



规范使用

抗菌药物知识读本

令红艳 陈曦◎主编



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

乐山市哲学社会科学2013年科普规划项目



规范使用

抗菌药物知识读本

主 编 令红艳 陈 曦

编 委 (按姓氏笔画排序)

令红艳 乐山职业技术学院

李静华 乐山职业技术学院

陈 曦 乐山职业技术学院

封家福 乐山职业技术学院

熊 瑛 乐山职业技术学院



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内 容 简 介

本书为乐山市哲学社会科学 2013 年科普规划项目成果。

本书共分为 5 章,主要包括:抗菌药物的简介、抗菌药物的用药原则、抗菌药物在使用过程中的常见错误、抗菌药物滥用的危害、规范使用抗菌药物的相关法规。

本书面向全社会公民,可作为家庭用药参考读物并收藏,也可供医务人员和医护类专业学生参考。

图书在版编目(CIP)数据

规范使用抗菌药物知识读本/令红艳,陈曦主编. —武汉:华中科技大学出版社,2014.11
ISBN 978-7-5680-0497-8

I. ①规… II. ①令… ②陈… III. ①抗菌素-临床应用 IV. ①R978.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 257306 号

规范使用抗菌药物知识读本

令红艳 陈 曦 主编

策划编辑:周 琳

责任编辑:周 琳 叶丽萍

封面设计:范翠璇

责任校对:马燕红

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武昌喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321915

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:武汉鑫昶文化有限公司

开 本:710mm×1000mm 1/16

印 张:10

字 数:170 千字

版 次:2014 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:29.80 元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

前言

Qianyan

本书为乐山市哲学社会科学 2013 年科普规划项目成果,面向全社会公民,可作为家庭用药参考读物并收藏,也可供医务人员和医护类专业学生参考。本书由长期从事药理学和临床医学教学及研究的 5 名高层次专业人员组成编委会,学术严谨,在抗菌药物的规范使用方面经验丰富。全书内容分为五章,第一章为抗菌药物的简介:用通俗易懂的语言向读者阐述抗菌药物的含义、分类、临床使用范围、主要常见不良反应、用药注意事项、规范使用抗菌药物的意义。第二章为抗菌药物的用药原则:让读者了解抗菌药物在哪些情况下该用,哪些情况下不该用,什么样的疾病使用抗菌药物才有意义,到底该如何使用,使用时应遵守的规定及注意事项。第三章为抗菌药物在使用过程中的常见错误:分别列举药物使用中的常见错误,让读者知晓日常生活中熟悉的用药方法存在的误区,举例说明这些错误可能引起的后果。第四章为抗菌药物滥用的危害:举例说明抗菌药物滥用所造成的危害,阐述危害的严重后果。第五章为规范使用抗菌药物的相关法规:让读者了解国家关于抗菌药物使用的一系列相关条例及法规,使之在生活中能自觉遵守执行,从而保护自身健康及维护公共安全。

本书经全体编写人员齐心协力,良好合作,辛勤工作,顺利完成编写工作,在此一并表示感谢。

编者

2014. 10

目录

contents

	第一章 抗菌药物的简介	/1
	第一节 抗生素	/1
	第二节 人工合成抗菌药物	/37
	第二章 抗菌药物的用药原则	/50
	第一节 抗菌药物临床应用的基本原则	/50
	第二节 抗菌药物临床应用的管理	/60
	第三节 各类细菌性感染的治疗原则及病原治疗	/62
	第三章 抗菌药物在使用过程中的常见错误	/104
	第四章 抗菌药物滥用的危害	/113
	第一节 国内、外抗菌药物的应用现状	/113
	第二节 抗菌药物滥用的原因及危害	/120
	第三节 抗菌药物滥用的案例及分析	/132
	第五章 规范使用抗菌药物的相关法规	/137
	参考文献	/151

第一章

抗菌药物的简介

抗菌药物一般是指具有杀菌或抑菌活性的药物,主要包括各种抗生素以及喹诺酮类、磺胺类、咪唑类等化学合成药物。

第一节 抗 生 素

目前抗生素主要分为下面几类。

(1) β -内酰胺类抗生素:青霉素类和头孢菌素类的分子结构中含有 β -内酰胺环。近年来又取得较大发展,如硫霉素类、单内酰环类、 β -内酰胺酶抑制剂、甲氧西林等。

(2)氨基糖苷类抗生素:链霉素、庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、阿米卡星、新霉素、核糖霉素、小诺霉素、阿斯霉素等。

