

21 世纪上市新抗菌药物临床应用现状 (二)

【作者】 王睿 梁蓓蓓
中国人民解放军总医院 (北京 100853)
【中图分类号】 R978

【文献标识码】 B

1 喹诺酮类抗菌药 1.1 吉米沙星

吉米沙星 (gemifloxacin)^[1-4]由韩国 LG 生命科学公司研制开发, 2003 年首次在韩国上市。是在第 7 位引入胍-吡咯烷基的新氟喹诺酮类药物。氟喹诺酮药物通过抑制细菌 DNA 促旋酶和 (或) DNA 拓扑异构酶 IV 来抑制细菌的生长。吉米沙星对拓扑异构酶 IV 具有更强的亲和力。实验证明, 吉米沙星对细菌 DNA 促旋酶的选择性比对人的 II 型拓扑异构酶的选择性强 909.1 倍 (环丙沙星仅为 7.7 倍)。由此大大改善了抗菌谱, 尤其增强了抗革兰阳性菌的作用, 对肺炎链球菌显示出极强的抗菌活性, 且抗菌活性不受 β 内酰胺和大环内酯类抗生素敏感和耐药的影响。对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌和呼吸道病原菌如流感嗜血杆菌、黏膜炎莫拉菌和肺炎球菌有很好的疗效。体外抗菌活性实验证实, 吉米沙星抗肺炎链球菌的活性强于环丙沙星、司氟沙星、格帕沙星和莫西沙星等, 为环丙沙星的 30~60 倍、左氧氟沙星的 15~30 倍; 对青霉素和红霉素耐药的肺炎菌株的抗菌活性比环丙沙星高 16~64 倍; 对流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌优于环丙沙星和左氧氟沙星。吉米沙星在 4 倍最小抑菌浓度 (MIC) 时对金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌和普通变形杆菌的抗生素后效应 (PAE) 为 0.1~>6h。吉米沙星对琥乙红霉素耐药的嗜肺性军团菌的 PAE 为 4.65h。

吉米沙星口服能在胃肠道快速吸收, 食物不影响药物吸收。生物利用度约为 85%, 体内分布广

泛。部分在肝脏代谢, 主要以原形经肾小球滤过和肾小管分泌排出, 代谢物占口服给药剂量不到 10%, 主要为 N-乙酰基吉米沙星、吉米沙星反式异构体和氨甲酰基葡萄糖醛酸苷吉米沙星, 细胞色素 P450 酶在吉米沙星的代谢中不起主要作用, P450 酶的活性也不受吉米沙星影响。10 名男性受试者单剂量口服吉米沙星 320mg, C_{max} 为 $(2.33\pm0.50) \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, T_{max} 为 $(1.2\pm0.4) \text{h}$, $t_{1/2}$ 为 $(5.94\pm0.40) \text{h}$, 36.11% 通过尿液排出。吉米沙星为浓度依赖性抗菌药物。

临床上吉米沙星可用于治疗呼吸道感染、尿路感染和中耳炎等其他组织的感染。2003 年美国批准的适应证为: 敏感菌所致的慢性支气管炎急性发作, 社区获得性肺炎 (包括多重耐药肺炎链球菌所致)。在治疗急性恶化性慢性支气管炎 (AECB) 中, 有 600 例患者参加的随机、双盲、多中心平行组研究试验, 从吉米沙星 (320mg, qd, 治疗 5d) 的安全性和对 AECB 的疗效方面与阿莫西林-克拉维酸 (500/125mg, tid, 治疗 7d) 作比较, 结果吉米沙星的临床治愈率为 93.6%, 与阿莫西林-克拉维酸 93.2% 的临床治愈率无显著性差异, 两种药物均能被很好地耐受。治疗社区获得性肺炎 (CAP) 中, 有 573 例患者参加的双盲、多中心、平行试验, 比较吉米沙星 (320mg, qd, 治疗 7~14d) 与曲伐沙星 (200mg, qd, 治疗 7~14d), 结果吉米沙星与曲伐沙星的临床治愈率分别为 95.8% 和 93.6%, 不良反应的发生率分别为 20.0% 和 25.6%。

