

怎样合理选用 抗菌药物

Alasdair M Geddes 等著
陈孟敦 戴赓孙 王晴川 刘景业 译
陈锡谋 李常春 周 仑 陈国熙

978.1
2

福建科学技术出版社

一九八五年 福州

内 容 提 要

本书选译英国《柳叶刀》杂志连载的文章，着重介绍国外临床上最常用和最新的各类抗生素，包括各种新型青霉素、各代头孢菌素、氨基甙类和氯霉素、红霉素、万古霉素、四环素以及各种抗厌氧菌、抗霉菌的药物与磺胺类、三氧、胺嘧啶等的药理新理论和临床应用新进展，还介绍了作者个人的用药经验。最后译者附有药物名称英汉对照表，以供参考。

本书适合各科临床医生和流行病学、微生物学、药理学工作者阅读，并可作为医学院校学生的参考读物。

怎样合理选用抗菌药物

Alasdair M. Geddes 等著

陈孟敬 戴震孙 王晴川 刘景业 译
陈锡谋 李常春 周 崑 陈国熙

福建科学技术出版社出版

(福州得贵巷27号)

福建省新华书店发行

古田县印刷厂印刷

开本787×1092毫米 1/32 4.125印张 86千字

1986年1月第1版 1986年1月第1次印刷

印数：1—3900

书号：14.211·110 定价：0.71元

引言

有关滥用抗生素及其发生严重后果的论述很多。有些作者预言，细菌的普遍耐药，最终可能会产生对所有抗生素均抗药的“超级细菌”。这种威胁性的预言有时是来自微生物学家，他们认为，这是临床医生不适当地或过分地使用抗生素的结果；而临床医生则认为，微生物学家的说法脱离实际，并认为从发病率及死亡率的临床观点来看，微生物学家没有看到在化验室报告之前早期治疗的效益。两种说法都有充分的理由，微生物学家系持一种长远的观点，认为不恰当地使用抗生素可导致多种抗药菌的流行；而临床医生却是更多地考虑到病人的眼前利益。

这些看法和观点能否统一起来呢？由于那些抗生素（包括象氨基甙类及头孢菌素类那样的注射剂），一般市民能任意在药房里买到；而在开展微生物学的服务工作做得又很差；医院内感染的控制也不满意，因此在这些国家或地区要实现这种统一是不可能的。在这种环境下，细菌抗药很普遍，而且抗多种药物的病原体所致的感染流行都是常见的。但是，在那些开展微生物学的服务工作很完善的国家里，传染病医生有条件给予忠告，那么取得一致的前景就容易得多。在那些地方，可根据临床和流行病学的情况，对抗生素作某种程度的控制，这种措施的重要性正日益被人们所接受。

抗生素的使用形式以及细菌的抗药情况，在各个国家是不同的，甚至在邻近的各医院之间也是不同的。因而，指导合理处方的关键，在于要有该地区的最新情报，对该地区

用药习惯以及当地细菌的流行和对药物敏感性的了解。病原体对某一种抗生素的抗药,可能反映了在特定的环境中,大量地使用那种抗生素的选择性压力 (Selective Pressure) 的结果。

有关这方面的一个事例: 在爱丁堡一个儿科医院中, 暴发了葡萄球菌感染及葡萄球菌对红霉素的抗药, 在这个时期中造成了很大麻烦, 当时几乎没有可代替的抗生素使用, 以后停用了红霉素, 抗药菌却很快地消失了。

最近在伦敦医院中看到, 有20%的患者接受抗生素治疗, 最常用的是青霉素及复方新诺明。在某些国家中, 接受抗生素患者的百分率甚至更高, 象头孢菌素那样广谱抗生素使用得更多。这样使用抗生素, 可能与这些国家中产生的严重抗药问题有关。在爱尔兰, 抗邻氯青霉素的链球菌感染令人不安地经常发生, 临床医生不得不求助于万古霉素。而万古霉素是在1956年首次分离出的新抗生素, 以后由于它的副作用很多, 因而被抛弃。抗邻氯青霉素的链球菌, 在澳洲医院引起严重的感染, 而在英国这种感染却很少见。

