

药品不良反应

Adverse Drug Reactions and Rational Drug Treatment

与合理用药

湖南省药品不良反应与药物滥用监测中心
中南大学湘雅三医院

2004 年第 1 期

责任编辑:刘笑春 阳国平

封面设计:陈真诚

药品不良反应与合理用药

(季刊)

出版日期:2004年3月25日

第一期

主管单位:湖南省食品药品监督管理局

主办单位:湖南省药品不良反应与药物滥用监测中心

中南大学湘雅三医院

主 编:黄祖发

编辑出版:《药品不良反应与合理用药》编辑部

印 刷:中南大学湘雅印刷厂

发 行:湖南省药品监督管理局与卫生行政部门、医院与药品
生产经营单位等

电话:0731-8618311、8618458、8618696 传真:0731-8618325

网址:www.xy3yy.com E-mail:ygp9880@163.com 邮编:410013



发 刊 词

本刊编辑部

一元复始,万象更新。伴随着春天的脚步,《药品不良反应与合理用药》与您见面了。

为加强药品与医疗器械不良反应监测的信息交流,促进本省药品与医疗器械不良反应报告制度的全面落实,《药品不良反应与合理用药》秉承负责、科学、创新的办刊理念,本着及时介绍国内外药品与医疗器械不良反应监测与合理用药最新信息,及时反映本省药品与医疗器械不良反应监测工作动态、成果,反馈监测工作情况,积极宣传相关政策法规的办刊宗旨,致力于提高合理用药水平。《药品不良反应与合理用药》是湖南省食品药品监督管理局决定自 2004 年起编发的内部刊物(季刊),由湖南省药品不良反应与药物滥用监测中心和中南大学湘雅三医院联合主办,编辑部设在中南大学湘雅三医院。

药品不良反应是一个全球性的问题。自 1956 年因孕妇服用止妊娠呕吐的“反应停”而导致畸形胎儿的事件发生以后,各国开始对药品不良反应给予足够的重视,1963 年世界卫生组织建议成立各国的药品不良反应监测系统,1968 年世界卫生组织建立了药品不良反应国际联合监察中心。最通用的监察手段就是实行药品不良反应报告制度,即一旦发现了药品的不良反应,立即向政府有关机构报告,使政府、社会能掌握相关的信息,及时决策,防止类似不良反应再次发生。我国从 1988 年开始在京、沪两市的 10 所医院进行药品不良反应监测报告试点,目前已在全国范围内建立了药品不良反应监测网络。

经过多方共同努力与合作,《药品不良反应与合理用药》诞生了。为了使本刊具有可读性及临床指导意义,我们将在每期设一个主题。首期的主题是“抗菌药物”。由于编者水平和经验有限,期刊中难免有不足之处,希望大家谅解并提出宝贵意见。编发《药品不良反应与合理用药》是一项社会公益事业。为使该项工作顺利进行,更好服务社会、服务人民健康,希望大家积极投稿。

祝愿大家在新的一年里:把握新的开始,种下新的希望,获取新的成就!

目 录

《药品不良反应与 合理用药》编委会

名誉主编:吴科政 周宏灏

主 编:黄祖发

副 主 编:王小唯 梁毅恒 袁 洪
李元建 李新中 李焕德
吴安华 谢景超 贺又舜

编辑部主任:袁 洪

编 委:(以姓氏笔画为序,有“*”者
为常务编委)

卜卫红	尹 桃*	王意如
陈光建*	刘笑春*	刘绍贵*
刘亚利*	刘世坤*	刘玉兰
刘 纯	朱晒红*	杜 赫*
吴希林*	李 波*	李立荣
阳国平	陈立峰*	杨作成
张赞玲	张 杰	易爱纯*
欧阳冬生*	赵胜利*	赵绪元*
秦 群	曾令贵*	蒋卫红
薛 俐	韩玉明	

责任编辑:刘笑春 阳国平

主管单位:湖南省食品药品监督管理局

主办单位:湖南省药品不良反应与药物滥
用监测中心
中南大学湘雅三医院

(内部资料 注意保存)

发刊词

法规与动态

- 国家食品药品监督管理局关于开展加强抗菌药物监管促进
合理用药宣传活动的通知…………… (1)
- 国家药品不良反应监测中心发布药品不良反应信息通报
…………… (1)

调查研究

- 湖南省 2002 年药物不良反应报告涉及的抗感染药品及其不
良反应表现…………… 秦 群(3)

综 述

- 青霉素类新药临床应用中的不良反应…………… 高 光(7)

国际动态

- 抗菌药物作用机制及细菌耐药机制的研究进展…………… 谭艳等(9)
- 日本针对加替沙星的致医函…………… (12)
- 比利时报道左氧氟沙星引起肌腱病…………… (13)
- 肾衰患者使用头孢噻肟诱发精神错乱…………… 刘晶晶(13)
- 头孢噻肟可能导致 Stevens - Johnson 综合征…………… 刘晶晶(14)
- 与高剂量环丙沙星可能相关的非致死性肝损害…………… 刘晶晶(14)
- 氨苄西林导致的复发性胆汁淤积…………… 刘晶晶(15)

药品不良反应病例报道

- 加替沙星致呼吸功能不全 4 例…………… (15)
- 环丙沙星引起 Jarisch - Herxheimer 反应首次报道…………… (16)
- 头孢哌酮/舒巴坦诱发严重血小板减少症 1 例……………
…………… 张赞玲等(16)
- 氧氟沙星临床罕见不良反应 4 例…………… 吕建平等(18)
- 关于青霉素的少见不良反应…………… 杨利等(18)
- 注射用万古霉素快速滴注致不良反应 1 例…………… 杨琨等(20)

合理用药

- 感染性疾病经验治疗选用药物参考…………… 刘世坤等(20)
- 可致新生儿特殊不良反应的抗菌药物…………… 刘玉兰等(28)
- 外科、妇产科手术预防感染用药…………… 刘世坤等(28)
- 妊娠期抗菌药物的选择…………… 刘玉兰等(29)

经验交流

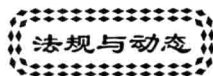
- 抗生素使用值得注意的若干问题…………… 郑彦云等(30)

ADR 咨询

- 老年人使用抗菌药物应注意什么…………… (33)
- 哪些抗菌药物宜空腹服用…………… (33)
- 儿童感冒是否需要服用抗菌药物…………… (33)
- 孕妇不能使用的抗菌药物有哪些…………… (33)

消息·简讯

- 《药品不良反应与合理用药》简介…………… (34)
- 《药品不良反应与合理用药》征稿启事…………… (35)



国家食品药品监督管理局

关于开展加强抗菌药物监管促进合理用药宣传活动的通知

国食药监安[2003]286号

各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局(药品监督管理局):

抗菌药物不合理使用是一个影响人类健康的重大问题。抗菌药物的不合理使用,不仅增加了药品不良反应和药源性疾病的发生,同时造成了细菌耐药性的增长,严重威胁着广大人民群众的身体健康和生命安全。此问题已引起医药卫生界及社会的极大关注,我局将在近期作出关于加强抗菌药物监管的相关规定。

为配合加强抗菌药物监管工作的开展,我局决定从2003年11月份开始至2004年上半年在全国范围内开展“加强抗菌药物监管促进合理用药”的宣传活动,现就有关事宜通知如下:

一、宣传活动的目的在于通过对不合理使用抗菌药物增加药品不良反应的发生、造成细菌耐药的严重性和危害性的宣传,逐步改变群众自我购买、使用抗菌药物的习惯,引导公众在医生指导下使用抗菌药物,促进抗菌药物的合理使用。

