



临床合理用药丛书
CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES

头孢菌素类抗菌药物 临床应用手册

主编 侯宁 林殿杰

CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES
MANUAL OF CLINICAL USE OF CEPHALOSPORINS
临床合理用药丛书《头孢菌素类抗菌药物临床应用手册》



中国协和医科大学出版社



临床合理用药丛书

CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES

头孢菌素类抗菌药物 临床应用手册

主编 侯 宁 林殿杰

CLINICAL RATIONAL DRUG USE SERIES
MANUAL OF CLINICAL USE OF CEPHALOSPORINS



中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

头孢菌素类抗菌药物临床应用手册/侯宁, 林殿杰主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2015. 7

(临床合理用药丛书)

ISBN 978-7-5679-0356-2

I. ①头… II. ①侯… ②林… III. ①头孢菌素-抗菌素-用药法
IV. ①R978. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 112545 号

临床合理用药丛书·头孢菌素类抗菌药物临床应用手册

主 编: 侯 宁 林殿杰

责任编辑: 许进力

出版发行: 中国协和医科大学出版社

(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com

经 销: 新华书店总店北京发行所

印 刷: 北京佳艺恒彩印刷有限公司

开 本: 850×1168 1/32 开

印 张: 9

字 数: 170 千字

版 次: 2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 次印刷

印 数: 1—4500

定 价: 50.00 元

ISBN 978-7-5679-0356-2

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

《临床合理用药丛书》
大环内酯类抗菌药物临床应用手册
编委名单

编写指导专家委员会 (以姓氏笔画为序)

马小军 王汝龙 王 杉 王贵强 申昆玲
史录文 吕爱平 孙忠实 李幼平 何礼贤
何权瀛 张力伟 张克坚 林殿杰 金有豫
周 颖 郑 波 胡 欣 侯 宁 徐英春
翟所迪

主 编 侯 宁 林殿杰

副主编 (以姓氏笔画为序)

杨会霞 陆丛笑 郭秀丽

编 委 (以姓氏笔画为序)

马鲁新 山东省立医院
马 强 东营市人民医院
王 群 山东省立医院
申翠华 山东省立医院
司继刚 淄博市中心医院
牟晓燕 山东省立医院
李汉高 潍坊医学院附属医院
李希丽 山东省立医院
李德志 山东省立医院
杨会霞 清华大学附属玉泉医院
张 恒 青岛海慈医疗集团
陆丛笑 烟台毓璜顶医院
林殿杰 山东省立医院

岳志勇 山东省立医院
金 炎 山东省立医院
侯 宁 山东省立医院
徐济萍 山东省立医院
郭秀丽 山东大学药学院
隋忠国 青岛大学医学院附属医院
舒 东 泰安市中心医院

参编人员 (以姓氏笔画为序)

丁月霞	马 强	马鲁新	王 群	申翠华
司继刚	吕智美	牟晓燕	李汉高	李希丽
李德志	杨会霞	张 恒	陆丛笑	林殿杰
岳志勇	金 炎	赵翠荣	侯 宁	徐济萍
郭秀丽	隋忠国	舒 东		

序 言

“因病施治，合理用药”这一医疗原则为历代医学家所遵循。随着人们对健康关注度的日益提高，如何安全、有效、经济地使用药物已成为全社会关心的热点问题。据世界卫生组织（WHO）统计，全世界都存在不合理用药问题，我国在合理用药方面同样存在较大隐患，药品的不合理使用或浪费现象仍然存在，尤为突出的是抗感染药物的不合理应用。

WHO对合理用药的定义：患者能够得到适合于他们临床需要的药品，掌握正确的用药方法（给药途径、给药剂量、给药间隔和疗程）。这些药物必须是质量可靠、可获得的。生物医学标准是：安全、有效、经济、适当。具体内容包括：药物正确无误；用药指征适宜；疗效、安全性、使用及其价格对患者适宜；剂量、方法、疗程妥当；用药对象适宜，无禁忌证，不良反应小；调配无误，包括药品信息的提供；患者依从性好等。

