

病人真菌感染率占细菌培养阳性者的23%。说明免疫力低下者和老年病人很容易发生细菌感染,<sup>[1]</sup>是减少和防止院内感染的重点研究对象。

3. 本文中10例曾施行侵袭性操作检查,有3例发生院内感染<sup>[10]</sup>,均为肿瘤病人。说明诊断技术虽然进步了,但在提高诊断率和治疗效果的同时,也增加了感染机会,尤其是免疫功能低下者。

4. 临床分离菌G<sup>-</sup>性菌对诺氟沙星仅有一株产气肠杆菌耐药,其余均敏感,而对卡那霉素、先锋霉素V,氨苄青霉素均有不同程度的耐药,特别是绿脓杆菌对卡那霉素,先锋霉素V耐药率为100%,大肠杆菌对卡那霉素、先锋霉素V(头孢唑啉)、氨苄青霉素的耐药率在55.6%以上;产气肠杆菌对卡那霉素、头孢唑啉的耐药率37.6%。阴性杆菌对丁胺卡那霉素的耐药率低(17.6%),但绿脓杆菌对丁胺卡那霉素耐药率比报道的略高(35.2%)。说明丁胺卡那霉素成为一线药物,其耐药株在不断地增加。本实验中金葡

菌对青霉素、四环素的耐药率达100%;表葡菌、肠球菌对青霉素、红霉素的耐药率达72.7%以上。在G<sup>+</sup>球菌中,对头孢唑啉耐药率最低(22.2%),对四环素、链霉素、红霉素、青霉素耐药率51.8~88.9%。以上资料表明G<sup>-</sup>菌中的耐药株数,绿脓杆菌>大肠杆菌>产气肠杆菌;G<sup>+</sup>菌中的耐药株数,金葡菌>表葡菌>肠球菌。

病原菌耐药性的产生,与长期大量使用特别是滥用抗菌药物密切相关<sup>[3]</sup>,保护性地使用速效、高效、强效抗菌药如氟喹诺酮类和第三、四代头孢菌素,有计划地开展地区性安全、有效、合理使用抗菌素协作网工作,则可能减少或延缓病原菌耐药性的产生。

#### 参考文献

- [1] 王枢群,张邦燮主编.医院感染学.重庆:科学技术文献出版社重庆分社,1990年
- [2] 戴德银等.人民军医,1987,328(2):80
- [3] 戴德银等.武汉医药情报通讯,1992,8(2):24

## 口服环丙氟哌酸和注射抗微生物药物在临床、微生物学和经济学方面的检查比较

傅翔译 张钧校

美国各医院每年药物治疗总费用中抗微生物药物治疗占了20%—30%,虽然其中很大部分是非口服制剂,但是药物施用过程中总费用很少引起注意。有关的费用很多,包括注射器、针头、静脉输液管的消耗,以及医生、护士和药师的劳务费用。当一个病人临床状况稳定时,由注射转为口服治疗。已经作为一种降低成本的方法被提倡。

环丙氟哌酸是4-氟喹诺酮的一种,可以口服或静注,于1987年开始在英国使用。该

药抗菌谱广,对需氧微生物,特别是革兰氏阴性菌(如肠道菌属和绿脓杆菌)以及对多种抗生素有抗药性的病原体均有作用。口服环丙氟哌酸在健康人和白细胞减少症病人的生物利用度分别是81%和58%。临床证明,一组患有急性呼吸道感染的囊肿纤维化病人,口服环丙氟哌酸和注射抗生素具有同样疗效。另外的研究表明,口服环丙氟哌酸代替静脉注射用抗生素在保持临床效果的同时能大幅度降低成本。

本研究的目的在于审定口服环丙氟哌酸和注射抗微生物药物在治疗呼吸道、泌尿道、血液感染上的应用,并且使用疾病指征的严重性比较各种治疗方案的成本效果。

### 方法

对在 1989-90 年 18 个月内英国 5 所教学医院的成年病人作了研究。这些病人都被确诊或怀疑患有呼吸、泌尿道感染或败血症,并且已决定用口服环丙氟哌酸或注射抗微生物药物。病人 HIV 测试均为阴性,在注射组中只选用已接受或可能接受过其它口服药物的病人来加以评价。护理单元的药师观察能接受口服治疗的病人,评价口服治疗的适宜性并记录在病人的处方表上,在其它病例中则通过对病人或护士的询问来进行。

