

喹诺酮类药物在下呼吸道感染中的临床应用

梁蓓蓓, 王睿*

(中国人民解放军总医院 药物临床研究中心, 北京 100853)

【摘要】 下呼吸道感染为最常见的感染性疾病, 也是多器官功能衰竭重要合并症和致死原因。呼吸喹诺酮对重要的呼吸道感染病原菌如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和非典型呼吸道致病菌具有良好的抗菌活性, 其药效学和药代动力学特点在治疗下呼吸道感染中具有独特的优势, 各国临床治疗指南均将呼吸喹诺酮列为下呼吸道感染(LRTIs)经验治疗的选择药物之一。本文综述了近年来呼吸喹诺酮类药物以及新研发的治疗下呼吸道感染的喹诺酮类药物在临床治疗和系统评价的最新进展。

【关键词】 呼吸喹诺酮; 下呼吸道感染; 指南

【中图分类号】 R978.19

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)03-0028-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.007

Quinolones for the treatment of lower respiratory tract infections

LIANG Bei-bei, WANG Rui*

(Clinical Research Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Lower respiratory tract infections (LRTIs) are the most common infectious disease as well as major complications and mortality causes of multiple organ failure morbidity. Respiratory quinolones have good antibacterial activity against dominant respiratory bacterial pathogens such as streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae, moraxella catarrhalis, and atypical pneumonia pathogens. The advantage of favorable pharmacodynamic and pharmacokinetic profile for the treatment of LRTIs places respiratory quinolones among the options for empirical treatment of LRTIs recommend by guidelines. This review describes recent advances on clinical researches regarding respiratory quinolones and new quinolones for treatment of LRTIs.

【Key words】 respiratory quinolones; lower respiratory tract infections (LRTIs); guideline

下呼吸道感染(lower respiratory tract infections, LRTI)包括急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作(AECB)、社区获得性肺炎(communitary acquired pneumonia, CAP)和医院获得性肺炎(hospital-acquired pneumonia, HAP)等疾病。2013年全球270万人因LRTI死亡^[1]。不同国家和地区由于LRTI病原菌的流行病学和病原菌对抗菌药物的敏感性不同, 治疗指南也有所区别。

喹诺酮类药物如左氧氟沙星、莫西沙星等, 对多数呼吸道病原体有很好的杀菌活性^[2-3], 不仅对革兰阴性菌如流感嗜血菌和卡他莫拉菌以及非典型病

原体的强大作用, 而且大大提高了对革兰阳性菌的活性, 加上其良好的药动学特性如口服吸收好、肺组织浓度高、半衰期长等, 使其成为下呼吸道感染治疗的理想药物。本文对近年来喹诺酮类药物在治疗下呼吸道感染的临床研究进展进行综述。

1 下呼吸道感染病原菌

引起下呼吸道感染的病原体种类繁多, 2005—2014年CHINET呼吸道标本中^[4], 常见细菌依次为鲍曼不动杆菌(16.7%)、铜绿假单胞菌(16.5%)、肺炎克雷伯菌(14.8%)、金黄色葡萄球菌(金葡菌)

[收稿日期] 2018-02-27

[作者简介] 梁蓓蓓, 女, 研究员; 研究方向: 抗感染药理学; Tel: (010)66939409; E-mail: jerryzhbc@163.com

[通讯作者] *王睿, 女, 药师; 研究方向: 抗感染药理学; Tel: (010)66937171; E-mail: wangrui301@vip.sina.com

(11.8%)、大肠埃希菌(7.1%)、嗜麦芽窄食单胞菌(5.8%)、阴沟肠杆菌(3.8%)、肺炎链球菌(3.7%)、流感嗜血杆菌(3.1%)等。

国内多项成人CAP流行病学调查结果显示^[5],肺炎支原体和肺炎链球菌是我国成人CAP的重要致病原;其他常见病原体包括流感嗜血杆菌、肺炎衣原体、肺炎克雷伯菌及金黄色葡萄球菌;但铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌少见;我国社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*community-acquired methicillin-resistant staphylococcus aureus*, CA-MRSA)肺炎仅有儿童及青少年的少量病例报道。随着检测手段的提高,下呼吸道感染病原菌的分离率显著提高^[6],最近的研究在CAP病人中病原菌的分离率能达到87%,最常见的分离菌为流感嗜血杆菌和肺炎链球菌;病毒的检出率为30%,其中82%的病毒可合并细菌或非典型病原体感染。