在国内，临床医生是合理用药的主要施行者。医生的正确诊断、药师的审方、用药的途径、药物来源途径、药物和药物之间的相互作用、药物和食物之间的相互作用等是影响合理用药的关键。因此，临床医生需要遵循正确的患者、正确的药物、正确的剂量、正确的用法、正确的时间这5个关键。

这套临床合理用药丛书是由工作在一线的临床医生和临床药师共同完成的。在通读全书后，我认为本丛书有几个非常鲜明的特点：一是实用性，作为指导用药的丛书，从临床医生的实际需求出发，紧密结合临床用药实践，介绍了相关疾病主要适应证的用药方案，特殊人群的用药

方法、不良反应与防治及疗效影响因素，更具有针对性。二是创新性，这是本丛书的一大亮点，系统阐述了药物的起源、研究历程、药物的构效关系、药理学特征等，为临床医生提供了拓展阅读。三是延伸性，介绍了药物不良反应监测与药物安全性评价、答疑及权威机构的推荐等。

当然，合理用药随着医药学的发展，也会不断地更新。我们希望这套丛书能成为临床医生的案头工具，对合理用药起到积极作用。

金有豫

首都医科大学 药理学教授

前 言

数千年来，药物的合理使用一直是治愈疾病的主要手段。《神农本草经》是我国现存最早的药学专著。随着人类社会的进步、科学的发展，出现了人工合成的化学药物和生物技术药物。药物的生产和消费越来越受到人们的重视，尤其是抗菌药物类。

中国是抗菌药物使用大国，也是抗菌药物生产大国。国家卫生与计划生育委员会全国细菌耐药监测结果显示，自2006年以来全国医院抗菌药物年使用率一直居高不下。世界上很少有国家如此大规模地使用抗菌药物，而在美国、英国等发达国家，医院的抗菌药物使用率并不高。另据疾病分类调查，虽然中国感染性疾病占全部疾病总发病数的比例较高，然而，细菌感染性疾病的占比并不高，抗菌药物的使用率却很高，每年都有患者因滥用抗菌药物而导致不良事件发生，甚至死亡。

为了规范抗菌药物临床应用、限制不合理使用，国家卫生计生委（原卫生部）发布了《2011年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》，2012年发布了《抗菌药物临床应用管理办法》，2013年又下发了《关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》，将医疗机构抗菌药物的管理和使用作为考核医院政绩和业务工作的重要指标，组织全国性的督导检查，并联合制定了合理用药十大核心信息，倡导用药要遵循“能不用就不用，能少用就不多用；能口服不肌注，能肌注不输液”的原则。

为了配合抗菌药物的临床规范应用，我们组织了一线的临床医学专家、药学专家及微生物学专家，共同编写了临床合理用药丛书——《头孢菌素类抗菌药物临床应用手册》，旨在对头孢菌素类药物向临床工作



者提供更多、更详细的有关合理用药信息。本书有别于一般的药物手册或临床药理学书籍，其内容更为系统丰富，紧密结合临床用药实践，阐述了药物的起源、发展、研究方法及药理学特征，全面展示了药物的历史脉络和作用特点；同时，注重临床应用细节，突出各种复杂的临床情况下的个体化用药，梳理药物的疗效和不良反应的影响因素；详细归纳了药物的相互作用与安全性评价分析，以期提高临床治疗的有效性与安全性，本书力求系统全面，详实透彻，为广大读者提供重要的用药参考。

希望本书的出版能为我国抗菌药物的合理应用尽一点儿绵薄之力。

编 者

2015年5月

第一章 头孢菌素类药物的起源及研究历程	(1)
第一节 头孢菌素类药物的起源	(3)
第二节 头孢菌素类药物的发展	(5)
第三节 头孢菌素类药物结构及合成方法	(12)
第二章 头孢菌素类药物治疗应用的药理学特征	(17)
第一节 头孢菌素类药物的构效关系	(19)
第二节 头孢菌素类药物的 PK/PD 特征	(28)
第三节 头孢菌素类药物的作用机制和抗菌谱	(36)
第三章 常用头孢菌素类药物的临床应用	(47)
第一节 常用头孢菌素类药物在感染性疾病中的应用	(49)
第二节 头孢菌素类药物在围术期的预防性应用	(75)
第三节 常用头孢菌素类抗菌药物的临床应用要点	(80)
第四节 常见微生物抗感染治疗头孢菌素类药物推荐表	(103)
第四章 特殊人群用药	(111)
第一节 儿童用药	(113)
第二节 老年人用药	(123)
第三节 肝、肾功能不全患者用药	(128)
第四节 妊娠与哺乳期妇女用药	(136)

