临床实用抗菌药物治疗学

主　编　潘贤仪
副主编　吴凯运　潘若静　杨爱民
主　审　陈晓辉　吕雄文　束　军

合肥工业大学出版社

需要全本请访问 www.ert

图书在版编目(CIP)数据

临床实用抗菌药物治疗学/潘贤仪主编．—合肥：合肥工业大学出版社，2011.8

ISBN 978-7-5650-0408-7

Ⅰ.①临… Ⅱ.①潘… Ⅲ.①抗菌素—临床应用 Ⅳ.①R978.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 141618 号

临床实用抗菌药物治疗学

潘贤仪 主编　　责任编辑 权 怡　　特约编辑 徐 燕 丁国雄 梁立超

出 版	合肥工业大学出版社	版 次	2011 年 8 月第 1 版
地 址	合肥市屯溪路 193 号	印 次	2011 年 8 月第 1 次印刷
邮 编	230009	开 本	787 毫米×1092 毫米 1/16
电 话	总编室：0551-2903038	印 张	32
	发行部：0551-2903198	字 数	768 千字
网 址	www.hfutpress.com.cn	印 刷	合肥现代印务有限公司
E-mail	hfutpress@163.com	发 行	全国新华书店

ISBN 978-7-5650-0408-7　　定价：60.00 元

如果有影响阅读的印装质量问题，请与出版社发行部联系调换。

前　言

潘贤仪，1953年毕业于浙江医学院医本科内科学系（六年制）。毕业后在蚌埠淮委医院训练处任教兼医生，后曾任合肥水电厅医院副主任，安徽省中医学院附属医院主任，安徽省建委职工医院内科主任医师、院长。1985年退休后，受聘安徽省城乡建设环境保护厅，《安徽日报》社卫生技术职务评审委员会主任委员，浙江省康复中心康复研究所主任医师，四川省中外合资恩威制药有限公司顾问等。由于当前抗生素滥用的现象非常严重，导致不良反应增多，耐药现象频繁，而占全体医疗机构人员10%以上的基层医务人员掌握着抗生素的开具权，许多人需要一本工作时可以放在手边能合理使用抗生素的参考书。在建党90周年之际，编者在多位资深专家的帮助下，结合自己的工作经验，编写了《临床实用抗菌药物治疗学》，以期为祖国的卫生事业做点微薄奉献。

本书分基础篇和药物篇，较系统地介绍了我国医疗市场上常用的抗生素品种的作用、副作用以及在临床中的合理使用方法。

鉴于抗菌药物的使用比较复杂，在编写时注重“四个结合”，一是理论与实践相结合。对每一种药物都尽量搜集相关的主要是国内注明地区的临床实践资料，供临床选药时参考。二是基础预科和相关的边缘学科与临床相结合。提出了各种检验诊断学，肝、肾功能检测与治疗，休克患者的抢救，心搏呼吸停止的心肺复苏术，血液净化疗法等特殊问题的特殊处理方法，供诊治时参阅使用。三是治疗与药物经济学相结合。改革开放三十多年来，我国的综合国力和经济实力都有了很大发展，但仍有不少民众处于看病难的境地，白衣天使理应为患者“理财”，以减轻患者的经济负担。四是传统医药学与近代医药治疗学相结合，以期达到最佳治疗效果。

本书适用于各种学历的医药师，相关的边缘学科工作者以及在校

学习的医、药学生的参考用书。

本书在编写过程中得到原安徽省药监局李映焕局长、安徽省立医院沙英业副主任护师、本人的同班同系同学——郑州大学医学院高保罗教授、中国医科大学陈小英教授、中国医学科学院研究员蒋景仪教授、浙江大学医学院罗云秀教授和吴定凯教授、复旦大学医学院李子华教授以及安徽医科大学第四附属医院全体同仁的鞭策与支持。合肥工业大学出版社的权怡主任和审核老师们在其编辑、审阅过程中表现出的高度的敬业精神令人肃然起敬。在此，编者对以上的帮助谨致衷心地感谢！

由于编者水平有限，书中所述可能挂一漏万，缺点和错误在所难免，敬请广大读者予以指正！

编　者

2011 年 7 月

药名笔画索引

一画：乙胺丁醇(385)、乙硫异烟胺(289)、乙酰麦迪霉素(270)、乙酰螺旋霉素(269)

二画：丁胺卡那霉素(230)

三画：干扰素(464)、土霉素(277)、大观霉素(248)、大青叶(409)、大蒜素(407)、万古霉素(287)、伐昔洛韦(456)、卫非宁(384)、卫非特(384)、小诺霉素(238)

四画：比阿培南(216)、扎那米韦(459)、扎西他滨(478)、匹美西林(139)、匹氨西林(114)、仑氨西林(114)、乌洛托品(379)、双黄连(410)、双氯西林(112)、巴龙霉素(249)、巴氨西林(114)

五画：尔他培南(220)、丙硫异烟胺(390)、去甲万古霉素(287)、布替萘芬(443)、左氟沙星(348)、卡那霉素(229)、卡芦莫南(210)、卡泊芬净(421)、甲帕霉素(420)、甲砜霉素(285)、甲氧西林(110)、甲氧苄啶(326)、甲硝唑(372)、四环素(275)、头孢乙腈(148)、头孢三嗪(167)、头孢三嗪/舒巴坦(170)、头孢匹林(149)、头孢匹罗(205)、头孢匹胺(199)、头孢丙烯(156)、头孢拉宗(193)、头孢布烯(185)、头孢甲肟(177)、头孢他美酯(186)、头孢他啶(176)、头孢他啶/舒巴坦(201)、头孢尼西(159)、头孢地嗪(179)、头孢西丁(164)、头孢曲秦(153)、头孢托仑酯(187)、头孢米诺(194)、头孢克定(204)、头孢克肟(181)、头孢克罗(155)、头孢呋辛(158)、头孢吡肟(201)、头孢狄尼(183)、头孢沙定(153)、头孢拉定(146)、头孢泊肟酯(190)、头孢孟多酯钠(154)、头孢哌酮(172)、头孢派酮/舒巴坦(173)、头孢哌酮/他唑巴坦(175)、头孢咪唑(199)、头孢美唑(191)、头孢唑肟(170)、头孢唑啉(145)、头孢唑喃(198)、头孢特仑酯(189)、头孢氨苄(144)、头孢羟氨苄(152)、头孢替坦(182)、头孢替安(160)、头孢替唑(150)、头孢硫脒(149)、头孢雷特(162)、头孢磺啶(178)、头孢噻利(206)、头孢噻吩(143)、头孢噻肟(165)、头孢噻啶(143)、加替沙星(356)、对氨基水杨酸钠(378)、对氨水杨酸异烟肼(388)、司他夫定(477)