(3)四环素类抗生素:四环素、土霉素、金霉素及多西环素等。

(4)氯霉素类抗生素:氯霉素、硫霉素等。

(5)大环内酯类抗生素:临床上常用的有红霉素、白霉素、无味红霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素、交沙霉素、阿奇霉素等。

(6)作用于革兰阳性菌的其他抗生素,如林可霉素、克林霉素、万古霉素、杆菌肽等。

(7)作用于革兰阴性菌的其他抗生素,如多黏菌素、磷霉素、卷曲霉素、环丝氨酸、利福平等。

(8)抗真菌抗生素:如灰黄霉素。



(9)抗肿瘤抗生素:如丝裂霉素、放线菌素 D、博来霉素、阿霉素等。

(10)具有免疫抑制作用的抗生素,如环孢霉素。

一、 β -内酰胺类抗生素

β -内酰胺类抗生素是指化学结构中具有 β -内酰胺环的一大类抗生素,包括临床最常用的青霉素类与头孢菌素类,以及新发展的头霉素类、硫霉素类、单内酰胺环等其他非典型 β -内酰胺类抗生素。此类抗生素具有杀菌活性强、毒性低、适应证广及临床疗效好等优点。本类药物的化学结构(特别是侧链)的改变形成了许多具有不同抗菌谱和抗菌作用以及各种临床药理学特性的抗生素。

(一)作用机制

各种 β -内酰胺类抗生素的作用机制均相似,都能抑制细胞壁黏肽合成酶,即青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins,PBPs),从而阻碍细胞壁黏肽合成,使细胞壁缺损,菌体膨胀裂解。除此之外,对细菌的致死效应还应包括触发细菌的自溶酶活性,缺乏自溶酶的突变株则表现出耐药性。哺乳动物无细胞壁,不受 β -内酰胺类抗生素的影响,因而本类药物具有对细菌的选择性杀菌作用,对宿主毒性小。近十多年来已证实特殊蛋白 PBPs 是 β -内酰胺类抗生素的作用靶位。各种细菌细胞膜上的 PBPs 数目、相对分子质量、对 β -内酰胺类抗生素的敏感性均不同,但分类学上相近的细菌,其 PBPs 类型及生理功能则相似。

例如大肠杆菌有 7 种 PBPs,PBP1A、PBP1B 与细菌延长有关,青霉素、氨苄西林、头孢噻吩等与 PBP1A、PBP1B 有高度亲和力,可使细菌生长繁殖和延长受抑制,并溶解死亡,PBP2 与细胞形状有关,美西林、克拉维酸及亚胺硫霉素(亚胺培南)能选择性地与其结合,使细菌形成大圆形细胞,对渗透压稳定,可继续生长繁殖几代后才溶解死亡。PBP3 功能与 PBP1A 相同,但量少,与中隔形成、细菌分裂有关,多数青霉素类或头孢菌素类抗生素主要与 PBP1 和(或)PBP3 结合,形成丝状体和球形体,使细菌发生变形萎缩,逐渐溶解死亡。PBP1、PBP2、PBP3 是细菌存活、生长繁殖所必需的,PBP4、PBP5、PBP6 与羧肽酶活性有关,对细菌生存、繁殖无重要性,抗生素与之结合后,对细菌无影响。

(二) 影响 β -内酰胺类抗生素抗菌作用的因素

革兰阳性菌与阴性菌的结构差异甚大, β -内酰胺类抗生素与母核相连接的侧链不同, 可影响其亲脂性或亲水性。有效药物应能进入菌体作用于细胞膜上的靶位(PBPs)。影响抗菌作用的主要因素如下。

(1) 药物透过革兰阳性菌细胞壁或阴性菌脂蛋白外膜(即第一道穿透屏障)的难易程度。

(2) 对 β -内酰胺酶(第二道酶水解屏障)的稳定性。

(3) 对抗菌作用靶位(PBPs)的亲合性。

根据这些因素, 目前临床应用的 β -内酰胺类抗生素对革兰阳性菌与阴性菌的作用大致有以下 6 种类型。

I 类为青霉素及口服青霉素 V, 易透过革兰阳性菌细胞壁黏肽层, 但它们不能透过革兰阴性菌糖蛋白磷脂外膜, 因而仅对革兰阳性菌有效。

II 类包括氨苄西林、羧苄西林、酰脲类青霉素、亚胺培南及若干头孢菌素, 能适度透过革兰阳性菌的细胞壁黏肽层, 对革兰阴性菌的外膜透过性很好, 因而是广谱抗菌药物。

