



2005' 中国临床药学学术交流会 暨首届"上药杯"优秀论文颁奖大会

论 文 集

主办单位：中国药学会医院药学专业委员会
中华医院管理学会药事管理专业委员会
卫生部上海临床药学研究培训中心
中国临床药学杂志社
上海市药学会

协办单位：上海医药(集团)有限公司

目 录

国产两性霉素 B 脂质体在血液病患者真菌感染经验性治疗中的安全性评价	李泽辉, 廖应熙, 韩明哲(1)
注射用乳酸左氧氟沙星治疗急性细菌性感染的多中心随机对照研究	方正, 修清玉, 陈吉泉, 等(3)
雷氏丹参片佐治缺血性心肌病伴心功能不全的长期疗效评价	罗晓颖, 张凤如, 戚文航(7)
国产头孢他啶与进口头孢他啶治疗常见革兰氏阴性杆菌感染疗效比较	郑晓林, 潘信义, 黄海珠, 等(9)
甲泼尼龙在脊柱围手术期中的预防性应用	曹高忠, 朱光辉, 滕红林, 等(12)
葛根素治疗冠心病心绞痛 95 例临床疗效观察	王 屏, 李 庆, 卜一珊(15)
唑来膦酸治疗转移性骨肿瘤疗效观察	秦光奇, 夏士安(17)
氧氟沙星治疗外眼细菌性感染的临床研究	甄少立(18)
参附注射液治疗心力衰竭的临床疗效观察	刘玉君, 刘晓燕, 李 飞(19)
冠心灵胶囊治疗快速心律失常 92 例临床观察	赵国定, 宋海洋, 蔡征宇, 等(21)
滋补肝肾、通络 - 解毒中药治疗伴发左旋多巴衰竭综合征的帕金森病临床观察	袁灿兴, 陈 运(23)
丹参片对心脏 X 综合征患者症状改善及外周血 C 反应蛋白水平的影响	梁 春, 任雨莹, 孙承波, 等(25)
珍菊降压片对原发性高血压患者胰岛素抵抗的影响	王海清(27)
单用丙戊酸治疗癫痫 100 例疗效分析	黄荆钟, 李新喜(28)
葛根素注射液治疗突发性耳聋的 Meta 分析	李勉珊, 王杰松, 李保卫(30)
血栓通和复方丹参注射液治疗脑梗死疗效比较的 Meta 分析	王杰松, 张俊虎(32)
UGT1A9 基因多态性与人体麦考酚酸药动学的关系	焦 正, 梁惠琪, 仲琬瑾, 等(35)
儿童白血病患者治疗中 VP16 药物浓度与 CYP3A 酶活性的相关性分析	唐跃年, 张 健, 张顺国, 等(38)
上海中小学男生 CYP3A 活性的研究	刘海涛, 唐跃年, 张 健, 等(40)
上海地区 450 名 14 a 儿童 CYP3A 活性分布	张顺国, 唐跃年, 陈 伦(42)
LC-MS/MS 法测定手术病人中罗哌卡因注射液的血浓度及药动学	李雪宁, 陈伟力, 徐红蓉, 等(44)
吉西他滨及其代谢产物在人体内的药动学研究	林能明, 曾 苏, 马胜林, 等(47)
人血浆中奥卡西平及其代谢物 10-羟基卡马西平的 HPLC 法测定	迟丹怡, 李中东, 焦 正, 等(50)
高效液相色谱法测定人血浆中麦考酚酸的浓度	彭芳辰, 温红萍(53)
麦考酚酸肠肝循环生理药动学模型的建立	焦 正, 沈 杰, 仲琬瑾, 等(55)
有限取样方法估算成年肾移植受者霉酚酸的 AUC	余自成, 周佩军, 王祥慧, 等(59)
有限采样法对霉酚酸的血药浓度监测	焦 正, 钟建泳, 沈 杰, 等(62)
肾移植患者中麦考酚酸游离分数影响因素的探讨	仲琬瑾, 焦 正, 梁惠琪, 等(65)
稳态试验丙戊酸镁缓释片人体生物利用度的研究	唐敦立, 欧阳冬生(67)
替米沙坦与氢氯噻嗪在健康人体内的药动学相互作用	缪海均, 恽芸蕾, 孙静慧, 等(69)
甲氨蝶呤血药浓度测定及在 ALL 患儿中的药动学研究	王 刚, 刘 彬, 谷 容, 等(71)
阿德福韦酯片的多剂量药动学	陈伟力, 李雪宁, 徐红蓉, 等(74)
甲磺酸帕珠沙星的人体药动学研究	余自成, 陈 冰, 张伟霞, 等(76)
HPLC 测定人全血中环孢素的浓度及其生物利用度研究	高志伟, 李中东, 施孝金, 等(79)
缙更昔洛韦片剂的人体药动学研究	徐红蓉, 李雪宁, 陈伟力, 等(81)
食物对两种非诺贝特微粒化胶囊口服吸收的影响	李中东, 高志伟, 施孝金, 等(85)
高效液相梯度洗脱法测定尿液中 6 β -羟基氧化可的松和氢化可的松的含量	陈 伦, 唐跃年, 张 健(88)

高效液相色谱法检测氨茶碱血药浓度	余波, 韩冰, 翟青(90)
环孢素血药浓度监测在肾移植病人中的临床应用研究	郑芝欣, 翟保同(92)
固相萃取-反相高效液相色谱法测定人血清中头孢吡肟浓度	陈一农, 张吟(94)
高效液相色谱法测定肾组织中的西洛他唑	徐济萍, 彭向前, 李军(95)
高效液相色谱法测定附子中尿嘧啶的含量	赵宏峰, 解生旭, 韩冬, 等(97)
注射用阿莫西林-舒巴坦钠在3种输液中的稳定性	包健安, 钱美英, 缪丽燕(99)
盐酸氨溴索注射剂的稳定性研究	王斌, 李仲苇, 钟明康, 等(101)
梓醇对 β 肾上腺素受体-cAMP系统及M胆碱受体-cGMP系统失平衡的双向调节作用	刘庆丰, 孙启祥, 胡雅儿(105)
豚鼠心内注射给药测定外淋巴液和血浆中甲泼尼龙的含量*	张顺国, 陈敏玲, 李方, 等(107)
万古霉素在大鼠体液和器官组织中的分布及毒理研究	王刚, 刘彬, 许珂(110)
蝙蝠葛苏林碱在家兔的药动学及组织分布	师少军, 李忠芳, 曾繁典(112)
GBE50对防治缺血性脑卒中的实验研究	潘家祐, 孙锴, 刘刚, 等(115)
GBE50对防治高血脂引起心血管疾病的实验研究*	孙锴, 侯晓力, 朱桂荣, 等(117)
97株酵母菌对5种抗真菌药物体外敏感性研究	朱浩翔, 张永信(120)
细菌内毒素检查法与家兔法同步检测杏芍氯化钠注射液热原的比较	何定峰(122)
药历图促进抗感染药物合理应用	张丽, 郭长杰(124)
从药物经济学角度思考药物不良反应	余波(127)
102例药品不良反应报告分析	周学琴, 郭长杰(129)
国产与进口头孢吡肟针剂治疗泌尿系感染的成本-效果分析	陆华, 蒋霞(131)
10年来上海市46家医院口服降糖药的应用分析	徐红冰, 归成, 黄堃(133)
安痛定注射液致196例不良反应文献分析	胡燕(139)
2005年一季度部分抗感染药物使用情况及分析	周国民, 曾永兰(142)
2002-2004年某院抗精神病药物应用状况	黄晓英(144)
对某医院住院病人抗菌药物围手术期预防性应用的调查	杨红英, 谢守霞, 陈振德(145)
妇产科抗菌药物使用情况调查分析	白在贤, 刁景丽, 李彩霞, 等(147)
临床药师对近期本院病区用药情况分析	杜素芬(148)
我院2001-2004年抗感染药应用分析	汪静(149)
住院病人退药情况的调查及分析	徐瑾, 王大猷, 张莉莉, 等(150)
1901份住院病历抗菌药物使用调查分析	柯英(152)
我院住院病房1、6-二磷酸果糖的用药调查分析	田文园(153)
我院145例药品不良反应报告分析	任鹏, 沈云玉(154)
乳腺癌治疗中替加氟的作用评价	刘雪梅(157)
自制清热凉血汤治疗寻常型银屑病的临床应用	王玉芬, 于亚玲, 张晓霞, 等(158)
围绝经期综合症33例结合雌激素治疗临床分析	洪树勋, 王中弥, 许红(159)
急性白血病医院感染的临床分析	孙雨梅(160)
AAG预激方案治疗急性白血病疗效分析	孙雨梅, 吕德晖, 王伟, 等(161)
托吡酯治疗26例儿童癫痫的临床疗效观察	尹文杰, 蓝继毓(162)
复方丁香罗勒油的稳定性研究	邹亚群, 李东, 聂中越, 等(163)
高氧静脉注射液中溶解氧的稳定性研究	彭六保(165)

