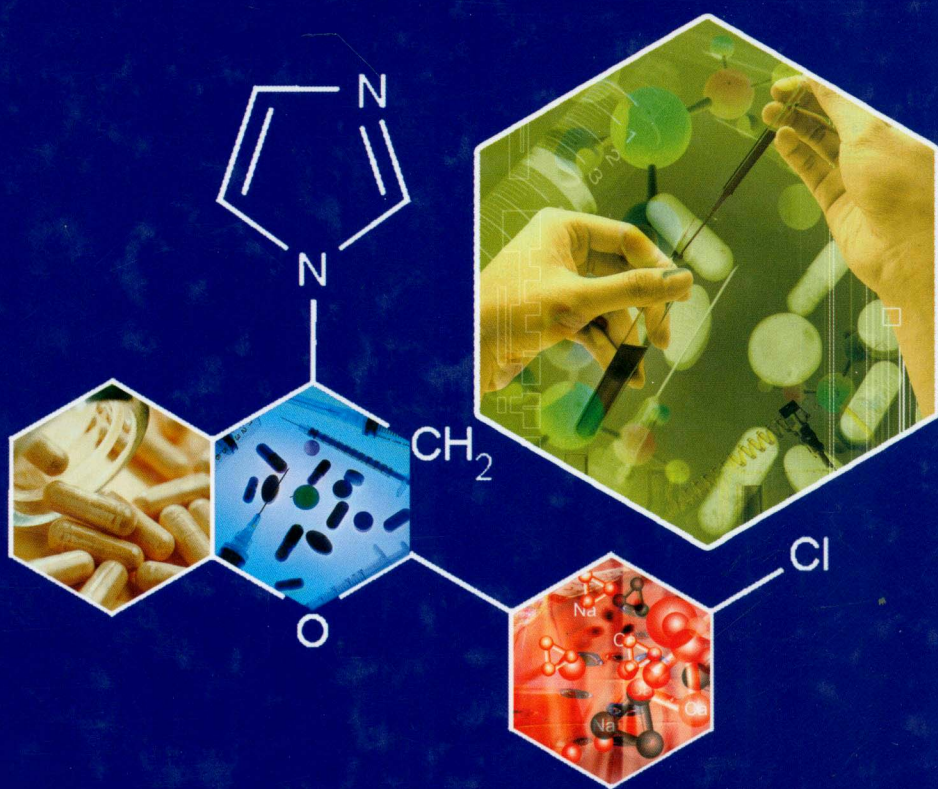


抗微生物药理学

主编 宋金春 蔡华 谢腾芳 马占军



科学出版社

www.sciencep.com

抗微生物药理学

主编 宋金春 蔡 华 谢腾芳 马占军

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书依据《抗菌药物临床应用指导原则》编写,分为概论和各论两大部分。概论对抗微生物药物的药物敏感实验、作用机制、病原菌的耐药性、不良反应及合理应用进行了深入系统的阐述。各论对抗微生物药物进行了科学的分类,详细介绍了每类抗微生物药物的作用机制、耐药机制及临床应用,同时从化学结构、性状、药理与毒理、药动学、适应证、用法与用量、不良反应、禁忌证、注意事项、孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年患者用药、药物相互作用、药物过量等方面介绍了每种药物的特点,对临床有较强的指导意义。

本书适合医院各级医务人员、各级各类药学专业使用,也可供从事药品营销行业的工作人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

抗微生物药理学 / 宋金春等主编. —北京: 科学出版社, 2010. 10

ISBN 978-7-03-029077-9

I. 抗… II. 宋… III. 抗感染药—临床应用 IV. R978

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 187583 号

策划编辑: 曹丽英 杨 扬 / 责任编辑: 王 霞 / 责任校对: 鲁 素

责任印制: 刘士平 / 封面设计: 黄 超

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用。

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

双 青 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 10 月 第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2010 年 10 月 第一次印刷 印张: 23 3/4

印数: 1—3 000 字数: 561 000

定价: 79.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《抗微生物药物学》编写人员

主 编 宋金春 蔡 华 谢腾芳 马占军

副主编 叶 鹏 王宗春 郑和国 王燕燕 陈 黎

编写人员 （按姓氏汉语拼音排序）

陈志明 冯晓东 郭金玉 郝 勇 胡瑞红

胡学民 姜俊勇 雷嘉川 李 莉 李荣凌

刘 刚 刘 勇 刘环香 鲁建武 罗 云

罗丽萍 马福旺 彭 燕 王 军 王启斌

王仁松 文 为 徐明霞 杨 芑 杨 健

杨 俊 杨务彬 姚 琰 曾俊芬 张玲莉

张如鸿 张先洲 周 健 邹 军 邹 瑛

前言

微生物是一类肉眼看不见的细小生物体，必须在光学显微镜，甚至电子显微镜下才能看到。微生物种类极多，包含细菌、真菌和病毒。有的微生物对人类或动物有益；有的则有害，有害的都是一些能引起疾病的病原微生物。对于这类致病微生物，必须加以杀灭，以防止由这类微生物引起的某些人畜疾病的发生与流行。医学史上，很多微生物感染曾导致无药可治的绝症，如产科感染、外科手术感染、鼠疫、霍乱、伤寒、痢疾、结核病等，夺去了无数人的生命。但自 20 世纪 40 年代青霉素应用于医学临床以来，抗微生物药物在各种微生物性疾病的治疗中发挥了重要作用，也使人的平均寿命延长了近 20 年。随着社会的发展、科技的进步，大量抗微生物药物不断涌现，且临床应用日益广泛，抗微生物药物的不合理使用乃至滥用现象屡见不鲜，如无适应证用药，选择药物不当，不合理的联合用药和滥用药物，用法用量以及给药间隔不当等。对抗微生物药物的不合理应用，不仅造成资源的巨大浪费，增加了社会负担和药物不良反应，而且导致各种“耐药”病原微生物相继出现，细菌耐药频繁发生，甚至耐药倾向产生的速度远远超出抗菌药物的研发速度。特别是 20 世纪 90 年代以来，多种耐药微生物迅速产生和播散，全球各国的医院或社区均不同程度地出现了多种不同的耐药（甚至泛耐多种药物）的病原微生物感染，以及由于抗微生物药物选择诱导的条件致病菌感染；有些感染甚至出现了“无药可治”的危险情况。因此合理使用抗微生物药物已成为现代临床医学领域迫在眉睫的重要问题，它不仅关系到对感染者的救治效果，更关系到环境生态保护和抗微生物药物在临床医疗实践中的作用、地位与寿命。抗微生物药物的耐药性问题已引起全球的高度关注。

