

# 氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识

(广东省药学会 2017 年 12 月 19 日印发)

中图分类号: R969.3      文献标志码: A      文章编号:

氟喹诺酮类抗菌药物主要通过抑制细菌 DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV, 阻碍细菌 DNA 的复制而起到抗菌作用。氟喹诺酮类药物是广谱抗菌药, 具有快速杀菌、口服生物利用度高、组织渗透性强、消除半衰期长, 与其他抗菌药物不具有交叉耐药性等优点, 因此在防治成人多种感染性疾病(如呼吸系统感染、泌尿系统感染、皮肤软组织感染、肠道感染等)中得到了广泛的应用<sup>[1-2]</sup>。由于在幼年动物实验中发现, 氟喹诺酮类药物可引起关节和软骨损伤, 其在儿童应用中受到限制<sup>[3-4]</sup>。所以大多药品说明书规定, 氟喹诺酮类抗菌药物不宜用于、避免用于或禁用于 18 岁以下的儿童、妊娠及哺乳期妇女。

尽管氟喹诺酮类抗菌药物在儿童治疗中被限制使用, 但事实上, 美国仅 2002 年就约有 520 000 张氟喹诺酮类药物的处方用于 18 岁以下儿童, 其中有 13 800 张处方是给予婴儿及 2~6 岁儿童的, 2750 张处方是给予 2 岁以下婴幼儿的<sup>[5]</sup>。而且近年来越来越多的资料证实, 儿童接受氟喹诺酮类药物治疗后出现关节软骨损伤的发生率和严重程度要远远小于动物<sup>[6,7]</sup>。我国临床学者对于 18 岁以下的儿童能否使用氟喹诺酮类药物的问题有很大争议, 因此本共识介绍氟喹诺酮类药物在儿童的药代动力学特点及安全性问题(主要集中在软骨、关节的不良反应), 以及目前儿童使用喹诺酮类药物的一些情况, 以期给临床指导。

## 1 氟喹诺酮类药物在儿童中的药代动力学

有关氟喹诺酮类药物在儿童患者中药代动力学研究较少, 目前研究显示儿童的药代动力学特征不同于成年人, 且不同种类的氟喹诺酮类抗菌药物的药代动力学也有差别。临床研究较多的为环丙沙星和左氧氟沙星在儿童患者中的药代动力学特点。

### 1.1 环丙沙星

环丙沙星在儿童中的药代动力学特征与成人不同, 与体内含水量的变化有关, 影响药物的分布容积。有关环丙沙星在儿童体内的药代动力学研究主要来自于合并肺囊性纤维化的患儿, 结果显示环丙沙星在儿童中的平均消除半衰期短于成年人, 且儿童对于环丙沙星的系统清除率较成人有所增加, 因此对于肺囊性纤维化患儿, 环丙沙星的使用量

高于成人的推荐剂量，推荐口服环丙沙星  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，静脉使用环丙沙星  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  [8]。相反的是环丙沙星在 <1 岁婴幼儿中的半衰期要长于 1~5 岁儿童，但是最大血药浓度并没有差别 [9]。与年龄较大的儿童和成年人相比，年龄较小的幼儿口服环丙沙星，其生物利用度有所下降。

## 1.2 左氧氟沙星

与环丙沙星相似，左氧氟沙星的药代动力学也与年龄有关。左氧氟沙星在儿童患者的吸收和分布容积与成人类似，与年龄无明显相关性。但是左氧氟沙星的消除呈年龄依赖性，对于 5 岁以下儿童，左氧氟沙星被清除的速度比成人快两倍，因此药物的全身暴露量，用 AUC(在浓度-时间曲线下的区域)来表示，儿童大约是成年人的一半（口服剂型的 AUC 与静脉给药的 AUC 相当）。因此 5 岁以上儿童使用左氧氟沙星的剂量推荐  $10 \text{ mg/kg qd}$ ，而 6 个月至 5 岁的儿童剂量推荐  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12h}$ （口服与静脉用药剂量相同） [10]。除年龄外，体重也是影响左氧氟沙星清除率的重要因素 [11]。

## 2 氟喹诺酮类药物的不良反应

氟喹诺酮类抗菌药物最常见的不良反应是胃肠道反应，如恶心，呕吐，腹泻和腹痛。中枢神经系统反应（可表现为失眠、头晕、震颤等）、皮肤过敏、光敏反应和肝酶升高也常出现。对于儿童患者，软骨毒性、肌腱炎、肌腱断裂等不良反应应重点关注 [3,12]。

### 2.1 氟喹诺酮类药物致软骨、关节损伤的动物实验

毒理学研究发现氟喹诺酮类药物会引起动物关节（特别是负重关节）、软骨病变的不良反应 [13]。其典型的组织学改变是软骨细胞呈水疱样变化，出现裂隙、软骨细胞聚集及关节非炎性渗出；电镜下可观察到软骨细胞坏死。动物可表现为急性关节炎（关节肿、活动受限）。但是根据研究发现，氟喹诺酮类药物致关节软骨损伤有以下几个特点：

1. 不同种类、不同剂量和疗程的氟喹诺酮类药物对动物的关节、软骨损伤的程度不同，其风险与剂量、疗程呈正相关。一项评估环丙沙星在幼年小猎犬中安全性的研究结果显示：给予口服环丙沙星治疗 14 天后，其中  $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗组的小猎犬有关节病变的临床症状， $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗组的小猎犬没有相关的临床症状。但是  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  和  $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  治疗组的小猎犬组织病理学研究均显示有软骨损伤，并且该病变在动物生长过程中（5 个月观察期）持续存在。而剂量为  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，疗程 14d 的环丙沙星治疗组，小猎犬并未出现关节毒性，其成长没有受影响 [14]。
2. 氟喹诺酮类药物对不同种类的动物关节损伤的程度不同，其中狗是最易出现关节损伤的物种。有研究评

估氟喹诺酮类药物对小羊羔生长软骨的影响（与小猎犬和小鼠相比，小羊羔的生长发育和活动特点与人类更接近），结果显示：给予环丙沙星或加替沙星 14 d 后（给药剂量等效于儿童的治疗剂量），在临床症状和微观组织检查方面，小羊羔的关节软骨并未显示任何异常<sup>[15]</sup>。

## 2.2 氟喹诺酮类药物致软骨、关节损伤的人类临床试验

2004 年，美国食品药品监督管理局（FDA）公布了有关环丙沙星临床试验的安全性数据分析结果。这是一项大型的前瞻、随机、对照、双盲、多中心的临床研究，该研究评估了环丙沙星治疗 1~17 岁儿童复杂尿路感染的安全性（其中环丙沙星治疗组 335 人，对照组 349 人）。用药 6 周后随访，环丙沙星治疗组和对照组的关节病变率为 9.3% 和 6.0%（95%CI，-0.8~7.2）。随访 1 年结束时，累积关节病变率分别为 13.7% 和 9.5%（95%CI，-0.6~9.1）<sup>[16]</sup>。

