

莫西沙星治疗 78 例伤寒的临床疗效观察

潘云虎 季志宇 陈艺坛 陈 光 熊 勇

(解放军第九十二医院 福建 南平 353000)

摘要 目的 探讨莫西沙星在伤寒治疗中的临床意义。方法 将我院 2008 年 6 月至 2010 年 6 月期间 78 例确诊的伤寒患者随机分为治疗组(39 例)和对照组(39 例),治疗组给予莫西沙星,对照组给予盐酸左氧氟沙星,均静脉滴注,每日 1 次,体温正常后 7 d 停药。结果 治疗组痊愈率 94.8%,总有效率 100%;对照组痊愈率 92.3%,总有效率 100%,两组痊愈率差异无统计学意义($P < 0.05$);治疗组开始退热和体温降至正常的时间均较对照组缩短,差异有显著意义($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 莫西沙星在伤寒治疗中具有疗效确切、无复发、副作用少等特点,在治疗非耐药和耐药伤寒中有重要作用,有较好的临床应用前景。

关键词 莫西沙星 伤寒 左氧氟沙星 临床疗效

中图分类号 R516.3 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)19-3703-03

Moxifloxacin for 78 Cases of Typhoid

PAN Yun-hu, JI Zhi-yu, CHEN Yi-tan, CHEN Guang, XIONG Yong

(PLA 92 hospital, Nanping, 353000, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficiency and safety of moxifloxacin on typhoid patients. **Methods:** 78 typhoid patients were randomly divided into trial group and control group, The 39 trial group members were treated with moxifloxacin, In the control group, 39 patients were treated with levofloxacin, intravenous dripping every day until normal temperature for 7d. **Results:** After treatment, the cured rate in the trial group was 94.8%, while for the control group was 92.3% ($P > 0.05$). The time of reducing fever and returning to normal temperature is shorter in the trial group than in the control group, it was significant differences in two group ($P < 0.05$), and the treatment of reaction was significant lower in the trial group than in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Moxifloxacin is effective and safe in the treatment of typhoid patients, and has good prospects in clinical application.

Key words: Moxifloxacin; Typhoid; Levofloxacin; Clinical curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R516.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)19-3703-03

近年来, 伤寒沙门菌的耐药性逐年增强, 耐药种类日益广泛, 对氯霉素及氨苄青霉素耐药的伤寒菌株感染的发生率日益增多^[1], 传统的氯霉素及复方新诺明、氨苄青霉素在疗效、清除病原或不良反应等方面已不理想, 应用于临床的喹诺酮类药物倍受重视。莫西沙星是第 4 代喹诺酮类抗菌药物, 对多种 G⁺ 和 G⁻ 菌有较强抗菌活性。为此, 2008 年 6 月至 2010 年 6 月, 我们用莫西沙星与盐酸左氧氟沙星对照治疗伤寒 78 例, 现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

78 例住院患者符合伤寒诊断标准, 经流行病学症状、体征检查, 伤寒杆菌阳性培养或肥达试验 $O > 1:80$ 和 $H > 1:160$, 均经 2 次以上确认为伤寒。78 例血培养阳性 52 例, 骨髓培养阳性 9 例, 肥达试验阳性 69 例。78 例伤寒患者中普通型 60 例, 暴发型 18 例, 42 例出现并发症, 其中肠出血 5 例, 中毒性肝炎 32 例, 中毒性心肌炎 18 例, 感染性休克 2 例, 中毒性脑病 2 例, 急性肾衰竭 2 例。随机将 78 例伤寒患者分为: 治疗组 39 例和对照

组 39 例。两组治疗前临床资料见表 1, 各项指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

治疗组给予莫西沙星氯化钠注射液(拜耳医药保健有限公司) 250ml 静脉滴注, 每日 1 次; 对照组给予左氧氟沙星(扬子江药业) 0.5 g 静脉滴注, 每日 1 次。上述 2 种药物均在体温正常后再用 7 d 停药。不再使用其他抗生素, 高热时采用物理降温或非甾体类抗炎药物退热。

1.3 观察项目

给药前作血、尿、粪常规、肝肾功能、肥达反应、大便培养、血培养等检查。治疗中, 观察和记录热型、热程、药物副作用。疗程结束后复查血、尿、粪常规、肝肾功能, 并做血培养和大便培养。

1.4 疗效判定标准

根据卫生部 1993 年颁布的抗菌药物临床研究指导原则: 疗效可分为痊愈、症状、体征、微生物学及实验室检查 4 项恢复正常者; 显效: 上 4 项中有 1 项未完全恢复正常者; 进步: 用药后病情好转, 但不够明显者; 无效: 用药后病情无好转或加重者。痊愈与显效合计为有效, 以此计算有效率。

1.5 随访

全部患者治疗结束后 1 个月和 3 个月复查大便伤寒杆菌

作者简介 潘云虎, 男, 主治医师, 医学硕士, 目前从事临床内科工作。Tel: 18750975908, E-mail: PYH92YY@yahoo.com.cn
(收稿日期 2010-11-28 接受日期 2011-01-22)