当得到某地区使用抗生素及细菌抗药的情报后该做些什么呢? 按理说, 工作应该围绕着制定一个医院使用抗生素的“政策”, 这个“政策”应该是易于掌握, 并为临床医生所接受, 且要经常检查, 必须在预防和治疗上同样加以劝告。此外, 还应有一个用以监视医院中使用抗生素情况的机构, 以便为临床提供反馈的信息。当发现有不适当地使用抗生素的处方, 则应在改进治疗措施时, 要同时考虑到减轻费用和减少微生物抗药这二方面问题。在美国这种审查方法是取得一定成功的。Kunin认为, 假如无视审查, 则下一步就必须制定一个明确针对个别医院所需要的控制抗生素使用的“政

策”。

在英国，已有禁止将治疗用的抗生素来作为动物生长促进剂的禁令，但收效甚微。可能的原因，是与当前处方中把抗生素作为广泛地预防使用有关。目前，全世界沙门氏菌属感染，经常对多种抗生素产生抗药，其原因似乎是与在发展中国家由于对“人”使用抗生素的判断失当所致。而在英国，似乎是由于滥用抗生素于肉类的商业方面有关。当然，细菌产生抗药并不是要求慎用抗生素的唯一理由，抗生素本身亦有毒性作用，诸如与剂量有关的副作用，以及与其它治疗药物相互作用而导致的副作用。这些都是可以预防的。另一不良的后果，是招致不敏感菌或霉菌的二重感染。

本书的内容大部分是从药物学的基点出发，着重阐述抗微生物治疗在医院内的使用，诸如适应症方面的内容。

(陈孟敬译)

目 录

引言	陈孟敷译 (1)
一、微生物对抗生素的耐药性	戴赓孙译 (1)
耐药性的遗传基础	(2)
耐药机制	(5)
耐药性质粒和转座子的贮主	(9)
耐药菌的出现、传播和持续	(10)
二、 β -内酰胺类抗生素的抗微生物作用和药理学性质	王晴川译 (13)
青霉素类的抗微生物作用和药理学性质	(14)
头孢菌素类的抗微生物作用和药理学性质	(21)
三、青霉素类的临床应用	刘景业译 (28)
呼吸道感染	(28)
骨、关节感染	(29)
皮肤、软组织感染	(30)
神经系统感染	(30)
泌尿道感染	(32)
细菌性心内膜炎	(32)
肠炎	(34)
败血症	(34)
性病	(35)
其他感染	(36)
青霉素过敏	(36)
四、头孢菌素类的临床应用	陈锡谋译 (37)

革兰氏阴性杆菌感染.....	(37)
呼吸道感染.....	(38)
泌尿道感染.....	(39)
腹腔感染.....	(40)
胃肠道感染.....	(40)
肝胆系统感染.....	(41)
妇科感染.....	(41)
皮肤、软组织感染.....	(42)
骨、关节感染.....	(42)
心血管感染.....	(43)
中枢神经系统感染.....	(43)
白细胞减少性热病.....	(44)
性病.....	(44)
预防性用药.....	(44)
五、氨基甙类的临床应用.....李常春译	(46)
抗微生物活性.....	(46)
药理学.....	(50)
副作用.....	(51)
局部用药.....	(53)
全身用药.....	(54)
六、其他抗生素的临床应用.....周 崑译	(57)
氯霉素.....	(57)
红霉素.....	(61)
万古霉素.....	(64)
四环素.....	(67)
七、抗厌氧菌药物的临床应用.....陈孟效译	(71)
甲硝哒唑(灭滴灵).....	(72)

林可霉素及克林达霉素（氯林可霉素或 氯洁霉素）.....	（ 75 ）
其他药物.....	（ 78 ）
八、抗霉菌化学药物治疗陈国熙译	（ 81 ）
药理学.....	（ 81 ）
临床应用.....	（ 85 ）
九、磺胺类和三甲氧苄氨嘧啶的	
临床应用.....刘景业译	（ 97 ）
磺胺类.....	（ 97 ）
三甲氧苄氨嘧啶（TMP）.....	（ 101 ）
三甲氧苄氨嘧啶与一种磺胺联合应用.....	（ 104 ）
十、开药方的构思陈国熙译	（ 109 ）
给药途径.....	（ 109 ）
孕期用药.....	（ 110 ）
化学预防.....	（ 111 ）
严重感染的即时治疗.....	（ 112 ）
实验室控制.....	（ 112 ）
对新药的评价.....	（ 113 ）
简单化开方.....	（ 115 ）
附：药物名称英汉对照表陈孟尧编	（ 118 ）

