

KangShengSu linChuang YingYongXue

抗生素临床应用学

■ 主 编 桑玉兰 万宏霞



黑龙江教育出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗生素临床应用学 / 桑玉兰, 万宏霞主编. — 哈尔滨:
黑龙江教育出版社, 2006.7
ISBN 7-5316-4632-3
I. 抗... II. ①桑... ②万... III. 抗生素—应用
IV. R978.1
中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 089320 号

抗生素临床应用学
KANG SHENG SU LIN CHUANG YING YONG XUE

桑玉兰 万宏霞 主编

责任编辑: 张玉娟

封面设计: 车春莉

责任校对: 禾 沛

黑龙江教育出版社 (哈尔滨市南岗区花园街 158 号)

哈尔滨龙科印刷厂 印刷

开本 880×1230 1/16 • 印张 20 • 字数 500 千

2006 年 6 月第 1 版 • 2006 年 6 月第 1 次印刷

ISBN 7-5316-4632-3/R • 94 定价: 38 元

如有印装质量问题, 请与印刷厂联系调换

编委会名单

主 编

桑玉兰： 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

万宏霞： 大庆油田总医院集团乘风医院内科

副主编

苏传芝： 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

曹 阳： 黑龙江省集贤县人民医院内科

朱海丽： 黑龙江省木兰县医院内科

罗慧洁： 大庆市龙南医院呼吸内科

乔石钰： 大庆油田总医院集团乘风医院儿科

牛 岩： 大庆油田总医院集团乘风医院内科

编 委

杨 勇： 黑龙江海员总医院外科

江 波： 哈尔滨工程大学

张冬玲： 大庆市第五医院内三科

李松坤： 黑龙江省医院道外分院呼吸内科

李慧咏： 黑龙江省木兰县医院眼科

陈晶莹： 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

贺敬红： 牡丹江机车厂医院内科

董 艳： 双城市人民医院内科

车春莉： 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科

前 言

抗生素是当前使用面最广、涉及问题最多且消耗费用最高的一大类药物。目前, 抗生素的不合理应用及滥用现象十分严重, 给抗感染带来了很多问题。用药不足、过度用药及无针对性用药都会延误患者的抢救治疗时机, 滥用抗生素不仅危害患者, 还会造成病原体耐药性上升, 加大了治疗的难度, 增加了政府和患者的经济负担并浪费社会资源。因此, 如何合理使用抗生素已成为全球共同关注的问题。虽然许多国家政府的相关部门都组织制订了抗生素的用药指导原则, 但抗生素的使用仍然是一个十分复杂、难度很高的治疗用药问题, 为促进和提高抗生素用药水平和合理用药, 我们组织了从事医院临床工作、对感染性疾病治疗与用药有实践经验的相关医务人员, 参考国内外有关资料, 编写出《抗生素的临床应用》一书, 目的是为广大医师和其他医务人员提供一个有实用价值的抗生素应用指导。本书内容分为三个部分: 第一部分为抗生素的总论; 第二部分为抗生素各论; 第三部分为抗生素在临床中的应用。本书可为临床一线医务人员提供理论知识与用药实践参考依据。但由于各地区病原微生物的变化与耐药性变迁、患者病情等差异因素影响, 医务人员在参照本书时, 还应根据本地区和单位以及患者疾病与机体等具体情况来选择用药方案, 争取获得最佳治疗效果, 做到安全、有效、经济地使用抗生素。

本书的编写出版得到了各参编单位的大力支持, 特别是得到了哈医大一院呼吸内科的各位专家教授的批评指正以及黑龙江教育出版社的编校人员的全力帮助, 在此表示衷心地感谢。

限于我们的学识和水平, 加之时间仓促, 不足之处在所难免, 恳请各位读者批评指正。

桑玉兰 万宏霞

2006年6月

目 录

第一部分 抗生素总论

第一章 抗菌药物研究进展以及分类	(1)
第一节 抗菌药物的基本概念	(1)
第二节 抗菌药物进展及分类	(1)
第二章 抗菌药物作用机制	(6)
第三章 抗菌药物的药代动力学	(10)
第四章 抗生素后效应	(15)
第五章 抗菌药物的不良反应	(17)
第六章 抗真菌药研究进展与不良反应	(26)
第七章 抗菌药物临床应用规范	(29)
第八章 抗菌药物的联合应用	(35)
第九章 抗微生物药与其他药物联用中的相互作用	(38)
第十章 抗菌药物预防用药	(42)
第十一章 细菌耐药机制与临床对策	(44)

第二部分 抗生素各论

第十二章 天然抗生素与半合成抗生素	(49)
第一节 β -内酰胺类抗生素	(49)
第二节 氨基糖苷类抗生素	(96)
第三节 大环内酯类抗生素	(108)
第四节 四环素类抗生素	(115)
第五节 林可霉素类抗生素	(119)
第六节 肽类抗生素	(120)
第七节 氯霉素类抗生素	(123)
第八节 磷霉素类抗生素	(124)
第九节 链阳霉素类抗生素	(125)
第十节 利奈唑烷类抗生素	(126)
第十一节 褐霉素类抗生素	(126)
第十三章 化学合成抗菌药物	(127)
第一节 喹诺酮类抗菌药	(127)
第二节 磺胺类抗菌药	(138)
第三节 呋喃类抗菌药	(143)
第十四章 硝基咪唑类	(145)
第十五章 抗真菌药	(147)
第一节 抗真菌抗生素	(147)

第二节	合成抗真菌药.....	(154)
-----	-------------	-------

第三部分 抗生素在临床中的应用

第十六章	全身性感染.....	(161)
第十七章	呼吸系统感染.....	(173)
第十八章	心血管系统感染.....	(191)
第十九章	消化系统感染.....	(199)
第一节	胃肠道感染.....	(199)
第二节	肝胆胰脾及腹腔感染.....	(205)
第二十章	泌尿及生殖系统感染.....	(213)
第二十一章	神经系统感染.....	(227)
第二十二章	骨及关节感染.....	(243)
第二十三章	儿科感染.....	(249)
第二十四章	眼部感染.....	(271)
第二十五章	皮肤及软组织感染.....	(284)

第一部分 抗生素总论

第一章 抗菌药物研究进展以及分类

第一节 抗菌药物的基本概念

抗菌药是指能抑制或杀灭细菌，用于预防和治疗细菌性感染的药物，有些抗菌药也可用于寄生虫感染。广义的细菌还包括放线菌、衣原体、支原体、立克次体和螺旋体。抗菌药包括人工合成抗菌药（喹诺酮类等）和抗生素。

抗生素（antibiotics）是微生物（细菌、真菌和放线菌属）的代谢产物，分子量较低（ <5000 ），低浓度时能杀灭或抑制其他病原微生物。抗生素包括天然抗生素和人工半合成抗生素两类，后者是对天然抗生素进行结构改造而获得的产品。

抗菌谱（antibacterial spectrum）抗菌药抑制或杀灭病原微生物的范围。抗菌范围小的称为窄谱抗菌药，如异烟肼仅对结核杆菌有效。对多数细菌甚至包括衣原体、支原体等病原体有效的药物称为广谱抗菌药。抗菌谱是抗菌药临床选药的基础。

抗菌活性（antibacterial activity）药物抑制或杀灭细菌的能力。可用体外和体内两种试验方法测定，其中体外药物敏感性试验（简称药敏试验）对临床用药具有重要参考价值。但是，药敏试验结果具有一定的局限性，还应充分考虑药物能否到达感染部位以及药物在感染部位的浓度和其他可能影响治疗效果的患者因素。

最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）药物能够抑制培养基内细菌生长的最低浓度。仅能抑制细菌生长和繁殖，但不能将之杀灭的药物称为抑菌药（bacteriostatic），如磺胺类和四环素类等。

