

喹诺酮类抗菌药物在呼吸系统感染性疾病治疗中的地位

张玄^a, 李燕明^{b*}

(北京医院 a. 保健医疗部; b. 呼吸与危重症医学科 国家老年医学中心, 北京 100730)

【摘要】 呼吸系统感染是感染性疾病中最重要的内容, 也是目前脓毒症发生最常见的因素之一。喹诺酮类药物对呼吸系统感染中大部分病原体具有抗菌活性, 同时因其良好的药代动力学及药效动力学特征, 临床应用广泛。本文对喹诺酮类药物的药理特点进行阐述, 分述其在呼吸系统感染性疾病中的临床应用, 并对其不良反应及药物相互作用作一概述。

【关键词】 喹诺酮类药物; 感染性疾病; 呼吸系统

【中图分类号】 R978.19

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2019)07-0017-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.005

The role of quinolones in the treatment of respiratory infectious diseases

ZHANG Xuan^a, LI Yan-ming^{b*}

(a. Department of Health Care; b. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Respiratory infections are the most important part of infectious diseases as well as the major factors in the occurrence of sepsis. Quinolones have good antibacterial activity against dominant respiratory bacterial pathogens and are widely used due to excellent pharmacokinetic and pharmacodynamics features. This article described the pharmacological characteristics and clinical applications in respiratory diseases of quinolones and summarized their adverse reactions and drug interactions.

【Key words】 quinolones drugs; infectious disease; respiratory system

自 1962 年 Lesher 等合成第 1 个喹诺酮类药物萘啶酸以来, 此类药物研发进展迅速, 已成为临床上应用最广泛的抗感染药物之一。喹诺酮类药物对呼吸系统常见病原体有较广的覆盖和较强的抗菌效果, 在呼吸系统感染性疾病中的应用具有独特优势, 本文对此作一综述。

1 喹诺酮类抗菌药物的历史发展历程

开发于 20 世纪 60 年代的第 1 代的喹诺酮类药物萘啶酸及 70 年代第 2 代代表药物吡哌酸由于较多局限性, 临床上仅用于治疗尿路感染和肠道感染。20 世纪 80 年代中期出现第 3 代喹诺酮类抗菌药物, 以环丙沙星、左氧氟沙星为代表, 其对革兰阴性杆

菌的抗菌活性进一步增强, 较前两代具有较高的血药浓度和较强的组织穿透力, 被广泛应用于全身各系统感染。第 4 代喹诺酮类产生于 20 世纪 90 年代, 代表药物有加替沙星、莫西沙星及吉米沙星等。不良反应更小, 对革兰阳性菌、厌氧菌以及结核分枝杆菌有显著增强^[1]; 在肺组织和呼吸道分泌物中的药物浓度明显增高, 同时半衰期更长、口服剂型的生物利用度更高, 在下呼吸道感染方面起到重要作用, 因此被统称为呼吸喹诺酮类药物^[2-3]。

21 世纪以来, 新型喹诺酮类抗菌药物的研发继续进行, 代表药物有加雷沙星、西他沙星、奈诺沙星、zabofloxacin 等, 对革兰阳性球菌的抗菌作用增强, 对某些耐其他氟喹诺酮类的临床菌株有良好的

[收稿日期] 2019-05-23

[作者简介] 张玄, 女, 硕士, 住院医师; 研究方向: 呼吸系统疾病; Tel: (010)85136242; E-mail: zhangxuan_angela@163.com

[通信作者] *李燕明, 女, 主任医师, 硕士生导师; 研究方向: 肺部感染性疾病, 呼吸与危重症; Tel: (010)85136242; E-mail: lymyl@263.net

杀菌作用,同时不良反应减少^[4-8]。其中奈诺沙星因其对结核分枝杆菌抗菌活性弱^[9],在治疗不能排除结核的社区获得性肺炎患者时,可避免单药用于结核病的治疗。

2 喹诺酮类抗菌药物药理学作用及特点

2.1 喹诺酮类抗菌药物抗菌机制及耐药机制

喹诺酮类药物主要作用靶位为 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV。DNA 旋转酶在细菌的复制、转录和修复过程中起决定作用,拓扑异构酶 IV 对细菌染色体的分裂起决定作用。喹诺酮类通过抑制这 2 种酶,阻断细菌 DNA 复制,从而发挥抗菌作用^[10]。