为提高细菌性感染的抗菌治疗水平，保障患者用药安全及减少细菌性耐药，卫生部、国家中医药管理局和总后卫生部共同委托中华医学会会同中华医院管理学院药事管理专业委员会和中国药学会医院药专业委员会，组织有关专家制订了《抗菌药物临床应用指导原则》。我们结合该指导原则，组织人员编写了本书。全书分为抗微生物药物概论和抗微生物药物各论两大部分。抗微生物药物概论对抗微生物药物的药物敏感实验、作用机制、病原菌的耐药性、不良反应，以及合理应用进行了深入系统的阐述。在抗微生物药物各论中，对抗微生物药物进行了科学的分类，详细介绍了每类抗微生物药物的作用机制、耐药机制、临床应用，

同时从化学结构、性状、药理毒理、药动学、适应证、用法用量、不良反应、禁忌证、注意事项、孕妇及哺乳期妇女用药、儿童用药、老年患者用药、药物相互作用、药物过量等方面介绍了每种药物的特点，对临床有较强的指导意义。

本书的编写小组由湖北省人民医院医疗集团所属武汉大学人民医院、湖北省人民医院、鄖阳医学院附属太和医院、黄石市二医院、宜昌市中心医院、武汉大学药学院临床药物研究所及国药控股湖北有限公司有关药学专家组成，他们以自身临床实践经验参加编写，希望本书的出版能对临床使用抗微生物药物有一定帮助。

本书适合医院各级医务人员、各级各类药学专业人员使用，也可供药品营销行业相关从业人员参考。书中存在的错误和不妥之处，恳请专家和读者批评指正。

《中国医院药学杂志》执行主编
中国药学会医院药专业委员会委员
武汉市药学会副理事长
武汉市中医药学会副理事长
湖北省药学会副秘书长

宋金春

2010年5月

目 录

第一章 抗微生物药物概论	1	甲氧西林	51
第一节 抗微生物药物敏感实验 ...	1	氯唑西林	52
第二节 抗微生物药物的作用机制	2	头孢拉定	54
第三节 病原菌的耐药性	5	头孢硫脒	55
第四节 抗微生物药物的不良反应	7	头孢羟氨苄	57
第五节 抗微生物药物的合理应用	11	头孢噻吩	58
第二章 抗生素	20	头孢利素	61
第一节 抗生素概述	20	头孢唑林	61
第二节 β -内酰胺类抗生素	23	头孢克洛	64
苄星青霉素	26	头孢丙烯	65
青霉素 G	27	头孢呋辛	68
青霉素 V	30	头孢孟多酯	70
阿洛西林	31	头孢尼西	72
阿莫西林	33	头孢替安	74
阿帕西林	34	头孢泊肟酯	77
氨苄西林	36	头孢地嗪	80
呋布西林	37	头孢甲肟	82
磺苄西林	38	头孢克肟	84
仑氨西林	39	头孢哌酮	87
美洛西林	41	头孢曲松	90
哌拉西林	43	头孢噻肟	93
羧苄西林	44	头孢他啶	96
替卡西林	46	头孢唑肟	98
苯唑西林	48	头孢他美酯	100
氟氯西林	49	头孢吡肟	101
		头孢匹罗	105
		美罗培南	108
		亚胺培南西司他丁	112

帕尼培南·····	117	吉他霉素·····	184
第三节 头霉素类·····	119	克拉霉素·····	184
头孢替坦·····	119	罗红霉素·····	190
头孢美唑·····	120	螺旋霉素·····	192
头孢西丁·····	123	麦白霉素·····	193
头孢米诺·····	124	依托红霉素·····	194
第四节 氧头孢烯类·····	126	第十节 糖肽类·····	196
氟氧头孢·····	126	去甲万古霉素·····	197
拉氧头孢·····	128	替考拉宁·····	199
第五节 β -内酰胺酶抑制剂·····	129	多黏菌素 B·····	201
舒巴坦·····	130	第十一节 林可霉素类·····	202
克拉维酸·····	131	克林霉素·····	202
第六节 单环 β -内酰胺类·····	132	林可霉素·····	205
氨曲南·····	132	第十二节 四环素类·····	207
第七节 氨基糖苷类·····	134	四环素·····	209
链霉素·····	136	多西环素·····	211
依替米星·····	138	美他环素·····	213
奈替米星·····	140	金霉素·····	215
阿司米星·····	145	米诺环素·····	216
新霉素·····	146	第十三节 其他抗生素类药物·····	219
大观霉素·····	147	磷霉素氨丁三醇·····	219
庆大霉素·····	149	磷霉素·····	220
妥布霉素·····	151	第三章 合成抗菌药·····	222
核糖霉素·····	154	第一节 磺胺类药物·····	222
卡那霉素·····	155	磺胺甲噁唑·····	222
西索米星·····	158	磺胺嘧啶·····	225
异帕米星·····	160	柳氮磺吡啶·····	228
第八节 酰胺醇类·····	163	磺胺醋酰·····	231
甲砒霉素·····	164	磺胺脒·····	232
氯霉素·····	165	第二节 喹诺酮类药物·····	232
第九节 大环内酯类·····	167	氟罗沙星·····	235
阿奇霉素·····	168	诺氟沙星·····	237
交沙霉素·····	172	环丙沙星·····	239
地红霉素·····	174	帕珠沙星·····	241
红霉素·····	177	培氟沙星·····	244
琥乙红霉素·····	178	芦氟沙星·····	246
环酯红霉素·····	182	洛美沙星·····	247