在 6775 例患者 (口服吉米沙星 320mg, qd) 和 1797 例健康志愿者和 81 例肝、肾功能不全的患者 (单次或多次口服吉米沙星) 参加的临床试验中,

口服吉米沙星表现出的不良反应主要有皮疹、腹泻、荨麻疹、呕吐、恶心、光敏性、腹痛、关节痛、食欲减退、头晕等。口服吉米沙星 320mg, qd 时, ALT 及 AST 水平没有变化; 640mg, qd 时, 8 例患者中 3 例 ALT 及 AST 水平出现临床无征兆的可逆性增加, 1 名观察到可能由吉米沙星引起的尿结晶形式。

1.2 普卢利沙星

普卢利沙星 (prulifloxacin)^[5,6] 商品名 sword, 2002 年在日本上市, 是一个新的喹诺酮类抗菌药 ulifloxacin 的前体药。口服经肠道吸收后, 通过双氧化酶作用, 迅速且大量转化为具有活性的代谢产物 ulifloxacin。本品在体外实验中显示出很强的广谱抗菌活性, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌、军团菌、衣原体和支原体等均有效。对肠杆菌科和假单胞菌属的杀菌作用为: 普卢利沙星>环丙沙星>加替沙星 \geq 左氧氟沙星。对多数革兰阳性菌的活性与氧氟沙星和环丙沙星相当, 低于司帕沙星。

口服吸收好, T_{max} 为 0.5~1.3h, $t_{1/2}$ 为 7.7~8.9h。饭后给药 T_{max} 延长, 但 AUC 不变。体液浓度与血浆浓度相似, 组织浓度高于血浆浓度, 脑脊液浓度低, 几乎没有。30%~46% 经尿液排出, 其余经粪便排出。

本品主要适应证为急性单纯性下尿路感染、复杂性下尿路感染及慢性支气管炎急性发作。给药方案为 600mg, qd, 疗程 10d; 单纯性下尿路感染时 600mg, 单剂给药。日本一项 2092 例的临床试验结果显示, 普卢利沙星对各种感染的有效率为 85.6%, 其中呼吸道感染为 85.1%、感染性肠炎为 97.9%、尿路感染为 2.6%、化脓性疾患为 90.0% (扁桃体炎、扁桃周围脓肿为 84.6%, 浅表性化脓性疾病为 94.0%)、外科感染为 86.3%、胆道感染为 91.7%、妇科感染为 91.9%、耳鼻喉科感染为 77.0%、眼科感染为 88.9%、口腔感染为 74.6%。另一项治疗细菌性肺炎的双盲研究对比了本品 (300mg, bid) 和氧氟沙星 (200mg, tid) 的疗效和副作用, 本品和氧氟沙星的临床有效率分别为 96.5% 和 93.0%; 细菌清除率分别为 90.3% 和 95.2%; 不良反应发生率

分别为 2.1% 和 3.3%。此外, 在评价本品治疗 AEGB 的研究中, 117 例患者口服本品 600mg, qd, 118 例患者口服环丙沙星 500mg, bid, 均服用 10d, 两组的临床治愈率分别为 84.7% 和 85.0%, 95.0% 置信区间证明治疗有效。

接受普卢利沙星的受试者, 临床检查值异常发生率为 4.7% (81/1726), 其中 ALT 升高 2.1%、AST 升高 1.6%, 嗜酸性粒细胞增多 1.4%。一项纳入 2044 例可评价患者的安全性观察发现, 本品几乎没有其他氟喹诺酮类抗菌药常见的光毒性、肝脏毒性和神经系统毒性。不良反应发生率为 3.5% (71/2044), 消化系统症状最多见, 为 2.1%, 表现为腹痛、腹泻、恶心等, 其次是过敏反应和神经症状各占 0.6%, 早期症状表现为红斑、畏寒、呼吸困难等, 未见严重副作用。

