

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, Pery 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 (suppl2): 379-381
 [9] Shinkawa A, Kimura H, Sakai M, et al. Pharmacokinetic and clinical studies of T-3761 in otorhinolaryngeal infections. *Drugs*, 1995, (suppl2): 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

睡、疲乏、抑郁和精神紊乱等症状。当患者出现运动耐力下降、发热和(或)胸部影像异常时可能为 COPD 加重的征兆。

感染是慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 的最主要诱因, 抗菌药物能减少呼吸道内细菌负荷, 避免发展为肺炎; 预防病毒感染继发细菌性感染; 根除病原菌或降低病原菌负荷, 打破感染恶性循环, 使呼吸道免于进一步损伤, 减少复发次数; 减少 COPD 急性加重期治疗的总体费用。虽然目前对 COPD 急性加重期是否应用抗菌药物治疗尚有争议, 但国内外大部分试验结果均表明在急性加重期应用抗菌药物, 能明显改善患者症状, 延长缓解时间, 减少住院次数, 改善预后。所以了解和掌握 AECOPD 抗菌药物的合理应用是控制慢性阻塞性肺疾病, 节约医疗资源, 避免滥用抗菌药物的关键。

1 AECOPD 的病原学

COPD 急性加重期感染的微生物主要是细菌或病毒^[1]。COPD 急性加重期患者下呼吸道感染的主要致病细菌是流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌。所谓的非典型病原体, 如肺炎支原体、肺炎衣原体, 已经被证明存在于 COPD 急性加重期的患者, 但因为诊断条件的限制(不能区别无症状性获得和慢性携带等原因), 这些病原体在 AECOPD 中的作用还不是很清楚。但最近 Diederer 等通过实时 PCR 方法进行的随机双盲实验, 研究非典型病原体和 COPD 之间的病因学关系, 结果显示在中重度慢性阻塞性肺疾病稳定期及其急性加重期没有发现军团菌、肺炎衣原体、肺炎支原体, 当然这一结论还需更多的研究证实^[2]。

需要机械通气的严重 AECOPD 患者可能存在革兰阴性肠杆菌和铜绿假单胞菌感染。其他一些研究显示 AECOPD 的病情严重程度影响病原菌类型和分布^[1]。轻度 COPD 急性加重的患者, 主要致病菌多为肺炎链球菌, 随着 1 秒钟用力呼气容积 (FEV₁) 的下降和急性加重的频繁发作和(或)合

并症的出现, 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌出现的频率增加。重度和极重度 COPD 急性加重时, 除以上常见菌外, 尚可耐青霉素的肺炎链球菌、产 β 内酰胺酶的肠杆菌科细菌(肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、变形杆菌等)、铜绿假单胞菌。肺功能愈差, 肠杆菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌分离率增加。发生铜绿假单胞菌感染的危险因素有: 近期住院、频繁应用抗菌药物(近 1 年 4 个疗程)、以往有铜绿假单胞菌分离或定植的历史。长期应用广谱抗菌药物和糖皮质激素还易继发深部真菌感染, 应密切观察真菌感染的临床征象。

2 AECOPD 抗菌治疗的指征

国外 Saint 等的随机对照试验显示, COPD 急性加重期的抗菌治疗对肺功能有少量益处^[3], 而 Anthonisen 等的经典随机对照试验显示对出现 3 个典型症状: 呼吸困难加重、痰量增多和脓性痰的患者使用抗菌药物能获得显著益处, 对出现 2 个典型症状的患者抗菌治疗也有意义^[4]。一项对非住院 AECOPD 患者的研究显示脓痰和细菌感染存在关系, 如果出现脓痰和其他 2 个典型症状中的 1 个(呼吸困难或痰量增多), 建议应用抗菌药物, 但这一抗菌药物应用指征还未在其他研究中得到证实^[5]。亦有试验证明接受机械通气(有创或无创)的 COPD 急性加重期的患者不应用抗菌药物会增加死亡率和医院获得性肺炎的发生率^[6]。所以基于现有的证据, 2006 年 GOLD 建议以下情况需应用抗菌药物: ①出现 3 个主要症状的 COPD 急性加重期的患者, 即呼吸困难、痰量增多、脓痰; ②出现 3 个主要症状中的 2 个, 其中有 1 个症状是脓痰; ③需要机械通气(有创或无创)的 COPD 急性加重期的患者^[1]。最近 Puhan 等通过对 13 个试验 1557 例患者的系统回顾进行随机对照试验, 结果显示对于严重的 AECOPD 患者, 抗菌治疗可以降低治疗失败率和死亡率, 而轻、中度的 AECOPD 患者, 并不是应用抗菌药物的指征, 对于这一部分患者还需进一步明确抗菌药物应用时机^[7]。