国内610例HAP患者流行病学调查结果显示^[7],79.8%的患者检测到病原体,首位是鲍曼不动杆菌(30%),其次为铜绿假单胞菌(22.0%)、金黄色葡萄球菌(13.4%)及肺炎克雷伯菌(9.7%);苛养菌(3.0%)。呼吸机相关肺炎(VAP)中鲍曼不动杆菌和金黄色葡萄球菌的分离率为50.5%和21.4%,显著高于非VAP患者,分别为20.6%和9.8%。

对慢性支气管炎急性发作(AECB)病人共4 089份痰液标本进行分析^[8],其中1 898(46.4%)份标本分离到细菌,分离率由高到低分别为流感嗜血杆菌(14.8%)、卡他莫拉菌(7.8%)、肺炎链球菌(7.7%)、副流感嗜血杆菌(6.4%)、金黄色葡萄球菌(3.9%)、肺炎克雷伯菌(3.3%)、铜绿假单胞菌(2.6%)。

下呼吸道感染常见致病菌对抗菌药物的敏感性也在发生变化。2004—2013 TEST全球耐药监测^[9]发现,青霉素耐药的肺炎链球菌(PRSP)在肺炎链球菌中占到14.8%,在亚太地区的分离率高达30.1%,同期肺炎链球菌对大环内酯的耐药率为32.7%,肺炎支原体对大环内酯的耐药率在全球都有增长。2013—2014年中国CAP分离的1 046例临床分离株^[10],青霉素耐药、中介和敏感的肺炎链球菌分别为44.1%,13.7%和42.2%。肺炎链球菌对大环内酯类阿奇霉素,克拉霉素和红霉素的耐药率分别为90.5%,92.2%和93.0%。然而,对左氧氟沙星和莫西沙星的敏感率为98%。对于流感嗜血菌分离株,大多数抗菌药物均显示良好的抗菌活性,然而氨苄

西林和甲氧苄啶/磺胺甲噁唑的耐药率分别为35.0%和54.4%。流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌中产 β -内酰胺酶分别为31.0%和87.1%。对卡他莫拉菌,大多数抗菌药物的敏感率>90%。国内HAP流行病学调查^[7],鲍曼不动杆菌对碳青霉烯的耐药率高达76.8%,对头孢哌酮舒巴坦的敏感度为40.8%,多黏菌素的敏感度为99.3%,替加环素的敏感度为95.8%;铜绿假单胞菌对美罗培南、亚胺培南的耐药率分别为48.8%和70.7%。金黄色葡萄球菌中甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)占87.8%。

2 喹诺酮在下呼吸道感染的临床应用

2.1 社区获得性肺炎

美国感染疾病协会和美国胸科协会(IDSA/ATS)指南推荐,对非ICU的CAP住院病人^[11],推荐呼吸喹诺酮或 β -内酰胺类联合大环内酯类。ESCMID/ERS指南建议使用静脉或口服左氧氟沙星750 mg·d⁻¹或500 mg,每日2次治疗CAP住院病人,尤其是严重CAP^[12]。

中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南^[5]对CAP经验性抗感染治疗的推荐意见:对于门诊轻症CAP患者,呼吸喹诺酮类可用于耐药率较高地区或药物过敏或不耐受患者的替代治疗(ⅡB)。对于需要住院的CAP患者,推荐单用 β -内酰胺类或联合多西环素、米诺环素、大环内酯类或单用呼吸喹诺酮类(ⅡB)。与联合用药相比,呼吸喹诺酮类单药治疗不良反应少,且不需要皮试。另外,选择抗菌药物要参考其药代/药效学特点,对于浓度依赖性抗菌药物喹诺酮类的杀菌效果随药物浓度升高而增加,药物峰浓度越高效果越好。近年来喹诺酮类药物治疗CAP的临床研究报道和meta分析进一步验证了其在CAP治疗中的价值。

最近的回顾性观察性发现ICU中军团菌感染的重症患者在治疗早期接受基于氟喹诺酮的治疗方案的死亡率显著降低。该研究比较了含氟喹诺酮和不含氟喹诺酮的治疗方案对ICU中军团菌引起的重症CAP的疗效^[13],211名重症军团菌感染病人,含氟喹诺酮的治疗方案的ICU死亡率显著低于不含氟喹诺酮的给药方案(分别为21%和39%, $P=0.01$)。