一、微生物对抗生素的耐药性

细菌对抗微生物制剂的耐药性，是对世界公共卫生的一个威胁。虽然开始时耐药菌只见于城市医院中，且今已成为人群获得性感染的病原以及人和动物的皮肤、口咽、肠道的栖居者。此外，耐药菌还能在相邻的甚至远离的国家间传播。耐药菌的广泛流行，是在环境、社会以及微生物遗传等多种因素的背景下，因错用与滥用抗生素的直接后果。耐药性的恶果不仅有碍我们对感染的处理，且影响治疗的费用与期限。

回顾历史，二十世纪三十年代氨苯磺胺（偶氮染料“百浪多息”的活性剂）的发现与应用，开始了抗微生物治疗的新时代。它彻底改革了许多感染的治疗，特别是革兰氏阳性和阴性球菌感染的治疗，并在第二次世界大战期间让患者获益。但是，不久就出现了耐磺胺药的细菌，如化脓性链球菌，尤见于正采用此药进行预防的军队中。随着青霉素的问世，人们转向探索其他天然的抗微生物制剂，掀起了寻求抗微生物制剂的“淘金热，”相继分离与检定了若干土壤微生物所产生的新抗生素：链霉素（1944）、氯霉素（1947）、金霉素（1948）、头孢菌素（1948，直至六十年代初才用于临床）和新霉素（1949）。其他的氨基甙类抗生素如卡那霉素见于二十世纪五十年代，尔后二十年中陆续出现了若干较新的氨基甙类抗生素：庆大霉素、托普霉素、丁胺卡那霉素。近十年来又有了新型的头孢菌素。

抗生素同磺胺药一样，随着应用也开始出现耐药性。起

初，偶见有对青霉素低度耐药的细菌，这些细菌所致的感染尚可用大剂量的抗生素加以治疗，但很快地出现了难以治疗和控制的高度耐药的菌株。二十世纪五十年代，耐青霉素的金黄色葡萄球菌已成为全世界各个医院的严重问题，此后，又出现了对多种不同抗生素耐药的菌株。起初分离到的微生物似乎只对一种抗生素耐药，但二十世纪五十年代在日本就发现了多重耐药的志贺氏菌属和大肠杆菌，首次报道了一株耐四环素、氯霉素、链霉素和磺胺的志贺氏痢疾杆菌。此菌株是从一位由香港回国的日本妇女粪便中分离到的，后来在其他病人中也发现多重耐药的志贺氏菌属。1959年日本发生了细菌性痢疾的大流行，病人中所分离到的细菌都对四种药物具有抗性，其耐药类型与那位回国妇女的志贺氏痢疾杆菌一致。日本学者还发现：这些病人肠道菌丛中的大肠杆菌也具有同样的耐药类型。这种多重耐药性并非由染色体突变所致，而是由于细菌获得了可传递的DNA分子（即所谓R因子或R质粒）之故。这些质粒如同五十年代初在大肠杆菌中所发现的致育性（F）因子一样，并非宿主的染色体成分。各种药物的耐药性，是由质粒上各个不同的基因所编码。此染色体外的成分，不久就被公认为世界各地多种不同细菌的耐药性基础。近十年来已发现了许多多重耐药的病原菌菌株，特别是肺炎双球菌、青霉素耐药的流行性感菌和淋球菌。

耐药性的遗传基础

最初出现的低度耐药菌株，其耐药基因是位于染色体上的，但很快地为带有质粒的高度耐药的菌株所取代。若干染

染色体介导的耐药性——即对二甲氧苯青霉素、利福平、哌啶酸和异烟肼的耐药性——也仍会给治疗造成困难（表1—1）。对某些 β -内酰胺类抗生素（如青霉素）的耐药性也可位于染

