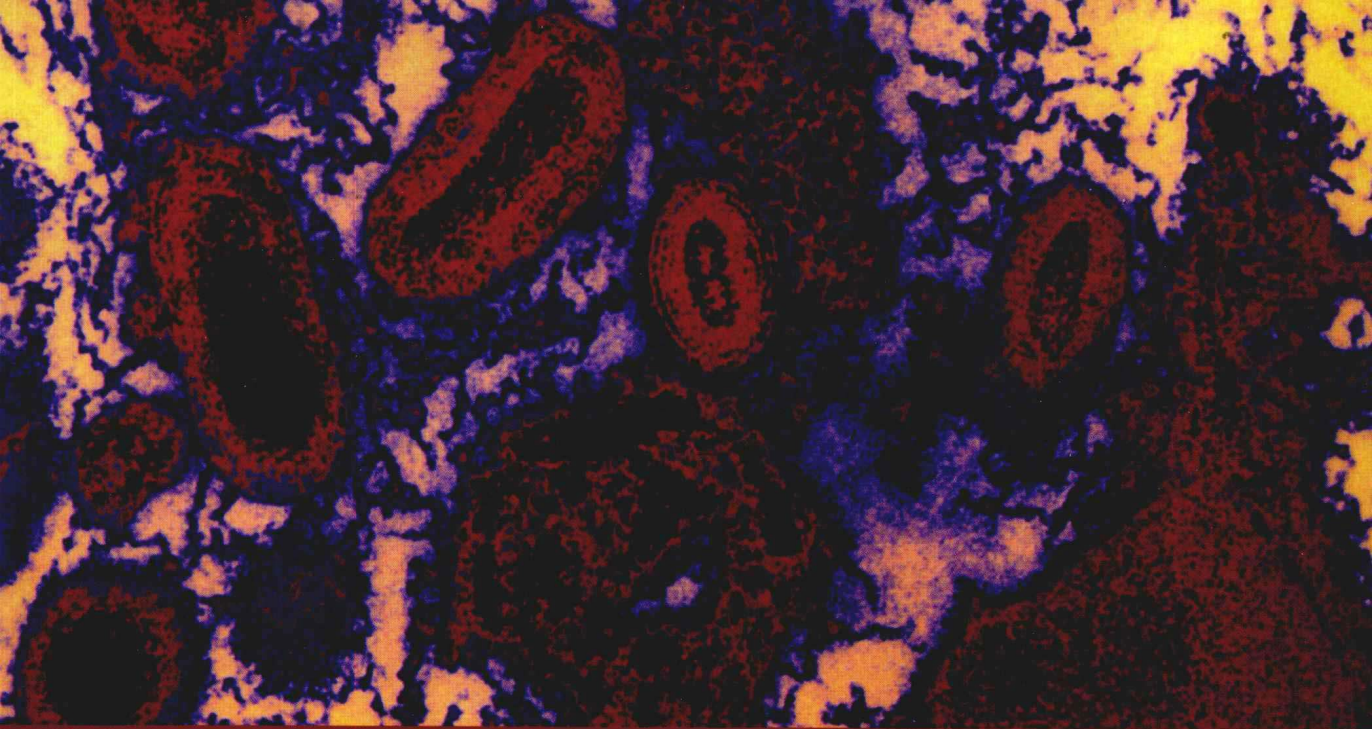




感染性疾病

临床短期教程

第 2 版

INFECTIOUS DISEASES

A CLINICAL SHORT COURSE

SECOND EDITION

erick S. Southwick 主编

郑明华 主译

陈永平 主审



天津科技翻译出版公司

**Mc
Graw
Hill**

Education

LANGE

INFECTIOUS DISEASES

A CLINICAL SHORT COURSE

SECOND EDITION

感 染 性 疾 病

临 床 短 期 教 程

第2版



天津科技翻译出版公司

著作权合同登记号:图字:02-2009-177

图书在版编目(CIP)数据

感染性疾病:临床短期教程/(美)索斯威克(Southwick F. S.)主编;郑明华等译. —天津:天津科技翻译出版公司,2011.1

书名原文:Infectious Diseases: A Clinical Short Course

ISBN 978-7-5433-2825-9

I. ①感… II. ①索… ②郑… III. ①感染-疾病-诊疗-教材 IV. ①R4

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第246183号

Frederick S. Southwick

Infectious Diseases: A Clinical Short Course

ISBN:987-0-07-1477222

Copyright © 2008 by The McGraw-Hill Companies, Inc.

All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw-Hill Education(Asia) and Tianjin Science & Technology Translation & Publishing Corp. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong, Macao SAR and Taiwan.

Copyright © 2010 by McGraw-Hill Education(Asia), a division of the Singapore Branch of The McGraw-Hill Companies, Inc. and Tianjin Science & Technology Translation & Publishing Corp.

版权©2010 由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司与天津科技翻译出版公司所有。

本书封面贴有 McGraw-Hill 公司防伪标签,无标签者不得销售。

授权单位:McGraw-Hill Education(Asia) Co.