两种头孢呋辛钠在三种注射液中的稳定性比较	林 勇,蔡周权,俞 喻(167)
氯唑沙宗乳膏的研究	刘 艳(168)
关于晚期癌症患者疼痛的止痛	吴永健(170)
干扰人体内环孢素血药浓度的因素	周淑群(171)
高血压的治疗原则和对珍菊降压片的评价	王文健(174)
盐酸噻氯匹定安全性的回顾性分析	孙安修(177)
临床药学研究的新进展	陈执中(179)
儿科肿瘤多药耐药机制进展	田怀平(182)
抑肽酶的临床应用进展	王 屏(185)
口腔溃疡的药物治疗进展	张 怡,李中东,王 斌(188)
糖尿病的治疗现状	陈海英(192)
对 β -内酰胺类抗生素皮试问题的探讨	贾孟良,陈振德(195)
霉酚酸及其代谢物血药浓度的高效液相分析方法	沈 杰,焦 正,郁韵秋,等(198)
治疗慢性乙型肝炎的新药——聚乙二醇化干扰素 α -2a	安富荣,崔 岚(202)
猴头菌片的药理作用和临床应用研究	牛惠志(206)
药学服务可提高病人用药依从性	陆 进(209)
从我院药品盘点工作的改进浅析医院药品的管理	石浩强,黄 海,柏子安,等(212)
我院临床药师工作开展情况简介	王晓珉,逢晓云,施安国(214)
我院开展临床药学服务的实践和体会	崔 虢,王增寿,张 慧(216)
我院开展临床药学的实践与探索	刘永刚(218)
临床药师在门诊大厅诊治药源性疾病的尝试	瞿晓波,何志高(220)
在儿科病人中开展药学监护工作的必要性及其相关问题	余自成(222)
应用抗菌药物药动学和药效学知识做好临床药学服务	沈德莉,赵明华,赵永红(225)
对住院感染患者药疗监护的实践与体会	张俊忠(227)
我院临床药师深入临床的工作体会	卢 建(229)
在放疗科开展临床药学的实践与体会	卜书红(231)
我院门诊药房开展药物咨询的体会	金 颖(232)
加强药品不良反应监测,推进临床药学工作的发展	郝春蕾,杨克强(235)
建立药师查房制度和不良反应监测的体会	郭 彦,周书敏(236)
应尽快给临床药师定岗定编	张晓曼,高继筠(237)
开展药学服务的点滴体会	王 佩(239)
开展医院药品质量监控工作,降低药品内耗	文加勇,蒋洪平(241)
药物临床试验机构资格认定工作体会	朱光辉,王增寿(243)
门诊药房临床药学工作浅谈	刘朋川(245)
开展临床药学的体会	张先芬,曾永兰(246)
临床药师应如何推动临床药学的发展	王 梅(247)
浅析基层医院的药学服务	王 娜,李 辉(248)
我县 ADR 工作经验谈	肖东英,肖 军(249)
医药分离,并非一了百了	邓廷飞,覃学谦(250)
应将钙制剂归为药物管理	方忠宏,张 渊(251)

加强门诊药房管理的体会	桑林涛(253)
甲磺酸培氟沙星致过敏反应 2 例	仲秋月(254)
华法林引起脑出血死亡 1 例	李友勋,楼兰芳(254)
黄芪注射液致过敏性休克 2 例	王雪芹(255)
奥硝唑注射液致过敏反应 1 例	蒯碧华,刘亚建(255)
新鱼腥草注射液不良反应 6 例	魏宝华(256)
静脉滴注纳洛酮致过敏性休克 1 例	张 渊(256)
加替沙星致不良反应 4 例	倪 蓉,张江兰(257)
头孢噻肟钠致过敏反应 2 例	李 梅,李爱华(257)
吡啶帕胺引起便秘 1 例	奚彩萍,章小燕(258)
2 例中药注射液不良反应报告	蒋红平(258)
西索米星、七叶皂苷、哌拉西林-他唑巴坦联用致急性肾功能衰竭分析	陆向红,姚正强(259)
静脉滴注头孢噻肟钠致急性肾功能衰竭 1 例	许桂菊,王雪琴(260)
417 例中药注射液不良反应分析	刘 芳(261)
79 例药物不良反应报表分析	唐志华,曹国建,丁洁卫(263)
膀胱灌注治疗药物的不良反应	纪立伟,万 奔,许 进,等(265)
浅谈中药的不良反应及其防治措施	杨丽水(268)
药师审核处方,参与临床合理用药	刘瑞源,刘 芳(269)
加强处方审查力度,促进合理用药	刘丛海(271)
发挥临床药师作用,积极探索合理用药	陆瑶华,屠晓萍,陈 燕,等(272)
药学监护与合理用药	谷莹莹(274)
浅谈临床不合理用药及对策	高艳丽(276)
几种药物联用应注意的问题	王兆佩(277)
输液配伍中的安全用药	王 芊,宋雪英(278)
抗菌药物的合理使用	翟 令(280)
临床药师在静脉药物配置中心中的服务浅谈	程亚军,陈青华,陈方亮,等(281)
静脉药物配置中心中药师的作用探讨	乔小云,张 静,刘恒平(283)
从一次处方考核看新《处方管理办法(试行)》的可操作性	饶艳辉(285)
尖锐湿疣高复发率的原因及其临床治疗	杜 红(287)
革薢分清丸在泌尿生殖病证中的应用	颜麒麟(289)
复方丹参滴丸的应用与临床研究	吉翔鹏,叶 宇(291)
非甾体抗炎药物的应用	吉翔鹏,叶 宇,刘 斌(292)
吸入剂在儿童哮喘治疗中的应用	张 慧,王增寿,崔 斌(293)
1,6-二磷酸果糖的临床应用	李 方,胡燕锋(295)
哌甲酯的临床应用	诸 敏(297)
几种微量元素与儿童的生长发育	张 华,金 茹(299)
从微生物学的发展角度再认识双歧杆菌	陈宜鸿(301)
输液反应的原因分析	杨黄莉(303)
中国药品零售连锁企业若干数据的统计分析	叶 桦,陆建华(304)
浅谈药品分类管理	周书敏,刘 玮(307)

国产两性霉素 B 脂质体在血液病患者真菌感染经验性治疗中的安全性评价

李泽辉, 廖应熙, 韩明哲 (中国医学科学院血液病医院, 天津 300020)

【摘要】 目的 评价国产的两性霉素 B 脂质体(锋克松)注射剂在血液病真菌感染经验性治疗中的安全性。方法 回顾性查阅自 2004 年 9 月至 2005 年 8 月血液病患者中抗真菌感染经验性治疗 98 例病例, 按照卫生部医院感染监控与协调小组制定的《医院感染诊断标准》为依据, 统计 98 例中药物不良反应事件发生率。结果 低血钾 44 例(占 44.90%), 肾功能损伤 10 例(占 10.20%), 肝功能损伤 10 例(占 10.20%), 畏寒, 发热 4 例(占 4.08%), 胃肠道反应 5 例(占 5.10%), 皮疹 3 例(占 3.06%)。结论 国产两性霉素 B 脂质体(锋克松)在血液病真菌感染经验性治疗中应用是安全的, 不良反应少, 且较轻, 对症治疗后均可恢复正常。

【关键词】 两性霉素 B; 两性霉素 B 脂质体; 真菌; 感染; 经验性治疗

随着医疗技术发展, 机体创伤性治疗、移植、大剂量化疗、免疫抑制剂以及广谱抗菌素应用逐步增多, 深部真菌病的发病率呈上升趋势。尤其是在血液病治疗中, 患者接受大剂量化疗后中性粒细胞低, 应用大量广谱抗生素, 大剂量激素, 接受免疫治疗等因素, 真菌感染的发病率较高, 真菌感染治疗成为抗感染治疗中难点^[1]。尽管新上市了许多新抗真菌药物, 但因深部真菌病的病情较重, 病死率仍然较高。两性霉素 B(AMB)是现有抗真菌药物中抗谱最广, 作用强, 疗效确切的药物之一, 但由于其不良反应多, 安全性差, 不能在临床治疗中得剑广泛应用。随着国产两性霉素 B 脂质体(L-AMB)开发成功, 应 L-AMB 在临床治疗真菌感染中显示出良好的疗效^[2], 笔者对 2004 年 9 月, 2005 年 8 月血液病医院应用国产 L-AMB 在血液病患者真菌感染经验性治疗中的安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 资料收集 我们对自 2004 年 9 月至 2005 年 8 月期间在我院住院的 98 例血液病患者应用 L-AMB 治疗的病例进行安全性评价。其中, 男 53 例, 女 45 例, 年龄 29(7~66)a。