III 类为容易被革兰阳性菌的胞外 β -内酰胺酶即青霉素酶破坏灭活的青霉素类, 对产酶菌往往表现出明显的耐药性。

IV 类为异噁唑类青霉素, 第一、二代头孢菌素及亚胺培南等, 对青霉素酶稳定, 对革兰阳性的产酶菌有效, 但因染色体突变而改变的 PBPs 结构, 可使药物与 PBPs 的亲合力下降或消失, 故对其无效。

V 类包括酰脲类青霉素(阿洛西林与美洛西林等)、羧苄西林及第一、二代头孢菌素, 当细胞膜外间隙的 β -内酰胺酶少量存在时有抗菌效果, 大量酶存在时, 则被破坏而无效。

VI 类包括第三代头孢菌素、氨曲南、亚胺培南等, 对 β -内酰胺酶十分稳定, 即使大量 β -内酰胺酶存在时仍然有效, 但对因染色体突变而改变了的 PBPs 结构则无效, 加用氨基糖苷类抗生素也仍然无效。

(三) 细菌耐药机制

细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制可概括为如下内容。

(1) 细菌产生 β -内酰胺酶(青霉素酶、头孢菌素酶等)使易感抗生素水解而灭活。



(2)对革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶稳定的广谱青霉素和第二、三代头孢菌素,其耐药发生机制不是由于抗生素被 β -内酰胺酶水解,而是由于抗生素与大量的 β -内酰胺酶迅速、牢固地结合,使其停留于胞膜外间隙中,因而不能进入靶位(PBPs)产生抗菌作用。此种 β -内酰胺酶的非水解机制又称为“牵制机制”。

(3)PBPs与抗生素亲和力降低、PBPs增多或产生新的PBPs均可使抗生素失去抗菌作用。例如MRSA具有多重耐药性,其产生机制是PBPs改变的结果,高度耐药性是由于原有的PBP2与PBP3之间产生PBP2A,低、中度耐药是由于PBPs的产量增多或与甲氧西林等的亲和力下降有关。

(4)细菌的细胞壁或外膜的通透性改变,使抗生素不能或很少进入细菌体内到达作用靶位。革兰阴性菌的外膜是限制 β -内酰胺类抗生素透入菌体的第一道屏障。

近年来研究已证实抗生素透入外膜有非特异性通道与特异性通道两种。大肠杆菌K-12外膜有亲水性的非特异性孔道蛋白(porin),此为三聚体结构,有两个特异性孔道蛋白,即OmpF与OmpC,其合成由OmpB3基因调控。OmpF的直径为1 nm,许多重要的 β -内酰胺类抗生素大多经过此通道扩散入菌体内。鼠伤寒杆菌OmpF与OmpC缺陷突变株对头孢噻啉的通透性要比野生株小10倍,因而耐药。仅含微量OmpF与OmpC的大肠杆菌突变株,对头孢唑啉、头孢噻吩的通透性也较野生株成倍降低,其最低抑菌浓度(MIC)明显增高,也出现耐药。铜绿假单胞菌对 β -内酰胺类抗生素耐药性的产生已证明是由于外膜非特异性孔道蛋白OprF缺陷而引起的。革兰阴性菌外膜的特异性通道,在铜绿假单胞菌耐亚胺培南的突变株已证明是由于外膜缺失一种相对分子质量为45000~46000的蛋白OprD。如将此OprD重组于OprD缺陷突变株的外膜蛋白脂质体中,又可使亚胺培南通透性增加5倍以上,其MIC也相应地降低,于是细菌的耐药性消除。

(5)由于细菌缺少自溶酶而出现细菌对抗生素的耐药性,即抗生素具有正常的抑菌作用,但杀菌作用差。

(四)常用药物

1. 青霉素类

青霉素是最早应用于临床的抗生素,由于它具有杀菌力强、毒性低、价格低廉、使用方便等优点,迄今仍是处理敏感菌所致各种感染的首选药物。但是

青霉素有不耐酸、不耐青霉素酶、抗菌谱窄和容易引起过敏反应等缺点,在临床应用中受到一定限制。1959年以来人们利用青霉素的母核 6-氨基青霉烷酸(6-APA)进行化学改造,接上不同的侧链,合成了几百种“半合成青霉素”,有许多已用于临床,常用青霉素的化学结构和药理特性如下。

