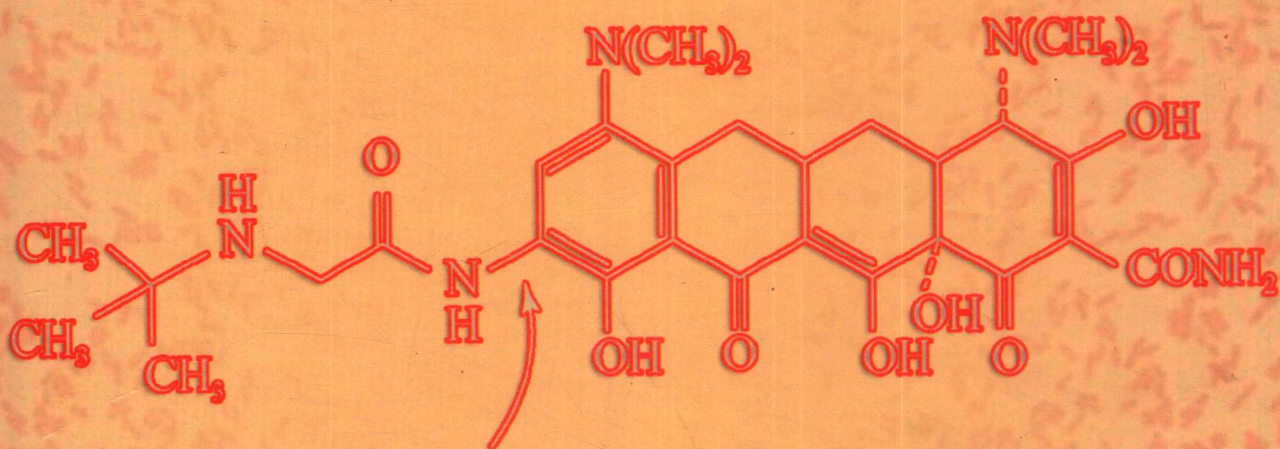




当代细菌感染 与抗菌治疗

贾 杰/主编

 科学出版社

当代细菌感染与抗菌治疗

主编 贾杰

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书是在 WHO 2017 年 2 月公布的当代急需新型抗生素治疗的重点病原体的基础上编写而成, 内容包括五个部分, 即细菌耐药: 流行、机制与控制; WHO 列举的当代细菌感染性疾病与抗菌治疗; 特殊人群抗菌药物的应用; 抗菌药物的不良反应; 几种抗菌药物临床应用进展。本书是临床医生治疗细菌感染的实用手册, 重点介绍了耐药性知识, 突出了当今治疗药物的使用规范, 并着重介绍了几种抗菌药物临床应用的最新进展, 拓展了危重症感染的治疗方法。

本书内容前沿、实用性强, 可供感染科医生阅读。

图书在版编目 (CIP) 数据

当代细菌感染与抗菌治疗 / 贾杰主编. —北京: 科学出版社, 2018.3

ISBN 978-7-03-056578-5

I. ①当… II. ①贾… III. ①细菌病—诊疗②抗菌素—临床应用
IV. R515 ② R978.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (2018) 第030001号

责任编辑: 沈红芬/责任校对: 张小霞

责任印制: 肖 兴/封面设计: 黄华斌

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

艺堂印刷 (天津) 有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年3月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2018年3月第一次印刷 印张: 18 3/4 插页2

字数: 430 000

定价: 98.00元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《当代细菌感染与抗菌治疗》编写人员

主 编 贾 杰
编 委 肖永红 卓 超 何振扬 黄文祥 林 锋 周 智
学 术 秘 书 吴 彪

主要编写人员 (以编写内容先后为序)

贾 杰	海南省人民医院
肖永红	浙江大学医学院第一医院
贾 蓓	重庆医科大学附属第一医院
林 锋	海南省人民医院
吴 彪	海南省人民医院
周 智	重庆医科大学附属第二医院
黄文祥	重庆医科大学附属第一医院
卓 超	广州医科大学附属第一医院
何振扬	海南省人民医院
宁 凌	重庆医科大学附属第二医院
肖芙蓉	海南省人民医院
喻 玮	浙江大学医学院第一医院
朱卫民	重庆医科大学附属第一医院
冯小伟	海南省人民医院
郑 茵	海南省人民医院
龚护民	海南省人民医院
王洪伟	海南医学院第二附属医院
秦 波	重庆医科大学附属第一医院
曾爱中	重庆医科大学附属第一医院
许小蕾	重庆医科大学附属第一医院
袁 喆	重庆医科大学附属第一医院

前言

书名冠以“当代”，原因之一是书中介绍的细菌感染是世界卫生组织（WHO）2017年公布的；原因之二是这些细菌，特别是鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、大肠杆菌、克雷伯肺炎杆菌、金黄色葡萄球菌已成为当代医院中最常见的难治细菌，成为了人类生命终极期感染菌，病情严重，病死率极高。