Noel 等人根据 3 项多中心有效性试验评价 2 523 名儿童使用左氧氟沙星的安全性（其中共 2 233 名儿童完成了 1 年的随访，左氧氟沙星治疗组 1 340 人，对照组 893 人，年龄为 6 个月~16 岁），研究统计患者发生一个或多个骨骼肌不良事件（关节炎、关节痛、腱病变或步态异常）的人数。结果表明：左氧氟沙星治疗组骨骼肌不良事件的发生率高于非喹诺酮药物对照组，其中随访 2 个月治疗组与对照组骨骼肌不良事件的发生率为 2.1% 和 0.9%（ $P=0.04$ ），随访 12 个月该不良反应发生率为 3.4% 与 1.8%（ $P=0.03$ ）<sup>[17]</sup>。为进一步评估氟喹诺酮类药物对儿童的长期安全性，Bradley 等对上述 207 位已发生骨骼肌不良反应或者毒性风险增加的患儿进行 5 年的长期随访（其中 124 位患儿来自左氧氟沙星治疗组，83 位患儿来自非喹诺酮治疗组）。5 年随访结束时统计，仅有 2 例患儿（两组各 1 例）出现可能由于药物治疗导致的骨骼肌不良事件，数据安全和监测委员会对这 2 例不良事件的判断结果为：没有 1 例不良事件与研究药物的相关性为“可能相关”。该结果表明左氧氟沙星致软骨损伤并不常见，而且可能是可逆的<sup>[18]</sup>。

Kaguelidou 等人系统评价了环丙沙星在新生儿中的有效性、安全性及药代动力学特点。该研究共纳入 1996 年至 2009 年的 32 篇文献，共有 451 位新生儿因多药耐药或临床一线治疗无效、病情恶化接受环丙沙星的治疗。研究结果发现环丙沙星治疗组未发生严重不良反应，而且在对软骨损伤和生长的影响方面（随访期仅为治疗结束后的几个月内），环丙沙星治疗组和对照组没有显著差异<sup>[19]</sup>。

金福调查观察了 121 例发生感染性疾病的患儿使用氟喹诺酮（环丙沙星、左氧氟沙

星)后的不良反应,其中发生髋关节酸痛的3例,占2.5%。所有病例停药后症状在短期内缓解消失。停药随访1年,患儿发育未见异常<sup>[20]</sup>。

此外不同类型的氟喹诺酮类抗菌药物导致骨关节损伤的几率不同,其中一项队列研究结果显示,培氟沙星和左氧氟沙星致骨关节损伤不良反应的发生率分别为18.2%和3.3%<sup>[21]</sup>。

### 2.3 氟喹诺酮类药物致软骨、关节损伤的作用机制

氟喹诺酮类药物致软骨损伤的具体机制尚未清楚,目前研究发现其对DNA、胶原纤维和蛋白多糖合成产生抑制效应及氧化应激等可致软骨损伤。此外氟喹诺酮类药物的镁离子螯合性可降低镁离子利用量,影响软骨细胞表面分子整合素的正常功能,也可导致软骨细胞损伤<sup>[22]</sup>。

## 3 氟喹诺酮类药物在儿童患者临床应用中的争论

由于氟喹诺酮类抗菌药物可致幼年动物的关节、软骨损伤,对于氟喹诺酮类药物在儿科的临床应用,目前临床领域存在着两种不同的意见。一方反对氟喹诺酮用于儿童,而另一方认为儿童也不应完全禁用氟喹诺酮类药物。

反对儿童使用氟喹诺酮:《中华人民共和国药典(二部)临床用药须知》阐明氟喹诺酮类药物应避免用于18岁以下的未成年人<sup>[23]</sup>。《抗菌药物临床应用指导原则(2015版)》中关于氟喹诺酮药物的阐述为:18岁以下未成年患者、妊娠期及哺乳期妇女应避免使用本类药物<sup>[24]</sup>。而且大多药品说明书规定氟喹诺酮类抗菌药物不宜用于、避免用于或禁用于18岁以下的小儿及青少年。

儿童不应完全禁用氟喹诺酮类药物:1996年中华儿科杂志就“关于喹诺酮类药物在儿童的应用”问题,征询了国内一些权威儿科专家的意见,专家意见都认为儿童不禁用喹诺酮类药物,但要严格掌握适应症,并注意观察药物的毒副作用<sup>[25]</sup>。《诸福棠实用儿科学》认为:对儿童不应禁用氟喹诺酮类药物,使用剂量不应超过 $10\sim 15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,疗程不要超过7天<sup>[26]</sup>。《马丁代尔大药典》阐明:对于儿童和青少年不应绝对禁止应用氟喹诺酮类药物,在权衡利弊的情况下,儿童和青少年可以使用氟喹诺酮类药物<sup>[27]</sup>。且世界卫生组织《儿童基本药物清单》中包括了可用于儿童结核病治疗的氧氟沙星和左氧氟沙星、及治疗儿童志贺菌感染的环丙沙星。

## 4 氟喹诺酮类药物在儿童中的应用

虽然对于儿童能否使用氟喹诺酮类药物,临床至今未有统一的共识,但是在特殊病



情下，仍有说明书或指南提及儿童可使用氟喹诺酮类药物治疗。以下结合药品说明书、MICROMEDEX<sup>[28]</sup>、英国儿童处方集<sup>[29]</sup>和权威指南、专家共识，本共识整理了一些常见喹诺酮类药物（环丙沙星、左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星）用于儿科的一些适应证、剂量及疗程，见表 1，以期为临床用药提供指导和依据。

## 4.1 全身用氟喹诺酮类抗菌药物在儿童中的应用

### 4.1.1 已被批准的适应证

总结氟喹诺酮类药物已被中国食品药品监督管理局（CFDA）、美国食品药品监督管理局（FDA）及欧洲药品管理局（EMA）批准的适应证。

4.1.1.1 吸入性炭疽（暴露后） 左氧氟沙星（可乐必妥）已被 CFDA、FDA 及 EMA 批准用于≥6 个月儿科患者吸入性炭疽（暴露后）的治疗，环丙沙星（西普乐注射液）已被 CFDA、FDA 及 EMA 批准用于出生后-17 岁的患儿及成人吸入性炭疽（暴露后）。对于疑似或确诊暴露炭疽芽孢杆菌孢子后必须尽快开始药物的治疗。美国免疫实践咨询委员会（ACIP）推荐尽早给予炭疽吸附疫苗，同时推荐环丙沙星（或多西环素）作为吸入性炭疽（暴露后）的一线预防用药，左氧氟沙星作为二线预防用药（不能耐受环丙沙星或对环丙沙星耐药）<sup>[30]</sup>。左氧氟沙星对炭疽吸入暴露后的预防作用尚未对人体进行试验，且儿童使用左氧氟沙星超过 14 天治疗的安全性尚未研究。仅在获益大于风险时，才能使用左氧氟沙星长期治疗。