二、宣传的对象主要是公众和药品生产、经营、使用单位。宣传口号是:(一)请在医生指导下使用抗菌药;(二)为了您的健康,请慎重使用抗菌药;(三)关爱生命,呵护健康,合理使用抗菌药;(四)加强抗菌药监管,利国利民;(五)抗菌药滥用,危害无穷。

三、各级食品药品监督管理局要结合本地区实际情况,采取召开研讨会、张贴宣传画、发放合理用药小册子、咨询等不同形式,积极在本地区范围内开展形式多样的宣传活动,普及抗菌药物合理使用方面的知识,提高社会各界对药品分类管理和合理用药的认识。

四、为促进宣传活动的开展,我局将印刷一定数量的宣传张贴画和合理用药小册子,在11月底前向省级食品药品监督管理局发送;各级食品药品监督管理局要及时向本地区零售药店和医疗机构发放、张贴。各地可根据实际情况自行编印、加印有关宣传材料广为宣传。

五、要结合加强抗菌药物监管促进合理用药宣传活动,开展处方药和非处方药分类管理检查,加大监管力度。

六、各省、自治区、直辖市食品药品监督管理局(药品监管局)要加强对抗菌药物使用的指导,积极做好合理使用抗菌药物的宣传工作,并将宣传计划和安排报我局药品安全监管司,宣传活动结束后及时将情况上报我局。

(2003年10月23日)

国家药品不良反应监测中心

发布药品不良反应信息通报

(第5期)

2003年12月23日,国家药品不良反应监测中心发布了阿米卡星注射液等五种药品不良反应情况的通报。其内容如下:

阿米卡星注射液的不良反应

阿米卡星注射液,又称丁胺卡那霉素注射液,系氨基苷类抗生素。本品对大部分氨基苷类钝化酶稳

定,临床用于治疗对多种氨基苷类抗生素耐药的革兰阴性杆菌所致的严重感染。目前,我国基层医疗单位使用颇为广泛。

截止到2003年第一季度,在国家药品不良反应监测中心数据库中,有关阿米卡星注射液的不良反应病例报告共98例,其中耳鸣4例、听力下降15例,血尿、蛋白尿等7例,晕厥、过敏性休克、呼吸心

跳骤停等7例,其中死亡4例。典型病例如下:

某女性患者,19岁,因上呼吸道感染、发热给予阿米卡星注射液,每日0.2克,用药1天后,患者出现耳部不适,未停药。用药第4天,患者双耳出现听力下降。耳科对其听力检查结果为:左耳25分贝,右耳25分贝。

阿米卡星可引起严重的不良反应。为防止严重不良反应的重复发生,故提醒临床医师应严格掌握适应证,避免不合理使用。使用前应注意询问患者的药物过敏史,对阿米卡星或其他氨基苷类过敏的患者禁用,儿童及老年人慎用。同时要选择合适的剂量,避免长期、超量或过速静脉滴注。鉴于氨基苷类抗生素普遍存在耳毒性和肾毒性的安全隐患,在用药过程中应注意听力和肾功能检查。

林可霉素注射液的不良反应

林可霉素,又称洁霉素,系由链霉菌产生的一种林可酰胺类碱性抗生素。目前基层医疗单位使用较多。

截止到2003年第一季度,在国家药品不良反应监测中心数据库中,有关林可霉素的不良反应病例报告共144例。其中,严重不良反应有呼吸困难2例、听力下降7例(均为18岁以下)、四肢无力、吞咽困难1例、休克样反应16例,表现为面色苍白、血压下降,严重者呼吸、心跳骤停,其中5例死亡。典型病例如下:

某女性患者,18岁,因发热、咳嗽给予肌肉注射林可霉素300毫克,每日2次。用药后第3天,患者出现双耳耳鸣,未停药。一周后,患者出现听力下降。听力检查:左耳25~80分贝,右耳25~90分贝。诊断为药物中毒性耳聋。

某女性患者,46岁,因上呼吸道感染给予肌肉注射林可霉素600毫克。注射5分钟后,患者出现头晕、眼花、胸闷、心悸、面色苍白、出冷汗。查体:血压74/48毫米汞柱,心率120次/分。停药后,经对症治疗病情好转。

现有资料提示,林可霉素注射液可引起严重的不良反应。为防止严重不良反应的重复发生,故提醒临床医师应严格掌握适应证,加强临床用药监护。使用前应注意询问患者的药物过敏史,禁用于对林可霉素和克林霉素有过敏史的患者。鉴于林可霉素具有神经肌肉阻滞作用,临床应用时要严格遵循药品使用说明书规定的用法用量,避免超量、过速静脉滴注,与麻醉药、肌松药联合应用时应注意调整剂量。

环丙沙星注射液的不良反应

环丙沙星为第三代喹诺酮类抗菌药物,用于感

染性疾病的治疗。

截止到2003年第一季度,在国家药品不良反应监测中心数据库中,有关环丙沙星注射液的不反应病例报告共780例。其中,皮肤损害426例(占55%)、静脉炎164例(占21%)、消化系统症状62例(占8%)、呼吸困难7例、白细胞减少5例、过敏性休克5例。此外,还有神经、精神异常11例,包括躁狂1例、焦虑3例、癫痫发作2例、意识障碍1例、幻觉1例、失眠3例。其典型病例如下:

某女性患者,28岁,原患有癫痫,使用药物后症状得到控制。因感染给予环丙沙星注射液0.4克,静脉滴注。当天下午癫痫发作1次,次日开始,癫痫频繁发作。

某男性患者,66岁,因左腹股沟淋巴结炎给予环丙沙星注射液100毫升,每日2次,静脉滴注。用药第3天,患者出现幻听、幻视。停药后,患者幻听、幻视症状逐渐消失。

现有资料提示,环丙沙星注射液可引起严重不良反应,故提醒临床医师要严格掌握适应证,根据病情需要选择给药途径。对环丙沙星或其它氟喹诺酮药物过敏者禁用;有中枢神经系统疾病者(如癫痫等)应避免用;儿童不宜使用。临床使用时,注意与其他药物的相互作用(如茶碱等),同时应注意滴注速度,加强用药监护。

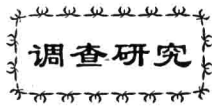
克林霉素注射液的不良反应

克林霉素为林可霉素去羟基氯代化合物。临床上主要用于厌氧菌和敏感的革兰阳性菌引起的感染。

截止到2003年第一季度,在国家药品不良反应监测中心数据库中,有关克林霉素注射液的不反应病例报告共596例。其中,皮肤损害318例(占53%),消化系统症状165例(占28%),呼吸困难6例,过敏性休克14例。其典型病例如下:

某女性患者,28岁,因上呼吸道感染给予克林霉素注射液0.45克,静脉滴注。5分钟后,患者出现面色苍白、口唇发绀、短暂神志不清。查体:面色苍白、口唇发绀、四肢冰冷,血压0/0毫米汞柱,心率50次/分。

鉴于克林霉素注射液可引起严重不良反应,故提醒临床医师要严格掌握适应证,避免不合理使用。使用时严格遵照药品使用说明书的用法用量,注意输注速度,避免疗程过长,同时在用药过程中应加强临床监护。用药前详细询问药物过敏史,对克林霉素和林可霉素过敏者禁用。克林霉素具有神经肌肉阻滞作用,与麻醉药、肌松药联合应用时应调整用量。此外,克林霉素与体内血浆蛋白结合率较高,与其他药物联合使用时应注意药物相互作用。



湖南省 2002 年药物不良反应报告涉及的
抗感染药品及其不良反应表现

秦 群

(中南大学湘雅医院, 410008)