表1-1 抗生素耐药性的遗传基础

染色体*	质粒 ⁺	转座子		※
		单一	多重	
异烟肼	氨基甙类抗生素、林可霉素	氨苄青霉素	氨苄青霉素、磺胺	链霉素、
二甲氧苯青霉素	头孢菌素、呋喃妥英	氯霉素	红霉素、放线壮观霉素	
哌啶酸	氯霉素、青霉素	卡那霉素	庆大霉素、托普霉素	
利福平	红霉素、磺胺、磷霉素、四环素、褐霉酸、三甲氧苄氨嘧啶(TMP)	四环素 TMP	四环素、红霉素、TMP、链霉素	氯霉素、

*：对这些抗生素的耐药性基因仅见于染色体上。

+：耐药性基因也可在染色体上。

※：多重耐药基因可在同一转座子上。

染色体上，但多数重大的耐药性则与质粒有关。原先，R质粒可据其所介导的抗性及其在不同细菌中传递的能力来加以鉴定，后来发现某些耐药性质粒，虽自身不能传递，却能被其他质粒诱动，但后者多不表达可识别的遗传特性。如果耐药性易于丢失且不再回复，那就应考虑有R质粒存在。例如，在某些耐青霉素的金黄色葡萄球菌菌株中，曾因证实了敏感变异体的存在，结果才发现了金黄色葡萄球菌中的青霉素抗性质粒。此外，也可用某些化学药品诱致质粒的脱失，此法可用以鉴定许多染色体外不能传递的耐药性质粒。

目前，质粒可根据其与另一质粒共存于同一菌细胞中的能力，而分为若干的“不相容组”。肠道杆菌科中的质粒，可分为20多个不相容组；但葡萄球菌的分组不同于肠道

菌，而且组数也较少。最近采用的若干新技术，包括凝胶电泳，可根据质粒的大小不同（1~200百万道尔顿，约为细菌染色体的0.03~7%）来加以检测与区分。质粒间的相似性，可通过不同的限制性核酸内切酶，切割后所产生的碎片来加以判定，更为正确的判定则有赖于快速的DNA-DNA杂交技术。实际上，这些技术大大地促进了细菌及其质粒的流行病学研究。

质粒可以是耐药基因的媒介，而耐药基因本身又可分别位于不同的可移动的DNA小片段上，即所谓转座子上。这些转座子往往位居于质粒上，并能“跳跃（hop）”，即从一质粒跳到另一质粒上，或从质粒到染色体上。在多种细菌（如葡萄球菌）中，噬菌体也可以是转座子传播的重要媒介。转座子可带有单一的或多重的耐药性基因（表1-1）。转座子可进入各种细菌，即使藉以引进的媒介本身（质粒或噬菌体）业已从新宿主的细菌中丢失，它仍保持稳定。此乃因耐药性转座子可整合到新宿主菌的另一稳定的质粒上，或其染色体上之故。转座耐药性的发现，为理解耐药标记在细菌界中的快速传播提供了依据，有助于解释为什么不同种的细菌似已“演变”出相同的耐药基因。

这种传播的最突出的范例，在研究淋球菌和流行性感菌杆菌对青霉素抗性中得到了阐明，分子和生化分析证明：奈瑟氏菌属中的质粒同嗜血杆菌属中的一样，再者，这两种菌属中的青霉素抗性基因，同肠道杆菌科中的一常见青霉素抗性的转座子又有很大的同源性。看来，正常情况下并非处于同一生态学地位的细菌间，业已发生了转座子和质粒的交换。最近，在与软性下疳病有关的软性下疳杆菌中的一个类似质粒上，又鉴定出一相似的转座子。

业已证实，在不同种的链球菌中，在链球菌和干酪乳杆菌、金黄色葡萄球菌以及芽胞杆菌属这三者之间，存在着质粒和转座子的传递。事实上，经由质粒或噬菌体为媒介的转座子的移动性，可使所有的微生物都易于受到耐药基因的侵袭。就这一点来说，诸如军团杆菌、分枝杆菌，甚至梅毒螺旋体，这些微生物中隐蔽性质粒的发现是值得关切的。

