



微生物耐药的 基础与临床

第2版

主编 张卓然 张凤民 夏梦岩

Basis and Clinic of
Microbial Drug Resistance

微生物耐药的 基础与临床

(第2版)

主 编 张卓然 张凤民 夏梦岩
副主编 王镇山 付英梅 刘克辛 孙文长
编 委 (以姓氏笔画为序)

马淑霞(佳木斯大学)	张卓然(大连医科大学)
王 丽(吉林大学白求恩医学部)	孟繁平(延边大学医学院)
王镇山(大连医科大学附属第二医院)	姚淑娟(齐齐哈尔医学院)
付英梅(哈尔滨医科大学)	唐 立(大连医科大学)
孙文长(大连医科大学)	高晓虹(大连医科大学)
刘玉琴(黑龙江省结核病防治院)	夏梦岩(陆军总医院263临床部)
刘克辛(大连医科大学)	褚云卓(中国医科大学附属第一医院)
张凤民(哈尔滨医科大学)	黎 庶(重庆第三军医大学)

编 者 (以姓氏笔画为序)

马 莉	马淑霞	王 丽	王 玲	王 晶	王长远	王春敏	王晓丽
王慧玲	王镇山	边兴艳	邓国英	付英梅	刘 欣	刘玉琴	刘克辛
刘志浩	孙文长	李 洋	李 悦	李 琳	李 镇	李星云	闫丽娜
多丽波	邱 阳	宋 丽	何 洪	沈维维	陈 杨	陈 刚	陈 莹
杨淑凤	张 伟	张文莉	张凤民	张卓然	张振国	张晓丽	孟 强
孟繁平	周慧敏	房 勇	赵吉子	姚淑娟	胡秋平	高 鹏	高晓虹
唐 立	郭学青	袁英泽	崔振兴	黄 燕	夏梦岩	褚云卓	韩 甦
曹华军	曹丽华	蔡本志	滕 旭	霍晓奎	黎 庶		

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

微生物耐药的基础与临床 / 张卓然, 张凤民, 夏梦岩主编. —2版. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-24224-0

I. ①微… II. ①张… ②张… ③夏… III. ①微生物-抗药性-研究 IV. ①R37

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 041588 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

微生物耐药的基础与临床

第 2 版

主 编: 张卓然 张凤民 夏梦岩

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司(胜利)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 49

字 数: 1223 千字

版 次: 2007 年 6 月第 1 版 2017 年 5 月第 2 版

2017 年 5 月第 2 版第 1 次印刷(总第 2 次印刷)

标准书号: ISBN 978-7-117-24224-0/R·24225

定 价: 123.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

细菌、病毒、真菌等微生物,可以通过多种途径或方式侵入机体,引起相应的细胞、组织或器官发生不同程度的感染与病变,从而导致多种多样的感染性疾病。长期以来,病原微生物及其感染一直是严重威胁人类健康与生命的重要原因,人类与病原微生物之间的斗争持续至今。自20世纪初,亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)发现青霉素及其抗菌作用以来,人们又陆续发现了具有抗菌作用的百浪多息(Prontosil)等化学合成药物以及具有抗病毒作用的核苷类似物、干扰素等,并制造出多种针对相应病原微生物感染的有效药物。这些抗微生物药物已成为控制病原微生物感染的主要手段,在治疗相应的感染性疾病、减轻患者病痛和挽救生命中发挥了不可替代的作用。

但是,伴随着抗微生物药物的广泛应用,人们逐步发现了多种耐药的微生物,微生物耐药已成为影响抗微生物药物疗效、导致相应感染性疾病治疗困难的重要原因。特别是诸如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、超级细菌NDM-1、多重耐药性结核杆菌(MDR-TB)等耐药细菌的形成,导致相应的感染性疾病达到难以控制的严重程度。目前,微生物耐药及其所致感染性疾病已成为当今最为严峻的公共卫生问题之一。微生物耐药涉及细菌、病毒、真菌等各种病原微生物,及其众多的微生物种类与型别。由于各种微生物各自具有独特的生物学结构与功能特点,其对不同抗病原微生物药物的耐药机制不同,而且耐药微生物的临床特征以及耐药性监测技术和有效控制策略等均有显著差异。因此,总结和介绍微生物耐药的特点、现状与未来发展等,对于合理控制病原微生物耐药、有效治疗相应的感染性疾病以及研发新的抗微生物药物等具有重要意义。

