

## · 临床研究 ·

# 甲磺酸帕珠沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎的疗效及安全性评价：多中心随机双盲平行对照临床试验

张月琴<sup>1</sup> 贺翔鹤<sup>2</sup> 阴正勤<sup>3</sup> 王林农<sup>4</sup> 李龙标<sup>5</sup> 张虹<sup>6</sup> 王勤美<sup>7</sup> 吴建伟<sup>8</sup> 王丽娅<sup>1</sup>  
赵东卿<sup>1</sup> 贺燧<sup>1</sup> 祝磊<sup>1</sup> 李家臣<sup>1</sup> 张俊杰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>河南省眼科研究所 河南省立眼科医院, 郑州 450003; <sup>2</sup>陆军特色医学中心 大坪医院眼科, 重庆 400042; <sup>3</sup>陆军军医大学 西南医院眼科, 重庆 480038; <sup>4</sup>南京市第一医院眼科 210006; <sup>5</sup>苏州大学附属第一医院眼科 215006; <sup>6</sup>天津医科大学附属第二医院眼科 300211; <sup>7</sup>温州医科大学附属眼视光医院 325027; <sup>8</sup>浙江莎普爱思制药有限公司, 浙江平湖 314200

通信作者: 张俊杰, Email: zhangjj66@126.com

**【摘要】目的** 评估氟喹诺酮类抗生素甲磺酸帕珠沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎的临床疗效和安全性。**方法** 采用多中心、随机、双盲临床试验, 于 2008 年 3-10 月在中国 7 家医院纳入细菌性角膜炎患者共 520 例 520 眼, 采用 3:1 的比例将患眼随机分为试验组和对照组, 试验组 390 眼, 采用甲磺酸帕珠沙星滴眼液点眼; 对照组 130 眼, 采用盐酸左氧氟沙星滴眼液点眼作为阳性对照。2 个组均每日点眼 4 次, 每次 1~2 滴, 疗程均为 7~14 d。分别于试验开始前及结束后收集各组患眼结膜囊内分泌物行细菌培养及药物敏感性试验; 于用药前和用药后 0.7 和 14 d 对患眼症状和体征进行观察和评分, 评价甲磺酸帕珠沙星滴眼液点眼后的并发症和不良反应, 评估药物的安全性。**结果** 意向性分析 (ITT) 证实试验组和对照组治疗后痊愈率分别为 59.38% 和 60.47%, 总有效率分别为 88.80% 和 86.05%, 校正中心效应后组间总有效率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.12, P=0.72$ )。临床可评价 (CE) 分析表明试验组和对照组治疗后痊愈率分别为 63.48% 和 63.87%, 总有效率分别为 92.46% 和 88.24%, 校正中心效应后组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。校正后意向性分析 (MITT) 显示, 试验组和对照组治疗后痊愈率分别为 60.57% 和 62.07%, 总有效率分别为 90.32% 和 88.51%, 校正中心效应后 2 个组差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。微生物可评价分析 (ME) 结果显示, 试验组和对照组痊愈率分别为 63.71% 和 63.41%, 总有效率分别为 93.44% 和 90.24%, 校正中心效应后组间比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。ITT 显示试验组和对照组细菌清除率分别为 89.42% 和 90.80%, CE 分析分别为 90.11% 和 92.77%, 校正中心效应后组间细菌清除率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2=0.15, P=0.70$ ;  $\chi^2=0.82, P=0.36$ )。用药后 3.7 和 14 d, 2 个组患眼眼部不良反应 (包括耐受性、烧灼感、刺痛感和眼痒) 发生率比较差异无统计学意义 ( $P=0.34$ )。**结论** 甲磺酸帕珠沙星滴眼液点眼治疗细菌性结膜炎与左氧氟沙星等效, 用药后不良反应发生率与左氧氟沙星接近, 甲磺酸帕珠沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎安全有效。

**【关键词】** 甲磺酸帕珠沙星滴眼液; 结膜炎; 细菌性; 多中心随机双盲临床试验; 治疗结局; 安全性  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.010

## Efficacy and safety of pazufloxacin mesylate eye drops for bacterial conjunctivitis: a multicenter randomized, double-masked, parallel controlled clinical trial

Zhang Yueqin<sup>1</sup>, He Xiangge<sup>2</sup>, Yin Zhengqin<sup>3</sup>, Wang Linnong<sup>4</sup>, Li Longbiao<sup>5</sup>, Zhang Hong<sup>6</sup>, Wang Qinmei<sup>7</sup>, Wu Jianwei<sup>8</sup>, Wang Liya<sup>1</sup>, Zhao Dongqing<sup>1</sup>, He Yi<sup>1</sup>, Zhu Lei<sup>1</sup>, Li Jiachen<sup>1</sup>, Zhang Junjie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Henan Eye Hospital, Henan Eye Institute, Zhangzhou 450003, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Daping Hospital of Army Specialty Medical Center, Chongqing 400042, China; <sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Army Medical University, Southwest Hospital, Chongqing 400042, China; <sup>4</sup>Department of Ophthalmology, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China; <sup>5</sup>Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; <sup>6</sup>Department of Ophthalmology, The Second Affiliated Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China; <sup>7</sup>Eye Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325027, China; <sup>8</sup>Shapuaisi Pharmaceuticals Co., Pinghu 314200, China  
Corresponding author: Zhang Junjie, Email: zhangjj66@126.com

