

关于抗生素及抗菌药临床应用 进展

第一部分 相关概念

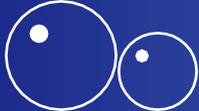
一. 抗生素与抗菌药

- **抗生素** 由微生物合成能产生抑制或杀灭其它微生物的化学物质称为抗生素.(antibiotics)。
- **抗菌药** 完全由人工合成的抗菌药物称为抗菌药.(antibacterial drug)。
- 此外，以微生物生物合成的抗生素为基础，对其结构进行改造后获得的新化合物，称为**半合成抗生素**

抗生素、半合成抗生素、人工合成抗菌药物举例

:

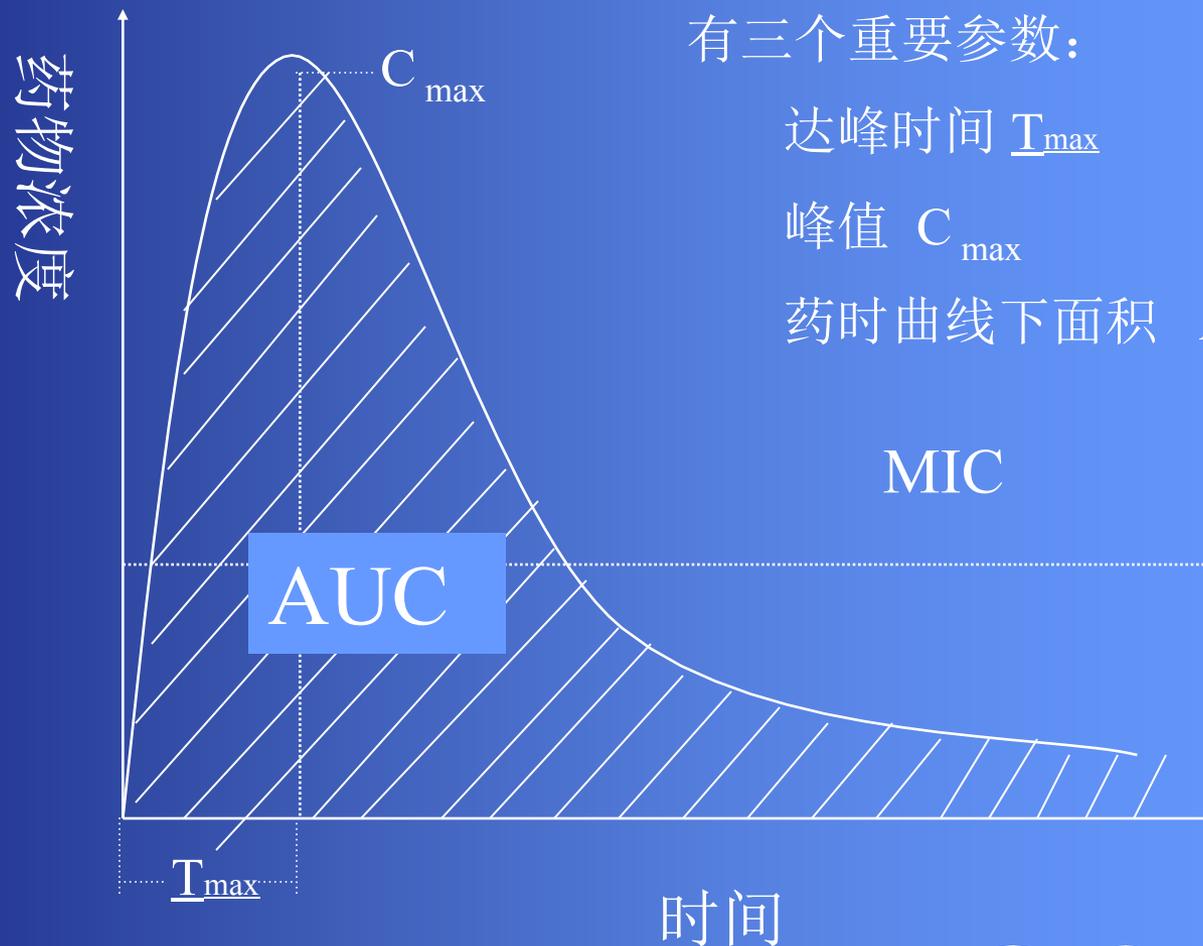
分 类	代 表 药 物
抗生素	青霉素G，红霉素，四环素，庆大霉素
半合成抗生素	氨苄西林，头孢唑啉，利福平，阿米卡星
人工合成抗菌药	磺胺类药物，喹诺酮类药物



二. 血药浓度-时间下面积 (AUC)

- AUC是反映吸收药量大小的参数，单位是浓度*时间。AUC越大表明吸收量越大，反之则吸收药量越小。
- 

图：是非静脉单次给药后典型的一室模型药-时曲线



有三个重要参数：

达峰时间 T_{\max}

峰值 C_{\max}

药时曲线下面积 AUC

三. 生物利用度(bioavailability)

- 反映所给药物进入病人体循环的药物比例。生物利用度描述口服药物由胃肠道吸收，及经肝脏而达到体循环血液中药量占口服剂量的百分率。
- 生物利用度是以血浆药物浓度-时间曲线下面积（AUC）来比较的。
- 生物利用度分为绝对生物利用度和相对生物利用度。

