

# 喹诺酮类抗菌药在感染病治疗中的适应证及其合理应用: 专家共识

“专家共识”编写组

关键词: 喹诺酮类; 感染性疾病; 合理用药

中图分类号: R978 文献标志码: C 文章编号: 1009-7708(2009)02-0081-08

## The indications and rational use of quinolones in the treatment of infectious diseases: a consensus

*Drafted by a scientific working group*

为提高抗感染治疗水平, 促进合理用药, 复旦大学附属华山医院抗生素研究所和《中国感染与化疗杂志》社于 2008 年 8 月 3 日在上海共同举办了“喹诺酮类抗菌药合理应用专家座谈会”。20 余位来自呼吸科、血液科、肾病科、感染科、外科、ICU、妇产科、耳鼻喉科等各专业领域从事抗感染治疗的著名资深临床医学专家参加了会议, 并达成了共识。现撰文如下, 供各科医师应用该类药物治疗时参考。

### 一、背景情况

喹诺酮类(quinolones), 尤其氟喹诺酮类(fluoroquinolones) 药物是近 20 余年来发展最为迅速的化学合成抗菌药。该类药物的化学结构、作用机制均不同于其他抗生素或抗菌药。较早开发的氟喹诺酮类药物, 主要对临床常见的需氧革兰阴性杆菌具有良好的抗菌作用, 近年来上市的“呼吸喹诺酮类”药物增强了对肺炎链球菌及其他链球菌属等需氧革兰阳性菌的抗菌活性和对肺炎支原体、肺炎衣原体和嗜肺军团菌的抗微生物作用。该类药物在体内感染部位组织体液浓度高, 在一般抗菌药不易达到的肺上皮细胞衬液、前列腺组织、骨组织中浓度也可达到同期血药浓度的 1~2 倍; 不良反应大多轻微; 其消除半衰期较长, 许多口服品种吸收完全, 因此口服及静脉给药均可减少给药次数, 并适宜于序贯治疗。该类药物的上述特点使其在抗感染治疗领域中广泛应用。我国自 1985 年第一个氟喹诺酮类药物诺氟沙星(norfloxacin, 氟哌酸) 问世以来, 数十种不同品

种的口服或静脉制剂已投入临床应用, 在治疗各类感染获得良好疗效的同时, 也出现了病原菌耐药性的增长, 且以大肠埃希菌为主。以耐药性增长最显著的大肠埃希菌为例, 对氟喹诺酮类药物的耐药率自 1989 年的 0~<5%, 至 1992 年的 32%~41%, 1993 年至今已达 50%~60% 甚至更高<sup>[1-5]</sup>。肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌对该类药物的敏感性则有差别, 产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs) 者耐药率较高, 可达 50% 或更高, 非产 ESBLs 者耐药率 16%~40%。阴沟肠杆菌、沙雷菌属、变形杆菌属、志贺菌属等的耐药率多低于 20%~30%, 伤寒沙门菌等则 <10%<sup>[3-11]</sup>。左氧氟沙星等氟喹诺酮类药物对社区获得呼吸道感染的主要病原菌肺炎链球菌(包括青霉素不敏感株)、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌等仍保持了良好的抗菌活性, 对该类药敏感者达 90% 以上<sup>[3-4, 7, 12-13]</sup>。国内大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物耐药性迅猛增长的原因尚不完全清楚。然而自上世纪 80 年代末和 90 年代初以来该类药物的过度临床应用, 则是耐药性迅速升高的重要原因之一。有报道先前使用氟喹诺酮类药物是出现氟喹诺酮类耐药大肠埃希菌(FREC) 感染的独立危险因素<sup>[14]</sup>。此外 FREC 增多也可能与饲养食用动物中应用喹诺酮类药物有关。早在 1998 年世界卫生组织已报告中国在食用动物中每年使用喹诺酮类药物的量远高于英国、欧盟国家和韩国的总和<sup>[15]</sup>。

当前喹诺酮类药物的不合理应用主要表现在:

- ① 在一些非细菌性感染患者中应用该类药物治疗, 如以病毒性感染为主的呼吸道感染“上感”、急性支气管炎等疾病中的应用。
- ② 无指征的围手术期预防用氟

编写组专家成员: 见文后。

执笔者: 张婴元、汪复, 复旦大学附属华山医院抗生素研究所, 上海

2009040

喹诺酮类。③不进行病原菌药敏测定,广泛用于泌尿生殖系感染。④有可能导致细菌耐药的一日多次小剂量给药的治疗方案在我国仍普遍采用。

在我国对氟喹诺酮类药物治疗各类感染的大系列的随机对照临床研究资料相对较少,但借鉴国外大量临床数据,包括基于充足的临床证据制定的各种感染病诊治指南,以及国内结合国情制定的各相关指南;参考国内近期细菌耐药性监测资料和对照我国药典临床用药须知中所列氟喹诺酮类药物适应证,仍可制定合理应用该类药物的策略,以减少氟喹诺酮类药物的无指征滥用,并减缓细菌耐药性的增长,从而延长该类药物的使用寿命。此即为专家达成共识的基础。

