第三章　抗感染治疗药物

第一节　抗菌药物的合理应用

内容提要

临床医师应严格地遵循《抗菌药物临床应用指导原则》，树立强烈的病原学观念，养成规范用药的习惯。对较重细菌感染应尽量提高培养致病菌阳性的比例，针对致病菌的种类或最可能的致病菌选药。在实践中不断积累依据感染部位和临床表现的特点，正确判断致病菌的本领。应注视当地细菌种类及对抗菌药的敏感和耐药变迁。选用具独特抗菌活性、在感染部位的药物浓度足够高、对患者又是安全的品种，以获满意疗效。应熟悉处于特殊生理与病理情况下的患者如何合理应用抗菌药物。遇到难治性感染可从明确病原、用药方案否恰当和患者自身因素三个基本环节寻找感染难治的原因，以对症下药。对抗菌药主要品种要熟悉同一组药物的共性，更要了解各个品种最独特的抗菌特点。

治疗疾病除了手术外，各种药物是防治疾病的重要手段。在我国，感染特别是细菌感染仍是危及国人生命与健康的重要疾病，几乎所有的专科都会接触感染性疾病，并广泛地应用抗菌药物。然而，不少临床医师对抗菌药物和细菌的耐药状况了解肤浅，从而不规范、不合理应用抗菌药物仍较突出。为此，卫生部颁布了《抗菌药物临床应用指导原则》（简称为《指导原则》）及相关文件，将合理应用抗菌药物为医院质量管理的重要考核内容。每位住院医生从进入临床起，就应严格地遵循《指导原则》，养成合理用药的习惯，以充分地发挥抗菌药物在临床上防治感染的重要价值，保证其良好的疗效，同时合理利用医药资源避免浪费，减少不良反应，延缓细菌耐药性的产生。

合理应用抗菌药最关键的是针对致病菌的种类选药，因此应树立强烈的病原学观念，对较重细菌感染应尽量提高从临床标本中培养出致病菌的比例，特别对严重感染、难治感染。当病情危急、培养结果不明时，可根据感染的部位、背景、相伴情况、年龄等，分析最可能的致病菌选用合适的抗菌药给予经验疗法。

一、合理应用抗菌药的基本思路

1. 严格治疗性与预防性用药的适应证　临床上应用抗菌药分为治疗性和预防性两种。对于治疗性用药，诊断为细菌性感染者或由真菌、结核分枝杆菌、非结核分枝杆菌、支原体、衣原体、螺旋体、立克次体及部分原虫等病原微生物所致的感染为应用抗菌药的指征。而上述诊断不能成立者，以及单纯病毒性感染者，均无指征。不随意应用抗菌药是临床医师综合素养高的重要表现，为此，必须提高确诊细菌及其他致病微生物所致感染的能力，并能依据患者的临床表现、有关化验等辅助检查结果及流行病学资料排除单纯病毒性感染和其他非感染的发热性疾病，如肿瘤、白血病、胶原性疾病等。

临床上随意预防性应用抗菌药的现象很普遍，这不仅浪费卫生资源，而且抑制正常菌群，易选择出耐药菌株和真菌成为以后感染的致病原，在内科、儿科等非外科领域仅以预防一种或两种特定病原菌可能引起的感染、预防在一段时间内可能发生的感染和原发疾病可以治愈或缓解者预防用药可能有效等特定情况列为指征。例如在流脑流行期，应用有效抗菌药物预防脑膜炎球菌所致的流脑；以长效青霉素防止 A 组溶血性链球菌感染所致的风湿热复发等。值得重视的是单纯病毒性感染、昏迷、心衰、休克等并不宜常规预防应用抗菌药。必须指出手术预防用药的目的明确，即预防手术切口感染，以及手术部位感染和术后可能发生的全身性感染。清洁手术因手术野无污染，通常不需预防用抗菌药物，仅对某些特定情况才考虑预防用药，包括手术范围大、时间长、污染机会多；重要脏器手术或异物植入术；高龄或免疫缺陷者等高危人群施行手术。清洁手术主要针对葡萄球菌引起的切口感染，主要选用第一代、第二头孢菌素；而清洁－污染手术和污染手术更多针对手术部位存在的污染或可能污染的细菌，可选用第二、三代头孢菌素，若有厌氧菌合并可能则加用甲硝唑。手术预防用抗菌药物在术前 0.5－2h 给药其感染率最低（低于 0.6%）。

2. 尽早确定致病原针对性选用抗菌药　尽早查明了感染病原，可根据病原种类及细菌药物敏感试验结果选用抗菌药物（表 1，附后），这是合理用药的关键所在，也是决定临床医生病原诊断水平和合理应用抗菌药水平的重要内涵。对于致病原不明的感染、有传播倾向时，更应重视病原诊断。要提高感染性疾病的防治水准，必须具备标准化的微生物检验实验室，临床医师应主动配合。尽力做到较重感染或病原不明感染的病人在开始抗菌治疗前，先留取相应标本，立即送病原培养或其他病原检查，以尽早明确病原菌和药敏结果。目前虽然不少医院已广泛开展细菌培养，但标本留取不规范，培养技术不严格，培养及药敏

