

# 1 例苹果酸奈诺沙星治疗肺脓肿的临床实践

高莹, 赵弘卿\*

(南京医科大学附属无锡第二医院 呼吸内科, 江苏 无锡 214000)

**【摘要】** 通过对1例肺脓肿患者临床特点和感染病原体的全面分析, 合理选择抗菌治疗策略(降阶梯治疗), 选择合适的后续抗菌药物(苹果酸奈诺沙星), 边治疗边观察。最终, 肺脓肿患者病情控制良好, 病灶明显吸收好转, 避免转为慢性肺脓肿, 且经济代价小。提示奈诺沙星可能是治疗肺脓肿较为理想的一种新型无氟喹诺酮类抗菌药。

**【关键词】** 肺脓肿; 奈诺沙星; 降阶梯治疗

**【中图分类号】** R978.19; R969.3

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-3384(2019)07-0030-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.008

## Clinical practice of a case of nemonoxacin malate in the treatment of lung abscess

GAO Ying, ZHAO Hong-qing\*

(Department of Respiriology, Nanjing Medical University Affiliated Wuxi Second Hospital, Jiangsu Wuxi 214000, China)

**【Abstract】** Through the comprehensive analysis of the clinical features and infection pathogens of a patient with lung abscess, we selected the reasonable antibacterial treatment strategy (de-escalation therapy) and appropriate subsequent antibacterial drugs (nemonoxacin malate), observing while treating. Then the patient with lung abscess had very good control of the disease, and the lesions were obviously absorbed and improved, avoiding the conversion to chronic lung abscess, and the economic cost was small. Nemonoxacin as a novel non-fluorinated quinolone may be an ideal antibacterial agent for lung abscess.

**【Key words】** lung abscess; nemonoxacin; de-escalation therapy

氟喹诺酮具有口服吸收生物利用度好、给药方便且肺组织浓度高等特点, 对上、下呼吸道感染性疾病常见致病菌有较高的敏感度, 是抗菌治疗的理想药物之一。然而, 因其药物不良反应较多、抗结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)作用较强、存在光毒性和软骨损伤, 以及对肠杆菌有较强的耐药诱导能力等劣势, 使其临床应用受到一定的制约。

研究发现, 尽管氟喹诺酮结构中的6位氟离子有增强抗菌活性和组织穿透性的作用, 然而随同的光毒性及对软骨损伤的不良反应也不可忽视。随着医学的发展, 近年研发的奈诺沙星去掉了6位氟离子, 通过改变侧链结构, 发现7位游离的氮离子和8位甲氧基同样具有加强抗菌活性的作用, 从而避免了氟离子的不良反应, 同时消弱了氟喹诺酮类药

物的劣势因素如抗MTB作用<sup>[1]</sup>。奈诺沙星已于2016年5月由国家食品药品监督管理总局批准上市, 用于治疗轻、中度成人社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)。本文通过1例病例分析, 探讨奈诺沙星在呼吸道感染性疾病抗菌治疗中的优势和地位。

## 1 病例概况

患者, 男, 54岁, 因“发热伴咳嗽、咳脓痰1个月”入住无锡第二医院(以下简称我院)呼吸科。患者1个月前无明显诱因下出现发热, 体温38.5℃左右, 咳嗽, 大量灰绿色脓痰, 胸闷、气促, 伴乏力、纳差, 感右侧胸痛, 无咯血、痰血、盗汗、心悸等症状。当地诊所多次间断抗感染治疗无好转来我院门诊, 查胸片提示右肺脓肿收住入院。既往有支气管

[收稿日期] 2019-05-19

[作者简介] 高莹, 女, 硕士, 主治医师; 研究方向: 呼吸道感染性疾病的诊治; Tel: 18851507482; E-mail: gaoying51@163.com

[通信作者] \*赵弘卿, 女, 大学本科, 主任医师; 研究方向: 感染与肿瘤; Tel: (0510)68562544; E-mail: zhq2063@126.com