表 1 两组治疗前临床资料比较 $\bar{x} \pm s$

Table 1 Comparison of clinical data of the two groups before treatment $\bar{x} \pm s$

Term	Experimental group	Control group
Gender (men and women)	33/6	34/5
Age (year)	34± 5.3	36± 6.1
Course (day)	7.5± 3.1	8.6± 3.3
Temperature (℃)	39.4± 1.2	39.3± 0.9
Enlargement of the liver (case)	18	19
Enlargement of the spleen (case)	15	14
WBC<4× 10 ⁹ (case)	19	20
Type	A	A

培养。

1.6 统计学方法

用 SPSS11.5 统计软件分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,处理采用 t 检验、秩和检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

治疗组 39 例中痊愈 37 例,痊愈率 94.8%,总有效率 100%;对照组 39 例中,痊愈 36 例,痊愈率 92.3%,总有效率 100%,两组治愈率比较差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 两组疗效比较 (例)

Table 2 Two groups clinical curative effect comparison (case)

Group	Recovery	Effect	Progress	Null	Overall cure rate
Experimental group	37	2	0	0	100%
Control group	36	3	0	0	100%

2.2 两组治疗后体温的变化

差异有显著意义(P< 0. 05)。

治疗组开始退热和体温降至正常的时间均较对照组缩短。

表 3 两组治疗后体温变化的比较 $\bar{x} \pm s$ (d)

Table 3 Two groups temperature comparison after treatment (case)

Group	average defervescence time	Normal body temperature time
Experimental group	1.3± 0.3	2.9± 1.1
Control group	1.9± 0.6	3.5± 1.3

2.3 不良反应

治疗组出现轻度头晕者 2 例,不良反应发生率为 5. 1%;对照组出现轻度胃部不适 2 例,皮疹 2 例,肝损害 2 例(ALT 升高 > 100 U/L),不良反应发生率 15.4%,但两组相比差异有统计学意义(P< 0. 05)。

2.4 随访

停药后两组复查血、尿、粪常规及血小板、嗜酸细胞计数、肝肾功能均无异常。两组治疗结束后 1 个月和 3 个月复查大便伤寒杆菌培养均为阴性,无 1 例复发。

3 讨论

伤寒是由伤寒杆菌感染引起的全身性传染病。伤寒杆菌属沙门菌属 D 族,革兰染色阴性革兰染色阴性,呈短杆状,长 1~3.5μm,宽 0.5~0.8μm,周有鞭毛,能活动,不产生芽胞,无荚膜。伤寒杆菌随污染的水或食物进入消化道后,一般可被胃酸杀灭,若入侵病菌数量较多,或胃酸缺乏时,致病菌可进入小

肠,侵入肠粘膜,此时部分病菌即被巨噬细胞吞噬并在其胞浆内繁殖,部分则经淋巴管进入回肠集合淋巴结,孤立淋巴滤泡及肠系膜淋巴结中生长繁殖,然后再由胸导管进入血流而引起短暂的菌血症,即原发菌血症期,此阶段病人并无症状,相当于临床上的潜伏期。伤寒杆菌随血流进入肝,脾,胆囊,肾和骨髓后继续大量繁殖,再次进入血流,引起第二次严重菌血症并释放强烈的内毒素,产生发热,全身不适等临床症状,出现皮肤玫瑰疹和肝,脾肿大等,此时相当于病程的第 1~2 周,毒血症状逐渐加重,血培养常为阳性,骨髓中伤寒杆菌最多,持续时间较长,故培养阳性率最高。病程第 2~3 周,伤寒杆菌继续随血流散播至全身各脏器与皮肤等处,经胆管进入肠道随粪便排出,经肾脏随尿液排出,此时粪便,尿液培养可获阳性。经胆管进入肠道的伤寒杆菌,部分穿过小肠粘膜再度侵入肠壁淋巴组织,在原已致敏的肠壁淋巴组织中产生严重的炎症反应和单核细胞浸润,引起坏死,脱落而形成溃疡,若波及病变部位血管可引起出血,若侵及肌层与浆膜层则可引起肠穿孔,此外,伤寒杆菌