系统评价和meta分析也证实呼吸喹诺酮类药物可单药治疗没有感染性休克的严重肺炎的临床证据^[14],该研究比较了氟喹诺酮或大环内酯单用或

与 β -内酰胺类联合用药治疗 CAP 的疗效和安全性, 研究纳入 16 篇 RCT 共 4 809 例 CAP 患者, 氟喹诺酮单药治疗的临床失败率、治疗中断和腹泻的发生率显著低于大环内酯与 β -内酰胺类联合用药组; 氟喹诺酮和 β -内酰胺类联合用药不仅不能提高疗效, 而且氟喹诺酮或大环内酯与 β -内酰胺类联合用药组的治疗中断和腹泻的发生率比单药组高, 没有证据表明氟喹诺酮或大环内酯与 β -内酰胺类联合用药优于呼吸氟喹诺酮单药治疗。

一项回顾性队列研究比较了初始静脉或口服呼吸氟喹诺酮类药物治疗 CAP 住院病人的疗效^[15]。研究纳入 2007—2010 年 36 405 例住院治疗 CAP 的病人, 治疗药物为静脉或口服左氧氟沙星或莫西沙星, 其中 34 200 (94%) 初始接受静脉药物治疗, 2 205 (6%) 初始接受口服药物治疗, 两组在住院死亡率、住院花费、住院时间、后期入住 ICU 和后期使用血管加压药物无统计学差异, 对接受氟喹诺酮治疗 CAP 的住院病人, 最初治疗的给药方式与疗效没有相关性, 对大多数病人口服呼吸氟喹诺酮类药物治疗 CAP 住院病人不会影响病情和疗效。

2.2 医院获得性肺炎(HAP)和呼吸机相关肺炎(VAP)

美国感染疾病协会和美国胸科协会 (IDSA/ATS) 指南推荐^[16], 经验性治疗 HAP/VAP, 建议使用具有抗假单胞菌活性的喹诺酮如环丙沙星 400 mg, q8h 静滴 或左氧氟沙星 750 mg, q24h 静滴。

一项多中心前瞻性随机对照试验^[17], 左氧氟沙星 (750 mg, q24h, 静滴) 和亚胺培南-西司他丁 (500~1 000 mg, 静滴, q6~8h) 治疗 VAP 的临床疗效分别为 58.6% 和 63.1% ($P=0.49$); 两组微生物疗效和 28 d 死亡率相似。一项随机对照临床研究比较环丙沙星 (800~1 200 mg·d⁻¹) 或亚胺培南-西司他丁 (2~4 g·d⁻¹) 治疗重症 HAP 的疗效^[18], 两组的临床有效率分别为 71% 和 79%, 细菌学疗效分别为 49% 和 50%, 两组的临床疗效和细菌学疗效没有统计学差异。另一项多中心随机对照临床研究比较两种不同序贯治疗方案^[19], 左氧氟沙星 750 mg·d⁻¹ 静滴后续口服给药或亚胺培南/西司他丁 500~1 000 mg, q6~8h 静滴后续口服环丙沙星 750 mg, q12h, 也发现左氧氟沙星序贯疗法的临床疗效和细菌学疗效和安全耐受性与亚胺培南/西司他丁组序贯疗法相当。

2.3 慢性支气管炎急性发作 (AECB) 和慢性阻塞性肺疾病急性发作 (AECOPD)

慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 指南^[20] 推荐基于急性加重的严重程度, 存在的危险因素, 以及预后不佳的预测 (例如合并症, 急性加重的频率和之前使用过抗菌药物) 开展抗菌药物治疗。

莫西沙星作为第四代氟喹诺酮, 对 AECB 分离的病原菌具有广谱抗菌活性包括革兰阳性菌、革兰阴性菌, 非典型病原体 and 厌氧菌以及一些对氨基糖苷类、四环素和大环内酯类耐药的病原菌; 产 β -内酰胺酶的流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌对莫西沙星仍然敏感^[21-22], 同时莫西沙星在肺组织^[23] 中有较高浓度同时对肺炎链球菌有快速杀菌作用。

