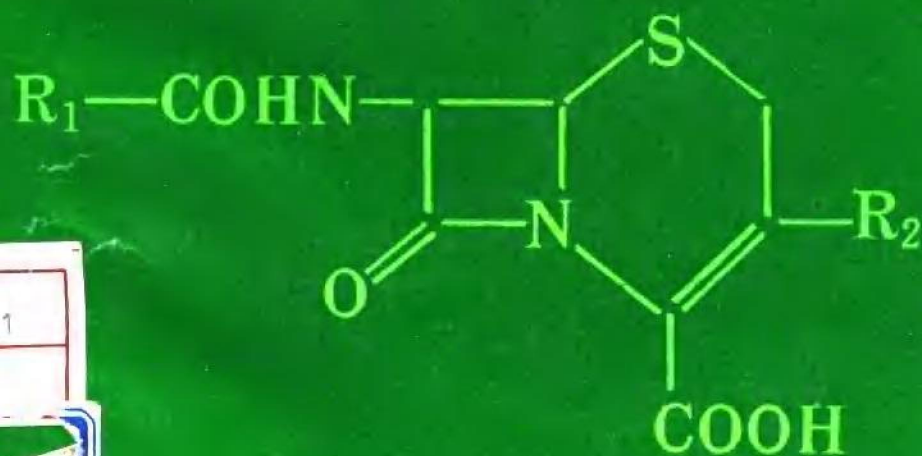


抗菌药物临床 应用新编

●主编 汪 复

上海医科大学出版社



R978.1
WF

Y887/08

抗菌药物临床应用新编

主审 戴自英 刘裕昆

主编 汪 复

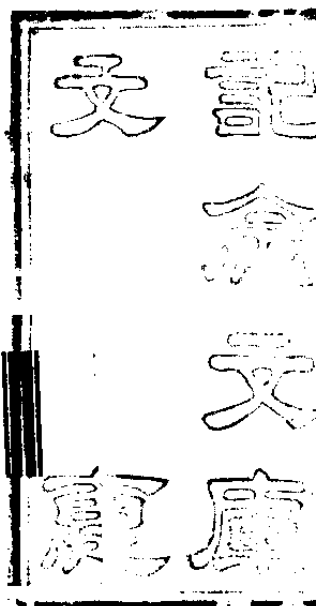
编委 汪 复 刘裕昆

张婴元 张永信



A0095800

上海医科大学出版社



(沪)新登字207号

责任编辑 何剑秋

封面设计 朱振东

抗菌药物临床应用新编

汪复 主编

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路138号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏大丰县印刷二厂印刷

开本787×1092 1/32 印张 11 字数 247000

1994年4月第1版 1994年4月第1次印刷

印数 1—6000

ISBN7-5627-0200-4R/·187

定价：8.80元

内 容 提 要

本书内容共分临床微生物学、临床药理学、各类抗菌药物简介、各类感染的抗菌药物治疗及特殊生理、病理情况下感染的抗菌药物治疗五个部分。第一、二部分分别叙述了与抗菌药物治疗有关的病原学、临床药理学基本原则和实验技术，第三部分扼要介绍各类抗菌药物的特点及其在临床治疗中的地位。第四部分则较详尽叙述各类常见感染的抗菌药物治疗，并结合作者临床经验作概括性评述。第五部分针对不同宿主情况探讨抗菌药物的调整用药。本书编写中内容力求新颖，反映抗菌药物研究的新进展和发展趋势，叙述简明扼要，结合国情，实用性强，对临床各科医生和药剂科工作人员有较大参考价值。

前 言

目前,感染性疾病仍是临床上重要的常见病,患者遍布临床各科。在治疗方面,自从青霉素首次应用以来,半个世纪来陆续研制并在临床上应用的抗菌药物约200种,每年尚有10~20种进入临床。此外,常见感染性疾病的病原微生物亦在变迁中,它们对于抗菌药物的敏感性亦不断发生变化。本书的重点是叙述临床应用的各类抗菌药物的特点及其在治疗中的作用和地位,以及各类感染中抗菌药物应用的策略方针和给药方案。

本书中抗菌药物名称根据中华人民共和国卫生部药典委员会组织编写的“药名词汇”。因恐读者对于许多新改药名不易掌握,故在附录中设有中、英文及新旧药名对照,以供读者参阅。

