

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.001

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.001>

## · AME 科研时间专栏 ·

**专栏导读:** AME Groups 旗下出版了 *Journal of Thoracic Disease* (《胸部疾病杂志》)、*Annals of Cardiothoracic Surgery* (《心胸外科年鉴》)、*Translational Cancer Research* (《癌症转化研究》) 和 *Annals of Translational Medicine* (《转化医学年鉴》) 等 40 余本英文医学学术期刊。2014 年, AME Groups 中文平台——“科研时间”的诞生, 为广大从事临床和基础研究的科研工作者带来了福音, 提供了更多科研交流和学习分享的机会。欢迎广大读者关注我们“AME 科研时间专栏”, 订阅我们的公众微信号(科研时间: amegroups), 给我们提出宝贵的建议和意见, 以便于将这个专栏建设得更好, 成为读者喜闻乐见的一个栏目。

# 南非成人社区获得性肺炎管理指南

Tom H. Boyles<sup>1</sup>, Adrian Brink<sup>1,2</sup>, Greg L. Calligaro<sup>3</sup>, Cheryl Cohen<sup>4,5</sup>, Keertan Dheda<sup>3</sup>, Gary Maartens<sup>6</sup>, Guy A. Richards<sup>7</sup>, Richard van Zyl Smit<sup>3</sup>, Clifford Smith<sup>8</sup>, Sean Wasserman<sup>1</sup>, Andrew C. Whitelaw<sup>9,10</sup>, Charles Feldman<sup>11</sup>, South African Thoracic Society, Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa

(1. Division of Infectious Diseases and HIV Medicine, Department of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; 2. Ampath National Laboratory Services, Milpark Hospital, Johannesburg, South Africa; 3. Lung Infection and Immunity Unit, Division of Pulmonology and UCT Lung Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; 4. Centre for Respiratory Disease and Meningitis, National Institute for Communicable Diseases, Johannesburg, South Africa; 5. School of Public Health, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; 6. Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; 7. Department of Critical Care, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; 8. Morningside Mediclinic, Sandton, South Africa; 9. Division of Medical Microbiology, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Stellenbosch, South Africa; 10. National Health Laboratory Service, Tygerberg Hospital, Cape Town, South Africa; 11. Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa)

### [执行摘要]

在南非, 由于社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)的疾病负担增加以及抗菌药物耐药率(antimicrobial resistance, AMR)升高, 需要规范抗菌药物处方的标准, 因而改善CAP患者的管理水平尤其重要。本指南旨在为临床医生提供CAP患者管理的推荐性建议。对临床医生来说, 本次更新纳入了CAP患者管理的重要进展和争议。

## 1 诊断 CAP

### 1.1 基层医疗

临床上, 肺炎的明确诊断必须满足症状和体征<2周, 或胸部X线片(chest X-ray, CXR)显示有新发或者恶化的肺实变。基层医疗机构无法进行CXR时, 肺炎也可仅以临床表现进行诊断。

收稿日期 (Date of reception): 2017-10-23

通信作者 (Corresponding author): Charles Feldman, Email: [Charles.feldman@wits.ac.za](mailto:Charles.feldman@wits.ac.za)

- ❖ 在基层医疗机构, 患者出现一组得到确认的CAP临床特征(包括重要体征和检查异常)时就应该诊断CAP。(A II)

## 1.2 院级医疗

不同于基层医疗, CXR可以广泛使用, 所有因可疑CAP而住院的患者都要求行CXR检查来确诊, 并排除其他疾病可能的其他原因。此外, CAP的诊断原则与在基层医疗相同。

- ❖ 所有因可疑CAP住院的患者都推荐行CXR检查。(A II)
- ❖ 绝大多数情况下, 正常CXR可以排除CAP的诊断; 然而, 对于可疑CAP但CXR阴性而收入院的重症患者可以经验性给予抗菌药物。CAP需要在24~48 h时重复行CXR, 仍然阴性时才可以排除诊断。(A III)

## 2 疾病严重程度评分

评估CAP的严重程度很重要, 因其决定合适的诊疗场所、微生物学检查范围及初始经验性抗菌治疗的选择。

- ❖ 推荐CURB-65评分(CRB-65针对门诊患者)评价CAP患者疾病的严重程度。(A II)
- ❖ 严重程度评分系统不应作为决定诊疗场所的唯一准则。疾病严重程度评分应该始终与临床评估相结合。(A II)

## 3 诊疗场所决策

诊疗场所的决策对于改善CAP的诊疗是重要的, 例如门诊和住院, 或者一般病房和重症监护病房。决策应该基于患者的临床条件、疾病严重程度评分、社会情况和可用资源。

- ❖ CRB-65评分为0, 或者CURB-65评分为0或1的患者死亡风险低, 可考虑在家中治疗。(A II)
- ❖ CRB-65评分为1或2, 或者CURB-65评分为2的患者死亡风险较高, 推荐入院治疗。(A II)
- ❖ CRB-65或者CURB-65评分 $\geq 3$ 的患者死亡风险高, 需要紧急入院, 甚至尽可能住入高级监护或重症监护病房。(A II)

## 4 特殊检测

### 4.1 基于血样的生物标志物

基于血样的生物标志物可以用于辅助诊断和评估严重程度。

- ❖ 常规CRP或PCT检测在CAP确诊的情况下不被推荐, 但在重症时可以用于评估治疗反应。(A III)
- ❖ CRP检测可辅助诊断CAP, 尤其是在基层医疗机构或者CXR不可用时。(A II)
- ❖ 急诊的急性呼吸道疾病患者不能确诊CAP时推荐行CRP或PCT检测。(B II)
- ❖ 在因CAP住院患者中都推荐行血尿素检测用以辅助严重程度评分。(A I)

### 4.2 微生物检测

- ❖ 推荐在CURB-65评分 $\geq 2$ 的CAP患者接受抗菌药物治疗前行血培养(blood cultures, BCs)。(A II)
- ❖ CURB-65评分低但因其他原因需入院的患者中应考虑BCs。(B II)
- ❖ 不推荐门诊接受治疗的CAP患者行BCs。(A II)
- ❖ 所有CURB-65评分 $\geq 2$ 的CAP患者都应该对痰标本或气管吸引物(插管采样)进行革兰染色和培养。(A II)
- ❖ 痰标本也应该在CURB-65评分 $< 2$ 但存在合并症的CAP患者中进行检测。
- ❖ 不推荐门诊接受治疗的CAP患者行痰标本检测。(A II)
- ❖ 不推荐肺炎球菌UAT常规用于CAP患者的检测。(B II)

- ❖ 如可行, 严重的CAP患者应该行军团菌UAT检测。(B III)
- ❖ 流感快速抗原检测不被推荐使用。(B II)
- ❖ 在流感季节(通常6~9个月), 对于严重的CAP患者, 鼻咽拭子可考虑用于检测流感。(B II)
- ❖ 不建议常规使用分子检测诊断检查额外的病原体。(B II)
- ❖ 不建议常规进行非典型病原体血清学检查。(A II)

## 5 结核病检测

结核病(tuberculosis, TB)是CAP的病因之一, 临床特征用于鉴别TB和其他病原学性肺炎不可靠。然而, 合并HIV感染的CAP患者具有亚急性的发病史并且初始抗菌药物治疗无效时应考虑TB。应根据建议进行TB特异性检测。

- ❖ 下列表现为CAP的高风险患者应在检测肺TB时降低阈值: HIV感染者、糖尿病、收治入ICU、亚急性疾病或对经验性抗菌药物治疗无应答。(A II)
- ❖ 采用咳出痰或者诱导排出痰进行GeneXpert MTB/RIF™(美国Cepheid公司)检测是肺TB优先选用的一线诊断方法。或者, 当条件允许时, WHO推荐使用快速分子检测, 例如线性探针测试。(A II)
- ❖ TB培养应该在GeneXpert MTB/RIF阴性且存在下列情况的患者中进行: 无好转的肺炎或持续考虑TB。(A III)
- ❖ CD4细胞计数 $<100$ 个/ $\mu\text{L}$ 或3或4期CAP的HIV感染患者的痰标本不可用时, 应进行Determine™ TB-LAM Ag(美国Alere公司)检测。(A I)

## 6 肺孢子菌肺炎检测

肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)在免疫功能损伤的患者中典型表现为亚急性的全身症状和干咳, CXR上出现双侧渗出性特征表现。

- ❖ 应使用WHO临床病例定义来诊断PCP。(B III)
- ❖ 符合WHO病例定义或根据临床情况考虑PCP的HIV感染者诊断测试依赖于测试类型的可用性, 包括免疫荧光测试(immunofluorescent assay, IFA)、直接荧光抗体测试(direct fluorescent antibody test, DFAT)或PCR。(B III)
- ❖ 当支气管镜检查不可用时, 诱导或咳痰也是可行的, 但是肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BAL)更适用于PCP的诊断测试。(B II)
- ❖ 支持在南非医疗机构使用 $\beta$ 葡聚糖来诊断PCP的证据有限。仅建议作为临床注册或试验的部分。(A III)

## 7 初始经验治疗

经验性治疗CAP应根据患者所处的治疗场所、年龄、90 d内是否使用抗菌药物、合并症的状态(心血管疾病、慢性呼吸系统疾病、慢性肾衰、糖尿病和HIV感染)、药物耐药情况进行决策。当符合临床和流行病学标准时, 经验性治疗PCP和流感是必需的。经验性治疗TB极少有必要, 除非CXR呈粟粒样表现。

### 7.1 初始抗菌药物治疗

- ❖ 年龄 $<65$ 岁, 在过去的90 d内未用过抗菌药物或无并发症的在家接受治疗的患者推荐接受大剂量阿莫西林口服。(A II)
- ❖ 年龄 $<65$ 岁, 在过去的90 d内未用过抗菌药物或无并发症且在家接受治疗的患者, 当所在区域大环内酯耐药率低而存在严重 $\beta$ 内酰胺过敏的情况下, 推荐接受大环内酯/氮杂类红霉素口服。(A II)
- ❖ 年龄 $\geq 65$ 岁, 在过去的90 d内使用过抗菌药物或存在并发症且在家接受治疗的患者, 推荐接受阿莫西林-克拉维酸或二代头孢菌素口服。(A II)

- ❖ 由于高龄、个人或家庭情况、不适宜家庭护理或不良社区环境且无严重肺炎而入院的患者，可以采用上述的口服抗菌药物治疗。(A II)
- ❖ 年龄<65岁，在过去90 d内未曾接受抗菌药物，或不存在并发症的需要住院治疗的患者，推荐静脉应用氨苄西林或青霉素(如果IVI 氨苄西林不可用)。(A II)
- ❖ 年龄≥65岁，在过去90 d内曾接受抗菌药物，或存在并发症需要住院治疗的患者，推荐静脉应用阿莫西林-克拉维酸或头孢呋辛或一种三代头孢(头孢曲松或头孢噻肟)。(A II)
- ❖ 重症肺炎的患者应接受阿莫西林-克拉维酸或头孢呋辛或一种三代头孢菌素(头孢曲松或头孢噻肟)联合一种大环内酯。(A II)
- ❖ 呼吸喹诺酮类药物(莫西沙星或左氧氟沙星)是替代治疗，但因其能够拮抗结核分枝杆菌活性，因此不应作为CAP的一线治疗。可用于严重β内酰胺过敏或无其他可选方案时β内酰胺/大环内酯的替代方案。(A II)
- ❖ 对于确诊CAP的患者，抗菌药物应尽早使用，最好在进入急诊单元时。(A II)

## 7.2 病因性治疗

当微生物检测明确致病性微生物时，治疗策略会依据药敏试验从经验性治疗转换为病因性治疗。

- ❖ 当微生物检测明确病原生物时，抗菌药物应该变为窄谱药物，从而有效治疗病原体。(A II)
- ❖ 头孢洛林建议用于微生物检测确定的青霉素(最小抑菌浓度≥8 mg/L)耐药水平高的肺炎链球菌或耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)病例的直接治疗。(A I)
- ❖ 厄他培南建议用于微生物检测确定的耐药肠杆菌科细菌(如产ESBL的病原体)的直接治疗。(A I)

## 7.3 何时增加针对 PCP 和 TB 的治疗

- ❖ 当患者符合WHO病例定义时应该增加PCP的经验性治疗，而且不应该因痰标本免疫组化染色结果阴性而拒绝使用。(A II)
- ❖ 经验性治疗TB极少需要根据初始试验结果进行，除非CXR有粟粒性表现或患者病情严重且怀疑TB时。(A III)

## 7.4 何时增加针对流感的治疗

- ❖ 在流感季节，对于任何重度肺炎的患者都应给予奥司他韦，如果鼻咽拭子PCR结果阴性可以停药。(A II)
- ❖ 在流感季节，对于任何中度CAP患者若存在严重疾病的特异性风险时怀疑存在流感，则应该给予奥司他韦，如果鼻咽拭子PCR结果阴性可以停药。(B II)

## 8 辅助治疗

鉴于CAP造成的严重疾病负担，已经有许多尝试来寻找辅助治疗改善结果。

- ❖ 没有足够的证据建议常规使用他汀类来预防和治疗CAP。(A I)
- ❖ 大环内酯联合β内酰胺治疗对于需要收住ICU的重症肺炎患者有更好的预后，这可能与大环内酯的抗菌活性有关，也可能是由于其抗炎症和免疫调节作用。(A II)
- ❖ 当患者因重症CAP需收住ICU治疗时，应该考虑全身性糖皮质激素(例如，甲泼尼龙0.5 mg/kg/12 h或等效药物)，但流感，或者结核，或者之前3个月内存在消化道出血病史的患者除外。(A I)

## 9 静脉向口服转换和抗菌药物疗程

及时的静脉向口服转换(intravenous to oral switching, IVPOS)是抗菌药物管理的基石，与采用最短的有效治疗疗程一样。

- ❖ 当患者的血流动力学稳定，呼吸频率<25 min<sup>-1</sup>，体温<37.8 °C和能够接受口服药物时，可以将静

脉改为口服治疗。(A I)

- ❖ 对于在社区治疗的患者和大多数因低或中度严重且无并发症的肺炎入院治疗的患者, 建议抗菌药物使用5~7 d。(A II)
- ❖ 对于特殊临床情况例如金黄色葡萄球菌菌血症的患者治疗疗程可延长超过14 d。(A II)
- ❖ 确诊军团菌肺炎的患者应该使用阿奇霉素治疗7 d。(A II)

## 10 急性并发症

在最初几天的经验性治疗失败或初始改善后恶化的患者中, 许多可能的CAP并发症可能出现且需要识别。

### 10.1 类肺炎性胸腔积液和脓胸

- ❖ 最初几天的经验性治疗失败或初始治疗改善后恶化的患者应该再行CXR。(A II)
- ❖ 如果动态CXR检查发现渗出或肺脓肿, 应该考虑进一步行CT或胸部超声。(B II)
- ❖ 大量胸腔积液应该及时进行诊断性胸腔穿刺术以排除脓胸。(A II)
- ❖ 在所有并发类肺炎性胸腔积液或脓胸病例中, 胸腔穿刺引流是必要的。(A II)

### 11.2 肺脓肿

- ❖ 诊断为CAP并发肺脓肿的患者应该接受长疗程的抗菌药物治疗, 通常4~6周, 同时配合物理疗法以有效地进行体位引流。(B II)

### 11.3 心血管事件

- ❖ 具有公认的心血管风险因素或者未能表现出足够的临床恢复迹象的CAP患者, 则应该排查发生心血管事件的可能性。

## 11 吸入性肺炎

“吸入”是指大量外源物质异常进入或内源性分泌物进入下呼吸道。这可导致无菌性肺炎(pneumonitis)或细菌性肺炎(pneumonia), 而且它与CAP在临床特点和致病微生物方面有着重要的差异。

