

头孢曲松、头孢呋辛酯序贯治疗老年肺部感染的临床研究

柯会星¹, 缪竞智¹, 孙铁英¹, 胡云健², 刘 蕾³, 张珍祥⁴

(1 卫生部北京医院呼吸科; 2 北京医院细菌室; 3 北京医院临床药学, 北京 100730;

4 华中科技大学同济医学院同济医院呼吸科, 武汉 430022)

[摘要] 目的: 比较头孢曲松静滴和头孢曲松静滴与头孢呋辛酯口服序贯治疗老年社区获得性肺炎和慢性支气管炎急性发作的临床疗效、安全性和药物经济学特点。方法: 采用随机、开放、对照研究的方法, 86 例患者分为对照组 41 例和试验组 45 例。对照组予头孢曲松 1.0 g, 静滴, qd; 试验组予头孢曲松 1.0 g, 静滴, qd, 病情稳定后, 改为口服头孢呋辛酯 0.5 g, bid, 疗程 7~14 d, 评价临床和细菌学疗效。采用药物经济学中最小成本分析法对药物的治疗成本进行评价。结果: 对照组总有效率 87.8% (36/41), 试验组 82.2% (37/45); 细菌清除率分别为对照组 90.0% (18/20), 试验组 87.5% (21/24)。两组临床疗效和细菌学疗效统计学上无显著差别 ($P > 0.05$)。头孢曲松静滴后头孢呋辛酯口服序贯治疗的医疗总费用和抗生素费用低于单用头孢曲松静滴 ($P < 0.05$)。结论: 两组具有相同的临床疗效及安全性。但试验组比对照组更经济。

[关键词] 头孢曲松; 头孢呋辛酯; 序贯治疗; 成本-效益分析

[中图分类号] R978.1; R563.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2006)17-1483-05

Clinical evaluation of ceftriaxone/cefuroxime sequential antibiotic therapy for the elder patients with lung infection

KE Hui-xing¹, MIAO Jing-zhi¹, SUN Tie-ying¹, HU Yun-jian², LIU Lei³, ZHANG Zhen-xiang⁴

(1 Department of Respiratory Medicine, 2 Bacterial Laboratory, 3 Department of Clinical Pharmacy, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 4 Department of Respiratory Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the safety, efficacy and cost-effectiveness analysis of intravenous ceftriaxone versus the sequential antibiotic therapy (SAT) with intravenous ceftriaxone and then oral cefuroxime for hospitalized elder patients with community-acquired pneumonia (CAP) and acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (AECB). **Methods:** This study was a randomized, open-label and comparison controlled clinical study. A total of 86 in-patients with SAT or AECB were enrolled in this study and randomized to administer with either ceftriaxone 1.0 g ($n = 41$) for intravenous injection once daily or ceftriaxone 1.0 g ($n = 44$) for intravenous injection once daily for 3~4 days and subsequently oral cefuroxime 500 mg twice daily when the patients were stable. The total duration of therapy was for 7~14 days. The efficacy and bacterial eradication as well as cost-effective analysis were compared between two therapeutic groups. **Results:** The overall efficacy of ceftriaxone alone and sequential antibiotic therapy was 87.8% (36/41) versus 82.2% (37/45), and the bacterial eradication rate was 90.0% (18/20) versus 87.5% (21/24), respectively; the results showed no statistical difference between both groups ($P > 0.05$). The cost of SAT was markedly lower than ceftriaxone alone ($P < 0.05$). **Conclusion:** The SAT with the therapeutic equivalence to mono-therapy offered an economic superiority in the treatment of elderly patients with CAP and AECB.