哮喘病史多年,间断吸入沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗。无糖尿病、肿瘤等疾病史。系钢铁厂工人,有吸烟史(每天20支,30年)。

查体:体温38.6℃,神清,双肺呼吸音粗,右肺闻及湿啰音,未闻及干啰音。

相关检查:血常规——WBC  $24.37 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , N 92.8%, 血沉  $39 \text{ mm} \cdot h^{-1}$ , 快速CRP  $146.45 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ , PCT  $0.61 \text{ ng} \cdot mL^{-1}$ ; 血生化——白蛋白  $24.6 \text{ g} \cdot L^{-1}$ , 电解质、肝肾功能未见异常; 呼吸道感染病原体检测阴性; T-SPOT 阳性;  $\gamma$ -干扰素浓度81.38; 多次涂片霉菌、抗酸杆菌阴性; 痰培养、真菌培养及血培养阴性; 肿瘤标志物未见异常。胸部CT——右肺上叶肺脓肿, 双肺支气管扩张伴双肺炎症(图1a)。

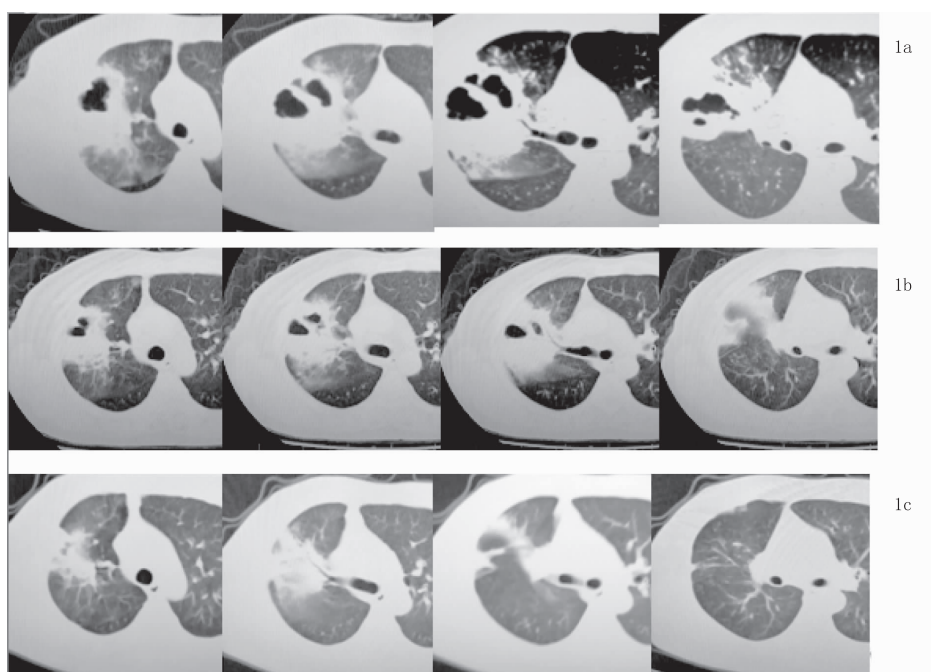
入院诊断:①右肺脓肿; ②双肺支气管扩张伴感染; ③低蛋白血症; ④支气管哮喘。

## 2 主要诊疗经过

该患者病情有以下特点:①患者感染中毒症状重,高热、大量灰绿色脓痰、乏力、纳差等;②有支气管哮喘病史,长期吸入激素治疗;③近30 d内院外反复、不规律应用抗生素治疗;④影像学提示双肺支气管扩张伴感染,说明存在结构性肺病,有

