

呼吸道感染治疗策略及喹诺酮的合理应用

【作者】 孙雪峰 肖毅

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院呼吸科 (北京 100730)

【摘要】 呼吸道感染是常见疾病。近年来,包括肺炎支原体、肺炎衣原体和军团菌在内的非典型病原体越来越受到临床重视,其在社区获得性肺炎诊疗中的重要性甚至超过了肺炎链球菌。研究表明,肺炎链球菌对左氧氟沙星、莫西沙星等呼吸喹诺酮类药物的耐药率 <1.0%。中国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》中将呼吸喹诺酮类药物列为了一线治疗用药。在新的治疗策略中,更为合理的是早期使用覆盖常见病原菌的强效抗生素,根据药动学/药效学理论来决定用药剂量与间隔时间。根据疾病严重程度及病原体不同,使用更适合的抗生素疗程。而在药物选择方面,提倡用药多样性。

【关键词】 呼吸喹诺酮类药物; 社区获得性肺炎; 耐药率

【中图分类号】 R978.1;R563

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-04-0007-03

呼吸道感染是一种常见疾病,全球因其死亡的

患者占有所有死亡患者的近10%。因此,世界各国至

-
- [12] Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion[J]. Intensive Care Med, 1993, 19: 89-95.
- [13] Clarke PJ, Ball MJ, Hands LJ, et al. Use of a lipid containing medium chain triglycerides in patients receiving TPN: a randomized prospective trial[J]. Br J Surg, 1987, 74: 701-704.
- [14] Bach AC, Babayan VK. Medium-chain triglycerides: an update[J]. Am J Clin Nutr, 1982, 36: 950-962.
- [15] 王琦. 中链脂肪酸甘油三酯应用[J]. 黑龙江日化, 1993, 2: 32-36.
- [16] Chambrier C, Lauerjat M, Bouletreau P. Structured triglyceride emulsions in parenteral nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2006, 21: 342-350.
- [17] Lavau MM, Hashim SA. Effect of medium chain triglyceride on lipogenesis and body fat in the rat[J]. J Nutr, 1978, 108: 613-620.
- [18] Tsuji H, Kasai MT, Keuchi H, et al. Dietary medium-chain triacylglycerols suppress accumulation of body fat in a double-blind, controlled trial in healthy men and women[J]. J Nutr, 2001, 131: 2853-2859.
- [19] St-Onge MP, Bosarge A. Weight-loss diet that includes consumption of medium-chain triacylglycerol oil leads to a greater rate of weight and fat mass loss than does olive oil[J]. Am J Clin Nutr, 2008, 87: 621-626.
- [20] Xue C, Liu Y, Wang J, et al. Consumption of medium-and long-chain triacylglycerols decreases body fat and blood triglyceride in Chinese hypertriglyceridemic subjects[J]. Euro J Clin Nutr, 2009, 6: 879-886.
- [21] 张月红, 刘英华, 郑子新, 等. 中长链脂肪酸食用油降低超重高甘油三酯血症患者体脂肪和血脂水平[J]. 中华预防医学杂志, 2009, 43: 758-761.
- [22] 夏秋瑜, 赵松林, 李从发, 等. 中碳链脂肪酸甘油三酯的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2007, 28: 150-153.
- [23] 久木留毅, 佐藤真树, 铃木佳惠, 等. 男子レスリング競技者への食事介入と中鎖脂肪酸の摂取が体組成に及ぼす影響[C]. 第61回日本栄養・食糧学会大会, 京都: 日本栄養・食糧学会大会事務局, 2007: 23-24.
- [24] Hamm DJ. Low calorie edible oil substitutes. US, patent#. 4508746. 1985-04-02.
- [25] Wein S, Wolfram S, Schrezenmeir J, et al. Medium-chain fatty acids ameliorate insulin resistance caused by high-fat diets in rats[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2009, 25: 185-194.
- [26] Eckel RH, Hanson AS, Chen AY, et al. Dietary substitution of medium-chain triglycerides improves insulin-mediated glucose metabolism in NIDDM subjects[J]. Diabetes, 1992, 41: 641-647.
- [27] Han JR, Deng B, Sun J, et al. Effects of dietary medium-chain triglyceride on weight loss and insulin sensitivity in a group of moderately overweight free-living type 2 diabetic Chinese subjects[J]. Metabolism, 2007, 56: 985-991.
- [28] Page KA, Williamson A, Yu N, et al. Medium-chain fatty acids improve cognitive function in intensively treated type 1 diabetic patients and support in vitro synaptic transmission during acute hypoglycemia[J]. Diabetes, 2009, 58: 1237-1244.
- [29] Takeuchi H, Noguchi O, Sekine S, et al. Lower weight gain and higher expression and blood levels of adiponectin in rats fed medium-chain TAG compared with long-chain TAG[J]. Lipids, 2006, 41: 207-212.