当抗微生物药物的处方开始实施时,应记录一些参数,如果这些参数有异常应确定加权。一些基本情况也应确定权重,如感染的部位和严重性。每个病人病情严重程度可由附录的权重表加以计算,病情越严重数值就越大。所给予的抗微生物药详细情况被记录下来,包括药名、剂量、给药途径、疗程、特定机构获得的每日的药费。

病原体资料尽可能加以记录,包括病原菌体的鉴别、以及对抗微生物药物敏感性的报告。在英国,临床微生物学家负责鉴别病原体和有针对性地报道特定、敏感的抗微生物药物。尿道、呼吸道感染、败血症的样品分别是尿、痰和血液。感染与营养或化疗用的套管器具无关。

记录的治疗结果如:无需进一步给药(成功);改变处方(例如改换抗微生物药物);撤出治疗/病人死亡(失败)。不计算每个病人住院时间的长短。

检验数据正态情况,可用  $X^2$  适合度检测。非配对数据用感染诊断和给药途径相互关系的二重方差分析法,配对数据采用独立样本  $t$ -检验进行分析。所有的统计均采用 5% 的置信度。

### 结果

在最初进行研究的 495 例病人中,485 例被完整的评价。来自同一医院的 10 个病人由于缺乏足够的评判报告而排除在最终评价之外,唯一的原因是无法进行口服治疗。病人的平均年龄 62 岁(范围 15—99),男女比例 267:207(11 例性别不明确)例。208 例确诊或可能患有呼吸道感染,其中 77% 用抗生素注射治疗。138 例患有败血症,82% 注射抗生素治疗。但在 112 名泌尿道感染的病人中,有 66% 使用口服环丙氟哌酸。总共 27 名患者为混合性感染,214 人(44%)在先前 24h 内用过抗生素,细菌培养为阳性和阴性的病人数分别是 227 (47%) 和 114 (36%),其余 84 人没有送检化验室。口服环丙氟哌酸治疗时间为 8.6 天, (SD 5.2, 范围 1—38);注射治疗组为 5.6 天 (SD 3.3, 范围 1—26),注射给药抗微生物药物列于表 1。

表 1 注射抗微生物药物的范围

| 药名      | 病人数 |
|---------|-----|
| 头孢噻肟    | 113 |
| 庆大霉素    | 84  |
| 氨苄青霉素   | 56  |
| 灭滴灵     | 40  |
| 红霉素     | 38  |
| 头孢氨苄    | 36  |
| 哌啶青霉素   | 29  |
| 头孢唑啉    | 26  |
| 氟氯苯唑青霉素 | 20  |
| 其他      | 142 |

两个组开始治疗脓毒症总比分 (mss) 呈正态分布,平均值为 7.8 (SD 4.0),口服组 mss 平均为 5.9 (SD 3.1, 范围 1—13),注射组为 8.7 (SD 4.2, 范围 1—22),差异非常显著 ( $P < 0.001$ ),也就是说,口服环丙氟哌酸治疗的病人轻于注射抗微生物药物组。MSS 由感染的部位加以计算(见表 2),泌尿道感染病人的 MSS 明显低于败血症和呼吸道感染的病人,而后两者之间是可比的,不同部位感染的病人,口服治疗的 MSS 都显著较低 ( $P < 0.05$ )。

