

# 单用氟喹诺酮类药物对比 $\beta$ -内酰胺类联用大环内酯类药物治疗社区获得性肺炎的有效性和安全性的系统评价

朱泓霞<sup>1\*</sup>,狄小园<sup>2</sup>,脱鸣富<sup>2</sup>,周雪琴<sup>1</sup>(1.余姚市第二人民医院,浙江余姚 315400;2.平凉市人民医院,甘肃平凉 744000)

中图分类号 R563.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)40-3813-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.40.24

**摘要** 目的:系统评价单用氟喹诺酮类药物对比 $\beta$ -内酰胺类联用大环内酯类药物治疗社区获得性肺炎(CAP)的有效性和安全性。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed等数据库,纳入单用氟喹诺酮类药物(试验组)与 $\beta$ -内酰胺类联用大环内酯类(对照组)比较治疗CAP的随机对照试验(RCT),按纳入及排除标准评价文献质量和提取有效数据,采用Rev Man 5.0统计学软件进行Meta分析。结果:共纳入15项RCT,合计1704例患者。Meta分析结果显示,试验组与对照组患者的临床有效率[OR=1.26,95%CI(0.89,1.78), $P=0.19$ ]、细菌清除率[OR=1.52,95%CI(0.86,2.70), $P=0.15$ ]、不良反应发生率[OR=1.01,95%CI(0.71,1.45), $P=0.94$ ]、用药疗程[MD=-1.07,95%CI(-2.22,0.08), $P=0.07$ ]、咳嗽与咳痰消失时间[MD=-0.10,95%CI(-1.19,0.99), $P=0.85$ ]和肺部啰音消失时间[MD=-0.21,95%CI(-0.90,0.48), $P=0.55$ ]比较差异均无统计学意义;试验组患者的退热时间[MD=-1.10,95%CI(-1.71,-0.48), $P<0.01$ ]优于对照组患者,两组比较差异有统计学意义。结论:单用氟喹诺酮类药物治疗CAP的有效性和安全性与 $\beta$ -内酰胺类联用大环内酯类药物相当,但退热时间更短。

**关键词** 氟喹诺酮类; $\beta$ -内酰胺类;大环内酯类;社区获得性肺炎;Meta分析

## Systematic Review of Therapeutic Efficacy and Safety of Fluoroquinolone Alone and $\beta$ -lactam Combined with Macrolide for Community-acquired Pneumonia

ZHU Hong-xia<sup>1</sup>,DI Xiao-yuan<sup>2</sup>,TUO Ming-fu<sup>2</sup>,ZHOU Xue-qin<sup>1</sup>(1.Yuyao Second People's Hospital, Zhejiang Yuyao 315400, China; 2.Pingliang People's Hospital, Gansu Pingliang 744000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of fluoroquinolone alone and  $\beta$ -lactam combined with macrolide for community-acquired pneumonia (CAP). METHODS: Retrieved from CNKI, VIP Database, Wanfang Database, CBM, PubMed, RCT about fluoroquinolone alone (trial group) and  $\beta$ -lactam combined with macrolide (control group) for CAP were included, the quality of the literature was evaluated and valid data was extracted according to inclusion and exclusion criteria, and Rev Man 5.0 software was adopted for Meta-analysis. RESULTS: A total of 15 RCT were included, involving 1704 patients. Meta-analysis showed clinical efficacy [OR=1.26, 95% CI(0.89, 1.78),  $P=0.19$ ], bacterial clearance rate [OR=1.52, 95% CI(0.86, 2.70),  $P=0.15$ ], the incidence of ADR [OR=1.01, 95% CI(0.71, 1.45),  $P=0.94$ ], treatment course [MD=-1.07, 95% CI(-2.22, 0.08),  $P=0.07$ ], cough and sputum disappearance time [MD=-0.10, 95% CI(-1.19, 0.99),  $P=0.85$ ] and pulmonary rales disappearance time [MD=-0.21, 95% CI(-0.90, 0.48),  $P=0.55$ ] of 2 groups had no statistical difference. The cooling time of trial group [MD=-1.10, 95% CI(-1.71, -0.48),  $P<0.01$ ] was better than control group; there was statistical significance. CONCLUSIONS: Fluoroquinolone alone has same therapeutic efficacy and safety to  $\beta$ -lactam combined with macrolide for CAP, but shows better cooling effect.

