

[2007 年]



临床药學

Clinical Pharmacy

李大魁 彭名炜 王汝龙 主编

中国协和医科大学出版社
中华医学电子音像出版社



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

临床药理学

Clinical Pharmacy

[2007 年]

主 编

李大魁 彭名炜 王汝龙

副 主 编

朱珠(执行) 肖永红 章辉

编 委

(按姓氏笔画排序)

王贵强	王 睿	刘又宁	孙忠实	孙春华	江 滨
张石革	李若瑜	赵志刚	徐小薇	贾继东	盛瑞媛
斯崇文	黎沾良	缪丽艳			

中国协和医科大学出版社
中华医学电子音像出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床药学 / 李大魁, 彭名炜, 王汝龙编著. — 北京: 中国协和医科大学出版社, 2007. 5

国家级继续医学教育项目教材

ISBN 978-7-81072-919-2

I. 临… II. ①李… ②彭… ③王… III. 药理学—终身教育: 医学教育—教材 IV. R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 067608 号

国家级继续医学教育项目教材

临床药学

主 编: 李大魁 彭名炜 王汝龙

责任编辑: 马兆毅 黄大海 李春风

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京科信印刷厂

开 本: 889×1194 毫米 1/16 开

印 张: 10.2

字 数: 280 千字

版 次: 2007 年 5 月第一版 2007 年 5 月第一次印刷

印 数: 1—2000

定 价: 60.00 元

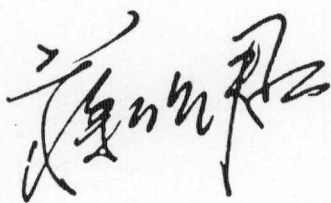
ISBN 978-7-81072-919-2/R·912

序

随着医学科技的飞速发展，相关领域的新理论、新知识、新技术、新方法不断涌现。如何将临床工作中发现的问题，用科学的方法研究和总结，如何将基础研究的新成果尽快应用于临床，使广大终日忙于临床工作的医务人员尤其是偏远地区的医务工作者及时共享医学科学进步的成果，已成为必须面临的现实问题。继续医学教育不失为解决这一问题的有效对策。

近年来，全国继续医学教育委员会和各省市相关部门，卓有成效地开展了一系列继续医学教育工作，每年组织和审批一大批国家和地方的继续医学教育项目，一些相应的配套政策、管理细则和实施办法也正在逐步健全和完善。国家级继续医学教育项目代表和体现了我国现代医学发展的最高学术水平，得到了广大医务工作者的认可和好评。然而，相对于我国600多万医务人员的庞大数量，现有的国家级继续医学教育项目无论如何也难以满足广大医务人员的需求。因此，如何使国家级继续医学教育项目充分发挥作用，让更多的医师有机会和条件接受国家级继续医学教育项目的培训已成为我们迫切需要解决的问题。

为此，卫生部科教司、全国继续医学教育委员会和中华医学会，共同组织全国医学界各个学科的知名专家、学者，以多媒体光盘配文字资料的形式编辑、出版了《国家级继续医学教育项目教材》，这是一种很好的继续教育模式的探索。希望这套新教材以其应有的权威性、先进性、指导性和实用性得到我国广大医务工作人员的认可和欢迎。



前言

医学科技的发展日新月异，今日先进的诊疗手段明日可能就会因为一项研究成果的发布而落后。系统、有效地开展继续医学教育对保证临床诊疗措施的先进性和科学性极为重要，而临床诊疗措施是否得当和患者的生命健康密切相关。

《国家级继续医学教育项目教材》及时反映了年度医学各学科最新学术成果和研究进展，以文字资料和形象生动的多媒体光盘进行展示，是我国医学领域专家学者的智慧结晶。《国家级继续医学教育项目教材》具有以下特点：一是权威性，由全国众多的在本学科领域内知名的院士和专家撰写；二是具有很强的时效性，代表了经过实践验证的最新研究成果；三是强调实用性，有很强的指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是强调全面性，文章以综述为主，代表了学术界在某一学科方面的共识，而并非某个专家的个人观点；五是运用现代传媒出版技术。

限于编写加工制作时间紧迫，本套系列教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在今后的出版工作中加以改正。

本套教材的编辑出版得到了卫生部科教司、全国继续医学教育委员会、中华医学会各级领导以及众多专家的支持和关爱，相信本教材出版后也同样会受到广大临床医务工作者的关注和欢迎。在此一并表示感谢。

