

化疗药理学与临床研究 新进展

**HUALIAO YAOLIXUE YU LINCHUANG YANJIU
XINJINZHAN**

王浴生 主编

四川大学出版社



化疗药理学与临床研究新进展

主 编 王浴生

副主编 鲍 朗 程元荣 周 红 刘 浚

编 委 (按姓氏笔画排序)

王伯瑶 王浴生 王正荣 刘 浚 吕晓菊

李文忠 林赴田 张婴先 赵 明 周 红

周黎明 郑 金少鸿 程元荣 洪 净

贾文祥 徐 楠 鲍 朗

四 川 大 学 出 版 社

责任编辑 朱辅华 刘世平

责任校对 孙 激

封面设计 罗 光

责任印制 曹 琳

图书在版编目 (CIP) 数据

化疗药理学与临床研究新进展/王浴生主编. —成都:
四川大学出版社, 2002.1
ISBN 7-5614-2271-7

I. 化... II. 王... III. 药物治疗-药理学-研究-文集 IV. ①R453-53 ②R969-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 095480 号

内 容 提 要

《化疗药理学与临床研究新进展》刊载化疗药理学与临床应用研究论文综述 44 篇。其内容涉及我国及国际抗感染新药开发、细菌耐药性发展、细菌耐药与药物作用的分子与基因水平机制以及临床化学治疗研究的最新进展。抗感染化疗药物, 包括抗菌药、抗内毒素药、抗真菌药、抗结核药、抗麻风药、抗病毒药、抗肿瘤药及抗寄生虫药等。本书所收多篇论文较系统地论述了化疗药物开发的新思路与途径, 如开发阻断耐药机制的新药, 有效药理化学结构修饰, 分子生物与基因工程技术在细菌耐药机制、抗菌作用靶点的研究, 人类抗菌肽基因的研究, 新型免疫抑制剂, 新型结核病疫苗与基因疫苗的研究成果等, 反映了近年来国内外最新进展与成果。

本书可作为临床医师、药师、从事医学教学与科研的教师、研究生、制药工程技术人员的高级参考书。

书名 化疗药理学与临床研究新进展

作 者 王浴生
出 版 四川大学出版社
地 址 成都市一环路南一段 24 号 (610065)
印 刷 华西医科大学印刷厂
发 行 四川大学出版社
开 本 787 mm × 1 092 mm 1/16
印 张 24.5
字 数 563 千字
版 次 2002 年 3 月第 1 版
印 次 2002 年 3 月第 1 次印刷
印 数 0001~1500 册
定 价 45.00 元

◆读者邮购本书, 请与本社发行科
联系。电话: 5412526/5414115/
5412212 邮政编码: 610064

◆本社图书如有印装质量问题, 请
寄回印刷厂调换。

版权所有◆侵权必究

前 言

中国药理学化疗药理专业委员会创立于1984年,是一个跨学科、基础-临床-生产相结合的学术性团体,先后已召开了六届全国化疗药理学术会议。在专业委员会成立10周年之际,编辑出版了《化疗药理学进展》,受到了广大读者欢迎。

化疗药理专业委员会学术活动内容包括各种病原微生物所致的感染性疾病的化学药物治疗,其中有:抗菌药物、抗真菌药、抗病毒药、抗分枝杆菌药(结核与麻风)、抗寄生虫病药及抗肿瘤药等的基础与临床应用研究。

在第六届全国化疗药理学术会议期间召开了第六届化疗药理专业委员会会议。委员们一致认为,近20年来,由于临床使用的抗菌药物品种日益增多,加之其不合理使用或滥用,细菌对抗菌药物的耐药性也随之迅速增长、广为播散。当今细菌对众多的抗菌药物形成耐药性,尤其多重耐药已成为临床化疗中的难题。细菌耐药性在全世界范围已是公众健康的一个重要威胁,是医药界广泛关注的问题。委员会建议,有必要把近两届全国会议的重要专题报告与国内、外有关化疗药理学与临床治疗学的研究进展进行总结,再编一本《化疗药理学与临床研究新进展》,供广大医药工作者与院校师生参考。通过近1年本专业委员与有关医药学专家的努力,该书已交付出版,全书共收载论文综述44篇。参加本书编写的有30位从事化疗药理学、微生物学、免疫学、分子生物学、临床医学、制药化学的专家、教授、博士导师,以及他们的研究生,共60人。本书的目的是基础研究与临床研究相结合,针对细菌耐药机制与临床治疗上的难点,反映国际上最新进展,提供新药开发途径与新思路,供读者参考。

本书较大篇幅介绍了作者们在国内较大范围进行的细菌耐药性监测,总结了耐药菌变迁、现状的流行病学调查资料,并对各类耐药致病菌产生原因与控制办法进行了分析,许多文章论述了革兰阳性球菌的耐药性及其治疗。这主要有甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)、青霉素不敏感的肺炎链球菌、万古霉素耐药的肠球菌(VRE)的耐药性研究进展,以及细菌被膜与临床难治性感染的治疗。对革兰阴性杆菌,尤其是耐药肠杆菌科细菌产生超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)和AmpC研究进展有比较系统的介绍。我们应当了解国际上细菌耐药性发展动态,并努力着重研究我国致病菌发生耐药性的进程与特点,为制订适合我国的抗菌药物使用策略提供指导性资料。

本书对目前临床常用的药物报道相对较少,但对在药效学、作用机制与应用研究有明显进展又有特色的药物,以及同类新药作了较为系统的介绍。其中有氨基糖苷类、碳

青霉烯类、硝基咪唑类及大环内酯类。在大环内酯类中有新型强效免疫抑制剂西罗莫司，作者介绍了自己的研究工作，论述了国内外最新研究进展。该药很有希望，正在我国进行临床实验。对新的环内酯类的酮内酯类药 (ketolides)，链阳菌素以及新型结构并具独特的抗菌机制的利奈唑烷等均作了较详细介绍。后两类药是当今对革兰阳性耐药球菌最为有效的新药。