最低杀菌浓度（minimal bactericidal concentration, MBC）药物能够杀灭培养基内细菌的最低浓度。不仅能抑制细菌生长，而且能将之杀灭的药物称杀菌药（bactericide），如青霉素类、氨基糖苷类和喹诺酮类等。杀菌性抗菌药是指其血药浓度通常能超过致病菌的 MBC，而抑菌性抗菌药是指其血药浓度能超过致病菌的 MIC，但一般达不到 MBC。将某种抗菌药定义为杀菌药或抑菌药并非十分科学，因为同一种药物对不同细菌的作用可能不同。例如，通常被认为是杀菌药的青霉素对肠球菌则仅发挥抑菌作用。同样，氯霉素对绝大多数肠杆菌是抑菌药，但对大多数流感嗜血杆菌却是杀菌药。

化疗指数（chemotherapeutic index）是衡量化疗药物临床应用价值和安全性评价的重要参数，一般可用动物实验的 LD_{50}/ED_{50} 或 LD_5/ED_{95} 的比值表示。有时化疗指数不能作为安全性评价的唯一依据，例如尽管青霉素的化疗指数很大，但可引起过敏性休克甚至死亡。

抗菌后效应（Post-antibiotic effect, PAE）将细菌暴露于浓度高于 MIC 的某种抗菌药后，再去除培养基中的抗菌药，去除抗菌药后的一定时间范围内（常以小时计）细菌繁殖不能恢复正常，这种现象称为抗菌后效应或抗生素后效应。并非所有的抗菌药与细菌之间均发生 PAE，但是当 PAE 存在时，其时程常具浓度依赖性。

（桑玉兰）

第二节 抗菌药物进展及分类

抗菌药物包括抗细菌药物和抗真菌药物。来源于微生物并具有杀灭或抑制其他微生物作用的活性次级代谢产物为天然抗生素，在抗生素母核中加入不同侧链或通过母核结构改造而获得的为半合成抗生素类，完全化学合成的为化学抗菌药。

一、抗菌药物进展

1. 抗菌药物开发历史见表 1-1。
2. 抗菌药物研究进展见表 1-2。

表 1-1 抗菌药物开发历史

开发年代	药 物
1907 年	磺胺药为最早发现的化学抗菌药。1907 年 Gelmo 首先报道了磺胺类药物百浪多息(prontosil), 1932 年合成, 1935 年 Domagk 报告第一个合成抗菌药百浪多息临床疗效。此后高效或长效、副作用较少的品种如磺胺嘧啶 (SD)、磺胺甲基异噁唑(SMZ)、周效磺胺 (SDM) 等陆续出现。
1929 年	细菌学家 Fleming 从青霉菌培养液中获得活性物质, 粗制青霉素, 开创了抗生素时代。
1940 年	Florey、Chain 等继续改进培养条件, 选育良种、扩大试制, 使青霉素 G 于 1945 年正式进入大规模工业生产阶段, 并应用于临床。
40~50 年代	世界各地先后筛选出链霉素 (1944 年)、氯霉素 (1947 年)、多黏菌素 B (1947 年)、金霉素 (1948 年)、制霉菌素 (1950 年)、红霉素 (1952 年)、四环素 (1953 年)、两性霉素 B (1955 年)、万古霉素 (1956 年)、卡那霉素 (1957 年) 等抗生素; 呋喃类、异烟肼 (1952 年) 等化学合成抗菌药亦应用于临床。
1959 年	Batchelor 等提纯青霉素母核 6-APA 成功。
1961 年	Abraham 等提纯头孢菌素母核 7-ACA 成功。
60 年代	庆大霉素 (1963 年)、妥布霉素 (1968 年) 磷霉素 (1969 年) 等问世, 半合成青霉素类 (包括耐酶青霉素类、广谱青霉素类如氨苄西林等) 迅速发展。
70 年代	第一、二代头孢菌素类迅速发展, 并出现广谱强效酰胺类青霉素类。1977 年合成了第一个特异性 β -内酰胺酶抑制剂克拉维酸。硝基咪唑类甲硝唑被应用于抗厌氧菌感染。
80 年代	第三代头孢菌素类迅速发展、非典型 β -内酰胺类 (如单环类、 β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦及他唑巴坦、碳青霉烯类亚胺培南、头孢烯类等) 相继上市, 氟喹诺酮类药物如诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星等于 80 年代后期应用于临床。
90 年代后	第四代头孢菌素、新 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂如哌拉西林/他唑巴坦、新碳青霉烯类美罗培南、帕尼培南等上市。新一代氟喹诺酮类药物如加替沙星、莫西沙星、帕珠沙星等对 G^+ 菌、军团菌、支原体、衣原体、厌氧菌等抗感染作用增强, 对耐药 G^+ 菌作用强的新链阳菌素等用于临床。
2000 年后	酮内酯类泰利霉素, 新碳青霉烯类阿培南、厄他培南, 氟喹诺酮类巴洛沙星、鲁利沙星、吉米沙星, 酯肽类达托霉素等先后上市。

表 1-2 20 世纪 90 年代上市的新抗生素

抗生素	英文名	商品名	试验编号	开发单位	上市年份
第四代头孢菌素注射用 (4 种)					
头孢匹罗	Cefpirom	Cefrom	HR-810	Hoechst	瑞典 1992
头孢吡肟	Cefepime	Maxipime	BMV-28142B	M.S	瑞典 1993
头孢唑兰	Cefozopran	Firstcin	SCE-2787	武田药品	日本 1995
头孢噻利	Cefoselis	Wincef	FK-027	藤泽药品	日本 1998
第三代具有免疫调节作用头孢菌素					
头孢地秦	Cefodizime	Neucef	THR-221	Hoechst	日本 1990
第三代口服头孢菌素					
头孢地尼	Cefdinir	Cefzon	FK-482	藤泽药品	日本 1991
头孢布烯	Ceftibuten	Ceftem	77432-S	盐野义制药	日本 1993
头孢泊肟酯	Cefpodoximeproxetil	Banan	CS-807	三共	日本 1990
头孢他美酯	Cefetametpivoxil	Globocef	Ro15-8075	武田药品	墨西哥 1992
头孢托仑酯	Cefditorenpirovil	Meiact	ME-1207	明治制果	日本 1994

续表

抗生素	英文名	商品名	试验编号	开发单位	上市年份
头孢卡品酯	Cefcapenepivoxil	Flomox	S-1108	盐野义制药	日本 1997
第二代口服头孢菌素					
头孢替安酯	Cefotiamhexetil	Pansporin	TSCE-2174	武田药品	日本 1991
第一代口服头孢菌素					
头孢丙烯	Cefprozil	Cefzil	BMY-28100B	M.S	美国 1992
氯碳头孢	Loracarbef	Lorabid	KT-3777	协和发酵	美国 1992
碳青霉烯类					
帕尼培南	Panipenem	Carbenin	CS976	三共	日本 1994
美洛培南	Meropenem	Merrem	SM-7338	住友制药	意大利 1994
青霉烯类					
法罗培南	Faropenem	Farron	SY-5555	Suntory	日本 1997
β -内酰胺酶抑制剂					
他唑西林	Tazocillin	Tazocin	YTR-830	大鹏药品	法国 1992
氨基糖苷类抗生素					
阿贝卡星	Arbekacin	Habekacin	HBK	明治制果	日本 1990
依替米星	Etimicin	爱大霉素	89~07	江苏微生物	中国 1998
大环内酯类抗生素					
克拉霉素	Clarithromycin	Klacid	TE-031	大正制药	日本 1990
地红霉素	Dirithromycin	Nortron	LY-237216Eli	Lilly	西班牙 1993
安莎类抗生素					
利福布汀	Rifabutin	Mycobutin	LM-427	Farmitalia	意大利 1992
链阳霉素类					
新链阳霉素	Quinupristin/ Dalfopristin	Synercid	RP-59500	Rhone-Poulenc	美国 1999