面对不断增长的细菌耐药性，WHO于2017年2月27日公布了当代急需新型抗生素治疗的重点病原体，这些病原体是威胁人类健康的最致命的细菌，旨在指导和促进新型抗生素的研究与开发，以及加强对现用于治疗常见感染的细菌和细菌家族的抗菌药物的合理使用。

WHO公布，每年因为抗生素耐药性导致近70万人死亡，如果这种现象不能得到改善，专家预测到2050年这一死亡数字可能增长到每年1000多万人。

WHO负责卫生系统和创新事务的助理总干事玛丽·保莱·基尼博士（Marie-Paule Kieny）说，抗生素耐药性在不断增长，我们的治疗方案将快速被耗尽。如果我们仅仅依靠市场力量来解决，目前最迫切需要的新型抗生素将得不到及时的研发。

WHO将列举的细菌分为3个类别：危险、高危和中危（critical, high, medium, 表1），揭示我们迫切地需要规范现有的抗菌治疗，减少或延缓耐药性的产生，同时要积极研发新药。

表1 WHO列举的危害性细菌

危险	高危	中危
鲍曼不动杆菌	肠球菌	肺炎链球菌
铜绿假单胞菌	金黄色葡萄球菌	流感嗜血杆菌
肠杆菌	幽门螺杆菌	志贺菌
大肠杆菌	弯曲杆菌属	
克雷伯肺炎杆菌	沙门菌	
	淋球菌	

上述细菌的分类归属列于表 2。

表 2 细菌的分类

类	科	属	种
需氧或需氧有动力螺菌或弧形菌	螺菌科 (Spirillaceae)	弯曲菌属 (Compylobacter)	弯曲菌
		弯螺菌属 (Helicobacter)	幽门螺杆菌
革兰氏阴性需氧杆菌	假单胞菌科 (Pseudomonadaceae)	假单胞菌属 (Pseudomonadas)	铜绿假单胞菌
革兰氏阴性需氧球菌和球杆菌	奈瑟球菌科 (Neisseriaceae)	奈瑟球菌属 (Neisseria)	淋球菌
		不动杆菌属 (Acinelobacter)	不动杆菌
革兰氏阴性兼性厌氧菌	肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)	埃希菌属 (Escherichia)	大肠杆菌
		沙门菌属 (Salmonella)	伤寒杆菌, 副伤寒甲、乙、丙杆菌, 猪霍乱杆菌, 鼠伤寒杆菌, 肠炎杆菌
		志贺菌属 (Shigella)	痢疾杆菌 (福氏、鲍氏、宋内氏)
		克雷伯菌属 (Klebsiella)	肺炎杆菌
	弧菌科 (Vibriomaceae)	嗜血菌属 (Haemophilus)	流感杆菌
革兰氏阳性球菌、需氧或兼性厌氧性球菌	细球菌科 (Micrococcaceae)	葡萄球菌属 (Staphylococcus)	金黄色葡萄球菌
	链球菌科 (Streptococcaceae)	链球菌属 (Streptococcus)	肺炎链球菌
		肠球菌属 (Enterococcus)	粪肠球菌、尿肠球菌

细菌的命名, 属名在前, 种名在后, 亦可简称种名, 如埃希大肠杆菌, 或大肠杆菌。但文献中亦常见种名在前, 属名在后, 如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等, 应逐步规范。

“危险”类别包括三类细菌: 鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌科细菌(即大肠杆菌和克雷伯肺炎杆菌)。这三类细菌已对多种抗生素产生了耐药性, 并引起一系列严重感染, 包括肺炎、脑膜炎、菌血症、痢疾等疾病; 也是当代我国及世界大型医院最为常见、治疗最为棘手的细菌。“高危”和“中危”类别的九种其他病原体是导致更为常见疾病的细菌, 这些疾病也有可能是致命的, 并且对抗生素的耐药性日益增加。

由于当前的医药研究对抗生素耐药性方面做得不够, 我们并不能够遏制这些细菌带来的风险。原因是现有的抗菌药物未能规范使用, 即便新型抗菌药物研发上市, 由于滥用, 这些药物只能在很短的时间内奏效, 很快便会产生耐药性。

因此,我们必须一方面限制使用现有药物,以延长耐药性出现的时间;另一方面需要调动新型抗菌药物研发机构的积极性,尽快研制出新型抗生素。

玛丽·保莱·基尼博士估计一种新的抗生素的出现可能需要10年,所以我们在等待新药出现前,应该更重视规范使用现有的抗菌药物。在WHO召开的20国集团卫生专家会议上,抗生素耐药性的话题已被提到议事日程中。抗菌专家Gastmeier表示,这不是我们能在国家层面解决的问题,这涉及低等、中等收入国家与高收入国家存在关联的问题。

治疗细菌感染性疾病,包含三个重要方面:细菌、患者及药物。当代细菌的特殊性是耐药性逐年增长,从简单的耐药到多重耐药,再发展为广泛耐药,乃至成为已无特效抗菌药物治疗的超级细菌。患者也发生明显变化,日渐老年化,器官功能衰减,基础疾病增多,免疫功能包括吞噬功能下降等。药物,一方面现在抗菌药物由于临床不合理的应用,一些研发的有效抗菌药物上市后,因为短期显效导致临床滥用,耐药性的产生使其成为“短命”,昙花一现,另一方面由于抗菌药物研发周期很长,使得控制某些细菌感染的药物研制出现了“窗口期”现象。