莫西沙星治疗慢性支气管炎和慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 急性加重的疗效和安全性的系统评价和 meta 分析发现^[24], 与对照药物相比, 莫西沙星治疗组的临床疗效和安全性无差别, 但微生物学疗效莫西沙星组优于对照组。另一项研究比较了莫西沙星与左氧氟沙星治疗 AECB 的疗效和安全性的随机对照双盲的队列研究发现^[25], 莫西沙星每日 400 mg, 连续给药 5 d 的临床疗效和细菌清除率与左氧氟沙星每日 500 mg, 连续给药 7 d 相当。一项研究莫西沙星治疗慢性支气管炎急性发作的疗效和安全性的前瞻性、多中心、观察性研究 (AVANTI)^[26], 入组病人为中重度 AECB 的门诊病人, 在疗效评价人群 ($n=2 536$) 中, 31.4% 的患者有 >10 年慢性支气管炎, 66.0% 的患者伴发 COPD。99.6% 的给药方案为莫西沙星推荐剂量 (400 mg, 每日 1 次)。莫西沙星治疗急性发作的平均疗程 (anthonisen I 型或 II 型占 83.1%; 主要为 I 型) 为 (6.4±1.9) d; (3.4±1.4) d 后症状改善; 93.2% 的患者 5 d 后症状有改善, 93.5% 的患者在 10 d 后症状消失。在安全评价人群 ($n=2 672$) 中, 有 57 例 (2.3%) 患者出现治疗相关不良事件 (TEAE), 4 例 (0.15%) 有严重 TEAE。没有发生死亡事件。该观察性研究中有相当数量的患者有预后不良的危险因素, 该研究证实了莫西沙星 400 mg 每日 1 次治疗 AECB 的安全性及有效性。

一项研究普卢利沙星和左氧氟沙星治疗其他抗菌药物治疗失败的 AECOPD^[27], 共入组 258 名病人, 治疗 10 d 的成功率分别为左氧氟沙星 93.0% 和普卢利沙星 96.7%, 早期治疗 (<7 d) 的成功率分别

为左氧氟沙星 32.0% 和普卢利沙星 14.2%, 氟喹诺酮类药物在其他抗菌药物耐药治疗失败的 AE-COPD 中仍有较高的临床疗效。

3 治疗下呼吸道感染的喹诺酮新药

CAP 和其他下呼吸道感染治疗的挑战在于细菌耐药率的不断增加。新一代喹诺酮类药物通过在喹诺酮环基础上的结构修饰, 增强了抗菌活性、改善了药代动力学性质同时减少毒副作用, 并且对氟喹诺酮已耐药的细菌仍然具有抗菌活性。

3.1 奈诺沙星

奈诺沙星 2016 年经 CFDA 批准用于治疗成人 CAP。奈诺沙星对 CAP 常见致病菌具有良好的抗菌活性, 如肺炎支原体、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体、金黄色葡萄球菌等; 同时对青霉素不敏感的肺炎链球菌、甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌 (MRSA)、甲氧西林耐药的凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS) 也具有高度抗菌活性。

评价奈诺沙星与左氧氟沙星对照治疗 CAP 的有效性和安全性的 III 期临床试验 (NCT01529476, TG-873870-C-4), 入组 532 例患者, 口服奈诺沙星 500 mg 或左氧氟沙星 500 mg, 每日 1 次, 用药 7 d。奈诺沙星组和左氧氟沙星组的临床治愈率分别为 94.3% 和 93.5%; 两组的细菌学疗效相似; 不良反应发生率相似。

3.2 Delafloxacin (WQ-3034)

Delafloxacin (DLX) 2017 年由 FDA 批准用于治疗敏感菌引起的成人急性细菌性皮肤和皮肤软组织感染的一种新型喹诺酮类抗菌药物。DLX 对主要的革兰阳性菌 (金黄色葡萄球菌, 肺炎链球菌和 β -溶血性链球菌)、革兰阴性菌 (流感嗜血杆菌, 卡他莫拉菌和假单胞菌属) 和非典型病原肺炎病原菌 (如支原体和衣原体) 甚至对抗结核分枝杆菌均具有优异的抗菌活性^[28-30]。除了抗菌功效外, 其在生物膜上的渗透率可达 0.6%~52%^[31-32]。

