



扫一扫下载全文

· 诊疗方案 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗 中国专家共识



扫码阅读电子版

慢性阻塞性肺疾病急性加重抗感染治疗中国专家共识编写组

通信作者：阎锡新，Email:xi_xin_yan@163.com；陈荣昌，Email:chenrc@vip.163.com

【摘要】 细菌感染是导致慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）的重要诱因。但患者个体差异很大，为规范抗菌药物使用，国际呼吸杂志编辑部组织编写了本共识。主要推荐意见包括：（1）轻度 AECOPD 患者、无脓痰者暂不给予抗菌药物，但应严密观察病情变化，出现脓痰时应实施抗感染治疗。（2）应结合疾病危险分层和铜绿假单胞菌感染风险制定抗感染方案。除高度耐药地区外，单纯慢性阻塞性肺疾病患者可选用大环内酯类、第一代或第二代头孢菌素等治疗；复杂慢性阻塞性肺疾病无铜绿假单胞菌感染风险者可选用阿莫西林/克拉维酸，也可选用左氧氟沙星或莫西沙星口服或静脉治疗；有铜绿假单胞菌感染风险患者如能口服则可选用环丙沙星或左氧氟沙星，需要静脉用药时可选择抗铜绿假单胞菌的 β -内酰胺类或联合左氧氟沙星；AECOPD 继发医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎，经验性抗感染治疗策略需依据所在医院的医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎病原谱及药敏结果制定，根据后续微生物资料调整目标治疗，常需要联合用药。（3）一般感染抗感染疗程 5~7 d，复杂感染（合并肺炎、支气管扩张及耐药菌感染等）适当延长至 10~14 d。

【关键词】 肺疾病，慢性阻塞性；急性加重；病原学；抗菌药；多药耐药

基金项目：国家重点研发计划项目（2016YFC1304300）；河北省政府重大课题

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.17.001

Expert consensus on anti-infective therapy for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in China

Writing Group of Expert Consensus on Anti-infective Therapy for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Corresponding author: Yan Xixin, Email:xi_xin_yan@163.com; Chen Rongchang, Email:chenrc@vip.163.com

【Abstract】 Bacterial infection is crucial risk factor of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). In order to optimize antibiotic therapy, the International Journal of Respiration has compiled this consensus. The recommendations are as follows. (1) Mild AECOPD patients and those without purulent sputum should not be given antibiotics temporarily, but the patients should be monitored closely. Anti-infective treatment should be carried out when purulent sputum occurs. (2) The anti-infection strategy should be made according to the risk stratifications of AECOPD and the risk of *Pseudomonas aeruginosa* (PA) infection. Except in areas with high drug resistance, uncomplicated AECOPD patients could be treated with drugs like macrolides, first or second generation cephalosporins. Complicated AECOPD patients without risk of PA infection could be treated with amoxicillin/clavulanic acid, levofloxacin or moxifloxacin. Patients with the risk of PA infection should be given ciprofloxacin or levofloxacin orally. If oral administration is not possible, intravenous administration of β -lactam antibiotics with anti-PA activity will be carried out, or levofloxacin can be used in combination. For hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia secondary to AECOPD, the empirical anti-infection strategy should be formulated according to the pathogen spectrum of hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia and the results of drug sensitivity in the hospital. The treatment should be further adjusted

according to the follow-up microbiological data, and the combined use of drugs is often required. (3) In general, the course of anti-infection treatment is 5-7 days, but in complex infection cases (complicated with pneumonia, bronchiectasis, or multidrug resistant bacteria infection, etc.), it could be appropriately prolonged to 10-14 days.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Acute exacerbation; Etiology; Anti-bacterial agents; Multidrug resistance

Fund program: National Key Research and Development Project (2016YFC1304300); Major Project of Hebei Provincial Government

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.17.001

慢性阻塞性肺疾病简称慢阻肺,在我国总患病人数约 1 亿^[1]。其中 40 岁以上人群慢阻肺患病率为 13.7%,60 岁以上人群患病率超过 27%,男性患者数为女性的 2.2 倍。慢阻肺已经成为与高血压、糖尿病“等量齐观”的最常见慢性疾病,造成巨大的社会和经济负担。而慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是绝大多数慢阻肺患者死亡的独立危险因素,其防治水平直接影响患者生存。因此,优化 AECOPD 诊治策略非常重要,而抗菌药物合理使用又属重中之重。为此,国际呼吸杂志编辑部组织我国呼吸与危重症专家依据国内外文献,共同制定了本共识。

慢阻肺患者因气道感染或非感染因素引起气道黏液分泌增多、气流阻塞加剧,表现为呼吸困难加重、痰量增多、痰液变为脓性,常伴有咳嗽、喘息加剧。当上述症状加重程度超出日常的变异,达到需要加强治疗甚至就诊的程度即为 AECOPD^[2-3]。通过加强治疗,大部分患者症状会在几天至几周内得到缓解^[2-4]。根据临床表现与所需治疗层次不同,AECOPD 分为三度。(1) 轻度:仅使用短效支气管扩张剂治疗;(2) 中度:需要短效支气管扩张剂联合抗菌药物,部分患者需加用口服糖皮质激素治疗;(3) 重度:需要住院或急诊就诊,可能合并急性呼吸衰竭。根据其严重程度与可能的合并症决定门诊治疗或住院治疗^[2]。

1 AECOPD 的诱因

慢阻肺本身具有明显的异质性,其急性加重的诱因也复杂多样。50%~70%是由感染引起,包括呼吸道细菌、病毒、非典型病原体等感染,其他引起慢阻肺症状加重的因素包括吸烟、环境污染、吸入过敏原、外科手术、应用镇静药物、维持治疗中断,以及气胸、胸腔积液、肺栓塞、充血性心力衰竭、心律失常等肺内外合并症或并发症^[5]。

1.1 AECOPD 与病毒感染 流行病学调查表明,上呼吸道感染是 AECOPD 最早、最常见的诱

发因素,约占 50%左右,常见病毒为鼻病毒/肠病毒、流感病毒和呼吸道合胞病毒等,人偏肺病毒和博卡病毒较少见^[6-9]。一项纳入 19 项研究总共 1 728 例 AECOPD 患者的系统综述显示鼻/肠病毒 (16.39%)、呼吸道合胞病毒 (9.90%) 和流感病毒 (7.83%) 是最常见的病毒^[10]。国内有研究报道流感病毒在 AECOPD 患者分离率较高,可能与流感疫苗接种率低有关^[11-13]。2017 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (global initiative for chronic obstructive lung disease, GOLD) 报告指出病毒感染是 AECOPD 的主要触发因素^[14],而且比细菌感染诱发的 AECOPD 更严重,持续时间长,且易反复发作。约 25% 的 AECOPD 住院患者存在病毒和细菌混合感染,其病情重,住院时间长^[13,15-16]。

1.2 AECOPD 与细菌感染

1.2.1 国内外 AECOPD 患者下呼吸道分离菌差异较大 细菌感染是 AECOPD 常见诱因。新菌株感染引起气道炎症加剧,气流阻塞进一步加重^[17]。约 40%~60% AECOPD 患者痰液中可以分离出细菌。国外最常见的病原体是流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎链球菌,其次为铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌、金黄色葡萄球菌和副流感嗜血杆菌等^[17-20]。我国多中心病原学调查报告不多,尤其是门诊治疗的轻度患者病原学资料更少。一项多中心研究显示 AECOPD 下呼吸道分离菌 78.8% 为革兰阴性菌,最常见的是铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌,其次为流感嗜血杆菌;约 15% 为革兰阳性菌,主要是肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌^[21]。一项纳入 318 例 AECOPD 患者的多中心研究显示,病原学检测阳性者共 109 例 (34.28%),常见的病原菌有肺炎克雷伯菌 (16.94%)、铜绿假单胞菌 (16.94%)、鲍曼不动杆菌 (11.29%)、肺炎链球菌 (8.87%) 和金黄色葡萄球菌 (7.26%)^[22]。这些研究与中国台湾地区报道的多中心研究结果类似^[23],但与国外分离菌种类差异较大。国内许多单中心研究未能分离出流感嗜血杆菌、肺炎链球

菌、卡他莫拉菌等社区获得性病原菌。这些苛养菌在普通培养基上难以生长,加之送检不及时造成分离率低,影响了流行病学的真实性。

1.2.2 不同严重程度 AECOPD 患者呼吸道分离菌存在差异 无预后不良危险因素的患者以流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌为主,而具备下列任一预后不良危险因素的中重度患者以肠杆菌科细菌及产 β -内酰胺酶细菌为主^[17,20,24-25]。预后不良危险因素包括:年龄 ≥ 65 岁;第 1 秒用力呼气容积占预测值百分比 (percentage of forced expiratory volume in one second in predicted value, FEV₁%pred) $\leq 50\%$;每年急性加重次数 ≥ 2 次;合并心脏疾病;需持续氧疗等^[26]。而应用机械通气,尤其是有创通气患者非发酵菌、肠杆菌科细菌、金黄色葡萄球菌、嗜麦芽窄食单胞菌等多重耐药菌增多^[27-28]。病原学分布还与急性加重频度有关,流感嗜血杆菌多与单次加重有关,频繁加重患者肠杆菌科细菌及铜绿假单胞菌增多^[29]。

1.2.3 季节、病毒感染对细菌感染的影响 一项在 7 个亚洲地区进行的研究显示,慢性支气管炎急性加重患者病原学分布呈季节性变化。细菌分离率在第一季度最高,达 34.04%,第二季度为 28.87%,第四季度为 22.07%,而在第三季度为 15.02%。在第一和第四季度肺炎链球菌分离率较高,分别为 46.88% 和 28.13%。第三季度病原菌分离率最低,肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌分离率均在 15% 左右^[30]。

AECOPD 细菌和病毒混合感染发生率约为 25%,病毒感染与细菌感染相互影响^[31]。鼻病毒感染 15 d 后,细菌负荷显著增加,流感嗜血杆菌增加尤为明显,可以持续到鼻病毒感染 42 d 后^[15]。

