

● 熊 洁 赵 莹 林 萍 主编
郑学双 刘辉春 孙国春

感染性疾病

与抗感染药物合理应用

GANRANXINGJIBING
YUKANGGANRANYAOWU
HELIYINGYONG

陕西科学技术出版社

感染性疾病与 抗感染药物合理应用

主编 熊洁 赵莹 林萍
郑学双 刘辉春 孙国春

陕西科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

感染性疾病与抗感染药物合理应用 / 熊洁等主编. —西安: 陕西科学技术出版社, 2008.9
ISBN 978-7-5369-4538-8

I. 感… II. 熊… III. ①感染-疾病-诊疗②抗感染药-用法 IV. R4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 127145 号

出版者 陕西科学技术出版社
西安北大街 147 号 邮编 710003
电话 (029) 87211894 传真 (029) 87218236
<http://www.snstp.com>

发行者 陕西科学技术出版社
电话 (029) 87212206 87260001

印刷 陕西金和印务有限公司

规格 787 mm × 1 092mm 1/16

印张 32.75

字数 730 千字

版次 2008 年 8 月第 1 版
2008 年 8 月第 1 次印刷

定价 69.00 元

版权所有 翻印必究

前言

感染性疾病目前仍是临床最常见的疾病之一，严重地威胁着人类的健康和生命。病毒、微生物及耐药菌的感染等，均促使医药研究人员加速了抗感染药物的研制与开发。就感染性疾病而言，细菌性、病毒性感染最为常见，因此，抗感染药物也就成了临床最广泛应用的药物之一。本书为系统简明扼要地阐述了目前临床应用的抗感染药物，以抗菌药物为重点。

随着抗感染药物的广泛应用，抗感染药物的相互作用、不良反应、合理用药及耐药问题也随之而来。本书分为总论、各论和临床三部分，着重在内容中充分反映近年来本领域内的新进展，以指导临床用药。总论中有关的基础知识和基本原则，包括细菌耐药性变迁的信息、药效学药代动力学、病原菌的检测、药敏试验、抗感染药物的联合应用等。各论中结合近年抗感染药研制开发的新品种，系统地阐述了目前国内临床常用的抗感染药物。为增加本书的实用性，通过有利于、不利于临床的药物相互作用、用药注意事项（包括禁忌与慎用），药物的相互作用，药物过量，特别提示，不良反应等的形式，着重详述了抗感染药物的适应症、联合应用禁忌及相互作用、个体化给药、用药注意事项。临床应用中包括常见的细菌感染性疾病、结核病、病毒性肝炎、寄生虫病等，并突出抗感染药物的临床应用，实用性强，对临床合理应用抗感染药物有一定的指导作用，且能提高临床治疗水平。

本书编写过程中参阅了有关文献资料，并结合临床经验进行编写，力求做到内容正确可靠，查阅方便，药物品种全面。由于医学科学在迅猛发展，加之编者水平有限，书中错误在所难免，希望广大读者给予批评指正。

编者

2008年2月

感染性疾病与抗感染药物合理应用

主 编

熊 洁 赵 莹 林 萍 郑学双 刘辉春 孙国春

副主编 (以姓氏笔画为序)

于祥征 于彩廷 马鲁飞 孙桂霞 张世强 李孟振
刘彦俊 何兴政 伊西明 陈长平 陈元甲 宋洪宽
夏桂志 徐 薇 谢洪元 韩文学 靳桂香

编 委 (以姓氏笔画为序)

于祥征 于彩廷 公为亮 马鲁飞 孙钦立 孙国春
孙桂霞 张世强 李孟振 何兴政 刘辉春 刘彦俊
宋洪宽 伊西明 陈长平 陈元甲 林 萍 郑学双
赵 莹 夏桂志 徐英民 徐集红 徐 薇 谢洪元
韩文学 靳桂香 熊 洁

第一篇 总论

第一章 临床微生物学	2
第一节 主要病原微生物的诊断及其临床意义	2
第二节 细菌耐药性及其变迁	8
第三节 与抗感染治疗有关的实验室检查	12
第二章 抗菌药物的合理应用的必要性	15
第一节 抗菌药物目前应用中的主要问题	15
第二节 抗菌药物合理应用的必要性	15
第三章 抗菌药物临床应用指导原则	17
第一节 抗菌药物临床应用的基本原则	17
第二节 抗菌药物在特殊病理、生理状况患者中应用的基本原则	20
第三节 抗菌药物临床应用的管理	25
第四章 抗菌药物的联合应用	27
第一节 抗菌药物联合应用的原则	27
第二节 抗菌药物联合应用的指征	27
第三节 抗菌药物联合应用的结果	27
第四节 抗菌药物联合应用产生协同作用的机制	29
第五节 可能有效的抗菌药物联合	30
第五章 抗菌药物的不良反应	32
第一节 特异质反应	32
第二节 过敏反应	32
第三节 毒性反应	33
第四节 二重感染	35
第六章 抗菌药物的临床药理学	36
第一节 抗菌药物的临床药物代谢动力学	36
第二节 治疗药物监测及个体化给药	38
第七章 抗菌药物与配伍药物间的相互作用	42