结果难以反映实际情况，且尚未结合患者临床表现予以科学评价，应予高度重视。

临床上确定致病原通常从以下三条途径实现：

（1）规范收集相应标本作病原培养、鉴定及药敏测定是明确致病原最基本的途径。

应养成良好习惯，遇到较重的感染需尽力争取在投用抗菌药之前规范送检相应部位的临床标本。根据需要，可反复留取标本，也可同时采集不同部位的临床标本作细菌培养，并进一步进行药物敏感试验。常规培养、测定药敏做到规范是件相当具体而细致的事，有心的临床医师应设法确保本科主要临床标本的培养阳性率高。如痰培养必须做到：患者事先反复清洁漱口，以减少口腔杂菌污染痰标本；应收集呼吸道深部的分泌物，涂片检查见炎症细胞为主的痰标本才做培养；痰标本必须在1－2小时内完成细菌接种，减少污染菌的可能。收集中段尿、脓液、脑脊液等标本都应避免污染，做到规范送培养。药敏试验必须设立质控菌，避免实验误差。这样根据标本阳性结果才可选择针对性强、抗菌作用优的抗菌药，以获满意疗效。涂片、染色检查常在即时获得有价值的病原诊断结果应予重视。如流脑可疑患者用针头挑取其皮肤瘀点的渗出液涂片染色，若见革兰阴性双球菌，具确诊价值。腹泻患者如其大便涂片白细胞、脓细胞不多见，少见吞噬细胞，提示为非侵袭性肠炎（产肠毒素大肠杆菌、霍乱弧菌等所致）。脑脊液离心沉渣涂片可发现难以培养的致病菌如隐球菌、结核杆菌等。

应该指出，病原体培养阳性并非就是感染，或一定是该病原菌感染。需依据感染部位、病人临床表现的特点以及病人不同病理、生理特点来综合分析。尤其是要对细菌培养阳性的结果仔细分析，不能简单地按其药敏测定结果随便用药。

连续几次标本培养为同一种病原体，病人又有感染的表现，可诊断为致病病原菌；而病人无感染表现，虽细菌培养阳性，或重复培养结果反复变化，则可能为污染菌或正常菌群。例如颅脑手术后，患者因呼吸困难行气管插管或切开，每日经吸痰取标本送培养，连续几次，培养结果不一（表皮葡萄球菌、枯草杆菌、大肠杆菌、类白喉杆菌等），患者又无高热和肺部细湿罗音，此时不能轻率按药敏报告投用抗菌药，因为肺部感染的诊断并未确定，那些痰培养的细菌很可能是污染而来。

如果标本来自密闭腔，如：从血液、骨髓、脑脊液、浆膜腔液检出细菌，排除操作污染可能，即可诊断为致病菌。而本来即有正常菌群寄植的部位其标本培

养阳性，就要辨别是正常菌群还是引起感染的病原菌。通过免疫学或分子生物学等方法直接或间接检测致病原，同样需结合实际分析其结果的诊断价值。

（2）依据感染部位和病人临床表现的特点，正确判断致病菌性质，这也是确定致病原的重要途径。

培养致病原对针需化费数天或更长的时间。而且由于事前应用过抗菌药直接降低了培养阳性率，此时，依据感染部位和病人临床表现的特点，正确判断致病菌性质，是确定致病原的重要途径，对于危重感染患者尤为重要。临床医生应重视不断提高判断病原的本领，例如严重细菌感染患者出现迁移性脓肿，多考虑由金葡菌、消化链球菌、类杆菌等引起，因为金葡菌产生的透明质酸，消化链球菌与类杆菌产生的肝素酶有助于细菌扩散入血。又如从地震灾区倒塌的废墟中抢救出的病员其受伤组织缺血坏死，皮下有捻发感常示发生产气荚膜杆菌、梭状芽胞杆菌所致的气性坏疽。而创面组织坏死、周缘呈黑色提示为产黑类杆菌感染；如脓液呈带荧光的黄绿色多示绿脓杆菌感染；慢性窦道、脓液似豆渣常为结核性病变；厌氧菌感染伴溶血性黄疸要考虑为产气荚膜杆菌所产生的 α 毒素所致。不同性状的痰液、创面脓液、粪便和宫腔、鼻旁窦的分泌物等常提示最可能的致病菌种类，这些判断病原的经验，需在实践中不断积累，以提高病原诊断的水平。

（3）在未获得病原培养结果前或培养阴性时或病情危重时，应参考经典权威著作介绍的经验疗法用药。

根据感染部位、患者的病史与临床特点，结合本地区病原流行病学资料与耐药状况，针对最可能的致病原决定首选药、可选药，这乃是针对致病原合理应用抗菌药最实用的途径（表 2，附后）。对当地细菌耐药的监测结果常可反映各地常见致病菌和耐药菌的种类及其有效的抗菌药，定期根据这些资料修订经验治疗的方案，理所当然是临床选用抗菌药的重要参考，对没有细菌培养条件的基层医疗机构更有用药的参考价值。

3. 根据抗菌药的特性选择最佳抗感染方案　临床上对感染患者特别对危重感染、难治性感染不能满足于选用一个有效的广谱抗菌药，而应尽可能选择较为理想的抗感染的方案，即选用针对致病菌具独特抗菌活性、在感染部位的药物浓度足够高，对患者又是安全的品种，才能获满意疗效。