《微生物耐药的基础与临床》是由临床医学、基础医学、药学等相关领域专业技术人员共同编辑再版的学术专著,系统介绍了细菌、病毒、真菌等不同种类病原微生物的生物学特点、耐药机制、流行病学和临床特征以及病原体耐药性监测与控制技术等理论研究与临床应用,特别是涵盖了耐药微生物的群体效应、蛋白质水平、DNA水平和RNA水平等多层次变化及其

对微生物耐药性的影响等新内容。对于从事病原微生物耐药研究、感染性疾病治疗、流行病学监控和抗微生物药物开发等专业技术人员开展实际工作,以及基础医学、临床医学、药学和预防医学等专业研究生、本科生的教学实践等具有重要的参考价值。

中国工程院院士
哈尔滨医科大学校长 教授

2016年10月28日

第2版序言

《微生物耐药的基础和临床》第1版已出版整整9个年头,在这段时间里,又有一些新的抗菌药物应用于临床,但随之便出现了微生物对这些新药的耐药性,而且耐药的产生机制更加复杂和多元化。微生物合成抗生素与产生耐药性是一个相互协同、共同进化的过程,合成抗生素可以使微生物在生物竞争中保持优势地位,产生耐药性则避免了抗生素对自身的损害,实际上微生物对自身产生抗生素的耐药是合成抗生素的先决条件。耐药性是微生物在环境选择压力下的求生功能,也是为维持生态平衡而在环境中的适应性进化。面对微生物的耐药性,人类要做的就是在这生态平衡中能站在主动的位置上,在建起的正常生态平衡中向有利于人类的方向发展。

微生物耐药性问题已成为人类的一个公共卫生问题。从临床治疗角度强调医生应如何掌握耐药性的流行趋势,合理应用抗微生物药物,采取综合措施防止耐药性的发生,提高治疗的成功率,降低发病率和病死率,减少患者的医疗负担。

道格拉斯·迈耶斯等编著的《Antimicrobial Drug Resistance》一书,其编写思路和内容特点发人深省,在本书再版时学习和参考了这本书。

目前微生物耐药性已经成为全球关注的问题,耐药性机制的揭示给消除耐药性的研究提供了切入点和方向,随着人类对耐药机制研究的不断深入和耐药性消除途径的不断扩展,寻求行之有效的措施来应付如此迅速的微生物耐药性进化,成为当务之急。

新版仍分为五篇,但增至38章。第一篇为微生物耐药的基础理论,除保持微生物的结构、生理、遗传变异和信息传递等以外,新增了耐药性的进化生物学一章;第二篇为抗菌药物及细菌的耐药机制,介绍常用抗微生物药物及细菌对各种药物的耐药机制等;第三篇是细菌耐药性的产生机制及耐药性检测和研究方法,较原书更新了许多微生物耐药性的研究方法和检测药物耐药性的实验技术,特别是关于膜通透性和药物外排泵的研究新进展;第四篇为病毒、真菌等微生物的耐药机制及检测方法,介绍抗病毒、真菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体和原虫等微生物的耐药机制和耐药性的检测方法;第五篇是耐药微生物感染的临床对策,细化了革兰阳性和阴性菌、真菌、其他微生物、病毒和原虫等感染症的治疗和耐药的预防策略,成为了本书的最大变化。本书加入了感染症的中医疗法和中药的耐药性研究内容,填补了中医药对感染症治疗方面的空白。