- ❖ 急性吸入性事件, 特别是在没有系统性炎症反应或呼吸道功能修复时, 不要求给予抗菌药物治疗, 即便CXR有新的渗出。(A III)
- ❖ 吸入性肺炎的患者体征和症状在吸入48 h后持续或进展应该考虑抗菌药物治疗。(B III)
- ❖ 吸入性肺炎可能是一个缓慢的过程, 通常在吸入发生后迟发, 可能与化脓性的并发症相关。该诊断意味着肺部细菌性感染, 因此有指征进行抗菌药物治疗。(A II)
- ❖ 建议经验性使用阿莫西林-克拉维酸; 一种头孢菌素联合克林霉素或甲硝唑治疗是可接受的替代方案。(B II)

## 12 预防肺炎的疫苗

适宜地接种疫苗是抗菌药物管理的重要支撑, 通常是针对肺炎链球菌和流感病毒。

- ❖ 所有 $\geq 50$ 岁未接受免疫的成人都应该接受单剂的PCV13。(A II)
- ❖ 所有 $\geq 50$ 岁接种过PPV23的成人都应该在PPV23接种1年后接受单剂的PCV13。(A II)
- ❖ 所有 $\geq 65$ 岁未接受免疫的成人都应该接种单剂的PCV13, 在接种一年后接种PPV23。(A II)
- ❖ 所有 $\geq 65$ 岁接种PPV23的成人都应该在至少1年后接种PCV13。(A II)
- ❖ 年轻的( $\geq 18$ 岁)未接受免疫, 且伴有严重基础疾病或免疫功能低下者, 包括HIV感染的成人, 应该在接种单剂PCV13至少2个月后接种PPV23。(A II)

- ❖ 年轻的( $\geq 18$ 岁)既往接种PPV23且伴有严重基础疾病或免疫功能低下者, 包括HIV感染的成人, 应该在PPV23接种至少1年以后接种单剂PCV13。(A II)
- ❖ 所有在可获得流感疫苗的时期怀孕的女性应该接种IIV3流感疫苗(A II)。年龄 $\geq 65$ 岁的成人也应该每年接种IIV3流感疫苗。(A I)
- ❖ 所有的具有下列特殊慢性疾病的患者都应该每年接种IIV3流感疫苗: 慢性肺病(包括结核病)和心脏病、慢性肾病、糖尿病和相似的代谢异常、免疫功能低下(包括HIV感染的患者)、病态的肥胖患者(体重指数 $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ )。(A II)
- ❖ 所有健康工作者都应该每年接种IIV3流感疫苗。(A II)

## 1 引言

从世界范围内来说, 社区获得性肺炎(community-acquired pneumonia, CAP)导致了相当高的发病率和病死率<sup>[1-3]</sup>。由于CAP的高发病率以及抗菌药物耐药率(antimicrobial resistance, AMR)升高而需要规范抗菌药物处方的标准, 因此改善南非CAP患者的管理尤为重要<sup>[4]</sup>。

目前已有不少重要的国际指南发布, 包括美国感染病学会/美国胸科学会(the Infectious Diseases Society of America, IDSA/American Thoracic Society, ATS)<sup>[5]</sup>和英国胸科学会(the British Thoracic Society, BTS)<sup>[6]</sup>等发布的指南。然而, 南非是唯一具有高HIV发病率和AMR环境因素的国家, 因而编写本指南符合本国国情的需要。制定南非CAP指南的工作组包括南非胸科学会(the South African Thoracic Society, SATS)和南部非洲感染病学会联盟(the Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa, FIDSSA)。本指南由SATS和FIDSSA支持, 是在2007年发表的SATS CAP指南基础上的更新<sup>[7]</sup>。

### 1.1 目的和范围

本文旨在为临床医生提供最新的CAP患者管理方面的进展和争议。南非是高HIV感染发病率的, 有肺部感染重叠的高风险因素, 例如结核病和耶氏肺孢子菌肺炎(pneumocystis jirovecii pneumonia, PCP)。本指南试图为所有成人急性社区获得性肺实质感染患者提供临床实践性建议。这些建议不适用于成人非肺炎性下呼吸道感染(non-pneumonic lower respiratory tract infections, LRTI)的人群, 包括急性支气管炎、慢性阻塞性肺部疾病急性加重或标明为“胸部感染”的疾病。在家庭护理和其他长期护理机构的非流动场所发生的肺炎反映的是医疗保健相关肺炎(healthcare-

associated pneumonia, HCAP), 应该根据制定的HCAP指南进行治疗。

### 1.2 方法学

SATS和FIDSSA召集个人和/或小组组成一个专家委员会, 然后分配撰写指南的一部分。检索非系统性文献里确定相关的每一个部分已发表的证据。检索通过PubMed和The Cochrane Library databases, 也包括高相关性的文件和近期的国际CAP指南。部分内容由整个建议小组收集和整理。不同的意见在线讨论解决。一旦所有的建议都经委员会统一, 就形成指南的最终草案。曾尝试将本指南与the Department of Health Essential Medicines List结合, 但是它旨在既为公众也为私人部门服务, 因而在一些方面存在差异。委员会认为, 大部分CAP患者是由基层医疗、内科、急诊内科处理的, 因而本指南主要直接针对他们。

### 1.3 推荐等级

本指南的推荐强度见框1。

#### 框1 推荐强度

##### 推荐强度

- A: 强烈推荐或反对
- B: 中度推荐或反对
- C: 弱推荐或反对

##### 证据质量

- I: 证据来自至少1项恰当的随机对照试验
- II: 证据来自至少1个设计良好没有随机化的试验, 来自队列或病例对照研究(最好是多中心), 来自多个时间系列, 或来自戏剧性的结果不受控制的试验
- III: 证据来自有威望的专家意见, 或专家委员会的报告

## 1.4 流行病学

流行性感冒、肺炎以及结核病是2013年南非 $\geq 15$ 岁人群中导致死亡最高的5个原因之列<sup>[8]</sup>。LRTI的发病率在南非 $\geq 15$ 岁人群中大约为400/100 000人,高发病年龄为25~64岁,似乎是由于该年龄组高HIV发病率所致<sup>[9]</sup>。潜在的HIV感染是南非LRTI入院的最高风险因素,南非2009至2012年间4个检测哨点的数据表明在 $\geq 5$ 岁的在院患者中HIV发病率为74%。相比无HIV感染的患者,HIV感染的患者有更高的风险由于LRTI入院。其他成人入院的LRTI的重要风险因素包括年龄增长和伴有肺部疾病,例如哮喘或慢性阻塞性肺部疾病。2009至2012年,南非成人入院的LRTI的病死率(the case fatality ratio, CFR)为7%,在HIV感染人群更高些,为8%,在非HIV感染人群为5%<sup>[9]</sup>。其他重要的病死率预测值是高年龄和接受机械通气或吸氧。

许多生物可以导致成人肺炎。多种病毒和/或细菌的混合感染常见。尽管由于2009年起PCV作为常规婴儿免疫项目直接导致南非成人侵袭性肺炎球菌肺炎发病率的下降<sup>[10]</sup>,但是肺炎链球菌仍是CAP最常见的病因(在肺炎球菌结合疫苗PCV之前的时期所有成人CAP中大约占27%)<sup>[11]</sup>。其他细菌导致的肺炎包括流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和革兰阴性杆菌(例如肺炎克雷伯菌)。非典型病原体导致的肺炎在南非是不常见的(占有成人CAP的2%),但是存在周期性的循环和周期性的发病率增加,以及一些病原体(例如军团菌和支原体一些种类)可导致爆发。百日咳杆菌在大龄儿童和成人表现为更不典型的CAP。在2014年,百日咳在所有LRTI患者中 $< 5\%$ ,然而,自2009年起由于全细胞向无细胞百日咳疫苗的转变纳入婴儿常规免疫计划中,发病率有所增加也在预料之中<sup>[12]</sup>。厌氧菌可以导致肺炎,特别是吸入风险高的患者。铜绿假单胞菌是另一个不常见的导致CAP的细菌,在重症肺炎的患者中应加以考虑,特别是伴随恶性肿瘤、心血管疾病和结构性肺病,例如囊性纤维化<sup>[13]</sup>。

流感病毒是导致成人CAP最常见的病毒,约占9%。其他呼吸道病毒例如呼吸道合胞病毒、鼻病毒、腺病毒也可以被检出<sup>[14]</sup>。呼吸道病毒和细菌的合并感染是常见的,一些病毒也可以在无呼吸道症状的健康对照者中检出。因此,病毒的检出不应该阻碍抗菌药物治疗的使用。

特别重要的是,南非CAP患者结核病检测阳性率为18%~40%。HIV感染者的病原微生物谱与非

HIV感染者不同,在HIV感染者中肺炎链球菌和结核菌更常见<sup>[15-16]</sup>。此外,考虑PCP的诊断是很重要的,在撒哈拉以南的非洲HIV感染人群的CAP中发病率为22%<sup>[17-18]</sup>。2014年南非的成人CAP患者中耶氏肺孢子菌通过定量PCR检出率为18%,在一些病例中PCR检出提示定植。在HIV感染者中CAP风险随着CD4<sup>+</sup>T细胞计数的降低而升高,也包括混合感染或非典型感染的可能性<sup>[19]</sup>。

随着全球化进程的增加以及人与动物接触的增加,新的呼吸道病毒感染的风险仍然存在,例如禽流感或中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus, MERS-CoV)<sup>[20]</sup>。临床医生应保持对于新出现病毒全球化趋势的关注。两个或多个住院患者无明确病因导致严重呼吸道疾病或死亡时应该加以调查。

## 2 诊断 CAP

### 2.1 基层医疗

肺炎是指下呼吸道感染导致的肺实质炎症和急性症状。肺炎的临床诊断需要症状和体征结合CXR上出现新的渗出或有进展<sup>[21]</sup>。在本指南中,“疑似CAP”患者定义为有临床表现(见下文)但无CXR证实。

咳嗽是门诊患者中最常见的表现<sup>[22]</sup>,但是只有很少一部分患者存在CAP<sup>[6,23-24]</sup>。其他LRTI包括急性支气管炎最常见的病因是病毒<sup>[25-26]</sup>,通常胸部影像正常,且不需要抗菌药物治疗<sup>[27-28]</sup>。在一个近期的随机对照试验中,纳入2 000例LRTI的门诊肺炎患者,阿莫西林组在疾病的疗程或严重程度方面没有获益。相比安慰剂组,接受抗菌药物治疗组不良事件发生更为常见,转化为交织的不良后果<sup>[27]</sup>。在其他临床试验中也有类似的发现<sup>[29-31]</sup>,这强调正确诊断CAP的必要性,从而限制抗菌药物的过度使用及更恰当地治疗那些更严重的感染患者。

在门诊没有CXR的情况下诊断CAP是一种挑战<sup>[6]</sup>,这依赖于临床发现和可获得的床旁生物标志物检查(point-of-care, POC)<sup>[32]</sup>。最近提出在基层医疗中CXR不可用时根据临床特点和CRP诊断CAP的建议<sup>[33]</sup>。临床标准诊断CAP的准确性差。系统性回顾<sup>[34]</sup>发现即使联合症状和体征诊断的可能性也很少超过50%。然而,重要体征缺失是一个相对可靠的排除诊断<sup>[35]</sup>。一项研究<sup>[36]</sup>发现重要体征和临床检查正常的LRTI患者肺炎的发生风险低,这可以用在没有CXR情况下排除诊断95%病例。

尽管临床表现和影像学确诊CAP的关联性很

差, 大部分基层医疗机构的临床医师依靠病史和检查来排除或诊断CAP<sup>[35]</sup>。下列特点与CAP关联性很高<sup>[6,29,37-38]</sup>, 在基层医疗中伴有急性咳嗽的患者都应该考虑使用:

- ❖ 急性LRTI的症状——咳嗽、胸膜疼痛、呼吸短促、痰多(伴或不伴流涕或咽痛)<sup>[24]</sup>。
- ❖ 查体发现的新胸部体征——局限性的支气管呼吸音或啰音、叩诊浊音、胸部扩张减少。
- ❖ 全身性的异常——体温 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 自觉发热或畏寒、出汗、心动过速。
- ❖ 无法用其他疾病来解释——急性吸入、肿瘤、肺栓塞、肺水肿、慢性阻塞性肺部疾病急性加重。

老年患者中肺炎的发生风险增加<sup>[39-41]</sup>, 免疫退化和伴有疾病是导致发病和死亡的病因<sup>[42]</sup>。不典型的特征是常见的<sup>[43]</sup>, 可以导致诊断和治疗的延迟<sup>[44]</sup>。发热和咳嗽在身体虚弱的老人中通常不存在, 在这些人群中CAP表明存在新的或病情恶化、功能状态恶化或者伴随疾病的失代偿<sup>[44-47]</sup>。除这些非特异的表现外, 老年人通常CXR正常<sup>[48]</sup>, 这增加了诊断的难度。

建议:

- ❖ 在基层医疗机构, 患者出现一组得到确认的CAP临床特征(包括重要体征和检查异常)时就应该诊断CAP。(A II)

## 2.2 院级医疗

院内患者CAP诊断的原则与门诊患者相同。与基层医疗不同的是, X线检查使用更为广泛, 所有疑似CAP入院的患者都可以接受CXR来确诊和排除其他可能的疾病<sup>[5]</sup>。

CXR诊断肺炎的准确性是未知的, 但是当其正常时可认为是排除CAP诊断的参考标准。然而, 即使CXR显示正常也无法有效地排除一个验前概率很高时的诊断<sup>[34]</sup>。CXR不是一个评判CAP的好检查, 对缺乏CAP的临床特征而CXR不正常的患者应考虑替代诊断。因此, 与所有的感染性疾病一样, 重症患者诊断CAP需要根据疾病的可能性(或风险), 以及结合病史、体格检查、胸部影像作为支持。疑似肺炎且CXR正常的严重入院患者中, 没有合理的理由来启动经验性抗菌药物治疗<sup>[48]</sup>; 如果适宜的培养结果为阴性且CXR在24~48 h重复检查仍然无新发病灶, 可考虑停用抗菌药物<sup>[5]</sup>。一项大型的队列研究<sup>[48]</sup>支持这一观点, 在该研究中7%的疑似CAP患者, 初始CXR正常, 在重复CXR

后病情进展表现为与CAP一致。然而, 在大部分情况下, 没有CXR证据的疑似CAP患者使用抗菌药物与不准确的诊断<sup>[49]</sup>和抗菌药物过度使用相关<sup>[50]</sup>。

建议:

- ❖ 所有因可疑CAP住院的患者都推荐进行CXR。(A II)
- ❖ 绝大多数情况下, CXR正常可以排除CAP的诊断; 然而, 对于可疑CAP但CXR阴性而收入院的重症患者可以经验性给予抗菌药物。CAP需要在24~48 h时重复行CXR, 仍然阴性时才可以排除诊断。(A III)

## 3 疾病严重程度评分

有许多评估工具被用于评估CAP的严重程度, 每一个都有各自的优点和缺点<sup>[51]</sup>。评估感染严重程度很重要, 因其将决定适宜的诊疗场所、微生物检查的范围、初始治疗的选择和经验性抗菌药物治疗。其中一个评分系统即CURB-65, 建议用于评估需要收治入院的患者, 它由BTS规则演化而来。CURB-65的原始国际推导和验证研究<sup>[52]</sup>发表于2003年, 尽管它已经在其他机构得到验证, 但在南非还没有正式验证过, 大部分评分系统也是如此。CURB-65评分系统包括5个部分, 即:

- ❖ 意识障碍;
- ❖ 尿素 $>7\text{ mmol/L}$ ;
- ❖ 呼吸频率 $\geq 30\text{ min}^{-1}$ ;
- ❖ 低血压[收缩压 $<90\text{ mmHg}$ ( $1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$ )和/或舒张压 $\leq 60\text{ mmHg}$ ];
- ❖ 年龄 $\geq 65$ 岁。

如果患者出现以上情况, 每一项计1分。这个评分系统很简便, 建议使用, 且与其他更复杂的评分系统相比, 其准确性是相似的, 例如肺炎严重程度评分(the pneumonia severity index, PSI)。