1.2.4 常见耐药菌与影响因素 我国重症 AECOPD 多重耐药菌分离率不断升高。既往抗菌药物治疗、气管内插管、长期吸入或全身性皮质类固醇使用以及严重肺功能损害是多重耐药菌感染的独立危险因素^[32]。非发酵革兰阴性杆菌和革兰阴性肠杆菌是 AECOPD 最常见的多重耐药菌。

铜绿假单胞菌是临床最常见的非发酵革兰阴性杆菌,具有易定植和多耐药的特点。2018 年中国细菌耐药监测网 (China surveillance network for bacterial resistance, CHINET) 数据显示:23 431 株铜绿假单胞菌对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 30.7% 和 25.8%,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、庆大霉素、环丙沙星、头孢吡肟、头孢他啶的耐药率 $< 20\%$,对多黏菌素 B 和阿米

卡星的耐药率分别为 1.2% 和 6.2%;从呼吸道分离出的 15 611 株铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率高达 33.9%;从 AECOPD 患者中分离出的铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率为 29.5%^[21]。

鲍曼不动杆菌耐药情况比铜绿假单胞菌更为严重。2018 年 CHINET 数据显示:23 573 株不动杆菌 (鲍曼不动杆菌占 92.5%) 对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别为 73.2% 和 73.9%,对阿米卡星、头孢哌酮/舒巴坦、米诺环素的耐药率分别是 54.4%、49.7%、38.8%,对哌拉西林/他唑巴坦、氨苄西林/舒巴坦、环丙沙星、头孢吡肟、头孢他啶、庆大霉素的耐药率均在 60% 以上;从呼吸道标本中分离出的 16 543 株鲍曼不动杆菌对亚胺培南的耐药率则高达 78.8%。北京一项多中心研究显示鲍曼不动杆菌对替加环素的敏感度为 64.2%,对亚胺培南、哌拉西林/他唑巴坦、头孢吡肟、阿米卡星、环丙沙星、左氧氟沙星的耐药率分别为 50%、50%、57.1%、35.7%、50%、35.7%,其次对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、第一代和第二代头孢菌素的耐药率均高于 90%^[22]。

肠杆菌科细菌最重要的耐药机制是产生超广谱 β -内酰胺酶 (extended spectrum beta-lactamases, ESBLs), 以大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌最为常见。2018 年 CHINET 数据显示大肠埃希菌对碳青霉烯类抗菌药物仍高度敏感,耐药率在 2.0% 左右;对替加环素和多黏菌素 B 耐药率最低,分别为 0.2% 和 0.6%;对头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、阿米卡星的耐药率在 10% 以下;对头孢噻肟、环丙沙星、庆大霉素、哌拉西林、氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦的耐药率均接近或高于 50%。近年来,碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌的分离率明显升高,对亚胺培南和美罗培南的耐药率分别由 3.0% 和 2.9% (2005 年) 上升到了 25.0% 和 26.3% (2018 年),上升幅度高达 9 倍,而 18 834 株呼吸道来源的肺炎克雷伯菌对亚胺培南的耐药率则为 25.8%,值得关注。其次,38 635 株克雷伯菌属对多黏菌素 B 和替加环素的耐药率分别为 0.9% 和 3.4%,对哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、环丙沙星、头孢吡肟、头孢西丁、头孢他啶、庆大霉素的耐药率在 20%~40%,对氨苄西林、哌拉西林、氨苄西林/舒巴坦、头孢噻肟的耐药率在 50% 以上。此外,9 225 株对亚胺培南耐药的肺炎克雷伯菌除对多黏菌素 B 和替加环素敏感外,对多数临床常用抗菌药物高度耐药。

2018 年 CHINET 数据显示 7 538 株流感嗜血

杆菌中,成人分离株 2 354 株。成人流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率为 50.5%,除磺胺甲恶唑(sulfamethoxazole, SMZ)-甲氧苄啶(trimethoprim, TMP)外,流感嗜血杆菌对美罗培南、左氧氟沙星、头孢菌素、阿莫西林/克拉维酸、阿奇霉素的敏感度均近 70%或以上。从 AECOPD 患者中分离的流感嗜血杆菌对 β -内酰胺类、头孢菌素类、氟喹诺酮类抗菌药物高度敏感,敏感度 $>95\%$ [21]。

从 AECOPD 呼吸道分离出的肺炎链球菌对大环内酯类和青霉素的耐药率分别为 80% 和 28.6%,而对头孢曲松、左氧氟沙星和莫西沙星的敏感度较高,分别为 85.7%、97.6% 和 100.0% [21]。

1.3 AECOPD 与非典型病原体感染 非典型病原体包括肺炎衣原体、肺炎支原体和军团菌。荷兰一项研究共纳入 102 例慢阻肺患者,在稳定期和急性加重期痰液 DNA 检测中均未发现肺炎支原体、衣原体感染证据,而在 2 组中各有 1 例军团菌 DNA 检测呈阳性 [33]。希腊一项研究纳入 92 例 AECOPD 住院患者,发现 4 例衣原体和 2 例支原体血清学检测阳性 [34]。一项前瞻性研究显示 9% AECOPD 住院患者有急性肺炎支原体感染血清学依据 [35]。韩国一项研究同时检测 AECOPD 患者血清非典型病原体抗体与痰标本 DNA,发现肺炎支原体阳性 19 例 (5.6%),肺炎衣原体阳性 1 例,军团菌阳性 7 例,但痰液非典型病原体 DNA PCR 检测均呈阴性 [36]。也有研究报道稳定期慢阻肺患者肺炎支原体血清学阳性率高达 16.9%,肺炎衣原体血清学阳性率为 3.4% [37]。日本一项研究对 60 岁以下慢阻肺患者的大规模血清抗体和血清 PCR 联合检测发现,肺炎衣原体和肺炎支原体阳性率分别高达 26.1% 和 20.4% [38]。由于研究结果存在较大差异,非典型病原体在 AECOPD 的致病作用尚难确定。

1.4 AECOPD 与真菌感染 反复住院 AECOPD 患者下呼吸道可检出曲霉和念珠菌,但临床中需根据临床症状、影像学及疾病严重程度综合判断区分定植与致病。重度慢阻肺患者痰液中曲霉分离率为 2.7%~16.6% [29,39],但仅 20% 痰曲霉培养阳性者可诊断为侵袭性肺曲霉病。而入住 ICU 的重度慢阻肺患者合格痰标本曲霉培养阳性意义较大,约 2/3 患者最终判定为侵袭性肺曲霉病 [40]。因此,对于入住 ICU 的重度慢阻肺患者,合格痰标本曲霉阳性需高度重视 [41-43]。在接受抗菌药物治疗或机械通气患者呼吸道中念珠菌检出率高,但尸检确诊的念珠菌肺炎却很罕见 [44]。因此,除非血培养念珠

菌阳性,反复痰培养阳性,且伴有肺炎表现,AECOPD 侵袭性念珠菌感染的诊断与用药应非常谨慎。

1.5 AECOPD 与非感染性因素 气道炎症也可以由非感染性因素引起,如吸烟、空气污染、吸入变应原等。吸烟不但对慢阻肺发生、发展有长期影响,而且增加继发性细菌感染的风险 [45]。中国台湾地区的一项研究显示,室外空气中高浓度 PM_{2.5} 增加慢阻肺患者急性加重入院的风险 [46]。研究也证明减少生物燃料烟雾的暴露可延缓第 1 秒用力呼气容积的下降 [47]。大气颗粒物浓度的上升增加 AECOPD 住院率,并有一定的滞后作用 [48]。此外,尚有约 20% AECOPD 患者诱因不明。因此,仍需积极探讨 AECOPD 的诱因以便实施针对性防治。

2 AECOPD 病原学检测及其意义

2.1 细菌涂片及培养 门诊患者痰培养可行性差,不推荐常规进行。脓性或黏液脓性痰的住院患者则应在开始抗菌药物治疗前留取合格呼吸道标本进行涂片及细菌培养。呼吸道标本包括经口咳痰、气管内吸取分泌物(有创机械通气患者)、支气管肺泡灌洗液、防污染毛刷采样等。目前,广泛应用的留取呼吸道标本的方法仍为经口咳痰,难以避免口腔定植菌污染。因此,痰标本接种前应进行革兰染色镜检,判断标本是否合格,同时注意有无白细胞吞噬或伴行现象及细菌染色和形态。对疑似呼吸机相关性肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)患者,与经人工气道吸引标本半定量培养相比,侵袭性标本定量培养并不能改善预后 [49-50]。因此,AECOPD 患者仅限于疑似合并特殊病原(如曲霉、病毒、耶氏肺孢子菌、结核分枝杆菌等)感染时,才有必要行支气管镜取样送检。

2.2 生物学标记物检测

2.2.1 细菌感染相关生物学标记物 降钙素原(procalcitonin, PCT)和 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是重要的感染生物学标记物。PCT 指导用药可减少抗菌药物的过度使用及由此带来的不良反应 [51-52]。PCT 明显升高的 AECOPD 患者往往伴随有较高的急性加重频率、住院风险及病死率 [53]; CRP 明显升高也可以作为 AECOPD 病情变化和预后评估指标,但其对 AECOPD 感染的预测价值不如 PCT [54];血清 IL-6、IL-8 对预测细菌感染引起 AECOPD 也有参考意义 [55]。

2.2.2 真菌感染相关生物学标记物 半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)为曲霉细胞壁成分。