针对细菌耐药性问题，本书作者从不同角度提出了克服细菌耐药性的临床合理用药和开发新药的新思路。其中有开发阻断耐药机制的新抗菌药，运用现代生物技术，从分子水平、基因水平，以及细胞信息传递途径去发掘抗菌药物作用的新靶点、新途径。我国对人体抗菌肽基因的研究起步较早，如抗菌肽基因的克隆、抗菌肽基因的激活因子的研究，以及在上皮细胞转基因实验等已获得可喜苗头，有可能获得高效杀菌、不易产生耐药性的抗菌肽。对已发现的新药的化学修饰与化学结构改造，如碳青霉烯类、青霉烯类、苯安莎类及噁唑烷酮类的研究亦具有广阔前景。在新抗菌药的发掘与临床治疗有效性的评价中，药物动力学/药效学结合的模式运用是值得研究的，本书亦作了介绍。

感染性疾病的临床治疗除依靠抗感染药之外，增进患者机体免疫功能，对老年人及免疫缺陷感染患者也是十分重要的。感染与免疫问题以及疫苗控制感染性疾病国内外均有卓著效果，本书介绍了 CpG 基元在天然免疫系统中的作用，以及免疫疫苗、基因疫苗研究与开发的进展。

我国化疗药物在兽医、畜牧、农业及渔业上的不合理应用与滥用，例如抗生素作为牲畜的抗感染、生长促进剂与饲料添加剂的大量广泛使用，无疑会导致人畜共用的药物耐药性的产生与传播，对人类健康为害极大。此外，化疗药物在食品中的残留与毒性，广义而言还包括生态环境的残留。本书的专题论述希望能引起我国医药界重视并采取措施。

化疗药理学与临床应用的研究近年来进展十分迅速，内容丰富，但本书篇幅有限，对国内已较系统研究的药物（如喹诺酮类等）未全文收载。本书各文的作者多是结合自己研究领域、自己的思路与风格从不同角度进行论述，独立成章，其间也难免有重复之处，或有不同观点。本书各作者在编写过程中对国内外近期文献资料作了大量收集与阅读，但仍难免有疏漏不全之处。加之编者水平有限，时间匆促，难免有缺点与错误，希读者指正。

本书承蒙本专业委员会委员、同行专家大力支持，并在百忙中为本书撰稿；得力于四川大学出版社领导、医学编辑室朱辅华编辑，蒋长亨编审的支持与指导。在此表示衷心感谢。

王浴生

2002 年 1 月 25 日

目 录

细菌耐药性的变迁、现状和趋势	金少鸿	马 越	(1)
肺炎链球菌感染与耐药性	杨 帆	张婴元	(20)
革兰阴性脓毒症的研究现状及进展	肖光夏	夏培元	(37)
耐万古霉素肠球菌及其耐药机制的研究进展	程 曦	贾文祥	王浴生 (44)
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药现状和机制的研究进展	范昕建	廖 昉	(53)
细菌生物被膜与临床难治性感染的防治		王 睿	(58)
细菌超广谱 β -内酰胺酶研究与防治	徐 楠	郑 莉	吕晓菊 (64)
AmpC 等新的 β -内酰胺酶及其研究进展	吕晓菊	王浴生	徐 楠 (72)
β -内酰胺酶抑制蛋白研究进展	朱卫民	钱元恕	(81)
分枝杆菌耐药性分子机制的研究进展		马统勋	(89)
内毒素在革兰阴性杆菌感染疾病中的作用及其防治现状	郑 江	周 红	(98)
碳青霉烯类抗生素的药理和临床研究进展	林赴田	孙 涛	(104)
红霉素衍生物抗生素的药理与临床研究进展	林赴田	张慧芳	(110)
新大环内酯类抗生素研究进展	段传可	王闽川	王正荣 (122)
氨基糖苷类抗生素研究及应用进展	吕晓菊	王浴生	(137)
麻风病化学治疗的研究进展		李文忠	(149)
抗真菌药物基础与临床研究进展		肖永红	(157)
幽门螺杆菌的发病机制、传播及其防治的研究进展	黎世能	周黎明	王浴生等 (174)
噁唑烷酮类药物研究进展		冯 萍	(184)
硝基咪唑类药的基础与临床研究进展	梁 隆	王闽川	王浴生 (193)
抗病毒药物的研究进展	杨 春	贾文祥	李学如 (201)
病毒性眼病的药物治疗研究进展		陈祖基	(210)
新型强效大环内酯免疫抑制剂——西罗莫司		程元荣	(220)
我国兽医化疗药物的研究进展	陈杖榴	曾振灵	(231)

抗生素的药动学和药效学模型与临床应用的研究概况	洪 诤 王浴生	(240)
青霉素类抗生素的变态反应机制及其诊断研究进展	乔海灵 赵永星 马统勋	(250)
细胞色素 P ₄₅₀ 3A4 抑制剂增加环孢素生物利用度的临床意义	蒋天蓉 王浴生	(265)
开发阻断细菌耐药机制的新型抗菌药物	李显志 张 丽 凌保东等	(269)
发展抗感染药理学新概念——人类抗菌肽基因的研究	王伯瑶 黄 宁 蔡绍辉等	(279)
抗 MRSA 药物潜在的作用靶位 Fem 因子	雷 军 凌保东	(283)
细胞的信号传递系统——治疗铜绿假单胞菌感染的新靶点	朱 雯 贾文祥 李学如等	(289)
基因转录因子 NF- κ B 的研究进展及其医药学意义	黄 宁 王伯瑶	(299)
新型结核病疫苗研究进展	鲍 朗 谢勇恩	(306)
结核分枝杆菌 ESAT-6 抗原蛋白与基因疫苗	鲍 朗 陈 玮	(312)
卡介苗免疫调节作用研究进展	朱 玲 冯 云	(319)
CpG 基元在天然免疫系统中作用的研究进展	周 红	(327)
细菌 DNA 参与全身性炎症反应综合征的作用研究概况	周 红	(334)
抗菌药物的新来源——黏细菌	唐宁馨	(337)
碳青霉烯类抗生素研究新进展	刘 浚 仲兆金	(344)
青霉烯类抗生素的研究进展	刘 浚 韩红娜	(352)
苯安莎霉素类抗生素研究进展	刘 浚 金 洁 孟庆国等	(361)
白血病的多药耐药机制及急性白血病治疗进展	周黎明	(369)
中医药治癌的现状与展望	赵 一	(374)
褪黑激素的抗肿瘤作用研究进展	陈少雅 陈崇宏	(379)