表2 各感染适应症平均脓毒症值(mss)的比较

| 感染部位 | 人数  | 中值 | 脓毒症分值 |     | 范围   | 95% 置信度  |
|------|-----|----|-------|-----|------|----------|
|      |     |    | 均值    | SD  |      |          |
| 呼吸道  |     |    |       |     |      |          |
| 注射组  | 134 | 8  | 9.0   | 4.7 | 1—22 | 4.4—9.6  |
| 口服组  | 47  | 6  | 6.3   | 3.0 | 2—13 | 5.2—7.4  |
| 合并组  | 27  | 9  | 8.7   | 3.4 | 3—15 | 7.3—10.2 |
| 败血症  |     |    |       |     |      |          |
| 注射组  | 104 | 8  | 8.3   | 3.7 | 2—21 | 7.6—9.1  |
| 口服组  | 23  | 6  | 6.7   | 2.9 | 2—13 | 5.2—7.4  |
| 合并组  | 11  | 9  | 8.7   | 2.5 | 4—11 | 5.8—10.4 |
| 尿道   |     |    |       |     |      |          |
| 注射组  | 32  | 8  | 7.5   | 3.1 | 2—13 | 6.2—8.8  |
| 口服组  | 74  | 5  | 5.3   | 3.2 | 1—13 | 4.4—6.1  |
| 合并组  | 6   | 4  | 5.3   | 4.5 | 2—14 | 2.3—8.4  |
| 其他   |     |    |       |     |      |          |
| 注射组  | 17  | 9  | 10.1  | 5.3 | 4—19 | 8.2—11.9 |
| 口服组  | 4   | 9  | 8.8   | 3.3 | 5—12 | 5.0—12.5 |
| 合并组  | 6   | 7  | 7.5   | 3.6 | 3—13 | 4.4—6.6  |

口服环丙氟哌酸获成功的比例是 87% (129/143), 而注射组为 57% (191/333), 两者异看来很显著 ( $P < 0.001$ ), 于是我们决定用病例匹配的方法比较两组结果。

病人根据感染部位和脓毒症比值进行匹配, 一人口服环丙氟哌酸, 另一人注射抗生素。如果匹配多于一个, 则优先与年龄相近的配对 (在 10 岁以内), 否则就随机选择。由于每一感染部位两个治疗的数目不成比例, 所有病例中只有 39% (188 人, 94 对) 可以成对: 泌尿道、呼吸道和败血症组各为 25, 47, 12 对。其中, 70 对年龄差别在 10 岁以内。表 3 显示病例配对后, 治疗结果没有显著差别。

口服组每一疗程的药物花费为 42.23

表3 病例匹配后的治疗结果

| 注射治疗  | 口服治疗 |       |      |
|-------|------|-------|------|
|       | 炎症消失 | 进一步治疗 | 撤出治疗 |
| 炎症消失  | 45   | 5     | 4    |
| 进一步治疗 | 33   | 5     | 0    |
| 撤出治疗  | 1    | 1     | 0    |

美元 (SD ¥38.32, 范围 5.40—218.70), 注射组每一疗程药物费用为 173.70 美元 (SD 4209.80, 范围 2.11—1021.41) ( $P < 0.001$ )。这一差异 ( $P < 0.001$ ) 在各感染适应症成本中也可以得出, 在这里治疗败血症的成本明显高于治疗呼吸道感染的病人, 而治疗尿道感染的费用明显低于 ( $P < 0.001$ ) 其余两类病人。(表 4)

表4 病例匹配对的平均治疗成本(美元)

|     | 呼吸道感染       | 败血症           | 尿道感染        |
|-----|-------------|---------------|-------------|
| 注射组 |             |               |             |
| 均值  | 141.14      | 360.56        | 88.18       |
| SD  | 189.23      | 365.95        | 67.97       |
| 范围  | 2.81—943.27 | 19.01—1023.41 | 2.11—250.56 |
| 口服组 |             |               |             |
| 均值  | 52.40       | 53.78         | 32.94       |
| SD  | 32.90       | 61.78         | 19.87       |
| 范围  | 5.40—142.56 | 10.80—218.70  | 5.40—78.98  |

注射给药的额外费用相当大,包括药师、医生、护士的劳务费以及一些经常性的消耗费。考虑了这些,再和口服给药估计费用一起列于表5,作为口服和注射给药的全部费

用。它们的平均值分别为:口服74美元(SD52.81,范围8.10--309.17),注射305.56美元(SD304.70,范围14.69--1345.00)。可见,两者相差4倍。