3. 当前主要研究动向

(1) 头孢菌素类：主要研究动向是提高抗革兰阳性菌、铜绿假单胞菌或厌氧菌活性。对革兰阳性与阴性菌都有良好活性的新头孢菌素有头孢菌丁 (cefolidin, E-1040)，抗铜绿假单胞菌活性比头孢他啶强 4 倍，对其他革兰阳性与阴性菌活性与头孢他啶相似。还有若干在 3 位上带有季铵盐部分结构的头孢菌素如头孢瑞南 (ceflurenam, E-1077) 等；大力发展口服头孢菌素和前药型的 HR-916、KY-020 等不仅口服吸收好，半衰期也有所延长。当前致力研究抗耐甲氧西林葡萄球菌 (MRS) 活性与对超广谱对 β -内酰胺酶 (ESBLs) 稳定性有所增强的头孢菌素。BMS-247243 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的 MIC_{90} 为 $4 \mu g/mL$ ，对 ESBL 稳定。NB-2001 抗 MRSA 活性比万古霉素强，S-3578 疗效与万古霉素相似，TAK-599 抗 MRSA 的 MIC 为 $0.88 \sim 4.72 \mu g/mL$ 。

(2) 碳青霉烯类抗生素：是抗菌谱最广的一类 β -内酰胺类抗生素，抗菌活性强，对铜绿假单胞菌外膜的透过性强，最低抑菌浓度 (MIC) 与最低杀菌浓度 (MBC) 非常接近，对革兰阴性菌也有一定抗生素后效应 (PAE)，对多数 β -内酰胺酶稳定。新上市的比阿培南 (biapenem) 与亚胺培南相似，对革兰阳性菌与阴性菌、需氧菌与厌氧菌均有很强抗菌作用，对 β -内酰胺酶 (包括超广谱计内酰胺酶) 稳定，对肾脱氢肽酶 (DHPI) 比美罗培南稳定。静脉点滴 150mg， $C_{max} 8 \mu g/mL$ ， $T_{1/2} 1h$ ，24h 尿中排除 60%~70%，血清蛋白结合率 7%~10.2%。治疗呼吸、尿路、腹腔与妇科领域感染的有效率为 91%，不良反应少，从未出现中枢神经症状。厄他培南 (ertapenem)：对 β -内酰胺酶与肾脱氢肽酶稳定，抗菌谱、抗菌活性与亚胺培

南相似,对铜绿假单胞菌作用较弱;消除半衰期长(3.3~4h),主要经肾排泄(24h内排出35%~55%),1日1次给药1g,治疗各种社区、重度与混合都获得良好疗效,当前主要研究动向是在保持对肾脱氢肽酶稳定的基础上,改善性能:①寻找抗铜绿假单胞菌活性有所增强的碳青霉烯。DX-8739、BO-2502抗铜绿假单胞菌作用比亚胺培南强4~6倍。BMS-181139在1位上引入了碱性基团,可通过Porin蛋白以外的通道透过铜绿假单胞菌,故对亚胺培南的耐药菌亦有效。E-1010(ER-35785)在2位上连有吡咯烷基羟甲基吡咯烷硫基,对铜绿假单胞菌MIC₉₀为3.13mg/L。②寻找抗MRSA等革兰阳性耐药菌活性有所增强的碳青霉烯。BO-3482、CP-5068抗MRSA活性与万古霉素相同,FR-21818抗MRSA活性强,J-111225与L-695256对MRSA的MIC₉₀分别达4与2mg/L。③改善体内动态,探索半衰期有所延长的碳青霉烯如BO-2727(1.2h)、BO-2502(1.5h)、R-115685(2.3h)、L-749345(5h)等。④改善安全性如S-54661、FR-21818等中枢神经毒性较低。⑤发展口服品种CS-834、DZ-2640、L-084、sanfetrinemhexetil(GV-118819)等,均为酯型前药,口服吸收良好,在体内迅速水解成原药而发挥抗菌作用。MK-826为原药型的口服碳青霉烯,可日服一次。

(3)青霉烯类抗生素:当前研究主要动向是:①继续探索稳定的化合物。利替培南酯(ritipenemacexil,FC/TA-891)已完成临床评价,抗菌活性与法罗培南相似,抗需氧性与厌氧性革兰阳性菌(包括肠球菌属)与阴性菌活性强,对铜绿假单胞菌亦无效。对青霉素酶、头孢菌素酶、羧亚胺头孢菌素酶I(CXase I)稳定,可被CXase II分解。TMA-230亦为酯型前药,抗菌作用与法罗培南、利替培南酯相似,但对流感杆菌感染的有效率仅为40%,不如法罗培南(67.8%)与利替培南酯(80.6%)。MEN-10700对产超广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌科活性较强。②探索注射用青霉烯。硫培南(sulopenem,CP-70429)对金葡球菌、表皮球菌、化脓性链球菌、肠球菌等的活性优于亚胺培南,对厌氧菌亦有较强作用。

(4)氨基糖苷类抗生素:抗菌谱广,抗菌活性强,是一类常用的抗菌药。存在的主要问题是细菌耐药性与耳肾毒性。通过结构修饰已明显改善耐药性,近年又研制出抗MRSA的新氨基糖苷。阿贝卡星(arbekacin)是地贝卡星的1位氨基被(S)-4-氨基-2-羟基丁酸化的新衍生物,不易受氨基糖苷钝化酶修饰,对更多的氨基糖苷耐药菌有作用,抗革兰阳性菌、阴性菌的活性比阿米卡星强,特别对MRSA有强大的抗菌力,MIC₅₀与MIC₉₀为0.39与1.56mg/L,是一抗MRSA的氨基糖苷,依替米星(etimicin,爱大霉素)是庆大霉素C1a的1位氨基乙基化产物。抗菌谱与奈替米星(netilmicin)相似,抗菌活性优于阿米卡星与奈替米星,对庆大霉素耐药菌的敏感率高于奈替米星,对MRSA亦有较强作用。

(5)大环内酯类抗生素已由第一代发展到第三代。当前研究主要动向是继续采用化学与生物学等方法修饰结构,以期改善耐药性并研究开发抗菌以外的应用。发现了对耐药菌有一定作用的化合物泰利霉素(telithromycin):为第一个临床应用的酮内酯,与核糖体有两个以上结合点,对耐药革兰阳性球菌作用显著增加,现已应用于临床。对大环酯耐药菌尤其肺炎链球菌有很强作用,对酸稳定,在上下呼吸道组织内有较高的药物浓度,T_{1/2}10~14h,血清蛋白结合率70%,大部分经肝脏代谢,尿中排除率约15%,口服生物利用度57%,适用于社区呼吸道感染(800mg/d)。赛霉素(cethromycin):性能与泰利霉素相似,对大环酯敏感与耐药的肺炎球菌、化脓性链球菌有良好作用,对流感嗜杆菌、卡他莫拉菌、李斯特菌、奈瑟菌属、葡萄球菌、肺炎支原体、衣原体、军团菌、幽门螺杆菌、棒状杆菌与革兰阳性厌氧菌也有较好作用,对鸟分枝杆菌有中度作用,对MRS、耐万古霉素与红霉素的肠球菌作用较差。T_{1/2}3.6~6.7h,血清蛋白结合率90%,预期疗效与泰利霉素相似,酰内酯(acyhdes)抗金葡球菌活性比克拉霉素强2倍,抗粪肠球菌活性强16倍,对红霉素耐药的金葡球菌、链球菌属亦有作用,对高度耐药的肺炎链球菌活性较差,体内动态也优于克拉霉素。FMA-122抗流感嗜血杆菌的活性比阿齐霉素强2倍(MIC 0.78mg/L),抗革兰阳性菌(包括红霉素耐药的肺炎链球菌)比阿齐霉素强4倍(MIC 0.025~0.78mg/L),FMA-199与FMA-481对红霉素耐药的肺炎链球菌具有优异抗菌活性,与HMR-3647相似。去氢内酯(anhydrolides)在C₂~C₃间引入双键的A-179461活性低于RU004,但A-185685、A-197800活性高于RU004,而且对耐药菌有效。大环内酯一个氮碳酸酯(4-carbamatemacrolides)14与15元环大环内酯的4-氮碳酸酯对呼吸道革兰阳性与阴性菌包括大环内酯耐药性肺炎链球菌有效。此外新一代大环内酯类抗生素抗MRSA、PRSP、VRE作用和对支原体、衣原体、军团菌等非典型致病原作用也有所增强。