1.2 诊断标准 按照卫生部医院感染监控与协调小组制定的《医院感染诊断标准》为依据。

1.3 给药方法 L-AMB(10 mg, 上海新先锋药业有限公司)患者第 1 天给予 L-AMB $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 先用无菌注射用水 5 mL 溶解, 再稀释于 500 mL 5% 葡萄糖液中, 进行静脉滴注, 滴注速度 $30 \text{ 滴} \cdot \text{min}^{-1}$, 在滴注全过程中保持避光。L-AMB 剂量视患者耐受性逐渐增加, 用药剂量 $0.01 \sim 2.59 \text{ g}$, 用药天数为 1~

39 d, 中数为 6 d。

2 结果

2.1 诱发基础病 AML 急性非淋巴细胞白血病: 51 例, ALL 急性淋巴细胞白血病: 20 例, CML 慢性粒细胞白血病: 8 例, MDS 骨髓增生异常综合症: 2 例, SAA 重症再生障碍性贫血: 11 例, AA 再生障碍性贫血: 1 例, 全血少待查: 2 例, LPD 淋巴细胞增殖性疾病: 3 例。

2.2 相关治疗 (1) 接受化疗情况: 所有恶性血液病患者均接受过化疗, 应用的药物有长春新碱、阿糖胞苷、高三尖酯碱、柔红霉素等。(2) 接受广谱抗生素治疗情况: 全部患者均接受过广谱抗生素的治疗, 应用的药物有头孢他定、美平、泰能、万古霉素、依替米星、头孢哌酮 + 舒巴坦等。(3) 接受免疫治疗情况: 有 12 例患者接受过环孢菌素 A(CsA)、抗人淋巴细胞免疫球蛋白等免疫治疗。(4) 接受激素治疗情况: 有 51 例患者接受过激素治疗。(5) 预防使用口服抗真菌药物情况: 全部患者均接受过口服抗真菌药物的预防治疗。

2.3 98 例中药物不良反应事件发生率 低血钾 44 例(占 44.90%), 其中轻度低血钾 21 例(占 21.43%)、中度低血钾 19 例(占 19.39%)、顽固型低血钾 4 例(占 4.08%)。肾功能损伤 10 例(占 10.20%), 肝功能损伤 10 例(占 10.20%), 畏寒, 发热 4 例(占 4.08%), 胃肠道反应 5 例(占 5.10%), 皮疹 3 例(占 3.06%)。

3 讨论

由于血液病的特点, 在血液病患者的抗真菌感染治疗中常以经验性治疗为主, 这就需要在选择抗

真菌药物时优选抗菌谱广,疗效确切,安全性高的药物。随着近年来 L-AMB 的开发成功,将 AMB 嵌合于磷脂双层膜内,增加其与真菌细胞膜麦角固醇的特异性结合,减少了与哺乳动物肾小管上皮细胞,肾上腺细胞,红细胞等细胞膜上的胆固醇结合,提高了对真菌的选择性杀伤力,降低了血浆中游离 AMB 的浓度,改变了其在体内的分布,从而显著地减少了 AMB 的不良反应,增加了患者对药物的耐受性。通过加人药物的治疗剂量,在粒细胞缺乏(包括骨髓移植,血液病等)的深部真菌感染病中应用,均取得了良好的效果^[3]。

3.1 低血钾 包裹型 L-AMB 的主要不良反应为患者的低血钾发生率较高,因此应用 L-AMB 治疗真菌感染中,通常需要同时进行常规性补钾,补钾量为 $1 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ (静脉或口服),并每日进行血钾监测。在 44 例低血钾的病例中,40 例的临床表现较轻,出现低血钾的大数较短暂,加人补钾剂量后,短期内便可纠正,血钾降低出现的时间为用药后的 3 ~ 6d。在顽固性低血钾的病例中,其中 1 例为治疗后 6d 内未常规补钾,也未进行血钾监测,所以没能及时发现血钾降低并进行及时处理。另 2 例为接受 L-AMB 治疗的天数较长,分别为 20d(1.36g)和 27d(0.67g)。在 L-AMB 治疗中,是否随着用药天数的增加,用药剂量的增大,低血钾出现的频次和程度与之相关,尚需进行进一步的研究,全部低血钾的患者在停止 L-AMB 治疗后均逐渐恢复止常。在全部病例中,低血钾发生率为 44.90%,明显高于文献^[3]中报道。在应用 L-AMB 治疗前,患者的血钾水平即有波动的可能,提示临床应用 L-AMB 之前,应增加血钾监测。

3.2 畏寒,发热 有 6 例在输注 L-AMB 的过程发生畏寒,发热等症状,暂停输注,给予解热镇痛药治疗后,症状消除,可继续滴注治疗。L-AMB 在运输和保存的过程中,应当注意避光,低温保存,否则会影响药物的稳定性,增加药物畏寒,发热的不良反应。

3.3 消化系统不良反应 L-AMB 的胃肠道反应较轻,如腹胀、恶心、呕吐等经对症治疗后均可减轻症状。在 10 例肝功能损伤的病例中,主要表现为转氨酶的升高,经保肝治疗后均可恢复。由于血液病患者多数接受过大剂量化疗,许多患者在 L-AMB 治疗前,肝功能已存在一定程序的损伤,所以提示在使

用 L-AMB 期间应当加强对患者肝功能的监测,以免加重肝损伤。

3.4 肾功能损伤与药物的相互作用 文献^[2]中报道 L-AMB 的肾脏毒性明显小于 AMB。在全部病例中,有 3 例患者使用 L-AMB 总剂量超过 1g,其中 1 例用药 20d,总剂量为 1.30g;另一例用药 39d,总剂量为 1.1g,均无肾毒性反应,显示出良好的安全性。在全部病例中,共有 10 例病例发生肾功能损伤,病例分析中发现均与联合应用肾毒性大的药物相关。在 98 例病例中,有 8 例在 L-AMB 治疗期间合并使用 CsA,其中 7 例出现了肾功能损伤,主要临床表现为氮质血症和 CRE 进行性升高。CsA 在再生障碍性贫血,骨髓移植等患者中用于免疫治疗,其主要不良反应为较强的肾脏毒性。停用 L-AMB、减少 CsA 剂量后,肾功能逐渐好转。当 L-AMB 与 CsA 合并用药患者发生功能损伤时,调整药物要慎重。如果将 L-AMB 更换为三唑类抗真菌药如伊曲康唑、氟康唑等,三唑类抗真菌药物将大幅度提高 CsA 的血药浓度^[4],进而有加重 CsA 的肾毒性的可能性,所以在三唑类抗真菌药与 CsA 合用时,必须加强对 CsA 的血药浓度监测,适当减少 CsA 的给药剂量,及时监测患者的肾功能,防止肾功能损伤的加剧。另有 3 例患者在抗感染经验治疗中,联合应用万古霉素,依替米星后,患者出现氮质血症。这 10 例病例分析显示,L-AMB 在与 CsA,万古霉素,氨基糖苷类等肾毒性较大药品联合应用时,会增加患者肾功能损伤的机率和程度^[5]。总之,国产 L-AMB 在血液病真菌感染经验性治疗中应用是安全的,不良反应少,且较轻,经过对症治疗后均可逐渐恢复正常。但在 L-AMB 与 CsA,万古霉素,氨基糖苷等肾毒性较大的药物合用应用时,应及时监测肾功能注意肾功能损伤增加的机率和程度。

【参考文献】

- [1] 邓家栋.临床血液学[M].上海科学技术出版社.1651-1652.
- [2] 唐蕾.脂质体两性霉素 B 的研究及临床应用现状[J].国外医学·内科学分册,2000,3(27):123.
- [3] 黄忠.两性霉素 B 的脂类制剂[J].国外医药·抗生素分册,1999,1(20):17.
- [4] 钱之玉.细胞色素 P450 与有害的药物相互作用[J].中国处方药,4(37):16.
- [5] 古德曼,吉尔曼.治疗学的药理学[M].北京:人民卫生出版社.2004.7,1002.