（1）独特的抗菌特点。通常从药物的抗菌谱确定各品种独特的抗菌特点。例如，万古霉素与去甲万古霉素对各种革兰阳性菌，包括对耐甲氧西林金葡菌（MRSA）、耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌（MRCNS）和肠球菌具强大的抗菌活

性，作用优于其他常用品种。国内至今未出现确实耐万古霉素的葡萄球菌（VRSA），故临床上治疗严重的葡萄球菌或肠球菌感染，包括 MRSA、MRCNS 所致的各种严重感染，万古霉素与去甲万古霉素列为首选药。又如，利奈唑胺（linezolid）对包括耐万古霉素的葡萄球菌与肠球菌，以及 MRSA、表皮葡萄球菌、耐青霉素肺炎球菌在内的各种革兰阳性菌均具良好抗菌作用，因此可用于相应的阳性菌感染。然而，MRSA、MRCNS 等感染大多可选用万古霉素或去甲万古霉素足已奏效，多不必用利奈唑胺。这样，目前利奈唑胺主要用于耐万古霉素的肠球菌（VRE）与对万古霉素中介金葡菌（VISA）感染，也可用于难以忍受万古霉素或去甲万古霉素毒性的耐甲氧西林葡萄球菌与肠球菌的严重感染。针对产 ESBEs 的革兰阴性杆菌所致的严重感染应选用碳青霉素烯类、β－内酰胺酶抑制剂复合制剂和头霉素等。

必须强调的是，单纯从药物的抗菌谱有时并不能发现各品种独特的抗菌特点，而应从作用类似的药物的横向比较中予以明确。如亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类虽然抗菌谱极广，对需氧菌与厌氧菌、革兰阳性菌与阴性菌均具强大抗菌作用，单从抗菌谱而言，该组药物用于病原菌不明的感染，确实通常能奏效，但用得太多极容易造成细菌耐药性的产生。而第三、四代头孢菌素、氟喹诺酮类、β－内酰胺酶抑制剂复合制剂、头霉素类、氧头孢烯类具有类似抗菌谱，常可作为选用药；某些老品种的联合用药方案如哌拉西林加庆大霉素或阿米卡星也能显示一定的疗效。深入分析可见碳青霉烯类的独特之处应定位于对细菌所产的各种钝化酶包括超广谱 β－内酰胺酶（ESBLs）非常稳定，优于现有的其他品种，故主要用于革兰阴性产酶菌、多重耐药菌为主的严重感染、混合感染、院内感染和免疫缺陷者感染，应将这一最重要的特点用于临床，既能确保疗效，又能严格控制其适应证，在临床上保持持久的有效性，对抗菌药物的认识应力求达到这般水准。

（2）在感染部位药物浓度足够高且维持一定时间。抗菌药的吸收、分布、代谢、排泄等药动学特点直接影响药物在感染部位的浓度高低和决定抗菌杀菌的持续时间。大多数抗菌药在血供丰富的组织及尿、浆膜腔中的浓度可达有效水平，故这些部位的细菌感染易于控制。但在血供差的组织或有生理屏障的部位，药物浓度较低，如骨、脑脊液、前列腺、眼内等。临床医生应熟悉哪些抗菌药在感染部位可达有效水平，在选药时必须考虑。例如：克林霉素、林可霉素、磷霉素、环丙沙星、依诺沙星等在骨组织中浓度较高，超过常见致病菌的抑菌浓度；因此金葡菌骨髓炎常选用克林霉素、林可霉素治疗，绿脓杆菌骨髓炎可选用

环丙沙星。氯霉素、磺胺药(SD、SMZ、TMP)、甲硝唑、培氟沙星、氧氟沙星、拉氧头孢、氟康唑、氟胞嘧啶、伏立康唑、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等容易透过血脑屏障,多数青霉素类及头孢菌素类药物、美罗培南、环丙沙星、氨曲南、万古霉素类、磷霉素、阿米卡星等也较易透过血脑屏障;故结核性脑膜炎宜选用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺;隐球菌脑膜炎宜选用氟胞嘧啶、氟康唑等。氟喹诺酮类、红霉素、SMZ、TMP、四环素等药物在前列腺组织中的浓度较高,临床上遇前列腺感染可根据致病菌种类从中选用抗菌作用强的品种。必要时,可慎重选择抗菌药在脑室内、鞘内、厚壁脓腔内规范给药。

