

昔

第2版


感染性疾病 与抗微生物治疗

主编 汪复



CANRANXING JIBING

KANGWEISHENGWU ZHILIAO

 復旦大學出版社

感染性疾病与抗微生物治疗

(第2版)

主 编 汪 复

编写者 (以姓氏笔画为序)

王明贵 杨 帆 李光辉

吴菊芳 汪 复 张永信

张婴元 施耀国

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

感染性疾病与抗微生物治疗 / 汪复主编. —2版. —上海:
复旦大学出版社, 2007. 2

ISBN 978-7-309-05390-6

I. 感… II. 汪… III. 抗感染药—临床应用 IV. R978

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 019537 号

感染性疾病与抗微生物治疗

汪 复 主编

出版发行 **复旦大学出版社** 上海市国权路 579 号 邮编: 200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65118853(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 王晓萍

总 编 辑 高若海

出 品 人 贺圣遂

印 刷 句容市排印厂
开 本 850×1168 1/32
印 张 11.625
字 数 312 千
版 次 2007 年 2 月第二版第二次印刷
印 数 4 001—5 500

书 号 ISBN 978 - 7 - 309 - 05390- 6 / R · 546
定 价 24.00 元

如有印装质量问题, 请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

前 言

自从抗感染药物应用于临床以来,人类在对付病原微生物引起的各种感染中已取得显著成效。但由于新的病原不断出现,引起新的感染,例如大肠杆菌 O157、支原体属、衣原体属、棒状杆菌 JK、不典型分枝杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌等。同时也由于抗感染药物的广泛应用,导致细菌耐药性迅速产生,造成治疗困难。目前,在临床上构成严重感染者如耐甲氧西林葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌属、耐第三代头孢菌素的革兰阴性杆菌及多重耐药性结核分枝杆菌等。因此,感染性疾病的诊断和治疗仍是临床上的重要课题。本书的重点是叙述当前临床应用的各类抗感染药物的特点及其在治疗中的作用和地位,各类感染包括耐药菌感染的抗感染药物治疗原则、合理选用、给药方案、不良反应及其防治等。本书的主要读者对象为医药院校在校学生、研究生,临床各科医生和药学工作人员。书中内容经过不断更新,力求反映抗感染治疗的当代水平,并结合国内临床经验,简明扼要,实用性强。

本书承何国钧、乐嘉豫两位教授分别参与抗结核药、抗麻风药及性传播性疾病等内容的编写,特此致谢。

限于编写者水平,本书中不妥之处,尚祈读者指正。

编 者

2000年6月

目 录

第一章 临床微生物学	1
第一节 常见病原微生物的诊断及其临床意义	1
一、人类的固有微生物和致病微生物	1
二、临床标本的采集和检测	2
三、病原微生物检查技术及进展	5
第二节 细菌耐药性及其变迁	10
一、耐药性类型的遗传基础	11
二、耐药性产生的机制	11
三、细菌耐药性变迁及其防治	14
第三节 与抗感染治疗有关的实验室检查	16
一、药物敏感性试验	16
二、联合药敏试验	17
三、血清杀菌滴度	18
四、细菌 β 内酰胺酶测定	18
五、血液和体液中抗感染药物浓度的监测	19
第二章 临床药理学	20
第一节 临床药物代谢动力学	20
一、药物代谢动力学的基本概念	20
二、抗感染药物的体内过程	21
第二节 治疗药物监测及个体化给药	29
一、治疗药物监测的适应证	30

二、血药浓度监测与给药方案个体化	32
三、治疗药物监测方法	32
第三章 抗感染药在特殊情况下的应用	34
第一节 抗感染药在老年人和新生儿患者中的应用	34
一、抗感染药在老年患者中的应用	34
二、抗感染药在新生儿中的应用	36
第二节 抗感染药在妊娠期和哺乳期患者中的应用	40
一、抗感染药在妊娠期患者中的应用	40
二、抗感染药在哺乳期患者中的应用	43
第三节 肝功能减退时抗感染药的应用	44
一、肝病时的药物代谢动力学	44
二、肝功能减退时抗感染药物的应用	45
第四节 肾功能减退时抗感染药的应用	47
一、肾功能减退对抗感染药物体内过程的影响	48
二、肾功能减退时抗感染药物的应用	48
三、肾功能减退时给药方案的调整	51
第四章 各类抗感染药简介	55
第一节 青霉素类	55
第二节 头孢菌素类	61
第三节 其他 β 内酰胺类	74
一、头霉素类	74
二、碳青霉烯类	78
三、单环 β 内酰胺类	81
四、氧头孢烯类	83
五、 β 内酰胺酶抑制剂及其复合制剂	84
第四节 氨基糖苷类	91
第五节 大环内酯类	99
第六节 四环素类	103