GM 试验可以用于 AECOPD 合并曲霉感染的判定及治疗后疗效监测^[56]。在 AECOPD 合并曲霉感染的患者中,因患者免疫功能相对正常,气道曲霉负荷较高,因此支气管肺泡灌洗液 GM 试验较血 GM 试验的意义更大。以 0.5 $\mu\text{g/L}$ 为临界值检测血 GM,以单次阳性作为诊断标准的敏感度为 57.9%,特异度为 87.3%;而若以连续 2 次检测中 1 次阳性作为诊断标准则敏感度可提高至 70.6%^[57]。以 0.8 $\mu\text{g/L}$ 为临界值检测支气管肺泡灌洗液 GM,其诊断敏感度可达 88.9%,特异度可达 100%;此外,支气管肺泡灌洗液 GM 较下呼吸道标本曲霉培养阳性提前约 3 d,有助于早期侵袭性曲霉病的诊断^[58]。血清烟曲霉特异性 IgG 测定被认为是诊断慢性肺曲霉病最敏感的方法^[59]。有研究显示以 27.3 mgA/L 为折点,其敏感度和特异度分别为 95.6% 和 100%^[60];但其对 AECOPD 合并侵袭性肺曲霉感染的诊断价值仍有待进一步研究。

2.2.3 非典型病原体感染相关生物学指标 酶联免疫吸附试验法测定患者稳定期与恢复期血清特异性抗体滴度,若有 4 倍或 4 倍以上增高,对支原体和衣原体感染有回顾性诊断意义^[61-62]。嗜肺军团菌亦可能是 AECOPD 感染菌,属于难以培养的“苛养菌”之一。体外快速免疫层析法测定尿液军团菌抗原诊断军团菌肺炎的敏感度为 50%~80%,特异度在 90% 以上^[63-65]。血清学检测的滞后性影响了其临床应用,非典型病原体是否为 AECOPD 的诱因,以及是否可以作为抗菌药物选择依据有待进一步研究。

2.2.4 微生物基因检测法 近年来,临床上采用定量 PCR、多重实时 PCR 及定向 16s rRNA 基因定量 PCR,甚至纳米技术基因检测等方法使病原体检出率明显提高。其中定量 PCR 的敏感度和特异度较高,已成为呼吸道病毒感染的首选诊断方法^[66-67],而多重实时 PCR 检测与 16s rRNA 基因定量 PCR 检测技术使常规方法难以检出的病原体快速检测成为可能。用多重实时 PCR 技术检测 AECOPD 患者鼻咽拭子,细菌与病毒分离率可达 63.5%~66.6%,最常见的病原体为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、鼻病毒和流感病毒^[68]。但痰液标本可检出细菌复杂,必须综合评价其临床意义。目前仅限于非常见微生物检测,如特殊病毒、非典型病原体、耶氏肺孢子菌等。

2.3 影像学检查 AECOPD 患者胸部影像学检查的主要目的是除外引起慢阻肺患者咳嗽、咳痰、气短加重的其他原因,特别是气胸、肺炎、胸腔积

液,部分患者甚至需要行肺动脉 CT 除外肺栓塞。这些共患病抗感染治疗方案与 AECOPD 差异很大。其次,高分辨率 CT 对了解慢阻肺严重程度,以及是否合并支气管扩张、肺结核空洞、慢性肺曲霉病和弥漫性泛细支气管炎等非常重要。因此,建议住院 AECOPD 患者常规行胸部影像学检查,必要时行高分辨率 CT 检查。

3 AECOPD 抗感染治疗

AECOPD 的治疗目标是减轻患者临床症状,预防急性加重,延缓肺功能降低,改善生活质量等^[2-3]。而改善肺泡通气量是中心环节,控制感染是主要措施。

3.1 AECOPD 抗病毒治疗 近年来抗病毒药物治疗尚未取得显著进展,除流感病毒外,临床上不主张经验性抗病毒治疗^[69]。曾试图用于鼻病毒属感染的药物,包括针对靶向细胞敏感性、病毒附着、受体阻断、病毒外膜、病毒 RNA 复制和病毒蛋白合成等环节,但至今均未证实有效,而且有明显的不良反应。因此,不推荐使用。

对疑似流感病毒诱发的 AECOPD 患者,尤其是出现典型流感症状,如发热伴全身乏力、肌肉酸痛,以及咳嗽加重但无脓性痰,且处于流感暴发时期的高危患者,可在发热 48 h 内给予以神经氨酸酶抑制剂为主的抗流感病毒药物治疗^[69-71]。

3.1.1 神经氨酸酶抑制剂 奥司他韦是口服神经氨酸酶抑制剂,给药后在胃肠道迅速吸收,生物利用度较高。在发病 48 h 内使用,可降低病死率 50%^[72]。每次 75 mg,2 次/d,疗程 5 d,重症病例剂量可加倍,疗程可延长,不良反应无明显差异。帕拉米韦对于季节性流感有效,静脉使用帕拉米韦 300 mg 或 600 mg 的疗效均不劣于口服奥司他韦,目前临床应用数据有限,应严密观察不良反应。

3.1.2 M2 受体抑制剂 M2 离子通道阻滞剂包括金刚烷胺和金刚乙胺 2 种。美国疾病控制与预防中心指出,甲型流感病毒中 >99% 的 H3N2、季节性 H1N2、新甲型 H1N1 流感病毒对金刚烷胺和金刚乙胺耐药,不建议使用^[73]。

3.1.3 非核苷酸类抗病毒药物 阿比朵尔是前苏联研制的一种广谱抗病毒药物,通过抑制病毒复制早期膜融合发挥抗病毒作用。体外研究表明,阿比朵尔对包括甲型流感病毒在内的多种病毒有抑制作用^[74-75]。WHO《新型 H1N1 流感药物治疗指南》认为尚无充分的疗效与安全性证据,因而尚未推荐使用^[73]。

3.2 AECOPD 抗细菌治疗

3.2.1 抗菌药物的应用指征 1987 年, Anthonisen 等^[76]根据患者是否出现呼吸困难加重、痰量增加、脓痰等症状将 AECOPD 分为 3 组, 咳脓痰同时合并呼吸困难加重、痰量增加其中 1 项或 2 项 (Anthonisen I 型或 II 型) 患者应用抗菌药物受益明显, 无脓痰者抗菌药物对治疗效果无显著影响。其后的荟萃分析支持应用抗菌药物治疗^[77]。有报道抗菌药物降低 AECOPD 患者短期死亡风险达 77%, 降低治疗失败风险 53%^[78]。荟萃分析也显示相似的结论^[79]。氧氟沙星治疗降低 AECOPD 机械通气患者院内感染率与病死率, 同时缩短住院时间与机械通气时间^[80]。一项包括 8 万多例 AECOPD 患者的研究显示, 住院初始 2 d 内应用抗菌药不但降低气管插管率, 还能减少未来急性加重频次^[81]。对轻中度 AECOPD 患者随机对照试验研究显示, 阿莫西林/克拉维酸组有效率 (74.1%) 明显高于安慰剂组 (59.9%), 并且前者急性加重间隔时间延长^[82]。2018 年一项系统评价表明对于轻中度 AECOPD 门诊患者, 抗菌药物治疗显著降低 7~30 d 内再治疗率, 但对病死率没有影响^[83]。

因此, 结合 2019 年 GOLD 报告^[3]、2011 年欧洲下呼吸道感染管理指南^[69], 建议: (1) AECOPD 患者出现脓痰 (呼吸困难加重、痰量增加和痰液变脓 3 个症状同时出现, 或仅出现包括脓痰在内的任何 2 个症状) 需抗菌药物治疗; (2) 严重 AECOPD 需要机械通气支持患者给予抗菌药物治疗; (3) 无脓痰者加强支气管扩张剂雾化吸入治疗, 暂不给予抗菌药物, 但应密切观察病情变化, 一旦出现肺部湿啰音、痰量增多、喘息加重等感染迹象应酌情加用抗菌药物。

3.2.2 初始抗菌药物经验治疗

3.2.2.1 预后不良危险分层与铜绿假单胞菌感染风险评估 2017 年 ERS/ATS AECOPD 管理指南^[84]和 2019 年 GOLD 报告^[3]均推荐根据当地医疗机构细菌耐药情况以及耐药危险因素选择抗菌药物。同时还需要兼顾患者既往急性加重频率、基础疾病、器官功能状态、住院治疗、合并症、药物的药代动力学/药效学特性、既往检出痰菌、既往用药及药物过敏史等相关因素。

不同严重程度 AECOPD 患者下呼吸道分离菌有显著差异。根据是否有预后不良危险因素, 可将慢阻肺患者分为单纯慢阻肺和复杂慢阻肺。单纯慢阻肺患者以流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌为主, 复杂慢阻肺患者以肠杆菌科细菌及产 β -内

