

湖南省传染病诊治研究新进展培训班

讲 义

湖南省医学会

长沙市传染病医院

二〇〇三年八月·长沙

长沙市传染病医院简介

长沙市传染病医院（长沙市第六医院）始建于 1950 年，是省会唯一的一所治疗传染病的专科医院，也是我省最大的肝病治疗中心。医院现开放病床 188 张，在职职工 238 人，其中高级职称 30 余人，担负着省、市传染病治疗、预防、教学、科研等任务。

医院设有肝病科、皮肤性病科、动物咬伤专科、长沙市肝病研究所、人工肝治疗中心、血液净化、血液透析中心等 15 个临床医技科室。五十多年来，医院在治疗各型病毒性肝炎、流行性出血热、钩端螺旋体病、乙脑、流脑、麻疹、伤寒、霍乱、性病等 30 多种法定传染病方面积累了丰富的经验，为我省传染病防治工作做出了巨大的贡献。

长沙市肝病研究所是长沙市卫生系统重点建设专科，该所拥有主任医师 8 名，其中 2 人享受国务院特殊津贴，1 人享受市政府特殊津贴。该所利用人工肝支持系统抢救重症肝炎、利用腹水浓缩回输技术治疗顽固性腹水、电子胃镜下行静脉血管套扎术，采取中西医结合治疗乙型肝炎，均取得了满意的效果。10 多年来，共获得各级科研成果 17 项，在各型肝炎的转阴治疗方面均达到了国内领先水平。

医院开设了全省第一家脂肪肝专科门诊，率先在全省开展血脂分离净化技术，治疗高脂血症，该技术最大的特点是病人无痛苦、无交叉感染、恢复快、下机后便可返回工作岗位。

对各种动物咬伤进行规范化预防及治疗并进行注射后疗效测试，以预防狂犬病的发生。

皮肤性病科是长沙市性科学专业诊治机构，拥有大型二氧化碳激光多媒体荧光显微系统、艾滋病初筛实验室，对淋病、梅毒、尖锐湿疣、包皮过长、艾滋病等生殖泌尿疾病具有独特的诊疗方法，诊治环境一流。

长沙市传染病医院是湖南省“雷锋式”医院，长沙市文明单位，长沙市价格计量信得过单位，长沙市花园式单位，医院始终坚持社会效益第一，病人至上，以一流的技术、先进的设备、优质的服务为广大患者解除痛苦，恢复健康而不断努力。

目 录

抗菌药物开发研究进展与合理应用	(1)	徐秀华
自身免疫性肝炎研究进展	(12)	谢元林
肥胖性脂肪肝	(18)	黄顺玲
丙型肝炎的基础与临床	(21)	谭德明
发热的鉴别诊断	(25)	苏先狮
肝硬化腹水的治疗新进展	(29)	钟凤英
流行性乙型脑炎	(35)	尹梅影
重型肝炎治疗中的一些问题探讨	(40)	常伟宏
性传播性疾病	(46)	肖 钢
慢性乙型肝炎临床与病理分型探讨	(57)	陈爱珍
克雅病	(62)	范学工
狂犬病的流行现状与防治	(69)	钟凤英
肝纤维化的研究进展	(75)	谢元林
肝肾综合征研究进展	(79)	尹梅影
艾滋病医院内传播的预防	(84)	肖 钢
乙型肝炎病毒母婴传播及阻断	(89)	陈爱珍
慢性丙型肝炎中西医结合治疗	(95)	黄顺玲
慢性乙型肝炎的抗病毒治疗	(98)	尹梅影

抗菌药物开发研究进展与合理应用

中南大学湘雅医院 徐秀华

一、β-内酰胺类药物

(一) 青霉素类

1. 耐青霉素酶的新型青霉素

首选：产酶金葡菌。对链球菌、表皮葡菌等不如青霉素 G。

药：MRSA、MRSE、肠球菌

HJOD					
	苯唑 (P ₁₂)	氯唑 (全部氯)	氟 氯	双氯唑	说 明
抗菌活性	4	3	2	1	抗菌活性为:1:1.5:1.8:2
半衰期 (hr)	1	1.5	1.8	2	
蛋白结合率 (%)	93	94	95	97	
血浓度 (mg/L)	16.7	18	18	23	
组织浓度	体液(除腹水、 痰、胎盘)	胸水、骨、关 节、胎盘、乳汁	均衡	骨、关节 胎 盘	均不易进入CSF 和眼玻璃体液

2. 抗假单胞青霉素 (对β-内酰胺酶不稳定)

①替卡西林（羧噻吩青霉素钠）		②派拉西林（氧哌嗪青霉素）	
羧苄青霉素替代药			
抗菌活性	对 G ⁻ 比羧苄强数倍（对铜绿假单胞菌强 2-4 倍）	抗菌谱与抗菌作用比替卡西林广和强	
指征	主要用于铜绿假单胞菌及敏感的 G ⁻ 菌感染	对 G ⁺ 、G ⁻ 厌氧菌均有效 包括铜绿、肠杆菌科、沙雷菌有强活性	
血药浓度	静注 3g 达 mg/L 胸水（30-60%） csf(30%)	静注 1g 达 142mg/L 胆汁（457mg/L） 前列腺（71.5mg/L）	
组织浓度	胆汁为血浓度数倍 50-60%	csf(32%)，皮下=血浓度 17-22%	
蛋白结合率	特美汀（替卡+克拉维酸）	他唑西林（哌位+他唑巴坦）	
酶联合制剂			