1.3 巴洛沙星

巴洛沙星 (balofloxacin)^[7] 的商品名为 balocin, 2002 年在韩国上市。抗菌谱广, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌具有广谱抗菌活性, 尤其对葡萄球菌 (包括对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌和化脓性葡萄球菌、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌)、肺炎球菌、肠球菌 (粪肠球菌等) 有良好的抗菌活性。对支原体、衣原体也有较好的抗菌活性。

口服巴洛沙星后迅速吸收。健康成年男性口服本药时, 血药浓度随剂量而增加, 口服 100mg 最高血液浓度平均为 $1.0\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 口服 200mg 平均为 $2.2\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 口服 400mg 平均为 $3.7\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。饭后服用本药时, T_{max} 略有延迟, C_{max} 也有所降低, 但血中药时曲线下面积 ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 与空腹时没有差异, 故认为本药受进食的影响较少, 但与含铝制剂联用时生物利用度减半。本药血中半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 为 7~8h, 主要以原形由尿排泄。48h 内的累积尿中排泄率为 70%~85%。单次服用 100mg 本药后, 8~12h 蓄积尿液中的药物浓度超过 $50\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 12~24h 尿液中药物浓度为 $(27.5\pm 5.6)\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。本药有良好的向脏器、组织的转运性, 有些部位的药物浓度是

血药浓度的数倍。巴洛沙星主要由尿液排泄，部分由胆汁排泄进入十二指肠即经过肠-肝循环，也可通过汗腺排泄到体表。同时给予丙磺舒可明显抑制本品的尿排泄，提示其肾排泄机制与肾小管分泌有关。肾功能不全、肌酐清除率低下的患者，本品的尿排泄会受到抑制。

在治疗呼吸道感染、尿路感染、外科感染及妇产科等感染中取得良好临床及细菌学疗效。本药对不同感染性疾病的有效率略有不同，但均在 80.3%~98.0% 的范围内。总体有效率为 87.3% (1555/1782)，本药对呼吸系统感染性疾病中的肺炎、肺化脓症的有效率为 94.8% (146/154)，对慢性呼吸系统疾病的有效率为 86.0% (154/179)，特别是对支原体肺炎 (37 例) 和衣原体肺炎 (4 例) 全部有效并显著改善感染症状。本药对复杂性尿路感染的有效率为 71.1% (118/166)，对衣原体尿道炎、附睾炎、宫颈炎也有优异的临床疗效。对引起上述感染的细菌分析结果可见，对革兰阳性菌感染的有效率为 90.5% (363/401)，对革兰阴性菌感染的有效率为 85.8% (357/416)，对复合性细菌感染的有效率为 82.2% (199/242)，对肺炎支原体和沙眼衣原体感染的有效率高达 99.0% (103/104)，表现出极高的治疗效果。受试者中有 75 例 (3.8%) 出现不良反应，其中 45 例出现恶心、呕吐、软便、腹泻等消化系统症状，15 例出现头痛、头重感等神经症状，13 例出现皮疹、皮肤潮红等皮肤症状，2 例出现其他症状。其中轻度 56 例，中度 19 例，没有出现重度不良反应。各种不良反应症状在给药结束或终止时消失。

1.4 帕珠沙星

帕珠沙星 (pazufloxacin)^[8-11] 的商品名为 pasil，由日本富山化学工业公司 (Toyama Chemical) 开发，2002 年在日本首次上市。本品同时作用于细菌的 DNA 旋转酶及拓扑异构酶 IV。帕珠沙星保留了氟喹诺酮的广谱抗菌活性，抗菌谱包括葡萄球菌、链球菌和粪肠菌、肠杆菌、嗜血杆菌、军团菌、铜绿假单胞菌、厌氧菌。抗菌活性似环丙沙