湖南省 2002 年药物不良反应报告涉及的抗感染药品及其不良反应表现表

药物类别	药物名称	给药途径	不良反应表现
喹诺酮类 (162 例)	氧氟沙星 (60 例)	静滴	过敏性休克 2 例, 恶心呕吐 + 头昏头痛 5 例, 药疹 18 例, 皮肤瘙痒 1 例, 皮肤瘙痒 + 胃肠道反应 2 例, 中枢神经系统反应 2 例, 血尿 + 尿痛 1 例, 血管硬化 1 例, 药疹 + 中枢神经系统反应 1 例, 静脉炎 + 恶心呕吐 1 例, 幻觉 + 躁动不安 1 例, 静脉炎 2 例, 胃肠道反应 + 面部抽搐震颤 1 例, 胸闷气促 1 例, 肌肉抽搐 1 例, 血管硬化 1 例, 药疹 + 静脉炎 1 例, 喉头水肿 1 例, 胃肠道反应 2 例, 头痛 + 失眠 1 例, 寒战 + 高热 2 例
		口服	头昏 + 恶心 3 例, 头昏 + 失眠 3 例, 药疹 1 例, 锥体外系反应 1 例
		滴眼	畏光 + 视近模糊 3 例, 眼部疼痛 + 眼球充血 1 例
	左氧氟沙星 17 例	口服	乏力 + 嗜睡 1 例
		静滴	药疹 7 例, 过敏性休克 1 例, 双眼结膜充血 + 喉头水肿 + 口唇糜烂水肿 1 例, 畏寒发热 1 例, 静脉炎 1 例, 足部疼痛 1 例, 肌肉抽搐 1 例, 恶心呕吐 1 例, 头晕头痛 + 腹痛 1 例, 大汗 + 血压下降 + 神志不清 1 例
	洛美沙星 (8 例)	静滴	诱发癫痫样发作 1 例, 药疹 5 例, 胃肠道反应 1 例, 胃肠道反应 + 头痛发热 1 例
	诺氟沙星 (2 例)	口服	胃肠道反应 1 例
		静滴	寒战高热 1 例
	环丙沙星 (29 例)	静滴	药疹 5 例, 皮肤瘙痒 4 例, 中枢神经系统反应 2 例, 静脉炎 2 例, 过敏性休克 2 例, 胃肠道反应 2 例, 锥体外系反应 1 例, 急性肾衰 1 例
		口服	药疹 2 例, 过敏性皮炎 1 例, 胃肠道反应 3 例, 头痛 + 失眠 2 例, 烦躁 + 意识不清 1 例, 末梢神经感觉异常 1 例
	培氟沙星 (6 例)	口服	药疹 + 恶心呕吐 2 例
		静滴	恶心 + 呕吐 1 例, 药疹 1 例, 头晕头痛 + 失眠 1 例, 胃肠道反应 1 例
	氟罗沙星 (22 例)	静滴	中枢神经系统反应 + 胃肠道反应 6 例, 胸闷 + 全身麻木 + 药疹 1 例, 胸闷 + 全身麻木 1 例, 药疹 + 胃肠道反应 1 例, 药疹 2 例, 头痛头晕 + 呕吐 6 例, 头晕 + 手足震颤 1 例, 头痛头晕 + 嗜睡 1 例, 寒战 + 高热 1 例
		口服	恶心呕吐 + 耳鸣 + 失眠 2 例
	芦氟沙星 (6 例)	口服	胃肠道反应 4 例, 转氨酶升高 1 例, 胸闷 1 例
	依诺沙星 (5 例)	静滴	药疹 2 例, 中枢神经系统反应 2 例, 排汗异常 1 例
	司氟沙星 3 例	口服	药疹 1 例, 头痛 + 恶心呕吐 2 例
	斯林齐 1 例	静滴	恶心呕吐 + 胸闷 1 例
	利复欣 1 例	静滴	药疹 1 例
	左福欣 1 例	静滴	胃肠道反应 1 例
	氨苄西林 + 头孢三嗪 1 例	静滴	剥脱性皮炎 1 例

续表

药物类别	药物名称	给药途径	不良反应表现
青霉素类 (118 例)	青霉素 (40 例)	静滴	过敏性休克 4 例, 过敏性水肿 1 例, 皮肤瘙痒 1 例, 药疹 2 例, 畏寒 + 发热 3 例, 过敏性休克死亡 1 例, 皮肤瘙痒 + 发热 + 呕吐 2 例, 胃肠道反应 5 例, 癫痫样发作 1 例, 血尿 1 例, 肾损害 1 例, 心悸 + 喉头水肿 2 例, 抽搐 + 大汗 1 例, 胸闷 + 四肢发冷 + 口唇发绀 2 例, 过敏性紫癜 1 例
		肌注	药疹 10 例
		皮试	过敏性休克 2 例
	青霉素 V 钾 (3 例)	口服	药疹 1 例, 胃肠道反应 2 例
	氨苄西林 (27 例)	静滴	药疹 19 例, 恶心呕吐 + 过敏性休克 1 例, 口唇轻度肿胀 + 阴茎包皮肿胀 1 例, 发热寒战 2 例, 胃肠道反应 1 例, 胃肠道反应 + 药疹 1 例
		口服	药疹 2 例
	氟氯青霉素 (1 例)	口服	药疹 1 例
	氨苄西林 + 舒巴坦(1 例)	静滴	恶心呕吐 + 胸中不适 1 例
	阿莫西林 + 舒巴坦(1 例)	静滴	皮肤瘙痒 + 热胀感 1 例
	阿莫西林 (27 例)	静滴	药疹 10 例, 血尿 2 例, 血尿 + 急性间质性肾炎 2 例, 过敏性休克 1 例, 喉头水肿 1 例, 寒战 + 高热 + 呼吸困难 1 例, 呃逆 1 例
		口服	皮肤瘙痒 + 紫癜 + 头晕恶心 1 例, 药疹 + 腹痛 + 呼吸困难 1 例, 恶心呕吐 1 例, 药疹 + 眼睑水肿 3 例, 失眠 + 焦虑 2 例
		肌注	胃肠道反应 1 例
	阿莫西林 + 双氯青霉素 (1 例)	口服	药疹 1 例
	诺可(4 例)	静滴	药疹 2 例, 寒战 + 发热 2 例
	氯唑西林(3 例)	静滴	药疹 3 例
	美洛西林(2 例)	静滴	胸闷 + 呕吐 1 例, 静脉炎 1 例
	邻氯西林(1 例)	静滴	药疹 1 例
	舒氨西林(2 例)	静滴	头痛 + 手指发痒 1 例, 寒战发热 1 例
	舒他西林 分散片(1 例)	口服	药疹 1 例
	氨氯西林(1 例)	静滴	药疹 1 例
	元欣(1 例)	静滴	药疹 1 例
	爱罗苏(1 例)	静滴	过敏性休克 1 例