表5 病例匹配对的平均治疗总成本(美元)

|     | 呼吸道感染         | 败血症           | 尿道感染         |
|-----|---------------|---------------|--------------|
| 注射组 |               |               |              |
| 均值  | 257.23        | 581.31        | 179.24       |
| SD  | 286.15        | 351.43        | 119.74       |
| 范围  | 14.69—1345.00 | 51.63—1331.00 | 22.01—594.00 |
| 口服组 |               |               |              |
| 均值  | 79.8          | 38.68         | 54.76        |
| SD  | 44.98         | 85.36         | 28.57        |
| 范围  | 27.00—223.561 | 6.20—309.17   | 8.10—119.48  |

### 讨论

合理运用抗微生物药物是微生物家、临床医生、药师多年努力的目标,并且已经试用了很多方法来选择和使用药物。通过这些工作已经在某些方面,如降低毒性,控制微生物抗药性的增加,减少疗程,降低用药比例,减少抗生素费用以至整个医院的医疗费用方面取得成功。本次研究中,我们调查了泌尿道,呼吸道感染和败血症病人的临床治疗情况,比较了他们口服环丙氟哌酸和注射抗生素治疗的费用。

区别患有某种感染病人的病情的严重程度是比较困难的,为了使病人得病时能有一个客观的评价标准,一系列定量系统得以发

展。这些系统包括 APACHE-I<sub>1</sub>, STONER SCORE, ACUTE PHYSIOLOGIC SCORE, MANNHEIM PERITONITIS SCORE和PERITONITIS INDEX ALTONA,虽然这些定量系统各有优缺点,但它们对于病人死亡率的一致性已经被观察到。所有这些都需要有很多不同病理学和生理学参数的收集和检查,其中一些是常规的检验和检查,然而应该强调的是它们根据感染类型和轻重来区分病人的能力。

由此,我们选择上述许多系统若干因素(附录)。本系统可使已知感染部位的病人根据常规病理、生理特征进行定量,然后就感染部位和严重程度把病人分类。我们的脓毒症

界限(SEPTIS SCORE)采用11个生理学变量,10个取自有34个变量的APACHE II,9个是STONER SCORE中16个变量的一部分,10个与ACUTE PHYSIOLIGIC SCORE 34个变量中的部分相同。

我们认为使用这样的系统能较简便地评价一种感染的严重程度,便于在医院病人上使用。与APACHE II比较,后者只适用于严重的疾病和深入细致的护理单元。估计病情的轻重可为医生的诊断提供有用的提示,以便选择最有效的方案,最终使治疗获得成功。

本次研究用病例配对法可对成对病人脓毒症数值和感染部位进行比较,进一步分析病情相似病人治疗的结果和成本。随机、双盲、控制的对比性研究使对治疗的描述具

有最大的科学精密性;然而相对的检查只要有良好区分和客观评价标准,也能对临床实际活动进行有效的观察。

当考虑治疗的经济效益时,意识到药物本身费用的同时必须考虑与此相关的额外给药费用。在我们的研究中,具有可比相似病情的病人,在口服环丙氟哌酸和注射其它的抗生素时,费用相差4倍。口服治疗中工作时间的节余,也为增加病人的流通人数或改善医疗服务的质量创造了机会。

用药保健的经济学评价能改善效益,所以日益受到提倡。应用的范例有:在病人服用非甾体抗炎药时使用 misoprostil 以防止消化道溃疡;肾移植时用环孢多肽作为免疫抑制剂;静注柔红霉素治疗急性髓细胞白血