也可在其他组织引起化脓性炎症如骨髓炎、肾脓肿、胆囊炎、脑膜炎、心包炎等。

研究发现氯霉素、磺胺甲恶唑、氨卡西林和阿莫西林的耐药率依次分别为 73.3%、79.2%、86.1%和 90.0%，因而渐少用于伤寒的治疗^[2-4]。喹诺酮类药物因易于渗入胆道及吞噬细胞内，可杀灭细胞内和胆囊内的伤寒杆菌，疗效快，不易形成带菌者，具有疗程短、毒性低、疗效高及复发率低等特点，广泛应用于伤寒的治疗^[2]。但近来也不断有耐喹诺酮药物伤寒，易任德等^[5]研究发现伤寒沙门菌对诺氟沙星、环丙沙星、洛美沙星、氧氟沙星的耐药率为 3%~16%。莫西沙星(moxifloxacin)是德国研制的第四代新型氟喹诺酮类抗菌药，莫西沙星作用于拓扑异构酶 II 和拓扑异构酶 IV(ParC、gyrA 靶位)^[6-7]，而拓扑异构酶是控制 DNA 拓扑、复制、修复和转录中的关键酶。莫西沙星的 8 位碳引入甲氧基团，改进了分子结构，显著增强其活性，扩大了抗菌谱，对革兰阴性菌、革兰阳性菌、厌氧菌、支原体、衣原体和军团菌等均有抗菌活性^[8,9]。它具有优良的药代动力学特征，耐药率低、半衰期长、组织穿透力强、在组织中能有较高的浓度，肝、肾双相排泄，安全性和耐受性良好^[10]。在美国、加拿大和欧洲数国，莫西沙星已完成的多项试验中^[11,12]，莫西沙星与克拉霉素、头孢呋辛酯、左氧氟沙星或阿莫西林等多种药物对照结果显示：莫西沙星在临床和细菌学上具有较明显的优越性^[13-15]。其药代动力学特点有利于消灭患者巨噬细胞和胆囊内伤寒杆菌，减少复发和降低病后带菌率。

本组结果显示，莫西沙星治疗伤寒总有效率 100%，治愈率达到 94.8%，虽治愈率与左氧氟沙星对照组无显著性差异($P>0.05$)，但开始退热时间及体温恢复正常时间均短于对照组($P<0.05$)，不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。具有疗效确切，无复发、副作用少等特点，为伤寒较满意的治疗药物^[6]。左氧氟沙星静脉注射液不良反应发生率为 5.1%，仅仅表现为头晕，症状轻微，不影响继续用药。伤寒住院患者由于病情重，并发症多，莫西沙星静脉滴注具有抗菌活性强，临床疗效高，不良反应低，安全，使用方便等特点，在治疗非耐药和耐药伤寒中有重要作用，有较好的临床应用前景。

参考文献 (References)

- [1] Codtein PW, Chempitaz JC, Guevara JM, et al. Plamidmediated resistance to multiple antibiotics in Salmonella typhi [J]. J Infect Dis, 1986,153(2): 261-266
- [2] 李志军, 王翠兰, 汪其宪. 伤寒临床特点的新认识 [J]. 天津医药, 1991,19(2): 105-106
Li Zhi jun, Wang Cui lan, Wang Qi xian. New knowledge Of clinical characteristics on typhoid [J]. Tianjin Medical Journal, 1991,19(2): 105-106
- [3] 姜素椿. 氟喹诺酮类药物应用中面临的几个问题[J]. 中华内科杂志,

1999,38(1): 56-57

Jiang Su chun. The questions of clinical application of Fluoroquinolone [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 1999, 38 (1): 56-57

- [4] Bhutta ZA, Khan MI, Soofi SB, et al. New advances in typhoid Fever vaccination strategies[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 697 (2): 17-39
- [5] 易任德, 易枫. 伤寒杆菌对 12 种抗菌药物的体外敏感试验[J]. 中国新药与临床杂志, 1996, 16(5): 302-303
Yi Ren de, Yi Feng. The drug sensitive test of typhoid bacillus to 12 antimicrobial[J]. Chin J New Drugs Clin Rem, 1996, 16(5): 302-303
- [6] Hoogkamp-Korstnje JAA, Roelofs-Willems J. Comparative in vitro activity of moxifloxacin against Gram-positive clinical isolates [J]. Antimicrob Chemother, 2000, 45 (1): 31-39
- [7] Ji B, Lounis N, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset J. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against Mycobacterium tuberculosis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 1998, 42 (8): 2066-2069
- [8] Nuernberger EL, Yoshimatsu T, Tyagi S, et al. Moxifloxacin containing regimen greatly reduces time to culture conversion in murine tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 169 (3): 421-426
- [9] Watanabe R, Nakazawa T, Yokokura S, et al. Fluoroquinolone antibacterial eye drops: effects on normal human corneal epithelium, stroma, and endothelium [J]. Clin Ophthalmol, 2010, 21 (4): 1181-1187
- [10] Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T, et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2008, 12 (2): 128-138
- [11] Huang YC, Liu MF, Shen GH, et al. Clinical outcome of Mycobacterium abscessus infection and antimicrobial susceptibility testing [J]. Microbiol Immunol Infect, 2010, 43(5): 401-406
- [12] Wispelwey B, Schafer KR. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia in primary care [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(11): 1259-1271
- [13] Lounis N, Bentoucha A, Truffot-Pernot C, et al. Effectiveness of once-weekly rifapentine and moxifloxacin regimens against Mycobacterium tuberculosis in mice [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45 (12): 3482-3486
- [14] 王薇, 匡长春, 丁启瑞. 莫西沙星临床应用研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(1): 61-62
Wang Wei, Kuang Chang chun, Ding Qi rui. The clinical research of moxifloxacin[J]. The Chinese pharmaceutical, 2010, 19(1): 61-62
- [15] Sanders ME, Tullos NA, Taylor SD. Moxifloxacin and cholesterol combined treatment of pneumococcal keratitis. [J]. Curr Eye Res, 2010, 35(12): 1142-1147