六画：地贝霉素(245)、地丹诺辛(470)、地红霉素(261)、地拉韦定(480)、地喹氯铵(380)、吉他霉素(268)、吉米沙星(362)、西地碘片(380)、西多福韦(461)、西索霉素(232)、亚胺培南/西司他丁(211)、灰黄霉素(421)、达托霉素(290)、达替米星(250)、曲古霉素(419)、曲氟沙星(364)、伏立康唑(425)、伊曲康唑(422)、多尼培南(221)、多西环素(277)、多黏菌素类(294)、齐多夫定(472)、交沙霉素(272)、庆大霉素(227)、安普那韦(485)、米诺环素(278)、那氟沙星(367)、异帕米星(239)、异烟肼(384)、红霉素(254)

七画：麦迪霉素(270)、杆菌肽(293)、克拉霉素(259)、克林霉素(298)、克霉唑(434)、芦氟沙星(343)、两性霉素B及其三个脂质品种(413)、更昔洛韦(454)、呋苄西林(136)、呋喃西

需要全本请访问 www.ert

林(371)、呋喃妥因(369)、呋喃唑酮(370)、吡哌酸(333)、吡嗪酰胺(386)、利巴韦林(445)、利托那韦/洛匹那韦(489)、利奈唑立(329)、利维霉素(250)、利福布汀(306)、利福平(301)、利福米特(309)、利福昔明(308)、利福定(307)、利福喷汀(304)、利福霉素(303)、妥布霉素(236)、沙利度胺(403)、沙奎那韦(484)、泛昔洛韦(456)、阿贝霉素(246)、阿扑西林(124)、阿巴卡韦(471)、阿巴卡韦双夫定(471)、阿司霉素(242)、阿奇霉素(264)、阿昔洛韦(451)、阿帕西林(138)、阿洛西林(132)、阿德福韦(468)、阿莫西林(118)、阿莫西林/氟氯西林(120)、阿莫西林/双氯西林(120)、阿莫西林/克拉维酸(121)、阿莫西林/舒巴坦(122)、阿糖腺苷(450)

八画：环丙沙星(339)、环丝氨酸(393)、环己西林(124)、环吡酮胺(440)、青霉素 G(105)、青霉素 V(105)、林可霉素(297)、板蓝根(409)、苯丙砜(401)、苯唑西林(110)、茚地那韦(486)、奈韦拉平(481)、奈非那韦(488)、奈替霉素(233)、拉米夫定(474)、拉氧头孢(195)、帕尼培南/倍他米隆(218)、帕利佐单抗(462)、帕珠沙星(361)、罗他霉素(267)、罗红霉素(257)、罗沙霉素(273)、制霉菌素(418)、依法韦伦(482)、依诺沙星(338)、依替米星(243)、舍他康唑(427)、金刚乙胺(444)、金霉素(283)、鱼腥草素(408)、法罗培南(222)、卷曲霉素(391)、孟德立胺(379)

九画：柳氮磺胺吡啶(325)、哌拉西林(126)、哌拉西林/他唑巴坦(127)、哌拉西林/舒巴坦(129)、咪康唑(431)、氟罗沙星(346)氟胞嘧啶(437)、氟氧头孢(196)、氟康唑(428)、氟氯西林(112)、胍甲环素(282)、洛美沙星(344)、穿心莲(409)、美他环素(282)、美西林(138)、美罗培南(214)、美洛西林(134)、美洛西林钠/舒巴坦钠(135)

十画：泰格环素(281)、格氟沙星(358)、核糖霉素(241)、莫匹罗星(317)、莫西沙星(365)、恩夫韦地(491)、恩曲他滨(492)、恩替卡韦(462)、特比萘芬(441)、氧氟沙星(335)、氨曲南(208)、氨苯砜(399)、氨硫脲(391)、海他西林(114)、益康唑(435)、诺氟沙星(334)

十一画：培氟沙星(341)、萘夫西林(113)、萘替芬(439)、黄连素(406)

十二画：替卡西林(130)、替卡西林/克拉维酸钾(131)、替考拉宁(290)、替红霉素(262)、替莫西林(140)、替硝唑(375)、联苯苄唑(438)、硫康唑(437)、紫霉素(393)、链阳菌素(315)、链霉素(226)、氯苯吩嗪(402)、氯唑西林(111)、氯碳头孢(163)、氯霉素(284)、奥硝唑(376)、普利沙星(360)、巯苯咪唑(403)、奥司他韦(458)

十三画：瑞托霉素(296)、酮康唑(432)、腾诺福韦(479)、新生霉素(316)、新霉素(247)、溴莫普林(327)、羧苄西林(125)

十四画：聚肌胞(468)、褐霉素(313)

十五画：醋氨苯砜(401)

十六画：磺苄西林(137)、磺胺甲噁唑(321)、磺胺多辛(325)、磺胺米隆(323)、磺胺嘧啶(320)、磺胺嘧啶银(323)、磺胺醋酰钠(324)、噻康唑(436)、膦甲酸(448)

十七画：磷霉素(311)

缩略语与符号

a/年(龄)、岁
ac/餐前
aj/早饭前
ALP/碱性磷酸酶
ALT/丙氨酸转氨酶
am/上午
APACHE/急性生理学和慢性健康评估
AST/天冬氨酸转氨酶
AUC/药时曲线下面积
bid/每天 2 次(余类推)
bimo/每月 2 次
biw/每周 2 次
BUN/血尿素氮
CBPT/连续血液净化治疗
CFU/菌落形成单位
CDCP/疾病预防控制中心
Cmin/血药谷浓度
Cmax/血药峰浓度
CMV/巨细胞病毒
CNS 或 CONS/凝固酶阴性葡萄球菌
Co/复方的
Cr/肌酐
CR/完全有效或完全缓解
CRRT/连续肾脏替代疗法
Css/稳态血药浓度
CSF/脑脊液
Css min/稳态血药谷值
Css max/稳态血药峰值
d/日、天(表示时间)
endo Ccr(24hCcr)/内生肌酐清除率
ELISA/酶联免疫吸附试验
F/生物利用度
ESBLs/超广谱 β-内酰胺酶
GABA/γ-氨酪酸
FCM/流式细胞术
GNS/葡萄糖生理盐水
GI/胃肠道
h/小时
GS/葡萄糖注射液
5-HT/5-羟色胺
hs/临睡时
im:肌肉注射
id/皮内注射
IC_{50}/半数抑菌浓度
IC_{90}/90%抑菌浓度
ip/腹腔内注射
ivgtt/静脉滴注
Ith/鞘内注射
LDH/乳酸脱氢酶
LC_{50}/半数致死浓度
LCR/连接酶链反应
MAOIs/单胺氧化酶抑制剂
MDR/耐多药菌株
LT/蛰试验
MIC/最低抑菌浓度
MBC/最小杀菌浓度

