

萆薢分清丸联合左氧氟沙星在多重耐药菌尿路感染中的治疗效果

尹小燕^a, 朱健^a, 范玉丽^b, 蔡志康^c

(上海交通大学医学院附属第九人民医院, a 急诊科, b 感染科, c 泌尿外科, 上海 200011)

[摘要] **目的** 了解萆薢分清丸联合左氧氟沙星针剂对于多重耐药细菌所致尿路感染的临床疗效。**方法** 选取在急诊内科住院的尿路感染患者。以第 1 次尿液培养阳性, 致病菌株为革兰阴性杆菌或革兰阳性球菌的 68 例患者为研究对象。其中男 30 例, 女 38 例, 年龄 (67.9 ± 14.6) 岁。观察组以口服萆薢分清丸 (6 g, 1 天 2 次) 联合左氧氟沙星 (100 mL, 1 天 2 次) 静脉滴注; 对照组单纯静脉滴注左氧氟沙星 (100 mL, 1 天 2 次) 治疗。两组治疗周期均为 7 d。**结果** 68 例培养阳性患者中, 革兰阴性菌 46 株, 其中产超广谱 β 内酰胺酶的多重耐药菌株 30 株, 革兰阳性菌 30 株, 其中甲氧西林耐药者 9 株及肠球菌 10 株。药敏试验结果显示, 萆薢分清丸联合左氧氟沙星对多重耐药细菌所致下尿路感染的总有效率为 78.2% (18/23), 细菌学总有效率为 73.9% (17/23), 与对照组比较 (总有效率为 45.0%, 细菌学总有效率为 25.0%) 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。未发生与药物相关的严重不良事件。**结论** 急诊病人常见的尿路感染病原菌中多重耐药细菌比例高, 萆薢分清丸联合左氧氟沙星用于治疗多重耐药菌引起的尿路感染疗效良好。

[关键词] 尿路感染; 多重耐药菌; 临床疗效; 萆薢分清丸; 左氧氟沙星

中图分类号: R695.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.021

Clinical observation of "Bi xie fen qing wan" combined with levofloxacin in treating urinary tract infections caused by multidrug resistant bacteria Yin Xiaoyan*, Zhu Jian, Fan Yuli, Cai Zhikang (* Department of Emergency, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

Corresponding author: Fan Yuli, Email: maigle0922@163.com

[Abstract] **Objective** To assess the efficacy of "Bi xie fen qing wan" combined with Levofloxacin injection in patients with urinary tract infections (UTIs) caused by multidrug resistant (MDR) bacteria. **Methods** The patients came from our emergency ward. 68 patients with gram-negative bacilli or gram-positive cocci in the first results of urine culture were further evaluated. Among them, 30 cases were male and 38 cases were female. The average age was (67.9 ± 14.6) year old. The experimental group was given "Bi xie fen qing wan" 6g oral twice a day (Bid) combined with Levofloxacin (Lailixin) intravenous drip 100 mL Bid, the control group was given Lailixin only, 7 days for a course of treatment. **Results** In the 68 patients, there were 46 strains of gram-negative bacilli including 30 strains of multidrug resistant bacteria producing extended spectrum lactamases (ESBLs) and 30 strains of gram-positive cocci including methicillin resistant staphylococcus aureus 9 strains, enterococcus 10 strains. The susceptibility of MDR bacteria to "Bi xie fen qing wan" with Levofloxacin injection was calculated. The clinical effective rate was 78.2% (18/23) and the bacteriological effective rate is 73.9% (17/23). Compared with the control group (the clinical efficacy 45.0% and the therapeutic efficacy 25.0%), there were statistical differences ($P < 0.05$). No drug-related serious adverse events were found. **Conclusion** MDR bacteria in the UTIs of emergency critical patients is common. "Bi xie fen qing wan" with Levofloxacin injection for treatment of UTIs caused by MDR bacteria is effective.

[Keywords] Urinary tract infection; Multidrug resistant bacteria; Clinical efficacy; "Bi xie fen qing wan"; Levofloxacin

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目 (15DZ1941503)

作者简介: 尹小燕, 主治医师, Email: yinxiaoyan - 80@126.com

通信作者: 范玉丽, 主治医师, Email: maigle0922@163.com

尿路感染是常见的感染性疾病,急诊内科病人病情重,病程较长,存在长期卧床、留置导尿,用药复杂等多种危险因素,导致多重耐药菌株尿路感染的增加,包括产超广谱 β 内酰胺酶菌株、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林表皮葡萄球菌等,给临床治疗带来极大困难。萆薢分清丸是分清泌浊的中成药,为治疗尿路感染的辅助药物。本研究旨在评价该药物联合左氧氟沙星在多重耐药菌引起的尿路感染中的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月就诊于我院急诊内科的尿路感染患者。近 72 h 内应用抗生素的排除;因萆薢分清丸易堵塞胃管,不能进食留置胃管病人排除。尿常规示尿路感染患者留取尿培养后,根据计算机生成的随机码,按患者就诊的时间顺序进行随机分配,患者被分为两组,观察组给予萆薢分清丸口服联合左氧氟沙星静脉滴注,对照组常规左氧氟沙星抗感染,以第 1 次尿液培养阳性(致病菌株为肠杆菌科细菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌和尿肠球菌等)的 68 例患者为研究对象。患者均签署知情同意书,研究方案经我院医学伦理委员会批准。

