

感染性疾病与 抗微生物治疗

(第3版)

主编 汪复

 復旦大學出版社
www.fudanpress.com.cn

感染性疾病与 抗微生物治疗

【图 2-2-1】

【图 2-2-2】

【图 2-2-3】

感染性疾病与 抗微生物治疗

(第3版)

復旦大學 出版社
www.fudanpress.com.cn

图书在版编目(CIP)数据

感染性疾病与抗微生物治疗/汪复主编.—3版.—上海:
复旦大学出版社,2008.10
ISBN 978-7-309-06231-1

I. 感… II. 汪… III. 抗感染药-临床应用 IV. R978

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第121206号

感染性疾病与抗微生物治疗

汪复 主编

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路579号 邮编200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

责任编辑 王晓萍

出品人 贺圣遂

印刷 上海第二教育学院印刷厂

开本 850×1168 1/32

印张 16

字数 387千

版次 2008年10月第三版第一次印刷

书号 ISBN 978-7-309-06231-1/R·1045

定价 35.00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

前 言

抗感染药物应用于临床已 60 余年。随着临床应用的抗感染药物的不断增多,各种耐药病原微生物也不断出现并引起感染,其中对临床构成严重威胁的,如耐甲氧西林葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌、耐万古霉素肠球菌、产超广谱酶的肠杆菌科细菌、多重耐药不动杆菌属和铜绿假单胞菌及多重耐药结核分枝杆菌等。因此,感染性疾病的诊治仍是临床上的重要课题。本书重点叙述目前临床应用的抗感染药物的特点及其在治疗中的应用。在本书前一版的基础上,新版书在实验室研究方面补充了细菌耐药性机制、细菌耐药性变迁、药物敏感试验和耐药菌检测等的研究进展,对近年国内外开发并应用于临床的抗感染药物的新品种加以介绍,并参考近年出版的书籍中有关对抗感染药的临床应用并加以补充和更新,使本书内容精炼、新颖、实用性强,适合医药学院本科生、研究生、各科临床医师,以及医院微生物检验和药学工作人员阅读参考。

限于编者水平,本书中有疏漏不足之处,望读者指正。

编者

2008 年 8 月

目 录

第一章 临床微生物学	1
第一节 常见病原微生物的诊断及其临床意义	1
第二节 细菌耐药性及其变迁	5
第三节 与抗菌药物治疗有关的实验室检查	14
第二章 抗感染药的临床药理学	21
第一节 临床药物代谢动力学的基本概念	21
第二节 治疗药物监测及个体化给药	32
第三章 抗感染药的临床应用	39
第一节 抗感染药的临床应用原则	39
第二节 抗感染药的预防性应用	42
第三节 抗感染药的治疗性应用	46
第四节 抗感染药的不良反应及其防治	56
第四章 抗感染药在特殊情况下的应用	62
第一节 肝功能减退时抗感染药的应用	62
第二节 肾功能减退时抗感染药的应用	65
第三节 抗菌药物在老年人和新生儿患者中的应用	75
第四节 抗感染药在妊娠期和哺乳期患者中的应用	82
第五章 各类抗感染药简介	89
第一节 青霉素类	89
第二节 头孢菌素类	98

第三节	其他 β -内酰胺类	120
第四节	氨基糖苷类	144
第五节	大环内酯类	156
第六节	四环素类	165
第七节	氯霉素类	169
第八节	林可霉素类	172
第九节	其他抗生素	176
第十节	喹诺酮类	186
第十一节	呋喃类	197
第十二节	磺胺类药与磺胺增效剂	200
第十三节	甲硝唑及替硝唑	206
第十四节	抗分枝杆菌药	209
第十五节	抗真菌药	227
第十六节	抗病毒药	244
第十七节	抗 HIV 药	251
第十八节	抗原虫药	256

第六章 抗感染药的临床应用 265

第一节	血流感染	265
第二节	感染性心内膜炎	274
第三节	中枢神经系统感染	281
第四节	呼吸道感染	292
第五节	尿路感染和前列腺炎	301
第六节	急性感染性腹泻	309
第七节	其他内科感染性疾病	313
第八节	免疫缺陷者感染	318
第九节	医院感染	324