今已发布众多呼吸道感染诊治指南。以社区获得性肺炎(CAP)为例,美国胸科学会(ATS)、美国感染病学会(IDSA)、英国胸科学会(BTS)、欧洲呼吸学会(ERS)以及许多其他组织均发布过相关指南。结合中国特点,中华医学会呼吸病学分会也在 2006 年发布了《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[1],旨在减少不恰当的经验性诊治。从治疗角度,了解病原菌的地区分布及耐药情况,制定适合实际情况的呼吸道感染治疗策略,具有重要的临床意义。

1 呼吸道感染常见病原菌及耐药流行病学

肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌是引起 CAP 最为重要的细菌,肺炎链球菌更在很长一段时间里都是 CAP 最常见的病原体。但是,近年来,包括肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌在内的非典型病原体越来越受到临床医师的重视,其在 CAP 中的重要性甚至超过了肺炎链球菌。我国一项城市成人 CAP 病原体的调查发现,非典型病原体检出率高达 31.3%,其中肺炎支原体占 20.7%,超过了肺炎链球菌的 10.3%^[2],类似结果也见于其他调查研究^[3-4]。与亚洲其他国家相比,肺炎支原体在中国 CAP 中的高检出率显得尤其突出^[5]。正因如此,CAP 经验性选择抗生素时,特别强调对肺炎支原体等非典型病原体的覆盖。然而,近年研究发现^[6-8],23S rRNA 基因突变在中国肺炎支原体中越来越常见,其直接导致了肺炎支原体对红霉素、克拉霉素和阿奇霉素等大环内酯类抗生素的高度耐药(耐药率 69%~92%);与之不同,喹诺酮类药物对这些突变的肺炎支原体依然保持着高敏感性,其治疗肺炎支原体等非典型病原体上较大环内酯类抗生素更具优势。

肺炎链球菌依然是许多国家 CAP 最常见的病原体,在中国其检出率也仅次于肺炎支原体。PROTEKT 研究^[9]表明,肺炎链球菌对青霉素的总耐药率(耐药+中介)在亚洲各国高达 60%~80%,即使在欧美地区也有相当多国家 >30%;肺炎链球菌对大环内酯类抗生素的耐药率基本同青霉素。2009 年中国 CHINET 细菌耐药性监测^[10]表明,中国目前肺炎链球菌对青霉素的总耐药率为

26.4%,对红霉素、克林霉素等大环内酯类抗生素的耐药率 >90%。但不管是 PROTEKT 研究、TRUST 研究、GLOBAL 研究还是 CHINET 监测,均表明肺炎链球菌对左氧氟沙星、莫西沙星等呼吸喹诺酮类药物的耐药率 <1.0%。正因如此,中国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》1 中将呼吸喹诺酮类药物列为了一线治疗用药。

2 优化呼吸道感染治疗策略

在制定呼吸道感染治疗策略时,应达到以下几个目的:充分清除病原体,减少复发;尽量延迟或减少抗生素耐药;减少抗生素应用与花费^[11]。

在所有 CAP 的调查中,未检出病原体的患者均占到近一半比例,这其中很大一部分为病毒感染,而在中国几乎所有 CAP 患者均会给予抗生素治疗。抗生素的过度应用不仅大大增加花费,更加重了抗生素耐药。然而,来自患者及家属的压力、医生紧迫的工作环境及对疾病加重的顾虑等一系列因素均导致了抗生素的滥用。制定更为合理的抗生素使用标准,是艰难但势在必行的任务。

在过去的呼吸道感染治疗策略中,医生会首选窄谱、初级的抗生素,并根据可能基于临床研究的结果给予最小的药物剂量,而抗生素治疗时间往往被没必要地延长。这种策略不仅不能迅速充分清除病原体,而且给予病原体筛选环境,最终结果是出现严重的抗生素耐药。与之不同,在新的治疗策略中,医生早期使用覆盖常见病原菌的强效抗生素,根据药动学/药效学理论来决定用药剂量与间隔时间。根据疾病严重程度及病原体不同,使用更适合的抗生素疗程。而在药物选择方面,提倡用药多样性。这种治疗策略不仅迅速充分清除病原体,而且减少了不必要的花费,并可延迟、减少甚至逆转日益升高的抗生素耐药率,因此是更为合理的治疗策略。