**【Abstract】Objective** To compare the clinical efficacy and safety following the topical application of pazufloxacin mesylate eye drops with levofloxacin eye drops (LOFX) for bacterial conjunctivitis. **Methods** A

multicenter, randomized, investigator-masked, parallel-controlled clinical trial was performed. Five hundred and twenty eyes of 520 patients with bacterial conjunctivitis were enrolled from March to October 2008 in seven ophthalmic centers in China. The patients were randomized into trial group and control group in 3:1 ratio with the 390 eyes in the trial group and 130 eyes in the control group. Pazufloxacin mesylate eye drops was topically used 4 times per day for consecutively 7-14 days in the trial group, and levofloxacin eye drops was used in the same way in the control group. Microbiological cultures for conjunctiva sac secretions and drug sensitive test were carried out before and at the end of the administration of eye drops. The signs and symptoms were observed and scored before treatment and 0, 3, 7 and 14 days after treatment. The adverse events following the administration of the eye drops were evaluated and compared.

**Results** The intention to treat analysis (ITT) showed that the cure rate was 59.38% in the trial group and 60.47% in the control group, with the effective rate 88.80% and 86.05%, respectively, with an insignificant difference between the two groups ( $\chi^2 = 0.12, P = 0.72$ ). The clinically evaluable analysis (CE) exhibited that the cure rates were 63.48% in the trial group and 63.87% in the control group, with the effective rate 92.46% and 88.24%, which was not significantly different between them ( $\chi^2 = 0.54, P = 0.46$ ). The modified-ITT analysis (mITT) showed that the cure rates were 60.57% in the trial group and 62.07% in the control group, with the effective rate 90.32% and 88.51%, without significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ). Based on microbiologically evaluable analysis (ME), the clinical cure rates were 63.71% and 63.41% in the trial group and control group, and the effective rates were 93.44% and 90.24%, respectively. There was no significant difference between the both groups ( $P > 0.05$ ). In the trial group and control group, the bacterial eradication rate was 89.42% and 90.80% based on ITT, 90.11% and 92.77% based on CE, respectively. There was no significant difference in incidences of adverse events following the administration of the drug between the trial group and control group, including ocular tolerance, burning sensation, pricking and itching ( $P = 0.34$ ).

**Conclusions** The effectiveness and adverse response were resemble between Pazufloxacin mesylate eye drops and LOFV following the topical application for bacterial conjunctivitis, which indicate that Pazufloxacin mesylate eye drops is effective and safe.

**[Key words]** Pazufloxacin mesylate eye drops; Conjunctivitis, bacterial; Multicenter randomized double-blind controlled clinical trial; Treatment outcome; Safety

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.07.010

帕珠沙星是氟喹诺酮类抗菌药物,具有三环融合相连且 C10 位置被 1-氨基环丙基取代的独特的喹诺酮结构<sup>[1]</sup>,因此其抗菌活性较其他同类药物明显增强。体内外研究表明帕珠沙星具有很强的广谱抗菌活性,特别是对革兰阴性杆菌<sup>[2]</sup>,日本、中国和印度已批准将甲磺酸帕珠沙星注射液用于胆道或胰腺术后患者<sup>[3]</sup>。体外敏感性试验结果表明,帕珠沙星对多耐药菌株有效,包括对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌、对氨苄西林耐药的流感嗜血杆菌以及对亚胺培南耐药的铜绿假单胞杆菌<sup>[4]</sup>,此外对感染金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞杆菌小鼠感染模型的研究表明其疗效优于头孢他啶。研究表明,帕珠沙星局部点眼可有效预防和治疗金黄色葡萄球菌引起的兔眼内炎<sup>[5]</sup>。细菌性结膜炎是眼科常见的感染性眼病,在不同地区均有小规模流行或局部爆发性流行,常见致病菌为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌等,感染持续时间和潜伏期取决于感染者的机体状况<sup>[6]</sup>,病程为 10~14 d。循证医学证据和 meta 分析表明,抗生素滴眼液的局部应用可明显缩短细菌性感染眼病的病程,减少并发症的发生<sup>[7-8]</sup>,因此研发安全高效的抗生素滴眼液对于眼表的细菌感染性疾病的预防和治疗具有重要意义,而甲磺酸帕珠沙星是否可对细菌引起的感染性眼表炎