1.2 诊断标准 依据尿路感染诊断标准^[1]:具有尿路刺激症状如尿频、尿急、尿痛和(或)伴有血尿、腰痛、畏寒发热及肾区叩击痛。清洁中段尿常规检查,白细胞计数 >5 个/HP,或伴有镜下血尿、少量蛋白尿,清洁中段尿细菌培养,细菌菌落数 $>10^5$ /mL。

1.3 治疗方法 观察组以萆薢分清丸(上海雷允上封浜制药有限公司生产)6 g,1 天 2 次,口服,联合左氧氟沙星(宁波市天衡制药有限公司生产)0.3 g,1 天 2 次,静脉滴注,对照组单纯静脉滴注左氧氟沙星 0.3 g,1 天 2 次。两组治疗周期均为 7 d。

1.4 观察指标 自用药日起第 8 天进行疗效评价,以第 8 天的疗效为试验主要终点,自用药日起第 1、8 天进行随访,随访内容包括观察治疗前及治疗 1 周的尿频、尿急、尿痛、尿色的变化情况,同时行尿沉渣检测+尿干化学分析,观察治疗前及治疗 1 周后的尿常规、中段尿培养、菌落计数等。根据临床症状、实验室观察指标进行疗效评估,观察药物不良反应。

1.5 疗效评定

1.5.1 临床疗效 治愈:治疗前后症状、体征评分减少 90% 以上,尿常规正常 3 次以上,尿菌阴性。显效:治疗前后症状、体征评分减少 70% ~ 89%,尿

沉渣白细胞计数减少 50% 以上或尿常规的白细胞减少 50% 以上,尿菌呈阴性。有效:治疗前后症状、体征评分减少 30% ~ 69%,尿沉渣白细胞计数减少 30% 以上或尿常规白细胞计数减少 30% 以上,尿菌呈阳性。无效:治疗前后症状体征评分减少 30% 以下,尿沉渣白细胞计数、尿常规白细胞无改变或增加。治愈、显效、有效合计为总有效数,以总有效患者数/可评估患者数计算总有效率。

1.5.2 细菌学疗效 按病原菌清除、部分清除、未清除、替换和再感染评定。用药日起第 8 天随访时:①所取标本中没有致病菌为清除;②在原有多种致病菌中有 1 种已被清除为部分清除;③原致病菌仍存在为未清除;④分离到 1 种新的致病菌,但没有任何临床症状,也不需要对其进行治疗为替换;⑤分离到 1 种新的致病菌,并出现感染症状和体征,需给予治疗为再感染。其中清除+部分清除+替换+再感染合计为总有效,以总有效患者数/可评估患者数计算总有效率。

1.6 统计学处理 采用 SAS8.2 软件包进行统计分析。观测资料均为计数资料,采用 χ^2 检验(普通数据)或秩和检验(等级资料)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

以第 1 次尿液培养阳性且致病菌株为肠杆菌科细菌、金黄色葡萄球菌、粪肠球菌和尿肠球菌等的患者为研究对象,共纳入 68 例。68 例患者中培养出 76 种菌株,其中革兰阴性菌 46 株,占 60.5%;革兰阳性菌 30 株,占 39.5%,其中多重耐药菌株 51 株,占 67.1%。见表 1。

表 1 尿路病原菌菌株分布情况

病原菌种		株数(株)	构成比(%)
革兰阴性菌	大肠埃希氏菌	14	18.4
	肺炎克雷伯菌	4	5.3
	阴沟肠杆菌	6	7.9
	变形杆菌	6	7.9
	非产 ESBLs 阴性菌	16	21.9
	革兰阳性菌	9	12.3
革兰阳性菌	耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA3 株,MRSE6 株)		
	肠球菌	10	12.7
	(尿肠球菌 6 株,粪肠球菌 4 株)		
	甲氧西林敏感葡萄球菌	6	7.9
其他		5	6.3
总计		76	100.6