续表

药物类别	药物名称	给药途径	不良反应表现
头孢菌素类 (119 例)	头孢哌酮 (24 例)	静滴	药疹 + 肝损害(转氨酶升高)1 例, 眼结膜充血 + 眼周水肿 1 例, 药疹 14 例, 过敏性休克 3 例, 中枢神经系统反应 2 例, 自主神经系统紊乱 1 例, 胸闷气促 + 畏寒 2 例
	头孢哌酮 + 舒巴坦 (2 例)	静滴	剥脱性皮炎 1 例, 药疹 1 例
	头孢拉定 (25 例)	静滴	药疹 5 例, 间质性肾炎 1 例, 腹痛 + 肾损害 3 例, 血尿(肉眼)11 例, 中枢神经系统反应 1 例, 低血钾症 1 例, 恶心呕吐 1 例, 胸间疼痛 1 例, 心慌 + 双手麻木 + 全身冰冷 1 例
	头孢噻肟 (22 例)	静滴	药疹 14 例, 心衰 + 腹痛 + 胸闷 1 例, 过敏性休克 2 例, 胃痛 1 例, 胸闷气促 + 头晕 2 例, 发热 + 全身酸痛 1 例, 头部麻木 + 面部潮红 1 例
	头孢唑啉 (18 例)	静滴	短暂意识障碍 1 例, 血尿(肉眼)5 例, 药疹 5 例, 头晕 + 干呕 + 四肢麻木 1 例, 胸闷 + 抽搐 1 例, 胸闷 + 呼吸困难 1 例, 高热 1 例, 畏寒 + 胸中不适 2 例, 胃肠道反应 1 例
	头孢三嗪 (18 例)	静滴	过敏性休克 1 例, 药疹 8 例, 头晕 + 胃肠道反应 2 例, 寒战 + 高热 7 例
	头孢硫脒(2 例)	静滴	药疹 1 例, 皮肤瘙痒 + 头痛头晕 1 例
	头孢克洛(2 例)	口服	腹痛 + 恶心出汗 1 例, 药疹 1 例
	头孢氨苄(3 例)	口服	药疹 2 例, 便秘 + 口干 1 例
	头孢羟氨苄(1 例)	口服	颈僵直 + 胃肠道反应 1 例
	复方庆大霉素 (1 例)	静滴	一过性耳聋 + 耳鸣 + 头晕 1 例
	头孢他啶(1 例)	静滴	药疹 1 例
抗滴虫病类 (43 例)	甲硝唑(32 例)	静滴	恶心呕吐 + 胃部不适 19 例, 药疹 3 例, 药疹 + 急性肾衰 1 例, 皮肤瘙痒 + 头晕胸闷 1 例, 头痛头晕 + 恶心腹胀 + 视物模糊 1 例, 高热 + 寒战 + 呕吐 3 例, 幻觉 1 例, 头晕耳鸣 1 例
		口服	药疹 + 胃肠道反应 1 例
		阴道给药	阴道烧灼感 + 肿痛 + 药痛 1 例
	替硝唑(11 例)	静滴	心中不适 + 出虚汗 1 例, 胃肠道反应 + 口腔疱疹 1 例, 胃肠道反应 + 抽搐 1 例, 胃痛呕吐 1 例, 恶心呕吐 + 头晕 5 例, 药疹 2 例
氨基苷类 (23 例)	链霉素 (3 例)	肌注	唇周发麻 + 耳鸣 1 例, 听力减退 1 例, 头晕 + 恶心呕吐 + 四肢精细动作障碍 1 例
	丁胺卡那 (5 例)	静滴	药疹 2 例, 耳毒性 1 例, 胸闷 + 大汗 1 例, 高热 + 恶心 + 纳差 1 例
	依替米星(1 例)	静滴	恶心呕吐 + 呼吸困难 + 小便失禁 + 口唇水肿 1 例
	奈替米星(1 例)	静滴	面部麻木感 1 例
	小诺霉素(4 例)	静滴	急性肝肾功能不全 1 例, 急性肾功能损害 1 例, 胃肠道反应 2 例
	妥布霉素(1 例)	静滴	药物性肾炎 1 例
	西梭霉素(1 例)	静滴	肾功能不全 1 例
	庆大霉素 (7 例)	静滴	锥体外系反应 1 例, 过敏性休克 1 例, 血尿 1 例
		肌注	呼吸困难 + 口唇发绀 1 例
		口服	左肾区胀痛 1 例, 胃肠道反应 1 例
		外用	过敏性休克 1 例

续表

药物类别	药物名称	给药途径	不良反应表现
氯霉素类 (7例)	氯霉素(7例)	口服	药疹2例,皮肤淤血1例,胃肠道反应2例,
		静滴	面色潮红1例
		外用	耳黏膜水肿1例
大环内酯类 (45例)	罗红霉素(9例)	口服	药疹+头晕6例,胃肠道反应1例,下肢水肿1例,面部毛细血管坏死+头晕+胃烧灼感1例
	红霉素(6例)	静滴	胃肠道反应6例
	利君沙(2例)	口服	胃肠道反应1例,药疹+发热1例
	吉他素(5例)	静注	胸闷气促+心悸2例,胃肠道反应3例
	阿奇霉素(9例)	口服	药物热1例,腹痛腹泻2例
		静滴	静脉炎+恶心呕吐2例,胃肠道反应1例,心悸+头晕+恶心头闷3例
	麦迪霉素(4例)	口服	药疹1例,恶心呕吐2例,喉头水肿1例
	乙酰螺旋霉素 (2例)	口服	胃肠道反应2例
四环素类 (8例)	金霉素(1例)	涂眼	局部刺激性疼痛1例
	土霉素(3例)	口服	药疹2例,胃肠道反应1例
	多西环素(2例)	口服	全身瘙痒+头晕+心悸1例,药疹1例
	美他环素(1例)	口服	肾炎1例
	利尔诺(1例)	口服	肾损害1例
其他抗菌 抗生素 (41例)	磷霉素(8例)	静滴	心跳骤停1例,过敏性休克1例,药疹3例,恶心呕吐+胸闷1例,头晕+头痛+心中不适2例
	亚胺培能-西斯 他丁钠(2例)	静滴	二重感染1例,癫痫样发作1例
	克林霉素 (16例)	静滴	药疹5例,药疹+头痛嗜睡1例,胃肠道反应1例,呼吸困难+胸闷+头晕2例,四肢麻木+心悸1例
		口服	过敏性紫癜1例,剥脱性食管炎1例,胃肠道反应4例
	林可霉素 (15例)	肌注	药疹1例,过敏性休克死亡1例
		静滴	过敏性休克死亡1例,过敏性休克5例,药疹4例,药疹+胃肠道反应1例,胃肠道反应1例,头昏+视物模糊1例
抗结核类 (16例)	利福霉素(1例)	静滴	肾功能损害+胃肠道反应1例
	利福平+ 异烟肼+ 乙胺丁醇 (14例)	口服	皮肤瘙痒+面部潮红+眼唇水肿1例,肾炎1例,药疹3例,药疹+白细胞减少1例,转氨酶升高1例,胃肠道反应1例,畏寒+寒战1例,锥体外系反应2例,吐血1例,少尿1例,中枢神经系统反应1例
	异烟肼(1例)	静滴	寒战+高热+呼吸急促1例
抗病毒类 (23例)	阿昔洛韦 (7例)	静滴	锥体外系反应1例,静脉炎1例,呕吐2例,寒战+高热+抽搐1例
		口服	中枢神经系统反应1例
		口含	胃肠道反应+头昏1例
	干扰素(11例)	肌注	畏寒+发热5例,发热+关节肌肉痛1例,药疹1例,头痛+肌肉痛1例,高热疲乏+昏睡2例,药疹+寒战高热1例
	病毒唑(3例)	静滴	头晕+心悸+乏力1例,寒战发热1例,喉头水肿+药疹1例
	拉米夫定(2例)	口服	肝功能损害1例,月经量增多1例

