

无氟喹诺酮类药物奈诺沙星对结核病鉴别诊断病例临床分析

王艳勋, 夏国光*, 程洋, 戴丽

(北京积水潭医院 呼吸与危重症医学科, 北京 100035)

【摘要】目的:探讨下呼吸道感染患者的临床治疗中, 无氟喹诺酮类药物对肺结核的鉴别诊断、避免结核病诊断延迟的作用, 旨在提高广大呼吸科医师的重视。**方法:**回顾性分析近半年来北京积水潭医院呼吸与危重症医学科门诊收治的 15 例下呼吸道感染患者的病历资料。**结果:**15 例患者的治疗方案为口服苹果酸奈诺沙星, 14 例患者完全热退, 咳嗽、咳痰症状均有不同程度的改善; 1 例患者经查痰涂片抗酸染色阳性, 3 d 后诊断为肺结核, 转结核病专科医院就诊。**结论:**下呼吸道感染的患者中, 如怀疑为肺结核时, 建议避免应用氟喹诺酮类药物, 无氟喹诺酮类药物可能是更好的选择。

【关键词】下呼吸道感染; 肺结核; 喹诺酮类药物; 无氟喹诺酮类药物; 奈诺沙星

【中图分类号】R978.19

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)07-0027-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.007

Clinical analysis of differential diagnosis of tuberculosis with non-fluorinated quinolones

WANG Yan-xun, XIA Guo-guang*, CHENG Yang, DAI Li

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China)

【Abstract】 Objective: To explore the role of non-fluorinated quinolones in the differential diagnosis and avoiding the diagnosis delay of tuberculosis in the clinical treatment of patients with lower respiratory tract infections, so as to improve the attention of the majority of respiratory physicians. **Methods:** The medical records of 15 patients with lower respiratory tract infections admitted to Beijing Jishuitan Hospital in the past six months were retrospectively analyzed. **Results:** The treatment plan of all the 15 patients was oral malic acid nemonoxacin. Fourteen patients had complete fever regression, as well as cough and sputum symptoms were improved in varying degrees; 1 patient was positive for acid-fast staining of sputum smear, and was diagnosed as tuberculosis 3 days later and referred to tuberculosis hospital. **Conclusion:** In patients with lower respiratory tract infections, non-fluorinated quinolones may be a relatively good choice rather than fluoroquinolones if tuberculosis is suspected.

【Key words】 lower respiratory tract infection; tuberculosis; quinolones; non-fluorinated quinolones; nemonoxacin

下呼吸道感染包括急性气管-支气管炎、慢性支气管炎、肺炎、支气管扩张等, 是最常见的感染性疾病。自 1962 年偶然发现第 1 个喹诺酮类药物——萘啶酸, 距今已近 60 年。随着新品种的不断问世, 喹诺酮类药物已经成为临床最为常用的抗感染药物之一^[1]。氟喹诺酮类药物 (fluoroquinolones, FQN) 常用于下呼吸道感染的经验性治疗, 具有组织浓度高、口服生物利用度好、给药方便等特点, 是社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP)

抗菌治疗的理想药物之一。肺结核是 CAP 诊断中需要重点鉴别的疾病之一, 但是有些病例鉴别起来很困难^[2]。在亚洲国家, 1%~7% 的 CAP 患者被重新诊断为肺结核^[3]。很多研究表明, 经验性应用 FQN 治疗下呼吸道感染可能会掩盖结核症状, 导致鉴别诊断和治疗延迟, 甚至导致结核杆菌对 FQN 耐药。FQN 耐药将导致更多的耐多药结核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 患者难以治愈, 甚至造成广泛耐药结核 (extensively drug-resistant tu-

[收稿日期] 2019-05-30

[作者简介] 王艳勋, 女, 博士, 医师; 研究方向: 呼吸系统疾病; Tel: (010)58516842; E-mail: wangyanxun2008@163.com

[通信作者] *夏国光, 女, 主任医师; 研究方向: 呼吸系统疾病; Tel: (010)58516842; E-mail: guoguangxia1958@sina.com

berculosis, XDR-TB) 的发展及蔓延^[4-5]。新型无氟喹诺酮类药物——奈诺沙星是一种抗革兰阴性菌、革兰阳性菌、厌氧菌和非典型病原菌的广谱抗菌药物, 而且对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐万古霉素金黄色葡萄球菌和多重耐药病原菌有效^[6]。奈诺沙星对结核分枝杆菌活性弱, 因此, 对于下呼吸道感染的患者, 在疑诊为肺结核时, 无氟喹诺酮类药物可能是更合适的选择。本文通过总结 15 例患者的临床特征、诊治经过及文献复习, 提高对无氟喹诺酮类药物在结核病鉴别诊断方面应用价值的认识。