国家级继续医学教育项目教材编委会

全国继续医学教育委员会文件

全继委办发 [2006]06 号

关于推荐学习 《国家级继续医学教育项目教材》的通知

各省、自治区、直辖市继续医学教育委员会：

为适应我国卫生事业发展和“十一五”期间继续医学教育工作需要，开展内容丰富、形式多样、高质量的继续医学教育活动，全国继续医学教育委员会同意中华医学会编写《国家级继续医学教育项目教材》。《国家级继续医学教育项目教材》是从每年的国家级继续医学教育项目中遴选，经近千名医学专家重新组织编写而成。《国家级继续医学教育项目教材》按学科编辑成册，共 32 分册，于 2006 年 4 月陆续与读者见面。

《国家级继续医学教育项目教材》主要是提供通过自学进行医学知识更新的系列学习教材，该教材包括文字教材和光盘，主要反映本年度医学各学科最新学术成果和研究进展。教材侧重最新研究成果，对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考性。它的出版为广大卫生技术人员特别是边远地区的卫生技术人员提供了共享医学科技进展的平台。

请各省、区、市继续医学教育委员会根据实际情况协助做好教材的宣传、组织征订和相关培训工作。

全国继续医学教育委员会办公室(代章)

二〇〇六年七月十八日

抄送：各省、自治区、直辖市卫生厅局科教处，新疆生产建设兵团卫生局科教处

中华医学会函(笺)

医会音像函[2006]80号

中华医学会关于转发全国继续医学教育委员会“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”的函

现将卫生部全国继续医学教育委员会办公室“关于推荐学习《国家级继续医学教育项目教材》的通知”转发给你们。

《国家级继续医学教育项目教材》系中华医学会接受全国继续医学教育委员会委托,与全国继续医学教育委员会联合编辑出版,是由各学科知名专家在国家级继续医学教育项目基础上按学科系统重新编撰的,反映医学各学科最新学术成果和研究进展的,集权威性、先进性、实用性为一体的继续医学教育教材,对医疗、教学和科研具有较强的指导性和参考价值。该出版物已被新闻出版总署列入“十一五”国家重点出版物出版规划(新出音[2006]817号)。

请各地方医学会和各专科分会根据实际情况协助做好教材的组织征订和相关培训工作。

特此函告。



二〇〇六年八月二十九日



TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT

国家级继续医学教育项目教材

编委会

顾问

蒋作君 钟南山

主任委员

祁国明 孟群

副主任委员

刘玉清 赵继宗 湛贻璞 罗玲 解江林 杨民 张辉

执行副主任委员

王云亭 敬蜀青 马志泰 冯秋阳

专家委员会委员(按姓氏笔画排序)

于富华	王辰	王宁利	王拥军	丛玉隆	刘玉清
刘国仗	刘国华	孙燕	朱新安	江观玉	何晓琥
李大魁	李春盛	李树人	杨庆铭	陆道培	陈秋立
陈洪铎	林三仁	郎景和	周东丰	胡大一	赵玉沛
赵继宗	项坤三	栾文民	贾继东	郭应禄	钱家鸣
高兴华	高润霖	曹谊林	梁万年	湛贻璞	彭名炜
曾正陪	董德刚	韩德民	魏世成		

组织策划

全国继续医学教育委员会

中华医学会

编者按

籍着全国继续医学教育委员会和中华医学会共同主办的《国家级继续医学教育项目教材》搭建的平台,籍着政府、公众和医务人员对我国医院药学事业特别是临床药学的重视以及对合理用药问题的关注,籍着国家相关部门对医院药学人员在遏制抗微生物药物滥用方面寄予的厚望,《临床药学》第二分册出版了。

本分册以全球关注的抗微生物药物合理使用为切入点,编写阵容力求医院药学专家和临床医学专家联合,内容上注重必要性和实用性,写作上立足撰稿者的能力和经验并参阅国内外大量文献。书中第一部分解读相关临床用药指南和规范,重在药物选择的合理性和原则性;第二部分着重介绍《澳大利亚抗生素治疗指南》第13版和《马丁代尔大药典》第35版抗生素项下内容修订情况,透过重要参考书的修订情况看国际变化趋势;第三部分的专家论述和第四部分的附表重在实用性,关注不同类别抗微生物药物、不同部位的感染以及对特殊人群使用抗微生物药物的原理与注意事项,汇集了临床诊断与药物选择、用药方案与相互作用、合理配制与滴注速度、新药研发与治疗进展等多个侧面。

我们临床药学的发展需要几代人的艰苦努力,培养临床药师是社会和历史赋予的责任,临床药学继续教育是一项长期而艰巨的工程,《临床药学》第二分册依然是在探索临床药学继续教育的模式和方法。本分册中不足之处在所难免,敬请药学人员和其他医务人员批评指正。