- 与静脉给药途径相比较而求的药物生物利用度，称为
 - 绝对生物利用度。用公式表示为：
 - 绝对生物利用度 $F = AUC_{\text{口服}} / AUC_{\text{静脉注射}}$
- 将被试的制剂与一标准制剂相比较而得的比值称为
 - 相对生物利用度。用公式表示为：
 - 相对生物利用度 $F_{\text{相对}} = AUC_{\text{被试}} / AUC_{\text{标准}}$
- 影响生物利用度的因素主要有两方面：（1）制剂本身的质量；（2）给药方法是否合理。

几种口服头孢菌素药代动力学参数表

药名	剂量 (g)	服药时间		血峰浓度 (mg/l)	达峰时间 (h)	半衰期 ($t_{1/2\beta}$)	生物利用 度
		空腹	饭后				
头孢氨苄	1.0	√		31.0	1.0	0.9	90
	1.0		√	20.9	2.0		73
头孢羟氨苄	0.3	√		10.0	1.0	1.4	94
头孢拉定	0.5	√		15.0	1.0	0.7	90
头孢呋辛酯	0.25		√	4.1	2.4	1.3	51
	0.5		√	6.4-7.7	2-3		55
头孢克洛	0.5	√		12.4	1.0	1.0	90
	0.2	√		6.0			

四. 半衰期（血浆半衰期）

- 指血药浓度降低一半所需时间

药物的消除与半衰期

时间（半衰期个数）	体内残留药量（%）	被消除药量（%）
1	50	50
2	25	75
3	12.50	87.50
4	6.25	93.75
5	3.12	96.88
6	1.56	98.44
7	0.78	99.22
8	0.39	99.61
9	0.20	99.80
10	0.10	99.90

从表可见，经过6个半衰期后，体内98.4%的药物被消除。经过10个半衰期后，体内药物实际上完全被消除。

了解药物的半衰期对于指导临床合理用药具有重要意义。

五. 最低抑菌浓度

(minimum inhibitory concentration MIC)

- MIC是指使无菌生长所含最低抗菌药浓度。MIC₉₀是指90%的细菌生长繁殖受到抑制的最低药物浓度。
- 抗菌药物的治疗作用取决于其在体内病灶部位能否达到有效浓度和接触时间。大部分组织，体液内药物浓度低于血液浓度。因此要使感染组织，体液中达到有效水平，至少血液浓度要达到所用药物对该病原菌MIC的**2-10**倍以上。同时还与接触时间有关。如虽达到有效浓度，但在细菌被杀灭或抑制之前抗生素就代谢而消失，亦不会发生效果。

六. 抗生素后效应

(Post-Antibiotic Effect PAE)

- 在体外，PAE是指细菌与抗生素短暂接触后，再移去抗生素，细菌的生长在一定时间内仍受到抑制；在体内是指当抗生素浓度下降到MIC以下时，细菌的生长仍受到抑制的现象。
- 通常认为 β -内酰胺类对G⁺菌PAE为2~6小时，对G⁻很短或无；而作用于蛋白质和核酸合成的抗生素如氨基甙类、大环内酯类、四环素族等对G⁺和G⁻均产生明显的PAE。
- PAE的长短也与药物浓度相关，抗菌作用强或高浓度抗生素产生较长时间的后抑制作用。