目前细菌对喹诺酮类药物耐药的主要机制有 4 种:①拓扑异构酶基因突变——编码拓扑异构酶的基因突变,导致编码结构改变,增加细菌对喹诺酮类药物的耐药性;②细菌细胞膜通透性改变——喹诺酮类药物依靠革兰阴性菌外膜蛋白和脂多糖的扩散作用进入细菌体内,外膜蛋白与脂多糖变异均可使细胞膜通透性发生变化,导致细菌摄取药物的量减少而引起耐药;③主动外排——细菌细胞膜上有一种类型的蛋白质,在能量支持下,可将进入胞内的药物选择或非选择地排出细胞外,又称外排泵;④质粒介导的喹诺酮类药物耐药(plasmid-mediated quinolone resistance, PMQR)——主要由耐药基因 *qnr* 介导, *qnr* 基因编码的是 Qnr 蛋白, Qnr 对 DNA 旋转酶、拓扑异构酶 IV,孔通道蛋白或外排系统的变异起着重要的辅助作用,同时它对细菌染色体突变选择水平有很大的影响,使细菌更容易对喹诺酮类抗菌药产生耐药^[11]。另外,还有研究显示当细菌受到抗菌药物破坏 DNA 时,就会激发细菌的紧急应激反应从而产生保护机制,修复细胞损伤,这个过程中可能导致 DNA 错配复制从而产生耐药^[12],称为 SOS 反应。

2.2 喹诺酮类抗菌药物药代动力学特征

第 3、4 代喹诺酮类药物与第 1、2 代喹诺酮类药物相比,具有良好的药代动力学特性:①多数品种口服在胃、肠道吸收迅速,用药后 2 h 可达最高血药浓度(C_{max});②血浆半衰期较长,最短的也有 3~5 h,最长的可达 10 h 以上;③血浆蛋白结合率较低,故能更好地向组织间液及细胞内转运;④体内分布广泛,在组织以及体液中药物浓度高。新型

喹诺酮类药物可在吞噬细胞及黏膜内聚集,特别是肺泡巨噬细胞,在肺组织中的局部浓度可以达到血清药物浓度的几倍甚至几十倍^[13]。

2.3 喹诺酮类抗菌药物的药动学和药效学特征

喹诺酮类药物为浓度依赖性抗菌药物,有关的药动学和药效学参数为血药峰浓度/最低抑菌浓度(C_{max}/MIC)和药时曲线下面积/最低抑菌浓度(AUC_{24h}/MIC),目前更倾向于采用 AUC_{24h}/MIC 来评估和预测喹诺酮类药物的细菌学疗效和临床疗效。就不同致病菌而言,喹诺酮类药物理想的 AUC_{24h}/MIC 有不同要求^[1]。目前,对喹诺酮类药物根据药动学和药效学原则制定或优化给药方案的策略为在不增加剂量的前提下,减少每日给药次数或尽量单次给药,在保证药物安全性前提下,使其 AUC_{24h}/MIC 及 C_{max}/MIC 值尽量高。

随着喹诺酮类耐药问题的日益严峻,为遏制其产生耐药性,在此类药物的药动学和药效学研究中还应关注血药峰浓度/突变预防浓度(C_{max}/MPC)和 AUC_{24h}/MPC 这 2 个参数。研究认为,抗菌药物存在一个可以对耐药突变菌株选择性放大的浓度窗,即突变选择窗(mutant selection window, MSW),窗的上界为 MPC,即可抑制突变耐药细菌生长的抗菌药物浓度,下界为细菌的 MIC。临床用药尽量选择耐药 MSW 窄的抗生素或通过调整用药方式关闭 MSW^[14]。

3 喹诺酮类抗菌药物在呼吸系统疾病中的应用

3.1 喹诺酮类抗菌药物在社区获得性肺炎中的应用

我国多项成人社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)流行病学调查结果显示:我国成人 CAP 的重要致病菌是肺炎链球菌和肺炎支原体^[15-17]。2004—2013 TEST 全球耐药监测结果:青霉素耐药的肺炎链球菌在肺炎链球菌中占 14.8%,在亚太地区的分离率高达 30.1%,同期肺炎链球菌、肺炎支原体对大环内酯的耐药率在全球都有增长^[18]。2013—2014 年中国 CAP 分离的 1046 例临床分离株,青霉素耐药的肺炎链球菌为 44.1%,肺炎链球菌对大环内酯类耐药率均在 90% 以上,对左氧氟沙星和莫西沙星的敏感率为 98%^[19]。

