



抗菌药物临床应用

——从抗菌谱到临床处方

原著

François Jehl

Monique Chomarat

Michèle Weber

Alain Gérard

英文版主编

David Livermore

协调员

Delphine Pineau

Philippe Thévenot

主译

倪语星 韩立中

主审

陈民钧

上海科学技术出版社



抗菌药物临床应用

——从抗菌谱到临床处方

原著

François Jehl

Monique Chomarat

Michèle Weber

Alain Gérard

英文版主编

David Livermore

协调员

Delphine Pineau

Philippe Thévenot

主译

倪语星 韩立中

主审

陈民钧

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

抗菌药物临床应用：从抗菌谱到临床处方 / (法) 弗朗索瓦·耶勒等著；倪语星，韩立中译. —上海：上海科学技术出版社，2006.10

ISBN 7-5323-8522-1

I. 抗... II. ①弗... ②倪... ③韩... III. 抗生素—临床应用 IV.R978.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (2006) 第062729号

上海世纪出版股份有限公司
上海科学技术出版社 出版、发行
(上海钦州南路71号 邮政编码200235)

新华书店上海发行所经销

上海精英彩色印务有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 8

字数：158 千字

2006年10月第1版

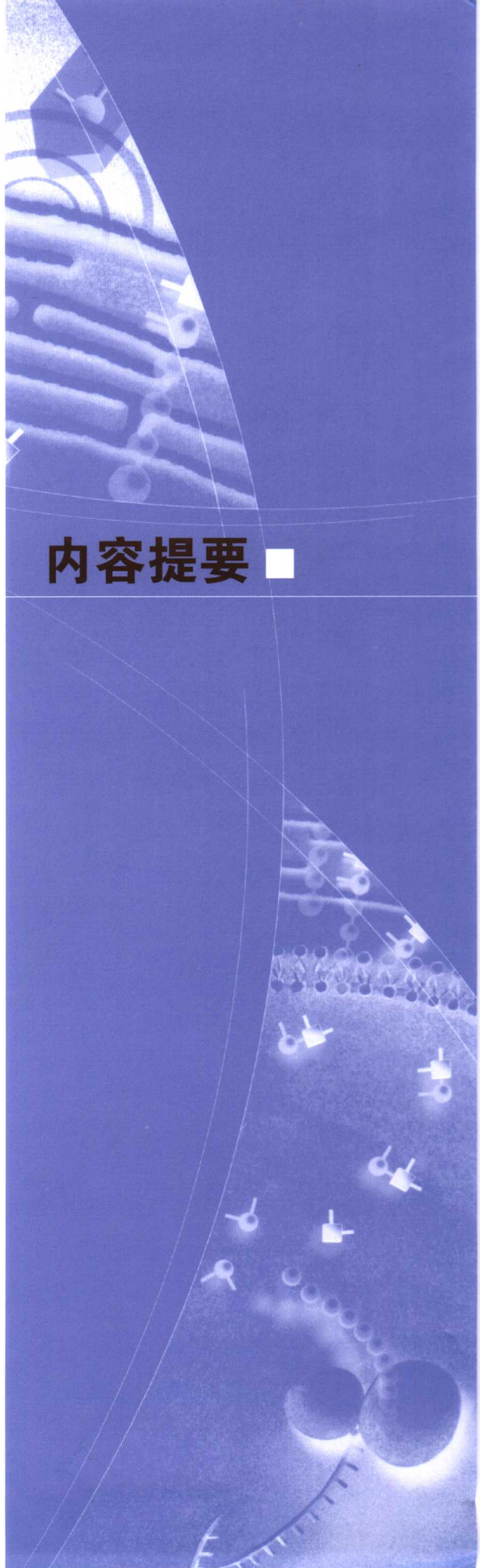
2006年10月第1次印刷

定价：38.00元

如发生质量问题，读者可向工厂调换

本书对临床常用抗菌药的抗菌谱和抗菌作用、作用机制、PK/PD/参数、药物敏感试验,临床重要病原菌对抗菌药的耐药性和耐药机制,以及临床常见感染的治疗等进行了较全面和系统的叙述。本书内容简明扼要,信息量多,便于查阅,实用性强,对医院微生物检验人员和临床医师的工作有良好的参考价值。

内容提要 ■





■ 译者名单

(按译文先后排序)

- | | |
|-----|----------------------|
| 韩立中 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 孙景勇 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 蒋晓飞 | 复旦大学附属华山医院 |
| 杨 莉 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 张 玥 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 倪语星 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 吴文娟 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 汪雅萍 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 杨海慧 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 叶杨芹 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 应春妹 | 上海交通大学医学院附属仁济医院 |
| 蒋燕群 | 上海交通大学医学院附属上海市第六人民医院 |