第二篇 抗感染药物各论

第一章 青霉素类抗生素	54
第一节 主要作用于革兰阳性菌的青霉素	56
第二节 氨基青霉素类	63
第三节 抗葡萄球菌(耐酶)青霉素	72
第四节 抗假单胞菌青霉素素	79
第五节 主要作用革兰阴性菌的青霉素	93
第二章 头孢菌素类抗生素	96
第一节 第一代头孢菌素类抗生类	99
第二节 第二代头孢菌素类抗生素	110
第三节 第三代头孢菌素类抗生素	119
第四节 第四代头孢菌素类抗生素	141
第三章 其他 β -内酰胺类抗生素	147
第一节 头霉素类抗生素	147
第二节 氧头孢烯类抗生素	152
第三节 单环菌素类抗生素	155
第四节 碳青霉烯类抗生素	157
第五节 β -内酰胺酶抑制剂及其与 β -内酰胺类药物组成的复方抗生素	164
第四章 氨基糖苷类抗生素	178
第五章 四环素类抗生素	206
第六章 氯霉素类(酰胺醇类)抗生素	214
第七章 大环内酯类抗生素	219
第八章 林可霉素类抗生素	238
第九章 磷霉素	243
第十章 多肽类抗生素	246
第十一章 其他抗生素	254
第十二章 化学合成抗菌药	260
第一节 磺胺类药物及磺胺增效剂	260

第二节	硝基咪唑类	274
第三节	喹诺酮类药物	279
第四节	硝基咪唑类	310
第十三章	抗结核药	316
第十四章	抗麻风病药及抗麻风病反应药	342
第十五章	抗真菌药	349
第十六章	抗病毒药	377

第三篇 抗感染药物的临床应用

第一章	败血症	410
第二章	感染性心内膜炎	415
第三章	中枢神经系统感染	418
第四章	呼吸道感染	423
第五章	泌尿道感染和前列腺炎	428
第六章	急性感染性腹泻	433
第七章	其他内科感染性疾病	436
第八章	免疫缺陷者感染的治疗	439
第九章	分枝杆菌感染	443
第十章	深部真菌病	450
第十一章	厌氧菌感染	454
第十二章	外科感染性疾病	457
第十三章	骨、关节感染	460
第十四章	妇产科感染性疾病	462
第一节	外阴炎	462
第二节	前庭大腺和尿道旁腺感染	462

第三节	阴道炎	463
第四节	子宫颈炎	463
第五节	盆腔感染	464
第六节	感染性流产	464
第七节	产后子宫内膜炎	465
第八节	急性输卵管炎	465
第十五章	眼科、耳鼻咽喉科及口腔科感染	467
第十六章	性传播性疾病	471
第一节	梅毒	471
第二节	淋病	474
第三节	非淋菌性宫颈炎（尿道炎）	476
第四节	软下疳	477
第五节	性病性淋巴肉芽肿	478
第六节	尖锐湿疣	479
第七节	生殖器疱疹	480
第八节	获得性免疫缺陷综合征（艾滋病）	480
第十七章	抗菌药物在儿科领域的应用	486
第一节	呼吸道感染	486
第二节	尿路感染	491
第三节	急性胃肠道感染	493
第四节	血流感染	495
第五节	细菌性脑膜炎	498

第四篇 医院感染

第一篇

总论

第一章 临床微生物学

第一节 主要病原微生物的诊断及其临床意义

一、人类的正常微生物群和致病微生物

临床微生物学是一门基础医学与临床治疗和预防相结合的新兴边缘科学,研究范围较广,主要描述致病或条件致病微生物的生物特征,如形态、结构、生化反应、动力、抵抗力、产酶、产毒素活力、致病力、侵袭力、抗原性微生物的药物敏感性、耐药性变迁和机制等。能引起人类感染性疾病的病原微生物有病毒、螺旋体、细菌、立克次体、衣原体、支原体、真菌、寄生虫;以病毒和细菌最为常见。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,故常简称为“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—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。这种平衡一旦遭遇到破坏,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,其