4. 科学的给药方案

为了确保抗菌药的有效性与安全性,必须重视科学的给药方案,其中包括:①给药途径:轻症感染可口服,能口服的不必注射给药。重症感染及全身性感染先予静脉给药,病情好转后减量或及时改为注射或口服即序贯治疗、转换治疗。有的品种受剂型限制,可改用其他合适品种,如静滴头孢他定后病情明显好转可适当减量,或改用头孢布烯等口服第三代头孢维持。应纠正"凡抗菌药都静滴"的错误观点,静脉给药虽然起效快,但一旦污染或过敏出现严重不良反应则风险很大,故通常避免静脉推注抗菌药。原则上任何抗菌药均应从单独的静脉皮条进药,不允许与其他抗菌药或其他药物混合给药,以免肉眼不能发现、至今尚未了解的药物间的理化反应或相互作用产生严重的反应。为了减缓细菌耐药和避免致敏,应严格限制局部用药.②剂量:重症感染和药物不易达到的部位的感染,其剂量宜大,采用治疗剂量高限;而治疗单纯性下尿路感染可用较小剂量,即治疗剂量低限。老人、小儿、肝、肾功能不全者等的药物剂量必须严格调整,有条件的还需作血药浓度监测,实行个体化给药。③次数:青霉素类、头孢菌素类等β-内酰胺类、红霉素、克林霉素、利奈唑胺等"时间依赖性"抗菌药,其杀菌效能主要取决于血药浓度超过致病菌最低抑菌浓度 MIC 的时间(T > MIC),故应一日多次给药;有报道称,当 T > MIC 相当于给药间期的 40 ~ 50% 时,其临床有效率超过 85%,当 T > MIC 长达给药间期的 60 ~ 70% 时,其细菌根治率高。某些头孢菌素口服缓释制剂的 T > MIC 延长,并减少了给药次数,增加了依从性,在临床中值得扩大验证。而氟喹诺酮类、氨基糖苷类、甲硝唑等"浓度依赖性"抗菌药的杀菌效能主要取决于血药浓度,故可一日给药一次,其疗效提高,而不良反应并未明显增多,除非严重感染时也可一日分 2 次给药。④疗程:疗程决取于感染的种类。通常较重的感染在抗菌治疗后待症状、体征、体温恢复正常,还需继续用药 3 ~ 4 天,各种感染用药具体疗程不一。严重感染、深部

真菌感染、结核病的疗程更长。同样是细菌性脑膜炎，通常流行性脑膜炎（脑膜炎球菌感染）的疗程5～7d；而流感杆菌脑膜炎疗程＞10d；肺炎球菌脑膜炎需退热后继续用药10～14d；革兰阴性菌脑膜炎疗程则需＞4w；隐球菌脑膜炎疗程3月（常同时鞘内注射两性霉素B）；而结核性脑膜炎疗程一般需1.5～2年。⑤联合用药必须严格掌握适应证：即病原菌不明的严重感染，包括免疫缺陷者严重感染；单一抗菌药不能控制的混合感染，如需氧菌或厌氧菌混合感染；单一抗菌药不能控制的重症感染，如败血症、感染性心内膜炎；病原菌易产生耐药的长程治疗如结核病、深部真菌感染；及借助其协同作用的联合用药以提高疗效或减少剂量降低毒副反应。应纠正“一律联合用药治疗感染”的习惯，盲目联合用药有相互拮抗可能，若奏效难定何药起主要作用，不知停用何种药；若出现不良反应，难定何药所致，干扰了下一步治疗方案，故应坚守“单药能治的不用两药，二联能控制的不用三联”的原则。值得强调的是，多数细菌感染只需用一种有效的抗菌药，联合用药仅在上述有适应证时才采用，且大多都以二联足以控制感染。三联、四联除结核病或其它特殊情况外，一般不轻易应用。

根据作用机理，繁殖期杀菌剂如β－内酰胺类、万古霉素与去甲万古霉素、磷霉素等与静止期杀菌剂如氨基糖苷类、多粘菌素等联合常可获协同作用，原因为前一类药物破坏了细菌的细胞壁，利于后一类联合药物进入胞内作用于靶位。繁殖期杀菌剂与静止期杀菌剂联合能同时作用于处于不同生长时期的致病菌。而繁殖期杀菌剂与快速抑菌剂如四环素类、大环内酯类、氯霉素类、林可霉素类联合在体外确有发生拮抗的可能，因后者迅速抑制细菌生长使之处于静止状态，从而减弱前者的杀菌作用，临床上必须合用时，可间隔给药，使二组药物的峰浓度先后出现，且先投用繁殖期杀菌剂，以减少临床上出现拮抗的可能。快速抑菌剂与慢效抑菌剂（磺胺、环丝氨酸等）合用常获相加，静止期杀菌剂与快速抑菌剂合用常呈相加或协同作用。

临床上联合用药可获良效的方案主要有：①金葡菌严重感染的联合用药，常选用头孢唑啉或氯唑西林加万古霉素或利福平，利福平加万古霉素。MRSA严重感染的用药方案中需含万古霉素。②肠球菌严重感染可选氨苄西林、青霉素或万古霉素加链霉素或庆大霉素。③草绿色链球菌性心内膜炎选用青霉素加链霉素或庆大霉素。④革兰阴性杆菌严重感染选用哌拉西林或第二、三、四代头孢菌素加氨基糖苷类，或选用β－内酰胺类与酶抑制剂联合。⑤结核病选用异烟肼、链霉素与利福平联合，或异烟肼、利福平与吡嗪酰胺联合。⑥深部真菌严重感染可选用两性霉素B加氟胞嘧啶等。