铜绿假单胞菌感染的危险因素;⑤肺脓肿范围超过6 cm。患者在院外使用抗生素治疗效果不佳,仍高热、咳嗽、咳大量灰绿色脓痰,推断其在院外治疗仅覆盖肺部感染常见的病原菌如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌等,未能覆盖耐药病原菌,如铜绿假单胞菌、耐药肺炎链球菌、耐甲氧西林葡萄球菌等。依据2018年CAP管理建议<sup>[2]</sup>,结合患者临床特点,给予亚胺培南/西司他丁钠(泰能)1.0 g、每日3次,联合利奈唑胺0.6 g、每日2次抗感染治疗,氨溴索化痰,积极行机械辅助排痰、体位引流促进痰液引流,同时予以营养支持、纠正低蛋白血症等对症支持治疗。

为进一步明确诊断并完善病原学检查,行支气管镜及肺泡灌洗检查,结果示右上叶前段、尖段黏膜充血水肿,管腔开口处狭窄,气管及左、右支气管内见大量脓痰。支气管镜活检病理提示(右上肺)炎性肉芽和渗出,少量黏膜炎症。刷检涂片细菌、霉菌、抗酸杆菌均阴性;支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)细菌培养阴性;BALF真菌培养:检出丝状真菌;BALF曲霉菌免疫学实验: $>5(+)\text{ g} \cdot L^{-1}$ ;BALF细胞分类:有核细胞计数  $3000 \times 10^6 \cdot L^{-1}$ , 肺泡吞噬细胞6%, 淋巴细胞10%, 嗜酸粒细胞0, 中性粒细胞84%。



注:1a:治疗前CT;1b:治疗后首次复查CT;1c:苹果酸奈诺沙星胶囊治疗22 d后复查CT

图1 治疗前后患者胸部CT

患者支气管镜活检病理及 BALF 细胞分类等结果均支持细菌性感染, 尽管 BALF 真菌培养检出丝状真菌, 且 BALF 曲霉菌免疫学实验阳性, 但结合患者临床特点及胸部影像学表现, 考虑污染的可能性大, 不考虑真菌感染, 故未行抗真菌治疗。经亚胺培南/西司他丁钠联合利奈唑胺抗感染治疗后, 患者热峰逐渐下降至正常范围, 痰量明显减少, 一般情况也明显改善, 且抗感染治疗 10 d 复查胸部 CT 提示肺部病灶较前吸收好转 (图 1b), 故于入院第 12 天, 停用亚胺培南/西司他丁钠, 调整为哌拉西林钠/他唑巴坦钠联合利奈唑胺抗感染。住院治疗满 2 周, 患者出院。院外给予苹果酸奈诺沙星胶囊 (太捷信®) 0.5 g、每日 1 次口服, 继续抗感染治疗, 口服 22 d 后复查胸部 CT 提示肺脓肿脓腔明显缩小, 且周围炎症明显吸收消散 (图 1c), 且无不良反应发生。

### 3 讨论

#### 3.1 重症感染患者的降阶梯治疗策略

为防止重症感染患者的病情迅速恶化, 降低病死率; 同时避免和减少细菌产生耐药, 降低治疗费用, 对于重症感染患者, 经验性初始治疗多推荐联合用药以尽最大可能覆盖可能的致病菌, 随后是进行降阶梯治疗还是固定治疗? 多个指南推荐降阶梯治疗 (de-escalation therapy)<sup>[2-4]</sup>。所谓的降阶梯治疗即将经验广谱抗生素改为窄谱抗生素, 可以是更换药物, 也可以是将联合治疗改为单药降阶梯治疗, 能够避免广谱抗生素的过度使用, 在某种程度上防止耐药的发生<sup>[5]</sup>。在该例曾接受过抗生素治疗的重症感染患者的治疗中, 实施了降阶梯治疗, 亚胺培南/西司他丁钠改为哌拉西林钠/他唑巴坦钠, 即将广谱抗生素改为窄谱抗生素, 在出院后仅给予奈诺沙星口服, 即联合治疗改为单药治疗, 最终患者肺脓肿明显吸收。降阶梯治疗在避免抗生素过度使用和耐药的同时, 最大程度的优化该患者治疗的成本效益比, 值得推广。