尽管儿童限制使用环丙沙星或多西环素（<8 岁），但鉴于炭疽的严重性，对于接触过雾化的炭疽孢子的<18 岁的儿童依然推荐服用环丙沙星或多西环素。当分离的炭疽杆菌对阿莫西林的最低抑制浓度(MIC)≤0.125 μg · mL<sup>-1</sup> 时，阿莫西林也可作为一线用药的替代药物（阿莫西林也未被批准用于治疗 and 预防吸入性炭疽）。可考虑从环丙沙星或多西环素向阿莫西林转换，以完成 60 天的治疗疗程。

如果确认患者暴露后应尽快实施抗菌药物治疗，服药疗程不少于 60 天。若给予抗菌药物治疗的同时给予炭疽疫苗，抗菌药物应持续服用到第三剂疫苗结束后的第 14 天（即使抗菌药物的疗程可能已超过 60 天）。

4.1.1.2 严重和复杂的尿路感染、复杂性肾盂肾炎 尿路感染患者感染的病原菌 90%为革兰阴性菌，特别是大肠埃希菌和铜绿假单胞菌。FDA 和 EMA 批准环丙沙星用于治疗 1~17 岁儿童的复杂性肾盂肾炎、严重和复杂的尿路感染。由于与对照药（头孢菌素）相比，骨骼肌和神经系统等不良反应的发生率较高，环丙沙星并不是治疗复杂性肾盂肾炎和复杂性尿路感染的一线用药。因此指南认为氟喹诺酮不推荐用于经验性治疗急性非复杂性膀胱炎，但氟喹诺酮类可作为不能耐受标准治疗、多药耐药时的替代治疗药物<sup>[31]</sup>。2017 年 7 月 CFDA 发布《关于修订全身用氟喹诺酮类药品

说明书的公告》，也修改了全身使用氟喹诺酮类药品的适应证，对于单纯性尿路感染和急性非复杂性膀胱炎，只有在没有其他治疗选择的情况下，才可使用氟喹诺酮类抗菌药物。

**4.1.1.3 鼠疫** FDA 批准左氧氟沙星用于 $\geq 6$ 个月儿童及成人鼠疫的治疗。FDA 批准环丙沙星用于从出生至 17 岁患儿及成人的鼠疫治疗，该适应症的有效性研究来源于动物。一旦怀疑有鼠疫，应立即开始静脉治疗，待患者病情改善后，可口服治疗。美国国家疾病控制与预防中心（CDC）推荐氟喹诺酮类药物（左氧氟沙星、环丙沙星）作为儿童治疗鼠疫的一线治疗药物<sup>[32]</sup>，治疗时间为 10 至 14 天，或烧退 2 天后。

**4.1.1.4 铜绿假单胞菌引起的囊性纤维性变体支气管肺感染** 囊性纤维化患者存在先天基因的异常，反复慢性呼吸道感染和呼吸功能衰竭是患儿死亡的主要原因，其中铜绿假单胞菌为主要感染病原菌。环丙沙星被 EMA 批准用于治疗因铜绿假单胞菌引起的囊性纤维性变体支气管肺感染的患儿。对于囊性纤维化患儿的铜绿假单胞菌感染常用治疗方案有雾化多粘菌素或妥布霉素 $\pm$ 口服环丙沙星。铜绿假单胞菌感染的早期治疗并没有明确最优的抗菌治疗方案，且目前没有证据表明联用口服环丙沙星会对治疗带来额外的获益。其中 EPIC 研究的结果表明对于新诊断的铜绿假单胞菌感染患儿，妥布霉素联用环丙沙星并没有优于单用妥布霉素<sup>[33]</sup>。美国囊性纤维化基金会 2014 年《囊性肺纤维化指南》中推荐雾化吸入抗菌药物用于治疗铜绿假单胞菌引起的囊性纤维性变体支气管肺感染，如吸入妥布霉素（300 mg，bid）28d<sup>[34]</sup>。虽然雾化妥布霉素对于铜绿假单胞菌感染的初始治疗是有效的，但并非所有患者都治疗成功。因此许多临床专家都推荐加用其他抗菌药物用于慢性感染患者、耐药患者。

## **4.1.2 未被批准的适应证**

**4.1.2.1 发热伴中性粒细胞减少** 中性粒细胞缺乏伴发热是肿瘤患儿的常见棘手问题，及时恰当的抗菌药物治疗可有效减少患儿感染相关的死亡率。美国 IDSA 指南和中国指南均提出在治疗前对患儿的病情危险度进行评估（高危患儿还是低危患儿），临床应根据患儿的危险度分层经验性选择抗菌药物<sup>[35-37]</sup>。

低危患儿是指预期粒细胞缺乏的时间 $\leq 7$  d、无活动性合并症，同时肝肾功能正常或损害较轻且稳定的患儿。对于低危患儿可在门诊或住院接受口服或静脉注射抗菌药物进行初始经验性治疗。美国 IDSA 指南纳入的文献对比了氟喹诺酮单药，或者氟喹诺酮联合阿莫西林克拉维酸钾口服和静脉用药之间的差别。结果显示口服和静脉用药之间治疗失败率没有显著差异，且没有感染导致的死亡病例报导。若患儿在接受经验性

口服治疗 48h 后，患儿发热及临床症状无好转，应住院重新评估并开始静脉使用广谱抗菌药物治疗<sup>[37]</sup>。而高危患儿必须立即住院治疗，经验性初始用药为能覆盖铜绿假单胞菌的  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物，推荐碳青霉烯类、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦作为高危患儿初始的经验治疗用药。抗菌药物的治疗疗程应持续用至患儿  $\text{ANC} \geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ，可根据病情适当延长。

一般情况下不因预防为目的而使用抗菌药物，对于预计中性粒细胞缺乏  $\leq 7\text{d}$  的低危患儿，不推荐预防性应用抗菌药物。对于高危患儿，推荐预防性用药。成人预防用药推荐选用氟喹诺酮类（环丙沙星、左氧氟沙星），但是由于动物试验显示氟喹诺酮类药物对骨关节有毒性作用，因此临床对于儿童患者不常规使用氟喹诺酮类药物用于预防。高质量的临床试验并未评估氟喹诺酮用于儿童预防的风险-效益比，但是对于高风险患者，如接受异基因造血干细胞移植或者急性白血病诱导治疗期可酌情考虑使用氟喹诺酮类药物进行预防<sup>[35]</sup>。延长氟喹诺酮的预防使用的时间可能会增加这类人群细菌耐药的风险<sup>[38]</sup>。