星。对耐药菌 (包括耐药铜绿假单胞菌) 也有较强的抗菌活性。

健康志愿者分别单剂量静脉滴注甲磺酸帕珠沙星 300mg、500mg，静滴持续时间为 30min， C_{\max} 分别为 $8.99\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与 $11.0\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ； $\text{AUC}_{0-\infty}$ 分别为 $13.3\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 及 $21.7\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ ； $t_{1/2\beta}$ 分别为 1.65h 及 1.88h； T_{\max} 均为 0.5h。给药后可迅速分布至组织和体液中。50~500mg 单次静脉滴注 30min，24h 内尿排泄率为 90%，1 次 300 mg bid 给药，或 1 次 500mg bid 给药的尿排泄率与单次给药基本一致。药物代谢后，胆汁和尿中的代谢物以葡萄糖醛化合物为主，其他代谢物浓度较低。肾功能障碍时， $t_{1/2\beta}$ 显著延长，AUC 显著升高，尿中排泄率显著下降。

帕珠沙星主要用于慢性支气管炎急性发作、细菌性痢疾、尿路感染、皮肤软组织感染等。Kaoru 应用帕珠沙星 300mg bid 和 500mg bid 静滴两种方案共治疗 228 例呼吸道感染患者，总有效率分别为 75.4% 和 74.4%，细菌清除率为 85.7%。Kaoru 应用帕珠沙星 300mg bid 和 500mg bid 静滴两种方案共治疗 149 例，复杂性尿路感染患者的有效率分别为 81.6% 和 77.0%，总有效率为 78.7%，细菌清除率为 85.7%。口服帕珠沙星 200mg tid 治疗细菌性肠炎共 71 例，治愈率为 50.7%，有效率为 97.2%，细菌清除率为 95.4%。口服帕珠沙星 $200\sim600\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗 186 例各种妇科感染的总有效率为 95.6%，对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌的清除率分别为 91.9%、95.2% 和 83.3%。日本一项多中心临床试验共纳入各种感染者 1456 例，口服帕珠沙星 100mg tid 或 200mg tid，总有效率为 85.6%，细菌清除率为 86.2%。

帕珠沙星主要不良反应以消化道症状多见，如恶心、上腹不适、腹胀、软便、腹泻等，个别患者可出现皮疹、瘙痒、转氨酶升高等，但大多轻微、短暂，无需处理，停药后可自行消失，尚未见严重不良反应报道。据日本资料显示，帕珠沙星不良反应发生率约 3.3%，其中胃肠道反应为 2.1%，中枢神经系统反应为 0.7%，皮肤过敏反应为 0.4%。

2 肽类抗生素

达托霉素 (daptomycin)^[12,13]是第一个批准上市的作用方式不同于其他抗生素的一种具有环状结构的新型脂肽类抗生素, 商品名为 dapcin, 由 Cubist 公司开发, 2003 年在美国上市。

达托霉素通过结合细菌的细胞膜, 改变细胞膜电位, 使其快速去极化, 从而阻断细胞膜输送氨基酸, 抑制细菌 DNA、RNA 和蛋白质的合成。达托霉素在体外具有抗绝大多数的临床革兰阳性菌的作用。主要用于耐药菌, 如耐万古霉素的肠球菌 (VRE), 耐甲氧西林的金黄色葡萄 (MRSA), 糖肽类敏感的球菌 (GISA), 凝固酶阴性的葡萄球菌 (CNS) 和耐青霉素的肺炎链球菌 (PRSP) 的感染。

本品 $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd, 静脉滴注 7d 后稳态血浓度为 $57.8\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 蛋白结合率为 92%, $t_{1/2}$ 为 8.1h。药物主要经肾脏清除, 在尿液中可收集到 80% 的给药剂量, 这其中 2/3 以原药形式排出。对葡萄球菌属, 达托霉素为浓度依赖型抗菌药物, 对革兰阴性菌, 生物利用度/最低抑菌浓度 (AUC/MIC) 为 250 以上时可有较好的细菌清除率, 对链球菌属, (AUC/MIC) 大于 75 时可有效抑制细菌生长。