MED/最小有效剂量
min/分钟
mo/月
MODS/多器官功能障碍综合征
MOFS/多器官功能衰竭综合征
MRCNS/耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌
MRS/耐甲氧西林葡萄球菌
MRSA/耐甲氧西林金葡菌
MRSE/耐甲氧西林表葡菌
MSS/甲氧西林敏感葡萄球菌
MSSA/甲氧西林敏感金葡菌
CNS/凝固酶阴性葡萄球菌
MSSE/甲氧西林敏感表葡菌
MU 或 Mu/百万单位
nano/纳米制剂
NPN/非蛋白氮
NS/生理盐水
ORS/耐苯唑西林葡萄球菌
PAE/抗生素后效应
PBPs/青霉素结合蛋白
Pc/餐后
PCR/聚合酶链反应
PCWP/肺毛细血管楔压
PISP/低度耐青霉素肺炎球菌
pm/下午
po/口服
PPBR/血浆蛋白结合率
PRSP/青霉素高耐药肺炎球菌
q 或 Q/每
qd/每天 1 次
qh/每小时 1 次
q2h/每 2 小时 1 次(余类推)
qid/每日 4 次
qm/每晨 1 次
qmo/每月 1 次
qn/每晚 1 次
qod/隔日 1 次
qow/隔周 1 次
qw/每周 1 次
RPR/梅毒血清学试验
SBA/血清杀菌或抑菌活力
sc/皮下注射
sec 或 s/秒(为时间单位)
SIRS/全身炎症反应综合征
sos/需要时
$T_{1/2}$/血药消除半衰期
TDM/治疗药物监测
TI/治疗指数
tid/每日 3 次
tiw/每周 3 次
TKC/时间-杀菌曲线
Tmax/血药达峰时间
TPHA/梅毒螺旋体抗体血凝试验
U 或 u/药物剂量单位
Vd/表观分布容积
VL/病毒载量
VRE/耐万古霉素肠球菌
W/周、星期、七天
α、β、γ/表示位次(不译出)
≈/估计值、近似值

基础篇

抗菌药物是防治微生物感染的重要物品。微生物感染，大部分疗效是通过抗菌药物治疗获得的；一般也可通过药物来预防感染，但是如果不合理使用，则难以收到防治目的，且还可能给患者带来危害。医疗工作中应对基础学科和密切相关的边缘学科做到融会贯通，使之相互依托，以求起到防治感染性疾病的协同作用。抗菌药物是枪炮、弹药，医疗工作者是指挥官。能否打胜仗，能否治好病人，医疗工作者是关键。

第一章　抗菌药物作用和耐药机制

第一节　抗菌药物作用机理

（一）干扰细菌细胞壁（cell wall）的合成

如青霉素类（penicillin antibiotics）、头孢菌素类（cephalosporins）以及其他β-内酰胺类抗生素（β-lactam antibiotics）、杆菌肽、万古霉素、环丝氨酸、磷毒素等，它们破坏细菌细胞壁合成，使之失去完整的结构而死亡。无细胞壁的微生物不少，如衣原体的始体期（initial body period）、支原体、各种病毒、细菌L型（bacterial L form），可做细胞壁染色检查确证。这些微生物有的抗生素对之全无作用，如病毒；一般只能选择性被特定的某些抗菌药所清除。细菌细胞壁的主要组分是肽聚糖（peptidoglycan），也叫黏肽（mucopeptide）。各种抗菌药对其作用方式并不完全相同。肽聚糖的生物合成分三个时相进行：第一时相在细胞质内进行，为合成肽聚糖的前体物质，此物质包括二磷酸尿嘧啶核苷-N-乙酰葡糖胺（uridine diphosphate-N-acetyl glucosamine，UDP-NAG）和二磷酸尿嘧啶核苷-N-乙酰胞壁酸-五肽（uridine diphosphate-N-acetyl muramic acid-pentapeptide，UDP-NAMA-五肽）两种。首先由NAG和UDP连接合成UDP-NAG，然后与磷酸烯醇丙酮酸（phosphoenolpyruvic acid）结合形成UDP-NAMA，再依次接上包括丙氨酸（alanine）的某些氨基酸，最后形成UDP-NAMA-五肽。第二时相在细胞膜进行，磷脂载体（phospholipid carrier）将UDP-NAMA-五肽从细胞质中运送至细胞膜上，与UDP-NAG结合，再与甘氨酸（glycine）连接形成二糖-十肽-磷脂，由磷脂载体将其运至细胞膜外侧，并交联到细胞壁受体（receptor）的生长点上，插到预先存在的胞壁肽聚糖链中。第三时相是在细胞膜外完成的，在转肽酶（transpeptidase）的催化下，将第二时相合成物进行双股肽聚糖链交叉联结，形成坚韧的细胞壁肽聚糖。环丝氨酸抑制细菌细胞壁的作用部位在第一时相，其结构与丙氨酸近似，能

抑制丙氨酸消旋酶(alanine racemase)和二肽合成酶(dipeptide synthetase)；磷霉素也作用于第一时相，其与磷酸烯醇丙酮酸竞争 UDP－NAG 转移酶(transferase)，使之无法形成 NAMA，从而抑制了肽聚糖合成的第一时相。杆菌肽是阻止磷脂载体作用，使 UDP－NAMA－五肽堆积在胞浆中，无法进一步完成第二时相；万古霉素与替考拉宁能阻断肽聚糖多聚酶(polymerase)，使其无法完成第二时相。β－内酰胺类抗生素主要是抑制肽聚糖合成的第三时相，因为本类药物都含有β－内酰胺环(β－lactam ring)，它的结构与细菌细胞壁的 D－丙氨酰－D－丙氨酸近似，故可与细菌胞浆外转肽酶结合，防止 D－丙氨酸部分与转肽酶结合，使两相邻直链钛二糖不能交叉连接，从而阻止了肽聚糖的合成，无法形成坚韧的细胞壁。由于菌体内的高渗压作用，水分不断内渗，使细菌细胞膨胀、变形、裂解死亡。不同品种的青霉素类抗生素对细菌赖以合成细胞壁的某些酶的抑制作用也有差异，例如氨苄西林主要影响转肽酶，而阿莫西林则主要影响糖苷酶(glycosidase)。结核分枝杆菌的细胞壁有结核环脂酸(mycolic acid)、异烟肼、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺等可抑制结核环脂酸合成酶，使之合成减少，造成胞壁缺损，细胞内容物泄漏导致细菌死亡。

