

Clinical analysis of rational use of antibacterial drugs in patients with community-acquired pneumonia

Lu Xing

Changchun Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changchun, Jilin, 130052, China

Abstract

This article focuses on community-acquired pneumonia (CAP), highlighting its status as a common infectious disease with high morbidity and mortality rates, where rational antimicrobial use is crucial. The pathogens causing CAP exhibit regional and seasonal variations, and the diversity and dynamic changes in etiology serve as the primary basis for empirical antimicrobial therapy. Additionally, the mechanisms of bacterial resistance are discussed, such as β -lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* and enzyme-producing resistance in Gram-negative bacteria. Pharmacokinetic/pharmacodynamic principles provide guidance for treatment, including the application of time-dependent and concentration-dependent drugs. Treatment requires dynamic adjustment, encompassing evaluations from empirical to target therapy, step-down strategies, as well as individualized treatment regimens and considerations for special populations. The future of CAP antimicrobial use will enter a new era of precision medicine, but the fundamental principles of rational drug use remain paramount.

Keywords

Community-acquired pneumonia; Rational use of antimicrobial agents; Mechanisms of resistance; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Step-down therapy

社区获得性肺炎患者抗菌药物合理应用临床分析

邢录

长春市中医院, 中国·吉林 长春 130052

摘要

本文围绕社区获得性肺炎(CAP)展开,指出其是高发病率、高死亡率的常见感染病,合理应用抗菌药物至关重要。CAP病原体具地域性、季节性等差异,病原学构成的多样性与动态变化是经验性抗菌治疗首要依据。同时阐述细菌耐药机制,如肺炎链球菌对 β -内酰胺类耐药、革兰阴性菌因产酶耐药等。药代动力学/药效学原理对治疗有指导作用,包括时间依赖性、浓度依赖性药物的应用。治疗需动态调整,有从经验性到目标治疗的评估、降阶梯策略等,还提及治疗疗程个体化及特殊人群的个体化考量,未来CAP抗菌药物应用将进精准医疗新时代,但合理用药基本原则仍为关键。

关键词

社区获得性肺炎; 抗菌药物合理应用; 耐药机制; 药代动力学/药效学; 降阶梯治疗

1 引言

社区获得性肺炎(CAP)是高发病率、高死亡率的常见感染性疾病,其给临床医生的诊治带来很大的难度。合理应用抗菌药物是获得良好预后的基础,会对患者的预后、医疗负担、细菌耐药性发展产生直接影响。要注意的是,药物的合理应用不仅指选择正确的抗菌药物,而是一个动态过程。随着对病原的流行病学特征的了解,耐药性的发现,药代动力学/药效学参数的发现,治疗方案的不断调整,恰当应用药物。本文主要讨论社区获得性肺炎患者选用抗菌药物的合理性问题。

2 病原学流行病学变迁与初始治疗决策的基石

CAP的病原体存在地域性、季节性和不同人群的差异。历来人们习惯将肺炎链球菌视为CAP的主要病原体。随着诊断技术的进步(如多重PCR、尿抗原检测)和流行病学的演变,非典型病原体(如肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌)和病毒(尤其是流感病毒)被检出的频率明显增加^[1]。CAP患者合并呼吸道病毒和细菌的混合感染也较为多见。某些人群,如老年人或合并慢性肺部基础疾病的患者,不可忽视革兰阴性杆菌(如流感嗜血杆菌和肺炎克雷伯菌)的存在。

这一病原学构成的多样性与动态变化,是决定经验性抗菌治疗的首要依据。经验性治疗始于疾病的诊断,此时病原学结果往往为空白。其首要目标是尽快覆盖所有可能引起感染的病原体,阻断感染进程,减少重症风险。其依据是当