本书的主要读者为医药院校在校学生、研究生及临床各科医生和医院药剂科工作人员。书中内容注重新颖、结合国内临床经验,简明实用。

在编写过程中限于编写者水平,虽经多次审核和校对,但难免还有遗漏或错误之处,希读者不吝指正。

编 者

1993年5月

目 录

前 言

第一章 临床微生物学

- 第一节 常见病原微生物的诊断及其临床意义.....1
 - 一、人类的固有微生物和致病微生物.....1
 - 二、临床标本的采集和检测.....2
 - 三、病原微生物检查技术及进展.....5
- 第二节 细菌耐药性及其变迁.....9
 - 一、耐药性的类型和遗传基础.....9
 - 二、耐药性产生的机制.....10
 - 三、细菌耐药性变迁及其防治.....12
- 第三节 与抗菌药物治疗有关的实验室检查及其临床意义.....14
 - 一、药物敏感性试验.....14
 - 二、联合药敏试验.....15
 - 三、血清杀菌滴度.....16
 - 四、细菌 β 内酰胺酶测定.....17
 - 五、血液和体液中抗菌药物浓度的监测.....17

第二章 临床药理学

- 第一节 临床药物代谢动力学.....19
 - 一、药物代谢动力学的基本概念.....19
 - 二、抗菌药物的体内过程.....21
- 第二节 治疗药物监测及个体化给药.....33
 - 一、治疗药物监测的适应证.....34
 - 二、血药浓度监测与给药方案个体化.....36
 - 三、治疗药物监测方法.....36

第三章 各类抗菌药物简介

- 第一节 青霉素类.....39

第二节 头孢菌素类	45
第三节 其他 β 内酰胺类(附 β 内酰胺酶抑制剂)	52
一、头霉素类	52
二、碳青霉烯类	55
三、单环 β 内酰胺类	58
四、氧头孢烯类	62
五、 β 内酰胺酶抑制剂	63
第四节 氨基糖甙类	69
第五节 大环内酯类	74
第六节 四环素类	78
第七节 氯霉素类	81
第八节 其他抗生素	84
一、林可霉素类	84
二、多肽类抗生素	87
三、磷霉素	92
四、夫西地酸(褐霉素)	94
第九节 合成抗菌药	96
一、呋喃类	96
二、孟德立胺	97
三、磺胺药(附 甲氧苄啶)	98
四、喹诺酮类	101
五、甲硝唑及替硝唑	104
第十节 抗结核药、抗麻风药	106
一、抗结核药	107
二、抗麻风药	113
第十一节 抗真菌药	115
一、两性霉素B	115
二、氟胞嘧啶	118
三、吡咯类抗真菌药	120
四、制霉菌素	124

五、灰黄霉素.....	125
第十二节 抗病毒药.....	126
一、金刚烷胺、金刚乙胺.....	126
二、碘苷(疱疹净).....	128
三、阿糖腺苷.....	129
四、阿昔洛韦(无环鸟苷).....	129
五、丙氧鸟苷(更昔洛韦).....	130
六、三氮核苷(病毒唑).....	130
七、磷甲酸钠.....	131
八、叠氮胸苷.....	131
九、双去氧肌酐.....	132
十、双去氧胞嘧啶核苷.....	132
十一、干扰素.....	133

第四章 各类感染的抗菌药物治疗

第一节 抗菌药物临床应用的基本原则.....	136
一、原则.....	126
二、抗菌药物的预防性应用.....	139
三、抗菌药物的治疗性应用.....	142
四、抗菌药物的联合应用.....	142
五、抗菌药物的相互作用.....	147
六、抗菌药物的投药法.....	149
七、抗菌药物的不良反应及其防治.....	150
第二节 肺部感染.....	156
一、肺部感染的病原学.....	156
二、抗菌药物在呼吸道的分布.....	157
三、肺部感染的治疗.....	158
第三节 尿路感染和前列腺炎.....	162
一、尿路感染.....	162
二、前列腺炎.....	167
第四节 消化系统感染.....	169

一、口腔咽部真菌感染	169
二、坏死性龈口炎(奋森咽峡炎)	169
三、颊部蜂窝组织炎	169
四、急性感染性腹泻	170
五、伤寒和副伤寒	173
六、胆囊炎及胆道感染	173
七、肝脓肿	174
八、腹膜炎	174
九、急性阑尾炎	175
十、肛周脓肿	175
第五节 中枢神经系统感染	176
一、脑膜炎	176
二、脑脓肿	184
第六节 败血症、感染性心内膜炎	185
一、败血症	185
二、感染性心内膜炎	193
第七节 医院内感染	197
第八节 深部真菌感染	203
第九节 厌氧菌感染	214
第十节 性传播性疾病	219
一、梅毒	220
二、淋病	223
三、非淋菌性尿道炎	225
四、性病性淋巴肉芽肿	226
五、软下疳	227
六、腹股沟肉芽肿	228
七、生殖器疱疹	228
八、尖锐湿疣	229
九、传染性软疣	229
十、巨细胞病毒感染	229