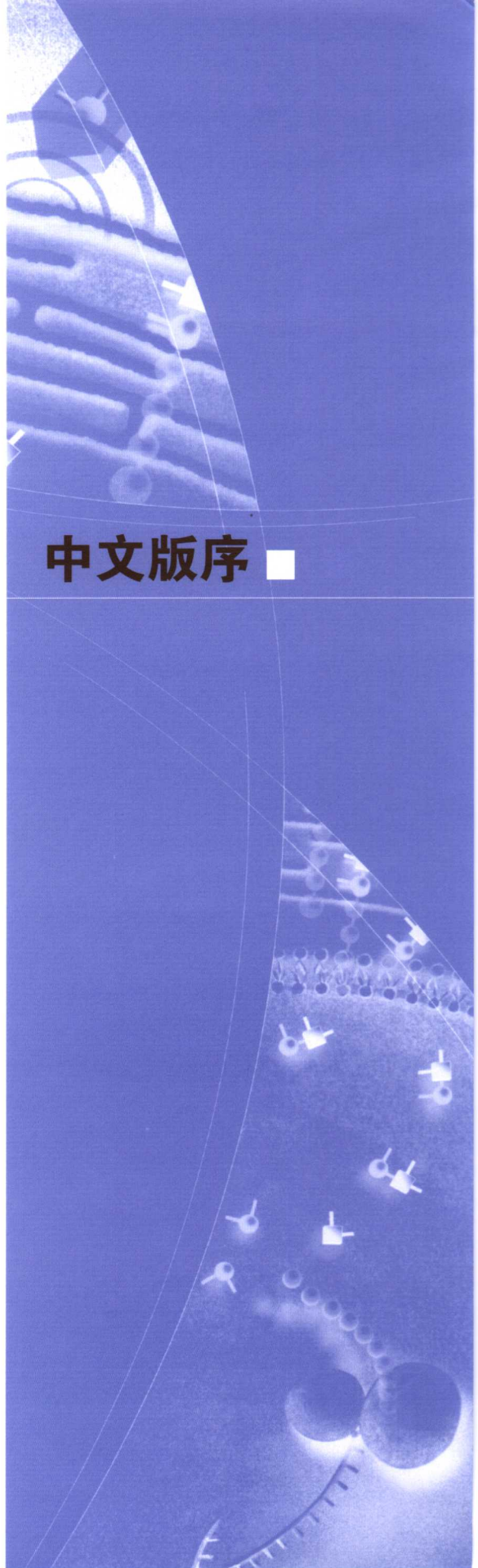
《抗菌药物临床应用——从抗菌谱到临床处方》中文版将于近期出版。本书对临床常用抗菌药的各种基本信息,包括抗菌谱和抗菌作用、作用机制、PK/PD/ 参数、药物敏感试验、临床重要病原菌对各种抗菌药的耐药性和耐药机制,以及临床常见感染的经验治疗等进行了较全面和系统的叙述。书中还收集若干临床病例的描述,以此揭示感染性疾病的多样性及其治疗的复杂性。本书内容简明扼要,近期信息量多,以表格式叙述为主,便于查阅,实用性强。需要注意的是,读者在实际工作中仍应结合国内抗菌药物临床应用的实际情况和细菌耐药性的国内现状灵活运用。

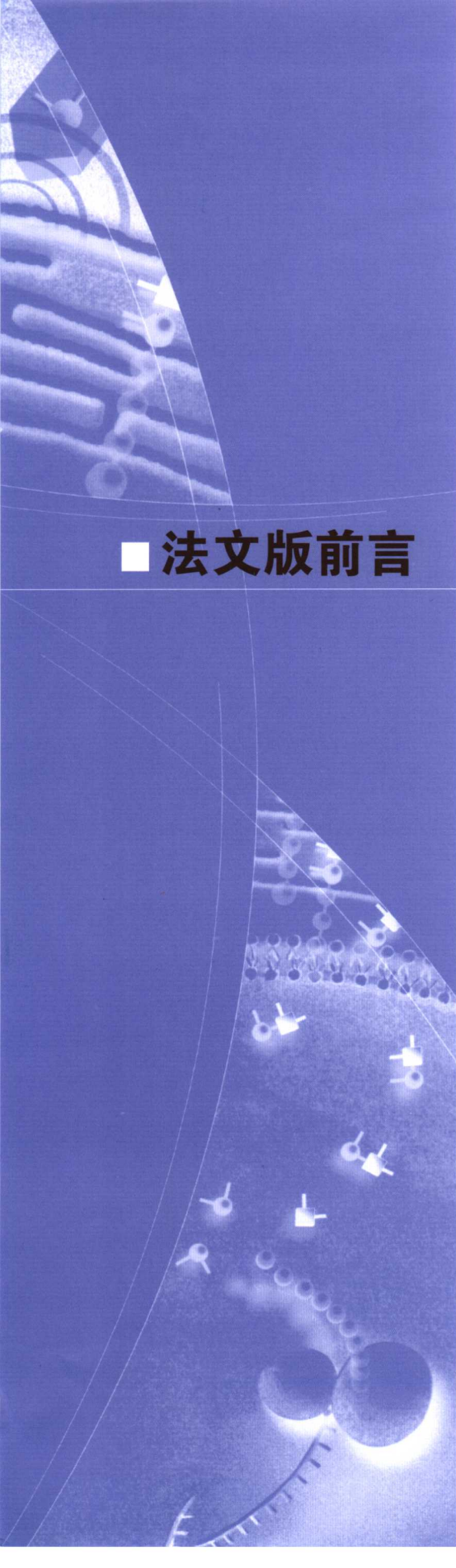
本书自 2000 年至今在国外已有两次法文版和一次英文版问世,发行后获得医务界好评。相信本次中文版的出版对医院微生物检验和临床医师的工作都有极大的参考价值。

