

- the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure; a report from the PEP – CHF study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012,14(5): 487 – 494
- 8 Noveanu M, Breidthardt T, Cayir S, *et al.* B – type natriuretic peptide – guided management and outcome in patients with obesity and dyspnea – results from the BASEL study[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(3): 488 – 495
 - 9 Kindermann M. How to diagnose diastolic heart failure; a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(21): 2686
 - 10 阮琴韵, 鄢磊. 舒张功能不全超声心动图分级和左室充盈压的评价[J] *中华高血压杂志*, 2008,16(2): 106 – 110
 - 11 Mehra MR, Uber PA, Park MH, *et al.* Obesity and suppressed B – type natriuretic peptide levels in heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,43(9): 1590 – 1595
 - 12 Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure; a call for standardized diagnostic criteria[J]. *Circulation*, 2000,101(17): 2118 – 2121
 - 13 Bursi F, Weston SA, Redfield MM, *et al.* Systolic and diastolic heart failure in the community[J]. *JAMA*, 2006, 296(18): 2209 – 2216
 - 14 Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, *et al.* B – type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure; comparison between systolic and diastolic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006,47(4): 742 – 748
 - 15 Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, *et al.* Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B – type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Am J Cardiol*, 2012,110(6): 870 – 876
- (收稿日期:2014 – 02 – 15)
(修回日期:2014 – 03 – 07)

6 种口服喹诺酮类药物治疗女性非淋菌性尿道炎的疗效观察评价

刘凯南 邱 丽 曾 斌

摘 要 目的 评价 6 种口服喹诺酮类药物治疗女性非淋菌性尿道炎的疗效。**方法** 将 400 例女性非淋菌性尿道炎患者随机分为 6 组:莫西沙星组(70 例):口服莫西沙星 400mg,1 次/天;吉米沙星组(70 例):口服吉米沙星 320mg,1 次/天;加替沙星组(70 例):口服加替沙星 400mg,1 次/天;左氧氟沙星组(70 例):口服左氧氟沙星 200mg,2 次/天;氧氟沙星组(60 例):口服氧氟沙星 200mg,2 次/天;环丙沙星组(60 例):口服环丙沙星 200mg,2 次/天,疗程均为 7 ~ 14 天。按照《抗菌药物临床应用指导原则》进行临床观察对比研究。**结果** 6 组患者临床总有效率队列:莫西沙星(95.71%) = 吉米沙星(95.71%) > 加替沙星(91.43%) > 左氧氟沙星(71.43%) > 氧氟沙星(50.00%) > 环丙沙星(48.33%);其细菌学疗效队列:莫西沙星(95.45%) > 吉米沙星(95.31%) > 加替沙星(92.19%) > 左氧氟沙星(73.44%) > 氧氟沙星(51.85%) > 环丙沙星(51.79%)。6 组均未见严重的不良反应。**结论** 莫西沙星、吉米沙星和加替沙星治疗女性非淋菌性尿道炎支原体衣原体感染安全有效,仍是临床治疗常用的抗菌药物。

关键词 喹诺酮类 莫西沙星 吉米沙星 加替沙星 女性非淋菌性尿道炎 队列研究

[中图分类号] R98 [文献标识码] A

Cohort Study on Therapeutic Efficacy of 6 Oral Fluoroquinolones for Female Non – gonococcal Urethritis Liu Kainan, Qiu Li, Zeng Bin. Pharmacy Department, Shenzhen TCM Hospital Affiliated to Guangzhou University of TCM, Guangdong 518033, China