③苯咪唑青霉素 (G⁺、G⁻、厌氧)

	呋洛	美洛	阿洛
总效果	1	2	3
肠杆菌	1	2	3

铜绿假单胞菌	3	2	1
肠球菌	3	1	2
	药物反应大	胸腹水 前列腺 CSF 胆、组织液、切口	肺 胎儿组织 CSF 同左

3. 主要作用于革兰氏阴性菌的青霉素

美西林：对大部分 C 菌有效，对大肠杆菌比氯苄强 10-数 10 倍。作用于 PBP₂，与头孢、磷有协同作用，与氨基苷无协同。主要用于大肠杆菌感染，尤以妊娠尿路感染。

替莫西林：对酶稳定，常用于尿路感染和女性生殖系统感染，肺部与胆道浓度高。

(二) 头孢菌素

1. 第一代头孢品种的比较

品种	别名	抗阳性菌	抗阴性菌	耐酶	血药浓度	蛋白结合率	肾毒性	其它
头孢噻吩	头孢 I	++	++	中	中	中	单用低	体内代谢
头孢噻啶	头孢 II	+++	+++	不耐	高	低	明显	入 CSF
头孢氯苄	头孢 IV	+~++	+	耐	低	低	低	
头孢唑啉	头孢 V	+++	+++	耐	高	高	单用低	
头孢拉定	头孢 VI	+~++	+	耐	高	低	低	无钠 口服+注射

2. 头孢西丁与头孢美唑的比较

	头孢西丁头	头孢美唑
对需氧菌	++	+++
对脆弱类杆菌	+++	++~+++
对其他厌氧菌	++	+++
对 β-内酰胺酶	稳定	稳定
肌注 1g	22.5mg/L	90.1mg/L
静推 1g	124.8mg/L	354.5mg/L
入 CSF	+	±

3. 第三代头孢主要品种比较

品种	商品名	抗肠杆菌科	抗绿脓杆菌	耐酶	排泄	其它
头孢噻肟	凯福隆	++++	+	耐	肾	肝内代谢
头孢哌酮	先锋必	++	+++	不耐	肝胆	出血倾向 难入 CSF
头孢曲松	罗氏芬	++-+++	++	耐	肝胆	半衰期长 易入 CSF
头孢他啶	复达欣 凯福定	+++	++++	耐	肾	适用于免疫 缺陷者

3. 第四代头孢菌素：①对细菌膜的穿透性更强；②与β-内酰胺酶的亲和力减低，对β-内酰胺酶的稳定性更强；③对强菌如金葡菌等抗菌作用增强，特别对链球菌、肺炎链球菌等很强活性；④与第三代交叉耐药。

新上市的第四代头孢菌素

	匹罗 cefopirime	吡肟 cefpime	唑兰 cefozopran	瑟利 cefoselin	立定 cefclidin
G ⁺	等于第一代（唑啉） 与万古或氧氟沙星联 用可治 MRSA，且对 粪肠球菌中有度作用	强于头孢他定 对 MRSA、肠 球无效	对粪链球菌有 较强作用	对 MRSA 有 活性	对肠球菌有 一定作用
G ⁻	肠杆菌>噻肟对耐药 沙雷、阴沟强他定 2 -4 倍 铜绿=哌酮，对不动差	>他定（4 倍） 等于他定	等于他定	等于他定	目前头孢菌素 中最强（强他 定 4-16 倍）
厌氧 常用	等于噻肟 呼吸、泌尿系	无 化脑、腹腔、呼 吸、泌尿系等			

（三）碳青霉烯类

1. 上市的碳青霉烯抗生素作用比较

上市碳青霉烯类抗生素作用比较

	Imipenem (IP)	Meropenem (mp)	PaniPenem (PP)	Biapenem (BP)
肾脱氢肽酶 联合用药	不稳定 酶抑制剂 (西司他丁)	稳定 无须用	稳定 为减轻肾小管毒性配 合使用 betamipron，除 MRSA 外均敏感。	稳定 无须用
G ⁺ 抗 菌 作 用	有效	MRSA、MSSA、表 葡菌产酶肺炎球菌、 粪肠球、MP<IP	PP>IP	MRSA BP>IP
G ⁻ 用	有效	与 IP 类似或稍强 2- 4 倍	对肠杆菌科 PP=IP 对绿脓杆菌 PP<IP 粘质少雷不动 PP<IP	肠杆菌 BP<IP 绿脓 BP>IP 不动 BP>IP
厌氧	有效	MP=IP（产气荚膜杆 菌、韦荣菌 MP>IP）	胸弱类杆菌 PP=IP 竣菌 PP>IP	胞弱 BP=IP 或 BP>IP
肾毒 神经毒	<4g 天 毒性降低强	MP<IP	肾毒性	肾毒性小
酶诱导	强 MP<IP			