我国 2007 年修订版的慢性阻塞性肺疾病诊治指

南中并未明确说明抗菌药物应用的指征。Saint 等^[8]对 9 项前瞻性随机对照试验进行的 Meta 分析表明抗菌治疗可缩短病程, 延长 COPD 急性加重的间隔时间, 其他几个研究也表明对于 COPD 急性加重发作频繁的患者抗菌药物治疗效果好, 急性加重发作达每年 4 次或 4 次以上的患者抗菌药物治疗的益处最大。Miravittles 等所提出的细菌阈值假说既可以解释 AECOPD 时服用类固醇激素的疗效及抗菌治疗效果的差异, 又在一定程度上说明抗菌治疗不仅迅速解除急性加重的症状, 而且可降低气道内的细菌负荷, 从而减少 COPD 急性发作的次数, 改善患者预后^[9]。所以笔者认为对于发作频繁的 AECOPD 患者的抗菌药物应用指征, 尚需进一步的研究。

虽然 AECOPD 的抗菌药物应用指征还存在争议, 但值得注意的是目前国内临床上存在更多的是抗菌药物过度使用、医疗资源浪费的现象, 且大多为只有 3 个主要症状中的 1 个, 可能伴有咳嗽次数增多、哮喘音、呼吸频率或心率增加等任何 1 个。早在 1987 年, Anthonisen 等的一项得到公认的随机、双盲试验结果就证实, 此时应用抗菌药物治疗和安慰剂的治疗无差别^[4]。

3 AECOPD 的抗菌治疗

在未获得病原学结果前, 可根据细菌的分层情况结合本地区常见致病菌类型及耐药流行趋势和药物敏情况尽早选择敏感抗菌药物。抗菌治疗应尽可能将细菌负荷降低到最低水平, 以延长 COPD 急性加重的间隔时间^[10]。

3.1 轻度或中度 COPD 急性加重者

可选用青霉素、 β 内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂 (氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸)、大环内酯类 (阿齐霉素、克拉霉素、罗红霉素)、第一代或第二代头孢菌素、多西环素、左氧氟沙星等。

3.2 中度或极重度 COPD 急性加重无铜绿假单胞菌感染危险因素者

可选用 β 内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂、第二代或第三代头孢菌素、氟喹诺酮 (左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星)。

3.3 中度或极重度 COPD 急性加重并有铜绿假单胞菌感染危险因素者

可选用具有抗铜绿假单胞菌活性的 β 内酰胺类抗菌药物, 如头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南、美罗培南等, 也可联合氨基糖苷类、氟喹诺酮类 (环丙沙星等)。

建议 COPD 急性加重应用抗菌药物时间是 3~7d (铜绿假单胞菌感染疗程 2 周)。在治疗 3~5d 后评价疗效, 如果疗效不佳, 及时明确病原菌并更换抗菌药物, 并寻找 AECOPD 的其他可能病因。用药途径根据患者的病情轻重来选择, 通常建议口服途径为首选, 如果必须静脉用药, 建议临床情况稳定后, 转换成口服给药。

