

临床抗菌药理学

戴自英 主编

• 人民卫生出版社 •

内 容 提 要

本书系在《实用抗菌素学》的基础上,结合近年来国内、外抗菌药物新进展重新编写。内容包括抗生素、磺胺药、其他具有抗菌作用的中草药和化学制剂。全书共分总论、各论和临床应用三部分。为适合临床需要,书中除系统阐述抗菌药物的使用规律以及各类药物的特点外,特别对 β -内酰胺类抗生素(青霉素类、头孢菌素类等)、氨基糖甙类抗生素、合理用药和抗菌药物在临床各科中的应用作了详尽的阐述,并改名为《临床抗菌药理学》。可供各级临床医师和临床药物工作者参考。

责任编辑 刘家菴

封面设计 肖恩仲

临床抗菌药理学

戴 自 英 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)

人民卫生出版社印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 35印张 4 插页 815千字

1985年 8 月第 1 版 1985年 8 月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00,001—12,800

统一书号: 14048·4955 定价: 8.95元

[科技新书目 97 — 67]

前 言

本书系在 1977 年版《实用抗菌素学》的基础上结合国内、外最新进展重新编写，并改名为《临床抗菌药理学》。全书共分总论、各论和临床应用三部分。除临床常用的抗生素外，还包括磺胺药、其他化学合成抗菌药以及具有抗菌作用的中草药等。

近年来临床药理学、特别是药代动力学的发展对于安全、合理而有效地应用抗菌药物具有重要意义。临床上用药已发展到在不同生理（老年人、婴幼儿、孕妇、乳妇等）和病理状态（肝、肾功能减退等）下逐步做到给药方案个体化。在抗菌药物的作用机理和细菌耐药性的机理方面也有不少新的发现，本书就上述内容结合新的进展作了增补。半合成抗生素，特别如 β -内酰胺类，仍是近年新药研制的重点，本书对其中主要品种如青霉素类、头孢菌素类和新的非典型结构的 β -内酰胺类，以及氨基糖甙类、利福霉素类等抗生素作了系统和详尽的阐述。酶抑制剂、酶抑制剂与抗菌药物的复合剂是抗菌药物研究中的一个新课题，并已初步取得了可喜的成绩，在有关章节中也有所涉及。此外，抗菌药物的使用过多和滥用是近年来世界范围内带有普遍性的问题，其引起的直接后果是细菌耐药性的增加和因正常菌群失调而引起的二重感染，解决问题的最有效办法是用药合理化。本书中对合理用药原则，各种抗菌药物的应用方法和临床评价等也列有专章或专题介绍。

为便于读者阅读和查考，在书末新增加以细菌、药物以及疾病名称为主的索引，并附有中、英文药名对照。我们在编写过程中曾查阅有关文献资料达数千篇，经过慎密选择后仅在各章节后列出主要文献数篇至十数篇。

本书主要供各科临床医师、临床药学工作者参考。限于作者等水平，错误和不足之处在所难免，望读者继续批评指正。

中国医学科学院抗生素研究所蔡年生、上海市药检所胡家露、本院潘孝章、张永信、顾亚明、施耀国等同志在本书编写过程中曾提供资料、协助实验操作及索引编写等工作，为本书的及早出版作出了贡献，在此一并致谢。

目 录

第一篇 总 论

第一章 抗菌药物概述	1
第二章 微生物对抗菌药物的敏感性和体内药物浓度测定	6
第一节 菌种对抗菌药物的敏感度(药敏)测定	6
第二节 体液内抗菌药物浓度的测定	23
第三章 抗菌药物的药理作用及药物代谢动力学	34
第一节 抗菌药物的临床药理学原则与药物代谢动力学	35
第二节 抗菌药物的吸收、分布和排泄	38
第四章 抗菌药物的副作用	49
第一节 毒性反应	49
第二节 过敏反应	57
第三节 二重感染	61
第五章 抗菌药物的作用机理和细菌的耐药性	65
第一节 抗菌药物对细菌的作用机理	65
一、干扰细菌细胞壁的综合	65
二、损伤细菌细胞膜	72
三、影响细菌细胞蛋白质的合成	73
四、抑制细菌核酸合成	77
五、其他	78
第二节 抗菌药物在体内的作用	80
第三节 细菌对抗菌药物的耐药性	82
第六章 抗菌药物的合理使用	91
第一节 临床应用抗菌药物的基本原则	91
第二节 抗菌药物的预防性应用	92
第三节 抗菌药物的治疗性应用	97
第四节 抗菌药物的联合疗法	107
第五节 抗菌药物的投药法	113

