

抗菌药物临床应用指导原则

培训手册

中医古籍出版社

抗菌药物临床应用指导原则

培 训 手 册

赵 鑫 丁学慧 马立河 编著

中医古籍出版社

责任编辑 郝恩恩

封面设计 赵 敏

图书在版编目(CIP)数据

抗菌药物临床应用指导原则培训手册/赵鑫等编著. —北京:中医古籍出版社,2005.5

ISBN 7-80174-318-0

I. 抗… II. 赵… III. 抗菌素-临床应用-手册
IV. R978.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 047534 号

中医古籍出版社出版发行

(北京东直门内南小街 16 号 100700)

全国各地新华书店经销

北京通州区京华印刷制版厂

850×1168 毫米 32 开 7.375 印张 172 千字

2005 年 5 月第一版 2005 年 5 月第一次印刷

印数:0001~3000 册

ISBN 7-80174-318-0/R·317

定价:25.00 元

前 言

抗菌药物品种繁多，临床应用广泛，为人类防治感染性疾病带来了很大的益处，治愈并挽救了无数患者的生命。但与此同时，抗菌药物的不合理使用甚至滥用的问题也变得日益突出，药品的不良反应和药源性疾病发生率的增加，细菌耐药性的不断增长，不仅影响了疾病的治疗效果，而且也造成了巨大的经济损失。鉴于此，卫生部、国家中医药管理局和总后卫生部共同委托中华医学会会同中华医院管理学会药事管理专业委员会和中国药学会医院药专业委员会组织有关专家制订了《抗菌药物临床应用指导原则》（简称《指导原则》），并予发布施行。

《指导原则》的制订和发布施行，对指导和推动我国抗菌药物的合理使用，规范医疗机构和医务人员的用药行为，进一步提高抗菌药物的治疗效果，降低不良反应，减少药源性疾病发生率，确保医疗质量和医疗安全，同时降低不合理的医药费用具有十分重要的意义。

为了帮助组织广大医务人员认真学习、宣传和贯彻《指导原则》，做好对医务人员的全员培训，使医务人员尽快掌握抗菌药物临床应用的原则和方法，于是组织编写了本书。书中除介绍了《指导原则》的内容外，还全面介绍了抗菌药物的基本知识、各类抗菌药物的特点、抗菌药物常用制剂及用法、相关政策法规等。通过对本书的学习，不仅有助于对抗菌药物相关知识有一个全面系统的认识 and 了解，而且有助于对《指导原则》的内容进一步理解和掌握。

对于在本书编写和出版过程中给予大力支持和帮助的有关领导和专家一并致谢。

由于编者水平有限，书中不足之处在所难免，恳请广大读者批评指正。

编 者

2005 年 5 月

目 录

第一章 抗菌药物概述.....	1
第一节 常用术语.....	1
第二节 抗菌药物的主要作用机制.....	3
第三节 细菌对抗菌药物的耐药性.....	6
第四节 抗菌药物的不良反应.....	9
第五节 抗菌药物临床应用的基本原则	17
第六节 抗菌药物的联合应用	20
第二章 各类抗菌药物特点	24
第一节 β -内酰胺类抗生素	24
第二节 氨基糖苷类与多肽类抗生素	35
第三节 四环素类与氯霉素类	38
第四节 大环内酯类与林可霉素类抗生素	43
第五节 人工合成抗菌药	47
第六节 抗结核病药与抗麻风病药	52
第七节 抗真菌药	57

第三章 抗菌药物常用制剂及用法	61
第四章 《抗菌药物临床应用指导原则》的制定和施行	76
第一节 《抗菌药物临床应用指导原则》的制定	76
第二节 《抗菌药物临床应用指导原则》的施行	84
附件:抗菌药物临床应用指导原则	85
第五章 相关政策法规	191
关于开展加强抗菌药物监管促进合理用药宣传活动的通知	191
关于加强零售药店抗菌药物销售监管促进合理用药的通知	193
关于印发《处方管理办法(试行)》的通知	195
处方管理办法(试行)	196
关于贯彻落实《药品不良反应报告和监测管理办法》的通知	202
药品不良反应报告和监测管理办法	204
医疗机构药事管理办法	220

第一章 抗菌药物概述

第一节 常用术语

微生物 (microorganism) 是存在于自然界的一群体形微小、结构简单、肉眼看不见，必须借助光学或电子显微镜放大数百倍、数千倍甚至数万倍才能观察到的微小生物。微生物包括细菌、放线菌、真菌、立克次体、衣原体、支原体、螺旋体、病毒等。