第七节 氯霉素类	106
第八节 林可霉素类	109
第九节 其他抗生素	112
一、多肽类	112
二、磷霉素	118
三、夫西地酸	120
第十节 喹诺酮类	121
第十一节 化学合成药	126
一、喹啉类	126
二、孟德立胺	128
三、磺胺药(附甲氧苄和溴莫普林)	128
四、甲硝唑与替硝唑	132
第十二节 抗分枝杆菌药	134
一、抗结核分枝杆菌药	134
二、抗非结核分枝杆菌药	150
三、抗麻风分枝杆菌药	151
第十三节 抗真菌药	153
一、两性霉素 B	153
二、氟胞嘧啶	156
三、吡咯类	157
四、制霉菌素	161
五、灰黄霉素	161
第十四节 抗病毒药	163
一、金刚烷胺、金刚乙胺	165
二、阿昔洛韦	166
三、伐昔洛韦	166
四、喷昔洛韦和泛昔洛韦	167
五、更昔洛韦	167
六、利巴韦林	168
七、西多福韦	168

八、膦甲酸钠	169
九、齐多夫定	170
十、去羟肌苷	170
十一、扎西他滨	171
十二、司他夫定	171
十三、拉密夫定	171
十四、地拉韦定	172
十五、奈韦拉平	172
十六、蛋白酶抑制剂	172
十七、干扰素	173
第十五节 抗原虫药	174
一、抗原虫药物	174
二、抗阿米巴原虫药	177
三、其他抗原虫药物	178

第五章 抗感染药的临床应用

第一节 抗感染药临床应用原则	179
一、原则	179
二、抗感染药的预防性应用	181
三、抗感染药的治疗性应用	185
四、抗感染药的联合治疗	188
五、抗感染药的相互作用	190
六、抗感染药的投药法	191
七、抗感染药的不良反应及其防治	194
第二节 败血症	199
第三节 感染性心内膜炎	205
第四节 中枢神经系统感染	209
一、细菌性脑膜炎	209
二、真菌性脑膜炎	215
三、脑脓肿	215

第五节 呼吸道感染	216
一、病原学	216
二、抗感染药物在呼吸道中的分布	218
三、抗菌治疗	218
第六节 尿路感染和前列腺炎	223
一、尿路感染	223
二、前列腺炎	228
第七节 急性感染性腹泻	230
一、处理原则	230
二、诊断	230
三、病种及治疗	232
第八节 其他内科感染性疾病	234
一、伤寒和副伤寒	234
二、立克次体病	236
三、布鲁菌病	236
四、炭疽	237
五、鼠疫	237
六、钩端螺旋体病	238
七、回归热	238
八、莱姆病	239
九、兔热病	239
第九节 免疫缺陷者感染的治疗	239
一、免疫缺陷与感染	240
二、免疫缺陷者感染的病原变迁	241
三、免疫缺陷者感染的诊断	242
四、免疫缺陷者感染的抗感染药物治疗	242
五、免疫缺陷者感染的预防用药	243
第十节 分枝杆菌感染	244
一、结核分枝杆菌感染	244
二、非结核分枝杆菌感染	249

三、麻风分枝杆菌感染	252
第十一节 深部真菌病	254
第十二节 厌氧菌感染	259
第十三节 外科感染性疾病	264
一、皮肤软组织感染	264
二、静脉导管相关感染	264
三、腹部感染	265
四、肝脓肿	266
五、肛周脓肿	267
六、严重烧伤感染	267
第十四节 骨、关节感染	268
一、急性骨髓炎	269
二、亚急性骨髓炎	269
三、慢性骨髓炎	270
四、化脓性关节炎	270
五、人工关节置换术后感染	271
第十五节 妇产科感染性疾病	271
一、前庭大腺和尿道旁腺感染	271
二、阴道炎	272
三、宫颈炎	273
四、盆腔感染	274
五、感染性流产	274
六、产后子宫内膜炎	275
第十六节 眼科、耳鼻咽喉科及口腔科感染	276
一、眼科感染性疾病	276
二、耳鼻咽喉科感染	278
三、口腔感染	280
第十七节 性传播性疾病	282
一、梅毒	282
二、淋病	286

三、非淋菌性尿道炎(宫颈炎).....	290
四、软下疳	291
五、性病性淋巴肉芽肿	292
六、尖锐湿疣	293
七、生殖器疱疹	294
八、获得性免疫缺陷综合征(艾滋病).....	295

