

博
學



Linchuang Yixue

临床医学系列

临床内科学

—— 新进展、新技术、新理论

● 主编 王吉耀

复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列

复旦大学出版社

博
學



Linchuang Yixue

临床医学系列

临床内科学

—— 新进展、新技术、新理论

● 主编 王吉耀

复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列 复旦博学·临床医学系列

復旦大學 出版社

图书在版编目(CIP)数据

临床内科学——新进展、新技术、新理论/王吉耀主编.
—上海:复旦大学出版社,2003.2
ISBN 7-309-03516-X

I. 临… II. 王… III. 内科学 IV. R5

中国版本图书馆CIP数据核字(2002)第105294号

临床内科学——新进展、新技术、新理论
王吉耀 主编

出版发行 复旦大学出版社

上海市国权路579号 邮编200433

86-21-65118853(发行部) 86-21-65109143(邮购)

fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 王晓萍

装帧设计 周进

总编辑 高若海

出品人 贺圣遂

印刷 江苏东台市印刷总厂

开本 787×1092 1/16

印张 20.625 插页 2

字数 498千

版次 2005年3月第一版第二次印刷

印数 3101—4600

书号 ISBN 7-309-03516-X/R·760

定价 36.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

“博学而笃志，切问而近思。”

(《论语》)

博晓古今，可立一家之说；
学贯中西，或成经国之才。

主编简介

王吉耀，女，1944年出生。1967年毕业于上海医科大学医学系，1981年获上海医科大学消化专业硕士学位，1986年获加拿大McMASTER大学科学硕士学位。现为复旦大学上海医学院内科系主任，复旦大学附属中山医院消化科主任，复旦大学临床流行病学中心副主任，复旦大学学术委员会委员，复旦大学学位委员会委员，复旦大学研究生教育指导委员会委员；内科学教授，博士生导师；中华医学会临床流行病学学会副主任，中华医学会临床流行病学学会上海分会主任委员，中华医学会消化病学会上海分会委员，卫生部内科消化重点实验室学术委员，国际肝病学会会员，美国、欧洲消化病学会会员。现任《中华医学杂志》、《中华消化杂志》、《中华肝脏病杂志》、《内科临床杂志》、《胃肠病杂志》、《肝脏杂志》、《中国临床药学杂志》、《世界华人消化杂志》、《临床肝胆杂志》等十多种杂志编委以及《胃肠病学和肝病杂志》副主编。长期从事胃肠、肝病及临床流行病学的研究，在国内外杂志发表论文100多篇，主编《内科学》（七年制全国统编教材）和《循证医学与临床实践》等专著。获得国家教委科技进步三等奖（1997年）、上海市科技进步三等奖（1994年、2001年）、中国人民解放军科技进步三等奖（1992年），享受国务院特殊津贴。

内 容 提 要

这是一本反映内科学各领域新进展、新技术和新理论的专著，是在系统性学习内科常见疾病知识基础上，集中介绍临床各专科进展较多的疾病或综合征或跨学科病症的有关病因和发病机制新见解，在诊治方面专家的共识或指导性的意见。本书按呼吸、循环、消化、肾脏、内分泌、血液、风湿、老年、危重病学等专业分为9章，选择其中的40余个疾病，最后还增加了“循证医学与临床实践”一章。本书可作为七年制医学生、临床专业研究生、住院医师和进修医师的学习和参考用书。

主 编 王吉耀

副主编 顾 勇 姜林娣

编写人员 (按章节次序排列)