复旦大学附属华山医院抗生素研究所 汪 复

2006 年 1 月

中文版序 ■





■ 法文版前言

本书旨在帮助读者更好地理解抗菌药和细菌之间、抗菌药活性和细菌耐药机制之间的相互作用,既可以用作教材,又具有实用性。

本书涵盖学习和理解抗菌谱的过程中所涉及的基础知识和基本概念,语言虽简练,但未忽略对抗菌药正确使用所需的细节。本书中所选择的临床案例对解决实际日常工作中碰到的诸多问题给予了很好的解答,因此在理解了抗菌药的敏感性和耐药性等基础知识后,微生物学家和临床工作者都可以在本书中找到治疗社区和医院感染时正确使用抗菌药及用量的答案。

如能掌握本书中的所有内容,相信你将成为出色的微生物学家和知识渊博的临床治疗人员。

Laurent Gutmann 教授

2000 年 12 月

在医学领域,感染具有高度特异性,因为只有它同时涉及到了人(病原宿主)和病原体两种生命形式,且两者各有其结构和功能。两种生命体都可进化,保护自身,防御侵害,从周围获得信息并藉此适应环境。

细菌对抗菌药耐药性的演化正是细菌对外界适应性的体现。为了对感染提出有效的治疗方案,应同时对人和病原微生物有很好的了解。

《抗菌药物临床应用——从抗菌谱到临床处方》的重要性在于此:既有关于细菌及其进化机制的知识,也有治疗问题的解决方法。

当然该领域的机制是相当复杂的,但本书作者目的明确,阐述原则深入浅出。本书教育性强,配以“真实生动”的临床病例,且始终专注于自己的目标:治疗患者使其有最大的康复可能。这本书会成为生物学家和临床医师抗感染治疗中不可或缺的工具书。

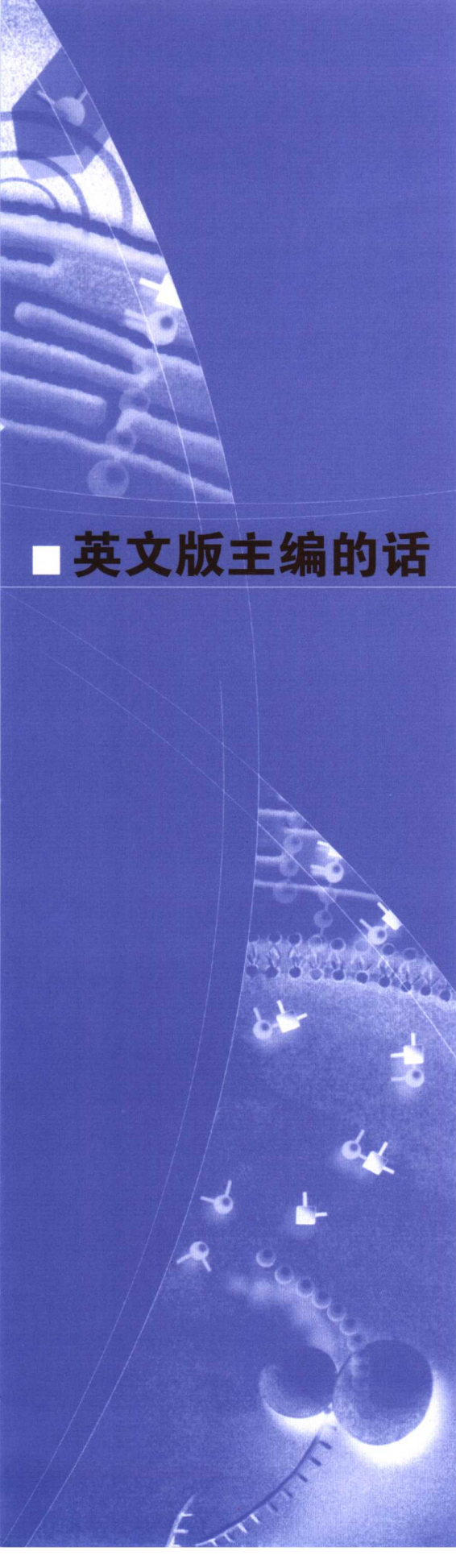
Jean-Paul Stahl 教授

2003 年 5 月

法文版前言 ■

(第二版)