[Key words] ceftriaxone; cefuroxime axetil; sequential antibiotic therapy; cost-effective analysis

老年人感染性疾病中下呼吸道感染最为常见, 且为老年人的重要死因之一, 目前肺炎已成为致死性感染的首要原因, 在老年死亡原因中居第 4 位^[1]。

头孢曲松是第三代的头孢菌素, 对治疗呼吸道的 G⁺ 和 G⁻ 致病菌都有广谱的抗菌作用。据国外资料统计, 目前头孢菌素类药物的消耗金额约占医院抗

生素消耗总金额的 50%^[2], 不必使用而使用第三代头孢菌素所浪费的资源达 7 亿元人民币^[3]。为防止抗生素滥用, 增强医生的费用意识, 必须对不同药物的治疗方案与其他防治方案的经济学和社会效果进行比较, 做出最佳选择。国内外一种新的抗生素治疗方案——序贯疗法 (Sequential Antimicrobial Therapy, SAT) 开始广泛地被研究与应用^[4]。本研究以单用头孢曲松为对照, 对头孢曲松与头孢呋辛酯序贯治疗老年社区获得性肺炎和慢性支气管炎急性发作进行临床研究, 以比较 2 个方案的临床和细菌学疗效、药物经济学特点。

对象与方法

1 病例选择

1.1 入选标准 慢性支气管炎急性发作 (AECB):

① 气急加重、痰量增加、痰呈脓性。② 上述 3 项指针中仅有 2 项, 但同时有咳嗽增加、呼吸浅快、喘息、发热 4 项中的任何一项。③ 白细胞总数和中性粒细胞比例增高, 或分离到有意义的致病菌。轻至中度的社区获得性肺炎 (CAP): 医院外获得发热、咳嗽、咳痰; 新出现局限性肺部体检异常; 胸部 X 线有新的炎症浸润影。年龄 60 ~ 90 岁, 男女不限; 患者书面同意。

1.2 排除标准 有下列诊断之一的重肺炎需排除:

① 意识障碍。② 呼吸频率 > 30 次·分⁻¹。③ $\text{PaO}_2 < 60$ mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ 需行机械通气治疗。④ 血压 $< 90/60$ mmHg。⑤ 胸片显示双侧多叶受累, 或入院 48 h 内病变扩大 $\geq 50\%$ 。⑥ 尿量 < 20 mL·h⁻¹, 或急性肾功能衰竭。48 h 内未接受抗菌药物治疗者; 已接受抗菌药物治疗 3 d 以上证明无效者。

1.3 剔除标准 对头孢菌素类药物有过敏反应; 对青霉素类药物、任何其他 β -内酰胺类抗生素有严重过敏反应者; 患者有严重的肝、肾功能不全; 患者有某些对试验结果有影响的疾病, 如肺部恶性肿瘤、肺结核等; 患有 AIDS 或其他原因所致免疫功能低下者; 患有任何其他或需其他治疗, 可能对本研究造成干扰者; 已知患者携带的病原菌为本试验耐药菌者; 患者精神状况异常, 参与研究有困难者。

共随机入选病例 95 例, 其中剔除 9 例 (因病情加重退出 6 例, 不符合入选标准 3 例)。86 例患者完成试验, 其中对照组 41 例, 试验组 45 例, 两组年龄、性别、病程, 体温、升高等状况基本相似 ($P > 0.05$)。说明两者间具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者一般资料

项 目	对照组 (n = 41)	试验组 (n = 45)
性别/(男/女)	27/14	27/18
年龄/岁	72.63 ± 5.99	73.51 ± 6.29
病 种		
CAP/n (%)	23 (56.1)	18 (43.9)
AECB/n (%)	28 (62.2)	17 (37.8)
药前白细胞数 / $10^9 \cdot \text{mL}^{-1}$	10.29 ± 0.23	10.19 ± 0.22
药前中性粒细胞比例/%	78 ± 9	78 ± 7
药前体温/°C	37.84 ± 0.81	37.81 ± 0.85