何礼贤
陈小东
钱菊英
宿燕岗
徐三荣
施雪枫
丁小强
高鑫菁
余丹林
姜林娣
谢瑞满
姚 晨玲

瞿介明
何 剑
葛 雷
李 勇
沈锡中
顾 勇
郇建洲
于明香
李益明
於 强
黄 培志

蔡映云
葛均波
陈 澌
孙大裕
王大吉
匡鼎伟
傅辰生
俞茂华
沙松林
吕 玲
童 朝阳

白春学
颜彦
唐 斌
戎 兰
张 顺
范 财
方 红
沈 艺
徐 隽
杨 建
汤 荣
露 民
嘉 萍

前 言

临床医学是一门通过直接检查和治疗病人来研究人体各系统疾病的发病机制、诊断和治疗的学科,有很强的实践性。内科学是临床医学中其他学科的基础,内科学知识对于临床各学科的医师都是十分重要的。在目前“知识爆炸”的时代,随着分子生物学、免疫学、药理学和分子物理学的发展,内科学的基础理论、基本技术、诊断方法、治疗手段进展飞速。及时反映内科各领域的新进展、新技术、新理论,以补充教科书的不足;以及为七年制高级内科学课程编写教材是编写本书的初衷。这不是一本系统的内科学,而是针对临床上进展较多的疾病或综合征诊治的某一方面以及临床工作中遇到的棘手问题和跨不同专科的病症,收集最好的证据或国际上最新的专家共识,提出指导性意见,希望对培养学生的临床实践和创新思维有所帮助。使七年制医学生、临床专业研究生和进修医师能在较短时间内掌握了解有关专科的新进展,为进一步做好临床工作打下基础。

本书涉及呼吸、循环、消化、肾脏、内分泌、血液、风湿、老年病学以及危重病学等内容,还增加了循证医学与临床实践一章。由于七年制学位课程课时有限,仅选其中40余个题目重点介绍,其余供学生自学参考。

本书在复旦大学上海医学院王国民副院长指导下,由内科学系组织复旦大学附属中山医院和华山医院有经验的专家撰写,期间得到各专业学科主任和专家的支持,复旦大学出版社王晓萍编辑通力合作,使本书能顺利出版,一并致谢。

由于编写时间短促,加上编者水平有限,选题范围、内容编排等难免有不尽完善之处,如有错漏,祈盼广大读者不吝指正。

王吉耀

2002年11月

目 录

第一章 呼吸系统	1
第一节 肺部感染的抗生素治疗.....	1
第二节 免疫受损患者肺部感染的诊断和治疗	12
第三节 呼吸病诊断和治疗的临床思维	19
第四节 肺癌的综合治疗	24
第五节 肺动脉血栓栓塞症	28
第二章 循环系统	39
第一节 急性冠脉综合征	39
第二节 急性心肌梗死的再灌注治疗	57
第三节 动脉造影以外的冠状动脉病变评价方法	63
第四节 高血压治疗的进展	81
第五节 永久人工心脏起搏应用进展	92
第六节 心力衰竭临床研究进展	99
第三章 消化系统	111
第一节 炎症性肠病研究的进展.....	111
第二节 重症胰腺炎诊断和治疗的进展.....	115
第三节 脂肪肝.....	126
第四节 肝硬化时的内分泌代谢异常.....	130
第五节 食管胃底静脉曲张出血的药物预防和治疗.....	137
第六节 自发性细菌性腹膜炎和肝病内毒素血症.....	146
第四章 泌尿系统	155
第一节 急性肾衰竭发病机制新进展.....	155
第二节 高血压和肾脏病.....	159
第三节 肾功能不全患者的用药指南.....	169
第四节 糖尿病肾病.....	174
第五节 狼疮性肾炎.....	182
第六节 慢性肾功能衰竭的心血管并发症.....	187
第五章 内分泌系统	199
第一节 内分泌疾病中高血压的诊断和治疗.....	199
第二节 甲状腺激素与心脏.....	207
第三节 自身免疫性甲状腺疾病的发病机制.....	212
第四节 糖尿病诊断标准与评价.....	217
第五节 垂体瘤的诊断进展.....	223

第六章 血液系统	233
第一节 造血干细胞移植.....	233
第二节 慢性淋巴细胞性白血病诊断和治疗的进展.....	240
第三节 淋巴瘤的最新分类(从 REAL 到 WHO 及更新的分类)	248
第四节 多发性骨髓瘤诊断和治疗的进展.....	251
第五节 血栓性疾病的溶栓疗法.....	258
第七章 风湿病学	262
第一节 类风湿关节炎治疗最新进展.....	262
第二节 痛风与高尿酸血症.....	269
第三节 成人 Still 病	277
第八章 老年病学	280
第一节 老年学概论.....	280
第二节 老年骨质疏松症研究的进展.....	285
第三节 脑卒中后神经康复研究的进展.....	290
第九章 危重病学	294
第一节 心肺脑复苏的临床指南.....	294
第二节 休克的临床诊断与救治.....	302
第三节 多器官功能障碍综合征.....	310
第十章 循证医学与临床实践	316