以 CAP 为例,抗感染治疗的时机应尽可能提前,建议在确诊之后 <4h 开始;对于重症/住院患者在开始抗感染治疗之前应采集血液、痰液等标本进行病原学检查;经验性治疗时应选择全面覆盖可能的病原体,尤其是非典型病原体和肺炎链球菌,因此可选择 β -内

酰胺类 + 大环内酯类,或单用呼吸喹诺酮类;治疗所用剂量要充分,并推荐短疗程治疗。

3 合理使用喹诺酮

自 20 世纪 90 年代以来,喹诺酮类药物临床应用有了新的进展,开发出了左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星、吉米沙星等新的喹诺酮类药物,明显增强了对肺炎链球菌等呼吸道感染常见细菌的抗菌活性,同时对肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌等非典型病原体也具有较好的抗菌活性,因此被称为“呼吸喹诺酮”。

喹诺酮类药物抗菌谱广,可覆呼吸道感染常见病原体,对耐药肺炎链球菌也同样具有高敏感性;其药动学/药效学特性优良,因其半衰期长而只需每日 1 次给药;口服和静脉给药均吸收良好且生物利用度高。此外,其亲脂性强,组织穿透性强,在肺组织药物浓度高,因此适合治疗呼吸道感染。对严重感染,包括肺炎链球菌肺炎菌血症同样具有明显疗效。荟萃分析表明,CAP 单用呼吸喹诺酮类优于单用大环内酯类或单用头孢菌素^[12]。在中国《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》、中国《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[13]和中国《成人支原体肺炎诊治专家共识》^[14]中,呼吸喹诺酮类药物均被列入一线抗感染用药。

目前临床上应用较多的主要是环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星,应结合各药抗菌谱的差异而选择合适的抗生素。左氧氟沙星与莫西沙星作为呼吸喹诺酮的代表,其抗肺炎链球菌活性远强于环丙沙星,而环丙沙星较前两者更易筛选出肺炎链球菌耐药株,因此不适合 CAP 的治疗。对院内获得性肺炎中占重要地位的铜绿假单胞菌,环丙沙星活性最强,左氧氟沙星略弱于环丙沙星,而莫西沙星缺乏相应适应证。莫西沙星除了覆盖常见呼吸道病原体外,还具有很强的抗厌氧菌活性,对结核分枝杆菌也有较强活性,其作用与利福平相当或略强。

在选择用药时,药物不良反应也是需要考虑的因素之一。尽管喹诺酮类药物总体而言安全性较好,但仍存在一些不良反应,主要体现在胃肠道、中枢神经系统和皮肤过敏,莫西沙星在这方面更为突出。而加替沙星因会显著刺激胰岛素分泌,因此需

警惕低血糖发生。合理、安全地使用抗生素是每一个临床医生均需重视的问题。

【参考文献】

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29: 651-655.
- [2] Liu Y, Chen M, Zhao T, et al. Causative agent distribution and antibiotic therapy assessment among adult patients with community acquired pneumonia in Chinese urban population[J]. BMC Infect Dis, 2009, 9: 31.
- [3] 刘又宁, 赵铁梅, 姚婉贞, 等. 北京地区成人社区获得性肺炎非典型病原体流行病学调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2004, 27: 27-30.
- [4] 黄海辉, 张婴元, 吴菊芳, 等. 2001 年至 2003 年上海地区社区获得性肺炎的病原学调查[J]. 中华传染病杂志, 2007, 25: 211-214.
- [5] 黄海辉, 张婴元, 汪复, 等. 亚洲地区肺炎支原体和肺炎衣原体在成人社区获得性肺炎中的流行病学研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8: 89-93.
- [6] Xin D, Mi Z, Han X, et al. Molecular mechanisms of macrolide resistance in clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* from China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53: 2158-2159.
- [7] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* isolates and molecular analysis of macrolide-resistant strains from Shanghai, China[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53: 2160-2162.
- [8] Cao B, Zhao CJ, Yin YD, et al. High prevalence of macrolide resistance in *Mycoplasma pneumoniae* isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China[J]. Clin Infect Dis, 2010, 51: 189-194.
- [9] Felmingham D, Reinert RR, Hirakata Y, et al. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative in vitro activity of the ketolide, telithromycin[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 50: 25-37.
- [10] 王传清, 王爱敏, 张泓, 等. 2009 年中国 CHINET 链球菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10: 426-429.
- [11] Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence[J]. J Antimicrob Chemother, 2002, 49: 31-40.
- [12] Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW. Fluoroquinolone treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2002, 36: 1938-1943.
- [13] 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(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30: 8-17.
- [14] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33: 643-645.