2 研究设计

本研究采用随机开放, 平行对照设计, 86 例患者分为两组。对照组: 单用头孢曲松 (商品名罗氏芬, 上海罗氏制药公司, 1.0 g/支, 批号: SH0156) 1.0 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL, qd。试验组: 先用头孢曲松 1.0 g 加入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL, qd, 连续 3 d, 如病情稳定后改为口服头孢呋辛酯 (商品名西力欣, 葛兰素史克公司, 规格 0.25 g/片, 批号: 7084543) 0.5 g, bid。

以上两组疗程均为 7 ~ 14 d, 疗程不足 5 d 者、细菌培养假单胞菌生长、病情恶化者及中途加用其他抗菌药物者, 均按剔除计算, 凡用上述药物后出现不良反应停止本试验而疗程不足 5 d, 均统计在不良反应内, 但不作疗效评价。

对两组的辅助用药必须做到两组均衡。按病情需要, 患者可以使用支气管扩张剂, 接受非药物性支持疗法 (如体位引流、吸氧等)。

建立一种快速、方便、准确的人血浆中头孢曲松测定方法, 并研究老年肺部感染患者静脉滴注头孢曲松的药动学, 根据药动学结果, 评价细菌的药物敏感度和临床药效学, 探讨临床的药物经济学。

3 疗效评价

3.1 临床疗效评价 按卫生部 1993 年颁布的“抗菌药物临床研究指导原则”分痊愈、显效、进步和无效四级评定: 痊愈: 症状、体征、实验室检查及病原学四项均恢复正常; 显效: 病情明显好转, 但上述四项中有一项未完全恢复正常; 进步: 用药以后病情有好转, 但不够明显; 无效: 用药后 72 h 病情无明显进步或有加重。痊愈和显效合计有效率。

3.2 细菌学疗效标准 清除: 治疗结束后的细菌学检查所采取的所有样本的培养不再发现原有的致病菌。假设清除: 治疗结束后, 临床上已明显好转, 患者无痰, 不能获得痰标本进行培养, 则认为细菌被清除。部分清除: 治疗结束后的细菌学样本培养还可见到原有的病原菌。交替: 治疗结束后原有的病原

菌清除,但分离出新的致病菌。再感染:治疗结束后 d 1,标本培养发现新的致病菌,并出现感染症状和体征,需给予治疗。

4 观察项目

4.1 临床观察指标 记录病史、体温、咳嗽、咳痰、肺部罗音及不良反应的情况。

4.2 实验室指标 ① 治疗前后查白细胞计数及分类。② 治疗前后作痰培养及药敏试验,细菌阳性率达到 50% 以上;实验室将对所有标本进行细菌革兰氏染色、涂片镜检。在低倍镜下观察中性白细胞和上皮细胞数, >25 个中性白细胞和 ≤10 个上皮细胞被认为适于培养的标本,将被接种于平板上以分离需氧病原菌,按美国国家临床实验室标准委员会(NCCLS)认可的方法,对所有分离出的病原菌作头孢曲松药敏试验,用 E-test 法测定分离到的致病菌的 MIC 值,同时计算血药浓度超过 MIC₉₀ 的时间占给药间期的百分率。③ 治疗前及疗程结束时查肝肾功能。治疗前后作胸部 X 线检查。

4.3 治疗成本的计算 治疗的总成本 = 直接成本 + 间接成本。各项费用均按当前北京市卫生局和北京市物价局制订的三级甲等医院收费标准计算。直接成本:床位费(含住院诊疗费)、护理费、化验费、放射费、抗生素费、其他药费(相关辅助用药费)、注射费、相关治疗费(如雾化、吸氧等)及治疗不良反应的费用。本研究不良反应轻微且无须治疗,因而忽略了此部分的费用。间接费用:主要指因患者住院及家属陪床等所造成的工资收入方面的损失。因呼吸道感染的患者住院时间相对较短且一般不用陪床,另外这部分费用的影响因素复杂,难以计算,所以本研究对这部分费用也忽略不计。