第一章 呼吸系统

第一节 肺部感染的抗生素治疗

肺部感染泛指下呼吸道和肺实质的感染,有时也将胸膜腔的感染包括在内。下呼吸道感染与肺部感染被视为同义词,它只是分类上的一种表述,并非疾病诊断。严格地说,下呼吸道感染是指各类气道感染,如急性气管-支气管炎、慢性支气管炎急性加重、支气管扩张症和肺囊性纤维化继发感染等,一般不应当包括肺炎。肺实质感染则指肺炎和肺脓肿,而以肺炎最为常见。从病毒到寄生虫各种病原体均可引起肺部感染,而以细菌性感染最为常见。据统计,全部抗菌药物处方中有 2/3 系用于呼吸系统(包括上呼吸道)感染的治疗。面对肺部感染病原体变迁和细菌耐药,抗生素的合理应用显得尤其重要。

一、肺部感染抗生素治疗的特殊性与临床处理步骤

抗生素治疗或称抗菌治疗,是药物与细菌在宿主体内相互作用的过程,其基本原理不论在系统性感染抑或局部器官感染都是相同的,具有共性。但是不同器官系统有着不同的解剖生理特点,抗菌治疗亦各有其特殊性。这种特殊性反映在呼吸系统主要有以下几方面。

1. 病原菌诊断困难 病原学诊断困难给抗菌治疗带来诸多不确定性,参考流行病学资料十分重要。口咽部常居菌极多,有 21 个属、200 种以上。唾液需氧菌和厌氧菌浓度分别达($10^7 \sim 10^8$)个/ml 和($10^8 \sim 10^9$)个/ml。经口咳痰标本遭遇唾液污染,培养结果特异性很低,如以肺炎链球菌血培养为判定可靠性的依据,痰标本诊断的可靠性仅为 44%~55%。口咽部寄居菌通常被认为是不致病的“正常菌群”,但致病与否除细菌本身的致病力外,在很大程度上还与宿主免疫状态有关。另一方面,许多致病菌如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌都可以在健康人的上呼吸道定植。所以不能以所分离到的菌属或菌种本身来判断是否属于致病菌。有创性下呼吸道防污染采样技术有助于避免标本污染,但仅适用于某些重症肺炎患者。多数研究表明,在社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)虽竭尽各种努力,目前的病原学诊断阳性率仅为 50%左右。标本污染、病原体的低检出率以及病原学诊断在时间上的滞后使大多数下呼吸道感染的抗菌治疗特别是最初抗菌治疗都是经验性的,相当一部分病例的抗菌治疗始终是在没有病原学诊断下进行的。因此,药物选择和治疗方案的拟定受到医师个人因素的影响很大。经验性治疗包含医师的个人经验,但决不意味仅从个人用药习惯与偏爱或主观臆断出发,而是应当根据不同的肺部感染病原学分布和细菌耐药性的流行病学的规律和现状,结合临床资料推测可能的病原体和可能敏感的药物,并运用抗菌药物的有关知识(抗菌谱、抗菌活性、药动学和药效学参数、临床疗

效、不良反应等)选择药物和确定治疗方案。众所周知,临床和 X 线影像学对肺部感染病原学的诊断缺少特异性,因此参考流行病学资料就显得十分重要。

2. 血液/支气管-肺屏障 该屏障使支气管分泌物或肺内药物浓度可能明显低于血药浓度,在运用药物敏感性折点时应考虑这一因素。靶器官的化疗效果在很大程度上取决于抗菌药物到达感染部位的浓度。某些药物在呼吸系统的浓度远低于血浆药物浓度。因此,通常根据血清浓度与最低抑菌浓度(MIC)比值所制订的体外药物敏感性折点用于肺部感染时,要了解肺部抗菌药物的药物代谢动力学特点。有人提出应根据药物在不同器官所能达到的浓度制定各自器官的药物敏感性标准。某些穿透力差的药物在呼吸系统浓度颇低,尽管按血药浓度判断是敏感的,但对呼吸系统感染而言,则很可能是不敏感的。此外,呼吸道分泌物 pH 呈酸性,钙、镁离子可以灭活氨基糖苷类抗生素,而其中所含核蛋白可以结合氨基糖苷类,使其游离浓度降低。还有研究表明,呼吸道定植菌可以是产酶定植菌株,尽管它不是真正感染菌,但同样可以使 β -内酰胺类抗生素失活。所以在评价药敏测定结果,选择敏感药物时,必须考虑体外试验结果与在体内抗菌治疗存在的差异。