当用亚胺培南 3-7 天无效，应尽早考虑下述可能：MRSA、耐药铜绿假单胞菌、结
核、真菌、巨细胞病毒、卡氏肺囊虫。

（四）青霉烯类抗生素

青霉烯与碳青霉烯相似，抗菌谱广、抗菌活性强，但化学性质不如后者稳定，且在

体内易代谢产生低分子硫化物，有恶臭，是β-内酰胺中唯一对静态细菌也有杀菌也有杀菌作用者。

呋罗培南（Fropenem），口服，抗菌谱广，特别是金葡萄、粪链球菌等革兰阳性菌与脆弱类杆菌等厌氧菌的抗菌作用明显优于头孢替安酯、头孢特仑酯、头孢克肟、头孢克罗等口服头孢菌素，对铜绿假单胞菌无作用。

（五）β-内酰胺酶抑制剂

1. β-内酰胺酶的分类

β-内酰胺酶的分类及特征

结构分类 (Ambler)	功能分类 (Bush)	名称	来源	代表酶
丝氨酸-Lam				
C	1	头孢菌素酶	染色体	A mpc
A	2a	青霉素酶	质粒	PC1
	2b	广谱酶	质粒	TEM-1, 2, SHV-1
	2be	超广谱酶 (ESBLs)	质粒	TEM-3~29, SHV-2~6
	2br	耐酶抑制剂广谱酶 (TKTs)	质粒	TEM30-61, TCR-1
	2c	羧苄酶	质粒	PSE-1, CARB-3
	2e	头孢菌素酶	染色体	Cxase
	2f	非金属碳青霉烯酶	染色体	IMI-1, NMC-A, Sme-1
D	2d	氯唑西林酶	质粒	QXA-1, PSE-2
	4	青霉素酶	染色体	
Zinc-Lam				
B	3	金属酶	染色体	L1

2. 常用药物诱酶能力大小

对酶 诱导 力	青霉素类			头孢菌素类					碳青霉 烯类	β-内酰胺酶抑制 酶抑制		
	替 卡 西 林	哌 拉 西 林	阿 洛 西 林	头 孢 唑 啉	头 孢 西 丁	头 孢 三 嗪	头 孢 他 啶	头 孢 哌 酮	亚 胺 培 南	克 拉 维 酸	舒 巴 坦	他 唑 巴 坦
	●	●	▲	★	★	▲	▲	●	★	▲	●	●

注：★高、▲中、●轻

3. 已上市的β-内酰胺酶抑制剂比较

对抗目标	他唑巴坦	克拉维酸	舒巴坦
球菌的青霉素酶	+++	+++	+++
转移性β-内酰胺酶	+++	+++	+++
染色体的头孢菌素酶	+	-	-
超广谱β-内酰胺酶	+++	+++	+++
诱酶能力	轻	中	轻

表三 目前应用的β-内酰胺酶抑制剂

制剂名称	β-内酰胺酶抑制剂	抗生素	重量比	玫肌剂量
安灭菌 Augumentin	克拉维酸钾	阿莫西林	1:2 或 1:4 混合物	375mg,每日 3 次(口服)
特美汀 timentin	克拉维酸钾	替卡西林钠	1:15 混合物	375mg, 每日 3 次(注)
优立新 Unasyn	舒巴坦钠	氨苄西林钠	1:2 混合物	1.5g, 每日 4 次(注)
舒他西林 Sutamincillin	舒巴坦	氨苄西林	1:1(分子化)化合物	375mg,每日 2-4 次(口服)
舒普深 Sulpenzon	舒巴坦钠	头孢哌酮钠	1: 1 混合物	1-2g,每日 3 次(注)
舒塞肟 SKultaximc	舒巴坦钠	头孢塞肟钠	1: 1 混合物	1-2g, 每日 3 次(注)
他唑西林 Tazocilln	他唑巴坦钠	哌拉西林钠	1: 1 混合物	2.25g, 每日 3 次(注)
可赛舒	舒巴坦钠	头孢曲松钠	1: 4	1.25g, 每日 3 次(注)
东元安奇	克拉维酸钾	阿莫西林	1: 5	1.2g, 每日 3-4 次(注)
安奇	克拉维酸钾	阿莫西林	1: 5	375mg,每日 3 次(口服)

各种酶抑制剂复方制剂的比较

	氨苄西林-舒巴坦	阿莫西林-克拉维酸	替卡西林-克位维酸	头孢哌酮-舒巴坦	哌拉西林-他唑巴坦
商品名	优力新	力百汀	特美汀	舒普深	特治星
肠杆菌科	++	++	++~+++	+++	++~+++
绿脓、沙雷菌	-	-	++~+++	+++	++~+++
肠球菌	++	++	++	-	+++
嗜麦芽窄食单胞菌	-	-	+++	-	-
中枢感染	+	-	-	-	+
不动杆菌	++	-	-	++	-

舒普林抗菌作用:

- (一) 当头孢哌酮对质粒介导对青霉素耐药的金葡菌、对产染色体介导酶的铜绿假单胞菌耐药时，加上舒巴坦后恢复抗菌活性。
- (二) 舒普林对类杆菌和不动杆菌有抗菌活性。
- (三) 舒巴坦对头孢哌酮抗菌活力的影响

舒巴坦对头孢哌酮的协同作用

微生物	菌株数	抗菌活性增高百分率 (%)	哌酮MIC (mg/L)	舒普林MIC (mg/L)
大肠杆菌	421	81	42	3
异变形杆菌	36	75	45	3
肺炎克雷伯菌	246	68	38	5
铜绿假单胞菌	520	10	17	5