1 资料与方法

1.1 资料

北京积水潭医院 (以下简称我院) 呼吸与危重症医学科门诊近半年收治的使用奈诺沙星治疗的下呼吸道感染患者 15 例。

1.2 方法

本研究中 15 例患者的治疗方案为口服苹果酸奈诺沙星每次 500 mg, 每日 1 次, 同时联合退热、止咳药物对症治疗, 疗程为 7~10 d, 门诊随访。

2 结果

2.1 一般情况

共纳入使用奈诺沙星治疗的下呼吸道感染患者 15 例, 其中男性 9 例, 女性 6 例。患者年龄 20~66 岁, 以 20~40 岁为主, 占 60%; 临床表现有干咳的患者 2 例, 咳嗽、少量咳痰患者 13 例, 发热患者 7 例。15 例患者中既往有肺结核病史的 7 例, 桥本甲状腺炎、口服激素治疗 2 月的患者 1 例, 咳嗽变异性哮喘 1 例, 无慢性病史 6 例。血常规检查白细胞及中性粒细胞比值正常的患者 10 例。我院就诊前口服头孢类抗生素治疗效果不佳的患者 7 例。影像学表现为单侧或双侧肺内淡片状渗出影、支气管扩张合并渗出性病变、毁损肺合并渗出性病变。临床初步诊断等一般情况详见表 1。

2.2 治疗效果

14 例患者完全热退, 咳嗽、咳痰症状均有不同程度的改善; 1 例患者经查痰涂片抗酸染色阳性, 3 d 后诊断为肺结核, 转结核病专科医院就诊。

表 1 患者的一般情况 ($n=15$)

项目	例数 (%)	项目	例数 (%)
性别		年龄 (岁)	
男	9 (60)	20~40	9 (60)
女	6 (40)	41~60	3 (20)
化验		≥61	3 (20)
血象升高	5 (33)	临床表现	
痰涂片阳性	1 (7)	干咳	2 (13)
影像学表现		咳嗽、咳痰	13 (87)
淡片状渗出影	12 (80)	发热	7 (47)
支气管扩张合并渗出	2 (13)	既往史	
毁损肺合并渗出	1 (7)	肺结核	7 (47)
临床初步诊断		激素应用史	1 (7)
肺炎	12 (80)	头孢类治疗效果不佳	7 (47)
支气管扩张合并感染	2 (13)	查体	
左肺毁损伴感染	1 (7)	有湿啰音	4 (27)

3 讨论

结核病严重危害着人类健康, 2018 年世界卫生组织全球结核病报告指出: 结核病仍是全球前 10 位死因之一, 2017 年全球估算结核病死亡数约为 160 万, 死亡率为 17/10 万, 中国是结核病高负担国家之一^[7], 早期诊断、早期治疗对于结核病的防控非常重要。多项研究显示 FQN 会延迟结核病的诊断, 目前最广为接受的机制是 FQN 对结核分枝杆菌有很强的抗菌活性, 从而掩盖了临床症状, 乃至延迟结核病的诊断^[8]。有研究发现, 对疑似 CAP 的肺结核使用有较强抗结核作用的 FQN 会延长结核病的确诊时间, 给予 FQN 治疗后, 开始抗结核治疗的时间为 21 d, 而未给予 FQN 治疗的患者, 开始抗结核治疗的时间为 5 d^[9]。另有研究显示, 痰菌检查前近期内曾使用 FQN 5 d 以上患者, 痰涂片阳性的可能性较小, 抗结核治疗开始时间推迟^[10]。初诊为肺炎的结核病患者 FQN 使用 ≥7 d 是抗结核治疗延误的独立危险因素^[11]。国内尚无相关研究报道。综合医院是首诊发现肺结核病的主要场所, 如果能早期诊断结核病, 可避免治疗的延误、降低肺结核病的传播及耐药肺结核产生的机会。

在我们研究中, 患者以中青年为主, 部分病人既往有肺结核病史, 或者有长期应用激素病史, 为结核病好发人群或复发人群, 具有肺结核的易患因素。这些患者多数临床表现有干咳或者少量咳痰, 低热或者不发热, 肺内听诊多无明显湿性啰音。实