5. 特殊情况下的抗菌药物应用

抗菌药物在特殊生理与病理情况下的体内过程与一般正常生理条件下不同,因此其用药剂量与给药方案必须调整。否则,不仅影响疗效,而且会增加药物毒性反应。

(1)肾功能减退时抗菌药物的应用

某些药理特点突出的抗菌药却具有一定的肾毒性;凡是肾功能减退者易于感染;大多数的抗菌药主要经肾排泄,这些都显示肾功能减退者的抗菌药物如何合理应用十分重要。

合理用药的原则:①根据患者肾功能损害程度、药物的肾毒性、主要排泄途径、感染严重程度、药敏结果、是否血透或腹透等因素综合决定抗菌药的品种与剂量;②尽量避免使用肾毒性药物,必须使用时应严格调整剂量;③剂量调整通常以减量法、延长间期法和二者结合三种方式调整给药方案。减量法即将每次剂量减少,而用药间期不变,该法的血药浓度波动幅度较小。延长间期法每次给药剂量不变,但间期延长,血药浓度波动大,可能影响疗效。减量法或减量与延长间期结合较妥当;④实行血药浓度监测,个体化给药是应用毒性明显的药物的安全有效方法。

肾功能不全者宜选用的抗菌药在卫生部颁布的《抗菌药物临床应用指导原则》中已作阐述。药物选择也可根据致病菌的种类,尽量选择表3(附后)中前二组药物[9]。第一组药物大多对肾脏无明显毒性;且主要经肝胆系统排泄,或在体内代谢,或经肾与肝脏双途径排泄。在患者肾功能轻度损害时,可仍给常规剂量;当属中度以上损害时剂量略减少或延长间期。第二组药物大多无明显肾毒性或具轻度肾毒性,主要经肾排泄。根据肾功能损害程度适当调整剂量。第三组药物都具明显的肾毒性,且主要经肾脏排泄,故通常避免选用。当适应证明确必须选用时,应按肾功能损害程度严格调整剂量,有条件的可作血药浓度监测,实行个体化给药。第四组药物具不同类型的明显毒性反应,肾功能不全者不予应用。

①简易法:按肾功能试验结果估计肾功能损害程度调整剂量(表4)。其中内生肌酐清除率反映肾功能最具参考价值,血肌酐其次,血尿素氮影响因素较多。肾功能轻度、中度和重度损害时,其抗菌药每日剂量分别减低至正常剂量的2/3~1/2,1/2~1/5,1/5~1/10,其方法简明,适用于门急诊用药。

②根据内生肌酐清除率调整用药方案:可按附表3给药,该法较准确。内生肌酐清除率测定较繁琐,如未获数据,可以公式粗略估算。

表4　肾功能损害程度估算

肾功能试验	正常值	肾功能损害		
		轻度	中度	重度
内生肌酐清除率 (ml/min)	90～120	>50～90	10～50	<10
血肌酐 μmol/L(mg/dl)	88～132.6 (1～1.5)	132.6～176.8 (1.5～2.0)	176.～442 (2.0～5.0)	>442 (>5)
血尿素氮 μmol/L(mg/dl)	3.2～5.35 (9～15)	7.14～12.5 (20～35)	12.～21.4 (35～60)	>21.4 (>60)

$$\text{内生肌酐清除率(男)} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times (\text{标准体重 kg})}{72 \times \text{血肌酐值 mg/dl}}$$

(女) = 内生肌酐清除率(男) ×0.85

$$\text{标准体重(男)} = 50 + 2.3 \times (\text{实际身高英寸数} - 50)$$

$$= 50 + \frac{2.3 \times (\text{实际身高 cm}/2.54 - 50)}{2.54}$$

$$\text{标准体重(女)} = 45.5 + 2.3 \times (\text{实际身高英寸数} - 50)$$

$$= 45.5 + \frac{2.3 \times (\text{实际身高 cm}/2.54 - 50)}{2.54}$$

③其它:可按药物说明书上介绍的各种图、表、公式调整用药剂量与给药间期。

④个体化给药:应用氨基糖苷类、万古霉素类、两性霉素 B 等药物时,有条件的应进行血药浓度监测,使峰浓度与谷浓度控制在有效而安全的范围:庆大霉素、妥布霉素和奈替米星分别为 5～8mg/L 和 0.5～1.5mg/L;阿米卡星和卡那霉素分别为 20～25mg/L 和 1～4mg/L;链霉素分别为 20mg/L 和 <5mg/L;万古霉素分别为 30～40mg/L 和 5～10mg/L;氯霉素(新生儿)分别为 20mg/L 和 10mg/L。两性霉素 B 的峰浓度不宜超过 2mg/L。肾功能不全者应用磺胺甲噁唑、TMP 或氟胞嘧啶时,也应尽量进行血药浓度监测,其峰浓度分别不得超过 115mg/L、3mg/L 和 80mg/L。

(2)肝功能减退时抗菌药物的应用

目前临床上常规应用的肝功能检验结果并不能确切反映肝脏对药物代谢和排泄的能力,因此对肝功能减退者应用抗菌药尚无较精确的剂量调整方法。总的来说,肝功能减退者应避免使用具肝毒性、或主要经肝胆系统排泄、在肝内代谢比例高、血药浓度显著增高的抗菌药。肝损者避免使用的药物包括四环素类、红霉素酯化物、氯霉素、利福平、两性霉素 B、酮康唑、咪康唑、磺胺药等。林可霉素、培氟沙星、异烟肼等可减量慎用。

