论著

文章编号:1000-5404(2013)23-2516-05

中国健康受试者左氧氟沙星片单剂及多剂药代动力学研究

郁继诚,张 菁,曹国英,郭蓓宁,武晓捷,施耀国,张婴元 (200040 上海,复旦大学附属华山医院抗生素研究所,卫生部抗生素临床药理重点实验室)

[摘要] **目的** 研究中国健康志愿者口服左氧氟沙星片单剂及多剂给药的药代动力学特征。**方法** ①单剂给药组:单剂空腹口服200、500 mg或700 mg左氧氟沙星片,每剂量组9例受试者;②多剂给药组:9例受试者接受左氧氟沙星500 mg,每天1次,连续7 d多剂给药。采用高效液相色谱法测定血、尿样本中左氧氟沙星浓度。**结果** ①受试者单剂空腹口服左氧氟沙星片200、500、700 mg后血药峰浓度(C_{max})分别为(2.43±0.63)、(7.03±2.47)、(8.96±1.95)mg/L,药时曲线下面积($AUC_{0\sim\infty}$)分别为(17.07±1.52)、(54.76±8.74)、(85.54±9.12)mg·h/L,消除半衰期($T_{1/2}$)均大于7 h,给药后72 h内累积尿排出率大于80%。②多次给药第7天与初次给药第1天的C_{max}、$C_{24\,h}$、$AUC_{0\sim24\,h}$的比分别为1.041 5、1.031 4、1.126 3,经过7 d的反复给药,与吸收分布有关的参数并不增大,显示体内无蓄积性。给药第7天给药后24 h为止的累积尿中排泄率为86.56%。③左氧氟沙星500 mg每天1次给药方案对肺炎链球菌等能达到药动学/药效学(PK/PD)靶值。**结论** 受试者口服左氧氟沙星片后吸收迅速,主要经肾脏消除。多剂给药后无蓄积。不良反应轻微、受试者均能耐受。PK/PD结果提示左氧氟沙星片500 mg每天1次给药方案用于由肺炎链球菌等引起的下呼吸道感染,预期可获得良好的临床和微生物疗效。

[关键词] 左氧氟沙星;高效液相色谱法;药代动力学;药效学;不良事件

[中图法分类号] R969.1; R978.19 [文献标志码] A

Single-dose and multiple-dose pharmacokinetics of levofloxacin in Chinese healthy subjects

Yu Jicheng, Zhang Jing, Cao Guoying, Guo Beining, Wu Xiaojie, Shi Yaoguo, Zhang Yingyuan (Institute of Antibiotics, Key Laboratory of Clinical Pharmacology of Antibiotics of Ministry of Health, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the pharmacokinetics of levofloxacin in Chinese healthy subjects after single and multiple oral doses of levofloxacin for guiding rational clinical regimen in patients with infectious diseases. **Methods** The drug concentrations in the plasma and urine were assayed by high performance liquid chromatography (HPLC) and the pharmacokinetic parameters were calculated after a single oral dose of 200, 500 or 700 mg levofloxacin to 9 healthy subjects for each dose group, and after multiple doses of 500 mg daily for 7 consecutive days in 9 subjects. **Results** After single dose administration of 200, 500 and 700 mg levofloxacin, the peak concentration (C_{max}) of levofloxacin in the plasma were 2.43±0.63, 7.03±2.47 and 8.96±1.95 mg/L respectively, the area under the concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$) were 17.07±1.52, 54.76±8.74 and 85.54±9.12 mg·h/L respectively, the values of $T_{1/2\beta}$ were all longer than 7 h, and the doses being excreted in the urine within 72 h for each dose group accounted for over 80%. After multiple doses of levofloxacin administration to the subjects, the values of C_{max}, C_{24h}, AUC_{0-24h} ratio of day 7 over day 1 was 1.041 5, 1.031 4 and 1.126 3 respectively. The parameters related to drug absorption and distribution did not show obvious increase after 7 days' multiple dose administration to all the subjects. No accumulation was observed after multiple doses administration. About 85.65% of the doses were excreted in the urine within 24 h in day 7. The regimen of 500 mg levofloxacin once daily reached the pharmacokinetic/pharmacodynamic

[基金项目] 国家科技重大新药创制专项资助(2012ZX09303004-001)

[通信作者] 张 菁,E-mail:zhangj_fudan@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130914.1457.014.html(2013-09-14)

(PK/PD) target for *Streptococcus pneumoniae*. **Conclusion** Levofloxacin is absorbed rapidly in healthy subjects after oral administration and mainly eliminated from the kidney. No accumulation is observed after multiple dose administration. All the adverse events are mild and well tolerated. The results of PK/PD study indicate the regimen of 500 mg once a day might acquire ideal clinical and microbiological effect in patients with lower respiratory tract infection caused by *Streptococcus pneumoniae*.