1) 青霉素

青霉素(penicillin G)又名苄青霉素(benzyl penicillin),是天然青霉素,侧链为苄基。常用其钠盐或钾盐,其晶粉在室温中稳定,易溶于水,水溶液在室温中不稳定,20℃放置 24 h,抗菌活性迅速下降,且可生成有抗原性的降解产物,故青霉素应在临用前配成水溶液。

(1) 抗菌作用:青霉素主要作用于革兰阳性菌、革兰阴性菌、嗜血杆菌属以及各种致病螺旋体等。

青霉素对溶血性链球菌、草绿色链球菌、肺炎链球菌等作用强,对肠球菌属敏感性较差。不产生青霉素酶的金黄色葡萄球菌及多数表皮葡萄球菌对青霉素敏感,但产生青霉素酶的金黄色葡萄球菌对之高度耐药。革兰阳性杆菌(如白喉杆菌、炭疽杆菌)及革兰阳性厌氧杆菌(如产气荚膜杆菌、破伤风杆菌、难辨梭菌、丙酸杆菌、真杆菌、乳酸杆菌等)皆对青霉素敏感。革兰阴性菌中脑膜炎球菌对青霉素高度敏感,耐药者罕见。对青霉素敏感的淋球菌日益少见。百日咳杆菌对青霉素敏感。致病螺旋体,如梅毒螺旋体、钩端螺旋体对之高度敏感。

(2) 体内过程:青霉素遇酸易分解,口服吸收差,肌肉注射 100 万 U 后吸收快且完全,0.5 h 达血药浓度峰值,约为 20 U/mL,消除半衰期($t_{1/2}$)为 0.5 h。6 h 内静脉滴注 500 万 U 青霉素,2 h 后能获得 20~30 U/mL 的血药浓度。青霉素的血清蛋白结合率为 46%~58%。青霉素主要分布于细胞外液,如淋巴、胎盘、肝、肾、肺、横纹肌、中耳等。青霉素的脂溶性低,进入细胞的量减少;房水与脑脊液含量也较低,但炎症时青霉素透入脑脊液和眼的量可略增多,能达到有效浓度。青霉素几乎全部以原形迅速经尿排泄,约 10%经肾小球过滤,90%经肾小管分泌。无尿患者青霉素 $t_{1/2}$ 可延长达 10 h。丙磺舒可与青霉素竞争肾小管分泌,两药合用时能提高青霉素的血药浓度,延长其半衰期。

为了延长青霉素的作用时间,还可采用难溶制剂普鲁卡因青霉素(procaine penicillin)和苄星青霉素(benzathine penicillin,长效西林,bicillin)。肌肉注射它们的水悬剂或油制剂后,在注射部位缓慢溶解吸收。普鲁卡因青霉素一次注射 40 万 U,可维持 24 h,苄星青霉素溶解度极小,一次注射 120 万



U,可维持 15 天,这两种制剂的血药浓度很低,只用于轻症患者或用于预防感染。

(3)临床应用:青霉素为治疗 A 组和 B 组溶血性链球菌感染、敏感葡萄球菌感染、气性坏疽、梅毒、鼠咬热等的首选药。肺炎链球菌感染和脑膜炎时也可采用,当病原菌比较耐药时,可改用万古霉素或利福平。青霉素也是治疗草绿色链球菌心内膜炎的首选药,还可作为治疗放线菌病、钩端螺旋体病、梅毒、回归热等及预防感染性心内膜炎发生的首选药。破伤风、白喉患者采用青霉素时应与抗毒素合用。

(4)不良反应:青霉素的毒性很低,除其钾盐大量静脉注射易引起高钾血症、肌内注射引起疼痛外,最常见的为过敏反应,有过敏性休克、药疹、血清病型反应、溶血性贫血及粒细胞减少等。青霉素制剂中的青霉噻唑蛋白、青霉烯酸、青霉素或 6-APA 高分子聚合物均可成为致敏原。为防止各种过敏反应,应详细询问病史,包括用药史、药物过敏史、家族过敏史,并进行青霉素皮肤过敏试验(简称皮试)。应用青霉素及皮试时应做好急救准备,如肾上腺素、氢化可的松等药物和注射器材,以便一旦发生过敏性休克,能及时治疗。

在青霉素治疗梅毒或钩端螺旋体病时可有症状加剧现象,称为赫氏反应,或治疗矛盾,此反应一般发生于青霉素开始治疗后 6~8 h,于 12~24 h 消失,表现为全身不适、寒战、发热、咽痛、胸痛、心跳加快等;同时可有病变加重现象,甚至危及生命。此反应可能为螺旋体抗原与相应抗体形成免疫复合物的结果,或与螺旋体释放非内毒素致热原有关。