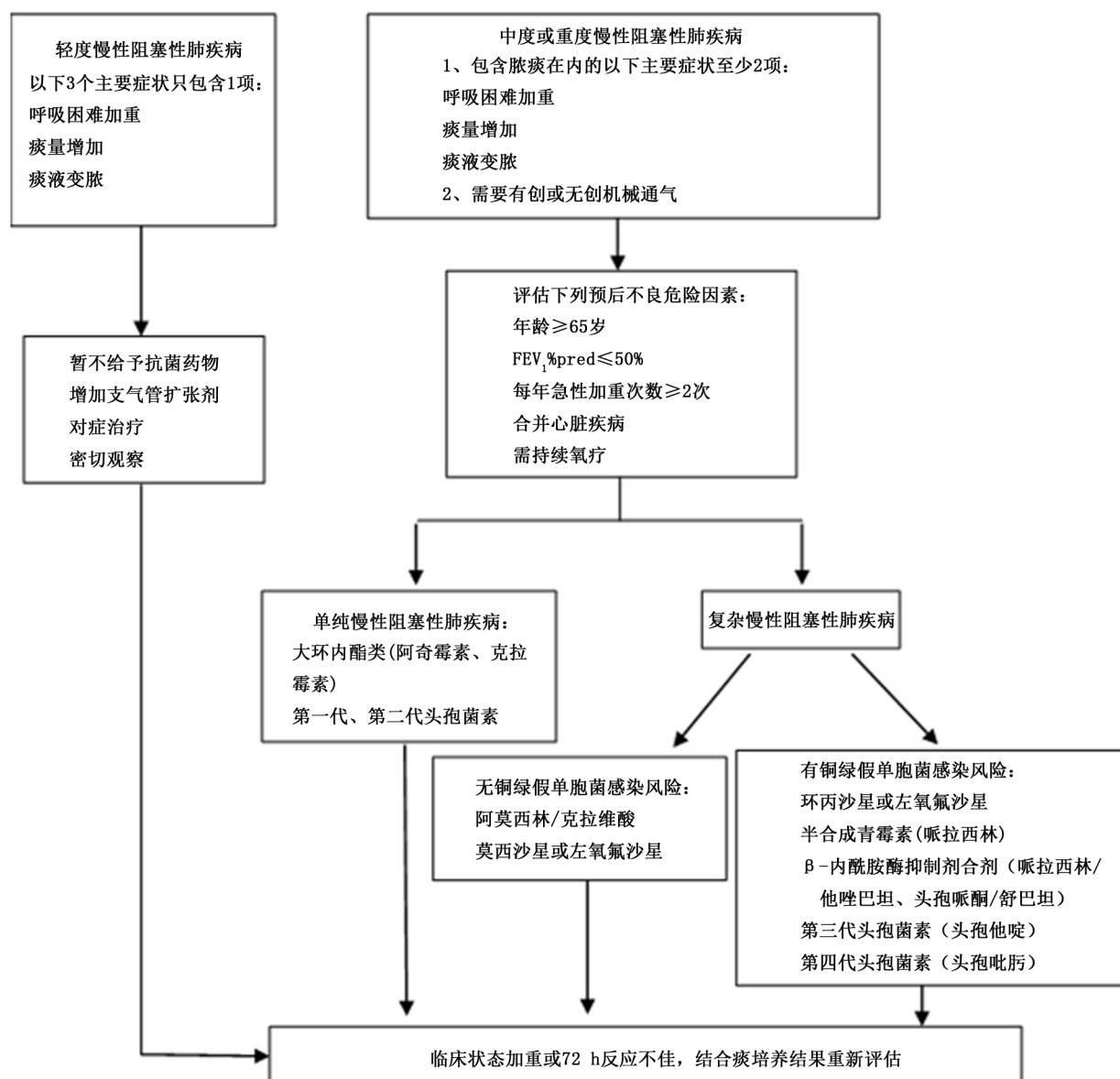
酰胺酶细菌为主。预后不良危险因素包括: 年龄 ≥ 65 岁; $FEV_1\%pred \leq 50\%$; 每年急性加重次数 ≥ 2 次; 合并心脏疾病; 需持续氧疗。具备 1 项及以上预后不良危险因素者为复杂慢阻肺, 否则为单纯慢阻肺^[17,24-26]。

4%~15%慢阻肺患者痰液中可分离出铜绿假单胞菌; 在下呼吸道铜绿假单胞菌培养阳性患者中, 42.6% (20/47) 发生急性加重^[85]。对于频繁加重、需应用激素治疗的重度 AECOPD 住院患者, 分离培养出铜绿假单胞菌的概率更高, 如果不及早治疗预后更差^[86]。2005、2011 年《欧洲成人下呼吸道感染指南》建议对有铜绿假单胞菌感染危险因素的患者给予相应经验治疗^[87,69]。另一方面, 长期机械通气患者肺泡灌洗液铜绿假单胞菌定量培养可以大于 10^4 cfu/ml, 却常常并无肺炎表现^[88]; 住 ICU 患者痰液培养出铜绿假单胞菌, 虽然预示着住 ICU 时间延长和病死率增加, 但检出的铜绿假单胞菌并不一定需抗感染治疗^[89]。

基于上述研究, 推荐对于社区发病的 AECOPD 患者需评估铜绿假单胞菌感染危险因素并进行分层治疗; 住院 48 h 以后, 特别是机械通气、应用广谱抗菌药物或糖皮质激素治疗后下呼吸道检出的多重耐药菌则需慎重排除定植菌。铜绿假单胞菌感染危险因素包括: (1) 近 1 年住院史; (2) 经常 (>4 次/年) 或近期 (近 3 个月内) 抗菌药物应用史; (3) 极重度慢阻肺 ($FEV_1\%pred < 30\%$); (4) 应用口服糖皮质激素 (近 2 周服用泼尼松 >10 mg/d); (5) 既往分离培养出铜绿假单胞菌^[90-93]。如出现上述危险因素中任何 1 项, 则考虑有铜绿假单胞菌感染可能。

3.2.2.2 根据危险分层和铜绿假单胞菌感染风险制定抗感染方案 单纯慢阻肺可选用大环内酯类 (阿奇霉素、克拉霉素), 第一代或第二代头孢菌素 (如头孢呋辛) 等治疗; 复杂慢阻肺无铜绿假单胞菌感染风险者可选用阿莫西林/克拉维酸, 也可选用左氧氟沙星或莫西沙星口服或静脉治疗; 有铜绿假单胞菌感染风险的患者如能口服则可选用环丙沙星或左氧氟沙星, 需要静脉用药时可选择抗铜绿假单胞菌的 β -内酰胺类或联合左氧氟沙星。见图 1。

3.2.3 抗菌药物的应用途径和疗程 给药途径 (口服或静脉给药) 取决于患者的进食能力和抗菌药物的药代动力学/药效学特性, 首选口服治疗^[3,84]。呼吸困难改善和脓痰减少提示治疗有效。轻中度 AECOPD 患者抗菌药物疗程为 5~7 d, 疗程延长并未发现临床获益^[94]。重度 AECOPD、合



注: AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重; FEV₁%pred 为第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比

图 1 AECOPD 危险因素分层与经验性抗菌药物使用

并支气管扩张症、机械通气患者铜绿假单胞菌和耐药菌感染风险明显增高, 抗菌药物疗程可适当延长, 明确铜绿假单胞菌感染疗程可延长至 10~14 d。

3.2.4 抗感染疗效评估 呼吸困难改善和脓痰减少提示治疗有效。抗感染治疗既要关注短期疗效, 又要将细菌负荷降低到低水平, 以减少患者未来急性加重风险, 延长缓解期。

初始经验治疗反应不佳的原因可能与以下因素有关: (1) 糖皮质激素与支气管扩张剂使用不规范; (2) 初始治疗未能覆盖感染病原微生物, 如铜绿假单胞菌、耐药肺炎链球菌、其他非发酵菌和金黄色葡萄球菌 [包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)]; (3) 曲霉感染; (4) 并发院内感染。

因此, 应定期进行下呼吸道微生物检查, 结合胸部影像学改变、痰液性状综合分析, 调整治疗方案。

3.2.5 AECOPD 继发医院获得性肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP) 与 VAP

3.2.5.1 抗感染指征 AECOPD 患者住院 48 h 后新出现发热超过 38.0 °C、脓性气道分泌物或外周血白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$ 或 $<4 \times 10^9/L$ 等感染表现, 同时胸部 X 线或 CT 检查显示新出现渗出样病变, 排除其他疾病后, 可考虑诊断 HAP, 机械通气患者考虑 VAP, 应给予经验性抗感染治疗或目标治疗^[95-96]。如无肺炎相关临床表现和影像学征象, 气道分泌物分离菌很可能为定植或污染菌。《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版)》建议在临床工作中

不采用呼吸机相关性气管-支气管炎这一诊断，也不主张对呼吸机相关性气管-支气管炎进行抗感染治疗^[95]。当不能诊断 HAP/VAP 或 CPIS 评分<6 分时，暂不支持针对呼吸道分离菌进行抗感染治疗。如果患者呼吸道脓痰减少后再次明显增多，呼吸困难再次加重，则要重视分离菌的致病性，并给予必要的联合抗菌药物治疗。

3.2.5.2 AECOPD 继发多重耐药菌感染处理策略 AECOPD继发 HAP/VAP 的经验性抗感染治疗策略需依据所在医院的 HAP/VAP 病原谱及药敏结果制定。呼吸道存在 MRSA 定植，或居住在 MRSA 分离率较高的医疗单元，建议覆盖 MRSA。对于具有多重耐药铜绿假单胞菌及其他多重耐药革兰阴性菌感染危险因素的患者，以及具有死亡高危因素患者，建议联合使用 2 种不同类抗菌药物。常见多重耐药菌的处理策略如下。

3.2.5.2.1 非发酵菌 对于多重耐药铜绿假单胞菌感染，联合用药治疗的效果优于单药治疗。选择具有抗铜绿假单胞菌活性的 β-内酰胺类，联合氨基糖苷类或氟喹诺酮类药物。对于泛耐药铜绿假单胞菌感染，还可选择以多黏菌素为基础的联合治疗方案，如多黏菌素联合抗铜绿假单胞菌 β-内酰胺类、环丙沙星或磷霉素。对于全耐药铜绿假单胞菌感染，甚至需要选择以多黏菌素为基础的三联治疗：多黏菌素+抗铜绿假单胞菌 β-内酰胺类+环丙沙星、多黏菌素+抗铜绿假单胞菌 β-内酰胺类+磷霉素（表 1）。

对于多重耐药鲍曼不动杆菌感染，推荐根据药敏结果选择抗菌药物，且推荐联合用药、较大药物剂量使用、延长疗程、根据药代动力学/药效学理论指导合适的给药方案。联合治疗方案包括：舒巴

坦及其合剂+多黏菌素，或替加环素，或多西环素，或碳青霉烯类；多黏菌素+碳青霉烯类；替加环素+碳青霉烯类，或多黏菌素；舒巴坦及其合剂+多西环素+碳青霉烯类；舒巴坦及其合剂+替加环素+碳青霉烯类；亚胺培南/西司他丁+利福平+多黏菌素，或妥布霉素（表 2）。

表 2 AECOPD 鲍曼不动杆菌感染治疗药物

推荐药物	用法
舒巴坦及其合剂（头孢哌酮/舒巴坦、氨苄西林/舒巴坦）	舒巴坦剂量为 6 g/d，甚至 8 g/d，分 3~4 次给药，充分的剂量、延长输注时间并与其他药物联合治疗
碳青霉烯类	亚胺培南或美罗培南 1 g，q8h 或 q6h，静脉滴注；比阿培南 0.3~0.6 g，q8h，静脉滴注
多黏菌素 E	2.5~5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，分 2 次静脉滴注
多黏菌素 B	1.5~2.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，分 2 次静脉滴注
替加环素	首剂 100 mg，之后 50 mg，q12h，静脉滴注
氨基糖苷类	阿米卡星 0.6~0.8 g/d，静脉滴注

