

· 临床研究 ·

莫西沙星单药治疗成人复杂腹腔感染的疗效分析

黄晓慧¹, 蔡楚华¹, 韦林丽¹, 韦金磊², 吕永昌²

1. 广西科技大学第二附属医院药学部, 广西 柳州 545006;

2. 广西科技大学第二附属医院普通外科, 广西 柳州 545006

摘要: 目的 成人复杂腹腔感染为各种原因导致的多种细菌混合感染,通过研究莫西沙星在成人复杂腹腔感染中的临床疗效、安全性,为临床治疗成人复杂腹腔感染提供参考。**方法** 前瞻性选择 2017 年 1 月至 2019 年 1 月符合纳入标准的成人复杂腹腔感染病例,采用数字抽签法随机分为莫西沙星组(盐酸莫西沙星注射液 20 ml 加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 ml 中,静脉滴注,每天 1 次)和对照组(头孢他啶加入 2.0 g 100 ml 生理盐水中,静脉滴注,每 8 小时给药 1 次;0.5% 甲硝唑氯化钠注射液 100 ml 静脉滴注,每 12 小时给药 1 次),均连续应用 7~14 d。比较两组药物在疗效判定访视时(治疗结束后 1~7 d)的有效性,对比不良反应。**结果** 共纳入 110 例患者,莫西沙星组 53 例,细菌培养阳性 40 例,对照组 57 例,细菌培养阳性 42 例,两组患者人口学及临床特征相似(P 均 > 0.05)。莫西沙星组临床治愈率 96.2% (51/53),细菌清除率 95.0% (38/40);对照组临床治愈率 96.5% (55/57),细菌清除率 95.2% (40/42),差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。两组药物不良反应主要为恶心及低钾血症,发生率差异无统计学意义(P 均 > 0.05),且均无严重不良事件发生。**结论** 对于成人复杂腹腔感染,莫西沙星单药治疗有效,相对安全,且便捷;不良反应与使用多年的头孢他啶及甲硝唑相近。

关键词: 腹腔感染, 复杂, 成人; 莫西沙星; 头孢他啶; 甲硝唑; 治愈; 细菌清除; 不良反应

中图分类号: R 978.1⁺9 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)04-0497-04

Moxifloxacin monotherapy in the treatment of adult patients with complicated intra-abdominal infection

HUANG Xiao-hui*, CAI Chu-hua, WEI Lin-li, WEI Jin-lei, LYU Yong-chang

* Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou, Guangxi 545006, China

Abstract: Objective Adult complicated intra-abdominal infection (cIAI) are multiple bacterial mixed infections caused by various reasons. To study the clinical efficacy and safety of moxifloxacin in the treatment of cIAI in adults to provide reference in the clinical practice. **Methods** The cIAI patients met inclusion criteria were prospectively selected from January 2017 to January 2019 and randomly divided into moxifloxacin group and control group. In moxifloxacin group, moxifloxacin hydrochloride injection 20 ml was added into 5% glucose solution or of normal saline 250 ml for intravenous drip once a day. In control group, 2.0 g ceftazidime was added into 100 ml normal saline for intravenous drip once every 8 hours, and 0.5% metronidazole sodium chloride 100 ml was given by intravenous drip once every 12 hours. Both groups were administered continuously for 7-14 days. At 1-7 days after the end of treatment, the therapeutic efficacy and adverse reactions were compared between two groups. **Results** A total of 110 patients were enrolled, 53 cases in moxifloxacin group, and 40 cases were positive for bacterial culture; 57 cases in control group and 42 cases were positive for bacterial culture. The demographic and clinical characteristics were similar in two groups (all $P > 0.05$). There were no significant differences in clinical cure rate [96.2% (51/53) vs 96.5% (55/57)] and the bacterial clearance rate [95.0% (38/40) vs 95.2% (40/42)] between moxifloxacin group and control group and in the incidence of adverse reactions (mainly nausea and hypokalemia) between two groups (all $P > 0.05$). No serious adverse events occurred in two groups. **Conclusion** In the treatment of cIAI in adults, moxifloxacin monotherapy is effective, safe and convenient, and with adverse reactions similar to those of ceftazidime and metronidazole.