2016 年我国成人 CAP 诊断和治疗指南中对

CAP 经验性抗感染治疗推荐应用喹诺酮: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)。对于需要入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)的无基础疾病青壮年罹患重症 CAP 的患者,推荐包括单用呼吸喹诺酮类静脉治疗(Ⅲb)。同时指出喹诺酮类为浓度依赖性抗菌药物,其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,通常每天 1 次用药,可增加药物活性,减少耐药的发生^[20]。

研究表明,在 CAP 应用中喹诺酮类药物有一定优势。回顾性研究结果显示,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病死率显著降低^[21]。一项 Meta 分析提示,喹诺酮单药对于无感染性休克的严重肺炎的临床失败率、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^[22]。

3.2 喹诺酮类抗菌药物在医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎中的应用

我国医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)与呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)常见的病原菌包括鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌及大肠埃希菌等。

2018 年中国成人 HAP 与 VAP 诊断和治疗指南中对于喹诺酮类用药的推荐如下:

HAP(非 VAP)患者初始经验性抗感染治疗:建议根据疾病危重程度分为 2 组,非危重患者的多重耐药(multidrug-resistant, MDR)菌感染低风险组推荐喹诺酮类单药治疗(环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星等);MDR 感染高风险组推荐将抗铜绿假单胞菌喹诺酮类作为联合用药备选方案;危重患者的抗铜绿假单胞菌喹诺酮类也作为联合用药备选方案之一。

VAP 患者初始经验性抗感染治疗:建议根据 MDR 菌感染风险分为 2 组,MDR 菌低风险组推荐包括喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星等)作为单药或联合用药方案;MDR 菌高风险组推荐抗假单胞菌喹诺酮类作为联合治疗之一。

HAP/VAP 的治疗方案需根据当地医院的病原学监测数据,在经验性治疗的基础上选择针对性选

择抗菌药物^[23]。

3.3 喹诺酮类抗菌药物在慢性阻塞性肺疾病急性加重中的应用

慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)最常见诱因是呼吸道感染,通常认为最常见的病原体是流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌,其次为铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌、金黄色葡萄球菌和副流感嗜血杆菌等。国内一项大型多中心研究^[24]显示 AECOPD 患者中革兰阴性菌感染分离率高,最常见的是铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌,其次为流感嗜血杆菌;少数为革兰阳性球菌,包括肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌。非典型病原体也是 AECOPD 发生的不可忽视的因素,研究表明肺炎衣原体在慢性阻塞性肺疾病患者发生急性加重中起到重要作用^[25]。

2017 年 AECOPD 诊治中国专家共识中对于感染性 AECOPD 的初始抗菌治疗的建议:如患者无铜绿假单胞菌感染的危险因素则有数种抗菌药物可供选择,选择主要依据急性加重的严重程度、当地耐药状况、费用和潜在的依从性,推荐使用阿莫西林/克拉维酸钾,也可选用左氧氟沙星或莫西沙星。对于有铜绿假单胞菌感染的危险因素的患者,如能口服,则可选用环丙沙星或左氧氟沙星;需要静脉用药时,可选择环丙沙星或(和)抗铜绿假单胞菌的 β -内酰胺类,同时可加用氨基糖苷类抗菌药物。抗菌药物的推荐治疗疗程为 5~7 d,特殊情况可以适当延长抗菌药物的应用时间^[26]。

3.4 喹诺酮类抗菌药物在抗结核分枝杆菌及非结核分枝杆菌中的应用

3.4.1 喹诺酮类抗菌药物在抗结核分枝杆菌中的应用 研究证实氟喹诺酮类对结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)有非常强的杀菌能力。

结核菌根据对一线抗结核药物敏感性不同分为敏感结核菌株和耐药结核菌株。对于敏感结核菌株,目前因其疗效不明确仍不推荐将氟喹诺酮类作为初治肺结核的一线用药,但多种研究表明在标准抗结核治疗方案中加入莫西沙星来治疗敏感结核病可提高痰培养的阴转率^[27];同时在对链霉素不能耐受或不方便使用的情况下,用左氧氟沙星代替链霉素可取得同样的疗效^[28]。对于耐药结核菌株,氟喹诺酮类药物在耐药结核病治疗中起到重要作用,