第一章 临床微生物学

第一节 常见病原微生物的诊断 及其临床意义

一、人类的固有微生物和致病微生物

能引起人类疾病的某些微生物称为致病微生物或病原微生物,如伤寒杆菌、结核杆菌和脊髓灰质炎病毒等,引起疾病的细菌称为致病菌。在人体体表及与外界相通的腔道,如:口腔、鼻咽腔、肠道、泌尿生殖道等存在着各种微生物。这些微生物在人体免疫功能正常时,对人体有益无害,称为“正常微生物群”,其中以细菌和真菌为主,故常简称“正常菌群”。有的微生物对人体完全无致病作用。

正常微生物群可寄居于人体各部分(表 1-1)。菌群与人体间、菌群与菌群间互相依存、互相制约,保持着动态平衡。这种平衡一旦遭到破坏,即导致菌群失调,并可引起感染。当机体抵抗力减低时,原来正常寄居或致病力很低的微生物可能侵入人体其他部位,甚至环境中通常不致病的微生物,亦可引起感染。这些微生物称为机会致病微生物或条件病原微生物,大致分以下几类:①细菌:如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)、表皮葡萄球菌(简称表葡菌)、肠球菌属、李斯德菌属、星状奴卡菌等;②真菌:如念珠菌属、曲菌属等;③病毒:如单纯(或带状)疱疹病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒等;④原虫:如卡氏肺孢子虫(最近的分类属于真菌)、弓形体等。上述病原所引起的感染称为机会感染。

表 1-1 寄居在人体各部位的正常微生物群

部 位	主要微生物
皮肤	葡萄球菌属、八叠球菌、类白喉杆菌、铜绿假单胞菌、痤疮丙酸杆菌、厌氧革兰阳性球菌、青霉菌等
口腔	表葡菌、 α 溶血或不溶血链球菌、肺炎球菌、肠球菌属、奈瑟菌属、卡他莫拉菌、大肠杆菌、嗜血杆菌属、乳酸杆菌属、类白喉杆菌、真杆菌属、梭杆菌属、拟杆菌属、其他厌氧革兰阳性和阴性球菌、白念球菌等
鼻咽腔	葡萄球菌属、 α 和 β 溶血性链球菌、肺炎球菌、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、大肠杆菌、变形杆菌属、厌氧球菌、腺病毒、白念珠菌等
眼结膜	表葡菌、类白喉杆菌、丙酸杆菌属等
肠道(空肠末端、回肠、结肠)	大肠杆菌、产气肠杆菌、变形杆菌属、铜绿假单胞菌、葡萄球菌属、八叠球菌、肠球菌属、产气荚膜杆菌、拟杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属、梭菌属、消化球菌、消化链球菌、白念珠菌、埃可(ECHO)病毒、腺病毒等
前尿道	表葡菌、类白喉杆菌、非致病性抗酸杆菌、肠球菌属等
阴道	乳酸杆菌、类白喉杆菌、大肠杆菌、拟杆菌属、肠球菌属、奈瑟菌属、厌氧球菌等

二、临床标本的采集和检测

每种感染性疾病均有其特异的病原微生物,因此病原的检出是确诊感染性疾病的主要依据,这对细菌性感染性疾病尤为重要。为了能准确检出病原微生物,采集标本时应注意下列几点:

1. 送培养的标本必须准确地从感染部位采集,尽可能避免污染。例如未经指导采集的痰中常混有唾液,培养后常检出许多口腔污染菌,而肺部感染的病原菌却不生长。

2. 应注意采集标本的时间,例如清晨的痰和尿液的含菌量较多,故是采集的最佳时间。了解传染病的自然过程有助于决定采集何种标本及采集时间。

3. 应尽量采集足量的标本送验。如成人的血培养标本每次应采血至少 10 ml 以上,但目前有的血培养仪器只需采 5 ml。

4. 使用合适器具及运送容器很重要,所有标本都应使用无菌

容器;有的细菌在外部环境中容易死亡,标本需要放置在合适的运送培养基中,任何送厌氧培养的标本应在厌氧环境下运送。

5. 培养标本应尽可能在应用抗菌药物前采集,可增加阳性的机会。

6. 对送验标本有特殊要求时,应在化验单上清楚标明或直接与实验室联系。

对于疑有败血症的病人应在给予抗菌药物前多次抽血送培养。感染性心内膜炎、动脉内膜炎、伤寒、布鲁菌病等的菌血症持续存在,可于24 h内每隔1 h采血1次;但在其他感染中菌血症可能为间歇性者,应在寒战和高热发作时采血,并在24~48 h内分别采血3次,每次采血量不应少于10 ml(婴儿和儿童每次1~5 ml)。最好在病人床边立即注入培养基,采血量与培养基量之比约1:10(容积比),以便充分中和血液中正常杀菌活力。除常规培养基外,最好同时接种高渗培养基,以检测可能存在的L型细菌。抽血时如患者已接受抗菌药物治疗,可在培养基内加入一种阴离子抗凝剂(sodium polyanethole sulfonate, SPS),因SPS具有中和血液正常杀菌因子的作用;或采用抗生素吸附树脂装置。采用常规培养基于35℃培养,每天观察,至少连续观察7 d。疑有生长时,应即做涂片革兰染色检查,并移种后准备做药敏试验。涂片检查的初步结果应立即电话通知负责医师,待鉴定结果获知后再发正式报告。如结合临床考虑有特殊病原的可能时(如厌氧菌、布鲁菌、结核杆菌、真菌等),应采用特殊培养基,以提高阳性率。

痰液中杂菌多,普通的痰标本往往易为口咽部细菌所污染,因而难以确定肺部感染的真正病原微生物。采样前应先用无菌生理盐水漱口多次,作深呼吸,或最好用45℃、10%盐水气溶吸入,采取不同体位后再咳嗽,咯痰于灭菌器皿内,立即送往实验室。用无菌盐水洗痰表面3次,加入等量pH 7.2,2% N-乙酰半胱氨酸研磨,以消化粘稠痰液,作涂片和革兰染色。如每一低倍视野内上皮细胞数<10,脓细胞和中性粒细胞数>25,则为合格痰标本,可进行培养及(或)菌落计数。如中性粒细胞少而每低倍视野上皮细胞

数 > 25, 则属被唾液污染的标本, 应重新采集。严重患者、昏迷患者可考虑作环甲膜下穿刺吸痰, 穿刺液进行特殊荧光抗体染色, 对军团病的诊断具有价值; 必要时还可进行纤维支气管镜防污染毛刷取痰培养、纤维支气管镜活检、经胸肺活检或开胸活检等。发生细菌和真菌肺部感染时, 胸水和血液均宜送培养, 血清则可作有关血清学试验。上述检查对于免疫缺陷者合并军团菌病、卡氏肺孢子虫病, 及分枝杆菌属、真菌和病毒等感染的确诊具有重要意义。此外, 痰直接镜检尚可发现卫氏并殖吸虫(肺吸虫)卵及从包囊破入肺中的细粒球绦虫的原头蚴和小钩。

尿培养对于尿路感染中病原学诊断和治疗后疗效随访均有重要价值。有尿路感染症状的病人在应用抗菌药物前应至少送验一次尿培养, 无症状者则应送验 2~3 次。以证实菌尿症的存在。进行尿培养最重要的是避免尿标本污染。通常采集清洁中段尿之后进行: ①离心沉淀后尿沉渣检查脓细胞、红细胞、管型等; ②尿沉渣涂片找细菌, 在高倍视野下革兰染色涂片可见两个以上细菌者, 约相当于菌尿症菌落计数 10^5 /ml 以上; ③连续 2~3 次新鲜中段尿培养, 并作菌落计数。采集尿标本后必须及时送验, 一般应在 1 h 内接种, 否则应在冰箱中贮存, 但不宜超过 24 h。为保证尿标本免受污染, 应采用可靠的无菌标本容器, 有时亦可采用耻骨上穿刺取尿、或在膀胱镜下取尿、或在逆行肾盂造影检查中采集尿标本送验。有时患者有尿路感染症状、但菌落计数可能 $< 10^4$ /ml, 此可能由于病人饮水量多, 尿液 pH < 5 , 尿比重 < 1.003 、尿液中有抗菌药物存在、输尿管阻塞或慢性肾盂肾炎等, 应进一步检查以明确诊断。

此外亦可导尿后送尿培养, 但只有当患者不能排尿或诊断治疗必需时才予以采用, 因导尿本身也有引起感染的危险。粪便标本的采集应注意挑取脓血、粘液部分, 每次至少取 0.5~2 g 粪便, 除非标本能立即送验, 通常宜放在粪便保存液中 (0.033 mol/L 磷酸缓冲液与等量甘油混合) 以免标本干燥, 病原菌死亡。主要用以检测沙门菌属、志贺菌属、弯曲菌属、耶尔森菌等。采用直肠拭子