出版:天津科技翻译出版公司

出版人:刘庆

地址:天津市南开区白堤路244号

邮政编码:300192

电话:(022)87894896

传真:(022)87895650

网址:www.tsttpc.com

印刷:高等教育出版社印刷厂

发行:全国新华书店

版本记录:787×1092 16开本 28印张 680千字

2011年1月第1版 2011年1月第1次印刷

定价:98.00元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

译者序

本书是一本既简洁明了,又全面实用的临床感染性疾病书籍。全书共分17章,400多页,40余万字,内容涵盖临床上各个科室所遇到的感染性疾病,主要是各科室与感染专科交叉的疾病。前3章先总论抗感染治疗相关的内容,以及败血症、发热性疾病的诊治;后14章为各论,分别论述了人体各个系统或临床各个科室常见的感染性疾病的病因、发病机制、临床表现以及诊断与治疗。每章内容都反映了当前最新的研究进展与指南要求。本书编写思路简洁,按照人体各个系统来组织内容,符合医学教育及学习者的传统习惯。书中采用了大量的表格与图片,系统、条理又疏而不漏地总结了感染性疾病领域复杂而广泛的内容,使读者能够在最短的时间里掌握尽量多的知识要点,并能够对感染性疾病有一个全面深刻的了解。本书值得临床各个科室的医师、研究生、进修生阅读。它是一本各科室临床工作者都有必要配备的实用临床手册。

我很荣幸能够获得天津科技翻译出版公司的大力支持与帮助,主持翻译并出版这本书的中文版本。我相信这本书定会得到广大临床一线医务人员的欢迎和认可。本书也会对他们的职业生涯和职业水平产生不可估量的影响。

本书在编写过程中得到了各位同仁、专家们的大力协助与指导,在此深表谢意! 特别感谢温州医学院附属第一医院感染内科陈永平教授在百忙中给予指导和审校,使本书更臻完善。感谢全体编译团队对本书的辛勤付出,衷心感谢“丁香园”医学论坛(www.dxy.cn)李天天站长、周树忠博士等众多朋友的大力支持,还要感谢温州医学院附属第一医院与温州医学院领导给予的大力支持与鼓励!

由于时间短,作者水平所限,书中谬误之处在所难免,敬请广大读者予以批评指正!

郑明华

2010年10月

前言

“抗生素时代”结束了？

《时代》杂志和《新闻周刊》曾预言过“抗生素时代的结束”。《芝加哥论坛报》一篇题为“不卫生的医院”的专题报告也警告说：“抗生素的滥用正在导致大量耐药细菌的产生，它们正以空前的速度从医院传播到社区”。越来越多的感染性疾病已经引起医务人员和卫生政策专家的关注。现在，在我们的住院患者中经常可见耐万古霉素肠球菌(VRE)和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)，而一种新的更加致命的细菌——社区获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(cMRSA)正广泛传播于高等院校的一些运动员。在南非，一次泛耐药结核病(XDR-TB)的暴发几乎导致患者100%的死亡率。新发感染性疾病，如非典型肺炎(SARS)、禽流感(Avian Influenza)、埃立克体病(Ehrlichia)、莱姆病(Lyme Disease)和西尼罗脑炎(West Nile Encephalitis)正威胁着我们的健康。疟疾仍然是世界上许多地区人民的主要死亡原因之一。2001年，恐怖主义分子通过邮寄炭疽杆菌孢子的方式发起恐怖袭击，我们的卫生服务人员迫切需要认识这种几乎被遗忘的以及其他有可能被用做大规模杀伤性武器的病原体感染的临床表现。艾滋病仍然在亚撒哈拉沙漠地区肆虐，并以惊人的速度在亚洲和前苏联地区传播。在美洲和欧洲，对抗反转录病毒药物耐药的HIV病毒株正在急剧增长。那些以前被认为没有感染性病因的疾病，现在也被证实与微生物病原体感染有关。感染性疾病再次成为世界卫生保健事业迫在眉睫的问题之一。为了21世纪医疗卫生工作的需要，卫生服务人员必须具备扎实的临床感染性疾病的基础知识。

第2版特点

本书是这部教科书的第2版，第1版旨在为读者提供临床感染性疾病的基础知识，共计30天课时的教程。本版书名也从《感染性疾病30天》改为《感染性疾病——临床短期教程》，然而，书的初衷和设计却并没有改变。正如我们的书名所强调的那样，该书尽可能使感染性疾病这一重要且复杂的课题变得简明扼要，从而使工作繁忙的医生、医学生、护士、助理医师能够对临床上常见的感染性疾病有所认识，并能进行正确的诊断与治疗。

掌握感染性疾病的知识看起来是一件令人畏惧的事情，许多有关感染性疾病的书籍都厚达一千多页。而我们的目标是使这一任务变得更加轻松、更加愉悦。为了顺利完成这门课程，我们还专门规划了学习进度，提示读者学习每一章所应该分配的天

数。采取“每次前进一小步”的策略,一项看起来艰难的任务就能够比较容易完成。该书经过精简后,30天内读完是可行的。这主要得益于我们总结了大量的临床病例,这些病例归纳总结了临床评估方法、抗生素剂量、药物毒性以及那些不需要记忆但在临床治疗时需要参考到的资料。

本书尽可能按照人体不同系统分配各章节,平时我们在临床工作中往往是以这种方式接触感染性疾病的。本书各章节开头部分的导读能够激发读者积极探寻下去的兴趣。然后对每种疾病的潜在严重性进行评估,从而使没有经验的临床医生对于应该采取何种救护措施有一个直观的感觉。阴影框中的重点用以强调临床医生在处理具体情况时所应当了解的最重要的事实。我们尽可能用简单的图表来总结治疗方法以及发病机制。所有的章节都进行了更新,并及时补充了美国传染病学会(IDSA)最新的诊断和治疗指南。每一章结尾部分都附有最新的推荐读物。我们的目标是加深卫生服务人员对感染性疾病的认识,并为他们提供最新的治疗感染性疾病的方法。我们坚信,只有通过一场齐心协力的教育运动,向卫生服务人员传授感染性疾病的基本知识,并教会他们合理使用抗感染药物,才能够阻止“抗生素时代的结束”的到来。