3. 感染菌耐药率高 呼吸系统感染特别是院内感染菌株耐药率往往高于其他科室患者的耐药率,在参考耐药监测资料时应予以注意。耐药检测资料均显示医院获得性下呼吸道感染尤其是监护病房住院患者其分离菌株的敏感率明显低于其他病房平均敏感率(表 1-1-1)。我们于 1998 年的监测表明,呼吸科病房和呼吸监护病房的产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)耐药菌流行率为 31%,高于全院总体平均流行率的 14.7%。因此在分析和参考耐药性监测时除总体耐药率外,应将呼吸道菌株的耐药率分别进行分析。

表 1-1-1 呼吸科病房不同细菌对抗菌药物敏感率分析(%)(1993 年 6 月~1995 年 4 月,上海中山医院)

抗生素	肠 杆 菌 科		非 发 酵 菌		合 计	
	呼吸科 (n = 112)	其他科 (n = 329)	呼吸科 (n = 366)	其他科 (n = 396)	呼吸科 (n = 478)	其他科 (n = 725)
环丙沙星	72.3	73.9	80.1	82.1	78.2	78.1
庆大霉素	57.1	60.2	47.5	60.5*	49.8	60.7*
妥布霉素	51.8	58.1	53.0	66.0*	52.7	67.9*
阿米卡星	83.0	79.0	65.3	76.1*	69.5	77.4*
氯霉素	39.3	45.0	13.1	13.5	19.2	28.7*
氨苄西林	9.8	10.6	15.6	19.7	14.2	15.3
哌拉西林	49.1	44.4	55.2	72.7*	53.8	59.6
头孢唑啉	31.3	31.6	3.6	5.7	10.0	17.7*
头孢呋辛	49.1	52.3	21.0	26.2	27.6	38.3*
头孢哌酮	69.9*	53.8	42.9	66.8*	49.2	56.1*
头孢他啶	72.3	68.1	65.6	83.9*	67.2	76.6*
头孢曲松	67.0	72.0	48.6	67.0*	52.9	69.4*

* $P < 0.01$ 。

呼吸系统感染的临床处理同样有自身的特点和要求,除必须坚持抗菌治疗的一些基本原则外,还必须遵循规范化的临床处理步骤,切忌一叶障目或以偏概全,例如仅根据 X 线异常而不结合临床的实际情况便乱投抗生素,是非常有害的。

(1) 临床资料搜集:与任何疾病一样,详细采集病史和全面进行体格检查是临床处理肺部感染性疾病的基础。病史必须回答“5W”:Who、When、Where、Why 和 How。“Who”就是要明确病人基本情况,如年龄,职业,嗜好(吸烟、嗜酒),免疫状态,接触史等。“When”即暴露和发病时间,是否处于某种疾病流行期。“Where”则首先要区分社区感染还是医院内感染,有否疫源地居留或旅游史。“Why”和“How”则是要求询问病人可能的发病原因和发病方式以及自觉症状。体格检查必须全面、细致,要特别注意全身状况和肺外体征,在疑有血源性感染或在免疫抑制宿主更不能放过系统性检查的任何一个细节。

(2) 影像学检查:影像学表现对肺部感染的诊断非常有帮助,虽然它对推测病原体很少有特异性,但不同形态特征(叶段实变、斑片状浸润、从粟粒至大块结节影、间质性病变、合并空洞)可以为临床进一步检查提供大致方向,缩小鉴别诊断的范围,特别在免疫抑制患者结合病史可能更有意义。如在肾移植受者肺部有多个较大致密圆形阴影多提示诺卡菌病,而不可能是卡氏肺孢子虫肺炎;相反在海洛因毒瘾者出现咳嗽、发热、胸痛,如果 X 线检查出现上述阴影,提示右心内膜炎伴肺迁徙灶,则多为葡萄球菌感染,而不可能是肺炎链球菌肺炎。