(5)用药注意事项:肌内注射局部可发生周围神经炎,鞘内注射和全身大剂量应用可引起青霉素脑病。严重感染宜静脉滴注给药,大剂量静脉滴注应监测血清离子浓度,以防发生高钠血症、高钾血症。

2) 半合成青霉素

(1) 耐酸青霉素

苯氧青霉素包括青霉素 V 和苯氧乙基青霉素。其抗菌谱与青霉素相同,抗菌活性不及青霉素,耐酸,口服吸收好,但不耐酶,不宜用于严重感染。

(2) 耐酶青霉素

耐酶青霉素的化学结构特点是通过酰基侧链(R₁)的空间位阻作用保护了 β -内酰胺环,使其不易被酶水解,主要用于耐青霉素的金黄色葡萄球菌感染。

①抗菌作用:本类药物的抗菌谱及对耐药性金黄色葡萄球菌的作用均基本相似,对甲型链球菌和肺炎链球菌效果最好,但不及青霉素,对耐药性金黄

色葡萄球菌的效力以双氯西林最强,随后依次为氟氯西林、氯唑西林与苯唑西林,对革兰阴性的肠道杆菌或肠球菌属无明显作用。

②体内过程:胃肠道吸收较好,食物残渣会影响其吸收,因此,应在饭前1 h 空腹服药,1~1.5 h 血药浓度达峰值,有效浓度可维持2~3 h。各药的吸收以苯唑西林最差,氯唑西林次之,双氯西林最好。血浆蛋白结合率均很高(95%以上)。主要以原形随尿排泄,速度较青霉素慢。

③不良反应:常见胃肠道反应,个别有皮疹或荨麻疹。

④临床应用:用于耐药性金黄色葡萄球菌的各种感染,或需长期用药的慢性感染等。对严重金黄色葡萄球菌感染,宜注射给药。

(3)广谱青霉素

广谱青霉素对革兰阳性菌及阴性菌都有杀菌作用,可耐酸,可口服,但不耐酶。

①氨苄西林(ampicillin):对青霉素敏感的金黄色葡萄球菌等的效力不及青霉素,但对肠球菌属作用优于青霉素。对革兰阴性菌有较强的作用,与氯霉素、四环素等相似或略强,但不如庆大霉素与多黏菌素,对铜绿假单胞菌无效。

体内过程:口服后2 h 达血药浓度峰值,经肾排泄,丙磺舒可延缓其排泄。体液中可达有效抗菌浓度,脑膜炎时脑脊液浓度较高。

临床应用:主要用于伤寒,副伤寒,革兰阴性杆菌败血症,肺部、尿路及胆道感染等,严重者应与氨基糖苷类抗生素合用。

不良反应:有轻微胃肠道反应。

②阿莫西林(amoxicillin):对位羟基氨苄西林,抗菌谱和抗菌活性与氨苄西林相似,但对肺炎双球菌与变形杆菌的杀菌作用比氨苄西林强。经胃肠道吸收良好,血中浓度约为口服同量氨苄西林的2.5倍。阿莫西林用于治疗下呼吸道感染(尤其是肺炎链球菌所致的感染)的效果超过氨苄西林。

③匹氨西林(pivampicillin):氨苄西林的双酯化合物,口服吸收比氨苄西林好,能迅速水解为氨苄西林而发挥抗菌作用。正常人口服250 mg 匹氨西林,其血、尿中的药物浓度较相当剂量的氨苄西林分别高3倍与2倍。

(4)抗铜绿假单胞菌广谱青霉素

①羧苄西林(carbenicillin):其抗菌谱与氨苄西林相似。特点是对铜绿假单胞菌及变形杆菌作用较强。口服吸收差,需注射给药,肾损害时作用延长,主要用于铜绿假单胞菌及大肠杆菌所引起的各种感染。单用时细菌易产生耐药性,常与庆大霉素合用,但不能混合静脉注射。毒性低,偶也引起粒细胞缺



乏及出血。

②磺苄西林(sulbenicillin):抗菌谱和羧苄西林相似,抗菌活性较强。口服无效,胆汁中药物浓度为血药浓度的3倍,尿中浓度尤其高,主要用于治疗泌尿生殖道及呼吸道感染。副作用为胃肠道反应,偶有皮疹、发热等。

