

抗感染药物 临床应用指南

张石革 孙路路 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

抗感染药物临床应用指南

张石革 孙路路 主编

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

·北 京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

抗感染药物临床应用指南/张石革, 孙路路主编.
北京: 化学工业出版社, 2003.7
ISBN 7-5025-4627-8

I. 抗… II. ①张… ②孙… III. 抗感染药·临床
应用 IV. R978.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 055175 号

抗感染药物临床应用指南

张石革 孙路路 主编
责任编辑: 郎红旗 杨燕玲
文字编辑: 何 芳
责任校对: 洪雅姝
封面设计: 于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010)64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
聚鑫印刷有限责任公司印刷
三河市前程装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 35 字数 875 千字

2003 年 9 月第 1 版 2003 年 9 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4627-8/R·154

定 价: 75.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

前 言

1928年,英国青年微生物学者弗莱明在实验中发现污染葡萄球菌平皿上的青霉菌有被溶解和抑制球菌菌落出现的现象,揭示了微生物之间的拮抗关系。历经12年的研究和修饰,1940年在相当简陋的条件下,提供了收量极小的青霉素应用于临床,开辟了抗生素对抗感染的途径。此后抗生素的发展使许多既往难以治愈的细菌性传染病得到了有效的控制,如梅毒、肺炎、脑炎、结核病或麻风病等。

人类在其发展和繁衍的历史中,不断地探索自然,又不断地与病原微生物进行着不懈的斗争,其重要手段就是不断地研制和发现新的抗生素和化学治疗药物,可谓“魔高一尺,道高一丈”。但病原微生物在不断地变异,耐药菌(毒)株也随时在突变;同时,人类因无知和对自然的无节制或掠夺性开发利用,也使得许多新的病种在肆虐和蔓延,其中包括艾滋病、传染性非典型肺炎(SARS)、圣路易脑炎和猴痘。因此,与病原微生物的斗争是医药学家永恒探索和追寻的课题。

现代科技的进步和生物技术的发展,促使医药及相关学科飞速前进,新药研发成果不断涌现,尤其是新的抗生素和抗感染药物的研究在理论和应用上不断拓新,为防治感染性疾病提供了有力的武器。当今世界制药工业的销售总额已超过千亿美元,若干品种的年销售额已突破5亿美元以上,制药工业所获取的利润远远高于其他化学工业,成为令人瞩目的长青行业。

本书主要收载1980~2002年间国内外上市的抗感染药物,包括《新药审评办法》实施以来我国开发研制的抗感染药(包括老药的新剂型)以及在我国注册后(部分尚待注册)上市的国外进口新药,系统地反映20世纪抗感染药物发展的全貌,详尽地介绍近270种药品的名称、效价、抗菌谱与抗菌活性、药理、毒理、药代动力学、适应证、用法用量和剂型,并依据国内外医药文献收录有关临床评介和不良反应的报道,借以宣传合理应用抗生素和抗感染药的知识,为广大在抗感染疾病治疗临床一线的医师、药师提供借鉴和参考。

鉴于篇幅较大,资料有限,又限于作者水平,书中不足之处竭诚欢迎广大读者和朋友们指正,以利再版修订。

编者

2003年6月

编写说明

1. 本书药物的收载范围为 1980~2002 年间国内外上市的抗感染药物（包括老药的新剂型）以及其间在我国注册后上市（少数尚待注册）的国外进口新药。

2. 本书中药品名称均使用国际非专利名称（INN）和《中国药品通用名称》（1997 年第 1 版，化学工业出版社）。如属非 INN 名称，则在英文名称的右上角加注 * 符号，以示区别。凡属《中华人民共和国药典》（2000 年版）、《国家基本药物目录》、《国家非处方药目录》（第 1~5 批）收载的药品，在其中文名称右上角加注 [典]、[基]、[非]，作为标记。【其他名称】项中收录该药除正名外的专利注册名称、商品名称、别名等，录入原则以临床上常用名称为主，并考虑首家上市公司注册的商品名称。

3. 本书正文部分在药品中英文名称的右侧注出其分子式和相对分子质量。抗生素由于生产和提纯方法不同而分成天然、半合成和全合成抗生素，前两者对其质量与效价有所换算。药品的分子式、相对分子质量及质量与效价的换算以《默克索引》（Merck Index, 12th ed, 1996）和《中华人民共和国药典》为准。

4. 本书计量单位尽量采用国际单位制（SI），一般采用西文符号表示。例如：kg（千克），g（克），mg（毫克）， μg （微克），ng（纳克， 10^{-9} 克），m（米），cm（厘米），mm（毫米）， μm （微米），nm（纳米， 10^{-9} 米），L（升），ml（毫升），mol（摩尔）。

过去习用的“摩尔浓度”（单位 M）应废止，按规范称为“物质的量浓度”，单位为“mol/L”。如“1M 硫酸”应表示为“1 mol/L 硫酸”。血压的单位沿用“mmHg”，1 mmHg = 133.322 Pa。

时间的单位，书中除采用国际单位制以外，还应用少量英文缩写。例如：s（秒），min（分钟），h（小时），d（天、~日），wk（周），mo（月）。

5. 关于毒理与药代动力学数据及实验方法的表示：急性毒性（致死量与半数致死量）以 LD_{50} 表示，单位 mg/kg；实验动物分别简称为小鼠、大鼠、豚鼠、兔、猫、犬；给药方法分别简称为口服（灌胃），静注（静脉注射，包括尾静脉注射），静滴（静脉滴注），肌内（肌肉注射），皮下注射，腹腔注射。