(二)抑制细菌细胞蛋白质合成

如氨基糖苷类、大环内酯类、林可霉素类、四环素类、氯霉素、褐霉素、莫匹罗星等，它们都可抑制细菌细胞核糖体(ribosome)合成蛋白质。核糖体是细菌合成蛋白质的场所，它由核糖体核糖核酸(ribosomal ribonucleic acid，rRNA)和蛋白质组成。核糖体因超速离心沉降率(sedimentation rate after ultracentrifugation)不同，可分为 80S 和 70S。哺乳动物与细菌对蛋白质合成的过程基本相同，最大的差别在于核糖体的结构与组成不同。哺乳动物细胞核糖体主要为 80S，可解离(dissociated)为 60S 和 40S 两种亚单位(subunit)。细菌细胞核糖体为 70S。70S 核糖体受解离因子(dissociation factor)作用后，解离为 50S 和 30S 两种亚单位；此外还有一个 23S 亚单位。核糖体合成蛋白质可分三期：①初始期：氨基酸(amino acid)在酶和三磷腺苷(adenosine triphosphate)参与下被激活，生成氨基酰基转运核糖核酸(aminoacyl transfer RNA，aatRNA)。第一个 aatRNA，信息核糖核酸(messenger ribonucleic acid，mRNA)与核糖体 30S 亚单位结合，成为 30S 起初复合体，然后与 50S 亚单位结合形成 70S 起初复合物，对这一期有影响的药物有氨基糖苷类、四环素类和氯霉素等。②蛋白质合成延伸期：核糖体上有两个位置，即氨酰基位(aminoacyl site)称为 A 位(A－site)，另一个为肽基部位(peptidyl site)，称为 P 位(P－site)。每个密码含三个核苷酸(nucleotide)，称为三联体密码(triplet code)。符合第一个三联密码的氨基酰基－tRNA 先进入 A 位，再移到 P 位。符合第二个三联密码接着进入 A 位。然后在肽基转移酶作用下，将这两个氨基酸形成肽链(peptide chain)联结起来，并放出 P 位上的转运核糖核酸回到细胞质中，搬运其他相应的氨基酸。同时核糖体上的信息核糖核酸向左移动一个三联密码，使新形成的二肽基－转运核糖核酸重新回到 P 位，空出来的 A 位再由符合第三个三联密码的新的氨酰基－tRNA 进入。如此周而复始，肽链继续延伸，直至信息核糖核酸的密码被阅读完毕。抑制此期的药物有氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类、林可霉素类、氯霉素等。③蛋白质合成完成期：当信息核糖核酸上的密码出现终止信号，即表示蛋白质已合成完毕，肽链脱落，转运核糖核酸(transfer ribonucleic acid，tRNA)和信息核糖核酸也与核糖体分离，70S 的核糖体则离解为 30S 和 50S 两个亚单位。下一轮进行蛋白合成时再重新结合起来。影响此期的药物有氨基糖苷类、四环素类和氯霉素等。氨基糖苷类和四环素类主要抑制细菌细胞核糖体 30S 亚单

位上的P12，其中氨基糖苷类主要是抑制肽链延长；而四环素则是阻止氨酰基转运核糖核酸向30S亚单位的A位结合，大环内酯类、林可霉素类、氯霉素、褐霉素等则抑制细菌细胞核糖体50S亚单位上的L4和L12；其中大环内酯类是抑制肽酰基转运核糖核酸由A位向P位转移；林可霉素则是抑制肽基转移酶；氯霉素是抑制氨酰基-转运核糖核酸与核糖体结合，阻止肽链延长。新一代大环内酯类抗生素机理是其与核糖体23S亚单位的RNA结合，促使肽链—tRNA从核糖体解脱，抑制细菌蛋白合成。

（三）损伤细菌细胞膜（cytomembrane）

细胞膜位于细胞壁的内面，为一种半渗膜（semipermeable membrane），内外各一层蛋白质，中层以磷脂为主，具有渗透（osmosis）和选择性屏障功能，通过被动扩散（passive diffusion）和主动转运（active transport）机制，控制细菌体内外物质交换。脂溶性物质（Liposoluble substance）容易渗入细胞内，能将氨基酸、磷脂、无机盐、核苷酸等浓集于细胞内，还有许多酶和能合成蛋白质的核糖体也都黏附在细胞膜上，故细菌细胞膜具有输送营养物质和催化重要生化代谢作用。凡能改变细菌细胞膜结构，增加膜的通透性，损伤细胞膜的抗菌药物一般都具有杀菌作用。细菌细胞膜与人的细胞膜有部分相似，因此凡能损害细菌细胞膜的药物对人体也有一定的毒性影响。各种抗菌药物对细菌细胞膜的影响性质不同，多黏菌素类的分子具有两极性，一极为亲水性（hydrophilia），与细胞膜的蛋白质部分结合；另一极为亲脂性（Lipophilia），与膜磷脂结合，使细胞膜裂开，同时该药还可影响损害G⁻杆菌的外膜（outer memtrane），这些足以促使胞内重要内容物质流失，导致细菌死亡。革兰阴性菌（G⁻菌、Gram-negative bacterium）细胞膜中磷脂成分明显多于革兰阳性菌（G⁺菌），故多黏菌素对革兰阴性菌作用强。两性霉素B、制霉菌素等多烯类抗真菌药物可与霉菌（fungus）细胞膜上的固醇类（steroid），主要是麦角固醇（ergosterine）结合，使细胞膜形成小孔，通透性增加，导致胞内核苷酸、氨基酸、磷酸化物等重要内容物外漏；也因之可使氟胞嘧啶等药物易于进入菌胞内，两药联用，可致协同抗真菌作用，尤其是与两性霉素B联用。氟康唑、伊曲康唑、咪康唑、酮康唑等则可抑制固醇类的生物合成，使细胞膜的结构和成分发生改变，并可影响真菌细胞呼吸和代谢功能的氧化酶系统。上述的一些结局都是破坏细胞膜的。细菌细胞膜无固醇，所以对固醇类起作用的抗真菌药物一般对细菌无效；细菌细胞膜内含有磷脂，故多黏菌素有效，但对真菌无影响。