症发挥作用受到关注。目前国内外鲜见甲磺酸帕珠沙星滴眼液临床应用的研究报道,本研究评估甲磺酸帕珠沙星滴眼液对细菌性结膜炎的临床疗效及安全性,并与临床上常用的左氧氟沙星滴眼液进行比较,为甲磺酸帕珠沙星滴眼液在细菌感染性眼表疾病治疗中的临床应用提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 一般资料** 采用前瞻性、多中心、随机双盲、阳性药物平行对照临床试验方法,于 2008 年 3 月—10 月在中国 7 个眼科临床研究分中心进行甲磺酸帕珠沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎的疗效和安全性评估,包括河南省立眼科医院、陆军特色医学中心大坪医院、陆军军医大学西南医院、南京市第一医院、苏州大学附属第一医院、天津医科大学附属第二医院和温州医学院附属眼视光医院。按照统一的试验标准和流程,根据 RCT 研究设计计算出样本量为 400 例 400 眼,考虑到脱落病例及参照文献<sup>[9]</sup>中描述的标准在 7 个眼科临床研究分中心共纳入细菌性结膜炎 520 例 520 眼。纳入标准:(1)年龄 18~65 岁,性别不限。(2)具有结膜充血水肿、黏性或黏脓性分泌物等体征,诊断为细菌性

结膜炎。(3) 对治疗依从性好, 知晓本研究目的并自愿签署知情同意书。排除标准:(1) 就诊前 5 d 内患眼局部或全身曾使用抗菌药物者。(2) 伴有眼睑、泪器和结膜病变或患有青光眼、葡萄膜炎者。(3) 有角膜缘干细胞异常相关眼病, 如严重角膜、结膜化学烧伤及热烧伤者。(4) 有严重心脏、肺脏、肝脏、肾脏功能障碍者。(5) 过敏体质及对试验药物过敏者。(6) 妊娠期及哺乳期妇女。(7) 糖尿病患者。(8) 近 3 个月内参加过其他新药临床试验者。剔除标准:(1) 纳入后发现不符合纳入标准或违背研究方案者。(2) 患者不能按照设计方案用药, 按照已用药量/总药量×100%的公式计算, 用药依从性小于 80% 或大于 120% 者。(3) 使用或需要使用本试验禁忌药物者。中止试验标准:(1) 因出现不良反应无法继续试验的受试者。(2) 受试者自愿退出试验。(3) 未能遵守研究方案者。(4) 试验期间受孕者。(5) 不宜继续用药或认为继续试验有困难者。

受试者仅一眼符合入选标准者则将该眼纳入研

究; 受试者双眼均符合入选标准者则纳入症状较重眼; 受试者双眼症状评分相同者则纳入右眼。本研究方案分别经各分中心方案评审委员会和医学伦理委员会批准, 试验过程遵循《赫尔辛基宣言》和中国有关临床试验法规。受试者进入研究队列前均了解本研究的目的和方法, 自愿参加研究并签署知情同意书。

**1.1.2 药物** 试验药物为甲磺酸帕珠沙星滴眼液(批号:071222, 浙江莎普爱思制药有限公司), 规格为 5 ml: 15 mg。对照药物为盐酸左氧氟沙星滴眼液(批号:0708065, 江苏亚邦爱普森药业有限公司生产), 规格为 5 ml: 15 mg。

**1.2 方法**

**1.2.1 试验分组及盲法** 每个分中心均按 3:1 比例、依据 SAS 随机程序设计将患者分配到试验组和对照组。试验组患者共 390 例, 其中男 202 例, 女 182 例; 对照组患者共 130 例, 其中男 63 例, 女 66 例, 2 个组患者基线特征比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )(表 1)。

表 1 2 个组间患者基线特征比较

组别	例数	年龄	身高	体质量	性别[n(%)] <sup>c</sup>		民族[n(%)] <sup>d</sup>	
		(mean±SD, 岁) <sup>a</sup>	(mean±SD, cm) <sup>a</sup>	[M(Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub> ), kg] <sup>b</sup>	男	女	汉族	其他
试验组	384	38.87±13.81	166.16±7.74	60.00(15.00)	202(52.60)	182(47.40)	378(98.44)	6(1.56)
对照组	129	38.04±14.19	166.62±7.92	60.00(17.00)	63(48.84)	66(51.16)	126(97.67)	3(2.33)
t/Z/χ <sup>2</sup> 值		0.59	-0.58	0.05	0.55		0.33	
P 值		0.56	0.56	0.96	0.46		0.57	

  

组别	例数	试验前治疗[n(%)] <sup>c</sup>		过敏体质[n(%)] <sup>c</sup>	药物过敏史[n(%)] <sup>c</sup>		其他病史[n(%)] <sup>c</sup>		联合用药[n(%)] <sup>c</sup>	
		有	无	无	有	无	有	无	有	无
试验组	384	8(2.08)	376(97.92)	384(100.00)	6(1.56)	378(98.44)	2(0.52)	384(99.48)	2(0.52)	384(99.48)
对照组	129	1(0.78)	128(99.22)	129(100.00)	2(1.55)	127(98.45)	1(0.88)	128(99.22)	1(0.88)	128(99.22)
χ <sup>2</sup> 值		0.96		-	0.00		0.11		0.11	
P 值		0.33		-	0.99		0.74		0.74	

(a: 独立样本 t 检验; b: Wilcoxon 秩和检验; c: χ<sup>2</sup> 检验; d: Fisher 精确概率法)

为确保试验过程的盲法, 2 组药物采用完全相同外包装, 由设计者编码并由与试验过程无关的人员发放, 所有药物均遮光密闭保存。参与试验的药物发放人员、医护人员及患者均不知晓所用的药物名称及内容, 盲底由河南省眼科中心国家药品临床试验机构和申办者分别存放, 临床试验完成后由与试验过程无关的统计设计人员(第三方)揭盲。