能以正常剂量用于肝功能减退者的药物有主要经肾排泄或在肝内代谢比例低的品种，如青霉素与个别头孢菌素类（头孢唑啉、头孢他定）、氨基糖苷类、万古霉素类、多粘菌素，某些氟喹诺酮类（环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、诺氟沙星等）与磷霉素等。严重肝病患者使用经肝胆排泄比例较高的头孢菌素（头孢噻吩、头孢曲松、头孢哌酮、头孢噻肟）、广谱青霉素类、红霉素、克林霉素、甲硝唑和对肝脏有一定影响的氟胞嘧啶、伊曲康唑其剂量应减少慎用。肝、肾功能同时减退者在应用青霉素和头孢菌素类时也应予减量。

（3）抗菌药物在老年人中的应用

老年人抗菌药的药理特点：①肾功能生理性减退。一般35岁以后每增1岁其内生肌酐清除率约下降1ml/min，药物的清除半减期延长，血药浓度比正常人高，故用药剂量需按肾功能减退程度调整。老年人的血肌酐值不能正确反映其肾功能状态，特别是超过442μmol/L（5mg/dl）时更突出。②老年人的肝脏对抗菌药的代谢、灭活和清除功能降低。③体液量减少，脂肪组织中的药物浓度高；血清白蛋白减少，游离药物浓度较高。总之，老年人的血药浓度偏高，易造成药物过量，易发生毒性反应。

老年人细菌感染特点：①免疫功能降低，胃、胆汁和尿中常有细菌生长，易发生感染，常见感染通常依次为慢性支气管炎、肺炎、尿路感染、皮肤软组织感染、胆道感染、心内膜炎、菌血症和败血症等。②常见致病菌为革兰阴性杆菌，其次为金葡菌、肺炎球菌、肠球菌属和真菌等。③常有心血管、呼吸道疾患、前列腺肥大、糖尿病等疾病基础。

抗菌治疗原则：①宜选用杀菌剂，但尽量避免毒性明显的药物。常用青霉素类、头孢菌素类等β－内酰胺类。②剂量宜低，一般为成人剂量的2/3～3/4。可按肾功能减退程度调整。青霉素剂量不宜过大，且需分次给药，以防“青霉素脑病”。③有条件的应作血药浓度监测个体化给药，特别是必须选用毒性明显的品种如万古霉素类、氨基糖苷类时。④不良反应多见，且易于疏忽，需严密观察主动发现，及时处理。⑤重视综合治疗，纠正水、电解质紊乱，密切注视心、肝、肾功能变化。

（4）抗菌药物在新生儿中的应用

新生儿抗菌药的药理特点：①体内酶系统不成熟，影响药物代谢灭活。②肾功能发育不全，经肾排泄的药物清除减缓。③血浆白蛋白与药物结合能力低，游离药物浓度高。④胞外液容量大，药物清除相对缓慢，清除半减期延长。这些因素大多使血药浓度增高，毒性反应增多。

抗菌治疗原则：①通常宜选用安全有效的杀菌剂如青霉素类、头孢菌素等。②剂量应按体重计算。新生儿的药动学过程随日龄而变化，故应按日龄调整剂量与用药方案。③避免使用毒性明显的药物如氨基糖苷类、氯霉素、多粘菌素、万古霉素、呋喃类、四环素类、磺胺药等。必须应用氨基糖苷类、万古霉素类抗菌药时，应作血药浓度监测。氟喹诺酮类通常不选用。④避免肌注给药，以免药物刺激致疤痕形成影响步行。

在儿童中规范应用抗菌药比成人确有更多的难处，主要表现在：①作为发热性的疾病，儿科感染其鉴别诊断的范围虽然比成人小得多，但从病史、体检、实验室等辅助检查各方面获得阳性结果从而作出诊断的难度较大。②规范收集临床标本、明确病原的难度大，即使作痰培养、中段尿培养都有相当难度。③国内缺少小儿致病菌耐药长期监测的资料以指导合理选药。④某些抗菌药在儿童中应用的资料不全，常不能明确可否使用或明确具体用药方案，不良反应的发现也较成人困难。⑤病家对规范用药不能完全接受，增加了医务人员的压力。面对现况，更需要在规范用药上下功夫。

国内大系列关于儿童常见致病菌的种类及其药敏的报道很少，更缺乏相应细菌耐药性监测网络定期发布的信息，因此难以全面系统的归纳。总体上，从城市儿科医院收集的标本测定结果看，常见致病菌及其药敏状况与成人有许多相似之处，少数致病菌存在特异。革兰阴性菌的比例约60%。革兰阴性菌中肠杆菌科细菌超过三分之二，其中一半以上为大肠杆菌，常是呼吸道分泌物、尿培养等最多见的细菌。三分之二的大肠杆菌对氨苄西林呈耐药，对一代、二代和某些三代头孢（噻肟）的耐药率可超过40%。与成人相似，对β－内酰胺酶抑制剂复合剂、碳青霉烯类和阿米卡星非常敏感，但对环丙沙星的耐药率很低，这与儿童中忌用氟喹诺酮类抗菌药有关。至于克雷伯菌属、变形杆菌、肠杆菌属、沙雷菌等对上述抗菌药的敏感率一般比成人为高。近十余年腹泻患儿大便培养以志贺菌属最多见，以往鼠伤寒杆菌比例增多的状态已改变，志贺菌属对氨苄西林、一代头孢、庆大霉素、磺胺等耐药明显，对部分三代头孢、氨曲菌等的耐药率也见增长（12.5～50%），对头孢他定、阿米卡星等仍很敏感。肠杆菌科细菌所以耐药，产超广谱β－内酰胺酶（ESBLS）是一重要原因，其中以克雷伯菌属、大肠杆菌属产酶率为突出，产酶率可达40%以上，对酶抑制剂复合剂、碳青霉烯类等呈高度敏感，对头孢高度耐药。