【作者简介】邢录(1987—),女,中国吉林省长春人,本科,主治医师,从事呼吸、重症医学研究。

时基于大规模流行病学监测所总结的“最有可能的病原谱”，而不是单项研究。例如，对于无合并症、无耐药问题的青壮年 CAP 患者，其最有可能的病原体为肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌等，因此选用呼吸喹诺酮类，或 β -内酰胺类抗生素联合大环内酯类或多西环素等抗菌药物，均有充分的流行病学合理性。反之，如果患者有慢性心肺疾病、糖尿病、酗酒，或近期使用抗菌药物等合并症，其感染耐药肺炎链球菌、肠道革兰阴性菌的风险明显增加，初始治疗时则需要更强的抗菌谱和考虑耐药问题^[2]。

因此，初始抗菌药物的选择，是一个将宏观流行病学数据与患者个体风险因素结合起来的推理过程。指南所推荐的各种方案（如门诊患者方案、住院非 ICU 方案、入住 ICU 方案），实际上是不同临床情境下“最有可能的病原谱及耐药风险”的预测模型。

3 细菌耐药机制的深化认识与药物选择的内在逻辑

3.1 肺炎链球菌的耐药

对 β -内酰胺类抗生素（主要是青霉素）的耐药性，是通过肺炎链球菌对青霉素结合蛋白（PBPs）的修饰而获得的。PBPs 是细菌合成细胞壁的酶， β -内酰胺类抗生素是通过与 PBPs 共价结合而抑制细菌细胞壁的合成。PBP 基因发生突变，其与抗生素的亲合力降低而出现耐药。需要强调的是，肺炎链球菌对青霉素的限制性是在一个狭窄的范围内（即 MIC 值），只有 MIC ≥ 4 mg/L 时，才与临床治疗不成功有关系^[3]。因此，从药代动力学/药效学（PK/PD）理论来讲，提高抗生素的剂量（如大剂量阿莫西林）即可解决问题，这在中低水平的抗药性情况下确实可以解决问题，也就是说阿莫西林仍然是治疗 CAP 的首选药物。在我国和整个东亚地区，肺炎链球菌对大环内酯类抗生素的耐药性非常普遍，其主要耐药性基因有两类：核糖体靶位修饰（erm 基因介导的 MLSB 型耐药）和主动外排（mef 基因介导）。前者导致高水平的耐药性，与克林霉素显示交叉耐药性相关；后者通常表现为低水平的抗药性^[4]。

3.2 革兰阴性菌的耐药

由于 CAP 中重要的革兰阴性菌，如流感嗜血杆菌或卡他莫拉菌产生的 β -内酰胺酶使其对氨苄西林和阿莫西林耐药，因此选择含有 β -内酰胺酶抑制剂的抗生素复方（如阿莫西林克拉维酸）或对酶稳定或酶抑制的头孢菌素（如头孢呋新、头孢曲松）是适当的。更重要的是，肠杆菌科如肺炎克雷伯菌有可能产生超广谱 β -内酰胺酶（ESBLs）或碳青霉烯酶。在这样的情况下，医院内的感染成为耐药性的来源。然而，在经常住院、护理或频繁使用抗菌药物的社区中，这些物质也可能变成 CAP 的病原体。这突出了对高风险病人进行综合评估的需要^[5]。

3.3 非典型病原体的“固有耐药”

由于肺炎支原体和衣原体没有细胞壁，因此它们对 β -

内酰胺类抗生素和糖肽类抗生素天然耐受。用于治疗肺炎支原体感染的药物主要作用于其蛋白质。这些药物包括大环内酯、四环素（多西环素、米诺环素）和呼吸喹诺酮。大环内酯类的耐受性是肺炎支原体对大环内酯类药物全球耐药性的一部分，特别是在整个亚洲，这也是一个严重的问题，由于核糖体目标的突变。因此，对于大环内酯类耐受性的肺炎支原体，四环素类和氟喹诺酮类在成年患者中变得重要起来。

一旦理解了这些机制，我们会意识到“广覆盖”并不是解决问题的最佳方法。例如，当一个患者可能受到一种非典型病原体感染时，仅仅用头孢菌素对他们就没有作用；当患者受到肺炎链球菌感染时，根据当地的抗药性和感染的严重性，选择使用适当的高剂量 β -内酰胺类抗生素还是呼吸喹诺酮类抗生素，这需要基于机制做决策。当抗生素的选择遵循其独特的内在逻辑时，抗菌谱和作用机制更容易匹配目标病原体的生物学和耐药表型^[6]。