目 录

第 1 章	抗感染治疗	1
第 2 章	败血症	57
第 3 章	发热患者	67
第 4 章	肺部感染	79
第 5 章	眼、耳鼻喉感染	119
第 6 章	中枢神经系统感染	137
第 7 章	心血管系统感染	165
第 8 章	胃肠与肝胆系统感染	189
第 9 章	泌尿生殖道感染和性传播疾病	229
第 10 章	皮肤和软组织感染	255
第 11 章	骨髓炎、人工关节感染、糖尿病足感染和脓毒性关节炎	273
第 12 章	寄生虫感染	287
第 13 章	人兽共患病	323
第 14 章	生物恐怖主义	349
第 15 章	成人重症病毒感染	365
第 16 章	免疫受损宿主的感染	383
第 17 章	HIV 感染	395

建议完成时间: 3 天

导读

1. 我们处在后抗生素时代吗?
2. 为什么“超级细菌”会突然出现在我们医院?
3. 细菌耐药性是如何产生的?
4. 如何防止高耐药菌株的出现?
5. 抗生素治疗都是正确的吗?
6. 一种抗生素能治疗所有感染吗?
7. 合理使用抗生素的基础是什么?
8. 如何区别定植菌和感染菌,这种区别有什么重要意义?

我们正一步步走向后抗生素时代。尽管这样的警示语听起来很可怕,但是目前耐药菌株仍在不断出现。耐青霉素肺炎链球菌、医院获得性耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、耐万古霉素肠球菌,它们的比例正逐年上升。现在社区获得性 MRSA (cMRSA)在全世界已经很普遍。多重耐药的不动杆菌和假单胞菌每天都会在许多医院出现。医院作为公共设施已成为“肮脏的医院”。当前关键是要让医护人员正确理解抗感染治疗的原则,合理使用抗生素。抗生素主要用于治疗那些可以治疗的感染,而不是用来安慰患者或者家属。病毒感染的患者因为没有进行抗感染治疗,就自行跑到医生办公室要求打一针抗生素,这种现象非常常见。医务人员也经常开一些抗生素以满足这些患者的要求。

内科医生没有受过抗感染药物微生物学原理的教育,使用抗生素就像消炎药、降压药一样,采用常规疗法。他们使用一种或两种广谱的抗生素治疗所有的感染病。

许多高效广谱的抗生素不需要特异的病原菌诊断就能有效地治疗许多细菌感染。但是过度的经验性用药已经导致高耐药菌的出现。

治疗方案过于简单,使用固定、单一的抗生素是不正确的,事实证明这样对患者有害。这样的治疗方案忽视了细菌、真菌、病毒拥有的惊人的适应能力。这些比人类更原始的生命形式,比我们存在的时间要久远得多,它们能生存数百万年并不是一种偶然的现象。

抗感染治疗的原则是灵活的,必须要考虑到这些病原菌能适应抗生素、抗真菌药、抗病毒药产生的选择性压力。撒网疗法治疗感染性疾病的时代必须要结束,否则越来越多的患者

重点 抗感染治疗

1. 抗生素经常用来满足患者的愿望,而不是真正用于细菌感染的治疗。
2. 一种抗生素不能治疗所有的感染性疾病。
3. 医生忽视了细菌、真菌、病毒拥有的适应力对患者的危险性。
4. 抗感染治疗是机动灵活的,需要对微生物学有基本的了解。
5. 采用撒网疗法治疗感染性疾病必须结束,否则我们可能真地会进入后抗生素时代。

将感染无法治疗的多重耐药的病原菌。我们只有通过更合理、更谨慎地使用抗感染治疗,才能使后抗生素时代来得慢一点。

■ 抗生素抗性

基因突变导致抗生素抗性

医生要明白抗生素谨慎使用的原因,必须先要了解细菌对环境适应的机制。在细菌复制的过程中,DNA 可以发生点突变。这种突变在自然界广泛存在,但没有生存优势,除非细菌处在选择性压力下。突变可使细菌对一种特定的抗生素产生耐药性,当接触这种特定的抗生素时,拥有抗生素抗性基因的细菌将会繁殖,而没有发生基因突变的细菌将死亡,不再竞争营养。就这样,耐药菌成为主要的菌群。除了点突变外,细菌也能通过另外三种主要的机制传递遗传物质,产生耐药性。

1. 结合 细菌常含有环状、双链的 DNA 结构,称为质粒。质粒存在于细菌的遗传物质之外(图 1.1),常携带有耐药基因(“R”)。通过一种称为“结合”的机制,质粒可以在细菌间传递。供体细菌表面的菌毛信息由质粒编码。菌毛与其他细菌相连后,可以作为桥梁将质粒的 DNA 信息从供体细菌传到受体细菌。通过这种机制,一个耐药菌能将耐药性传给另外一个细菌。

2. 转导 噬菌体是蛋白质包绕的 DNA 片段,黏附在细菌的细胞壁,通过噬菌体的媒介,把 DNA 片段携带到受体细胞中的过程称为“转导”。通过转导作用,耐药基因能轻易地传递给多个细菌。

3. 转化 供体细菌也能释放染色体 DNA 的线性片段,这些片段能被受体细菌摄取,并整合在基因组中,这种过程称为“转化”。能够整合到受体细菌的 DNA 序列称为转座子(图 1.1)。自然转化大部分出现在链球菌属、嗜血杆