2.1 临床疗效 68 例患者,治疗组纳入 35 例患者,总有效率 85.7%,高于对照组的 60.6%,总有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治愈率相比,差异无统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后临床疗效比较							
组别	例数	疗效(例)				治愈率 (%)	总有效率 (%)
		治愈	显效	有效	无效		
对照组	33	2	5	13	13	6.1	60.6
治疗组	35	7	13	10	5	20.0	85.7
$Uc(\chi^2)$ 值		3.118				(2.040)	(4.786)
P 值		0.002				0.153	0.029

43 例培养示多重耐药菌患者中,治疗组纳入 23 例患者,总有效率 78.2%,高于对照组的 45.0%,总有效率差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治愈率相比,差异无统计学意义。见表 3。

表 3 两组尿液培养示多重耐药菌患者治疗前后临床疗效比较							
组别	例数	疗效(例)				治愈率 (%)	总有效率 (%)
		治愈	显效	有效	无效		
对照组	20	0	2	7	11	0	45.0
治疗组	23	3	9	6	5	13.6	78.2
$Uc(\chi^2)$ 值		2.945				(1.155)	(5.065)
P 值		0.003				0.283	0.024

2.2 细菌学疗效 治疗组纳入 35 例患者,细菌清除 18 例,总有效率 82.9%,明显高于对照组 43.8% ($P < 0.05$),见表 4。43 例培养示多重耐药菌患者中,治疗组纳入 23 例患者,细菌清除 10 例,总有效率 73.9%,明显高于对照组 25.0% ($P < 0.05$),见表 5。

3 讨论

近年随着人口老龄化的加剧,内科住院病人出现高龄、全身基础条件差及合并多器官功能不全的特征,加之内科急诊病人病情重、住院天数长、抗生素应用广泛及留置导尿管等多种危险因素^[2-3],导致多重耐药菌株尿路感染的病例增加^[4],长期应用敏感药物有加重器官功能不全及产生真菌等风险,因此选用毒副作用小、见效快的药物显得尤其重要。

萆薢分清丸是元朝朱丹溪《丹溪心法》中的名方,具有温肾补脾,分清泌浊的功效。其主治脾肾虚弱,下焦湿热所致的小便频数,淋漓不畅,时有滴白浊痛等病症。萆薢作为利水渗湿药,在临床上已有很久的应用,在治疗乳糜尿、非淋菌性尿道炎、慢性前列腺炎等方面有良好疗效。现在药理研究认为萆

表 4 两组患者治疗前后细菌学疗效比较							
组别	例数	疗效(例)					总有效率 (%)
		清除	部分清除	替换	再感染	未清除	
对照组	32	7	2	2	3	18	43.8
治疗组	35	18	4	4	3	6	82.9
χ^2 值							11.121
P 值							0.001

注:总有效率=(清除+部分清除+替换+再感染)/总数

表 5 两组尿液培养示多重耐药菌患者治疗前后细菌学疗效比较							
组别	例数	疗效(例)					总有效率 (%)
		清除	部分清除	替换	再感染	未清除	
对照组	20	1	1	2	1	15	25.0
治疗组	23	10	2	3	2	6	73.9
χ^2 值							6.867
P 值							0.009

注:总有效率=(清除+部分清除+替换+再感染)/总数

薢分清丸具有良好的抗菌、消炎、利尿、除湿通淋的功效^[5],为有价值的治疗尿路感染的辅助药物。

左氧氟沙星为临床上常用的治疗尿路感染的经验性用药^[6-7],其为喹诺酮类药物,通过阻碍细菌 DNA 的复制而达到抗菌作用。对革兰阳性菌、阴性菌群具有广谱抗菌作用,临床常用于治疗泌尿生殖系统感染,肠道感染及支气管感染急性发作及肺部感染等^[8]。左氧氟沙星临床应用禁忌较少,其对肝肾功能毒副作用比较小,因此成为老年人尿路感染的常用经验性用药,但随着耐药菌的日益增多,左氧氟沙星单独用药治疗急诊内科危重病人尿路感染显得势单力薄^[9-10]。

本研究采用左氧氟沙星联合萆薢分清丸治疗多重耐药菌所致尿路感染,发现治疗组 23 例多重耐药菌所致尿路感染临床治愈 13.6%,临床疗效高达 78.2%,细菌学疗效达到 73.9%,临床、细菌学疗效明显高于对照组。停药后观察 4 周,复发仅 3 例;且不良反应少,停药后即止。提示萆薢分清丸联合左氧氟沙星治疗尿路感染明显优于左氧氟沙星单药治疗,其疗效可靠,是临床急危重病人治疗尿路感染应选用方案之一。同时,因本研究对照组单纯应用左氧氟沙星治疗多重耐药细菌尿路感染效果不佳,观察周期明显缩短,萆薢分清丸在治疗多重耐药细菌尿路感染中的辅助作用随着时间的增加是否会更有效,有待后期配对实验延长观察时间及多中心大样本数据的进一步支持。