**KEY WORDS** Fluoroquinolones;  $\beta$ -lactams; Macrolides; Community-acquired pneumonia; Meta analysis

社区获得性肺炎(CAP)是常见的感染性疾病,欧洲和北美报道该病成人年发病率达0.5~1.2/万人,住院患者平均病死率为12%,特殊人群可高达40%<sup>[1]</sup>。引起CAP的常见病原菌包括肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和肺炎支原体等,其中支原体肺炎在CAP中占较大的比例<sup>[2]</sup>。此外,肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等对 $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类药物的耐药情况日益严重。目前,在国外及我国制定的CAP诊断和治疗指南中对需要住院的CAP患者的初始经验治疗,建议采用以下两种方案之一:单独使用氟喹诺酮类药物或 $\beta$ -内酰胺类联用大环内酯类药物。近年来,国内、外学者对这两种方案的临床有效性、安全性及

经济性进行了研究,但大部分研究均为小规模临床试验,数据零散、入选病例少、说服力不足。因此,笔者采用Meta分析的方法对这两种治疗方案的有效性和安全性进行了系统评价,以为临床决策提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 文献纳入与排除标准

(1)研究类型:纳入随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:纳入患者年龄 $\geq 18$ 岁,性别不限,临床症状、体征、实验室检查符合CAP诊断标准;排除对氟喹诺酮类、 $\beta$ -内酰胺类和大环内酯类药物过敏者,入院前曾使用氟喹诺酮类、 $\beta$ -内酰胺类和大环内酯类药物者,既往有精神病史或癫痫病史者,肝肾功能不全、患有血液病或免疫功能缺陷者等。入院前两组患者性别、

\* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0574-62795150。E-mail:zhuyaoyan@gmail.com

年龄及疾病严重程度具有可比性。(3)干预措施:对照组为β-内酰胺类联用大环内酯类药物;试验组为单用氟喹诺酮类药物。(4)结局指标:以①临床有效率、②细菌清除率、③不良反应(ADR)发生率为主要结局指标,以④用药疗程、⑤退热时间、⑥咳嗽与咳痰及肺部啰音消失时间为次要结局指标。

## 1.2 文献检索

计算机检索2000—2013年在中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库及PubMed公开发表的学术论文,并手工在百度、谷歌等检索相关资料及各论文参考文献。中文检索词为“莫西沙星”“左氧氟沙星”“加替沙星”“头孢曲松钠”“头孢唑肟钠”“头孢哌酮舒巴坦钠”“阿莫西林克拉维酸钾”“美洛西林舒巴坦钠”“阿奇霉素”;英文检索词为“Moxifloxacin”“Levofloxacin”“Gatifloxacin”“Ceftriaxone”“Cafuroxime”“Cefoperazone”“combinations”“Amoxicillin and Clavulanate Pot”“Meclocillin and Sulbactam”“Azithromycin”。

## 1.3 文献选择与资料提取

由两名研究者独立依据预先制定的文献纳入标准对检索出的引文信息进行筛选,剔除明显不合格和重复发表的文献;对不能肯定的文献检索全文后再进行筛选。如果文献中提供的信息不全面、有疑问,通过与作者联系获得信息后再决定取舍。如有分歧,讨论解决,必要时由第三位研究人员协助解决。

## 1.4 文献质量评价

文献质量按照“Cochrane 系统评价员手册”5.0版推荐的质量评价标准进行评价:(1)随机方法是否正确和充分;(2)隐藏分组是否正确和充分;(3)是否采用盲法;(4)失访及其处理(是否全程随访,是否报告失访人数,失访人数是否在10%以内等)。将研究质量分为3级。A级:低度偏倚,完全满足以上4条质量标准,发生各种偏倚的可能性最小;B级:中度偏倚,其中1条或1条以上的标准为部分满足,有发生偏倚的中度可能性;C级:高度偏倚,其中1条或1条以上的标准完全不满足,有发生偏倚的高度可能性。