(3) 病原学检查:肺部感染的确诊和化疗的基础都要求明确病原学诊断。尽管有人对 CAP 病原学诊断的意义和痰涂片镜检的价值持有异议,但这仅仅是碍于目前技术上原因,在理论上谁都不否定病原学诊断的重要性。应当在抗菌治疗前留取各种可能获取的标本(痰、胸液、血液或肺外病灶特别是浅表病灶的刮取物或穿刺液等)。痰是最常用的肺部感染病原学诊断标本,应当指导和协助病人深咳嗽,选取脓性或粘液性标本立即送检。经涂片筛选合格痰标本,涂片革兰染色(必要时加作抗酸染色或其他特殊染色)镜检,如镜下发现典型形态的肺炎链球菌和流感嗜血杆菌则有重要的诊断意义,可为最初经验抗菌治疗提供依据。合格痰标本培养特别是定量或半定量培养,是目前细菌性肺炎病原学诊断最主要手段。若怀疑某些特殊病原体感染应选用相应技术。

(4) 最初经验性抗菌治疗:在搜集临床影像学 and 痰涂片微生物学检查资料的基础上,进行初步鉴别诊断,大体排除非感染性疾病后及早就开始经验性抗菌治疗。表现为发热、呼吸道症状(咳嗽或气急)和肺浸润的非感染性疾病很多(表 1-1-2),应当逐一排除。有些一时难鉴别者可在短期试验性抗菌治疗的同时进一步补充检查,包括活组织检查。如果特殊病原体流行病学资料 and 痰涂片能提供诊断参考,则可选择性应用抗菌药物,否则可根据社区抑或医院获得性肺炎病原体分布规律选择治疗方案。细胞免疫抑制患者肺炎因特殊病原体感染机会多,一般需要等待病原学诊断后开始特异性治疗,但在粒细胞缺乏者感染以细菌性为主,应及早采取包括抗假单胞菌抗生素在内的经验性抗菌治疗;获得性免疫缺乏病(HIV/AIDS)

表 1-1-2 拟似“肺炎”的非感染性肺病

药物性肺病(细胞毒和非细胞毒药物)	输血后肺白细胞凝集反应
外源性过敏性肺炎	镰形细胞病危象的急性肺综合征
吸入性肺损伤	肺泡蛋白沉着症
急性嗜酸性粒细胞肺炎和嗜酸性粒细胞浸润症	浆细胞肉瘤
间质性肺疾病(已知原因和特发性)	组织细胞病
肺血管炎	特发性肺含铁血黄素沉着症
肺部肿瘤	Goodpasture 综合征
肺栓塞	风湿性肺炎

结合临床可试用 SMZco 抗卡氏肺孢子虫治疗。倘若临床病情危急不容等待病原学检查结果,亦当立即开始经验性抗菌药物治疗。在体液免疫缺陷者抗菌治疗选择应针对肺炎链球菌和流感嗜血杆菌等带荚膜的病原体。

(5) 侵袭性诊断技术:经验性抗菌治疗无效且病情迅速进展、免疫抑制患者、存在药物不良反应危险致经验性联合治疗药物选择受到限制、疑为混合感染或二重感染或特殊病原体菌感染时应考虑应用侵袭性技术,以获得特异性病原学诊断。侵袭性诊断技术包括防污染下呼吸道采样或肺活检,后者所取组织必须同时作微生物学和组织病理学检查。侵袭性诊断技术的选择应个体化,要按病灶类型、部位,病人的耐受性和合作程度以及操作者的经验审慎酌定。在具备侵袭性诊断技术指征的患者对这类技术的应用宜取积极态度,要善于及时作出抉择,仔细操作。应纠正目前国内临床上习惯于频繁更换经验性抗菌治疗,而不重视病原学诊断,或对侵袭性诊断技术存在的畏难情绪。在重症感染者强有力抗菌化疗无效时,与其在经验性抗菌治疗上花费时间和浪费药物,不如在病原学诊断上多下工夫。

二、抗菌药物在呼吸系统的药动学和药效学

(一) 抗菌药物血清浓度和在呼吸系统的穿透力

抗菌药物的临床治疗效果除取决于其抗菌谱、抗菌活性外,还受到它的血清浓度以及到达感染组织的浓度,亦即药物穿透力的影响。抗菌药物进入人体内后必须穿透血-支气管屏障和血-肺屏障才能到达肺内感染部位。药物在肺内转运和穿透屏障的主要机制包括:

1. 弥散 肺泡-毛细血管膜是双层的多孔生物膜。抗菌药物可借浓度梯度由血管腔经毛细血管孔进入肺间质和肺泡上皮衬液(epithelial lining fluid, ELF)。这种被动弥散过程在很大程度上取决于表面积。由于肺泡-毛细血管膜表面积远超过血-支气管屏障,肺间质和 ELF 中的抗菌药物浓度非常接近血浆浓度。此外,被动弥散受到药物的血清蛋白结合率的影响,非结合药物可以自由通过膜屏障。