[**Key words**] levofloxacin; high performance liquid chromatography; pharmacokinetics; pharmacodynamics; adverse event

Supported by the Major Project of National New Drugs Innovatiion of Ministry of Science and Technology (2012ZX09303004-001). Corresponding author: Zhang Jing, E-mail: zhangj_fudan@163.com

氟喹诺酮类抗菌药左氧氟沙星(levofloxacin)具有抗菌谱广、抗菌活性强、组织分布广泛和穿透力强等药代动力学和药效动力学特点,目前在临床上广泛用于敏感菌所致下呼吸道感染、皮肤及皮肤软组织感染和复杂性尿路感染等[1]。该药品种规格多、使用量大。近年来国内时有文献报道细菌对该药的耐药率呈逐年上升的趋势[2-4],因此合理应用该药,制定预期体内达到最大杀菌效果的优化的给药方案,包括给药剂量、间期和疗程,可有效减少细菌耐药性的产生。左氧氟沙星临床上常用的给药方案为200 mg或300 mg每天1次,或500 mg每天1次。根据该药药代动力学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamics, PK/PD)的特点,左氧氟沙星属浓度依赖性抗菌药物,即浓度越高杀菌活力越强。因此在保证该药在人体内安全性的情况下,宜减少给药次数或一次给予。本研究采用原研药厂的左氧氟沙星片,进行200、500 mg或700 mg单剂给药,以及500 mg每天1次,连续7 d的药代动力学对比观察,结合该药对临床常见病原菌的体外药效学结果,进行PK/PD分析,评价给药方案,为该药在中国感染患者中临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 受试者

中国男性健康志愿者,进行单剂给药(单剂给药组)和多剂给药(多剂给药组)药代动力学观察。本研究获得本院伦理委员会批准。所有志愿者签署书面知情同意书。志愿者筛选符合纳入及排除标准,生命体征、体格检查、心电图及实验室检查均合格。单剂给药组研究试验设计为随机开放、3剂量平行试验,200、500、700 mg 3个剂量组中每组入组9例健康受试者,各组年龄分别为(24±3)、(25±2)、(23±4)岁。体质指数(BMI)平均值分别为21.80、21.17、20.77 kg/m^2。多剂给药组研究设计为开放试验,多剂给药为500 mg,每天1次,连续7 d,9例受试者年龄为(26±2)岁,BMI平均值为21.70 kg/m^2。单剂给药组及多剂给药组年龄及BMI组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 给药方法

左氧氟沙星片(可乐比妥,levofloxacin),规格两种:①100 mg,批号:0509A10;② 500 mg,批号:0506G02。测试用左氧氟沙星标准品纯度99.5%,批号CZB698/Y020-037,均由第一制药(中国)有限公司提供。

单剂给药组:受试者给药前1 d晚9:00禁食,次日晨受试者单剂空腹口服左氧氟沙星片剂200、500、700 mg,服药时饮水200 mL。多剂给药组:受试者从给药前1 d晚9:00禁食,次日进早餐后30 min口服左氧氟沙星片剂500 mg,服药时饮水200 mL,连续7 d。试验期间禁止受试者摄取任何含有咖啡因和酒精的饮料。

1.3 血、尿标本留取及处理

单剂给药组:血样留取时间为给药前及给药后0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、8、12、24、36、48、60、72 h,尿样的留取时间为给药前及给药后0~2、2~4、4~8、8~12、12~24、24~48、48~72 h,分段留取并记录尿量。

多剂给药组:首剂(第1天给药后)和末剂(第7天给药后)0~24 h血标本留取时间同单剂给药组,增加留取第2~6天给药前和给药后(1.5 h)血标本。尿样的留取时间为首剂和末剂给药前及分段收集给药后0~2、2~4、4~8、8~12、12~24 h。血样离心分离血浆与尿样分别分装2份置-40 ℃冰箱保存待测。