抗菌活性增高系指达到治疗水平株数的百分率。

他唑西林:

九十年代上市的新 β -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦(tazobactam)抑酶的广度与强度均优于克拉维酸与舒巴坦,对临床上重要的青霉素菌、革兰阴性杆菌产生的TEM、SHV等质粒介导和染色体介导的 β -内酰胺酶内有强有力抑制作用。他唑巴坦与哌拉西林1:8组成的制剂他唑西林(tazocilnh),可使产生酶性耐药菌由对哌拉西林耐药转变为敏感。治疗复杂性尿路感染的有效率为81.4%,单用哌拉西林仅61.1%,又以泰能(亚胺培南-西司他汀)作随机对照治疗腹腔感染,他唑西林的有效率为927%,明显高于泰能的69%。可能与对质粒介导的泰能耐药用其有效有关。

(六)口服头孢菌素

第一代:头孢拉定、头孢氨苄、头孢羟氨苄、头孢克洛、头孢曲秦、头孢沙定

第二代:头孢呋新酯(新菌灵)、头孢丙烯、头孢替胺酯、氨碳头孢

第三代:头孢克肟、头孢特仑酯、头孢地尼、头孢布烯、头孢帕肟脂、头孢他美酯、头孢卡品酯

二、新喹诺酮类

新一代喹诺酮类药物特点:① G^+ 球菌作用加强,比环丙沙星至少强4倍;②增强对厌氧菌作用;③半衰期大大增长。

半衰期长者:二氟、氟罗、咯美

G^+ 菌:以克林沙星最佳,其次为司帕、托氟(托舒)沙星

厌氧菌:替马沙星(temafloxacin)、司帕、托舒、洛美

鸟分支杆菌:同帕

支原体、衣原体、同帕、托舒、洛美

从正在研究开发中的品种可见当前主要致力于:①增强抗革兰阳性菌(包括MRSA、链球菌、肠球菌)活性,如莫西沙星、西他沙星。②改善药物动力学性能,提高生物利用度,如曲伐沙星、巴洛沙星等。③降低光敏反应和提高安全性,如巴洛沙星、格替沙星。④研究与喹诺酮类药物间的药物相互作用,探索由于治疗需要可与制酸剂、茶碱等黄嘌呤生物碱以及发法令等口服抗凝剂等合用的喹诺酮。⑤探索新的活性结构的新喹诺酮。⑥探索微生物产生的新喹诺酮,发现假诺卡氏菌产生的CJ-13136对幽门螺杆菌有极强的选择性抗菌作用。⑦探索抗肿瘤与抗病毒药物:如WIN-57294、WIN-64593、WIN-64593显示较强的抗单纯疱疹病毒I、II活性。⑧探索改善和解决耐药性问题。

三、氨基苷类抗生素

此类抗生素:①属静止期杀菌剂,杀菌完全,与繁殖杀菌剂中 β -内酰胺类联合使用常呈现协同作用,是处理严重感染、免疫缺陷者等感染联合用药常用品种;②属药物浓度依赖性抗生素,对不少致病具抗生素后效应(PAE),故一般每日只需一次给药;③性质稳定;④不需作皮肤过敏试验,用药方便;⑤一些耐氨基糖苷类钝化酶的品种对耐药菌感染有效;⑥价格相比对头孢菌素等低;因而虽然其发展不如 β -内酰胺类快,但仍

为治疗革兰氏阴性菌（包括铜绿假单胞菌）感染和结核病不可缺少的药物。

较常用品种如庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素及奈替米星，新品种尚有阿司米星（Astyomicin）、异帕米星（Isepamicin）、阿贝卡星（Atberkacon）等。本类品种对铜绿假单胞菌亦有显著作用，对革兰阳性菌如金葡菌和表葡菌多数敏感，但对链球菌和肺炎球菌仅呈轻度敏感，而肠球菌则大多耐药。本类抗生素对肺炎支原体有效，对厌氧菌则通常无效。阿贝卡星是地贝卡星的衍生物，不易受氨基糖苷钝化酶侵袭，抗 G⁺和 G⁻菌活性比阿米卡强，与地贝卡星相似，特别对 MRSA 有强大抗菌活性。耳毒性最低者为依替米星，加强之其优良抗耐药菌作用，具有开发前途。