（四）影响细菌核酸（nucleic acid）合成

核酸包括脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）和核糖核酸（RNA）。DNA是遗传的主要物质基础，具有双股螺旋结构模型（structural model of double helix）。核糖核酸包括转运核糖核酸、信息核糖核酸和核糖体核糖核酸，具有指导和控制蛋白质合成作用，细胞内所有蛋白质的合成都需要核酸参与，它们是抗菌药物的主要作用靶位（target site）。它们都是由许多单核苷酸相互连接而成的多核苷酸（polynucleotide）。每一个单核苷酸均由糖、碱基（base）和磷酸组成。细胞分裂时，以原有的脱氧核糖核酸为模板，在脱氧核糖核酸聚合酶参与下合成新的脱氧核糖核酸。信息核糖核酸带有脱氧核糖核酸的全部遗传信息。影响细菌核酸合成的药物能抑制细菌细胞或癌细胞中的转运核糖核酸的搬运，使信息核糖核酸转录（transcription）自脱氧核糖核酸的遗传信息和所需的氨基酸向核糖体传递发生中断，致使后者不能形成核糖体参与菌胞内蛋白质的生物合成。这三种转运、信息、核糖体核糖核酸都是由脱氧核糖核酸转录而来，都参与蛋白质生物合成。从分子水平看，细胞的生长繁殖乃是

需要全本请访问 www.ert

核糖核酸的复制(replication)、转录和翻译(translation)三个基本过程的总和。上述的各种核糖核酸,只要有一个环节受到药物抑制,尤其多见于转运核糖核酸,就可导致细菌细胞死亡,表明核糖核酸是抗菌药物的主要作用靶位。可以发生作用的药物有利福平、新生霉素、甲硝唑、硝基呋喃类以及放线菌素D、博莱霉素、丝裂霉素、柔红霉素等抗菌抗癌药物。利福平可与脱氧核糖核酸依赖的核糖核酸转录酶(transcriptase)的亚单位结合,抑制信息核糖核酸的转录;对结核分枝杆菌、G^+球菌等具有杀菌作用。喹诺酮类主要阻碍细菌拓扑异构酶Ⅱ(topoisomerase Ⅱ)及其亚类DNA回转酶(DNA gyrase)和拓扑异构酶Ⅳ的活性,此酶是细菌DNA复制、转录和修复(repair)所必要的酶系,受到抑制使细菌细胞不再分裂而迅速死亡;本类药物不能抑制拓扑异构酶Ⅰ和Ⅲ。氟喹诺酮类的抗菌作用不受β-内酰胺酶的影响。人类和其他哺乳动物的细胞也有DNA回转酶,但其结构和功能上都与细菌的不同,故不受此类药物影响。

(五)对青霉素结合蛋白(penicillin binding protein PBPs)的影响

PBPs是细菌细胞膜上的一组特殊蛋白,种类多,不同菌种菌株具有不同数目、不同作用的PBPs。例如大肠杆菌有7种,即PBP1a、PBP1b、PBP2、PBP3、PBP4、PBP5、PBP6;肺炎球菌有6种;金葡菌有4种。其分子量大小与抗生素结合量的多少,也都因菌种而异。PBP1~3为高分子量,是细菌生长繁殖必不可缺少的,是参与菌胞壁肽聚糖合成的必需霉素。β-内酰胺类抗生素能将其控制,使细菌无法完成肽聚糖的合成而死亡。PBP4~6对细菌生存影响不太大,不致引起细菌死亡。不同品种的β-内酰胺类与青霉素结合蛋白的主要结合点也不同,大多数主要与PBP1和/或PBP3结合,结合后细菌变形,形成丝状体、球状体,继之细菌出现萎缩、溶解而死亡。美西林主要与青霉素结合蛋白-2结合,使细菌溶解死亡,因对细菌的作用环节与其他青霉素类不同,故美西林与其他青霉素类联用可取得协同抗菌效果。

(六)干扰叶酸(folic acid)

细菌生长繁殖需要对氨基苯甲酸(para-aminobenzoic acid, PABA)作为原料来合成二氢叶酸。磺胺类药物的基本结构与PABA相似,它可与PABA竞争与二氢叶酸合成酶(dihydrofolate synthetase)结合,妨碍叶酸合成,减少细菌赖以生长繁殖的四氢叶酸的来源,出现抑菌作用。甲氧苄啶则是干扰细菌叶酸代谢,抑制二氢叶酸还原酶(dihydrofolic acid reductase),使之不能还原为四氢叶酸。磺胺药与甲氧苄啶联用时,在叶酸代谢途径中,起到两个环节同时发生作用的效果,对某些细菌可达到杀菌活力,并可减少耐药菌株的产生。对氨基水杨酸钠也可与PABA竞争二氢叶酸合成酶,从而致结核菌的二氢叶酸合成代谢受阻,使结核杆菌DNA合成产生障碍,从而抑制结核菌的生长繁殖。

第二节 抗菌作用方式

抗菌作用的方式可分为四大类:

(1)第一类为繁殖期杀菌剂(bactericides for breeding period):有青霉素类、头孢菌素类、其他β-内酰胺类、万古霉素等。

(2)第二类为静止期杀菌剂(resting stage bactericide):如氨基糖苷类、杆菌肽、多黏菌素类(polymyxins)和喹诺酮类(quinolones),后两药对繁殖期和静止期细菌均有杀灭作用。

(3)第三类为速效抑菌剂(quick－acting bacteriostatic agent)：包括四环素、氯霉素、林可霉素类、大环内酯类等。

(4)第四类为慢效抑菌剂(slow－acting bacteriostatics)：如磺胺类、环丝氨酸、甲氧苄啶等。抑菌剂一般常规剂量不能杀死细菌，仅能抑制细菌生长繁殖，最终还须机体自身的防御功能来消灭。