细菌耐药性的变迁、现状和趋势

金少鸿 马 越

(中国药品生物制品检定所)

20 世纪 40 年代青霉素开始应用于临床,开创了抗感染治疗的新纪元,与此同时,细菌也开始产生耐药性。特别是 80 年代后期,伴随新型抗菌药物的不断出现,抗生素的耐药问题也日趋严重,已成为当今人类抗感染治疗中所面临的最严峻挑战。如何监测临床常见细菌的耐药性现状,预测细菌耐药性变迁;如何采取合理有效的措施,遏制细菌耐药性的蔓延;如何根据细菌耐药性监测数据,制定合理使用抗生素的指导原则,规范临床抗感染治疗,已成为保护人类健康资源的当务之急。

一、细菌耐药性出现和发展的特点

1. 只要使用抗生素,细菌迟早会出现耐药。耐青霉素的肺炎链球菌经过 25 年才形成今天的现状,而喹诺酮类抗生素出现严重的耐药性仅用了 10 年。因此,我们非常忧虑现在对万古霉素中度敏感的金黄色葡萄球菌的感染,将来会给治疗带来什么样的困难。这种耐药性可能与不同菌种、属的特性有关,正常的敏感菌株也可通过变异或者基因转移而获得耐药性。

2. 耐药性问题趋于严重化。细菌对抗生素的耐药性总是经历敏感—中介—低耐药—高耐药这样一个过程,除非获得转基因片段,耐药常常表现为最低抑菌浓度的缓慢增加。大肠杆菌对氟喹诺酮类抗生素的耐药性是经过若干次的基因突变后,才达到了如此高的临床耐药水平。肺炎链球菌对青霉素的耐药性也是一个从敏感性降低到高水平耐药的渐进过程。这告诉人们一个重要信息,最低抑菌浓度(MIC)的增加可作为未来耐药的标志。现在报告的几株万古霉素中介值的金黄色葡萄球菌将成为未来耐万古霉素金黄色葡萄球菌。

3. 当细菌对一种抗生素产生耐药后更易变为多重耐药株。淋球菌首次出现对四环素耐药时,已对青霉素耐药。在氟喹诺酮类抗生素耐药株中,已形成对四环素和青霉素的耐药。

4. 细菌一旦形成耐药性,一般来说较难回复到敏感状态。耐药转座子插入细菌的 DNA 能改变插入位点的结构,转座子的消除则不是一个简单的过程。另外,质粒和它们的新宿主间形成了新的共生关系,甚至宿主的生存很大程度上依赖于质粒的存在。

5. 非治疗用抗生素的使用,如农业、畜牧业中抗生素作为促生长剂的使用,造成人畜共患病原菌耐药性的增加和蔓延,进而通过食物链传播给人。

二、细菌耐药性监测网

国家细菌耐药性监测中心（原卫生部细菌耐药性监测中心）成立于1985年。代表国家与世界卫生组织西太区分部合作，开展国内的细菌耐药性监测工作。1996年，世界卫生组织总部传染疾病监测控制处邀请国家细菌耐药性监测中心作为世界卫生组织细菌耐药性监测网在中国的核心网点，合作开展监测网工作。目前为止，国家细菌耐药性监测中心在全国有8个直辖市、省、自治区设立了监测网。包括北京、天津、辽宁、广东、湖北、四川地区监测网及浙江和广西监测点。网点单位共计58家医院。

三、临床常见细菌的耐药性问题

（一）葡萄球菌的耐药性

1. 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌的分离率 为解决金黄色葡萄球菌对青霉素的耐药性问题，1959年半合成的青霉素类抗生素甲氧西林和苯唑西林投入临床应用，然而仅两年之后的1961年就于英国首次发现了耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）。此后，MRSA在世界各地均有报道。国家细菌耐药性监测中心对全国6个省、市地区60余家医院，1998、1999和2000年细菌耐药性监测数据分析的结果表明（表1），我国大、中城市MRSA的感染发生率较高，应引起有关人士的高度重视。

表1 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的分离率

	1998	1999	2000
MRSA/SAU 金黄色葡萄球菌（SAU）	827	2 480	2 191
耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）	288	840	652
MRSA/SAU	34.8%	33.8%	29.7%

不同地区、不同医院MRSA分离率的报道均有一定的差别。其原因可能是：① β -内酰胺类抗生素的使用情况对MRSA的出现有很大影响，抗生素的选择性压力导致细菌的耐药性变异；②菌株来源，一般来讲，来自住院患者的MRSA分离率高于门诊病人，菌株来源的不同其代表的意义也不同，前者可能在一定程度上与院内感染有关，后者主要代表社区内感染；③国内大型医院与中、小型医院的差别可能是大型医院接受了很多非本地区的重症感染病人；④在MRSA分离率的统计处理上，同一病人不同分离时间的菌株，在未得到确认是不同菌株时进行重复计算，也是影响MRSA分离率的因素。湖北省细菌耐药性监测核心网点2000年监测报告中，MRSA的分离率为21.9%。由于该监测网近50%的医院为中等城市医院，可能较准确地反映我国大、中城市MRSA的分离率。

2. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌对万古霉素敏感性的变迁 由于MRSA对氯霉素、氟喹诺酮类、大环内酯类、氨基糖苷类、四环素类及磺胺类抗生素的耐药率均很高，目前MRSA感染的治疗主要依赖万古霉素。尤其是对MRSA的多重耐药株，糖肽类抗生素是有效治疗的惟一选择。万古霉素在临床上的广泛使用，逐渐造成了MRSA对万古霉素