Key words: Intra-abdominal infection, complicated, adult; Moxifloxacin; Ceftazidime; Metronidazole; Cure; Bacterial clearance; Adverse reactions

Fund program: Project Supported by Guangxi Health and Family Planning Commission (Z20180133)

成人腹腔感染通常为腹腔脏器破裂或术后并发症,即为各种原因导致的继发腹腔感染,如急性胃肠道穿孔,化脓性阑尾炎或穿孔,各种化脓性胆道感染,胃肠道术后吻合口瘘继发腹腔脓肿,细菌性腹膜炎等,此类感染为多种病原体导致的混合感染,选择合适的抗菌药物成为临床关注的焦点,目前临床治疗大多使用三代头孢及甲硝唑联合治疗^[1]。氟喹诺酮类药物莫西沙星是一种广谱抗菌药物,对成人复杂腹腔感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI)患者常见的需氧和厌氧病原菌具有良好的抗菌活性,它在胃肠道吸收良好,生物利用度约为 90%,并在人胃肠黏膜中渗透和积累。当从静脉注射转为口服形式,或应用于肾功能不全患者(包括需要透析的患者)或轻度至中度肝功能不全患者时,不需要剂量调整^[2]。本研究选择成人 cIAI 病例,随机分为莫西沙星组和头孢他啶联合甲硝唑组(对照组),比较两组药物在疗效判定访视时(test of cure, TOC)即治疗结束后 1~7 d 的有效性,对比不良反应,探讨莫西沙星在临床治疗成人 cIAI 的价值。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准及伦理学审核 (1) 纳入标准:年龄 18~70 岁的住院患者,性别不限;所有病例均经本院普通外科医师通过手术及临床确诊(临床症状、体征、影像学检查、血液检查等);病种包括急性胃肠道穿孔、化脓性阑尾炎或穿孔、各种化脓性胆道感染、胃肠道术后吻合口瘘继发腹腔脓肿和细菌性腹膜炎。(2) 排除标准:免疫功能低下(长期应用免疫抑制剂)接受药物治疗或 HIV 血清阳性的患者;有喹诺酮类过敏,过敏性疾病或过敏症的过敏史;孕妇,哺乳期妇女;试验前 7 d 内抗菌药物治疗超过 24 h;通过其他抗菌药物改善病情的患者;需要与其他抗菌药物联用的严重疾病患者;主要器官功能障碍或严重的基础疾病、合并症;有神经、精神疾病或相关背景者;所有胰腺疾病。(3) 该研究已经医院伦理委员会审批通过,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 临床资料 前瞻性选择 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在广西科技大学第二附属医院诊断为 cIAI 的患者,根据纳入及排除标准,符合条件共 110 例。入选病例采用数字抽签法随机分为莫西沙星组 53 例和对照组 57 例。两组病例在人口学及临床特征上各项对比,差异无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 1。

1.3 治疗方法 凡入选病例,无论手术与否,对照组

患者给予头孢他啶联合甲硝唑治疗,100 ml 生理盐水加入 2.0 g 注射用头孢他啶(海南合瑞,1.0 g/瓶),静脉滴注,每 8 小时给药 1 次,连续 7~14 d;0.5% 甲硝唑氯化钠注射液(广西裕源)100 ml 静脉滴注,每 12 小时给药 1 次,连续 7~14 d。莫西沙星组患者给予盐酸莫西沙星注射液(成都天台山,每支 0.4 g/20 ml)加入 5% 葡萄糖注射液或生理盐水 250 ml 中,静脉滴注,每天 1 次,连续 7~14 d。

1.4 临床及细菌学评估 观察两组患者生命体征、症状、腹部体征变化情况,检测血常规、C 反应蛋白(CRP)、肝功能及肾功能,记录不良反应,结合病情治疗前后作 X 线、彩超或 CT 检查。治疗前后进行血液和分泌物细菌培养,并计算细菌清除率。最终比较两组药物在 TOC 时的有效性。有效性标准为临床无腹部症状,腹膜炎体征完全消失,体温、白细胞计数正常 3 d 以上。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,当 $N > 40$ 和 $1 < T < 5$ 时采用校正 χ^2 检验,当 $N < 40$ 或 $T < 1$ 时采用 Fisher 确切概率法;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者人口学及临床特征分析