其中，繁殖期与静止期杀菌剂联用常可呈协同作用(synergism)，即两药联用后经相互影响产生一个大于两药相加的作用(additive effect)。因繁殖期杀菌剂破坏细菌细胞壁后，可使静止期杀菌剂更易进入细菌细胞内起到更为完全的杀菌作用。例如β－内酰胺类与氨基糖苷类药物联用，有利于严重感染和混合感染的治疗，还可减少各自的药量，减少不良反应的发生。不过在实用中β－内酰胺类与氨基糖苷类联用，也常可出现化学性拮抗作用(chemical antagonism)，引发不同程度的灭活现象。例如氨苄西林、青霉素G(以后"G"字省略)、氯唑西林等都可灭活庆大霉素，联用时应隔开注射时间。繁殖期杀菌剂与速效抑菌剂联用，常呈一种抵触性拮抗(conflicting antagonism)，即两药联用后，可能减弱或抵消前药或者两药单独应用时所应有的效应。因速效抑菌剂可迅速阻断细菌蛋白质合成，致使细菌处于非增殖期，即静止状态(resting state)的细胞，从而使繁殖期杀菌剂的抗菌力削弱，两药联用不如单用好，例如青霉素类与四环素类或大环内酯类等联用。临床研究证实，青霉素加四环素治疗肺炎球菌脑膜炎，疗效不如单用青霉素。静止期杀菌剂与速效抑菌剂联用，可起相加或协同作用。速效抑菌剂与慢效抑菌剂联用可产生相加作用，即联用后的作用等于两药作用的总和，或呈无关效应(indifferent effect)，即作用总和不大于较强一药的作用。繁殖期杀菌剂与慢效抑菌剂联用，一般呈拮抗作用，但有时可能出现相加作用，此因可能有另外的作用机制参与，如慢效抑菌剂磺胺类与繁殖期杀菌剂β－内酰胺类联用，因竞争肾小管分泌可减少后者的排泄而增效。一般情况是：拮抗作用最为少见，约5%～10%，协同作用次之，相加和无关作用最为多见，约可占60%～70%。

上述的一些联用结果并非绝对，因联用药物的效应受众多因素制约，诸如药物代谢动力学(药动学，PK)、肝药酶(hepatic microsomal drug metabolizing enzymes)，菌种菌株、药物剂量，给药时间顺序、作用机理、作用靶位以及非抗菌药物的参与等都与联用的抗菌药效果有关。例如青霉素类与氨基糖苷类联用可能出现降效，尤其在同吊瓶。新生霉素低浓度时呈抑菌作用，与青霉素联用，出现拮抗作用；但在高浓度时则为杀菌剂，联用时可增强青霉素疗效。繁殖期杀菌剂与繁殖期抑菌剂联用前已述及可呈拮抗作用；但若先用繁殖期杀菌剂，后用速效抑菌剂，则可出现相加或无关作用，如四环素继青霉素之后顺序使用可不显拮抗作用；大剂量青霉素与四环素联用也可不呈现拮抗现象。如果对某种细菌，繁殖期杀菌剂和速效抑菌剂都有效，抑菌剂先用甚或两药同时使用，虽杀菌剂会减效或丧失抗菌作用，但抑菌剂并不一定受到明显影响，因而对该菌感染仍可能起到一定治疗作用，在机体免疫抗病能力参与下依靠自身杀灭受抑细菌。先用繁殖期杀菌剂，后用速效抑菌剂可不降低前者的作用，可考虑作为经验性治疗用药方案之一，如果药敏报告已出，则可按药敏调整。青霉素与复方新诺明联用，繁殖期杀菌剂与静止期抑菌剂联用，后药可能影响前药的杀菌作用，但若先用第一类，后用第四类可能呈相加或无关作用。普鲁卡因青霉素也可能引起复方新诺明降低疗效。青霉素与氯霉素联用于流脑可增强疗效，这也与后药对奈瑟菌具有强杀菌作用和在脑脊液浓度高有关。如无相关禁忌，可隔开时间先青霉素后氯霉素，尽量避开拮抗作用；这

一联用方法对其他化脓性脑膜炎也起到良好作用。若不能用此二药，可采用头孢三嗪、头孢噻肟等治疗，因为它们对奈瑟菌属杀菌力也很强，对β-内酰胺酶稳定，在脑脊液中浓度也高，毒副反应小而少。毒性相加的药物，应禁止联用，如头孢噻吩与黏菌素分别属于繁殖期和静止期杀菌剂，前者主对革兰阳性菌，后者主对阴性菌，联用应有协同作用，但对肾毒性却明显增高，应避免联用；同类抗生素联用如两种氨基糖苷类联合，在抗菌作用上可呈相加，但对肾毒性则明显增强，应避免联用。大环内酯类同类药物联用可起减效作用，如麦迪霉素、螺旋霉素等与红霉素联用，因竞争结合部位而致拮抗降效，且易引起细菌的耐药性。美西林主要与PBP2结合，若与其他主要作用于PBP1、3的β-内酰胺类联用，因作用点不同，可得到更为明显的抗菌力度。另外，杀菌剂和抑菌剂的作用是相对的，对极敏感的细菌，如使用较大剂量的抑菌剂也可起到杀菌作用，而低浓度的杀菌剂对较不敏感的细菌仅能起到抑菌作用；如杀菌剂青霉素对肠球菌仅能发挥抑菌作用；氯霉素对绝大多数肠杆菌是抑菌剂，但对大多数流感杆菌、肺炎球菌、淋球菌等则具杀菌作用。其他问题，将在"药物相互作用"章中提述。

第三节　细菌的耐药机制

研究细菌的耐药机制至关重要，它有助于防止耐药菌株扩散。

（一）几个术语

1. 染色体（chromosome）

细菌的拟核（nucleoid）DNA与真核菌的染色体功能都相似，可统称为染色体，主要由DNA组成，并有小量RNA，携带众多基因，编码2000多种酶。

2. 质粒（plasmid）

位于细胞质中，是染色体外的遗传物质，为染色体外闭合环状的双链DNA，很小，约为染色体的5%，故易于在宿主菌间转移和迁移。质粒携带的遗传信息可通过接合或转导等将有关遗传性状传递给另一细菌。耐药质粒（resistant plasmid）：系带有耐药基因的质粒，通过细菌间接合进行传递的称为R质粒，不通过此种形式传递的耐药质粒称为r质粒。

3. 转化（transformation）

敏感受体菌直接摄取耐药的供体菌溶解后释出的DNA，获得新的遗传性状，使敏感菌变成耐药菌。

4. 接合（conjugation）

是性菌毛（sex pilus）相互连接，直接使耐药菌与敏感菌接触，个体之间交换核质，由耐药菌将遗传物质转移给敏感受体菌，此方式主要由接合性质粒完成。

5. 转座重组（transposition recombination）

是经转座元（transposon）复制，将供体的耐药基因一个拷贝转座给受体菌，使敏感菌获得耐药性，而供体菌仍保留有此基因。

6. 转导（transduction）

指以温和噬菌体为载体，供体耐药菌将耐药基因导入并整合到敏感菌基因组上，使后者获得耐药性。噬菌体（bacteriophage，phage）为寄生在活菌细胞内侵袭细菌的病毒。分为两