司氟沙星·····	250	第二节 广谱类抗病毒药物 ·····	306
氧氟沙星·····	251	阿昔洛韦·····	306
左氧氟沙星·····	254	伐昔洛韦·····	309
莫西沙星·····	256	奥司他韦·····	310
加替沙星·····	259	更昔洛韦·····	316
依诺沙星·····	261	利巴韦林·····	320
妥舒沙星·····	263	膦甲酸钠·····	322
第三节 硝基咪唑类·····	265	酞丁安 ·····	324
替硝唑 ·····	265	第三节 核苷类反转录酶抑制剂 ···	325
奥硝唑 ·····	267	阿巴卡韦双夫定 ·····	325
苯酰甲硝唑·····	269	拉米夫定·····	327
甲硝唑 ·····	271	阿巴卡韦·····	333
塞克硝唑·····	273	齐多夫定·····	335
第四章 抗真菌药物·····	275	司他夫定·····	337
第一节 抗真菌药物概述 ·····	275	第六章 抗结核药·····	339
第二节 吡咯类·····	277	第一节 抗结核药物概述 ·····	339
氟康唑 ·····	277	第二节 抗结核药物·····	346
伏立康唑·····	281	异烟肼 ·····	346
克霉唑 ·····	286	利福平 ·····	348
酮康唑 ·····	287	乙胺丁醇·····	351
咪康唑 ·····	289	对氨基水杨酸钠 ·····	352
益康唑 ·····	290	吡嗪酰胺·····	354
伊曲康唑·····	291	氨硫脲 ·····	355
第三节 丙烯胺类·····	295	卷曲霉素·····	356
特比萘芬·····	295	丙硫异烟胺 ·····	358
萘替芬 ·····	296	利福喷汀·····	359
第四节 抗生素类抗真菌药物 ···	297	利福定 ·····	361
两性霉素 B·····	297	第七章 其他类抗微生物药物 ·····	363
灰黄霉素·····	300	甲氧苄啶·····	363
制霉菌素·····	301	大蒜素 ·····	365
第五节 其他类抗真菌药 ·····	302	夫西地酸钠·····	365
氟胞嘧啶·····	302	乌洛托品·····	367
第五章 抗病毒药物·····	305	小檗碱 ·····	368
第一节 抗病毒药物概述 ·····	305		

第一章 抗微生物药物概论

抗微生物药物是用于治疗病原微生物侵犯人体所致感染的药物。这些病原体包括细菌、立克次体、螺旋体、真菌、病毒、衣原体、支原体、原虫等。本书所介绍的抗微生物药物包括抗生素和合成抗菌药。

抗生素是微生物在生长过程中为了自身生存竞争的需要，所产生的抑制或杀灭其他微生物的化学物质，包括由微生物生物合成的天然抗生素和以天然抗生素为基础的进行结构修饰和改造的半合成抗生素以及全合成的仿制品，如 β 内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、四环素类等。除抗生素外，人们也利用其他来源的天然化合物与合成化合物来治疗各种微生物感染，如喹诺酮类、咪唑类、磺胺类等合成抗菌药。

磺胺药为最早发现的毒性低而抗菌作用强的化学药物，随着品种的不断更新以及增效剂——甲氧苄啶的出现，其抗菌活性也随之增强，抗菌谱扩大，在现在的抗感染药物中仍占一定地位。喹诺酮类是20世纪80年代后迅速发展并用于临床的一类合成抗菌药，在结构不断更新的基础上，其品种迅速增加。由于其独特的抗菌作用机制和其较少引起二重感染的特点，喹诺酮类特别是新一代的喹诺酮类抗微生物药物在临床占有极重要的地位。20世纪90年代上市的喹诺酮类的新品种既保留了抗革兰阴性菌的高活性，又明显增强了抗革兰阳性菌的活性，并对厌氧菌、支原体等也有较强的作用。此外，抗病毒药尤其是抗人类免疫缺陷病毒（HIV）的药物也有较大进展。

1940年青霉素的研究和使用在抗感染药物中开始了抗生素的新纪元。通过对不同菌种的筛选研究以及结构改造，陆续出现了不同结构和性能的抗生素如 β 内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类等，为有效防治各种微生物感染、保障人类健康做出了重大贡献。

微生物学研究认为，感染性疾病的发生是因为机体的免疫缺陷、患病、全身营养状况差，或因化学药物的免疫毒性，致使机体免疫防御的功能低下，则机体某部位的微生物群落发生改变，具有特殊致病性的菌群异常增殖；或是因创伤等，通常在无菌的部位建立了异常的微生物群落，则机体各部位的正常微生态系统与机体间的动态平衡被打破，导致机体出现炎症等一系列的病理生理改变。因此，在应用抗微生物药物治疗感染性疾病的过程中，应注意机体、病原体与药物三者之间的相互关系，应合理使用现有的抗生素与抗微生物药物，杜绝滥用抗生素以达到安全、有效、经济的目的，避免不良反应和细菌耐药性的产生而导致的治疗失败，避免不合理的抗生素应用危害患者健康。