第二篇 各 论

第一章 青霉素类抗生素	118
第一节 青霉素G	118
第二节 苯氧青霉素	120
第三节 耐青霉素酶的半合成青霉素	121

一、甲氧苯青霉素·····	121
二、乙氧萘青霉素·····	122
三、异噁唑组青霉素·····	122
第四节 广谱半合成青霉素·····	125
一、氨基青霉素·····	125
(一) 氨苄青霉素·····	125
(二) 水解为氨苄青霉素的半合成青霉素·····	127
1. 缩酮青霉素·····	127
2. 吡氨青霉素·····	127
3. 甲烯氨苄青霉素·····	127
4. 酞氨青霉素·····	127
5. 氨苄青霉素甲戊酯·····	128
(三) 氨苄青霉素同类品·····	128
1. 羟氨苄青霉素·····	128
2. 环烯氨苄青霉素·····	129
3. 环青霉素·····	129
二、对假单胞菌有明显活性的青霉素·····	130
(一) 羧苄青霉素·····	130
(二) 羧苄青霉素酯化物·····	132
(三) 羧噻吩青霉素·····	132
(四) 磺苄青霉素·····	133
(五) 磺氨苄青霉素·····	133
(六) 呋苄青霉素·····	133
(七) 苯咪唑组青霉素·····	134
(八) 氧哌嗪青霉素·····	136
(九) 萘啶青霉素·····	138
第五节 主要作用于革兰氏阴性菌的青霉素·····	139
一、氮草脒青霉素和吡呋氮草脒青霉素·····	139
二、羧噻吩甲氧青霉素·····	141
第二章 头孢菌素类抗生素·····	142
第一节 第一代头孢菌素·····	142
一、在体内代谢发生去乙酰化作用者·····	142
(一) 头孢噻吩·····	142
(二) 头孢吡硫·····	145
(三) 头孢乙氧·····	145
二、在体内不被代谢经注射给药者·····	146
(一) 头孢噻啶·····	146
(二) 头孢唑啉·····	147
(三) 头孢硫脒·····	150
(四) 头孢噻乙胺唑·····	152
(五) 头孢氨甲苯唑·····	152
(六) 头孢去甲唑啉·····	153

(七) 头孢氯氮环酮·····	153
(八) 其他·····	153
三、口服吸收的头孢菌素·····	154
(一) 头孢氨苄·····	154
(二) 头孢环己烯·····	156
(三) 头孢羟氨苄·····	156
(四) 头孢氯氨苄·····	157
(五) 头孢羟氨唑·····	158
(六) 头孢环烯氨·····	158
第二节 第二代头孢菌素·····	159
一、头孢羟唑·····	159
二、头孢呋肟·····	163
第三节 第三代头孢菌素·····	165
一、头孢氨噻肟·····	165
二、头孢去甲噻肟·····	168
三、头孢氨噻肟唑·····	171
四、头孢三嗪噻肟·····	173
五、头孢噻甲羧肟·····	175
六、头孢氧哌唑·····	178
七、头孢磺吡苄·····	181
第三章 其他β-内酰胺抗生素·····	183
第一节 头霉素·····	183
一、头霉甲氧噻吩·····	183
二、头霉甲氧氰唑·····	185
第二节 羧氧酰胺菌素·····	187
第三节 硫霉素和亚胺硫霉素·····	190
一、硫霉素·····	190
二、亚胺硫霉素·····	190
第四节 β -内酰胺酶抑制剂·····	192
一、棒酸·····	192
二、青霉烷砜·····	195
第五节 噻肟单酰胺菌素·····	197
第四章 氨基糖甙类抗生素·····	199
总论·····	199
第一节 链霉素·····	210
第二节 卡那霉素·····	215
第三节 丁胺卡那霉素·····	219
第四节 双去氧卡那霉素B·····	222
第五节 庆大霉素·····	223
第六节 妥布霉素·····	230
第七节 西梭霉素·····	233