表 1—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

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、弓形体等。上述病原所引起的感染称为机会感染。

二、临床标本的采集和检测

感染性疾病的病原学检查具有非常重要的临床意义：①有助于明确感染性疾病的诊断，阳性培养结果表示病人有感染或者为细菌携带者，这是临床诊断的重要依据；②有助于临床医师合理用药，防止因滥用抗菌药物造成对耐药菌的发生和传播；③有助于医院感染的监控，防止医院感染的暴发和流行；④有助于了解本医院、本地区乃至全国的临床分离菌的变迁，并据以采取相应防治措施。每种感染性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。了解感染性疾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 10ml 以上，但目前有的血培养仪器只需采 5ml。

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. 培养标本应尽可能地在应用抗菌药物前采集，可增加阳性的机会。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。

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 24h 内每隔 1h 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 ~ 48h 内分别采血 3 次，每次采血量不应少于 10ml（婴儿和儿童每次 1 ~ 5ml）。最好在病人床边立即注入培养基，采血量与培养量之比约 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，可以在培养基内加入一种阴离子抗凝剂，由于阴离子抗凝剂具有中和血液正常杀菌因子作用；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 7d。疑有生长时，应立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，做深咳嗽，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 pH7.2，2%N—乙酰半胱氨酸研磨，以消化黏稠痰液，做涂片和革兰染色。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、昏迷患者可考虑做环甲膜下穿刺吸痰，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，血清则可做有关的血清学试验。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。通常采用清洁中段尿之后进行：①离心沉淀后尿渣检查脓细胞、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 $10^5/\text{ml}$ 以上；③连续 2 ~ 3 次新鲜中段尿培养，并做菌落计数。采集尿标本后必须及时送验，一般应在 1h 内接种，否则应在冰箱中贮存，但不宜超过 24h。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 < $10^4/\text{ml}$ ，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、黏液部分，每次至少取 0.5 ~ 2g 粪便，除非标本能立即送验，通常宜放在粪便保存液中（0.033mol/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，可考虑对粪便标本做直接涂片找病原。

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、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，对病毒感染尤具快速诊断的价值。

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 ~ 24h 即可生长，难生长的细菌需培养 2 ~ 7d，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。

近 10 年来,病原菌的检测已向标准化、微量化和快速简便等方面发展,随着现代分析技术和分子生物学技术的发展,气相色谱、高效液相、单克隆抗体、核酸杂交等技术,已用于病原微生物的快速检测和鉴定,并取得相当大的效果。

1. 病原微生物生化反应鉴定微量化根据细菌的不同生物学性状,不同酶系统及代谢产物,采用一系列生化反应系统鉴定细菌。将待检纯种细菌接种于这种含生化试剂、指示剂和培养基的塑料板小孔中,培养 8 ~ 24h 观察结果。一般由 10 ~ 24 项生化指标组合而成。根据反应结果在鉴定手册中查出检测的细菌名称。在上述试剂盒的基础上提高系列化试验的敏感性和菌液浓度,4 ~ 6h 便可得出结果,可满足临床上快速诊断和早期治疗的需要。此种系列生化反应指标多、操作简便、结果可靠、重复性好;但肉眼判断结果有主观因素,编码长而繁琐,价格较高。国外已商品化的有:API20E (用于肠杆菌科细菌)、用于非发酵菌及厌氧菌的 API 系统、MICRO—ID 系统、Enterotube II 等。

2. 病原检测的自动化在微量快速试验基础上发展了自动化操作、自动读出机,然后由计算机处理数据后显示最终鉴定结果。有的仪器还将自动化药敏试验系统(大多为微量稀释板)组合在同一台仪器内,可同时获知细菌鉴定和药敏试验结果(定性结果 S, I, R 或定量 MIC)。一般 4 ~ 18h 内可获结果。已经商品化的有 ATB—plus, WalkAway, Vitek 系统等。自动化药敏测定仪通常不适用于生长缓慢、营养要求高的菌种或厌氧菌,而且仪器和试剂盒价格较贵。自动化细菌鉴定和药敏测定仪适用于每日需处理大量临床标本的实验室。