敏感性的降低。虽然国内尚未有耐万古霉素的金黄色葡萄球菌的报道，但在 1997 年日本、美国先后报道了对万古霉素敏感性降低的 MRSA ($MIC = 8 \text{ mg/L}$)^[1,2]，即 VISA (vancomycin - intermediate *S. aureus*) 或 VRSA (vancomycin - resistant *S. aureus*)。国家细菌耐药性监测中心就 1994—2000 年的监测数据中 MRSA 菌株对万古霉素抑菌圈的平均直径进行统计学分析。从而证明，来自 2000 年的 652 株 MRSA 对万古霉素抑菌圈的平均直径 (17.78 mm) 明显小于 1994 年 218 株 MRSA 的平均直径 (19.9 mm)，并有显著性意义 ($P < 0.001$)。

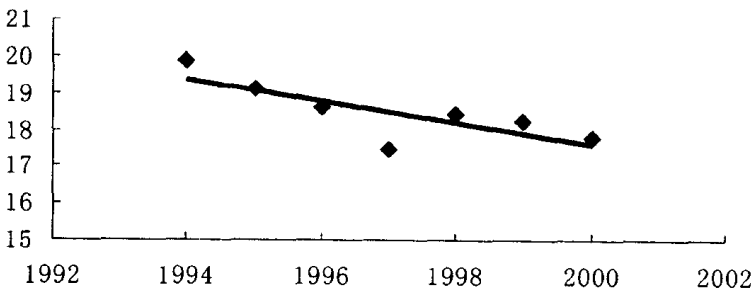


图 1 1994—2000 年 MRSA 对万古霉素敏感性的趋势
纵坐标为抑菌圈直径 (mm)，横坐标为年份

由于监测数据各年度之间的变化，加之万古霉素的使用量不同城市 and 不同医院存在有差异，使数据分析中 MRSA 对万古霉素的敏感性有所波动。无论如何，从总的趋势上讲 MRSA 对万古霉素的敏感性确实降低了。根据这一分析结果推测，耐万古霉素的金黄色葡萄球菌的出现可能仅是时间问题。这就要求加大细菌耐药性监测力度，特别是对 MRSA 的监测。

对 VRSA、VISA 的耐药机制目前尚不清楚，有研究证明，增加细胞壁合成率在耐万古霉素 MRSA 中起着重要作用^[3]。糖肽类抗生素万古霉素和替考拉宁的使用提供了细菌耐药性变异的生态环境和选择压力，这已在耐万古霉素的肠球菌 (VRE) 上得到证实。所以根据药敏试验结果合理使用抗生素是减缓耐万古霉素 MRSA 出现的重要手段。

3. MRSA 的多重耐药 MRSA 对氯霉素、氟喹诺酮类、大环内酯类、氨基糖苷类、四环素类及磺胺类抗生素的耐药率均很高。2000 年分离的 MRSA 对临床常用抗生素耐药率和多重耐药见表 2。

表 2 2000 年 MRSA 的耐药率 (%) 和多重耐药率

	氯霉素(C)	环丙沙星(Cp)	红霉素(E)	庆大霉素(G)	四环素(T)	复方新诺明(St)	多重耐药 (CCpEGTSt)
MRSA	44.0	73.7	89.1	65.7	61.0	67.0	9.7

选择氯霉素、环丙沙星、红霉素、庆大霉素和复方新诺明 5 类临床常用抗生素，对北京和湖北的 MRSA 263 株和 407 株进行多重耐药谱分析，结果见图 2。

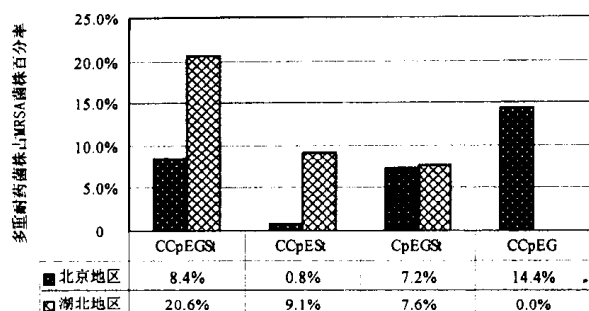


图2 北京和湖北地区 1999—2000 年 MRSA 多重耐药谱

根据多重耐药谱研究 MRSA 的分布,是一种简单快速分析细菌耐药表型的方法。对一般实验室来讲,是较为实用的。图 2 显示,湖北地区的 MRSA 的多重耐药谱以 CCpEGSt 为主,占 1999—2000 年间 MRSA 的 20.6%。而北京地区则以 CCpEG 为多。从耐药表型特征上揭示 MRSA 流行株的分布,以提醒人们注意哪些 MRSA 多重耐药株在本地区是最主要的潜在危险,具有一定的重要意义。

对 MRSA 的分子指纹图谱进行分析,可揭示其分布特点、阐述内在联系^[4~6]。归结起来,依照 ClaI - *mecA*, ClaI - Tn554, SmaI - PFGE (脉冲场凝胶电泳) 将 MRSA 分为依比利亚克隆型 (Iberian) 和巴西克隆型 (Brazilian)。后者又称为南美型,多见于南美地区^[6],欧洲也有个别报道。前者多见于欧洲和美国^[4,5]。近年来,根据核糖体指纹图谱,又可分为 ribotype 184.5 和 ribotype 893.5。ribotype 184.5 接近于依比利亚克隆型,ribotype 893.5 近似于巴西克隆型。有研究证明 DNA 水平的分型与多重耐药之间有一定的关系^[6]。其原因可能是,由 MRSA 多重耐药株引起的感染常不易控制而成为流行株 (EMRSA); 另外对 *mecA* 和 Tn554 进行酶解的分型方法,必定与多重耐药构成内在联系。因为 *mecA* 基因中的 *mecR1* 和 *mecI* 有吸引其他耐药决定因子整合到 *mec* 基因片段中去的作用。

多重耐药株分离率增高可能是由于金黄色葡萄球菌在抗生素的环境中发生变异,或是多重耐药株通过人—人之间广泛传播。总之,合理使用抗生素和控制感染,在遏制 MRSA 的蔓延上至关重要。