乙基西梭霉素	234
第八节 里杜霉素	236
第九节 核糖霉素	237
第十节 新霉素	237
第十一节 巴龙霉素	240
第十二节 丁胺菌素	240
第十三节 福提霉素	242
第五章 四环素类抗生素 (四环素、土霉素、金霉素、去甲基金霉素、强力霉素、甲烯土霉素、二甲胺四环素)	245
第六章 氯霉素类抗生素	256
第一节 氯霉素	256
第二节 甲砒霉素	264
第七章 大环内酯类抗生素	268
第一节 红霉素	268
第二节 麦迪霉素	272
第三节 乙酰螺旋霉素和螺旋霉素	274
第四节 柱晶白霉素	275
第五节 竹桃霉素和三乙酰竹桃霉素	276
第六节 交沙霉素	277
第七节 玫瑰霉素	278
第八章 林可霉素和氯林可霉素	280
第九章 多肽类抗生素	284
第一节 多粘菌素类抗生素	284
第二节 杆菌肽	288
第三节 万古霉素	289
第十章 利福霉素类抗生素	292
第十一章 抗结核药物	304
第一节 异烟肼(附异烟胺)	304
第二节 对氨基水杨酸	306
第三节 乙胺丁醇	308
第四节 乙硫异烟胺及丙硫异烟胺	310
第五节 吡嗪酰胺	310
第六节 氨硫脲	311
第七节 环丝氨酸	312
第八节 紫霉素	312
第九节 卷曲霉素	313
第十节 抗结核药物的治疗原则	313
第十二章 抗麻风药物	316
第一节 氨苯砒	316

第二节 其他抗麻风药物	317
第十三章 抗真菌药物	319
第一节 两性霉素B	319
第二节 球红霉素	323
第三节 制霉菌素	324
第四节 曲古霉素	325
第五节 克念菌素	325
第六节 金褐霉素	326
第七节 汉霉素	326
第八节 萨拉霉素	326
第九节 灰黄霉素	327
第十节 5-氟胞嘧啶	329
第十一节 克霉唑	331
第十二节 双氯苯咪唑	332
第十三节 氯苯甲氧咪唑	335
第十四节 酮康唑	335
第十五节 羟苄脒羟乙基磺酸盐	336
第十四章 抗病毒药物 (金刚烷胺、碘苷、阿糖腺苷、阿糖胞苷、无环鸟嘌呤、甲苄噻脲、三氮唑核苷、干扰素及干扰素诱导剂)	338
第十五章 磺胺药	344
第一节 磺胺药总论(附甲氧苄氨嘧啶)	344
一、抗菌作用及作用机理	344
二、吸收、分布和排泄	347
三、副作用	351
四、临床应用	353
第二节 磺胺药各论	356
一、口服易吸收的磺胺药	356
(一) 磺胺异噁唑 (SIZ)	356
(二) 磺胺乙基胞嘧啶 (SC)	356
(三) 磺胺甲基异噁唑 (SMZ)	356
(四) 磺胺嘧啶 (SD)	357
(五) 磺胺-5-甲氧嘧啶 (SMD) 及磺胺 6-甲氧嘧啶 (SMM, DS ₃₆)	357
(六) 磺胺-3-甲氧吡嗪 (SMPZ)	357
(七) 磺胺-5,6-二甲基嘧啶 (SDM')	358
二、肠道不易吸收的磺胺药	358
(一) 磺胺脒 (SG)	358
(二) 琥珀酰磺胺噻唑 (SST) 及酞磺胺噻唑 (PST)	358
(三) 水杨酸偶氮磺胺吡啶 (SASP)	358
三、局部用磺胺药	358
(一) 磺胺醋酸钠 (SA-Na)	358
(二) 磺胺嘧啶银盐 (SD-Ag)	359

(三) 甲磺灭脓 (SML).....	359
四、复方磺胺药.....	359
第十六章 呋喃类药物 (呋喃西林、呋喃唑酮、呋喃妥因、呋喃硫唑酮).....	361
第十七章 其他抗菌药物.....	363
第一节 新生霉素.....	363
第二节 褐霉素.....	365
第三节 磷霉素.....	366
第四节 创新霉素.....	369
第五节 萘啶酸.....	370
第六节 吡哌酸.....	371
第七节 甲硝哒唑及甲硝磺酰咪唑.....	372
第八节 孟德立胺.....	375
第十八章 抗感染中草药.....	377
第一节 中草药的体外筛选方法.....	377
第二节 中草药各论.....	378
一、穿心莲.....	378
二、大蒜.....	380
三、金荞麦.....	381
四、苦木.....	381
五、黄连及黄连素(小檗碱).....	382
六、飞扬草(奶母草).....	382
七、鱼腥草及鱼腥草素.....	383