一项 II 期临床研究比较 delafloxacin 与左氧氟沙星治疗 AECOPD 的疗效, delafloxacin (200 mg·d⁻¹, 连续 5 d) 的临床疗效与左氧氟沙星 (500 mg·d⁻¹, 连续 7 d) 相当^[33]。最近一项比较 delafloxacin 与莫西沙星治疗成人 CAP III 临床研究正在开展, 计划入组 860 例受试者 (clinical trials.gov identifier: NCT02679573)。

3.3 Zabofloxacin (DW224a)

Zabofloxacin 在对主要的社区获得性呼吸道病原菌如肺炎链球菌, 金黄色葡萄球菌, 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌等均具有杀菌活性。

Zabofloxacin 对氟喹诺酮耐药菌株金黄色葡萄球菌表现出较强的杀菌活性^[34-35]。

一项比较 zabofloxacin (367 mg·d⁻¹, 连续给药 5 d) 和莫西沙星 (400 mg·d⁻¹, 连续给药 7 d) 治疗 COPD 中度加重的 III 期临床研究^[36], 该研究入组 345 名 COPD 中度加重病人, zabofloxacin 组和莫西沙星组的临床疗效分别为 88.2% 和 89.1%; 两组的微生物疗效分别为 85.9% 和 84.2%。

4 讨论

呼吸喹诺酮类药物如左氧氟沙星、莫西沙星等在治疗下呼吸道感染有多项优势, 如对呼吸道病原菌具有广谱抗菌活性; 口服给药生物利用度高, 口服疗效可与静脉滴注疗效相当; 半衰期长, 可以每日一次给药; 组织穿透力强, 在肺组织中具有较高的药物浓度。新开发的喹诺酮类药物增加了对耐药菌如 PRSP 和 MRSA 的抗菌活性, 对氟喹诺酮类已耐药的细菌仍有较好的抗菌活性。尽管有上述优点, 在临床应用中也应注意一些可能存在的问题。喹诺酮过度使用中产生的耐药问题, 喹诺酮类药物抑制耐药突变选择的能力不同, 相比莫西沙星, 左氧氟沙星更易选择出耐药菌株。氟喹诺酮类药物的使用是细菌对氟喹诺酮类药物产生耐药的独立危险因素, 在左氧氟沙星临床治疗中有产生对氟喹诺酮耐药的肺炎链球菌的报道^[37]。2010 年更新的欧洲临床微生物和感染疾病协会 (ESCMID) 发布的成人下呼吸道感染指南中^[38]也提到, 近期使用过氟喹诺酮类药物的 CAP 患者经验治疗时应避免使用该类药物。

【参考文献】

- [1] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990—2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013[J]. Lancet, 2015, 385(9963):117-171.
- [2] Torres A, Liapikou A. Levofloxacin for the treatment of respiratory tract infections[J]. Expert Opin Pharmacother, 2012, 13(8):1203-1212.
- [3] Burkhardt O, Welte T. 10 years' experience with the pneumococcal quinolone moxifloxacin[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(6):645-