本书由多所医学院校和医疗、科研单位的微生物学、药学和临床医学的专家通力合作完成的,得到大连医科大学、哈尔滨医科大学和北京解放军陆军总医院263临床部领导的关心和帮助,同时也得到人民卫生出版社的大力支持与帮助,在此表示衷心的感谢。本书聘请大连医科大学的杨淑凤和陈杨作为秘书,完成了大量的文字工作,在此一并感谢。由于本书涉及的专业较多,作者较多而且学术水平和编写能力有限,难免出现文字和内容上的不足与错误,恳请广大同仁批评指正。

张卓然 张凤民 夏梦岩

2016年12月28日

本书由多所医学院校和医疗、科研单位的微生物学、药学和临床医学的专家通力合作完成的,得到大连医科大学、哈尔滨医科大学和北京解放军陆军总医院263临床部领导的关心和帮助,同时也得到人民卫生出版社的大力支持与帮助,在此表示衷心的感谢。本书聘请大连医科大学的杨淑凤和陈杨作为秘书,完成了大量的文字工作,在此一并感谢。由于本书涉及的专业较多,作者较多而且学术水平和编写能力有限,难免出现文字和内容上的不足与错误,恳请广大同仁批评指正。

目 录

绪论	1
一、微生物耐药的基本概念和产生历史	1
二、重要的耐药微生物	5
三、微生物耐药的药理学问题	8
四、微生物耐药性与新抗微生物药物的发现和开发	18

第一篇 微生物耐药的基础理论

第一章 细菌的结构与L型细菌	23
第一节 细菌的组成与结构	23
一、革兰阳性菌	24
二、革兰阴性菌	25
三、荚膜	28
第二节 细菌的遗传物质	29
一、染色体	29
二、质粒	30
三、噬菌体	31
四、转座子和整合子	32
第三节 细菌细胞壁缺陷型(细菌L型)	37
一、细菌L型的形成	37
二、细菌L型的生物学性状与耐药性	38
第二章 细菌基因的表达和调控	41
第一节 细菌RNA的生物合成——转录	41
一、RNA聚合酶与转录过程	41
二、细菌RNA转录后加工	43
三、RNA聚合酶作用的专一性抑制剂	44
第二节 细菌的遗传密码	45
一、遗传密码的简并性与摆动性	45

二、遗传密码通用性及变异性	46
三、遗传密码错译	46
四、RNA再编码	46
第三节 细菌蛋白质生物合成	46
一、rRNA在蛋白质合成中作用	46
二、tRNA在蛋白质合成中作用	47
三、翻译——蛋白质的合成	48
四、蛋白质合成后加工	49
五、蛋白质生物合成的抑制和干扰	51
第四节 细菌基因表达调控	51
一、细菌基因表达调控及意义	51
二、DNA结合蛋白	51
三、RNA调控	52
四、阻遏和诱导	53
五、正调控与负调控系统	54
六、转录衰减	55
七、细菌的全局控制系统	56
八、信号转导和双组分调控系统	57
九、群体感应	58
十、细菌基因表达调控与耐药	58
第三章 细菌细胞生物学	60
第一节 细菌的生长繁殖	60
一、细菌生长繁殖的条件	60
二、细菌的生长繁殖	61
第二节 细菌的分布	63
一、人体中细菌的分布	63
二、土壤中细菌的分布	64
三、水中细菌的分布	65
四、空气中细菌的分布	65
五、极端环境中细菌的分布	65
第三节 应激对细菌的影响	65
一、营养应激	66
二、氧化应激/亚硝化应激	67
三、细菌包膜应激	68
四、热应激	68
第四章 病毒的结构与遗传变异	70
第一节 病毒的结构组成	70