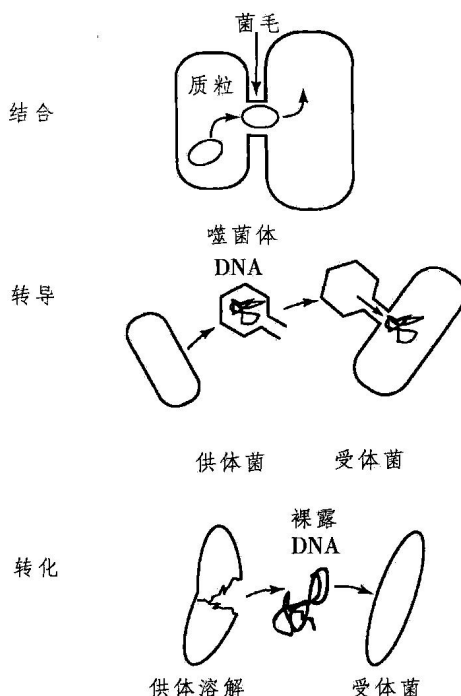


图 1.1 细菌传递抗生素抗性基因的机制。

菌、奈瑟菌属。转座子能传递多种抗生素耐药基因,肠球菌高度耐万古霉素的特性就与这种作用有关。

重点 抗生素抗性

- 细菌能通过以下途径迅速地改变它们的基因。
 - 点突变。
 - 由质粒结合传递 DNA。
 - 由噬菌体转导传递 DNA。
 - 由转座子转化传递 DNA 序列。
- DNA 在细菌间的传递提供了一个生存优势,使得它们能更快地适应抗生素。
- 生物化学改变产生耐药性,包括:
 - 抗生素的降解或修饰。
 - 通过抑制泵入或泵出降低抗生素的浓度。
 - 改变抗生素的靶点。
- 在抗生素的选择性压力下,耐药菌的出现只是个时间问题。

因而,细菌可以通过多种渠道传递它们的DNA,并共享这些基因信息。这种无选择性的接受对细菌反而是有利的,使它们能更快地适应环境。

抗生素抗性的生物化学机制

这些耐药基因编码的蛋白质是什么?它们的作用机制是什么?细菌耐药的机制可以分为三个原因:

- 降解或修饰抗生素;
- 减少细菌的抗生素浓度;
- 改变抗生素结合的靶点。

抗生素的降解或修饰

β -内酰胺酶

许多细菌合成一种或多种酶,它通过分解 β -内酰胺环的酰胺键灭活抗生素,称为 β -内酰胺酶。 β -内酰胺酶主要通过质粒和转座子的传递产生。

β -内酰胺酶有很多种。一些 β -内酰胺酶主要分解青霉素,另一些 β -内酰胺酶主要降解特定的头孢菌素或羧苄青霉素。超广谱的 β -内酰胺酶(ESBL)能轻易地分解绝大多数的头孢菌素。还有一种 β -内酰胺酶对克拉维酸钾耐药(许多抗生素加入克拉维酸钾来抑制 β -内酰胺酶)。一些细菌还能产生碳青霉烯类 β -内酰胺酶,它们能钝化亚胺培南和美罗培南。

革兰阴性杆菌比革兰阳性杆菌能产生更广谱的 β -内酰胺酶,因此感染革兰阴性杆菌的患者常常需要延长使用广谱抗生素的时间。在一些情况下,当细菌未接触抗生素时, β -内酰胺酶的活性低,但是一旦接触后,它的活性就会被诱导。肠道细菌就是一个很好的例子。这种革兰阴性菌刚开始使用时,对头孢菌素敏感,但是使用一段时间后, β -内酰胺酶的活性会增强,产生耐药性,使患者的感染复发。因为这个原因,第三代的头孢不推荐用于肠道细菌引起的严重感染。

其他降解抗生素的酶

乙琥红霉素能被一种酯酶很容易地水解,这种酯酶能水解它的内酯环。大肠埃希杆菌中存在这种酯酶。其他质粒介导的乙琥红霉素灭活酶已被发现存在于链锁状球菌和金黄色化脓葡萄球菌中。氯霉素由氯霉素乙酰转移酶灭活,它已从革兰阳性菌和革兰阴性菌中分离出来。氨基糖甙类也能被乙酰转移酶灭活。细菌也能通过磷酸化和腺苷酰化作用灭活氨基糖甙类抗生素。

这些耐药酶存在于很多革兰阴性菌,尤其在肠球菌、金黄色化脓葡萄球菌和表皮葡萄球菌中存在较多。

降低抗生素的浓度

干扰抗生素的膜通道

抗生素必须能够进入细菌并到达生物化学靶点才能起作用。革兰阴性菌含有脂质外层,它能阻止疏水性药物(大部分的抗生素都是疏水性)的穿通。膜孔蛋白是促进疏水药物的通道——革兰阴性菌细胞壁上的通道允许带电的分子通过。突变可以引起膜孔蛋白的丢失,减少抗生素的穿透,产生耐药性。

流出泵的作用

转座子能编码一种能量依赖性泵,它能把四环素主动泵出细菌。这一现象在许多肠道细菌中均有存在,它们通过这种机制来抵抗四环素、大环内酯类和氟喹诺酮的治疗。金黄色化脓葡萄球菌、表皮葡萄球菌、化脓性链球菌、B组链球菌和肺炎链球菌也能通过能量依赖性流出泵产生耐药。

抗生素靶点的改变

细胞壁前体的改变

细胞壁前体的改变是肠球菌耐万古霉素

(VRE)的原因。万古霉素和替考拉宁与革兰阳性菌结合需要细胞壁肽聚糖末端的 D-丙氨酸-D-丙氨酸。耐药的屎肠球菌和粪肠球菌含有 vanA 质粒,该质粒编码合成 D-丙氨酸-D-乳酸盐代替母体肽聚糖末端含 D-丙氨酸-D-丙氨酸的蛋白质。失去 D-丙氨酸末端后,万古霉素和替考拉宁与细菌的结合显著地减少,变异的细菌能生存和生长。

靶酶的改变

青霉素和头孢菌素能与细菌细胞壁上特异的青霉素结合蛋白(PBP)结合。耐青霉素的肺炎链球菌出现耐药的原因是 PBP 的数量的减少或 PBP 的亲和力降低,或两者同时存在。青霉素结合减少使抗生素对靶细菌的杀伤力减弱。