2. 渗透 这是药物穿过非多孔膜的一种方法,借毛细血管膜细胞转运,亦属被动过程,受药物脂溶度的影响,脂溶性高的药物易于渗透。

3. 主动转运 是一种能量依赖的主动转运机制,在达到饱和状态即不再起作用。大环内酯类、克林霉素为肺泡巨噬细胞摄取是通过这一过程实现的,而喹诺酮类药物摄取可能部分涉及氨基酸运输系统。

药物在肺内的转运受到下列因素影响:

(1) 药物因素:脂溶性高的抗生素如大环内酯类易于渗透,肺组织内浓度高, β -内酰胺类则否。蛋白结合率低的药物弥散率高,易穿透屏障及支气管分泌物。据认为分子量小的药物易被陷闭于粘蛋白孔内,穿透较难。而分子量大的药物比较容易透入肺组织。

(2) 解剖因素:肺循环和支气管循环提供了巨大的血管床表面积,而气管内皮细胞、肺泡上皮细胞、肺泡巨噬细胞和肺细胞都为药物转运提供了便利。

(3) 炎症因素:多数抗菌药物在炎症组织的穿透力提高,但喹诺酮类、氯霉素、土霉素、多西环素、米诺环素、阿奇霉素则属非炎症依赖性,即在炎症时组织穿透力并无增加。

(4) 其他:在一定药物浓度下,局部的抗菌药物可被细菌产生的 β -内酰胺酶或白细胞产生的酶灭活;呼吸道分泌物的酸性 pH, Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等可使氨基糖苷类抗生素灭活已如前

述。此外,局部组织内抗菌药物浓度是一个动态过程,它可被淋巴引流、气道粘液纤毛运动、咳嗽或支气管循环的再吸收从而自支气管或肺实质内清除;反之,也可以因气道清除能力下降或分泌物的选择性再吸收,水分蒸发而使药物在局部药物浓缩、聚积。常用抗菌药物在呼吸道的穿透力如表 1-1-3 所示。

表 1-1-3 抗菌药物特性和穿透至呼吸道的能力

穿透力	特 性	药 物
强	脂溶性,非炎症依赖性	新大环内酯类、克林霉素、SMZco
差	脂溶性低,炎症依赖性	氨基糖苷类、 β -内酰胺类

一般说 β -内酰胺类抗生素在呼吸道分泌物(痰)中的浓度仅有血清浓度的 5%~10%,但其抗菌活性高(即 MIC 低),在呼吸道感染中应用最广。氨基糖苷类可达 20%~30%,但在呼吸道分泌中易被灭活,这可以解释此类药物在单独应用时,临床疗效不如体外药敏试验那样敏感。喹诺酮在呼吸道中的浓度大多达到血清浓度的 50%以上,甚至超过血清浓度(>100%),而肺组织的浓度为血浓度的 3~4 倍。红霉素和利福平在呼吸道浓度分别达到 60%和 35%。克林霉素应用常规剂量后痰液中可达到有效浓度,并且具有穿透痰中粘蛋白成分的较强能力。因为粘蛋白能保护细菌,使很多药物不易透入,克林霉素在这方面显示优越性。