2015 年中国防痨协会发布的《耐药结核病化学治疗指南》^[29] 和世界卫生组织 2016 年发布的耐药结核病治疗指南^[30] 均把左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星纳入耐药结核病推荐治疗方案中,并在耐多药、广泛耐药结核病治疗方案中作为核心药物使用。2016 年世界卫生组织将抗结核药物分组,氟喹诺酮类药物被纳入 A 类使用药物,包括高剂量左氧氟沙星 (≥ 750 mg)、莫西沙星、加替沙星,并指出这组药作为耐多药结核病核心方案的最主要组成部分^[30]。但是鉴于氟喹诺酮类药物之间还存在着交叉耐药性,2014 年世界卫生组织《耐药结核病规划管理指南伙伴手册》^[31] 和 2015 年中国防痨协会《耐药结核病化学治疗指南》^[29] 也提出:“体外研究显示氧氟沙星耐药时使用新一代氟喹诺酮类药物(左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星)仍有效。左氧氟沙星耐药时其他第 4 代氟喹诺酮类药物(莫西沙星、加替沙星)是否有效尚不能肯定,这时应用第 4 代氟喹诺酮类药物不一定有效。”

3.4.2 喹诺酮类抗菌药物在抗非结核分枝杆菌中的应用 非结核分枝杆菌 (*nontuberculous Mycobacteria*, NTM) 是指除结核分枝杆菌复合群和麻风分枝杆菌以外的分枝杆菌,2000 年和 2010 年全国结核病流行病学调查结果表明,我国 NTM 的感染和发病呈明显上升趋势^[32]。在治疗上,由于 NTM 对大多数抗结核药物呈原始耐药,给治疗带来了很大困难。

2012 年发布的《非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识》^[33] 在治疗药物及治疗原则均作了详细的说明:“新型氟喹诺酮类药物中的氧氟沙星、环丙沙星、左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星等对 NTM 均有一定的抗菌作用,其中以莫西沙星和加替沙星的抗菌活性最强,对鸟-胞内分枝杆菌复合群组、偶发分枝杆菌的作用最为显著。一种新开发的氟喹诺酮类药物 (DC-159a) 对大多数 NTM 均显示出良好的抗菌作用。”但是 NTM 种类复杂,对喹诺酮的敏感性存在差异,需要鉴定菌种,给予针对性治疗。

4 喹诺酮类抗菌药物用药注意事项

4.1 喹诺酮类抗菌药物的不良反应

喹诺酮类抗菌药物的不良反应发生率一般在 5% ~ 10%,胃肠道反应和中枢神经系统不良反应较为常见,症状轻微,不需中断治疗。严重的不良

反应包括心脏毒性 (QT 间期延长、尖端扭转性室性心动过速)、肌腱断裂、严重中枢神经系统反应、严重肝功能损害 (药物性肝炎或肝坏死)、肾功能损害、过敏反应、光毒性反应、幼年动物软骨损害等。少数氟喹诺酮类药物引起大疱性皮肤病。2018 年美国食品药品监督管理局评估发现氟喹诺酮类抗菌药物能增加罕见且严重的主动脉瘤破裂或夹层风险^[34]。这些严重的不良反应较少见,但在特殊人群中高发。

4.2 喹诺酮类抗菌药物与其他药物相互作用

4.2.1 喹诺酮类药物与经细胞色素酶 CYP450 途径代谢药物的相互作用 多数喹诺酮类药物对细胞色素酶 CYP450 有不同程度的抑制作用,可以导致与其有共同通路的药物代谢速度减慢、血药浓度升高。如大部分喹诺酮类与华法林合用,可增加出血风险。某些氟喹诺酮类药物,可竞争肝药酶 P450 结合部位,使环孢素代谢减慢,增加肾毒性。

4.2.2 喹诺酮类药物与可能出现 QT 间期延长的药物的相互作用 喹诺酮类药物可诱发心电图 QT 波延长,导致恶性心律失常。如再次联合可能导致 QT 间期延长的药物,包括 Ia 类及 III 类抗心律失常药、大环内酯类、西沙必利及精神类药物等时,可诱发尖端扭转型室性心动过速,危及生命。