#### 3.2 奈诺沙星在呼吸道感染中的临床应用

与其他喹诺酮类抗菌作用相似, 奈诺沙星具有对拓扑异构酶 IV 和细菌 DNA 解旋酶的双重抑制作用, 抗菌活性广谱, 对常见致病菌如流感和副流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、肺炎支原体和衣原体、嗜肺军团菌等具有高度抗菌活性<sup>[6-7]</sup>。

此外, 该药对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 (methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*, MRCNS) 同样具备较强的抗菌活性, 有研究显示其对 MRSA 和 MRCNS 的抗菌活性是氟喹诺酮类 (如左氧氟沙星、莫西沙星等) 的 4~16 倍, 甚至与万古霉素、利奈唑胺相媲美<sup>[8]</sup>。奈诺沙星的劣势就是对结核分枝杆菌无效<sup>[9-10]</sup>。这种劣势使临床上应用奈诺沙星治疗 CAP 时, 降低了对结核诊治延误的风险。上述抗菌谱优势, 使奈诺沙星在 CAP 抗菌治疗中的地位明显提高。

有关奈诺沙星治疗 CAP 患者的临床应用情况, 一项多中心、随机、双盲双模拟、平行对照 II 期临床试验中, 按奈诺沙星 500、750 mg 和左氧氟沙星 500 mg 随机分 3 组, 3 组意向性分析人群的治愈率分别为 93.9%、93.0% 和 88.9%, 遵循研究方案人群的治愈率分别为 87.3%、93.3% 和 88.5%, 且微生物根除率均超过 80%, 结果提示口服奈诺沙星 500 mg 临床治愈率不低于 500 mg 左氧氟沙星<sup>[11]</sup>。随后的 III 期临床结果与此类似<sup>[12-13]</sup>。而在细菌学分析上<sup>[13-14]</sup>, 肺炎链球菌的细菌清除率达 100%, 金黄色葡萄球菌 94.1%, 嗜血杆菌属 90.0%, 肺炎克雷伯菌 92.3%, 均超过 90%。评价结果显示, 奈诺沙星对常见致病菌所致的 CAP 均达到良好的细菌清除率。而有关奈诺沙星治疗 CAP 安全性分析的报告中<sup>[15]</sup>指出, 奈诺沙星耐受性好, 多数 (>80%) 患者呈轻度药物相关不良事件, 临床上未发现明显的安全性问题, 具有与左氧氟沙星相似的安全性和耐受性, 可作为氟喹诺酮类药物的替代物。

#### 3.3 肺脓肿患者后续治疗抗生素选择

肺脓肿主要致病因素为误吸口咽部物质或者肺清除机理受损。分析本例患者的临床特点, 考虑为社区获得性肺脓肿。Takayanagi 等<sup>[16]</sup>的研究表明, 社区获得性肺脓肿最常见的病原菌为链球菌属 (59.8%)、厌氧菌 (26.2%) 和肺炎克雷伯杆菌 (8.2%)。早年 Wang 等<sup>[17]</sup>分析了 90 例社区获得性肺脓肿患者的病原学, 结果显示: 厌氧菌占 34%、革兰阳性球菌 26%、米氏链球菌 16%、肺炎克雷伯菌 25%、诺卡菌属 3%, 而铜绿假单胞菌仅占 0.8%。

本例患者在前期的抗菌治疗中已覆盖了尽可能

多的病原菌(真菌、结核等除外),临床症状改善,肺部炎症有所改善。出院后抗菌药物的选择既要考虑患者的依从性因素(如给药方便),还要考虑疗效等因素。结合患者临床特点为细菌性肺脓肿,而奈诺沙星具有抗菌谱广、抗菌活性强、口服吸收生物利用度佳、给药方便等优势。与患者沟通后,建议口服苹果酸奈诺沙星胶囊治疗,疗效可,肺部影像学炎症明显吸收好转,无不良反应发生,避免了患者转为慢性肺脓肿,且节约经济。检索数据库,尚未发现奈诺沙星治疗肺脓肿的案例及报道,本例可能为首例,希望在后期的临床工作中能继续观察奈诺沙星治疗肺脓肿的疗效及不良反应。