验检查方面,大部分患者无明显血象及炎性指标升高,影像学表现有渗出、实变、结节影,病变部位亦有肺结核的好发部位分布,如右肺上叶尖后段、下叶背段,约有半数患者头孢类治疗效果不佳。总之,患者的临床表现、化验及检查结果缺乏典型的肺炎或者肺结核表现,二者难以鉴别。此外,门诊是治疗轻中度下呼吸道感染的场所,患者临床症状相对较轻,且限于门诊化验及检查的局限,临床工作中更易将肺炎与隐匿起病的肺结核相混淆。因此,我们想到了新型喹诺酮类药物——奈诺沙星。奈诺沙星是一种无氟喹诺酮类药物,与其他喹诺酮类药物一样,无氟喹诺酮类药的主要作用部位是细菌 DNA 促旋酶(拓扑异构酶 II)和 DNA 拓扑异构酶 IV,阻碍 DNA 恢复负超螺旋结构,从而阻碍细菌 DNA 复制、转录,最终导致细菌死亡,减少细菌耐药的发生^[12-13]。该药的口服制剂于 2014 年在中国台湾地区首先上市,2016 年在中国大陆批准生产并上市^[14]。正如前面我们提到,奈诺沙星抗菌谱非常广^[6],我们观察的 15 例患者在应用奈诺沙星抗感染治疗后,14 例患者完全热退,咳嗽、咳痰症状均有不同程度的改善。但是,体外研究表明,奈诺沙星对结核杆菌效果差,可能与结核分枝杆菌缺乏拓扑异构酶 IV(一种能被 FQN 抑制细胞蛋白)有关^[15-16]。前面提到 FQN 对结核分枝菌有很强的抗菌活性,从掩盖了临床症状,进而导致结核病诊断的延迟。与 FQN 相反,无氟喹诺酮类对结核分枝杆菌活性差,其弊端为不能用于抗结核治疗,而有一面为不会掩盖结核病症状,故可避免结核病诊断的延迟。我们的研究中,1 例患者 3 d 后诊断为肺结核,较之前文献^[9]报道中应用氟喹诺酮病例相比,大大缩短了肺结核的确诊时间。这与较强的结核病鉴别诊断意识及痰涂片送检的及时性有关。因此,推荐在不能排除结核病的感染性疾病时,需仔细分析临床情况:如有无结核病的危险因素,发病过程,伴随症状,注意影像学表现细节,如是否为上叶病变、空洞性病变、吸收消散时间等,在经验性治疗时不用或慎用具有抗结核活性的药物,同时应加强诊断依据寻找,如痰涂片或结核菌培养等规范的病原体检测,开展和利用新的检测技术。治疗方面,无氟喹诺酮类药物有较好的疗效,同时可避免对结核病诊治的延误。

总之,对于有咳嗽、发热、体重减轻的病程长或者既往有肺结核病史的下呼吸道感染患者,或者影像学表现不能除外肺结核且头孢菌素抗感染治疗效果不佳时,可应用无氟喹诺酮类药物。无氟喹诺酮类药对下呼吸道感染常见的病原体具有广谱抗菌活性,同时,可早期诊断结核病,避免治疗的延误、降低肺结核的传播、减少耐药肺结核产生的机会。

综上所述,无氟喹诺酮类药物是在下呼吸道感染患者中非常具有应用前景的药物,尤其是在下呼吸道感染患者不能排除肺结核可能性时,无氟喹诺酮类药物可能是我们更好的选择。

【参考文献】

- [1] Frei C R, Labreche M J, Attridge R T. Fluoroquinolones in community-acquired pneumonia: guide to selection and appropriate use[J]. *Drugs*, 2011, 71(6): 757-770.
- [2] 中华医学会呼吸分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(4): 253-279.
- [3] Shen G H, Tsao T C, Kao S J, et al. Does empirical treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones delay tuberculosis treatment and result in fluoroquinolone resistance in mycobacterium tuberculosis? Controversies and solutions[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(3): 201-205.
- [4] Migliori G B, Zellweger J P, Abubakar I, et al. European union standards for tuberculosis care [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39: 807-819.
- [5] United States Agency for International Development. International standards for tuberculosis care (ISTC) [EB/OL]. (2014-12-05) [2019-04-20]. <http://www.stoptb.org/>.
- [6] Chung D T, Tsai C Y, Chen S J, et al. Multiple-dose safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral nemoxacin (TG-873870) in healthy volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1): 411-417.
- [7] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018 [R/OL]. (2018-09-18) [2019-04-20]. https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [8] Catherine A H, Lekha P, Genevieve G, et al. Impact of fluoroquinolone treatment on delay of tuberculosis diagnosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*, 2017, 6: 1-7.
- [9] Dooley K E, Golub J, Goes F S, et al. Empiric treatment of community-acquired pneumonia with fluoroquinolones, and delays in the treatment of tuberculosis [J]. *Clin Infect Dis*, 2002, 34(12): 1607-1612.