病原体 (pathogen) 具有致病性的微生物称为病原体（即病原微生物），包括细菌、病毒、衣原体、支原体、螺旋体、真菌等。有些微生物在正常情况下是不致病的，在体内与人体相互依存，而在特定条件下引起疾病（如人体免疫功能下降时），称为条件性病原体。

细菌 (bacterium) 是微生物中一大类能独立在外界环境中生长繁殖的单细胞原核微生物，直径一般在1微米左右。细菌对有针对性的抗菌药物敏感。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。

抗菌药物 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，有些抗菌药物也可用于寄生虫感染。抗菌药物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) 指抗菌药物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) 抗菌药物抑制或杀灭细菌的能力。抗菌活性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为杀菌药 (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最低杀菌浓度 (MBC), 而抑菌性抗菌药是指其血药浓度能超过致病菌的最低抑菌浓度 (MIC), 但一般达不到最低杀菌浓度 (MBC)。将某种抗菌药物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惟一依据,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最低抑菌浓度的某种抗菌药物后,再去除培养基中的抗菌药物,去除抗菌药物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。并非所有的抗菌药物与细菌之间均发生抗菌后效应,但是当抗菌后效应存在时,其时程常具浓度依赖性。

第二节 抗菌药物的主要作用机制

根据细菌的结构特征或代谢特征,抗菌药物可特异性地干扰或阻断细菌的生化代谢过程,或因此而破坏其结构的完整性而产生抑菌或杀菌作用,如图 1-1 所示。

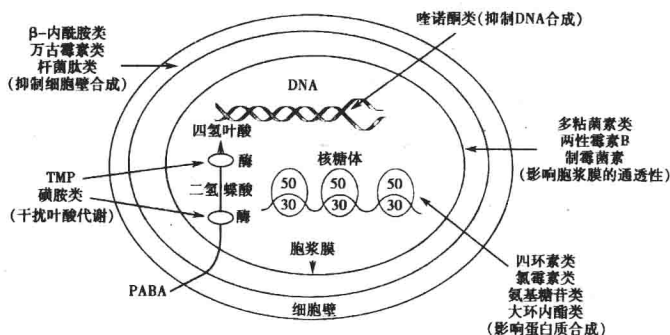


图 1-1 抗菌药物作用机制示意图

一、抑制细菌细胞壁的合成

细菌外面有一层坚韧而富有弹性的细胞壁，其主要由肽聚糖（peptidoglycan，亦称粘肽）构成，它决定细菌的形状，保护细菌不被菌体内的高渗透压（革兰阳性菌的渗透压较高，是血浆渗透压的3~4倍）破坏。革兰阳性菌的细胞壁厚，肽聚糖含量占细胞壁干重的50%~80%，肽聚糖层数可达50层以上，较均一的细胞壁内还含有蛋白、膜磷壁酸、壁磷壁酸。革兰阴性菌细胞壁的肽聚糖含量少（仅一至数层肽聚糖），肽聚糖层外侧依次还有脂蛋白、外膜和脂多糖三层结构，共同构成细胞壁。

各种细菌细胞壁的聚糖骨架（由N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰胞壁酸交替排列，并以糖苷键联结）均相同，但是与N-乙酰胞壁酸相连的四肽侧链的组成以及二糖聚合物（双糖+肽聚合物）的交叉联结方式随细菌而异。以金黄色葡萄球菌为例，在胞浆内，首先分别形成N-乙酰葡萄糖胺和N-乙酰胞壁酸五肽；在胞浆膜上，N-乙酰葡萄糖胺与N-乙酰胞壁酸五肽形成双糖五肽，并进一步连接上5个甘氨酸形成双糖十肽聚合物；在胞浆膜外侧，在转肽酶催化下，双糖十肽聚合物交叉联结，形成具有三维结构的网状肽聚糖层。

β -内酰胺类药物能与细菌胞浆膜上的青霉素结合蛋白（penicillin binding proteins, PBPs）结合，使转肽酶失活，阻止肽聚糖形成，造成细胞壁缺损。此外，磷霉素阻止N-乙酰胞壁酸的合成；环丝氨酸阻止N-乙酰胞壁酸五肽的合成；杆菌肽阻断细菌萜醇（bactoprenol，胞浆膜上的载体，负责转运肽聚糖前体）的脱磷酸反应；它们分别作用于细胞壁合成的不同阶段，抑制细菌细胞壁的合成。