注射用乳酸左氧氟沙星治疗急性细菌性感染的多中心随机对照研究

方正¹, 修清玉¹, 陈吉泉¹, 黄海¹, 何礼贤², 万欢英³, 周新⁴ (¹上海长征医院, 上海 200003; ²复旦大学附属中山医院, 上海 200032; ³上海第二医科大学附属瑞金医院, 上海 200025; ⁴上海市第一人民医院, 上海 200080)

【摘要】 目的 评价国产注射用乳酸左氧氟沙星治疗急性细菌性感染的临床疗效和安全性。方法 采用多中心、随机、平行阳性药对照试验方法, 以注射液($500\text{mg}\cdot 100\text{mL}^{-1}$)为对照药, 2组的用量、用法及疗程均为 500mg , iv gtt, qd, 疗程疗程7~14d。结果 本研究共入组160例, 可进行疗效分析的病例共157例, 其中试验组78例, 对照组79例。试验组总痊愈率和有效率分别为67.59%和89.74%, 对照组总痊愈率和有效率分别为55.00%和90.00%, 2组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。试验组细菌清除率和阴转率均为98.15%(53/54), 对照组细菌清除率和阴转率均为100.00%(51/51), 2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组和对照组不良反应发生率分别为13.75%(11/80)和16.25%(13/80), 主要表现为轻到中度的恶心、胃部不适、失眠、静脉炎、皮疹、转氨酶增高等。结论 国产注射用乳酸左氧氟沙星治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌感染, 临床疗效明显, 安全性较好。

【关键词】 左氧氟沙星; 细菌感染; 随机对照; 多中心临床试验

注射用乳酸左氧氟沙星(levofloxacin, 亚新比拓)是上海新亚有限公司研制的新药。本品系氧氟沙星的左旋体, 其主要机制为抑制细菌DNA旋转酶活性, 达到抑制细菌DNA复制。左氧氟沙星抗菌谱广, 对多数肠杆菌科细菌, 绿脓杆菌、淋球菌等都有较好的抗菌作用, 本品对葡萄球菌、肺炎链球菌、衣原体也有良好的抗菌活性。本品在各组织分布良好。临床主要用于治疗呼吸道感染, 对淋病、尿道感染以及皮肤和软组织感染也有效。本研究于2004年4月至2005年2月以进口左氧氟沙星注射液($500\text{mg}\cdot 100\text{mL}^{-1}$)为对照药, 通过多中心随机对照试验, 评价该药新剂型(100mg 溶媒结晶粉针剂)治疗急性细菌性感染性疾病的安全性及有效性, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 病例选择 ① 纳入标准 同意参加本试验并签署书面知情同意书者; 年龄18~70a, 性别不限; 临床症状、体征及实验室检查确诊为急性细菌性感染需要进行全身抗菌药物治疗, 下呼吸道感染需有胸部X线诊断证实; 试验前48h内未接受有效抗生素治疗者或接受过抗菌治疗, 但无明显疗效, 或病原学检查仍为阳性者; 育龄妇女开始实行治疗前48h内尿妊娠试验阴性, 同意在研究期间采取有效避孕措施; 近三月未参加其它临床药物研究者。② 排除标准 对喹诺酮类药物过敏及过敏体质者; 明显肝脏疾病患者、或慢性肝脏病变史肝功能检查异常, ALT及AST超过正常值2倍, 肾功能不全肌酐 $\geq 2\text{mg/dl}$ 或

$\geq 177\text{umol}\cdot \text{L}^{-1}$, 或患有严重的血液和中枢神经系统等严重基础疾病患者; 患有严重的心脏疾病或者Q-T间期延长、心律失常、急性心肌缺血; 妊娠期和哺乳期妇女; 对本品或对照药天然耐药的致病菌感染; 精神状态不能配合观察者。

1.2 药品、剂量与疗程 ① 药品 试验药注射用乳酸左氧氟沙星由上海新亚药业有限公司生产并提供, 批号: 040205, 规格: 每瓶100mg。对照进口左氧氟沙星注射液由同本第一制药生产, 批号: 0402E02, 规格: $500\text{mg}\cdot \text{mL}^{-1}$ 。② 剂量与疗程 2组的用量、用法及疗程均为 500mg 静脉滴注, 每日1次, 每瓶静脉滴注时间 $\geq 1\text{h}$, 疗程7~14d。

1.3 观察项目及方法 (逐日观察并记录受试者与感染有关的症状、体征变化情况。所有受试者在治疗前后, 作血常规、尿常规、肝功能、肾功能和心电图检查, 下呼吸道感染的病人治疗前后作胸部X线检查。在治疗开始前, 治疗结束后1d, 分别采取感染部位的标本作细菌培养和种属鉴定, 采用K-B法作左氧氟沙星、头孢呋辛、环丙沙星、头孢噻肟等药物敏感试验。所有的致病菌株集中用琼脂平板对倍稀释法测定最低抑菌浓度。观察所有受试者在临床研究期间发生的任何不良反应, 及时记录其临床表现、严重程度、发生时间、持续时间、处理方法及预后等, 按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关5级判断其与临床试验药物的因果关系。上述检查结果异常者, 应密切随访观察, 直到恢复正常。

1.4 疗效评价标准 根据 1993 年卫生部颁布的《抗菌药物临床研究指导标准》,按痊愈、显效、进步、无效 4 级评定临床综合疗效。按清除、部分清除、未清除、替换和再感染 5 级标准评定细菌学疗效。

1.5 资料处理与统计方法 数据管理采用 EpiData3.0,采用双份独立输入,核对无误后进行统计分析。统计分析采用 SAS6.12 软件编程分析。其中,计量资料 *t* 检验,等级资料用 Wilcoxon 检验,分类资料用精确概率法。不良事件及变量反应采用统计描述方法。所有假设检验采用双侧检验 (two - side test)。取 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 者,认为有统计学意义。

2 结果

2.1 完成情况 本临床试验共入组 160 例,2 例因出现不良反应而脱落,脱落率为 1.25%,1 例因不符合入组条件而被剔除,剔除率为 0.62%。可进行 PP 疗效分析的病例共 157 例,其中试验(A)组 78 例,对照(B)组 79 例;160 例进行安全性分析,试验组和对照组均为 80 例。

2.2. 2 组一般资料比较 2 组患者的一般资料,包括性别、年龄、病情程度、基础疾病、治疗前生命体征、用药天数和用药量等方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),说明 2 组具有可比性,见表 1。

2.3 临床疗效 试验组总痊愈率和有效率分别为 67.59% 和 89.74%;对照组总痊愈率和有效率分别为 55.00% 和 90.00%,2 组比较差异均无统计学意义,说明 2 药疗效相近。其中呼吸系统感染试验组的痊愈率和有效率分别为 74.36% 和 94.87%,对照组分别为 60.00% 和 90.00%,2 组比较差异均无统计学意义;泌尿系统感染试验组的痊愈率和有效率分别为 61.54% 和 84.62%,以照组分别为 50.00% 和 90.00%,2 组比较差异均无统计学意义,详见表 2。

2.4 细菌学疗效 试验组分离出细菌 56 株,无复数菌,细菌阳性率为 70.00% (56/80),脱落 2 例,清除 53 例,未清除 1 例,细菌清除率和阴转率均为 98.155 (53/54);对照组分离出细菌 51 株,无复数菌,细菌阳性率为 63.75% (51/80),剔除 1 例,清除 51 例,未清除 0 例,细菌清除率和阴转率均为 100.00% (51/51),2 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组细菌清除情况见表 3。

2.5 体外抗菌活性 测定了左氧氟沙星对所分离 106 株细菌的 MIC,其中对金黄色葡萄球菌 MIC₉₀ 为 0.25 mg·L⁻¹,对肺炎克雷伯菌 MIC₉₀ 为 2.0 mg·L⁻¹,对大肠埃希菌 MIC₉₀ 为 2.0 mg·L⁻¹,对流感嗜血杆菌

MIC₉₀ 为 0.25 mg·L⁻¹,对铜绿假单胞菌 MIC₉₀ 为 4.25 mg·L⁻¹,见表 4。

Tab 1 Baseline patient charaeteistics in 2 grops

Parameter	[cose (%) , $\bar{x} \pm s$]	
	group A	group B
Sex M	35(43.75)	38(47.50)
F	45(56.25)	42(52.50)
Age/a	42.05 ± 14.58	46.34 ± 13.81
Respiratory mild	12(30.0)	7(17.5)
moderate	19(47.5)	27(67.5)
severe	9(22.5)	6(15.0)
Urinary mild	5(12.5)	9(22.5)
moderte	23(57.5)	22(55.0)
severe	12(30.0)	9(22.5)
Underly disease no	65(81.25)	62(77.50)
yes	15(18.75)	18(22.50)
Temperatue /c	37.71 ± 0.90	37.45 ± 84
Heart rate	86.46 ± 8.65	86.68 ± 9.07
Respiratory rate	19.68 ± 2.48	19.44 ± 3.20
Systotic pressue/mmHg	123.28 ± 12.41	126.79 ± 12.83
Diastolic pressure/mmHg	75.31 ± 7.69	76.00 ± 8.23
Respiratory treatment course/d	7.85 ± 1.89	8.43 ± 2.01
dosage/g	3.93 ± 0.94	4.20 ± 1.01
Urinary treatment course/d	7.85 ± 2.46	7.50 ± 1.52
dosage/g	3.93 ± 1.23	3.75 ± 0.76