在链球菌属（包括肺炎双球菌）和若干种的类杆菌、梭状芽胞杆菌和嗜血杆菌中，发现了一种特殊的耐药性的传递类型，无需通过质粒或噬菌体的介导，染色体上的耐药基因可在这些细菌的染色体中传递。在嗜血杆菌属中，整合到染色体上的质粒与这种类型的传递有关；而在某些 D 链球菌中，四环素耐药性的传递也可能是通过转座子本身而传递。近来已有关于这一类型传递的报道：缺乳链球菌染色体上的红霉素、四环素和氯霉素的抗性，是经由一分子量约为400万道尔顿的转座子，而传递给其他链球菌的。此外，还发现肺炎双球菌染色体上的四环素的抗性基因，同其他各组链球菌的四环素的抗性基因以及金黄色葡萄球菌中至少有一种四环素的抗性基因都具有同源性。可见，这些可传递抗性的成分的传递并不需要质粒，而事实上在某些细菌中，这些可传递抗性的成分也并非经常都位于质粒上，或都要藉质粒而进行传递的。

耐药机制

细菌对抗各种抗微生物制剂的机制是多种多样的（表1-2）。染色体上的抗性，除了由转座子插入所致之外，一般地说都属一种单一低度的非酶促机制。在许多细菌中，这

些抗性似与渗透性的降低有关,如脑膜炎双球菌、分支杆菌和肺炎双球菌的抗性以及金黄色葡萄球菌对二甲氧苯青霉素的抗性。位于染色体上的 β -内酰胺类抗生素的降解酶以及由染

表1-2 质粒和/或转座子介导的耐药机制

抗 生 素		作用靶	抗微生物作用	耐药机制	对药物的作用	药物钝化
氨基甙类	链霉素 新霉素 卡那霉素 丁胺卡那霉素 托普霉素	30S核糖体亚单位	抑制蛋白质合成	(1)酶钝化 N-乙酰化作用 O-磷酸化作用 O-核苷酸化作用 (2)阻断转运	+	+
					+	+
β -内酰胺类	青霉素、头孢菌素	细胞壁蛋白	抑制细胞壁合成	β -内酰胺环的酶水解作用	+	+
氯霉素		50S核糖体亚单位	抑制蛋白质合成	(1)酶O-乙酰化作用 (2)影响渗透性	+	+
MLS组	大环内酯类 林可霉素 链阳性霉素	50S核糖体亚单位	抑制蛋白质合成	23S核糖体RNA酶甲基化作用	-	-
磺胺		二氢叶酸合成酶	抑制叶酸合成	取代药物抗性酶	-	-
TMP		二氢叶酸还原酶	抑制叶酸合成	取代药物抗性酶	-	-
四环素类	四环素 强力霉素 二甲胺四环素	30S核糖体亚单位	抑制蛋白质合成	(1)能量依赖性外流 (2)胞内作用	+	+

色体介导的利福平抗性（经由抗性 RNA 多聚酶）和喹啉酸抗性（经由抗性旋转酶）则属例外。

一般说，质粒或转座子介导的抗性是高度耐药的，且具

较活跃的作用过程(表2-1)。某些质粒介导的青霉素和氯霉素抗性似亦与渗透性有关,不过其精确机制至今未明。不少质粒介导的抗性是与酶类对药物的作用有关,酶可钝化或降解药物的活性成分而使药物在胞外失活。属于这一范畴的酶类有:破坏青霉素和头孢菌素 β -内酰胺环的 β -内酰胺酶及使氯霉素钝化的各种酶类。 β 内酰胺酶(青霉素酶及头孢菌素酶)具有种内、种间的异质性,可藉它们不同的钝化底物谱及凝胶电泳中不同的分子量与等电点而加以区别。因为它们的作用位点是一样的,所以一种酶能对一种以上的 β -内酰胺抗生素产生抗性。氯霉素的钝化是由不同的乙酰转移酶对药物的各羟基位点的乙酰化作用所致,这些酶由质粒或转座子上的抗性因子所编码。革兰氏阳性菌和阴性菌两者都有这种质粒与转座子,而这些细菌中的酶类似系由不同的基因所编码。

氨基甙类抗生素的钝化,则是由不同的钝化酶对药物上特定位点和不同位点的乙酰化、核苷酸化或磷酸化作用所致。这类酶多数对胞外药物没有作用。在各种各样的细菌中均有此类酶的异质性,可藉各种酶类所作用的氨基甙类及特殊的检测系统而加以区别。一般认为此类药物的抗生基础,在于少量已钝化的药物的双重作用:即既不能抑制蛋白质的合成,又有碍未钝化抗生素与核糖体结合以及细菌的摄入。