5 不良反应

通过临床症状和体征、客观的实验室检查数据来监测所有入选接受药物治疗的患者有无不良反应发生。一旦发生不良反应,应详细记录不良反应发生的情况、时间、处理经过及持续时间,如实验室检查结果异常,需随访致完全恢复正常。严重不良反应必须记录,并及时进行处理。

6 统计分析

统计分析采用 SPSS 10.0 统计学软件进行分析,假设检验的显著水平均为 0.05。临床资料基础值的均衡性比较分析:年龄比较采用 *t* 检验,其他指标采用卡方检验,临床疗效分析:采用卡方检验比较临床治疗的痊愈率、显效率和成功率。细菌学疗效

分析:采用卡方检验比较细菌清除率。医疗费用分析采用 *t* 检验,分析不同疗法费用之间是否存在显著性的差异。

结 果

1 临床疗效评价

对照组及试验组治疗前后均取得了明显的临床疗效,见表 2。其中对照组痊愈率为 48.8%,高于试验组 40.0% ($P > 0.05$)。对照组总的临床治疗有效率为 87.8%,稍高于试验组 82.2%,经 X^2 检验差异无统计学意义 ($P > 0.05$),两组的平均疗程分别为 (8.44 ± 1.29) 和 (9.69 ± 1.29) d,组间比较疗程有统计学意义 ($P = 0.024 < 0.05$)。

表 2 两组临床疗效比较 n

病种	对照组					试验组				
	例数	痊愈	显效	进步	无效	例数	痊愈	显效	进步	无效
CAP	23	12	7	1	3	28	12	10	5	1
AECB	18	8	9	1	0	17	6	9	2	0
合计	41	20	16	2	3	45	18	19	7	1

2 细菌学评价

2.1 细菌清除率 入选患者在首次获得阳性致病菌以后,均纳入细菌学疗效分析。86 例患者中 44 例入选时痰培养结果阳性,痰培养阳性率 51.2%,其中对照组细菌阳性率为 48.8% (20/41),经治疗以后 18 例清除,细菌清除率为 (90.0%);试验组细菌阳性率为 53.3%,经治疗以后 21 例清除,细菌清除率为 (87.5%)。详见表 3。

表 3 两组细菌清除率比较

菌种	对照组				试验组			
	株数	清除	未清除	交替	株数	清除	未清除	交替
金葡菌(MSSA)	1	1			0			
肺炎链球菌	3	3			2	2		
流感嗜血杆菌	6	6			5	5		
副流感嗜血杆菌	5	5			6	6		
肺炎克雷白杆菌	2	2			3	2		1
大肠埃西杆菌	1	1			2	2		
黏质沙雷白杆菌	1		1		0			
阴沟肠杆菌	0				2	1		1
其他杆菌	1			1	4	3		1
合计	20	18	1	1	24	21	2	1
总清除率	90.0%				87.5%			

2.2 临床分离菌对头孢曲松的最低抑菌浓度(MIC)测定

将两组分离到的致病菌,采用 E-test 方法测定其对头孢曲松 MIC 值。采用 NCCLS 2002 年药敏指南判断标准。见表 4。对照组 20 株(19 S, 1 I),试验组 24 株(20 S, 2 R),对照组与试验组敏感率分别为 95.0% 和 91.7%,组间比较无统计学差异 ($P > 0.05$)。