第十节	分枝杆菌感染	335
第十一节	深部真菌病	349
第十二节	厌氧菌感染	359
第十三节	外科感染性疾病	363
第十四节	骨、关节感染	369
第十五节	妇产科感染性疾病	372
第十六节	眼科、耳鼻喉科及口腔科感染	378
第十七节	性传播性疾病	385
附录一	常见感染的经验治疗	410
附录二	感染性疾病的疗程	420
附录三	抗菌药物的每日常用剂量	423
附录四	不同病原菌感染的抗菌药物选择	444
附录五	新生儿的抗菌药剂量和用法	449
附录六	几种高度耐药菌感染的治疗	451
附录七	常见细菌英汉名词对照	456
附录八	常见细菌汉英名词对照	470
附录九	常见真菌英汉名词对照	485
附录十	常见真菌汉英名词对照	493

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

一、人类的固有微生物和病原微生物

自然界存在数十万种形态、结构各异的微生物,绝大多数对人类和动、植物有益无害,有些甚至是必需的,但也有一些能引起人类疾病的微生物,称为致病微生物或病原微生物,其中引起疾病的细菌则称为致病菌或病原菌。临床常见的病原微生物大致分为以下几类:①细菌:如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)、表皮葡萄球菌(简称表葡菌)、肠球菌属、李斯德菌属、星状奴卡菌等;②真菌:如念珠菌属、曲霉属、毛霉属以及新型隐球菌等;③病毒:有单纯(或带状)疱疹病毒、巨细胞病毒、乙型肝炎病毒等;④原虫:有阿米巴、弓形体等;⑤其他病原微生物:如支原体、衣原体、立克次体以及螺旋体等。

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多种微生物。这些人类固有微生物致病力较弱,在人体免疫功能正常时,对人体有益无害,并对外来致病菌有很强拮抗作用,称为“正常微生物群”,其中以细菌和真菌为主,故称“正常菌群”。不同部位的常见寄居微生物见表 1-1,这些菌群与人体间、菌群与菌群间互相依存、互相制约,保持着种

群与数量的动态平衡。这种平衡一旦因使用抗菌药物、激素,或罹患慢性消耗性疾病时肠道、呼吸道、泌尿生殖道的功能失常等原因遭到破坏,即导致菌群失调,出现相应症状或体征者称为菌群失调症。这些寄居于人体的“正常微生物群”引起的感染称为内源性感染;与之相对应,由人体外的病原微生物侵入人体导致的感染称为外源性感染。

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、铜绿假单胞菌、痤疮丙酸杆菌、厌氧革兰阳性球菌、青霉菌等
口腔	α 溶血或不溶血链球菌、肺炎链球菌、肠球菌属、奈瑟菌属、卡他莫拉菌、大肠埃希菌、嗜血杆菌属、乳酸杆菌属、类白喉杆菌、真杆菌属、梭杆菌属、拟杆菌属、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 溶血性链球菌、肺炎链球菌、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、大肠埃希菌、变形杆菌属、厌氧球菌、腺病毒、白念珠菌等
眼结膜	表皮菌、类白喉杆菌、丙酸杆菌属等
肠道(空肠末端、回肠、结肠)	大肠埃希菌、产气杆菌、变形杆菌属、铜绿假单胞菌、葡萄球菌属、八叠球菌、肠球菌属、产气荚膜杆菌、拟杆菌属、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(ECHO)病毒、腺病毒等
前尿道	表皮菌、类白喉杆菌、非致病性抗酸杆菌、肠球菌属等

正常寄居的微生物,甚至环境中致病力很低或通常不致病的微生物,在机体抵抗力降低时,或因外伤等原因易位侵入机体其他部位亦可导致感染,此类感染称为机会感染,引起这些感染的微生物称为机会致病微生物或条件病原微生物。

认识上述微生物的来源及其所致感染,有助于临床医生在尚未获得病原检查结果时,合理推断感染的可能病原,结合所在单位的细菌药敏试验结果,制订恰当的经验治疗方案。同时也

有助于正确判断标本中检出微生物的临床意义。

二、病原微生物的鉴定

病原菌的培养检出,对于感染的确诊,抗菌药物选用和疗效的判断均有重要意义。多数细菌、真菌、支原体属可在体外人工培养,有的细菌(如流感嗜血杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌等)需要较严格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,需动物接种才能分离。为提高细菌培养的阳性率,常需将标本接种于不同成分的选择性培养基。需氧或兼性厌氧菌一般采用需氧培养,35~36℃,18~24 小时即可生长,较难生长的细菌需培养 2~7 天,结核分枝杆菌的生长需要更长时间。流感嗜血杆菌、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。