- 因而引出了**最佳给药间隔时间**的概念。
- **最佳给药间隔时间** < 血药浓度在MIC以上持续时间 + 抗生素后效应时间。

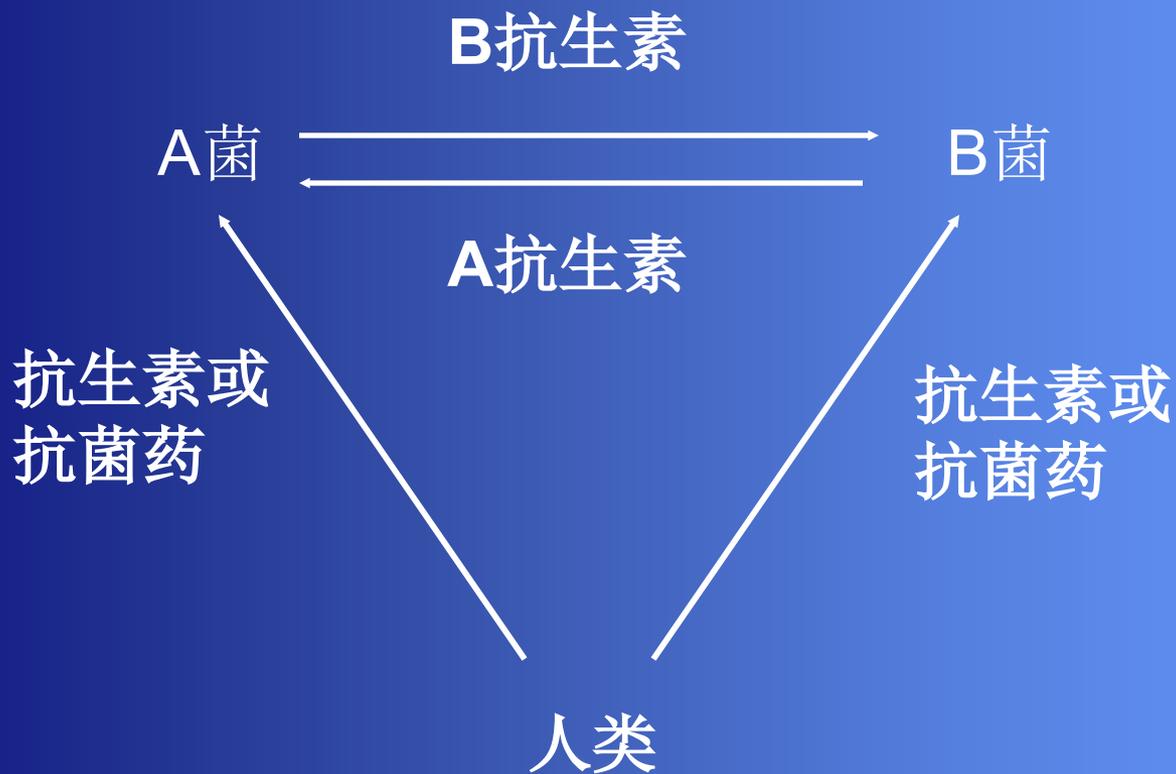
七. 抗生现象与细菌耐药

- (一) 抗生现象
- 自然界微生物可以产生抗生素，是细菌或其他微生物在生长末期产生的次级代谢产物。微生物产生抗生素有两方面的意义：
 - (1) 自身的负反馈调节：即抑制自身蛋白质合成和酶功能活动，从而降低生长期那种迅速、旺盛的代谢过程，节约能量消耗，为进入静止期作好准备；
 - (2) 杀灭其他微生物来保证自己的生存。为了不被其他微生物所产生的抗生物质侵入与杀灭，细菌必须加强自身耐受和抵御这些外来抗生物质的能力，这就是自然界微生物间存在的**抗生现象**。

抗生现象



自从人类发现了抗生素并用它作为化疗制剂后，微生物间的抗生现象由简单变得日益复杂，如图：



七. 抗生现象与细菌耐药

- (二) 耐药机制

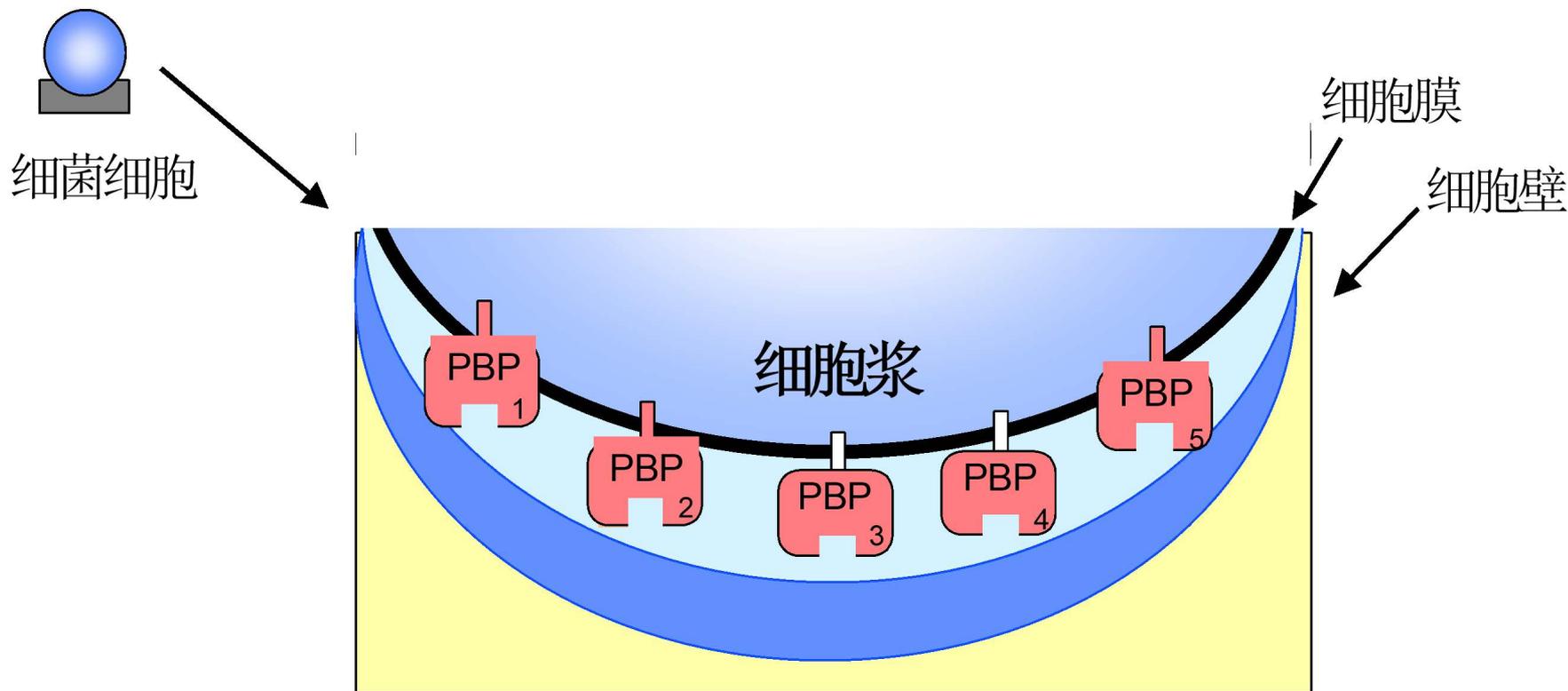
- 1) 产生灭活酶如 β -内酰胺酶 (BLA) , 改变抗生素结构。
- 2) 改变靶位蛋白如青霉素结合蛋白 (PBPs) 。
- 3) 降低抗生素在菌体内积聚。
 - a 改变外膜通透性。
 - b 增强外流 (efflux) , 使进入菌体内抗生素迅速外流。

β-内酰胺酶的分类 (Bush,1989 年)