本书编写的目的:充分认识细菌耐药性的危害,合理应用现有的抗菌药物,即促使临床工作者规范使用抗菌药物,取得良好疗效的同时,延缓耐药性的产生,延长抗菌药物的使用“寿命”。因此,本书不仅是知识的传播,更是临床医生治疗细菌感染的实用手册。

关于细菌感染性疾病,国内很多书籍如《实用内科学》、《现代感染病学》和《感染病学》均已完善、详细描述,无论是基础还是临床方面,本书在不少方面只进行了承袭。本书重点增加了耐药性领域的篇幅,突出了当今的治疗药物使用规范,并着重介绍了几种抗菌药物临床应用的最新进展,拓展了危重症感染的治疗方法。

本书编写者主要为重庆医科大学刘约翰、王其南教授的学生,现已在重庆、广州、杭州、海南等地成为抗感染领域的专家、教授。书中他们汇编撰写的相关专题也多为他们攻读学位时或现时主攻的方向,而且他们一直在临床一线工作,故编写的内容均是具有实战性的资料或经验。因此,本书对从事临床感染工作的医务人员无疑有益,可作为临床工作中的工具。

本书得以迅速出版,除编写者通力合作外,恩师王其南教授2016年底仙逝,多位编写者在缅怀王其南教授追思会上相见,决定做一件事作为怀念,这就是写这本书最重要的背景。特别感谢肖永红教授、卓超教授及黄文祥、周智等重庆医科大学教授在百忙中撰稿,也感谢海南省人民医院林锋教授、何振扬教授、

肖芙蓉及冯小伟等教授的大力支持，感谢学术秘书吴彪副教授除积极撰稿外，还做了大量的汇总、联络工作。诚挚感谢奇力制药董事长韩宇东在筹备、出版方面的鼎力支持。

最后致读者：书写的可以留存，口说的只能飞掉。书籍的功能是回忆往事与追逐梦想。作为医学科技书籍，往事就是经验，梦想就是发展。通过读书，就是吸取更多的经验，掌握更多的方法，为患者更好地服务。读书吧！一定要在书本上下些工夫。医学书籍仅初读是不够的，必须重读，再重读。尽管书里可能有错误，或存在你不赞同的某些观点，但书中仍然有最基础的和最新颖的内容，我们可以从中寻求到智慧，增长本领。

读书是一种幸福。

书中不足或错误之处，恳请读者指正，主编深表感谢。

贾 杰

2017年10月

目 录

前言

第一章 细菌耐药：流行、机制与控制	1
第一节 细菌耐药的流行状况	1
第二节 细菌耐药机制	4
第三节 细菌耐药控制	14
第二章 WHO 列举的当代细菌感染性疾病与抗菌治疗	20
第一节 鲍曼不动杆菌感染	20
第二节 铜绿假单胞菌感染	28
第三节 大肠杆菌感染	34
第四节 克雷伯肺炎杆菌感染	43
第五节 肠球菌感染	50
第六节 葡萄球菌感染	65
第七节 弯曲杆菌感染	70
第八节 幽门螺杆菌感染	78
第九节 沙门菌属感染	96
第十节 淋球菌感染	107
第十一节 肺炎链球菌感染	117
第十二节 流感嗜血杆菌感染	133
第十三节 志贺菌感染	144
第十四节 未明致病菌感染抗菌药物的经验性治疗	152
第三章 特殊人群抗菌药物的应用	161
第一节 儿童抗菌药物的应用	161
第二节 老年人抗菌药物的应用	170
第三节 孕妇抗菌药物的应用	191
第四节 哺乳期抗菌药物的应用	195

第五节 肝病患者抗菌药物的应用	197
第六节 肾功能不全患者抗菌药物的应用	201
第四章 抗菌药物的不良反应	206
第一节 毒性反应	207
第二节 变态反应	213
第三节 二重感染	216
第五章 几种抗菌药物临床应用进展	219
第一节 头孢曲松钠 - 他唑巴坦钠复合剂	219
第二节 利奈唑胺	222
第三节 替加环素	229
第四节 碳青霉烯类药物	236
第五节 多黏菌素 B	239
第六节 万古霉素	245
第七节 达托霉素	274
第八节 多西环素	285

彩图

第一章 细菌耐药：流行、机制与控制

抗菌药物是人类历史上具有划时代意义的科学发现，抗菌药物的应用，使得肆虐人类的感染性疾病得以控制，人类健康得到极大改善。同样，由于多种原因导致的抗菌药物不合理应用造成了严峻的细菌耐药；多重耐药（multi-drug resistant, MDR）甚至泛耐药（pan-drug resistant, PDR）细菌感染已经成为临床十分棘手的难题，为此世界卫生组织（WHO）在2011年世界卫生日发出呼吁：抗击耐药，今天不采取行动，明天就无药可用（combating drug resistance: no action today, no cure tomorrow）。2015年WHO制订了全球耐药控制行动计划，要求各国加强对细菌耐药的控制。