续表

药物类别	药物名称	给药途径	不良反应表现
抗真菌类 (6 例)	益康唑(1 例)	阴道给药	阴道灼热、痛 1 例
	酮康唑(3 例)	口服	面色潮红 + 胸闷气促 + 心慌 1 例,肝损害 1 例,血小板减少 + 脱发 1 例
	氟康唑(1 例)	口服	药疹 + 心慌胸闷 1 例
	制霉菌素(1 例)	口服	腹泻 + 呕吐 1 例
硝基咪唑类(4 例)	呋喃妥因(1 例)	口服	寒战 + 高热 + 大汗 1 例
磺胺类 (4 例)	磺胺嘧啶 (2 例)	口服	溶血反应 2 例,药疹 + 多发性神经炎 1 例
		外敷	过敏性皮肤坏死 1 例
	复方新诺明 (14 例)	口服	腹痛 + 嘴唇肿胀 + 手足奇痒 1 例,药疹 + 愈后黑色素沉着 1 例,口腔黏膜水肿 + 起疱 2 例,药疹 6 例,药疹 + 皮肤溃烂 1 例,急性肾损害 2 例,心悸气促 + 面部浮肿 1 例
	柳氮磺吡啶 (1 例)	口服	面部足部水肿 + 喘息 1 例
	替硝唑 + 头孢拉定(3 例)	静滴	过敏性休克 1 例,药疹 1 例,外阴瘙痒红肿 1 例
	林可霉素 + 氧氟沙星(1 例)	静滴	药疹 1 例
	利福喷丁 + 异烟肼 + 肌苷 + 金维他(1 例)	口服	失眠 + 多梦 + 便秘 1 例

综 述

青霉素类新药临床应用中的不良反应

高光
(湖北民院附属医院 445000)

青霉素是最早应用于临床的抗生素,至今仍是治疗众多感染性疾病的首选药。青霉素族分子结构的共同特点是具有 β -内酰胺环。但青霉素有三个主要缺陷:易被胃酸破坏,不耐葡萄糖球菌青霉素酶及对很多种属的革兰阴性杆菌不敏感^[1]。通过对其分子结构中 6-氨基基团上添上酰基侧链结构,使更多的青霉素族衍生物相继问世而应用于临床。它们在抗菌活性上某些方面显示出比青霉素更优越的特性,如对 β -内酰胺酶的细菌的稳定性和药物动力学特性的改善,抗菌谱比青霉素更广泛。这些青霉素族衍生物在抗感染药物治疗中已占据越来越重要的地位。为增强对这类新药不良反应的预见性和防

范性,更有利于临床应用,笔者综合相关文献资料,对其在临床应用中可能出现的不良反应作一概述,以供同行在临床工作中参考。

一、口服青霉素类

1. 苯氧甲基青霉素(青霉素 V) 青霉素 V 是在发酵产物上增加的一个苯氧基乙酸衍生而成。它具有的重要特性是有效的抗菌活性、酸稳定性和增强的口服吸收率。口服 0.5 克后达峰浓度约 1 小时^[2]。临床上用于溶血性链球菌引起的扁桃体炎、球菌引起的中耳炎和敏感菌引起的皮肤化脓感染,但不是严重感染的首选治疗药。其不良反应有轻度

胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。偶见口腔炎、荨麻疹、皮疹等,一般不需停药。

2.阿莫西林 为半合成广谱青霉素。它的抗菌谱与氨苄西林一致,但在低浓度时对敏感的革兰阴性杆菌有杀菌作用^[1]。口服吸收良好,不受食物和胃酸的影响。不良反应主要为胃肠道反应,发生率约5%~6%^[3],皮疹在大约95%的感染性单核细胞增多症和更多的淋巴系统功能紊乱的病人中出现。个别有嗜酸性粒细胞增多、白细胞减少^[4]。传染性单核细胞增多症、淋巴细胞性白血病患者禁用。长期用药可能有肾功能损害。

3.巴氨西林 本品为一种前体药物,本身并无抗菌活性。口服后水解成为活性的氨苄西林被释放到血液中,其抗菌活性与抗菌谱与氨苄西林相似。本品作为酶溶性前体药物,穿透组织能力强于氨苄西林,口服吸收完全,主要用于治疗对氨苄西林敏感的革兰阳性和革兰阴性菌引起的感染。不良反应发生率为2%~4%^[5],有胃肠道症状如恶心和皮疹。本品能透过胎盘屏障,能进入母乳。与别嘌呤醇合用时皮疹率升高。

二、对绿脓杆菌有活性的青霉素

1.美洛西林 为苯咪唑青霉素。对 β -内酰胺酶不稳定。抗菌活性包括对绿脓杆菌、大肠杆菌、革兰阳性球菌。与氨基苷类合用有协同作用,对绿脓杆菌和肠菌作用增强。不良反应常见为皮疹、药物热等变态反应。个别可出现胃肠道反应或血清转氨酶升高及白细胞减少。可有尿蛋白假阳性发作。

2.哌拉西林 属第三代青霉素,抗菌谱广,活性强。哌拉西林是常用的抗假单胞菌类活性最强的青霉素。对链球菌、粪肠球菌和青霉素敏感的金葡萄菌有良好的疗效。哌拉西林可被大部分 β -内酰胺酶快速水解。单独用哌拉西林治疗绿脓杆菌感染易导致耐药性发生。临床应用时某些病人可有血栓性静脉炎和腹泻,注射过快可导致胸部不适、咳嗽、口腔异味、眼结膜充血,有白细胞减少症及血小板异常凝聚。用药时间过长可出现凝血异常。哌拉西林能引起较多的内毒素释放^[6]。近年来的研究表明,抗生素治疗引起革兰阴性杆菌释放内毒素可能是脓毒症治疗失败的原因之一。

3.磺苄西林 抗菌谱和效力与羧苄西林相似,但对绿脓杆菌、变形杆菌的作用较强。不良反应发生率约2.5%,多为胃肠道反应^[3]。对有过敏史者如荨麻疹、哮喘等病人以及肝、肾损害者应慎用。

三、内酰胺酶的青霉素

氯唑西林为半合成异唑青霉素的钠盐,对 β -内酰胺酶稳定,对耐青霉素葡萄球菌有明显活性,对大部分革兰阳性菌有效。肠道吸收性好,食物对其吸收有影响。口服有少数患者发生胃肠道反应,大量静脉给药可引起神经系统中毒表现,偶有中性粒细胞减少。

四、 β -内酰胺酶抑制剂

对大多数细菌来说,产 β -内酰胺酶是临床上对 β -内酰胺酶类药物产生耐药性的最主要原因。治疗这些细菌最好的办法就是与不稳定的抗生素同用酶的抑制剂。

1.阿莫西林/克拉维酸 克拉维酸系自链霉菌的培养基中分离而得,为一种“自杀性抑制剂”。仅具微弱的抗菌活性,与阿莫西林以固定的比例混合使用,可保护阿莫西林免受破坏而产生的协同作用,同时扩大了抗菌谱。适于对氨苄西林及阿莫西林耐药的产酶菌感染的治疗。口服吸收好,生物利用度受首过效应影响。国内主要用其注射液。最常见的不良反应是腹泻、恶心、皮疹及呕吐,这些都是暂时的反应。阴道念珠菌病和假膜性肠炎有时可见。偶有可逆性的AST或ALT升高、绿脓杆菌二重感染和阻塞性黄疸。使用本品或青霉素而出现黄疸或肝功能不全的病史者、传染性单核细胞增多症、淋巴细胞性白血病患者禁用。大量使用时防止出现尿结晶症。