6. 抗生素的体外抗菌活性数据包括 MIC（最小抑菌浓度）、 MIC_{50} 、 MIC_{90} 等参数，引自各种文献。鉴于体外试验的菌株、菌株浓度、温度、酸度（pH）和实验条件难以统一，时间尚不同步，因此不宜作横向比较，数据仅供参考。

7. 本书对各药的临床评介和不良反应报道，录入原则是采用近期（1985 年以后）发表的国内外医药专业文献，简要、如实的摘录或描述，不加推论，并尊重当前国内外公正、客观的评价。在正文引用的语句或段落加参考文献的来源，其中对期刊只取杂志名称，出版年份；对书籍只取书名、出版年份。

目 录

第一章 抗感染药物总论	1	三、细菌产生耐药性的机制	53
第一节 抗感染药物的作用机制	1	四、常用抗感染药物主要耐药机制	54
一、干扰病原微生物细胞壁的合成	2	五、克服和降低细菌产生耐药性的措施	55
二、损伤细菌的细胞膜	2	第二节 抗感染药物的不良反应	55
三、影响菌体的蛋白质合成	3	第三节 抗感染药物的毒性反应	56
四、抑制核酸合成	3	一、神经系统毒性	56
五、抑制细菌的叶酸代谢	3	二、血液系统毒性	57
六、抑制结核环脂酸的合成	4	三、肝毒性	57
第二节 抗感染药物的药效学	4	四、肾毒性	58
一、抗感染药敏感试验	4	五、消化系统毒性	58
二、细菌 β -内酰胺酶的活性测定	5	六、局部毒性	58
三、抗感染药物的药效学试验	5	七、其他毒性	58
四、血清杀菌活性的测定	7	八、抗感染药物毒性反应的防治原则	58
五、血清杀菌活性的临床应用	8	第四节 抗感染药物所致的变态反应	59
第三节 抗感染药物的体内过程	10	一、I 型速发性变态反应	59
一、抗感染药物药动学的基本概念	10	二、II 型变态反应	59
二、抗感染药物的体内过程	14	三、III 型变态反应	59
第四节 疾病状态对抗感染药物体内过程的 影响	30	四、药物热	59
一、肝功能减退时的体内过程	30	五、IV 型变态反应	60
二、肾功能减退时的体内过程	31	第五节 抗感染药物所致的二重感染	61
第五节 抗感染药物在特殊人群的体内过程 改变与合理应用	32	一、二重感染的常见类型	61
一、抗感染药物在老年人中的体内过程	32	二、二重感染的防治措施	63
二、抗感染药物在儿童的体内过程	40	第三章 β -内酰胺类抗生素	64
三、抗感染药物在妊娠妇女的体内过程	43	一、 β -内酰胺类抗生素的分类	64
四、哺乳期抗感染药物的使用	45	二、 β -内酰胺类抗生素的作用机制	64
五、抗感染药物在免疫缺陷者感染中的体 内过程	45	三、 β -内酰胺类抗生素的不良反应	65
第六节 抗感染药物的应用原则	46	四、细菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药 机制	65
一、抗感染药物使用中存在的问题	46	五、 β -内酰胺类抗生素的研究进展	65
二、抗感染药物的应用原则	47	第一节 青霉素类抗生素	66
三、抗感染药物针对病原体的临床选择	48	青霉素 G	67
第二章 病原微生物的耐药机制与不良 反应防范	52	普鲁卡因青霉素	71
第一节 细菌耐药性	52	苄星青霉素	73
一、细菌耐药性的概念	52	苯唑西林钠	74
二、病原微生物获得性耐药性产生类型	52	氯唑西林钠	76
		双氯西林	77
		氟氯西林	78
		甲氧西林	80

氨苄西林	81
阿莫西林	83
羧苄西林	85
磺苄西林钠	86
呋布西林	88
匹氨西林	89
美洛西林	90
哌拉西林	92
美西林	93
替卡西林	95
匹美西林	96
阿帕西林	97
阿扑西林	98
阿洛西林	100
替莫西林	101
第二节 头孢菌素类抗生素	102
一、第 1 代头孢菌素	103
头孢噻吩	103
头孢噻啶	105
头孢氨苄	106
头孢唑林	107
头孢拉定	109
头孢乙腈	111
头孢羟氨苄	112
头孢硫咪	113
二、第 2 代头孢菌素	115
头孢替安	115
头孢呋辛	117
头孢克洛	119
头孢孟多酯钠	120
头孢尼西	122
头孢丙烯	123
头孢雷特	124
三、第 3 代头孢菌素	125
头孢噻肟	125
头孢曲松	127
头孢哌酮	130
头孢地尼	132
头孢磺啶	133
头孢唑肟	135
头孢克肟	136
头孢甲肟	138
头孢泊肟酯	139
头孢他美酯	142