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；q8h 为每 8 小时 1 次；q6h 为每 6 小时 1 次；q12h 为每 12 小时 1 次

嗜麦芽窄食单胞菌对多种抗菌药物固有耐药，仅米诺环素、SMZ/TMP、左氧氟沙星等少量抗菌药物对其有较好的抗菌活性。联合用药方案均为基于 SMZ/TMP，如 SMZ/TMP+替卡西林/克拉维酸，或头孢哌酮/舒巴坦，或氟喹诺酮类，或四环素类，或头孢他啶，或多黏菌素（表 3）。

3.2.5.2.2 肠杆菌科细菌 肠杆菌科细菌包括埃希菌属、克雷伯菌属、变形杆菌属等。这些菌属耐药机制相仿，主要为产 ESBLs、产头孢菌素酶及碳青霉烯酶，导致细菌对头孢菌素、碳青霉烯类耐药。同时，这些细菌还易出现多重耐药，常同时对喹诺酮类、氨基糖苷类等抗菌药物耐药。

头霉素对产 ESBLs 菌有一定抗菌作用，可用于轻、中度感染患者。产 ESBLs 的肠杆菌科细菌

表 1 AECOPD 铜绿假单胞菌感染治疗药物

推荐药物	用法
头孢他啶	2 g，q8h，静脉滴注
头孢吡肟	2 g，q12h 或 q8h，静脉滴注
氨曲南	2 g，q8h 或 q6h，静脉滴注
哌拉西林/他唑巴坦	4.5 g，q8h 或 q6h，静脉滴注
头孢哌酮/舒巴坦	3 g，q8h，静脉滴注
亚胺培南、美罗培南	1 g，q8h 或 q6h，静脉滴注
比阿培南	0.3~0.6 g，q8h，静脉滴注
环丙沙星	0.4 g，q12h 或 q8h，静脉滴注
左氧氟沙星	0.5 g 或 0.75 g，qd，静脉滴注
阿米卡星	15~20 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，国内通常 0.6 g，qd，静脉滴注，对严重感染肾功能正常者，可加量至 0.8 g，qd
妥布霉素	7 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，危重感染可加量至 8 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，国内通常用 160~240 mg，qd，静脉滴注
多黏菌素 E	2.5~5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，分 2 次静脉滴注
多黏菌素 B	1.5~2.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，分 2 次静脉滴注

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；q8h 为每 8 小时 1 次；q12h 为每 12 小时 1 次；q6h 为每 6 小时 1 次；qd 为每日 1 次

对 3 个 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂通常具有较高敏感度，可用于轻、中度产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染。碳青霉烯类为最可靠的治疗药物。氨基糖苷类和氟喹诺酮类对产 ESBLs 肠杆菌科细菌耐药率较高，通常用于和其他药物联合治疗，不用于单药治疗。

产头孢菌素酶肠杆菌科细菌对第一代、第二代、第三代头孢菌素、头霉素以及氨基糖苷类，且不被克拉维酸等酶抑制剂抑制，甚至高产头孢菌素酶菌株如果同时合并细菌膜蛋白丢失或表达下降导致菌株同时对碳青霉烯类耐药，产头孢菌素酶菌株还可以同时产 ESBLs。因此，产头孢菌素酶肠杆菌科细菌感染选择第四代头孢菌素，如头孢吡肟（2.0 g，每 12 小时 1 次或每 8 小时 1 次，静脉滴注）；碳青霉烯类用于对其敏感的产头孢菌素酶肠杆菌科细菌感染的治疗；氨基糖苷类和氟喹诺酮类

可用于联合治疗。

产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌主要为肺炎克雷伯菌，这类肠杆菌科细菌对各类抗菌药物耐药率高，呈现广泛耐药现象，治疗困难，致病性强，致死率高。对其较为敏感的抗菌药物为多黏菌素和替加环素，但这 2 种药物单药治疗失败率高，通常需要相互联合和其他抗菌药物联合治疗。常用的联合药物包括碳青霉烯类、氨基糖苷类、磷霉素，甚至需要多黏菌素+替加环素+碳青霉烯类三药联合治疗（表 4）。

3.2.5.2.3 MRSA MRSA 感染多采用单药治疗，目前联合治疗缺乏足够临床证据。治疗可选择的药物有万古霉素（或去甲万古霉素）、替考拉宁和利奈唑胺（表 5）。在治疗 MRSA 肺炎时，万古霉素的谷浓度应该维持在 15~20 mg/L。当临床菌株对万古霉素的最低抑菌浓度 ≥ 1.0 mg/L 时，应

表 3 AECOPD 嗜麦芽窄食单胞菌感染治疗药物

推荐药物	用法
SMZ/TMP	以TMP计，15 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ ，国内常规剂量为 2~3 片，3 次/d，口服（片剂和针剂规格相同，均含 SMZ 400 mg，TMP 80 mg）
替卡西林/克拉维酸	3.2 g，q4h 或 q6h，静脉滴注
头孢哌酮/舒巴坦	3.0 g，q8h，静脉滴注，难治性或可增量至 3 g，q6h
多西环素或米诺环素	100 mg，q12h，如对四环素耐药或患者不能耐受，也可以选择替加环素治疗
左氧氟沙星或莫西沙星	对嗜麦芽窄食单胞菌具有杀菌作用，但治疗过程中会发生快速耐药，一般用于联合治疗

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；SMZ 为磺胺甲恶唑；TMP 为甲氧苄啶；q4h 为每 4 小时 1 次；q6h 为每 6 小时 1 次；q8h 为每 8 小时 1 次；q12h 为每 12 小时 1 次

表 4 AECOPD 肠杆菌科细菌抗感染治疗药物

病原菌	推荐药物	用法
产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌	头霉素（头孢西丁、头孢美唑或头孢米诺）	2.0 g，q12h，静脉滴注
	β -内酰胺酶抑制剂复合制剂	
	头孢哌酮/舒巴坦	3.0 g，q8h
	哌拉西林/他唑巴坦	4.5 g，q8h 或 q6h
	阿莫西林/克拉维酸	1.2 g，q8h 或 q6h，静脉滴注
	碳青霉烯类	
	厄他培南	1.0 g，qd，静脉滴注
	亚胺培南、美罗培南	0.5 g，q8h 或 q6h；1.0 g，q8h，静脉滴注
	帕尼培南	1.0 g/d，分 2 次静脉滴注，滴注 30 min 以上，重症感染可增加至 2.0 g/d，分 2 次静脉滴注
	比阿培南	0.3~0.6 g，q8h，静脉滴注
产头孢菌素酶肠杆菌科细菌	氨基糖苷类和喹诺酮类	通常用于和其他药物联合治疗，不用于单药治疗
	头孢吡肟	2.0 g，q12h 或 q8h，静脉滴注
	碳青霉烯类联合氨基糖苷类或喹诺酮类	用于对其敏感的产头孢菌素酶肠杆菌科细菌感染的联合治疗
产碳青霉烯酶肠杆菌科细菌	常用的联合药物包括碳青霉烯类、氨基糖苷类、磷霉素，甚至需要多黏菌素+替加环素+碳青霉烯类三药联合治疗	
	头孢他啶/阿维巴坦	对耐碳青霉烯类，又不适于应用多黏菌素联合替加环素者可以尝试 2.5 g（头孢他啶 2 g，阿维巴坦 0.5 g），q8h，静脉滴注（根据肌酐清除率调整剂量）

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；q12h 为每 12 小时 1 次；q8h 为每 8 小时 1 次；q6h 为每 6 小时 1 次；qd 为每日 1 次

根据临床治疗反应和微生物清除状况决定是否继续使用万古霉素。

3.3 AECOPD 抗真菌治疗 AECOPD 患者痰液分离念珠菌基本为定植菌，不能作为应用抗真菌治疗的依据^[97]。慢阻肺患者曲霉感染主要有 2 种情形：一是稳定期慢阻肺合并亚急性坏死性肺曲霉病，不属于本共识讨论范围；二是 AECOPD 继发侵袭性支气管-肺曲霉病。后者病死率高，需积极治疗。常用药物包括两性霉素 B、伏立康唑、泊沙康唑及卡泊芬净。其中伏立康唑为美国感染疾病学会《肺曲霉病治疗指南》推荐首选药物，首剂 6 mg/kg，每 12 小时 1 次，序贯 4 mg/kg，每 12 小时 1 次，直至临床改善，序贯口服伏立康唑片 200 mg，每 12 小时 1 次，或改口服伊曲康唑 400~600 mg，直至临床和影像表现都稳定或消失。如选择两性霉素 B，首剂 0.02~0.1 mg/kg 给药，逐日增加至 0.7 mg·kg⁻¹·d⁻¹，成人最高剂量不超过 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，直至临床改善，后序贯口服伏立康唑或伊曲康唑。一线治疗失败患者可选择泊沙康唑口服进行挽救性治疗，推荐剂量为 200 mg，4 次/d，病情稳定后改 400 mg，2 次/d；还可以选择卡泊芬净进行补救性治疗，首剂 70 mg，序贯 50 mg，1 次/d。对于疗效较差的严重侵袭性肺部感染，可以考虑联合抗真菌治疗，通常选择伏立康唑和卡泊芬净联合或两性霉素和伊曲康唑联合治疗，但联合治疗是否优于单药治疗尚缺乏充分临床证据^[98-99]。

4 慢阻肺合并其他感染性疾病

4.1 AECOPD 与社区获得性肺炎（community-acquired pneumonia, CAP） CAP 是慢阻肺最常见的合并症之一，在需要住院的 CAP 患者中约占 30%，在因重症肺炎收住 ICU 的患者中甚至达到 50%^[100-101]。慢阻肺患者肺炎发病率是一般人群的 2 倍，而且与气流阻塞水平呈正相关^[102]。慢阻肺患者发生 CAP 的危险因素包括目前吸烟、年龄超