■ 英文版主编的话

《抗菌药物临床应用——从抗菌谱到临床处方》一书已经发行了法文第二版,这是第一个英文版本。

本书的目的是给临床医师和实验室微生物学家提供一个有关抗菌药的广阔视野,涉及的范围从其作用基础和耐药、药物敏感试验及机制与表型的关系,直至实际治疗。全书总共不超过 140 页,内容虽简洁却很全面。

英文版采用“自由形式”翻译,而不是根据法语版本逐字翻译,目的是保留作者的原意。书中的临床病例和抗菌列表都经过编写,以此反映与法国不太相同的英国抗菌药使用情况。

David M Livermore 博士

2004 年 3 月

第一章

抗菌药的分类、抗菌谱及抗菌机制

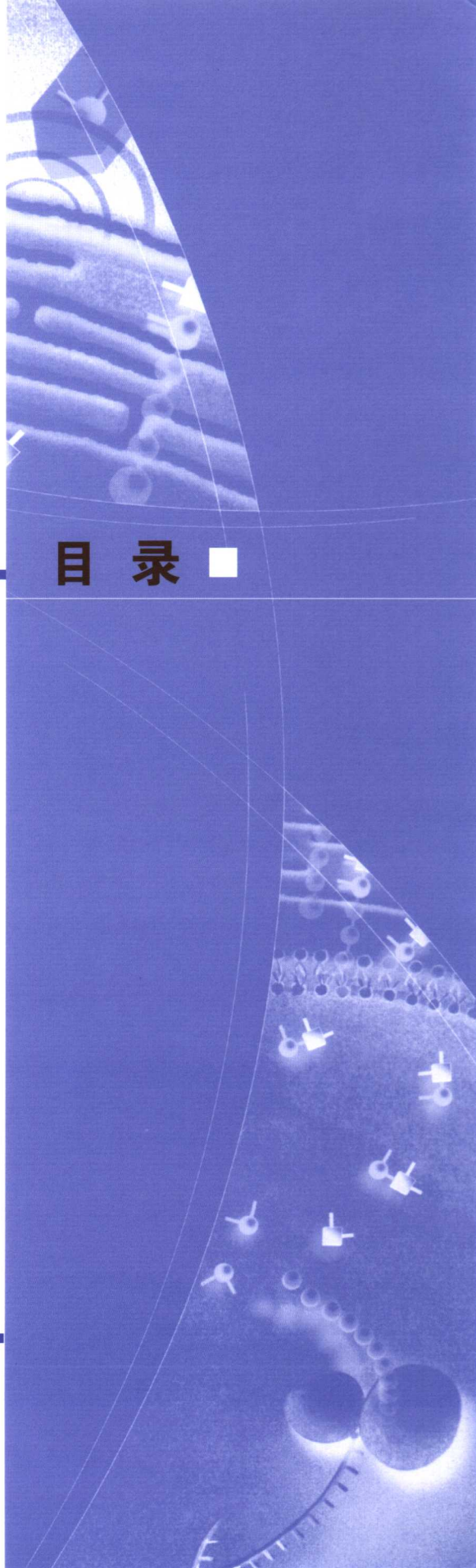
一、抗菌药的分类	1
二、作用于细菌细胞壁的抗菌药	2
(一) 细菌细胞壁结构	2
(二) β -内酰胺类抗菌药的作用机制	7
(三) 糖肽类抗菌药的作用机制	10
(四) 磷霉素的作用机制	11
三、作用于蛋白质或核酸合成的抗菌药	12
(一) 氨基糖苷类药物的作用机制	12
(二) 喹诺酮的作用机制	12
(三) 大环内酯类、林可霉素、链阳菌素、酮环内酯类 抗菌药的作用机制	13
(四) 其他抗菌药的作用机制	14
四、抗分枝杆菌的抗菌药	15
(一) 抗结核分枝杆菌的分子活性	15
(二) 抗非典型分枝杆菌的分子活性	15
(三) 抗结核药物的作用机制	16
(四) 分枝杆菌的耐药机制	17
(五) 结核杆菌耐药性的流行病学	17

第二章

细菌的耐药性

一、概述	19
------------	----

目 录





二、获得性耐药机制	19
三、各类抗菌药的耐药机制	21
(一) 对 β -内酰胺类抗菌药的耐药	21
(二) 对氨基糖苷类抗菌药的耐药	23
(三) 对喹诺酮的耐药	25
(四) 对糖肽类抗菌药的耐药	26
(五) 对大环内酯类、林可霉素、链阳菌素和酮环内酯类的 耐药	27
(六) 对其他抗菌药的耐药	28