1.4 血、尿药物浓度测定及方法学验证

用高效液相色谱法(HPLC)测定血、尿样本中左氧氟沙星药物浓度。仪器为Waters 2695型高效液相色谱仪,包括Waters 2475型荧光扫描检测仪和Waters Empower 1154数据处理系统;荧光检测波长Ex/Em为296 nm/504 nm;柱温35 ℃,流速1.0 mL/min,血浆和尿样进样量分别为10、20 μL。左氧氟沙星保留时间约为6.5 min,内标保留时间约为8.5 min。测定方法及方法学验证参见Zhang等[5]已报道的左氧氟沙星500 mg群体药代动力学研究。

1.5 安全性观察

受试者给药前后均进行各项生命体征、心电图及实验室检查,观察受试者在整个试验期间内发生的不良事件,若发生不良事件,随访至恢复至给药前基线水平。结果均填入记录报告表(CRF),作安全性评价。采用ICH国际医药品用语集MedDRA Ver9.0分析不良事件。计算各组的不良事件和不良反应发生率。

1.6 药代动力学参数计算

采用Phoenix WinNonlin 6.0软件(美国Pharsight公司)以非房室模型分析法计算左氧氟沙星单剂及多剂给药组各项PK参数。单剂给药组分析左氧氟沙星200、500、700 mg后剂量与PK参数的关系,建立以$AUC_{0\sim72\,h}$($AUC_{0\sim\infty}$),C_{max}为反应变量y

及给药量变量 x 的回归方程 $y=\alpha x^{\beta}$，算出 β 点的推测值和双侧 95% 可信区间，评价该药是否呈线性 PK 特性。多剂给药组比较首剂和末剂的各项主要 PK 参数和尿排出率的差异。

1.7 PK/PD 分析

左氧氟沙星主要的 PK/PD 参数为 C_{max}/MIC（最低抑菌浓度）和 AUC/MIC，比值大小与该药治疗感染的疗效、细菌的清除和防止产生细菌耐药性均密切相关。氟喹诺酮类治疗肺炎链球菌等下呼吸道感染，C_{max}/MIC≥5 和 $AUC_{0\sim24\ h}$/MIC 25～63 时可获良好的疗效[1,5]，治疗革兰阴性菌引起的感染，则 C_{max}/MIC≥8～10 和 $AUC_{0\sim24\ h}$/MIC≥100 时才可获良好的临床和细菌学疗效，并可减少细菌对该类药物耐药性的产生。本研究采用近期文献[6]报道的下呼吸道感染患者分离的病原菌如肺炎链球菌等 245 株细菌体外药效学结果，结合本次该药单多剂 PK 结果，计算 C_{max}/MIC_{90} 和 $AUC_{0\sim24\ h}/MIC_{90}$，进行 PK/PD 分析，评价 3 种给药方案。

2 结果

2.1 单剂给药后药代动力学分析

2.1.1 血药浓度　左氧氟沙星片 200、500、700 mg 组平均药时曲线见图 1。健康受试者单剂空腹口服该药后吸收迅速，各组均于给药后 1～2 h 达血药峰浓度，此后逐渐下降。给药后 24 h 时仍可测得血药浓度，其中 500 mg 组的 $C_{24\ h}$ 为 C_{max} 的 1/14。

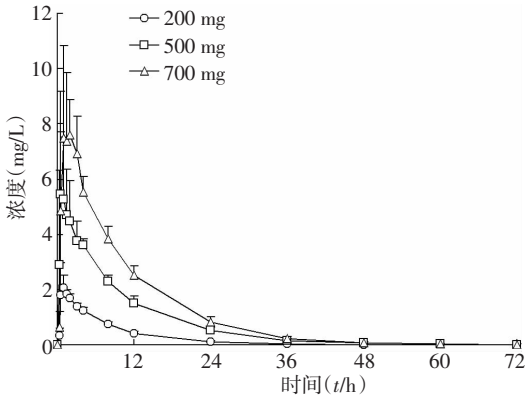


图 1　健康受试者单剂空腹口服左氧氟沙星片 200、500、700 mg 后平均药时曲线

2.1.2 药代参数　3 个剂量组的 PK 参数结果（表 1）显示，该药的消除半衰期（$T_{1/2}$）较长，达 7 h 及以上，组织分布广泛，3 个剂量组的稳态生物利用度校正容积（Vd/F）均达到 1 L/kg 以上。各组给药 24 h 血药浓度-时间曲线下面积（$AUC_{0\sim24\ h}$）随剂量的增加而增高。左氧氟沙星片单剂口服后迅速从尿中排出，并且主要以原形排出。200、500、700 mg 组给药后 0～72 h 以原形自尿中分别排出了给药量的 87.38%、83.04%、85.58%，其中给药后 12 h 内已排出给药量的半数以上，分别为 66.73%、55.53%、57.28%。