**1.2.2 治疗方法** 试验组患眼用甲磺酸帕珠沙星滴眼液滴入结膜囊内, 每日 4 次, 每次 1~2 滴, 连续用药 7~14 d。用药后 7 d 症状体征消失、总评分为 0 者进行结膜囊分泌物细菌培养和药物敏感性试验并结束观察, 按末次随访情况对各项指标进行评价。

**1.2.3 分析方法** (1) 意向性分析(intention to treat, ITT): 对所有经随机化分组, 并至少使用 1 次药物的全部受试者进行分析。对未完成病例的缺失数据采用末次结转法(LOCF)进行补充。(2) 校正 ITT 分析(modified-ITT, MITT): 根据 ITT 原则对所有经随机化分组, 至少使用 1 次药物并且基线时样本有某一确定了病原菌的全部受试者进行分析。对未完成病例的缺失数据采用 LOCF 法进行补充。(3) 临床可评价分析(clinically evaluable, CE): 所有经过随机化分组, 符合试验方案, 依从性好, 无重要偏离方案, 试验期间未使用其他和疗效评价有关药物, 随访时间达到疗效评价需要(并有最终疗效评价结果的受试者。受试者在研



究用药 7 d 后如果症状体征消失,总积分为零且分泌物细菌培养为阴性时可以结束观察,纳入 CE 数据集。

(4) 微生物可评价分析 (microbiologically evaluable, ME): 对所有随机化分组,符合试验方案,依从性好,无重要偏离方案,试验期间未使用其他和疗效评价有关药物,随访时间达到疗效评价需要,基线时样本有某一确定的病原菌并且在治疗结束时可以进行细菌学疗效评价的受试者分析。(5) 安全性分析集: 供安全性分析人群是指所有进入试验,接受用药 1 次并有后续合适信息可供安全性分析的人群。所有来自受试者的安全信息记录都会予以评估,包括不良反应和体检检查结果。

**1.2.4 疗效指标** 分别采用 ITT、MITT、CE 和 ME 人群进行评价,包括临床疗效评价和细菌学疗效评价。

**1.2.4.1 主要疗效评价指标** (1) 临床疗效评价指标与评估方法: 于用药后 0、3、7 和 14 d 进行随访,参照文献[9]的方法分别对患眼症状、体征和疗效进行评分并计算总评分(表 2),评估治疗前后总评分下降率。总评分下降率(%) = [(治疗前总评分 - 治疗后总评分)] / 治疗前总评分 × 100%。详细记录不良反应,评价药物的安全性。根据治疗前后症状和体征评分变化将临床疗效分为 4 级。症状和体征消失,治疗后综合总评分为 0 为痊愈;症状明显好转,临床体征明显减轻,综合总评分下降率 ≥ 75% 为显效;症状和临床体征均减轻,综合总评分下降率为 50% ~ 74% 为进步;症状无好转或加重,主要临床体征无明显变化或略有改善,综合总评分下降率 < 50% 为微效或加重。痊愈和显效者计为有效,进步、微效或加重者计为无效。(2) 细菌学疗效评价 受试者用药前及试验结束后均进行结膜囊分泌物细菌培养及药物敏感性试验,细菌学疗效分析包括结膜囊分泌物标本中细菌阳性率、转阴率、清除率以及不同种类细菌学疗效比较、药物敏感性试验结果分析和分离菌株的 MIC 测定结果。入组当日及治疗结束后第 1 天行细菌培养,采用 K-B 法行药物敏感性试验,试验药物包括甲磺酸帕珠沙星、左氧氟沙星、加替沙星和环丙沙星。药物敏感性试验纸片由浙江莎普爱思制药有限公司和陕西天森药物研究开发有限公司提供。按病原菌清除、部分清除、未清除、替换和再感染指标对细菌学疗效进行评价。细菌清除: 治疗结束时所取结膜囊分泌物标本中无致病菌;细菌部分清除: 原有多种致病菌已清除一种;细菌未清除: 治疗结束时原有的致病菌未清除;细菌替换: 治疗期或治疗结束时分离出一种新的致病菌,但无任何临床症状,无需进行治疗;再感染: 治疗结束时分离出一种新的致病菌,并出现感染症状和体征,需给予治疗。

表 2 细菌性结膜炎症状及体征评分标准<sup>[9]</sup>

症状及体征	评分标准			
	0 分	1 分	2 分	3 分
疼痛	无疼痛	轻度疼痛	较重疼痛	局部剧烈疼痛
畏光	无症状	强光下流泪	自然光下流泪	睁眼即流泪
异物感	无症状	轻度异物感	较明显异物感	明显异物感
分泌物	无分泌物	黏性分泌物	黏脓性分泌物	脓性分泌物
结膜充血	无充血	轻度充血	中度充血	重度充血
结膜水肿	无水肿	轻度水肿	明显水肿	重度水肿