(6)四环素类抗生素:抗菌谱广,对革兰阳性菌、阴性菌有抗菌作用,对立克次体、衣原体、支原体、螺旋体也有作用。存在的主要问题是细菌耐药性和不良反应严重。为了克服耐药性问题,作了下列探索:

①天然物筛选。从 *dactylosporangium* 发酵液中分离出 4 种 dactylocycline, 都是在 6 位连有糖的四环素, 只对耐四环素的革兰阳性菌有作用, 去掉糖的苷元仍与四环素交叉耐药。②结构修饰寻找半合成四环素。发现在四环素的 9 位上连有二甲基甘氨酸氨基的甘氨酸四环素 (eleccclccline), 其中 DM-MINO 与 DMG-DMDOT 对核糖体保护与外排机制的耐药菌都有作用。叔丁基甘氨酸米诺环素 tigecycline (TBG-MINO, GRA-936) 对临床重要致病菌 (包括耐四环素、糖肽与氟喹诺酮的革兰阳性菌、不动杆菌属等革兰阴性菌) 有广泛的活性。

(7) 抗 MRSA、PRSP、VRE 等革兰阳性耐药菌的抗生素研究: ①糖肽类抗生素 (glycopeptide antibiotics)。新糖肽类抗生素 Oritavancin (LY-333328) 的 $T_{1/2}$ 长, AUC 比万古霉素大 10 倍, 对 VRE 与 PRSP 有较强活性。MDL-63166 是消除替考拉宁的糖, 置换上两个氨基酸, 增大了水溶性。MDL-63246 对耐万古霉素、替考拉宁的肠球菌属有中等程度的抗菌作用, MIC_{50} 为 0.3~1.0/mg。BI-397 为半合成糖肽, $T_{1/2}$ 长达 174h。②链阳霉素类抗生素 (streptogramin antibiotics)。新链阳霉素 synercid (RP-59500) 是 quinapristin (PR-57669) 与 dalfopristin (PR-54476) 混合物, 对细菌核糖体通过不可逆的阻断作用抑制蛋白合成。两者混合水溶性增大, 可注射使用。RPR-106972 是 RPR-106950 与 RPR-112808 的混合物, 对 MRSA、PRSP 的 MIC_{90} 为 1mg/L, 可口服。③新抗生素筛选。近年发现的对多耐药性金葡萄球菌、MRSA、VRE 等有较强作用的新抗生素有: daptomycin (cidecin 脂肽), diperamycin (酯肽, MRSA 的 MIC 为 0.1~0.39mg/L), eremomycin (亲水性糖肽, 对屎肠球菌 MIC 4mg/L), kahmantacinA (长链烯酸, 对 MRSA, MRSE 的 MIC 0.2~0.78mg/L), katanosinB (环状酯肽, 对 VRE 的 MIC 为 0.39~1.56mg/L), lactomycin (内酯, 对 MRSA 的 MIC 0.2~0.78mg/L), saccharomycins (十七糖, 对多耐金葡萄球菌的 MIC 0.12~2mg/L), sulfomycin (含噻唑与噁唑的环肽, 对 MRSA, VRE 的 MIC 0.1mg/L, WAP-8294A2 (水溶性酯肽, 对 MRSA, VRE 的 ED_{50} 0.38mg/kg) 和 YM-47515 (异腈类化合物, 只抗 MRSA 等革兰阳性菌, 对革兰阴性菌无作用) 等。达托霉素 (daptomycin): 为链霉菌产生的环状酯肽 A-21978C 经 *Actinoplanes utahensis* 培养除去 N-末端接的脂肪酸, 再被葵酰化而制得的半合成抗生素。能改变细菌细胞膜电位。对革兰阳性菌, 包括 MRSA、VISA、VRE 有强大杀菌作用。 $T_{1/2}$ 8.9~9h, 24h 尿中排出 60%, 血清蛋白结合率 92%。2003 年美国 FDA 批准的适应证为革兰阳性菌, MRSA。VRE 引起的皮肤感染, 尚未批准系统用药。

(8) 当前喹诺酮类抗菌药研究的主要动向是: ①抗菌活性的进一步改善。各国竞相研究开发的新喹诺酮有 50 余种。这些新喹诺酮的共同特点是既保留了抗革兰阴性菌的高活性, 又明显增强了抗革兰阳性菌活性, 并对厌氧菌、支原体、衣原体等也有较强作用。 $T_{1/2}$ 除帕珠沙星为 1.0~2.0h 外, 其余均在 5h 以上。西他沙星抗菌活性强, MIC_{90} 为对葡萄球菌属 ≤ 0.06 mg/L, 对 A 组与 B 组链球菌属 ≤ 0.125 mg/L, 对粪肠球菌 1mg/L, 对屎肠球菌 0.5mg/L, 对 MRSA 为 1mg/L, 对临床分离的耐喹诺酮的铜绿假单胞菌的活性增强。西他沙星本身无抗真菌作用, 但与两性霉素 B、氟康唑、咪康唑等抗真菌药联合应用有明显的协同作用。欧拉沙星结构与西他沙星相似, 抗菌活性亦相似。吉米沙星 (gemifloxacin) 抗革兰阳性菌的活性比环丙沙星强 8~64 倍, 对环丙沙星耐药株也有一定作用, 对金葡萄球菌感染 ED_{50} 为 1.86mg/kg (环丙沙星为 14.0mg/kg), 对铜绿假单胞菌感染 ED_{50} 为 2.1mg/kg (环丙沙星为 3.11mg/kg)。巴洛沙星 (Balofloxacin): 抗葡萄球菌、肺炎链球菌、肠球菌等革兰阳性菌活性比氧氟沙星、环丙沙星强, 与妥舒沙星相似, 对支原体、衣原体的活性也比氧氟沙星、环丙沙星强, $T_{1/2}$ 7~8h。鲁利沙星 (Prulifloxacin): 该结构与一般第三代喹诺酮有很大不同, 前者的主核 7-位与环丙基的碳相连 (C-C 键), 后者 1, 2 位与含硫四元环并联, 但抗菌活性与一般第三代无明显差异, 前者的 $T_{1/2}$ 0.2~0.25h, 后者为 7.7~8.9h。DC-756 抗菌活性与曲伐沙星相似。T-3811 是 6 位去氟的新喹诺酮, 具有良好的抗菌作用, 抗 MRSA、肺炎链球菌、化脓性链球菌与粪肠球菌活性比环丙沙星强 32、16、8 与 4 倍。帕珠沙星主核与左氧氟沙星相同, 7 位以 C-C 键与环丙基相连, 几乎无中枢神经毒性, 血药浓度是目前上市的氟喹诺酮类药物中最高者。②降低光敏反应和提高安全性。如 8-位甲氧基的喹诺酮巴洛沙星、加替沙星、帕珠沙星、DC-756、AM-1174、CS-940 等。③探索微生物产生的新喹诺酮。发现假诺卡氏菌产生的 CJ-13136 对幽门螺杆菌有极强的选择性抗菌作用, MIC 与 MBC 分别为 0.1 μ g/L 与 10 μ g/L。④探索抗肿瘤与抗病毒药物。如 WIN-57294、WIN-64593、A-62176 等。