近年来，在临床应用抗微生物药物治疗疾病的过程中，也存在着一些问题，如一些非条件致病菌转变为条件致病菌；细菌耐药性逐年增加；新病原体的出现；若干已控制的传染性疾病再现流行趋势等。因此，今后的研究方向除致力于筛选具有新化学结构、新作用机制或新作用靶位、对耐药菌有效的药物外，还应注意寻找保护与提高抗微生物药物效能的物质，如抗生素增效剂、抗生素酶抑制剂、渗透性增强剂和外排泵抑制剂等，并应注意开发可增强机体防御功能和阻断病原体感染途径与衰减微生物病原性的物质。

第一节 抗微生物药物敏感实验

抗微生物药物的敏感实验是指在体外测定药物抑制细菌或杀死细菌能力的实验。由于抗微

生物药物的广泛应用,耐药菌株也随之增加,因此临床医师需根据临床诊断,结合药敏试验测定的结果,合理选择抗微生物药物及设计合理的给药方案。

随着生物物理学、分子生物学、放射免疫学和电子计算机技术的发展,药敏实验方法也随之增多。目前常用的测定方法有纸片法、稀释法等。

一、纸片法

应用较广泛的为 1971 年 WHO 推荐的 Kirby-Bauer (K-B) 法,主要适用于需氧菌。由于厌氧菌生长较慢,而且影响因素较多,不宜用纸片法。

K-B 法是建立在最低抑菌浓度 (MIC) 和抑菌圈直径的相互关系上,将含有一定量抗微生物药物的纸片置于标准量培养基上和表面涂有细菌的琼脂平皿上,过夜培养后,纸片的周围显示出抑菌圈,根据抑菌圈大小即可推断该菌株的 MIC,从而可判断出敏感菌和耐药菌株。抑菌圈的大小和 MIC 两者之间呈负相关关系,即 MIC 愈小,抑菌圈直径愈大。

二、稀释法

稀释法可定量测定最低抑菌浓度 (MIC) 和最低杀菌浓度 (MBC)。MBC/MIC 值较大时,提示细菌缺乏自溶酶,对抗微生物药物显示耐药性。稀释法包括试管稀释法、琼脂稀释法、微量稀释法及自动化稀释法等。稀释法所获得的结果比较正确,常被用做校正其他方法的标准。

1. 试管稀释法 以水解酪蛋白液体培养基将抗生素做不同浓度的稀释,然后种入待检细菌,定量测定最低抑菌浓度 (MIC) 和最低杀菌浓度 (MBC)。以药物能抑制稀释管中细菌生长的最低浓度,即为 MIC。再将所有完全清晰无细菌生长管接种于无药的平皿上,经 37℃ 过夜培养,菌落数不超过 5 个的平板的最低药物浓度即为 MBC。

2. 琼脂平板稀释法 本法可同时进行大量菌株的药敏测定,适用于中草药和厌氧菌的药敏测定。

三、联合药敏实验

对诊断不明的感染和混合感染,依据临床常用的抗微生物药物以及临床常见致病菌的种类而选择不同的抗微生物药物联合进行药敏实验,以作为抗微生物药物联合治疗的依据。体外联合药敏实验有单药纸片搭桥法、复合药物纸片法、纸条法、肉汤稀释棋盘法和琼脂平板棋盘法等。

四、药敏实验敏感度的划分

1. 高度敏感 当一种细菌引起的感染,用某种药物的常用量治疗有效时,这种细菌即对该药高度敏感,即常规用药时达到的药物平均血浓度超过细菌 MIC 的 5 倍以上。

2. 中度敏感 细菌引起的感染仅在应用高剂量抗微生物药物时才有效,或细菌处于体内抗微生物药物浓缩的体液(尿、胆汁等)中才被抑制,即为中度敏感。常规用药时达到的药物平均血浓度相当于或略高于细菌的 MIC。

3. 耐药 药物对某一细菌的 MIC 高于药物在血液或体液中可能达到的浓度。

第二节 抗微生物药物的作用机制

一、抑制细菌细胞壁的合成

细菌与哺乳动物细胞间最明显的区别是细菌的细胞膜外具有一层坚韧的细胞壁。细菌的细

胞壁能抗御菌体内强大的渗透压,保护和维持细菌的正常形态。细菌细胞壁的主要结构成分是胞壁黏肽,其是在转肽酶的催化下,由 *N*-乙酰葡萄糖胺 (GNAC) 和 *N*-乙酰胞壁酸 (MNAc) 与叉状多肽交叉连接所形成的聚状网层结构。革兰阳性菌及革兰阴性菌细胞壁的组成成分及含量不同,前者的结构较简单,外层为壁酸,内层为黏肽;后者细胞壁的结构较复杂,除黏肽外尚有类脂-多糖-蛋白复合物包裹在外。胞壁黏肽的生物合成可分为胞浆内、胞浆膜与胞浆外三个阶段。抗微生物药物作用于细菌细胞壁黏肽合成的不同阶段,使细菌的细胞壁缺损,从而导致微生物变形、自溶、破裂乃至死亡。

1. 干扰胞浆内黏肽前体的形成 黏肽合成的第一步是在胞浆内进行的,即二磷酸尿嘧啶核苷-*N*-乙酰葡萄糖胺 (UDP-NAG) 与磷酸烯醇丙酮酸结合,再经还原生成二磷酸尿嘧啶核苷-*N*-乙酰葡萄糖胺乳酸 (UDP-NAM),UDP-NAM 的羧基上依次接上五个氨基酸,形成 UDP-NAM-五肽。

磷霉素的化学结构与磷酸烯醇丙酮酸相似,可与后者竞争丙酮酸 UDP-NAG 转移酶,与此酶以共价键相结合而使其失活,从而阻碍 *N*-乙酰胞壁酸的合成。环丝氨酸通过抑制 *D*-丙氨酸的消旋酶和合成酶阻碍了 *N*-乙酰胞壁酸五肽的形成。