二、增加细菌胞浆膜的通透性

细菌的胞浆膜 (cytoplasmic membrane) 亦称胞质膜或细胞膜, 位于细胞壁内侧, 紧包着细胞浆, 具有物质转运、生物合成、分泌和呼吸等功能。胞浆膜由类脂质双分子和镶嵌于其中的蛋白质组成。此外, 真菌的胞浆膜含有麦角固醇; 哺乳动物细胞的胞浆膜含有胆固醇; 而细菌的胞浆膜既不含胆固醇也不含麦角固醇。影响胞浆膜生物活性的抗生素包括多烯类抗真菌药 (两性霉素 B 等) 和多粘菌素类。多粘菌素类药物结构中的亲水基因可与胞浆膜中磷脂的磷酸基形成复合物, 干扰膜的生物学功能。因革兰阴性菌含有较多的磷脂, 故主要对革兰阴性菌有效。多烯类抗真菌药则可与真菌胞浆膜上的麦角固醇选择性结合, 形成“微孔”或“通道”。胞浆膜受损后, 膜通透性增加, 菌体内氨基酸、核苷酸、蛋白质、糖和盐类等内容物外漏, 导致细胞死亡。

三、抑制细菌蛋白质的合成

细菌核糖体 (bacterial ribosome) 为 70S, 由 30S 和 50S 亚基组成。某些抗生素对细菌核糖体具有高度选择性, 抑制蛋白质合成, 产生抑菌或杀菌作用。其中氯霉素、林可霉素类和大环内酯类抗生素作用于 50S 亚基, 而四环素类和氨基糖苷类抗生素则作用于 30S 亚基。由于哺乳动物细胞的核糖体为 80S, 由 40S 和 60S 亚基组成, 故上述药物在常用剂量下对宿主细胞的蛋白质合成过程无明显毒性作用。

四、影响细菌叶酸及核酸代谢

哺乳动物细胞能直接利用周围环境中的叶酸 (folic acid) 进行代谢, 而对磺胺类药物敏感的细菌必须自身合成叶酸。磺胺类、甲氧苄啶能抑制四氢叶酸 (tetrahydrofolic acid) 合成, 导致

核酸代谢障碍，细菌生长繁殖受到抑制。喹诺酮类药物抑制 DNA 回旋酶，阻碍细菌 DNA 复制而产生杀菌作用。利福平与敏感菌的 DNA 依赖性 RNA 多聚酶的 β -亚单位结合，抑制 RNA 合成的起始阶段，阻碍 mRNA 合成而达到杀灭细菌的目的。

第三节 细菌对抗菌药物的耐药性

一、耐药性的概念

耐药性 (resistance) 亦称抗药性，可分为固有耐药性 (intrinsic resistance, 亦称天然耐药性) 与获得耐药性 (acquired resistance) 两种。固有耐药性是指基于药物作用机制的一种内在的耐药性。例如，氨基糖苷类药物必须借助氧依赖性转运机制进入细菌内，厌氧菌缺乏此种机制而对氨基糖苷类药物产生固有耐药性。获得耐药性是指某种细菌对某种抗菌药不具有固有耐药性，其耐药基因是后天获得的，是细菌与抗菌药物反复多次接触后，细菌对抗菌药物的敏感性下降甚至消失。

细菌对某一药物产生耐药性后，对其他药物也产生耐药性时称为交叉耐药性。交叉耐药性多出现于化学结构或作用机制相似的抗菌药之间。例如细菌对一种磺胺药产生耐药性后，对其余的磺胺药也不再敏感，称之为完全交叉耐药性。此外，细菌对某一类抗菌药的不同品种可以存在单向交叉耐药现象，如氨基糖苷类抗生素中链霉素与庆大霉素、卡那霉素、新霉素之间有单向交叉耐药性，即对链霉素不敏感的细菌可能对庆大霉素、卡那霉素、新霉素敏感，而对庆大霉素、卡那霉素、新霉素不敏感的细菌对链霉素也不会敏感。

二、耐药性的产生机制

(一) 产生灭活酶

通过产生灭活酶将抗菌药物灭活是微生物产生耐药性的重要机制。如细菌产生的 β -内酰胺酶可以水解破坏青霉素类和头孢菌素类的抗菌活性结构—— β -内酰胺环，使它们失去杀菌活性。革兰阴性菌产生的乙酰转移酶可以使氨基糖苷类的抗菌必需结构 $-NH_2$ 乙酰化而失去对细菌的作用。