嗜血杆菌属、卡他莫拉菌的培养条件特殊，规范获取标本要求严，因此，这些细菌所占的比例仅约十分之一，要比实际比例为低。流感杆菌对复方磺胺的

耐药率高，其产酶率已近30%，对氨苄西林的耐药率也近30%。对二代头孢敏感率见下降，有10～20%对头孢克罗耐药。对氯霉素敏感，对三代头孢、阿奇霉素、碳青霉烯类极为敏感。绝大多数卡他莫拉菌产酶，对二代、三代头孢、阿莫西林/克拉维酸、大环内酯类、SMZ－TMP等敏感。

成人中极为常见的铜绿假单胞菌在儿童中致病明显为少。在阑尾炎脓液标本中常可分离到，但对头孢他定、四代头孢、碳青霉烯类、头孢哌酮/舒巴坦、庆大霉素等极敏感。不动杆菌、产碱杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌等其他非发酵菌在儿科尚未成为重要致病菌。

革兰阳性菌的比例稍比成人高（约40%）。分离到的葡萄球菌中以凝固酶（－）葡萄球菌为多，这与成人中以金葡菌为多不同，而耐甲氧西林菌株也以凝固酶（－）葡萄球菌（MRCNS）为高（约70%），耐甲氧西林金葡菌（MRSA）的比例（约15%）明显低于成人（60～80%）。MRSA和MRCNS对万古霉素、替考拉宁、全部敏感，对利福平、磷霉素耐药率低。大多MRSA对SMZ－TMP敏感，但MRCNS大多对SMZ－TMP耐药。大多数甲氧西林敏感的葡萄球菌对耐酶青霉素、头孢、氨基糖苷类、新大环内酯类、克林霉素、磷霉素、利福平、SMZ－TMP等敏感。

肠球菌属多来自尿路，以粪肠球菌为多。对万古霉素、替考拉宁全敏感，对氨苄西林、呋喃妥因也较敏感，对庆大霉素的耐药率见增长。屎肠球菌较耐药。

肺炎球菌中值得重视的是耐青霉素（PRSP）和不敏感菌株（PISP）。虽然PRSP目前仅≥10%，但PISP的比例高，不少城市已超过50～60%。PSSP对青霉素、头孢等均敏感，但对大环内酯类、林可霉素类耐药率已增高。PISP、PRSP对三代、四代头孢、万古霉素、碳青霉烯类、利福平非常敏感，已出现耐三代头孢的菌株。其他链球菌属绝大多数为A组β溶血性链球菌，对青霉素、头孢菌素、酶抑制剂复合剂、林可霉素类很敏感，但常对大环内酯类耐药。

（5）抗菌药物在孕妇中的应用

妊娠期抗菌药的药理特点：①血浆容量大，药物分布容积增加，血药浓度较妊娠前为低，故剂量应采用常规量上限。②孕妇对某些药物的毒性作用较敏感，如四环素和红霉素酯化物易致肝毒性。③氯霉素、四环素类、磺胺药、TMP、呋喃类、氟喹诺酮类、红霉素酯化物、氨基糖苷类、万古霉素、异烟肼等易透过胎盘，对胎儿产生不良反应。

抗菌治疗原则：孕妇任何感染需用抗菌药时必须考虑对母体和胎儿的影响，我国参照美国FDA对抗菌药在孕期应用时的危险性分类规定来选药。即①

B 类药：动物研究无危险性，但人类研究资料不充分，或对动物有毒性，但对人类研究未见危险性，孕妇有明确指征时慎用。包括青霉素类、头孢菌素类、青霉素/β－内酰胺酶抑制剂、氨曲南、美罗培南、厄他培南、红霉素、阿奇霉素、克林霉素、磷霉素、两性霉素 B、特比萘芬、利福布丁、乙胺丁醇、甲硝唑、呋喃妥因等。②C 类药：动物实验显示毒性、人类研究资料不充分，其应用对孕妇益大于危险性，故孕妇在确有用药指症时，充分权衡利弊决定是否选用。包括亚胺培南、氯霉素、克拉霉素、万古霉素、氟康唑、伊曲康唑、酮康唑、氟胞嘧啶、磺胺－TMP、氟喹诺酮类、利奈唑胺、乙胺嘧啶、利福平、异菸肼、吡嗪酰胺类等。③D 类药：已证实对人类有危险性、孕妇避免应用，但确有应用指征、且益大于可能风险时严密观察下慎用，药物包括氨基糖苷类、四环素类。④X 类药：对人类致畸，危险性大于受益，孕妇禁用，药物包括奎宁、乙硫异烟胺、利巴韦林。