MRSA 的耐药机制是由 mecA 基因编码产生了亲和力低的 PBP。二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶靶酶的改变可分别引起磺胺药物和甲氧苄啶耐药。对氟喹诺酮类耐药的原因是单个氨基酸突变引起 DNA 回旋酶功能的改变。

核糖体结合位点的改变

四环素类、大环内酯类、林可酰胺类和氨基糖甙类的抗菌作用是通过与细菌核糖体结合并阻断其功能而产生的(见本章节后面对每类抗生素的介绍)。一些耐药基因编码一些酶,这些酶的脱甲基化腺嘌呤残留在细菌核蛋白体的 RNA 上,阻止了抗生素和核蛋白体的结合。核蛋白体耐药对庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星较少见,因为这些氨基糖甙类在细菌的核蛋白体上有多个结合位点,如果要阻断这些位点则需要多个变异。

结论

细菌传递抗生素抗性基因很容易。细菌通过多种机制降解抗生素,降低抗生素的浓度,干扰抗生素的结合。长期使用抗生素时,一定会出现耐药,只是时间迟早的问题。

■ 抗生素的剂量

抗生素给药时,要考虑吸收(口服抗生素)、分布容积、代谢和排泄等特性。这些因素决定了每种药物的给药剂量和间隔时间。要消除细菌感染,抗生素的血药浓度要维持在最低抑菌浓度(MIC)以上。病原体的 MIC 值通过连续稀释每毫升含细菌数 10^4 的液体培养基中抗生素的浓度测定。没有加抗生素,接种管培养一夜后,培养液会变得混浊,此时提示细菌已繁殖。抑制细菌繁殖的最低抗生素浓度即是 MIC,此时的液体介质是澄清的(图 1.2)。现在的自动分析仪器能很快地检测每种病原体的多种抗生素的 MIC 值,这些数据是临床医生选择抗生素的依据。

平均杀菌浓度(MBC)通过检测每只澄清的试管和含有溶液的固体培养基获得。细菌在固体培养基上孵育可以形成菌落。阻断培养基上所有细菌生长(即固体培养基上没有菌落)的最低抗生素浓度即是 MBC。

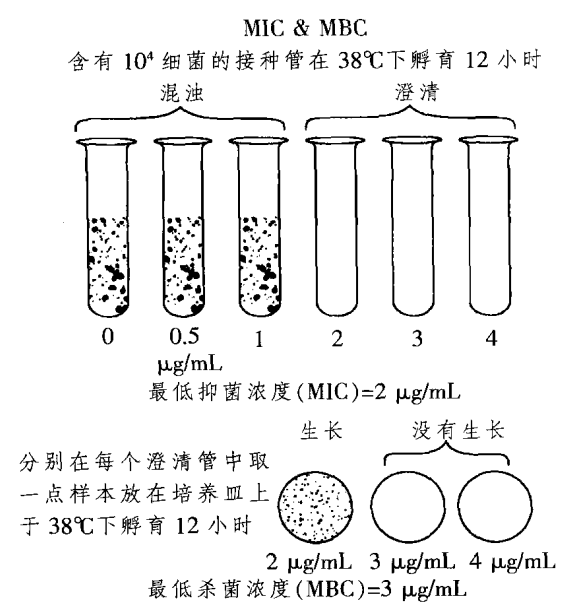


图 1.2 最低抑菌浓度和最低杀菌浓度示意图。

成功治愈感染需要依赖宿主的多种因素和血浆中抗生素的浓度。研究者已试图通过描绘血浆中抗生素浓度和时间的关系来预测治疗的效果。有三个参数可以用来估计(图 1.3): 维持 MIC 值以上的时间($T>MIC$), 抗生素峰浓度和 MIC 值的比值(C_{max}/MIC), 曲线下面积(AUC)和 MIC 的比值(AUC/MIC)。

维持血药浓度在 MIC 以上 $>50\%$ 的时间, β -内酰胺类抗生素的治愈率可以达到最大值。抗生素的峰浓度对 β -内酰胺类并不重要, 当血药浓度超过 MIC 值 8 倍时, 除了增加药物对机体的穿透外, 并没有其他的益处。

氨基糖甙类和氟喹诺酮类与 β -内酰胺类抗生素不同, 它们是浓度依赖性杀菌药。体外试验显示, 当它们的浓度超过 MIC 时, 浓度越高, 杀菌效果越好。这些抗生素的高水平峰浓度比低水平的峰浓度治疗感染的效果要好。因此使用氨基糖甙类和氟喹诺酮类时, C_{max}/MIC 和 AUC/MIC 对判定最佳疗效更有用。治疗革兰阴性菌感染时, 当 C_{max}/MIC 为 10~12 时, 通常认为氨基糖甙类已达到最大疗效。对于氟喹诺酮类, 当 $AUC/MIC>34$ 时, 治疗社区获得性肺炎可达到最佳疗效。体外实验已证明, 要防止氟喹诺酮对肺炎链球菌耐药, AUC/MIC 应 >50 , 而铜绿假单胞菌的 AUC/MIC 要 >200 。