CURB-65的一种变型是CRB-65, 它不要求检查血清尿素, 而特别适合于门诊患者, 尽管准确性有下降。Johannesburg一家教学医院的急诊科对CRB-65评分决定CAP患者在急诊是否需要入院治疗潜在的准确性进行了评估, 该医院条件有限且HIV感染发病率高。尽管不是国际性的研究, 但该单中心的回顾性观察研究<sup>[53]</sup>表明CRB-65准确地预测了临床稳定期和CAP患者的死亡风险。根据调查, CRB-65在帮助临床医生决定患者是否需要入院方面效果很好。所有的评分系统都不能替代临床评估和重要的附加因素, 例如社会经济性的缺失及并发症, 而这些必然会影响到入院和治疗的

决定。

建议：

- ❖ 推荐使用CURB-65评分作为CAP患者疾病严重程度的评分(CRB-65针对门诊患者)。(A II)
- ❖ 严重程度评分系统不应作为决定诊疗场所的唯一准则。疾病严重程度评分应该始终与临床评估相结合。(A II)

## 4 诊疗场所决策

为进行如CXR等特殊检查来明确诊断，或入院的要求，患者可能从基础医疗机构转到上级医院。对急诊确诊CAP的患者须决定是否需要入院。这些决定必须综合考虑客观的严重程度评分、临床评估和其他因素，如高龄、严重合并症(例如HIV感染和COPD)以及社会环境。一般来说，患者在基层医疗的CRB-65评分为0应该考虑在家治疗，评分 $\geq 1$ 该可考虑收治入院。

急诊科确诊的CAP患者是否收入院必须依据CURB-65评分及主观的临床评估。它更倾向于管理院外的CAP患者<sup>[54]</sup>，因为住院增加了花费<sup>[55-56]</sup>，且与并发症发生率相关。CURB-65评分0和1的患者被认为有轻度感染，适合在家里处理。评分为2的患者考虑为中度感染，需在医院观察，至少初始阶段如此。评分 $\geq 3$ 的患者病情严重，因此这些病例，特别是4或5分的患者，需要评估转入高级监护甚至重症监护单元。

建议：

- ❖ CRB-65评分为0，或者CURB-65评分为0或1的患者死亡风险低，可考虑在家治疗。(A II)
- ❖ CRB-65评分为1或2，或者CURB-65评分为2的患者死亡风险升高，推荐入院治疗。(A II)
- ❖ CRB-65或者CURB-65评分 $\geq 3$ 的患者死亡风险高，需要紧急入院，甚至尽可能住入高级监护或重症监护病房。(A II)

## 5 特殊检测

### 5.1 基于血样的生物标志物

CRP帮助诊断CAP的作用毋庸置疑<sup>[57]</sup>，尽管基层医疗机构不太可能开展该项检查，但也有例外，一些基层医疗机构可以使用床旁CRP机器，特别是在一些私营部门。一项关于CRP在呼吸道感染

应用的系统综述和Meta分析<sup>[32]</sup>表明其能有效减少基层医疗机构对抗菌药物的使用，但可能导致入院率轻微上升。

如果CAP是根据临床特征和CXR确诊，CRP的价值是很有限的，因其在几乎所有病例中都有升高<sup>[58]</sup>。关于是否将其作为预测指标是有争议的，其用于鉴别不同的CAP病原体以及TB和CAP都不理想。将CRP治疗的第3或4天下降50%作为治疗应答敏感性的指标，与30 d病死率增加相关<sup>[59]</sup>。然而，实际上一系列体温测量等临床评估对那些确定需要进一步检查和/或改变抗菌药物的患者似乎更有帮助。

大量针对不同呼吸道感染患者的研究<sup>[60]</sup>表明：使用降钙素原来指导初始治疗及停用抗菌药物可以显著降低抗菌药物的使用，且不会增加病死率或导致治疗失败。然而，CAP患者的亚组分析表明：初始给予抗菌药物患者比例差别不大。因此，不建议已经确诊的CAP检测降钙素原。降钙素原检查昂贵，且不建议根据常规检测来指导抗菌药物的疗程。

全血细胞计数(full blood count, FBC)用于诊断CAP的价值有限。白细胞计数升高(white cell count, WCC)表明存在细菌感染，但如果计数正常却不能排除没有感染。当诊断存疑或考虑其他诊断时，FBC更有价值。CAP患者常规尿素检测非常重要，因它是CURB-65严重程度评分的一部分。不建议常规检查肝功能。

建议：

- ❖ 在CAP确诊的情况下不推荐常规CRP或PCT检测，但可以用于评估重症患者的治疗反应。(A III)
- ❖ 尤其是在基层医疗机构或者CXR不可用时，CRP检测可有助于CAP诊断。(A II)
- ❖ 不能确诊CAP的急性呼吸疾病的急诊患者可考虑行CRP或降钙素原检测。(B II)
- ❖ 对因CAP住院的患者推荐检测血尿素用以辅助严重程度评分。(A I)

### 5.2 微生物检测

微生物检查是为了明确病原体，而不是为了确诊CAP，因为CAP诊断主要依靠临床和影像。常见的用于CAP的微生物检查包括血培养、痰培养、军团菌和肺炎球菌尿抗原检测。此外，分子检测越来越常用，血清学检查也可能被使用。明确病因的好处主要是帮助直接进行抗菌治疗。这不仅会使初始、经验性(通常直接使患者获益)、不恰当

地扩大了病原微生物的抗菌谱策略得到改变, 还可因为明确了敏感的病原体而换用窄谱药物(通常不直接使患者获益, 但是遵循抗菌药物管理的原则, 并有广泛的社会效益)。另一个倾向明确病原体的原因是为了确定有潜在影响公共健康的生物(例如流感), 以及更好地理解CAP流行病学, 它可以影响临床实践。是否决定进行CAP患者的微生物学调查有时值得商榷。作为一个普遍原则, 如果有适当的机会可以影响患者的治疗, 就建议进行调查。

CAP中BC的范围为5%~14%。已经发表了恰当BC的指南, 这里不再重复<sup>[61]</sup>。CAP患者BC阳性在重症患者中会升高。而一些研究表明临床参数与BC阳性率升高相关, 根据不同的研究设计和临床参数, 不同的研究确定了菌血症相关的不同参数, 包括中性粒细胞增多<sup>[62]</sup>、低WCC、肌酐升高、低血糖、体温>38℃<sup>[63]</sup>、PSI评分升高<sup>[64]</sup>以及心动过速、气急、低血压<sup>[65]</sup>和低氧饱和度<sup>[66]</sup>。

使用痰本来明确病原体是一种折磨, 因为需要合适的痰标本。适宜的痰标本革兰染色阳性的患者高达82%为肺炎球菌肺炎, 76%为金黄色葡萄球菌肺炎、78%的患者有革兰阴性的菌血症<sup>[67]</sup>。因此, 采集良好的痰标本行革兰染色的主要获益是使抗菌药物覆盖金黄色葡萄球菌或革兰阴性杆菌。然而, 必须牢记的是, 对于大部分患者, 显微镜是无用的, 没有观察到微生物的优势。仅25%~40%的患者采集到合适的标本<sup>[68-69]</sup>, 这些合适标本的培养的阳性率高达80%。然而, 当针对所有CAP患者评估痰培养的阳性率, 可低至15%, 因为一定比例的患者无法排痰, 一定比例的样本是不令人满意的。和BC一样, 仅当痰标本可能会影响到患者治疗时才必须进行培养。

两种市售的尿抗原检测(urine antigen tests, UAT)是军团菌血清型1和肺炎链球菌。军团菌抗原检测有很高的特异性(99%), 但是敏感性不明。肺炎球菌抗原检测敏感性60%~80%, 特异性大约90%<sup>[70-71]</sup>。

这些检测的主要问题是, 阳性的结果是否会显著改变治疗策略。此外, 肺炎球菌抗原检测阳性率超过了痰和BC。最近的Meta分析<sup>[10]</sup>发现UAT可明确额外的11%的肺炎球菌肺炎患者, 超过了培养明确的患者。然而, Switzerland的一项研究<sup>[72]</sup>发现肺炎链球菌UAT不会影响对抗菌药物的选择或临床结果。针对CAP的经验性治疗通常无意外的包

括抗肺炎链球菌的活性药物。类似的争议是关于军团菌UAT, 因为重症患者会使用针对它具有活性的药物。然而, 没有现成的军团菌替代检查, 而这可能具有流行病学上的重要性。因此, 需要进一步的研究来指导临床医生应用UAT检测来缩小抗菌谱。

快速抗原检测(rapid antigen detection tests, RADT)也用于流感。这些试剂的早期版本敏感性低(50%~70%), 尽管近期的版本提高了敏感性, 但是仍然不如分子检测<sup>[73]</sup>。目前几乎没有证据表明在临床使用RADT好于流感的分子检测。

分子检测可以显著增加患者病原学检出的比例——高达80%<sup>[74-75]</sup>。尽管分子检测可提供检测一些被称“非典型”病原体的能力, 但这些额外的病原体主要是病毒。然而, 判断分子检测结果是否阳性仍然存在挑战, 因为在相当一部分无症状的患者中检测出同样的病毒。此外, 对于许多病毒, 还没有特异性的治疗(除流感外)。

上述讨论的例外是流感。特异性的治疗是可用的, 流感的检测具有流行病学和公共卫生的内涵。目前分子检测提供了检测流感最快速可靠的方法, 尽管将来快速抗原检测可能被证明更优化、更经济。

血清学检查(针对如军团菌、支原体和支原体一些种类)的主要缺点是对急性期和恢复期的血清结果需要进行恰当的解释。因此, 结果可能不会立即对患者的治疗造成影响, 不建议常规使用血清学检查。

建议:

- ❖ 推荐在CURB-65评分 $\geq 2$ 的CAP患者接受抗菌药物治疗前行血培养(blood cultures, BCs)。(A II)
- ❖ CURB-65评分低但因其他原因需入院的患者中应该行BCs。(B II)
- ❖ 不推荐门诊接受治疗的CAP患者行BCs。(A II)
- ❖ 所有CURB-65评分 $\geq 2$ 的CAP患者都应该对痰标本或气管吸引物(插管采样)进行革兰染色和培养。(A II)
- ❖ 痰标本也应该在CURB-65评分 $< 2$ 但存在合并症的CAP患者中进行检测。(B II)
- ❖ 不推荐门诊接受治疗的CAP患者行痰标本检测。(A II)
- ❖ 不推荐肺炎球菌UAT常规用于CAP患者的检测。(B II)

- ❖ 如可行, 严重的CAP患者应该行军团菌UAT检测。(B III)
- ❖ 流感快速抗原检测不被推荐使用。(B II)
- ❖ 在流感季节(通常6至9月), 对于严重的CAP患者, 鼻咽拭子可考虑用于检测流感。(B II)
- ❖ 不建议常规使用分子检测额外的病原体。(B II)
- ❖ 不建议常规进行非典型病原体血清学检查。(A II)

## 6 结核病检测

由于高HIV感染率(超过50%的TB病例存在HIV感染)和大面积采矿工作, 南非面临着巨大的TB负担<sup>[76-77]</sup>。国家卫生部(The National Department of Health, NDOH)指南建议每年对南非所有人群进行筛查, 这得到WHO为TB高流行地区控制强化政策的支持。TB是CAP的一个病因, 临床特征和其他病原相比并不可靠。然而, 在HIV感染患者、糖尿病患者<sup>[78-79]</sup>、ICU患者<sup>[80]</sup>、亚急性发病或对经验性治疗无应答的CAP患者中应该考虑TB。

传统诊断TB的方法存在巨大缺陷, 自动液体培养系统是诊断TB的金标准, 但是价格昂贵且培养时间长, 痰涂片镜检检出率很低<sup>[81]</sup>(特别是对HIV感染的患者), 且不能提供药物敏感性资料。NDOH近期推出GeneXpert MTB/RIF<sup>®</sup> (Xpert) (美国Cepheid公司)替代南非涂片镜检诊断肺TB。该试剂在培养阳性的TB病例中总敏感性为88%, 在涂片镜检结果阴性后的敏感性为67%<sup>[82]</sup>。该检测的主要优势是能快速检测利福平耐药。痰诱导提供了充足的样本, 细菌学诊断比卫生工作人员指导更频繁, 但是花费高且不能使同1天内诊断的比例升高<sup>[83]</sup>。其他WHO支持和临床验证过的快速TB分子诊断试验也可用于南非。某些基因检测, 例如线性探针试剂与Xpert MTB/RIF相比, 具有高准确性, 对于异烟肼和利福平耐药具有检测优势, 也可以检测二线TB药物的敏感性<sup>[84-86]</sup>。

目前有越来越多关于以尿为基础的TB脂阿拉伯甘露聚糖(lipoarabinomannan, LAM)检测HIV感染的患者的证据, 它是一种快速的床旁检测试剂, 现在也可使用。该检测对于HIV感染CD4细胞计数<100个/ $\mu$ L效果好; 且研究<sup>[87-88]</sup>发现确诊TB的患者中敏感性约为~40%, 且能够用于检测免疫功能抑制加重的重症患者<sup>[89-90]</sup>。应对可以使用

LAM检测的机构进行适当的培训和质量控制。

建议:

- ❖ 下列表现为CAP的高风险患者, 应在检测肺TB时降低阈值: HIV感染者、糖尿病、收入ICU、亚急性疾病或对经验性抗菌药物治疗无应答者。(A II)
- ❖ 对咳出痰或者诱导排出痰进行GeneXpert MTB/RIF<sup>™</sup> (美国Cepheid公司)检测是肺TB优先选用的一线诊断方法。或者, 当条件允许时, WHO推荐使用快速分子检测, 例如线性探针测试。(A II)
- ❖ TB培养应该在GeneXpert MTB/RIF阴性且存在下列情况的患者中进行: 无好转的肺炎或持续考虑TB。(A III)
- ❖ CD4细胞计数<100个/ $\mu$ L或3或4期CAP的HIV感染患者的痰标本不可用时, 应进行Determine<sup>™</sup> TB-LAM Ag (美国Alere公司)检测。(A I)

## 7 肺孢子菌肺炎检测

肺孢子菌肺炎(pneumocystis pneumonia, PCP)的典型表现为亚急性起病的全身症状以及干咳, 其特点是CXR双侧渗出, 正常胸部听诊和最小的消耗后血氧饱和度下降<sup>[91]</sup>。它可进展为呼吸衰竭和ARDS, 并且总病死率为15%<sup>[18]</sup>。

检测PCP的金标准是肺泡灌洗液的耶氏肺孢子菌免疫荧光染色(immunofluorescent staining, IFA)阳性。该测试需要一个侵入性的操作, 在南非无法广泛开展, 因此很少用于诊断PCP。免疫组织化学染色(IFA和银染)更常用于咳痰和诱导痰标本, 但是这些检测的敏感性低, 并不适合用于诊断PCP<sup>[92]</sup>。敏感性的PCR试剂<sup>[93-97]</sup>, 包括商品化的试剂<sup>[98-99]</sup>被开发和用于评估多种呼吸道标本。不幸的是, HIV相关的PCP还未能在这类评估研究中得到体现。这些方法具有较好的敏感性和低特异性但在南非的公共部门都是不可用于常规的, 不常规推荐。

血浆<sup>[1,3]</sup>- $\beta$ -D-glucan( $\beta$ -葡聚糖)<sup>[100]</sup>和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)<sup>[101-102]</sup>可用于PCP的检出, 但是在南非医疗机构中有效的证据非常有限。因此, 使用 $\beta$ -葡聚糖仅建议作为临床注册或试验的部分。由于这些局限, 临床评估仍然是南非PCP诊断最常用的方法, 且应该基于WHO对PCP病例的定义(框2)<sup>[103]</sup>。

**框2 WHO针对HIV感染患者的PCP病例定义**

劳累后的呼吸困难或近期新出现的干咳(在最近3个月内)、气促、发热

胸部X线片呈双侧弥漫性间质性渗出

没有细菌性肺炎的证据: 听诊双侧啰音或不伴呼吸音低

**建议:**

- ❖ 应使用WHO对临床病例的定义来诊断PCP。(B III)
- ❖ 符合WHO对PCP病例的定义或根据临床情况考虑PCP的HIV感染者, 诊断测试依赖于测试类型的可用性, 包括免疫荧光测试(immunofluorescent assay, IFA)、直接荧光抗体测试(direct fluorescent antibody test, DFAT)或PCR。(B III)
- ❖ 当纤支镜不可用时, 诱导或咳痰也是可行的, 但是肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BAL)更适用于PCP的诊断测试。(B II)
- ❖ 支持在南非医疗机构使用β葡聚糖来诊断PCP的证据是有限的。仅建议作为临床注册或试验的部分。(A III)