二、抗菌药物的分类

1. 抗细菌药物分类 根据抗菌药物对细菌的作用的可分为杀菌剂与抑菌剂两大类。

(1) 杀菌剂

① β -内酰胺酶类：繁殖期杀菌剂。

青霉素类：包括天然青霉素类、耐酶青霉素类、广谱青霉素类、酰脲青霉素类等。

头孢菌素类：包括第一、二、三、四代头孢菌素类。

非典型 β -内酰胺酶类：包括单环类、头霉素类衍生物、青霉烯类、碳青霉烯类、 β -内酰胺酶抑制剂等。

② 氨基糖苷类：静止期杀菌剂。

③ 磷霉素：快速杀菌剂。

④ 糖肽类：快速杀菌剂。

⑤ 利福霉素类：杀菌剂。

(2) 抑菌剂

① 大环内酯类：快速抑菌剂。

② 四环素类：快速抑菌剂。

③ 氯霉素：快速抑菌剂。

④ 林可霉素：快速抑菌剂。

(桑玉兰)

第二章 抗菌药物作用机制

细菌细胞的基本结构为细胞壁、细胞膜、细胞浆（含核糖体、质粒、线粒体等）及核质。不同抗菌药物分别可作用于不同环节，与细菌细胞基本结构发生作用，影响其功能或合成，发挥抗菌作用。抗菌药物作用部位如表 2-1。

表 2-1 抗菌药物作用部位

作用部位	抗菌药物	作用靶分子
细胞壁	青霉素类	转肽酶，内肽酶
	头孢菌素类	转肽酶，内肽酶
	糖肽类	乙酸-D-丙氨酸-丙氨酸、多聚酶
	磷霉素类	丙酮酸 UDP-NAG 转移酶
	环丝氨酸	丙氨酸消旋酶/合成酶
	杆菌肽	异丙基磷酸盐核糖体
	氯霉素类	肽链转移酶
核糖体	大环内酯类	转位酶
	林可霉素类	肽链转移酶
	四环素类	核糖体亚基 A 位
	氨基糖苷类	初始合成阶段和转运过程
	喹诺酮类	DNA 旋转酶，拓扑异构酶 IV
核酸	利福霉素类	RNA 聚合酶
	硝基咪唑类	DNA 支架结构
	呋喃类	DNA 支架结构
	多黏菌素	磷脂
细胞膜	磺胺类	二氢叶酸合成酶
叶酸合成	甲氧苄啶	二氢叶酸还原酶

一、干扰细胞壁的合成

细菌与哺乳动物细胞之间根本区别是细菌细胞具有细胞壁。细胞壁为一坚韧膜状结构，可维持细菌正

常形态及稳定性。细胞壁组成比较复杂,表层为类脂-多糖-蛋白质外膜,与细菌“O”抗原和内毒素有关,且有保护及屏障作用。

1. 青霉素类和头孢菌素类 β -内酰胺类抗生素的抗菌作用是阻碍细菌细胞壁的合成,其作用靶位为青霉素结合蛋白(Penicillin binding Proteins, PBPs),当 β -内酰胺类抗生素与 PBPs 结合后,可抑制转肽酶与内肽酶,使细胞壁的合成受到阻碍,最终造成细胞壁溶解、细菌死亡。青霉素类和头孢菌素类结构与黏肽分子中的 D-丙氨酰-丙氨酸相似,可与其竞争转肽酶活性中心,与转肽酶牢固结合后,使其失活,抑制黏肽合成第三步,从而阻止黏肽链的交叉联结,使其无法合成坚韧的细胞壁。低浓度的青霉素类和头孢菌素类可抑制内肽酶活性,影响中隔细胞壁的合成,细菌分裂受阻,但仍能伸长,形成丝状体;高浓度时可抑制糖苷酶,干扰细胞壁多糖链合成,细菌不能伸长。若二酶同时受抑制时,细菌形成球形体。

PBPs 按分子量的不同可分为 5 种,每种又有若干亚型,以肺炎链球菌和流感嗜血杆菌为例:肺炎链球菌的 PBPs 可分为 PBP_{1A}、PBP_{1B}、PBP_{2A}、PBP_{2X}、PBP_{2B}、PBP₃ 共 6 种亚型;流感嗜血杆菌 PBPs 可分为 PBP_{1A}、PBP_{1B}、PBP_{1C}、PBP₂、PBP₃、PBP₄、PBP₅ 等 7 种亚型。以上 PBP 均为与细菌细胞壁和细胞侧壁合成相关的酶即转肽酶或内肽酶。这些 PBPs 存在于细菌细胞的质膜中,对细胞壁的合成起不同的作用。 β -内酰胺类抗生素的抗菌活力,一是根据其其与 PBPs 亲和性的强弱,二是根据其对 PBPs 及其亚型的选择即对细菌的作用点而决定的。同是 β -内酰胺类抗生素的青霉素类、头孢菌素类和碳青霉烯类,对 PBPs 的亲亲和性和作用点是不相同的。如青霉素类和碳青霉烯类等抗生素对肺炎链球菌的 PBP_{2B} 亲和性较强;对于流感嗜血杆菌,虽然青霉素类和碳青霉烯类与头孢菌素类相近。但是,碳青霉烯类对流感嗜血杆菌和大肠埃希菌等革兰阴性菌的作用点是 PBP₂ 和 PBP₃,主要对 PBP₃ 亲和性较强,能使细菌很快变成球形而破坏死亡,因而内毒素释放少,对革兰阳性菌的作用点是 PBP₁ 和 PBP₂;第四代头孢菌素对肺炎链球菌的 PBP_{2X} 有较强的亲和性,而对流感嗜血杆菌则以 PBP_{3A} 及 PBP_{3B} 有较强的亲和性。 β -内酰胺类抗生素通过与这些 PBPs 的结合阻碍其活性而显示抗菌活性。

2. 磷霉素 磷霉素化学结构与磷酸烯醇丙酮酸相似,二者竞争丙酮酸转移酶,磷霉素与酶以共价键结合后使其失活,干扰黏肽合成第一步。

3. 万古霉素等糖肽类抗生素 抑制黏肽合成第二步,他主要抑制黏肽合成的第二步,可能抑制二糖十肽与细胞壁内的受体结合,使黏肽前体的进一步交叉联结受阻;或抑制黏肽多聚酶、阻抑了二糖五肽磷脂的形成;或阻止二糖十肽的形成等。万古霉素对细胞亦有损害。

二、损伤细胞膜

细菌细胞膜为一半透膜,具有选择性屏障作用,还存在多种酶系统,具催化细胞生化代谢过程作用;核糖体也有部分黏附在细胞膜上。

细菌细胞膜与人体细胞膜基本结构有若干相似之处,故损伤细菌细胞膜的药物也有对人体的毒性。

1. 多黏菌素 B 及 E 多黏菌素 B 及 E 和阳离子去垢剂一样,影响细胞膜的表面活性,使细胞膜中脂蛋白结构发生障碍,不能定向地使某些可溶性物质浓集在细胞内。多黏菌素的分子有二极性,一极具亲水性(多肽端),进入细胞膜后与膜的蛋白质部分结合;另具亲脂性(脂肪酸端),与膜内磷脂相结合,使类脂质膜的分子定向排列发生变更,细胞膜被分层裂开,表面积和通透性增加,导致氨基酸、嘌呤、嘧啶、磷酸盐及其他物质外漏及细菌被杀灭。革兰阴性菌细胞壁及细胞膜中脂质含量比革兰阳性菌多,故本品对革兰阴性菌作用强。革兰阳性菌细胞壁外有一层核糖核酸镁分子,阻止了多黏菌素的渗入,故多黏菌素对革兰阳性菌无效。耐药菌细胞膜中的磷脂含量较少,且与多黏菌素很少结合,故对本品不敏感。