③替卡西林(ticarcillin):抗菌谱与羧苄西林相似,抗铜绿假单胞菌活性较羧苄西林强2~4倍,对革兰阳性球菌活性不及青霉素,口服不吸收,肌内注射后0.5~1.0 h达血药浓度峰值。替卡西林分布广泛,胆汁中药物浓度高,大部分经肾排泄,主要用于铜绿假单胞菌所致各种感染。

④呋布西林(furbenicillin):抗铜绿假单胞菌活性较羧苄西林强6~10倍,对金黄色葡萄球菌、链球菌、痢疾杆菌等也有强大抗菌作用。其副作用同羧苄西林。

⑤阿洛西林(azlocillin):抗菌谱和羧苄西林相似,抗菌活性与哌拉西林相近,强于羧苄西林。阿洛西林对多数肠杆菌科细菌和肠球菌属以及铜绿假单胞菌均有较强作用,对耐羧苄西林和庆大霉素的铜绿假单胞菌也有较强的作用,主要用于治疗铜绿假单胞菌、大肠杆菌及其他肠杆菌科细菌所致的感染。

⑥哌拉西林(piperacillin):抗菌谱广,与羧苄西林相似,而抗菌作用较强,对各种厌氧菌均有一定作用,与氨基糖苷类合用对铜绿假单胞菌和某些脆弱拟杆菌及肠杆菌科细菌有协同作用。除产青霉素酶的金黄色葡萄球菌外,对其他革兰阴性球菌和炭疽杆菌等均甚敏感。不良反应较少,可供肌内注射及静脉给药。目前在临床已广泛应用。

3) 头孢菌素

头孢菌素是从天然头孢菌素C的母核7-氨基头孢烷酸(7-ACA)接上不同侧链而制成的半合成抗生素。本类抗生素具有抗菌谱广、杀菌力强、对胃酸及 β -内酰胺酶稳定、过敏反应少(与青霉素仅有部分交叉过敏现象)等优点。根据其抗菌作用特点及临床应用不同,可分为四代头孢菌素。

(1) 分类特点

①第一代头孢菌素的特点:a.对革兰阳性菌(包括对青霉素敏感或耐药性金黄色葡萄球菌)的抗菌作用较第二、三代强,对革兰阴性菌的作用较差;b.对青霉素酶稳定,但仍可被革兰阴性菌的 β -内酰胺酶破坏;c.对肾脏有一定毒性。

②第二代头孢菌素的特点:a.对革兰阳性菌的作用与第一代头孢菌素相仿或略差,对多数革兰阴性菌作用明显增强,部分对厌氧菌有高效作用,但对铜绿假单胞菌无效;b.对多种 β -内酰胺酶比较稳定;c.对肾脏的毒性较第一代

有所降低。

③第三代头孢菌素的特点:a.对革兰阳性菌有抗菌活性,但不及第一、二代头孢菌素,对革兰阴性菌包括肠杆菌属和铜绿假单胞菌及厌氧菌(如脆弱类杆菌)均有较强的作用;b.其血浆 $t_{1/2}$ 较长,体内分布广,组织穿透力强,有一定量渗入脑脊液中;c.对 β -内酰胺酶有较高的稳定性;d.对肾脏基本无毒性。

④第四代头孢菌素的特点:a.同第三代头孢菌素相比,与 β -内酰胺酶的亲和力降低,对 AmpC 酶稳定性更高,对细菌细胞膜更有穿透力;b.抗菌谱更广,对甲氧西林敏感的葡萄球菌及某些 I 类酶的阴性杆菌(如肠杆菌属杆菌、弗劳地枸橼酸杆菌、沙雷氏菌属、魔化摩根菌属等)均有较强的抗菌作用;c.对铜绿假单胞菌的活性与头孢他啶相仿或略差,对厌氧菌也有很好的抗菌活性;d.血药半衰期延长,无肾毒性。

(2) 抗菌机制

头孢菌素的抗菌谱广,多数革兰阳性菌对之敏感,但肠球菌属常耐药;多数革兰阴性菌极敏感,除个别头孢菌素外,铜绿假单胞菌及厌氧菌常耐药。本类药与青霉素类、氨基糖苷类抗生素之间有协同抗菌作用。

