分关键^[3]。莫西沙

星作为第4代喹诺酮类的代表药,其独特之处包括抗菌谱广、抗菌效力高、对人体组织和细菌均有较高的穿透性和在肺组织中高浓度等,在临床抗感染治疗方面具有广泛的应用前景^[4]。近年来笔者采用莫西沙星治疗心力衰竭合并下呼吸道PA感染,并与头孢哌酮舒巴坦的常规治疗进行对比,为PA院内感染的临床治疗提供更多策略,同时也为莫西沙星后续在该领域的应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月—2015年4月来湖北医药学院附属襄阳市第一医院诊断及治疗的心力衰竭合并下呼吸道PA院内感染老年患者64例,按随机数字表法分组,对照组32例,其中女性20例,男性12例,平均年龄 (49.65 ± 13.24) 岁,平均病程 (2.31 ± 0.63) d。观察组32例,其中女性18例,男性14例,平均年龄 (50.27 ± 14.51) 岁,平均病程 (2.26 ± 0.65) d,两组基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

本研究经湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院医学伦理委员会审核通过,每例患者入组前均征得患者本人或家属的知情同意并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 参照《铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识》^[5]中PA下呼吸道感染的诊断标准:(1)存在发热、咳嗽、咳痰表现,肺部听诊湿啰音,伴随白细胞和(或)中性分叶核细胞增高;(2)胸片存在炎性改变;(3)下呼吸道痰细菌培养 ≥ 3 次证实为PA感染。院内感染的判别:(1)单纯痰培养不作为肺部感染的诊断标准;(2)浓痰、发热、有实变的X线胸片均可诊断为院内感染;(3)心力衰竭肺部出现湿性啰音,心力衰竭控制,啰音消失不属医院感染。

1.3 排除标准 (1)既往存在喹诺酮类、头孢类抗生素过敏史患者;(2)妊娠或哺乳期妇女,既往存在精神病或癫痫病史患者;(3)既往1个月内使用激素、非甾体抗炎药物或其他抗生素药物患者;(4)合并肝、肾等器质性疾病或恶性肿瘤患者;(5)存在免疫功能障碍、凝血功能异常等血液系统障碍患者;(6)昏迷且难以康复患者;(7)肺结核、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症、肺血管炎患者。

1.4 剔除标准 (1)研究期间因为某些原因未能完成治疗过程,退出或失随患者;(2)研究过程中难以按照要求行常规检查,或采用其他治疗措施影响研究结果患者;(3)在研究过程中病情突然加重难以继续研究过程者;(4)研究期间不良反应严重难以继续研究者。

1.5 治疗方法 两组患者抗心力衰竭治疗基础上,均给予化痰、扩张气道、营养支持对症治疗,必要时行无创或有创机械通气治疗,此外,对照组给予头孢哌酮钠舒巴坦(辉瑞制药有限公司)3 g + 0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注,每8 h 1次;观察组予以莫西沙星治疗,参照中华医学会呼吸病学分会《合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识》中莫西沙星的使用原则^[6]。盐酸莫西沙星注射液(拜耳医药保健有限公司)0.4 g + 250 mL生理盐水注射液静脉注射,每天1次,两组患者共治疗2周,治疗期间定时检测体温,密切关注患者症状和体征变化情况。

1.6 观测指标

1.6.1 临床疗效 参照卫生部2005年《抗菌药物临床应用指导原则》标准^[7]。标准如下:判断指标有症状、体征、实验室检查和病原学检查4项,其中4项均好转为痊愈;有3项完全恢复正常,病情好转为显效;病情好转但不明显为有效;用药72 h后病情无明显好转或加重为无效。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.2 细菌学疗效 依照《全国临床检验操作规程》^[8]检测痰液病原菌,在合适培养基进行培养,对可疑菌落进行革兰染色,应用Phoenix-100全自动微生物鉴定/药敏系统对可疑菌进行鉴定并进行药敏试验。药敏试验结果分为清除、部分清除、未清除。治疗结束时原致病菌消失,且无新病原菌出现为清除;原致病菌减少或原有2种以上致病菌其中至少1种持续生长为部分清除;原致病菌未减少为未清除。总清除率 = (清除 + 部分清除) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6.3 临床症状缓解时间 观察并记录两组患者临床症状和体征缓解时间,包括体温恢复时间、咳嗽消失时间、啰音消失时间及白细胞恢复时间。

1.6.4 免疫功能指标变化 在治疗前后采集空腹静脉血5 mL,于干燥无菌试管中静置,以 $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 速度离心15 min,抽取上层血清,在低温环境中保存待检测,应用流式细胞仪测定CD分子(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+)及自然杀伤(NK)细胞水平,试剂盒采用美国BD公司生产,操作过程应完全按照试剂盒进行。