表 4 两组致病菌对头孢曲松的 MIC₉₀ 与敏感率比较

致病菌	对照组			试验组		
	株数	MIC ₉₀ /mg·L ⁻¹	药敏	株数	MIC ₉₀ /mg·L ⁻¹	药敏
金葡菌 (MSSA)	1	0.5	S	5	0	
肺炎链球菌	3	0.06	S	2	0.06	S
		0.06	S		0.023	S
		0.023	S			
流感嗜血杆菌	6	0.03	S	5	0.06	S
		0.06	S		0.125	S
		0.06	S		0.03	S
		0.06	S		0.06	S
		0.125	S		0.125	S
副流感嗜血杆菌	5	0.25	S	6	0.06	S
		0.06	S		0.125	S
		0.06	S		0.06	S
		0.06	S		0.06	S
		0.06	S		0.03	S
肺炎克雷白杆菌	2	0.5	S	3	0.25	S
		0.25	S		0.25	S
					0.25	S
大肠埃西杆菌	1	0.125	S	2	0.25	S
				0.25	S	
黏质沙雷白杆菌	1	32	I	0		
阴沟肠杆菌	0			2		S
					128	R
其他杆菌	1	4	S	4	2	S
					8	S
					8	S
					64	R

S: 高度敏感; I: 中度敏感; R: 耐药

2.3 体外抗菌作用结果 头孢曲松对临床分离的 44 株常见致病菌的最低抑制浓度 (MIC) 的测定结果见表 4。由表中可以看出, 对于常见的临床分离的社区获得性感染 G⁺ 球菌如肺炎链球菌、金葡菌 (MSSA) 等, 头孢曲松有较好的抗菌作用。头孢曲松对甲氧西林敏感的金葡菌 (MSSA) 比较敏感, MIC₉₀ 为 0.5 mg·L⁻¹; 肺炎链球菌的 MIC₉₀ 范围为 0.023 ~ 0.06 mg·L⁻¹, 呈现高度敏感 G⁻ 杆菌如流感嗜血杆菌及副流感嗜血杆菌的 MIC₉₀ 的范围 0.03 ~ 0.25 mg·L⁻¹; 对肺炎克雷白杆菌及大肠埃西杆菌的 MIC₉₀ 为 0.125 ~ 0.5 mg·L⁻¹, 头孢曲松敏感; 对黏质沙雷白菌 1 例的 MIC₉₀ 为 32 mg·L⁻¹, 呈中度敏感; 对阴沟肠杆菌及其他杆菌类分别有 1 例耐药, 其 MIC₉₀ 分别为 128 和 64 mg·L⁻¹。

对于金葡菌 (MSSA)、肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌、肺炎克雷白杆菌及大肠埃西杆菌的 MIC₉₀ 均 ≤ 0.5 mg·L⁻¹, 血药浓度超过 MIC₉₀ 的时间 (T > MIC) > 24 h, 占 24 h 给药间隔的 100%。对于少数致病菌如 1 例绿脓假单胞菌及 1 例黏质沙雷白杆菌其 MIC₉₀ 分别是 64 和 128 mg·L⁻¹; 血药浓度超过 MIC₉₀ 的时间 (T > MIC) 分别约为 6 和 10 h 以上, 占 24 h 给药间隔的 25% 和 40% 以上。

3 药物不良反应

本试验中无严重不良反应发生, 对照组 1 例、试验组 2 例患者出现轻度恶心, 未经任何特殊处理自行恢复正常, 两组患者肝、肾功能治疗前后均无明显改变。

4 药物经济学研究

由于 2 种疗法的治疗效果在统计学上没有显著差异, 故采用药物经济学中的最小成本分析法, 即在 2 种或多种治疗方案中的效果相同或相近时, 成本最低的为最优方案。两组各治疗项目的费用见表 5。经统计学分析两组在总费用及抗生素费用方面差异有统计学意义 (P < 0.05)。对照组明显高于试验组。

表 5 两组各治疗项目的人均花费 元

项 目	对照组	试验组
医疗总费用	2 623.84 ± 405.42	1 957.63 ± 99.58
其中: 抗生素费用	1 333.37 ± 304.02	725.89 ± 66.60
其他药费	45.54 ± 9.93	48.73 ± 6.11
治疗费	126.59 ± 28.86	47.33 ± 5.50
床位费	168.78 ± 38.48	191.56 ± 24.68
护理费	46.49 ± 25.79	47.89 ± 6.17
化验检查费	898 ± 0	898 ± 0