## 二、喹诺酮类药物合理应用需综合考虑的因素

目前萘啶酸在临床已不用,吡哌酸也很少应用,以下主要叙述氟喹诺酮类药物合理应用中需综合考虑的问题。

(一) 氟喹诺酮类药物的临床应用是否遵循循证医学的原则 即是否遵循了在充足的临床证据基础上制定的国外、国内相关感染诊治指南,以及获准的临床适应证。因为指南中推荐的治疗方案,是经大量临床资料证实,并确立了其用于特定感染患者的有效性和安全性。需加以注意的是,在我国已获准生产的一些氟喹诺酮类品种的临床适应证是否有充足的临床证据(资料)支持。因为在国产氟喹诺酮类药物中,除个别品种外,均系仿制药,目前说明书中所列适应证远多于原研药说明书中所载。如咽炎、扁桃体炎、急性支气管炎、心内膜炎、化脓性脑膜炎等也列为适应证,而此并未见于原研药的适应证中,将药物用于缺乏充足临床依据的“适应证”,药物的有效性和安全性均难以预料。

(二) 氟喹诺酮类药物临床应用的安全性 氟喹诺酮类药物临床应用大多较安全,但仍需注意:①在未成年人、妊娠期、哺乳期患者中应用的安全性和有效性并未建立,仍应避免使用。有报道以环丙沙星治疗小儿患者复杂性尿路感染有效,但鉴于该类药物对小儿骨、关节损害等不良反应增长的风险,一般情况下,仍不宜选用。②避免在有中枢神经疾病患者中的应用,因易发生抽搐等不良反应(参见下述)。③不同程度肾功能减退患者、高龄患者应用主要经肾清除的氟喹诺酮类药物,如氧氟沙星、左氧氟沙星等需依据肾功能减退情况减量用药。

近年来伴随着该类药物的广泛临床应用,少见而严重的不良反应的发生日益受到高度关注<sup>[16]</sup>。

以下情况均应充分权衡该类药物对患者的风险和受益后方可使用,尤其应避免在一些高危因素患者中的应用:①心血管系统,喹诺酮类药物可致 QTc 延长,偶可发展至尖端扭转室速(Torsades de pointes)等严重心律失常。患者原有 QTc 延长、充血性心力衰竭、合并使用 IA 类和 II 类抗心律失常药、低钾血症等均是出现 QTc 延长的危险因素。格帕沙星、司氟沙星相对多见,前者已因此退出市场。②肌肉骨骼系统,肌腱炎及肌腱断裂的不良反应在喹诺酮类药物中较其他类药物明显多见。近期美国食品及药品管理局(FDA)发布信息<sup>[17]</sup>,要求在喹诺酮类药物处方信息中将该类药物治疗可增长发生肌腱损伤风险的信息加框警示,并指出在以下人群中风险增大:大于 60 岁,使用糖皮质激素,接受心、肺、肾移植者。该不良反应可累及许多部位的肌腱,但以跟腱为多。培氟沙星、诺氟沙星、依诺沙星、司氟沙星、环丙沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星等均可发生此类不良反应<sup>[17-19]</sup>。③抽搐、幻觉、神志改变等严重中枢神经系统反应,原有癫痫等中枢神经系统基础疾病患者,肾功能减退患者应用主要自肾排出的喹诺酮类药物未减量者,易于发生上述不良反应。④严重肝损害致肝坏死或肝功能衰竭,曲伐沙星因此不良反应已被限制应用。⑤溶血尿毒症,如替马沙星所致的以溶血为主要表现的急性肾功能不全。该药已被停止临床应用,其他喹诺酮类药物中偶可发生<sup>[16]</sup>。⑥对血糖的影响,以加替沙星最为多见,可致低血糖或高血糖,因此使用过程中需严密监测血糖,糖尿病患者不宜应用。⑦主要或部分经肝酶系统代谢清除的氟喹诺酮类药物如依诺沙星、培氟沙星、环丙沙星等,可抑制茶碱类、咖啡因、华法令等在肝脏的代谢,致上述药物血浓度升高而致不良反应。⑧光敏反应和光毒性,洛美沙星、氟罗沙星、司氟沙星、依诺沙星、培氟沙星等相对较多见。

(三) 氟喹诺酮类药物各品种抗菌活性的差异 氟喹诺酮类药物具有广谱抗菌活性,对需氧革兰阴性菌和革兰阳性菌均具良好抗菌作用,但不同品种对不同种类细菌的抗菌活性仍有差别。较早临床应用的环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星等主要对肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌等革兰阴性菌具良好抗菌作用,而对革兰阳性菌,除对葡萄球菌(甲氧西林敏感株)有较好抗菌作用外,对社区获得呼吸道感染常见病原菌如肺炎链球菌、化脓性链球菌的抗菌活性均较低;近期临床应用的品种,如左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星、吉米沙星等则增强了对肺炎链球菌、化脓

性链球菌等革兰阳性菌和肺炎支原体、肺炎衣原体及嗜肺军团菌等社区获得呼吸道感染病原微生物的作用,因此又被称为“呼吸喹诺酮类”。由于抗菌活性的差别,环丙沙星等氟喹诺酮类药物并不宜用于治疗以肺炎链球菌、化脓性链球菌等为主要病原菌的社区获得性呼吸道感染,如社区获得性肺炎(CAP)等,呼吸喹诺酮类药物则有指征用于上述感染。