4.2.3 喹诺酮类药物与降糖药物的相互作用 喹诺酮类药物与口服降糖药或胰岛素同时使用,可引起血糖紊乱。

4.2.4 喹诺酮类药物与其他药物的相互作用 喹诺酮类药物与含有金属离子的口服药物同服会形成螯合物,从而使药效降低,生物利用度下降。喹诺酮类药物与非甾体抗炎药物联合用药可致中枢神经系统不良反应增加。与万古霉素联用可增加肾毒性。

4.3 喹诺酮类抗菌药物的规范合理应用

4.3.1 严格掌握用药指征 我国对喹诺酮类药物应用呈上升趋势,但是临床应用中凸显出的问题也越来越多,比较突出的就是药物非适应证用药,基于充足的临床证据制定的各种肺部感染疾病诊治指南,以及国内结合国情制定的共识都是合理用药的重要依据。临床医生应熟练掌握各种喹诺酮类药物的抗菌谱和抗菌特点,通过对病原菌的筛查,作出正确的临床诊断,选择合适的抗菌药物。这样才能有效避免药物滥用,减少耐药,延长喹诺酮类药物

的使用寿命。

4.3.2 避免禁忌证及不良反应 喹诺酮类药物对动物软骨有损害作用,因此在孕妇、18岁以下未成年人和哺乳期妇女禁用,对喹诺酮类药物过敏者禁用。有肝、肾和心血管疾病的患者(尤其是老年患者)应慎用。因为此类药物具有光毒性反应,建议服药后应尽量避免长时间在日光下暴露皮肤。患有中枢神经系统疾病、既往有癫痫病史的患者慎用,以免诱发癫痫。糖尿病患者服用此类药物易出现血糖紊乱,在治疗期间应密切监测血糖变化。患有动脉瘤或有动脉瘤风险的患者应用氟喹诺酮类药物可能导致动脉瘤破裂或夹层发生,尽量避免应用。喹诺酮类药物与很多药物均有相互作用,应尽量避免可能造成不良反应的联合用药方案。

4.3.3 选择合适的给药途径及剂量 喹诺酮类药物口服生物利用度较高,静脉用药显示不良反应较口服用药多,尽量选择口服给药,同时应避免空腹服用,静脉滴注速度不宜过快。给药频次方面,喹诺酮类药物是浓度依赖性药物,左氧氟沙星、莫西沙星等喹诺酮类药物半衰期较长,每日1次静脉滴注或口服。用药剂量方面,结合呼吸道感染相关指南用药推荐及患者基础情况,尽量选择耐药突变选择窗窄的抗菌药物或通过调整用药方式关闭突变选择窗,避免小剂量多次给药从而减少细菌耐药。用药疗程方面:结合相关推荐指南规范用药疗程,尽量避免长期大量应用此类药物,因其将导致菌群失调、二重感染等问题。