Abstract Objective To evaluate the therapeutic efficacy of 6 oral Fluoroquinolones for Female Non – gonococcal Urethritis(FN-GU) by a cohort study(permutation). **Methods** All 400 cases of FNGU were randomly assigned in to 6 groups: Moxifloxacin group (70 cases), 400mg,qd; Gemifloxacin group (70 cases) 320mg,qd; Gatifloxacin group (70 cases),400mg,qd; Levofloxacin group (70 cases) 200mg,bid; Ofloxacin group (60 cases) 200mg,bid; Ciprofloxacin group (60 cases), 200mg,bid;all for 7 – 14 days. The clinical observation and comparison was conducted according to Guidance on Clinical Administration of Antibiotics. **Results** Overall effective rates of the 6 groups: moxifloxacin (95.71%) = Gemifloxacin (95.71%) > Gatifloxacin (91.43%) > Levofloxacin (71.43%) > Ofloxacin(50.00%) > Ciprofloxacin(48.33%). Pathogen clearance rates: Moxifloxacin (95.45%) > Gemifloxacin (95.31%) > Gatifloxacin (92.19%) > Levofloxacin (73.44%) > Ofloxacin (51.85%) > Ciprofloxacin (51.79%). No serious adverse reaction was ob-

served in the 6 groups. **Conclusion** Moxifloxacin, Gemifloxacin and Gatifloxacin are safe and effective empirical antibiotics for the treatment against FNGU mycoplasma infection.

Key words Fluoroguinolones; Moxifloxacin; Gemifloxacin; Gatifloxacin; Female non – gonococcal urethritis (FNGU); Cohort study

氟喹诺酮类药化学合成易得,临床疗效肯定,曾广泛应用于各种感染疾病的治疗。由于长期无指征滥用已形成耐药,严重耐药及交叉耐药。这使其在一些感染疾病治疗指南的制订中产生动摇,甚至将其排除在某些特定感染治疗方案之外^[1,2]。女性非淋菌性尿道炎(female non – gonococcal urethritis, FNGU)是一种常见性传染病,为了正确了解氟喹诺酮类药物的实际应用情况,笔者选用氟喹诺酮类药物中的莫西沙星、加替沙星等6种药物对FNGU患者进行临床治疗对比观察,作前瞻性药物疗效的定群调研队列研究(cohort study),为临床用药提供参考。

资料与方法

1. 病例的选择:2012年1月~2013年6月在笔者医院妇产科经临床症状与实验室检查(均经CT、Uu、Mh的DNA套式-聚合酶链反应(nested – PCR)检验,被确诊为支原体、衣原体感染的成年女性患者408例,患者年龄18~48岁,平均年龄 28.3 ± 2.6 岁。排除孕妇、哺乳期妇女,排除尿路梗阻、泌尿道细菌、真菌、滴虫及淋球菌感染,以及心、肝、肺、肾损伤的患者,所有患者对所使用喹诺酮类药物均无过敏史。可统计病例为400例,随机分为莫西沙星组70例,吉米沙星组70例,加替沙星组70例,左氧氟沙星组70例,氧氟沙星组60例,环丙沙星组60例。6组患者在病情、年龄、文化等基本情

况的差异均无统计学意义,具有可比性。

2. 治疗方法:(1)莫西沙星组:口服莫西沙星片400mg,1次/天;吉米沙星组:口服吉米沙星320mg,1次/天;加替沙星组:口服加替沙星400mg,1次/天;左氧氟沙星组:口服左氧氟沙星200mg,2次/天;氧氟沙星组:口服氧氟沙星200mg,2次/天;环丙沙星组:口服环丙沙星200mg,2次/天。疗程均为7~14天。治疗期间禁辛辣刺激食物,停止性生活或夫妻同治。

3. 疗效判断标准:根据国家卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》,以痊愈、显效、进步、无效4级评定临床疗效,痊愈和显效合计为总有效^[3];按病原体查出、清除、阳性率和清除率评定细菌学疗效;不良反应按肯定与药物有关、可能与药物有关、可能与药物无关、肯定与药物无关、无法评价等5级评定,其中前两者定义为不良反应。另外,疗程是用药治疗疾病所用时间(天),平均疗程是指该组病例所有患者治疗平均疗程,越短说明其药物的疗效越好。

4. 统计学方法:采用SPSS 13.00软件进行统计学分析,所用时间的平均值,用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床疗效详见表1,细菌学疗效详见表2。治疗过程中6组均未出现明显不良反应,未见光敏反应和肝、肾毒性反应,均未停药治疗。