2.1.3 线性药动学判断　以 PK 参数为反应变量 y，给药量为变量 x，分析左氧氟沙星片单剂给药 200、500 mg 和 700 mg 后剂量与 PK 的关系，将 PK 参数和给药剂量经对数变换后，以最小二乘方直线回归法算出 C_{max}、$AUC_{0\sim72\ h}$ 和 $AUC_{0\sim\infty}$ 的 β 点的推测值和双侧 95% 可信区间，结果分别为 1.06（0.86，1.26）、1.28（1.19，1.38）和 1.28（1.19，1.38）。提示在 200～700 mg 的剂量范围内，C_{max} 和 $AUC_{0\sim72\ h}$（$AUC_{0\sim\infty}$）均随剂量增高而上升，其中 C_{max} 与给药剂量之间均呈线性关系，确认 C_{max} 升高与给药剂量成比例。而 $AUC_{0\sim72\ h}$ 和 $AUC_{0\sim\infty}$ 增大超出与剂量间的比例。但 $T_{1/2}$、生物利用度校正总清除率（CLt/F）、Vd/F 和 MRT 在 200～700 mg 的剂量范围内不随剂量而变化。

2.2 多剂给药后药代动力学

2.2.1 血药浓度　左氧氟沙星片给药后的血药浓度-时间曲线见图 2。左氧氟沙星 500 mg 与单剂给药组相同，首剂后和末剂后吸收迅速，首剂和末剂给药后 24 h 仍可测得血药浓度（$C_{24\ h}$）。末剂口服后的稳态总清除率为（8.87±0.99）L/h。稳态生物利用度校正容积（1.73±0.16）L/kg。见表 2。

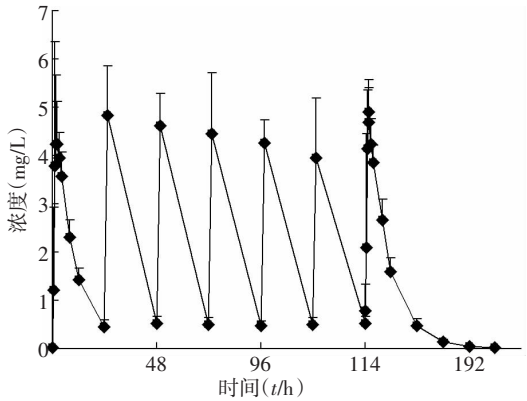


图 2　健康受试者进餐后多剂口服左氧氟沙星片 500 mg 平均药时曲线

2.2.2 尿液浓度　左氧氟沙星片首剂和末剂给药后 0～24 h 时原形药物自尿中分别排出给药量的 76.03% 和 86.56%。左氧氟沙星片末次与首次给药后 C_{max}、C_{24h} 和 $AUC_{0\sim24\ h}$ 的比（末次/首次）分别为 1.04、1.03 和 1.12。连续 7 d 的多剂给药后 PK 参数无明显增大。末次与首次尿中累积排出率比值为 1.14。提示左氧氟沙星片多剂给药后与吸收、分布和排泄有关的 PK 参数并不增大，不显示体内有蓄积性。