**8 抗菌药物治疗****8.1 初始抗菌药物**

在南非, 治疗CAP的初始抗菌药物选择依赖于患者就诊的场所、年龄、过去90 d内是否使用过抗菌药物、合并症的表现(心血管疾病、慢性呼吸系统疾病、慢性肾衰竭、糖尿病和HIV感染)以及药物是否耐受。最近的系统性综述发现没有足够的试验对比不同抗菌药物在CAP中的治疗

效果<sup>[104]</sup>, 因此指导方针基于专家意见(表1,2)。图1是南非成人CAP的处理流程。

合并症的存在被认为是当前指南中修改和扩大抗生素治疗的一个重要原因。这得到了一些研究的支持。在这些研究与CAP患者的病因模式及更广泛的病原体有关<sup>[105-108]</sup>。在Ruiz及其团队的研究<sup>[105]</sup>中, 合并肺部疾病、肝和神经系统疾病以及近期吸烟和酒精滥用这些条件下都有不同的病原学。在该研究中, 呼吸合并症被定为针对哮喘或COPD, 或间质性肺病; 肝合并症被定义为已存在肝炎或中毒性肝病; 神经系统疾病被定义为具有症状的急性或慢性血管或非血管性脑病, 伴或不伴有痴呆。例如: 在危重症中, 患者伴有肺部疾病发生革兰阴性肠杆菌和铜绿假单胞菌感染的风险高。在El-Solh等<sup>[106]</sup>的研究中, 日常生活活动指数和肺(定义为COPD和间质性肺病)、内分泌(定义为糖尿病)、CNS(定义为症状急性或慢性血管或非血管性脑病)合并症有相似的病因模式。Cilloniz和其团队<sup>[107]</sup>的研究证实: 病原体, 如金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌仅发生在一个或多个合并症的CAP患者中, 合并症为慢性呼吸系统疾病、糖尿病、慢性心血管疾病、神经系统疾病、慢性肝病、慢性肾病, 这些合并症没有进行进一步的定义。此外, 多种合并症具有青霉素耐药和其他耐药肺链球菌感染的风险<sup>[108]</sup>。

年龄<65岁, 在过去的90 d内无抗菌药物暴露或合并症的在家治疗的患者, 应接受口服大剂量的阿莫西林。年龄≥65岁, 在过去90 d内有抗菌药物暴露或合并症的在家治疗的患者, 应接受口服大剂量的阿莫西林-克拉维酸或口服二代头孢菌素。这两组患者当存在严重的β内酰胺过敏时可以使用口服呼吸喹诺酮作为替代。

**表1 CAP抗菌药物经验性选择**

地点	途径	<65岁, 在过去90 d内无抗菌药物暴露和合并症	≥65岁, 在过去90 d内有抗菌药物暴露或合并症*	替代
门诊	PO	阿莫西林	阿莫西林-克拉维酸或二代头孢菌素	莫西沙星或左氧氟沙星
住院(非重症)	PO/IV	氨苄西林	阿莫西林-克拉维酸或头孢呋辛或三代头孢菌素	莫西沙星或左氧氟沙星
住院(严重/ICU)	IV	阿莫西林-克拉维酸或头孢呋辛或三代头孢菌素联合大环内酯/氮杂红霉素	阿莫西林-克拉维酸或头孢呋辛或三代头孢菌素联合大环内酯/氮杂红霉素	莫西沙星或左氧氟沙星联合阿莫西林-克拉维酸或三代头孢菌素

\*心血管疾病、慢性呼吸系统疾病、慢性肾衰、糖尿病、HIV感染。PO: 口服; IV: 静脉注射。

表2 CAP处方抗菌药物的剂量和给药路径

抗菌药物	途径	剂量	给药频次
<b>青霉素类</b>			
苄星青霉素(肺链链球菌MIC ≤0.5 mg/L)	IV	2 MU	6 hourly
苄星青霉素(肺链链球菌 MIC ≤1 mg/L)	IV	4 MU	6 hourly
苄星青霉素(肺链链球菌 MIC ≤2 mg/L)	IV	4 MU	4 hourly
阿莫西林	PO	1 g	8 hourly
阿莫西林-克拉维酸	PO	1 g	8 hourly
	PO	2 g SR	12 hourly
	IVI	1.2 g	8 hourly
阿莫西林-克拉维酸/加 阿莫西林	PO	375 mg/加500 mg	8 hourly/8 hourly
氨苄西林	IVI	1~2 g	6 hourly
<b>头孢菌素</b>			
头孢菌素	PO	750 mg	8 hourly
头孢呋辛酯	IVI	1.5 g	8 hourly
头孢呋辛酯	PO	400 mg	12 hourly
头孢泊肟	IVI	1~2 g	24 hourly
头孢曲松	IVI	1~2 g	8 hourly
头孢噻肟	IVI	600 mg	12 hourly
<b>氟喹诺酮类</b>			
莫西沙星	PO	400 mg	Daily
	IVI	400 mg	daily
左氧氟沙星	PO	750 mg/500 mg	每天/12 hourly
	IVI	750 mg/500 mg	每天/12 hourly
<b>大环内酯/氮杂红霉素</b>			
红霉素	PO	500 mg	6 hourly
	IVI	1 g	6 hourly
克拉霉素	PO	500 mg	12 hourly
	PO	1 g XL	12 hourly
	IVI	500 mg	12 hourly
阿奇霉素	PO	500 mg	Daily
	IVI	500 mg	Daily
<b>四环素类</b>			
多西环素	PO	200 mg/100 mg	200 mg负荷剂量, 之后 100 mg 12 hourly
<b>碳青霉烯类</b>			
厄他培南	IV/IM	1 g	每天

IVI: 静脉输注。

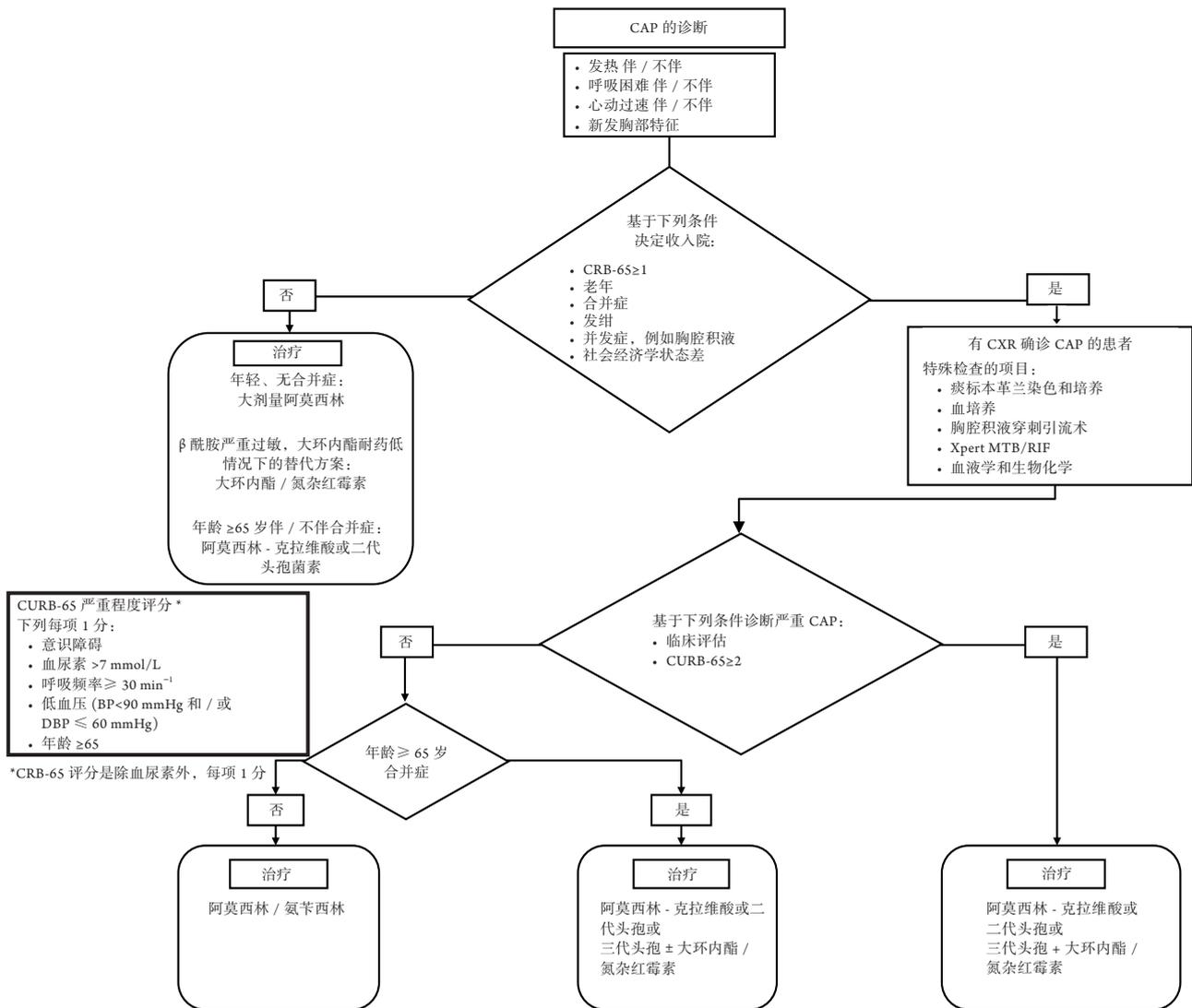


图1 南非成人社区获得性肺炎的处理流程

本图应结合文字一起阅读。经《南非医学杂志》(*the South African Medical Journal*)授权许可改编(S Afr Med J 2007;97:1295-306)。

需入院治疗的患者应使用静脉氨苄西林或青霉素作为首选, 除非年龄 $\geq 65$ 岁、近期有抗菌药物暴露或存在合并症, 此时应使用阿莫西林-克拉维酸、头孢呋辛或一种三代头孢菌素(头孢曲松或头孢噻肟)。替代方案是使用呼吸喹诺酮, 其口服和静脉给药效果相同<sup>[109]</sup>。

在肺炎球菌或非肺炎球菌导致的更严重的肺炎患者中, 包括在重症病例里, 有一些新的证据表明抗菌药物的联合使用, 最常见的是大环内酯联合标准的 $\beta$ 内酰胺治疗, 比单药治疗有更好的结果<sup>[110-111]</sup>。近期重症CAP患者的系统综述和Meta分析对比了联合大环内酯方案和其他策略, 清楚地表明相比于没有大环内酯在内的方案, 包含大环内酯的方案病死率显著降低, 甚至在根据

风险评估校正后的所有资料汇总后, 临床获益有更显著的差异<sup>[112-113]</sup>。与其他方案对比, 使用大环内酯为基础的联合方案在重症患者中的病死率获益, 在CAP插管患者<sup>[114]</sup>和重症脓毒症CAP患者的生存性研究中得到证实, 后者甚至在大环内酯耐药(例如大环内酯耐药的肺炎球菌和革兰阴性菌)的CAP感染人群中进行评估<sup>[115]</sup>。因此, 重症肺炎患者应该接受阿莫西林-克拉维酸、头孢呋辛、一种三代头孢(头孢曲松或头孢噻肟)菌素联合大环内酯/氮杂类红霉素的治疗。重症CAP的替代方案是呼吸喹诺酮, 它们应该联合其他药物, 最常见的是 $\beta$ 内酰胺。在收入院的CAP患者中, 抗菌药物在入院后4~8 h内启动与校正的短程病死率降低有关<sup>[113]</sup>。

## 8.2 额外的考虑

在青霉素耐药高的肺炎链球菌(PRSP)流行区域,药代动力学加强的阿莫西林-克拉维酸(2 g阿莫西林-125 mg克拉维酸,12 h一次)是更好的选择。这些处方的临床研究表明:97.1%的病原体对红霉素耐药(红霉素MICs >1 mg/L),该处方也表明对于对阿莫西林不敏感(阿莫西林MICs >4 mg/L)的PRSP分离株有86.7%的治疗成功率<sup>[116]</sup>。

严重的大环内酯耐药妨碍了这些药物在低大环内酯耐药的地区的常规单药使用,如年轻患者及最近没有使用过这些药物,而可以使用它们的成年人,特别是在严重β内酰胺过敏时。大环内酯/氮杂类红霉素/四环素也可以在疑似或已知感染了“非典型病原体”的情况下单独或联合使用。

建议:

- ❖ 年龄<65岁,在过去的90 d内未用过抗菌药物或无并发症的在家接受治疗的患者推荐接受大剂量阿莫西林口服。(A II)
- ❖ 年龄<65岁,在过去的90 d内未用过抗菌药物或无并发症的在家接受治疗的患者,当所在区域大环内酯耐药率低而存在严重β内酰胺过敏的情况下,推荐接受大环内酯/氮杂类红霉素口服。(A II)
- ❖ 年龄≥65岁,在过去的90 d内使用过抗菌药物或存在并发症的在家接受治疗的患者,推荐接受阿莫西林-克拉维酸或二代头孢菌素口服。(A II)
- ❖ 由于高龄、个人或家庭情况、不适宜家庭护理或不良社区环境且无严重肺炎而入院的患者,可以采用上述的口服抗菌药物治疗。(A II)
- ❖ 年龄<65岁,在过去90 d内未曾接受抗菌药物,或不存在并发症的需要住院治疗的患者,推荐静脉应用氨苄西林或青霉素(如果IVI氨苄西林不可用)。(A II)
- ❖ 年龄≥65岁,在过去90 d内曾接受抗菌药物,或存在并发症需要住院治疗的患者,推荐静脉应用阿莫西林-克拉维酸或头孢呋辛或一种三代头孢(头孢曲松或头孢噻肟)。(A II)
- ❖ 重症肺炎的患者应接受阿莫西林-克拉维酸或头孢呋辛或一种三代头孢菌素(头孢曲松或头孢噻肟)联合一种大环内酯。(A II)
- ❖ 喹诺酮类药物(莫西沙星或左氧氟沙星)是替代治疗,但是因为其具有抗结核分枝

杆菌活性,因此不应作为CAP的一线治疗。可用于严重β内酰胺或β内酰胺/大环内酯的替代治疗,但是应保留作为无其他替代治疗方案后的选择。(A II)

- ❖ 对于确诊CAP的患者,抗菌药物应尽早使用,最好在进入急诊单元时。(A II)

## 8.3 病因性治疗

尽管CAP的病原体仅仅在少数病例中明确,但是明确病原体是非常重要的,可促使改用窄谱的抗菌药物来进行有效的治疗。但病原生物对初始治疗耐药时,有必要使用广谱药物。尽管标准的药物也可用于耐药高的患者,但不应像经验性治疗那样使用两种药物。

头孢洛林酯是一种新的、广谱头孢菌素,具有抗革兰阳性菌的活性,包括耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)和肺炎链球菌,也包括革兰阴性菌。两项注册的研究综合分析(头孢洛林酯对比头孢曲松治疗住院患者CAP的试验,即FOCUS1和FOCUS2对比头孢曲松和头孢洛林在治疗需住院的成年CAP患者的差异,发现头孢洛林组治愈率高于头孢曲松组,且患者对这种药物耐受良好,安全性与头孢曲松类似<sup>[117]</sup>)。头孢洛林应作为微生物学确诊耐青霉素肺炎链球菌(青霉素MIC≥8 mg/L)或MRSA患者的备选药物。