2. 多烯类抗生素两性霉素 B、制霉菌素、曲古霉素等分子结构中含有 4~7 个双键,具有抗真菌的作用。他们与多黏菌素类相似,也能损伤娇嫩的细胞膜,使后者通透性增加,导致细菌内容物如钾盐、磷酸盐、磷脂、核苷酸、蛋白质等外漏而引起细菌的死亡。所不同者为两性霉素 B 等与细胞膜上的麦角固醇结合,而不是和磷脂蛋白相结合。两性霉素 B 能加强 5-氟胞嘧啶的作用,也可能是因细胞膜的通透性增加,使 5-氟胞嘧啶进入细胞内的量增加而取得协同作用。人体红细胞膜上也含有固醇(主要是胆固醇)也能与两性霉素 B 结合而发生溶血现象。

3. 唑类抗真菌药包括克霉唑、酮康唑、氟康唑等,他们均具有抗深部真菌的作用。唑类抗真菌药能影响敏感真菌细胞膜的通透性,使钾离子及含磷化合物漏失;低浓度时可抑制白念珠菌对嘌呤及氨基酸的摄

取。最近发现,唑类抗真菌药可抑制真菌细胞的酯质(特别是固醇)的生物合成,固醇是生物膜的重要组成部分。新形成的细胞膜中固醇的数量及组成有改变时,可影响细胞的结构及功能。应用 ^{14}C 醋酸盐发现,双氯苯咪唑及酮康唑可抑制醋酸盐结合进入麦角固醇,致细胞内14-甲基固醇的含量增加,说明唑类具阻断固醇的14位去甲基作用。此外,唑类尚可影响真菌细胞的甘油三酯及磷脂的生物合成;唑类对真菌细胞呼吸及代谢功能的氧化酶系统也有影响,可抑制过氧化酶及催化酶的活性,使过氧化物在细胞内过度堆积,引起真菌细胞变性和死亡。

三、影响细菌细胞蛋白质的合成

细菌的生长繁殖必须有蛋白质的参与。蛋白质的合成有三个过程,即起始阶段、延长阶段及终止阶段。

1. 蛋白质合成的起始阶段 蛋白质由氨基酸按一定的顺序结合而成,在核糖体上进行。蛋白质合成时需要很多基本成分的参与,如活化的氨基酸、转运核糖核酸(tRNA)、信使核糖核酸(mRNA)、核糖体(由核糖体核糖核酸 rRNA 及蛋白质一起组成,也称核蛋白体)、各种重要的酶、 Mg^{2+} 、ATP(三磷酸腺苷)、GTP(三磷酸鸟苷)及其他因子的参与。

核糖体是合成蛋白质的“车间”,在细菌细胞浆中依附在内质网上,呈颗粒状。每个细菌内含有数万个核糖体。细菌的核糖体与动物及人的核糖体不同,其沉降系数为70S,动物与人的核糖体的沉降系数为80S。70S核糖体受解离因子的作用后可解离为50S亚基及30S亚基。30S与mRNA相连,mRNA能插入30S亚基的小孔内,因而30S亚基可在mRNA长链上滑动。50S亚基上有二个位置,分别称为输送位置(D位)及接受位置(A位),D位上接受肽链,A位上接受新进入的氨基酸tRNA。A位及D位与mRNA上的密码很接近。细菌合成蛋白质时,第一个接在D位上的氨基酸总是甲酸蛋氨酸Trna(fm-Trna),第二个氨基酸Trna则接在A位上。

蛋白质合成开始时,细菌细胞内的70S核糖体在解离因子的作用下,解离成30S及50S二种亚基。30S亚基在起始因子F3参与下,与新生mRNA特异地结合成mRNA~30S复合物。一个mRNA链可同时与很多个30S亚基相联结,同时合成不同的蛋白质。mRNA~30S复合物在另二个起始因子F1及F2参与下,接上第一个氨基酸-tRNA(甲酸蛋氨酸tRNA,接在相当于50S亚基的D位上),称为30S起始复合物。后者很快与50S亚基结合成70S起始复合物。自70S核糖体解离起至70S起始复合物合成止,称为蛋白质合成的起始阶段。氨基糖苷类、四环素类、氯霉素等对此阶段的合成有影响。

2. 蛋白质合成的延长阶段 核糖体上肽链的延长由以下三个步骤反复进行。

(1) 进位:新的氨基酰~tRNA按mRNA的密码要求,接在核糖体50S亚基的A位上,此过程有二个延长因子及三磷酸鸟苷(GTP)的参与。

(2) 转肽:由于转肽酶的作用,结合在D位上的甲酸蛋氨酸或以后合成的肽链被输送到A位,其核基与新接上的氨基酸的氨基结合而形成新的肽链。此时在D位上的tRNA被释放,回到细胞浆内去接受其他相应的氨基酸的转运任务。

(3) 位移:核糖体30S亚基在mRNA上发生位移,距离为一个密码(相当于三个核苷酸),同时把带有肽链的tRNA从A位移至D位。A位上又接受新的氨基酸-tRNA。在位移时有位移酶及GTP等的参与。如此周而复始地合成细菌所需要的蛋白质。氨基糖苷类、氯霉素、红霉素、四环素类、林可霉素类等均作用于此阶段,抑制蛋白质的合成。

3. 蛋白质合成的终止阶段 当mRNA上的密码出现终止信号UAA、UGA或UAG时,表示蛋白质合成已告结束。终止因子识别此信号后进入A位,促使50S亚基D位上的转肽酶不起转肽作用而起水解作用。继在释放因子的作用下,D位上tRNA所携带的多肽链与tRNA之间的酯键被水解,肽链(各种蛋白质)从核糖体上释出,tRNA及mRNA也与核糖体分离。70S核糖体在解离因子影响下又解离为30S及50S亚基,重新参与蛋白质的合成。氨基糖苷类、氯霉素、四环素类等作用于此阶段,抑制肽链~tRNA的水解及已合成蛋白质的释放。

氨基糖苷类、氯霉素、四环素类、大环内酯类等虽均阻碍了细菌蛋白质的合成,但作用点及作用阶段并不完全相同。氨基糖苷类及四环素类抗生素主要作用于30S亚基,氯霉素、大环内酯类、林可霉素类、褐霉素等则主要作用于50S亚基。