临床应用的氨基苷类抗生素评价及用法

品 种	主要特点及评价	用 法
阿米卡星（Amilkacin） 又名丁胺卡那霉素	抗菌作用较卡那霉素强 2-4 倍，对金葡菌强 5 倍，对其他氨基苷类耐药菌株，本品仍有效。	0.4-0.8g/日 肌注或静滴
妥布霉素（Tobramycin）	与庆大霉素相似，耐药率较低，对铜绿假单胞菌的效能比庆大霉素强 2 倍。	200-300mg/kg 日 肌注或静滴
奈替米星（Netlmicin） 又名乙基西梭霉素 （Netrlmycin）	与妥布霉素相似，抗菌作用比庆大霉素强，对金葡菌具有强大的活性，耐庆大菌株本品仍有效，肾、耳毒性最低。但尚无临床资料依据。	4-6mg/kg 日 肌注或静滴 （成人 300mg/日）
西梭米星（Sisomicin）	抗菌作用近似庆大霉素，对铜绿假单胞菌抗作用较强，与妥迎霉、素相仿。	3-5mg/kg/日 肌注或静滴
依替米星（Erinicin）	我国研制药物，商品名“爱大”其抗菌活性与奈替米星相仿。对多种耐药株也有较大的抗菌活性。	成人 0.1-0.2 g/日 静滴
阿司米星（Astyomicin） 又名福提霉素 （Fortymicim） 异帕米星（Isepamicin）	抗菌活性强，对沙雷氏菌等作用比庆大强，但对铜绿假单胞菌和肠球菌作用较差，耳、肾毒性低。对耐药菌株抗菌活性比阿米卡星等更强，因其耐磷酸化和乙酰化酶。	400-800mg/日 肌注 成人 7.5mg/kg/日，重者可增至 15mg/kg/肌注或静滴
阿贝卡星（Atberkacin）	氨基苷类抗菌活性最强的新品种，对 MRSA 也有强大的抗菌活性。	成人 150-200mmg/日 肌注或静滴

针对氨基糖苷类抗生素的耳、肾毒性及耐药问题，制剂研究专家提出通过对氨基糖苷类新剂型、新载体的研究，改变用药方式，以提高药物浓度的靶向性，减少药物的毒副作用。如用脂质体作为抗素载体，国内外已进行研究和开发的品种有庆大霉素脂体质、

阿米卡星脂质体和链毒霉素脂质体，其中阿米卡星脂质体经小鼠体内分布实验表明其在靶部位—肺部的药物浓度明显提高，而在毒性部位—肾脏的药物浓度明显降低，故可提高疗效，降低毒副作用。

四、大环内脂类药物

本类药物新品种有阿齐、克拉、罗红、地红、氟红、罗地、米欧卡霉素等。新品种优点：①口服吸收完全，不受胃酸影响；②血药及组织浓度增高；③半衰期长；④主要抗G⁺菌加强，也对支原体、衣原体、大量结核分枝杆菌和弓形体等作用增强；⑤副作用小。

(一) 新大环内脂类药物比较

	罗 红	氟 红	地 红	阿 齐	克 拉
血药浓度	16mg/L	3	3	3	2
半衰期	4 (4.7h)	3(8h)	2(40-50h)	1(68h)	5(3-4h)
组织浓度	3	3	1	1	2
细胞内/细胞外(%)	2 (16-30)			1 (79)	2 (16-30)
后效作用	2			1	2
抗菌活性	>红霉素			最强、最广 (G ⁺ 、G ⁻)	>红霉素

(二) 新大环内脂类药物对不同病原体的选用 (按作用强度排列)

- G⁺菌：克拉最强，其他均可
- 流感嗜血杆菌：阿齐、克拉
- 卡地莫拉菌：阿齐
- 淋球菌：阿剂
- 肠杆菌、沙门菌、志贺菌；阿齐最有效，但不常用。
- 空肠弯曲菌、幽门螺杆菌：阿齐、地红
- 嗜肺军团菌：克拉、米欧卡、罗他
- 厌氧菌：罗他、克拉
- 支原体：阿齐、克拉
- 衣原体：克拉、罗红
- 脲原体：克拉、米欧卡、阿齐、罗红
- 莱姆氏病：阿齐

(三) 大环内脂类抗生素的临床拓宽使用

- 非感染性疾病：
- 冠心病 (肺炎衣原体、幽门螺杆菌)
- 闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎 (支原体)
- 肺大疱：化学刺激作用破坏肺大疱 (封闭)
- 老年性慢性便秘、术后肠胀气：有效促进结肠动力
- 新生儿胸糜胸：有效粘连胸膜间隙
- 骨髓瘤：对免疫影响

哮喘、平喘（抑制巨噬细胞产生炎性介质如 IL3、4、5，TNF-2）

克隆氏病

感染性疾病

细菌性血管瘤病：消除皮损

球虫寄生体

L 型细菌感染

猫抓病

巴西紫癜热

立克资助氏体感染

结核病（寒性脓疡、卡介苗局部脓疡）

海分枝杆菌感染

麻风

（四）研究动向

①酮内酯（kerolides）对过去的大环内酯耐药菌有较好的作用，PU-004、TE-802、TE-810、HMR-3562、HMR-3647、HMR-3787、ABT-773、A-1957730 等，其中 TABT-773 对所有呼吸道要致病菌（包括肺炎链球菌、嗜肺军团菌等）都有强力作用，而且大环内酯耐药菌都有高度抗菌活性。②酰内酯（acylides）：TEA-7069 抗金葡菌活性比克拉霉素强 2 倍，抗粪链球菌强 1 倍，对红霉素耐药的金葡菌、链球菌亦有作用，对高度耐药的肺炎链球菌活性较差，体内动态也优于克拉霉素，FMA122 抗流感杆菌的活性比阿齐霉素强 2 倍抗革兰阳性菌（包括红霉素耐药的肺炎链球菌）比阿齐霉素强 4 倍 $\mu\text{g/ml}$ 、FMA-199 与 FMA-481 对红霉素耐药的肺炎链球菌具有优异抗菌活性。③氮内酯（axilides）：L-701103 与阿齐霉素结果相似，对酸比阿齐霉素稳定，抗克雷伯菌作用亦有增强。