(四)病原菌耐药性变迁情况 需参考当前国内常见病原菌对该类药物耐药或敏感情况合理用药。

大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物耐药性的迅猛增长是该类药物临床使用中需严加关注的问题。大肠埃希菌是尿路感染、生殖道感染和腹腔感染等的主要病原菌,该菌对氟喹诺酮类药物的耐药率已达半数以上,且所有氟喹诺酮类品种之间呈现交叉耐药,因此用于上述感染时宜参考细菌药敏结果选用(注:国内尚缺乏社区获得上述感染病原菌的药敏资料,现有耐药监测资料近 90% 菌株分离自住院患者)。社区获得性呼吸道感染,如 CAP、慢性支气管炎或慢性阻塞性肺病伴急性细菌性感染(AECB 或 AECOPD)的主要病原菌:肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌

等的 90% 以上菌株对呼吸喹诺酮类药物呈现敏感,因此目前该类药仍可按欧美国家及我国相关诊治指南所述作为初始经验治疗的选用药物。

其他各种适应证的主要病原菌耐药情况可参见表 1。

因此,在我国需综合考虑上述各方面因素,并参照国内外临床和实验室依据,正确、合理应用氟喹诺酮类药物。可供参照的国内外主要依据有:①美国和欧洲等国家以及我国相关学会制定的指南中有关氟喹诺酮类药物临床应用指征;②中华人民共和国药典临床用药须知 2005 年版中所载喹诺酮类药物临床适应证等相关资料;③美国 Physicians' Desk Reference(PDR) 2008 中氟喹诺酮类药物临床适应证;④国内近 5 年来较大系列细菌耐药性监测资料。

### 三、正确掌握氟喹诺酮类药物的临床适应证

正确合理应用氟喹诺酮类药物的前提是仅在诊断为细菌性感染者,方有指征选用。

在各种细菌所致的各类感染中如何正确选用氟喹诺酮类药物,综合国内外临床和实验研究证据和资料,叙述如下,供参考(表 1)。

表 1 氟喹诺酮类抗菌药的适应证<sup>a</sup>

适应证	主要病原[R(%)] <sup>b</sup>	宜选品种	说明 <sup>c</sup>	参考文献
急性膀胱炎	大肠埃希菌(53~71)、腐生葡萄球菌(30~35)	环丙沙星等 <sup>c</sup> 、左氧氟沙星	应参照药敏结果用药 <sup>f</sup>	3-4, 7-8, 10, 12, 19-23
急性肾盂肾炎	大肠埃希菌(同前)、奇异变形杆菌(21~29)、粪肠球菌(34~53)	环丙沙星等、左氧氟沙星	同上	3-4, 7-8, 10, 12, 19-23
复杂性尿路感染	大肠埃希菌(同前)、克雷伯菌属(15~37)、(ESBLs <sup>-</sup> 17, ESBLs <sup>+</sup> 53)、铜绿假单胞菌(13~31)	环丙沙星等、左氧氟沙星	同上	3-4, 7-8, 10, 12, 19-23
淋菌性尿道炎、宫颈炎、直肠炎	淋病奈瑟菌(84~88)	不推荐应用氟喹诺酮类	推荐头孢曲松、大观霉素	10-11, 19, 24-25
非淋菌性尿道炎、宫颈炎	沙眼衣原体、溶脲脲原体等	氧氟沙星、左氧氟沙星	作为首选药多西环素或阿奇霉素的替代选用药物	
慢性细菌性前列腺炎	大肠埃希菌等肠杆菌科细菌(17~71)、粪肠球菌(同前)	环丙沙星等、左氧氟沙星	应参照药敏结果用药	3-4, 7-8, 10, 20-22
社区获得性肺炎	肺炎链球菌(0~8.9)、流感嗜血杆菌(0~<10)、卡他莫拉菌(0)、肺炎支原体、肺炎衣原体	左氧氟沙星等呼吸喹诺酮类 <sup>d</sup>	以下患者的初始经验治疗方案之一:①有慢性心、肺、肝、肾等基础疾病;先前3个月内有抗菌药使用史的门诊患者②住院、非ICU及ICU患者③有铜绿假单胞菌感染可能者:抗假单胞菌β内酰胺类+环丙沙星或左氧氟沙星	4, 10-13, 19, 21, 26-30
医院获得性肺炎	肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌(17~37, ESBLs <sup>+</sup> 53)、铜绿假单胞菌(13~31)、不动杆菌属(13~62)	环丙沙星、左氧氟沙星等	以下患者的初治经验治疗方案之一:①早发且无耐药菌感染危险因素者②迟发或有耐药菌感染危险因素者:抗假单胞菌β内酰胺类+环丙沙星或左氧氟沙星或氨基糖苷类	3-4, 6-10, 19-21, 31-34

(下页续)