(1) 氨基糖苷类:氨基糖苷类抗生素具有相似的作用机制,能通过抑制细菌蛋白质的合成,对遗传基

因的错译等机制达到杀菌作用。氨基糖苷类都具有高度的极性,进入菌体需通过主动转运过程,这些过程与细胞膜的呼吸商、电子转运和氧化磷酸化过程有关。氨基糖苷类与敏感菌接触后,通过三个时相进入细胞。首先以静电方式吸附在细胞壁及细胞膜表面的阴离子受体上;第二步为能量依赖过程(EDP),氨基糖苷类与细胞膜结合成复合物。EDP 摄取氨基糖苷类的速度一般较慢,乃与细胞外药物浓度、膜电位梯度、细胞内与氨基糖苷类结合部位的数量及呼吸商等因素有关。此过程虽易被 Ca^{2+} 及 Mg^{2+} 所抑制,但敏感菌仍可通过此过程摄取相当量的氨基糖苷类抗生素。第三步也需要能量供应,称 EDP II;药物借此与具有高度亲和力的核糖体结合,而迅速抑制蛋白质的合成。此过程目前尚未完全搞清,但已阐明 EDP II 能使细胞膜的功能及结构发生改变,导致氨基糖苷类在细胞内大量蓄积。各种细菌对氨基糖苷类的敏感性不同,因而此过程的效率及药物蓄积的速度也有不同,氧张力、二价阳离子、渗透压及 pH 等均可影响此过程。厌氧菌及耐药菌元 EDP II 过程,氨基糖苷类进入少,故药物对他们缺乏抗菌活性。氨基糖苷类抗生素对细菌蛋白质合成的起始,延长及终止过程都有影响。因此,氨基糖苷类的作用贯穿于蛋白质合成的整个过程,这样就使细菌细胞难以适应而终于死亡。各种氨基糖苷类抗生素的作用相似,但其错读的程度则有所不同。在相同浓度下链霉素可使丝氨酸错读增加 5 倍,新霉素 10 倍,庆大霉素 25 倍,说明后二者可能与更多的 30S 亚基蛋白相结合。氨基糖苷类引起细胞膜通透性改变、呼吸抑制等,但可能是蛋白质合成被抑制后的继发现象。氨基糖苷类抗生素对静止期细菌有杀灭作用,因此是“静止期杀菌剂”。

(2) 大环内酯类:包括红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、麦迪霉素、柱晶白霉素、螺旋霉素等,能抑制细菌蛋白质的合成,一般属于抑菌剂,但高浓度时也有杀菌作用。红霉素能与细菌的 50S 亚基结合,使核糖体在 mRNA 上的位移受阻,从而影响蛋白质的合成。红霉素穿透进入革兰阳性菌的浓度比革兰阴性菌高 100 倍,故对前者的作用强。红霉素、氯霉素和林可霉素在细菌体内的结合可能在一部位,因此红霉素能妨碍后二者与 50S 亚基的结合。当红霉素和核糖体结合后就可降低林可霉素的抗菌活性。

(3) 林可霉素类:包括林可霉素及克林霉素。与红霉素、氯霉素相似,本品可与 50S 亚基结合并抑制蛋白质的合成。林可霉素可抑制肽链的合成,也可能对起始复合物的形成有影响。林可霉素类和氯霉素、红霉素的结合部位有重叠现象,但亲和力不一样。林可霉素可抑制氯霉素在 50S 上的结合,红霉素又能抑制林可霉素的作用,三者作用之间可能呈现拮抗现象。

四、抑制细菌核酸合成

核酸包括脱氧核糖核酸(DNA)及核糖核酸(RNA),都是由很多单核苷酸相互连接而成的多核苷酸,他们能指导和控制蛋白质的合成。每一单核苷酸由糖、碱基及磷酸所组成。DNA 的糖为脱氧核糖,碱基有腺嘌呤(A)、鸟嘌呤(G)、胸腺嘧啶(T)和胞嘧啶(C)四种,分别组成四种不同的核苷酸。四种核苷酸在 DNA 分子中联成两股螺旋状的长链称双螺旋结构,合成新 DNA 的过程称为复制。当细胞分裂时,以原有的 DNA 作模板,DNA 的双股链裂开成二条多核苷酸链,在 DNA 聚合酶的影响下,根据碱基互补联结原理(C 与 G, A 与 T 互补)合成新的 DNA。RNA 有 mRNA、rRNA 和 tRNA 三种,由核糖、磷酸及碱基所组成。碱基也有四种,但与 DNA 稍有不同,乃以尿嘧啶(U)代替胸腺嘧啶。合成 RNA 的过程称转录,在 DNA 依赖的 RNA 聚合酶的作用下,以 DNA 作为模板,合成新的 RNA。mRNA 带有 DNA 的全部遗传信息。合成蛋白质的过程称翻译, mRNA 作为模板,氨基酸按 mRNA 的密码顺序排列。

(1) 喹诺酮类:喹诺酮类抗菌药物主要作用于细菌 DNA 旋转酶及拓扑异构酶 IV,阻止 DNA 复制、修复,染色体分离、转录及其他功能,从而发挥杀菌作用。DNA 旋转酶是一种 II 型拓扑异构酶,由 2 个 A 亚基和 2 个 B 亚基组成的四聚体,分别由 *gyrA* 和 *gyrB* 编码,其功能为催化 DNA 逆向超螺旋。据研究大肠埃希杆菌的 DNA 旋转酶包括两个 A 亚单位和两个 B 亚单位。A 亚单位在染色体的双股 DNA 上造成刻痕,使之断裂;B 亚单位的作用是利用 ATP 释放的能量使断裂后的 DNA 链以 RNA 核心为主轴,反方向紧密地绕紧,形成负性超螺旋状;然后再由 A 亚单位的作用使 DNA 断端重新封闭联结。拓扑异构酶 IV 的作用是使复制的 DNA 分离。拓扑异构酶 IV 是由 2 个 C 亚基和 2 个 E 亚基组成的四聚体,分别由 *parC* 和 *parE* 基因编码。*parC* 负责 DNA 断裂的重接,*parE* 催化 ATP 水解。

两种拓扑异构酶均为 DNA 的复制所必需,经药物作用后均可抑制细菌生长并导致死亡。喹诺酮类药物对革兰阴性杆菌的主要作用靶位是 DNA 旋转酶的 A 亚单位,而拓扑异构酶 IV 为次要靶位;相反,喹诺酮类药物对革兰阳性球菌的主要作用靶位为拓扑异构酶 IV,而 DNA 旋转酶则为次要靶位。但只有具有合成 RNA

和蛋白质能力的细菌才能为本类药物所杀灭。

(2) 利福平类: 利福平可与依赖于 DNA 的 RNA 聚合酶的 β 亚单位结合, 从而抑制 mRNA 的转录。但真核细胞的 RNA 聚合酶则不受影响。某些突变株的转录酶亚单位的结构发生改变, 利福平不再与之结合, 使细菌对利福平耐药。

(3) 5-氟胞嘧啶 (5-Fc): 系抗深部真菌药物。本品通过胞嘧啶通透酶的作用, 进入真菌细胞; 在脱氨酶的影响下形成 5-氟尿嘧啶, 后者取代了尿嘧啶而进入真菌的 RNA。继由于密码的翻译错误使真菌的生长被抑制。本品在曲菌细胞内的作用则有所不同, 5-FC 被代谢成氟脱氧鸟嘧啶单磷酸盐, 抑制了胸腺嘧啶核苷酸合成酶, 使真菌细胞的 DNA 合成受阻。

(4) 硝基咪唑类: 甲硝呋和其他硝基咪唑类药物进入细胞内被还原, 其还原产物可作用于 DNA, 使之发生断裂而细菌死亡。

硝基咪唑类的作用机制为此类药物在厌氧菌体内, 其硝基被还原, 生成亚硝基和咪唑基等物质, 使 DNA 氧化, DNA 链断裂, 细菌死亡。

此外, 此类药物可与细菌核糖体 30 亚单位结合, 阻止 mRNA 翻译和产生紧急反应的能力, 使细菌不能存活。

(5) 新生霉素: 主要与 ATP 竞争与细菌 DNA 旋转酶 B 亚单位结合, 抑制 DNA 的复制和细菌生长。

五、其他

1. 抑制细菌叶酸代谢 叶酸是动物细胞及细菌生长繁殖的必需物质。动物细胞不能自己合成叶酸, 膳食中的叶酸可通过主动转运过程而进入细胞。细菌细胞对叶酸的通透性差, 只能利用环境中更简单的对氨基苯甲酸 (PABA)、二氢蝶啶和谷氨酸等, 在菌体内经过二氢叶酸合成酶的作用合成二氢叶酸, 后者又在二氢叶酸还原酶的参与下形成四氢叶酸, 并进一步形成活化型四氢叶酸。活化型四氢叶酸是体内转移“一碳基团”的辅酶, 参与嘌呤核苷酸、胸腺嘧啶核苷酸、丝氨酸和蛋氨酸等的合成, 使细菌得以生长和繁殖。