2.氨苄西林/舒巴坦 舒巴坦对淋球菌、脑膜炎球菌和某些不动杆菌属和洋葱假单胞菌菌株有一定抗菌作用,对细菌产生的 β -内酰胺酶有强大不可逆抑制作用,与氨苄西林使用可产生协同杀菌作用。临床用于治疗泌尿道和呼吸道感染、皮肤感染、骨及关节感染。在呼吸道感染、鼻窦炎和嗜血流感杆菌感染的治疗过程中可出现腹泻,少部分病人腹泻严重需停药;还可见变态反应,如荨麻疹、发热、呼吸窘迫及罕见变态反应性休克、贫血、白细胞减少、罕见假膜性肠炎、渗出性多形红斑及肝肾功能不全。临床应用中与别嘌呤醇及其他尿酸合成抑制剂同用时,可增加皮肤反应的危险。疱疹病毒感染、淋巴细胞性白血病患者及利多卡因过敏者禁用。

3.哌拉西林/他唑巴坦 他唑巴坦抗菌活性低,能广泛抑制 β -内酰胺酶,与哌拉西林配伍能增强哌拉西林对大部分产酶菌的活性。两者共用有良好

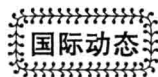
的组织分布。最常见的不良反应是腹泻和过敏性皮肤反应。其他可见血小板减少、发热、嗜酸性粒细胞增多、转氨酶升高。长期使用应定期检查造血功能及血清电解质水平。出现严重腹泻时应考虑是否有假膜性肠炎。

参考文献

1. 李继光. 抗生素及化学药物治疗. 沈阳: 辽宁教育出版社, 2000, 240
2. 徐叔云. 现代实用临床药理学. 北京: 华夏出版社, 1996, 973

3. 罗顺德, 康永福, 周延安. 临床药物治疗学. 武汉: 湖北科技出版社, 1997, 485 ~ 487
4. 王睿. 常用进口药物手册. 北京: 金盾出版社, 2001, 2
5. 梅旭辉, 李潮海. 新药特药手册. 武汉: 湖北科技出版社, 2001, 57
6. 王雪欣. 抗生素诱导内酶素释放的研究进展. 国外医学·抗生素分册, 2002, (4): 170

[原载《中华医药杂志》, 2003, 3(4)]



国际动态

抗菌药物作用机制及细菌耐药机制的研究进展

谭艳 方治平

自 1940 年青霉素问世以来, 抗生素的开发与研究取得了迅速的发展。最初在土壤样品中寻找新品种, 从微生物培养液中提取抗生素, 继而开创了用化学方法全合成或半合成抗生素。 β -内酰胺类抗生素品种经历了青霉素、半合成青霉素及头孢菌素等的飞跃发展; 20 世纪 70 年代末喹诺酮抗菌药物的问世及其新的衍生物的不断研究与开发, 使该类药物的抗菌谱扩大和抗菌作用增强; 其他如氨基苷类及大环内酯类经过结构改造, 各自均有新品种问世。随着抗生素研究的进展其作用原理及细菌的耐药机制的研究已深入到分子生物学水平。

一、 β -内酰胺类抗生素

1. β -内酰胺类抗生素的作用机制

β -内酰胺类抗生素为高效杀菌剂, 对人的毒性极小(过敏除外)。 β -内酰胺类抗生素按其结构分为青霉烷、青霉烯、氧青霉烷、氧青霉烯、碳青霉烷、碳青霉烯、头孢烯、碳头孢烯、单环 β -内酰胺(氮杂丁烷酮)等 10 类。其作用机制主要是阻碍细菌细胞壁的合成, 导致胞壁缺损、水分内渗、肿胀、溶菌。而哺乳动物真核细胞无细胞壁, 故不受影响。细菌具有特定的细胞壁合成需要的合成酶, 即青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins, PBP)。当 β -内酰胺

类抗菌药物与 PBP 结合后, PBP 便失去酶的活性, 使细胞壁的合成受到阻碍, 最终造成细胞溶解、细菌死亡。PBP 按分子量的不同可分为五种, 每种又有若干亚型。这些 PBP 存在于细菌细胞的质膜中, 对细菌细胞壁的合成起不同的作用。

β -内酰胺类抗生素的抗菌活力, 一是根据与 PBP 亲和性的强弱, 二是根据其对 PBP 及其亚型的选择即对细菌的作用特点而决定的。同是 β -内酰胺类抗生素的青霉素、头孢菌素和碳青霉烯类, 对 PBP 的亲合性是不同的。 β -内酰胺类抗生素通过与这些 PBP 的结合阻碍其活性而显示抗菌活性。MIC₉₀ 的值可间接反映抗生素与 PBP 的亲合性。

2. 细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的作用机制

随着 β -内酰胺类抗生素的广泛大量使用, 对 β -内酰胺类抗生素耐药的细菌越来越多, 其耐药机制涉及以下四个途径:

(1) 细菌产生 β -内酰胺酶 产生 β -内酰胺酶使 β -内酰胺类抗生素开环失活, 这是细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药的主要原因。迄今为止报道的 β -内酰胺酶已超过 300 种。它通过与 β -内酰胺环上的羰基共价结合, 水解酰胺键使 β -内酰胺类抗生素失活。1995 年 Bush 等将 β -内酰胺酶分

为Ⅳ型:第Ⅰ型为不被克拉维酸抑制的头孢菌素酶;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,第Ⅲ型不被所有的 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;第Ⅳ型为不被克拉维酸抑制的青霉素酶。其中重要者为第Ⅰ型和第Ⅱ型。

第Ⅰ型酶分为由染色体介导产生的AmpC型 β -内酰胺酶,和由质粒介导产生的AmpC型 β -内酰胺酶。前者的产生菌有阴沟肠杆菌、铜绿假单胞菌等;后者主要由肺炎克雷伯和大肠埃希氏菌产生。第Ⅰ型酶主要作用于大多数青霉素,第一、二、三代头孢菌素和单环类抗生素。而第四代头孢菌素、碳青霉烯类不受该酶作用。该酶不能被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。

AmpC型 β -内酰胺酶的产生有两种可能:1)在诱导剂存在时暂时高水平产生,当诱导剂不存在时,酶产量随之下降;2)染色体上控制酶水平表达的基因发生突变,酶持续稳定水平产生。由这种耐药菌引起的感染死亡率很高。

以前认为第2组细菌(肠杆菌属)只产生典型的AmpC型 β -内酰胺酶,但目前的一些研究提示它们也能产生第Ⅱ型酶即超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)。第Ⅱ型酶是由质粒介导产生的ESBLs,主要由肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌等产生。但该酶可被 β -内酰胺酶抑制剂所抑制。ESBLs可将耐药质粒以转化、传导、整合、易位、转座等方式传播给其它细菌,从而导致多种细菌产生耐药性。一项肺炎克雷伯菌的研究发现,216株细菌中有2株产生ESBLs(14.8%)。用过第三代头孢菌素的患者产生ESBLs肺炎克雷伯菌的分离率比未用过的患者明显增高(31%比3%, $P < 0.01$),说明第三代头孢菌素类与ESBLs的产生密切相关。故有人认为第三代头孢菌素类抗生素的滥用是引起这类耐药细菌出现的主要因素。调查还发现, β -内酰胺酶抑制和亚胺培南类药物不易诱导ESBLs产生。

(2)改变抗生素与PBP的亲合力 改变参与细菌细胞壁合成的蛋白酶的分子结构,从而降低它们与 β -内酰胺类抗生素的亲合力。 β -内酰胺类抗生素的抗菌活性是根据其与PBP的亲合力强弱决定的。当 β -内酰胺类抗生素与PBP结合后,便使PBP丧失酶活性,使细菌细胞壁的形成部位破损而引起溶菌,反之,则成为耐药菌。PBP基因的变异,使 β -内酰胺类抗生素无法与之结合或结合能力降低,是形成耐药的根本原因。