过 55 岁、具有既往加重史或肺炎史、体质量指数<25 kg/m²、呼吸困难分级较差、严重气流受限。另有证据发现血嗜酸粒细胞百分比<2%增加肺炎发生的风险^[103]。

以往曾认为 CAP 是 AECOPD 的诱因之一^[104]。临床研究发现慢阻肺合并 CAP 与感染诱发的 AECOPD 存在差异，后来 CAP 被列为慢阻肺的合并症，以区别于 AECOPD。与 AECOPD 相比，合并 CAP 的慢阻肺患者既往常有肺炎病史；在住院初期，CAP 患者 CRP、PCT、肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 水平更高。寒战、胸痛、脓痰、第 1 天 CRP 水平是 CAP 的独立临床预测因子。细菌学检查方面，流感嗜血杆菌在 AECOPD 多见，而肺炎链球菌在 CAP 更多见^[105]。另一项研究也发现 AECOPD 患者气流阻塞与缺氧程度相对更重；而慢阻肺合并 CAP 患者发热、实验室异常（白细胞增多、CRP 升高、低血清白蛋白）、肺部啰音等更常见；但 2 组在住院时间、ICU 收治率或机械通气、院内病死率方面差异无统计学意义^[106]。但来自美国退伍军人医疗数据库资料显示慢阻肺合并 CAP 的住院病死率和出院后 30 d 内病死率均明显高于单纯 AECOPD 患者^[107]。另外，在收住 ICU 的危重慢阻肺患者中，肺炎是院内死亡的独立危险因素^[108]。

慢阻肺作为 CAP 的基础疾病，初始经验性抗感染药物选择时，除了考虑肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肠杆菌科细菌之外，还要考虑到军团菌、金黄色葡萄球菌、厌氧菌、流感病毒等。此外，反复使用抗菌药物或糖皮质激素、病情严重（反复住院、入住 ICU、气管插管等）亦是慢阻肺患者发生铜绿假单胞菌感染的危险因素。经验性抗菌药物选择可参考国内 CAP 诊治指南^[109]。对于长期接受吸入激素治疗、反复发生肺炎的患者，可能需要停用吸入激素，以观察其是否为反复感染的原因。

4.2 AECOPD 合并支气管扩张继发感染 随着 CT 检查在慢阻肺评估中的应用增多，慢阻肺合并

表 5 AECOPD MRSA 感染抗感染治疗药物

推荐药物	用法
万古霉素（或去甲万古霉素）	15~20 mg/kg，q8h 或 q12h，静脉滴注，单次最大剂量不超过 2 g；危重患者可 25~30 mg/kg 作为负荷剂量，延长滴注时间至 2 h
替考拉宁	负荷剂量 400 mg 或首剂 6 mg/kg，q8h，静脉滴注 30 min，以后维持剂量为 6~10 mg/kg，qd
利奈唑胺	0.6 g，q12h，静脉滴注或口服，口服生物利用度 100%，在体外对 VISA 及 hVISA 敏感，万古霉素的最低抑菌浓度升高或出现 VISA、hVISA 感染时可选择；长期应用的不良反应为血液系统毒性，包括血小板减少、贫血、白细胞减少，多发生于疗程超过 2 周时

注：AECOPD 为慢性阻塞性肺疾病急性加重；MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；VISA 为万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌；hVISA 为万古霉素异质性中介金黄色葡萄球菌；q8h 为每 8 小时 1 次；q12h 为每 12 小时 1 次；qd 为每日 1 次

支气管扩张逐渐引起关注^[110]。一项系统回顾纳入 5 329 例慢阻肺患者，其中 25.9% (19%~68%) 患者胸部 CT 显示支气管扩张^[111]。国内研究发现慢阻肺患者 CT 检查支气管扩张的发现率为 34.7%~45.8%^[112-114]，影像表现多为轻度或中度支气管扩张。

这种基于影像学标准诊断的支气管扩张，是否与临床诊断的支气管扩张症具有同样的意义有待深入研究。曾有研究发现胸部 CT 显示支气管扩张的慢阻肺患者气道炎症加重，血 IL-6 和 IL-8 水平更高^[115]。研究报道，慢阻肺合并支气管扩张与 AECOPD、病死率升高相关^[115-116]。研究发现，与单纯慢阻肺相比，有支气管扩张的慢阻肺患者肺功能更差，体质量指数较低，既往肺结核比例较高，呼吸困难程度加重，急性加重频率增加，痰培养铜绿假单胞菌分离率提高^[113]。合并支气管扩张是慢阻肺全因死亡率的独立危险因素^[112]。

慢阻肺患者 CT 发现支气管扩张大致可分为 2 种情况。多为轻度支气管扩张，可能与气道炎症和反复感染有关，可认为是慢阻肺的一种影像学表型^[117]。另一种情况则表现为支气管扩张症和慢阻肺的重叠，这种情况诊断有时比较困难。首先应明确慢阻肺诊断的可靠性，因为支气管扩张症本身可引起不可逆性气流阻塞，需加以鉴别。如果慢阻肺诊断可靠，则要进一步询问病史，长期咳脓痰或伴有咯血，既往特别是青年或幼年时曾有麻疹、肺炎、肺结核等病史，有助于支气管扩张症的诊断。

慢阻肺合并支气管扩张的治疗尚缺乏循证医学证据。对于稳定期患者，采用较长疗程的抗菌药物治疗（如大环内酯类）可能有助于减少急性加重频率。在有细菌定植或反复下呼吸道感染的患者，吸入激素可能应该避免。

支气管扩张继发感染可诱发急性加重，出现咳嗽、痰量增加或咳嗽性质改变、新鲜脓痰增加、喘息、气急、咯血及发热等全身症状，此时应参照支气管扩张症急性加重原则给予积极抗菌药物治疗^[118]。支气管扩张症急性加重一般是由定植菌群引起，60%~80% 的稳定期支气管扩张患者存在潜在致病菌定植，最常分离出的细菌为流感嗜血杆菌和铜绿假单胞菌。其他革兰阳性菌如肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌也可定植于患者的下呼吸道。建议急性加重期开始抗菌药物治疗前送痰培养，在等待结果时即开始经验性抗菌药物治疗^[118]。经验治疗原则依照有无铜绿假单胞菌感染危险因素选择药物。急性加重期抗菌药物治疗疗程尚不确定，建议

为 14 d 左右^[118-119]。将来有必要开展相应研究，以明确较短疗程是否产生同样疗效，抑或较长疗程是否会带来更多的临床获益。

5 AECOPD 吸入抗菌药物治疗

在抗感染治疗中，口服或静脉滴注抗菌药物最有效，但存在明显的缺点：（1）肺脏的血药浓度显著低于外周血浓度；（2）易产生耐药；（3）不良反应较明显。吸入抗菌药物的应用是近年抗感染治疗进展之一，其优点为肺部药物浓度高，对肝肾功能影响小且不良反应少。

目前吸入抗菌药物已经在支气管扩张症治疗中获得明确应用指征^[119-120]。吸入抗菌药物在下呼吸道感染和 VAP 治疗中的应用也有报道，尤其吸入抗菌药物治疗多重耐药菌感染导致的 VAP，其疗效已经得到肯定^[121-123]。可用于下呼吸道感染的吸入抗菌药物包括庆大霉素、阿米卡星、头孢他啶、多黏菌素、两性霉素 B 等静脉注射剂^[121]，而后者是目前唯一可用于吸入治疗的抗真菌药物。此外，有报道重症慢阻肺合并多重耐药铜绿假单胞菌感染患者应用妥布霉素溶液吸入治疗 2 周（300 mg，2 次/d），痰液中的炎性标志物显著降低，6 个月急性加重发生率减少 42%^[124]。但因随机对照试验研究资料有限，吸入抗菌药物对 AECOPD 的疗效和安全性有待进一步探讨。

共识编写组成员（按姓氏汉语拼音排序）

柏长青（解放军总医院第五医学中心）
蔡柏蔷（北京协和医院）
蔡志刚（河北医科大学第二医院）
曹 彬（中日友好医院）
曹 洁（天津医科大学总医院）
陈荣昌（深圳市人民医院 深圳呼吸疾病研究所）
崔恩海（湖州市中心医院）
费广鹤（安徽医科大学第一附属医院）
胡桂英（国际呼吸杂志编辑部）
黄奕江（海南省人民医院）
金发光（空军军医大学唐都医院）
赖国祥（解放军 900 医院）
李爱民（山西医科大学第一医院）
李 琦（首都医科大学附属北京胸科医院）
罗 红（中南大学湘雅二医院）
马千里（陆军军医大学新桥医院）
马晓春（中国医科大学附属第一医院）
秦志强（广西壮族自治区人民医院）
施 毅（东部战区总医院）
宋立强（空军军医大学西京医院）
宋元林（复旦大学附属中山医院）
孙 兵（首都医科大学附属北京朝阳医院）
孙耕耘（安徽医科大学第一附属医院）

孙永昌 (北京大学第三医院)

唐华平 (青岛市市立医院)

唐小葵 (重庆医科大学附属第一医院)

童朝晖 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

王 萍 (首都医科大学附属北京朝阳医院)

文富强 (四川大学华西医院)

解立新 (解放军总医院)

徐思成 (新疆医科大学第一附属医院)

许建英 (山西大医院)

阎锡新 (河北医科大学第二医院)

杨敬平 (内蒙古医学院第三附属医院)

曾 勉 (中山大学附属第一医院)

詹庆元 (中日友好医院)

张 波 (空军特色医疗中心)

张 雷 (国际呼吸杂志编辑部)

赵洪文 (中国医科大学附属第一医院)

郑则广 (广州呼吸疾病研究所)

周 新 (上海交通大学附属第一人民医院)

朱光发 (首都医科大学附属北京安贞医院)

执笔者 (按姓氏汉语拼音排序)