第一节 细菌耐药的流行状况

【革兰氏阳性菌耐药流行情况】

1. 葡萄球菌耐药

临床分离的葡萄球菌对青霉素类的耐药率已经超过90%，主要原因在于产生青霉素酶，临床基本不再使用青霉素治疗葡萄球菌感染，而临床更为棘手的是甲氧西林耐药菌株的流行。自1960年第一株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA）在英国发现以来，耐药菌逐渐向全球蔓延，各国MRSA比例在5%~70%，凝固酶阴性葡萄球菌甲氧西林耐药比例更高；这类细菌常常表现为多重耐药，包括所有β-内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、磺胺类、喹诺酮类药物，仅对糖肽类、利奈唑胺、达托霉素等少数药物保持敏感。耐甲氧西林葡萄球菌是主要的院内感染细菌之一。

耐药监测发现，由于各国抗菌药物应用状况、感染控制措施差异，MRSA流行率存在较大差异；欧洲为2%~54%，其中北欧、中欧与斯堪地纳维亚国家较低，如荷兰、德国、瑞士、瑞典等在5%以下，而法国、葡萄牙、希腊、意大利、罗马尼亚等国则在30%~60%；美国医院MRSA流行率在60%以上，且呈不断上升趋势。我国2016年院内感染MRSA分离率在30%左右，近年来呈下降趋势，但我国分离的MRSA耐药谱更广（图1-1-1，见彩图1）。

由于MRSA流行，临床治疗葡萄球菌感染主要依靠万古霉素，1997年日本发现临床分离的MRSA对万古霉素敏感性降低，万古霉素对其最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentration, MIC）值为2~4mg/L，菌体改变主要为细胞壁增厚，在这类细菌中又分

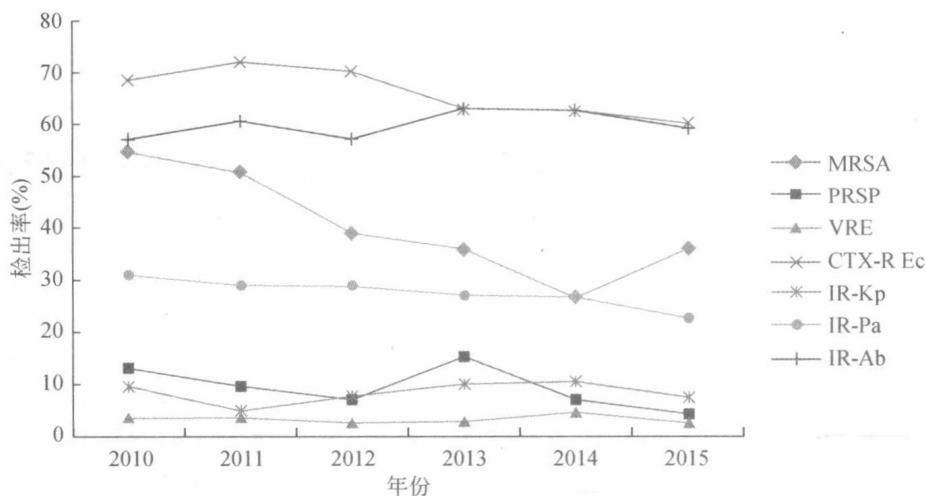


图 1-1-1 我国主要耐药菌流行趋势

注: MRSA. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; VRE. 耐万古霉素肠球菌; PRSP. 青霉素耐药肺炎链球菌; CTX-R Ec. 耐头孢曲松大肠埃希菌; IR-Kp. 耐亚胺培南克雷伯肺炎杆菌; IR-Pa. 耐亚胺培南铜绿假单胞菌; IR-Ab. 耐亚胺培南鲍曼不动杆菌

为两种,一种为万古霉素中介葡萄球菌(vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus*, VISA),另一种为万古霉素异质性中介葡萄球菌(heterogeneous VISA, hVISA),后者主要表现为在子代菌群中,只有部分个体对万古霉素敏感性降低,其发生机制尚不明了。由于检验技术要求较高,对VISA和hVISA的流行情况尚不清楚。2002年从美国密歇根州糖尿病足部感染患者分离出对万古霉素耐药的金黄色葡萄球菌(vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA),为世界首例,迄今已有10余例同样细菌感染的报道,大多集中在美国东北部,万古霉素对细菌的MIC值为16~1024mg/L,耐药基因为VanA型,可能来源于万古霉素耐药肠球菌。

2. 链球菌耐药

肺炎链球菌对青霉素类、大环内酯类耐药在部分国家与地区十分突出,如韩国青霉素不敏感肺炎链球菌比例高达80%以上,中国香港青霉素不敏感肺炎链球菌比例为50%左右,西班牙为30%,中国各地调查发现,耐青霉素肺炎链球菌比例约10%,但青霉素中介肺炎链球菌比例为20%左右,是临床治疗肺炎链球菌感染的严峻挑战。