表 1　健康受试者单剂空腹口服左氧氟沙星 200、500、700 mg 后平均药代动力学参数（$n=9, \bar{x}\pm s$）

给药剂量	C_{max}（实测）（mg/L）	T_{max}（实测）（h）	$AUC_{0\sim24\ h}$（mg·h/L）	$AUC_{0\sim72\ h}$（mg·h/L）	$AUC_{0\sim\infty}$（mg·h/L）	$T_{1/2}$（h）	MRT（h）	CLt/F（L/h）	CLr/F（L/h）	Vd/F（L/kg）
200 mg	2.43±0.63	1.11±0.49	15.56±1.23	17.00±1.51	17.07±1.52	7.53±1.66	9.10±0.92	10.35±0.99	11.80±1.07	1.98±0.42
500 mg	7.02±2.47	1.42±1.16	48.19±7.07	54.52±8.66	54.76±8.74	9.36±2.00	10.64±1.50	7.84±1.66	9.38±1.76	1.92±0.35
700 mg	8.96±1.95	1.50±0.79	76.23±7.57	85.32±9.09	85.54±9.12	8.39±1.93	10.39±0.86	7.09±0.81	8.27±0.86	1.63±0.54

C_{max}：血药峰浓度；T_{max}：达峰时间；AUC：药时曲线下面积；$T_{1/2}$：消除半衰期；MRT：平均滞留时间；CLt/F：生物利用度校正总清除率；CLr/F：生物利用度校正肾清除率；Vd/F：稳态生物利用度校正容积

表2 健康受试者多剂口服左氧氟沙星500 mg的平均药代动力学参数($n=9, \bar{x} \pm s$)

给药时间	$C_{max(实测)}$(mg/L)	$T_{max(实测)}$(h)	$AUC_{0\sim24\ h}$(mg·h/L)	$T_{1/2}$(h)	CLt/F(L/h)	CLr/F(L/h)	Vd/F(L/kg)	MRT(h)
首剂	5.41±1.06	1.56±0.78	43.88±4.52	–	8.77±1.30	–	–	–
末剂	5.50±1.03	1.44±0.50	49.34±5.85	7.34±0.78	8.87±0.99	10.26±1.21	1.73±0.16	10.14±1.19

C_{max}:血药峰浓度;T_{max}:达峰时间;AUC:药时曲线下面积;$T_{1/2}$:消除半衰期;CLt/F:生物利用度校正总清除率;CLr/F:生物利用度校正肾清除率;Vd/F:稳态生物利用度校正容积;MRT:平均滞留时间

表3 单多剂口服左氧氟沙星片对下呼吸道临床病原菌的PK/PD分析

细菌(株)	MIC_{90}(mg/L)	单剂给药组						多剂给药组	
		200 mg		500 mg		700 mg		500 mg	
		C_{max}/MIC_{90}	$AUC_{0\sim24\ h}/MIC_{90}$	C_{max}/MIC_{90}	$AUC_{0\sim24\ h}/MIC_{90}$	C_{max}/MIC_{90}	$AUC_{0\sim24\ h}/MIC_{90}$	C_{max}/MIC_{90}	$AUC_{0\sim24\ h}/MIC_{90}$
肺炎链球菌(45株)	1	2	16	7	48	9	76	6	49
流感嗜血杆菌(51株)	0.5	5	31	14	96	18	152	11	99
肺炎克雷伯菌(108株)	0.5	5	31	14	96	18	152	11	99
甲氧西林敏感金葡菌(36株)	0.25	10	62	28	193	36	305	22	197
甲氧西林耐药金葡菌(5株)	32	0	0	0	2	0	2	0	2

C_{max}:血药峰浓度;AUC:药时曲线下面积;MIC_{90}:抑制90%受试菌所需要的最低药物浓度

2.3 安全性评价

左氧氟沙星片单剂及多剂给药组均未发生死亡等严重不良事件,也没有发生导致试验终止以及QTc间隔异常的不良事件。500 mg单剂给药组9例受试者中1例发生血清肌酸激酶增高、白细胞数减少各1次不良事件(1/9,11.1%),判断与试验药物无关。700 mg组9例受试者中1例出现恶心,判断与药物有关,为不良反应,另1例为血尿素氮增高,与试验药无关。上述2例不良事件(22.2%)均属轻度,呈一过性,自行恢复。多剂给药组9例受试者中1例发生1次(单纯疱疹)不良事件,经对症治疗后恢复,与试验药物无关。试验期间全部受试者的实验室检查结果、生命体征和12导联心电图的检查结果无明显变化。提示健康男性志愿者单剂空腹口服左氧氟沙星片200、500、700 mg以及多次口服500 mg后均能耐受,具良好安全性。