3. 免疫诊断法以往沿用的免疫血清试验如沉淀素试验、凝集试验、补体结合试验等操作繁复、工作量大、灵敏度和专属性差。近年来免疫诊断技术有较大的发展。通常免疫诊断方法有两种途径:①特异性微生物抗原的检测,可以从临床标本中直接测定其中的特异性微生物抗原,或标本经培养后检测某一病原微生物。②测定微生物抗原的特异性抗体。标记抗体技术的应用,使免疫诊断方法的特异性、敏感性都有所提高,并达到简单快速。常用荧光色素或酶标记免疫球蛋白作为抗原、抗体特异性结合的指示物。荧光免疫技术是用荧光色素标记抗体代替染色液,用荧光显微镜取代光学显微镜的显微检查技术。此法又分直接法和间接法两种。直接法是用荧光色素标记各种微生物的特异性抗体用于检查对应的抗原。间接法标记的是抗特异抗体球蛋白的抗体,可用已知抗原涂片检查人血清中的对应抗体,此时要用标记的兔抗人免疫球蛋白抗体。用荧光色素标记的单克隆抗体试剂盒已有商品供应,可用于沙眼衣原体、嗜肺军团菌和百日咳杆菌等的诊断,但本法在病毒感染的诊断(如甲型流感病毒、副流感 1 ~ 3 型病毒等)限于检测含病毒的细胞标本,不适用于血清或粪便等标本。用间接荧光法可测定血清中存在的抗体,已有商品试剂盒可用于军团病、疟疾、肺孢子虫病、血吸虫病等的诊断。

酶免疫法是用酶作标记物和指示剂标记抗体检出抗原(酶标抗体染色或双抗体法)或抗体(间接法)的技术。在有的酶免疫测定中加入非特异性吸附剂,可增强抗原的吸附而提高检测的灵敏度,即酶联免疫吸附测定(Elisa)法。目前已有多种酶标记及荧光标记的抗原蛋白试剂盒供应。酶标记抗原多用于测定多种病毒感染患者血清中的 IgM 抗体。

4. 气相色谱 (GLC) 的应用利用气相色谱仪分析微生物的代谢产物, 如各种挥发性和非挥发性脂肪酸或其他成分; 有助于识别各种专性厌氧菌、铜绿假单胞菌、军团菌属、奈瑟菌属、分枝杆菌属等。气相色谱法可直接检查临床标本, 检测体液内某种特定化合物及其量的变化, 从脓液或早期培养物中检出异丁酸、丁酸和异戊酸, 是快速诊断厌氧菌的有效方法。将裂解法和气相色谱法结合, 比较裂解气相色谱峰, 可用以鉴定分枝杆菌属、肉毒杆菌、肠道杆菌、链球菌属、葡萄球菌属、放线菌属、支原体属、皮肤真菌和病毒等。

气相色谱尚可与质谱分析仪、核磁共振仪或红外分光光度计联用, 可大大提高分析和检出水平。

5. 单克隆抗体技术的应用利用淋巴细胞杂交瘤技术可获得大量高纯度的各种单克隆抗体。其供应量不受限制, 化学性质稳定, 重复性好。目前许多实验室已制备了特异性强的各种病毒、细菌、寄生虫、支原体和衣原体的单克隆抗体。应用单克隆抗体可以鉴别细菌的种、型和亚型, 特异性强, 不会发生交叉反应, 并可纯化病原和发现过去免疫动物所不能查出的抗原决定簇, 制备特异性诊断血清等。单克隆抗体已用于许多细菌的快速鉴定和诊断, 例如用酶免疫法检测宫颈分泌物中沙眼衣原体, 脑脊液、血清、尿液中 b 组流感杆菌, 尿、血清及尸检标本中嗜肺军团菌, 脑脊液中脑膜炎球菌 A 抗原, 血清中鼠疫杆菌抗原的检测等。荧光标记单克隆抗体可用于沙眼衣原体、嗜肺军团菌、梅毒螺旋体等抗原检测, 以及肝炎病毒、轮状病毒、单孢病毒、呼吸道融合病毒、HIV 等多种病毒抗原的检测, 并已有商品化药盒供应。此外, 单克隆抗体还广泛应用于基础研究和流行病学研究。

单克隆抗体能从单个决定簇水平来鉴别病毒之间的抗原关系, 可以鉴别一种病毒的不同型别。还可用于检测体液中多种寄生虫抗原, 如疟原虫、丝虫和日本血吸虫等。

除检测抗原外, 根据抑制抗体结合的原理还发展了用抗结核杆菌、抗原虫和抗蠕虫的单克隆抗体来检测血清中抗体的方法。目前已可用单克隆抗体提纯特异性寄生虫抗原, 从而检出血清中的相应抗体。单克隆抗体的生产还可用于制备核酸探针。