五、其他

（一）抗 MRSA、VRE、PRP 的药物

1. 糖肽类抗生素

（1）万古霉素、去甲万古霉素

本品为快速杀菌剂，对各类革兰阳性菌包括耐金葡萄菌和肠球菌，具有强大抗菌活性，对 MRSA、PRP 也有效。但对革兰阴性菌大多耐药。体内分布广，脑膜有炎症时可透过血脑屏障。本品有一定耳毒性和肾毒性，静滴过快时可引起上身潮红，血压下降（红人综合症）。

（2）替考拉宁

新的糖肽类抗生素。对葡萄球菌（包括产酶菌的 MRSA、PRP）。链球菌属、肠球菌群和对难辨梭状芽胞杆菌、产气荚膜杆菌、丙酸杆菌等革兰阳性需氧菌和厌氧菌均有抗菌活性，比万古霉素数倍，对部 VRE 有效。进 CFS 中不多，主要从肾排泄。有肝、肾、神经系统不良反应，不良反应比万古霉素小。

（3）正在研究中的有 MDL-63246，对耐万古霉素、替考拉宁肠球菌有中等程度的抗菌作用，LY-333328 的 $T_{1/2}$ 较长，ACU 比万古霉素大 10 倍，对 VRE 与 PRP 有较强

活性。

2. 链球菌素类抗生素研究

MRSA 感染的有效率为 91%，万古霉素治疗无效的屎肠球菌感染有效率为 67%，但不宜于粪肠球菌感染，另一衍生物 RPE-106972 可口服。

3. 恶唑啉酮类（oxazolicinones）抗菌研究

合成 linezolid（U-100766）、eperezolid（U-100480）、U-100480 等一系列化合物，Linezolid 对 MRSA、粪链球菌与屎链球菌 II 期临床试验表明：使用低剂量（375mg，bid）治疗成人肺炎，有效率分别为 87%与 100%、细菌清除率达 94%。

4. β -内酰胺增强剂的研究

最近发现 β -内酰胺增强剂科学家发现的 MC-270252、MC-220616 与 β -内酰胺并用可使 MRSA 的 MIC 下降 500 倍，见表：

表 β -内酰胺类抗生素抗 MRSA 的 MIC 变化

药 物	药物本身的 MIC（ μ g/ml）	药物增强的 MIC（ μ ）
邻氯西林（cloxacillin）	512	0.5
头孢唑啉（cefazolin）	256	0.124
头孢他定（ceftazidine）	256	4
亚胺培南（imipenem）	32	0.003
万古霉素（vancomycin）	4	2
环丙霉素（ciproflosacin）	24	32

*加入 μ g/mlMC-200616

(二)磷霉素

是化学合成的广谱抗生素，为一种杀菌剂，对金葡萄、大肠杆菌、沙雷氏菌、铜绿杆菌所致的各种感染均有一定疗效，药品与其他抗生素之间无交叉过敏性和耐药性，毒性极低。

磷霉素分子量小，易吸收，可通过主动转运，在菌体内形成高浓度，血清蛋白结合率低，抗原性小，对 MRSA/PBP2 等青霉素结合蛋白亲和力强，并能多与重耐药性铜绿（MRSA）作用，使其外膜出现破迹，便于进攻，故磷霉素与多种抗菌药有好的协同作用。

近年来报道多种同时并用疗法和时间差攻击疗法，前者如用磷霉素+诺氟沙星（氟氧头孢、头孢他定等）治疗 MRSA 或铜绿感染，后者如静脉注射磷霉素 2g，60 分后再点滴头孢哌酮/舒巴坦（或阿贝卡星、头孢哌酮/舒巴坦、万古霉素等）治疗晚期癌症患者重症 MRSA 或混合感染，都获得良好疗效。

近年研究磷霉素①对细菌生物皮肤有破坏或抑制其生成作用，能阻碍有荚膜金葡萄的荚膜产生；能抑制链球菌表面出现的某种配体。②能减轻氨基苷药对肾脏损害，预防环孢素的肾、胰岛损伤。③抑制细胞因子产生免疫增强作用，抑制肥大细胞释放组织胺从而缓解药物过敏反应等。

临床医生选用抗菌药物原则

1. 药物有效性：血药浓度、组织浓度、胞内浓度、MIC
2. 药物的毒副作用
4. 药物的耐药性：对酶的稳定性、诱酶能力大小
5. 给药方案的制定：药物后效作用、时间依赖性药物、浓度依赖性药物
6. 其他：药物应用与内毒素的产生、对免疫系统的影响、药物相互作用等。

使耐药性逆转的策略：

基本药物是世界卫生组织的用药政策。世界卫生组织计划帮助各国发展合理用药。开始的策略包括：恰当地收集重要致病菌耐药类型的信息；对方规定感染性疾病的管理条文；监督药物处方及消毒的使用；禁止制药公司非道德地推销抗菌药物；加强抗生素质量控制。