**4.1.2.2 社区获得性肺炎** 2011 年由儿科感染病学会（PIDS）和美国感染病学会（IDSA）联合制定的首个美国婴儿及  $>3$  个月儿童的社区获得性肺炎（CAP）处理指南推荐<sup>[39]</sup>：对于住院患儿，若同时考虑非典型病原菌（肺炎支原体和肺炎衣原体）感染时，经验性用药推荐加用阿奇霉素，替代药物可选择克拉霉素、红霉素和多西环素（ $>8$  岁儿童）。对于骨骼发育成熟的青少年或者不能耐受大环内酯类的  $\geq 6$  个月的儿童也可选左氧氟沙星作为替代药物。

考虑肺炎链球菌感染的患者，若患儿有严重过敏史（包括速发型过敏史），治疗可选择氟喹诺酮类（如左氧氟沙星）、利奈唑胺、克林霉素（如敏感）。氟喹诺酮类药物不常规用于治疗儿童的流感嗜血杆菌感染，除非患儿对所有口服的  $\beta$  内酰胺类药物有严重的过敏反应。

**4.1.2.3 急性中耳炎（复发和/或耐药）** 我国《儿童急性中耳炎诊疗——临床实践指南（2015 年制定）》中推荐儿童急性中耳炎的一线治疗药物为阿莫西林或口服阿奇霉素，并未提及喹诺酮类药物作为选择<sup>[40]</sup>。美国儿科学会，2013 年《急性中耳炎的诊断与治疗指南》中推荐治疗抗菌药物并不包含喹诺酮类。左氧氟沙星未被 FDA 批准用于儿童，而利奈唑胺也未被 FDA 批准用于治疗急性中耳炎。因此只有对于反复发作和/

或多药耐药的急性中耳炎患儿，应经儿科专家、抗感染专家、检验科专家等的综合评估，在有细菌培养及药敏结果支持等条件下，才可谨慎使用左氧氟沙星和利奈唑胺<sup>[41]</sup>。

#### 4.1.2.4 胃肠道感染（伤寒、沙门氏菌、志贺菌感染，细菌性痢疾）

急性胃肠炎是儿科消化系统常见疾病之一，临床上常表现为腹泻（大便水样、次数增加）、伴或不伴呕吐、腹痛及发热。儿童腹泻主要发生在发展中国家，是我国的常见病之一，也是 5 岁以下儿童的主要死亡原因之一。抗菌药物并不是治疗急性胃肠炎的常规用药，只在特定病原体或临床确诊的情况下才能使用。急性胃肠炎常见的病原菌为沙门氏菌、志贺氏菌和霍乱弧菌。

我国 2009 年发表的《儿童腹泻病诊治治疗原则的专家共识》中表明要合理使用抗菌药物，对于急性水样便腹泻不常规使用抗菌药物，但若为粘液脓血便多为侵袭性细菌感染，须使用抗菌药物，药物可根据当地的药敏情况经验性选择，但共识中未提及具体抗菌药物的种类<sup>[42]</sup>。《欧洲儿童急性胃肠炎处理循证指南（2014 年版）》主要推荐阿奇霉素和头孢曲松钠，环丙沙星可作为无其他药物可选择时的替代药物<sup>[43,44]</sup>。

马家明等分析了某医院十年间（2003 年~2012 年）儿童感染性腹泻细菌谱与耐药性变迁，结果显示细菌耐药率有上升趋势<sup>[45]</sup>。近 5 年来大肠埃希菌对环丙沙星的耐药率高达 79.9%，志贺氏菌对环丙沙星的耐药率为 53.1%，而肠球菌对环丙沙星的耐药率为 69.3%。实验统计结果表明，儿童感染性腹泻常见病原菌对氟喹诺酮类的耐药率高，但是革兰阴性菌对于对哌拉西林/他唑巴坦敏感性较高，对亚胺培南的敏感率高达 100%。因此对于胃肠道感染患者抗菌药物的使用应结合细菌药敏结果，儿童优选敏感性高、安全性高的抗菌药物。

4.1.2.5 急性细菌性鼻窦炎 美国传染病学会（IDSA）推荐对于儿童急性细菌性鼻窦炎，阿莫西林克拉维酸（90 mg/kg/d, bid）为一线治疗药物。而对于既往出现青霉素 I 型超敏反应、或初始经验治疗效果不佳/存在耐药的严重感染儿童，可选左氧氟沙星作为二线替代药物<sup>[46]</sup>。克林霉素联合三代头孢推荐作为有青霉素过敏史(非 I 型超敏反应)患儿的替代药物。同时指南提出儿童或青少年应在没有其他安全、有效的可替代药物选择的情况下谨慎使用氟喹诺酮类药物。

4.1.2.6 布鲁杆菌病 2012 年《布鲁氏菌病诊疗指南（试行）》表明对布鲁氏菌病急性期的治疗，儿童推荐使用利福平联合复方新诺明治疗（8 岁以上儿童治疗药物选择同成年人），成人急性期的一线治疗药物多西环素合用利福平或链霉素，不能使用一线



药物或效果不佳的病例可酌情选用利福平+氟喹诺酮类，对于难治性病例可一线药物+氟喹诺酮药物<sup>[47]</sup>。

**4.1.2.7 耐药结核病** 根据 2014 年世界卫生组织（WHO）制定的国家结核病规划指南—儿童结核病管理(第 2 版)。单耐药结核病：如果治疗前已知或怀疑对异烟肼单耐药，或患儿所在地区异烟肼耐药率高，若患者的病变范围比较广泛，建议加用一种氟喹诺酮类药物，同时延长治疗时间至 9 个月以上。对利福平单耐药者建议给予异烟肼、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物治疗 12~18 个月，并且至少在治疗起始的 2 个月加用吡嗪酰胺。

**耐多药结核病：**儿童耐多药和广泛耐药结核病的治疗与成人相似，对怀疑为耐多药结核病的儿童应进行经验性治疗，但适宜的疗程尚不明确。建议对于确诊或怀疑耐多药结核分枝杆菌所引起的肺结核、结核性脑膜炎患儿，可以采用氟喹诺酮类药物治疗。左氧氟沙星和莫西沙星要优于氧氟沙星<sup>[48-49]</sup>。

#### 4.2 局部用氟喹诺酮类抗菌药物在儿童中的应用

全身用（口服/静脉使用）氟喹诺酮类抗菌药物可致动物软骨关节损伤，但是目前为止，并未有证据显示氟喹诺酮类药物的局部使用（滴眼/滴耳）会对关节有任何不良的影响。氟喹诺酮类药物的局部使用主要用于治疗结膜炎、角膜溃疡、以及中/外耳炎。