一、病毒的大小和形态	70
二、病毒的结构	71
第二节 病毒的遗传物质	72
一、病毒基因组的结构特点	72
二、病毒基因组的复制	73
第三节 病毒的遗传变异	75
一、病毒遗传物质变异	75
二、病毒非遗传物质变异	76
三、病毒变异的生物学意义	77
第五章 真菌的结构和遗传变异	79
第一节 真菌的结构组成	79
一、细胞壁	80
二、细胞膜	82
三、细胞核	83
四、细胞质	83
第二节 真菌的遗传物质	85
一、真菌细胞的基因组和染色体	85
二、线粒体DNA	85
三、真菌中的质粒与转座子	86
第三节 真菌的遗传变异	87
一、真菌的繁殖	87
二、真菌的遗传特性	88
三、真菌的遗传变异与耐药性	89
第六章 耐药性的进化生物学	91
第一节 耐药性进化的基质	91
一、抗生素作用的复杂性与耐药性表型的多样性	91
二、耐药性的基因来源	93
三、整体压力调节和抗生素耐药性	95
四、基因突变	95
五、耐药性的遗传变异特征	97
六、基因的水平转移和细菌的变异	99
七、表型变异和基因型变异	101
第二节 选择: 耐药性进化的机制	101
一、波动的抗生素环境	102
二、抗生素的选择作用	102
三、抗菌药物的选择窗口和选择倾向	104
第三节 耐药性的进化: 未来展望	105

一、变异单位与选择单位	105
二、耐药性进化的限制	106
三、抗生素耐药的流行病学和进化	106

第二篇 抗菌药物及细菌的耐药机制

第七章 常用抗菌药物及药物的作用机制	113
第一节 常用抗菌药物的种类和抗菌作用机制	113
一、抗菌药物分类和作用机制	113
二、 β -内酰胺类	114
三、大环内酯类	116
四、喹诺酮类	117
五、多肽类抗生素	118
六、氨基糖苷类	118
七、四环素类	119
八、氯霉素	120
九、磺胺类和甲氧嘧啶	121
十、硝基咪唑类	122
十一、多黏菌素类	122
十二、抗结核病药	123
十三、抗真菌药物	123
十四、其他药物	124
第二节 抗菌药物对细菌的影响	125
一、抗菌药物对细菌形态的影响	125
二、抗菌药物对细菌结构的影响	126
三、抗菌药物对细菌质量的影响	128
四、抗菌药物对细菌毒力的影响	128
第八章 基因水平遗传学耐药机制	130
第一节 染色体介导的耐药	130
一、DNA突变	131
二、RNA突变	133
三、基因的转移与重组	134
第二节 细菌sRNA在耐药中的作用	139
一、sRNA概述	139
二、sRNA分类	140
三、sRNA与靶位的作用方式	140
四、与细菌耐药相关的sRNA	141

第三节 质粒介导的耐药	143
一、质粒的分类与特征	143
二、耐药性质粒	145
第四节 整合子介导耐药	145
一、整合子的结构与分类	145
二、整合子与细菌耐药性	147
第九章 蛋白质水平耐药机制	150
第一节 细菌产生的抗生素灭活酶	150
一、 β -内酰胺酶	150
二、氨基糖苷类抗生素钝化酶	152
三、其他酶类	155
第二节 细菌的抗生素作用靶位改变	155
一、点突变	156
二、嵌合基因	157
三、靶位过度表达	157
四、靶位替换	157
五、靶位修饰	158
六、靶位保护	158
第三节 细菌的外膜屏障	159
第四节 细菌细胞膜渗透降低抗生素摄取减少	159
一、脂质层介导的细菌膜渗透性降低	160
二、基因突变介导的细菌膜渗透性降低	160
三、膜孔蛋白介导的细菌膜渗透性降低	160
第五节 细菌多重耐药外排泵系统	162
一、分类	162
二、结构特征与功能	162
三、外排泵的表达调控	163
四、外排泵抑制剂	163
五、与临床相关的细菌外排泵外排机制	165
第六节 细菌代谢异常对抗生素耐药的影响	168
一、细菌的氧化应激与抗生素耐药	168
二、细菌其他代谢状态改变与抗生素耐药	171
第七节 细菌生物膜的抗渗透功能	173
一、生物膜的渗透屏障作用	173
二、生物膜的微环境改变	174
三、生物膜中基因表型改变	174
四、细菌密度信号感应系统	174
五、启动抗生素外排泵系统	175