2. 干扰胞浆膜阶段的黏肽合成 黏肽合成的第二步是在细胞膜上进行的,即线性二糖十肽的形成。细胞膜上的磷脂载体 (P-C₅₅酯) 可将 UDP-NAM-五肽转运到细胞膜外,转运过程中 UDP-NAM-五肽与 UDP-NAG 结合,并在酶的催化下形成二糖十肽。P-C₅₅酯将二糖十肽转运到膜外,交联、插入细胞壁黏肽链中。

万古霉素可抑制黏肽多聚酶,可阻碍 MNAc 五肽与脂载体结合并形成直链十肽二糖聚合物。杆菌肽抑制聚合物转运至膜外受体的过程及抑制 P-C₅₅酯脱磷酸反应,使 UDP-NAM-五肽在胞浆内堆积,致细胞壁黏肽合成受阻。

3. 干扰胞浆外黏肽的交叉联结 黏肽合成的第三步是在胞浆外进行的,在转肽酶的催化下,黏肽链之间交叉联结,形成网格状的胞壁黏肽聚合物。青霉素与头孢菌素类抗生素的作用靶位是胞浆膜上的青霉素结合蛋白 (PBP),其中 PBP₁、PBP₂、PBP₃ 具有转肽酶与转糖基化酶的功能。青霉素与头孢菌素类和丙氨酰-丙氨酸二肽的结构相似,可与它们竞争转肽酶的活性中心,从而阻止黏肽链的交叉联结,使细胞壁受损而死亡。

二、影响胞浆膜的通透性

细菌胞浆膜主要是由类脂质和蛋白质分子构成的一种半透膜,具有渗透屏障和选择性的运输营养物质的功能。此外,细胞膜上还存在着多种酶系统如细胞色素酶、乳酸脱氢酶等,部分核糖体也可黏附在细胞膜上,因此细胞膜还具有催化重要的生化代谢过程的作用。

1. 作用于膜磷脂蛋白 多黏菌素类抗生素具有表面活性物质,亲水性的多肽端与膜蛋白结合;亲脂性的脂肪酸端与膜磷脂结合。改变类脂质膜分子的定向排列和脂蛋白结构,使细胞表面积和通透性增加,菌体内的蛋白质、核苷酸、氨基酸、糖和盐类等外漏,从而使细菌死亡。

2. 作用于细胞膜上的麦角固醇 制霉菌素和两性霉素 B 等多烯类抗生素与真菌胞浆膜中固醇类物质相结合,使细胞膜的完整性受损,渗透性增加,细胞的内容物泄漏,从而引起真菌死亡。

3. 作用于细胞脂质的生物合成 吡咯类抗真菌药抑制真菌细胞脂质(固醇)、三酰甘油及磷脂的生物合成,从而影响细胞膜的结构和功能;吡咯类抗真菌药也可抑制过氧化酶及催化酶的活性,使过氧化物在细胞内过度堆积,从而导致真菌细胞变性和死亡。

三、抑制蛋白质合成

细菌为原核细胞,其核蛋白体为 70S,在解离因子的作用下可解离为 30S 和 50S 亚基,可

参与蛋白质的合成。哺乳动物是真核细胞,其核蛋白体为 80S,因而它们的生理、生化与功能不同,抗微生物药物对细菌的核蛋白体有高度的选择性毒性,不影响哺乳动物的核蛋白体和蛋白质的合成。多种抗生素能抑制细菌的蛋白质合成,但它们的作用点及作用阶段有所不同。

1. 与细菌核蛋白体 50S 亚基结合 氯霉素、林可霉素类和大环内酯类都可与 50S 亚基结合,从而抑制蛋白质的合成。氯霉素可阻碍起始复合物的形成、肽链的延长及水解;林可霉素类主要抑制肽链的合成;大环内酯类则阻断核糖体在信使核糖核酸 mRNA 上的移位。红霉素、林可霉素与氯霉素的作用点相近,故三者可竞争性结合作用点而发生拮抗作用。新型化学合成药物喹诺酮类作用于 mRNA 与 50S 核糖体亚基结合的起始翻译阶段,通过直接与 50S 核糖体亚单位结合来阻止 70S 起始复合物的形成。临床应用还未发现该类药物与其他蛋白合成抑制剂有交叉耐药性。

2. 与核蛋白体 30S 亚基结合 氨基糖苷类与四环素类可与核蛋白体 30S 亚基结合,从而干扰蛋白质的合成。氨基糖苷类作用于细菌蛋白质合成的全过程,使起始复合物不能合成或合成错误的蛋白质并抑制肽链的延长以及阻断已合成蛋白质的释放。四环素则阻止氨基酰 tRNA 向 30S 亚基的 A 位结合及已合成蛋白质的释放。氯霉素、林可霉素类、四环素类为抑菌剂,大环内酯类为快速抑菌剂,高浓度时也有杀菌作用。氨基糖苷类对静止期的细菌有杀灭作用,为静止期杀菌剂。

四、抑制核酸代谢

喹诺酮类药物为快速杀菌剂,作用于细菌 DNA 螺旋酶,干扰 DNA 双螺旋结构的形成。利福平能抑制以 DNA 为模板的 RNA 多聚酶,从而抑制 RNA 的合成。氟胞嘧啶及灰黄霉素等可抑制 DNA 或 RNA 的合成。

五、抗叶酸代谢

叶酸是细菌生长的必需物质,细菌必须利用其前体对氨基甲酸(PABA)从而在细胞内合成叶酸。磺胺类与 PABA 结构相似,二者可竞争二氢叶酸合成酶,使二氢叶酸的生成受阻。最终影响核酸的合成,从而抑制细菌的生长和繁殖。