第三章

抗菌药的药效动力学:基础和实际 临床应用

一、主要药效动力学参数	29
(一) $T > MIC$	29
(二) 时间-浓度曲线下面积与 MIC 的比值(AUC/MIC) ...	30
(三) 抑菌系数(IQ)	31
二、氨基糖苷类抗菌药的药效动力学	31
(一) 氨基糖苷类抗菌药与 β -内酰胺类抗菌药的杀菌活性 动力学比较	31
(二) 抗菌药后效应	32
(三) 适应性耐药	33
(四) 氨基糖苷类抗菌药药效动力学与关键的药效学参数 ...	33
三、 β -内酰胺类抗菌药的药效动力学	34
四、氟喹诺酮类的药效学	36
五、糖肽类抗菌药的药效动力学	38
六、抗菌药药效动力学的实用价值	38

第四章

抗菌药的临床分类

一、关键浓度	39
二、敏感、中介或耐药菌株	40
三、抗菌药的活性谱	40

第五章

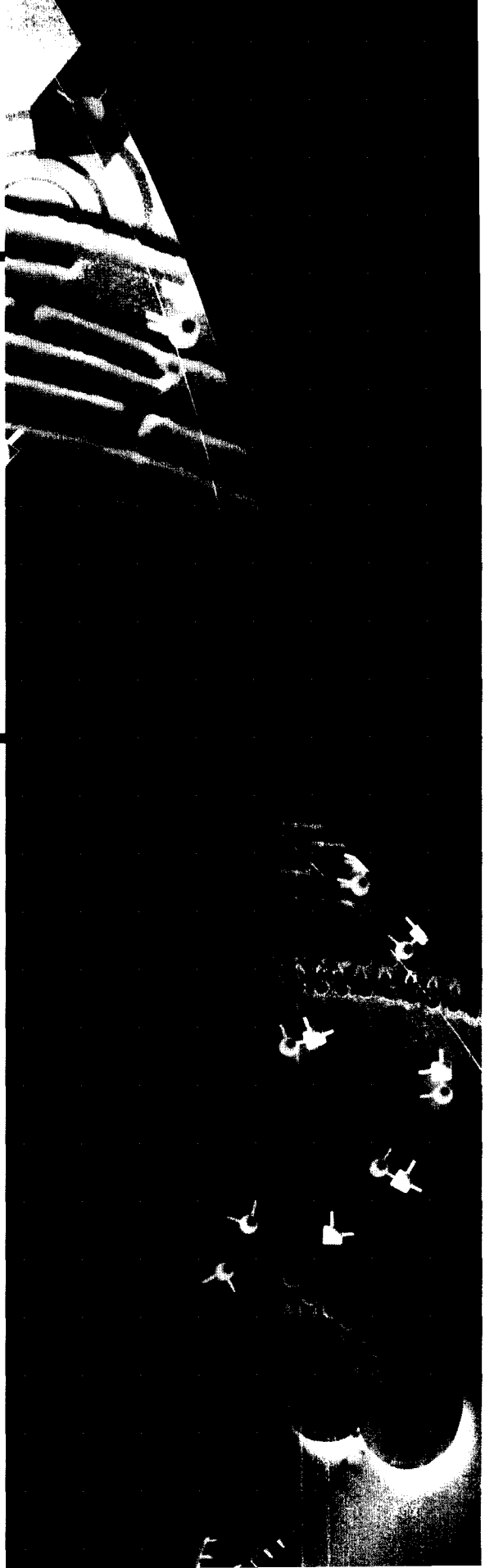
什么时候进行抗菌谱分析

一、抗菌谱的意义	41
(一) 抗菌谱检测的目的	41
(二) 不必进行抗菌谱分析的情况	41
(三) 必须进行抗菌谱分析的情况	42
(四) 须与临床医师共同决策实施的抗菌谱分析	42
二、如何进行抗菌谱分析	42
(一) 方法的选择	42
(二) 主要错误原因	42
(三) 质量控制	46
三、抗菌谱以及向临床医师报告	46

第六章

需氧革兰阴性杆菌对主要抗菌药的耐药表型

一、肠杆菌科细菌	47
(一) 肠杆菌科细菌 β -内酰胺类抗菌药的耐药表型	47
(二) 肠杆菌科细菌氨基糖苷类抗菌药的耐药表型	51
(三) 肠杆菌科细菌的喹诺酮类耐药表型	52
二、铜绿假单胞菌	52
(一) 铜绿假单胞菌的 β -内酰胺耐药表型	52
(二) 铜绿假单胞菌的氨基糖苷类耐药表型	54
(三) 铜绿假单胞菌的喹诺酮耐药表型	54
三、嗜麦芽窄食单胞菌的抗菌药耐药表型	55
四、洋葱伯克尔德菌的抗菌药耐药表型	55
五、气单胞菌属细菌的抗菌药耐药表型	56
(一) 对 β -内酰胺类耐药	56
(二) 对其他抗菌药的耐药	56
六、不动杆菌属细菌的抗菌药耐药表型	57
(一) 对 β -内酰胺类耐药	57
(二) 氨基糖苷类和鲍曼不动杆菌	57
(三) 鲍曼不动杆菌和其他抗菌药	58