2.6 安全性分析 本次临床试验未发生严重不良事件。试验组不良反应发生率为 13.75% (11/80),其中恶心 3 例、胃部不适 2 例、胃部不适伴口渴 1 例、静脉炎 1 例、静脉炎伴药疹 1 例、输液处痒和皮疹各 1 例、AST 升高 1 例,程度为轻到中度,其中 1 例皮疹、1 例静脉炎伴药疹停药、余未停药,疗程结束后均消失。对照组不良反应发生率为 16.25% (13/80),包括恶心 1 例、胃部不适 3 例、失眠 3 例、静脉炎 1 例、静脉炎伴皮疹 1 例、皮肤瘙痒和输液处痒各 1 例、AST 升高 1 例、ALT 和 AST 升高 1 例,程度为轻到中度,未停药,经对症处理,疗程结束后均消失。两组不良反应比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 5。

3 讨论

注射用乳酸左氧氟沙星 (100mg 溶媒结晶粉针剂) 水溶性好,是目前国内唯一使用溶媒结晶工艺生产的产品,并且已申请专利。该产品通过在粉针剂制备过程中通过使用溶媒结晶工艺,利用乳酸左旋氧氟

沙星与右旋异构体在溶剂中的溶解度差异,使对人体无益的右旋异构体含量明显降低,获得纯度更高的乳酸左旋氧氟沙星无菌粉末。从而使有效成分进一步加强,稳定性更好,用药安全性更高。

Tab 2 Clinical assessment at the end of treatment in 2 groups

Diagnosis	group A (n = 78)					group B (n = 80)					P value
	n	Cure	Markedly improved	improved	Failed	n	Cure	Markedly improved	improved	Failed	
Total of respiratory tract infections(n)	39	29	8	1	1	40	24	12	4	0	
Pneumonia	25	19	4	1	1	26	18	7	1	0	
Acute bronchitis	8	6	2	0	0	8	6	2	0	0	
Acute exacerbations of chronic bronchitis	6	4	2	0	0	6	0	3	3	0	
Cure rate(%)			74.36					60.00			Z = 1.3480
Effective rate(%)			94.87					90.00			0.1777
Total of urinary tract infections(n)	39	24	9	4	2	40	20	16	2	2	
Acute pyelonephritis	7	5	1	0	1	9	5	4	0	0	
Chronic pyelonephritis	11	4	5	2	0	7	0	5	2	0	
Complex urinary tract infections	10	6	2	1	1	8	2	4	0	2	
Acute cystitis	9	9	0	0	0	13	10	3	0	0	
Chronic cystitis	2	0	1	1	0	2	2	0	0	0	
Acute urethritis	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
Cure rate(%)			61.54					50.00			Z = 0.6763
Effective rate(%)			84.62					90.00			0.4988
Total	78	53	17	5	3	80	44	28	6	2	
Cure rate(%)			67.95					55.00			Z = 1.4322
Effective rate(%)			89.74					90.00			0.1521

Tab 3 Bacteriological response at the end of treatment in 2 groups(PP)

Causative organism	Group	Total (n)	Eradication (n)	Eradication rate(%)	P value
<i>Escherichia coli</i>	A	17	17	100.00	
	B	10	10	100.00	
<i>Klebsiella spp.</i>	A	12	12	100.00	
	B	7	7	7/7	
<i>Enterobacter spp.</i>	A	2	2	2/2	
	B	3	3	3/3	
<i>Proteus spp.</i>	A	2	2		
	B			2/2	
<i>Citrobacter freundii</i>	A				
	B	1	1	1/1	
<i>Acinetobacter spp.</i>	A	1	1	1/1	
	B	2	2	2/2	
<i>Pseudomonas spp.</i>	A	3	3	3/3	
	B	7	7	7/7	
<i>Haemophilus spp.</i>	A	6	6	6/6	
	B	5	5	5/5	
<i>Staphylococcus spp.</i>	A	4	4	4/4	
	B	9	9	6/6	
<i>Streptococcus spp.</i>	A	4	4	4/4	
	B	6	6	6/6	
<i>Enterococcus spp.</i>	A	3	2		
	B			2/3	
Total	A	54	53	98.15	1.0000
	B	50	50	100.00	

Tab 4 The MICs($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) of levofloxacin against 106 clinical isolates

Causative organism	n	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	27	$\leq 0.030 \sim 8.00$	0.25	2.00
<i>Klebsiella spp.</i>	19	$\leq 0.015 \sim 8.00$	0.12	2.00
<i>Enterobacter spp.</i>	6	$\leq 0.125 \sim 1.00$		
<i>Proteus spp.</i>	2	$\leq 0.250 \sim 0.25$		
<i>Citrobacter freundii</i>	1	$\leq 0.250 \sim 0.25$		
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	$\leq 0.125 \sim 0.25$		
<i>Pseudomonas spp.</i>	10	$\leq 0.125 \sim 8.00$	0.25	4.25
<i>Haemophilus spp.</i>	11	$\leq 0.008 \sim 0.50$	0.06	0.25
<i>Staphylococcus spp.</i>	13	$\leq 0.015 \sim 16.00$	0.12	0.25
<i>Streptococcus spp.</i>	10	$\leq 0.060 \sim 0.50$	0.25	0.37
<i>Streptococcus spp.</i>	4	$\leq 0.500 \sim 16.00$		
Total	106	$\leq 0.008 \sim 16.00$	0.25	1.00

Tab 5 Summary of adverse reaction

Adverse reaction	group A (n = 80)	group B (n = 80)
	n(%)	n(%)
Nausea	3(3.75)	1(1.25)
Insomnia	0(0.00)	3(3.75)
abdomen discomfort	3(3.75)	3(3.75)
phlebitis	2(2.50)	2(2.50)
Rash	2(2.50)	1(1.25)
Pruritus	1(1.25)	2(2.50)
Thirst	1(1.25)	0(0.00)
Elevated ALT	0(0.00)	1(1.25)
Elevated AST	1(1.25)	2(2.50)

本研究采用多中心随机对照试验,以可乐必妥注射液($500\text{ mg}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$)为对照,评价该药新剂型(100mg 溶媒结晶粉针剂)治疗急性细菌感染性疾病的安全性及有效性,结果显示,两组总痊愈率和有效率、对呼吸系统和泌尿系统感染的痊愈率和有效率、细菌清除率与阴转率比较差异均无统计学意义。MIC测定结果表明本品对常见革兰阳性、革兰阴性菌显示出较好的体外活性,但对假单胞菌属、耐药大肠埃希菌的抗菌活性较差。其结果与文献报道一致^[1-4]。

安全性分析显示,试验组和对照组不良反应发生率分别为13.75%和16.25%,主要表现为恶心、胃部不适、失眠、静脉炎、皮疹和转氨酶升高等,程度为轻

到中度,均为氟喹诺酮类药物常见的不良反应类型^[5-7]。由于输液浓度高,静脉炎发生率较高,可通过严格控制输液速度减少局部刺激反应。

研究表明,上海新亚药业有限公司研制的注射用乳酸左氧氟沙星(100mg 溶媒结晶粉针剂)治疗呼吸系统和泌尿系统急性细菌感染,临床疗效明显,细菌清除率高,安全性较好,与对照药可乐必妥注射液($500\text{mg}/100\text{mL}$)相当。

【参考文献】

[1]李燕,薛红.乳酸左氧氟沙星治疗感染性疾病140例临床观察[J].中国抗生素杂志,1999,24(增刊):6.
[2]李燕明,孙铁英,姚婉贞. $500\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 左氧氟沙星治疗下呼吸道感染的PK/PD研究[J].中国新药杂志,2005,14:334.
[3]李光辉,张婴元,陈楠,等.左氧氟沙星序贯疗法治疗细菌性感染214例的临床评从[J].中国护感染化疗杂志,2004,4:65.
[4]侯军,缪竞智,张秀珍,等.甲磺酸左氧氟沙星注射液与氧氟沙星和环丙沙星治疗细菌性感染213例临床疗效和体外抗菌活性的比较[J].中国抗生素杂志,1999,24:453.
[5]Katsuro Yagawa. Latest industry Information on the safety profile of levofloxacin in Japan[J]. Chemotherapy,2001,47(Suppl 3):38.
[6]Yasuda,H;Yoshida,A;Masuda,Y; et al. Levofloxacin-induced neurological adverse effects such as convulsion, involuntray movement (tremor, myoclonus and chorea like), visual hallucination in two elderly patients[J]. Nippon-Ronen-Igakkai-Zasshi, 1999,36:217.
[7]浙江医药股份有限公司新昌制药厂市场部.乳酸左氧氟沙星注射液北京地区不良反应追踪报告[J].中国抗生素杂志,1999,24(增刊):48.