头孢他啶	143
头孢布烯	145
头孢匹胺	147
头孢地秦	150
四、第 4 代头孢菌素	152
头孢噻利	152
头孢匹罗	153
头孢克定	154
头孢吡肟	155
第三节 其他非典型 β 内酰胺类抗生素	157
一、头霉素类抗生素	158
头孢美唑	158
头孢西丁	159
头孢替坦	161
头孢拉宗	162
头孢米诺	164
二、碳青霉烯类及青霉烯类抗生素	165
亚胺培南	165
帕尼培南	167
美罗培南	168
法罗培南	170
亚胺培南/西司他丁	171
三、氧头孢烯类抗生素	173
拉氧头孢	173
氟氧头孢	175
氯碳头孢	176
四、单环 β 内酰胺类抗生素	178
氨曲南	178
卡芦莫南	179
第四节 β 内酰胺酶抑制剂及其复方制剂	180
一、有关 β 内酰胺酶	180
二、 β 内酰胺酶抑制剂的作用	181
三、青霉烷砜类 β 内酰胺酶抑制剂的 研究进展	181
克拉维酸	183
三唑巴坦	184
舒巴坦	186
阿莫西林/克拉维酸钾	187
替卡西林/克拉维酸钾	190
氨苄西林/舒巴坦	191
哌拉西林钠/三唑巴坦	193
头孢哌酮钠/舒巴坦钠	194
第四章 氨基糖苷类抗生素	197

一、氨基糖苷类抗生素的概述	197	四、四环素类抗生素的不良反应	262
二、氨基糖苷类抗生素的进展	197	五、四环素类抗生素的应用原则	263
三、氨基糖苷类抗生素的作用机理	197	四环素	263
四、氨基糖苷类抗生素的临床评价	198	土霉素	265
五、应用氨基糖苷类抗生素的特殊问题	199	地美环素	266
链霉素	200	胍甲环素	268
卡那霉素	201	多西环素	268
庆大霉素	203	米诺环素	270
核糖霉素	205	美他环素	272
西索米星	207	第七章 林可霉素类抗生素	274
奈替米星	208	一、林可霉素类抗生素的概述	274
阿米卡星	211	二、林可霉素类抗生素的作用机制	274
阿司米星	212	三、林可霉素类抗生素的耐药性	274
小诺米星	214	四、林可霉素类抗生素的临床应用	
妥布霉素	216	评介	274
异帕米星	218	林可霉素	275
依替米星	220	克林霉素	277
达替米星	222	第八章 多肽类抗生素	281
地贝卡星	224	万古霉素	281
阿贝卡星	225	去甲万古霉素	283
大观霉素	226	替考拉宁	285
第五章 大环内酯类抗生素	229	利托菌素	288
一、大环内酯类抗生素的概述	229	多黏菌素 B	289
二、大环内酯类药物抗菌作用机制	229	黏菌素	290
三、大环内酯类抗生素的进展	230	杆菌肽	291
四、大环内酯类抗生素的耐药机制	231	第九章 酰胺醇类和其他抗生素	293
五、大环内酯类抗生素的不良反应	233	氯霉素	293
红霉素	233	甲砒霉素	296
吉他霉素	237	磷霉素	297
交沙霉素	239	夫西地酸钠	300
麦迪霉素	240	第十章 抗结核药	302
乙酰麦迪霉素	242	一、结核病与抗结核药的概述	302
乙酰螺旋霉素	243	二、抗结核药的进展	302
罗他霉素	244	三、抗结核药的治疗应用原则	303
罗红霉素	246	第一节 合成抗结核药物异烟肼及其类	
克拉霉素	248	似物	304
阿奇霉素	252	异烟肼	304
地红霉素	255	乙硫异烟胺	306
泰利霉素	257	丙硫异烟胺	307
第六章 四环素类抗生素	261	吡嗪酰胺	308
一、四环素类抗生素的概述	261	乙胺丁醇	310
二、四环素类抗生素的作用机制	261	对氨基水杨酸钠	311
三、四环素类抗生素的抗菌谱与临床		氨硫脲	313
评介	261		

第二节 利福霉素类抗结核药	314	磺胺多辛	375
利福平	314	磺胺嘧啶银	376
利福定	317	磺胺米隆	377
利福霉素	318	柳氮磺吡啶	378
利福喷汀	319	磺胺醋酰钠	379
利福布丁	320	磺胺甲噁唑	380
利福米特	321	复方磺胺甲噁唑	383
第三节 多肽类抗生素及其类似物	322	甲氧苄啶	384
卷曲霉素	322	第十四章 抗真菌药	388
紫霉素	324	一、真菌的简述	388
环丝氨酸	324	二、抗真菌药的概述	388
第十一章 抗麻风病药	326	三、抗真菌药的作用机制	389
一、有关麻风病的概述	326	四、抗真菌药的进展	389
二、抗麻风病药的概述与应用	326	两性霉素 B	390
氨苯砜	327	制霉菌素	392
氯法齐明	328	曲古霉素	393
沙利度胺	330	灰黄霉素	394
第十二章 氟喹诺酮类化合物	332	美帕曲星	396
一、氟喹诺酮类抗感染药的概述	332	克霉唑	397
二、氟喹诺酮类抗感染药的作用机制	332	咪康唑	398
三、氟喹诺酮类抗感染药的进展	333	酮康唑	400
四、氟喹诺酮类抗感染药的不良反应	337	益康唑	402
五、氟喹诺酮类抗感染药的展望	338	噻康唑	404
诺氟沙星	340	硫康唑	405
氧氟沙星	341	联苯苄唑	406
依诺沙星	343	芬替康唑	407
环丙沙星	344	氟康唑	408
培氟沙星	346	伊曲康唑	409
洛美沙星	349	舍他康唑	412
托氟沙星	351	伏立康唑	413
左氧氟沙星	352	氟胞嘧啶	415
芦氟沙星	355	阿莫罗芬	416
司氟沙星	357	萘替芬	417
氟罗沙星	360	特比萘芬	417
格帕沙星	363	布替萘芬	421
莫西沙星	366	环吡酮胺	422
吉米沙星	368	第十五章 抗病毒药	424
第十三章 磺胺药	369	第一节 抗普通病毒药	424
一、磺胺药的作用与抗菌谱	369	一、病毒的繁殖过程与特点	424
二、磺胺药在临床上的应用	370	二、抗病毒药概述与作用机制	424
三、磺胺药的不良反应	371	吗啉胍	425
磺胺	372	碘苷	426
磺胺嘧啶	373	阿糖腺苷	427
磺胺二甲嘧啶	375	金刚烷胺	428