七、流感嗜血杆菌的抗菌药耐药表型	58
(一) 对 β -内酰胺类耐药	58
(二) 其他抗菌药	59
八、脑膜炎奈瑟球菌、淋病奈瑟菌、卡他莫拉菌 (布兰汉菌)	
的抗菌药耐药表型	59
(一) 对 β -内酰胺类耐药	59
(二) 四环素类耐药	60
(三) 氟喹诺酮耐药	60
(四) 其他抗菌药	60

第七章

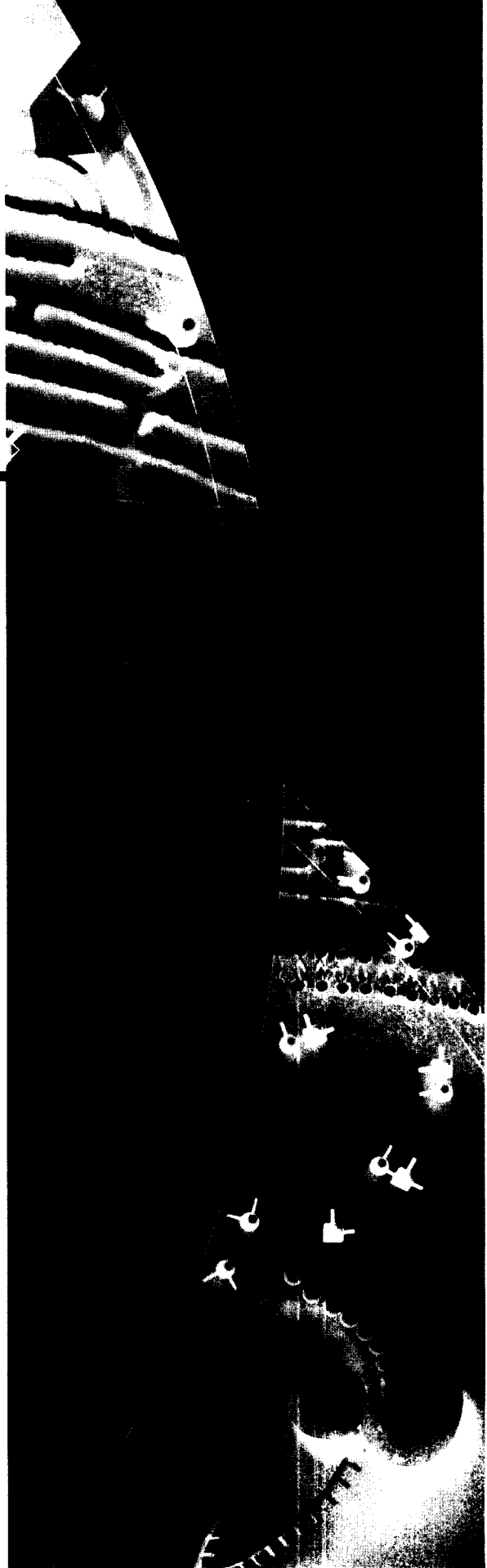
革兰阳性菌的主要耐药表型

一、葡萄球菌	61
(一) 葡萄球菌 β -内酰胺类耐药	61
(二) 葡萄球菌氨基糖苷类耐药	62
(三) 葡萄球菌四环素类耐药	62
(四) 大环内酯、林可霉素、链阳菌素和酮环内酯耐药	63
(五) 葡萄球菌氯霉素耐药	64
(六) 葡萄球菌磺胺复合剂耐药	64
(七) 喹诺酮耐药	64
(八) 磷霉素耐药	64
(九) 夫西地酸耐药	65
(十) 利福平耐药	65
(十一) 糖肽类耐药	65
(十二) 噁唑酮耐药	65
(十三) 葡萄球菌多重耐药	66
二、肠球菌耐药表型	66
(一) β -内酰胺类耐药	66
(二) 氨基糖苷耐药	66
(三) 大环内酯、林可霉素、链阳菌素和酮环内酯(MLSK)	
耐药	67
(四) 糖肽类耐药	67
(五) 噁唑酮耐药	69
三、肺炎链球菌抗菌药耐药表型	69
(一) β -内酰胺类耐药	69
(二) 大环内酯、林可霉素、链阳菌素和酮环内酯(MLSK)	
耐药	70