另外, Lode 等的研究表明, 左氧氟沙星在根除细菌方面优于克拉霉素, 但两者在改变急性加重发作频率上无显著差异^[11]。两项前瞻性抗菌药物对照临床研究表明, 与其他抗菌药物相比, 新的具有高体外抗菌活性的抗菌药物如吉米沙星和莫西沙星, 不但可以提高 AECOPD 的短期疗效, 且可以延长下次急性发作的间隔时间, 降低住院率^[12,13]。在抗病毒方面, 大环内酯类抗菌药物具有免疫调节及干扰病毒的作用, 这使得其可以作为 COPD 急性加重期的预防治疗^[14]。红霉素还能减少细胞间黏附分子-1、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 TNF- α , 减少病毒感染的可能性。近期 Canut 等的一项研究显示氟喹诺酮类、头孢菌素类、大剂量的阿莫西林/克拉维酸对轻中度和重度的 AECOPD 患者的治疗最有效, 而头孢克洛、阿齐霉素、红霉素、克拉霉素在治疗轻中度和重度 AECOPD 患者上, 和安慰剂比并没有很好的优势^[15]。但也有研究显示在治疗感染引起的 AECOPD 时, 大剂量的阿莫西林 (每 8h 500mg) 和阿齐霉素 (500mg·d⁻¹) 治疗效果和副作用相似^[16]。

4 AECOPD 致病菌的耐药情况及其对策

最近的亚洲耐药病原菌监测网 (Asian network for surveillance of resistant pathogens, ANSORP) 研究结果显示, 亚洲地区肺炎链球菌对青霉素的总耐药率高达 51.7%, 其中, 我国周边地区包括日本、

韩国、越南等国均超过了 60%，个别国家甚至高达 90%。王辉等对北京、上海等 5 个地区 2000~2003 年呼吸道感染患者进行研究，结果发现肺炎链球菌对青霉素的耐药率为 22.7%^[17]。对青霉素中度敏感的肺炎链球菌 (PISP)，青霉素类增加剂量仍是可供选择的药物。可采用的治疗方案为高剂量阿莫西林、阿莫西林/克拉维酸、头孢噻肟、头孢曲松或新喹诺酮类抗菌药物；对青霉素耐药的肺炎链球菌 (PRSP)，应选择头孢噻肟、头孢曲松、新喹诺酮类药物。肺炎链球菌对大环内酯类抗菌药物的耐药机制^[18]主要有 *ermB* 基因介导的核糖体靶位改变和 *mef* 基因编码的主动外排系统以及核糖体蛋白变异。红霉素耐药的肺炎链球菌对青霉素、苯唑西林、头孢克洛、头孢呋辛、克林霉素敏感度均较低，可选用左氧氟沙星、阿莫西林/克拉维酸或三代头孢如头孢曲松、头孢噻肟等。克拉霉素、阿奇霉素因其特殊的药代动力学，在组织和感染部位的浓度较高，故治疗携带 *mefA* 基因的耐红霉素肺炎链球菌感染应有效。

流感嗜血杆菌对氨苄西林或阿莫西林耐药多由 β 内酰胺酶的产生引起，但对头孢菌素、 β 内酰胺类/酶抑制剂、阿奇霉素、喹诺酮类都有较好的敏感性。卡他莫拉菌由于产 β 内酰胺酶率急剧升高，导致其对青霉素类抗菌药物普遍耐药，对于 β 内酰胺酶阳性的菌株，不管药敏结果如何均应视为对青霉素、阿莫西林及氨苄西林耐药。卡他莫拉菌对 β 内酰胺类/酶抑制剂、第二、三代头孢菌素、大环内酯类、氟喹诺酮类抗菌药物仍较敏感。

肺炎克雷伯杆菌和大肠埃希菌等肠杆菌以及铜绿假单胞菌的耐药较严重，治疗较为困难，可产生超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 和 AmpC 酶株。ESBLs 可水解青霉素类、第一、二、三代头孢菌素及单环类 β 内酰胺酶抗菌药物，临床上可首选碳青霉烯类 (亚胺培南、美罗培南、帕尼培南等)、头霉素类 (头孢美唑、头孢西丁等) 抗菌药物。 β 内酰胺类/酶抑制剂，如头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等也可选择。第四代头孢菌素是否能用于

ESBLs 菌株感染的治疗仍有争议。在我国，产 ESBLs 菌对氨基糖苷类和喹诺酮类药物有一定的交叉耐药，在选择非 β 内酰胺类抗菌药物治疗产 ESBLs 细菌感染时，应参照体外药敏试验结果。我国大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌对喹诺酮类的耐药率较高 (前者可达 50% 或更高，后者可达 30%)，作为经验性治疗一般不主张选择该类药物^[19]。产 AmpC 酶细菌对青霉素类、第一、二、三代头孢菌素、头霉素及酶抑制剂均耐药。对于铜绿假单胞菌的生物被膜，早期 (72h 内) 足量的有效杀菌剂将细菌杀灭于稳定的生物被膜形成之前是最有效的方法。