第三篇 临床应用

第一章 抗菌药物在内科领域的应用.....	384
第一节 败血症.....	384
第二节 感染性心内膜炎的治疗.....	393
第三节 细菌性脑膜炎的治疗.....	401
第四节 呼吸道感染的治疗.....	410
第五节 急性感染性腹泻的治疗.....	417
第六节 尿路感染的治疗(附前列腺炎).....	421
第七节 其他内科感染性疾病的治疗.....	429
第八节 抗菌药物在特殊情况下的应用.....	436
一、肝肾功能减退时的抗菌药物应用.....	436
(一) 肝功能减退时的抗菌药物应用.....	436
(二) 肾功能减退时的抗菌药物应用.....	438
二、抗菌药物在老年感染患者中的应用.....	446
三、抗菌药物在免疫缺陷者中的应用.....	447
四、抗菌药物在难治性感染中的应用.....	452
第二章 抗菌药物在儿科领域中的应用.....	456

第一节 抗菌药物在新生儿的应用	456
第二节 常见感染性疾病的治疗	462
第三章 抗菌药物在外科领域中的应用	472
第一节 各种外科感染性疾病的治疗	472
第二节 腹部手术前的肠道灭菌准备	477
第三节 严重烧伤后抗菌药物的应用	478
第四节 骨科感染性疾病的治疗	481
第四章 抗感染药物在妇产科领域内的应用	486
第五章 眼科感染性疾病的治疗	493
第六章 耳鼻咽喉科感染性疾病的治疗	499

附 录

一、抗菌药物的用法及剂量表	503
二、国内常用的一些抗菌药物的制剂和剂型	512
三、汉英药物名词对照	517
四、英汉药物名词对照	520

索 引

第一篇 总 论

第一章 抗菌药物概述

抗菌药物系指具杀菌或抑菌作用、可以全身应用（包括口服、肌注、静注等）的各种抗生素、磺胺药、其他抗菌药物（异烟肼、甲硝哒唑、呋喃类、萘啶酸、吡哌酸等）和中草药等而言；而不可内服、毒性强、仅供局部使用的来苏儿、新洁而灭、硫柳汞、碘酊等一般称为消毒杀菌剂，不包括在本书讨论范围内。

微生物间的拮抗现象在百余年前即已受到重视，1876年 Tyndall 发现繁殖于细菌悬液表面的青霉菌，可使混浊的悬液转清。1877年 Pasteur 和 Joubert 发现空气中的一些普通细菌，可以抑制炭疽杆菌的生长。

磺胺药为最早发现的毒性低而抗菌作用强的化学药物，1907年由 Gelmo 首先报道，也有以为系 Klarer 和 Mietzsch 于1932年所合成。第一个合成的是百浪多息（prontosil），Domagk 于1935年首次报告其治疗效果，其应用使溶血性链球菌所致产褥热的病死率有显著下降。此后高效或长效而副作用较少的品种如磺胺嘧啶（SD, sulfadiazine）、磺胺异噁唑（SIZ, sulfisoxazole）、磺胺甲基异噁唑（SMZ, sulfamethoxazole）、磺胺3甲氧吡嗪（SMPZ, sulfametopyrazine）、周效磺胺（SDM', sulfamethoxine）等陆续出现；而更重要的是1968年以来将甲氧苄氨嘧啶（TMP, trimethoprim）与磺胺药，特别是与 SMZ 或 SD 合用，发现抗菌活性增强很多倍，抗菌和治疗范围也有所增广。异烟肼于1952年问世，由于其价格低、毒性小，至今仍是治疗结核病的最好药物之一。甲硝哒唑（metronidazole）于七十年代始被广泛应用于厌氧菌感染。呋喃类于四十年代初期即作为化学治疗剂应用于临床，其合成衍生物多达千余种，应用较广者为呋喃妥因（nitrofurantoin）和呋喃唑酮（furazolidone）。萘啶酸（nalidixic acid）于1962年合成，于1964年采用。吡哌酸（pipemidic acid）为一对绿脓杆菌也具抗菌活性的口服药物，1975年后应用于临床。具抗菌作用的中草药有穿心莲、大蒜、黄连、鱼腥草等。