4. 凝固酶阴性葡萄球菌 以前认为凝固酶阴性葡萄球菌 (CNS) 是共栖于人皮肤、黏膜的非致病菌。近年来,特别是静脉导管等医用植入装置的使用,使 CNS 成为具有重要临床意义的院内感染病原菌。在血行感染中,表皮葡萄球菌的检出率超过了金黄色葡萄球菌^[7]。院内获得性尿路感染的调查也显示,腐生葡萄球菌的重要性在逐年增加^[8]。对 CNS 的耐药性进行分析,可帮助临床医生了解 CNS 的耐药性现状,指导临床合理使用抗生素有很大意义。

从 2000 年全国 51 家医院共收集金黄色葡萄球菌 2 191 株,其中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 652 株。CNS 共 3 619 株,其中凝固酶阴性葡萄球菌新生霉素敏感 (CNS - NovS) 2 330 株,凝固酶阴性葡萄球菌新生霉素耐药 (CNS - NovR) 338 株,鉴定到种的细菌中较多见的为:表皮葡萄球菌 1 893 株、溶血葡萄球菌 222 株、模仿葡萄球菌 66

株、腐生葡萄球菌 33 株、人型葡萄球菌 171 株、松鼠葡萄球菌 66 株。CNS 对临床常用抗生素的耐药率见表 3。

表 3 常见葡萄球菌的耐药率 (%)

	表皮葡萄球菌 (1893)	溶血葡萄球菌 (230)	模仿葡萄球菌 (66)	腐生葡萄球菌 (33)	人型葡萄球菌 (171)	松鼠葡萄球菌 (66)	其他凝固酶 阴性葡萄球菌 (951)	金黄色葡萄球菌 (2191)
青霉素	92.5	95.9	93.8	81.2	94.1	92.4	92.0	92.9
苯唑西林	69.5	83.3	71.2	67.7	63.1	96.9	70.4	29.8
环丙沙星	45.9	73.8	53.1	28.1	36.3	41.9	45.5	36.4
红霉素	75.8	85.6	83.1	70.0	82.1	80.3	76.7	71.3
庆大霉素	22.9	52.8	43.9	24.2	24.0	67.7	26.7	31.5
氯霉素	38.2	43.1	48.4	37.5	46.7	60.0	38.7	24.2
克林霉素	44.0	61.9	56.2	61.5	47.7	82.8	44.9	43.1
复方新诺明	73.9	59.3	68.8	67.7	73.8	49.2	70.3	41.3
四环素	55.4	38.8	66.7	44.8	63.6	61.5	55.2	47.5
头孢噻肟	8.7	53.6	16.7	0.0	27.3	0.0	18.8	26.5

经统计分析，CNS 对苯唑西林的耐药率 (71.7%) 明显高于金黄色葡萄球菌 (29.8%)，经 χ^2 检验有显著性差别 ($P < 0.01$)。由于 CNS - NovS 占全部 CNS 的 64.4%，其耐药性的分析结果对临床合理用药有较明确的指导意义。对 MRCNS - NovS、MSCNS - NovS 和 MSSA 的耐药性进行分析比较，结果见图 3。

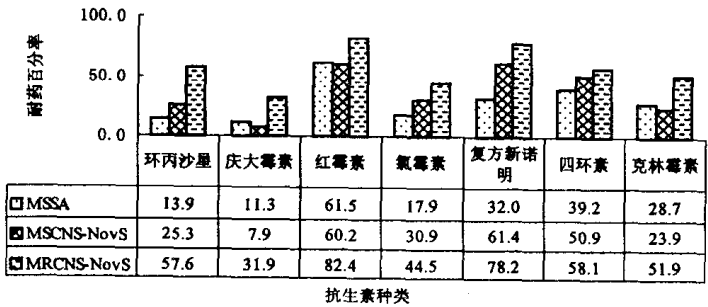


图 3 MSSA 与 MRCNS - NovS、MSCNS - NovS 耐药性比较

图 3 所见 MRCNS - NovS 对临床常用抗生素除庆大霉素外耐药率均很高，这给由该菌引起的感染治疗带来了诸多困难。另外值得注意的是，MSCNS - NovS 对环丙沙星、氯霉素、复方新诺明和四环素的耐药率均高于甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌 (MSSA)，其中对复方新诺明的耐药率明显高于 MSSA。

以表皮和溶血葡萄球菌为代表的凝固酶阴性葡萄球菌作为致病菌引起的院内感染在逐年增加。免疫力低下患者 (老年患者、新生儿、癌症及粒细胞减少症患者) 的增多，各种新医用装置的应用，尤其是留置静脉导管等损伤性操作，广谱抗生素的广泛使用，均是该菌造成感染的危险因素。

据 Melo - cristino 的研究显示^[9]，某些地区或医院 CNS 的耐药性似乎比金黄色葡萄球菌更普遍，国内也有类似的情况。从监测数据分析中，MSCNS - NovS 对环丙沙星、氯霉素、复方新诺明和四环素的耐药率分别为 25.3%，30.9%，61.4%，50.9%；高于

MSSA 的 13.9%, 17.9%, 32.0%, 39.2%。另外, CNS 苯唑西林的耐药率 (71.7%) 明显高于金黄色葡萄球菌 (29.8%), 经 X^2 检验有显著性差别 ($P < 0.01$)。耐苯唑西林的凝固酶阴性葡萄球菌 (MRCNS) 除了对所有的 β -内酰胺类抗生素耐药外, 对大环内酯类、氟喹诺酮类、氨基糖苷类及复方新诺明等抗生素的多重耐药趋势亦在加重, 使得对其所致感染的治疗越来越困难。

由腐生葡萄球菌引起尿道炎近年有增多的趋势, 特别是年轻女性^[8]。因此, 监测腐生葡萄球菌的耐药性非常必要。2001 年版 NCCLS 规定不推荐对来自尿道的腐生葡萄球菌进行苯唑西林的检测。因为腐生葡萄球菌 *mec A* 基因阴性的菌株, 按照凝固酶阴性葡萄球菌苯唑西林药敏试验的判定标准, 常为耐药, 对急性尿道炎的治疗国内仍考虑首选氟喹诺酮类抗生素。