- 668.
- [4] 杨青, 俞云松, 林洁, 等. 2005—2014年CHINET呼吸道分离菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(5):541-550.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):253-279.
- [6] Gadsby N J, Russell C D, Mchugh M P, et al. Comprehensive molecular testing for respiratory pathogens in community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62:817-823.
- [7] 刘又宁, 曹彬, 王辉. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(10):739-746.
- [8] Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, et al. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis[J]. Eur Respir J, 2012, 39(6):1354-1360.
- [9] Hoban D J, Reinert R R, Bouchillon S K, et al. Global in vitro activity of tigecycline and comparator agents: tigecycline evaluation and surveillance trial 2004—2013[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2015, 14(1):27.
- [10] Zhang Y, Zhang F, Wang H, et al. Antimicrobial susceptibility of streptococcus pneumoniae, haemophilus influenzae and moraxella catarrhalis isolated from community-acquired respiratory tract infections in China: results from the CARTIPS antimicrobial surveillance program[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2016, 5:36-41.
- [11] Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(suppl.):S27-S72.
- [12] Woodhead M, Blasi F, Ewig S. Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(Suppl.):S1-S59.
- [13] Cecchini J, Tuffet S, Sonnevile R, et al. Antimicrobial strategy for severe community-acquired legionnaires' disease: a multicentre retrospective observational study[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(5):1502-1509.
- [14] Raz-Pasteur A, Shasha D, Paul M. Fluoroquinolones or macrolides alone versus combined with β -lactams for adults with community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2015, 46(3):242-248.
- [15] Belforti R K, Lagu T, Haessler S, et al. Association Between Initial Route of Fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(1):1-9.
- [16] Kalil A C, Metersky M L, Klompas M, et al. Executive summary: management of adults With hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(5):575-582.
- [17] Shorr A F, Zadeikis N, Jackson W L, et al. Levofloxacin for treatment of ventilator-associated pneumonia: a subgroup analysis from a randomized trial[J]. CID, 2005, 40(Suppl.):S126-S128.
- [18] Torres A, Bauer T T, León-Gil C, et al. Treatment of severe nosocomial pneumonia: a prospective randomised comparison of intravenous-ciprofloxacin with imipenem/cilastatin[J]. Thorax, 2000, 55(12):1033-1039.
- [19] West M, Boulanger B R, Fogarty C, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study[J]. Clin Ther, 2003, 25(2):485-506.
- [20] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD; 2010. [J/OL]. (2011-11-01)[2017-10-04]. <http://www.goldcopd.org/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management.html>.
- [21] Chodosh S, Deabate C A, Haverstock D, et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The bronchitis study group[J]. Respir Med, 2000, 94(1):18-27.
- [22] Miravittles M, Molina J, Brosa M. Clinical efficacy of moxifloxacin in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis: a systematic review and meta-analysis [in Spanish] [J]. Arch Bronconeumol, 2007, 43(1):22-28.
- [23] Soman A, Honeybourne D, Andrews J, et al. Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400 mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy[J]. J Antimicrob Chemother, 1999, 44(6):835-838.
- [24] Liu K X, Xu B, Wang J, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(3):221-229.
- [25] Urueta-Robledo J, Ariza H, Jardim J R, et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: the Latin American Cohort[J]. Respir Med, 2006, 100(9):1504-1511.
- [26] Chuchalin A, Zakharova M, Dokic D, et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI) [J]. BMC Pulm Med, 2013, 13(1):5.
- [27] Giusti M, Blasi F, Iori I, et al. Prulifloxacin vs levofloxacin for exacerbation of COPD after failure of other antibiotics[J]. COPD, 2016, 13(5):555-560.
- [28] Harnett S J, Fraise A P, Andrews J M, et al. Comparative study of the in vitro activity of a new fluoroquinolone, ABT-492[J]. J Antimicrob Chemother, 2004, 53(5):783-792.
- [29] Waites K B, Crabb D M, Duffy L B. Comparative in vitro susceptibilities and bactericidal activities of investigational fluoroquinolone ABT- and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2003, 47(12):3973-3975.
- [30] Almer L S, Hoffrage J B, Keller E L, et al. In vitro and bactericidal activities of ABT-492, a novel fluoroquinolone, against gram-positive and gram-negative organisms[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2004, 48(7):2771-2777.

(下转 41 页)

(上接 32 页)

- [31] Bauer J, Siala W, Tulkens P M, et al. A combined pharmacodynamic quantitative and qualitative model reveals the potent activity of daptomycin and delafloxacin against staphylococcus aureus biofilms[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2013, 57(6):2726-2737.
- [32] Siala W, Mingeot-Leclercq M P, Tulkens P M, et al. Comparison of the antibiotic activities of daptomycin, vancomycin, and the investigational fluoroquinolone delafloxacin against biofilms from staphylococcus aureus clinical isolates[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(11):6385-6397.
- [33] Kocsis B, Szabo D. New treatment options for lower respiratory tract infections[J]. Expert Opin Pharmacother, 2017, 18(13):1345-1355.
- [34] Park H S, Kim H J, Seol M J, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of DW-224a, a new fluoronaphthyridone[J]. Antimicrob Agent Chemother, 2006, 50(6):2261-2264.
- [35] Kwon A R, Min Y H, Ryu J M, et al. In vitro and in vivo activities of DW-224a, a novel fluoroquinolone antibiotic agent[J]. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(3):684-688.
- [36] Rhee C K, Chang J H, Choi E G, et al. Zabofloxacin versus moxifloxacin in patients with COPD exacerbation: a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized, controlled, phase III , non-inferiority trial[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015, 10(1):2265-2275.
- [37] Salkind A R, Cuddy P G, Foxworth J W. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36(12):1938-1943.
- [38] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections——full version[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, (Suppl.) :S1-S4.