雷氏丹参片佐治缺血性心肌病伴心功能不全的长期疗效评价

罗晓颖,张凤如,戚文航 (上海第二医科大学附属瑞金医院心内科,上海 200025)

【摘要】 目的 评价雷氏丹参片长期辅助治疗缺血性心肌病伴心功能不全的临床疗效。方法 入选 100 例缺血性心肌病伴心功能不全患者随机分为丹参组和常规组各 50 例,丹参组在常规组治疗基础上加用雷氏丹参片(每日 3 次,每次 3 片),疗程 1a。观察治疗前后心功能分级、6min 步行距离和心超指标的变化,以及心血管事件发生率和病死率。结果 丹参组对心功能分级和 6min 步行距离的改善较常规组显著有效($P < 0.05$);常规治疗基础上加用丹参能进一步缩小左心室舒张和收缩末期内径,增加左心室射血分数($P < 0.05$);丹参组的心血管事件发生率显著低于常规组($P < 0.05$)。结论 在常规治疗基础上长期加用雷氏丹参片能改善缺血性心肌病伴心功能不全患者的心功能、提高生活质量、改善心室重构,减少心血管事件发生。

【关键词】 雷氏丹参片; 缺血性心肌病; 心功能不全

缺血性心肌病是心衰最常见的原因,近年来在我国发病率逐年增加。丹参作为我国的传统中药,有活血祛瘀、安神宁心、止痛等功效,其对冠心病心绞痛的治疗作用已被大量临床研究所证实^[1-3],但它在缺血性心肌病的治疗尤其是长期治疗中的作用尚未见文献报道。本研究旨在观察长期丹参辅助西药治疗缺血性心肌病对心功能的影响。

1 对象和方法

1.1 对象 研究入选 100 例缺血性心肌病伴心功能不全但病情稳定的患者,缺血性心肌病诊断依据《心脏病学》标准^[4]并经冠脉造影和心超证实,其中男 64 例,女 36 例,年龄 48 ~ 78 (60 ± 8) a,心功能(NYHA 分级)II ~ IV 级。随机分为常规治疗组 50 例和丹参治疗组 50 例。2 组性别构成比、年龄和心功能等临床资料无显著差异。

1.2 方法 常规治疗组应用利尿剂、强心甙、血管紧张素转换酶抑制剂、β 受体阻滞剂、硝酸酯、他汀类药物等常规治疗。丹参组在常规治疗基础上加用雷氏丹参片(上药集团上海雷允上药业有限公司产品)3 片,tid,疗程 1a。观察 2 组治疗前和治疗后 12mo 时的临床心功能变化、测量 6min 步行距离、超声心动图测定左心室舒张末期内径(LVEDD),左心室收缩末期内径(LVESD),和左心室射血分数(LVEF)、记录随访 1 年内患者的心血管事件发生率和病死率。

1.3 疗效评定 心功能改善 II 级为显效,改善 I 级为有效,无改善或恶化者为无效。6min 步行试验分为 4 级:I 级步行距离小于 300 米;II 级步行距离在 300 ~ 374.9 米;III 级步行距离在 375 ~ 449.5 米;IV

级步行距离大于 450 米。治疗后步行距离升高 2 级为显效,升高 1 级为有效,余为无效。总有效为显效和有效之和。

1.4 统计学处理 计量资料用均数±标准差表示,计数资料用绝对数和百分比表示,采用 *t* 检验及 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 有显著性差异。

2 结果

2.1 2 组治疗对改善临床心功能疗效比较 丹参组改善临床心功能的显效率和总有效率显著高于常规组,无效率显著低于常规组($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组对改善临床心功能的疗效比较					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
丹参组	50	38(76) ^b	8(16)	4(8) ^b	46(86) ^b
常规组	50	31(62)	7(14)	12(24)	8(76)

与常规组比^b $P < 0.05$

2.2 2 组治疗对改善 6min 步行距离疗效比较 丹参组改善 6 min 步行距离的有效率和总有效率显著高于常规组,常规组无效率高于丹参组($P < 0.05$)(表 2)。

2.3 2 组治疗前后心超指标变化比较 丹参组较常规组进一步显著缩小患者的 LVEDD 和 LVESD,显著增加 LVEF($P < 0.05$)(见表 3)。

2.4 2 组心血管事件和死亡率比较 随访 1a 中,丹参组 2 例因心衰加重住院,3 例发生急性心梗,3 例因心绞痛频发行冠脉介入术或冠脉搭桥术(PCI 或 CABG),其中猝死 1 例。常规组 7 例因心衰加重住院,4 例发生急性心梗,6 例因心绞痛频发行 PCI 或 CABG,其中猝死 1 例,2 例死于心衰加重。丹参组的心血管事件发生率显著低于常规组(16%(8/50) vs

34%(17/50)($P < 0.05$);丹参组的死亡率低于常规组(2%(1/50) vs 6%(3/50)),但未达统计学差异($P > 0.05$)。

表 2 2 组对改善 6min 步行距离的疗效比较

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
丹参组	50	10(20)	27(54) ^b	13(26) ^b	37(74) ^b
常规组	50	10(20)	17(34)	23(46)	27(54)

2 组相比, ^b $P < 0.05$

表 3 2 组治疗前后心超指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察指标	丹参组($n = 50$)		常规组($n = 50$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LVEDD/mm	64 ± 6	54 ± 8 ^{be}	67 ± 8	60 ± 4 ^b
LVEDS/mm	56 ± 8	48 ± 7 ^{be}	55 ± 9	52 ± 6
LVEF/%	37 ± 11	45 ± 12 ^{be}	35 ± 13	40 ± 10 ^b

组内治疗前后比较, ^b $P < 0.05$; 2 组同期比较, ^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

尽管近年来冠脉血运重建术和血管紧张素转换酶抑制剂、β受体阻滞剂、他汀类药物等西药在改善缺血性心脏病患者的预后方面取得了突破性进展,但由于手术的风险和西药本身的毒副作用,使得缺血性心脏病心衰的治疗仍存在不少局限性。本研究观察在常规西药治疗基础上长期加用中药雷氏丹参片对缺血性心脏病合并心功能不全的临床疗效。结果发现,加用雷氏丹参片 1 a 能显著改善患者的心功能分级,延长 6min 步行距离,减少心血管事件的发生,提示长期雷氏丹参片治疗能提高缺血性心脏病心衰患者的生活质量。本研究还发现在常规西药治疗基础上加用雷氏丹参片较常规西药能进一步缩

小患者的左室收缩和舒张末期内径,增加左室射血分数,提示丹参治疗能改善缺血性心脏病心衰患者的心室重塑。

本研究所观察到的雷氏丹参片对缺血性心脏病的疗效可能源于丹参本身的多种药理作用。实验研究表明^[1,5-7]丹参能扩张冠脉,增加冠脉血流,抑制胶原诱导的血小板聚集,消除氧自由基和脂质过氧化物,从而减轻缺血所致的心肌细胞损伤;丹参还能促进冠脉侧枝循环的建立,加快损伤组织的修复和心肌细胞的再生,保护内皮,干预心室重构,抑制心肌细胞凋亡。

总之,长期雷氏丹参片辅助常规西药治疗缺血性心脏病心衰有利于患者心功能的恢复,逆转患者左室重塑,改善预后,值得临床推广。

【参考文献】

[1] Ji XY, Tan BK, Zhu YZ. Salvia miltiorrhiza and ischemic diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(12): 1089.
[2] 冯愉志, 陈再智. 丹参治疗心血管疾病作用研究进展[J]. 医学信息, 2001, 11(14): 778.
[3] 赵连友, 张跃义, 康建华. 比较复方丹参滴丸与雷氏丹参片治疗冠心病心绞痛的疗效[J]. 心脏杂志, 2002, 14(4): 321.
[4] Braunwald, 心脏病学[M]. 第 5 版: 北京: 人民卫生出版社, 1999, 1162-11205.
[5] Sun J, Hong Huang S, Tan BK, et al. Effects of purified herbal extract of salvia miltiorrhiza on ischemic rat myocardium after acute myocardial infarction[J]. Life Sci, 2005, 76(24): 2849.
[6] 杨勤, 赵朝伟. 丹参的药理作用研究现状[J]. 中国药业, 2003, 10(12): 78.
[7] 邓翠娥. 丹参的药理作用与临床应用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2003, 12(14): 776.