至于四环素,其抗性是与药物在胞内积聚的降低有关。这种降低乃因抗性因子介导能量的依赖性药物的外排所致,而与药物的降解无关。同氯霉素的抗性一样,四环素的抗性也是由许多不同的遗传因子所决定的。因为药物的积聚虽净减了 $\frac{8}{10} \sim \frac{9}{10}$,但不能完全解释对此药物的抗性,竟增加了100~

200 倍这一现象，故很可能存在着另一机制——也许是与药物在菌体内的某种分隔作用有关。

另一种质粒介导的抗性机制，是与作用靶的改变有关，如革兰氏阳性菌对 MLS 类抗生素的抗性、23S核糖体RNA的甲基化，使药物无法与靶（核糖体）相结合。红霉素可诱导甲基化，一旦发生RNA甲基化，就将对林可霉素和其他大环内酯类以及链阳性菌素具有交叉的抗性。

抗叶酸类药物（磺胺和TMP）的抗性，可作为另一类型抗性机制的范例。其抗性是由于某种酶类的合成所致，这种酶是由质粒指令而产生，对药物具有抗性；它可在生物合成途径中取代由染色体所指令的对药物敏感的酶，使细菌叶酸的合成不受药物的影响（表1-2）。这种“取代酶”的机制可产生很高的抗性。

在大量使用抗生素的情况下，尤以四环素、MLS类、磺胺和TMP等更值得注意，因为它们的耐药机制并不使药物钝化。氨基甙类抗生素的钝化酶，对胞外的药物无作用，因而药物也可在菌体外存留无损（表1-2）。这样势必在外环境中造成活性抗生素的积储。这是一个严重的问题，因为存留于外环境中的药物可保持稳定，并不断地选择各种具有抗性的微生物。例如，我们曾发现人和啮齿类动物的粪便在室温中存留数月之后，虽有多种耐药菌存在，但对四环素的活性并不下降。其他学者也发现在饲料中的四环素具有稳定性。上述的这些耐药机制都具有“双重危害”：不仅使该菌具有抗性，且存留于环境中不被破坏的抗生素还可选择更多的耐药性细菌。

抗性基因的来源尚不明。若干研究揭示：产生各种抗生素的土壤微生物，也存在对该药物有类似的抗性机制。推测

处于同一的或重叠的生态小环境中，各种微生物间有着某种方式的遗传交换，这可能就是抗性基因处于染色体之外的DNA成分上的原因。不过这难以解释，多个不同的抗性基因能一起进入同一菌的细胞内并在同一的质粒上，尤其因为这些抗性基因所针对的抗生素，是由多种极不相同的土壤微生物所产生的。由于大规模使用了抗生素，大大地加速了自然选择的进程，所以在医院菌株以及大量使用抗生素地区的人群粪便的分离物中，已有对6~8种抗生素耐药的菌株。

耐药性质粒和转座子的贮主

对抗生素问世前冰冻保存的细菌，以及在未使用过抗生素的人群的分离物，所进行的研究工作使我们得知：抗性基因与质粒在抗生素应用于人类之前早已存在。可以推测，随着抗生素的产生，这些抗性基因已处于同一小环境的微生物中经历了一定的演化过程。它可解释耐药性最先在肠道菌中被发现的部分原因。虽然大肠杆菌不是肠道菌丛的主要成员（它只有厌氧菌的 $\frac{1}{1000}$ ），但它是最常见的需氧性肠道杆菌，且已成为R质粒和转座子的贮主；它还能把R质粒和转座子传递给相邻的非致病菌与致病菌。这些抗性基因进入新宿主是一“不可返回”的过程。淋球菌中的抗青霉素菌株，已成为人类环境中的新成员。皮肤上的表皮葡萄球菌和许多链球菌，似已是革兰氏阳性菌的质粒和接合性抗性的贮主。非致病菌中的抗性基因已引起人们的关注：这些细菌可接受同一抗生素，在动物和人群间发生自然的交换。在人和动物中，已发现有多种血清型相同的大肠杆菌；在人和动物中，又都能从分离到的革兰氏阳性和阴性的细菌中检出了一些同