1994 年美国国家疾病控制和预防中心制定了协助检测、研究和消灭感染性疾病的预防策略。Sentinel Surveillance 网在个人和组织之间建立了联系并与中心相连，将扩展以完善其监督感染性疾病发生的功能，在美国国家疾病控制和预防中心网上现在有医院感染监视系统，国内流感监视系统、呼吸道和肠道病毒监视系统和儿童、成人/青春期 HIV 疾病谱计划、扩展的网络将包括血库网络、临床微生物实验室、急诊室、家庭开业医生、妇科医生、感染性疾病专科、实习生、医学主考人、儿科医生和旅游及地方医学诊所。

耐药性逆转的一般社会健康指导原则有：鼓励农庄主在动物身上使用非人用抗生素。提醒消毒者彻底洗净所有生的食品；对病人强调完成用药整个过程的重要性，警告病人在治疗病毒性疾病和痤疮等疾患时要求使用抗生素的危险性，最好不使用抗菌肥皂和洗涤剂。耐药性逆转的医生指导原则有：开始治疗前尽可能确定病原菌，在看完每个病人后彻底洗净双手，将携带有多重耐药菌的病人隔离，护士或探视者必须穿隔离服和带手套。

自身免疫性肝炎诊治进展

长沙市传染病医院 谢元林

在世界范围内，自身免疫性肝炎（Autoimmune Hepatitis, AIH）占慢性肝炎的10-20%。由于AIH对免疫抑制剂有良好的应答，可显著改善预后，因此，AIH的诊治显得十分迫切。同时AIH与病毒性肝炎的鉴别也非常关键，因为免疫抑制剂可能加重病毒性肝炎患者的病情，临床医师应加强对AIH的认识，在可疑患者中检测有关自身抗体并积极进行肝活检，使AIH患者获得及时的诊断和治疗，改善其生活质量和提高远期生存率。

一、定义

自身免疫性肝炎是种特发性的累及肝脏实质的非化脓性炎症性肝病。它以波动性黄疸高 γ 球蛋白血症（血清IgG浓度增高为主），循环中出现自身抗体为特点，具有显著的女性易感性（80%的患者为女性）。患者或其一级亲属常常伴有其它被认为具有自身免疫基础的疾病，特别是甲状腺疾病以及风湿性关节炎。

二、特点

1. 大多发生在年轻女性当中，女：男为4-6：1，青少年期是发病高峰期，女性绝经期为一小高峰。
2. 临床表现与“慢性肝炎”类似，有些症状颇象“系统性红斑狼疮”，故又被称为“狼斑样肝炎”。约有20-25%的病人起病类似急性病毒性肝炎，部分患者以肝外表现为主，有时其全身肝外表现掩盖了原有的肝病。
3. 有多种自身免疫性抗体存在，如：SMA、AMA、ANA、LPS、LMA。
4. 肝炎病毒标志物均为阴性。
5. 血清蛋白，尤其是 γ -球蛋白增高更为突出，以IgG增高最明显，其次为IgM和IgA。
6. 容易反复发作。
7. 这种病对激素治疗效果显著。

三、临床表现及实验室检查

1. 临床表现：大多数隐匿起病，逐渐出现疲乏无力、恶心、食欲不振、腹胀及体重减轻等肝炎症状。可伴有发热、关节酸痛或关节炎症状。还伴有其他一些临床综合征，常见的如胸膜炎、心肌炎、心包炎、慢性肾小球肾炎、肾病综合征、多发性关节炎、自身免疫性溶血性贫血、糖尿病等，体格检查：患者肝脏呈进行性肿大，面、颈、前胸可见蜘蛛痣、肝掌、黄疸、脾肿大，还可出现面部痤疮、多毛、荨麻疹、牙龈及鼻粘膜出血。面部鼻翼两侧可出现像蝴蝶一样的对称红斑，红斑处皮肤有轻微肿胀。

2. 肝外表现

①对称性，游走性关节炎，多侵犯大关节，可反复发作，伴疼痛及僵直，无关节畸形。

②低热，皮疹，皮肤血管炎和皮下出血。

③内分泌失调，有类柯氏面容，紫纹，痤疮，多毛，女性闭经；男性乳房发育，桥本甲状腺炎，甲状腺功能亢进，糖尿病等。

④肾小管酸性中毒、肾小球肾炎（常为轻型）、肾活检示肾小管有结节状免疫球蛋白淤积。

⑤胸膜炎、间质性肺炎、肺不张、纤维性肺泡炎和肺间质纤维化。伴有肺动-静脉瘘形成，肺动脉高压症。

⑥血液学改变有轻度贫血，白细胞和血小板减少，后两者由于脾功能亢进或免疫性自身抗白细胞或抗血小板抗体所致。

⑦偶见溃疡性结肠炎，干燥综合征可见于半数病例。

3. 实验室检查

①肝功能试验：转氨酶持续或反复增高，常为正常的3-5倍以上，一般为ALT>AST，有时AST>ALT；r-GT和腺苷脱氨酶常增高，白蛋白多正常，r-球蛋白增高更为突出，以IgG增高最明显，其它为IgM和IgA，血清胆红素常明显升高。

②免疫血清学检查，多种自身抗体阳性为本病特征。

A. 抗核抗体（ANA）是慢性肝病中第1个被测出的自身抗体，与I型AIH有关。ANA在AIH的滴度一般较高，通常超过1:60（间接免疫荧光法）。ANA诊断本病特异性不高，血清中ANA阳性的疾病很多，如SLE及药物所引起的狼疮、类风湿关节炎等。