编者

二〇〇七年五月

主编简介

李大魁,1944年生。1965年毕业于北京医学院药学系(后改名为北京医科大学药学院,北京大学医学部药学院),毕业后分配于北京市延庆县医院担任药师、主管药师至1979年。1979年考取中国医学科学院北京协和医院药剂专业研究生,1982年毕业获硕士学位。毕业后留北京协和医院工作,现任药剂科主任、主任药师。

1982年参加联合国开发计划署(UNDP)举办的药剂学培训班(比利时根特大学),1991年作为WHO访问学者在瑞典药政局和WHO不良反应合作中心进修。

现任中国药学会副理事长、中国药学会医院药学专业委员会主任委员。兼任《中国药学杂志》、《中国药房杂志》副主编。

长期从事医院药学、药剂学和药物情报工作,在20世纪80年代初就按国际先进水平进行了北京协和医院药物情报中心建设,总结出规范的药物情报咨询服务方法。先后在多个杂志发表论文40余篇,主编专著3部,参编或译校专著5部。曾获部级成果三等奖2项。

主编简介

彭名炜,1958年毕业于北京医学院药学系(后改名为北京医科大学药学院,北京大学医学部药学院),现任北京天坛医院主任药师。

1982年参加联合国开发计划署(UNDP)举办的药剂学培训班(比利时根特大学)。曾任首都医学院副教授,北京大学药学院教授、顾问。曾获中国药学会突出贡献奖,从1992年起获医药卫生政府特殊津贴。

曾任中国药学会药事专业委员会第一届委员兼学术秘书;中国药学会医院药学专业委员会第一届、第二届委员;北京药学会第十届、第十一届、第十二届理事、常务理事,兼北京药学会医院药学专业委员会主任委员;北京老医药卫生工作者协会药学委员会副主任委员。曾任《中国医院药学》、《中国药房》、《中国药事》、《现代医药》等杂志编委。

从事医院药学工作50多年,在医院药学管理、教学领域作出了突出贡献。主编专著5部,参编专著4部,发表论文多篇。

主编简介

王汝龙,1958年毕业于北京医学院药学系(后改名为北京医科大学药学院,北京大学医学部药学院),现任北京友谊医院临床药理基地副主任兼办公室主任、临床药理研究室主任、主任药师、北京医科大学兼职教授。

曾担任中华医学会临床药物评价专家委员会副主任委员兼秘书长、北京市卫生局高级职称评审委员会委员、中国保健学会学术委员会委员、北京药学会药理专业委员会主任委员、北京药学会学术工作委员会主任委员等。

现任《中国新药杂志》副主编、《首都医药》杂志副主编、《中国抗生素杂志》、《中国抗生素杂志国外分册》、《医药导刊》、《中国药房》等10余种杂志的编委。

1980年率先在国内发表《临床药学与合理用药》论文,并开展了抗感染临床咨询、血药浓度监测等研究,1978年创建了北京友谊医院临床药理研究室。

曾获北京市卫生局科技成果奖5项,技术改进奖1项。主编专著3部;参编专著10余部。1993年获国务院政府特殊津贴。

临床药 学 目 录

一、指南及规范解读

1. 社区获得性肺炎相关指南的解读 余丹阳 刘又宁(1)
2. 《抗菌药物在围手术期的预防应用指南》解读 黎沾良(7)
3. 解读我院万古霉素使用规范 赵蕊 章辉(11)
4. 解读我院碳青霉烯类抗生素临床应用规范 沈丽蓉 章辉(14)
5. 抗菌药物分级管理与邵逸夫医院的监管措施 章辉(17)

二、专家论述

6. 根据药代动力学 / 药效学理论合理应用抗菌药物 肖永红(23)
7. 喹诺酮类抗菌药临床药理学新进展 王汝龙(29)
8. 抗浅部真菌感染的药物治疗进展 余进 李若瑜(33)
9. 抗深部真菌感染的药物治疗进展 盛瑞媛(37)
10. 器官移植患者的抗感染药物治疗 缪丽艳(41)
11. 血液病患者的抗感染治疗 杨申森 江滨(46)
12. 慢性乙型肝炎的核苷(酸)类似物治疗 王贵强 斯崇文(52)
13. 慢性乙型肝炎的干扰素类药物治疗 贾继东 胡中杰(59)
14. 抗菌药物在特殊人群中的应用 王睿 梁蓓蓓(63)
15. 肽类抗生素的研究进展与合理应用 张石革(68)
16. 三唑类抗深部真菌药的临床药理学进展 王汝龙(75)
17. 抗微生物药物的相互作用 孙忠实 朱珠 肖燕萍(81)
18. 食物 - 抗感染药物的相互作用研究进展 刘治军 孙春华(90)
19. 喹诺酮类药物的不良反应 王睿 蔡芸(96)
20. β -内酰胺类药物的过敏反应与皮肤试验 刘新月 王强 刘晓清(99)