(下转第 54 页)

3.2 推进 COPD 分级诊疗需完善方面

3.2.1 构建互连互通的分级诊疗的信息系统 本研究表明,医联体内的基层医疗机构与上级医院之间尚未实现患者疾病信息连通共享,转诊时对于病情描述不清楚,可能会出现重复检查,这也是造成患者不愿通过转诊而自行去上级医院就诊的重要原因。只有信息系统互连互通才能充分发挥基层首诊以及转诊的意义,上下级医疗机构真正形成协同服务,患者才愿意到基层诊治 COPD。

3.2.2 建立基层开展 COPD 分级诊疗的激励机制 本调研所在的医联体为松散型医联体,其各成员仅通过合作协议明确之间权利和义务,大多数医联体牵头单位会向基层提供专家和技术支持,但松散型医联体在人员调配、利益分配等方面仍相对独立,且对 COPD 患者的管理并未纳入社区绩效考核中。在本次调研中,有 8 家(67%)中心表示缺乏相关的疾病分级诊疗的激励机制,深入访谈时也得到相同结果。

COPD 的分级诊疗需要基层医师具备呼吸系统专科疾病知识、会操作肺功能仪并完成诊断报告,且可以指导患者正确应用治疗机制的药品,相较于高血压和糖尿病的诊断和治疗,需要基层医师具备更高的专病诊治技能,付出更多的精力,因此激励政策的建立是在基层开展 COPD 分级诊疗的必要因素。相关激励模式可参考借鉴厦门“三师共管”或浙江“打破收支两条线”等试点项目。

3.2.3 立足实际情况,明确基层 COPD 诊治工作的

定位 调查得知, COPD 认知度低,患者对社区全科医师缺乏信任,这使得 COPD 分级诊疗实现“基层首诊、双向转诊”存在困难,同时全科医师也需进一步提升疾病诊治能力才能完成由全科向“专全结合”的转型。现阶段,社区卫生服务中心可将工作重点放在较为基础的 COPD 管理工作中,如疾病宣教、高危人群登记、疾病筛查、患者建档、健康生活方式促进及患者稳定期用药管理等方面,为早日真正实现疾病转诊、社区康复等疾病全病程管理做好充分准备。

【参考文献】

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717.
- [2] Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990—2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10015): 251-272.
- [3] 陈亚红. 2017 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防的全球策略解读浅析[J]. *中华医学前言杂志*, 2017, 9(1): 37-47.
- [4] 文富强. 2018 年 GOLD 更新解读[R/OL]. (2018-01-25) [2019-02-15]. <http://www.sohu.com/a/218931485377331>.
- [5] 何权瀛, 周新, 谢灿茂, 等. 慢性阻塞性肺疾病对中国部分城市患者生命质量和经济负担的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2009, 32(4): 253-257.

(本文编辑:郭美晨)

(上接第 29 页)

- [10] Jeon C Y, Calver A D, Victor T C, et al. Use of fluoroquinolone antibiotics leads to tuberculosis treatment delay in a South African gold mining community [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15 (1): 77-83.
- [11] Wang J Y, Lee C H, Yu M C, et al. Fluoroquinolone use delays tuberculosis treatment despite immediate mycobacteriology study [J]. *Eur Respir J*, 2015, 46(2): 567-570.
- [12] Huang C H, Lai C C, Chen Y H, et al. The potential role of nemonoxacin for treatment of common infections [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(2): 263-270.
- [13] 李宵宁, 柴芸, 刘明亮. 喹诺酮类抗菌药的作用机制及耐药机制研究进展 [J]. *国外医药 (抗生素分册)*, 2015, 36(3):

97-102.

- [14] Poole R M. Nemonoxacin: first global approval [J]. *Drugs*, 2014, 74(12): 1445-1453.
- [15] Tan C K, Lai C C, Liao C H, et al. Comparative in vitro activities of the new quinolone nemonoxacin (TG-873870), gemifloxacin and other quinolones against clinical isolates of mycobacterium tuberculosis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64 (2): 428-429.
- [16] Grossman R F, Hsueh P R, Gillespie S H, et al. Community-acquired pneumonia and tuberculosis: differential diagnosis and the use of fluoroquinolones [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 18: 14-21.

(本文编辑:杨昕)