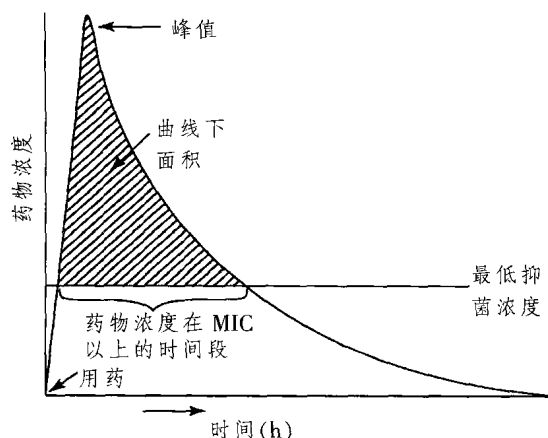


图 1.3 抗生素的药代动力学。

体外实验也证明氨基糖甙类和氟喹诺酮类存在抗生素后效应: 当抗生素撤除后细菌的生长能力并没有马上恢复。革兰阴性菌接触氨基糖甙类和氟喹诺酮类后, 生长能力恢复要延后 2~6 小时, 而青霉素和头孢菌素则没有这种作用。但是青霉素和头孢菌素通常能使革兰阳性菌的生长能力恢复延迟 2 小时。研究者认为具有显著抗生素后效应的抗生素可以减少给药频率, 而没有抗生素后效应的抗生素需要不断给药。虽然体外实验为治疗方案提供了一些参考, 但是我们必须记住, 浓度依赖杀菌和抗生素后效应都是体外现象, 基于这些理论的治疗方案并没有被人体临床试验证实。

抗生素治疗的基本策略

抗生素的选择要小心。逐步推进的逻辑方案是可行的(图 1.4)。

明确患者是否有细菌感染

外周血白细胞计数是一种传统检测方法, 用来区别急性细菌感染和病毒性感染。在严重细菌感染的患者, 外周血的 WBC 计数会上升, 中性粒细胞的比例会上升。有时, 在外周血的涂片

重点 抗生素的剂量

1. 吸收、分布容积、代谢和排泄均会影响抗生素血药浓度的水平。
2. 最低抑菌浓度(MIC)在选择抗生素时有参考意义。
3. 要获得 β -内酰胺类抗生素的最佳治疗效果, 抗生素的血药浓度要维持在 MIC 以上至少 $>50\%$ 的时间($T>MIC>50\%$)。
4. 氨基糖甙类、氟喹诺酮类要获得最佳的疗效, 要考虑峰值浓度、 C_{max}/MIC 和高 AUC/MIC 比值。
5. 氨基糖甙类、氟喹诺酮类的浓度依赖性杀菌和抗生素后效应的临床意义有待临床试验进一步证明。

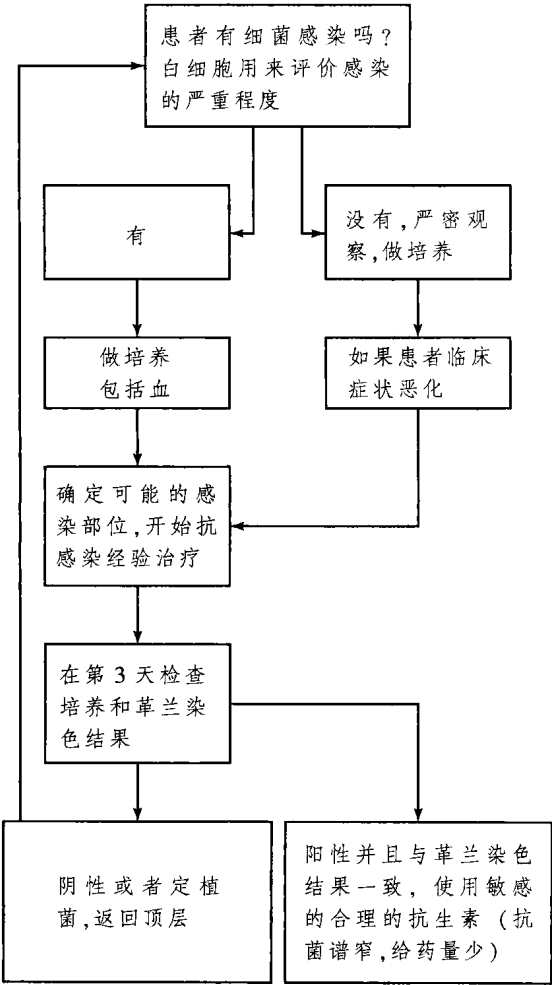


图 1.4 抗感染治疗的初始治疗方案。

上，会发现少数像带状型的成熟中性粒细胞，也会有晚幼粒细胞，但是更少见。大多数病毒感染不引起中性粒细胞反应。病毒感染时，尤其是 EB 病毒，会刺激淋巴细胞或者单核细胞（或者两者皆有），可能会诱导不典型单核细胞的形式。但是很可惜，这种外周血 WBC 的计数只是粗略的检测，缺乏敏感性和特异性。最近发现，血清降钙素原浓度在区别细菌感染和病毒感染上更精确。细菌感染时，机体的各种组织器官合成降血钙素的前体并释放到血中；病毒感染时会产生干扰素，干扰素会抑制其合成。在一些严重的败血症感染中，血清降钙素原会显著升高，因此检测血清降

钙素原有诊断价值（见第 2 章）。

进行合理的分析预测病原体

依据患者的症状和体征及实验室检查，通常能确定感染的部位。举例来说，尿路炎症时，尿液分析显示有脓尿，则提示有尿路感染。引起尿路感染的病原体通常来自肠道菌群。它们包括大肠埃希杆菌、克雷伯杆菌属和变形菌。应用抗生素治疗时要覆盖这些潜在的病原体。后面的章节会概述特定部位感染的常见病原体，并介绍针对这些病原体治疗的抗生素。

掌握自己医院或社区的敏感抗生素

若住院患者发生感染（医院内感染），采取经验疗法时需要考虑院内感染的菌群种类和敏感的抗生素。许多医院 MRSA 的发病率高，因此在培养结果未出来之前，对于可能是葡萄球菌引起的感染，采取的经验疗法必须包括万古霉素。在其他一些医院，假单胞菌属占的比例大。假单胞菌属对庆大霉素耐药，因此采用经验疗法治疗革兰阴性菌引起的脓毒血症时，不能选用庆大霉素。现在，在很多社区，一些从未住过院的患者却出现了由 cMRSA 引起的软组织感染。因此，在这些社区工作的医生采取经验性治疗时，必须要注意对抗生素的选择（见第 10 章）。