三、国外专著导读

21. 《澳大利亚抗生素治疗指南》第 13 版解读 温爱萍编译 徐小薇审校(102)
22. 《马丁代尔大药典》第 35 版“抗生素”项下内容修订说明 温爱萍编译 徐小薇审校(110)

四、附表

23. 肾功能不全与透析(血液透析、腹膜透析)患者的抗菌药选择 蔡乐 朱珠(111)
24. 妊娠期和哺乳期抗菌药的应用 叶敏 李大魁 徐小薇(120)
25. 抗菌药物在儿童中的应用 叶敏 李大魁 徐小薇(124)
26. 抗微生物药物的给药速度与注意事项 赵志刚 陈瑞玲 刘腾 王孝蓉 姜友群(134)

社区获得性肺炎相关指南的解读

Interpretation of Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Community-Acquired Pneumonia

余丹阳 刘又宁 中国人民解放军总医院呼吸科

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是临床常见病, 为了规范 CAP 的诊断和治疗, 20 世纪 90 年代以来, 美国、英国、加拿大、澳大利亚、意大利、日本等国及欧洲呼吸病学会相继制订了各自的 CAP 或下呼吸道感染诊治指南, 并通过反复的循证医学研究和定期的流行病学调查进一步对这些指南进行评价和修订。中华医学会呼吸病分会于 1999 年发布了我国第 1 个《社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (草案)》, 并于 2006 年根据最新的流行病学调查结果对其进行了重新修订。熟悉、掌握制订或修订这些 CAP 诊治指南所依据的流行病学和循证医学研究成果, 了解国内外指南的异同, 将有助于临床医生更好地实践指南、提高 CAP 的诊治水平。

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP) 是临床常见病, 为了规范 CAP 的诊断和治疗, 20 世纪 90 年代以来, 美国、英国、加拿大、澳大利亚、意大利、日本等国及欧洲呼吸病学会相继制订了各自的 CAP 或下呼吸道感染诊治指南, 并通过反复的循证医学研究和定期的流行病学调查进一步对这些指南进行评价和修订。中华医学会呼吸病分会于 1999 年发布了我国第 1 个《社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (草案)》, 并于 2006 年根据最新的流行病学调查结果对其进行了重新修订。熟悉、掌握制订或修订这些 CAP 诊治指南所依据的流行病学和循证医学研究成果, 了解国内外指南的异同, 将有助于临床医生更好地实践指南、提高 CAP 的诊治水平。

社区获得性肺炎 (CAP) 是临床常见病, 曾经在相当长的时间内被称为“人类死亡的船长”。根据国外统计, 其发病率约为每年 5~11 例次/1000 人, 约 20% 的患者需要住院治疗, 约 10% 的患者因病情严重需要入住重症监护病房 (ICU), 其总体病死率为 1%~5%, 其中, 需要住院治疗的 CAP 患者的病死率约为 12%, 而需要入住 ICU 的重症 CAP 的病死率更高达 40%。仅以美国为例, 每年就有大约 400 万~560 万人罹患 CAP, 其中 60 万~140 万人需要住院治疗, 死亡人数超过 6 万人, 年病死人数高居各类感染性疾病之首, 在所有死亡原因中高居第 7 位, 用于 CAP 的直接医疗费用高达 84 亿~100 亿美元/年。为了规范 CAP 的诊断和治疗, 20 世纪 90 年代以来, 美国、英国、加拿大、澳大利亚、意大利、日本等国及欧洲呼吸病学会相继制订了各自的