**4.2.1 结膜炎** CFDA 批准左氧氟沙星滴眼液、环丙沙星滴眼液、氧氟沙星滴眼液用于治疗敏感菌所致的结膜炎等，但未限定儿童的使用年龄，左氧氟沙星滴眼液（可乐必妥）和氧氟沙星滴眼液（泰利必妥）在儿童用药的注意事项一栏中引用国外≥1 岁以上儿童及成人使用滴眼液后发生不良反应的情况。FDA 批准 0.5%的左氧氟沙星滴眼液用于治疗≥6 岁儿童及成人的细菌性结膜炎。EMA 批准 0.5%的左氧氟沙星滴眼液用于治疗≥1 岁儿童及成人由敏感菌引起的外眼部感染（如结膜炎等）。FDA 和 EMA 批准 0.3%的环丙沙星滴眼液用于治疗所有年龄患者的细菌性结膜炎，批准 0.3%氧氟沙星滴眼液用于治疗≥1 岁儿童及成人的细菌性结膜炎。FDA 批准 0.5%莫西沙星滴眼液[Vigamox(R)]用于治疗所有年龄患者的细菌性结膜炎，批准 0.5 莫西沙星滴眼液[Moxeza (TM)]用于治疗≥4 个月儿童及成人的细菌性结膜炎。

**4.2.2 角膜溃疡** CFDA 批准环丙沙星滴眼液、氧氟沙星滴眼液用于治疗敏感菌所致的角膜溃疡，但未限定儿童的使用年龄，氧氟沙星滴眼液（泰利必妥）在儿童用药的注意事项一栏中应用国外≥1 岁以上儿童及成人使用滴眼液后发生不良反应的情况。FDA 分别批准 1.5%的左氧氟沙星、0.3%氧氟沙星滴眼液用于治疗≥6 岁儿童、≥1 岁儿童及成

人的角膜溃疡。FDA 和 EMA 批准 0.3%环丙沙星滴眼液用于治疗所有年龄患者的角膜溃疡。

**4.2.3 中耳炎、外耳炎** CFDA 批准环丙沙星滴耳液、氧氟沙星滴耳液用于治疗中耳炎、外耳炎，但未限定儿童的使用年龄。FDA 批准 0.3%环丙沙星滴耳液用于治疗≥6 个月患儿及成人的中耳炎、外耳炎，批准 0.2%环丙沙星滴眼液用于治疗≥1 岁儿童及成人的急性外耳炎。FDA 批准 0.3%氧氟沙星滴耳液用于治疗≥1 岁儿童及成人的急性中耳炎，治疗≥6 个月儿童及成人的急性外耳炎，治疗≥12 岁儿童及成人的慢性化脓性中耳炎。

表 1 儿童使用氟喹诺酮药物的剂量及疗程

| 药物   | 剂量及疗程   |
|------|---|
| 环丙沙星 | 肾盂肾炎、复杂尿路感染（1~17 岁患儿）：（疗程 10~21 d）<br>口服：10~20 mg • kg <sup>-1</sup> ， q12h(每次最大剂量 750 mg)<br>静脉：6~10 mg • kg <sup>-1</sup> ， q8h (每次最大剂量 400 mg)<br>吸入性炭疽（出生后-17 岁）：（疗程 60 d）<br>口服：10~15 mg • kg <sup>-1</sup> q12h（每次最大剂量 500 mg）<br>静脉滴注：10~15 mg • kg <sup>-1</sup> ， q12h（每次最大剂量 400 mg）<br>铜绿假单胞菌引起的囊性纤维性变体支气管肺感染：（10~14 d）<br>口服：20 mg • kg <sup>-1</sup> q12h (每次最大剂量 750 mg)<br>静脉：10 mg • kg <sup>-1</sup> q8h（每次最大剂量 400 mg）<br>鼠疫：(疗程 10~21 d)<br>静脉：10 mg • kg <sup>-1</sup> q8h~q12h（每次最大剂量 400 mg）<br>口服：15 mg • kg <sup>-1</sup> q8h~q12h（每次最大剂量 500 mg）<br>其他严重感染（发热伴中性粒细胞减少、胃肠道感染）<br>静脉：10 mg • kg <sup>-1</sup> q8h (每次最大剂量 400 mg)<br>口服：20 mg • kg <sup>-1</sup> q12h(每次最大剂量 750 mg) |

|              |   |
|--------------|---|
| 左氧氟沙星        | <p>吸入性炭疽（≥6 个月患儿）：（疗程为 60 d）</p> <p>    患儿&gt;50 kg（≥6 个月）：500 mg qd</p> <p>    患儿&lt;50 kg（≥6 个月）：8 mg • kg<sup>-1</sup> q12h（每次剂量不超过 250 mg）</p> <p>鼠疫：（疗程 10~14 d）</p> <p>    患儿&gt;50 kg（≥6 个月）：500 mg qd</p> <p>    患儿&lt;50 kg（≥6 个月）：8 mg • kg<sup>-1</sup> q12h（每次剂量不超过 250 mg）</p> <p>社区获得性肺炎：（疗程 10 d）</p> <p>    6 个月-5 岁：8~10 mg • kg<sup>-1</sup> q12h（每日最高剂量 750 mg）</p> <p>    5~16 岁：8~10 mg • kg<sup>-1</sup> qd</p> <p>    骨骼成熟的青少年：500 mg qd</p> <p>急性细菌性鼻窦炎：（疗程 10~14 d）</p> <p>    10~20 mg • kg<sup>-1</sup> • d<sup>-1</sup>，q12~24 h，po</p> <p>耐多药结核：</p> <p>    7.5~10 mg • kg<sup>-1</sup> qd（每日最大剂量 750 mg）</p> <p>静脉剂量同口服一样</p> |
| 莫西沙星         | <p>耐多药结核：</p> <p>    7.5~10 mg • kg<sup>-1</sup> qd（每日最大剂量 400 mg）</p>  |
| 0.5%左氧氟沙星滴眼液 | <p>细菌性结膜炎（FDA≥6 岁儿童，EMA≥1 岁儿童）</p> <p>    1~2 d：1~2 滴/次，q2h（清醒，一天最多 8 次）</p> <p>    3~7 d：1~2 滴/次，q4h（清醒，一天最多 4 次）</p> <p>CFDA 说明书：每次 1 滴，tid（根据症状适当增减，角膜炎治疗急性期每 15~30 min 滴眼 1 次，严重病例开始 30 min 内每 5 min 滴眼 1 次）</p>  |
| 1.5%左氧氟沙星滴眼液 | <p>角膜溃疡（≥6 岁儿童）</p> <p>    1~3 d：每次 1~2 滴，q30 min~2 h（清醒）；每次 1~2 滴，q4~6 h（休息）</p> <p>    4 d 治疗结束：每次 1~2 滴，q1~4 h（清醒）</p>   |
| 0.3%环丙沙星滴眼液  | <p>细菌性结膜炎（≥0 岁儿童）</p> <p>    1~2 d：每次 1~2 滴，q2h（清醒）</p> <p>    3~7 d：每次 1~2 滴，qid（每日 4 次）</p> <p>角膜溃疡（≥0 岁儿童）</p> <p>    第 1 天前 6 h：每次 2 滴，q15min，第 1 天后 18 h：每次 2 滴，q30min</p> <p>    第 2 天：每次 2 滴，q1h</p> <p>    3~14 d（疗程可能超 14 d）：每次 2 滴，q4h</p> <p>CFDA 说明书：每次 1~2 滴，每日 3~6 次</p>  |
| 0.3%氧氟沙星滴眼液  | <p>细菌性结膜炎（≥1 岁儿童）</p> <p>    1~2 d：每次 1~2 滴，q2~4h</p>   |