临床特征	莫西沙星组 ($n=53$)	对照组 ($n=57$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]				
女	20(37.7)	20(35.1)	0.083	0.773
男	33(62.3)	37(64.9)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.7 \pm 12.5	46.4 \pm 10.3	0.721	0.511
体重(kg, $\bar{x} \pm s$)	59.7 \pm 10.5	57.7 \pm 11.8	0.169	0.364
WBC 计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	13.3 \pm 4.2	13.5 \pm 4.5	1.025	0.532
CRP(mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	20.4 \pm 9.8	19.5 \pm 9.5	0.472	0.168
手术占比[例(%)]	49(92.5)	52(91.2)	0.010	0.909
腹腔感染来源[例(%)]				
阑尾炎	24(45.3)	28(49.1)		
胆囊及胆道感染	12(22.6)	11(19.3)		
胃、小肠穿孔	10(18.9)	11(19.3)	0.540	0.970
结直肠穿孔	3(5.7)	4(7.0)		
腹腔术后继发感染	4(7.5)	3(5.3)		

2 结果

2.1 临床结果 比较两组药物在 TOC 时的总有效性,莫西沙星总临床治愈率 96.2% (51/53),对照组 96.5% (55/57),差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时比较不同腹腔感染来源两组药物治愈率,无论是阑尾炎、胆囊及胆道感染、胃肠道穿孔、术后继发感染,两组药物治愈率均较高,组间差异无统计学意义。

(P 均 >0.05)。见表 2。

2.2 细菌学评估 莫西沙星组 40 例细菌培养阳性, 对照组 42 例细菌培养阳性, 两组细菌培养阳性率比较差异无统计学意义 (75.5% vs 73.7%, $P > 0.05$), 大部分培养阳性来源于腹腔感染标本, 血培养阳性率较低。细菌培养结果 (表 3) 显示, 两组病原菌均以革兰阴性杆菌为主, 且以大肠杆菌占首位。莫西沙星组和对照组药物治疗后细菌清除率分别为 95.0%、95.2%, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.3 不良反应 治疗期间两组病例任何原因引起的不良反应均计算在内, 由表 5 可见两组药物不良反应主要为恶心及低钾血症, 发生率相似, 差异无统计学意义 (P 均 >0.05), 且均无严重不良事件发生。

表 2 两组药物临床治愈率比较 (%)

项目	例数	莫西沙星组 ($n=53$)	对照组 ($n=57$)	χ^2 值	P 值
总治愈率 (TOC)	110	96.2(51/53)	96.5(55/57)	0.190	0.663
各感染来源治愈率					
阑尾炎*	52	100.0(24/24)	96.4(27/28)	-	1.000
胆囊及胆道感染*	23	100.0(12/12)	100.0(11/11)	-	1.000
胃小肠穿孔*	21	100.0(10/10)	90.9(10/11)	-	1.000
结肠穿孔*	7	66.7(2/3)	100.0(4/4)	-	0.429
腹腔镜后继发感染*	7	75.0(3/4)	100.0(3/3)	-	1.000

注: *表示采用确切概率法。

表 3 腹腔感染病原菌阳性构成 例 (%)

阳性菌	莫西沙星组阳性 ($n=40$)	对照组阳性 ($n=42$)
大肠埃希菌	12(22.6)	11(19.2)
阴沟肠杆菌	5(9.4)	5(8.7)
铜绿假单胞菌	4(7.5)	5(8.7)
变形杆菌	5(9.4)	4(7.0)
肺炎克雷伯菌	3(5.6)	3(5.2)
鲍曼不动杆菌	3(5.6)	2(3.5)
枸橼酸杆菌	2(3.7)	3(5.2)
产气肠杆菌	2(3.7)	3(5.2)
屎肠球菌	1(1.8)	2(3.5)
粪肠球菌	2(3.7)	2(3.5)
溶血性葡萄球菌	1(1.8)	1(1.7)
金黄色葡萄球菌	0	1(1.7)