CAP 或下呼吸道感染诊治指南, 并进一步通过反复的循证医学研究和定期的流行病学调查对这些指南进行评价和修正。以美国胸科学会 (ATS) 为例, 自 1993 年制订首个 CAP 诊治指南至今, 已经先后完成了 2 次修订再版工作, 2005 年又联合美国感染性疾病学会 (IDSA) 开始了新一轮修订工作。1998 年 5 月, 中华医学会呼吸病分会参考国外若干指南和有关文献, 结合我国当时有限的流行病学调查资料, 经各地专家反复讨论后, 制订出台了我国第 1 个《社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (草案)》, 并于 1999 年公开颁行, 在遏制抗生素滥用、改善经验性治疗的疗效、强化病原学检查意识等方面发挥了积极作用。近年来, 我国在 CAP 的病原学研究方面取得了很大进步, 尤其是 2005 年结束的 2 项全国性的 CAP 致病原流行病学调查为我国 CAP 诊治指南的评价和修订工作奠定了很好的基础。最近, 中华医学会呼吸病分会以此 2 项研究的结果为主要依据, 并结合国外最新的相关循证医学研究成果, 完成了对 1999 年版《社区获得性肺炎诊断和治疗指南 (草案)》的修订完善工作。本文将介绍新版指南修订中所参考的流行病学依据和循证医学依据, 并对国内外 CAP 诊治指南的异同进行分析, 希望能帮助临床医生更好地理解 and 实践我国新版的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》。

CAP 的致病原构成情况

CAP 的致病原包括细菌、病毒以及多种非典型致

病原,构成情况比较复杂,常因地区、人群、季节的不同而变化。国外的流行病学调查结果显示,肺炎链球菌仍然是 CAP 最常见的致病原,流感嗜血杆菌也较为常见,而肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌等非典型致病原在 CAP 中的重要性正在逐渐增加。在制订我国 1999 年版 CAP 诊治指南时,由于缺乏自己的流行病学调查资料,因此并没有就我国 CAP 致病原的总体构成情况进行专门的阐述,在提及不同人群的可能致病原时,主要依据的也是国外的相关研究资料。根据最近完成的 2 项全国性 CAP 致病原流行病学调查的结果,我国成人 CAP 的致病原构成具有 2 个重要特点:①肺炎支原体的感染率已经超过肺炎链球菌,成为我国成人 CAP 的首要致病原,而肺炎链球菌和流感嗜血杆菌仍是最为常见的 CAP 致病菌;②细菌与非典型致病原的混合感染在成人 CAP 中占有相当高的比例,在 2 项调查中均超过了 10%,与单纯细菌感染和单纯非典型致病原感染相比,此类感染的治疗难度更大,应引起足够的重视。在不同人群的致病原构成情况方面,年龄、基础疾病、肺炎预后评分系统(PORT)评分是重要的影响因素,在年龄较小、无基础疾病、PORT 评分较低的 CAP 患者中,肺炎支原体感染更为常见,这一结果与国外的相关研究基本一致。

CAP 的病原学诊断

一、病原学诊断在 CAP 诊治中的应用价值

理论上,作为一种感染性疾病,准确的病原学检查结果不仅可以作为确诊 CAP 的依据,对确定抗菌药物治疗方案也有重要参考价值。令人遗憾的是,CAP 病原学检查的敏感率很低,往往不能给初始治疗提供帮助。即使在专门针对 CAP 病原学进行调查的前瞻性研究中,联合采用多种病原学检查手段,仍有大约 50% 的 CAP 病例最终也无法明确致病原,而在实际临床工作中,CAP 病原学检查的阳性率可能更低。一项来自于美国圣约瑟夫医院和医学中心的前瞻性队列研究的结果显示,在 74 例无修正因子的非重症 CAP 患者中,设计严谨的初始微生物学检查(包括痰涂片革兰染色、痰培养和血培养)的阳性率仅为 5%,并没有给治疗和预后提供额外的帮助。因此,在临床工作中,盲目地对所有 CAP 患者进行病原学检查是不恰当的,也毫无必要。目前,ATS、IDSA 和 BTS(英国胸科学会)的 CAP 诊治指南对于病原学诊断的看法已经比较一致:对于需要住院治疗的 CAP 患者(或重症 CAP 患者),进行病原学检查是必要的;对于门诊 CAP 患者,没有必要常规进行病原学检查,是否进行病原学检查以及需要进行哪些

病原学检查应根据患者是否有特殊的临床表现、是否有特殊的流行病学依据、就诊前是否接受过先期的抗生素治疗以及初始经验性抗生素治疗是否有效等临床情况来确定。我国的医疗卫生资源还比较紧张,借鉴欧美发达国家的经验,在临床工作中,明确界定哪些情况下需要进行病原学检查,哪些情况下不必常规进行病原学检查,减少 CAP 诊治中病原学检查的盲目性是很有必要的。因此,在我国新修订的 CAP 诊治指南中明确指出:门诊治疗的轻、中症患者不必普遍进行病原学检查。只有当初始经验性治疗无效时才需进行病原学检查;住院患者应常规同时进行血培养和呼吸道标本的病原学检查,凡合并胸腔积液并能够进行穿刺者均应进行诊断性胸腔穿刺,抽取胸腔积液行胸液常规、生化及病原学检查。上述建议与国外大多数指南的观点基本一致。此外,为了避免侵袭性病原学诊断技术的滥用,新版诊治指南还对其适应证做出了限制,明确其仅选择性地适用于以下 CAP 患者:①经验性治疗无效或病情仍然进展者,特别是已经更换抗菌药物 1 次以上仍无效时;②怀疑特殊病原体感染,而采用常规方法获得的呼吸道标本无法明确致病原时;③免疫抑制宿主罹患 CAP、经抗菌药物治疗无效时;④需要与非感染性肺部浸润性病变鉴别诊断。