表1 女性非淋菌性尿道炎6组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	进步	无效	有效率
莫西沙星组	70	40(57.14)	27(38.57)	1(1.43)	2(2.86)	67(95.71)
吉米沙星组	70	39(55.71)	28(40.00)	2(2.86)	1(1.43)	67(95.71)
加替沙星组	70	30(42.86)	34(48.57)	3(4.29)	3(4.29)	64(91.43)
左氧氟沙星组	70	19(27.14)	31(44.29)	12(17.14)	8(11.43)	50(71.43)
氧氟沙星组	60	14(23.33)	16(26.67)	18(30.00)	12(20.00)	30(50.00)
环丙沙星组	60	13(21.67)	16(26.67)	19(31.66)	12(20.00)	29(48.33)

疗程:莫西沙星组6~11天,平均 7.55 ± 2.11 天;吉米沙星组6~12天,平均 7.69 ± 2.22 天;加替沙星组7~12天,平均 8.46 ± 1.22 天;左氧氟沙星组9~13天,平均 9.66 ± 1.56 天;氧氟沙星组10~14天,平均 11.76 ± 1.66 天;环丙沙星组12~14天,平均 13.76 ± 1.66 天

表2 6组细菌学疗效比较[n(%)]

组别	n	CT		Uu		Mh		阳性率	清除率
		检出	清除	检出	清除	检出	清除		
莫西沙星组	70	28	27	25	24	13	12	66(94.29)	63(95.45)
吉米沙星组	70	27	26	25	24	12	11	64(91.43)	61(95.31)
加替沙星组	70	27	26	24	22	13	11	64(91.43)	59(92.19)
左氧氟沙星组	70	26	20	25	20	13	7	64(91.43)	47(73.44)
氧氟沙星组	60	20	10	22	11	12	7	54(90.00)	28(51.85)
环丙沙星组	60	23	13	22	10	11	6	56(93.33)	29(51.79)
合计	400	151	122	143	111	74	54	368(92.00)	287(77.99)

讨 论

本研究应用 6 种口服喹诺酮类药分别对 400 例女性非淋菌性尿道炎(FNGU)患者进行治疗,临床疗效详见表 1:莫西沙星(95.71%)>吉米沙星(95.71%)>加替沙星(91.43%)>左氧氟沙星(71.43%)>氧氟沙星(50.00%)>环丙沙星(48.33%);其细菌学疗效队列(表 2):莫西沙星(95.45%)>吉米沙星(95.31%)>加替沙星(92.19%)>左氧氟沙星(73.44%)>氧氟沙星(51.85%)>环丙沙星(51.79%);平均疗程莫西沙星(7.55 ± 2.11 天)<吉米沙星(7.69 ± 2.22 天)<加替沙星(8.46 ± 1.22 天)<左氧氟沙星(9.66 ± 1.56 天)<氧氟沙星(11.76 ± 1.66 天)<环丙沙星(13.76 ± 1.66 天)。

6 组应用喹诺酮类药治疗的 400 例患者中细菌阳性率为 92.00% (368/400),清除率为 77.99% (287/368),其中莫西沙星、吉米沙星和加替沙星的细菌(衣、支原体)清除率均>90.0%,远高于平均清除率 77.99% ($P<0.01$),可作为治疗女性非淋菌性尿道炎(FNGU)的经验治疗的抗菌药物;而氧氟沙星、环丙沙星的细菌清除率只在 50% 左右,远低于平均清除率($P<0.01$),已不宜治疗 FNGU,详见表 2。这一结论与陈维等^[4]报道基本一致。