2002 年美国批准本品用于金黄色葡萄球菌包括 MRSA、化脓性链球菌及其他链球菌属、粪肠球菌 (万古霉素敏感) 所致的复杂性皮肤软组织感染 (cSSSI)。推荐的给药方案为 $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd 静脉滴注 30min 以上。在对两个随机单盲多中心 cSSSI 治疗试验中, 达托霉素组静脉给予 $4\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, qd, 标准治疗组静脉给予半合成青霉素 $4\sim 12\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$, 或万古霉素 1g , q12h。结果 3 组治疗效果相同。在为期 6~12d 的治疗后, 达托霉素的临床有效率为 82.1%, 而标准治疗组为 82.9%, 两者没有统计学意义。

经健康受试者试验表明, 达托霉素最常见不良反应包括便秘、注射部位疼痛、恶心、呕吐、腹泻及头痛, 少部分患者出现肌酸磷酸激酶增高及肾功能异常。

3 噁唑烷酮类抗菌药

利奈唑胺 (linezolid)^[14,15], 商品名 zyvox, 是噁

唑烷酮类抗菌药物家族的第一个产品。2001 年 1 月, 利奈唑胺最先在英国批准上市。目前可供应用的品种有口服片剂、混悬液和供静脉输液使用的注射液。

利奈唑胺主要通过和细菌 50S 核糖体亚单位结合, 选择性地抑制细菌转录的始动而发挥抗菌作用。由于利奈唑胺和其他抗生素与细菌结合的部位没有相互作用, 因此利奈唑胺具有广谱的抗革兰阳性菌作用, 其中包括那些对抗生素耐药的细菌。对葡萄球菌属包括 MRSA、肠球菌属包括 VRE、链球菌属包括 PRSP 均具有良好抗菌作用, 对艰难梭菌的作用与万古霉素相仿。

利奈唑胺口服生物利用度 100%, 口服后 1~2h 达峰, 利奈唑胺的血浆蛋白结合率约为 31%, 健康成年受试者的稳态分布容积为 40~50L, 唾液和血浆药物浓度比为 1.2 : 1, 汗液和血浆药物浓度比为 0.55 : 1。主要由肾脏排出, 消除半衰期 4.5~5.5h。利奈唑胺是时间依赖性抗菌药物, 但消除半衰期和抗菌后效应 (PAE) 较长 (3~4h)。评价影响利奈唑胺对青霉素敏感的肺炎链球菌疗效的最佳 PK/PD 参数研究表明, ($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$) 的 R^2 为 82%, ($T>\text{MIC}$) 的 R^2 为 57%, ($C_{\text{max}}/\text{MIC}$) 的 R^2 为 59%。应用免疫缺陷的鼠感染模型评价影响利奈唑胺的最佳 PK/PD 参数研究表明, 对金黄色葡萄球菌 PK/PD 参数 ($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$) 的 R^2 为 75%, ($T>\text{MIC}$) 的 R^2 为 75%, ($C_{\text{max}}/\text{MIC}$) 的 R^2 为 65%。对肺炎链球菌起抑菌作用的 ($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$) 为 22~97, 对金黄色葡萄球菌起抑菌作用的 ($\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$) 为 39~167。

自 2000 年以来美国 FDA 先后批准本品用于成人及儿童的医院及社区获得性肺炎包括由多重耐药肺炎链球菌所致者、单纯性及复杂性皮肤软组织感染、VRE 感染、糖尿病足感染。不良反应为胃肠道反应、头痛、失眠、皮疹、血胆红素升高和肌酐升高等。常用给药方案为 600mg, bid 静脉滴注, 单纯皮肤感染 400mg, bid 口服或静脉滴注。