续表 1 氟喹诺酮类抗菌药的适应证<sup>a</sup>

适应证	主要病原[ R(%) ] <sup>b</sup>	宜选品种	说明 <sup>c</sup>	参考文献
慢性支气管炎或慢性阻塞性细菌性肺炎	流感嗜血杆菌(同前)、肺炎链球菌(同前)、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌(同前)	左氧氟沙星等呼吸喹诺酮类、环丙沙星等	①初始经验治疗方案之一 ②有铜绿假单胞菌感染者宜选环丙沙星或左氧氟沙星	3-4, 7-8, 10, 12, 19-21, 28, 35
急性鼻窦炎	肺炎链球菌(同前)、流感嗜血杆菌(同前)、卡他莫拉菌(同前)、铜绿假单胞菌	左氧氟沙星等呼吸喹诺酮类、环丙沙星等	初治经验治疗方案之一	4, 10-12, 19-21, 28, 36-37
非复杂性皮肤及皮肤结构感染	MSSA(6.2~12)、化脓性链球菌(0~1)	左氧氟沙星、莫西沙星	初治经验治疗方案之一	3-4, 6-8, 10, 19-21, 28, 38-39
复杂性皮肤及皮肤结构感染	肠杆菌科细菌(17~37)、ESBLs+53)、MSSA(同前)、MRSA(88~100)	环丙沙星等、左氧氟沙星、莫西沙星	已知或怀疑病原为 MRSA 者不宜选用氟喹诺酮类, 需氧及厌氧菌混合感染者联合克林霉素或甲硝唑	3-4, 6-8, 10, 19-21, 28, 38-39
骨和关节感染	MSSA(同前)、肠杆菌科细菌(同前)、铜绿假单胞菌(同前)	环丙沙星等	宜参照药敏结果用药, 或初治后依药敏结果和治疗反应调整用药	3-4, 6-8, 10, 12, 19-20, 40
腹腔感染	大肠埃希菌等肠杆菌科细菌(同前)、脆弱拟杆菌等厌氧菌	环丙沙星等、莫西沙星	轻、中度感染宜选氨苄西林-舒巴坦或第三代头孢菌素+甲硝唑, 或莫西沙星, 替代选用环丙沙星或左氧氟沙星或头孢吡肟+甲硝唑 重症 ICU 患者宜选碳青霉烯类或哌拉西林-他唑巴坦或头孢哌酮-舒巴坦, 依据药敏结果也可选用第三、四代头孢菌素或环丙沙星+甲硝唑	3-4, 6-10, 19-20, 28, 41-43
感染性腹泻	宋氏志贺菌(1.2~8.3)、福氏志贺菌(22)、非伤寒沙门菌、副溶血弧菌、产肠毒素大肠埃希菌	环丙沙星等	初治经验治疗方案之一, 明确病原后, 必要时依药敏结果调整用药	3, 7-8, 10, 19-20, 44-45
伤寒等沙门菌感染	伤寒沙门菌(6.5~8.3)、其他沙门菌(6.5)	环丙沙星等	经验治疗	3, 7, 10, 19-20, 46-47
中性粒细胞减少症发热时的经验治疗		环丙沙星(口服)	低危患者与阿莫西林-克拉维酸联合经验治疗	48
吸入性炭疽		环丙沙星、左氧氟沙星	针对病原治疗	20-21

ESBLs: 超广谱β内酰胺酶; MSSA: 甲氧西林敏感金葡菌; MRSA: 甲氧西林耐药金葡菌。

<sup>a</sup> 氟喹诺酮类避免用于 18 岁以下未成年人、妊娠期、哺乳期患者; 不宜用于有癫痫或其他中枢神经系统疾病患者; 肾功能减退者应用该类药物中主要来自肾清除者, 需根据肾功能减退程度减量用药。

<sup>b</sup> 肺炎链球菌等链球菌属、嗜血杆菌属、卡他莫拉菌为对左氧氟沙星的耐药率, 其他细菌均为对环丙沙星的耐药率。

<sup>c</sup> 包括环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星、依诺沙星、洛美沙星、氟罗沙星、培氟沙星等。

<sup>d</sup> 包括左氧氟沙星、莫西沙星、吉米沙星、加替沙星等。

<sup>e</sup> 氟喹诺酮类药物作为初始经验治疗者, 应在获知病原菌及药敏结果后, 根据治疗反应及药敏结果必要时调整用药。

<sup>f</sup> 少数情况下初发、且从未用过氟喹诺酮类药物的患者, 也可在留取尿培养标本后予以氟喹诺酮类药物初治, 获病原菌后, 依药敏结果及治疗反应, 必要时调整用药。

### (一) 泌尿生殖系感染

1. 尿路感染: 大肠埃希菌是尿路感染的主要病原菌, 在社区获得性急性膀胱炎和急性肾盂肾炎中, 该菌可占病原菌的 80%~90%, 在复杂性尿路感染中也约占 1/3(32%)。鉴于目前大肠埃希菌对氟喹诺酮类药物的耐药株已达半数以上, 因此应参照细菌药敏结果选用氟喹诺酮类药物; 少数情况下, 如患者系初发, 以往从未应用过喹诺酮类药物, 该类药

亦可用于初治病例, 但需先留取尿培养标本, 如获病原菌则可参考药敏试验结果, 必要时依治疗反应调整用药。

在选用品种中需注意, 由于诺氟沙星口服吸收不完全(吸收给药量的 30%~40%), 难以在感染组织中达有效药物浓度, 因此仅宜选用于急性膀胱炎。呼吸喹诺酮类药物中的莫西沙星及吉米沙星并未批准用于尿路感染。