5 药动学结果

12 例对照组患者, 在签署知情同意书后, 于静脉点滴头孢曲松 1.0 g (静脉点滴要求在 30 min 内滴注完毕) 开始计算时间, 分别于 15, 30 min 和 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 取静脉血 2 mL (要求静脉滴注时, 应在对侧上臂取血) 加入肝素的抗凝试管中, 用手轻轻振摇 2 次后, 置冰箱冷藏保存。

采用离子对反向高效液相色谱法测定患者血清药物浓度, 实验数据在电脑经 3P97 程序处理求得药动学参数, 计算过程按最佳拟合选择模型, 认为该药在体内的过程符合静脉滴注给药二室模型。时间浓度曲线见图 1。药动学参数见表 6。

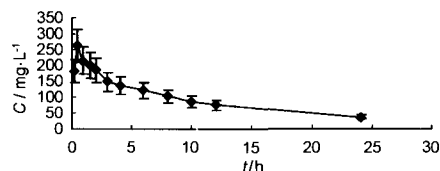


图 1 12 例患者平均血药浓度-时间曲线

表 6 静脉输注头孢曲松钠药动学参数

参 数	\bar{x}	s
C _{max} /mg·L ⁻¹	262.47	44.98
T _{max} /h	0.54	0.14
K ₁₀ /h ⁻¹	0.13	0.04
K ₂₁ /h ⁻¹	0.74	0.5
K ₁₂ /h ⁻¹	0.6	0.58
t _{1/2α} /h	0.78	0.7
t _{1/2β} /h	10.68	1.71
CL/L·h ⁻¹	0.39	0.12
V/L	3.16	0.67
AUC/mg·h·mL ⁻¹	2 227.61	536.23

讨 论

头孢曲松是第三代广谱的头孢菌素,具有半衰期长、组织渗透性较好、蛋白结合率高的药代动力学特性,抗菌谱能覆盖常见呼吸道感染的致病菌。头孢呋辛酯是一种广谱的第二代口服头孢菌素,可作为头孢曲松治疗有效后的社区获得性感染的序贯治疗^[5]。

本研究中,对照组和试验组的治愈率及有效率与徐珺报道^[6]相似;两组间均取得较好的临床疗效,虽对照组有效率比试验组稍高,但统计学无意义($P > 0.05$)。两组间 CAP 的治愈率也无统计学差异($P > 0.05$)。

在致病菌清除率方面,虽说对照组数值稍高于试验组(90.0% 比 87.5%),但统计学处理 $P > 0.05$ 。与徐珺等报道^[6]相似。

对照组和试验组分离菌的体外敏感性分别为 91.7% 和 95.0%。社区获得性下呼吸道感染较少见的 G⁻ 杆菌如阴沟肠杆菌、绿脓假单胞杆菌等,多对头孢曲松不敏感,与文献报道^[7]相似。

用 E-Test 法测定临床分离的致病菌体外最低抑制浓度(MIC 值)与 Douglas 报告^[9]相似。结果表明:对肺炎链球菌、流感及副流感嗜血杆菌、金葡球菌(MSSA)等,测得的 MIC 值较低,头孢曲松对这些致病菌有较好的抗菌作用。

对大多数常见下呼吸道致病菌,头孢曲松的血药浓度超过 MIC₉₀的时间($T > MIC$) > 10 h,占 24 h 给药间隔的 100%;对黏质沙雷白杆菌的 $T > MIC$ 的时间 > 10 h,占 24 h 给药间隔的 40% 以上,与 Owens 报道^[10]相似。对 1 株阴沟肠杆菌及 1 株其他杆菌, $T > MIC$ 的时间约为 7 h,占 24 h 给药间隔的 30% 左右而耐药。药动学参数表明:头孢曲松的血浆清除半衰期长,24 h 的最低血药浓度已明显高于呼吸道常见菌的抑菌浓度(MIC)。故头孢曲松用于治疗下呼吸道细菌性感染每日 1.0 g 应已足够。与 Low 等和 Segev 等报道^[11,12]的相似。