厄他培南是一种碳青霉烯类药物,具有很好的体外抗菌活性,一般来说是与CAP相关的细菌,例如肺炎链球菌、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌(staphylococcus aureus, MSSA)和许多嗜血杆菌属的细菌、包括产超广谱β-内酰胺酶(extended-spectrum β-lactamase, ESBL)菌株在内的肠杆菌科细菌和厌氧菌。对于需要肠道外给药治疗的CAP而言,在两个注册的研究中对比了厄他培南和头孢曲松的安全性和有效性,表明厄他培南1 g, 1次/d给药对于治疗中到重度的收治入院的CAP有很好的效果<sup>[118]</sup>。厄他培南应作为微生物学确诊耐药肠杆菌科细菌(如产ESBL菌株)的CAP患者的备选药物。

建议:

- ❖ 当微生物检测明确病原生物时,抗菌药物应该变为窄谱药物,从而有效治疗病原体。(A II)
- ❖ 头孢洛林被推荐用于微生物检测确定的耐青霉素肺炎链球菌(青霉素MIC≥8 mg/L)或MRSA的治疗。(A I)

- ❖ 厄他培南建议用于微生物检测确定的耐药肠杆菌科细菌(如产ESBL的病原体)的直接治疗。(A I)

#### 8.4 何时增加针对 PCP 和 TB 的治疗

WHO对HIV患者中PCP的病例定义见框2。HIV感染患者符合这些标准或PCP特异性检查阳性应初始给予口服或静脉复方甲氧苄啶(20 mg/kg TMP和100 mg/kg SMX/d单次服), 和泼尼松40 mg, 2次/d, 用5 d, 后改为40 mg/d, 治疗5 d, 然后20 mg/d, 治疗11 d。

建议:

- ❖ 当患者符合WHO病例定义时应该增加PCP的经验性治疗, 而且不应该因痰标本免疫组化染色结果阴性而拒绝使用。(A II)
- ❖ 经验性治疗TB极少需要根据初始试验结果进行, 除非CXR有粟粒性表现或患者病情严重且怀疑TB时。(A III)

#### 8.5 何时增加针对流感的治疗

南非的流感季节通常开始于6月初一直到9月底。从the National Institute for Communicable Diseases website ([www.NICD.ac.za](http://www.NICD.ac.za))可获取最新的资料。在流感季节, 任何重症肺炎的患者都应考虑流感, 特别是有上呼吸道感染或不伴有CXR上双侧弥漫性渗出病史者<sup>[119]</sup>。如果这些患者中疑似流感, 应初始给予奥司他韦(75 mg, 2次/d)<sup>[120-121]</sup>, PCR检查鼻咽拭子。重症流感特殊的危险因素是妊娠、免疫功能低下(包括糖尿病和HIV感染)、肥胖和慢阻肺、心血管、神经系统疾病以及年龄>65岁<sup>[122-123]</sup>。

建议:

- ❖ 在流感季节, 对于任何重度肺炎的患者都应给予奥司他韦, 如果鼻咽拭子PCR结果阴性可以停药。(A II)
- ❖ 在流感季节, 对于任何中度CAP患者若存在严重疾病的特异性风险且怀疑存在流感, 则应该给予奥司他韦, 如果鼻咽拭子PCR结果阴性可以停药。(B II)

### 9 辅助治疗

CAP患者具有高病死率, 特别是需要入院治疗的患者, 即便在ICU中CAP病死率仍然很高, 甚至抗菌药物治疗有效仍然如此。为了发现有效的辅助治疗用来和抗菌药物一起来改善预后, 一直

有研究在进行<sup>[124-126]</sup>。多种药物被推荐或试验, 但是结果非常令人失望。

#### 9.1 他汀类

已有的系统综述和Meta分析表明他汀类可以降低CAP风险伴或不伴有病死率的降低<sup>[127-130]</sup>, 但是没有足够的随机对照试验的证据建议其常规使用来预防CAP或改善病死率。唯一的随机、双盲、安慰剂对照干预研究调查了他汀类对于需要转诊到医院就诊的CAP患者的影响, 发现其与细胞因子水平降低无关, 与这些患者临床稳定时间的缩短无关<sup>[131]</sup>。

#### 9.2 糖皮质激素

一些近期的研究和Meta分析测量不同的终点, 发现在重症收入院的CAP患者中辅助糖皮质激素有明确的获益<sup>[132-139]</sup>。对这些研究和系统综述中产生的数据进行回顾研究<sup>[140]</sup>, 其中一个是Siemieniuk和其同事进行的<sup>[138]</sup>, 他广泛查阅文献, 分析所有可能的获益和潜在的风险, 在个别研究中使用工具评价风险偏倚、发表偏倚, 使用GRADE系统评估证据的可靠性和质量, 最后评估中到高质量证据<sup>[138]</sup>, 结果表明使用糖皮质激素与低病死率相关(仅在重症CAP组有显著性)、可以减少机械通气的使用, 降低ARDS的发生率、临床稳定的时间, 缩短住院时间。对于糖皮质激素的使用仍然有一些没有回答的问题, 包括哪些CAP患者最可能获益、使用哪种糖皮质激素、什么剂量、用多久。然而, 这些多样的研究和系统综述表明这些需要收入ICU的重症CAP患者中, 有非常高的炎症指标(例如CRP>150 mg/L)、因休克需要使用血管升压药支持的患者最可能获益<sup>[140]</sup>。推荐方案是甲泼尼龙0.5 mg/kg/12 h或相当于这个剂量, 使用5 d<sup>[135]</sup>。RCTs研究中也纳入了糖尿病<sup>[141]</sup>和接受长程糖皮质激素的患者, HIV感染的患者资料有限。

建议:

- ❖ 没有足够的证据建议常规使用他汀类来预防和治疗CAP。(A I)
- ❖ 大环内酯联合 $\beta$ 内酰胺治疗对于需要收住ICU的重症肺炎患者有更好的预后, 这可能与大环内酯的抗菌活性有关, 也可能是由于其抗炎症和免疫调节作用。(A II)
- ❖ 当患者因重症CAP需收住ICU治疗时, 应该考虑使用糖皮质激素[例如, 甲泼尼龙0.5 mg/(kg·12 h)或等价药物], 但需除外

可能是流感或者结核，或者之前3个月内存在消化道出血的患者。(A I)

## 10 重症 CAP 患者

同一个地区需要收入院的CAP患者病死率为12%，而在这些人中需要转入ICU的病死率>30%<sup>[142]</sup>。

显然转诊的原因是需要使用机械通气且出现脓毒症休克。另外，CURB-65 $\geq$ 3分的患者应评估转入ICU的必要。然而，临床判断很重要，高龄或免疫低下的患者即使评分低也有理由转入ICU<sup>[143]</sup>。

导致重症CAP的病原生物有肺炎链球菌、军团菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、病毒例如流感(特别是没有接种疫苗的患者、哮喘、肥胖、免疫功能低下和妊娠)，和其他非重症的病原生物相似。然而，其他微生物也很重要，特别是在特定的临床或地理条件下，如流感H5N1和H7N3，SARS，MERSCoV，汉坦病毒，耶氏肺孢子菌，肠道革兰阴性杆菌(高龄、吸入)，MSSA或MRSA(流感、旅行、糖皮质激素使用、糖尿病)和结核分枝杆菌。

潜在有效的干预措施对任何重症脓毒症和机械通气的患者都适用，在没有肺损伤的情况下恢复足够的氧合<sup>[144-145]</sup>。

给予诊断后应尽早使用抗菌药物，最好是在急诊。与上面描述相似，对于所有的重症肺炎都应该静脉使用大环内酯，特别是那些有脓毒症休克表现的患者，因为其具有免疫调节的效果，也因为可以覆盖肺炎军团菌，无论初始是否疑似。然而，在住院患者中经验性覆盖其他非典型病原体例如肺炎支原体和肺炎衣原体并没有发现对生存率或临床效果的改善<sup>[146]</sup>。在流感季节，对于任何重症肺炎疑似流感的患者都应该初始给予奥司他韦，一旦PCR排除则立即停药。对于流感性肺炎，越早使用神经氨酸酶抑制剂预后越好<sup>[147]</sup>。

重症肺炎本身就是ARDS的一种早期表现。然而，弥漫渗出是ARDS的表现，这不是抗菌药物失败而是毛细血管渗出。当诊断无法明确的时候，特别是免疫抑制伴有双肺渗出的患者，肺孢子菌PCR不可用时，包括CRP，PCT，proBNP，BDG[血浆(1,3)- $\beta$ -D-glucan， $\beta$ -葡聚糖]在内的生物标志物对于阐明病因和减少不必要的抗菌药物处方是有帮助的。生物标志物也可以帮助明确抗菌

药物是否有效。CRP的降低一般表明抗菌药物是适宜的，尽管可能存在影像学特征的进展<sup>[148]</sup>。

## 11 静脉向口服转换 (IVPOS) 和抗菌药物疗程

早期抗菌药物IVPOS是抗菌药物管理的核心支柱，可以减少花费、静脉置管的感染，而且有助于减少住院天数<sup>[149]</sup>。许多研究<sup>[150-151]</sup>表明：当患者临床稳定的情况下治疗由静脉改为口服是安全的。临床稳定的定义是多样的，典型的定义见框3<sup>[151]</sup>。

### 框3 CAP患者临床稳定能够安全的从静脉改为口服的特征

血流动力学稳定

心率 $<100 \text{ min}^{-1}$

不需要静脉补液

呼吸稳定

呼吸频率 $<25 \text{ min}^{-1}$

不吸氧的时候氧合 $>92\%$

不发热，体温 $<37.8 \text{ }^\circ\text{C}$

无谵妄

能够口服药物

患者能吞咽

没有呕吐

没有腹泻

对于微生物确诊和没有确诊的CAP患者的抗菌药物治疗准确疗程没有强有力的证据可以告知。治疗的疗程应基于患者的临床反应和病原体来决定。当发热快速缓解，临床改善5~7 d后，可以安全的停用 $\beta$ 内酰胺类抗菌药物<sup>[6]</sup>。

当患者临床改善缓慢，或有确诊的如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌或革兰阴性的肠道细菌时，可能需要延长抗菌药物疗程。

建议：

- ❖ 当患者的血流动力学稳定，呼吸频率 $<25 \text{ min}^{-1}$ ，体温 $<37.8 \text{ }^\circ\text{C}$ 和能够接受口服药物时，可以将静脉改为口服治疗。(A I)
- ❖ 对于在社区治疗的患者和大多数因低或

中度严重且无并发症的肺炎入院治疗的患者, 建议抗菌药物使用5~7 d。(A II)

- ❖ 对于特殊临床情况例如金黄色葡萄球菌菌血症的患者治疗疗程可延长超过14 d。(A II)
- ❖ 确诊军团菌肺炎的患者应该使用阿奇霉素治疗7 d。(A II)

## 12 急性并发症

大部分肺炎患者可以通过适宜的抗菌药物和支持治疗治愈。然而, 有些重要的CAP并发症需要特别的处理。无论何时, 当患者对治疗没有足够的应答, 就应该考虑到这些并发症, 尽管一些患者表现为一般情况和全身症状的延迟。CAP并发症的诊断通常会延迟, 临床医生应该设定一个较低的阈值来进行调查。

### 12.1 类肺炎性胸腔积液和脓胸

胸腔积液发生在至少40%的细菌性CAP中, 通常量少<sup>[152]</sup>。它们的特点是化学成分渗出以及中性粒细胞进入胸腔。大部分积液都是非并发症, 治疗肺炎后可以解决。然而, 如果细菌侵入胸腔, 会造成类肺炎性胸腔积液或脓胸。中性粒细胞可以在厌氧环境下利用糖导致胸腔积液酸性, 并且中性粒细胞裂解会增加胸腔积液中的LDH的浓度, 通常高达1 000 IU/L。胸腔积液有细菌感染的证据时, 发展为脓胸, 表现为胸腔有脓性表现或不伴有革兰染色可见细菌。通常不需要阳性的培养结果用于诊断, 有许多理由, 包括胸腔中的厌氧菌很难进行培养。胸腔积液特有的腐烂气味是考虑厌氧菌感染诊断的典型特点。

对于没有得到解决的CAP患者, 任何CXR上出现胸腔积液的增加应尝试诊断性胸腔穿刺术。液体符合下列任何一个应考虑渗出液, 如果所有都不存在应考虑漏出液(Light's标准)<sup>[153]</sup>:

- ❖ 胸腔积液血清蛋白比例>0.5;
- ❖ 胸腔积液LDH比例>0.6;
- ❖ 胸腔积液LDH>上限2/3正常血清值。

在最近的一些系统综述中, 胸腔积液胆固醇增加超过55 mg/dL, 胸腔LDH增加超过200 U/L, 相比Light's标准有更好的阳性或阴性比例用于渗出液和漏出液的鉴别<sup>[154]</sup>。

胸腔积液pH值低相比胸腔积液低糖更能预测并发性渗出(需要穿刺)。在一些病例中, 胸腔积液pH<7.2一般需要紧急穿刺, 如果pH为7.2~7.3有理

由进一步观察, 如果pH>7.3表明可单用全身性的抗菌药物<sup>[155-156]</sup>。在所有并发胸腔积液或脓胸病例中通过肋间置管引流都是必要的。近期的国际指南强烈建议在所有胸腔积液穿刺过程中常规使用超声辅助。

建议:

- ❖ 最初几天的经验性治疗失败或初始改善后恶化者应该重复行CXR。(A II)
- ❖ 如果动态CXR检查发现渗出或肺脓肿, 应该考虑进一步行CT或胸部超声。(B II)
- ❖ 大量胸腔积液应该及时进行诊断性胸腔穿刺术以排除脓胸。(A II)
- ❖ 在所有类肺炎性胸腔积液或脓胸病例中, 胸腔穿刺引流是必要的。(A II)

### 12.2 肺脓肿

肺脓肿定义为肺组织空洞坏死。急性的肺脓肿症状时间短、胸部影像进展迅速, 但很少由CAP并发。危险因素包括免疫抑制、不适宜的抗菌药物选择、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌的感染。急性肺脓肿应该和慢性脓肿(表现为在几周或几个月内症状不明显)进行鉴别, 后者最常见于虚弱或嗜酒的患者, 或者是轻度意识障碍或吞咽功能障碍后的误吸。口腔卫生状况差的患者感染厌氧菌、金黄色葡萄球菌、革兰阴性肠杆菌或咽峡炎链球菌(以前称为米勒链球菌)应该考虑这种情况。

建议:

- ❖ 诊断为CAP并发肺脓肿的患者应该接受长疗程的抗菌药物治疗, 通常4~6周, 同时配合物理疗法以有效地进行体位引流。(B II)

### 12.3 心血管事件

CAP患者可能会出现心血管事件这是一种新的认识, 一项关于CAP患者中心脏变化的研究正在南非进行<sup>[157]</sup>。这些心脏事件包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、新发或心力衰竭加重、新发或心律失常加重, 这些可以单独或联合出现, 在所有病因的CAP中都得到确认, 也包括肺炎球菌CAP<sup>[158-163]</sup>。这些心血管事件在老年人中更常见, 这些人群可能有心脏或其他危险因素, 也有证据<sup>[162]</sup>表明这些事件也可以在没有任何临床心脏疾病病史或明显额外的危险因素的年轻患者中发生。关于机制, 人们越来越多地认识到血小板活化在与AMI相关的CAP中扮演的核心地位, 增加抗血小板作用药物在其他药物中的可能

性,例如阿司匹林,对于预防这些事件有益,在至少一个老年人群的研究中得到证实<sup>[164-166]</sup>。此外,肺炎球菌CAP患者中心脏事件的病因越来越被人们认识<sup>[167-168]</sup>。建议对任何心血管公认危险因素或临床治疗失败出现并发症的CAP患者评估发生心血管事件的可能性。重要的是,发生这些事件的CAP患者会存在急性较差的预后,也会在长期随访中存在较差的预后和心血管事件的高风险<sup>[169-171]</sup>。这个话题在其他地方有更详细的回顾<sup>[172]</sup>。

建议:

- ❖ 具有公认的心血管危险因素或者未能表现出足够的临床恢复的CAP患者,应该排查发生心血管事件的可能性。

#### 12.4 肺损伤的远期后遗症

CAP偶尔会导致支气管扩张,特别是复发或伴有潜在的解剖或免疫缺陷。支气管扩张定义为异常的支气管扩张和支气管树变形,以持续性的慢性咳痰和气流受限为特征。明显感染特别是儿童,可以导致结构的破坏,黏膜纤毛清除受损,有利于慢性细菌感染。随着时间发展,持续性的感染会导致支气管扩张。已知的与原发的支气管壁损伤相关的病原体包括肺炎支原体、百日咳杆菌、腺病毒和麻疹病毒。在高流行社区和HIV感染人群中,结核分枝杆菌是导致支气管扩张的重要病原体。

### 13 吸入性肺炎 (aspiration pneumonia)

#### 13.1 定义

“吸入”是指大量外源物质异常进入或内源性分泌物进入下呼吸道。它可导致炎症反应,如果不进行任何治疗的话可以有临床后果或自愈。临床表现取决于吸入物的类型和体积、吸入的频繁程度以及宿主的免疫反应。吸入的主要症状包括<sup>[173]</sup>吸入颗粒物导致的气道阻塞<sup>[174]</sup>、吸入型肺炎(aspiration pneumonitis)和吸入性肺炎<sup>[175]</sup>(aspiration pneumonia)。吸入型肺炎是指吸入胃内容物(或其他有害的液体)导致的化学损伤。吸入性肺炎<sup>[175]</sup>是吸入定植细菌所致的口咽分泌物引发的感染过程<sup>[173-176]</sup>。大多数CAP病例是有上呼吸道定植<sup>[177]</sup>的相对有毒力的细菌轻微吸入导致的,吸入性肺炎是指由易感性患者的下气道清除机制缺陷所致的大量正常情况下无毒性病原体吸入而引起细菌性肺炎综合征<sup>[178-179]</sup>。

尽管吸入型肺炎和吸入性肺炎的特征重叠,但它们代表不同的病理生理机制、临床表现和治疗。所谓“温和的”肺炎(bland pneumonitis)是由吸入呕血或肠内营养物导致的,具有CXR的浸润影像特征和肺的炎症反应,但通常可自发缓解而无需抗菌药物治疗<sup>[178,180-181]</sup>。临床医生通常无法区分吸入型肺炎或温和的肺炎与吸入性肺炎,倾向于把所有的吸入综合征都认为是感染,导致抗菌药物的过度使用<sup>[173]</sup>。

#### 13.2 流行病学和风险因素

由于大部分研究没有区分吸入型肺炎(pneumonitis)和吸入性肺炎(pneumonia)<sup>[179]</sup>,因此,准确评估社区获得性吸入性肺炎(communitary-acquired aspiration pneumonia, CAAP)的患病率因缺乏标准的病例定义而受到限制。发展中国家的研究<sup>[47,182-186]</sup>表明CAP患者中多达15%是由于吸入导致。脑卒中的患者发展为肺炎的比例升高了7倍<sup>[187]</sup>,其中10%是急性脑卒中,显著增加死亡风险<sup>[188]</sup>。CAAP的患者可能需要转入ICU<sup>[189-190]</sup>,和非吸入性CAP相比可能需要机械通气,住院期间的病死率和住院天数显著增加<sup>[182,191]</sup>。

吸入的主要诱发机制包括吞咽困难和精神状态的改变<sup>[192]</sup>,是声门关闭和咳嗽反射困难导致的<sup>[175-176]</sup>。吞咽困难被认为是吸入性肺炎最重要的危险因素,通常与神经和食管疾病,COPD并发<sup>[193]</sup>和使用镇静药物等有关<sup>[194]</sup>。酗酒和癫痫与厌氧菌吸入性肺炎高度相关,因为意识水平下降、口腔卫生不良、免疫功能紊乱、表现延迟<sup>[179]</sup>。龋齿、牙周病、牙龈炎等口腔条件增加了口腔致病菌定植的风险,有更高的细菌负荷和较高的导致吸入性肺炎的危险因素<sup>[173,176,195]</sup>。老年人因为更频繁地忽视口腔卫生<sup>[196]</sup>和有更多的神经系统疾病<sup>[173]</sup>发生所以也属于高危组<sup>[186]</sup>,此外,鼻饲-胃造口管饲是吸入的独立危险因素<sup>[197]</sup>。

#### 13.3 微生物学

吸入性肺炎中厌氧菌是占优势地位的,早期研究是通过使用动物模型和侵入性操作来验证的,例如经胸廓或经气管的穿刺<sup>[198]</sup>。最常见的分离株包括产黑色素类杆菌(*Bacteroides melaninogenicus*)和其他拟杆菌属(*Bacteroides species*)、具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)和消化链球菌属(*Peptostreptococcus spp*)<sup>[175,199-200]</sup>,它们中许多都能产生β内酰胺酶。这些在早期研究中被认为和吸入性肺炎相关,如今却受到了质疑,主要

是由于清洁采样技术<sup>[201]</sup>的使用以及这些患者已经有如肺脓肿或脓胸这样的并发症<sup>[173]</sup>。一些最近的研究使用保护性毛刷采集严重吸入性肺炎患者下呼吸道标本来分离细菌病原体。在这些研究中,肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌、肠杆菌科细菌占主要,没有分离出致病的厌氧菌<sup>[202-203]</sup>。在一组制度化的严重吸入性肺炎的老年患者中,使用气管镜采样,革兰阴性肠杆菌是分离到的主要病原菌(49%),其次是厌氧菌(16%)和金黄色葡萄球菌(12%)<sup>[204]</sup>。这些微生物谱的改变表明厌氧菌感染减少,这是由于社会条件和管理改善,但是与健康相关肺炎病原体的重叠表明在这些机构中吸入的发生率增加。

### 13.4 临床特征和诊断

吸入性肺炎的早期临床特征很难与其他病因的CAP相区别,特别是因为吸入的时间通常无法目击<sup>[175]</sup>。诊断通常是依据患者的表现,伴有吸入的倾向(例如吞咽困难或意识下降)和肺炎过程,加上累及独立的肺段(斜卧位上叶后段和下叶背段,或直立位下叶基底段),特别是右肺<sup>[202-203]</sup>。没有临床或生物化学的指标用于可靠地区分厌氧菌吸入性肺炎和CAP<sup>[176,205]</sup>,但是下列内容提示可能存在厌氧菌导致的肺炎<sup>[173-176,206]</sup>:

- ❖ 产生恶臭痰提示有厌氧菌感染;
- ❖ 进展为肺脓肿、肺坏死或脓胸,这些新发并发症进展缓慢,在吸入事件2周后发生。

相反,吸入型肺炎是一种急性疾病,通常在目击吸入性事件发生后快速发生呼吸困难(吸入2 h以内)、支气管痉挛、CXR双侧斑片状渗出(包括非独立的区域)、泡沫痰。缺氧是一个突出的特点,患者可能进展为ARDS。这时可能伴有全身炎症反应和发热、白细胞增多和心动过速,虽然没有感染<sup>[175,207]</sup>。基于动物模型,对于平均体重的成人<sup>[179]</sup>,胃内容物需要超过120 mL的吸入才能诱导化学性肺炎,所以目击大量吸入支持该诊断。

### 13.5 抗菌药物治疗

20世纪70年代开展的一些关于CAAP患者厌氧菌感染的微生物学研究发现,导致了对吸入性肺炎经验性抗菌治疗建议的变化,从使用青霉素到使用特定的可以覆盖厌氧菌的药物,例如克林霉素、甲硝唑、β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂复合制剂。80年代和90年代初小型RCT研究对比了使用青霉素和克林霉素治疗肺脓肿患者,明确厌氧菌肺炎使用克林

霉素有更好的治愈率<sup>[208-209]</sup>。

建议:

- ❖ 急性吸入性事件,特别是在没有系统性炎症反应或呼吸道功能修复时,不要求给予抗菌药物治疗,即便CXR有新的渗出。(A III)
- ❖ 吸入性肺炎的患者体征和症状在吸入48 h后持续或进展应该考虑抗菌药物治疗。(B III)
- ❖ 吸入性肺炎可能是一个缓慢的过程,通常在吸入发生后迟发,可能与化脓性的并发症相关。该诊断意味着肺部细菌性感染,因此有指征进行抗菌药物治疗。(A II)
- ❖ 建议经验性使用阿莫西林-克拉维酸;一种头孢菌素联合克林霉素或甲硝唑治疗是可接受的替代方案。(B II)

## 14 预防 CAP 的疫苗

南非国家抗流感和肺炎球菌感染疫苗接种指南(the South African National Guidelines) for vaccination against influenza and pneumococcal infections)的实施,可有效预防CAP(见 [www.pulmonology.co.za](http://www.pulmonology.co.za))。两种肺炎球菌疫苗在南非注册用于成人,是23价多糖疫苗(PPV23)和13价肺炎球菌结合疫苗(PCV13)。

南非肺炎球菌疫苗接种指南和最近的免疫实践咨询委员会(Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)建议对于PPV23的指示是相似的<sup>[210]</sup>。简单说,PPV23建议用于19~64岁伴有下列合并症的成人:吸烟、功能性或解剖性无脾、免疫功能缺陷例如HIV感染、血液系统恶性肿瘤和移植的患者。也建议用于65岁及以上年龄的老年人。

2014年,PCV13在南非注册用于成人。和其他地方注册一样,南非初始注册将单剂量PCV13用于年龄≥50岁的成人<sup>[211]</sup>。然而,在2015年底,PCV13在南非注册用于年龄≥18岁的成人<sup>[212]</sup>。在注册中提到肺炎球菌感染的高风险组包括镰状细胞病和HIV感染的病例无论先前是否接受过一次或多次的PPV23,都建议接种至少一次PCV13。

在世界上的其他国家(例如美国),PCV13也注册用于≥19岁伴有合并症或免疫功能缺陷<sup>[213]</sup>以及≥65岁的成人<sup>[214]</sup>。在那些肺炎性疾病高风险因素的人群和免疫功能缺陷的人群以及年龄≥65岁老年人,建议顺序接种PPV23和PCV13。建议应该优先接种PCV13。在先前没有接种过PPV23,年

龄 $\geq 19$ 岁伴有高风险合并症和免疫抑制的病人,应在接种PCV13至少2个月后接种PPV23,年龄 $\geq 65$ 岁则应在12个月后接种。如果已经接种过PPV23,PCV13则应在至少PPV23接种1年后再接种。

最近的两项临床研究证实PCV13在不同条件下对成人的临床效果。第一项研究<sup>[215]</sup>是关于7价肺炎球菌结合疫苗(PCV7),主要用于马拉维HIV感染成人和青少年,这些人是近期自侵袭性肺炎球菌病中康复。这是一项随机、双盲、安慰剂对照的试验,研究的活动臂患者间隔4周先后接种2剂PCV7。疫苗有效性的主要终点是为预防远期的疫苗血清型6A(血清型6A)肺炎球菌感染,有效率为74%(95%CI 30%~90%)。另一项研究<sup>[216]</sup>在荷兰年龄 $> 65$ 岁成人中开展,该研究评估了PCV13用于预防疫苗血清型株的首次发病的效果,涉及肺炎球菌社区获得性肺炎(主要终点)、非细菌性和非侵袭性肺炎球菌CAP和侵袭性肺部炎症(次要终点)。活动臂的患者给予了单剂量的PCV13。疫苗有效性的主要终点为45.6%(95.2%CI 21.8%~62.5%),次要终点分别为45.0%(95.2%CI 14.2%~65.3%)和75%(95.2%CI 41.4%~90.8%)。在研究中,其有效性持续了将近4年。

灭活三价流感疫苗是南非唯一许可使用的流

感疫苗<sup>[121]</sup>。由于流感病毒的自然变化,每年流行株包括疫苗中的都会随着流感季节变化。因此,限制了流感疫苗的有效性,流感疫苗接种的建议仅在当年有效。流感疫苗通常在南非3月份上市,应该及时接种,以便早于冬季提供保护。流感疫苗的有效性依赖于接种人群的特征(年龄、健康状况),是否和流行的病毒匹配、该病毒是否包含在疫苗中以及流感的类型和亚型。一般来说,流感疫苗在 $\geq 2$ 岁的儿童和健康人群中效果最好。和健康成人相比,老年人( $\geq 65$ 岁)、 $< 2$ 岁儿童、严重免疫功能障碍的患者通常对灭活三价流感疫苗(IIV)的免疫应答反应差。然而,即使这些人群接种流感疫苗也可以提供一些保护。其他产品,例如高剂量流感疫苗和佐剂疫苗,在某些组表现出更好的效果,但是这些疫苗在南非未上市<sup>[217]</sup>。老年患者中,流感疫苗可以降低严重疾病的发病率,包括支气管肺炎、住院和病死率。IIV可以对没有严重免疫抑制的HIV感染者提供保护<sup>[218]</sup>。健康工作者接种可以降低被患者传染的风险。严重流感危险的人接种可对这些人提供直接的保护作用。此外,对于与严重流感危险人群密切接触的个体接种疫苗可间接保护,防止从高危个体传播。应接受流感疫苗免疫的人群见框4。

#### 框4 应该每年接种流感疫苗的人群

不考虑妊娠阶段的妊娠期妇女,或产后

HIV感染成人

健康工作者

流感高危人群(成人或儿童)和由于潜在的医疗条件和接受规律性的医疗照护条件下的高危人群,例如慢性肺部(包括结核病)和心脏疾病、慢性肾病、糖尿病和相似的代谢异常、免疫功能抑制、病态肥胖(体重指数 $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>)

居住在养老院和慢性照护和康复机构

年龄 $\geq 65$ 岁

6~59月龄儿童(在该组三价IIV有效性差)

6月至 $\leq 18$ 岁长期吸入治疗

成人或儿童的与严重流感高危个体家庭接触者

任何希望减少流感感染风险的人,特别是可能因为大规模旷工造成重大经济损失的企业环境中的人

建议:

- ❖ 所有 $\geq 50$ 岁未免疫过的成人都应该接受单剂的PCV13。(A II)
- ❖ 所有 $\geq 50$ 岁接种过PPV23的成人都应该在PPV23接种1年后接受单剂的PCV13。(A II)

- ❖ 所有 $\geq 65$ 岁未免疫过的成人都应该接种单剂的PCV13,在接种1年后接种PPV23。(A II)
- ❖ 所有 $\geq 65$ 岁接种过PPV23的成人都应该在至少1年后接种PCV13。(A II)
- ❖ 年轻的( $\geq 18$ 岁)未免疫过的,且伴有严重

基础疾病或免疫功能低下者, 包括HIV感染的成人, 应该在接种单剂PCV13至少2个月后接种PPV23。(A II)

- ❖ 年轻的( $\geq 18$ 岁)既往接受过PPV23且伴有严重基础疾病或免疫功能低下者, 包括HIV感染的成人, 应该在PPV23接种至少1年以后接种单剂PCV13。(A II)
- ❖ 所有在可获得流感疫苗的时期怀孕的女性应该接种IIV3(A II)。年龄 $\geq 65$ 岁的成人也应该每年接种IIV3疫苗。(A I)
- ❖ 所有的具有下列特殊慢性疾病的患者都应该每年接种IIV3疫苗: 慢性肺病(包括结核病)和心脏病、慢性肾病、糖尿病和相似的代谢异常、免疫功能低下(包括HIV感染的患者)、病态的肥胖患者(体重指数 $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ )。(A II)
- ❖ 所有健康工作者都应该每年接种IIV3疫苗。(A II)

## 志谢

本指南在南非胸科学会(the South African Thoracic Society)和南部非洲感染病学学会联盟(the Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa)支持下完成。本指南已经由南非咨询医师学院(the Faculty of Consulting Physicians of South Africa)和南非家庭医学学术部(Academic Departments of Family Medicine in South Africa)审核和支持。感谢Mrs. Rochelle Keene撰写原稿和校对。Charles Feldman得到了南非国家研究基金的支持(the National Research Foundation of South Africa)。Keertan Dheda 得到了the South African MRC, EDCTP and South African NRF的支持。