2. 淋菌性尿道炎、宫颈炎、直肠炎及非淋菌性尿道炎、宫颈炎: 由于淋病奈瑟菌对氟喹诺酮类药物耐药者已达 80% 以上, 现已不再推荐应用该类药, 但由沙眼衣原体等所致的非淋菌性感染, 氧氟沙星和左氧氟沙星仍可作为多西环素或阿奇霉素等首选药的替代选用药物。

3. 软下疳: 由杜克嗜血杆菌引起, 环丙沙星可作为首选药头孢曲松或阿奇霉素的替代选用药物。

4. 腹股沟肉芽肿: 由肉芽肿鞘杆菌所致, 环丙沙星可作为首选药多西环素的替代选用药物。

5. 慢性细菌性前列腺炎: 慢性前列腺炎患者中仅少数系细菌感染, 病原菌以大肠埃希菌等肠杆菌科细菌为多见, 由于该类药在前列腺组织及前列腺液中浓度均高, 因此虽病原菌耐药者多见, 仍可依据药敏结果选用氟喹诺酮类药物。

6. 盆腔炎性疾病: 感染性盆腔炎性疾病(PID) 包括输卵管炎、输卵管-卵巢脓肿、脓毒性流产、子宫内膜炎和盆腔腹膜炎等。主要病原菌有淋病奈瑟菌、衣原体、大肠埃希菌等肠杆菌科细菌、脆弱拟杆菌等厌氧菌及链球菌属等。鉴于目前该病的主要病原菌之一, 淋病奈瑟菌对氟喹诺酮类药物耐药率达 80% 以上, 近期美国相关指南及指南修订意见<sup>[49-50]</sup> 已不再推荐氟喹诺酮类药物作为盆腔炎性疾病的初始经验治疗, 仅在不适于应用头孢菌素类抗生素的患者中, 淋病奈瑟菌感染概率甚低或药敏试验该菌对氟喹诺酮类药物呈现敏感的患者, 可替代选用氧氟沙星或左氧氟沙星口服治疗 PID 的门诊患者<sup>[24]</sup>。

## (二) 呼吸道感染

1. CAP: 其主要病原肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎支原体、肺炎衣原体等对呼吸喹诺酮类药物均高度敏感。因此左氧氟沙星、莫西沙星等可作为 CAP 初始经验治疗方案之一(表 1)。主要用于以下情况的患者: ①门诊治疗者, 有心、肺、肝、肾等疾病, 糖尿病, 恶性肿瘤, 免疫性疾病等基础病者, 在此前 3 个月内有使用抗菌药物史者, 可选用呼吸喹诺酮类或  $\beta$  内酰胺类联合大环内酯类抗菌药物两种方案之一。②住院, 非 ICU 或 ICU 患者, 呼吸喹诺酮类或  $\beta$  内酰胺类联合大环内酯类抗菌药物两种方案之一。其中青霉素过敏患者, 推荐选用呼吸喹诺酮类药物。③CAP 患者考虑病原菌有铜绿假单胞菌可能时, 可选用对肺炎链球菌和铜绿假单胞菌均有效的  $\beta$  内酰胺类抗生素联合环丙沙星或左氧氟沙星。

2. 医院获得性肺炎(HAP): 包括呼吸机相关肺炎(VAP) 和卫生保健相关性肺炎(Healthcare associated pneumonia, HCAP)。对早发且无耐多药菌

危险因素的 HAP, 可选用  $\beta$  内酰胺类抗生素或左氧氟沙星、环丙沙星; 如系迟发并有耐多药菌感染危险因素者可选用对铜绿假单胞菌有效的  $\beta$  内酰胺类(头孢菌素类或碳青霉烯类或  $\beta$  内酰胺类抗生素与酶抑制剂合剂) 联合环丙沙星或左氧氟沙星, 或联合氨基糖苷类抗生素。以上均为初始经验治疗方案。HAP 感染病原菌药敏个体差异大, 在初治后应根据药敏结果调整给药方案。

3. AECB 或 AECOPD: 以社区获得性流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌等病原菌为主, 对左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星等多呈现敏感, 可作为初始经验治疗方案之一, 如有铜绿假单胞菌感染可能时, 宜选环丙沙星或左氧氟沙星。

4. 急性鼻窦炎: 病原菌以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌等为主, 可选用阿莫西林-克拉维酸或头孢克洛或头孢丙烯。上述病原菌对呼吸喹诺酮类药物呈现敏感, 该类药在感染部位分布广泛, 浓度高, 在成人患者中与上述  $\beta$  内酰胺类抗生素均可作为初始经验治疗药物。

(三) 皮肤及皮肤结构感染(SSTI) 非复杂性皮肤软组织感染病原菌以金葡菌(甲氧西林敏感)、化脓性链球菌为主, 轻症者只需局部用药; 皮损多发, 或伴全身症状者可首选口服头孢菌素类或氯唑西林等, 也可选用左氧氟沙星或莫西沙星。复杂性皮肤软组织感染, 疑为肠杆菌科等革兰阴性菌所致切口感染者, 可选用第三代头孢菌素类或氨苄西林-舒巴坦等  $\beta$  内酰胺类抗生素, 也可选用环丙沙星、左氧氟沙星或莫西沙星。糖尿病足等患者多系需氧菌及厌氧菌混合感染, 上述氟喹诺酮类药物可联合应用克林霉素或甲硝唑。如疑为甲氧西林耐药金葡菌所致者, 则不宜选用氟喹诺酮类药物。