我国超过80%链球菌(包括肺炎链球菌、 β -溶血链球菌)对大环内酯类抗菌药物耐药。链球菌对大环内酯类耐药机制主要包括靶位变异和主动外排,前者对大环内酯类、克林霉素、链阳霉素(MLS_B型)耐药,而后者只对大环内酯类(MefA型)耐药,前者耐药水平高,后者表现为低水平耐药。北美主要为MefA型耐药,而中国与欧洲主要为MLS_B型。

3. 肠球菌耐药

肠球菌属于人体消化道的正常微生物群,常见医院感染病原菌之一,可引起心内膜炎、泌尿系统感染、败血症及伤口感染等,我国医院感染监控网的统计分析在革兰氏阳性菌中居第4位。青霉素、氨苄西林曾经是治疗肠球菌感染的主要药物,近年来肠球菌对青霉素耐药情况十分常见,万古霉素已经成为治疗肠球菌感染的主要抗菌药物,而万古霉素耐药

肠球菌在世界各地呈现不同流行水平。与粪肠球菌相比，屎肠球菌耐药更加突出。

全国细菌耐药监测结果表明，医院感染分离粪肠球菌对青霉素、氨苄西林耐药率为 15% ~ 23%，屎肠球菌耐药率超过 80%，两者对氟喹诺酮类耐药率分别为 50% 与 90%，但肠球菌对万古霉素耐药菌株非常少见，在 3% 以下，主要分离自重症监护室。肠球菌对糖肽类药物的耐药表型与基因型中 VanA、VanB 型具有较高临床价值，前者表现出对万古霉素、替考拉宁耐药，而后者只表现出对万古霉素耐药，世界各国主要流行型别以 VanA 型为主，但两型都有暴发流行的报告。

【革兰氏阴性菌耐药流行情况】

1. 肠杆菌科细菌耐药

大肠埃希菌与克雷伯肺炎杆菌主要耐药问题在于对 β -内酰胺类、喹诺酮类耐药，其主要耐药机制为产生超广谱 β -内酰胺酶（extended spectrum beta-lactamase, ESBL），该酶主要对包括青霉素、三代和四代头孢菌素、氨基糖苷类在内的 β -内酰胺类耐药，只有碳青霉烯类、头霉素类对其稳定，对 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶复方敏感；全球各地分离的大肠埃希菌、克雷伯肺炎杆菌产酶率差异较大，一般大肠埃希菌产酶率低于克雷伯肺炎杆菌（见图 1-1-1），但我国与此相反。除产 ESBL 外，这两种细菌还可以产生以 AmpC 酶为代表的头孢菌素酶，但更多的产头孢菌素酶细菌在肠杆菌属之中。

值得关注的是，首先在克雷伯肺炎杆菌发现的 KPC 型金属碳青霉烯酶，这类酶几乎能水解所有 β -内酰胺类抗菌药物，2001 年首先在美国北卡罗来纳州发现，其后迅速在世界各地有报道，虽然克雷伯肺炎杆菌的整体检出率不高，但在临床分离的其他细菌中已有发现，包括大肠埃希菌、产酸克雷伯菌、产气肠杆菌、阴沟肠杆菌、液化沙雷菌、肠炎沙门菌、铜绿假单胞菌等，这种趋势值得关注。

大肠埃希菌对氟喹诺酮耐药在我国是非常突出的问题，监测结果显示，大肠埃希菌对左氧氟沙星、环丙沙星的耐药率在 70% 以上，社区感染病原菌耐药率也在 50% 以上；克雷伯肺炎杆菌耐药率在 35%（图 1-1-1）。

大肠埃希菌对氨基糖苷类耐药主要在于细菌产生抗菌药物钝化酶，由于各种氨基糖苷类药物的结构差异及抗菌药物使用情况不同，细菌对各种氨基糖苷类药物的耐药情况也有所差异（不完全交叉耐药），各地区耐药水平也有所不同。我国细菌耐药监测结果表明，大肠埃希菌对庆大霉素、妥布霉素、卡那霉素耐药率在 60% ~ 80%，而对阿米卡星、异帕米星耐药率仅为 20% 左右。

肠杆菌属细菌是医院感染常见病原体，其耐药情况与大肠埃希菌、克雷伯菌具有相似之处，我国耐药监测分离医院感染肠杆菌属对广谱青霉素、三代头孢菌素、喹诺酮类、庆大霉素等耐药明显，但耐药率较大肠埃希菌稍低；与大肠埃希菌不同之处在于，这类细菌由于主要产生以 AmpC 为代表的头孢菌素酶，耐药谱更广，临床主要采用碳青霉烯类、四代头孢菌素进行治疗。沙门菌和志贺菌是常见的社区肠道感染病原菌，其耐药情况较其他