种：烈性噬体菌（Virulent phage）：感染细菌后增殖，溶解菌胞壁，细菌被裂解；温和噬菌体（temperate phage）：感染细菌后不增殖，随细菌分裂而分配到子代细菌染色体上，为基因转移的载体系统。

7. 基因（gene）

是指能够表达和产生基因产物蛋白质和 RNA 的一段核苷酸序列，是遗传物质的基本单位，DNA 分子是基因载体。基因组（genome）：是一个生物体、细菌、病毒的全部基因。

8. 耐多药菌（multiple drug resistant bacteria，MDR）

系指某一种微生物，同时出现两种以上原为敏感药物的耐药性；例如多耐药结核菌（MDR－TB）是表示 HRZES（即异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素），五种药中有任何两种以上产生耐药性即可称为耐多药结核菌。泛耐药菌：是指对原为敏感的多类常用抗菌药都呈现耐药性，例如绿脓杆菌对碳青霉烯类抗生素耐药，同时对氟喹诺酮类、氨基糖苷类以及其他 β－内酰胺类等都耐药。

（二）耐药原因

耐药原因之一是由于细菌产生了相应灭活酶（inactivated enzyme）。

抗菌药因失活的速度有快、慢、强、弱之分，因而同可为某种酶所失活的不同药物可出现一种药物已不敏感，而另一种药物却仍有效或有的药物仅呈中介状态的局面。现将这些灭活酶分述于下：

1. β－内酰胺酶（β－lactamase）

是灭活水解酶，可打开 β－内酰胺类抗生素的 β－内酰胺环，使酰胺键（amido link）断裂，从而引起该类药物水解失效。β－内酰胺酶目前已发现有 300 多种，此类酶是最为常见的菌酶，G^+ 菌和 G^- 菌都可产生此类酶。一般 G^+ 菌的 β－内酰胺酶为胞外酶（extracellular enzyme），此酶在胞内合成，分泌到胞外而发挥作用。G^- 菌一般为染色体介导的 β－内酰胺酶，主要为头孢菌素酶，位于周浆间隙（periplasmic space）内。超广谱 β－内酰胺酶（extended spectrumβ－lactamases，ESBLs）主要分布于肠杆菌科细菌中，是重症监护病房（ICU）中主要产生多耐药的菌株之一，对舒巴坦的敏感性不及克拉维酸和他唑巴坦。本类耐药菌常发生医院内获得性感染（hospital acquired infection），简称院感。发生院感主要与消毒不严，无菌观念淡薄的入侵性操作和滥用抗生素等有关。2001 年哈尔滨路娟发现产该酶的大肠杆菌和克雷伯菌对头孢曲松、头孢他啶、头孢噻肟和氨曲南耐药率很高，而对亚胺培南则非常敏感，耐药率 0%；对复方阿莫西林、复方新诺明、氨基糖苷类和氟喹诺酮类均不够敏感或无效。对头孢霉素类、头孢吡肟、阿米卡星、奈替米星等可有不同程度敏感性，尤其对碳青霉烯类抗生素十分敏感。产酶菌对 β－内酰胺类抗生素耐药，根据酶基因定位可分为质粒介导（plasmid－mediated β－lactamase）和染色体介导（chromosome－mediatedβ－lactamase）两类。质粒遗传（plasmid heredity）只能在细菌细胞分裂增殖时从母细胞传递到正常子细胞中，耐药质粒对抗生素表现出抗性，在不同的菌属中都可传播。耐药性的传递主要由转化、接合、转座、转导来完成。R 质粒常有多种抗生素基因，有的可使抗生素失效，有的可影响其进入细菌细胞内。有研究显示耐药质粒可被培氟沙星、诺氟沙星以及黄连素等清除。近年发现有耐酶抑制剂的 β－内酰胺酶，大多数耐酶抑制剂的都是 TEM－1、2 的衍生酶，故名其为耐酶抑制剂的 TEMβ－内酰胺酶（inhibitor－resistant TEMβ－lactamase），简称为 IRT－β－内酰胺酶。对酶抑剂耐药的 β－内酰胺酶在 SHV 型家族中也已有出现。另一类为染色体介导的

β-内酰胺酶，编码基因位于染色体上，主为头孢菌素酶，主由肠杆菌属和拟杆菌属等细菌产生，实际上大多数 G⁻菌都能产生此酶，此酶尚可由青霉素类和头孢菌素类诱导产生。

(1)关于β-内酰胺酶分类：以 Bush 为首，称之为 Bush 分类法，将此酶分为四类。功能分类用阿拉伯字母表示，结构分类用 A、B、C、D 表示：

1 类酶(C 类)：代表酶 AmpC，主要来源于染色体介导，克拉维酸等β-内酰胺酶抑制剂一般都对之效差，也不被 EDTA 抑制，但可被氯唑西林所抑制。该类酶是由 G⁻菌如绿脓杆菌、阴沟肠杆菌、枸橼酸杆菌、沙雷菌、肠杆菌属、不动杆菌属、摩根菌属、变形杆菌属等产生的一类头孢菌素酶，几乎可水解全部β-内酰胺类抗生素，包括头孢霉素类，但碳青霉烯类不太受影响，第四代头孢菌素中的头孢吡肟对该酶系也稳定，它是β-内酰胺类抗生素严重耐药酶，且对氨基糖苷类等多种抗生素交叉耐药。第三代头孢菌素、克拉维酸以及碳青霉烯类抗生素等的使用能诱导出 AmpC 耐药基因数百千倍地高水平表达，同时也可诱生超广谱β-内酰胺酶和其他耐药酶，故常带有多重耐药特点。哌拉西林/他唑巴坦可抑制高产 AmpC 酶的耐药菌株，但哌拉西林又可诱导细菌产生高度水平的 AmpC 酶，因此临床疗效并不理想；亚胺培南虽也是 AmpC 酶强诱导剂，但它对 AmpC 酶稳定，且能在诱导产酶之前就可快速杀灭细菌，比较理想，一般可选用第四代头孢和碳青霉烯类抗生素。2006 年福州冯福英用三维试验检测高产 AmpC 酶 36 株，发生率 23%，分布于 13 种细菌中，其中大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍氏不动杆菌和阴沟肠杆菌在各自菌种中的发生率分别为 29%、14%、7%、60%和 33%。36 株高产 AmpC 酶 G⁻杆菌对青霉素类和加β-内酰胺酶抑制剂克拉维酸的复合剂、复方新诺明、头孢菌素类、他唑巴坦或舒巴坦的青霉素类和头孢菌素类、氨基糖苷类、喹诺酮类耐药率均高，甚至 100%；对亚胺培南、美罗培南的敏感率>87%。