十一、生殖器念珠菌病	230
十二、滴虫病	230
十三、疥疮	231
十四、阴虱病	232

第五章 特殊生理及病理状态者感染的抗菌治疗

第一节 新生儿感染的治疗	237
一、新生儿期的生理学和病理学特点	237
二、新生儿期抗菌药物的应用	239
三、新生儿败血症和脑膜炎的治疗	243
第二节 老年人感染的治疗	244
一、与药物代谢动力学有关的老年人生理变化	244
二、老年人感染的特点	246
三、抗菌药物在老年人中的药物代谢动力学	247
四、老年人应用药物的注意事项	250
第三节 妊娠期、哺乳期感染的治疗	251
一、妊娠期感染的治疗	251
二、哺乳期抗菌药物的应用	255
第四节 肝功能减退者感染的治疗	256
一、肝病时的药物代谢动力学	257
二、肝功能减退时抗菌药物的应用	258
第五节 肾功能减退者感染的治疗	261
一、肾功能减退对抗菌药物体内过程的影响	261
二、肾功能减退时抗菌药物的应用	262
三、肾功能减退时给药方案的调整	265
第六节 免疫缺陷者感染的治疗	269
一、正常和病理的免疫功能	269
二、免疫缺陷感染的类型	271
三、免疫缺陷者感染的治疗原则	273
四、预防	275
第七节 艾滋病的治疗	276

一、病原治疗	276
二、机会感染的治疗	280
附表 1 抗菌药物的用法及每日剂量表	285
附表 2 抗菌药物的制剂和剂型	305
附表 3 抗感染药物汉英名词对照	313
附表 4 抗感染药物英汉名词对照	320
附表 5 细菌性感染的经验治疗	329
附表 6 抗菌药物的相互作用	335

第一章 临床微生物学

第一节 常见病原微生物的诊断及临床意义

一、人类的固有微生物和致病微生物

能引起人类疾病的某些微生物称为致病性微生物或病原微生物,如伤寒杆菌、结核杆菌和脊髓灰质炎病毒等,引起疾病的细菌称为致病菌。在人体体表及与外界相通的腔道,如:口腔、鼻咽腔、肠道、泌尿生殖道等存在着各种微生物。这些微生物在人体免疫功能正常时,对人体有益无害,称为“正常微生物群”,其中以细菌和真菌为主,故常简称“正常菌群”。有的微生物对人体完全无致病作用。

正常微生物群可寄居于人体各部分(表1-1)。菌群与人体间、菌群与菌群间互相依存、互相制约,保持着动态平衡。这种平衡一旦遭到破坏,即导致菌群失调,并可引起感染。当机体抵抗力减低时,原来正常寄居或致病力很低的微生物可能侵入人体其他部位,甚至环境中通常不致病的微生物,亦可引起感染。这些微生物称为机会致病微生物或条件病原微生物,例如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)、表皮葡萄球菌(简称表皮葡萄)、肠球菌属,李斯德菌属、星状奴卡菌等;真菌如:念珠菌属、曲菌属等;病毒有单纯(或带状)疱疹病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒等;原虫有卡氏肺孢子虫、弓形体等。上述病原所引起的感染称为机会感染。

表 1-1 寄居在人体各部位的正常微生物群

部 位	主 要 微 生 物
皮肤	葡萄球菌属、八叠球菌、类白喉杆菌、绿脓杆菌、痤疮丙酸杆菌、厌氧革兰阳性球菌、青霉菌等
口腔	表皮葡萄球菌、 α 溶血或不溶血链球菌、肺炎球菌、肠球菌属、奈瑟菌属、卡他摩拉菌、大肠杆菌、嗜血杆菌属、乳酸杆菌属、类白喉杆菌、真杆菌属、梭杆菌属、类杆菌属、厌氧革兰阳性和阴性球菌、白念珠菌等
鼻咽腔	葡萄球菌属、 α 和 β 溶血链球菌、肺炎球菌、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、大肠杆菌、变形杆菌属、厌氧球菌、腺病毒、白念珠菌等
眼结膜	表皮葡萄球菌、类白喉杆菌、丙酸杆菌属等
肠道(空肠末端、回肠、结肠)	大肠杆菌、产气杆菌、变形杆菌属、绿脓杆菌、葡萄球菌属、八叠球菌、肠球菌属、产气荚膜杆菌、类杆菌属、双歧杆菌属、真杆菌属、梭杆菌属、消化球菌、消化链球菌、白念珠菌、埃可 α (ECHO)病毒、腺病毒等
前尿道	表皮葡萄球菌、类白喉杆菌、非致病性抗酸杆菌、肠球菌属等
阴道	乳酸杆菌、类白喉杆菌、大肠杆菌、类杆菌属、肠球菌属、奈瑟菌属、厌氧球菌等