阿昔洛韦·····	429	青蒿素·····	486
更昔洛韦·····	432	青蒿琥酯·····	487
泛昔洛韦·····	434	第二节 抗滴虫药·····	488
伐昔洛韦·····	436	一、阴道毛滴虫与滴虫病·····	489
利巴韦林·····	439	二、抗滴虫药的主要作用·····	489
扎那米韦·····	441	甲硝唑·····	490
奥司他韦·····	442	替硝唑·····	493
第二节 抗艾滋病病毒药·····	443	哌硝噻唑·····	495
一、HIV 的感染途径·····	444	尼莫唑·····	495
二、抗艾滋病药物的作用与分类·····	444	二乙酰邻苯二酚·····	496
三、抗艾滋病药的联合应用·····	445	第三节 抗阿米巴原虫药·····	497
齐多夫定·····	446	双碘喹啉·····	497
司坦夫定·····	447	依米丁·····	498
扎西他滨·····	449	第四节 抗丝虫药·····	499
膦甲酸钠·····	450	乙胺嗪·····	499
去羟肌苷·····	452	伊维菌素·····	501
拉米夫定·····	454	呋喃嘧酮·····	502
阿巴卡韦·····	455	第五节 抗肠虫药·····	503
依韦伦·····	457	一、肠虫病的基本分类·····	503
奈韦拉平·····	458	二、抗肠虫药的概述与作用·····	504
地拉韦定·····	459	阿苯达唑·····	505
沙奎那韦·····	460	甲苯达唑·····	507
利托那韦·····	461	氟苯达唑·····	509
茚地那韦·····	463	哌嗪·····	510
奈非那韦·····	465	双羟萘酸噻嘧啶·····	511
安瑞那韦·····	466	吡维氯铵·····	512
洛吡那韦·····	467	噻苯达唑·····	513
第三节 抗人乳头瘤病毒药·····	468	左旋咪唑·····	514
一、有关尖锐湿疣的概述·····	468	噻乙啶·····	516
二、尖锐湿疣的药物治疗·····	469	奥克太尔·····	516
鬼臼毒素·····	470	氯硝柳胺·····	518
足叶草脂·····	471	鹤草酚·····	519
酞丁安·····	472	第六节 抗血吸虫与利什曼原虫药·····	520
第十六章 抗寄生虫病药·····	474	吡喹酮·····	520
第一节 抗疟原虫药·····	474	酒石酸锑钾·····	523
磷酸咯萘啶·····	475	葡萄糖酸锑钠·····	524
氯喹·····	476	喷他脒·····	525
哌喹·····	478	第七节 抗疥螨和阴虱药·····	526
硝喹·····	479	苯甲酸苄酯·····	527
伯氨喹·····	480	扑灭司林·····	528
甲氟喹·····	481	克罗米通·····	528
乙胺嘧啶·····	482	林旦·····	529
本芴醇·····	484	药名中文索引·····	530
蒿甲醚·····	484	药名英文索引·····	537

第一章 抗感染药物总论

抗感染药物是用于治疗病原微生物（包括细菌、真菌、病毒、螺旋体、衣原体、支原体、立克次体、原虫以及蠕虫等）侵犯人体后所致的各部位感染或传染病的药物，其涵盖广泛，分类与定义说法不一。本书介绍的抗感染药物包括抗生素、合成抗菌药、抗病毒药和抗寄生虫药等。

20 世纪是抗感染药物研究业绩辉煌的时期，从 1935 年德国推出百浪多息（Prontosil），到 1941 年青霉素（Penicillin）应用于临床，开拓了现代抗微生物化学治疗的新纪元。此后，氨基糖苷类、头孢菌素类、大环内酯类和喹诺酮类等抗生素相继上市，使有效地治疗各种细菌感染的愿望成为可能，为人类的繁衍生息做出了杰出的贡献。近年来，为满足治疗上的需要，除致力于筛选对耐药菌株有效及具有新的抗菌谱、作用机制、靶位和酶系的药物外，寻求保护抗感染药物效能的物质如抗生素增强剂、抗生素灭活酶抑制剂、渗透性促进剂和外排泵抑制剂，努力探索能增强人体的防御机能和阻断病原微生物感染途径与衰减病原性的物质，已成为 21 世纪医药科学家的重要研究课题。