(四) 骨和关节感染 氟喹诺酮类药物在骨和关节中药物浓度较高, 可用于该部位感染的治疗。常见病原菌有金葡菌、肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌。由于病原菌不同, 治疗方案有很大差别, 且疗程长, 宜参照药敏结果选用氟喹诺酮类。无法获病原菌者, 也可选用本类药物作经验治疗, 有甲氧西林耐药金葡菌可能者, 不宜选用氟喹诺酮类药物。

(五) 腹腔感染 包括以下感染: ①急性细菌性腹膜炎: 原发性、继发于腹内脏器穿孔后、持续性非卧床腹透相关性腹膜炎。②急性坏死性胰腺炎继发感染、胰腺脓肿。③急性细菌性肝脓肿。④急性胆道感染。腹腔感染的病原菌多为大肠埃希菌等肠杆菌科细菌和脆弱拟杆菌等厌氧菌的混合感染。

腹腔感染起病急, 病初一般无法获得病原学资料, 因此常采用初始经验抗菌治疗。由于肠杆菌科

细菌对喹诺酮类药物耐药性的增高,尤其是 ICU 分离株产 ESBLs 者(对喹诺酮类药物也多呈耐药)显著为多<sup>[9]</sup>,因此在 ICU 继发性腹膜炎重症患者的经验治疗宜选用碳青霉烯类或 $\beta$ 内酰胺类抗生素及其酶抑制剂复方。依据病原菌药敏情况也可选用第三、四代头孢菌素类或环丙沙星+甲硝唑。轻、中度感染住院患者可选用氨苄西林-舒巴坦或头孢噻肟或头孢曲松+甲硝唑,或莫西沙星,替代选用药有环丙沙星或左氧氟沙星或头孢吡肟+甲硝唑。

(六) 感染性腹泻 志贺菌、非伤寒沙门菌、副溶血弧菌等所致成人腹泻,氟喹诺酮类药物是宜选药物之一,需注意细菌性痢疾的主要病原菌福氏志贺菌近年来对氟喹诺酮类药物耐药率有增高趋势,已获知病原菌者,宜参照药敏结果选用药物。

(七) 伤寒等沙门菌感染 伤寒沙门菌 90% 以上菌株对氟喹诺酮类药物呈现敏感。成年人伤寒可首选氟喹诺酮类药物作为经验治疗。未成年人、妊娠期、哺乳期患者不宜选用。

(八) 中性粒细胞减少症发热时的经验治疗 口服环丙沙星联合阿莫西林-克拉维酸仅适用于该病低危患者的经验治疗。

(九) 细菌性脑膜炎 氟喹诺酮类药物不用于病原尚未明确的化脓性脑膜炎的初始经验治疗。目前常用的氟喹诺酮类药物中也未获准用于细菌性脑膜炎。曾有指南<sup>[51]</sup>提及氟喹诺酮类药物作为脑膜炎奈瑟菌或流感嗜血杆菌或大肠埃希菌脑膜炎的次选药物之一,但临床证据并不充足。

(十) 结核病 环丙沙星和氧氟沙星是二线抗结核药之一,可与其他抗结核药联合用于难以应用一线抗结核药或一线药物疗效不佳的肺结核病患者(以上 2 种氟喹诺酮类药物用于结核病的适应证在美国均未获 FDA 批准)<sup>[52]</sup>。

(十一) 氟喹诺酮类药物作为围手术期的预防用药 早年国外曾有作者报道环丙沙星用于经直肠前列腺活检手术的预防用药,是基于该药与庆大霉素相对照,可较庆大霉素减少菌血症的发生,环丙沙星和庆大霉素应用后菌血症的发生率各为 7% 和 37%<sup>[53]</sup>。但目前国内大肠埃希菌对该类药物耐药率在如此高的情况下,肠道、泌尿道又是大肠埃希菌的主要寄殖部位,因此该类药并不宜作为涉及肠道或泌尿道手术的围手术期常规预防用药。

四、引入药动学/药效学(PK/PD)理念,改进氟喹诺酮类药物给药方案

氟喹诺酮类药物属浓度依赖性抗菌药,血药峰浓度( $C_{max}$ )与抗菌药抑制细菌生长的最低抑菌浓度(MIC)之比,以及药时曲线下面积(AUC)与 MIC

之比是预期杀菌作用和临床疗效的重要参数。 $C_{max}/MIC_{90}$  达 5~10 时预示对感染灶细菌具杀灭作用,而对肺炎链球菌而言,如  $AUC_{0-24}/MIC_{90}$  达 25~63 时则可达良好的临床和微生物学疗效<sup>[54-55]</sup>。一些呼吸喹诺酮类药物在欧美国家一日剂量一次给予的给药方案已证实可获良效。而国内左氧氟沙星等一日剂量分多次给予的给药方案仍在普遍应用中,此沿用给药方案并不能达到上述 PK/PD 参数,并可能由于未达到杀菌活性而促使耐药现象发生。因此借鉴于国外临床经验和国内所开展的 PK/PD 和临床研究<sup>[56]</sup>,可在左氧氟沙星等已积累了较多临床依据的药物中推荐一日剂量一次给药的方案,如左氧氟沙星 500 mg 1 日 1 次给药治疗 CAP 等感染,以期在达到良好临床和微生物学疗效的同时,也杀灭病灶中细菌,以减少细菌耐药性的发生。