**1.2.4.2 次要疗效指标** 各种症状、体征单项评分及其变化。

**1.2.5 安全性评价** 采用安全性分析数据集进行分析。安全性参数包括眼部不良反应、不良事件和视力变化。眼部不良反应包括用药后眼部耐受性、眼部烧灼感、眼刺痛、眼痒,分别对各种不良反应症状进行评分。(1) 眼部耐受性: 无药物不耐受现象为 0 分; 有不耐受现象但不影响继续用药者为 1 分; 有不耐受现象影响用药者为 2 分; 不耐受现象较重,用药后感到痛苦者为 3 分。(2) 眼部烧灼感: 无眼部烧灼感者为 0 分; 轻度烧灼感但可以忍受者为 1 分; 明显烧灼感但尚可忍受,不影响日常生活者为 2 分; 烧灼感不能忍受,且影响日常生活者为 3 分。(3) 眼刺痛: 无眼刺痛者为 0 分; 轻度眼刺痛但可以忍受者为 1 分; 明显眼刺痛但尚可忍受,不影响日常生活者为 2 分; 眼刺痛严重,不能忍受者为 3 分。(4) 眼痒: 无眼痒者为 0 分; 轻度眼痒但可以忍受者为 1 分; 明显眼痒但尚可忍受,需经常揉眼者为 2 分; 能忍受者为 3 分。计算各组患者各种不良反应症状眼数分布及发生率。

### 1.3 统计学方法

采用 SAS 8.2 统计学软件 (SAS Institute, Cary, NC, USA) 进行统计分析。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验呈正态分布,以 mean ± SD 表示。一般信息与基线特征用 ITT 人群进行分析。试验组与对照组间年龄和身高差异比较采用独立样本 *t* 检验; 体质量指标数据资料为非正态分布,用  $M(Q_1, Q_3)$  表达,组间患者体质量差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 本研究中计数资料用频数和百分数表达,试验组与对照组性别构成比、民族分布、试验前治疗眼数、过敏体质和药物过敏患者分布、其他病史分布、合并用药眼数分布差异比较均采用  $\chi^2$  检验; 2 个组间患者症状总评分比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 2 个组间细菌清除率和各临床症状评分差异比较均采用考分层的 CMH  $\chi^2$  检验; 组间疗效等级资料差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验,试验组与对照组不良反应发生率的差异比较采用 Fisher 精确概率法。采用双尾检验法,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 患眼一般情况

本研究中 7 个分中心共纳入患者 520 例,治疗过程中脱落 18 例。ITT 分析方案数据集为 513 例,MITT 数据集 366 例,CE 数据集 467 例,ME 数据集 342 例,安全性数据集 520 例,无论是 ITT 分析还是 CE 分析,试验组与对照组间细菌培养阳性率和药物敏感试验结果比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 3)。

表 3 脱落患者及分析病例 [n (%)]

项目	甲磺酸帕珠沙星	左氧氟沙星
随机入组	390 (100.00)	130 (100.00)
完成试验	374 (95.90)	128 (98.46)
试验期间脱落	16 (4.10)	2 (1.54)
临床疗效不明显	2 (0.51)	0 (0.00)
不良反应	5 (1.28)	0 (0.00)
违反方案	2 (0.51)	1 (0.77)
失访	7 (1.79)	1 (0.77)
安全性分析人群	390 (100.00)	130 (100.00)
有效性分析人群		
ITT	384 (98.46)	129 (99.23)
CE	345 (88.46)	119 (91.54)
MITT	279 (71.54)	87 (66.92)
ME	259 (66.41)	82 (63.08)

注:ITT:意向性分析;CE:临床可评价分析;MITT:修正意向性分析;ME:微生物可评价分析

### 2.2 各组间患者治疗前各症状体征比较及细菌培养

ITT 分析以及 CE 分析显示,治疗前试验组与对照组间患者症状总评分及细菌培养不同结果百分比比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 4,5)。治疗前试验组间患者不同分泌物评分眼数及百分比均高于对照组,差异有统计学意义 (ITT:  $Z = -2.23, P = 0.03$ ; CE:  $Z = -2.06, P = 0.04$ ),2 个组间患者疼痛、畏光、异物感、结膜充血和结膜水肿不同评分眼数及百分比比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 6,7)。

表 4 ITT 分析各组患者治疗前症状总评分和细菌培养结果比较

组别	总眼数	症状总评分 [M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )] <sup>a</sup>	细菌培养结果[n(%)] <sup>b</sup>		
			阳性	阴性	未检查
试验组	384	8.5(2.0,15.0)	279(72.66)	101(26.30)	4(1.04)
对照组	129	8.5(3.0,16.0)	87(67.44)	40(31.01)	2(1.55)
Z/χ <sup>2</sup> 值		0.08		1.15	
P 值		0.93		0.28	

注:ITT:意向分析方案(a:Wilcoxon 秩和检验;b:CMH χ<sup>2</sup>检验)

表 5 CE 分析各组患者治疗前症状体征总评分和细菌学培养结果比较

组别	总眼数	症状总评分 [M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )] <sup>a</sup>	细菌培养结果[n(%)] <sup>b</sup>		
			阳性	阴性	未检查
试验组	345	8.5(2.0,15.0)	259(75.07)	86(24.93)	0(0.00)
对照组	119	8.5(3.0,16.0)	82(68.91)	37(31.09)	0(0.00)
Z/χ <sup>2</sup> 值		0.06		1.73	
P 值		0.93		0.19	