1.6.5 安全性分析 治疗期间行血常规、尿常规、肝功、肾功、胸片检查,记录不良反应状况。

1.7 统计学方法 采用SPSS 17.0软件包对所有数据进行整理和统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内前后比较为配对 t

检验;计数资料以例(%)表示,组间一般资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较 观察组总有效率为93.75%,对照组为81.25%,但两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组临床疗效比较/例(%)						
组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	32	10(31.25)	10(31.25)	6(18.75)	6(18.75)	26(81.25)
观察组	32	15(46.88)	9(28.12)	6(18.75)	2(6.25)	30(93.75)
χ^2 值	1.286					
P 值	0.257					

2.2 病原菌清除率比较 观察组细菌总清除率为90.62%,明显高于对照组68.75%,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组病原菌清除率比较/例(%)					
组别	例数	清除	部分清除	未清除	总清除率
对照组	32	10(31.25)	12(37.50)	10(31.25)	22(68.75)
观察组	32	17(53.12)	12(37.50)	3(9.38)	29(90.62)
χ^2 值	4.730				
P 值	0.030				

2.3 临床症状消失时间比较 观察组体温恢复时间、咳嗽消失时间、湿啰音消失时间及白细胞恢复时间均低于对照组,且均差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组临床症状消失时间比较/(d, $\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	体温恢复	咳嗽消失	啰音消失	白细胞恢复
对照组	32	6.87 $\pm$ 1.94	6.69 $\pm$ 1.85	7.20 $\pm$ 1.88	9.72 $\pm$ 3.04
观察组	32	4.12 $\pm$ 1.56	5.21 $\pm$ 1.67	5.46 $\pm$ 1.49	7.56 $\pm$ 2.68
t 值		6.249	3.359	4.103	3.015
P 值		0.000	0.001	0.000	0.004

表4 两组间治疗前后 T 淋巴细胞及 NK 细胞水平比较/ $\bar{x} \pm s$							
组别		例数	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞/个
对照组	治疗前	32	57.67 $\pm$ 4.82	28.23 $\pm$ 7.21	30.47 $\pm$ 2.85	0.97 $\pm$ 0.29	14.36 $\pm$ 2.82
	治疗后		62.39 $\pm$ 5.16	31.30 $\pm$ 8.33	29.46 $\pm$ 2.71	1.15 $\pm$ 0.27	15.64 $\pm$ 2.97
	差值检验 P 值		0.001	0.146	0.180	0.020	0.104
观察组	治疗前	32	58.19 $\pm$ 4.64	28.15 $\pm$ 6.46	30.79 $\pm$ 3.02	0.95 $\pm$ 0.31	14.62 $\pm$ 2.91
	治疗后		67.10 $\pm$ 5.58	35.49 $\pm$ 6.79	27.82 $\pm$ 2.53	1.41 $\pm$ 0.40	17.21 $\pm$ 3.57
	差值检验 P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.005
组间比较	治疗前	成组检验 P 值	0.662	0.963	0.664	0.791	0.718
	治疗后	成组检验 P 值	0.001	0.031	0.015	0.004	0.060

2.4 免疫功能相关指标变化比较 观察组患者 T 淋巴细胞(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)和 NK 细胞均高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。此外,与治疗前水平比较,观察组和治疗组治疗后免疫功能相关指标除 CD8⁺外,均可见不同程度升高($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组不良反应发生率比较 观察结束统计显示,所有患者均无严重不良反应发生,偶见不同程度消化反应、转氨酶升高、皮肤反应、注射部位疼痛,经处理或停药休息后均可回复,两组不良反应比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表5 两组患者不良反应发生率比较/例(%)					
组别	例数	消化道反应	转氨酶升高	皮肤反应	注射部位疼痛
对照组	32	2(6.25)	1(3.13)	2(6.25)	2(6.25)
观察组	32	2(6.25)	2(6.25)	1(3.13)	1(3.13)

3 讨论

PA 是常见的院内感染菌之一,由于其存在多种耐药机制,故具有天然耐药性和获得性耐药性特征。由于近几年临床中抗菌药物广泛应用甚至滥用,导致 PA 耐药谱不断增加,新型耐药菌株不断出现,在各大医院耐药细菌所占比例不断增加^[9-10]。根据我国全国性革兰阴性菌耐药监测,PA 是一种非常严重的院内感染致病菌,尤其成为重症监护病房发生医院感染的重要致病菌^[11]。临床对于感染的常规治疗以头孢类等抗生素为首选药物,然而研究显示,PA 院内感染对常用抗生素耐药率均较高,对头孢他啶耐药剂量为128 mg·L⁻¹。抑菌率大部分在50.00%以下,其中头孢哌酮舒巴坦的抑菌率仅为19.80%,使临床医生面临无药可选的困难处境^[12-14]。盐酸莫西沙星是一种人工合成的第四代喹诺酮类抗菌药物,不仅具有抗菌性强,且不易产生耐药性,对呼吸道感染的治疗有着显著效果^[15]。然而临床关于莫西沙星对老年心力衰竭住院过程