总结以往的抗生素治疗

细菌有超强的适应能力，一种新的病原体很可能对以前使用过的抗生素耐药。感染性疾病的初期治疗很重要，如果没有给予抗生素，定植菌群可能和低耐药的菌群一起繁殖。但是正常的菌群繁殖要数周，因此住院患者可能出现高耐药率的院内细菌的增殖。

考虑重要的宿主因素

1. 感染的部位 举例来说，细菌性脑膜炎的患者不能用无血脑屏障穿透作用的抗生素（例如第一代的头孢菌素类、庆大霉素和克林霉素）。

2. 外周 WBC 计数 中性粒细胞减少症的患者若出现败血症,则死亡率较高。对于这些患者,建议采用经验治疗,立即静脉注射大剂量的广谱抗生素。

3. 高龄和潜在疾病 (肝肾功能不全) 老年患者代谢、排泄抗生素的速度减慢,应延长给药间隔。对于毒性强的药物 (像氨基糖甙类),应尽量避免在老年人中使用,因为毒性会加剧。对于肝硬化的患者,通常应避免使用主要经肝代谢的药物,或者减量使用。对有严重肾功能不全的患者,抗生素的剂量要减少。

4. 住院治疗的时间 刚入院的患者常易感染社区获得性病原体;住院时间延长的患者和接受了几个抗生素疗程治疗的患者常易出现耐药菌和真菌的感染。

5. 患者疾病的严重程度 重症患者有中毒和低血压表现时,要使用广谱抗生素;只有发热而没有其他严重全身症状的患者通常只采取观察而不应用抗生素。

尽可能不联合使用药物

1. 多种药物联合使用可能相互拮抗而不是协同 一些药物,像青霉素和氨基糖甙类,治疗肠球菌时有协同作用,联合应用时可超过两种药物简单的 MBC 值之和,故建议联用。在其他情况下,一些药物联合应用会发生拮抗作用。例如,在一些金黄色化脓葡萄球菌的感染中,利福平和苯唑西林联合应用有拮抗作用。其他一些药物的联合应用缺少系统的研究,结果不可知。但是抗生素越多,杀菌力越强的假设往往是错的。

2. 联合应用抗生素增加副作用的风险 药物过敏很常见。当患者使用多种抗生素出现变态反应时,所有的抗生素均有可能是致敏原,因此这些药物将都不再使用。在一些情况下,联合用药还会增加毒性。例如,庆大霉素和万古霉素联合应用时,肾毒性会增加。

3. 联合使用抗生素增加治疗成本并增加错

误给药的风险 静脉注射两种或多种抗生素需要多个静脉容器、管路和泵。护士和药师必须调剂每种抗生素的量,增加劳动消耗。患者使用的药物越多,给药错误的可能性越大。使用两种或以上的药物通常会增加采集的成本。

4. 使用多种抗生素增加高耐药菌感染的风险 长时间使用广谱抗生素,增加 VRE 与 MRSA、多重耐药的革兰阴性杆菌和真菌感染的风险。当多种抗生素联合使用时,杀菌的抗菌谱增加。从而会杀死大部分咽、消化道的正常菌群,这对宿主是有害的。正常的定植菌能竞争营养素,占据致病菌结合的位点,产生抑制竞争者的因子。没有正常的定植菌,耐药的病原菌将异常增殖。

3 天内改用窄谱抗生素

口腔菌群持续培养显示,抗生素给药 3 天内,口腔细菌的种类和数量会发生明显的改变。正常的菌群死亡,耐药的革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌和真菌开始占优势。因而,广谱抗生素越早停用,出现高耐药菌的风险就越低。但是经验治疗时,在培养结果出来之前,应用广谱抗生素是必要的。在第 3 天,微生物实验室已经能确定病原菌,此时应开始使用抗菌谱窄、高效的抗生素。尽管有培养的结果,但是临床医生习惯采用经验性的广谱抗生素来治疗,这种行为是导致高耐药的超级细菌出现的一个关键因素。表 1.1 和图 1.5 是一些抗生素的抗菌谱,可作为选用抗生素的参考。

遵守 3 天原则 持续使用广谱抗生素超过 3 天,能彻底改变宿主的定植菌,出现选择性耐药菌。因此,3 天后应合理选用抗生素,可根据培养和革兰染色的结果选择抗菌谱窄的抗生素,以治疗特异菌的感染。

其他条件一样时选择最便宜的药物

像后面章节中描述的那样,能治愈特异性感染的不止一种抗生素。但是如今受强劲的经济

表 1.1 依据抗菌谱活性的抗生素分类

窄谱	中度广谱	广谱	超广谱
青霉素	氨苄西林	阿莫西林-舒巴坦	替卡西林-克拉维酸钾
苯唑西林/萘夫西林	替卡西林	阿莫西林-克拉维酸钾	哌拉西林-他唑巴坦
头孢唑啉	哌拉西林	头孢三嗪	头孢吡肟
头孢氨苄/头孢拉定	头孢西丁	头孢噻肟	亚胺培南
氨曲南	头孢替坦	头孢唑肟	美罗培南
氨基糖甙类	头孢呋肟酯	头孢他定	厄他培南
万古霉素	头孢克洛	头孢克肟	加替沙星
大环内酯类	环丙沙星	头孢泊肟	莫西沙星
克林霉素	阿奇霉素	四环素	替加环素
利奈唑胺	克拉霉素	多西环素	
奎奴普丁/达福普汀	泰利霉素	氯霉素	
达托霉素	甲氧苄啶-磺胺甲噁唑	左氧氟沙星	
甲硝唑			