## 1.5 统计学方法

采用Rev Man 5.0软件进行统计学分析。计数资料采用比

值比(OR)统计;计量资料采用均数差(MD)统计,两者均以95%可信区间(CI)表示。以 $P < 0.10$ 表示异质性存在统计学差异,用 $I^2$ 对异质性效应进行定量分析。如果各研究间无统计学异质性( $P > 0.10, I^2 < 50%$ ),采用固定效应模型分析;如果各项研究间存在统计学异质性( $P \leq 0.10, I^2 \geq 50%$ ),采用随机效应模型分析。采用倒漏斗图分析潜在的发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 纳入研究基本信息与质量评价

共检索到相关文献45篇,排除不符合纳入标准、信息不全或错误的研究,最终纳入15项RCT<sup>[3-17]</sup>,合计1704例患者,其中试验组865例,对照组839例。15项RCT均提到随机分组,只有4项提到分组方案<sup>[4,6,11,17]</sup>,4项为多中心、随机、平行对照研究<sup>[3,5,9-10]</sup>;仅有1项采用盲法<sup>[17]</sup>;所有研究均未提到分配隐藏和回访意见,亦未作意向性分析。根据质量评价标准,11项RCT质量为C级<sup>[3,5,7-11,13-16]</sup>,4项RCT为B级<sup>[4,6,12,17]</sup>。纳入研究基本信息与质量评价详见表1。

### 2.2 Meta分析结果

2.2.1 临床有效率 15项RCT均报道了患者临床有效率,其中试验组865例,临床有效800例,有效率为92.49%;对照组839例,临床有效761例,有效率为90.70%<sup>[3-17]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P = 1.00, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图1。Meta分析结果显示,两组患者临床有效率比较差异无统计学意义[OR = 1.26, 95% CI (0.89, 1.78),  $P = 0.19$ ]。

2.2.2 细菌清除率 12项RCT报道了患者细菌清除率,试验组共分离细菌274株,清除251株,清除率为91.61%;对照组共分离细菌244株,清除214株,清除率为87.70%<sup>[3-6,8-14,17]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P = 1.00, I^2 = 0$ ),采用固定效应模型进行分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者细菌清除率比较差异无统计学意义[OR = 1.52, 95% CI (0.86, 2.70),  $P = 0.15$ ]。

2.2.3 用药疗程 7项RCT报道了患者用药疗程,各研究间有统计学异质性( $P < 0.10, I^2 = 91%$ )<sup>[5,8,10-11,13-14,16]</sup>,采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者用药疗程比较差异无统计学意义[MD = -1.07, 95% CI (-2.22, 0.08),  $P = 0.07$ ]。