6. DNA 探针的应用由于核酸杂交重组技术的发展, 使特异性核酸探针 (DNA probe) 应用于诊断感染性疾病。对一些临床标本中大量存在, 但传统方法不能迅速获得满意结果的病原微生物, 核酸探针尤有特殊价值, 如病毒、支原体、衣原体、分枝杆菌和原虫等。DNA 探针技术是在弄清某种病原微生物特异的核酸碱基顺序的基础上, 将该段核酸大量复制后制备探针, 用放射性核素或其他标记物标记探针。被测临床标本与探针接触后, 如标本中有与探针互补的核酸碱基顺序, 则探针即与其发生杂交作用。用适当的识别系统测定已结合的标记探针, 可判断标本中是否有该病原微生物存在。已应用核酸探针技术检测临床标本中肠致病性大肠杆菌、肠侵袭性大肠杆菌、肠出血性大肠杆菌, 其他肠杆菌科细菌, 假单胞菌属、弯曲菌属、弧菌属、百日咳杆菌、葡萄球菌属、链球菌属、棒状杆菌属、微球菌属、多种厌氧菌、真菌、支原体属、沙眼衣原体、各种病毒及寄生虫 (疟原虫、利什曼原虫等)。

除病原微生物的快速鉴定外, 核酸探针还可用于多重耐药菌的检测。虽然目前探针技术尚在研究阶段, 但市上已有若干诊断用核酸探针供应。本法具有特异性强、灵敏度高, 无疑

将成为感染性疾病快速诊断的重要方法之一。

近数年来发展的多聚酶链反应 (PCR) 的核酸扩增技术, 使核酸杂交技术得到更加广阔的应用前景。利用 PCR 技术可以使单个 DNA 分子在数小时 (2 ~ 4h) 内扩增 230 倍以上, 使之达到可以检测的数量水平, 因而可以用聚丙烯酰胺凝胶电泳或印迹法等方法检测出来。此法灵敏度高, 检测前核酸成分不需提纯, 可以用临床标本或已被固定的组织标本直接检测。本法在感染性疾病病原学检查中, 对于传统培养方法繁复或尚未建立可靠的检测方法, 或病原鉴别有困难者尤为适用。但 PCR 技术的操作过程中有极易因核酸成分的污染而产生假阳性, 实验室必须有充足的实验场地和严格的防污染措施, 此外操作程序尚待简化和自动化, 检测费用需合理降低。目前本法主要限于大型实验室和科研单位使用。

第二节 细菌耐药性及其变迁

随着抗菌药物在临床上的广泛应用, 细菌常迅速产生耐药性而使治疗失败。目前, 在国内外临床上普遍存在细菌的耐药性, 对感染性疾病尤其是对重危感染患者构成威胁。耐药性类型的遗传基础:

这里所述的耐用药性均指获得性耐药。

(1) 染色体介导或突变产生的耐药性, 主要为遗传基因 DNA 发生变化的结果, 细菌的这种耐药性的发生率很低 ($10^{-5} \sim 10^{-9}$), 通常只对一种或两种类似药物耐药, 且较稳定, 其产生和消失与药物接触无关, 耐药性可随细菌分裂而传至后代。由突变产生的耐药菌生长和细胞分裂变慢, 竞争能力也变弱, 因此在自然界的耐药菌中不占重要地位。在自然界存在的例子如肺炎杆菌产生广谱 β -内酰胺酶而对氨苄西林、羧苄西林耐药。

(2) 质粒介导的耐药性, 几乎所有致病菌均具有耐药质粒。通过耐药质粒传递的耐药现象最为主要, 也最多见。

耐药质粒在细菌间的转移方式有: ①转化, 即耐药菌溶解后释放 DNA 进入敏感菌, 与后者体内同种基因重新组合, 使敏感菌耐药, 转化过程限于革兰阳性细菌; ②转导, 即耐药菌通过噬菌体将耐药基因转移给敏感菌, 转导是金葡菌耐药性转移的主要方式; ③结合, 通过耐药菌和敏感菌的直接接触, 由耐药菌将耐药基因转移给敏感菌。结合转移是革兰阴性杆菌耐药性转移的主要方式, 一次可完成对多种抗生素的耐药性转移; ④转座, 耐药基因及其两侧相连的插入顺序组成转座子, 可从一个质粒转移到另一质粒, 自质粒到染色体或从质粒到噬菌体等。这种方式可使耐药基因增多, 易于传递播散, 造成院内或院外感染流行。

一、耐药性产生的机制

细菌可通过: (1) 产生破坏或改变抗菌药物结构的酶如 β -内酰胺灭活酶、氨基糖苷类钝化酶和氯霉素乙酰转移酶, 使抗菌药物失去或减低活性; (2) 通过改变细菌外膜对药物的通透性, 使抗菌药物不能进入细菌体内或在体内积累减少, 不能达到有效的药物浓度; (3) 改变抗菌药物作用的靶位, 降低药物和靶位的亲和力; (4) 细菌酶系统发生变化; (5) 增加代