利益驱使,医生往往考虑治疗的经济效益。他们常常选用一些新的、更贵的抗生素,虽然这些抗生素和一些老的抗生素具有相同的治疗效果。在本书里,对于每种抗生素,尽量依据成本进行分类,以帮助临床医生进行成本-效益分析。

然而,在评价费用时,还要考虑一个重要的因素,即毒性。例如,庆大霉素的购买成本很低,但是当监测血药浓度时,同时也要密切监测血尿素氮和肌酐,肾毒性会影响住院的时间,这些都需要纳入成本费用,因此使用庆大

霉素通常是不划算的。

遵守 3 天原则 持续大剂量使用广谱抗生素超过 3 天,可改变宿主的正常菌群,筛选出耐药菌。3 天后,依据培养和革兰染色结果,合理使用窄谱的抗生素以治疗明确的病原菌。

定植与感染

病例 1.1

车祸后,一位 40 岁的男人第 4 肋骨骨折,右侧肺严重挫伤,收住重症监护病房。查胸部 X 线片(CXR)示右下叶浸润。因为神志不清,遂给以呼吸支持。最初,痰液革兰染色显示有一些多形核白细胞(PMN),没有病原菌。在住院第三天,该患者发热到 103°F (39.5°C),外周 WBC 从 8000 增至 17 500(80%多形核白细胞,15%带状核型)。新 CXR 显示右下叶肺浸润扩大。痰液革兰染色显示有大量的多形核白细胞 (PMN),高倍视野下,有 20~30 个革兰阳性球菌。痰培养显示为对甲氧西林敏感的金黄色化脓葡萄球菌。最初,给以静脉注射头孢菌素(1.5 g 每 8 小时 1 次)。接下来的三天,他的体温下降,气管导管内分泌物减少。第四天,复查痰培养,革兰染色显示有中等

重点

抗生素治疗选择的步骤

- 1. 判断是否存在细菌感染(病毒感染时应避免使用抗生素)。
- 2. 熟悉每个部位主要的病原菌。
- 3. 熟悉当地医院和社区的菌群。
- 4. 考虑以往的抗生素治疗。
- 5. 考虑宿主的特定因素(年龄,免疫功能,肝脏、肾脏功能,住院时间,所患疾病的严重程度)。
- 6. 尽量选用种类少和抗菌谱窄的抗生素。
- 7. 依据培养的结果选用抗菌谱窄的抗生素治疗。
- 8. 考虑成本收益和毒性效益。

量的 PMN,没有病原体。然而,培养显示为耐头孢菌素的大肠杆菌。医生于是改成静脉注射头孢吡肟(每 8 小时 1 g)。

案例 1.1 是一个典型的抗生素滥用的例子。最初治疗金黄色葡萄球菌肺炎是恰当的,患者反应良好(热退,痰液减少,革兰染色显示革兰阳性球菌消失,培养未见金黄色葡萄球菌生长)。然而,由于痰培养为耐药的大肠杆菌,医生换用了广谱抗生素。正确的做法是继续使用头孢菌素。

对于许多医生来说,这其中最困难的问题和困惑是如何解释培养的结果。伤口培养和痰液培养的结果常常被误解。一旦一位患者开始使用抗生素,皮肤上的菌群、口中和痰液的菌群将会改变。通常这些新的微生物不会侵入机体,仅代表在这些解剖部位繁殖的新定植菌。然而,医生常常加用新的更强的抗生素来杀死这些新生的菌群。这样做的结果是出现多重耐药的细菌。最终的结果是出现对所有抗生素都耐药的细菌。

目前没有确切的方法来鉴别细菌的定植和细菌的感染。但是,一些临床研究结果可以指导医生用药。支持新发感染的证据包括:发热

或热型的改变,外周的白细胞数量增加,PMN 和带状核型的百分比增加(左移),革兰染色显示 PMN 数量的增加与细菌的繁殖相关联,表现在形态学上的结果是培养阳性。如果没有这些证据,则定植菌的可能性大,应继续当前的抗生素治疗方案。

■ 特效抗感染制剂

抗生素

开具抗生素处方前,临床医生应能回答以下问题:

- 抗生素如何杀死细菌或抑制其生长?
- 什么是抗生素的毒性,应该怎样监控?
- 药物是怎样代谢的,推荐剂量是多少?

当患者肾功能障碍时,给药剂量要改变吗?

- 每种抗生素的适应证是什么?
- 抗生素的抗菌谱有多广?
- 抗生素的成本是多少?

临床医生应熟悉抗生素的分类、作用机制,以及它们主要的毒性。同一种类的抗生素,它们之间的差别很小,通常需要专业的传染病专家设计最佳的抗感染治疗方案。内科医生或正在实习的内科医生没有必要记住这里所有的要点,但是应了解抗感染的概况。本文概述了抗生素的理化性质、作用机制、严重的毒性、抗菌谱、适应证、药代动力学、给药方案,与成本的研究。这里简单介绍了每种抗生素的适应证。在后面的章节中,将会阐述治疗特定部位感染的更加完整的治疗方法。

在开具一种抗生素药物时,医生应重新细读这种抗生素的毒性、抗菌谱、药代动力学、给药剂量和价格。因为新的抗生素不断出现,开出处方的医生应该充分利用掌上的设备、在线药理学数据库和抗生素手册,以提供最新的治疗方案(见本章末的延伸阅读)。当不能明确治疗

重点

关于定植和感染的区别

1. 使用抗生素的患者,出现耐药菌的生长是一种必然的现象。
2. 只有确定存在新的感染时,抗生素才能更换。
3. 新的二重感染包括:
 - a. 新的发热或者热型恶化;
 - b. 外周白细胞计数增加,有核左移;
 - c. 在原来感染的部位炎性渗出物增加;
 - d. 革兰染色显示多形核白细胞增加;
 - e. 细菌的形态学和培养的革兰染色间的关系。