表1 纳入研究基本信息与质量评价

Tab 1 Basic characteristics and methodology evaluation of included researchers

| 第一作者及发表年份                      | n   |     | 干预措施  |                 | 给药方法 | 疗程,d | 结局指标   | 文献质量 |
|--------------------------------|-----|-----|-------|-----------------|------|------|--------|------|
|                                | 试验组 | 对照组 | 试验组   | 对照组             |      |      |        |      |
| 张建勇(2006) <sup>[3]</sup>       | 99  | 93  | 左氧氟沙星 | 头孢曲松钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 7~14 | ①②③⑤   | C    |
| 赵宗珉(2007) <sup>[4]</sup>       | 30  | 25  | 左氧氟沙星 | 头孢唑肟钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 7~14 | ①②③    | B    |
| 邵长周(2008) <sup>[5]</sup>       | 190 | 188 | 左氧氟沙星 | 头孢唑肟钠+阿奇霉素      | 序贯   | 7~14 | ①②③④   | C    |
| 李亦东(2008) <sup>[6]</sup>       | 28  | 28  | 左氧氟沙星 | 头孢曲松钠+阿奇霉素      | 序贯   | 14   | ①②③    | B    |
| 凌伟(2010) <sup>[7]</sup>        | 43  | 37  | 左氧氟沙星 | 阿莫西林钠克拉维酸钾+阿奇霉素 | 口服   | 7    | ①③     | C    |
| 李炳华(2009) <sup>[8]</sup>       | 40  | 35  | 左氧氟沙星 | 头孢唑肟钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 7~14 | ①②③④   | C    |
| 徐凌(2005) <sup>[9]</sup>        | 43  | 45  | 左氧氟沙星 | 头孢曲松钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 7~10 | ①②③⑤⑥  | C    |
| 张海燕(2006) <sup>[10]</sup>      | 32  | 32  | 莫西沙星  | 头孢唑肟钠+阿奇霉素      | 序贯   | 7~14 | ①②③④   | C    |
| 许雪原(2010) <sup>[11]</sup>      | 40  | 40  | 莫西沙星  | 头孢曲松钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 7~14 | ①②③④   | C    |
| 许淑云(2006) <sup>[12]</sup>      | 20  | 20  | 莫西沙星  | 头孢哌酮钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 7~14 | ①②③    | B    |
| 刘丽莹(2012) <sup>[13]</sup>      | 33  | 33  | 莫西沙星  | 头孢哌酮舒巴坦钠+阿奇霉素   | 静脉滴注 | 7~14 | ①②③④⑤⑥ | C    |
| 高微华(2009) <sup>[14]</sup>      | 40  | 38  | 莫西沙星  | 头孢唑肟钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 7~14 | ①②③④   | C    |
| 杨泽辉(2009) <sup>[15]</sup>      | 36  | 36  | 莫西沙星  | 美洛西林舒巴坦钠+阿奇霉素   | 静脉滴注 | 7~14 | ①③     | C    |
| 易星航(2008) <sup>[16]</sup>      | 85  | 83  | 加替沙星  | 头孢曲松钠+阿奇霉素      | 静脉滴注 | 5~10 | ①③④⑤   | C    |
| Zervos M(2004) <sup>[17]</sup> | 106 | 106 | 左氧氟沙星 | 头孢曲松钠+阿奇霉素      | 序贯   | 7~14 | ①②③    | B    |



ADR 发生率、用药疗程、咳嗽与咳痰消失时间、肺部啰音消失时间方面比较差异均无统计学意义,都可达到治疗的目的,但在退热时间方面,单用氟喹诺酮类药物优于 $\beta$ -内酰胺类联用大环内酯类药物。此外, $\beta$ -内酰胺类药物为时间依赖性药物,除头孢曲松钠外,其他药物一般需要每日给药2次以上,而氟喹诺酮类药物为浓度依赖性药物,临床一般采用每日1次或2次给药,因此后者患者用药依从性较高。另一方面, $\beta$ -内酰胺类联用大环内酯类药物可能增加二重感染及耐药等不良后果的风险,按照《抗菌药物临床应用指导原则》要求,抗菌药物单用能达到治疗目的的尽量避免联用。

本系统评价纳入的文献质量不高,仅有4篇为B级,大多数仅叙述采用随机分组,但未给予足够充分的信息以判断该试验设计是否恰当,是否做到真正的随机。此外,各研究样本量差异较大,仅有4项RCT为多中心、随机、平行对照研究,且只有2项RCT对临床症状(咳嗽与咳痰及肺部啰音)消失时间进行研究,样本量偏小。因此,尚需开展更多设计合理、执行严格的多中心、大样本且全程随访记录的RCT。

### 参考文献

[1] Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001,163(7):1 730.

[2] 刘友宁,陈民钧,赵铁梅,等.中国城市成人社区获得性肺炎665例病原学多中心调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2006,29(1):3.

[3] 张建勇,银春,董碧蓉,等.左氧氟沙星注射剂治疗社区获得性肺炎的多中心临床研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2006,26(4):245.

[4] 赵宗珉,陈佰义.单用左氧氟沙星与头孢呋辛联合阿奇霉素治疗社区获得性肺炎的对照研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2007,17(5):594.

[5] 邵长周,何礼贤,王广发,等.左氧氟沙星序贯疗法与头孢呋辛联合阿奇霉素治疗社区获得性肺炎的多中心、随机对照临床和药物经济学研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2008,8(2):102.