B. 抗平滑肌抗体（SMA）约30%病例阳性，AIH可出现高滴度的SMA，常与ANA同时出现，为I型AIH的血清标志物，SMA对AIH无特异性，常出现于其他病因导致的肝病以及感染性和风湿性疾病中，在这些疾病中的滴度常低于1:80。SMA可能是一些年幼的II型患者中唯一的自身抗体，滴度也可能低于1:40。有时也是这类肝炎的唯一血清学指标。

C. 抗肝肾微粒抗体（LKM-1）是II型AIH的标志性抗体，在诊断及其鉴别诊断中起着非常重要的作用，除了II型AIH外，少数丙型肝炎患者血清中也可出现LKM-1。

D. 抗可溶性肝抗原抗体（SLA）是III型AIH的标志性抗体，现在认为SLA抗原是肝细胞浆内一种可溶性的蛋白分子，其生理功能不明。SLA抗体是AIH中唯一特异的自身抗体，仅见于II型AIH。

E. 抗线粒体抗体（AMA）：约30%病例阳性，一般为低或中高度。

F. 肝细胞膜抗体（LSP抗体和LMA），对诊断本病有相对特异性，但亦可见其他肝病。

说明：AIH中检测到的自身抗体除个别抗体外，多数抗体均没有肝特异性，因此，自身抗体阳性不是AIH诊断的特异指标，其临床诊断有赖于其他诸如病毒、中毒、遗传及代谢等可能导致慢性肝病病因的排除。

四、分型

根据AIH患者血清自身免疫标志物检测结果可将分为3种亚型。但是，每种亚型并不代表其具有独特的发病机制，或者提示对糖皮质激素治疗有特别的反应，而且国际

自身免疫性肝炎小组至今尚未认可这些亚型分类具有临床意义。

I 型：是本病最常见的类型，其特点是伴有 ANA 和 SMA 阳性。目前将 ANA 和/或 SMA 作为 I 型 AIH 的标志性抗体，但有 20-30% 的 I 型患者上述抗体为阴性。该型 AIH 可在任何年龄发病，在北欧高加索和北美患者中，伴随出现 HLADR₃ (DRB I *0301) 和 DR₄ (DRBI*0401)。DR₃ 和 DR₄ 影响决定疾病临床表现及易感性。HLA 表型与临床的关联并不影响 I 型 AIH 的诊断与治疗。

II 型：主要发生于儿童，以 IKM-1 为特征，在欧洲及南美洲某些国家比美国更常见，其易感性可能与 DRBI*0701 有关。有关 II 型 AIH 的预后比 I 型更差的早期观念并未得到证实。此两者对糖皮质激素治疗均有良好反应。

III 型：是最后被确定的一种类型，它以血清中出现自身抗体（抗 SLA/LP）为特征表现，SLA 是 III 型 AIH 的标志性抗体，是比 AIH 唯一特异的自身抗体，仅见于 II 型 AIH。患者在临床表现、实验室检查方面与 I 型 AIH 无法区分，对糖皮质激素治疗反应良好。

五、诊断

本病的诊断主要靠典型的临床，实验室表现及肝组织病理学表现，并排除其它肝脏疾病。2002 年美国肝脏病学会发表了新的诊疗指南，其中列举了较为详细的诊断标准(见表 1)，对于诊断有困难者可参考国际自身免疫性肝研究小组制定的记分系统来评价(见表 2)。

表 1 AIH 的诊断标准

要 求	诊 断 标 准	
	肯定诊断	可能诊断
除外遗传性疾病	a1 抗胰蛋白酶表型正常 血清铜蓝蛋白、铁及铁蛋白水平正常	a1 抗胰蛋白酶部分缺乏 非特异性血清铜、铜蓝蛋白、铁和/或铁蛋白水平正常
除外活动性病毒感染	无现症甲、乙、丙肝病毒感染的血清标志物	无现症甲、乙、丙肝病毒感染的血清标志物
除外中毒性或酒精性肝损害	每日饮酒精量<25g,近期为应用肝毒性药物	每日饮酒精量<50g,近期为应用肝毒性药物
实验室检查特点	血清转氨酶明显升高 球蛋白、r 球蛋白或 IgG ≥ 1.5 倍正常上限	血清转氨酶明显升高 任何程度的高 r 球蛋白血症
自身抗体检查	ANA, ASA, 或抗-LKM-1 ≥ 1: 180 (成人) 或 ≥ 1: 40 (儿童) AMA 阴性	ANA, ASA, 或抗-LKM-1 ≥ 1: 140 (成人) 或其它自身抗体阳性*
病理学改变	界面性肝炎 无单管损坏、肉芽肿、或提示其它疾病的病变	界面性肝炎 无单管损坏、肉芽肿、或提示其它疾病的病变

*抗中性粒细胞浆抗体 (NACA)，抗-可溶性肝脏抗原 (抗-SLA)，抗-肝脏胞质抗原-1 (抗 LC-1)，抗-唾液酸糖蛋白受体。

表 2 成人不典型 AIH 的诊断积分方法

因 素	性 别	评 分	项 目	因 素	评 分
ALP/AST 或 ALT 比值	女	+2	同时存在其他免疫性疾病	任何肝脏以外的免疫性疾病	+2