4 药代动力学/药效学原理：连接药物、病原与宿主的桥梁

抗菌药物的疗效不仅取决于药敏试验的结果，还与抗菌药物在感染部位的持续暴露有关。PK/PD 研究的目的是通过改变给药方式（如剂量、频率、输注时间）与抗菌作用之间的关系（杀菌、抑菌、防止药物耐受），从而实现量化匹配。

4.1 时间依赖性抗菌药物

例如 β -内酰胺类和大环内酯类（阿奇霉素除外）。其杀菌效果与血药浓度超过最低抑菌浓度（MIC）的时间（%T>MIC）相关。应设法提高血药有效浓度的给药频率，并延长在感染部位的静脉输注时间（如 β -内酰胺类由间歇改为持续静脉给药），其主要目的是确保感染部位所用药物具有足够长时间的有效浓度。

4.2 浓度依赖性抗菌药物

如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、甲硝唑。其杀菌效能与峰值浓度（C_{max}）与 MIC 的比值（C_{max}/MIC），或者是血药浓度与时间曲线下的面积（AUC）与 MIC 的比值（AUC/MIC）有关。通常的优化方式是提供较高的单次日剂量（如氨基糖苷类药物每天一次），最大化 C_{max}/MIC 以最大化其杀菌效能并可能降低耐药性细菌的选择。

4.3 与 AUC/MIC 相关的抗菌药物

氟喹诺酮类、阿奇霉素、糖肽类、利奈唑胺等。AUC/MIC 是预测其临床疗效和防止耐药性的主要 PK/PD 指标。

将这些原理应用于 CAP 治疗：重症肺炎链球菌肺炎采用高剂量、持续输注的 β -内酰胺类，可达到最大化 %T>MIC，增加杀菌作用。选用左氧氟沙星或莫西沙星治疗时，按标准剂量设计，可确保达到对选择常见 CAP 病原体有效的 AUC/MIC 目标值。PK/PD 模型还设计了特殊人群的给药方案，如肾功能不全患者按肌酐清除率调整经肾排

泄药物的剂量(如 β -内酰胺类、左氧氟沙星),肝功能不全患者慎用经肝代谢或具有肝毒性的药物。

因此,选择合理的给药方案,就是将药物特性、病原体的MIC值和宿主生理/病理状态三者融为一体,旨在感染部位实现最佳的PK/PD靶标达标率。

5 从经验性治疗到目标治疗的动态评估与降阶梯策略

抗菌药物治疗需要一个动态调整过程。在初始经验治疗48-72小时后,临床医生根据患者的临床状况(包括体温、呼吸频率、氧合等)、炎症标志物(如降钙素原PCT)、影像学 and 病原学检查结果校正治疗方向。

5.1 目标治疗的转向

当从血液培养、合格的痰液培养、肺炎链球菌所致的肺炎或军团菌尿抗原阳性及阳性结果,均能获得足够和可信的病原学证据时,应选择目标治疗。这表明应由广谱的抗菌策略转为针对特定病原体的窄范围、高度特异性的抗生素。如将广谱碳青霉烯类降级为对敏感菌更窄谱的头孢曲松或从联合治疗转为单一药物治疗。目标治疗是抗菌药物精准治疗的代表,可减少对宿主微生态的损害和选择压力,减少继发感染(如艰难梭菌感染)和诱发耐药性的发生风险。

5.2 降阶梯策略

即使不能明确知道患者感染的具体病原体,若患者对于最初治疗的反应良好(即临床稳定),也应实施“临床降阶梯”。如用生物可利用性更高的口服连续治疗替代目前的静脉注射治疗,或者停止组合治疗中的某一种药物。在临床实践中,一个简单的临床稳定状态的标准是:体温正常、心率 ≤ 100 次/分、呼吸频率 ≤ 24 次/分、收缩压 ≥ 90 mmHg、血氧饱和度 $\geq 90\%$ (或 $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg)且患者可以自主进食。降阶梯的概念是,临床改善本身就是最佳的证据,证明最初的选择是正确的,因此没有必要盲目给患者延长使用广谱抗菌药物的时间。