头孢菌素为杀菌药,抗菌作用机制与青霉素类相似,也能与细胞壁上不同的 PBP_s 结合。

细菌对头孢菌素与青霉素类之间有部分交叉耐药现象。

(3) 体内过程

此类药多需注射给药,但头孢氨苄、头孢羟氨苄和头孢克洛能耐酸,胃肠道吸收好,可口服。

头孢菌素吸收后,分布良好,能透入各种组织中,且易透过胎盘。在滑囊液、心包积液中均可获得高浓度。头孢呋辛和第三代头孢菌素多能分布于前列腺。第三代头孢菌素还可透入眼部房水,胆汁中浓度也较高,其中以头孢哌酮为最高,其次为头孢曲松。头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、头孢他啶、头孢哌酮等可透过血脑屏障,并在脑脊液中达到有效浓度。多数头孢菌素的血浆 $t_{1/2}$ 均较短(0.5~2.0 h),但头孢曲松的 $t_{1/2}$ 最长,可达 8 h。

(4) 不良反应

常见者为过敏反应,偶可见过敏性休克、哮喘及速发型皮疹等,青霉素过敏者有 5%~10% 对头孢菌素有交叉过敏反应;静脉给药可发生静脉炎;第一代头孢噻吩、头孢噻啶和头孢氨苄大剂量时可出现肾毒性,这与近曲小管细胞损害有关。由于头孢菌素钠盐含钠量可达 2.0~3.5eq/g,大量静脉给药时



应注意高钠血症的发生。

头孢孟多、头孢哌酮等可出现双硫仑样反应,第三代头孢菌素偶见二重感染或肠球菌属、铜绿假单胞菌和念珠菌的增殖现象。头孢孟多、头孢哌酮高剂量可出现低凝血酶原血症。

(5)临床应用

第一代头孢菌素,主要用于耐药性金黄色葡萄球菌感染,常用头孢噻吩、头孢拉定及头孢唑啉,头孢唑啉肌肉注射的血药浓度为头孢菌素中最高,是第一代中最常用的品种。口服头孢菌素主要用于轻、中度呼吸道和尿路感染。

第二代头孢菌素用于治疗大肠杆菌、克雷伯菌属、肠杆菌、吲哚阳性变形杆菌等敏感菌所致的肺炎、胆道感染、菌血症、尿路感染和其他组织器官感染。应用较多的有头孢呋辛及头孢孟多等。

第三代头孢菌素用于治疗尿路感染以及危及生命的败血症、脑膜炎、肺炎等严重感染可获得满意效果。第三代头孢菌素也可用于治疗肺炎链球菌脑膜炎。头孢他啶为目前临床应用于抗铜绿假单胞菌最强的抗生素,此外头孢哌酮也可选用。对肠杆菌科细菌的作用头孢曲松和头孢噻肟相仿,头孢哌酮稍差。新生儿脑膜炎和肠杆菌科细菌所致的成人脑膜炎须选用第三代头孢菌素。

2. 非典型 β -内酰胺类抗生素

1) 头霉素

头霉素(cephamycin)是自链霉菌获得的 β -内酰胺类抗生素,有 A、B、C 三型,C 型最强。抗菌谱广,对革兰阴性菌作用较强,对多种 β -内酰胺酶稳定。头霉素化学结构与头孢菌素相仿,但其头孢烯母核的 7 位碳上有甲氧基。目前广泛应用者为头孢西丁(cefboxitin),抗菌谱与抗菌活性与第二代头孢菌素相同,对厌氧菌包括脆弱拟杆菌有良好作用,适用于盆腔感染、妇科感染及腹腔中需氧与厌氧菌混合感染等。

2) 拉氧头孢

拉氧头孢(latamoxef)又名羧氧酰胺菌素,化学结构属氧头孢烯,抗菌谱广,抗菌活性与头孢噻肟相仿,对革兰阳性菌和阴性菌及厌氧菌,尤其是脆弱拟杆菌的作用强,对 β -内酰胺酶极稳定,血药浓度维持较久。

3) 硫霉素类

硫霉素(thienamycin)类的化学结构属碳青霉烯类,噻唑环有饱和链,抗菌谱广,抗菌作用强,毒性低,但稳定性极差,无实用意义,亚胺培南(imipenem,

亚胺硫霉素)具有高效、抗菌谱广、耐酶等特点。在体内易被去氢肽酶水解失活。所用者为本品与肽酶抑制剂西司他丁的合剂,称为泰宁,稳定性好,供静脉滴注。

4) β -内酰胺酶抑制剂

(1)克拉维酸(clavulanic acid,棒酸):氧青霉烷类广谱 β -内酰胺酶抑制剂,抗菌谱广,但抗菌活性低。其与多种 β -内酰胺类抗生素合用时,抗菌作用明显增强。临床使用的奥格门汀(氨菌灵)与泰门汀,为克拉维酸分别和阿莫西林与替卡西林配伍的制剂。