二、临床标本的采集和检测

每种感染性疾病均有其特异的病原微生物，因此病原的检出是确诊感染性疾病的主要依据，这对细菌性感染性疾病尤为重要。对于疑有败血症的病人应在给予抗菌药物前多次抽血送培养。感染性心内膜炎、动脉内膜炎、伤寒、布氏杆菌病等的菌血症持续存在，可于 24h 内每隔 1h 采血 1 次；但在其他感染中菌血症可能为间歇性者，应在寒战和高热发作时采血，并在 24~48h 内分别采血 3 次，每次采血量不应少于 10ml (婴儿和儿童每次 1~5ml)。最好在病人床边立即

注入培养基,采血量与培养基量之比约10%(容积比),以便充分中和血液中正常杀菌活力。除常规培养基外,最好同时接种高渗培养基,以检测可能存在的L型细菌。抽血时如患者已接受抗菌药物治疗,可在培养基内加入一种阴离子抗凝剂(sodium polyanethole sulfonate, SPS)或采用抗生素吸附树脂装置。采用常规培养基于35℃培养,每天观察,至少7d。疑有生长时,应即做涂片革兰染色检查,并移种后准备做药敏试验。涂片检查的初步结果应立即电话通知负责医师,待鉴定结果获知后再发正式报告。如结合临床考虑有特殊病原的可能时(如厌氧菌、布氏杆菌、结核杆菌、真菌等),应采用特殊培养基,以提高阳性率。

痰液中杂菌多,普通的痰标本往往易为口咽部细菌所污染,因而难以确定肺部感染的真正病原微生物。清晨嗽口时,用无菌生理盐水嗽口多次,作深咳嗽,或最好用45℃、1~10%盐水气溶吸入,采取不同体位后再咳嗽,咯痰于灭菌器皿内,立即送往实验室。用无菌盐水洗痰表面3次,加入等量pH7.2,2%N-乙酰半胱氨酸研磨,以消化粘稠痰液,作涂片和革兰染色。如每一低倍视野内上皮细胞数<25,脓细胞和中性粒细胞数多于20个,则为合格痰标本,可进行培养及(或)菌落计数。如中性粒细胞少而每低倍视野上皮细胞数>25,则属被唾液污染的标本,应重新采集。严重患者、昏迷患者可考虑作环甲膜下穿刺吸痰,穿刺液进行特殊荧光抗体染色,对军团病的诊断具有价值;必要时还可进行纤维支气管镜毛刷取痰培养、纤维支气管镜活检、经胸肺活检或开胸活检等。上述检查对于免疫缺陷者合并军团菌病,卡氏肺孢子虫病,及分支杆菌属,真菌和病毒等感染的确诊具有重要意义。

尿培养对于尿路感染中病原学诊断和治疗后,疗效随访

均有重要价值。有尿路感染症状的病人在应用抗菌药物前应至少送验一次尿培养，无症状者则应送验2~3次。以证实菌尿症的存在。进行尿培养最重要的是避免尿标本污染。通常采集清洁中段尿之后进行：① 离心沉淀后尿沉渣检查脓细胞、红细胞、管型等；② 尿沉渣涂片找细菌，在高倍视野下革兰染色涂片可见两个以上细菌者，约相当于菌尿症菌落计数 $10^5/\text{ml}$ 以上；③ 连续2~3次新鲜中段尿培养，并作菌落计数。采集尿标本后必须及时送验，否则应在冰箱中贮存，但不宜超过24h。为保证尿标本免受污染，应采用可靠的无菌标本容器，有时亦可采用耻骨上穿刺取尿、或在膀胱镜下取尿、或在逆行肾盂造影检查中采集尿标本送验。有时患者有尿路感染症状，但菌落计数可能 $<10^4/\text{ml}$ ，此可能由于病人饮水量多、尿液 $\text{pH}<5$ 、尿比重 <1.003 、尿液中有抗菌药物存在，输尿管阻塞或慢性肾盂肾炎等，应进一步检查以明确诊断。

粪便标本的采集应注意挑取脓血、粘液部分，每次至少取0.5~2g粪便，除非标本能立即送验，通常宜放在粪便保存液中(0.033mol/L磷酸缓冲液与等量甘油混合)以免标本干燥，病原菌死亡。如患者有肠道感染的明显症状而粪便培养阴性时，应重复多次送验(至少3次)。同样，患者经治疗后应定期复查，直至连续3次阴性结果，以确证治疗有效和不存在带菌状态。根据病史和临床特点如疑有葡萄球菌属、霍乱弧菌、副溶血弧菌、弯曲杆菌属、产毒素性或侵袭性大肠杆菌等可能时，应采用特殊培养基进一步检查。