抗生素系指由细菌、真菌或其他微生物在生长过程中产生的具有杀灭和抑制病原体的微生物产物或使用化学方法对结构进行修饰和改造的半合成的衍生物和全合成的仿制品。其来源包括天然产物、半合成产物和全合成产物。

目前临床上常用的抗生素按化学结构分类主要有 β -内酰胺类（包括青霉素类、头孢菌素类和非典型 β -内酰胺类）、氨基糖苷类、大环内酯类（克拉霉素、吉他霉素等）、四环素类（四环素、土霉素等）、林可霉素类、多肽类（杆菌肽等）、利福霉素类抗结核药和多烯类抗真菌药等。

迄今，临床上引起严重感染的病原微生物仍以各种革兰阴性杆菌（肠杆菌科细菌、不动杆菌属、假单胞菌等）、葡萄球菌（金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌）为最多见，真菌（主要为念珠菌属）也有增多趋势。免疫缺陷者合并的感染尚可由病毒（水痘-疱疹病毒、巨细胞病毒等）或原虫（卡氏肺孢子虫、弓形体等）等多种病原所引起。由于医院内感染的病原菌常对多种抗菌药耐药，造成治疗上的困难，因此，近年来抗感染药物开发的目标主要为：①拓宽抗菌谱；②克服耐药菌株；③降低毒副反应和改变药动学性质；④探索非致病菌转变为条件致病菌的抑制药物。研制的重点为：① β -内酰胺类抗生素；②喹诺酮类化合物；③氨基糖苷类抗生素。此外，大环内酯类和抗人体免疫缺陷病毒（HIV）药物也有较大进展。

第一节 抗感染药物的作用机制

近年来，随着生物化学、分子生物学、遗传工程学、细胞学、免疫学等基础学科的发展，电子显微镜、放射免疫学等现代技术的应用，对于抗感染药物作用机制的研究更加深入。探讨抗感染药物的作用机理，对于合理应用抗感染药、研制与开发新药、提高临床治疗效果都具有重要的意义。

大多数微生物基本结构为细胞壁、细胞膜、细胞浆和核质等。不同的抗感染药物作用于

不同的部位，与微生物基本结构发生作用，影响其功能或合成及代谢，从而发挥抗感染作用。

一、干扰病原微生物细胞壁的合成

微生物与哺乳动物细胞间的根本区别是微生物（除支原体外）细胞具有细胞壁。细胞壁为一坚韧膜状结构，可维持微生物正常形态及稳定性。细胞壁组成比较复杂，表层为类脂-多糖-蛋白质外膜，具有保护及屏障作用；内层为黏肽层，黏肽在细胞内合成后，以类脂为载体，越过细胞膜，组成细胞壁成分。某些抗感染药物可干扰黏肽合成，使细胞壁缺损，导致微生物变形、自溶、破裂而被杀灭。

1. 干扰黏肽合成第一步

磷霉素的化学结构与磷酸烯醇丙酮酸相似，二者竞争丙酮酸 UDP-NAG 转移酶，磷霉素与该酶以共价键结合后使其失活，干扰黏肽合成第一步。

2. 抑制黏肽合成第二步

万古霉素等通过抑制黏肽多聚酶，抑制黏肽合成第二步。阻断类脂与黏肽前体“挂钩”，使其不易越过细胞膜。

3. 抑制黏肽合成第三步

青霉素类和头孢菌素类结构与黏肽中的 D-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，从而阻止黏肽链的交叉联结，使其无法合成坚韧的细胞壁。

4. 抑制细胞壁活性酶

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。若两种酶同时受抑制，细菌则形成球形体。

经观察发现，青霉素类和头孢菌素类、万古霉素等对繁殖期细菌作用明显，对静止期细菌影响小，均为“繁殖期快速杀菌剂”。此外，在高渗透环境中，细菌细胞壁损伤或缺损，细菌仍能继续生存，潜伏在体内，但无致病力，称 L-型细菌；停药后可迅速修补与合成细胞壁，恢复致病力，引起疾病复发。如果联用其他作用机制的抗感染药物如氨基糖苷类等，可协同杀灭静止期或 L-型细菌。

二、损伤细菌的细胞膜

细菌细胞膜为一半透膜，具有选择性屏障作用。细胞膜上还存在多种酶系统，具有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对人体也有毒性。

1. 影响细胞膜表面活性

多黏菌素分子为两亲性，多肽端可与膜蛋白结合，脂肪酸端可与膜磷脂结合，使类脂膜分子走向排列发生变化，脂蛋白结构发生障碍，细胞膜表面积和通透性增加。革兰阴性菌细胞膜磷脂成分远高于革兰阳性菌，因此，革兰阴性菌对多黏菌素类较为敏感。

2. 改变细胞膜的通透性

多烯类抗生素可与真菌细胞膜上的麦角固醇分子结合，并形成胶黏性聚合物，在细胞膜上形成小孔，使细胞的内容物泄漏，引起真菌死亡。两性霉素 B 等可增加真菌细胞膜通透性，可使 5-氟胞嘧啶等药物进入细胞内的数量增加，产生协同作用。