总之，结合当地的微生物学资料，早期经验性使用抗菌药物进行抗感染治疗，并对其疗效及时评价，同时根据微生物的结果调整治疗；抗菌药物的使用做到合理、恰当、足量及短疗程，对于减少或避免细菌耐药的产生至关重要。

【参考文献】

- [1] GOLD Executive Committee [DB/OL]. Guidelines: Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, November 2006
- [2] Diederens BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2007, 30 (2): 240-244
- [3] Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*, 1995, 273 (12): 957-960
- [4] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*, 1987, 106: 196-204
- [5] Stockley RA, O'Brien C, Pye A, et al. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 2000, 117 (6): 1638-1645
- [6] Nouria S, Marghli S, Belghith M, et al. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2001, 358 (9298): 2020-2025
- [7] Puhan Milo A, Vollenweider D, Latshang T, et al. Exacerbations

ACEI 在急性 ST 段抬高心肌梗死中的应用

【作者】 朱文玲

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R927.4; R541

【文献标识码】 B

血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 通过抑制肾素-血管紧张素系统 (RAS), 并作用于激肽酶 II, 抑制缓激肽的降解, 提高缓激肽水平, 起到改善内皮功能, 抑制炎症反应和血小板聚集的作用, 并能稳定动脉粥样硬化斑块, 改善心室重构, 从而降低心脏事件和死亡率。已有大量临床试验的循证医学证据证明急性心肌梗死 (AMI) 发病 36h 之内口服 ACEI 使患者大大获益 (IIa, A), 特别在前壁心肌梗死或射血分数减低或轻中度心力衰竭时 (I, A)。AMI 后, 有临床心力衰竭表现或无症状性左室功能

不全患者应长期使用 ACEI 治疗 (I, A), 高危或糖尿病患者也应长期接受 ACEI 治疗 (I, A)(见表 1)。AMI 后 ACEI 治疗的益处 in 糖尿病患者更为显著^[1]。

1 临床试验结果

在 AMI 患者中曾进行过两类 ACEI 的大型预后研究, 即早期和晚期干预试验。其中早期干预试验多为短期研究, 入选患者相对非选择性的。包括第二次新斯堪地那维亚依那普利生存协作研究 (CONSENSUS-2)、第四次心肌梗死生存率国际研

-
- of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res*, 2007, 8: 30
- [8] Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*, 1995, 273: 957-960
- [9] Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J*, 2002, 36 (Suppl): S9-S19
- [10] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30 (1): 8-17
- [11] Lode H, Eller J, Linnhoff A, et al. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur Respir J*, 2004, 24: 947-953
- [12] Wilson R, Schentag JJ, Ball P, et al. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther*, 2002, 24: 639-652
- [13] Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*, 2004, 125: 953-964
- [14] Seemungal TA, Wedzicha JA. Viral infection in obstructive airway diseases. *Curr Opin Pulmon Med*, 2003, 9: 111-116
- [15] Canut A, Martin-Herrero JE, Labora A, et al. What are the most appropriate antibiotics for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? A therapeutic outcomes model. *J Antimicrob Chemother*, 2007, 60 (3): 605-612
- [16] Andre-Alves MR, Jardim JR, Silva, R, et al. Comparison between azithromycin and amoxicillin in the treatment of infectious exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Bras Pneumol*, 2007, 33 (1): 43-50
- [17] 王辉, 俞云松, 刘勇等. 2002-2003 年中国社区呼吸道感染常见病原菌的耐药性监测. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27 (3): 155-160
- [18] 李冬, 王爽等. 大环内酯类耐药肺炎链球菌及其临床意义. *中华内科杂志*, 2005, 44 (1): 70-73
- [19] 刘又宁, 余丹阳. 我国下呼吸道感染病原的构成、耐药特点及治疗策略. *中国临床医生*, 2005, 33 (3): 2-6