莫西沙星(moxifloxacin)是氟喹诺酮类第 4 代广谱抗菌药,除对 G⁻ 和 G⁺ 保持极强活性外,对细胞内寄生的非典型病原体如支原体、衣原体、军团菌等均具极强活性作用^[4,5]。其对支原体、衣原体的 MIC₉₀ 分别为 0.06mg/L 和 0.03mg/L,活性与加替沙星相当,是左氧氟沙星的 8 倍,氧氟沙星或环丙沙星的 16 倍,生物利用度高达 90% 以上。每日 1 次口服可维持有效血药浓度长达 24h。吉米沙星(gemifloxacin)亦为氟喹诺酮类第 4 代新药,其抗菌谱广、抗菌活性强,组织和体液分布广泛。对支原体衣原体具有极强活性^[6]。是同类药环丙沙星的 5~100 倍。其非淋菌性尿道(宫颈)炎疗效比加替沙星稍优^[7]。

氧氟沙星和环丙沙星属喹诺酮类第 2~3 代药物,经几十年长期临床应用对各种抗菌药已产生不同程度的耐药。张海琼等^[8]报道,环丙沙星对 Uu 的耐药率已高达 74.1%,左氧氟沙星对 Uu 的耐药则为 37.4%(注:氧氟沙星的活性一般为左氧氟沙星的一

半)。这表明环丙沙星和氧氟沙星已不宜用于治疗 FNGU,而左氧氟沙星则经药敏试验后还可考虑临床应用。

因为左氧氟沙星是第 3 代氟喹诺酮类药,对 G⁻ 菌和 G⁺ 菌的作用都很强,但对衣原体、支原体的作用稍差,其口服药易吸收,血浆半衰期 $t_{1/2}$ 为 4~6h^[9]。而莫西沙星每天口服 1 次(400mg),可维持有效血药浓度 24h^[5]。若能遵从专家圆桌会议推荐优化抗菌药特给药方案,如黄伟锋制成左氧氟沙星聚乙烯醇缓释微粒,与第 4 代喹诺酮类药(如莫西沙星)一样,每天 400mg 亦能保持有效血药浓度 18h 左右,其对 FNGU 的临床疗效有希望大大提高^[10,11]。

参考文献

- Keddy KH, Smith AM, Sooka A, *et al.* Fluoroquinolones resistant typhoid. South Africa[J]. Emerg Infect Dis, 2010, 16(5): 879
- World Health Organization collaborating centre for drug statistics methodology. ATC index with DDDs. oslo Norway: WHO 2004 [EB/OL]. [2013-02-01]. <http://www.whooc.no/atcddd/indexdatabase/WHO collaborating Center for Drug statistics Methodology last updated>
- 卫生部国家中医药管理局, 总后卫生部. 抗菌药物临床应用指导原则[S]. 卫医发[2004]285 号
- 陈维, 曾斌, 于丽萍. 喹诺酮类药物治疗女性生殖道支原体感染的疗效比较[J]. 中国药业, 2012, 21(19): 82-84
- Breilh D, Jougon J, Djabarouti S, *et al.* Diffusion of oral and intravenous 400mg once daily moxifloxacin in to lung tissue at pharmacokinetic steady-state [J]. J Chemother, 2003, 15: 558-562
- Duffy LB, Crabb D, Searcey K, *et al.* Comparative potency of gemifloxacin, new quinolones, macrolides, tetracycline and clindamycin against Mycoplasma spp[J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(Suppl 1): 29
- 夏永华, 李敏, 郭金梅. 吉米沙星治疗非淋菌性尿道(宫颈)炎疗效观察[J]. 中国药房, 2009, 20(20): 1577-1578
- 张海琼, 唐宁. 我院 2436 例女性泌尿生殖道支原体感染及耐药性分析[J]. 中国药房, 2012, 23(10): 903-905
- 伍彬. 左氧氟沙星临床应用研究进展[J], 中国药业, 2010, 19(3): 61-62
- 段宁, 张石革. 细菌耐药的现状与临床应对策略—呼吸系统合理用药专家圆桌会议记录[J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(8): 561-562
- 黄伟锋, 曾斌, 郭彬. 左氧氟沙星聚乙烯醇微粒的制备及其特性研究[J]. 中国药业, 2013, 22(13): 36-37

(收稿日期: 2014-02-26)

(修回日期: 2014-03-14)