(3)细菌外膜通透性改变 改变细胞膜和细胞壁的结构,使药物难以进入细菌体内,引起细菌内药物摄取量减少而使细菌体内药物浓度低下。如愿以偿生物膜形成,使抗生素无法进入细菌体内。

(4)主动外排 细菌的能量依赖性主动转运机制,能将已经进入细菌体内的抗生素泵出体外;降低了抗生素吸收速率或改变了转运途径,也导致耐药性的产生。

二、氨基苷类抗生素

1. 氨基苷类抗生素的作用机制

氨基苷类抗生素临床应用迄今为止已有50多年,因其具有浓度依赖性快速杀菌作用、与 β -内酰胺类抗菌药物产生协同作用、细菌的耐药性低、临床有效和价廉等优点,它仍是目前临床常用药物,广泛用于革兰阴性杆菌所致的败血症、细菌性心内膜炎和其它严重感染。其作用机制是通过抑制细菌细胞膜蛋白质的合成并改变膜结构的完整性而发挥强有力的杀菌作用。同时氨基苷类快速杀菌作用,提示某些细菌致死因素可能在抑制其蛋白质合成作用之前产生。

2. 细菌对氨基苷类抗生素产生耐药性的作用机制

(1)药物摄取的减少 药物摄取的减少主要是由于膜的通透性降低所引起,而基因突变可导致膜的通透性降低,可使能量代谢如电子转运受到影响而减少氨基苷类药物的吸收;也可使药物的转运系统缺损而减少药物的摄取量。

(2)主动外排 主动外排系统作为细菌耐药机制之一,存在于许多细菌中。细菌的主动外排系统主要分为四大类:①主要易化超家族(major facilitator superfamily, MFS),与哺乳动物的葡萄糖易化转运器具有同源性;②耐药结节分化家族[*resistance-nodulation division (RND) family*],包括能够泵出镉、钴和镍离子的转运蛋白;③葡萄球菌多重耐药家族[*staphylococcal multidrug resistance (SMR) family*],由比较小的含有四个跨膜螺旋的转运器组成;④ATP组合盒(ATP-binding cassette ABC)转运器,包括两个跨膜区和两个ATP结合亚单位。

(3)酶的修饰钝化作用 这是细菌对氨基苷类抗生素发生耐药的主要机制。当氨基苷类抗生素依赖电子转运通过细菌内膜而到达胞质溶胶中后,与核糖体30S亚基结合,但这种结合并不阻止起始复合物的形成,而是通过破坏控制翻译准确性的校读

过程来干扰新生链的延长。而异常蛋白插入细胞膜后,又导致通透性改变,促进更多氨基苷类药物的转运。氨基苷类药物修饰酶通常由质粒和染色体所编码,同时与可动遗传因子(整合子、转座子)也有关,质粒的交换和转座子的转座作用都有利于耐药基因掺入到敏感菌的遗传物质中去。氨基苷类药物修饰酶催化氨基苷药物氨基或羟基的共价修饰,使得氨基苷类药物与核糖体的结合减少,促进药物摄取 EDP-II 也被阻断,因而导致耐药。根据反应类型,氨基苷类药物修饰酶有 N-乙酰转移酶(N-acetyltransferases, AAC)、O-核苷转移酶(O-nucleotidyltransferase, ANT)和 O-磷酸转移酶(O-phosphotransferases, APH)。这些酶的基因决定簇即使在没有明显遗传关系的细菌种群间也能传播。

(4)核糖体结合位点的改变 链霉素作用于核糖体 30S 亚基,导致基因密码的错读,引起 mRNA 翻译起始的抑制和异常校读。大量研究表明编码 S12 核糖体蛋白的 rplS 基因及编码 16S rRNA 的 rrs 基因突变都会使核糖体靶位点改变,使细菌对链霉素产生显著水平的耐药。S12 蛋白是 30S 亚基中的一个组分,主要控制链霉素与 30S 亚基的结合,它可以稳定由 16S rRNA 所形成的高度保守的假节结构,Rpsl 氨基酸的置换将会影响 16S rRNA 的高级结构,导致对链霉素的耐药,而 16S rRNA 结构的改变又破坏了 16S rRNA 与链霉素的相互作用。

三、喹诺酮类药物

1. 喹诺酮类抗生素的作用机制

喹诺酮类药物的作用机制主要是通过抑制 DNA 拓扑异构酶而抑制 DNA 的合成,从而发挥抑菌和杀菌作用。

细菌 DNA 拓扑异构酶有 I、II、III、IV,分两大类,第一类有拓扑异构酶 I、III,主要参与 DNA 的松解,第二类包括拓扑异构酶 II、IV,其中拓扑异构酶 II 又称 DNA 促旋酶,参与 DNA 超螺旋的形成,拓扑异构酶 IV 则参与细菌子代染色质分配到子代细菌中。但拓扑异构酶 I 和 III 对喹诺酮类药物不敏感,喹诺酮类药物的主要作用靶位是 DNA 促旋酶和拓扑异构酶 IV。革兰阴性菌中 DNA 促旋酶是喹诺酮类的第一靶位,而革兰阳性菌中拓扑异构酶 IV 是第一靶位。DNA 促旋酶通过暂时切断 DNA 双链,促进 DNA 复制转录过程中形成的超螺旋松解,或使松弛 DNA 链形成超螺旋空间构型。喹诺酮类药物通过嵌入断裂 DNA 链中间,形成 DNA-拓扑异构酶-喹诺酮类

三者复合物,阻止细菌对喹诺酮类抗菌药物产生耐药性的作用机制 DNA 拓扑异构变化,妨碍细菌 DNA 复制、转录,以达到杀菌目的。

2. 细菌对喹诺酮类抗菌药物产生耐药性的作用机制

(1)作用靶位的改变 1976 年 Gellert 等发现 DNA 促旋酶,观察到萘啶酸能抑制大肠埃希菌 DNA 促旋酶,由萘啶酸耐药菌分离出的 DNA 促旋酶对萘啶酸表现出耐药性,据此确认喹诺酮类药物的作用靶位为 DNA 促旋酶。1990 年加腾等发现大肠埃希菌拓扑异构酶 IV 能被喹诺酮类药物抑制,由喹诺酮耐药性 MRSA 克隆出的耐药基因之一的突变拓扑异构酶 IV 基因,从而判明拓扑异构酶 IV 亦为喹诺酮类药物的靶位。

编码组成 DNA 促旋酶的 A 亚单位和 B 亚单位及 parC 和 parE 亚单位组成拓扑异构酶 IV 的 parC 和 parE 的耐药性。在所有的突变型中,以 gyrA 的突变为主。Akasaka 等研究发现:在 150 例临床分离的铜绿假单胞菌的耐药株中,gyrA 的突变占 79.3% (119/150)。主要为 Thr-83→Ile, Ala; Asp-87→Asn, Gly, Thr。其中又以 Thr83→Ile 的突变型为多见,约 74.7% (112/150),而其它的突变型罕见。在耐药菌株中,有 20 株在 gyrA 上有两个突变,以 Thr-83 和 Asp-87 的替换最常见有 16 株。GyrA 双点突变仅发生在喹诺酮类高度耐药的菌株中,这是因为 gyrA 上的 83 和 87 位的氨基酸在提供喹诺酮类的结合位点时具有重要的作用。