第五章 头孢菌素类药物的不良反应以及预防与处理	(149)
第六章 头孢菌素类药物的疗效影响因素	(159)
第一节 机体方面的因素	(161)
第二节 药物方面的因素	(168)
第三节 细菌耐药问题	(172)
第七章 头孢菌素类药物相互作用	(175)
第一节 头孢菌素类药物相互作用概述与分类	(177)
第二节 头孢菌素类药物与其他药物的相互作用	(179)
第八章 头孢菌素类药物的安全性评价	(195)
第一节 头孢菌素类药物不良反应评价与分析	(197)
第二节 安全用药建议	(209)
第九章 用药答疑	(213)
附录	(221)
附录一 头孢菌素类抗生药物临床应用相关推荐	(223)
附录二 药物名称索引 (汉英对照)	(242)
附录三 疾病名称索引	(251)
附录四 名词缩略语	(258)
附录五 参考文献	(260)



|| 第一章 ||

头孢菌素类药物的起源及研究历程

头孢菌素类药物的起源 第一节 ◆

头孢菌素类药物的发展 第二节 ◆

头孢菌素类药物结构及合成方法 第三节 ◆

第一节 头孢菌素类药物的起源

头孢菌素类 (Cephalosporins) 抗菌药物是由支顶头孢子菌培养液中分离出头孢菌素 C 等有效成分, 其结构核心是 7-氨基头孢烯酸 (7-ACA), 经接上不同侧链而制成的一系列半合成抗菌药物, 与青霉素一样具有 β -内酰胺环, 抗菌机制与青霉素相同。头孢菌素类抗菌药物在 20 世纪 60 年代问世, 目前上市品种已达 70 余种, 常用 30 余种。临床上根据头孢菌素的抗菌谱, 对 β -内酰胺酶的稳定性, 抗革兰阴性杆菌活性的不同以及对肾毒性和临床应用的差异, 将头孢菌素分为五代。这种“代”的分类并不意味着第四代产品就比前三代产品好, 而是各有特点和不同用途。我国对头孢菌素的研究同样从 20 世纪 60 年代开始, 70 年代成功开发第一个品种头孢噻吩 (Cefalotin), 之后相继研发了 30 多个品种, 是我国医药市场上发展较快的品种之一。

头孢菌素类抗菌药物的发现是于 1945 年, 意大利科学家 Giuseppe Brotzu (图 1-1) 从撒丁岛城市排污口附近的海水发现了一株顶头孢霉



图 1-1 Giuseppe Brotzu (1895-1976) and the discovery of cephalosporins, Honorary Degree by Oxford University, Diploma by The National Research Development Corporation

(*Cephalosporium acremonium*)，证明其代谢产物具有抗菌作用。1955年英国科学家 Guy Newton 和 Edward Abraham 从顶孢霉的培养液中分离得到了活性化合物头孢菌素 C，1961 年确定了其化学结构。美国礼来公司于 1962 年成功地采用化学裂解头孢菌素 C 制造出头孢菌素母核 7-ACA。头孢菌素 C 抗菌活性较低，但对 β -内酰胺酶稳定，对酸较稳定可以口服，抗菌谱广，毒性较小。由于其抗菌活性低并未有足够的效力作临床使用。对头孢菌素 C 的侧链进行结构改造，增强了抗菌活性，得到了一系列临床广泛使用的半合成头孢菌素。最先应用于临床的是头孢噻吩，是 1964 年由美国礼来公司 (Eli Lilly) 上市的。

第二节 头孢菌素类药物的发展

头孢菌素类药物是临床上用于治疗细菌感染所导致疾病的常用药物，在控制各类细菌感染中发挥了重要作用，但目前也出现了严重的耐药问题。尤其是进入 21 世纪后，该类药物的开发处于低谷或瓶颈中，出现的新药数目明显少于 20 世纪的 70 和 80 年代。所以临床上一定要严格掌握适应证，合理应用现有头孢菌素类药物。