(1) 磺胺药: 磺胺与 PBPA 的化学结构相似, 二者竞争二氢叶酸合成酶, 使二氢叶酸合成减少或合成以磺胺药代替 PBPA 的无效二氢叶酸类似物 (假叶酸), 致使核酸等重要物质生成受阻, 细菌的生长繁殖受到抑制。磺胺药虽可使新的叶酸的合成立即受到抑制, 但细菌尚能继续生长几代。直到原有的叶酸被耗竭后, 细菌的生长才停止。

(2) 甲氧苄氨嘧啶 (TMP): TMP 的结构与二氢叶酸分子中的嘧啶相类似, 能竞争抑制二氢叶酸合成酶, 使四氢叶酸的合成受到抑制; 一碳基团的递送也受到抑制, 影响 DNA、RNA, 蛋白质的合成。TMP 与磺胺药物合用后, 由于二者作用于叶酸的不同环节, 抑制了叶酸细菌合成代谢, 因此具有协同代谢。对部分细菌可从抑菌而转为杀菌作用。哺乳动物细胞内也有二氢叶酸还原酶, 但对 TMP 的敏感性比细菌的酶低 2~6 万倍, 说明 TMP 对细菌作用的选择性。最近有人认为, TMP 与 SMZ 分别作用于二氢叶酸还原酶的不同部位, 而不是作用于两个不同的酶。

(3) 对氨基水杨酸 (PAS): 抗结核药。抗菌作用机制与磺胺药一样, 乃与 PABA 竞争二氢叶酸合成酶, 合成含有 PAS 的二氢叶酸 (假叶酸)、从而抑制结核杆菌的生长和繁殖。此外, PAS 还可抑制分枝杆菌素 (mycobactin) 的合成, 分枝杆菌素与铁离子的转运有关, 其分子结构中含有水杨酸盐或 6-甲基水杨酸。PAS 作为水杨酸的类似物, 可阻断分枝杆菌素的合成。

2. 抑制结核环脂酸的合成 结核杆菌细胞壁上有结核环脂酸 (mycolic acid), 后者是含有 60~90 个碳原子的长脂肪链。异烟肼、乙硫异烟胺、丙硫异烟胺可抑制结核环脂酸合成酶, 使结核环脂酸合成减少。结核环脂酸减少后, 细胞壁有缺损, 细胞表面粗糙、皱缩, 细胞内容物外漏而细菌被杀灭。

(桑玉兰)

第三章 抗菌药物的药代动力学

药代动力学系应用动力学原理与数学模式, 定量地描述与概括药物通过各种途径 (如静脉注射, 静脉滴注, 口服给药等) 进入体内的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (elimination), 即 ADME 过程的“时量”化或“血药浓度经时”变化的动态规律的一门科学。药物动力学是一门新兴的药学与数学间的边缘科学, 是近 20 年来才获得的迅速发展的药学新领域。

利用药代动力学数学模型可以特征性地描述药物的吸收、分布、代谢和排泄过程，应用相关药代动力学软件处理数据，通过比较获得的药代动力学参数，可以对药物的体内过程有详细的了解、对于各种产品的研究比较、制订合理的给药方案和预测毒性反应有很大的参考价值。本文拟对抗菌药物的药代动力学特点以及相关药代动力学软件的现状作一综述。

一、抗菌药物的药代动力学过程

药物的体内过程包括吸收（血管内给药除外）、分布、生物转化和排泄过程。

1. 吸收吸收（absorption）是指药物从血管外给药部位进入体循环的过程，血管内给药不存在吸收。抗菌药物经消化道（舌下，口服，直肠内）给药或消化道外（肌注，皮下，鞘内注射或局部）给药，药物以不同的速度及不同的数量吸收入血，使血中药物达到一定浓度。血管外注射给药时，药物主要通过毛细血管内皮细胞间隙，以滤过方式迅速进入血液。其吸收速度主要受注射部位血管丰富程度和药物分子大小影响。口服药物的吸收大多通过胃、肠道黏膜以被动扩散方式进行。虽然弱酸药物再酸性胃液中解离少，可有部分被吸收，但由于吸收面积、血液供应及停留时间的巨大差异，包括弱酸在内，口服药物的主要吸收部位在小肠。某些药物口服吸收过程中，在通过胃肠道黏膜及第一次随肝们静脉血流经肝脏时，可有部分被肝细胞中酶代谢失活，从而使进入体循环的量减少。这一现象称“首过消除”(first pass elimination)。首过消除强的药物，由于不同个体对同一代谢能力存在较大差异，可对口服药物吸收度（生物利用度）产生明显影响。

不少因素可影响抗菌药物从消化道吸收。见表 3-1。

表 3-1 影响药物经胃肠吸收的因素

药品制剂组成及理化特性	病人方面	胃肠道共存物质	药物本身药代动力学
①制剂崩解时间	①吸收环境的 pH	①药物相互作用	①首过效应
②固体制剂添加剂	②胃排空时间	②食物	②肠内细菌的影响
③制剂在胃肠道稳定性	③胃内转运时间		
④药物晶体形态	④胃肠道吸收表面积		
	⑤胃肠道血流量		
	⑥胃肠病理状态		

药物联用可能会影响胃肠道的吸收，如氟喹诺酮、四环素类、头孢地尼等与 Al^{3+} 、 Fe^{3+} 、 Ca^{2+} 等阳离子易形成难溶性螯合物，使上述药物的吸收大大减少。四环素类、青霉素类、利福平、异烟肼等吸收可为食物所减少；而氟喹诺酮类餐后口服比空腹口服吸收提高。整个消化道均可吸收药物，但由于药物的理化性状，消化道的表面面积，吸收部位的 pH 及生理病理状态等不同，致药物的吸收量及吸收速度的差异也很大。

口服法给药是最常见的安全、方便和经济的给药方法，药物通过消化道上皮细胞及毛细血管壁二种屏障而吸收入血。毛细血管壁具有多孔性，一般抗菌药物均易通过，故上皮细胞的性质是决定药物吸收难易的主要因素。小分子的水溶性药物可通过细胞膜两侧浓度梯度经过细胞膜的水孔扩散（或称为滤过）入血。细胞膜含有脂质，脂溶性高，极性小的抗菌药物可直接到脂质中通过细胞膜，这一过程称为简单扩散。口服后多数抗菌药物易自小肠上段吸收，部分药物可经胃、空肠及回肠吸收。磺胺药口服后半小时即可在尿中测到一定量，高峰血浓度则一般在服药后 1~6h 内达到。各种药物口服后的吸收程度很不一致，阿莫西林、头孢氨苄、头孢地尼、头孢呋辛酯、左氧氟沙星、加替沙星、莫西沙星、氯霉素、利福平、强力霉素、二甲胺四环素、氯林可霉素、5-氟胞嘧啶、异烟肼（磺胺嘧啶、磺胺异噁唑等）、甲氧苄氨嘧啶（TMP）等的吸收量可达 90% 以上，双氯西林和氯西林约 60%~70%，氨苄西林、红霉素、苯唑西林等约吸收 30%~50%。青霉素 G 口服后而受胃肠消化液及肠道细菌的影响，吸收量仅 10%~25%，且很不规则。氨基糖苷类抗生素、多黏菌素 B 及 E，两性霉素 B，万古霉素等口服后则几乎不被吸收。

不能口服的昏迷、呕吐病人，抗菌药物在消化道内易被破坏或在消化道内吸收差时，可以采用注射给