(二) 靶位的修饰和变化

抗菌药物影响细菌生化代谢过程的某环节、某部位，从而抑制或杀灭细菌。该环节或部位即为抗菌药作用的靶位。耐药菌可通过多途径达到目的，如：①降低靶蛋白与抗生素亲和力；②增加靶蛋白的数量；③合成新的功能相同但与抗菌药亲和力低的靶蛋白；④产生靶位酶代谢拮抗物（对药物有拮抗作用的底物），通过这些方式抵御抗菌药的作用。如耐链霉素菌株的核蛋白体 30S 亚基上的 P_{10} 蛋白质（链霉素结合位点）发生结构改变后，链霉素与之结合力下降，作用减弱。又如耐喹诺酮类细菌由于基因突变引起自身 DNA 回旋酶 A 亚基变异，降低了喹诺酮类与 DNA 回旋酶的亲和力，使其失去杀菌作用。再如耐磺胺菌株经突变或质粒转移使二氢叶酸合成酶（靶位酶）与磺胺亲和力降低；金黄色葡萄球菌则增加自身产生对氨基苯甲酸（合成四氢叶酸的底物）的量，竞争性地与磺胺药竞争二氢叶酸合成酶，这两种耐药方式均使磺胺的抗菌作用降低甚至消失。

(三) 降低外膜的通透性

耐药菌的这种改变使药物不易进入靶部位。如革兰阴性菌外膜孔蛋白的量减少或孔径减小，从而减少经这些通道进入的物质的量。又如耐喹诺酮类细菌基因突变，使喹诺酮进入菌体的特异孔道蛋白的表达减少，使喹诺酮类不易进入菌体，在菌体内蓄积

量减少。

（四）加强主动流出系统

大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和空肠弯曲杆菌等均有主动流出系统，流出系统由运输子、附加蛋白和外膜蛋白三种蛋白组成。三种蛋白的联合作用可将药物泵出细菌体细胞外。细菌由于加强主动流出系统外排而致耐药的抗菌药物有四环素类、氯霉素、氟喹诺酮类、大环内酯类和 β -内酰胺类，如耐四环素细菌由质粒编码的排出因子（泵蛋白）在细菌细胞膜上表达，介导了 Mg^{2+} 依赖性药物外排，使四环素不能在菌体内蓄积而产生耐药性。

（五）改变代谢途径

对磺胺类药物耐药的细菌可能与细菌改变叶酸的代谢途径有关，如产生较多的对氨基苯甲酸（para-aminobenzoic acid, PABA）或二氢蝶酸合酶或直接利用外源性叶酸。

（六）耐药基因的转移

获得耐药性可由基因突变（mutation）而产生，并能垂直传递给子代。此外，更多情况下，获得耐药性的基因主要通过水平转移在细菌间转移，这种转移方式包括：

1. 接合（conjugation） 细菌间通过性菌毛（sex fimbria）相互沟通，将遗传物质如质粒或染色质 DNA 从供体菌转移给受体菌。有关结合性耐药质粒（conjugative plasmids）的研究中，结合性耐药质粒 R100 的研究较为详尽，其由耐药传递因子（resistance transfer factor）和耐药决定子（resistance determinant）构成。一个耐药决定子可携带多个耐药基因，因此含有结合性耐药质粒的细菌可同时对多种抗菌药耐药。通过这种转移方式，耐药基因可在同一种属或不同种属的细菌间进行传递，具有重要临床意义。

2. 转导 (transduction) 以噬菌体及其含有的质粒 DNA 为媒介, 将供体菌的耐药基因转移到受体菌内。转导机制一般仅发生在相同种的细菌之间, 具有一定的局限性。但是, 这种转移方式对于葡萄球菌和链球菌的获得性耐药具有重要的临床意义。

3. 转化 (transformation) 少数细菌可从周围环境中摄入裸 DNA (naked DNA), 并将之掺入到细菌染色体中。若该 DNA 中含有耐药基因, 则细菌转变成耐药菌。由于转化机制可能仅发生在同株或分类学上非常相近的细菌之间, 由此种方式导致细菌耐药的临床意义不十分重要。