虽然有资料显示^[9,10]在 MRCNS 中有耐万古霉素的菌株, 但国内尚未有耐万古霉素的 CNS 菌株的报道。对 MRCNS 的治疗, 临床医生常常凭经验选用万古霉素或替考拉宁, 且万古霉素远多于替考拉宁。由于万古霉素的大量使用, 造成万古霉素对 MRSA 抑菌圈直径的降低, 最终会导致耐药菌株的出现。

CNS 对环丙沙星的耐药率从 1994 年到 2000 年逐年增加, 其中表皮葡萄球菌最具代表性。其原因之一可能是, 环丙沙星广泛用于抗感染治疗, 全国用量不断增多。另外, 有研究证明^[11], 当口服环丙沙星后, 汗液中的环丙沙星的含量逐渐增至 2 mg/L ~ 5 mg/L。在这样等于或略大于葡萄球菌 MIC 的浓度下, 可分离出环丙沙星中介和耐药株 (MIC > 32 mg)。耐药株的出现平均为 2.7 天, 停药后仍可持续 37 ~ 39 天。由于表皮葡萄球菌是人皮肤的正常菌群, 近年来该菌引起的院内感染越来越多。暴露于皮肤表面低浓度的环丙沙星环境中, 在抗生素的选择压力下, 表皮葡萄球菌很易对环丙沙星产生耐药性。因此抗生素在汗液中的排泄与表皮葡萄球菌的耐药性问题值得注意, 需进一步研究阐明。

(二) 耐药肠球菌

肠球菌是人和动物肠内的正常菌群。该菌是条件致病菌, 可引起心内膜炎、菌血症、尿道和盆腔感染。根据美国医院感染监测机构的报告, 肠球菌引起的感染在院内感染占重要地位^[12]。近年来肠球菌对 β -内酰胺类及氨基糖苷类抗生素耐药性严重, 特别是耐万古霉素肠球菌 (VRE) 的出现和蔓延, 严重危害人类的健康。

1. 粪肠球菌和屎肠球菌对临床常用抗生素的耐药性 2000 年粪肠球菌和屎肠球菌耐药性监测数据见表 4。

肠球菌对 β -内酰胺类抗生素相对耐药, 其最低抑菌浓度 (MIC) 值通常是大于或等于 2 mg/L。此外青霉素结合蛋白的改变和 β -内酰胺酶的产生均可使肠球菌对青霉素和氨苄西林高度耐药。氨基糖苷类抗生素对肠球菌的 MIC 值一般在 8 mg/L ~ 256 mg/L, 这种固有耐药是由于氨基糖苷类抗生素进入胞内障碍。另外, 突变导致核糖体靶位的改变和获得钝化酶基因产生乙酰转移酶、磷酸转移酶等, 这种获得性耐药更多见。因而, 氨基糖苷类抗生素是不能单独用于治疗肠球菌感染的。

表 4 2000 年屎肠球菌和粪肠球菌药敏试验结果

抗生素种类	屎肠球菌				粪肠球菌			
	菌株数	耐药率	中介	敏感率	菌株数	耐药率	中介	敏感率
万古霉素	206	4.4	6.8	88.8	932	4.8	17.2	78.0
环丙沙星	214	69.2	17.8	13.1	1 037	45.2	32.8	22.0
青霉素	220	63.6	0.0	36.4	1 069	28.9	0.0	71.1
氨苄西林	199	59.8	0.0	40.2	1 003	25.3	0.0	74.7
四环素	186	67.2	2.7	30.1	869	78.1	1.7	20.1
呋喃妥因	154	17.5	13.0	69.5	771	11.5	6.0	82.5
氯霉素	195	30.8	15.9	53.3	896	48.3	9.3	42.4
高浓度庆大霉素	173	61.3	1.2	37.6	847	47.6	3.0	49.5
高浓度链霉素	140	47.1	2.1	50.7	633	58.6	2.2	39.2

表 4 中粪肠球菌对青霉素和氨苄西林的敏感率分别为 71.1% 和 74.7%，而屎肠球菌对青霉素和氨苄西林的耐药率高达 63.6% 和 59.8%。由于肠球菌氨基糖苷类抗生素耐药率高，对于屎肠球菌引起的感染，氨苄西林和氨基糖苷类抗生素联合治疗就显得很困难。表 4 所示，粪肠球菌对高浓度庆大霉素、链霉素的耐药率为 47.6% 和 58.6%，而屎肠球菌则分别为 61.3% 和 47.1%。这可能表明粪肠球菌核糖体靶位的改变，屎肠球菌产乙酰转移酶，在其耐药机制中相对多见。

2.VRE 的耐药性 国家细菌耐药性监测网 2000 年共分离到耐万古霉素肠球菌 54 株，其中粪肠球菌 47 株和屎肠球菌 7 株。其对常用抗生素的耐药性见表 5。

表 5 2000 年粪肠球菌和屎肠球菌中万古霉素耐药株（VRE）与敏感株（VSE）耐药率比较

抗生素种类	VRE				VSE			
	菌株数	耐药率	中介	敏感率	菌株数	耐药率	中介	敏感率
万古霉素	54	100.0	0.0	0.0	906	0.0	0.0	100
环丙沙星	50	56.0	20.0	24.0	865	48.6	29.4	22.1
青霉素	52	42.3	0.0	57.7	883	35.2	0.0	64.8
氨苄西林	52	46.2	0.0	53.8	821	31.3	0.0	68.7
四环素	48	60.4	4.2	35.4	725	76.8	1.5	21.7
呋喃妥因	48	27.1	8.3	64.6	628	10.7	6.7	82.6
氯霉素	43	58.1	4.7	37.2	768	44.3	9.8	46
高浓度庆大霉素	42	33.3	11.9	54.8	720	51.1	2.2	46.7
高浓度链霉素	33	33.3	6.1	60.6	572	57.7	2.3	40.0