六、新的作用靶点

近几年来由于耐药性致病菌种类的不断增多以及耐药程度的严重加剧,开发出了作用于新靶点的抗菌药。

1. 肽去甲酰基酶(peptide deformylase)抑制剂 肽去甲酰基酶是一种金属酶,为细菌蛋白成熟所必需。它催化新合成蛋白的 N-甲酰甲硫氨酰去甲酰基是原核细胞蛋白合成的关键步骤,但对哺乳动物蛋白的合成则无影响。肽去甲酰基酶抑制剂通过抑制该酶而发挥生物效应。

2. 新型核糖体抑制剂(novel ribosome inhibitor, NRI) 新型核糖体抑制剂在蛋白合成阶段通过干扰 tRNA/30S 复合物的解码而发挥作用,具有广谱的抗菌活性。

3. 甲二磺酰基 tRNA 合成酶抑制剂 甲二磺酰基 tRNA 合成酶为氨基酰-tRNA 合成酶家族的成员之一,是蛋白质生物合成过程中的关键酶,它催化蛋白质合成的第一步反应即 tRNA 的氨基酰化反应。

4. 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)合成酶抑制剂 NAD 在能量代谢和各种生物化学转换过程中(如 DNA 重组、DNA 修复和 ADP-核糖基化等)起着重要的作用,NAD 合成酶属于酰胺转移酶家族,它催化 NAD 生物合成的最后一步,是抗微生物药物的一个理想靶点。

5. lpxc 抑制剂 类脂 A(lipid A)是脂多糖的疏水层,为形成革兰阴性菌细胞膜外层单膜的主要部分,对细菌生长起着至关重要的作用。lpxc 是催化类脂 A 生物合成所必需的金属酶,

抑制该酶对革兰阴性菌具有选择性的活性抑制作用。

6. 其他抑制剂 此外进行研究的还有苯甲酮类化合物、DNA 小凹沟结合剂、联苯羧酸酯类。

七、抗菌增效剂作用机制

将抗菌增效剂与抗菌药按一定比例制成复合剂, 不仅可保护抗菌药不被破坏, 还可增强抗菌药的抗菌活性, 并减少耐药性的发生。抗菌增效剂的作用机制为: ①通过抑制分解抗微生物药物活性的酶, 从而相对增加体内抗微生物药物的浓度而增强抗菌活性, 如他唑巴坦、舒巴坦和克拉维酸等; ②通过增加抗微生物药物的吸收或减少抗微生物药物的灭活、排泄, 从而增加其抗菌活性, 如西司他丁、丙磺舒等; ③通过不同的抗菌机制, 增强抗微生物药物活性, 如甲氧苄啶抑制二氢叶酸还原酶, 与磺胺药作用于叶酸合成过程的不同环节, 具有协同作用。

第三节 病原菌的耐药性

抗菌药的使用使很多细菌感染性疾病得到了有效的控制。但是, 随着抗生素的广泛使用, 病原菌对药物逐渐产生耐受性和对抗性, 导致抗菌药逐渐失去疗效。近几年来, 耐药细菌越来越多, 耐药范围也越来越广, 耐药程度越来越高及多重耐药菌 (如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌, MRSA) 的不断出现, 都促使我们在深入研究病原菌耐药机制的基础上寻找、开发新的抗菌耐药或防细菌耐药的药物。

一、病原菌产生耐药性的机制

(一) 遗传学机制

1. 染色体介导的耐药 染色体介导的耐药是指细菌本身所固有的耐药性或通过染色体突变所产生的耐药性。这种耐药性的产生受细菌染色体 DNA 的控制, 是同属细菌的共同特征, 并与细菌的遗传和进化密切相关。如编码抗微生物药物作用靶位的核苷酸发生点突变, 从而导致转录的靶位蛋白的空间构象发生改变, 结果使药物与靶位之间的结合力下降或丧失, 因此产生耐药性。

2. 质粒介导的耐药 质粒介导的耐药性为获得性耐药, 即通过染色体遗传单位质粒的重新组合或相互传递获得的耐药性。质粒是位于细菌染色体之外的具有自主复制能力的一种环状 DNA, 其编码的基因功能并不是宿主细胞生长所必需的, 但可以赋予细菌某种表型, 如耐药性。耐药质粒可以通过转化、转导、接合或易位的方式在不同的致病微生物之间相互转移。如质粒介导的对抗生素具有较强水解作用的 AmpC 酶 (AmpC β -lactamase)、超广谱 β -内酰胺酶 (extended-spectrum β -lactamases, ESBL) 和碳青霉烯酶等。现在已经发现在一个质粒上含有 ESBL 和 AmpC 酶, 称为超超广谱 β -内酰胺酶 (super-spectrum β -lactamase, SSBL)。

3. 转座子介导的耐药性 转座子 (transposon, T_n) 又名跳跃基因, 是一种比质粒更小的 DNA 片段, 它可以在染色体中跳跃移动, 或在同一细胞中的染色体与质粒间移动, 通过复制或自身从原位点剪切掉再插入到新的位点的方式, 使其结构基因的产物大量增加, 从而使宿主细胞失去对抗微生物药物的敏感性。 T_n 还可以使位于染色体上和非接合质粒上的基因转移到接合质粒中, 因此实现细菌间的基因转移或交换。如细菌对万古霉素 (van) 的耐药性机制。

4. 整合子介导的耐药 整合子是近年来发现的新的可移动基因遗传元件, 在细菌耐药性的传播和扩散中起至关重要的作用。细菌通过整合子系统, 通过整合酶的作用, 来捕获外来的耐药基因, 并在位于整合子上游的启动子的作用下得到表达。整合子可在不同细菌中水平传