脑脊液的检查应作为紧急情况处理，其目的是为了及早确诊和及早治疗。首先应确保腰椎穿刺过程严格的无菌操作，避免标本污染。由于脑膜炎的常见病原菌如流感杆菌、脑膜炎球菌容易死亡，采取脑脊液后应立即检查，如能在床旁接种

于适当培养基则尤为理想。标本尚应离心后做涂片和革兰染色检查。细胞数少的脑脊液标本采用滤膜浓集法可提高阳性率。在治疗不彻底的脑膜炎病例中,其脑脊液中的细胞数增高、生化检验异常,但培养可能始终阴性。近年来发展的各种免疫学检查方法如荧光显微镜、对流免疫电泳、协同凝集试验、乳胶凝集试验等,对于细菌性脑膜炎的快速诊断有较大帮助,对于重症患者已经使用抗菌药物治疗者尤具价值,但需特殊设备和可靠的试剂。

病毒感染因病原不易被检出,或培养需较长时间,一般实验室无条件进行病毒分离,故多数情况下需依赖免疫学检查确立诊断。立克次体感染的情况与病毒感染大致相同。细菌感染和寄生虫感染也常采用免疫学方法辅助诊断。

三、病原微生物检查技术及进展

现以细菌为重点,以传统的检测方法,即革兰染色标本及光学显微镜检查,对细菌、放线菌和真菌进行观察,并对于选用哪一类抗菌药物有初步指导意义。抗酸染色对鉴别分枝杆菌属有相当高的价值。对一些特殊结构如荚膜、芽胞、鞭毛、异染颗粒等进行特殊染色。负染色法用以观察新形隐球菌及某些细菌的荚膜。暗视野显微镜技术和相差显微镜技术主要用于不染色的活体形态或某些结构(如鞭毛)的观察。荧光显微镜用于直接观察某些病原菌,结合荧光免疫技术检查有关抗原,可快速鉴定链球菌属、葡萄球菌属、致病性大肠杆菌等多种细菌。临床标本(如脑脊液、咽拭涂片、痰、尿、粪脓液等)进行直接涂片检查,对快速诊断或提示某些感染有实用价值,应作为检验常规步骤。电子显微镜主要用于观察病毒及细菌的超微结构,对病毒感染尤具快速诊断的价值。

病原菌的培养检出,对于感染的确诊,抗菌药物选用和治

疗效果均有重要意义。多数细菌、真菌、支原体属可在体外人工培养,有的细菌(如流感杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌等)需要较高的营养条件才能生长。少数细菌(如梅毒螺旋体)在体外不能培养,需动物接种。为提高细菌培养的阳性率,常需将标本接种于不同的选择性培养基。需氧或兼性厌氧菌一般采用需氧培养,35~36℃,18~24h即可生长,难生长的细菌需培养2~7d,结核杆菌的生长需要更长时间。流感杆菌、脑膜炎球菌、淋球菌等在含5%~10%二氧化碳环境中生长最好。专性厌氧菌则需在无氧环境下才能生长。弯曲菌属在微需氧(含氧3%~5%)条件下生长最好。病毒、立克次体和衣原体等则需用活细胞才能进行分离培养,包括动物接种、鸡胚培养和细胞培养等技术。免疫学试验对于病毒、立克次体和真菌等难以培养的微生物的检测,具有很大实用价值。市上已有许多商品化的免疫试剂供应,用于检测血清和各种体液中肺炎球菌、流感杆菌、淋球菌和单纯疱疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒、沙眼衣原体等。

近10年来,病原菌的检测已向标准化、微量化和快速简便等方面发展,随着现代分析技术和分子生物学技术的发展,气相色谱、高效液相、单克隆抗体、核酸杂交等技术,已用于病原微生物的快速检测和鉴定,并取得相当效果。

1. 病原微生物生化反应鉴定微量化 根据细菌的不同生物学性状、不同酶系统及代谢产物,采用一系列生化反应系统鉴定细菌。将待检纯种细菌接种于这种含生化试剂、指示剂和培养基的塑料板小孔中,培养8~24h观察结果。一般由10~24项生化指标组合而成。根据反应结果在鉴定手册中查出检测的细菌名称。在上述试剂盒的基础上提高生化试验的敏感性和菌液浓度,4~6h便可得出结果,可满足临床上快速诊