一、常用头孢菌素类药物的研发进程

第一代头孢菌素是 20 世纪 60 年代及 70 年代初开发的，多为半广谱抗菌药物，对 G^+ 菌作用强，如 β -溶血性链球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌、流感嗜血杆菌等，对 G^- 如大肠杆菌、肺炎杆菌和痢疾杆菌也有一定活性，但对大多数 G^- 菌不敏感，且易产生耐药性，易被 G^- 菌产生的 β -内酰胺酶破坏。最先应用于临床的头孢菌素类药物除头孢噻吩外，还有头孢噻啶（1965 年），但因其有明显的肾毒性在 20 世纪 80 年代逐渐退市。此后，头孢氨苄和头孢唑林相继问世。第一代头孢菌素类药物的早期品种均为注射剂，头孢氨苄是第一个可口服的头孢菌素类药物，随后出现的头孢拉定和头孢羟氨苄（cefadroxil）均可口服。第一代产品中的头孢噻吩（cefalotin）、头孢噻啶（cefaloridine）、头孢来星（cephaloglycin）、头孢乙腈（cefacetrile）、头孢匹林（cefapirin）等均已少用或不用。

第二代头孢菌素是 20 世纪 70 年代中期开发，临床常用的有：头孢孟多（cefamandole）、头孢呋辛（cefuroxime）、头孢克洛（cefaclor）、头孢西丁（cefodoxitin）、头孢丙烯（cefprozil）、头孢尼西（cefonicid）、头孢替坦（cefotetan）、氯碳头孢（loracabef）等。其结构中含有 7-甲氧基取

代基，对 G^- 菌的作用增强，抗 β -内酰胺酶的性能增强，肾毒性明显减小。对 G^+ 菌的抗菌效能与第一代相近或较低，抗菌谱较第一代有所扩大，对奈瑟菌、部分吲哚阳性变形杆菌、部分枸橼酸杆菌等均有抗菌作用，且对某些耐第一代头孢菌素的革兰阴性菌如大肠杆菌、奇异变形杆菌等也有效，但对铜绿假单胞菌无效。

第三代头孢菌素大多是 20 世纪 70 年代中期至 80 年代初开发，主要产品包括头孢磺啉、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松、头孢他啶、头孢泊肟酯等。抗菌活性进一步提高，抗菌谱更广，对 β -内酰胺酶更稳定，对肾脏基本无毒性。对 G^- 菌的作用较第二代更强，对 G^+ 菌的抗菌效能低于第一代（个别品种相近）。首先上市的是头孢磺啉和头孢哌酮，二者对铜绿假单胞菌有显著的抗菌活性，临床上主要用于治疗铜绿假单胞菌所致的败血症、呼吸道或尿路感染。随后上市的头孢噻肟、头孢曲松和头孢他啶可进入脑脊液，临床可用于肺炎球菌、脑膜炎球菌引起的脑膜炎。另外，部分第三代头孢菌素类药物能够被 TEM-1 型和 TEM-2 型 β -内酰胺酶水解，而以酯化物形式出现的头孢泊肟酯、头孢妥仑匹酯等对 TEM β -内酰胺酶的稳定性有所提高，抗菌活性更好，口服生物利用度更高。但是随着这些药物在临床上的推广使用，超广谱 β -内酰胺酶（ESBLs）很快出现，且在少数肠杆菌科细菌中出现了选择性的头孢菌素酶（AmpC）。研发抗产 ESBLs 的菌株和耐药菌株的头孢菌素类药物成为热点。

第四代头孢菌素是 20 世纪 80 年代中后期至 90 年代初开发，主要产品包括头孢匹罗、头孢吡肟、头孢唑兰、头孢噻利等。但第四代药物仅对个别类型的 ESBLs 稳定，故并未列为产 ESBLs 菌株所致感染的常规用药。

其他头孢菌素类药物：

头霉素类（Cephameycins）：具有头孢菌素的母核，并在 7 位 C 原子上有一个反式的甲氧基，系由链霉菌（*S. lactamdurans*）产生的头霉素 C