“专家共识”编写组专家名单:

- |     |                                |
|-----|--------------------------------|
| 汪复  | 复旦大学附属华山医院抗生素研究所教授,中国感染与化疗杂志主编 |
| 张婴元 | 复旦大学附属华山医院抗生素研究所教授,抗生素研究所所长    |
| 王正敏 | 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻喉科教授,中国科学院院士    |
| 刘又宁 | 北京解放军总医院呼吸科教授                  |
| 邓伟吾 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科教授           |
| 何礼贤 | 复旦大学附属中山医院呼吸科教授                |
| 姚婉贞 | 北京大学第三医院呼吸科教授                  |
| 周新  | 上海交通大学附属第一人民医院呼吸科教授            |
| 卓超  | 广州市呼吸病研究所教授                    |
| 谌贻璞 | 北京中日友好医院肾内科教授                  |
| 陈楠  | 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾内科教授           |
| 黎沾良 | 北京解放军总医院第一附属医院外科教授             |
| 陈惠德 | 首都医科大学附属北京朝阳医院外科 ICU 教授        |
| 汤耀卿 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院外科 ICU 教授       |
| 翁心华 | 复旦大学附属华山医院感染科教授                |
| 吕晓菊 | 四川大学华西医院感染科教授                  |
| 俞云松 | 浙江大学医学院附属一院感染科教授               |
| 陈佰义 | 中国医科大学附属一院感染科教授                |
| 沈志祥 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科教授           |

王 椿 上海交通大学附属第一人民医院血液科教授  
 黄敏丽 复旦大学附属妇产科医院教授  
 施耀国 复旦大学附属华山医院抗生素研究所教授, 中国感染与化疗杂志编辑部主任  
 王明贵 复旦大学附属华山医院抗生素研究所教授  
 李光辉 复旦大学附属华山医院医院感染管理科教授

## 参考文献:

[ 1 ] Wang F, Zhu DM, Wang YQ. Survey of bacterial resistance to norfloxacin (Abstract No. 15) 4th International symposium on new quinolones[C]. Munich, Germany, August 27-29, 1992: 19.

[ 2 ] 张婴元, 朱德妹, 胡付品, 等. 1990-2004 年上海地区临床分离大肠埃希菌耐药性变迁[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(1): 12-16.

[ 3 ] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2007 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(5): 325-333.

[ 4 ] 朱德妹, 张婴元, 汪复. 2006 年上海地区细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(6): 393-399.

[ 5 ] 朱德妹, 张婴元, 汪复. 2007 年上海地区细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(6): 401-410.

[ 6 ] 杨启文, 徐英春, 陈民钧, 等. 2005 年中国十五家教学医院院内获得革兰阴性病原菌耐药性分析[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(39): 2753-2758.

[ 7 ] 李景云, 马越, 张力, 等. 临床 52 家医院常见分离菌株的药物敏感性监测[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(5): 452-458.

[ 8 ] 李家泰, 李耘, 王进. 我国医院和社区获得性感染革兰阴性杆菌耐药性监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(12): 1035-1045.

[ 9 ] 陈民钧, 王辉. 中国重症监护病房革兰阴性菌耐药性连续 7 年监测研究[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(5): 375-381.

[ 10 ] 卫办医发[2008]48 号文附件: 2006-2007 年度卫生部全国细菌耐药监测结果.

[ 11 ] Zhang YY, Zhou L, Zhu DM, et al. In vitro activities of tigecycline against clinical isolates from Shanghai, China[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2004, 50(4): 267-281.

[ 12 ] 孙宏莉, 王辉, 陈民钧, 等. 2006 年中国七家教学医院革兰阳性球菌耐药性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(6): 635-642.

[ 13 ] 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1): 3-8.

[ 14 ] 胡子鉴, 张婴元, 吴培澄, 等. 耐氟喹诺酮类大肠埃希氏菌药敏及临床调查[J]. 中国抗生素杂志, 2002, 27(3): 177-180.

[ 15 ] WHO. Use of quinolones in food animals and potential impact on human health[S]. WHO/EMC/IDI/98. 10.

[ 16 ] Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(Suppl 2): S144-157.

[ 17 ] FDA MedWatch Safety Alert. Fluoroquinolone Antimicrobial Drugs[EB/OL]. [2008-07-08]. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Fluoroquinolone>.

[ 18 ] Khaliq Y, Zhanal GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature[J]. Clin Infect Dis, 2003, 36(11): 1404-1410.

[ 19 ] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典临床用药须知(化学药和生物制品卷)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 557-569.