柏长青、蔡柏蔷、费广鹤、施毅、孙永昌、解立新、阎锡新

学术秘书

晁灵善 (河北医科大学第二医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 感谢以下参与查阅文献、讨论的医学工作者: 魏娇娜、宋贝贝、曲芳芳、鲁曦、王敏、王越、王卫华、王自栋 (河北医科大学第二医院), 刘斌、蔡金玉、苑鑫、刘慧莹 (解放军总医院), 李培 (解放军 900 医院), 季爽 (安徽医科大学第一附属医院), 黄琳娜 (中日友好医院), 薛芳、段思琦、史凤颖 (河北医科大学)

参 考 文 献

- [1] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391 (10131): 1706-1717. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30841-9.
- [2] 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD) 诊治中国专家共识 (2017 年更新版) [J]. *国际呼吸杂志*, 2017, 37 (14): 1041-1057. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2017.14.001.
- [3] Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019 [J]. *Eur Respir J*, 2019, 53 (5): 1900164. DOI: 10.1183/13993003.00164-2019.
- [4] Mackay AJ, Hurst JR. COPD exacerbations: causes, prevention, and treatment [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2013, 33 (1): 95-115. DOI: 10.1016/j.iacl.2012.10.006.
- [5] Perng DW, Chen PK. The relationship between airway inflammation and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*, 2017, 80 (4): 325-335. DOI: 10.4046/trd.2017.0085.
- [6] Falsey AR, Formica MA, Hennessey PA, et al. Detection of respiratory syncytial virus in adults with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006,

173 (6): 639-643. DOI: 10.1164/rccm.200510-1681OC.

- [7] Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TM, et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (5): 846-852. DOI: 10.1183/09031936.05.00043405.
- [8] Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164 (9): 1618-1623. DOI: 10.1164/ajrccm.164.9.2105011.
- [9] Kherad O, Kaiser L, Bridevaux PO, et al. Upper-respiratory viral infection, biomarkers, and COPD exacerbations [J]. *Chest*, 2010, 138 (4): 896-904. DOI: 10.1378/chest.09-2225.
- [10] Zwaans WA, Mallia P, van Winden ME, et al. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review [J]. *J Clin Virol*, 2014, 61 (2): 181-188. DOI: 10.1016/j.jcv.2014.06.025.
- [11] Mohan A, Chandra S, Agarwal D, et al. Prevalence of viral infection detected by PCR and RT-PCR in patients with acute exacerbation of COPD: a systematic review [J]. *Respirology*, 2010, 15 (3): 536-542. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01722.x.
- [12] Yu H, Alonso WJ, Feng L, et al. Characterization of regional influenza seasonality patterns in China and implications for vaccination strategies: spatio-temporal modeling of surveillance data [J]. *PLoS Med*, 2013, 10 (11): e1001552. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001552.
- [13] Dai MY, Qiao JP, Xu YH, et al. Respiratory infectious phenotypes in acute exacerbation of COPD: an aid to length of stay and COPD Assessment Test [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 2257-2263. DOI: 10.2147/COPD.S92160.
- [14] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017, 195 (5): 557-582. DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.
- [15] Molyneux PL, Mallia P, Cox MJ, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188 (10): 1224-1231. DOI: 10.1164/rccm.201302-0341OC.
- [16] Hewitt R, Farne H, Ritchie A, et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma [J]. *Ther Adv Respir Dis*, 2016, 10 (2): 158-174. DOI: 10.1177/1753465815618113.
- [17] Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (22): 2355-2365. DOI: 10.1056/NEJMra0800353.
- [18] Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157 (5 Pt 1): 1498-1505. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9711044.
- [19] Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of

- COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD [J]. Chest, 1999, 116(1):40-46. DOI:10.1378/chest.116.1.40.
- [20] Eller J, Ede A, Schaberg T, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function[J]. Chest, 1998, 113(6):1542-1548. DOI: 10.1378/chest.113.6.1542.
- [21] Ye F, He LX, Cai BQ, et al. Spectrum and antimicrobial resistance of common pathogenic bacteria isolated from patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in mainland of China [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(12):2207-2214.
- [22] Ma X, Cui J, Wang J, et al. Multicentre investigation of pathogenic bacteria and antibiotic resistance genes in Chinese patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res, 2015, 43(5):699-710. DOI:10.1177/0300060515587577.
- [23] Lin SH, Kuo PH, Hsueh PR, et al. Sputum bacteriology in hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan with an emphasis on *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Respiriology, 2007, 12 (1): 81-87. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2006.00999.x.
- [24] Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis[J]. Can Respir J, 2003, 10 Suppl B:3B-32B. DOI: 10.1155/2003/486285.
- [25] Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: new developments concerning microbiology and pathophysiology—impact on approaches to risk stratification and therapy[J]. Infect Dis Clin North Am, 2004, 18(4):861-882, ix. DOI: 10.1016/j.idc.2004.07.006.
- [26] Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group [J]. Eur Respir J, 2001, 17(5):928-933.
- [27] Nseir S, Di PC, Cavestri B, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, risk factors, and outcome[J]. Crit Care Med, 2006, 34(12):2959-2966. DOI: 10.1097/01.CCM.0000245666.28867.C6.
- [28] 徐平, 刘媛媛, 宋卫东, 等. COPD 急性加重机械通气患者下呼吸道病原菌分布和耐药现状 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 9(4):348-352.
- [29] Domenech A, Puig C, Martí S, et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients [J]. J Infect, 2013, 67(6):516-523. DOI:10.1016/j.jinf.2013.09.003.
- [30] Hui DS, Ip M, Ling T, et al. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis [J]. Respiriology, 2011, 16(3):532-539. DOI:10.1111/j.1440-1843.2011.01943.x.
- [31] Wilkinson TMA, Aris E, Bourne S, et al. A prospective, observational cohort study of the seasonal dynamics of airway pathogens in the aetiology of exacerbations in COPD [J]. Thorax, 2017, 72 (10): 919-927. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209023.
- [32] 黄勋, 邓子德, 倪语星, 等. 多重耐药菌医院感染预防与控制中国专家共识 [J]. 中国感染控制杂志, 2015, 14(1):1-9. DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2015.01.001.
- [33] Diederens BM, van der Valk PD, Kluytmans JA, et al. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2007, 30(2):240-244. DOI:10.1183/09031936.00012707.
- [34] Nakou A, Papaparaskevas J, Diamantea F, et al. A prospective study on bacterial and atypical etiology of acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Future Microbiol, 2014, 9 (11): 1251-1260. DOI: 10.2217/fmb.14.90.
- [35] Papaetis GS, Anastasakou E, Tselou T, et al. Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in patients with acute exacerbation of COPD: analysis of 100 hospitalizations [J]. Adv Med Sci, 2010, 55 (2): 235-241. DOI:10.2478/v10039-010-0031-6.
- [36] Jung CY, Choe YH, Lee SY, et al. Use of serology and polymerase chain reaction to detect atypical respiratory pathogens during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Korean J Intern Med, 2018, 33 (5): 941-951. DOI:10.3904/kjim.2017.279.
- [37] Park SJ, Lee YC, Rhee YK, et al. Seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in stable asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Korean Med Sci, 2005, 20(2):225-228. DOI:10.3346/jkms.2005.20.2.225.
- [38] Muro S, Tabara Y, Matsumoto H, et al. Relationship among *Chlamydia* and *Mycoplasma pneumoniae* seropositivity, IKZF1 genotype and chronic obstructive pulmonary disease in a general Japanese population: the Nagahama study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95 (15): e3371. DOI: 10.1097/MD.0000000000003371.
- [39] Huerta A, Soler N, Esperatti M, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study [J]. Respir Res, 2014, 15: 17. DOI: 10.1186/1465-9921-15-17.
- [40] He HY, Chang S, Ding L, et al. Significance of *Aspergillus* spp. isolation from lower respiratory tract samples for the diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(17):2973-2978.
- [41] Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Eur Respir J, 2007, 30 (4): 782-800. DOI: 10.1183/09031936.00062206.
- [42] 贺航咏, 詹庆元. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并侵袭性肺曲霉病的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32 (6): 463-466. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.06.018.
- [43] 李尔然, 姜艳霞, 王昆, 等. 血清半乳糖甘露聚糖试验对侵袭性肺曲霉病感染的诊断价值 [J]. 中国医科大学学报, 2015, 44 (10): 865-869. DOI: 10.3969/j.issn.0258-4646.2015.10.001.
- [44] Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study [J]. Intensive Care Med, 2009, 35 (9): 1526-1531. DOI: 10.1007/s00134-009-1482-8.
- [45] Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and