注:CE:临床可分析方案;a:Wilcoxon 秩和检验;b:CMH χ<sup>2</sup>检验

表 6 ITT 分析治疗前各组患者症状和体征不同评分眼数和百分比比较 [n (%)]

组别	总眼数	疼痛				畏光				异物感			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
试验组	384	120(31.25)	200(52.08)	60(15.63)	4(1.04)	80(20.83)	194(50.52)	106(27.60)	4(1.04)	12(3.13)	151(39.32)	199(51.82)	22(5.73)
对照组	129	39(30.23)	73(56.59)	14(10.85)	3(2.33)	23(17.83)	61(47.29)	41(31.78)	4(3.10)	4(3.10)	49(37.98)	63(48.84)	13(10.08)
Z 值		-0.24				1.41				0.71			
P 值		0.81				0.16				0.48			

  

组别	总眼数	分泌物				结膜充血				结膜水肿			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
试验组	384	10(2.60)	119(30.99)	194(50.52)	61(15.89)	0(0.00)	87(22.66)	220(57.29)	77(20.05)	76(19.79)	180(46.88)	112(29.17)	16(4.17)
对照组	129	4(3.10)	52(40.31)	60(46.51)	13(10.08)	1(0.78)	22(17.05)	77(59.69)	29(22.48)	27(20.93)	69(53.49)	27(20.93)	6(4.65)
Z 值		-2.23				1.07				-1.19			
P 值		0.03				0.29				0.23			

注:ITT:意向分析方案(Wilcoxon 秩和检验)

表 7 CE 分析治疗前各组患者症状体征不同评分眼数分布比较 [n (%)]

组别	总眼数	疼痛				畏光				异物感			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
试验组	345	108(31.30)	181(52.46)	52(15.07)	4(1.16)	66(19.13)	184(53.33)	91(26.38)	4(1.16)	11(3.19)	137(39.71)	178(51.59)	19(5.51)
对照组	119	36(30.25)	68(57.14)	12(10.08)	3(2.52)	21(17.65)	59(49.58)	35(29.41)	4(3.36)	4(3.36)	44(36.97)	58(48.74)	13(10.92)
Z 值		-0.24				1.05				0.97			
P 值		0.81				0.30				0.33			

  

组别	总眼数	分泌物				结膜充血				结膜水肿			
		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
试验组	345	10(2.90)	105(30.43)	177(51.30)	53(15.36)	0(0.00)	74(21.45)	204(59.13)	67(19.42)	64(18.55)	162(46.96)	103(29.86)	16(4.64)
对照组	119	4(3.36)	48(40.34)	54(45.38)	13(10.92)	1(0.84)	19(15.97)	71(59.66)	28(23.53)	24(20.17)	63(52.94)	27(22.69)	5(4.20)
Z 值		-2.06				1.25				-1.24			
P 值		0.04				0.21				0.21			

注:CE:临床可分析方案(Wilcoxon 秩和检验)

### 2.3 各组患者治疗后临床疗效比较

ITT 分析显示, 试验组用药后第 0、3、7、14 天症状体征总分均值变化分别为 8.50、4.23、2.31 和 0.78, 治疗后症状体征总分均值下降了 7.73, 对照组总分均值变化分别为 8.48、4.30、2.26 和 0.74, 治疗后症状体征总分均值下降了 7.74。用药后 14 d 试验组与对照组间患者痊愈率为 59.38%, 对照组为 60.47%; 试验组总有效率为 88.80%, 对照组为 86.04%, 组间总有效率比较差异无统计学意义 ( $Z = 0.12, P = 0.72$ )。CE 分析显示, 试验组用药后第 0、3、7、14 天患者症状体征总分均值变化分别为 8.53、4.14、2.11 和 0.56, 治疗后症状体征总分均值下降了 7.97, 对照组总分均值变化分别为 8.51、4.21、2.16 和 0.61, 治疗后症状体征总分均值下降了 7.90。用药后 14 d 试验组患者痊愈率为 63.48% (219/345), 对照组为 63.87% (76/119); 试验组治疗总有效率为 92.46%, 对照组为 88.24%, 校正中心效应后组间总有效率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.54, P = 0.46$ )。试验组与对照组总有效率差值的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为 -2.20% ~ 10.65%, 根据预先规定的有效率非劣效界值 10% 判断, 试验组的有效率非劣于对照组 (表 8, 9)。MITT 显示试验组和对照组治疗后痊愈率分别为 60.57% 和 62.07%, 总有效率分别为 90.32% 和 88.51%; ME 显示, 试验组和对照组治疗后痊愈率分别为 63.71% 和 63.41%, 总有效率分别为 93.44% 和 90.24%, 差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

表 8 ITT 分析各组患者临床疗效分析 [n (%)]

组别	眼数	痊愈	显效	进步	无效	总有效率
试验组	384	228(59.38)	113(29.43)	35(9.11)	8(2.08)	341(88.80)
对照组	129	78(60.47)	33(25.58)	16(12.40)	2(1.55)	101(86.04)
Z 值			0.12			
P 值			0.72			