[ 20 ] Sanborn KD (Executive vice president, PDR). Physician's Desk Reference[M]. 62 edition, Thomson Healthcare Inc, Montvale NJ, USA, 2008: 2926-2939.

[ 21 ] Sanborn KD (Executive vice president, PDR). Physician's Desk Reference[M]. 62 edition, Thomson Healthcare Inc, Montvale NJ, USA, 2008: 2358-2360.

[ 22 ] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 人民卫生出版社, 2008: 200-208.

[ 23 ] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 38th edition, Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA, USA, 2008: 30-31.

[ 24 ] Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006[J]. MMWR Recomm Rep, 2006, 55(RR 11): 1-94.

[ 25 ] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 38th edition, Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA, USA, 2008: 20-21.

[ 26 ] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. 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 2: S27-72.

[ 27 ] 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(10): 651-655.

[ 28 ] Sanborn KD (Executive vice president, PDR). Physician's Desk Reference[M]. 62 edition, Thomson Healthcare Inc, Montvale NJ, USA, 2008: 2920-2926.

[ 29 ] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 190-193.

[ 30 ] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 38th edition, Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA, USA, 2008: 35-36.

[ 31 ] American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(4): 388-416.

[ 32 ] 中华医学会呼吸病学分会. 医院获得性肺炎诊断和治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(4): 201-203.

[ 33 ] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 38th edition, Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA, USA, 2008: 36

- 38.
- [34] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 193-196.
- [35] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 人民卫生出版社, 2008: 186-188.
- [36] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 38th edition, Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA, USA, 2008: 44-45.
- [37] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 184-185.
- [38] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infectious[J]. Clin Infect Dis, 2005, 41(10): 1373-1406.
- [39] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 264-268.
- [40] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 272-277.
- [41] Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections[J]. Clin Infect Dis, 2003, 37(8): 997-1005.
- [42] 《应用抗菌药物防治外科感染的指导意见》撰写协作组. 应用抗菌药物防治外科感染的指导意见(草案) III[J]. 中华外科杂志 2003, 41(8): 629-630.
- [43] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 268-272.
- [44] Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea[J]. Clin Infect Dis, 2001, 32(3): 331-351.
- [45] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 208-214.
- [46] 汪复, 张婴元. 抗菌药物临床应用指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 213-214.
- [47] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 38th edition, Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA, USA, 2008: 54.
- [48] Jun HX, Zhixiang S, Chun W, et al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, Suppl 2: S128-132; discussion: S133-140.
- [49] Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy[M]. 38th edition, Antimicrobial Therapy, Inc. Sperryville, VA, USA, 2008: 22-23.
- [50] CDC. Update recommended treatment regimens for gonococcal infections and associated conditions [EB/OL]. United States, 2007-04. <http://www.cdc.gov/STD/treatment>.
- [51] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1267-284.
- [52] American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis[J]. MMWR Recomm Rep, 2003, 52(RR-11): 1-77.
- [53] Roach MB, Figueroa TE, McBride D, et al. Ciprofloxacin versus gentamicin in prophylaxis against bacteremia in transrectal prostate needle biopsy[J]. Urology, 1991, 38(1): 84-87.
- [54] Dagan R, Klugman KP, Craig WA, et al. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy[J]. J Antimicrob Chemother, 2001, 47(2): 129-140.
- [55] Craig WA. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men[J]. Clin Infect Dis, 1998, 26(1): 1-12.
- [56] 张菁, 郁继诚, 施耀国, 等. 左氧氟沙星药代动力学/药效学研究[J]. 中华医学杂志 2005, 85(27): 1926-1932.

收稿日期: 2008-12-15

## “第三届亚太地区男科学论坛(3APFA2009)” 会议

会议名称: 第三届亚太地区男科学论坛暨《亚洲男科学杂志》创刊十周年庆典

主题: 环境、生活方式和遗传/表观遗传与男性健康

时间、地点: 2009 年 10 月 10 日-13 日, 南京国际会议大酒店

主办方: 中科院上海药物研究所、上海交通大学、南京医科大学

承办方: 《亚洲男科学杂志》编辑部、南京医科大学生殖医学实验室

大会主席: 王一飞教授(《亚洲男科学杂志》主编, 亚洲男科学会执行主席, 中华医学会生殖医学分会主任委员, 上海交通大学医学院顾问)

会议性质: 国际会议

会议特色: 优秀论文有机会全文刊登在《亚洲男科学杂志》上; 设“华语专场”; 中英文屏幕; 会前培训班; “与大师会面”

.....

会议注册及摘要投递网站: <http://www.asiaandro.com/3apfa>

摘要投递截止日: 2009 年 5 月 31 日

注册费优惠期截止日: 2009 年 5 月 30 日(国内代表: 1400 元; 在读学生: 1000 元; 团体注册: 1100 元); 2009 年 9 月 30 日(国内代表: 1600 元; 在读学生: 1100 元; 团体注册: 1300 元)

会议秘书处: 200031 上海市太原路 294 号 16 号楼 302 室《亚洲男科学杂志》编辑部; 联系电话: 021-54922824; 传真: 021-

54922825; E-mail: [apfa@sibs.ac.cn](mailto:apfa@sibs.ac.cn); [aja@sibs.ac.cn](mailto:aja@sibs.ac.cn)