5.3 治疗无效的再评估

如果开始治疗72小时后,患者病情没有好转或恶化,必须启动系统性的重新评估。包括:①是否正确的诊断?是否有其他非感染性疾病(如肺栓塞、心力衰竭、血管炎)或非细菌感染(如病毒感染、真菌感染)?②是否存在病原体未覆盖?如耐药菌(如MRSA、耐药革兰阴性菌)、少见病原体(如结核分枝杆菌、真菌)或混合感染。③是否合并并发症?如脓胸、肺脓肿、感染的迁移灶。④是否宿主因素?如免疫缺陷、药物热或非感染性的炎症。此时,应当再次审查病史、影像学检查,和(或)更积极的病原学检查(如支气管肺泡灌洗),并据此修改治疗。

6 治疗疗程的个体化与短程治疗趋势

传统的CAP治疗至少7-14天,但没有高级别证据支持这一点。近几年,通过多项高质量的随机对照试验的荟萃分析表明,轻中度CAP患者经过短期(5-7天)治疗,其临床稳定后出院和长程治疗(7-14天)疗效相当,且短期治疗可降低药物暴露和不良反应。选择短程(5-7天)治疗的关键是将临床稳定作为停止用药的信号,而不是一个固定的天数。某些肺炎的治疗需要较长时间,如军团菌肺炎至少10-14天;金黄色葡萄球菌引起的肺炎至少2-3周。当患者对初始治疗反应欠佳或出现肺脓肿、脓胸或免疫缺陷等并发症时,也应适当延长疗程。

7 结语

社区获得性肺炎患者抗菌药物的应用,是一个涵盖诊断、抗菌药物应用和随访,且涵盖流行病学和患者风险因素、耐药机制、抗菌药PK/PD和治疗原则等多方面内容的医学实践。其起于鉴别诊断,根于耐药和PK/PD,成于从经验覆盖到目标打击,落于依反应随访个体化疗程。未来随着分子诊断技术的普及、耐药性监测系统的建立和临床决策支持系统的完善,社区获得性肺炎的抗菌药物应用必将进入精准医疗新时代,但不管技术如何发展,抗菌药物应用的基本原则,即正确选择抗菌药物、正确给药原则、正确疗程、正确路径仍是确保患者安全、延缓细菌耐药、合理使用医疗资源和降低医疗费用的永恒原则。临床医生也应不断学习和更新知识,在合理应用抗菌药物治疗社区获得性肺炎的实践中合理用药。

参考文献

- [1] 周海坚,潘海燕,陈东华,等. 大蒜素注射液联合常规抗菌药物治疗社区获得性肺炎患者的效果及对抗菌药物使用强度和细菌清除率的影响[J]. 中国医药, 2025, 20(09): 1309-1313.
- [2] 于侠,李文莲,陈晓旦,等. 社区获得性肺炎病原菌耐药性监测结果分析[J]. 华南预防医学, 2025, 51(04): 463-466.
- [3] 郑臣鹏. 根据C反应蛋白及降钙素原水平指导社区获得性肺炎患者使用抗菌药物的效果分析[J]. 福建医药杂志, 2025, 47(03): 15-18.
- [4] 严俊,石宝平,苏建花,等. 老年社区获得性肺炎患者感染克雷伯菌的临床特征和危险因素分析[J]. 微生物与感染, 2024, 19(04): 211-218.
- [5] 刘洪霞. 盐酸莫西沙星治疗社区获得性肺炎的疗效分析[J]. 中国城乡企业卫生, 2024, 39(06): 136-138.
- [6] 倪春艳,刘斐焯. CRP/PCT比值对社区获得性肺炎患者早期治疗的价值[J]. 中国医院用药评价与分析, 2024, 24(05): 560-562.