## 附录

## 脓毒症分值的计算

| 生理学评估                    | 分值 | 生理学评估   | 分值 |
|--------------------------|----|---------|----|
| 最高体温(°C)                 |    | 最强抗生素   |    |
| 37.5—38.4                | 1  | 多       | 2  |
| 38.5—39                  | 2  | 肾       | 3  |
| >39                      | 3  | 肾       | 4  |
| >39                      | 3  | 感染部位    |    |
| 血液学                      |    |         |    |
| 总蛋白(g/L)                 |    | 下尿道     | 1  |
| 170—100                  | 1  | 上尿道     | 2  |
| <70                      | 2  | 手术区     | 4  |
| 白细胞( $\times 10^9/L$ )   |    | 呼吸道     |    |
| 10—90                    | 1  | 咽喉      |    |
| >30                      | 2  | 气管支气管   | 2  |
| <3                       | 3  | 肺       | 4  |
| 血小板( $\times 10^9/L$ )   |    |         | 加3 |
| 100—150                  | 1  | 医源性败血症  |    |
| <100                     | 2  | 原因不明的发热 | 1  |
| 生化                       |    | 药物      | 2  |
| 血浆白蛋白<25g/L              | 2  | 手术区     | 3  |
| 胆红素>25 $\mu\text{mol/L}$ | 2  |         |    |
| 血糖<10mmol/L              | 2  |         |    |
| 肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )  |    |         |    |
| <20                      | 2  |         |    |
| >140                     | 3  |         |    |

病同时口服依达比星；晚期肾病病人贫血使研究都是通过对大量人群资料的归纳得出特定的设想。

在本次研究中,我们已经作了一些设想,相信只有经过对适当大量病人数据的调查并在临床中加以观察后,这些设想才能被认为是充分有根据的。

本次研究不是尝试解释如何经济地优先

用促红素时,对生活质量标准的评价。这些使用一种或一组药物而不使抗药性得以发展,地方性的抗药方式可能会影响选择或使用这些药物。

从我们的工作中可以得出结论,对于治疗特定的诊断明确的感染,口服环丙氟氧酸与别的注射用抗生素相比,同样有效并且较为便宜。

## 临床药理学家需要从毒物动力学研究 得到什么资料

嵇 萍 译

张紫洞 校

**摘要:**动物实验的预测值较之大多数研究人员所相信的要好。但是使用错误的动物种属可以造成对人类预测毒性上的错误。为了评估一种新药对人

类的安全性,毒物动力学研究应该在毒理学研究领域开展。本文对毒物动力学值必需的特殊情况作描述。

**关键词:** 预测值;毒性;药物动力学数据  
要想预测用于人类的新药安全性,惯例地去进行动物研究。尽管动物试验的预测值并不完美,但可能比它的名声好得多。通常,人们假设化学物质在动物中引起的不良效应与其在人体中引起的不良效应是相似的,并且假定高剂量(中毒剂量)的用药能改善动物实验的预测性。在最敏感动物中引起毒性的最低剂量与预期用于人类的剂量相比较常常用来评估参与试验者的潜在危险。

毒物动力学是临床前毒理研究中作为一个完整部分而产生的药动学数据,解释毒理学发现及其与临床安全问题的相关性要应用这些数据。毒物动力学关键是回答有关的毒理学的问题,而不是回答该药物的基本药动学数值为特征的问题。

从动物到人身上得到不正确预测的原因包括这种可能性,即没有寻找到特殊的不良反应,或者对效应的测定是不适当的。然而,一种另外的解释是在所研究的种属中该药物的药动学大大不同于从人类得到的药动学数据。这就可能导致受试动物的低生物利用度,在不同于人类中所见的吸收或代谢过程中的高首过效应。这些差异可能导致没有足够的靶器官浓度的不足致确实地产生任何不良效应。

为了在人类用药前,对于有关毒物动力学的危险和安全的评估资料必须一例一例的决定去做出毒理动力学的评价。

临床医生对引入一种新药用于人类所作的的天性评估,最好去看看在毒理学研究范围内进行的毒物动力学研究以及评价第一个人用药前所适用的那些重要事项。然而更重要的是,在单剂量对人类用药后,进行不同动物种属的比较,就可在志愿者或病人中的多剂量研究之前,得以施行相关的毒理学研究。在首次人类研究实施之后,毒物动力学的研究确定得力于临床前研究的设计。毒物动力学应当允许进行一些有关动物及人类接触药物的比较及其对剂量的关系。这些数据