(2)舒巴坦(sulbactam,青霉烷砜):半合成 β -内酰胺酶抑制剂,对金黄色葡萄球菌与革兰阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶有很强且不可逆抑制作用,抗菌作用略强于克拉维酸,但需要与其他 β -内酰胺类抗生素合用,有明显抗菌协同作用。

(3)舒他西林:舒巴坦和氨苄西林(1:2)的混合物,可供肌内或静脉注射。

(4)舒巴哌酮(sulperazome):舒巴坦和头孢哌酮(1:1)的混合物,可供静脉滴注。

5) 单环 β -内酰胺类抗生素

氨曲南(aztreonam)是第一个成功用于临床的单环 β -内酰胺类抗生素,对需氧革兰阴性菌具有强大杀菌作用,并具有耐酶、低毒、对青霉素等无交叉过敏等优点,可用于对青霉素过敏患者并常作为氨基糖苷类抗生素的替代品使用。

二、氨基糖苷类抗生素

氨基糖苷类抗生素(aminoglycosides)都由氨基糖分子和非糖部分的苷元结合而成,它包括链霉素、庆大霉素、卡那霉素、西索米星以及人工半合成的妥布霉素、阿米卡星、奈替米星等。共同特点有水溶性好,性质稳定;此外,在抗菌谱、抗菌机制、血清蛋白结合率、胃肠吸收、经肾排泄及不良反应等方面也有共性。

(一) 抗菌机制

氨基糖苷类抗生素的抗菌作用机制是阻碍细菌蛋白质的合成。其作用于细菌蛋白质合成的过程中,使之合成异常的蛋白质,阻碍已合成蛋白质的释放,使细菌的细胞膜通透性增加而导致一些重要生理物质外漏,引起细菌死



亡。本类药物对静止期细菌的杀灭作用较强,是静止期杀菌剂。其抗菌谱主要是革兰阴性杆菌,包括大肠杆菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属、沙雷菌属、枸橼酸杆菌属等。有的品种对铜绿假单胞菌或金黄色葡萄球菌,以及结核杆菌等也有抗菌作用。本类抗生素对奈瑟菌属、链球菌属和厌氧菌常无效。

(二) 抗菌作用

氨基糖苷类抗生素对各种需氧革兰阴性菌如大肠杆菌、克雷伯菌属、肠杆菌属、变形杆菌属等具有高度抗菌活性。此外,对沙雷菌属、产碱杆菌属、布氏杆菌、沙门菌、痢疾杆菌、嗜血杆菌及分枝杆菌也具有抗菌作用。氨基糖苷类抗生素对革兰阴性球菌如淋球菌、脑膜炎球菌的作用较差,对流感杆菌及肺炎支原体呈中度敏感,但临床疗效不显著。铜绿假单胞菌只对庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素敏感,其中以妥布霉素为最强。对各型链球菌的作用微弱,肠球菌属对之多存在耐药性,但金黄色葡萄球菌包括耐青霉素菌株对之甚为敏感。结核杆菌对链霉素、卡那霉素、阿米卡星和庆大霉素均敏感,但庆大霉素在治疗剂量时不能达到有效抑菌浓度。

(三) 耐药性

耐药性主要是细菌通过质粒传导产生钝化酶而形成的。已知的钝化酶有乙酰转移酶、核苷转移酶和磷酸转移酶,分别作用于相关碳原子上的一 NH_2 或一 OH ,使之生成无效物。一种药物能被一种或多种酶钝化,而几种氨基糖苷类药物也能被一种酶所钝化。因此,在不同的氨基糖苷类药物间存在着不完全的交叉耐药性。产生钝化酶的质粒(或 DNA 片段)可通过接合方式在细菌细胞间转移,使原来不耐药的细菌细胞产生耐药性。

(四) 不良反应

1. 耳毒性及前庭功能失调

本症状多见于卡那霉素、庆大霉素。耳蜗神经损害,多见于卡那霉素、阿米卡星。孕妇注射本类药物可致新生儿听觉受损,应禁用。

2. 肾毒性

主要损害近端肾小管曲段,可出现蛋白尿、管型尿,继而出现红细胞、尿量减少或增多,进而发生氮质血症、肾功能减退、排钾增多等。药物肾毒性大小次序如下:卡那霉素=西索米星>庆大霉素=阿米卡星>妥布霉素>链霉素。本类药物具有类似筒箭毒碱阻滞乙酰胆碱和络合钙离子的作用,能引起心肌