|                  |   |
|------------------|---|
|                  | 3~7 d: 每次 1~2 滴, qid  |
|                  | 角膜溃疡 (≥1 岁儿童)   |
|                  | 1~2 d: 每次 1~2 滴, q30min (清醒); 1~2 滴/次, q4~6h (休息)   |
|                  | 3~7 d: 每次 1~2 滴, q1h (清醒)   |
|                  | 7~9 d 或治疗结束: 每次 1~2 滴, qid  |
|                  | CFDA 说明书: 每次 1 滴, tid (根据症状适当增减)  |
| 0.5% 莫西沙星滴眼液     | 细菌性结膜炎 (≥0 岁儿童)<br>每次 1 滴, bid~tid, 7 d   |
| 0.3% 环丙沙星地塞米松滴耳液 | 急性中耳炎 (≥6 个月儿童)<br>每次 4 滴, bid, 7 d<br>外耳炎 (FDA: ≥6 个月儿童; EMA: ≥1 岁儿童)<br>每次 4 滴, bid, 7 d<br>CFDA: 成人每次 6~10 滴, 每日 2~3 次。对小儿适当减少滴数   |
| 0.2% 环丙沙星滴耳液     | 外耳炎 (≥1 岁儿童)<br>0.25 mL, bid, 7 d   |
| 0.3% 氧氟沙星滴耳液     | 急性中耳炎 (≥1 岁儿童)<br>5 滴, bid, 10 d<br>慢性化脓性中耳炎 (≥12 岁儿童)<br>10 滴, bid, 14 d<br>外耳炎 (≥6 个月儿童)<br>6 个月~13 岁儿童: 5 滴, qd, 7 d<br>≥13 岁儿童: 10 滴, qd, 7 d<br>CFDA: 成人每次点耳 6-10 滴, 每日 2 次。对小儿适当减少滴数。 |

## 5 氟喹诺酮类药物的耐药机制及现状

随着氟喹诺酮类药物的广泛应用, 其耐药问题也日益突出。氟喹诺酮类药物耐药机制包括: 编码 DNA 回旋酶和拓扑异构酶的细菌染色体的基因突变, 使其作用靶位点改变而致耐药; 编码外排泵的基因突变或过度表达使菌体内药物浓度降低而致耐药<sup>[50]</sup>。此外近几年发现质粒介导的喹诺酮耐药 (如 qnr 基因) 也发挥着重要的作用<sup>[51]</sup>。

2016 年中国细菌耐药监测网 (CHINET) 统计数据表明, 29 799 株大肠埃希菌对环丙沙星的耐药率高达 56%, 因此 2015 年《抗菌药物指导原则》阐明: 严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围手术期预防用药。

成人与儿童耐药性具有一定的差异性, 由于氟喹诺酮类药物限制在儿童中使用, 儿童患者氟喹诺酮的耐药率要低于成人。Rose 等做了一项研究评估儿童使用氟喹诺酮的剂



量、疗程与耐药率的关系。从 2001 年~2009 年,革兰阴性细菌对环丙沙星和左氧氟沙星的敏感性分别从 96.1%和 96.6%降至 93.4%和 95.9% ( $P=0.16$ )<sup>[52]</sup>。Raidt 等研究近十年来(2001-2011 年)肺囊性纤维化(CF)下呼吸道标本分离的重要病原菌的分离率和耐药率,其中铜绿假单胞菌对环丙沙星的耐药率显著增加(2011 年为 23.1%,2001 年为 4.4%, $P < 0.001$ )<sup>[53]</sup>。

李建华等人比较了成人与儿童下呼吸道感染患者的病原菌分布及耐药性,儿童常见的阴性菌是肠炎克雷伯菌、大肠埃希菌,环丙沙星的耐药率分别为 41.1%、37.1%。成人常见的阴性菌为肠炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌,环丙沙星的耐药率分别为 41.7%、43.5%。儿童和成人常见的阳性菌均为金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌,成人常见阳性菌对左氧氟沙星的耐药率为 51.2%和 25.0%,而儿童患者常见阳性菌对左氧氟沙星的耐药率要远低于成人,分别为 8.3%和 6.9%<sup>[54]</sup>。说明对于革兰阴性菌,环丙沙星在儿童的耐药率高,与成人接近。而对于革兰阳性菌,环丙沙星在儿童的耐药率要明显低于成人。

## 6 总结

氟喹诺酮类药物不宜常规地用于治疗<18 岁儿童的感染性疾病。目前临床对于氟喹诺酮类药物在儿童中的使用都比较谨慎,只对危及生命的急症感染推荐作为一线治疗,如鼠疫、吸入性炭疽(暴露后)。对于已知有其他安全有效药物治疗的感染,仅在其他药物治疗无效(多药耐药)、或者对其他药物严重过敏时才使用。因此本共识提出<18 岁儿童使用氟喹诺酮类药物必须满足的几个条件:①目前无其他安全有效的治疗药物可用;②药敏试验显示对氟喹诺酮类药物敏感的重症感染患者;③儿童使用氟喹诺酮类药物必须请感染学专家、感染科临床药师会诊,在充分权衡利弊后谨慎使用;④对于超说明书用药的情况,应通过医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会审批备案,并做好患者及家属的知情同意,以尽可能避免因用药引起的医疗纠纷;⑤使用氟喹诺酮类药时应谨慎严格控制剂量和时间,避免长期用药,同时密切注意短期可能出现的不良反应(如关节软骨的变化、中枢神经系统影响等),必要时作随访。

## 参考文献:

- [1] Albertson T E, Dean N C, El Solh A A, *et al.* Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(3):378-388.
- [2] Hsueh P R, Lau Y J, Ko W C, *et al.* Consensus statement on the role