肠杆菌科细菌低。

2. 葡萄糖非发酵菌耐药

铜绿假单胞菌是医院感染常见细菌，特别是在重症监护室分离率更高，我国细菌耐药监测结果显示为医院感染中第二常见细菌；对铜绿假单胞菌感染，一般采用阿米卡星、左氧氟沙星、碳青霉烯、头孢他啶、头孢吡肟等治疗，但细菌对这些药耐药，甚至多重耐药已经呈逐年增加趋势，部分耐药率已经处于较高水平。

铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药是值得关注的问题，这类细菌耐药常常表现为多重耐药，甚至泛耐药现象，细菌可能对所有既往有效的药物耐药，给临床感染治疗带来严峻挑战。铜绿假单胞菌对碳青霉烯类耐药主要在于产生碳青霉烯酶，其中金属碳青霉烯酶在铜绿假单胞菌的流行尤为突出，主要酶型包括 IMP、VIM、GIM（见图 1-1-1）。

鲍曼不动杆菌正成为临床重症患者感染主要病原菌之一，我国耐药监测结果发现不动杆菌为第 4 位常见细菌，尤其是鲍曼不动杆菌的耐药性增加十分迅速。

鲍曼不动杆菌对 β -内酰胺类的耐药主要在于产生各种 β -内酰胺酶（包括 ESBL、AmpC、碳青霉烯酶）及主动外排系统，其中碳青霉烯酶是对碳青霉烯类耐药的主要原因。与铜绿假单胞菌不同，鲍曼不动杆菌虽然也产生金属 β -内酰胺酶，但检出率低，主要有 IMP、VIM 和 SIM 等少数几种，以 KPC 为代表的 Ambler A 组碳青霉烯类酶在鲍曼不动杆菌没有发现，主要水解碳青霉烯类的是 D 组 OXA 型酶，在欧洲、北美、南美、亚洲、澳大利亚等地都有产 OXA-23、OXA-58、OXA-24 等鲍曼不动杆菌暴发流行及跨地区传播的报道（见图 1-1-1）。

（肖永红）

第二节 细菌耐药机制

在自然界长期的进化过程中，细菌形成了非常复杂的耐药体系与耐药机制，细菌耐药既可通过自身染色质 DNA 突变与调控产生，也可通过获取外源性耐药决定子（如耐药质粒、转座子、整合子等）而产生。每种细菌可能具有多种耐药机制，对一种抗菌药物也可能有多种耐药方式，如对 β -内酰胺类抗菌药物耐药，葡萄球菌以靶位变异为主，肠道革兰氏阴性菌以产生 β -内酰胺酶为主；对喹诺酮类耐药，大部分细菌在于 DNA 旋转酶变异，但铜绿假单胞菌主动外排耐药占重要地位（图 1-2-1，见彩图 2）。

【细菌产生抗菌药物灭活酶或钝化酶】

细菌通过质粒或染色质基因编码抗菌药物灭活或修饰酶，为细菌耐药的主要方式，如 β -内酰胺酶、氨基糖苷类钝化酶（乙酰化酶、磷酸化酶、核苷转移酶）、氯霉素乙酰转移酶、红霉素酯化酶等。

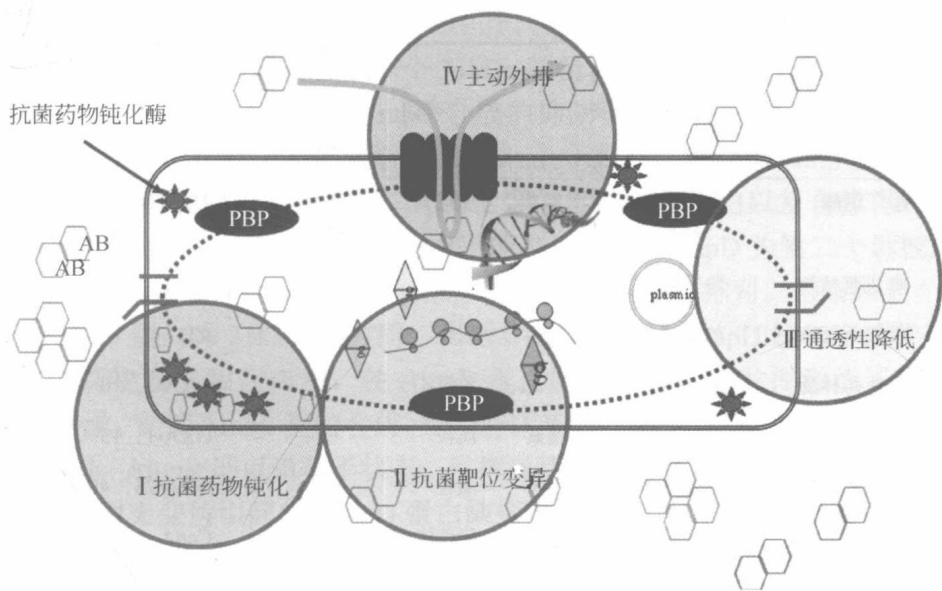


图 1-2-1 细菌主要耐药机制示意

点线椭圆代表细胞膜；长方形实线代表细胞壁；双六边形代表抗菌药物分子 [AB]；单六边形为水解后的抗菌药物分子；PBP 为青霉素结合蛋白，代表抗菌药物作用靶位；菱形代表细菌核糖体作用的抗菌药物