## 声明

利益冲突: AC Whitelaw通过学会接受了MSD, Novartis, AstraZeneca和Takeda的资助。A Brink接受了MSD, Cipla和Pfizer资助。C Feldman在生产或销售大环内酯(Abbott, Aspen GSK, Pfizer, Sandoz)和头孢洛林(AstraZeneca/Pfizer)以及肺炎球菌结合疫苗的公司(Pfizer)担任顾问和/或演讲者。C Cohen通过学会接受了Sanofi大额资助, 以及Sanofi和Parexel的旅行报销。GA Richards接受了Aspen, Cipla, MSD, Pfizer, AstraZeneca, Sanofi, BMS和Fresenius Kabi的

酬金。K Dheda接受了Hain Life Sciences, Alere Diagnostics, FIND Diagnostics, Pfizer, Novartis, Cipla, GSK, AstraZeneca和Sanofi-Aventis的酬金和免费试剂以及产品。其他作者没有需要声明的利益冲突。

免责声明: 建议是基于现有的科学证据以及作者的专家意见。遵守这些建议是自愿的, 不对患者中的某个人的多样性负责。建议不能取代医生对于特殊病人或特殊临床情况下的判断。此外, 建议并不提示高级的诊断、治疗过程或是作为医疗处理的标准。

## 参考文献

1. Foy HM, Cooney MK, Allan I, et al. Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975[J]. JAMA, 1979, 241(3): 253-258.
2. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland[J]. Am J Epidemiol, 1993, 137(9): 977-988.
3. Woodhead MA, Macfarlane JT, McCracken JS, et al. Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community[J]. Lancet, 1987, 1(8534): 671-674.
4. Brink A, Coetzee J, Clay C, et al. The spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in South Africa: risk factors for acquisition and prevention[J]. S Afr Med J, 2012, 102(7): 599-601.
5. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. 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-S72.
6. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009[J]. Thorax, 2009, 64(Suppl 3): iii1-iii55.
7. Working Group of the South African Thoracic Society. Management of community-acquired pneumonia in adults[J]. S Afr Med J, 2007, 97(12 Pt 2): 1296-1306.
8. Africa SS. Mortality and causes of death in South Africa, 2013: Findings from death notification P0309.3[M]. Pretoria: Statistics South Africa, 2014.
9. Cohen C, Walaza S, Moyes J, et al. Epidemiology of severe acute respiratory illness (SARI) among adults and children aged  $\geq 5$  years in a high HIV-prevalence setting, 2009-2012[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117716.
10. von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa[J]. N Engl J Med, 2014,

- 371(20): 1889-1899.
11. Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, et al. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60273.
  12. Cohen C, Dreyer A, Frean J, et al. Respiratory pathogens from influenza-like illness and pneumonia surveillance programmes, South Africa 2014[J]. *Communicable Diseases Surveillance Bulletin*, 2015, 13(1): 10-30.
  13. Kang CI, Song JH, Oh WS, et al. Clinical outcomes and risk factors of community-acquired pneumonia caused by gram-negative bacilli[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2008, 27(8): 657-661.
  14. Pretorius MA, Tempia S, Walaza S, et al. The role of influenza, RSV and other common respiratory viruses in severe acute respiratory infections and influenza-like illness in a population with a high HIV seroprevalence, South Africa 2012-2015[J]. *J Clin Virol*, 2016, 75: 21-26.
  15. Nyamande K, Lalloo UG, John M. TB presenting as community-acquired pneumonia in a setting of high TB incidence and high HIV prevalence[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(12): 1308-1313.
  16. Walaza S, Tempia S, Dawood H, et al. Influenza virus infection is associated with increased risk of death amongst patients hospitalized with confirmed pulmonary tuberculosis in South Africa, 2010-2011[J]. *BMC Infect Dis*, 2015, 15: 26-015-0746-x.
  17. van Oosterhout JJ, Laufer MK, Graham SM, et al. A community-based study of the incidence of trimethoprim-sulfamethoxazole-preventable infections in Malawian adults living with HIV[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39(5): 626-631.
  18. Wasserman S, Engel ME, Griesel R, et al. Burden of pneumocystis pneumonia in HIV-infected adults in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 482-016-1809-3.
  19. Feldman C, Anderson R. HIV-associated bacterial pneumonia[J]. *Clin Chest Med*, 2013, 34(2): 205-216.
  20. Al-Tawfiq JA, Zumla A, Gautret P, et al. Surveillance for emerging respiratory viruses[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(10): 992-1000.
  21. Mandell, Douglas, and Bennett Principles and practice of infectious diseases[M]. Philadelphia: Elsevier, 2010.
  22. Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, et al. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey[J]. *Eur Respir J*, 1996, 9(8): 1590-1595.
  23. Metlay JP, Stafford RS, Singer DE. National trends in the use of antibiotics by primary care physicians for adult patients with cough[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(16): 1813-1818.
  24. Diehr P, Wood RW, Bushyhead J, et al. Prediction of pneumonia in outpatients with acute cough--a statistical approach[J]. *J Chronic Dis*, 1984, 37(3): 215-225.
  25. Snow V, Mottur-Pilson C, Gonzales R. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults[J]. *Ann Intern Med*, 2001, 134(6): 518-520.
  26. Creer DD, Dilworth JP, Gillespie SH, et al. Aetiological role of viral and bacterial infections in acute adult lower respiratory tract infection (LRTI) in primary care[J]. *Thorax*, 2006, 61(1): 75-79.
  27. Little P, Stuart B, Moore M, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(2): 123-129.
  28. Smith SM, Fahey T, Smucny J, et al. Antibiotics for acute bronchitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(3): CD000245.
  29. Macfarlane J. Lower respiratory tract infection and pneumonia in the community[J]. *Semin Respir Infect*, 1999, 14(2): 151-162.
  30. Butler CC, Hood K, Verheij T, et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries[J]. *BMJ*, 2009, 338: b2242.
  31. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al. Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2005, 293(24): 3029-3035.
  32. Aabenhuis R, Jensen JU, Jorgensen KJ, et al. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(11): CD010130.
  33. Brink AJ, Van Wyk J, Moodley VM, et al. The role of appropriate diagnostic testing in acute respiratory tract infections: An antibiotic stewardship strategy to minimise diagnostic uncertainty in primary care[J]. *S Afr Med J*, 2016, 106(6): 30-37.
  34. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(2): 109-118.
  35. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination[J]. *JAMA*, 1997, 278(17): 1440-1445.
  36. O'Brien WT Sr, Rohweder DA, Lattin GE Jr, et al. Clinical indicators of radiographic findings in patients with suspected community-acquired pneumonia: who needs a chest x-ray?[J]. *J Am Coll Radiol*, 2006, 3(9): 703-706.
  37. Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia[J]. *BMC Infect Dis*, 2007, 7: 10.
  38. Hoare Z, Lim WS. Pneumonia: update on diagnosis and management[J]. *BMJ*, 2006, 332(7549): 1077-1079.
  39. Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002,

- 165(6): 766-772.
40. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(11): 1642-1650.
41. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia[J]. *JAMA*, 1997, 278(23): 2080-2084.
42. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia in the elderly[J]. *Clin Infect Dis* 2000, 31(4): 1066-1078.
43. Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Arch Intern Med* 1997, 157(13): 1453-1459.
44. Musgrave T, Verghese A. Clinical features of pneumonia in the elderly[J]. *Semin Respir Infect*, 1990, 5(4): 269-275.
45. Torres A, El-Ebiary M, Riquelme R, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly[J]. *Semin Respir Infect*, 1999, 14(2): 173-183.
46. Riquelme R, Torres A, el-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(6): 1908-1914.
47. Fernandez-Sabe N, Carratala J, Roson B, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients: causative organisms, clinical characteristics, and outcomes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82: 159-169.
48. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, et al. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: epidemiology, microbiology, and outcomes[J]. *Am J Med*, 2004, 117(5): 305-311.
49. Welker JA, Huston M, McCue JD. Antibiotic timing and errors in diagnosing pneumonia[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(4): 351-356.
50. Kanwar M, Brar N, Khatib R, et al. Misdiagnosis of community-acquired pneumonia and inappropriate utilization of antibiotics: side effects of the 4-h antibiotic administration rule[J]. *Chest*, 2007, 131(6): 1865-1869.
51. Pereira JM, Paiva JA, Rello J. Assessing severity of patients with community-acquired pneumonia[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(3): 272-283.
52. Lim WS, van der Eerden M. M., Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study[J]. *Thorax*, 2003, 58(5): 377-382.
53. Kabundji DM, Musekiwa A, Mukansi M, et al. Determining need for hospitalisation: Evaluation of the utility of the CRB-65 score in patients with community-acquired pneumonia presenting to an emergency department[J]. *S Afr Med J*, 2014, 104(11): 769-772.
54. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients[J]. *Ann Intern Med*, 2005, 142(3): 165-172.
55. Guest JF, Morris A. Community-acquired pneumonia: the annual cost to the National Health Service in the UK[J]. *Eur Respir J*, 1997, 10(7): 1530-1534.
56. Niederman MS, McCombs JS, Unger AN, et al. The cost of treating community-acquired pneumonia[J]. *Clin Ther*, 1998, 20(4): 820-837.
57. Minnaard MC, de Groot JA, Hopstaken RM, et al. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: a meta-analysis of individual patient data[J]. *CMAJ*, 2017, 189(2): E56-E63.
58. Smith RP, Lipworth BJ, Cree IA, et al. C-reactive protein. A clinical marker in community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 1995, 108(5): 1288-1291.
59. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia[J]. *Am J Med*, 2008, 121(3): 219-225.
60. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9): CD007498.
61. Ntusi N, Aubin L, Oliver S, et al. Guideline for the optimal use of blood cultures[J]. *S Afr Med J*, 2010, 100(10): 839-843.
62. Chaisuksant S, Koonsuwan A, Sawanyawisuth K. Appropriateness of obtaining blood cultures in patients with community acquired pneumonia[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2013, 44(2): 289-294.
63. Campbell SG, McÍvor RA, Joanis V, et al. Can we predict which patients with community-acquired pneumonia are likely to have positive blood cultures?[J]. *World J Emerg Med*, 2011, 2(4): 272-278.
64. Cham G, Yan S, Heng BH, et al. Predicting positive blood cultures in patients presenting with pneumonia at an Emergency Department in Singapore[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2009, 38(6): 508-507.
65. Falguera M, Trujillano J, Mene R, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49: 409-416.
66. Benenson RS, Kepner AM, Pyle D, et al. Selective use of blood cultures in emergency department pneumonia patients[J]. *J Emerg Med*, 2007, 33(1): 1-8.
67. Anevlavis S, Petroglou N, Tzavaras A, et al. A prospective study of the diagnostic utility of sputum Gram stain in pneumonia[J]. *J Infect*, 2009, 59(2): 83-89.
68. Garcia-Vazquez E, Marcos MA, Mensa J, et al. Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT predictive scoring system[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(16): 1807-1811.
69. van deE, Vlasplolder F, de Graaff C, et al. Value of intensive diagnostic

- microbiological investigation in low- and high-risk patients with community-acquired pneumonia[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2005, 24(4): 241-249.
70. Gutierrez F, Masia M, Rodriguez JC, et al. Evaluation of the immunochromatographic Binax NOW assay for detection of *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen in a prospective study of community-acquired pneumonia in Spain[J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(3): 286-292.
71. Harris AM, Beekmann SE, Polgreen PM, et al. Rapid urine antigen testing for *Streptococcus pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia: clinical use and barriers[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(4): 454-457.
72. Piso RJ, Iven-Koller D, Koller MT, et al. The routine use of urinary pneumococcal antigen test in hospitalised patients with community acquired pneumonia has limited impact for adjustment of antibiotic treatment[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13679.
73. Dunn JJ, Ginocchio CC. Can newly developed, rapid immunochromatographic antigen detection tests be reliably used for the laboratory diagnosis of influenza virus infections?[J]. *J Clin Microbiol* 2015, 53(6): 1790-1796.
74. Liu Y, Gao Y, Chen M, et al. Etiological analysis and predictive diagnostic model building of community-acquired pneumonia in adult outpatients in Beijing, China[J]. *BMC Infect Dis* 2013, 13: 309.
75. Huijskens EGW, Rossen JWA, Kluytmans JAJW, et al. Evaluation of yield of currently available diagnostics by sample type to optimize detection of respiratory pathogens in patients with a community-acquired pneumonia[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2014, 8(2): 243-249.
76. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic[J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163(9): 1009-1021.
77. Organization WH. Global tuberculosis report. 2014.
78. Dooley KE, Chaisson RE. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics[J]. *Lancet Infect Dis*, 2009, 9(12): 737-746.
79. Pizzol D, Di Gennaro F, Chhaganlal KD, et al. Tuberculosis and diabetes: current state and future perspectives[J]. *Trop Med Int Health*, 2016, 21(6): 694-702.
80. Calligaro GL, Theron G, Khalifey H, et al. Burden of tuberculosis in intensive care units in Cape Town, South Africa, and assessment of the accuracy and effect on patient outcomes of the Xpert MTB/RIF test on tracheal aspirate samples for diagnosis of pulmonary tuberculosis: a prospective burden of disease study with a nested randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(8): 621-630.
81. Steingart KR, Henry M, Ng V, et al. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review[J]. *Lancet Infect Dis*, 2006, 6(9): 570-581.
82. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert<sup>®</sup> MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(1): CD009593.
83. Peter JG, Theron G, Pooran A, et al. Comparison of two methods for acquisition of sputum samples for diagnosis of suspected tuberculosis in smear-negative or sputum-scarce people: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Respir Med*, 2013, 1(6): 471-478.
84. Wang SF, Ou XC, Li Q, et al. The Abbott RealTime MTB assay and the Cepheid GeneXpert assay show comparable performance for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum specimens[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 45: 78-80.
85. Seifert M, Ajbani K, Georghiou SB, et al. A performance evaluation of MTBDRplus version 2 for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2016, 20(5): 631-637.
86. World Health Organization. The use of molecular line probe assays for the detection of mutations associated with resistance to fluoroquinolones (FQs) and second-line injectable drugs (SLIDs)[J]. Policy guidance. 2016.
87. Shah M, Variava E, Holmes CB, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan test for tuberculosis in hospitalized patients in a High HIV prevalence setting[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52(2): 145-151.
88. Peter JG, Theron G, van Zyl-Smit R, et al. Diagnostic accuracy of a urine lipoarabinomannan strip-test for TB detection in HIV-infected hospitalised patients[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(5): 1211-1220.
89. Peter JG, Theron G, Dheda K. Can point-of-care urine LAM strip testing for tuberculosis add value to clinical decision making in hospitalised HIV-infected persons?[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e54875.
90. Peter JG, Zijenah LS, Chanda D, et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10024): 1187-1197.
91. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(24): 2487-2498.
92. Cruciani M, Marcati P, Malena M, et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii pneumonia* in HIV-1-infected patients[J]. *Eur Respir J*, 2002, 20(4): 982-989.
93. Wakefield AE, Guiver L, Miller RF, et al. DNA amplification on induced sputum samples for diagnosis of *Pneumocystis carinii pneumonia*[J]. *Lancet*, 1991, 337(8754): 1378-1379.
94. Lipschik GY, Gill VJ, Lundgren JD, et al. Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection by polymerase chain reaction on induced sputum and blood[J]. *Lancet* 1992, 340(8813): 203-206.