在治疗费用方面,试验组较对照组有更优越的经济学特性,在人均抗生素费用和人均总费用方面均有显著性差异。

12 例下呼吸道感染的患者进行了药动学研究,头孢曲松 1.0 g 静脉滴注,患者耐受良好,无不良反应发生。采用离子对反向高效液相色谱法测定患者血清药物浓度与赵红等报道^[8]相似。

头孢呋辛酯与头孢曲松抗菌谱相似,对老年下呼吸道感染患者给予头孢曲松 1.0 g, qd, 治疗 3 ~

4 d 后改为头孢呋辛酯口服序贯治疗,临床疗效好,同时能大大提高患者的依从性,缩短平均住院时间,降低医疗费用与 Siegel 等的临床研究^[13]一致。

[作者简介] 柯会星(1965 -),男,副主任医师,从事呼吸系统疾病研究。联系电话:(010)85136242, E-mail:kehuixing@vip.sina.com。

[参 考 文 献]

- [1] FILE TM, SEGRETI J, DUNBAR L, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia [J]. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997, 41(9):1965 - 1972.
- [2] BARLOW GD, NATHWANI D. Sequential antibiotic therapy [J]. *Curr opin infect Dis*, 2000, 13(6):599 - 607.
- [3] PALADINO JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy [J]. *Am J Health-syst Pharm.* 1999, 15;56(22 Suppl 3):S25 - S28.
- [4] JOSEPH A. PALADINO. Pharmacoeconomics of Antimicrobial Therapy [J]. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999, 56(suppl):S25 - S28.
- [5] SIEGEL R. How can courses be in lower respiratory tract infections [J]. *J Int Med Res.* 2000, 28(Suppl 1):37A - 47A.
- [6] 徐珺,李大魁,王强,等. 头孢曲松-头孢布烯序贯治疗中度及重度下呼吸道感染的药物经济学评价 [J]. *中国药学杂志*, 1999, 34(9):628 - 630.
- [7] THORNSBERRY C, BURTON PH, VANDERHOOF BH, et al. Activity of penicillin and third-generation cephalosporins against us isolates of *Streptococcus pneumoniae*: A 1995 surveillance study [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1996; 25(2):89 - 95.
- [8] 赵红,孙培红,周凝,等. 离子对反向高效液相色谱法测定人血清和尿液中的头孢曲松 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2002, 18(3):204 - 206.
- [9] BIEDENBACH DJ, JONES RN. Comparative assessment Etest for testing susceptibilities of *Neisseria gonorrhoeae* to penicillin. Tetracycline ceftriaxone, cefotaxime and ciprofloxacin: Investigation using 510(k) review criteria, Recommended by the food and drug administration [J]. *J Clin Microbiol*, 1996, 34(12):3214 - 3217.
- [10] OWENS RC JR, TESSIER P, NIGHTINGALE CH, et al. Pharmacodynamics of ceftriaxone and cefixime against community-acquired respiratory tract pathogens [J]. *Int J Antimicrob Agents.* 2001, 17(6):483 - 489.
- [11] LOW DE, MANDELL LA. 罗氏芬治疗下呼吸道感染的多中心、前瞻性、开放性研究 [J]. *上海医学*, 1998, 3(18):33 - 36.
- [12] SEGEV S, RAZ R, RUBINSTEIN E, et al. Double-blind randomized study of 1g versus 2g intravenous ceferioxone daily in the therapy of community-acquired infectins [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1995, 14(10):851 - 855.
- [13] SIEGEL RE. Time to clinical stability for patients with community-acquired pneumonia [J]. *JAMA*, 1999, 281(3):231 - 232.

编辑:况扶华/接受日期:2006-06-05