3. 抑制微生物细胞脂质的生物合成

咪唑类抗真菌药主要抑制真菌细胞脂质的生物合成,使细胞膜结构和成分发生改变。还可影响细胞呼吸及代谢功能的氧化酶系统,抑制过氧化酶活性,使过氧化物在细胞内过分聚积,引起真菌细胞变性和死亡。

三、影响菌体的蛋白质合成

1. 作用于核糖体 30s 亚基

氨基糖苷类抗生素可与核糖体 30s 亚基不可逆结合,可将已接上的甲酸蛋氨酸-tRNA 解离,抑制蛋白质合成的起始过程,引起遗传密码错读与误译,合成对细菌无功能的蛋白质,阻止核糖体与释放因子结合,阻断已合成蛋白质的释放。

氨基糖苷类还可引起细胞膜通透性改变,对静止期细菌有杀灭作用,为“静止期杀菌剂”。四环素类抗生素为抑菌剂,在高浓度时也有杀菌作用,可特异性地与核糖体 30s 亚基 A 位结合,影响蛋白质合成初始阶段和释放,还有报道其可抑制细胞壁及 DNA 等合成过程。

2. 作用于核糖体 50s 亚基

大环内酯类抗生素一般为快速抑菌剂,高浓度时亦有杀菌作用,可与细菌核糖体 50s 亚基结合,使核糖体在 mRNA 上位移受阻,从而影响蛋白质合成。

林可霉素类可与细菌核糖体 50s 亚基结合,抑制蛋白质合成,为抑菌剂。氯霉素类可与核糖体 50s 亚基广泛结合,使肽链伸长受阻,抑制蛋白质释放。

大环内酯类、林可霉素类、氯霉素类的结合位点有重叠现象,但亲和力不一样,三者之间可能呈拮抗现象。

四、抑制核酸合成

1. 抑制细菌 DNA 旋转酶

喹诺酮类可抑制细菌 DNA 旋转酶,干扰 DNA 双螺旋结构的形成,高浓度时尚有干扰 RNA 及蛋白质合成的作用,为快速杀菌剂。

2. 作用于 RNA 聚合酶

利福霉素类能与 DNA 依赖的 RNA 聚合酶结合,抑制 RNA 的合成,对结核杆菌、革兰阳性球菌等有杀灭作用。

3. 破坏 DNA 链

呋喃类化合物进入菌体后,经还原的衍生物可使 DNA 双链或单链破裂,具有杀菌作用。

4. 阻抑 DNA 合成

5-氟胞嘧啶通过胞嘧啶通透膜作用进入真菌细胞,在脱氢酶的作用下形成 5-氟尿嘧啶,后者取代胞嘧啶进入真菌 RNA,继之由于密码错译使真菌生长受抑制。灰黄霉素的结构与鸟嘌呤碱相似,通过竞争取代鸟嘌呤进入 DNA 分子中,破坏有丝分裂时纺锤体的形成,从而抑制 DNA 复制。

五、抑制细菌的叶酸代谢

1. 作用于二氢叶酸合成酶

磺胺类药对革兰阳性菌和阴性菌都有不同程度的抑菌作用。磺胺药与对氨基苯甲酸(PABA)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,磺胺药替代PABA后形成无效的化合物,使核酸等重要物质合成受阻,抑制细菌的生长繁殖。

2. 作用于二氢叶酸还原酶

甲氧苄嘧啶(TMP)的结构与二氢叶酸分子中的蝶啶相似,能竞争二氢叶酸还原酶,使四氢叶酸的生成受到抑制。

六、抑制结核环脂酸的合成

结核杆菌细胞壁有结核环脂酸(Mycolic Acid),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,造成细胞壁缺损,细胞内容物外漏,菌体死亡。

第二节 抗感染药物的药效学

抗感染药物治疗的最终目的是根除特定感染部位的病原微生物,从微生物学角度看是通过达到和维持一定的抗感染药物的浓度来实现这一目的,抗感染药物要达到或超过最低抑菌浓度(MIC),一段时间达到致病微生物的最小杀菌浓度(MBC)。

应用抗感染药物治疗感染性疾病的成败与否,除了要正确地临床诊断外,尚需辅以临床监测,以期合理选择抗感染药物及设计合理的给药方案。常用的抗感染药物临床监测主要包括致病微生物的药敏试验、血清杀菌活性测定、抗感染药物浓度测定等。

一、抗感染药敏感试验

药敏试验结果是临床医生选择敏感有效抗感染药物的参考依据。虽然体外试验与体内环境存在一定差异,但据统计,药敏试验结果与临床疗效的符合率可达80%。随着生物物理学、分子生物学、放射免疫学和电子计算机技术的发展,药敏试验方法也在进展,如免疫荧光法、放免测定法、分光光度法等,还发明了许多自动化分析仪器,但因其价格比较昂贵,尚难推广。目前在一般实验室中常用的方法有纸片法、稀释法等,操作较简单易行。

(一) 纸片法

应用较广泛和适合国情的为1971年WHO推荐的改良Kirby-Bauer(K-B)法。原理是将含一定量抗菌药物的纸片置于标准量培养基和表面涂有细菌的琼脂平皿上,过夜培养后,在纸片周围显示出抑菌圈,根据抑菌圈大小及抗感染药物在血清中能达到的浓度,将细菌划分为敏感菌和耐药菌株,其判定标准为美国NCCLS资料的标准。目前已有标准纸片供应,利于统一标准和质控。