(三) 氯霉素耐药	71
(四) 四环素类耐药	71
(五) 糖肽类耐药	71
(六) 喹诺酮耐药	71
(七) 噁唑酮耐药	71
(八) 利福平耐药	71
(九) 氨基糖苷类耐药	71

附 录

一、临床病例	73
(一) 尿路感染	73
(二) 肺炎球菌性肺炎	74
(三) 医院内感染性脑膜炎	76
(四) 急性中耳炎	78
(五) 伤口感染	79
(六) 急性前列腺炎	80
(七) 突发性紫癜	82
(八) 莱姆病	83
(九) 巴斯德菌病	84
(十) 心内膜炎	85
(十一) 军团菌肺炎	86
(十二) 急性心内膜炎	87
(十三) 医院感染性肺炎	88
二、抗菌药的处方标准和抗感染治疗	90
(一) 抗菌药处方标准	90
(二) 常见感染的抗菌药治疗	90
三、按英国微生物学会的稀释法标准不同抗菌药对 控制菌株的 MIC(MG/L)预期值	101
四、按英国微生物学会的琼脂扩散法标准不同抗菌 药对控制菌株的抑菌圈直径范围(mm)	102
五、抗菌药国际非专利药名一览表(截止到 2003 年)	104
六、抗菌药的抗菌谱	108
(一) 革兰阴性菌及 β -内酰胺药的易感性	109
(二) 革兰阴性菌及非 β -内酰胺药的易感性	110
(三) 革兰阴性球杆菌的易感性	111
(四) 革兰阳性球菌的易感性	112
参考文献	113



本文中抗菌药是指用于细菌感染性疾病治疗的药物,不包括抗病毒和抗真菌的化疗药物。抗菌药的药理学靶位不是人体的组织,而是暂时或永久寄生于人体的细菌,这一事实构成了抗菌药的独特性。抗菌药分子必须符合两个方面的要求:既对靶细菌具有尽可能大的毒性,同时对这些细菌寄居的人体具有尽可能大的安全性。

细菌有生成大量抗菌药作用靶位的能力,这种能力对研究抗菌药的作用机制及细菌的耐药机制有很大帮助。

一、抗菌药的分类

在实际工作中,抗菌药是依据其作用靶位或抗菌药在靶位上发生的生理过程进行分类的,据此抗菌药可分为以下几类。

- 作用于细菌细胞壁的抗菌药;
- 作用于细菌胞质膜上的抗菌药;
- 作用于细菌细胞质代谢过程的抗菌药,如蛋白质合成、DNA 复制或同时作用于两者。

在以上分类的基础上可根据抗菌药分子化学结构的不同进一步分类,同一类的抗菌药有其特定的分子作用模式。

(1) 作用于细菌细胞壁上的抗菌药:

- β -内酰胺类;
- 糖肽类;
- 氨基磷酸肽类。

(2) 作用于细菌细胞膜上的抗菌药:

- 短杆菌肽;
- 多黏菌素。

(3) 作用于蛋白质合成及其他细胞质代谢过程的抗菌药:

- 氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类、林可霉素类、酮环内酯类、链阳菌素、利福平、氯霉素、夫西地酸、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑。

第一章

抗菌药的分类、抗菌谱及抗菌机制

(4) 作用于 DNA 复制的抗菌药:

- 氟喹诺酮类;
- 甲硝哒唑;
- 呋喃妥因。

(5) 用于辅助抗菌药的化学物质:

- β -内酰胺酶抑制剂。

二、作用于细菌细胞壁的抗菌药

(一) 细菌细胞壁结构

有三类抗菌药影响细菌细胞壁的合成: β -内酰胺类、糖肽类及氨基磷酸肽类。目前磷霉素是惟一投入使用的氨基磷酸肽类抗菌药。深入了解细胞壁的结构有助于理解这几类抗菌药的作用机制。