[6] 李亦东.左氧氟沙星序贯治疗社区获得性肺炎[J]. *吉林医*

学,2008,29(11):894.

[7] 凌伟,林晓.左氧氟沙星与阿奇霉素联用阿莫西林克拉维酸钾治疗社区获得性肺炎对照分析[J]. *中国实用医药*, 2010,5(18):17.

[8] 李炳华,薛金梅,宋建民.左氧氟沙星与头孢呋辛联合阿奇霉素治疗社区获得性肺炎疗效对比[J]. *中国全科医学*, 2009,12(16):1 532.

[9] 徐凌,蔡柏蔷,张弘,等.左氧氟沙星与头孢曲松联合阿奇霉素治疗社区获得性下呼吸道感染的对照研究[J]. *中国抗感染化疗杂志*, 2005,5(6):321.

[10] 张海燕,黄刚,方焕荣.莫西沙星序贯疗法治疗社区获得性肺炎的成本-效果评价[J]. *抗感染药学*, 2006,3(3):139.

[11] 许雪原,何娟.莫西沙星与头孢曲松联合阿奇霉素治疗社区获得性肺炎的对照研究[J]. *海峡药学*, 2010,22(8):177.

[12] 许淑云,熊盛道,徐永健,等.莫西沙星和常用的抗生素治疗方案对社区获得性肺炎的有效性和安全性比较[J]. *临床肺科杂志*, 2006,11(6):761.

[13] 刘丽莹,肖永濠,严鹏科,等.莫西沙星与阿奇霉素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗社区获得性肺炎的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2012,12(6):543.

[14] 高微华,吴开松,林宇辉,等.莫西沙星与头孢呋辛联合阿奇霉素治疗社区获得性肺炎的对照研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2009,19(22):3 105.

[15] 杨泽辉,高媛.莫西沙星治疗社区获得性肺炎的临床疗效观察[J]. *实用药物与临床*, 2009,12(2):135.

[16] 易星航,田福华,喻红.加替沙星治疗社区获得性肺炎的疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2008,46(12):3.

[17] Zervos M, Mandell LA, Vrooman PS, *et.al*. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2004,22(10):584.

(收稿日期:2013-06-23 修回日期:2013-07-22)

## 国家食品药品监督管理局党组成员孙咸泽赴甘肃省调研食品药品应急管理工作

**本刊讯** 2013年9月9—11日,国家食品药品监督管理局党组成员孙咸泽赴甘肃省调研食品药品应急管理工作。孙咸泽听取了甘肃省食品药品监督管理局食品药品安全应急管理工作以及甘肃省食品药品监管体制改革情况的汇报,深入定西市岷县地震灾区、甘南藏族自治州夏河县调研了食品药品监管工作,并考察了岷县当归黄芪集贸市场。

孙咸泽对甘肃省不断加强食品药品应急管理体系建设,并在多次自然灾害中圆满完成灾区食品药品安全保障任务给予充分肯定。他指出,2013年“7·22”岷县漳县6.6级地震灾害发生后,甘肃省食品药品监管部门在省委省政府的领导下,迅速开展了灾区食品药品安全应急保障工作。通过加强对餐饮服务及涉药单位的检查巡查,对灾区群众合理饮食用药的宣传引导,对捐赠药品、医疗器械质量的快速检验等措施,有力

保障了地震灾区民众的饮食用药安全。甘肃省食品药品监督管理局要不断总结成功经验,结合食品药品监管体制改革对新职能的要求,进一步完善食品药品应急管理体系,加大应急队伍能力建设,不断提升应急工作的信息化水平。

孙咸泽认真听取了甘肃省食品药品监管体制改革进展情况汇报,并指出,甘肃省的改革工作进展迅速、成效显著,在全国率先完成省级食品药品监管体制改革工作,有效加强了各级食品药品监管机构、执法机构和检验检测机构的力量,统一了各级机构的名称、职能,并将食品药品安全纳入地方政府目标责任考核指标体系,实行“一票否决”制,值得各地借鉴。希望甘肃省食品药品监督管理局继续认真落实体制改革和职能转变的要求,积极探索有效的监管方式,进一步提高监管效能,确保食品药品安全。