1. β -内酰胺酶

β -内酰胺酶是临床最常见的抗菌药物灭活酶，大多数细菌在接触 β -内酰胺类抗菌药物后能产生 β -内酰胺酶，不同程度地水解灭活 β -内酰胺类抗菌药物。 β -内酰胺酶作用于 β -内酰胺类抗菌药物所共有的 β -内酰胺环，切断肽键，使内酰胺环被打开，使抗菌药物失活。 β -内酰胺酶种类繁多，分类方法各异，较为通用的方法为 1995 年 Bush-Jacoby-Medeiros 分类方法（表 1-2-1）。 β -内酰胺酶可由质粒介导或染色体介导而产生，分别称为质粒介导酶（plasmid mediated β -lactamase）与染色体介导酶（chromosome mediated β -lactamase）。

表 1-2-1 β -内酰胺酶分类

功能 分类	分子 类别	名称	底物	来源	抑制剂		代表酶
					克拉 维酸	EDTA	
1	C	头孢菌素酶	头孢菌素	染色体	-	-	ACT-1、CYM-1、FOX-1、AmpC
1e	C	头孢菌素酶	头孢菌素		-	-	CMY-37, GC1
2a	A	青霉素酶	青霉素	质粒	+	-	PC1
2b	A	广谱酶	青霉素与窄谱头孢菌素	质粒	+	-	TEM-1, 2、SHV-1
2be	A	超广谱酶	青霉素、头孢菌素、单 酰胺类	质粒	+	-	TEM-3、SHV-2、CTX-M-15、 PER-1、VEB-1
2br	A	耐酶抑制剂酶	青霉素、窄谱头孢菌素、 酶抑制剂	质粒	-	-	TEM-30、SHV-10

续表

功能 分类	分子 类别	名称	底物	来源	抑制剂		代表酶
					克拉 维酸	EDTA	
2ber	A	超广谱酶	头孢菌素、单酰胺类、 酶抑制剂	质粒	-	-	TEM-50
2c	A	羧苄西林酶	羧苄西林	质粒	+	-	PSE-1、CARB-3
2ce	A	羧苄西林酶	羧苄西林、头孢吡肟	质粒	+	-	RTG-4
2d	D	苯唑西林酶	苯唑西林	质粒	+/-	-	OXA-1, 10
2de	D	超广谱酶	苯唑西林、头孢菌素	质粒	+/-	-	OXA-1, 15
2df	D	碳青霉烯酶	碳青霉烯、苯唑西林	质粒	+/-	-	OXA-23, 48
2e	A	超广谱酶	头孢菌素	染色体	+	-	CepA
2f	A	非金属碳青霉 烯酶	青霉素、头孢菌素、碳 青霉烯	染色体	+/-	-	IMI-1、SME-1、KPC-2
3a	B1/B3	金属酶	青霉素、头孢菌素、碳 青霉烯	染色体与 质粒	-	+	CcrA、IMP、VIM、IND、NDM、 GOB、FEZ、CAU、L1
3b	B2	金属酶	碳青霉烯	染色体	-	+	CphA、Sfh-1
NI	ND	不被克拉维酸抑 制的青霉素酶	青霉素	染色体	-	-	SAR-2

产生质粒介导酶的耐药菌其耐药性大多是在接触抗菌药物后获得的，并通过耐药基因的转移而播散，并且传至子代细菌。从临床分离的耐 β - 内酰胺类抗菌药物的耐药菌所产生的广谱酶与超广谱酶大多是质粒介导的 β - 内酰胺酶。

广谱酶以 TEM-1、TEM-2、SHV-1 型为代表，大多由肠杆菌产生，可水解青霉素类及第一、第二代头孢菌素类，但对第三代头孢菌素与单酰胺类抗菌药物无影响。质粒介导的 ESBL 则可水解三代头孢菌素与单环类抗菌药物，产 ESBL 的耐药阴性杆菌对头孢噻肟、头孢他啶等三代头孢菌素和氨基糖苷类都有不同程度的耐药性，但对头霉素类与碳青霉烯类无影响。ESBL 主要见于肠杆菌科细菌，如大肠埃希菌、克雷伯肺炎杆菌等。

早期发现的 ESBL 大多为 TEM 与 SHV 酶衍生的突变体，近年来不断发现新的 ESBL，如 CTX-M 型酶也在世界各国流行，并成为优势酶型。

AmpC 酶是染色体介导的头孢菌素酶的代表，质粒介导的头孢菌素酶已有发现。AmpC 酶在 β - 内酰胺酶分类中为 I 类酶，分子分类属 C 类。阴沟肠杆菌、弗劳地枸橼酸菌和铜绿假单胞菌中可检出，这种 I 类酶具有很强的可诱导性。上述菌株在不接触 β - 内酰胺类抗菌药物时只产生少量 I 类酶，如有诱导作用的 β - 内酰胺类抗菌药物时，产酶量将明显增加，故又称诱导酶（inducible enzyme）。