组别	β-内酰胺酶	特点	典型酶举例
1	水解头孢菌素	不为克拉维酸抑制	P99, 阴沟肠杆菌 (C); 大肠杆菌 ampC (C); 绿脓杆菌 S&A (C)
2a	水解青霉素	为克拉维酸抑制	PC1,金葡菌 (P); 蜡样杆菌 569 (C); NPS-1 (P)
2b	广谱酶	为克拉维酸抑制	TEM-1 (P), SHV-1 (B), ROB-1 (P)
2b'	超广谱β-内酰胺酶	为克拉维酸抑制	TEM-3 (P); SHV-2 (P); K1, 仅产克雷伯菌 (C)
2c	水解羧苄西林	为克拉维酸抑制	PSE-1 (P), CARB-3 (P), BRO-1 (P), AER-1 (P)
2d	水解氯唑西林	为克拉维酸抑制	OXA-1 (P), PSE-2 (P)
2e	水解头孢菌素	为克拉维酸抑制	L2, 嗜麦芽黄单胞菌(C?), 普通变形杆菌SC10950 (C?)
3	金属β-内酰胺酶		L1, 嗜麦芽黄单胞菌 (C?), 脆弱类杆菌 (C)
4	水解青霉素	克拉维酸不能抑制	洋葱Burkholderia249 (C), 脆弱类杆菌G-237 (C), LCR-1 (P)

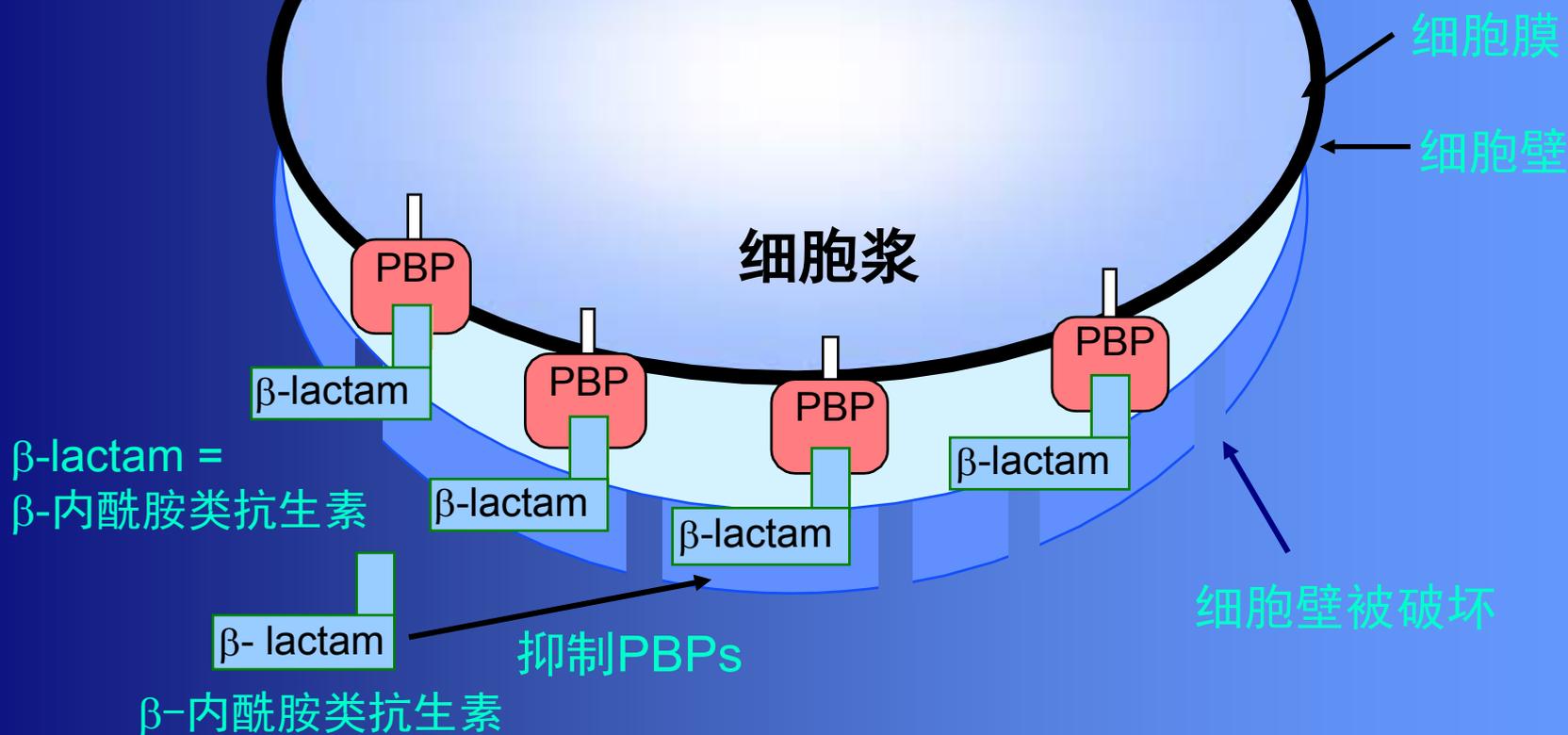
在以上许多 β-内酰胺酶类别中, 与近年来耐药菌发展和新抗生素开发关系密切, 愈来愈受到重视的酶主要有三类, 即BJM分组中1组酶, 2be组与3组酶。