2 类酶(A 类)：又细分为 7 亚类即 2a、2b、2be、2br、2c、2e、2d。前五种酶基因位于质粒，后两种属染色体介导。本类酶总的情况是对酶抑制剂敏感，对不同的β-内酰胺类抗生素有不同的耐药性。2a：代表酶 PC1 为 G⁻菌青霉素酶，源于质粒，代表菌为金葡菌，少数肠球菌，可水解青霉素。2b：为广谱酶，源于质粒介导，代表酶有 TEM-1～2、SHV-1，代表菌为流感杆菌及其他 G⁻菌，可水解青霉素类和一、二代头孢菌素，对它们的水解速度相仿。对第三代头孢菌素和氨曲南无影响。2be：属超广谱酶，酶基因位于质粒，代表酶有 TEM3～29，SHV2～6；代表菌有大肠杆菌、克雷伯菌属。可水解第 3、4 代头孢菌素和氨曲南，甚至可能水解亚胺培南，多数能被克拉维酸抑制，而不能水解头孢西丁。此酶形成与广泛使用第三代头孢菌素有关。治疗可用碳青霉烯类，头孢霉素类亦可能有效。对极为严重的院感肺炎，可考虑使用碳青霉烯类抗生素与万古霉素联用，应以药敏试验确定。2br：源于质粒，TEM30～61、TRC-1 为代表酶，大肠杆菌和克雷伯菌属为代表菌，是耐酶抑制剂的广谱酶，可失活β-内酰胺酶抑制剂。2c：源于质粒，名为羧苄西林酶，PSE-1、CARB-3 为代表酶，绿脓杆菌可为代表菌，可水解羧苄西林，能被克拉维酸抑制。2e：结构分类属 A 类，代表酶为 Cx-ase，为头孢菌素酶，可水解头孢菌素，酶基因位于染色休。普通变形杆菌、拟杆菌属为代表菌。2f：结构属 A 类，源于染色体，代表酶为 IMI-1、NMC-A、Sme-1，属非金属碳青霉烯酶(non-metallic carbopenemase)，可水解几乎所有的β-内酰胺类，包括碳青霉烯类抗生素，绿脓杆菌可作为代表菌。其活性部位为丝氨酸(serine)，因而可简称为丝氨酸酶(serinase)，不受 EDTA 影响，但可被克拉维酸抑制。2d：源于质粒，结构分类属 D 类，为邻氯西

林酶。代表酶为 OXA－1～11，PSE－2，不动杆菌属可作为代表菌，可水解异噁唑类耐酶青霉素，克拉维酸可能对其有一定抑制作用，不被 EDTA 抑制。

3 类酶（B 类）：为金属 β－内酰胺酶（metallo－β－lactamase），简称金属酶（metallo－enzyme）。酶基因位于染色体，代表酶 L1，代表菌为嗜麦芽窄食单胞菌及某些拟杆菌属。金属酶活性需要金属辅助因子锌离子协助，可被金属络合物 EDTA 络合而失去作用，但不被其他的酶抑制剂所抑制。除氨曲南外，能水解几乎现有的全部 β－内酰胺类抗生素，如碳青霉烯类、头孢霉素类、头孢菌素类和青霉素类等；对氨基糖苷也耐药。虽然此酶氨曲南对之较稳定，但用于治疗仍不太理想。

4 类酶（结构分类不详）：酶基因位于染色体，代表酶 SAR－2，代表菌为洋葱伯克霍尔德菌（burkholderia cepacia），能水解青霉素类，名为青霉素酶，对克拉维酸稳定。

2. 氨基糖苷类钝化酶

为氨基糖苷类抗生素产生耐药性常见的重要机理。许多 G^- 杆菌、金葡菌和肠球菌均可产生此酶而变为耐药菌株。目前已知修饰酶主要有乙酰转移酶（AAC）；磷酸转移酶（APH）；核苷转移酶（AAD）等三类。通过这些酶的作用，使本类药物的分子结构发生改变，失去抗菌作用。此类酶因底物和作用点不同又可再分为若干亚类，目前已发现此类酶有 22 种之多。本类抗生素结构又基本相仿，所以它们之间常出现明显的交叉耐药性。氨基糖苷类修饰酶基因可用 PCR 检测。上述各酶数字如（1）、（3）、（2′）、（6′）、（3″）表示酶的作用点。

3. 氯霉素乙酰转移酶（CAT）

为一种胞内酶，在胞内合成并在胞内发挥作用的一种酶，此酶由质粒或染色体基因编码。某些金葡菌、表葡菌、D 组链球菌以及 G^- 杆菌可产生此酶。该酶可使氯霉素转变为乙酰化衍生物，是一种无抗菌活性的代谢产物，从而失去抗菌作用。绿脓杆菌对氯霉素耐药还与该菌的外膜孔蛋白（porin）孔隙小有关。

4. 红霉素酯酶

是耐大环内酯类抗生素的菌酶，由质粒介导，可水解大环内酯类的内酯环（lactone ring），引起对该类药物明显耐药。

5. 细菌对喹诺酮类耐药

主要是通过拓扑异构酶钝化药物的作用，提高外排作用以及改变细胞膜通透性，从而产生耐药性。

6. 磺胺类耐药

是由于细菌改变了该类药物对它们作用的靶酶（enzyme）。

（三）基因与耐药

基因是 DNA 分子上一个微小区段。绝大多数细菌耐药与细菌基因组（genome）突变有关。耐药性可分固有耐药性（intrinsic resistance），是指某些细菌对某些抗菌药物天然耐药，另一为获得耐药性（acquired resistance），是由于基因突变和 R 质粒的接合传递等因素引起的。由于抗菌药物广泛使用、滥用，以致病原微生物对抗菌药物的耐药性逐年较快增高。2005 年杭州周月清报道 2002～2004 年间从临床分离 20 株鲍曼不动杆菌，采用微量稀释法和聚合酶链反应及序列分析法。结果 20 株鲍曼不动杆菌对亚胺培南、美罗培南全部敏感，对其他抗菌药耐药率均很高。结论：临床分离的鲍曼不动杆菌多重耐药严重，TEM 型基因及氨基糖苷类修饰酶基因携带率较高。肠球菌对万古霉素的耐药可因产生了 VanA、VanB、

需要全本请访问 www.ert