国产头孢他啶与进口头孢他啶治疗常见革兰氏阴性杆菌感染疗效比较

郑晓林, 潘信义, 黄海球, 包 坤, 陈 静, 廖致红 (广西医科大学第五附属医院, 柳州市 545001)

【摘要】 目的 探讨国产注射用头孢他啶治疗临床革兰阴性杆菌感染的有效性和安全性。方法 采用随机对照平行实验方法, 以进口头孢他啶(复达欣)为对照药, 国产头孢他啶为试验药分别治疗患者 116 例, 疗程为 7~14 d。结果 试验组 59 例, 对照组 57 例; 试验组与对照组总有效率分别为 93.3% 和 91.4%, 细菌清除率为 93.2% 和 93.0%, 不良反应发生率分别为 6.67% 和 5.17%, 2 组均无显著性差异 ($P > 0.05$)。结论 国产头孢他啶治疗临床常见革兰氏阴性杆菌感染安全、有效。

【关键词】 头孢他啶; 革兰氏阴性杆菌; 随机对照试验; 疗效比较

头孢他啶属第 3 代头孢菌素类, 具有抗菌谱广, 对 β -内酰胺酶高度稳定, 对革兰氏阴性杆菌作用强等特点, 本文采用随机对照的试验方法, 对江苏扬子江药业集团有限公司生产的注射用头孢他啶(国产)治疗常见革兰氏阴性杆菌感染的有效性和安全性进行了临床观察, 对照药使用进口头孢他啶(复达欣), 现将观察结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择 采用随机对照试验方法在我院呼吸内科、泌尿内外科、普通外科、妇科同时进行。选择年龄 18~65a 男女住院患者, 征得受试者口头知情同意, 经临床症状、实验室检查和细菌学检查诊断为呼吸系统、泌尿生殖系统、腹腔内等系统细菌感染性疾病, 受试病例 48 h 内未接受其他有效抗菌药物治疗, 且药敏试验结果显示对所试药品敏感, 能接受本试验药品单独用药者作为观察对象。对 β -内酰胺类抗菌药物有过敏史者, 有心、肝、肾、造血及中枢神经系统功能严重损害者, 妊娠、哺乳期妇女均不纳入本试验。细菌培养为非革兰氏阴性杆菌感染者以及对所试验药品耐药者均为排除对象。

按照上述病例选择方法, 自 2004 年 6 月~2005 年 4 月共入选 129 例, 随机分为试验组(65 例)和对照组(64 例)。试验组中因药敏试验耐药淘汰 4 例, 患者自行退出 1 例, 因不良反应停药 1 例, 适合疗效评价 59 例, 不良反应评价 60 例。对照组中因药敏试验耐药淘汰 4 例, 患者自行退出 2 例, 因不良反应停药 1 例, 适合疗效评价 57 例, 不良反应评价 58 例。

1.2 用药剂量与方法 试验组: 给予国产注射用头孢他啶(商品名: 锋克, 江苏扬子江药业集团有限公司, 规格: 1g/支, 批号: 04060501), 用法: 2.0 g, iv gtt,

2 bid, 疗程 7~14d。对照组: 给予进口注射用头孢他啶(商品名: 复达欣, 英国葛兰素-威康制药有限公司, 规格: 1g/支, 批号: c079978), 用法同上。

1.3 观察指标

1.3.1 临床观察 呼吸系统感染观察体温、咳嗽、咳痰、喘息、呼吸困难、肺部罗音等; 泌尿生殖系统感染观察体温、尿频、尿痛、肾区叩痛、下腹坠痛等; 腹腔内感染观察腹肌紧张、反跳痛、腹痛及腹痛范围等。

1.3.2 实验室检查 血常规、尿常规、肝、肾功能等在治疗前和治疗后各检查 1 次, 呼吸系统感染性疾病在治疗前和治疗后各摄胸部 X 光片。

1.3.3 细菌学检查 在治疗前、治疗结束后 1d 取各感染系统的痰、尿、分泌物、积液、腹水、脓液等做细菌培养各 1 次, 同时采用肉汤稀释法利用美国 Micro SCAN 公司 Auto SCAN-4 鉴定系统进行药敏试验。采用 Nitrocephin 纸片法检测 β -内酰胺酶, 并计算产酶率。

1.4 临床疗效判断标准 根据卫生部 1993 年颁布的《抗菌药物临床研究指导原则》中疗效判断标准分为痊愈、显效、进步、无效 4 级判定, 前两者计为有效, 据此计算有效率。

1.5 不良反应评价 按肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、肯定无关 5 级评定临床反应及化验值异常与试验药物之间的关系, 以肯定有关、很可能有关、可能有关来计算不良反应发生率。

1.6 统计学处理 计量资料比较用 t 检验, 计数资料比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般资料比较 适合临床评价的病例试验组 59 例, 对照组 57 例, 2 组一般资料经统计学处理均

无显著性差异($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

2.2 疗效比较

2.2.1 临床症状、体征改善情况比较 2组病例症状、体征恢复时间经组间 t 检验, $P>0.05$,无显著性差异,详见表2。

表1 2组病例一般资料比较

项目	试验组	对照组
性别(男/女)	21/38	18/39
平均年龄/a	45.34±16.58	43.02±17.66
平均体重/kg	59.43±12.79	61.12±10.37
平均给药天数/d	7.99±2.33	7.03±2.64
病情程度(轻/中/重)	18/31/10	16/29/12
发热患者人数/n	45	42
治疗前白细胞计数或分类异常人数/例	49	46
治疗后白细胞恢复正常人数/例	46	44

2.2.2 临床疗效比较 2组在呼吸系统感染性疾病的临床有效率,试验组和对照组分别为90.9%和90.5%;泌尿生殖系统感染的有效率为95.2%和90.4%;腹腔

内感染的临床有效率为93.8%和93.3%,均无显著性差异($P>0.05$),2组病例临床总有效率,试验组为93.3%,对照组为91.4%,2组比较无显著性差异($P>0.05$),详见表3。

表2 2组病例症状、体征恢复时间 [$d, \bar{x} \pm s$]

观察项目	试验组($n=59$)	对照组($n=57$)
呼吸系统感染		
咳嗽、咳痰	6.7±2.2(22)	6.8±2.2(21)
肺部罗音	6.5±2.3(22)	6.6±2.2(21)
发热	4.1±2.5(18)	4.2±2.4(17)
泌尿生殖系统感染		
尿频、尿急、尿痛	2.9±1.1(21)	2.8±1.3(21)
腰痛、下腹痛、肾区叩击痛	3.5±2.1(19)	3.4±2.3(18)
发热	2.5±1.3(16)	2.4±1.4(15)
腹腔内感染		
腹肌紧张	5.3±1.8(13)	5.2±1.7(12)
腹痛、反跳痛	3.1±1.2(16)	3.3±1.1(15)
发热	2.3±1.5(11)	2.1±1.7(10)

表3 两组临床疗效比较

病种	试验组					对照组				
	例数	痊愈	显效	进步	无效	例数	痊愈	显效	进步	无效
呼吸系统感染										
肺心病继发感染	4	2	1	1	0	3	3	0	0	0
慢性支气管炎继发感染	7	4	3	0	0	9	7	1	1	0
细菌性肺炎	5	4	1	0	0	4	0	0	0	
慢支合并肺感染	3	3	2	0	0	3	1	2	0	0
哮喘合并肺感染	3	1	1	1	0	2	1	0	0	1
合计	22	13	7	2	0	21	16	3	1	1
泌尿生殖系统感染										
急性膀胱炎	5	4	1	0	0	6	4	2	0	0
急性肾盂肾炎	3	2	1	0	0	2	2	0	0	0
慢性肾盂肾炎急性发作	4	1	3	0	0	2	1	1	0	0
急性前列腺炎	2	2	0	0	0	4	3	0	1	0
子宫附件炎	4	2	2	0	0	5	2	2	0	1
盆腔炎	3	1	1	0	1	2	1	1	0	0
合计	21	12	8	1	1	21	13	6	1	1
腹腔内感染										
急性胰腺炎	7	6	1	0	0	3	3	0	0	0
胆囊炎	4	3	1	0	0	5	3	2	0	0
胆道炎	3	1	1	1	0	6	4	1	1	0
腹膜炎	2	2	0	0	0	1	1	0	0	0
合计	16	12	3	1	0	15	11	3	1	0

2.3 细菌学疗效比较 治疗前试验组与对照组分别培养出致病株革兰氏阴性杆菌 59 株和 57 株,治疗后 2 组分别有 55 株和 53 株细菌被清除,清除率分别为 93.2% 和 93.0%,经检验, $P > 0.05$,2 组间无显著性差异。详见表 4。

表 4 两组细菌学疗效比较

菌种	试验组					对照组				
	株数	清除	未清除	替换	再感染	株数	清除	未清除	替换	再感染
大肠杆菌	21	20	1	0	0	19	19	0	0	0
铜绿假单胞菌	8	8	0	0	0	9	8	0	0	
阴沟肠杆菌	4	4	0	0	0	3	2	1	0	0
肺炎克雷伯氏菌	13	12	0	0	1	11	10	0	0	1
变形杆菌	3	3	0	0	0	5	4	0	1	0
枸橼酸杆菌	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0
洛菲氏不动杆菌	4	3	1	0	0	5	5	0	0	0
福氏志贺氏菌	5	4	0	1	0	3	3	0	0	0
合计	59	55	2	1	1	57	53	2	1	1