中 PA 院内感染的临床疗效及安全性文献研究较少。

本研究通过莫西沙星与头孢哌酮舒巴坦的疗效与安全性对比研究,结果显示尽管临床总有效率差异无统计学意义,但显示出莫西沙星有效率明显偏高的趋势。在病原菌清除率及临床症状及体征恢复时间方面,莫西沙星表现出了明显的优势,对多种病原菌均具有抑制或杀灭作用,可明显缩短患者症状及体征的恢复时间,尽早改善患者生活质量有助于原发病症如心力衰竭的治疗预后。莫西沙星与其他氟喹诺酮类相比具有以下特点:(1)血浆半衰期长:莫西沙星是一种浓度依赖性杀菌药,且有显著的抗菌药物后效应,由于其较长半衰期可实现每天 1 次给药,患者有较好依从性。(2)在肺组织中有较高药物浓度:莫西沙星对于肺组织有极高穿透性,在呼吸系统组织与其分泌中(如肺泡巨噬细胞、上皮细胞衬液、支气管黏膜和肺组织)的浓度明显高于其血液中浓度^[16]。并且对寄存于细胞内的非典型致病菌有较高杀菌作用,故此临床中常用于呼吸系统感染性疾病。(3)抗菌力强、具有广谱抗菌活性:莫西沙星对 G^- 、 G^+ 、非典型病原菌以及厌氧菌均有较高的抗菌活性。通过免疫系统功能指标研究,揭示了莫西沙星可明显改善患者用药后自身免疫功能,莫西沙星后效应明显,与免疫系统存在协同作用,在患者的机体内能够对免疫细胞起到刺激作用,增强了宿主的免疫防御机制。此外,在安全性方面,莫西沙星和头孢哌酮舒巴坦不良反应发生率或类型相似。

因此,综上所述,莫西沙星对老年心力衰竭患者 PA 院内感染的治疗,与头孢哌酮舒巴坦相比,不仅治疗有效率和病原菌清除率提高,临床症状或体征消失时间更为短暂以及免疫功能改善明显,而且安全性同等,不良反应发生情况无差异。值得临床推广应用或进一步深入研究。

参考文献

[1] RICARD JD, CONTI G, BOUCHERIE M, et al. A European survey

of nosocomial infection control and hospital-acquired pneumonia prevention practices[J]. J Infect, 2012, 65(4): 285-291.

- [2] ZHAO T, LIU Y, CAO B, et al. Prospective multicenter study of pathogen distributions in early-onset and late-onset hospital-acquired pneumonia in china[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(12): 6404-6405.
- [3] 张玉梅. 老年慢性心力衰竭伴院内感染的病原学分析及抗菌药物优化治疗[J]. 医学综述, 2015, 21(11): 2095-2096.
- [4] 关福荣, 贾楠. 莫西沙星药物研究新进展[J/CD]. 转化医学电子杂志, 2015(8): 116-118.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 铜绿假单胞菌下呼吸道感染诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(1): 9-15.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(9): 646-654.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[J]. 中国社区医师, 2005, 15(5): 20-21.
- [8] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 南京: 东南大学出版社, 1997.
- [9] 张宝华, 黄沧阳. 老年慢性疾病患者铜绿假单胞菌的院内感染与耐药分析[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(3): 91-93.
- [10] 陈薇, 曹阳. 天津地区老年患者院内感染耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药性探究[J]. 中国老年保健医学, 2009, 7(2): 35-36.
- [11] 李蔚, 陈果, 陈红. 老年耐亚胺培南铜绿假单胞菌院内感染现状及危险因素分析[J]. 华西医学, 2009, 24(11): 2931-2933.
- [12] 何芳, 何世学, 陈赫军, 等. 大环内酯类抗菌药物辅助治疗肺部铜绿假单胞菌感染疗效和安全性的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(21): 2956-2959.
- [13] 谢维佳, 张振宇, 王亚梅, 等. 老年呼吸衰竭患者院内感染多药耐药铜绿假单胞菌的危险因素与预后[J]. 临床荟萃, 2008, 23(15): 1096-1097.
- [14] 陈巍琳, 袁子程. 我院院内感染铜绿假单胞菌分布及药敏分析[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(3): 26-27.
- [15] 卢定强, 王维胞, 凌岫泉, 等. 新一代喹诺酮类盐酸莫西沙星的合成及应用研究进展[J]. 现代化工, 2014, 34(2): 33-37.
- [16] BREILH D, JOUGON J, DJABAROUTI S, et al. Diffusion of oral and intravenous 400 mg once-daily moxifloxacin into lung tissue at pharmacokinetic steady-state[J]. J Chemother, 2003, 15(6): 558-562.

(收稿日期: 2016-12-20, 修回日期: 2017-02-24)