表 4 两组药物治疗细菌学评估 (%)

项目	莫西沙星组 ($n=53$)	对照组 ($n=57$)	χ^2 值	P 值
细菌培养阳性率	75.5(40/53)	73.7(42/57)	0.046	0.830
细菌清除率	95.0(38/40)	95.2(40/42)	0.210	0.644

表 5 两组药物不良反应对比 例 (%)

不良事件	莫西沙星 ($n=53$)	对照组 ($n=57$)	χ^2 值	P 值
恶心	7(13.2)	6(10.5)	0.189	0.663
便秘	3(5.7)	5(8.8)	0.069	0.794
低钾血症	6(11.3)	8(14.0)	0.182	0.670
腹痛	3(5.7)	4(7.0)	0.010	0.921
静脉炎	2(3.8)	3(5.3)	0.000	1.000
腹泻	3(5.7)	5(8.8)	0.069	0.794
肝功能损害	1(1.9)	2(3.5)	0.010	0.934

3 讨论

cIAIs 通常为腹腔脏器破裂或术后并发症, 如急性胃肠道穿孔、化脓性阑尾炎或穿孔、各种化脓性胆道感染、胃肠道术后吻合口瘘继发腹腔脓肿和细菌性腹膜炎等, 为多种病原菌 (需氧菌和兼性或专性厌氧菌) 的混合感染^[3]。需氧菌主要包括大肠埃希菌、肠球菌、草绿色链球菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌属等; 厌氧菌主要有拟杆菌属^[4]。治疗腹腔感染的关键是外科治疗, 但同时抗菌药物的使用也极其重要。莫西沙星是一种广谱氟喹诺酮类抗菌药物, 是 8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药物。体外实验显示莫西沙星对革兰阳性细菌、革兰阴性细菌和厌氧菌、耐酸细菌和非典型微生物如支原体、衣原体和军团菌等具有广谱的抗菌活性。其抗菌机制是干扰控制 DNA 拓扑和 DNA 复制、修复和转录中的关键酶, 即 II、IV 拓扑异构酶。莫西沙星在体内具有高活性, 食物不影响给药, 半衰期长达 12 h。同服二、三价阳离子抗酸药可明显减少吸收, 细胞色素 P450 酶不参与其代谢, 降低了药物间相互作用的可能性, 肾脏代谢 45%, 肝脏代谢 52%, 对于肾功能损害和轻度肝功能不全的患者无需调整剂量^[5]。

2003 年, 国外指南推荐莫西沙星联合甲硝唑治疗腹腔感染^[6], 2008 年美国食品及药物管理局 (FDA) 批准莫西沙星单药治疗 cIAIs。2010 年, 美国感染病学会 (IDSA) 腹腔感染指南指出轻中度腹腔感染可用莫西沙星单药治疗^[7]。但 2011 年, 世界急诊外科学会 (WSES) 指南指出, 近年来肠杆菌科细菌和革兰阴性非发酵菌有耐药菌株流行, 喹诺酮类药物不建议作为经验用药治疗复杂腹腔感染^[8]。但近年最新研究表明, 莫西沙星仍对 90% 以上引起腹腔感染的厌氧菌敏感, 故莫西沙星单药治疗成人腹腔感染仍然可行^[9-10]。

本研究为前瞻性、随机研究, 选择 110 例成人 cIAIs 病例, 随机分为莫西沙星组和头孢他啶联合甲硝唑组 (对照组), 莫西沙星临床治愈率 96.2% (51/53), 对照组临床治愈率 96.5% (55/57), 显示莫西沙星单药治疗成人 cIAIs 效果确切, 临床效果好, 与多项研究结果一致^[11-14]。