二、新的病原学诊断技术的应用价值

肺炎链球菌尿抗原检测(免疫层析法)和嗜肺军团菌 I 型尿抗原检测的敏感性和特异性已经被多项研究所证实,而且具有早期诊断、快速、简便的优点,因此,在 BTS、IDSA 以及我国最新修订的 CAP 诊治指南中,这 2 项试验已经被列入了标准的病原学诊断技术之中。

对于 PCR 技术在 CAP 病原学诊断中的价值目前仍有争议,IDSA 提出 PCR 可用于检测呼吸道分泌物中的肺炎衣原体,而 BTS 则仍然认为 PCR 技术目前尚不能满足 CAP 临床病原学诊断的需要。我国新版 CAP 诊治指南也不推荐将支原体和衣原体的 PCR 检测结果作为临床诊断依据。

病情严重程度的判断和初始治疗地点的确定

准确判断 CAP 患者病情的严重程度是合理制订进一步诊疗措施的依据。初始治疗地点的确定、实验室检查的强度、抗菌药物的选择以及患者的预后和医疗费用均与病情的严重程度密切相关。国外的研究结果显示,大约 80% 的 CAP 患者属于轻症患者,可以在门诊得到有效治疗,只有大约 20% 的患者需要住院

治疗,而门诊治疗和住院治疗的医疗费用可以相差 20 倍以上。临床医生过高估计患者的病情严重程度会造成医疗资源的浪费,而低估患者的病情严重程度和潜在风险又会导致治疗的延误。因此,各国的 CAP 诊治指南都非常重视对 CAP 患者的病情评估问题。PORT 分级是目前被广为接受的 CAP 病情评估体系。多项前瞻性的研究结果表明,该评估体系确实可以在不加重重症患者病死率的前提下降低 CAP 低危患者的住院率、减少治疗费用,其存在的问题主要有以下几方面:①评分标准和分数计算过于复杂、机械,不利于临床操作;②一些公认的预后不良因素(如神经肌肉疾病、脾切除、白细胞减少症、酗酒或多肺叶病变等)未包括在评分标准内;③没有考虑社会问题对治疗决定的影响。因此,各国的 CAP 诊治指南均没有简单套用 PORT 评分系统。ATS 和 IDSA 明确指出,PORT 评分可以用于支持医生的临床判断,但绝不能代替临床判断。IDSA 于 2003 年修订的指南推荐采用 3 步法评估病情严重程度、决定初始治疗地点:①评估先期存在的影响居家治疗安全性的情况,包括是否有严重的血流动力学异常、是否有需要住院治疗的合并症、是否存在急性低氧血症或是否长期接受氧疗、是否可以接受口服药物治疗等;②计算 PORT 评分;③临床判断,全面考虑患者的健康状况和居家治疗的可行性,包括体质是否虚弱、是否存在影响居家治疗安全性的严重社会问题或精神问题(包括药物滥用)、是否无家可归或生活环境是否稳定等。BTS 从众多预后危险因素中筛选出了 5 个核心的预后不良因素(CURB-65 评分),即意识障碍、肾功能减退(尿素氮 >7 mmol/L,适用于住院患者评估)、呼吸频率加快(≥ 30 次/min)、血压下降[SBP < 90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)或 DBP ≤ 60 mm Hg]和年龄 > 65 岁,结合附加预后不良因素(氧合状态, $\text{SaO}_2 < 92\%$)和先期存在的预后不良因素(合并症),对 CAP 患者的病情严重程度进行评估,并据此决定患者的初始治疗地点。我国 1999 年版 CAP 诊治指南将 CAP 预后不良的危险因素分为年龄、基础疾病、生命体征和实验室检查 4 类,每一类又包含若干项目,以此为标准进行病情评估,对预后危险因素的阐述比较全面是该评估标准的突出优点。薛晓艳、高占成对 137 例 CAP 患者的回顾性研究结果表明,该评估标准与 PORT 评分系统有很好的相关性(相关系数为 0.601, $P < 0.001$),能准确区分不同预后的患者。因此,在我国新版的诊治指南中仍然基本沿用了该病情严重程度评价系统,仅对某些具体标准进行了个别调整。比如,特别强调了 X 线胸片和肺部 CT 在分辨能力方面的差异,建议统一采用 X 线胸片检查结果作为病情严重程度的评价标准