3

三、病原微生物检测技术及进展

近年来,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. 快速鉴定的试剂盒(板)和自动化仪器 病原微生物的鉴定主要依据不同病原菌对糖类的发酵反应、不同酶系统和代谢产物或菌液生长浊度等特点,组合成一组生化反应细菌鉴定系统。目前,在临床微生物实验室常用的商品化试剂盒(板)有 API 系列和 ATB 等 20 余种,以 API 系列的使用最为普遍。此

外,还有 Vitek 系统、Walk Away 系统、ATB-plus 等多种自动化鉴定仪。这些试剂盒(板)与自动化仪器由于提高了生化试验的敏感性和菌液浓度,孵育 4~6 小时便可判读结果,可满足临床快速诊断和早期治疗的需要。

2. 免疫诊断法 除上述鉴定系统外,近年来对病原微生物的鉴定还发展和应用了免疫诊断技术,包括:①特异性微生物抗原的检测;②微生物抗原的特异性抗体检测。其中标记抗体技术,如荧光免疫测定技术和酶免疫技术已广泛用于临床。前者如 A 群链球菌、军团菌、沙眼衣原体、肺孢菌、甲型流感病毒、副流感 1~3 型病毒、呼吸道合胞病毒的检测;后者可用于测定多种病毒感染病人血清中的 IgM 抗体,如巨细胞病毒、EB 病毒、甲肝及乙肝病毒、HIV、诺瓦克病毒及某些立克次体感染等;亦可用于检测沙眼衣原体、B 群溶血性链球菌、嗜肺军团菌,脑膜炎球菌 A 抗原以及鼠疫病人血清中鼠疫杆菌抗原等的检测。

3. 单克隆抗体的应用 单克隆抗体已广泛用于临床标本中微生物抗原的直接检测,或经培养后鉴定病原或其某一特殊组分。荧光标记单克隆抗体可用于沙眼衣原体、嗜肺军团菌、梅毒螺旋体等抗原检测,以及肝炎病毒、轮状病毒、呼吸道合胞病毒、单纯疱疹病毒、腺病毒、肠道病毒、HIV 等多种病毒抗原的检测,并已有商品化药盒供应。除病原诊断外,单克隆抗体并广泛应用于基础研究和流行病学研究,还可用于检测体液中多种寄生虫抗原,如疟原虫、锥虫、绦虫和血吸虫等。

随着分子生物学技术的发展,在临床常见病原菌对抗菌药物耐药性机制的研究中,一种运用细菌的保守序列 23S rRNA 和 16S rRNA 以及编码细菌耐药性的耐药基因,直接从标本中鉴定细菌和检测耐药细菌的基因诊断技术正在研究建立中。如 DNA 探针(DNA probe)杂交,聚合酶链反应(polymerase chain

reaction, PCR), DNA 序列分析, 单链构象多态性分析 (single strand conformation polymorphism, SSCP), 限制性酶切片段长度多态性分析 (restriction fragment length polymorphism, RFLP) 和基因芯片技术等。上述方法适用于一些生长极为缓慢的病原微生物, 或应用传统的培养方法目前尚不能培养的病原的检测, 现正处于研究阶段。

(徐晓刚)

第二节 细菌耐药性及其变迁

随着抗菌药物在临床上广泛使用产生的选择性压力, 细菌耐药性也随之产生。细菌耐药性是由位于染色体或染色体外 DNA 片段上的耐药基因所编码, 并可通过转移接合、转导、转座和转化等方式在细菌间传播, 其中以转移接合为最重要。在耐药性传播的过程中, 耐药基因又可与新的耐药基因重新组合而产生对多种不同抗菌药耐药的多重耐药菌株, 致使细菌耐药性问题日趋严重, 成为临床治疗的棘手问题。目前细菌耐药性在国内外临床普遍存在, 对危重感染患者和医院感染患者构成威胁。