厌氧菌由于生长较慢,影响因素较多,不宜用纸片法。对甲氧西林耐药的金黄色葡萄球菌(MRSA)感染发病率逐年上升,建议对金黄色葡萄球菌常规应用苯唑西林纸片(含IG)测定药敏,以鉴定MRSA,采取针对性治疗。

(二) 稀释法

包括肉汤稀释法、琼脂平板稀释法及微量肉汤稀释法。可定量测定最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)。以试验系列中无菌生长的抗感染药物的最低浓度确定为

MIC。将无菌生长的各管接种于无药平皿上，培养 24 h 后以无菌生长的抗感染药物的最低浓度确定为 MBC。MBC/MIC 值较大时，提示细菌缺乏自溶酶，对抗感染药物显示耐药性。严重感染时应选用 MBC 与 MIC 接近的抗感染药物。厌氧菌药敏试验可采取琼脂平板稀释法。科研中对大量菌株进行药敏测定时需要用稀释法。

（三）联合药敏试验

对于严重感染或混合感染，常需采用抗感染药物联合治疗。选用体外试验有协同或相加作用的药物可获得较好的疗效，方法有单药纸片搭桥法、复合药物纸片法、肉汤稀释棋盘法、琼脂平板棋盘法等，判定标准为计算部分抑菌指数（FIC index）。

药敏试验结果的影响因素较多，如培养基成分、pH、接种菌量、培养温度、时间、抗感染药物含量、临界浓度确定、结果判定等，因此试验方法需标准化。

二、细菌 β -内酰胺酶的活性测定

某些能产生 β -内酰胺酶的菌株如金黄色葡萄球菌、淋球菌、流感嗜血杆菌等可分解 β -内酰胺环而呈现耐药性。测定 β -内酰胺酶活性可预知其对不耐酶的 β -内酰胺类（如青霉素 G、氨苄西林等）是否耐药。测定方法有头孢硝噻吩（Nirocefina）法和碘量法。前者快速灵敏，但试剂昂贵，后者简便而价廉。

三、抗感染药物的药效学试验

（一）体内抗菌试验

采用感染动物试验模型测定抗感染药物的治疗作用，以半数有效量（ED₅₀）表示。

1. 试验动物

选择有合格证的动物房提供的健康小白鼠，体重 18~22 g，雌雄各半，随机分组，每组动物至少 10 只。

2. 感染菌种

根据药物的抗菌作用特点选择不同菌株进行试验，常用致病菌如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、变形菌属、伤寒杆菌、痢疾志贺菌、绿脓杆菌等。广谱抗感染药物试验的感染菌株应包括金黄色葡萄球菌与革兰阴性菌各 1~2 种。对新药研制的感染菌种试验，革兰阳性菌与阴性菌均需作 2 种以上，每一种菌 2 株以上，并包括国际质控标准菌株和临床分离的致病菌株。

3. 感染菌量及感染途径

（1）感染菌量 感染前需先测出所试菌株的 100% 最小致死量（100% MLD），作为感染菌量。

（2）感染途径 菌原液用 5% 胃膜素（或干酵母）稀释至所需浓度，经腹腔或尾静脉注射相当于 100% 最小致死量的菌液感染小鼠。

4. 试验方法

将小鼠随机分组，不得少于 5 组，每组 10 只，一般于感染后即刻与 6 h 后，采用口服、静注或皮下注射等方法给药，注意观察动物反应，连续 7 d，记录动物死亡数量。同步试验需设不给药空白对照组与已知同类药物阳性药物对照组。实验结果应按表 1-1 格式填写并计算 ED₅₀ 及 95% 可信限。

表 1-1 实验结果

	剂量 /(mg/kg)	对数剂量 x	动物数 /只	死亡动物数 /%, 只	ED ₅₀ 与 95%可信限
受试药物					
阳性对照药物					
空白对照组					

(二) 体外抗菌试验

1. 试验细菌

所试细菌应与新药抗菌谱一致并包括主要致病菌。革兰阳性球菌包括金黄色葡萄球菌(包括产酶与不产酶菌株)、表皮葡萄球菌、链球菌属、肠球菌属。阴性杆菌包括流感嗜血杆菌、淋球菌、肠杆菌科细菌 8~10 种, 绿脓杆菌与其他假单胞菌属及不动杆菌属等。厌氧菌包括脆弱类杆菌、消化球菌和消化链球菌等。对临床应用有代表性的菌株的数量, 创新药不少于 1000 株, 其他类新药根据新药抗菌谱宽窄可选 200~500 株。试验时应包括国际公认质控菌株(如金黄色葡萄球菌 ATCC25925、大肠杆菌 ATC25922 和绿脓杆菌 ATCC27853 等)。

2. 培养基

选用 MH (Muller-Hinton) 培养基。链球菌属、流感杆菌需接种到巧克力琼脂平板或加 5% 羊血, 淋球菌接种到哥伦比亚培养基上。

3. 药物配制

试验样品与阳性对照药品均应用称重法求出效价并按盐基比例折算出实际效价。所试药物用磷酸缓冲液或灭菌注射用水溶解配制溶液, 少数难溶药可加少许相应助溶剂, 再用缓冲液或灭菌注射用水稀释至所需浓度。