之一。需要指出的是,虽然该病情严重程度评价系统在准确性方面比较令人满意,但仍然存在罗列的预后危险因素较多、对不同危险因素的预测价值缺乏区分等不足,临床应用时难度较大。希望今后能进一步加强这方面的循证医学研究,逐步探索和建立一套更为简明、可操作性更强、准确度更高且适合我国实际情况的 CAP 病情评估体系。

CAP 的抗菌药物治疗

一、初始治疗中的抗菌药物选择问题

CAP 的初始抗菌药物治疗均为经验性治疗,最初选择的抗菌药物恰当与否对患者(尤其是重症患者)的预后和总体诊疗费用均会产生很大影响,如何在保证疗效的同时避免广谱抗生素的滥用一直是备受关注的问题。国外已有大量的流行病学研究结果证实,CAP 的致病原构成和细菌耐药情况在不同人群中存在明显差异,因此,国外的 CAP 诊治指南大多倾向于针对不同患者人群推荐不同的初始抗菌药物治疗方案。以美国 ATS 指南为例,CAP 患者被分为 4 组:第 1 组为无心、肺疾病,无修正因子的门诊患者,核心致病原为肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体(单独感染或混合感染)、流感嗜血杆菌、呼吸道病毒等,建议首选新大环内酯类抗生素(阿奇霉素、克拉霉素)或多西环素。第 2 组为有心、肺疾病或修正因子的门诊患者,核心致病原除包括第 1 组的核心致病原外,还包括耐药肺炎链球菌、革兰阴性肠道细菌,细菌与非典型致病原或病毒的混合感染也更为常见,建议 β -内酰胺类(阿莫西林需增大剂量)与新大环内酯类抗生素或多西环素联用,或单独使用呼吸喹诺酮类药物。第 3 组包括 3A 和 3B 两个亚组,3A 亚组为有心、肺疾病或修正因子的住院患者,核心致病原和推荐的经验性治疗方案与第 2 组患者相似,但 β -内酰胺类一般需要静脉给药;3B 亚组为无心、肺疾病,无修正因子的轻中症住院患者,核心致病原与第 1 组患者相似,但流感嗜血杆菌以及细菌与非典型致病原的混合感染更为常见,建议单独静脉使用阿奇霉素(不能耐受的患者可采用多西环素和 β -内酰胺类联用)或呼吸喹诺酮类药物。第 4 组包括 4A 和 4B 两个亚组,4A 亚组为无铜绿假单胞菌感染高危因素的重症患者,核心致病原为肺炎链球菌(包括耐药肺炎链球菌)、军团菌、流感嗜血杆菌、革兰阴性肠道细菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、呼吸道病毒等,推荐同时使用静脉注射 β -内酰胺类(头孢曲松、头孢噻肟)和静脉注射新大环内酯类抗生素或单独静脉使用呼吸喹诺酮类药物;4B 亚组为有铜绿假单

胞菌感染高危因素的重症患者,其核心致病原除 4A 亚组常见的致病原外,还包括铜绿假单胞菌,建议静脉使用抗铜绿假单胞菌的 β -内酰胺类药物加静脉注射抗铜绿假单胞菌的氟喹诺酮类药物(环丙沙星、左氧氟沙星),或者静脉注射抗铜绿假单胞菌的 β -内酰胺类药物+静脉注射氨基糖苷类药物+静脉注射阿奇霉素(或莫西沙星、加替沙星等新型呼吸氟喹诺酮类药物)。我国最近完成的 2 项全国性 CAP 致病原流行病学调查的结果显示,我国 CAP 致病原的人群构成情况与国外基本一致,在青壮年、无基础疾病、PORT 评分较低的 CAP 患者中,肺炎支原体感染更为常见,而在老年、有基础疾病、PORT 评分较高的 CAP 患者中,细菌尤其是革兰阴性肠道杆菌的感染比例明显升高。基于上述调查结果,在我国新版的 CAP 诊治指南中借鉴了美国 ATS 的患者分组方法,并根据我国 CAP 常见致病菌的耐药特点对各组患者的具体治疗方案进行了适当的调整。此外,我国新版“指南”还对特定状态下 CAP 患者易感染的病原体以及增加某些特殊细菌(如耐药肺炎链球菌、军团菌、金黄色葡萄球菌、革兰阴性肠道细菌、铜绿假单胞菌等)感染风险的危险因素进行了详细说明,熟悉和掌握这些知识对于提高 CAP 初始抗菌药物治疗的针对性十分有益。