95. Roux P, Lavrard I, Poirot JL, et al. Usefulness of PCR for detection of *Pneumocystis carinii* DNA[J]. *J Clin Microbiol* 1994, 32(9): 2324-2326.
96. Flori P, Bellele B, Durand F, et al. Comparison between real-time PCR, conventional PCR and different staining techniques for diagnosing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia from bronchoalveolar lavage specimens[J]. *J Med Microbiol* 2004, 53(Pt 7): 603-607.
97. Harris JR, Marston BJ, Sangruee N, et al. Cost-effectiveness analysis of diagnostic options for pneumocystis pneumonia (PCP)[J]. *PLoS One* 2011, 6(8): e23158.
98. McTaggart LR, Wengenack NL, Richardson SE. Validation of the MycAssay *Pneumocystis* kit for detection of *Pneumocystis jirovecii* in bronchoalveolar lavage specimens by comparison to a laboratory standard of direct immunofluorescence microscopy, real-time PCR, or conventional PCR[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(6): 1856-1859.
99. Hauser PM, Bille J, Lass-Flörl C, et al. Multicenter, prospective clinical evaluation of respiratory samples from subjects at risk for *Pneumocystis jirovecii* infection by use of a commercial real-time PCR assay[J]. *J Clin Microbiol*, 2011, 49(5): 1872-1878.
100. Wood BR, Komarow L, Zolopa AR, et al. Test performance of blood beta-glucan for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with AIDS and respiratory symptoms[J]. *AIDS*, 2013, 27(6): 967-972.
101. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia. Diagnostic and prognostic significance[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1988, 137(4): 796-800.
102. Quist J, Hill AR. Serum lactate dehydrogenase (LDH) in *Pneumocystis carinii* pneumonia, tuberculosis, and bacterial pneumonia[J]. *Chest*, 1995, 108(2): 415-418.
103. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children[EB/OL]. Geneva, Switzerland, 2007.
104. Pakhale S, Mulpuru S, Verheij TJ, et al. Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(10): CD002109.
105. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, et al. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(2): 397-405.
106. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, et al. Etiology of severe pneumonia in the very elderly[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 163(3 Pt 1): 645-651.
107. Cilloniz C, Polverino E, Ewig S, et al. Impact of age and comorbidity on cause and outcome in community-acquired pneumonia[J]. *Chest*, 2013, 144(3): 999-1007.
108. Niederman MS. In the clinic: community-acquired pneumonia[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(7): ITC1-ITC17.
109. Belforti RK, Lagu T, Haessler S, et al. Association between initial route of fluoroquinolone administration and outcomes in patients hospitalized for community-acquired pneumonia[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(1): 1-9.
110. Gattarello S, Borgatta B, Sole-Violan J, et al. Decrease in mortality in severe community-acquired pneumococcal pneumonia: impact of improving antibiotic strategies (2000-2013)[J]. *Chest*, 2014, 146(1): 22-31.
111. Gattarello S, Lagunes L, Vidaur L, et al. Improvement of antibiotic therapy and ICU survival in severe non-pneumococcal community-acquired pneumonia: a matched case-control study[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 335-015-1051-1.
112. Sligl WI, Asadi L, Eurich DT, et al. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(2): 420-432.
113. Lee JS, Giesler DL, Gellad WF, et al. Antibiotic therapy for adults hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review[J]. *JAMA*, 2016, 315(6): 593-602.
114. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(4): 612-620.
115. Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, et al. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(1): 153-159.
116. File TM, Garau J, Jacobs MR, et al. Efficacy of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/clavulanate (2000/125 mg) in adults with community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains[J]. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Feb, 25(2): 110-119.
117. File TM, Jr, Low DE, Eckburg PB, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(12): 1395-1405.
118. Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, et al. Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2004, 53(Suppl 2): ii59-ii66.
119. 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.
120. Noel ZR, Bastin ML, Montgomery AA, et al. Comparison of high-dose versus standard dose oseltamivir in critically ill patients with influenza[J]. *J Intensive Care Med*, 2016 [Epub ahead of print].
121. NICD & NHLS. Healthcare Workers Handbook on Influenza 2015.
122. Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, et al. Risk factors for

- severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(7): e1001053.
123. Abadom TR, Smith AD, Tempia S, et al. Risk factors associated with hospitalisation for influenza-associated severe acute respiratory illness in South Africa: A case-population study[J]. *Vaccine*, 2016, 34(46): 5649-5655.
124. Wunderink RG, Mandell L. Adjunctive therapy in community-acquired pneumonia[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2012, 33(3): 311-318.
125. Meijvis SC, van de Garde EM, Rijkers GT, et al. Treatment with anti-inflammatory drugs in community-acquired pneumonia[J]. *J Intern Med*, 2012, 272(1): 25-35.
126. Morton B, Pennington SH, Gordon SB. Immunomodulatory adjuvant therapy in severe community-acquired pneumonia[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2014, 8(5): 587-596.
127. Chopra V, Rogers MA, Buist M, et al. Is statin use associated with reduced mortality after pneumonia? A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Med* 2012 Nov, 125(11): 1111-1123.
128. Troeman DP, Postma DF, van Werkhoven CH, et al. The immunomodulatory effects of statins in community-acquired pneumonia: a systematic review[J]. *J Infect*, 2013, 67(2): 93-101.
129. Khan AR, Riaz M, Bin Abdulhak AA, et al. The role of statins in prevention and treatment of community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52929.
130. Fitzgerald E, Duquette L, Williams M. Established statin use reduces mortality from community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *EMJ Respir*, 2015, 3(1): 46-55.
131. Viasus D, Garcia-Vidal C, Simonetti AF, et al. The effect of simvastatin on inflammatory cytokines in community-acquired pneumonia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(1): e006251-2014-006251.
132. Horita N, Otsuka T, Haranaga S, et al. Adjunctive systemic corticosteroids for hospitalized community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis 2015 update[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14061.
133. Tagami T, Matsui H, Horiguchi H, et al. Low-dose corticosteroid use and mortality in severe community-acquired pneumonia patients[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(2): 463-472.
134. Blum CA, Nigro N, Briel M, et al. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9977): 1511-1518.
135. Torres A, Sibila O, Ferrer M, et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(7): 677-686.
136. Chen LP, Chen JH, Chen Y, et al. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *World J Emerg Med*, 2015, 6(3): 172-178.
137. Marti C, Groscurin O, Harbarth S, et al. Adjunctive corticotherapy for community acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0144032.
138. Siemieniuk RA, Meade MO, Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(7): 519-528.
139. Wan YD, Sun TW, Liu ZQ, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chest*, 2016, 149(1): 209-219.
140. Feldman C, Anderson R. Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(3): E162-E171.
141. Popovic M, Blum CA, Nigro N, et al. Benefit of adjunct corticosteroids for community-acquired pneumonia in diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(12): 2552-2560.
142. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis[J]. *JAMA*, 1996, 275: 134-141.
143. Sligl WI, Eurich DT, Marrie TJ, et al. Age still matters: prognosticating short- and long-term mortality for critically ill patients with pneumonia[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(11): 2126-2132.
144. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
145. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(8): 747-755.
146. Eliakim-Raz N, Robenshtok E, Shefet D, et al. Empiric antibiotic coverage of atypical pathogens for community-acquired pneumonia in hospitalized adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(9): CD004418.
147. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Impact of neuraminidase inhibitors on influenza A(H1N1)pdm09-related pneumonia: an individual participant data meta-analysis[J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2016, 10(3): 192-204.
148. Bruns AH, Oosterheert JJ, Hak E, et al. Usefulness of consecutive C-reactive protein measurements in follow-up of severe community-acquired pneumonia[J]. *Rev Port Pneumol*, 2009, 15(1): 129-132.
149. Nathwani D, Lawson W, Dryden M, et al. Implementing criteria-based early switch/early discharge programmes: a European perspective[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(Suppl 2): S47-S55.

150. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial[J]. *BMJ*, 2006, 333(7580): 1193.
151. Engel MF, Bruns AH, Hulscher ME, et al. A tailored implementation strategy to reduce the duration of intravenous antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a controlled before-and-after study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2014, 33(11): 1897-1908.
152. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, et al. Parapneumonic effusions[J]. *Am J Med*, 1980, 69: 507-512.
153. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates[J]. *Ann Intern Med*, 1972, 77(4): 507-513.
154. Wilcox ME, Chong CA, Stanbrook MB, et al. Does this patient have an exudative pleural effusion? The Rational Clinical Examination systematic review[J]. *JAMA*, 2014, 311(23): 2422-2431.
155. Good JT Jr, Taryle DA, Maulitz RM, et al. The diagnostic value of pleural fluid pH[J]. *Chest*, 1980, 78(1): 55-59.
156. Houston MC. Pleural fluid pH: diagnostic, therapeutic, and prognostic value[J]. *Am J Surg*, 1987, 154(3): 333-337.
157. Seedat MA, Feldman C, Skoularigis J, et al. A study of acute community-acquired pneumonia, including details of cardiac changes[J]. *Q J Med*, 1993, 86(10): 669-675.
158. Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, et al. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 45(2): 158-165.
159. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaedi M, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(2): 182-187.
160. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS Med*, 2011, 8(6): e1001048.
161. Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality[J]. *Circulation*, 2012, 125(6): 773-781.
162. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 496-505.
163. Soto-Gomez N, Anzueto A, Waterer GW, et al. Pneumonia: an arrhythmogenic disease?[J]. *Am J Med*, 2013, 126(1): 43-48.
164. Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18): 1917-1925.
165. Feldman C, Anderson R. Community-acquired pneumonia: pathogenesis of acute cardiac events and potential adjunctive therapies[J]. *Chest*, 2015, 148(2): 523-532.
166. Falcone M, Russo A, Cangemi R, et al. Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with aspirin[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1): e001595.
167. Brown AO, Mann B, Gao G, et al. *Streptococcus pneumoniae* translocates into the myocardium and forms unique microlesions that disrupt cardiac function[J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(9): e1004383.
168. Brown AO, Millett ER, Quint JK, et al. Cardiotoxicity during invasive pneumococcal disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(7): 739-745.
169. Viasus D, Garcia-Vidal C, Manresa F, et al. Risk stratification and prognosis of acute cardiac events in hospitalized adults with community-acquired pneumonia[J]. *J Infect*, 2013, 66(1): 27-33.
170. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease[J]. *JAMA*, 2015, 313(3): 264-274.
171. Cangemi R, Calvieri C, Falcone M, et al. Relation of cardiac complications in the early phase of community-acquired pneumonia to long-term mortality and cardiovascular events[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(4): 647-651.
172. Feldman C, Anderson R. Community-acquired pneumonia: still a major burden of disease[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22(5): 477-484.
173. Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(9): 665-671.
174. Lode H. Microbiological and clinical aspects of aspiration pneumonia[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1988, 21(Suppl C): 83-90.
175. Bartlett JG, Gorbach SL. The triple threat of aspiration pneumonia[J]. *Chest*, 1975, 68(4): 560-566.
176. Finegold SM. Aspiration pneumonia[J]. *Rev Infect Dis*, 1991, 13(Suppl 9): S737-S742.
177. Tuomanen EI, Austrian R, Masure HR. Pathogenesis of pneumococcal infection[J]. *N Engl J Med*, 1995, 332(19): 1280-1284.
178. Mullan H, Roubenoff RA, Roubenoff R. Risk of pulmonary aspiration among patients receiving enteral nutrition support[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1992, 16(2): 160-164.
179. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: a review of modern trends[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(1): 40-48.
180. Lipper B, Simon D, Cerrone F. Pulmonary aspiration during emergency endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage[J]. *Crit Care Med*, 1991, 19(3): 330-333.
181. Rudolph SJ, Landsverk BK, Freeman ML. Endotracheal intubation for airway protection during endoscopy for severe upper GI hemorrhage[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 57(1): 58-61.
182. Reza Shariatzadeh M, Huang JQ, Marrie TJ. Differences in the features of aspiration pneumonia according to site of acquisition: community or

- continuing care facility[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(2): 296-302.
183. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study[J]. *Rev Infect Dis*, 1989, 11(4): 586-599.
184. Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 144(2): 312-318.
185. Moine P, Vercken JB, Chevret S, et al. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors. French Study Group for Community-Acquired Pneumonia in the Intensive Care Unit[J]. *Chest*, 1994, 105(5): 1487-1495.
186. Taylor JK, Fleming GB, Singanayagam A, et al. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of a hospitalized UK cohort[J]. *Am J Med*, 2013, 126(11): 995-1001.
187. Holas MA, DePippo KL, Reding MJ. Aspiration and relative risk of medical complications following stroke[J]. *Arch Neurol*, 1994, 51(10): 1051-1053.
188. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, et al. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 110.
189. Leroy O, Vandenbussche C, Coffinier C, et al. Community-acquired aspiration pneumonia in intensive care units. Epidemiological and prognosis data[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, 156(6): 1922-1929.
190. Leroy O, Santre C, Beuscart C, et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit[J]. *Intensive Care Med*, 1995, 21(1): 24-31.
191. Kozlow JH, Berenholtz SM, Garrett E, et al. Epidemiology and impact of aspiration pneumonia in patients undergoing surgery in Maryland, 1999-2000[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(7): 1930-1937.
192. Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia[J]. *Lancet*, 1996, 348(9020): 123-124.
193. Mokhlesi B, Logemann JA, Rademaker AW, et al. Oropharyngeal deglutition in stable COPD[J]. *Chest*, 2002, 121(2): 361-369.
194. Nosè M, Recla E, Trifiro G, et al. Antipsychotic drug exposure and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2015, 24(8): 812-820.
195. Terpenning MS, Taylor GW, Lopatin DE, et al. Aspiration pneumonia: dental and oral risk factors in an older veteran population[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2001, 49(5): 557-563.
196. Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Associations between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population[J]. *Ann Periodontol*, 1998, 3(1): 251-256.
197. Park RH, Allison MC, Lang J, et al. Randomised comparison of percutaneous endoscopic gastrostomy and nasogastric tube feeding in patients with persisting neurological dysphagia[J]. *BMJ*, 1992, 304(6839): 1406-1409.
198. Bartlett JG. How important are anaerobic bacteria in aspiration pneumonia: when should they be treated and what is optimal therapy[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2013, 27(1): 149-155.
199. Bartlett JG. Anaerobic bacterial infections of the lung and pleural space[J]. *Clin Infect Dis*, 1993, 16(Suppl 4): S248-S255.
200. Finegold SM, George WL, Mulligan ME. Anaerobic infections. Part I[J]. *Dis Mon*, 1985, 31(10): 1-77.
201. Moser KM, Maurer J, Jassy L, et al. Sensitivity, specificity, and risk of diagnostic procedures in a canine model of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia[J]. *Am Rev Respir Dis*, 1982, 125(4): 436-442.
202. Mier L, Dreyfuss D, Darchy B, et al. Is penicillin G an adequate initial treatment for aspiration pneumonia? A prospective evaluation using a protected specimen brush and quantitative cultures[J]. *Intensive Care Med* 1993, 19(5): 279-284.
203. Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study[J]. *Chest*, 1999, 115(1): 178-183.
204. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly[J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167(12): 1650-1654.
205. El-Solh AA, Vora H, Knight PR 3rd, et al. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(6): 1251-1256.
206. Bartlett JG, Finegold SM. Anaerobic infections of the lung and pleural space[J]. *Am Rev Respir Dis* 1974, 110: 56-77.
207. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1946, 52: 191-205.
208. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess[J]. *Ann Intern Med*, 1983, 98(4): 466-471.
209. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, et al. Clindamycin vs penicillin for anaerobic lung infections. High rate of penicillin failures associated with penicillin-resistant *Bacteroides melaninogenicus*[J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150(12): 2525-2529.
210. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23)[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2010, 59(34): 1102-1106.
211. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012, 61(21): 394-395.
212. Pfizer laboratories (Pty) Ltd. Prevenar 13 suspension for injection. Final approved Package Insert – 26 November 2015[P].

213. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2012, 61(40): 816-819.
214. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(37): 822-825.
215. French N, Gordon SB, Mwalukomo T, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(9): 812-822.
216. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12): 1114-1125.
217. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(7): 635-645.
218. Madhi SA, Maskew M, Koen A, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(1): 128-137.

**译者:** 周密, 药理学硕士、主管药师、抗感染专业临床药师, 苏州大学附属儿童医院药学部。研究方向: 感染性疾病的药物治疗。

**审校:** 刘越, 医学博士, 博士后, 现为哈尔滨医科大学附属第一医院心内科副主任医师/副教授, 硕士研究生导师。主要从事冠心病的基础与临床研究。

**本文引用:** Boyles TH, Brink A, Calligaro GL, Cohen C, Dheda K, Maartens G, Richards GA, van Zyl Smit R, Smith C, Wasserman S, Whitelaw AC, Feldman C, South African Thoracic Society, Federation of Infectious Diseases Societies of Southern Africa. 南非成人社区获得性肺炎管理指南[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(11): 2261-2290. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.11.001

本文首先以英文发表于 *J Thorac Dis* 2017;9(6):1469-1502.