细菌细胞壁的结构特点决定了革兰染色为阳性或阴性,这两类细菌均有肽聚糖和胞壁酸等细胞壁基本组分,这些组分为细菌所特有的结构。

肽聚糖赋予细菌形状和刚性,同时也使其能抵抗细胞内部高渗透压。

(1) 革兰阳性菌:肽聚糖构成这类细菌的最外层。革兰阳性菌的肽聚糖比革兰阴性菌厚,且包裹在细胞膜的外面。

(2) 革兰阴性菌:细胞壁包括一层外膜,覆盖在肽聚糖层上,革兰阴性菌的肽聚糖比革兰阳性菌薄。位于革兰阴性菌内、外膜之间的空间称为周浆间隙。

1. 肽聚糖的结构

肽聚糖具有三极结构,是由许多线性糖链构成的多聚体。每个多聚体由 20~100 个 N-乙酰葡萄糖胺和 N-乙酰胞壁酸残基交替组成。这些链由四肽桥(四肽侧链)交联,四肽桥的序列为 L-R1 + D-Glu + L-R3 + D-Ala。L-R1 和 L-R3 可随菌种不同而变化。L-R1 可以是 L-丙氨酸(Ala)、L-甘氨酸(Gly)或 L-丝氨酸(Ser),同时 L-R3 可以是 L-赖氨酸(Lys)、L-鸟氨酸(Orn)或内消旋二氨基庚二酸。旋光异构体序列始终为 L-D-L-D,只有甘氨酸呈现例外。这些四肽的一头通过 L-R1 固定在一个糖链的 N-乙酰胞壁酸上,一头通过 L-R3 与附近糖链连接的另一个四肽相连。后者的连接可以是直接的也可以通过肽桥相连。肽桥在菌种间有非常大的差异(图 1-1)。

事实上,肽聚糖形成了一个包绕细菌的网状结构。肽聚糖结构的强度依赖其密度,密度又是由多糖的长度、四肽桥的数量及形成氢键的种类所决定的。

2. 肽聚糖的合成过程

肽聚糖合成分三个阶段:细胞质、细胞膜及细胞表面(图 1-2)。

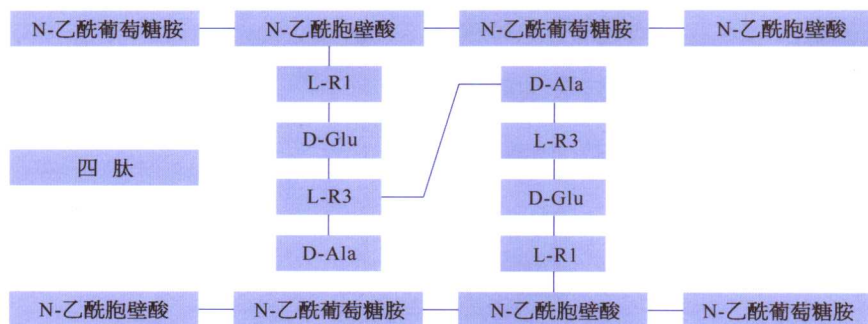


图 1-1 肽聚糖的一般结构

(1) 细胞质阶段:UTP、N-乙酰葡萄糖胺-磷酸、磷酸烯醇丙酮酸和 NADPH 参与该阶段的反应,产物是 UDP-N-乙酰胞壁酸。随后形成四肽的几种氨基酸相继连接到这个糖基上,其顺序为 L-R1、D-Glu、L-R3,最后是二肽 D-Ala-D-Ala。这个阶段的肽聚糖前体为五肽,而不是四肽。

(2) 细胞膜阶段:一个脂质载体(C55 磷脂)将肽聚糖前体转运通过细胞膜,在跨膜过程中加了一个 N-乙酰葡萄糖胺分子,从而形成二糖-五肽-载体复合物,随后脂质载体分离。

(3) 细胞表面阶段:新生成的二糖-五肽连接到已存在的肽聚糖,从而使细胞壁延长、形成隔膜或使细胞壁加厚。

参与肽聚糖合成的主要有以下一些关键酶。

细胞质阶段, 磷酸烯醇丙酮酸在丙酮酸转移酶的催化下连接到 N-乙酰-葡萄糖胺, 磷霉素的抗菌作用机制就是阻断丙酮酸转移酶的作用。

四组关键酶参与了细胞表面阶段。

(1) 糖基转移酶:催化新生成的双糖五肽前体单元的 N-乙酰葡萄糖胺与位于糖链上的另一个 N-乙酰胞壁酸-五肽之间发生桥联反应,使多糖链延长。

(2) 转肽酶:从一个五肽上去除末端的 D-Ala,从而暴露出倒数第二个 D-Ala,然后将其连接到毗邻多糖链五肽上的 L-R3,从而使多糖链交联。细菌中存在多种转肽酶,其中一些尚有糖基转移酶活性,但活性位点与转肽酶不同。

(3) 羧肽酶:从 D-Ala-D-Ala 末端移去一个 D-Ala,其作用不是转肽反应,其中 D,D, 丙氨酸羧肽酶的作用是水解 D-Ala-D-Ala,L,D, 丙氨酸羧肽酶的作用是水解 L-Lys-D-Ala,这些酶阻止了进一步的转肽反应,在肽聚糖合成中可能起到调控的作用。

(4) 溶解酶或自溶素:其作用分为三步:糖苷酶(包括葡萄糖胺酶和胞壁质酶)作用于糖苷上;N-乙酰-胞壁酸-L-丙氨酸酰胺酶(胞壁酸合成酶)释放四肽;几种内肽酶能水解由转肽反应形成的肽桥。这些酶具有“终止”反应作用,该作用受革兰阳性菌细胞壁磷壁酸的部分抑制,从而处于相对不高的水平上。肺炎球菌中自溶酶可能参与链的切断反应。