抗生素的研究始于何时尚难断言，但仅在1940年青霉素G（penicillin G）问世后才有迅速的发展。1929年 Fleming 发现污染葡萄球菌平皿上的青霉菌，有拮抗和溶解球菌菌落的现象。Fleming 虽从青霉菌培养液中获得一活性物质，称之为青霉素，并曾作了一些初步探索，因含杂质过多，不合临床应用而作罢。

1940年 Florey、Chain、Abraham、Heatley 等继续 Fleming 的未完工作，在相当简陋的条件下发明了可供人体注射用的青霉素G。当时由于收率低、产量少，常需从上一患者的尿中回收药物，再供下一病人使用。第二次世界大战促使英美携手协作，从改进培养条件、选育良种、扩大试制等方面进行了研究，使青霉素G于1945年后进入大规模生产阶段。

抗生素的定义为 Waksman 于 1942 年所拟定，系指在高稀释度下对一些特异微生物（细菌、真菌、立克次体、病毒、支原体、衣原体等）有杀灭或抑制作用的微生物产物（次级代谢物）而言。此后用化学方法合成的仿制品、具有抗肿瘤作用的微生物产物、抗生素母核加入不同侧链者（半合成抗生素）等也均称为抗生素。

在青霉素 G 扩大生产的同时，世界各地进行了新抗生素的大量筛选工作，在土壤中找寻产生新抗生素的新菌种者尤多。Waksman 于 1944 年自灰链霉菌培养中分离出链霉素（streptomycin）。链霉菌是一些常用抗生素（四环素、氯霉素、红霉素、卡那霉素等）的产生菌。

氯霉素（chloramphenicol）和多粘菌素 B（polymyxin B）于 1947 年、金霉素（chlortetracycline）于 1948 年、新霉素（neomycin）于 1949 年、土霉素（oxytetracycline）和制霉菌素（nystatin）于 1950 年、红霉素（erythromycin）于 1952 年、四环素（tetracycline）于 1953 年、新生霉素（novobiocin）和

表 1·1-1 临床上比较常用的抗生素

抗生素	来源	主要拮抗对象	发现或/及报道年份
青霉素 G	青霉菌	革兰氏阳性菌、螺旋体	1929~1940
灰黄霉素	青霉菌	表浅真菌	1939~1945
链霉素	链霉菌	革兰氏阴性菌、结核杆菌	1944
氯霉素	链霉菌，合成	革兰氏阳性及阴性菌、立克次体	1947
多粘菌素 B	多粘杆菌	革兰氏阴性菌	1947
金霉素	链霉菌	同氯霉素、支原体	1948
新霉素	链霉菌	革兰氏阴性菌、葡萄球菌	1949
土霉素	链霉菌	同金霉素	1950
制霉菌素	链霉菌	各种真菌	1950
红霉素	链霉菌	革兰氏阳性菌、支原体	1952
四环素	链霉菌	同金霉素	1953
新生霉素	链霉菌	革兰氏阳性菌	1954~1955
两性霉素 B	链霉菌	各种真菌	1955
环丝氨酸	链霉菌，合成	结核杆菌	1955
万古霉素	链霉菌	革兰氏阳性菌	1956
卡那霉素	链霉菌	同新霉素	1957
巴龙霉素	链霉菌	同新霉素、阿米巴原虫	1959
林可霉素	链霉菌	革兰氏阳性菌	1962
庆大霉素	小单孢菌	同卡那霉素、绿脓杆菌	1963
妥布霉素	链霉菌	同庆大霉素	1968
磷霉素	链霉菌，合成	革兰氏阳性及阴性菌	1969
西梭霉素	链霉菌	同庆大霉素	1970

注：本表不包括半合成的青霉素类、头孢菌素类、氨基糖甙类、四环素类等在内。

两性霉素B (amphotericin B) 于1955年、卡那霉素 (kanamycin) 于1957年、巴龙霉素 (paromomycin) 于1959年、林可霉素 (lincomycin) 于1962年、庆大霉素 (gentamicin) 于1963年、磷霉素 (fosfomycin) 于1969年等被陆续发现或报道 (表 1·1-1)。截至1975年为止, 发现的抗生素总数已达5,000种以上。