综上所述,奈诺沙星抗菌谱广,对常见呼吸道感染病原菌具有较强的抗菌活性,且具有口服吸收生物利用度高、半衰期长、组织穿透力强、不良反应少等优点。既往报道提示,奈诺沙星具有良好的药代动力学特性和安全性,同时口服方便,可作为治疗肺脓肿较为理想的一种新型无氟喹诺酮类抗菌药。

#### 【参考文献】

- [1] Lauderdale T L,Shiau Y R,Lai J F,et al. Comparative in vitro activities of nemonoxacin (TG-873870), a novel nonfluorinated quinolone, and other quinolones against clinical isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(3):1338-1342.
- [2] Correa R A,Costa A N,Lundgren F,et al. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia[J]. J Bras Pneumol,2018,44(5):405-423.
- [3] Barlam T F,Cosgrove S E,Abbo L M,et al. Executive summary: implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America[J]. Clin Infect Dis,2016,62(10):1197-1202.
- [4] Lee M S,Oh J Y,Kang C I,et al. Guideline for antibiotic use in adults with community-acquired pneumonia[J]. Infect Chemother,2018,50(2):160-198.
- [5] Tabah A,Cotta M O,Garnacho-Montero J,et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit[J]. Clin Infect Dis,2016,62(8):1009-1017.
- [6] Kocsis B,Domokos J,Szabo D. Chemical structure and pharmacokinetics of novel quinolone agents represented by avarofloxacin, delafloxacin, finafloxacin, zabofloxacin and nemonoxacin[J]. Antimicrob Agents Chemother,2016,15(1):34-36.
- [7] Chotikanatis K,Kohlhoff S A,Hammerschlag M R. In vitro activity of nemonoxacin, a novel nonfluorinated quinolone antibiotic, against *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae*[J]. Antimicrob Agents Chemother,2014,58(3):1800-1801.
- [8] Roychoudhury S,Makin K,Twinem T,et al. In vitro resistance development to nemonoxacin in *Streptococcus pneumoniae*: a unique profile for a novel nonfluorinated quinolone[J]. Microb Drug Resist(Larchmont,NY),2016,22(7):578-584.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Liu Y,Zhang Y,Wu J,et al. A randomized, double-blind, multicenter phase II study comparing the efficacy and safety of oral nemonoxacin with oral levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia[J]. J Microbiol Immunol Infect,2017,50(6):811-820.
- [12] Lai C C,Lee K Y,Lin S W,et al. Nemonoxacin(TG-873870) for treatment of community-acquired pneumonia[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2014,12(4):401-417.
- [13] Yuan J,Mo B,Ma Z,et al. Safety and efficacy of oral nemonoxacin versus levofloxacin in treatment of community-acquired pneumonia: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, non-inferiority trial[J]. J Microbiol Immunol Infect,2019,52(1):35-44.
- [14] van Rensburg D J,Perng R P,Mitha I H,et al. Efficacy and safety of nemonoxacin versus levofloxacin for community-acquired pneumonia[J]. Antimicrob Agents Chemother,2010,54(10):4098-4106.
- [15] Cheng S L,Wu R G,Chuang Y C,et al. Integrated safety summary of phase II and III studies comparing oral nemonoxacin and levofloxacin in community-acquired pneumonia[J]. J Microbiol Immunol Infect,2018. DOI:10.1016/j.jmii.2018.11.006.
- [16] Takayanagi N,Kagiyama N,Ishiguro T,et al. Etiology and outcome of community-acquired lung abscess[J]. Int Rev Thoracic Dis,2010,80(2):98-105.
- [17] Wang J L,Chen K Y,Fang C T,et al. Changing bacteriology of adult community-acquired lung abscess in Taiwan: *Klebsiella pneumoniae* versus anaerobes[J]. Clin Infect Dis,2005,40(7):915-922.

(本文编辑:杨昕)