通过分子生物学研究，对 I 类酶的基因调控已有基本认识。AmpC 是 I 类 β - 内酰胺酶的结构基因，由 ampC 基因编码产生 AmpC 酶蛋白。在 AmpC 酶合成过程中有几种调

控基因参与，主要有 *ampR*、*ampD* 与 *ampE* 三个。*ampR* 与 *ampC* 相邻地排列在染色体上，并呈异向转录。*ampR* 基因编码产生一个 31kDa 的蛋白质 AmpR，在没有 β -内酰胺类诱导剂时，AmpR 是 I 类 β -内酰胺酶 AmpC 合成的抑制子（repressor），在有 β -内酰胺类抗菌药物作为诱导剂存在时，则起激活子（activator）作用，能激活 AmpC 酶表达。有人认为在没有 β -内酰胺类诱导剂存在时，AmpR 蛋白与 AmpD 蛋白以复合体存在，起着抑制转录 *ampC* 基因的作用，使 AmpC 酶蛋白不能表达合成。*ampD* 为第二个调控基因，位于远离 *ampC* 基因的染色体上，*ampD* 与 *ampE* 在染色体上相邻排列，是操纵子（operon）的一部分。AmpD 蛋白为 21kDa 蛋白质，当诱导剂存在时，AmpD 能与有诱导作用的 β -内酰胺类抗菌药物发生相互作用，使 AmpR 蛋白脱离复合体，发挥激活子作用，激活 *ampC* 基因的转录，促使 AmpC 酶的合成。当 *ampD* 基因突变时，产生有缺陷的 AmpD 蛋白，失去原来的作用，AmpR 即以激活子状态，发挥激活作用，引起高度的 β -内酰胺酶表达。这种因 *ampD* 基因突变所引起的 AmpD 蛋白缺损导致 β -内酰胺酶大量产生称为去阻遏酶合成（derepressed β -lactamase synthesis）。如果 *ampR* 基因突变，产生了有缺陷的 AmpR 蛋白，则这种缺陷蛋白本身就丧失了调控 *ampC* 基因转录的作用，因此，不论 AmpD 是否正常，也不管诱导剂是否存在，都不能对有缺陷的 AmpR 蛋白产生影响。*ampE* 能编码产生 AmpE 蛋白，*ampE* 基因也是调控基因，其作用尚不清楚。

碳青霉烯酶是近年来的研究热点，这类酶能水解包括碳青霉烯类在内的 β -内酰胺类抗菌药物，这些酶分属不同分子分类。金属 β -内酰胺酶（metallo β -lactamases）分子类别为 B 类酶，编码基因位于质粒或染色体，这种酶的活性部位具有 2 价金属离子，最常见的是锌离子。金属酶的主要特性为：能很快灭活亚胺培南、美洛培南等碳青霉烯类抗菌药物，能灭活青霉素类、头孢菌素类及 β -内酰胺酶抑制剂，对氨曲南的水解作用有限；活性能被 2 价阳离子的螯合剂 EDTA 所抑制。最早发现产生金属酶的细菌为蜡样芽孢杆菌，以后在其他细菌中亦发现了金属酶，如拟杆菌属、假单胞菌属、黄杆菌属、军团菌、沙雷菌属、不动杆菌等，主要金属酶有 IMP、VIM、NDM、SPM、GIM 和 SIM。第二种碳青霉烯酶为分子分类 A 类酶，基因位于染色体或质粒，能被 β -内酰胺酶抑制剂抑制，产生菌包括铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、克雷伯肺炎杆菌、肠杆菌属等，代表酶为 KPC，其他尚有 SME、NMC、IMI、SFC 和 GES；第三类碳青霉烯酶为分子分类 D，又被称为苯唑西林酶，主要见于铜绿假单胞菌、不动杆菌和克雷伯肺炎杆菌，能水解青霉素、第一代和第二代头孢菌素、碳青霉烯类，但不能水解第三代、第四代头孢菌素和氨曲南，其活性能被 β -内酰胺酶抑制剂抑制，体外也能被氯化钠抑制。另外，近来韩国研究发现，CMY-10 型头孢菌素酶具有水解碳青霉烯作用，与细胞通透性降低协同作用，降低细菌对碳青霉烯的敏感性。

2. 氨基糖苷类钝化酶

氨基糖苷类抗菌药物钝化酶通常由质粒和染色体所编码，可以在细菌间传递。钝化酶作用于药物特定的氨基或羟基，使抗菌药物结构被修饰，药物与核糖体的亲和力降低，同时由这种结合所促进的药物摄取减少，细菌对抗菌药物耐药。氨基糖苷类抗菌药物钝化酶按其作用机制分三类：*N*-乙酰化酶（*N*-acetyltransferase, AAC），以乙酰辅酶 A 为供体，使氨基糖苷类 1、3、6'、2' 位氨基乙酰化；*O*-核苷转移酶（*O*-nucleotidyltransferase,