播,在同一类整合子上可携带不同的耐药基因盒,同一个耐药基因又可出现在不同的整合子上,使细菌具有耐药性,甚至多重耐药性。

(二) 生物化学机制

1. 产生灭活酶或钝化酶

(1) β -内酰胺酶:1995年Bush等将 β -内酰胺酶分为4型:第I型为不被克拉维酸抑制的头孢菌素酶,由染色体或质粒介导;第II型为常能被活性位点诱导的抑制剂抑制的 β -内酰胺酶,即超广谱 β -内酰胺酶(ESBL),由质粒介导。ESBL可将耐药质粒以转化、传导、整合、易位、转座等方式传播给其他细菌,从而导致多种细菌产生耐药性;第III型为不被所有的 β -内酰胺酶抑制剂(乙二胺四乙酸和对氯苯甲酸泵除外)抑制的金属 β -内酰胺酶,以金属离子为活性中心,能水解青霉素、头孢菌素类和碳青霉烯类药物;第IV型为不被克拉维酸抑制的青霉素酶。

(2) 氨基糖苷类修饰酶:氨基糖苷类药物修饰酶由质粒或转座子携带,催化氨基糖苷类药物氨基或羟基的共价修饰,从而使得氨基糖苷类药物与核糖体的结合减少,促进药物摄取的EDP-II也被阻断,因而导致耐药。氨基糖苷类修饰酶可分3类:①乙酰转移酶,由aac基因家族编码;②核酸转移酶,由aph基因家族编码;③核苷转移酶,由ant基因家族编码。

(3) 大环内酯类钝化酶:可分解大内酯环或修饰特定基团,包括由质粒介导的红霉素酯酶、糖基化酶、醛还原酶、维及尼亚霉素酰基转移酶等。

(4) 氯霉素酰基转移酶:此酶由cat基因家族编码,其表达产物修饰氯霉素并使之失活。革兰阳性菌、革兰阴性菌均已发现可产此酶。

2. 对抗微生物药物的渗透障碍 由于细菌细胞壁或细胞膜通透性的改变,抗生素无法进入细胞内到达作用靶位发挥抗菌效能。常见于革兰阴性杆菌,并导致对不同种类抗生素的交叉耐药。特别受影响的抗生素是 β -内酰胺类(如D2孔蛋白缺乏的铜绿假单胞菌耐亚安培南)、喹诺酮类(大肠埃希菌的OmpF突变株)、氯霉素(流感嗜血杆菌、沙门菌)等。

3. 主动外排机制 药物外排泵是一类位于细胞膜上的由内膜转运蛋白、内膜融合蛋白及外膜通道蛋白一起形成的功能性膜转运蛋白。按能量依赖形式可分为由质子偶联交换产生的质子驱动力(proton motive force, PMF)所介导的次级药物转运系统以及利用ATP作为能量来源的ABC族的转运蛋白。细菌多通过前者表达对不同药物的耐药性;后者可转运广泛的底物,其典型代表是ATP转运系统中的P-糖蛋白。

在细菌基因组中,一般都存在外排系统的调节基因。当细胞内的药物浓度聚集到一定程度时,药物外排泵系统编码基因突变或相关mRNA的表达增加,结果使细胞膜上外排泵的数量增加,细胞内的药物被泵出,从而使菌体内药物浓度降低而导致耐药及多重耐药性的形成。常见于大环内酯类、四环素类和喹诺酮抗生素。

4. 作用靶位的改变或细菌产酶(蛋白)保护抗微生物药物作用靶位而耐药 靶位的改变包括亲和力降低和替代性途径的取代作用,可通过产生诱导酶对菌体成分(抗生素的作用靶位)进行化学修饰,或通过基因突变造成靶位变异而引起。

(1) 青霉素结合蛋白编码基因突变:青霉素结合蛋白(PBP)是 β -内酰胺类药物的作用靶位蛋白。PBP的编码基因(pbp)突变导致PBP构象改变,与 β -内酰胺类药物结合力下降而产生耐药。

(2) DNA回旋酶/拓扑异构酶IV编码基因突变:喹诺酮类药物的作用靶位为细菌的DNA回旋酶或拓扑异构酶IV。编码DNA回旋酶的gyrA、gyrB基因改变,可引起酶结构发生变化致空间位障,干扰喹诺酮-酶-DNA的相互作用。编码拓扑异构酶IV的parC、parE基因突变,可进一步引起铜绿假单胞菌对喹诺酮的高度耐药。

(3) 编码 S12 核糖体蛋白的 *rp1S* 基因及编码 16SrRNA 的 *rrs* 基因突变都会使核糖体的靶位点改变,使细菌对氨基糖苷类药物产生显著水平的耐药。

(4) 万古霉素等糖肽类药物可与细菌细胞壁成分 *D*-丙氨酰-*D*-丙氨酸结合,从而抑制细菌壁肽聚糖的合成。由 *vanA* 或 *vanB* 或 *vanD* 基因表达的一组功能相似的连接酶,可合成 3*D*-丙氨酰-*D*-乳酸以取代正常的胞壁肽聚糖成分 *D*-丙氨酰-*D*-丙氨酸,结合至肽聚糖结构中造成对万古霉素耐药。

(5) 由 *tetM* 基因编码的核糖体保护蛋白(RPP)能阻遏四环素与细菌核糖体结合,从而使药物失去作用;由 *erm* 基因表达的红霉素甲基化酶使细菌核糖体 23SrRNA 基因甲基化,因而大环内酯类对其作用失效而耐药。

5. 细菌生物膜(bacterial biofilm) 菌膜是细菌在不利于其生长的环境下产生的藻酸盐多糖使细菌相互粘连形成的附着于病灶表面的膜状物,具有极强的黏附性和耐药性,能够阻止巨噬细胞、抗体、百倍以上的正常剂量的药物作用于菌体,其中以铜绿假单胞菌的菌膜最常见。细菌生物膜的形成有可能是被药物诱导的,因为耐药水平较高的细菌对药物不敏感,不易被药物诱导形成生物膜;相反,药物敏感株却容易被诱导形成生物膜,以加大对药物的耐受程度,而且细菌的耐药水平越高其形成生物膜的能力就越弱。