综上,喹诺酮类药物因其良好的治疗效果和安全性目前在临床广泛应用,结合国内外指南及共识推荐喹诺酮类药物在各类呼吸系统感染性疾病中均有重要地位。但是喹诺酮类的耐药现状日益严重及多种不良反应是目前面临的重要问题,积极推广和普及喹诺酮类合理应用于呼吸系统感染性疾病尤为重要,同时对于喹诺酮类抗菌药物进一步完善作用机制、耐药机制及细菌耐药性监测,减少药物不良反应是之后需要加强的基础研究工作。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 合理应用喹诺酮类抗菌药物治疗下呼吸道感染专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009,32(9):646-654.
- [2] Ferrara A M. New fluoroquinolones in lower respiratory tract infections and emerging patterns of pneumococcal resistance[J]. Infection, 2005,33(3):106-114.
- [3] Lode H, Allewelt M. Role of newer fluoroquinolones in lower respiratory tract infections[J]. J Antimicrob Chemother, 2002,50(1):151-154.
- [4] Okumura R, Hirata T, Onodera Y, et al. Dual-targeting properties of the 3-aminopyrrolidyl quinolones, DC-159a and sitafloxacin, against DNA gyrase and topoisomerase IV: contribution to reducing in vitro emergence of quinolone-resistant streptococcus pneumoniae[J]. J Antimicrob Chemother, 2008,62(1):98-104.
- [5] Takagi H, Tanaka K, Tsuda H, et al. Clinical studies of garenoxacin[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008,32(6):468-474.
- [6] 陈静. 新型无氟喹诺酮: 苹果酸奈诺沙星[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018,41(4):320-322.
- [7] 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 Agents Chemother, 2006,50(6):2261-2264.
- [8] 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.
- [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] Aldred K J, Kerns R J, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance[J]. Biochemistry, 2014,53(10):1565-1574.
- [11] 夏蕊蕊. 喹诺酮类药物及细菌对其耐药性机制研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010,35(4):255-261.
- [12] Cheng G, Hao H, Dai M, et al. Antibacterial action of quinolones: from target to network[J]. Eur J Med Chem, 2013,66:555-562.
- [13] 钱嫣蓉, 周敏, 万欢英. 新喹诺酮类抗生素药代/药效学在下呼吸道感染中的应用[J]. 上海医学, 2005,28(12):1054-1057.
- [14] 李燕明, 孙铁英. 喹诺酮类抗菌药物的药动学和药效学研究进展[J]. 中国新药杂志, 2005,14(9):1123-1126.
- [15] Tao L L, Hu B J, He L X, et al. Etiology and antimicrobial resistance of community-acquired pneumonia in adult patients in China[J]. Chin Med J(Engl), 2012,125(17):2967-2972.
- [16] Liu Y F, Gao Y, Chen M F, et al. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China[J]. BMC Infect Dis, 2013,13:309.
- [17] Bao Z, Yuan X, Wang L, et al. The incidence and etiology of community-acquired pneumonia in fever outpatients[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2012,237(11):1256-1261.
- [18] 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, 2015,14:27-30.

- [19] Zhang Y W. 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280.
- [24] Ye F, He L X, Cai B Q, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(12): 2207-2214.
- [25] 慢性阻塞性肺疾病急性加重抗菌治疗论坛专家组. “慢性阻塞性肺疾病急性加重抗菌治疗指南”中急性加重抗菌治疗的地位 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(9): 712-714.
- [26] 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(14): 1041-1057.
- [27] Velayutham B V, Allaudeen I S, Sivaramakrishnan G N, et al. Sputum culture conversion with moxifloxacin-containing regimens in the treatment of patients with newly diagnosed sputum-positive pulmonary tuberculosis in South India [J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(10): 142-149.
- [28] 刘宇红, 杜建, 高微微, 等. 含链霉素或左氧氟沙星方案治疗复治肺结核患者的近期疗效及安全性 [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 487-493.
- [29] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2015) [J]. 中国防痨杂志, 2015, 37(5): 421-469.
- [30] Falzon D, Schünemann H J, Harausz E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update [J]. Eur Respir J, 2017, 49(3). DOI: 10.1183/13993003.02308-2016.
- [31] World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis [M]. Geneva: WHO, 2014.
- [32] 王宇. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编 [G]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 15-18.
- [33] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.
- [34] 美国 FDA 网站. 美国警示氟喹诺酮类抗生素的主动脉瘤破裂或夹层风险 [J]. 中国医药导刊, 2019, 21(21): 80-83.
- (本文编辑: 杨昕)

(上接第 11 页)

- [10] Vora J, Christensen T, Rana A, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials [J]. Diabetes Ther, 2014, 5(2): 435-446.
- [11] Onishi Y, Iwamoto Y, Yoo S J, et al. Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial [J]. J Diabetes Investig, 2013, 4(6): 605-612.
- [12] Evans M, Wolden M, Gundgaard J, et al. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin from the UK health care cost perspective [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(4): 366-375.
- [13] Evans M, Khunti K, Mamdani M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries [J]. Health Qual Life Outcomes, 2013, 11(1): 90-92.
- [14] 郑亚明, 吴晶, 谢琨. 2 型糖尿病患者低血糖事件发生率及费用研究 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2012, 32(11): 1195-1198.
- [15] Evans M, Chubb B, Gundgaard J. Cost-effectiveness of insulin degludec versus insulin glargine in adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Ther, 2017, 8(2): 275-291.
- [16] Pollock R F, Tikkanen C K. A short-term cost-utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 1 or type 2 diabetes in Denmark [J]. J Med Econ, 2017, 20(3): 213-220.
- (本文编辑: 杨昕)