自表 1·1-1 中可以看出, 临床上常用的抗生素除青霉素G、庆大霉素、多粘菌素B等外, 绝大多数得自放线菌科中的链霉菌。各种抗生素的抗菌谱窄广不一, 如四环素类、氯霉素等不仅对革兰氏阳性及阴性菌有抗菌活性, 且对立克次体、支原体、衣原体等也具相当拮抗作用, 因此有“广谱抗生素”之称, 实际上这一名称并不恰当。青霉素G的发现较早, 但仍被认为是治疗敏感菌感染的首选药物。红霉素、万古霉素、林可霉素、新生霉素、多粘菌素B等的抗菌谱较四环素类、氯霉素等为窄。卡那霉素、链霉素、庆大霉素、新霉素、妥布霉素、西梭霉素、巴龙霉素等属于氨基糖甙类 (aminoglycosides), 对革兰氏阴性菌的活性较对革兰氏阳性菌为强。

1959年 Batchelor 等和1961年 Abraham 等分别分离出青霉素母核6-APA和头孢菌素母核7-ACA, 这为半合成青霉素和头孢菌素的研究提供了必要基础, 且在新品种的发展方面取得了辉煌成就。近十年来, 更是半合成抗生素品种发展的飞跃时期, 目前所合成的一些新青霉素和新头孢菌素不仅抗菌活性强、抗菌谱广, 后者中相当一部分对细菌所产生的各种 β -内酰胺酶比较稳定。此外, 近年来尚对四环素类、氨基糖甙类、利福霉素类 (rifamycins)、大环内酯类 (macrolides, 红霉素、麦迪霉素等属此) 等进行了结构改造, 制成了一些具较强活性或具有特异性能的半合成新品种。半合成青霉素中较著者有甲氧苄青霉素 (methicillin)、异噁唑青霉素类 (isoxazolyl penicillins) 如苯唑青霉素 (oxacillin)、邻氯青霉素 (cloxacillin) 等; 氨苄青霉素 (ampicillin)、羧苄青霉素 (carbenicillin)、氧哌嗪青霉素 (piperacillin)、氮萘肟青霉素 (mecillinam) 等; 半合成头孢菌素中较著者有头孢噻吩 (cephalothin)、头孢唑啉 (cefazolin)、头孢硫脒 (cefathiamidine)、头孢羟唑 (cefamandole)、头孢氨噻肟 (cefotaxime)、头孢氧哌唑 (cefoperazone) 等。半合成利福霉素中常用者有利福平 (rifampicin), 半合成四环素中常用者有强力霉素 (doxycycline) 和二甲胺四环素 (minocycline), 半合成氨基糖甙类中国内采用者有丁胺卡那霉素 (amikacin), 半合成林可霉素中国内采用者有氯林可霉素 (clindamycin)。

β -内酰胺酶抑制剂于1969年开始研制, 通过微生物筛选和青霉素结构改造, 已获得多种酶抑制剂, 如棒酸 (clavulanic acid)、青霉烷砒 (sulbactam)、硫霉素 (thienamycin) 等。复方棒酸-羧氨苄青霉素口服治疗呼吸道、尿路和皮肤软组织感染近2000例, 疗效良好。青霉烷砒的抑酶活力较棒酸约弱2~5倍, 但稳定性则较好, 两种酶抑制剂与 β -内酰胺类的某些复方已制成注射剂, 并应用于临床。硫霉素本身具较强的抗菌活性, 其半合成衍生物亚胺硫霉素的抗菌谱特广, 因在肾小管细胞内易因二肽酶的作用而失活, 故宜与二肽酶抑制剂合用; 亚胺硫霉素现已属临床试验阶段, 用以治疗混合细菌感染已初步取得效果。

目前医用抗生素中国内较常用的有四环素、土霉素、青霉素G、链霉素、氯霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、红霉素、氨苄青霉素、羧苄青霉素、强力霉素、灰黄霉素 (griseofulvin) 等, 次常用的有苯唑青霉素、多粘菌素B及E、头孢噻吩、羟氮

苄青霉素 (amoxicillin)、利福平、两性霉素B、制霉菌素等,较少用的有其他半合成青霉素和头孢菌素、妥布霉素、丁胺卡那霉素、林可霉素、氯林可霉素、麦迪霉素 (midecamycin)、乙酰螺旋霉素 (acetylspiramycin)、新生霉素、万古霉素、磷霉素等。国内虽已试制成功一些新的半合成青霉素和头孢菌素,但在最近数年内仍难以取代常用的原型抗生素和旧品种。酶抑制剂如棒酸和青霉烷砜,虽在一定程度上恢复了某些抗生素的抗菌活性,但目前应用病例尚少,且其抗酶范围有限,故在临床应用上仍将处于次要地位。