2.4 PK/PD分析

PK/PD分析显示,当左氧氟沙星对肺炎链球菌的MIC为1 mg/L时,500 mg和700 mg给药剂量均能达到或超过$C_{max}/MIC \geq 5$和$AUC_{0\sim24\ h}/MIC \geq 25$的PK/PD靶值,预期该2种给药方案可获得良好的临床和微生物学疗效,尤其是700 mg剂量组。但200 mg剂量计算的PK/PD参数甚低,预期疗效不佳。对于肺炎克雷伯菌等革兰阴性菌引起的下呼吸道感染,500 mg和700 mg给药剂量同样能达到上述PK/PD靶值,尤其是700 mg剂量组。见表3。

3 讨论

本研究结果显示,健康受试者单剂口服左氧氟沙星片200、500、700 mg或多剂连续口服500 mg后表观分布容积均较大,Vd均大于1 L/kg,提示该药在组织体液中分布广泛。文献报道,该药可广泛分布至骨骼肌细胞间液、炎性水疱液、皮下软组织、肺组织中,尤其在肺及支气管中浓度高达同期血浓度的2~9倍[7-11]。PK/PD分析显示左氧氟沙星500、700 mg对肺炎链球菌等引起的下呼吸道感染,预期可获得良好的微生物学疗效,此结果支持了目前临床上左氧氟沙星片500 mg,每天1次用于社区获得性下呼吸道感染的治疗方案。同时国外文献报道左氧氟沙星治疗社区获得性肺炎患者750 mg给药5 d和500 mg给药10 d临床有效率分别为95.5%和96.5%,750 mg高剂量的给药方案可缩短疗程、减少药物暴露,节约医疗成本,并有可能减少细菌耐药性的产生[12-14]。本研究700 mg给药剂量的PK/PD分析结果与之相符。

左氧氟沙星片200~700 mg的PK结果显示给药后72 h内自尿中排出给药量的80%及以上,提示该药主要经肾排出。文献[5]报道,对于内生肌酐清除率≥50 mL/min的患者没有必要进行剂量调整。肾功能不全患者(肌酐清除率<50 mL/min),由于肌酐清除率下降,需要调整给药剂量,以避免该药的蓄积。

参考文献:

[1] 汪复, 张婴元. 实用抗感染治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 311.

[2] 于莹, 何晓静, 张智洁, 等. 2007-2010年左氧氟沙星用药频度与细菌耐药相关性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(7): 1681-1683.

[3] 张小江, 谢秀丽, 孙宏莉, 等. 北京协和医院1990-2009年住院患者尿道感染常见病原菌及其耐药性[J]. 协和医学杂志, 2010, 1(1): 87-90.

[4] 韦福邦, 闭雄杰. 我院肺部感染5种细菌对左氧氟沙星耐药率分析[J]. 广西医科大学学报, 2008, 25(5): 754-755.

[5] Zhang J, Xu J F, Liu Y B, *et al*. Population pharmacokinetics of oral levofloxacin 500 mg once-daily dosage in community-acquired lower respiratory tract infections: results of a prospective multicenter study in China[J]. J Infect Chemother, 2009, 15(5): 293-300.

[6] Cao G, Zhang J, Wu X, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics

of levofloxacin injection in healthy Chinese volunteers and dosing regimen optimization[J]. J Clin Pharm Ther, 2013, 38(5): 394 - 400.
[7] Capitano B, Mattoes H M, Shore E, *et al*. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults[J]. Chest, 2004, 125(3): 965 - 973.
[8] Gotfried M H, Danziger L H, Rodvold K A. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin, and ciprofloxacin in healthy adult subjects[J]. Chest, 2001, 119(4): 1114 - 1122.
[9] Rodvold K A, Danziger L H, Gotfried M H. Steady-state plasma and bronchopulmonary concentrations of intravenous levofloxacin and azithromycin in healthy adults[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(8): 2450 - 2457.
[10] Drusano G L, Preston S L, Gotfried M H, *et al*. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(2): 586 - 589.
[11] Zhang J, Xie X, Zhou X, *et al*. Permeability and concentration of levofloxacin in epithelial lining fluid in patients with lower respiratory tract infections[J]. J Clin Pharmacol, 2010, 50(8): 922 - 928.
[12] File T M Jr, Milkovich G, Tennenberg A M, *et al*. Clinical implications of 750 mg, 5-day levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia[J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20(9): 1473 - 1481.
[13] Anderson V R, Perry C M. Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection[J]. Drugs, 2008, 68(4): 535 - 565.
[14] Noreddin A M, Elkhatib W F. Levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2010, 8(5): 505 - 514.