- of fluoroquinolones in the management of urinary tract infections [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2011, 44(2):79-82.
- [3] Patel K, Goldman J L. Safety concerns surrounding quinolone use in children[J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(9): 1060-1075.
- [4] Yabe K, Satoh H, Ishii Y, *et al*. Early pathophysiologic feature of arthropathy in juvenile dogs induced by ofloxacin, a quinolone antimicrobial agent[J]. *Vet Pathol*, 2004, 41 (6): 673-681.
- [5] Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): 1287-1292.
- [6] Hambel B, Hullmann R, Schmidt H, *et al*. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwild clinical experience based on compassionate use-safety report[J]. *Pediatr Infect Dis J*. 1997,16(1): 127-129.
- [7] Bacci C, Galli L, de Martino M, *et al*. Fluoroquinolones in children: update of the literature [J], *J Chemotherapy*, 2015, 27(5): 257-265.
- [8] Goldman J A, Kearns G L, Pharm D. Fluoroquinolone use in paediatrics: focus on safety and place in therapy. 2011, 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines.1-13.
- [9] Gendrel D, Chalumeau M, Moulin F, *et al*. Fluoroquinolones in paediatrics: a risk for the patient or for the community? [J]. *Lancet Infect Dis*. 2003, 3(9): 537-546.
- [10] Chien S, Wells T G, Blumer J L, *et al*. Levofloxacin pharmacokinetics in children[J]. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45(2): 153-160.
- [11] Li F, Nandy P, Chien S, *et al*. Pharmacometrics-based dose selection of levofloxacin as a treatment for postexposure inhalational anthrax in children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, 54(1): 375-379.
- [12] 国家食品药品监督管理总局 CFDA.总局关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告: 2017 年第 79 号[Z].2017-07-05.
- [13] Machida M, Kusajima H, Maeda A, *et al*. A toxicokinetic study of norfloxacin-induced arthropathy in juvenile animals[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990, 105(3):403-412.
- [14] von Keutz E, Rühl-Fehlert C, Drommer W, *et al*. Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free

period[J]. Arch Toxicol. 2004, 78(7):418–424.

[15] Sansone J M, Wilsman N J, Leiferman E M, *et al.* The effect of fluoroquinolone antibiotics on growing cartilage in the lamb model[J]. J Pediatr Orthop. 2009, 29(2):189–195.

[16] US Food and Drug Administration, Division of Special Pathogen and Immunologic Drug Products. Summary of clinical review of studies submitted in a response to a pediatric written request: ciprofloxacin. Available at: [www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm447421.pdf](http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm447421.pdf). Accessed January 13, 2016.

[17] Noel G J, Bradley J S, Kauffman R E, *et al.* Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders[J]. Pediatr Infect Dis J. 2007, 26(10): 879–891.

[18] Bradley J S, Kauffman R E, Balis D A, *et al.* Assessment of musculoskeletal toxicity 5 years after therapy with levofloxacin[J]. Pediatrics. 2014, 134(1):e146–153.

[19] Kaguelidou F, Turner M A, Choonara I, *et al.* Ciprofloxacin use in neonates: a systematic review of the literature[J]. Pediatr Infect Dis J. 2011, 30(2):29–37.

[20] 金福, 儿童必须规范应用喹诺酮类药[J], 药学与临床, 2009, 12(6): 796-798.

[21] Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, *et al.* Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France[J]. Pediatrics. 2003, 111(6 Pt 1): 714-719.

[22] Sendzik J, Lode H and Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data[J]. Int J Antimicrob Agents. 2009, 33(3): 194–200.

[23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 559.

[24] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组, 抗菌药物临床应用指导原则[M], 北京: 人民卫生出版社, 2015, 57.

[25] 中华儿科杂志编辑委员会. 关于喹诺酮类药在儿童的应用[J]. 中华儿科杂志, 1996, 34(5): 358-359.

[26] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 874-892.

[27] James E F, Reynolds. MARTINDALE the extra pharmacopoeia[M]. 31th. London: Royal

Pharmaceutical Society, 2000,129-298.

[28] Micromedex (169) [DB/OL]. Truven Health Analytic Inc. 2017[2017-7-11].

<http://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>.

[29] Paediatric Formulary Committee, BNF for Children 2014-2015 (BNFC).

[30] Wright J G, Quinn C P, Shadomy S, *et al*. Use of anthrax vaccine in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009 [J]. MMWR Recomm Rep, 2010, 59(RR-6):1-30.

[31] Gupta K, Hooton T M, Naber K G, *et al*. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases [J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(5):e103-e120.

[32] Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Resources for clinicians - recommended antibiotic treatment for plague. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atlanta, GA. 2015. Available from URL:<https://www.cdc.g...> . As accessed 2017-07-11.

[33] Treggiari M M, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, *et al*. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2011, 165(9):847-856.

[34] Mogayzel P J , Naureckas E T, Robinson K A, *et al*. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. Ann Am Thorac Soc, 2014, 11 (10) :1640-1650.

[35] Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(4):e56-93.

[36] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会, 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南 (2016 年版) [J], 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.

[37] Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, *et al*. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell



transplantation recipients: 2017 update[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(18): 2082-2094.

[38] Castagnola E, Moroni C, Bandettini R, *et al.* Ciprofloxacin prophylaxis in children with acute leukemia in an era of increasing antibiotic resistance [J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(5): 581.

[39] Bradley J S, Byington C L, Shah S S, *et al.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America [J]. Clin Infect Dis, 2011, 53(7): e25-e76.

[40] 中国医师协会儿科医师分会儿童耳鼻咽喉专业委员会. 儿童急性中耳炎诊疗——临床实践指南（2015 年制定）[J], 中国实用儿科杂志, 2016, 31(2): 81-84.

[41] Lieberthal A S, Carroll A E, Chonmaitree T, *et al.* The diagnosis and management of acute otitis media[J]. Pediatrics, 2013, 131(3): e964-e999.

[42] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会感染学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(8): 634-636.

[43] Guarino A I, Ashkenazi S, Gendrel D, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 59(1):132-52.

[44] 丁翔宇, 刘艳辉, 冯超, 等. 儿童急性胃肠炎指南的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2015, 15(8): 892-897.

[45] 马家明, 都鹏飞. 十年间儿童感染性腹泻细菌谱与耐药性变迁分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2015, 19(5): 481-487.

[46] Chow A W, Benninger M S, Brook I, *et al.* IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(8):e72-e112

[47] 中华人民共和国卫生部. 布鲁氏菌病诊疗指南（试行）[J]. 传染病信息, 2012, 25（6）: 323-324.

[48] World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (second edition) [S]. 2014.