PBPs — 参与细菌细胞壁的合成



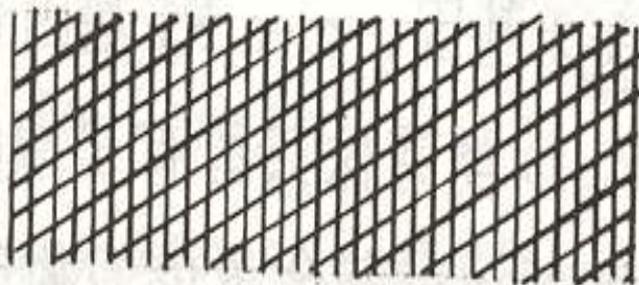
细菌细胞壁的合成有赖于PBP(青霉素结合蛋白)的存在

β -内酰胺类抗生素破坏细菌细胞壁

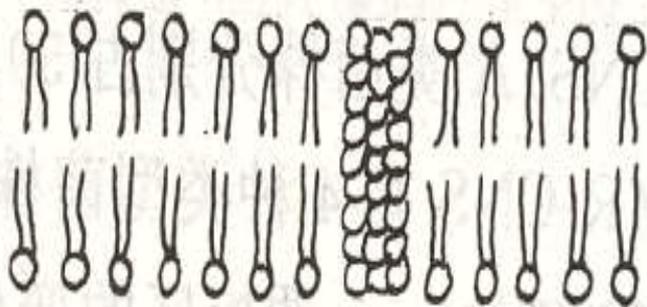


β -内酰胺类抗生素通过与细菌细胞膜上PBP结合，使PBP失活，从而达到抑制细菌细胞壁合成的目的。

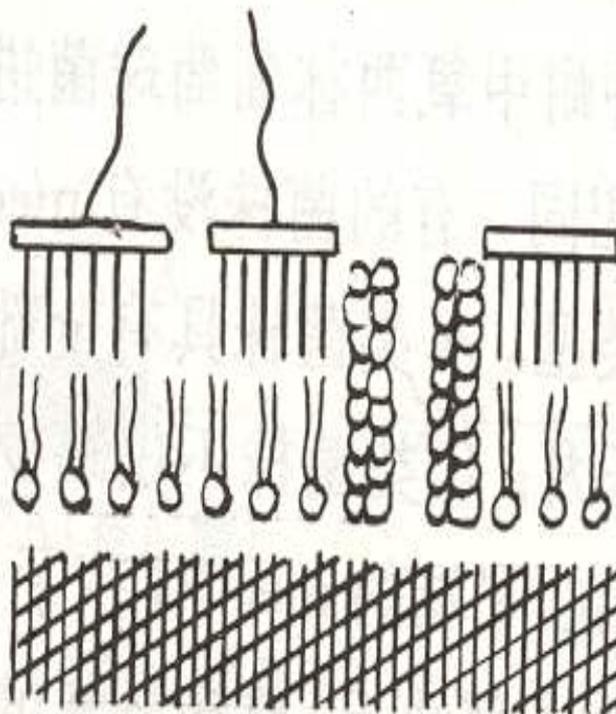
细胞壁
(糖肽)



胞浆膜
(内膜)



阳性球菌



脂多糖
LPS

糖肽

← 外周胞

胞浆膜
(内膜)