(二) 抗菌药物的持续效应

早在 20 世纪 40 年代青霉素问世后不久即观察到葡萄球菌及链球菌在受到青霉素作用后生长持续抑制。直至 20 世纪 70 年代以后才才对这种抗生素后效应(post antibiotic effect, PAE)现象引起关注和研究。比较完整和准确的提法应该称为抗生素持续效用,包括抗生素后效应、亚 MIC 效应(sub-MIC effect, SME),以及抗生素后白细胞效应(post antibiotic leukocytes effect, PALE)。^①PAE:指细菌在受到抗生素作用后其生长持续被抑制,即细菌在抗生素作用后复苏所需要的时间。药物作用于敏感的革兰阳性(G^+)和革兰阴性(G^-)菌均可产生 PAE,而以抑制细菌蛋白质或核酸合成的抗生素 PAE 比较显著,包括氨基糖苷类、氟喹诺酮类、大环内酯类、四环素、氯霉素及利福平。 β -内酰胺类中碳青霉烯类药物具有 PAE,特别是对铜绿假单胞菌(绿脓杆菌),其他药物均没有 PAE 或者很短。PAE 体外试验结果不完全适用于体内作用。在体外 β -内酰胺类作用于链球菌时 PAE 延长,但体内却未发现。体外试验中观察到氨基糖苷类在延长给药期间或重复给药时,其 PAE 减少或消失,而体内并未观察到这一现象。^②SME:指抗生素浓度降至 MIC 以下细菌生长仍被抑制或产生丝状形态学改变,即通常所称的抗生素后效应。氨基糖苷类抗生素对葡萄球菌和 G^- 杆菌的 SME 达 1~3 h 或更长。据研究大环内酯类和氟喹诺酮类也有 SME。 β -内酰胺类无此作用。^③PALE:指细菌在抗生素作用后期其细胞内杀菌作用或对白细胞的吞噬作用更敏感。能产生最长 PAE 的抗生素在白细胞作用下可发挥最大作用。氨基糖苷类及氟喹诺酮类治疗 G^- 杆菌感染时,在有中性粒细胞或无中性粒细胞存在情况下,前者 PAE 延长 1 倍, β -内酰胺类则无此作用。

(三) 与抗菌疗效相关的药学参数

虽然 MIC 和 MBC 是反映抗生素抗菌活性高低、血清(组织)浓度是反映药动学的有用参数,但还不足以预测体内抗菌效果和实际疗效。实验证明妥布霉素和环丙沙星杀菌曲线

陡直,随着浓度增加可产生更快、更广泛的杀菌作用,而替卡西林浓度从 MIC 的 1 倍增至 4 倍时杀菌曲线改变,即杀菌作用随浓度增加而增加,然而药物浓度主要与早期杀菌作用有关,在药物摄入 2 h 或更长时间(如 8 h)时,4 倍与 64 倍于 MIC 的替卡西林其杀菌率实际上是相同的。Shan 早在 1976 年就提出根据杀菌作用将抗生素分为浓度依赖型和时间依赖型两大类。近年来根据动物感染模型的研究进一步发展了预测疗效和指导临床用药的药效学,即将药物浓度、作用时间和抗菌活性整合,目前用于指导临床用药的药效学参数如表 1-1-4 所示。

表 1-1-4 与抗菌疗效相关的药效学参数

参 数	药 物
T>MIC%	青霉素、头孢菌素、碳青霉素、氨曲南、大环内酯、克林霉素
24 h AUC	氨基糖苷类、喹诺酮类、阿奇霉素
Peak/MIC	四环素、万古霉素、链阳霉素、氨基糖苷类和氨基糖苷类

注: T>MIC%:指药物浓度高于 MIC 的时间占给药间期的%。

24 h AUC:指 24 h 曲线下面积(AUC)/MIC 的比率。

Peak/MIC:指药物峰值浓度(Peak)与 MIC 的比率。

上述参数对药动学及抗菌活性进行了校正,在不同种属动物是相似的,动物模型的结果可以用来指导人体给药方案。

1. β -内酰胺类药物 T>MIC%是各种 β -内酰胺类药物疗效相关的最重要参数。在中性粒细胞减少鼠肺炎克雷伯杆菌肺炎模型应用头孢噻肟的研究提示,当 T>MIC%在 30%~40%时药物开始发挥作用,而达到 60%~70%时药物发挥最大杀菌作用。青霉素类药物所需时间较头孢菌素为短,反映了青霉素类杀菌作用更快。在这里 MIC 的高低即细菌对药物的敏感性也是影响疗效和拟定给药方案需要考虑的因素。表 1-1-5 显示耐青霉素肺炎链球菌在常规给药方案时药效学参数的差异。为保证 $\geq 40\%$ ~50%的给药间期内游离药物浓度高于 MIC₅₀及 MIC₉₀,3 个完全口服方案中对中度敏感肺炎链球菌感染,阿莫西林和

表 1-1-5 β -内酰胺类抗生素治疗耐药肺炎链球菌感染

药 物	方 案	中度敏感菌株		耐 药 菌 株	
		MIC _{50~90} ($\mu\text{g/ml}$)	T>MIC (%)	MIC _{50~90} ($\mu\text{g/ml}$)	T>MIC (%)
口服给药					
阿莫西林	13.3 mg/kg, tid	0.25~1	80~55	1~2	55~43
头孢克洛	13.3 mg/kg, tid	8~16	20~0	32~64	0
头孢呋辛酯	15 mg/kg, tid	0.5~2	56~40	4~8	30~0
胃肠外给药					
阿莫西林	1 g, q6 h	0.5~2	100~71	2~4	71~54
青霉素 G	200 万单位, q6 h	0.5~1	66~58	2~4	50~41
头孢呋辛	1 g, q8 h	0.25~1	87~63	1~2	63~52
头孢曲松	1 g, q24 h	0.25~1	100~76	1~2	76~48