本研究结果显示, 感染来源无论是阑尾炎、胆囊及胆道感染、胃肠道穿孔、术后继发感染, 莫西沙星单药治疗均有显著效果; 细菌培养结果两组病原菌均以革兰阴性杆菌为主, 且以大肠杆菌占首位, 包括阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌等, 莫西沙星显示了较高的细菌清除率, 提示莫西沙星可以单药治疗成人

cIAIs。

虽然国内外有多个关于莫西沙星不良反应的报道,严重的不良反应如过敏性休克、肝衰竭、心脏损害均有过报道^[15-19],但本研究显示莫西沙星不良反应主要为恶心及低钾血症,其余不良反应如便秘、肝功能损害、腹泻、静脉炎等发生率较低,并未出现严重不良反应。不良反应率与临床使用多年相对安全的头孢他啶及甲硝唑相近。

综上所述,莫西沙星单药治疗成人 cIAIs 有效,相对安全,且莫西沙星每日 1 次,不需要皮试,使用更加方便及迅捷。

参考文献

- [1] 许婧,张静萍. 腹腔感染治疗中抗生素使用的基本原则、争议与共识[J]. 中国实用外科杂志,2019,39(6):564-568.
- [2] Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin; a review of its use in the management of bacterial infections [J]. *Drugs*, 2004, 64(20):2347-2377.
- [3] Leone S, Damiani G, Pezone I, et al. New antimicrobial options for the management of complicated intra-abdominal infections[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(5):819-827.
- [4] Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, et al. Antimicrobials; a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA) [J]. *World J Emerg Surg*, 2016, 11:33.
- [5] Cheadle W, Lee JT, Napolitano LM, et al. Clinical update on the use of moxifloxacin in the treatment of community-acquired complicated intraabdominal infections[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2010, 11(5):487-494.
- [6] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(8):997-1005.
- [7] Sartelli M, Viale P, Koike K, et al. WSES consensus conference; Guidelines for first-line management of intra-abdominal infections [J]. *World J Emerg Surg*, 2011, 6:2.
- [8] Lau YJ, Chen YH, Huang CT, et al. Role of moxifloxacin for the treatment of community-acquired [corrected] complicated intra-abdominal infections in Taiwan[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(1):1-6.
- [9] Wirth S, Emil SGS, Engelis A, et al. Moxifloxacin in Pediatric Patients With Complicated Intra-abdominal Infections: Results of the MOXIPEDIA Randomized Controlled Study[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2018, 37(8):e207-e213.
- [10] Mu YP, Liu RL, Wang LQ, et al. Moxifloxacin monotherapy for treatment of complicated intra-abdominal infections; a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(2):210-217.
- [11] De Waele JJ, Tellado JM, Alder J, et al. Randomised clinical trial of moxifloxacin versus ertapenem in complicated intra-abdominal infections; results of the PROMISE study [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2013, 41(1):57-64.
- [12] Chen CW, Ming CC, Ma CJ, et al. Prospective, randomized, study of ampicillin-sulbactam versus moxifloxacin monotherapy for the treatment of community-acquired complicated intra-abdominal infections [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2013, 14(4):389-396.
- [13] 席庆,胡永芳,郑行春. 莫西沙星治疗复杂腹腔感染的疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(2):210-214.
- [14] 慕燕萍,王艳,王黎青,等. 莫西沙星治疗成人复杂性腹腔感染的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(24):2135-2139.
- [15] 梁宇,陈瑞玲. 110 例莫西沙星不良反应分析与安全用药[J]. 药品评价, 2017, 14(14):26-29, 58.
- [16] 谷建俐,王书民,秦智彬,等. 莫西沙星引发的神经/精神系统不良反应分析[J]. 医学综述, 2018, 24(19):3937-3940, 3945.
- [17] 唐学文,贾运涛,田晓江,等. 左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后安全警戒信号的挖掘与评价——基于真实世界不良反应研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(5):596-602.
- [18] 杨晓娟,关月,恽艳琴,等. 我院 33 例莫西沙星不良反应分析[J]. 中国药师, 2018, 21(12):2192-2195.
- [19] 尤丽敏. 我院盐酸莫西沙星所致不良反应的报告分析[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(11):91-92.

收稿日期:2019-10-17 修回日期:2019-12-08 编辑:石嘉莹