阴性杆菌

图 25-11 细菌细胞膜结构示意图

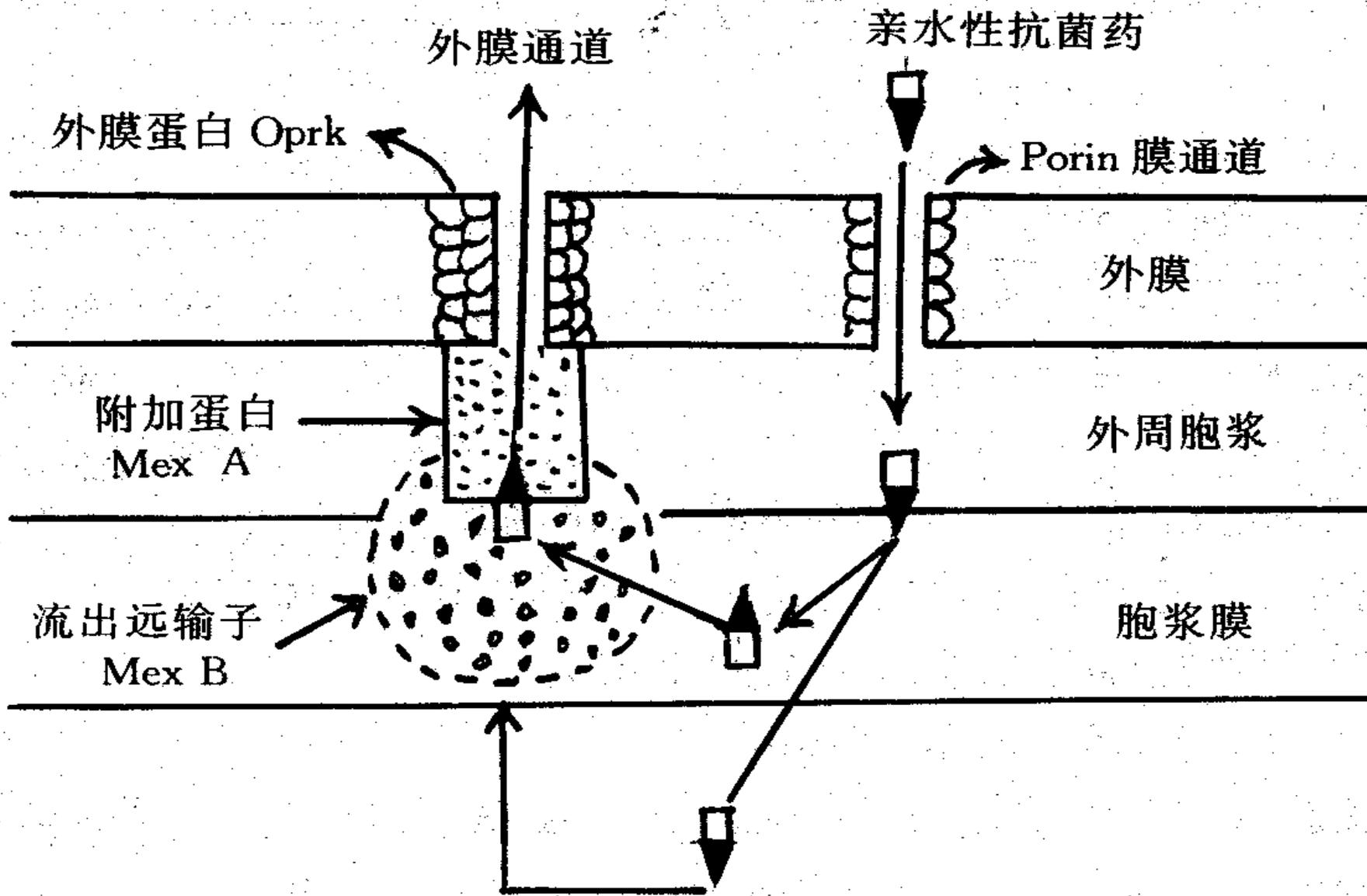


图 25-12 阴性杆菌（绿脓杆菌）流出泵复合体 Mex A-mex B-Opr K 结构与作用机制示意图

- PBP的改变是革兰阳性菌耐 β -内酰胺类抗生素的最主要的机制，而在革兰阴性菌中BLA是最普遍的。通过主动流出引起的细菌耐药是近20年（1980）发现的，迄今已报道的具有主动流出机制的致病菌有大肠杆菌、金葡菌、表葡菌、绿脓杆菌、空肠弯曲杆菌等。能被细菌流出机制泵出菌体外引起耐药的抗菌药物有四环素类、氟喹诺酮类、大环内酯类、氯霉素类、 β -内酰胺类，其中研究较多且较肯定的为四环素类和氟喹诺酮类。

八. 超广谱 β -内酰胺酶

(extended spectrum β -lactamases ESBLs)

- ESBL系 β -内酰胺酶中的一种，与近来耐药菌发展和新抗生素开发关系密切，是越来越受到重视的BLA之一。ESBLs是 β -内酰胺类抗菌药物面临的一个严重问题。
- 其特点为：
 - 1.主要由克雷伯菌属和大肠杆菌产生；
 - 2.由质粒介导，常多重耐药，易引起院内爆发流行；
 - 3.可水解青霉素类，I、II、III代头孢菌素及单环类抗生素，故对以上各类抗生素均存在不同程度耐药；
 - 4.对头霉素类和碳青霉烯类无影响。

九. MRSA

(methicillin-resistant staphylococcus aureus)

- 即耐甲氧西林金葡菌。其耐药机制为PBP改变所致，即由于金葡菌内膜上诱导产生了一种特殊的青霉素结合蛋白。正常情况下，金葡菌含有5个PBPs，其分子量及功能分别为：

PBPs	分子大小 (KDa)	功 能
PBP-1	87	为初级糖肽转肽酶
PBP-2	50	为转肽酶，在非生长期细菌中起作用
PBP-3	75	与打隔断有关的转肽酶
PBP-3'	70	与打隔断有关的转肽酶
PBP-4	41	为糖肽的二级交叉联结中的DD-羧肽酶与转肽酶

- MRSA中多了一个78KD的PBP_{2a}，这种MRSA特有的PBP_{2a}不但与β-内酰胺类抗生素亲和力均极低，而且具有其它高亲和力的PBPs的功能。当其它高亲和力PBPs与β-内酰胺类抗生素结合后，PBP_{2a}可取代其功能而不被抗生素杀灭。
- MRSA实际上早已不是单纯对甲氧西林耐药的问题。由于PBP_{2a}可被β-内酰胺类抗生素，如青霉素类、头孢菌素类和头霉素所诱导，可形成对以上各类β-内酰胺类抗生素高度耐药的菌株。

- MRSA对常用抗菌药的耐药率：
 - 高度耐药者：红霉素、克林霉素、庆大霉素和TMP；
 - 原来耐药率较低的8种氟喹诺酮类的耐药率以2%-6%增长到12%-62%；
- 对新开发的新型 β -内酰胺类抗菌药也不同程度的耐药
 - 如头孢匹罗 cefpirome（第四代头孢）对MRSA的MIC₉₀为128mg/l
 - 亚胺培南 imipenem MIC₉₀ 100mg/L
 - 美洛培南 meropenem MIC₉₀ 50mg/L

目前对MRSA有效的抗生素首推万古霉素。

第二部分 抗生素分类

一、按化学结构或构效关系分类

- 1. 青霉素类 (Penicillins)
- 2. 头孢菌素类 (Cephalosporins)
- 3. 其他 β -内酰胺类 (Other β -lactams)
- 4. 氨基糖甙类 (Aminoglycosides)
- 5. 大环内酯类 / 林可霉素类 / 万古霉素类 (Macroliders/Lincosamides/Vancomycins)
- 6. 四环素类 (Tetracyclines)
- 7. 其他抗生素 (Others)
- 8. 喹诺酮类 (Quinolones)
- 9. 磺胺类 (Sulphonamides)
- 10. 硝基呋喃类 (Nitrofurans)
- 11. 抗结核分支杆菌类 (Antimycobacterial agents)