一、细菌的耐药性

细菌耐药性是细菌抵御抗菌药物杀菌或抑菌作用的防御功能, 也是一种生物学表型。细菌耐药性可以通过基因突变成为细菌的耐药特征传给子代, 或通过耐药基因的转移, 导致耐药基因扩散。耐药基因编码多种耐药机制抵制抗菌药物的作用。抗菌药物杀灭敏感菌后存留的耐药菌得以生长繁殖。抗菌药物

的广泛使用导致选择性压力增加,促使耐药菌大量繁殖或发生感染。

细菌耐药性也可由某种细菌所固有,即细菌的天然或固有耐药性。其原因可能由于细菌缺少药物作用的靶位,或细菌具有天然屏障致药物无法进入细菌体内。例如,万古霉素不能穿透革兰阴性杆菌的外膜进入菌体,致革兰阴性细菌对万古霉素天然耐药。肠球菌属的青霉素结合蛋白不易与头孢菌素类结合,造成肠球菌属对头孢菌素类天然耐药。细菌也可获得耐药基因,使原来敏感的细菌变为耐药,即细菌的获得耐药性。获得性耐药是目前临床最主要的耐药问题。

二、细菌耐药性的遗传学基础

这里所述的耐药性均指获得性耐药。

1. 染色体介导或突变产生的耐药性 主要为遗传基因DNA发生变化的结果,发生率很低($10^{-5} \sim 10^{-9}$),通常只对一种或两种抗菌药物耐药,且较稳定,其产生和消失与药物接触无关,耐药性可随细菌分裂而传至后代。由突变产生的耐药菌生长和细胞分裂变慢,竞争能力也变弱,因此在自然界的耐药菌中不占重要地位。

2. 质粒介导的耐药性 一种染色体外的遗传物质。其DNA分子呈双股、环状、超螺旋结构存在,独立于染色体外而自我复制。质粒具有多种功能包括毒力、代谢能力等。如其DNA分子上带有耐药基因的质粒称为耐药质粒。常用“R”表示。耐药质粒广泛存在于革兰阳性和阴性细菌中,几乎所有病原菌均可具有耐药质粒。因此,通过耐药质粒传递的耐药现象在自然界发生的细菌耐药现象中最为主要,也最多见。耐药质粒有接合型质粒(conjugative plasmid)和非接合型质粒(nonconjugative)

tive plasmid) 两种类型。

耐药质粒在细菌间的转移方式有：①转化：耐药菌溶解后释放 DNA 进入敏感菌，与后者体内同种基因重新组合，使敏感菌耐药，转化过程限于革兰阳性细菌。②转导：耐药菌通过噬菌体将耐药基因转移给敏感菌，转导是金葡菌耐药性转移的主要方式。③接合：通过耐药菌和敏感菌的直接接触，由耐药菌将耐药基因转移给敏感菌。接合转移是革兰阴性杆菌耐药性转移的主要方式，一次可完成对多种抗生素的耐药性转移。④转座：耐药基因及其两侧相连的插入顺序组成转座子，可从一个质粒转移到另一个质粒，自质粒到染色体或从质粒到噬菌体等。这种方式可使耐药基因增多，易于传递播散，造成医院内或医院外感染流行。⑤整合子：在对细菌耐药基因转移的研究中，常发现有一种特殊的基因片段位于转座子和接合性质粒上。由于该基因片段的存在及位点特异的基因重组，对耐药基因的重组和扩散起了重要的作用，并被称为整合子。近来的研究发现几乎近 60% 的肠杆菌科细菌携带有整合子。

三、耐药性产生的机制

1. 灭活酶或钝化酶的产生（目前已分离出的品种）

(1) β -内酰胺酶(β -lactamase)：其分类见表 1-2，由革兰阳性细菌产生者以金葡菌产生的青霉素酶最重要。由革兰阴性菌所产生者有染色体介导酶(包括头孢菌素酶和广谱酶等)和质粒介导酶，后者在革兰阴性杆菌耐药性的产生中亦占重要地位。近年来陆续分离的 β -内酰胺酶已超过 400 多种，尤其 20 世纪 90 年代前后新一代头孢菌素和广谱 β -内酰胺类广泛应用于临床后，一些革兰阴性杆菌可产生超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)、质粒介导 Amp C 酶以及碳青霉烯酶等，能使许多 β -内酰胺类新品种