六、分泌抗生素水解酶	175
七、对抗机体免疫防御机制	175
第三篇 细菌耐药性的产生机制及 耐药性检测和研究方法	
第十章 细菌耐药试验	179
第一节 纸片扩散法(改良Kirby-Bauer法)	180
一、试验原理及方法	180
二、结果判断和报告	181
三、注意事项	191
四、质量控制	196
第二节 肉汤稀释法和琼脂稀释法	201
一、肉汤稀释法	202
二、琼脂稀释法	202
第三节 E试验	203
一、E试验原理	203
二、试验方法及结果判断	203
第四节 联合药敏试验	204
一、联合药敏试验的意义	204
二、联合用药的基本原则	204
三、联合药敏试验的方法	204
四、联合药敏试验的适应证	205
第五节 自动微生物鉴定和药敏分析系统	205
一、VITEK系统	205
二、MicroScan自动微生物分析系统	207
三、Sensititre全自动微生物鉴定/药敏分析仪	207
四、PHOENIX全自动鉴定/药敏系统	208
第六节 结果的分析与解释	209
第十一章 细菌耐药的分子生物学研究技术	214
第一节 分子生物学基本技术	214
一、核酸分子杂交	214
二、聚合酶链反应技术	216
三、基因芯片技术	220
第二节 常见细菌耐药基因的检测方法与引物	221
一、已知耐药基因检测	221
二、未知耐药基因检测	224
三、基因芯片技术在抗生素耐药检测方面的应用	225

第三节 质粒接合转移实验	226
一、F质粒的接合转移	226
二、革兰阳性细菌的质粒接合转移	227
第四节 质粒转化实验	227
一、化学转化法	227
二、高效率的电击转化	228
第五节 质粒消除实验	230
一、质粒消除的试验方法	230
二、物理方法消除质粒	230
三、化学试剂法消除质粒	231
四、药物法消除质粒	231
第六节 质粒图谱	232
一、原理	232
二、方法	233
第七节 分子生物学技术在耐药研究中的应用	237
一、基因分型技术	237
二、基因突变的研究方法	238
三、基因的定点突变	239
第十二章 耐药菌株的实验室选择和生物被膜模型	242
第一节 耐药菌株的实验室选择	242
一、直接选择法	242
二、诱变法	243
第二节 生物被膜模型	244
一、体外模型	244
二、体内模型	246
三、生物被膜的鉴定	246
第十三章 细胞膜通透性及药物外排泵的基本研究方法	249
第一节 细菌表面物质与通透性的关系	249
一、葡萄球菌及其他革兰阳性菌	249
二、分枝杆菌的细胞壁	250
三、革兰阴性细菌细胞壁	250
第二节 细胞膜通透性研究的基本方法	250
一、漏出蛋白质或核酸含量的测定	251
二、SDS和溶菌酶用于检测细菌溶解的测定	252
三、荧光探针应用于细菌膜通透性的测定	252
四、纳米银微粒应用于细菌膜通透性的测定	254
第三节 微生物药物外排泵的基本研究方法	257

一、微生物药物外排泵的基本研究路线	258
二、微生物药物外排泵的基本研究方法	258
第十四章 细菌对β-内酰胺类抗生素的耐药性及检测	266
第一节 细菌对β-内酰胺类耐药的机制	266
一、青霉素结合蛋白改变产生的耐药性	266
二、 β -内酰胺酶引起的耐药性	272
三、牵制机制产生的耐药性	293
四、细菌外膜的屏障作用产生的耐药性	293
五、细菌主动外排药物产生的耐药性	294
第二节 β-内酰胺类抗生素耐药的相关实验	294
一、 β -内酰胺酶的测定与初步鉴别	294
二、产ESBL肠杆菌科细菌的检测	296
三、产AmpC酶细菌的检测	298
四、 β -内酰胺酶粗提液的制备	299
五、产碳青霉烯酶细菌的检测	300
六、MRSA与MRCNS的检测	303
七、耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)的检测	304
八、BLNAR流感嗜血杆菌的检测	305
九、 β -内酰胺酶水解速率的测定	305
第三节 克服细菌耐药性的措施	306
一、研制特异性BLA抑制剂	306
二、针对细菌的耐药机制开发新药	307
三、合理应用抗菌药物	308
第十五章 细菌对大环内酯类抗生素的耐药性及检测	311
第一节 大环内酯类简介及细菌耐药机制分类	311
一、大环内酯类抗生素简介	311
二、耐药机制分类	312
第二节 耐药机制	312
一、靶位改变引起的耐药	312
二、灭活酶导致的耐药	316
三、主动外排系统	317
第三节 诱导克林霉素耐药试验	318
第四节 耐药分布及临床意义	319
第十六章 细菌对喹诺酮类抗生素的耐药性	322
第一节 喹诺酮类药物概述	322
一、分类	322
二、作用机制	323