二. 按PK/PD分类

- 可将抗生素分为三类：
 - 1.时间依赖性药物：包括大多数内酰胺类抗生素、林可霉素类；
 - 2.浓度依赖性药物：包括氨基糖苷类、氟喹诺酮类、螺内酯类和二性霉素B等；
 - 3. 时间依赖且抗菌作用时间较长的抗菌药物：如阿奇霉素等大环内酯类、碳青霉烯类、糖肽类、唑类抗真菌药等。



第三部分

各类抗生素特点及其进展

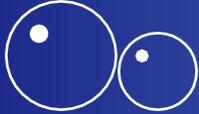
青霉素类

属 β -内酰胺类抗生素。

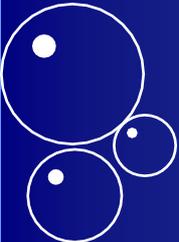
- 作用机制：
 - 影响细菌细胞壁合成，为繁殖期杀菌药。
- 分为三大类：
 - (一) 天然青霉素类
 - (二) 耐酶青霉素
 - (三) 广谱青霉素

(一) 天然青霉素类

- 代表：青霉素G
- 特点：
 1. 杀菌作用强，毒性小；
 2. 除G⁺球菌外，对阳性杆菌、阴性球菌及螺旋体有效；
 3. 窄谱，对肠道阴性菌无效；
 4. 口服不吸收，对酸不稳定，不耐酶；
 5. 约80%金葡菌对其不同程度耐药；
 6. 有过敏反应，严重者发生过敏性休克。



(二) 耐酶青霉素

- 代表：甲氧西林、苯唑西林、双氯西林、氯唑西林、氟氯西林，其中氯唑西林最好。
 - 特点：
 - 耐酶，对 β -内酰胺酶稳定，主要应用于耐青霉素酶的葡萄球菌感染。
- 
- 
- 
- 

(三) 广谱青霉素

- 1. 氨基青霉素，代表：氨苄西林、阿莫西林

特点：

- (1) 对青霉素G敏感菌的作用与青霉素G相似；
- (2) 对G-杆菌作用超过青霉素G（但目前耐药菌株很多，值得注意）；
- (3) 对肠球菌有效；
- (4) 不耐酶，对产 β -内酰胺酶的金葡菌无效；
- (5) 绿脓杆菌和克雷伯杆菌对其天然耐药。

- 2. 羧基青霉素，代表：羧苄西林、替卡西林

特点：

- 抗菌谱与氨基青霉素相似，但逊于氨基青霉素，主要对绿脓杆菌有一定抗菌作用。

• 3. 磺基青霉素 代表：磺苄西林

特点：

- 抗菌谱与羧基青霉素相似，但对于绿脓杆菌和金葡菌作用略强于羧苄西林。

• 4. 酰脲类青霉素 代表：哌拉西林、哌拉西林、阿洛西林、美洛西林，目前认为是临床应用最有价值的一类青霉素。

特点：

- (1) 抗菌谱广；
- (2) 抗菌作用强；
- (3) 对青霉素G敏感的细菌作用与青霉素G相似，对肺炎链球菌的作用优于青霉素G和氨苄西林；
- (4) 对常见的敏感性G-杆菌作用相似或优于氨苄西林；
- (5) 对绿脓杆菌有强大抗菌作用；
- (6) 具有较好的膜穿透作用；
- (7) 与PBP-1、PBP-2及PBP-3均有较强结合作用；
- (8) 对 β -内酰胺酶不稳定，但相对稳定性超过其他抗生素。

目前国内/省内广泛应用的是**哌拉西林**。（氧哌嗪青霉素）



头孢菌素类

- 属 β -内酰胺类抗生素。与青霉素类相比，头孢菌素类抗生素的抗菌谱广、对 β -内酰胺酶稳定性高、作用强，因而自60年代以来一直是新抗菌药物研究开发的热点，迄今已有四代头孢菌素。
- 

第一代头孢菌素

- 第一代头孢菌素主要有：
 - 头孢噻吩 Cephalthin
 - 头孢噻啉 Cephaloridine
 - 头孢来星 Cephaloglycin
 - 头孢氨苄 Cephalexin
 - 头孢唑啉 Cefazolin
 - 头孢拉啉 Cefhradine
 - 头孢曲秦 Cefatrizine
 - 头孢匹林 Cephapirin

其中，头孢唑林（先锋霉素V号）的应用价值最高。

• I代特点:

- 1. G⁺抗菌作用强: I代>II代>III代
- 2. 对金葡菌产生的 β -内酰胺酶稳定性: I代>II代>III代
- 3. 对阴性杆菌产生的 β -内酰胺酶不稳定
- 4. 对绿脓杆菌与厌氧菌无效
- 5. 有不同程度的肾毒性

• 其中, 头孢唑林(先锋霉素V号)的应用价值最高。

- 优点:
- (1) 对G⁻均抗菌活性相对最高;
 - (2) 等克分子浓度时血清浓度最高;
 - (3) 半衰期最长, 约2小时, 每日两次应用即可。(其他药物约1/2小时);
 - (4) 剂量相对应用较少。