6. 细菌产生抗微生物药物的拮抗物 对磺胺类药物产生耐药性的细菌,可通过调整其代谢环节,产生大量的结构相似的对氨基苯甲酸,以抵消磺胺药对酶的竞争,从而使药物失去抑菌作用。

二、防止耐药性产生的措施

(1) 普及相关医疗知识,合理使用抗微生物药物。严格掌握抗微生物药物的局部用药、预防用药和联合用药,避免滥用抗微生物药物。

(2) 加强药政管理,保障药品质量。医院应严格执行消毒隔离制度,避免或减少医源性交叉感染或院内感染。

(3) 根据耐药机制设计药物筛选模型以获得抗耐药细菌的新的抗微生物药物,并寻找新的药物作用分子靶位,以获得结构类型全新的抗微生物药物,从而克服细菌的耐药性。

(4) 针对不同的细菌研制特异性疫苗可以减少抗生素的使用。

(5) 应用基因工程技术,直接破坏编码细菌耐药性的耐药基因。

第四节 抗微生物药物的不良反应

一、药物不良反应

随着抗微生物药物在临床的广泛应用,不合理的药物选择、滥用等,都会导致不良反应及药源性疾病的发生,给患者带来痛苦。根据 WHO 报告,全球死亡人数中有近 1/7 的患者是死于不合理用药。在我国,据有关部门统计,药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)在住院患者中的发生率约为 20%,其中,抗微生物药物的不良反应占首位。因此,临床上在应用药品治疗疾病时,应在药物及疾病系统知识和理论知识的基础上,安全、有效、经济及适当地使用药物,做到选择正确、使用正确,减少药物的副作用和滥用药物所造成的痛苦和危害。

ADR 是指在预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能过程中,合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。按照发生机制,包括以下几类:

1. A (augmented) 类反应 A 类反应是指与剂量相关的不良反应,其发生与剂量-效应曲线相符合,严重程度随剂量的增大和疗程的延长而增加,因此是可预知的。A 类反应包括过度

作用、副作用、毒性反应、首剂反应、继发反应、停药反应、三致（致癌、致畸、致突变）、依赖性等。

2. B (bugs) 类反应 该类反应称为二重感染或菌群交替症，是指由于抗微生物药物抑制了处于动态平衡的正常菌群中的某些敏感菌，而促进另一些微生物生长所引起的不良反应。该类反应在药理学上是可预测的。

3. C (chemical) 类反应 即化学刺激反应，许多不良反应取决于药物或赋形剂的化学性质而不是其药理学性质。大多数患者用药后会出现相似的反应。C类反应的严重程度主要与药物的浓度有关。此类不良反应的典型表现包括外渗物反应、静脉炎、药物或赋形剂刺激而致的注射部位疼痛、酸碱灼烧感、接触性皮炎以及局部刺激引起的胃肠黏膜损伤等。

4. F (familial) 类反应 即家族性反应或特异性反应，是指由于遗传原因而造成的药物不良代谢。这些反应仅发生在那些遗传性酶系统缺乏的代谢障碍的敏感个体中。如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的患者，应用氯霉素、磺胺类、硝基呋喃类、新生霉素、两性霉素 B、喹诺酮类等抗微生物药物时可诱发溶血性贫血。

5. H (hypersensitivity) 类反应 即药物变态反应，是除 A 类反应外最常见的不良反应，是外来的抗原性物质与体内抗体间所发生的一种非正常的免疫反应。该类反应在药理学上难以预测，与剂量无关。按其发病机制又可分为 I 型变态反应（速发型-过敏性休克）、II 型变态反应（溶血性贫血）、III 型变态反应（免疫复合物型-血清病样反应、药物热）、IV 型变态反应（迟发型-接触性皮炎）和其他变态反应（皮疹、血管神经性水肿、嗜酸粒细胞增多症、光敏感反应等）。

二、不良反应的影响因素

1. 药物因素 药物中的杂质、药物的剂型和剂量、吸收速度、血药浓度以及药理作用均与不良反应的发生有关。此外，因制剂技术差别或原料杂质去除率的不同等原因，不同厂家生产的相同品种的药物不良反应发生率也有很大差别。

2. 机体因素 性别差异、年龄因素、个体差异、病理因素、食物、营养状态、种族差别、精神因素等对不良反应的发生均有影响。

3. 医源性因素 给药方法不当或配伍不当、操作不当或保管不当、误用或滥用药物均易使不良反应发生率增加。

4. 环境因素 生产、生活环境中存在许多影响人体生理功能的化学、物理因素。这些因素可通过影响药物在体内的吸收、代谢和排泄，或影响药物代谢酶系统等方式而导致不良反应的发生。

三、抗微生物药物的不良反应

抗微生物药物对机体可以产生广泛的不良反应，几乎涉及全身各组织、器官，最主要的不良反应有毒性反应、变态反应、二重感染和细菌耐药性的产生等。

（一）毒性反应

1. 肾毒性 肾脏是机体的主要排泄器官，不仅血液供应量大，而且还具有相当大的血管内皮细胞表面积，易受药物的影响。肾小管上皮细胞中积聚的药物浓度远较血药浓度为高，可抑制蛋白质合成、酶系功能、离子交换等，故肾小管病变最为常见，严重者发生坏死。肾血流灌注减少、药物结晶阻塞肾小管或尿路及间质性肾炎等均可造成肾损害。临床最早症状为蛋白尿和管型尿。此时尿量无明显改变，继而尿中出现红细胞，并产生尿量改变（增多或减少）、pH 改变（大多自酸性转为碱性）、氮质血症、肾功能减退、尿钾排出增多等，发生肾毒性的抗微生物药物主要有氨基糖苷类、多黏菌素类、两性霉素 B、万古霉素、头孢菌素类、青霉素