被水解失活,造成治疗失败。

表 1-2 β -内酰胺酶的分类

分子结构 (Ambler 分类)	Bush 等 分类	Richmond Sykes 分类	质粒或染 色体介导*	主要底物	克拉维 酸抑制	代表酶
A	2a	未包括	P	青霉素类	+	革兰阳性菌中青 霉素酶
	2b	II 与 III	P, C	青霉素类, 头孢菌 素类	+	TEM-1, 2; SHV- 1; ROB-1
	2bc	II 与 IV	P	青霉素, 第一、二、三 代头孢菌素, 单环 β -内酰胺类	+	TEM3~TEM29 SHV2~SHV9 K1; PER-1, 2 等
	2br	未包括	P	青霉素类	-	TEM30~TEM41 SHV10, TRC-1
	2c	II 与 V	P	青霉素, 羧苄西林	+	PSE-1, 3, 4 BRO-1, 2
	2e	Ic	C	头孢菌素类	+	头孢菌素诱导酶
	2f	未包括	C	青霉素类, 头孢菌素类, 碳青霉烯类等	+	Smc-1 NMC-A Imi-1
C	I	I(除Ic外)	C, P	头孢菌素类	-	革兰阴性杆菌中 Amp C 酶
D	2d	V	P	青霉素类, 氯唑西林	±	OXA1~OXA15
未定	4	未包括	C, P	青霉素	-	洋葱伯克霍尔德 菌产青霉素酶
B	3	未包括	C, P	全部 β -内酰胺类, 包括碳青霉烯类	-	IMP-1, CCrA, L-1

注: P=质粒; C=染色体。

(2) 氯霉素乙酰转移酶: 某些金葡菌、表葡菌、D 群链球菌和肺炎链球菌、革兰阴性杆菌可产生此酶, 使氯霉素转变为无抗菌活性的代谢物。此酶由质粒介导。

(3) 氨基糖苷类钝化酶: 多由质粒介导, 主要有磷酸转移酶

(APH)、乙酰转移酶(AAC)和核苷转移酶(ADD)三大类,通过对氨基糖苷类分子结构的不同活性基团进行修饰,使之失去抗菌活性。三类酶根据所作用氨基糖苷类品种不同和作用部位的不同,又可分为许多种,一种氨基糖苷类可为多种钝化酶所作用,同一种钝化酶又可作用于不同的氨基糖苷类。已发现的氨基糖苷类钝化酶在 30 种以上。

产生灭活酶是引起细菌耐药性的最重要机制。临床上应用青霉素可诱导金葡菌产酶株产生大量 β -内酰胺酶,导致治疗失败。因此,凡产生 β -内酰胺酶的金葡菌,不管其体外药敏试验结果如何,均应视为对青霉素耐药而改用其他抗菌药物。

2. 抗生素的渗透障碍 由于细菌细胞壁或细胞膜通透性改变,抗生素无法进入细胞内而发挥抗菌作用。细菌可改变细胞壁的孔蛋白通道,使青霉素类、头孢菌素类和氨基糖苷类不能进入菌体;或改变细胞膜的能量供应,防止细菌摄入氨基糖苷类;或由于细胞膜上的药物主动外排系统,促使抗菌药物从菌体内排出。根据研究主动外排系统并非只存在于耐药菌,也存在于敏感细菌中,但在耐药菌中该系统被激活而导致细菌耐药。

3. 药物作用靶位的改变 细菌可能改变其双氢叶酸合成酶的结构而使磺胺药不易与之结合,因而引起对磺胺类药物耐药。细菌还可改变青霉素结合蛋白(PBPs)的结构,复制或产生新的 PBPs,减少其与 β -内酰胺类抗生素的结合,因而对 β -内酰胺类耐药。此种靶位结构的改变可受染色体或质粒控制。

4. 其他 细菌尚可增加抗菌药物拮抗物的产量而导致耐药,如金葡菌耐磺胺药菌株的对氨基苯甲酸(PABA)产量可为敏感菌的 20 倍。

近年来,有学者将细菌形成生物膜也视作是细菌耐药机制之一。原因是:①抗菌药物不易渗入细菌生物膜,使药物对包