54 株 VRE 对环丙沙星、氨苄西林、氯霉素和高浓度庆大霉素、链霉素耐药率分别为 56.0%，46.2%，58.1%，33.3% 和 33.3%，这无疑给治疗 VRE 感染带来诸多困难。目前尚无理想的治疗 VRE 感染药物，普遍采用联合用药，如氨苄西林 + 高浓度庆大霉素或链霉素、环丙沙星 + 高浓度庆大霉素 + 磷霉素等。有文献报道^[13] 氯霉素作为治疗 VRE 感染的抗生素，如果氯霉素的 MIC 值在敏感下限或中敏，治疗剂量的氯霉素很难在血液中的达到和维持在体外药敏试验中的最低抑菌浓度^[14]。所以氯霉素治疗 VRE 感染仍需要认真考虑，除非氯霉素的 MIC 值很低。有用氨苄西林 + 舒巴坦 + 高浓度庆大霉素成功治疗 VRE（非产 β - 内酰胺酶菌株）菌血症的报道^[14]。可能是舒巴坦促进氨苄西林结合于青霉素结合蛋白，来发挥协同作用的。喹奴普丁（Quinupristin/dalfopristin）可能作为治疗 VRE 感染的新组合抗生素。

VRE 耐药分为 VanA, VanB 和 VanC 三型。VanA 对万古霉素和替考拉宁高度耐药, 且可以被两药诱导; VanB 类仅对万古霉素耐药, 对替考拉宁不耐药, 仅被万古霉素诱导; VanC 对万古霉素和替考拉宁固有耐药, 由于未见于屎、粪肠球菌, 故临床意义不大。VRE 感染的病死率高达 30%, 其危险因素包括控制感染失败和没有有效的抗感染治疗方法。控制感染和合理使用万古霉素是遏制其蔓延的最好方法。

(三) 青霉素耐药的肺炎链球菌

近 10 年来, 耐青霉素肺炎球菌 (PRSP) 感染率在许多国家迅速上升, 尤其在美国、日本和南美某些国家中。令人担心的是, 肺炎链球菌对青霉素的耐药标志着对其他抗生素的耐药, 包括其他青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、四环素和复方新诺明。国内对 PRSP 的研究较少, 据北京地区的报道, 肺炎球菌对青霉素中度敏感或低度耐药 (MIC 0.12 mg/L ~ 1 mg/L PISP) 约为 11% ~ 13%, 高度耐药为 1.2%。1998—1999 年全国 13 家医院分离的肺炎球菌检测表明 PRSP 的检出率为 22.5%, 其中 2.5% 为耐药, 20% 为中介 (按国际规定把耐药与中介相加统计耐药率)。该调查还显示, 肺炎球菌对苯唑西林的耐药率为 17.5%、对头孢呋新的中间耐药率为 22.5%、对环丙沙星的耐药率为 45%、对红霉素的耐药率为 40%。国家耐药性监测中心湖北核心网点调查的结果表明青霉素的耐药率为 4%, 中介为 50%, 红霉素耐药率为 60%, 头孢噻肟 100% 敏感, 氯霉素 100% 敏感。由于上述二个调查收集菌株数均有限, 很难准确反映我国现在 PRSP 的真实情况, 有关国内 PRSP 的耐药性监测和研究还有待进一步加强。

由于 PRSP 高度耐药株常呈多重耐药, 故其所致感染的治疗常选万古霉素。PRSP 及多重耐药株的传播蔓延要求开展有效的监测, 并用分子生物学手段追踪耐药株的起源。任何耐青霉素的链球菌, 尤其是高于肺炎链球菌 MIC 的菌种, 都是 PRSP 增加的潜在因素。特别是对头孢菌素高度耐药的咽喉部共生链球菌, 将构成 PRSP 传播的基因供体, 从而加剧耐药肺炎链球菌的发展。

(四) 肠杆菌科细菌的耐药性

大肠杆菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌的耐药性问题见“四、超广谱 β -内酰胺酶”和“五、氟喹诺酮类抗生素的耐药性”中的相关内容。

(五) 铜绿假单胞菌的耐药性

铜绿假单胞菌为临床常见菌, 在院内感染中占重要地位, 主要引起通风性呼吸道感染、烧伤性继发感染和囊性纤维化病人的继发性肺炎。由于铜绿假单胞菌的外膜通透性低, 再加上主动外排机制, 使多种抗生素对其无明显的抗菌活性而表现为耐药。1994—2000 年北京地区临床分离的铜绿假单胞菌的耐药性变化见表 6。

临床治疗常用的头孢他啶 (Tz)、环丙沙星 (Cp)、庆大霉素 (G) 和哌拉西林 (Pi) 多重耐药谱情况分析, 结果见图 4 和表 7。

表 7 所示, 二重耐药谱以耐环丙沙星、庆大霉素 (CpG) 和头孢他啶、哌拉西林 (TzPi) 为主, 三重耐药谱耐头孢他啶、庆大霉素、哌拉西林 (TzGPI) 和环丙沙星、头孢他啶、哌拉西林 (CpGPI) 为主, 四重耐药谱以 TzCpGPI 为主。

表 6 1994—2000 年北京地区临床分离的铜绿假单胞菌耐药性 (%)

	阿米卡星		头孢哌酮		头孢他啶		环丙沙星		庆大霉素		哌拉西林	
	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数	耐药率	菌株数
1994 年	7.9	793	12.9	795	10.0	772	8.9	558	27.1	813	14.9	796
1995 年	7.9	580	16.0	583	14.0	585	10.0	582	21.9	584	16.1	585
1996 年	8.0	624	14.0	621	8.0	624	6.9	620	23.9	376	15.1	624
1997 年	10.0	779	23.9	781	12.1	779	17.9	779	26.5	544	23.0	781
1998 年	9.0	746	25.9	736	16.0	754	15.0	768	30.9	769	24.0	737
1999 年	15.1	737	31.0	226	20.1	748	20.1	753	37.0	751	28.1	746
2000 年	14.0	752	22.1	272	18.1	753	21.0	761	33.0	760	27.0	758