- [49] 焦伟伟, 孙琳, 肖婧, 等. 国家结核病规划指南—儿童结核病管理(第2版)[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 12(1): 65-74.
- [50] Aldred K J, Kerns R J, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance[J]. Biochemistry. 2014, 53(10):1565-1574.
- [51] Jacoby G A, Strahilevitz J, Hooper D C. Plasmid-mediated quinolone resistance[J]. Microbiol Spectr. 2014, 2(5) Microbiol Spectr. 2014; 2(2): 10.1128/microbiolspec.PLAS-0006-2013..
- [52] Rose L, Coulter M M, Chan S, *et al.* The quest for the best metric of antibiotic use and its correlation with the emergence of fluoroquinolone resistance in children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2014, 33(6):e158–e161.
- [53] Raidt L, Idelevich E A, Dübbbers A, *et al.* Increased prevalence and resistance of important pathogens recovered from respiratory specimens of cystic fibrosis patients during a decade[J]. Pediatr Infect Dis J. 2015, 34(7):700-705.
- [54] 李建华, 姜晓云, 毛惠珍, 等. 成人与儿童下呼吸道感染患者的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(20): 4610-4612.

# 关于印发《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》的通知

粤药会〔2017〕124 号

各医疗机构：

由于在幼年动物实验中发现，氟喹诺酮类药物可引起关节和软骨损伤，其在儿童应用中受到限制。大多氟喹诺酮类抗菌药物说明书规定，不宜用于、避免用于或禁用于 18 岁以下的儿童、妊娠及哺乳期妇女。尽管氟喹诺酮类抗菌药物在儿童治疗中被限制使用，但事实上，美国仅 2002 年就约有 520000 张氟喹诺酮类药物的处方用于 18 岁以下儿童，我国临床实践中也存在处方氟喹诺酮类药物给儿童的情况。

为帮助有关医疗机构规范氟喹诺酮类药物在儿童中的应用，本会组织专家制定了《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》，现予以印发，供各医疗机构参考。

各单位在执行过程中遇到任何问题，请及时向本会反映。

联系地址：广州市东风东路 753-2 号 广东省药学会 510080

联系电话：（020）37886326，37886321 传 真：37886330

电子邮箱：gdsyxh45@126.com

网 址：<http://www.sinopharmacy.com.cn>

附件：1、《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》起草专家组

2、《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》（请在本会网站“下载专区”下载）

广东省药学会

2017 年 12 月 19 日

附件 1:

## 《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》 起草专家组

### 执笔

|     |             |      |
|-----|-------------|------|
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院 | 主任药师 |
| 孙树梅 | 南方医科大学南方医院  | 主任医师 |

### 成员(按姓氏笔划排序)

|     |              |        |
|-----|--------------|--------|
| 丁少波 | 东莞市人民医院      | 主任药师   |
| 王 勇 | 南方医科大学珠江医院   | 主任药师   |
| 王 勇 | 广东省药学会       | 学术部副主任 |
| 王 燕 | 广州市第一人民医院    | 主任医师   |
| 王立军 | 北京大学深圳市医院    | 主任药师   |
| 王若伦 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师   |
| 尹一子 | 广州医科大学附属肿瘤医院 | 主任药师   |
| 叶丽卡 | 广州医科大学附属第二医院 | 主任药师   |
| 田 琳 | 中山大学附属第五医院   | 副主任药师  |
| 司徒冰 | 广州医科大学附属第三医院 | 主任药师   |
| 伍俊妍 | 中山大学孙逸仙纪念医院  | 主任药师   |
| 刘 韬 | 中山大学肿瘤防治中心   | 副主任药师  |
| 刘世霆 | 南方医科大学南方医院   | 主任药师   |
| 孙树梅 | 南方医科大学南方医院   | 主任医师   |



|     |              |          |
|-----|--------------|----------|
| 严鹏科 | 广州医科大学附属第三医院 | 主任药师     |
| 劳海燕 | 广东省人民医院      | 主任药师     |
| 李 健 | 广州军区广州总医院    | 主任医师     |
| 李庆南 | 汕头市中心医院      | 副主任药师    |
| 李澎灏 | 深圳市第二人民医院    | 主任药师     |
| 杨 敏 | 广东省人民医院      | 主任药师     |
| 吴建龙 | 深圳市药学会       | 主任药师、秘书长 |
| 吴晓松 | 暨南大学附属第一医院   | 主任药师     |
| 吴晓玲 | 广东省中西医结合医院   | 主任药师     |
| 吴新荣 | 广州军区广州总医院    | 主任药师     |
| 邱凯锋 | 中山大学孙逸仙纪念医院  | 副主任药师    |
| 何光明 | 北京大学深圳市医院    | 主任药师     |
| 何艳玲 | 广州市妇女儿童医疗中心  | 主任药师     |
| 张永明 | 中山大学附属第三医院   | 主任药师     |
| 陈 孝 | 中山大学附属第一医院   | 主任药师     |
| 陈 杰 | 中山大学附属第一医院   | 主任药师     |
| 陈文瑛 | 南方医科大学第三附属医院 | 主任药师     |
| 陈正贤 | 中山大学附属第六医院   | 主任医师     |
| 陈吉生 | 广东药科大学附属第一医院 | 主任药师     |
| 陈怡禄 | 广州市妇女儿童医疗中心  | 主任药师     |
| 林 华 | 广东省中医院       | 主任中药师    |
| 林壮民 | 广东省第二人民医院    | 副主任药师    |

|           |               |          |
|-----------|---------------|----------|
| 金伟军       | 暨南大学附属第一医院    | 主任药师     |
| 郑志华       | 广东省药学会        | 主任药师、秘书长 |
| 郑锦坤       | 粤北人民医院        | 主任药师     |
| 钟劲松       | 珠海市人民医院       | 主任药师     |
| 郭 丹       | 南方医科大学南方医院    | 主任药师     |
| 唐洪梅       | 广州中医药大学第一附属医院 | 主任中药师    |
| 陶 玲       | 中山大学附属第三医院    | 副主任药师    |
| 黄红兵       | 中山大学肿瘤防治中心    | 主任药师     |
| 常惠礼       | 清远市人民医院       | 主任药师     |
| 曾英彤       | 广东省人民医院       | 主任药师     |
| 谢守霞       | 深圳市人民医院       | 主任药师     |
| 赖伟华       | 广东省人民医院       | 主任药师     |
| 蔡庆群       | 广州中医药大学第一附属医院 | 主任中药师    |
| 黎小妍       | 中山大学附属第六医院    | 副主任药师    |
| 黎月玲       | 广州市红十字会医院     | 主任药师     |
| 黎曙霞       | 中山大学附属第一医院    | 主任药师     |
| 魏 理       | 广州医科大学附属第一医院  | 主任药师     |
| <b>秘书</b> |               |          |
| 赵文霞       | 中山大学孙逸仙纪念医院   | 药师       |