- cancer[J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(5): 377-384. DOI: 10.1038/nri2530.
- [46] Tsai SS, Chang CC, Yang CY. Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a case-crossover study in Taipei[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(11): 6015-6026. DOI: 10.3390/ijerph10116015.
- [47] Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study[J]. *PLoS Med*, 2014, 11(3): e1001621. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001621.
- [48] 孟德杨, 阎锡新, 任振科, 等. 大气颗粒物对慢性阻塞性肺疾病急性发作和哮喘日入院的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2018, 35(7): 594-598, 659.
- [49] Berton DC, Kalil AC, Teixeira PJ. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): CD006482. DOI: 10.1002/14651858.CD006482.pub4.
- [50] A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(25): 2619-2630. DOI: 10.1056/NEJMoa052904.
- [51] Wang JX, Zhang SM, Li XH, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 48: 40-45. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.04.024.
- [52] Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, et al. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(143): 160073. DOI: 10.1183/16000617.0073-2016.
- [53] 刘金花, 徐吟亚, 付波. 血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白及白细胞介素 6 在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中的临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(18): 2381-2382. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.18.013.
- [54] Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD[J]. *Chest*, 2010, 138(5): 1108-1115. DOI: 10.1378/chest.09-2927.
- [55] 李宏, 阳甜, 杨岚. 慢性阻塞性肺疾病患者肺部感染血清炎性因子变化研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(1): 17-18, 27. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-131306.
- [56] Yoshimura K, Suzuki Y, Inoue Y, et al. Utility of serum Aspergillus-galactomannan antigen to evaluate the risk of severe acute exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198479. DOI: 10.1371/journal.pone.0198479.
- [57] He H, Ding L, Chang S, et al. Value of consecutive galactomannan determinations for the diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Mycol*, 2011, 49(4): 345-351. DOI: 10.3109/13693786.2010.521523.
- [58] He H, Ding L, Sun B, et al. Role of galactomannan determinations in bronchoalveolar lavage fluid samples from critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study[J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): R138. DOI: 10.1186/cc11443.
- [59] Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(1): 45-68. DOI: 10.1183/13993003.00583-2015.
- [60] Sehgal IS, Choudhary H, Dhooria S, et al. Diagnostic cut-off of Aspergillus fumigatus-specific IgG in the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis[J]. *Mycoses*, 2018, 61(10): 770-776. DOI: 10.1111/myc.12815.
- [61] Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, et al. Serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection in acute exacerbation of COPD[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2002, 44(1): 1-6.
- [62] Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada)[J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 33(4): 492-503. DOI: 10.1086/322632.
- [63] 金建敏, 张沪生. 军团病实验室诊断方法研究进展[J]. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2001, 22(3): 138-139. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2001.03.014.
- [64] Yzerman EP, den Boer JW, Lettinga KD, et al. Sensitivity of three urinary antigen tests associated with clinical severity in a large outbreak of Legionnaires' disease in The Netherlands[J]. *J Clin Microbiol*, 2002, 40(9): 3232-3236. DOI: 10.1128/jcm.40.9.3232-3236.2002.
- [65] Wiersinga WJ, Bonten MJ, Boersma WG, et al. SWAB/NVALT (Dutch Working Party on Antibiotic Policy and Dutch Association of Chest Physicians) guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. *Neth J Med*, 2012, 70(2): 90-101.
- [66] Zumla A, Al-Tawfiq JA, Enne VI, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections—needs, advances, and future prospects[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(11): 1123-1135. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70827-8.
- [67] Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): e22-e121. DOI: 10.1093/cid/cit278.
- [68] Aydemir O, Aydemir Y, Ozdemir M. The role of multiplex PCR test in identification of bacterial pathogens in lower respiratory tract infections[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(5): 1011-1016. DOI: 10.12669/pjms.305.5098.
- [69] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17 Suppl 6: E1-E59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
- [70] 陈闽江, 柳涛, 蔡柏蓓. 解读 2011 年成人下呼吸道感染的诊治指南(概述)[J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(16): 1201-1206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2012.016.001.
- [71] 中华医学会呼吸病学分会, 中华医学会儿科学分会. 流行性感冒抗病毒药物治疗与预防应用中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(2): 85-90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-

- 2491.2016.02.002.
- [72] Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data [J]. *Lancet Respir Med*, 2014, 2 (5): 395-404. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70041-4.
- [73] Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2011, 60(1): 1-24.
- [74] Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update [J]. *Antiviral Res*, 2014, 107: 84-94. DOI: 10.1016/j.antiviral.2014.04.006.
- [75] Shi L, Xiong H, He J, et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo [J]. *Arch Virol*, 2007, 152 (8): 1447-1455. DOI: 10.1007/s00705-007-0974-5.
- [76] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Intern Med*, 1987, 106(2): 196-204.
- [77] Saint S, Bent S, Vittinghoff E, et al. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis [J]. *JAMA*, 1995, 273(12): 957-960.
- [78] Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006 (2): CD004403. DOI: 10.1002/14651858.CD004403.pub2.
- [79] Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis [J]. *Chest*, 2008, 133 (3): 756-766. DOI: 10.1378/chest.07-1207.
- [80] Noura 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 [J]. *Lancet*, 2001, 358 (9298): 2020-2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)07097-0.
- [81] Rothberg MB, Pekow PS, Lahti M, et al. Antibiotic therapy and treatment failure in patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *JAMA*, 2010, 303 (20): 2035-2042. DOI: 10.1001/jama.2010.672.
- [82] Llor C, Moragas A, Hernández S, et al. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186 (8): 716-723. DOI: 10.1164/rccm.201206-0996OC.
- [83] Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10: CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257.pub2.
- [84] Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline [J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(3): 1600791. DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.
- [85] Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177 (8): 853-860. DOI: 10.1164/rccm.200709-1413OC.
- [86] Garcia-Vidal C, Almagro P, Romani V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbation: a prospective study [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(5): 1072-1078. DOI: 10.1183/09031936.00003309.
- [87] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections [J]. *Eur Respir J*, 2005, 26 (6): 1138-1180. DOI: 10.1183/09031936.05.00055705.
- [88] Baram D, Hulse G, Palmer LB. Stable patients receiving prolonged mechanical ventilation have a high alveolar burden of bacteria [J]. *Chest*, 2005, 127 (4): 1353-1357. DOI: 10.1378/chest.127.4.1353.
- [89] Fujitani S, Sun HY, Yu VL, et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source [J]. *Chest*, 2011, 139 (4): 909-919. DOI: 10.1378/chest.10-0166.
- [90] Rodrigo-Troyano A, Melo V, Marcos PJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease patients with frequent hospitalized exacerbations: a prospective multicentre study [J]. *Respiration*, 2018, 96 (5): 417-424. DOI: 10.1159/000490190.
- [91] Rodrigo-Troyano A, Suarez-Cuartin G, Peiró M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcomes in hospitalized exacerbations of COPD [J]. *Respirology*, 2016, 21 (7): 1235-1242. DOI: 10.1111/resp.12825.
- [92] Gallego M, Pomares X, Espasa M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors [J]. *BMC Pulm Med*, 2014, 14: 103. DOI: 10.1186/1471-2466-14-103.
- [93] Engler K, Mühlemann K, Garzoni C, et al. Colonisation with *Pseudomonas aeruginosa* and antibiotic resistance patterns in COPD patients [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13509. DOI: 10.4414/sm.w.2012.13509.
- [94] Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review [J]. *Chron Respir Dis*, 2018, 15 (3): 225-240. DOI: 10.1177/1479972317745734.
- [95] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南 (2018 年版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2018, 41 (4): 255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.
- [96] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63 (5): e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353.
- [97] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [98] Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, et al. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2009, 4: 279-287.
- [99] Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice

- guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis:2016 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(4): e1-e60. DOI: 10.1093/cid/ciw326.
- [100] Menéndez R, Ferrando D, Vallés JM, et al. Initial risk class and length of hospital stay in community-acquired pneumonia[J]. Eur Respir J, 2001, 18(1): 151-156.
- [101] Rello J, Rodríguez A, Torres A, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia[J]. Eur Respir J, 2006, 27(6): 1210-1216.
- [102] Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW, et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis[J]. Respir Med, 2012, 106(8): 1124-1133. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.04.008.
- [103] Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(9): 731-741. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30148-5.
- [104] Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1995, 152(5 Pt 2): S77-S121.
- [105] Huerta A, Crisafulli E, Menéndez R, et al. Pneumonic and nonpneumonic exacerbations of COPD: inflammatory response and clinical characteristics[J]. Chest, 2013, 144(4): 1134-1142. DOI: 10.1378/chest.13-0488.
- [106] Boixeda R, Bacca S, Elias L, et al. Pneumonia as comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Differences between acute exacerbation of COPD and pneumonia in patients with COPD[J]. Arch Bronconeumol, 2014, 50(12): 514-520. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.02.001.
- [107] Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Main K, et al. Mortality in Patients Admitted for Concurrent COPD Exacerbation and Pneumonia[J]. COPD, 2017, 14(1): 23-29. DOI: 10.1080/15412555.2016.1220513.
- [108] Lu Z, Cheng Y, Tu X, et al. Community-acquired pneumonia and survival of critically ill acute exacerbation of COPD patients in respiratory intensive care units[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 11: 1867-1872. DOI: 10.2147/COPD.S113510.
- [109] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.04.005.
- [110] O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, et al. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care[J]. Thorax, 2000, 55(8): 635-642. DOI: 10.1136/thorax.55.8.635.
- [111] Du Q, Jin J, Liu X, et al. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532.
- [112] Mao B, Lu HW, Li MH, et al. The existence of bronchiectasis predicts worse prognosis in patients with COPD[J]. Sci Rep, 2015, 5: 10961. DOI: 10.1038/srep10961.
- [113] Jin J, Yu W, Li S, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with moderate-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(29): e4219. DOI: 10.1097/MD.0000000000004219.
- [114] 赵京梅, 阎锡新, 李国翔, 等. 中重度慢性阻塞性肺疾病患者合并支气管扩张的高分辨率 CT 表现及临床特点[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(11): 874-876. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.11.016.
- [115] Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2004, 170(4): 400-407. DOI: 10.1164/rccm.200305-648OC.
- [116] Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(8): 823-831. DOI: 10.1164/rccm.201208-1518OC.
- [117] Hurst JR, Elborn JS, De Soyza A, et al. COPD-bronchiectasis overlap syndrome[J]. Eur Respir J, 2015, 45(2): 310-313. DOI: 10.1183/09031936.00170014.
- [118] 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(7): 485-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2012.07.003.
- [119] Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis[J]. Eur Respir J, 2017, 50(3): 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017.
- [120] 袁婧婧, 关伟杰, 李惠敏, 等. 吸入性抗生素治疗成人支气管扩张症的有效性与安全性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40(1): 61-63. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.01.013.
- [121] Quon BS, Goss CH, Ramsey BW. Inhaled antibiotics for lower airway infections[J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11(3): 425-434. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201311-395FR.
- [122] Palmer LB. Inhaled antibiotics for ventilator-associated infections[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(3): 577-591. DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.006.
- [123] Daniels LM, Juliano J, Marx A, et al. Inhaled antibiotics for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 386-387. DOI: 10.1093/cid/ciw726.
- [124] Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, et al. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation[J]. Adv Ther, 2008, 25(10): 1019-1030. DOI: 10.1007/s12325-008-0105-2.

(收稿日期: 2019-08-12)