抗菌药物特别是抗生素的滥用和浪费现象在国内外均十分严重,不仅消耗大量粮食,也带来很多不良副作用和后果,因此合理使用抗菌药物的宣传教育仍应列为重要的课题。这里涉及的范围较广,包括抗菌药物的适应症和药物代谢动力学、细菌耐药性的变迁情况、特殊情况(肝、肾功能减退等)下抗菌药物的正确运用等。临床工作者对常见致病菌和抗菌药物的治疗作用比较重视,而对一些条件致病菌和药物在体内的代谢情况则比较生疏,故应有临床药理学和临床微生物学工作者参加疑难感染性疾病的会诊,方能确定更合理的给药方案。抗菌药物的基础理论探讨在国内尚属薄弱环节,今后应加强药物作用原理和细菌耐药性的研究。

常见致病菌如金黄色葡萄球菌(金葡菌)、大肠杆菌、肺炎球菌、痢疾杆菌、溶血性链球菌、绿脓杆菌等对四环素的耐药率已达50~90%以上,而四环素口服制剂的生物利用度又较低,其中尤以四环素砜为著,且后者每含有较多具毒性的差向或脱水异构体,因此有必要调整四环素类的产量和制剂,并严格控制其应用指征。

磺胺药和TMP的合剂如复方新诺明(复方SMZ-TMP)和双嘧啶(复方SD-TMP),其体外抗菌活性较强,临床采用也取得良好效果,值得重视和推广。

最近十年来处理革兰氏阴性杆菌如绿脓杆菌、大肠杆菌、变形杆菌等所致的感染已有一些有效而低毒的药物,但抗真菌和抗病毒的药物不仅数量少,且毒性也偏大,因此继续找寻疗效好、毒性低的药物刻不容缓。干扰素似为一有前途的广谱抗病毒药,但来源有限,期望在基因工程合成上能取得较大的进展,则将有可能在临床上大规模试用。

除在 β -内酰胺类和氨基糖甙类领域内继续研究对耐药菌有效的衍生物外,对海底土壤中微生物进行试验较在地面上广泛采土分离所得者(已近饱和程度),更有可能发现新的抗生物质。此外,在新抗生物质的研究中还应开展微生物人工诱变、细胞融合、DNA重组等技术。也不应忽视,微生物除产生抗生物质外,尚可产生各种具药理活性或低分子增强免疫功能的物质,后者可能对难治性感染的药物治疗效果有所提高。采用新的给药途径,有可能发现已知抗生素的新用途,如万古霉素经口服给药时,在肠道内发挥很强杀菌效果,可用以治疗假膜性肠炎。

主要参考文献

1. 戴自英主编:1977,《实用抗菌素学》,1~5,上海人民出版社
2. 磺胺、抗菌素性能疗效调查组:1973,《磺胺、抗菌素类药物的性能和应用》,21~57,人民卫生出版社

3. Florey HW et al: 1949, 《Antibiotics》, 1~73, Oxford University Press
4. Garrod LP et al: 1981, 《Antibiotic and Chemotherapy》, 5th edition, 1~10, Churchill Livingstone
5. 梅泽浜夫: 1982, 抗菌药物开发的今后方向, 国外药学, 抗生素分册(1):1
6. 梅泽浜夫: 1981, 抗生素 100 年与将来的展望, 国外药学, 抗生素分册(1):1
7. 戴自英: 1982, 漫谈抗菌素, 医学与哲学(7):17

第二章 微生物对抗菌药物的敏感性和体内药物浓度测定

第一节 菌种对抗菌药物的敏感度(药敏)测定

各种致病菌对不同的抗菌药物(如磺胺药、呋喃类药物以及各种抗生素等)的敏感性不同,同一细菌的不同菌株对不同抗菌药物的敏感性也有差异。由于抗菌药物的广泛应用,耐药菌株也随之增加,因此药敏测定的结果正确与否与临床疗效的关系至关重要。一个正确的结果,可供临床医生选用抗菌药物时的参考。在应用抗生素治疗葡萄球菌感染时,经药敏测定证实为敏感者,用药后的治愈率可达80%以上;反之,经证实为耐药者,则治愈率仅为40%左右。

随着生物物理、分子化学、放射免疫以及电子计算机的不断发展及其在临床实验室的应用,使目前测定药敏的方法随之增多,如扩散法、稀释法、光密度计法、光差消散装置、电阻抗法、放射性测量法、固体免疫荧光法等。但由于上述这些方法中有的对培养基要求比较严格,有的自动化仪器价格昂贵,在一般实验室很难推广应用。目前比较常用的药敏测定方法主要有两种,即稀释法和扩散法。