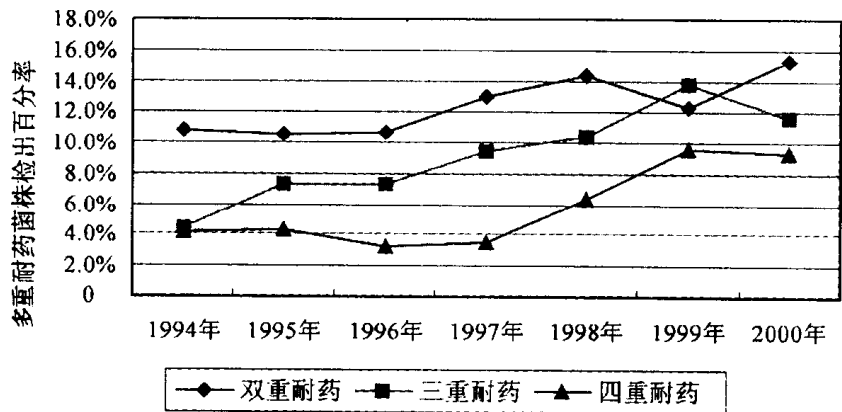


图 4 铜绿假单胞菌多重耐药株变迁趋势

表 7 1994—2000 年北京地区铜绿假单胞菌的多重耐药株分离率 (%)

	1994 年	1995 年	1996 年	1997 年	1998 年	1999 年	2000 年	备注
双重耐药	10.8	10.5	10.8	13.0	14.3	12.3	15.3	CpG/TzPi
三重耐药	4.5	7.2	7.3	9.4	10.4	13.8	11.6	TzGPi/CpGPi
四重耐药	4.1	4.3	2.9	3.5	6.3	9.6	9.3	TzCpGPi

从表 6 可以看到, 1994—2000 年调查期间临床用于治疗铜绿假单胞菌感染的抗生素的耐药率呈逐年增加的趋势。但就目前状态, 阿米卡星、头孢他啶、环丙沙星和哌拉西林的抗菌活性依然相对较好。

由于铜绿假单胞菌引起的院内感染常发生在机体抵抗力较弱的患者身上, 长期暴露于抗生素的选择压力下, 铜绿假单胞菌很容易产生多重耐药性。表 7 和图 4 显示: 多重耐药株呈逐年增加的趋势, 四重耐药株 (TzCpGPi) 已从 1994 年的 4.1% 增加到 2000 年的 9.3%; 另外, 铜绿假单胞菌对氯霉素、复方新诺明和四环素一直维持在高耐药率状态。近年来, 从铜绿假单胞菌分离到携带质粒性 C 类 AmpC 型 β -内酰胺酶和 B 类碳青霉烯酶的菌株^[15], 更给治疗增加了诸多困难。对多重耐药株引起的呼吸道感染, 有文献报道用妥布霉素雾化吸入治疗有较好的疗效^[16]。

在铜绿假单胞菌感染患者的痰标本中，常可分离到黏液样菌落和非黏液样菌落。黏液样菌落由于其合成藻酸盐的缘故，生长缓慢，在体外培养可转变为非黏液样菌落，不产生或产生很少的铜绿色素。黏液样菌落是否与致病性有关的研究报道很多^[17~19]，有研究认为，黏液样菌落与铜绿假单胞菌感染的进展有关系。胞外单糖藻酸盐可能作为一种防护的屏障，阻止抗生素进入胞内。所以体外药敏试验的结果并不能反映临床治疗效果。这种单糖生物被膜 (biofilm)^[20]的作用有待进一步研究。

第七版临床微生物学手册认为^[16]，来自呼吸道分泌物的铜绿假单胞菌多型菌落混合标本的药敏试验结果，与黏液样菌落和非黏液样菌落分别进行的结果不一致。Burns^[18]对来自囊性纤维化患者的铜绿假单胞菌黏液样菌落和非黏液样菌落进行药敏试验，其结果的符合率高达 94%。认为混和标本的一次药敏试验有足够的代表性。同时证明纸片扩散法与 MIC 对被测 12 种常用抗生素有很好的一致性。

铜绿假单胞菌的耐药机制较为复杂，除固有耐药性之外，还存在与多重耐药有关的主动外排系统及质粒介导的超广谱 β -内酰胺酶。研究铜绿假单胞菌耐药机制有利于制定合理的治疗方案，防止耐药菌株的出现和传播。对从临床标本中，特别是呼吸道标本中分离出的铜绿假单胞菌，应首先确定其是否为病人感染的真正病原菌后再进行治疗。快速、准确的药敏试验对治疗具有明显意义，耐药谱的分析亦有助于院内感染的控制。

(六) 沙门菌属耐药性

据估计全世界每年伤寒感染患者有 2 000 万以上，其中死亡人数达 70 万人^[21]。非伤寒沙门菌感染是指食用沙门菌污染的食物引起的以胃肠炎为主要症状的感染。非伤寒沙门菌感染是人畜共患传染病。在美国，每年非伤寒沙门菌感染约有 140 万人，其中 8 万~16 万患者到医院就诊，16 000 患者入院，600 人死亡^[22]。近年来，由于抗生素在临床抗感染治疗上的大量使用，及畜牧业特别是在食源性动物中作为促生长剂的广泛应用，使沙门菌耐药性问题日益严重。因而遏制沙门菌耐药性的传播和蔓延，防治沙门菌耐药菌株的感染又成为关注的热点。

1994—2000 年国家细菌耐药性监测中心共收集伤寒沙门菌 339 株，甲、乙、丙副伤寒沙门菌共 60 株和非伤寒沙门菌 150 株，其耐药性分析见表 8。

表 8 沙门菌属耐药性分析

抗生素种类	伤寒、副伤寒沙门菌		非伤寒沙门菌	
	1994—1997 年 (162 株)	1998—2000 年 (237 株)	1994—1997 年 (28 株)	1998—2000 年 (122 株)
	耐药百分率	耐药百分率	耐药百分率	耐药百分率
头孢噻肟	0.6	0	7.7	14.6
头孢他啶	0	0.5	3.8	11.5
头孢曲松	0	0	7.7	—
氨苄西林	4.4	6.1	22.2	43.5
氯霉素	0	6.6	0	28.3
复方新诺明	16.7	22.1	14.3	49.5
四环素	—	7.1	—	50
环丙沙星	0.6	1.8	11.5	15.9

注：—为未检测