表 5 临床分离的革兰氏阴性杆菌药敏试验结果

菌种	株数	头孢他啶			头孢哌酮			头孢曲松			哌拉西林			氨苄西林			环丙沙星			丁胺卡那		
		敏感	中敏	耐药	敏感	中敏	耐药	敏感	中敏	耐药	敏感	中敏	耐药	敏感	中敏	耐药	敏感	中敏	耐药	敏感	中敏	耐药
大肠杆菌	40	35	0	5	34	0	6	20	0	20	14	1	25	3	1	36	21	2	17	32	1	7
铜绿假单胞菌	17	16	1	0	15	0	2	2	2	13	8	2	7	2	0	15	9	1	7	14	0	3
阴沟肠杆菌	7	6	0	1	4	0	3	4	0	3	3	1	3	0	1	6	4	0	3	5	1	1
肺炎克雷伯氏菌	24	22	0	2	20	1	3	18	0	6	6	0	18	0	0	24	17	0	7	21	1	2
变形杆菌	8	7	1	0	7	0	1	7	0	1	3	0	5	3	1	4	4	0	4	5	0	3
枸橼酸杆菌	3	3	0	0	2	0	1	2	0	1	1	0	1	0	0	3	1	0	2	2	1	0
洛菲氏不动杆菌	9	8	0	1	7	0	2	5	0	4	5	0	4	0	0	9	4	1	4	7	1	1
福氏志贺氏菌	8	6	1	1	5	1	2	4	0	4	3	0	5	0	1	7	4	0	4	0	0	8
合计	116	103	3	10	94	2	20	62	2	52	45	4	67	8	4	104	64	4	48	86	5	25

2.4 药敏试验结果 分离的 116 株革兰氏阴性杆菌对头孢他啶、头孢哌酮、头孢曲松、哌拉西林、氨苄西林、环丙沙星、丁胺卡那的总敏感率分别为 88.8%、81.0%、53.4%、38.7%、6.89%、55.2%、74.1%,其中对头孢他啶的敏感率最高。用 Nitrocephin 纸片法检测 β -内酰胺酶,共计产酶菌株 56 株,产酶率为 48.3%。

2.5 不良反应 试验组和对照组分别有 60 例和 58 例适合不良反应评价。试验组中有 4 例出现与治疗药物可能有关的不良反应,不良反应发生率为 6.67%,其中皮肤瘙痒 2 例,恶心、呕吐、腹部不适 2 例。对照组中有 3 例出现与治疗药物可能有关的不良反应,不良反应发生率为 5.17%,皮疹 1 例,恶心、呕吐 2 例。2 组不良反应发生率无显著性差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

本试验结果表明,国产头孢他啶治疗呼吸系统、泌尿生殖系统及腹腔内常见革兰氏阴性杆菌感染有较好疗效,临床有效率为 93.3%,细菌清除率为 93.2%,与进口头孢他啶(复达欣)比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。近年来我院细菌培养中革兰氏阴性杆菌约占检出致病菌株的 50% 左右,并有逐年上升趋势,与文献^[1,2]报道基本一致。以大肠杆菌、阴沟肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、铜绿假单胞菌、变形杆菌、枸橼酸杆菌、洛菲氏不动杆菌、福氏志贺氏菌等致病菌较为常见。本文研究显示国产头孢他啶对产超广谱 β -内酰胺酶稳定^[3,4],它的敏感率与复达欣相似,高于头孢哌酮、头孢曲松、哌拉西林、氨苄西林、环丙沙星、丁胺卡那,与相关报道一致^[2,5]。另外,国产头孢他啶的不良反应发生率低,为 6.67%,与复达欣近似,主要为皮疹和胃肠道反应,停药

后自行消失,两组均无严重不良反应。临床和实验结果表明,国产头孢他啶治疗临床常见革兰氏阴性杆菌感染安全、有效。

【参考文献】

[1] 蔡长春,李景苏,孙伟,等.医院细菌耐药性的临床状况调查[J].中国医院药学杂志,2002,22(5):298.

[2] 徐美菊,李兴学,郭玉桂.临床常见病原菌对14种抗菌药物敏感率测定[J].中国误诊医学杂志,2002,2(7):1028.

[3] 陈亚红,姚婉贞,刘振英,等.近三年产超广谱 β -内酰胺酶菌株分布及药敏变迁[J].中国抗生素杂志,2003,28(12):728.

[4] 林红燕,叶晓光,魏衍超,等.产超广谱 β -内酰胺酶耐药谱三年的变迁[J].中华医院感染学杂志,2003,13(9):870.

[5] 吕福祯,邵玉霞,任野萍.国产头孢他啶与复达欣随机对照临床观察[J].哈尔滨医科大学学报,2004,38(2):204.

甲泼尼龙在脊柱围手术期中的预防性应用

曹高忠¹,朱光辉²,滕红林³,肖建如⁴ (温州医学院附属第一医院¹药剂科,³骨科,温州 325000;²温州医学院附属第二医院药剂科,温州 325000;⁴上海长征医院骨科,上海 200003)

【摘要】 目的 探讨甲泼尼龙在脊髓减压手术中的围手术期的预防性应用价值及其与术后神经功能恢复之间的相互关系。方法 96例患者,包括脊髓型颈椎病患者40例,脊柱椎管内肿瘤27例,颈胸椎的韧带骨化29例。患者根据不同剂量和用法,分为4组:A组术前半0.5h应用MP组;B组术中减压开始后应用MP;C组患者回病房后开始应用MP;D组:术中术后均未应用MP,使用常规甘露醇脱水。结果 A组和B组与对照组相比神经功能恢复有显著性差异,C组与对照组比较无显著性差异。所有患者均未发生创口、肺部感染和应激性溃疡等并发症。结论 术前和术中应用MP能明显提高脊髓型颈椎病、脊柱椎管内肿瘤和韧带骨化性疾病等脊髓减压手术患者术后神经功能的恢复率和手术的安全性,方法相对安全。

【关键词】 甲泼尼龙; 脊柱; 围手术期

目前有很多文献研究报道甲泼尼龙(methylprednisolone,MP)治疗急性脊髓损伤的临床疗效,认为在急脊脊髓损伤后,8h内应用大剂量MP,6mo及1a后患者的神经功能恢复情况明显优于对照组^[1]。脊髓的慢性压迫在发病机制、病理改变等方面与急性脊髓损伤有所不同,有关MP在颈椎病、韧带骨化压迫性疾病和脊柱椎管内肿瘤等脊柱手术的围手术期预防性用药报告不多,笔者就甲泼尼龙对脊柱围手术期的临床应用研究进行总结。

1 资料与方法

1.1 病例资料 本组患者共96例(男59例,女37例)。年龄23~73a,平均年龄在 (49 ± 13.5) a。其中脊髓型颈椎病患者40例,脊柱椎管内肿瘤患者27例。颈胸椎的韧带骨化症患者29例。患者入选标准为致压物矢状径/椎管矢状径 $> 1/4$,同时 $< 2/3$ 者,即排除严重的脊髓压迫而导致减压手术非常危险的患者。为使本研究组间的可比性和结果的可靠性,排除了伴有颈胸椎脊柱外伤、脊髓有多处压迫或者Frankel分级在B级以下者和MRI发现髓内已经有信号改变的患者。

1.2 病例分组 患者根据不同药物剂量和用法,在压迫比率(致压物矢状径,椎管矢状径)大致一致和神经功能评分基本相同(见表2)的情况下,将上述患者平均分为4组。A组(术前组)术前半小时应用MP组;B组(术中组)术中减压开始前应用MP;C组(术后组)患者手术结束时开始应用MP;D组(对照组):按照临床中广泛使用的方法,术中术后均未应用MP,使用常规甘露醇注射液脱水。

1.3 治疗方法 MP(法玛西亚公司,每支500mg)的用法均为首剂量 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。在15min内静脉滴注完毕,NS维持静脉通道45min后以 $5.4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持23h。20%甘露醇针剂的用法为 250ml iv gtt, bid, 维持3d。既往曾有胃炎或者消化道溃疡病史患者3例,用MP的同时预防性应用奥美拉唑(阿斯特拉无锡制药有限公司,每支40mg)。

1.4 神经功能评价 在入院时,术后3wk,24wk末,分别按照国际脊髓损伤神经分类法^[2],进行运动功能、针刺觉和轻触觉等神经功能评价。运动功能双侧最高分为100分,针刺觉和轻触觉双侧总分各为112分。评分标准:①运动功能:10个肌肉节段