一、药敏测定的原理和指征

(一) 药敏测定的原理

测定抗菌药物在体外对病原微生物的生长有无抑制作用的方法,称为药物敏感试验,有的以抑制细菌生长为评定结果的标准,有的则以杀灭细菌为标准。

1. 稀释法:以一定浓度的抗菌药物与含有被试菌株的培养基进行一系列的不同倍数稀释,经培养后观察最低的抑菌浓度(minimal inhibitory concentration 或 MIC)。

2. 扩散法:将浸有抗菌药物的纸片贴在涂有细菌的琼脂平板上,抗菌药物在琼脂内向四周扩散,其浓度呈梯度递减,因此敏感细菌在纸片周围一定距离内的生长受到抑制。稀释试验测得的MIC的对数与从扩散试验中得到的抑菌圈直径之间成直线关系。通过这两种方法相对应地测试一定量的菌株,可以得到一条代表这种关系的回归线,从实验中获得抑菌圈的大小即可推知该药物的最低抑菌浓度。

(二) 药敏测定的指征

进行药敏测定有两个目的。

1. 帮助临床医生选择最适合的抗菌药物。
2. 进行流行病学的调查:了解本院、本地区及整个社会某种致病菌的耐药变迁情况。

以下情况不需要做药敏测定:

- (1) 有可能是污染标本中培养出来的细菌,不是引起发病的真正病原菌。

(2) 已知某些抗菌药物对某种细菌有良好的抗菌作用，而且很少有耐药菌株存在。

(3) 对一些营养要求较高不易生长的细菌，一般也不宜做药敏测定。因为抗菌药物的作用时间和细菌的生长繁殖时间是相矛盾的。有些抗菌药物，如青霉素G、头孢菌素类、四环素等，在37℃环境下其抗菌活性受到很大影响。

二、单价药对一般细菌的药敏测定

(一) 试管两倍稀释法

1. 药物原液的配制及保存：用分析天平精确称取抗生素制剂后用无菌操作溶于适宜的溶剂如蒸馏水、不同pH的磷酸盐缓冲液中，稀释至所需浓度（表1·2-1），并按

表 1·2-1 抗菌药物原液的配制和保存期限

抗菌药物	溶 剂	浓度(u/ml 或 μg/ml)	保存条件及期	
			- 20℃	4℃
青霉素 G	pH6.0 磷酸盐缓冲液	1280 u	3 个月	一周
半合成青霉素类	pH6.0 磷酸盐缓冲液	1280	3 个月	一周
头孢菌素类	pH6.0 磷酸盐缓冲液	1280	3 个月	一周
氨基糖甙类	pH7.8 磷酸盐缓冲液	1280	3 个月	四周
四环素类	pH4.5 磷酸盐缓冲液	1280	3 个月	一周
多粘菌素 B 硫酸盐	pH6.0 磷酸盐缓冲液	1280	3 个月	二周
林可或氯林可霉素	pH7.8 磷酸盐缓冲液	1280	3 个月	二周
红霉素	先用少量乙醇溶解再用 pH7.8 缓冲液稀释	1280	3 个月	二周
氯霉素	先用少量乙醇溶解再用 pH6.0 缓冲液稀释	1280	长期保存	长期保存
利福平	先用甲醇溶解再用蒸馏水 稀释	1280	3 个月	二周
万古霉素	无菌蒸馏水	1280	3 个月	二周
两性霉素 B	无菌蒸馏水	1280	3 个月	一周
5-氟胞嘧啶	先用少量二甲基甲酰胺 (DMF)溶解再用蒸馏水稀释	1280	3 个月	二周
甲氧苄氨嘧啶	先用0.1N 乳酸溶解再用蒸 馏水稀释	1280	长期保存	长期保存
各种磺胺药	先用 NaOH 溶解再用蒸馏 水稀释	25600	长期保存	长期保存

注：本表中的浓度适用于试管双倍稀释法，如采用平板琼脂法，抗菌药物的原液浓度应配制成 1920u/ml或μg/ml。

制剂中所含抗菌药物基质换算，如某一批号的庆大霉素每mg内所含基质620u，要配制成每ml内1000μg，就需要加溶剂溶解制成0.62ml溶液。若制剂中可能含有杂菌，