注: ITT: 意向分析方案; Wilcoxon 秩和检验

表 9 CE 分析各组患者临床疗效分析 [n (%)]

组别	例数	痊愈	显效	进步	无效	总有效率
试验组	345	219(63.48)	100(28.99)	25(7.25)	1(0.29)	319(92.46)
对照组	119	76(63.87)	29(24.37)	13(10.92)	1(0.84)	105(88.24)
Z 值			0.54			
P 值			0.46			

注: CE: 临床可分析方案; Wilcoxon 秩和检验

### 2.4 试验组与对照组细菌清除情况

ITT 分析显示, 试验组细菌清除率为 89.42%, 对照组为 90.80%; CE 分析显示, 试验组细菌清除率为 90.11%, 对照组为 92.77%。校正效应后 2 个组细菌清除率差异无统计学意义 (表 10)。试验组与对照组总清

除率差值的 95% CI 为 -8.47% ~ 5.69% (ITT 分析) 及 -9.29% ~ 3.98% (CE 分析), 根据预先规定的有效率非劣效界值 10% 判断, 试验组的有效率非劣于对照组。

表 10 试验组与对照组细菌清除率比较 [n (%)]

组别	ITT			CE		
	未清除	清除	合计	未清除	清除	合计
试验组	29(10.58)	245(89.42)	274	26(9.89)	237(90.11)	263
对照组	8(9.20)	79(90.80)	87	6(7.23)	77(92.77)	83
$\chi^2$ 值	0.15			0.82		
P 值	0.70			0.36		

注: ITT: 意向分析方案; CE: 临床可分析方案;  $\chi^2$  检验

### 2.5 药物安全性评价

2 个组患者用药后 3、7、14 d 眼部不良反应 (包括眼部耐受性、烧灼感、刺痛感、眼痒) 总发生率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。2 个组受试者用药前后双眼视力无明显改变。本次试验共报告不良事件 7 例, 其中试验组发生不良事件 6 眼, 占 1.54%, 对照组发生不良事件 1 眼, 占 0.77%。经判定排除与试验无关的反应后, 试验组发生不良反应 5 眼, 占 1.28%, 对照组未发生不良反应 (表 11)。

表 11 试验组与对照组不良反应率比较 [n (%)]

组别	无不良反应	有不良反应	合计
试验组	385(98.72)	5(1.28)	390
对照组	130(100.00)	0(0.00)	130
P 值	0.34		

注: Fisher 精确概率法

## 3 讨论

甲磺酸帕珠沙星是第 4 代喹诺酮类药物, 是一种高效杀菌剂, 可阻碍细菌 DNA 拓扑异构酶, 造成细菌染色体的不可逆损害, 导致细胞无法分裂繁殖, 达到杀菌目的。甲磺酸帕珠沙星抗菌谱广, 对多种革兰阳性和革兰阴性细菌均有较强的抗菌作用, 此外对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌及亚胺培南和庆大霉素耐药的铜绿假单胞菌均有一定疗效, 抗菌谱较广。甲磺酸帕珠沙星无明显致突变性和细胞毒性, 用药后短时间内或高剂量浓度下发挥较强的抗菌效应。甲磺酸帕珠沙星不通过血-脑屏障, 光毒性和中枢神经系统毒性仅为其他喹诺酮类的 1/10。

细菌性结膜炎是常见的眼部感染疾病, 约占所有结膜炎病例的 5%, 各个年龄段均有发病。任何细菌都可以引起结膜炎, 但常见的致病菌为表皮葡萄球菌、



肺炎链球菌、嗜血菌属。Sheikh 等<sup>[7]</sup>对检索的细菌性结膜炎治疗的随机双盲临床试验文献进行 meta 分析,发现急性细菌性结膜炎有一定的自限性,病程 10~14 d,但是与安慰剂组比较,局部应用抗生素滴眼液可明显改善患者的临床症状,清除感染原,缩短病程。临床实践发现,葡萄球菌性结膜炎易转为慢性过程,而慢性细菌性结膜炎无自限性,治疗较为棘手。细菌性结膜炎的治疗流程是先根据临床表现和初步的实验室检查结果选用广谱抗生素滴眼液,待药物敏感性试验结果确定细菌种类后再调整有效药物。甲磺酸帕珠沙星滴眼液作为广谱、强效抗菌剂,已用于感染性疾病的治疗。

本研究在国内外首次对甲磺酸帕珠沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎的疗效和安全性进行随机、双盲、多中心临床试验,参与研究的 7 家医疗机构分布于中国南部、北部、东部、西部和中部地区,在地域分布上具有一定代表性。本研究严格按照 RCT 的设计计算样本量,采用随机分组和盲法,方法学严谨,结果可靠。临床试验疗效分析结果显示,采用甲磺酸帕珠沙星滴眼液的试验组与采用左氧氟沙星滴眼液的对照组痊愈率和总有效率比较差异均无统计学意义,试验组的有效率非劣于对照组。细菌学评价也显示 2 个组结膜囊分泌物中细菌清除率差异无统计学意义,试验组的有效率非劣于对照组。