三、细菌对喹诺酮类药物的耐药情况	325
第二节 靶位改变引起的耐药	326
一、丝氨酸残基的突变	326
二、DNA旋转酶的突变	327
三、拓扑异构酶IV的突变	327
四、各类细菌的靶位介导耐药性的特点	327
第三节 主动外排系统介导的耐药	329
第四节 细菌外膜通透性改变引起的耐药	331
一、基因突变引起的膜通透性改变	331
二、OmpF减少与细菌对喹诺酮类的耐药性	331
第五节 质粒介导的耐药机制	332
一、发现	332
二、质粒介导的喹诺酮类耐药的分子机制	332
三、质粒介导的喹诺酮类耐药性的重要性	333
四、质粒和染色体耐药机制之间的相互作用	334
第六节 细菌对喹诺酮类的耐药现状及其对抗措施	335
一、耐药的现状	335
二、耐药性演化的后果	336
三、耐药性的对抗措施	337
第十七章 细菌对氨基糖苷类抗生素的耐药性	339
第一节 概述	339
一、分类	339
二、体内过程	340
三、抗菌谱及作用机制	340
四、临床应用	341
五、不良反应	341
六、常用氨基糖苷类抗生素	342
第二节 细菌对氨基糖苷类抗生素耐药的机制	344
一、细菌产生使抗生素失活的钝化酶	344
二、核糖体蛋白或16S rRNA突变介导的耐药	351
三、细菌对药物的摄入及积累的减少	353
第三节 氨基糖苷修饰酶的分布	354
一、氨基糖苷修饰酶的构效关系	354
二、氨基糖苷修饰酶的分布	355
第四节 耐高浓度氨基糖苷类抗生素的肠球菌耐药机制及耐药基因	356
一、耐高浓度氨基糖苷类抗生素肠球菌的耐药机制	357
二、肠球菌对高浓度氨基糖苷类耐药基因	357
第五节 控制细菌耐药性的措施与对策	358

一、对原有氨基糖苷类抗生素进行改造	358
二、开发氨基糖苷类抗生素修饰酶抑制剂	359
三、设计双功能氨基糖苷类抗生素	359
第十八章 细菌对四环素类抗生素的耐药性	361
第一节 概述	361
一、四环素类抗生素的分类及作用机制	361
二、临床应用及不良反应	363
第二节 四环素类抗生素的耐药机制	366
一、外排泵蛋白	367
二、核糖体保护蛋白	368
三、灭活酶作用	372
四、渗透性改变	373
五、靶位修饰	373
第三节 四环素耐药基因的传播与调控	373
一、革兰阳性菌的四环素耐药基因及其传播	373
二、耐药基因的表达调控	374
第四节 控制细菌耐药性的措施与对策	376
一、合理使用四环素类药物	376
二、研制开发新药	377
三、开发不用抗菌药物治疗感染的新策略	377
四、减少食用动物中抗菌药的使用	377
五、耐药性检测	378
六、加强管理及立法	378
第十九章 细菌对氯霉素类抗生素的耐药性	380
第一节 概述	380
一、药物的体内过程	380
二、临床应用	381
三、不良反应与注意事项	382
四、药物相互作用	382
第二节 氯霉素的耐药机制及耐药基因的检测	383
一、酶的灭活机制	383
二、外膜渗透性降低	383
三、外排作用	384
四、耐药基因的检测	385
第二十章 细菌对糖肽类抗生素的耐药性及检测	387
第一节 概述	387
一、万古霉素	387