头孢呋辛酯可提供足够时间,对耐药株仅有阿莫西林能在 $\geq 40\%$ 给药间期内维持血浓度高于 MIC。4种 β -内酰胺类静脉给药方案按半衰期给药,其血药浓度超过 MIC 时间均能达到给药间期的 40%。临床上有人随意提高 β -内酰胺类剂量,而不参考药物半衰期,仅每天一次给药,对绝大多数 β -内酰胺类抗生素(除头孢曲松)是不能保证 T>MIC%达到 40%以上的,也就不能保证疗效。青霉素需要每 6 小时给药一次,最少也需要每 8 小时给药一次,对于敏感菌并不需要提高剂量。当然不同部位的感染所要求的药动学/药效学参数可以有差异,如治疗心内膜炎及骨髓炎则需要更长时间的有效血药浓度。

2. 氨基糖苷类 动物模型的研究显示 24 h AUIC 与疗效关系更密切,而临床观察则认为 Peak/MIC 的意义更重要。为使临床有效率 $\geq 90\%$,Peak/MIC 需超过 8~10 倍。因此,目前大多数提倡氨基糖苷类日剂量一次给药,不必分成 2 次。细菌初次接触氨基糖苷类药物后可出现药物摄取下调现象,在下调期间,药物杀菌作用下降, MIC 提高,可持续数小时。故一日一次给药可使下调作用在给药间歇期内消失。另外一日一次给药也可减少该类药物的耳、肾毒性,因为氨基糖苷类药物在低维持浓度较高间歇浓度时肾小管和耳内淋巴液对药物的摄取更为有效。临床研究虽然尚未完全肯定一日一次给药的优越性,但 Meta 分析至少有两篇报告临床疗效改善,其中一篇报道肾毒性降低具有统计学意义(表 1-1-6)。

表 1-1-6 氨基糖苷类一日单剂与多剂效果的分析

作者	受试例数	临床结果	肾毒性	耳毒性
McLaughlin 等	19	有效率提高 3.5% ($P = 0.027$)	降低 20% (NS)	增加 13% (NS)
Vogelmen 等	24	有效率提高 5.2% ($P < 0.05$)	降低 18% (NS)	增加 28% (NS)
Olson 等	16	有效率提高 2.75% (NS*)	降低 0.1% (NS)	增加 0.1% (NS)
Hief 等	13	病死率降低 9% (NS)	降低 15% (NS)	增加 33% (NS)
Chow 等	21	临床失败率降低 17% (NS)	降低 26% ($P = 0.05$)	增加 3% (NS)

* NS:无显著意义。

3. 氟喹诺酮类 24 h AUIC 是决定氟喹诺酮类药物疗效的最重要参数。在免疫健全患者要求 AUIC $> 25 \sim 50$,而在免疫损害宿主或 G⁻杆菌感染则要 AUIC ≥ 100 。临床上静脉应用环丙沙星治疗严重感染 AUIC ≥ 125 时能取得最满意疗效,而且可以避免细菌耐药。应用左氟沙星的临床试验证明,Peak/MIC ≥ 12 或 AUIC 达到 100 时预示治疗往往成功,每日一次给药有 80% 患者 Peak/MIC > 10 ,90% 患者获良效,而不良反应与药物浓度无关。

根据药效学参数指导临床用药,不仅是保证疗效的需要,而且能够防止和减少耐药菌株的突变或被选择。

三、肺部感染抗菌治疗的药物选择

近年研究表明影响肺炎预后的最重要危险因素之一是抗菌治疗延搁(> 8 h)。因为病原学诊断细菌培养和药敏需要时间(≥ 48 h),而且感染病原学诊断通常采用的咳痰标本培养其敏感性和特异性低,故在留取病原学诊断标本后,参考不同类型感染的病原谱、药敏监测资料和抗生素知识,实施初始经验性治疗,是肺部感染治疗的基本步骤和重要原则。