而 gyrB 的突变株则较 gyrA 的突变少见。在 13 株分离的耐药菌株中,仅 1 株有 gyrB 的突变;在 150 例耐药菌中,仅发现 27 株细菌在 gyrB 存在突变,分别为 Glu-468→Tyr(1)、Ser-468→Phe(3)、Glu-469→Val(1)、Glu-470→Asp(13)、Thr-437→Met(1)、Ala-477→Val(7)、Glu-459→Arg(1)。

parC 的突变主要为 Ser-87→Leu, Trp。但值得注意的是所有存在 parC 改变的菌株上都已存在 gyrA 的改变。因此可以肯定的是 parC 突变的发生是在 gyrA 突变之后才发生的,在同时具有 gyrA 和 parC 突变的菌株中,以 gyrA 上的 Thr-83→Ile 和 parC 上的 Ser-87→Leu 类型为最多见。同样可以肯定的是,gyrA 上的第二个点突变是发生在 parC 点突变之后。

parE 的突变型为 Asp-419→Asn, Ala-425→Val。但在 parE 出现突变极其罕见(3/150)。除此之外,gyrA、gyrB、parC、parE 基因上还出现一些不引起

氨基酸改变的静止突变。它们的意义尚不清楚。

在所有这些突变类型中,若 II 型拓扑异构酶上存在 2 个突变点(如 *gyrA* 和 *parC*),它们引起对喹诺酮类的耐药远远大于只有一个突变点(如 *gyrA* 或 *gyrB* 上),前者是后者的 3~4 倍。同时没有发现突变仅出现在 *parC* 基因这一现象。这可能是因为 DNA 促旋酶是喹诺酮类的重要靶位,*gyrA* 亚单位的改变可引起酶结构发生变化致空间位障,阻止喹诺酮类进入喹诺酮类作用区,或引起物理化学变化,干扰喹诺酮-酶-DNA 的相互作用。这些结果显示 *gyrA* 上的突变的出现引起细菌对喹诺酮类发生耐药的主要机制,而 *parC* 突变只是进一步引起铜绿假单胞菌对喹诺酮的高度耐药。

(2)主动外排 同氨基苷类药物,细菌中同样存在能泵出喹诺酮类药物的外排系统,降低菌体内药物的浓度而出现细菌的耐药性。

(3)膜通透性改变 喹诺酮类药物与其它抗菌药物一样,依靠革兰阴性菌的外膜蛋白(OMP)和脂多糖的变异均可使细菌摄取药物的量减少而导致耐药。已发现多种喹诺酮耐药性外膜突变株如 *norB*、

norC、*nfxC*、*nfxB* 和多种抗生素耐药的 *marA* 等。大肠埃希菌通透喹诺酮类药物的孔蛋白主要为 OmpF 和 OmpC。在喹诺酮类药物作用下,发生变异而缺失 OmpC。在喹诺酮类药物作用下,发生变异而缺失 OmpF 的菌株,药物不能进入细胞,出现耐药性,且常与四环素、氯霉素等抗生素交叉耐药。缺失 OmpC 的突变菌株敏感性变化较小。铜绿假单胞菌除上述变异外,还有 OmpD2、OmpG 等变异,均可导致耐药性。

结束语

抗菌药物为人类的健康生存和发展作出了巨大的贡献。然而随后出现的细菌耐药性问题近年来已经发展到了非常严重的地步。深入了解药物的作用机制及其相关的耐药机制对研制新的有效的抗菌药物是非常必需的。可通过对目前已有的抗菌药物的化学结构进行改造,或合理的联合用药,对控制临床日益严重的感染性疾病应有一定的帮助。

[本文摘自《国外医药抗生素分册》2003, 24 (2)]

日本针对加替沙星的致医生函

日本厚生省、劳动省和福利省(MHLW)针对 Kyorin Dainippon 公司的口服喹诺酮类抗感染药加替沙星(商品名:Gatiflo),向医生发布了警戒函。主要是因为连续收到了因使用该产品后出现了异常血糖水平的 ADR 病例报告。现该产品已禁止用于糖尿病患者。

从 2002 年 6 月至 2003 年 2 月,日本 MHLW 已收到 75 例发生严重低血糖的报告,其中 58 名是糖尿病患者,14 例血糖水平升高(有 11 例糖尿病患者)。

据 MHLW 官员称,在 2002 年发布了使用加替沙星后可能会发生史-约综合征(Stevens-Johnson)和 Lyell 综合征的风险警告后,更改了该产品的说明

书,同时也对糖尿病患者提出警告。近几个月由于接连不断收到有关 ADR 病例报告,因此有必要再次对该产品给予警告。

这项警告提醒医生和患者注意,服用加替沙星后可能会出现血糖问题,并提醒糖尿病患者要禁止服用。病人在用加替沙星治疗之前,要检查一下有无糖尿病或者有无血糖异常史。

加替沙星是由 Kyorin 和 Dainippon 公司共同开发上市的产品,在日本上市以来大约已有 420 万患者服用,总销售额以可偿付价格计算大约 95 亿日元(8100 万美元)。

[本文摘自 *Scrip*, 2003 (2831):20]

比利时报道左氧氟沙星引起肌腱病

自 2000 年左氧氟沙星上市到 2002 年 4 月 16 日,比利时药品监测中心收到 161 份与左氧氟沙星 (Levofloxacin, 商品名: Tavanic) 相关的 ADRs 报告,其中包括 68 例肌腱断裂的报告。

左氧氟沙星引起相关的肌腱病患者的平均年龄为 69 岁,其中半数患者同时使用皮质类固醇的治疗。从使用左氧氟沙星开始到发生肌腱病及肌腱断裂的时间分别为 8.4 天及 10 天。有些肌腱断裂发生在 48 小时内。

监测中心指出,尽管对这些报告进行的危险性评估并不充分,但是同期左氧氟沙星引起肌腱病的病例数量明显高于其他药物环丙沙星(22 例)、诺氟

沙星(8 例)、氧氟沙星(63 例)、培氟沙星(16 例),后 4 种药物已上市 10 余年了。最常见使用左氧氟沙星引起肌腱断裂的情况是在用于治疗急性或慢性支气管炎(32%)、慢性阻塞性肺疾病(28%)时发生的。药品监测中心提醒:在门诊仅允许用于对 β -内酰胺类抗生素过敏的社区获得性肺炎。

药品监测中心强调指出,必须使用左氧氟沙星的患者,如果出现肌腱痛时应该与医生取得联系。并指出随着年龄的增长和与皮质类固醇的合用会增加上述危险。

[本文摘自 Reactions, 2002(923):2]

肾衰患者使用头孢噻肟诱发精神错乱

刘晶晶 译,刘玉兰 校

通常认为第三代头孢菌素的不良反应较少,特别是头孢噻肟(CTX)因此优点而广泛使用。以往曾有严重肾衰患者因 CTX 诱发精神错乱和精神病的报道。因此,制造商建议严重肾衰患者使用时应减半常用剂量,但我们认为减半常用剂量对于该类患者仍然过多。在这里,我们报道一名透析患者,尽管 CTX 的使用剂量只有常用剂量的一半,仍然发生了伴有精神错乱的不良脑病。血浆中 CTX 浓度较高,该反应被认为是剂量依赖性的不良反应。

附原文摘录:

An unusual case of a side effect. Cefotaxime - induced confusion in a patient with renal failure Article in Swedish Brink B, Kimland E, von Euler M. Lakartidningen. 2003 Jul 10; 100(28 - 29): 2370 - 1.

Third - generation cephalosporins in general have few adverse effects and cefotaxime (Claforan) particularly is considered to be a good choice because of the favourable side effect profile. In patients with severe renal failure there have been reports of confusion and psychosis. The manufacturer therefore recommends that half the ordinary dose should be given to patients with severe renal failure. Half the ordinary dose can still be too much. We describe a patient in hemodialysis who reacted with a reversible encephalopathy with psychosis in spite of reduced doses of cefotaxime. The plasma concentration of cefotaxime was high and the reaction was diagnosed as a dose dependent side effect.