三、避免细菌耐药性的产生

细菌对任何抗生素都可能产生耐药, 其耐药既可迅速出现, 也可经长期或反复用药后出现。细菌耐药性的产生, 已成为目前临床治疗上常见的问题, 也对临床合理应用抗菌药提出了更高要求。注意抗菌药物的合理选用, 给予足够的剂量和疗程, 必要时联合用药, 有计划地轮换供药等都是避免或迟缓细菌耐药性产生的有效措施。药学家通过抗菌药物结构改造使其具有耐酶特性或易于透入菌体, 陆续研制出一些对抗耐药菌株的新型药物。

第四节 抗菌药物的不良反应

一、药物不良反应的概念

根据 WHO 国际药物监测合作中心的规定, 药物不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 是指正常剂量的药物用于预防、

诊断、治疗疾病或调节生理功能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。该定义排除有意的或意外的过量用药及用药不当引起的反应。诱发药物不良反应的因素主要有两大类：患者因素和药物因素。患者因素包括患者的内在因素如年龄、性别、遗传、感应性、疾病，以及患者的外在因素如环境、医师等。药物因素包括药物本身的作用（如毒性作用），以及药物制剂中主药以外的其他成分的作用。这些成分如药物分解产物、副产物、附加剂、溶剂、稳定剂、色素、赋形剂等也能诱发不良反应。

二、抗菌药物的主要不良反应

（一）特异性反应

特异性反应是指少数人用药后发生与药物的药理作用完全不同的反应。这种特异质是由于患者遗传性酶系统的缺乏所致。例如，磺胺类、硝基呋喃类、氯霉素、新生霉素和两性霉素 B 等具有经红细胞膜进入红细胞的能力，并使血红蛋白转变为变性血红蛋白。对于健康人无影响，但遗传性变性血红蛋白血症患者（包括红细胞黄递酶活性降低和缺乏者），机体对上述抗菌药物的敏感性升高，在服用少量或中等剂量，甚至仅在一次口服后即导致变性血红蛋白血症。

此外，在红细胞 6-葡萄糖磷酸酶缺乏（十分常见的酶病）或红细胞谷胱甘肽还原酶缺乏的情况下，口服磺胺类、硝基呋喃类、氯霉素、新生霉素、两性霉素 B、喹诺酮类等可引起变性血红蛋白血症伴有大量溶血。通常危象始于治疗后第 2~3 日，出现剧烈的头痛、腹痛和腰痛，全身衰弱无力，明显的呼吸困难和体温升高，还可能发生顽固性呕吐和无尿。皮肤呈橄榄黄色，表明变性血红蛋白血症和高胆红素血症加重。

（二）过敏反应

过敏反应也属于与药物药理学的直接作用无关的不良反映，是抗菌药物最常见的不良反应。

1. 过敏性休克（Ⅰ型变态反应） 青霉素所致过敏性休克的反应发生率最高，占用药人数的0.4/万~1.0/万，死亡率约为0.1/万。多见于女性成年人，多数患者有变态反应性疾病，少数为特异高敏体质，各种途径（口服、注射、点眼、滴鼻、皮试等）都可引起过敏性休克。此外，卡那霉素、链霉素、多粘菌素B、两性霉素B、四环素类、氯霉素、杆菌肽、林可霉素、新霉素、万古霉素和磺胺类等偶可引起过敏性休克。头孢菌素类与青霉素类之间可发生交叉过敏反应，尽管发生率不高，对青霉素类过敏者应用头孢菌素类应慎用。患者表现为烦躁不安、有恐惧感、衰弱、头晕、皮肤充血和多汗。重症过敏性休克除虚脱外，还可发生昏迷、血压下降、抽搐、伴急性肺气肿的显著的支气管痉挛和喉部血管神经性水肿。过敏性休克必须分秒必争就地抢救。

2. 溶血性贫血、各种血细胞减少（Ⅱ型变态反应） 青霉素类、头孢菌素类、利福平类和磺胺类可引起溶血性贫血，但属少见。头孢噻吩、氯霉素、利福平类和磺胺类等可引起血小板减少，粒细胞减少作为药物疗法过敏性并发症较少见，主要为磺胺类所致。

3. 血清病、药物热（Ⅲ型变态反应） 血清病多发生于应用青霉素类、头孢菌素类、林可霉素、链霉素、磺胺类和硝基呋喃类之后。其临床表现的特点是在用药第7~14日出现荨麻疹、血管神经性水肿、关节痛伴关节周围水肿和发热。胃肠道血管的损害主要是形成黏膜溃疡和肠局部坏死。药物热可因应用头孢菌素类、氯霉素、红霉素、硝基呋喃类、青霉素类、链霉素、卡那霉素、磺胺类和四环素类所致。