本研究中安全性分析显示,2 个组患者点眼后 14 d 眼局部不良反应(包括眼部耐受性、烧灼感、刺痛感及眼痒发生率)发生率差异无统计学意义。但本研究发现,尽管 2 个组患者不良反应发生率无统计学差异,但试验组出现 6 例不良事件,而对照组只有 1 例不良事件,需要引起注意。主要原因可能与甲磺酸帕珠沙星滴眼液理化性质有关,甲磺酸帕珠沙星只能在酸性条件下才能溶解<sup>[10-11]</sup>,因此,为了使药物不析出,通常将 pH 值控制在到 4~5,一些患者可能会有一定的刺激感,而左氧氟沙星的溶解度比较大,目前已经批准上市的左氧氟沙星滴眼液的质量分数最高达 1.5%<sup>[12]</sup>,其 pH 值是 6~7,刺激性可能会小一些。因此甲磺酸帕

珠沙星滴眼液用于临床时应关注其刺激性问题。

甲磺酸帕珠沙星滴眼液局部用药后具较好的安全性和耐受性,是治疗细菌性结膜炎的有效药物之一。

利益冲突 吴建伟作者供职于浙江莎普爱思制药有限公司

## 参考文献

- [1] Khan AM, Rampal S. Effects of repeated oral administration of pazufloxacin mesylate and meloxicam on the antioxidant status in rabbits [J]. J Am Assoc Lab Anim Sci, 2014, 53(4): 399-403.
- [2] Higa F, Akamine M, Haranaga S, et al. *In vitro* activity of pazufloxacin, tosufloxacin and other quinolones against Legionella species [J]. J Antimicrob Chemother, 2005, 56(6): 1053-1057. DOI:10.1093/jac/dki391.
- [3] Uegami S, Ikawa K, Ohge H, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of intravenous pazufloxacin in the bile of patients undergoing biliary pancreatic surgery [J]. J Chemother, 2014, 26(5): 287-292. DOI:10.1179/1973947814Y.0000000167.
- [4] Nomura N, Mitsuyama J, Furuta Y, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of pazufloxacin mesilate, a new injectable quinolone [J]. Jpn J Antibiot, 2002, 55(4): 412-439.
- [5] Wu X, Chen H, Jiang H, et al. Prophylactic effect of topical fluoroquinolones in a rabbit model of Staphylococcus aureus endophthalmitis [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2012, 28(2): 186-193. DOI:10.1089/jop.2011.0136.
- [6] 杨珊珊,潘晓晶,王洪格,等. 1%阿奇霉素滴眼液治疗细菌性结膜炎的随机、双盲、临床对照试验 [J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(2): 182-185. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.02.018.
- [7] Yang SS, Pang XJ, Wang HG, et al. A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial of topical administration of 1% azithromycin eye drops for acute bacterial conjunctivitis [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2013, 31(2): 182-185. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2013.02.018.
- [8] Sheikh A, Hurwitz B, van Schayck CP, et al. Antibiotics versus placebo for acute bacterial conjunctivitis [J/OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 39(9): CD001211 [2018-10-09]. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001211.pub3/full. DOI: 10.1002/14651858.CD001211.pub3.
- [9] Jefferis J, Perera R, Everitt H, et al. Acute infective conjunctivitis in primary care: who needs antibiotics? An individual patient data meta-analysis [J]. Br J Gen Pract, 2011, 61(590): 542-548. DOI:10.3399/bjgp11X593811.
- [10] 王丽娅,张月琴,祝磊,等. 盐酸左氧氟沙星滴眼液治疗细菌性结膜炎及角膜炎随机双盲对照临床研究 [J]. 眼科研究, 2004, 22(4): 403-405.
- [11] Wang LY, Zhang YQ, Zhu L. A randomized double-blind control clinical study on levofloxacin eye drops for bacterial conjunctivitis and keratitis [J]. Chin Ophthalmic Res, 2004, 22(4): 403-405.
- [12] 张威,刘智,张执一,等. pH 值对甲磺酸帕珠沙星注射液透明度的影响 [J]. 中国药业, 2007, 16(24): 46-53.
- [13] 莫陵,陶宜富. 注射用甲磺酸帕珠沙星在常用输液中的稳定性考察 [J]. 江苏药学与临床研究, 2006, 14(5): 326-328.
- [14] Mo L, Tao YF. Stability study of pazufloxacin injection in common used transfusion [J]. Jiangsu Pharmaceut Clin Res, 2006, 14(5): 326-328.
- [15] McDonald MB. Research review and update: IQIUX (levofloxacin 1.5%) [J]. Int Ophthalmol Clin, 2006, 46(4): 47-60.

(收稿日期:2018-11-03 修回日期:2019-05-23)

(本文编辑:尹卫靖)

读者·作者·编者

## 欢迎订阅《中华实验眼科杂志》

《中华实验眼科杂志》为中国科技论文统计源期刊和中国中文核心期刊、中国科学引文数据库(CSCD)核心期刊,月刊,80面,每月10日出版,每期定价16元,邮发代号:36-13,国内外公开发售,欢迎到各地邮局订阅或直接与本刊编辑部联系订购。联系电话:0371-87160872。

(本刊编辑部)