缺点: 肾毒性相对较高, 但较头孢II号为低。

第二代头孢菌素

- 第二代头孢菌素主要有：

- 头孢呋肟 cefuroxime 西力欣、 新菌灵
- 头孢替安 cefotiam Pansporln凡斯博林
- 头孢孟多 cefamandole
- 头孢西丁 cefoxitin
- 头孢尼西 cefonicid
- 头孢替坦 cefotetan
- 头孢美唑 cefmetazole
- 头孢克洛 cefaclor



• II代特点:

- 1. 提高了对阴性杆菌 β -内酰胺酶的稳定性
 - 2. 抗阴性杆菌的活性加强，但不如第三代
 - 3. 对阳性球菌包括产酶耐药金葡菌仍保留抗菌活性，作用比III代头孢菌素强，但不如第一代
 - 4. 对厌氧菌有一定作用，个别品种有较强作用
 - 5. 对绿脓杆菌，肠球菌无效
 - 6. 肾毒性比 I 代头孢菌素低
- 

- 头孢美唑(先锋美他醇, 属二代头霉烯类)

- 特点:

- (1) 对各种细菌产生的 β -内酰胺酶稳定(包括ESBLs), 抗菌谱广;
- (2) 对厌氧菌有一定效果;
- (3) 对MRSA有一定作用;
- (4) 对肠杆菌科的常见菌有良好的抗菌作用;
- (5) 具有较好的药动学特点, 血浓度高, 组织渗透性好, 半衰期较长约1.4小时。



- 二代口服头孢菌素

- 常用有两种：头孢呋辛（西力欣片）和头孢克洛（希刻劳）。它们对于常见的G⁻菌作用强于第一代头孢菌素，对G⁺菌作用亦强于口服的一代头孢。其中头孢克洛的药代动力学参数优于头孢呋辛（达峰时间、峰浓度、生物利用度均好于前者）。
- 

第三代头孢菌素

	名称	商品名	特 点
头孢他定 头孢噻甲羧肟	cef t azi di ne	凯复定 复达新	<ol style="list-style-type: none"> 1. 对β - 内酰胺酶稳定 2. 突出的抗绿脓杆菌活性 3. 对 MRSA、肠球菌、脆弱拟杆菌作用差
头孢哌酮	Cef oper azone	先锋必	<ol style="list-style-type: none"> 1. 具有抗绿脓杆菌活性，仅次于头孢他定的作用 2. 对耐酶金葡菌较其他三代头孢为优 3. 胆汁中浓度高 4. 肝、肾双途径排泄 5. 对肠球菌、脆弱拟杆菌作用亦较好 6. 对酶不稳定
头孢三嗪 头孢曲松	cef t ri axone	菌必治	<ol style="list-style-type: none"> 1. 对肠杆菌有强大作用 2. 对多种酶稳定 3. 半衰期长是其突出特点，长达8小时，是唯一可以一天只用一次的三代头孢 4. 对 MRSA、绿脓、肠球菌、脆弱类杆菌耐药
头孢噻肟	Cef ot axi ne	凯复隆	<ol style="list-style-type: none"> 1. 对需氧G杆菌有较好作用 2. 有抗金葡菌活性 3. 半衰期短，0.5-1.0小时，需q6-8h给药 4. 对绿脓、肠球菌、脆弱拟杆菌作用差
拉氧头孢 头孢地嗪 头孢布烯	Lat anoxef Cef odi zi ne	塞吗灵 莫敌 先力滕	<p>突出特点是有较强抗厌氧菌活性</p> <p>突出特点是有免疫调节作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 对肠杆菌科和某些G菌有较强作用 2. 对β - 内酰胺酶稳定 3. 是目前国内唯一上市的口服三代头孢 4. 对绿脓、不动、肠球、金葡、脆弱拟杆菌无效



- **Ⅲ代特点:**

- 1. 对G阴性杆菌的 β -内酰胺酶高度稳定
 - 2. 有强大抗阴性杆菌作用，明显 $>$ Ⅱ代 $>$ Ⅰ代
 - 3. 抗菌谱扩大，对绿脓与厌氧菌有不同程度作用
 - 4. 对G⁺球菌抗菌作用不如Ⅰ代，Ⅱ代
 - 5. 体内分布广，组织通透较好
- 

第四代头孢

- 第IV代头孢菌素主要包括：
 - 头孢吡肟（cefepime）
 - 头孢达罗（cefpirome）尚未上市
- IV代特点：
 - 1、对G⁺菌包括产酶金葡菌有较高活性；
 - 2、对G⁻杆菌包括绿脓杆菌相当于第三代头孢；
 - 3、穿透细胞膜能力强；
 - 4、对 β -内酰胺酶相当稳定，对ESBLs菌株可能有一定抗菌活性。

单环 β -内酰胺类

- 单环 β -内酰胺类主要有：

- 1、氨曲南 Aztreonam 与抗G⁺球菌药联用，或与氨基甙类联用（对绿脓杆菌）均产生协同作用
- 2、卡芦莫南 Carumonam 对肠杆菌，沙雷氏菌，作用较强
- 3、奥西莫南 Oxlmomam 抗菌活性较青霉素，头孢菌素强10-100倍

- 特点：

- 1、对G⁻杆菌有较强杀菌作用
- 2、对厌氧菌无效
- 3、对 β -内酰胺酶稳定
- 4、可与其他 β -内酰胺抗生素联用
- 5、毒性低，目前有取代氨基甙类抗生素趋势
- 6、有良好的药代动力学

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/307121103150006100>