2007 年 3 月 16 日美国 FDA 发布了关于利奈唑

胺的安全性警告，警告称通过临床研究发现该药新的安全性信息。最新的一项临床研究提示，其用于治疗血管内导管相关性血流感染时，患者死亡率高于其他抗生素组。这项开放标签、随机临床研究共纳入 726 例血管内导管相关性血流感染（包括导管部位感染）患者，患者随机接受利奈唑胺、万古霉素、苯唑西林、双氯西林其中之一治疗。结果发现，和另外 3 种抗生素相比，利奈唑胺组病人死亡风险增加；死亡率与病原菌种类有关，革兰阴性菌感染者接受利奈唑胺治疗时有较高的死亡率（26.7% 对 9.1%），革兰阴性与阳性菌混合感染者及入组时无感染者死亡率是对照组的 2 倍（分别为 34.8% 对 17.9%；26.3% 对 13.0%），而革兰阳性菌感染者死亡率并不增高（16.7% 对 17.2%）。FDA 提醒医务工作者，利奈唑胺未获批准用于导管相关性血流感染、导管部位感染或革兰阴性菌感染。一旦确诊或怀疑病人为革兰阴性菌感染，应立即给予其他合适的抗生素治疗。

【参考文献】

[1] Yoo BK, Triller DM, Yong CS, et al. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone approved for treatment of respiratory infections. *Ann Pharmacother*, 2004, 38 (728): 1226-1235
[2] 谢红刚, 封宇飞, 邹忠梅. 新一代广谱氟喹诺酮类抗菌药吉米沙星. *中国新药杂志*, 2005, 14 (3): 353-356
[3] Dubois J, St-Pierre C. Comparative in vitro activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against *Legionella* spp. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 45 (Suppl 1): 41-46

[4] Saravolatz L, Manzor O, Pawlak J, et al. Antimicrobial activity and a comparison of published pharmacodynamics of gemifloxacin and eight fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26 (1): 81-84
[5] Keam SJ, Perry CM. Prulifloxacin. *Drugs*, 2004, 64 (19): 2221-2234
[6] 贺娟, 夏培元. 普卢利沙星——新一代氟喹诺酮类抗菌药. *抗感染药学*, 2006, 3 (01): 5-8
[7] 苗余, 郭慧元. 广谱喹诺酮类抗菌药巴洛沙星. *国外医药, 抗生素分册*, 2004, 25 (2): 79-82
[8] Suzuki K, Horiba Y, Ishikawa K, et al. Laboratory and clinical study of T-3761, a new fluoroquinolone, in urinary tract infection. *Drugs*, 1995, 49 (supple2): 379-381
[9] Shinkawa A, Kimura H, Sakai M, et al. Pharmacokinetic and clinical studies of T-3761 in otorhinolaryngeal infections. *Drugs*, 1995, (supple2): 401-402
[10] Kobayashi H. Interim results from a multi-centre clinical trial of T-3761 in Japan. *Drug*, 1995, 49 (Suppl2): 470-471
[11] Mizunaga S, Kamiyama T, Fukuda Y, Takahata M, Mitsuyama J. Influence of inoculum size of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* on in vitro activities and in vivo efficacy of fluoroquinolones and carbapenems. *J Antimicrob Chemother*, 2005, 56 (1): 91-96
[12] Fenton C, Keating GM, Curran MP. Dapomycin. *Drugs*, 2004, 64 (4): 445-455
[13] Daptomycin-EUCAST Rationale document (<http://www.eucast.org>)
[14] Stevens DL, Dotter B, Madaras-Kelly K. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2004, 2 (1): 51-59
[15] D. Andes, M. L. van Ogtrop, J. Peng, et al. Craig. In Vivo Pharmacodynamics of a New Oxazolidinone (Linezolid). *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, 46 (11): 3484-3489

文章编号: 1672-3384 (2008) - 01 - 0005 - 05

慢性阻塞性肺疾病急性加重期的抗菌治疗

【作者】 童朝晖 王巍伟
首都医科大学附属北京朝阳医院 (北京 100020)

【中图分类号】 R978; R563 【文献标识码】 B

关于慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 急性加重的诊断标准尚缺乏统一的认识，通常认为是在疾病过程中，患者

短期内出现咳嗽、咳痰、气短和 (或) 喘息加重，痰量增多，呈脓性或黏脓性，可伴发热等炎症明显加重的表现。此外亦可出现全身不适、失眠、嗜