也很方便实用,尤其适合流行病学调查,但阳性率比新鲜粪便稍低。如患者有肠道感染的明显症状而粪便培养阴性时,应重复多次送验(至少3次)。同样,患者经治疗后应定期复查,直至连续3次阴性结果,以确证治疗有效和不存在带菌状态。根据病史和临床特点如疑有葡萄球菌属、霍乱弧菌、副溶血弧菌、弯曲杆菌属、产毒素性或侵袭性大肠杆菌等感染的可能时,应采用特殊培养基进一步检查。在霍乱弧菌和结核杆菌感染或食物中毒时,可考虑对粪便标本作直接涂片找病原。

脑脊液检查应作为紧急情况处理,其目的是为了及早确诊和及早治疗。首先应确保腰椎穿刺过程严格的无菌操作,避免标本污染。由于脑膜炎的常见病原菌如流感杆菌、脑膜炎球菌容易死亡,采取脑脊液后应立即检查,如能在床旁接种于适当培养基则尤为理想,可提高培养的阳性率。颅内脓肿需考虑在厌氧条件下运送标本和进行培养。标本尚应离心后做涂片和革兰染色检查。细胞数少的脑脊液标本采用滤膜浓集法可提高阳性率。在治疗不彻底的脑膜炎病例中,其脑脊液中的细胞数增高、生化检验异常,但培养可能始终阴性。近年来发展的各种免疫学检查方法如荧光显微镜、对流免疫电泳、协同凝集试验、乳胶凝集试验等,对于细菌性脑膜炎的快速诊断有较大帮助,怀疑流感杆菌、脑膜炎球菌和肺炎球菌等感染时,患者的血液和尿液宜同时送检相应的抗原。对于重症患者已经使用抗菌药物治疗者尤具价值,但需特殊设备和可靠的试剂。

病毒感染因病原不易被检出或培养需较长时间,一般实验室无条件进行病毒分离,故多数情况下需依赖免疫学检查确立诊断。可取急性期和恢复期血清,作相应的血清学检查。立克次体感染的情况与病毒感染大致相同。细菌感染和寄生虫感染也常采用免疫学方法辅助诊断。

三、病原微生物检查技术及进展

现以细菌为重点,将病原微生物的检测方法简述如下。普通

光学显微镜用于细菌、放线菌和真菌的观察,革兰染色标本检查是细菌鉴定最基本方法之一,对于选用抗菌药物亦有初步指导意义。其他如抗酸染色对鉴别分枝杆菌属有相当高的价值。对一些特殊结构如荚膜、芽胞、鞭毛、异染颗粒等进行特殊染色。负染色法用以观察新形隐球菌及某些细菌的荚膜。暗视野显微镜技术和相差显微镜技术主要用于不染色的活体形态或某些结构(如鞭毛)的观察。荧光显微镜用于直接观察某些病原菌,如结核杆菌、麻风杆菌和白喉杆菌等,或结合荧光免疫技术检查有关抗原,可快速鉴定链球菌属、葡萄球菌属、致病性大肠杆菌、百日咳杆菌、志贺菌属、沙门菌属、脑膜炎球菌、霍乱弧菌、梅毒螺旋体、布鲁菌属、鼠疫杆菌、炭疽杆菌等多种细菌。临床标本(如脑脊液、咽拭涂片、痰、尿、粪、脓液等)进行直接涂片检查,对快速诊断或提示某些感染有实用价值,应作为常规检验步骤。电子显微镜主要用于观察病毒及细菌的超微结构,对病毒感染尤其快速诊断的价值。

病原菌的培养检出,对于感染的确诊,抗菌药物选用和疗效的判断均有重要意义。多数细菌、真菌、支原体属可在体外人工培养,有的细菌(如流感杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌等)需要较高的营养条件才能生长。少数细菌(如梅毒螺旋体)在体外不能培养,需动物接种才能分离。为提高细菌培养的阳性率,常需将标本接种于不同的选择性培养基。需氧或兼性厌氧菌一般采用需氧培养,35~36℃,18~24 h即可生长,难生长的细菌需培养2~7 d,结核杆菌的生长需要更长时间。流感杆菌、脑膜炎球菌、淋球菌等在含5%~10%二氧化碳环境中生长最好。专性厌氧菌则需在无氧环境下才能生长。弯曲菌属在微需氧(含氧3%~5%)条件下生长最好。病毒、立克次体和衣原体等则需用活细胞才能进行分离培养,包括动物接种、鸡胚培养和细胞培养等技术。免疫学试验对于病毒、立克次体和真菌等难以培养的微生物的检测,具有很大实用价值。市上已有许多商品化的免疫试剂供应,用于检测血清和各种体液中肺炎球菌、流感杆菌、淋球菌和单纯疱疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒、沙眼衣原体等。