4. 试验方法

(1) 最小抑菌浓度 (MIC) 测定法

采用平皿或试管二倍稀释法测定。无细菌生长平皿或试管中所含抗生素最小的浓度即为最小抑菌浓度。

对链球菌、流感嗜血杆菌、淋球菌, 置于 37℃、5% CO₂ 孵化箱中培养 24 h 观察结果。厌氧菌置于厌氧环境培养 48 h 观察结果。体外抗菌试验对各菌株应分别计算出 MIC 范围、MIC₅₀ 与 MIC₉₀。

(2) 最小杀菌浓度 (MBC) 测定法

采用肉汤对倍稀释、平板活菌计数法测定最小杀菌浓度 (MBC), 即先测出 MIC, 再依次将未见细菌生长各管培养物分别吸取 0.1 ml 倾倒于平皿上, 37℃ 再培养 18 h, 平皿上菌落数 5 个的最小稀释度的药物浓度即为最低杀菌浓度 (MBC)。

(3) 杀菌曲线 (KC_s) 试验

选择适当的浓度测定杀菌曲线。将所试菌液 (接种量约为 10⁵ CFU/ml) 与抗菌药物混合后, 定时取样于平皿培养基孵育后计算其活菌数, 并绘制出时间-杀菌曲线, 试验应设空白对照管与已知阳性药物对照试验。

(4) 培养条件对 MIC 的影响

① pH 的影响 将培养基的 pH 进行调整 (如 pH 5、pH 7、pH 9 等), 测定药物对所试细菌 (临床常见致病菌) 1~2 株 MIC 的影响。

② 细菌接种量的影响 在其他条件不变时,改变细菌接种量 (10^3 CFU/ml、 10^5 CFU/ml、 10^7 CFU/ml) 比较不同菌株量对 MIC 的影响;

③ 血清蛋白结合的影响 如采用 25%、50%、75% 等不同的血清浓度与不含血清的培养基,观察血清含量对 MIC 的影响。

5. 体外抗菌试验的注意事项

① 体内保护试验可供计算组别不应少于 4~5 组,不给药对照组动物死亡应达到 100%。阳性药物对照组应与试验药在相同的条件下同时进行。

② 体内药效学试验时,腹腔染菌者不宜用腹腔注射治疗,静注可用皮下注射替代。

四、血清杀菌活性的测定

近年来,血清杀菌活性 (Serum Bactericidal Activity, SBA) 实验在我国已作为监测抗感染药物疗效的手段,应用于细菌性心内膜炎、骨髓炎、菌血症等严重全身性感染疾病的治疗。SBA 最早于 1947 年通过测定血清抑菌活性来监测对细菌性心内膜炎的治疗。1952 年,对此方法进行了改进,测定 SBA 用来监测抗菌药物的疗效。近几年来,国外更广泛地应用于临床评价新的抗感染药物的疗效、药物相互作用、联合用药的效果及对严重全身性感染疾病的治疗监测。

(一) 血清杀菌活性测定的概念

SBA 系指患者应用抗菌药物后,于血浆药物浓度达峰时采血,稀释血清,可在 18~24 h 内杀死 99.9% 以上病原微生物的血清最大稀释倍数。SBA 是一个能反映药效学变化与药动学特点的综合性指标,假设空白血清不影响抗菌药物的活性,则 $SBA = c/MBC$ 成立 (c 为血清的抗感染药物浓度, MBC 为最低杀菌浓度),这个关系已被实验所证实。

测定 SBA 具有重要的临床意义,它比药敏实验及药动学数据的测定更能确切地反映抗感染药物的治疗效果,可反映药物在患者血清中的真实杀菌水平,这对于选择有效的抗感染药物、确定合理的给药方案、提高临床疗效、减少不良反应都具有重要的指导意义。SBA 实验简单经济,适合作为实验室监测项目推广应用。

(二) 血清杀菌活性的测定方法及影响因素

SBA 实验是在患者的血清抗感染药物浓度达到最高或最低水平时取血测定的。峰样本系指给予抗感染药物 0.5 h 或肌注、口服给药 1 h 后取的样本。谷样本系指下次给抗感染药物前 1 h 取的样本。取得的样本离心后取血清,用 M-H 培养液系列倍比稀释,加入标准的菌悬液,35℃ 孵育 18~24 h,再将肉眼未见细菌生长的培养物接种到无抗感染药物的培养基中,35℃ 孵育 24 h,根据再培养液用培养出的菌落数及起始的接种菌落密度计算被杀菌的百分率,百分率大于等于 99.9% 的血清最大稀释倍数就是 SBA。

SBA 的测定受许多因素的影响。首先是采样的时间,峰时 SBA 可反映血清最大杀菌强度,而谷时 SBA 有助于确定给药间隔。有些药物的血浆消除半衰期较短,很快分布至组织中,无法测出其谷时 SBA 值,以致不易估计 SBA 与临床疗效的相关性,因此如何采集到理想的样本有待于解决。

其次是稀释剂的选择,使用人血清作稀释剂,由于血清蛋白与药物的结合将会使 SBA 值降低从而低估抗感染药物的疗效,尤其对于一些蛋白结合率很高的半合成青霉素 (苯唑西林、双氯西林、萘夫西林等)。另外,人血清是一个很不标准的稀释剂,用于实验前还需进行钝化补体等一系列处理工作,操作复杂,干扰因素较多。因此,目前一般采用 M-H 培