(**收稿**:2013-06-24;**修回**:2013-07-25)
(编辑 张 维)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2013)23-2520-01

系统性红斑狼疮误诊再生障碍性贫血1例

刘会芳,赵景宏,张静波 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院肾内科)

[**关键词**] 系统性红斑狼疮;狼疮性肾炎;再生障碍性贫血;三系减少
[**中图法分类号**] R593.241 [**文献标志码**] B

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种全身性自身免疫病。活动性SLE常有全血细胞减少,由于免疫功能紊乱及长期免疫抑制剂的应用,易继发感染,出现发热、腹泻等症状,严重时常危及生命[1]。再生障碍性贫血(aplastic anemia,AA)是一种获得性骨髓造血功能衰竭症,主要表现为骨髓造血功能低下、全血细胞减少和贫血、出血、感染综合征[2]。在临床症状不典型且合并多系统表现时很难鉴别,易误诊、漏诊,现将我科收治的1例SLE误诊AA报告如下。

1 临床资料

患者,中年女性,45岁,因"反复头昏、乏力、水肿2年,腹泻、发热1月"于2013年7月15日入住当地医院血液科。患者2年前因头昏、乏力、心慌、双下肢水肿,入当地医院血液科住院治疗。经查血常规白细胞计数 1.1×10^9/L,红细胞计数 2.20×10^{12}/L,血红蛋白61 g/L,血小板计数 37×10^9/L;肝功白蛋白15.7 g/L;骨髓活检提示骨髓增生减低,诊断"再生障碍性贫血"。复方皂矾丸、十一酸睾酮胶囊服用1个月,其后自行停药未随访,水肿间断出现。院外一直按"再生障碍性贫血"进行治疗,效果不明显。贫血及血小板低下一直未纠正。1个月前,无明显诱因出现全身水肿、腹泻、发热,最高体温39 ℃,无畏寒、咳嗽、胸痛,无腹痛、恶心、呕吐。到当地医院门诊查血常规白细胞计数 3.52×10^9/L、红细胞计数 1.98×10^{12}/L、血红蛋白50 g/L、血小板计数 36×10^9/L。给予对症处理,未再发热、腹泻,但自觉症状及水肿无好转,入住当地医院血液科。查体:慢性病容,贫血貌,颜面眼睑重度水肿,面色苍白,心肺阴性,腹软,肝脾未扪及,移动性浊音阳性,四肢重度水肿;实验室检查:白细胞计数 1.27×10^9/L,红细胞计数 2.10×10^{12}/L,血红蛋白61 g/L,血小板计数 27×10^9/L;尿常规蛋白+++,潜血+++,白细胞++;白蛋白12.1 g/L,总蛋白38.4 g/L。结合既往病史,诊断再生障碍性贫血。给予输注红细胞悬液,水肿进一步加重;血浆白蛋白12.1 g/L,24 h尿蛋白定量5.14 g。患者于2013年7月18日来我科治疗。入院后查补体 C_3 0.11(参考值0.9~2.1),尿蛋白+++,抗核抗体谱SS-A阳性、Ro-52阳性、抗核抗体核型核均质型、核小体阳性、组蛋白阳性、抗核抗体滴度1∶1 000,肾功能正常;腹部超声:腹盆腔积液;肾活检病理结果:狼疮性肾炎Ⅲ型。结合既往病史,诊断"系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎"。予以激素免疫抑制(住院期间暂未用环磷酰胺,因其白细胞低,一般情况较差。告知门诊随访据情况加此药)、降尿蛋白、保肾、改善循环。7月30日复查血常规白细胞计数 10.23×10^9/L,红细胞计数 2.35×10^{12}/L,血红蛋白65 g/L,血小板计数 80×10^9/L;肝功白蛋白21 g/L,总蛋白46.9 g/L。患者精神状态明显好转,头昏、乏力症状明显减轻,全身水肿明显消退,体质量较入院时减轻10 kg,于8月7日出院,院外继续治疗,效果良好。

(下转2524页)

[**通信作者**] 张静波,E-mail: zhangjingbo@tmmu.cn
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131104.0957.002.html(2013-11-04)