二、初始治疗后的疗效评价

进行初始治疗 48~72 h 后应及时进行疗效评价,目的是确定下一步的诊疗方案。疗效评价最重要的标准是临床表现,这是国内外各种 CAP 诊治指南的共识。临床医生应特别注意,血常规或胸部影像的变化往往滞后于症状的改变,因此,应避免单纯根据实验室化验结果或胸部影像学检查结果来判定疗效。初始治疗 72 h 后症状无改善或一度改善又恶化的病例,均应视为治疗无效,必须从诊断、病原学、并发症以及基础疾病等方面进行全面分析,以明确治疗失败的原因。

三、抗菌药物治疗的疗程

抗菌药物治疗的疗程视不同病原体、病情严重程度而异。对于普通细菌性感染,如肺炎链球菌,用药至患者热退后 72 h 即可,对于金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、克雷伯菌属或厌氧菌等容易导致肺组织坏死的致病菌所致的感染,建议抗菌药物疗程 ≥ 2 周。对于非典型病原体,疗程应略长,如肺炎支原体、肺炎衣原体感染的建议疗程为 10~14 d,军团菌属感染的疗程建议为 10~21 d。需要特别强调的是,不宜将肺部阴影完全吸收作为停用抗菌药物的指征。

四、各类抗生素在 CAP 经验性治疗中的应用价值

1. β -内酰胺类抗生素 肺炎链球菌对青霉素耐药性增加是全球性的趋势。最近的 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(耐药+中介)已经高达 51.7%,其中,我国周边地区包括日本、韩国、越南、斯里兰卡等国均超过了 60.0%,个别国家甚至高达 90.0%,即使在许多欧美国家发达国家,肺炎链球菌对青霉素的总耐药率(耐药+中介)也大都超过了 30.0%,因此,以美国 ATS“指南”为代表,一些欧美国家的 CAP 诊治指南已不再推荐青霉素或第 1 代头孢菌素作为 CAP 经验性治疗的一线药物。比较而言,我国肺炎链球菌对青霉素的耐药率近年虽有增高趋势,但整体尚处于较低水平。最新公布的全国性多中心成人 CAP 致病原流调的结果显示,肺炎链球菌对青霉素的总耐药率(耐药+中介)仅为 20.3%,其中高水平耐药菌株(PRSP, MIC ≥ 2 mg/L)只有 2.9%,而对于青霉素中介的肺炎链球菌所引起的 CAP,青霉素、氨基青霉素、第 1 代头孢菌素增大用药剂量仍然有效,因此,青霉素、氨基青霉素、第 1 代头孢菌素在我国成人 CAP 的经验性治疗中仍然具有应用价值,在我国新版 CAP 诊治指南中,此类抗生素仍然被列为青壮年、无基础疾病 CAP 患者的一线治疗药物。

第 2、3 代头孢菌素对普通的 β -内酰胺酶比较稳定,因此对流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌始终保持了很好的抗菌活性,此外,大多数第 2 代头孢菌素和头孢曲松、头孢噻肟等第 3 代头孢菌素对青霉素中介的肺炎链球菌(PISP)均有很好的抗菌活性,其中,头孢曲松、头孢噻肟对 PRSP 的敏感率也可保持在 50%以上。因此,第 2、3 代头孢菌素在细菌性 CAP 的治疗中占有十分重要的地位。需要注意的是,头孢曲松、头孢噻肟以及第 2 代头孢菌素对假单胞菌均无抗菌活性,因此,对有铜绿假单胞菌感染危险因素的 CAP 患者,不宜选用此类药物,而应选用其他具有抗假单胞菌活性的 β -内酰胺类药物,如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南等。

2. 大环内酯类抗生素 对大环内酯类抗生素的高耐药率是我国肺炎链球菌有别于其他国家的另一个重要耐药特性。在美国、加拿大和英国,肺炎链球菌对红霉素的耐药率迄今为止仍低于 30.0%,而且其耐药主要由 *mefA* 基因介导, M 型耐药表型较为常见(对 14、15 元环大环内酯类抗生素低水平耐药,而对 16 元环大环内酯类抗生素、克林霉素和链阳菌素 B 敏感),因此这些国家的社区 CAP 诊疗指南均主张将大环内酯类抗生素作为经验性治疗的一线药物,我国 1999 年版的