综上所述，孕妇最适选用 B 类药，忌用 X 类，避免用 D 类。确需用氨基糖苷类、万古霉素、氯霉素、磺胺、氟胞嘧啶时，必须作血药浓度监测以调整给药方案。

(6)抗菌药物在哺乳妇女中的应用

在乳汁中药物浓度高、且对乳儿有影响的品种有磺胺药、TMP、四环素类、氨基糖苷类等，故乳妇应用时应暂停哺乳。青霉素类与头孢菌素类在乳汁中的浓度低，口服吸收率不高，对乳儿安全，以往曾推荐哺乳妇使用，且可继续授乳。但现今考虑到少量药物仍对乳儿带来潜在影响，出现不良反应，故哺乳期患者应用任何抗菌药物时，均宜暂停哺乳。

(7)免疫缺陷患者的感染

获得性免疫缺陷多由创伤、营养不良、肿瘤、药物、脾切除及某些病原体感染所致，糖尿病、肝、肾功能衰竭以及年老患者也存在一定免疫功能低下。免疫缺陷患者感染发生率高，临床表现不典型，真菌、分枝杆菌等病原多、多重耐药菌感染多、混合感染机会多，且由于病原体的杀灭主要借助于外来抗感染药物，而抗感染治疗的疗效远不如免疫功能正常者，故感染常难控制。

免疫缺陷患者感染常见病原体中，细胞免疫缺陷者感染以李斯德菌、各种胞内感染（如军团菌、结核杆菌与其它分支杆菌、病毒、弓形体等）、真菌、耶氏肺孢子菌等多见；中性粒细胞减少者感染以条件致病菌（如绿脓杆菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、葡萄球菌）、具荚膜的细菌（肺炎球菌、流感杆菌、脑膜炎球菌）及真菌为主；体液免疫缺陷者感染以具荚膜的细菌和病毒为主；而肿瘤及使用导管、异物者发生的感染以局部寄殖菌与革兰阳性菌为主。总的规律为革兰阴性杆菌

为多，但革兰阳性菌、分支杆菌、真菌、多重耐药菌见增多趋势。

免疫缺陷患者感染用药前更应尽力作相应病原检查，并及早进行经验治疗。初始经验疗法常要求尽量覆盖可能的致病菌，采取强有力的抗菌方案，力求奏效后再参照病原培养及药敏结果调整用药方案，即“降阶梯策略”。如常见的中性粒细胞低下（$<500\times10^9/L$）患者肺部感染，可予氨基糖苷类（如阿米卡星、庆大霉素）+ 哌拉西林或头孢他定或头孢哌酮，或单用三、四代头孢菌素或单用碳青霉烯类药物；青霉素过敏者改氨曲南 + 万古霉素；如有弥漫性肺浸润加用 SMZ - TMP；有多发性肺实变者加用红霉素或新大环内酯类药物；导管感染加用万古霉素；有明显腹部感染体征者加用甲硝唑；疑有真菌感染或经正规广谱抗菌药治疗无效者，可予氟康唑抗真菌治疗，疑有曲霉菌感染时可选用两性霉素 B 或伊曲康唑或伏立康唑治疗。

明确病原微生物后可进一步选择作用更强的抗菌药。且应尽量选用强杀菌剂，相应增加给药剂量，采用静脉给药，疗程要足够长，较重感染应联合用药，如果患者使用了免疫抑制剂，更应注意合理调整给药方案。使用激素的患者，感染症状易被掩盖，需予注意。

对于免疫缺陷患者需提高免疫能力，同时给予相应的免疫疗法提高患者的免疫功能（表 5）至关重要。

表 5　免疫缺陷患者的免疫治疗

免疫缺陷情况	提高免疫功能方法
严重粒细胞缺乏	粒细胞集落刺激因子
免疫球蛋白缺乏	大剂量丙种球蛋白
胸腺发育不全	胸腺肽、胸腺移植
严重或先天性免疫缺陷	骨髓移植
糖尿病	严格控制血糖
恶性肿瘤	转移因子、干扰素、香菇多糖、左旋咪唑等
全身营养状况差、低蛋白血症	加强支持、输注白蛋白

二、难治性感染的处理

对于各种病原引起的感染，只要病原明确，感染不是极严重，或是病员仍具一定的免疫能力，全身状态尚可，抗菌、抗感染治疗通常能获得相应疗效。但是，在临床上仍会遇到一些感染难以抗菌药、抗微生物药物治疗控制，达不到预期的疗效。常见原因有：（1）致病原未明确，用药缺乏针对性，还得积极寻找致病原。或是致病原耐药，常规抗菌治疗难以奏效，必须选用对产酶菌、耐药菌有效的药物，或加大剂量，或联合用药。（2）抗感染用药方案不恰当，最常见的就是选用药物难以达到感染部位；药物的剂量、给药途径、给药次数及疗程不恰

当;不恰当的联合用药。(3)患者自身因素,如:严重肝、肾功能不全、自身免疫功能缺陷、治疗不配合,不遵循医嘱等。因此,当临床遇到难治性感染时,要分析病原体是否明确,抗感染用药方案是否恰当。如果患者自身存在特殊情况,抗感染治疗是否已作相应调整。也就是从病原、药物和患者三个基本环节寻找感染难治的原因,以对症下药。此外,还可采取以下措施:

1. 诊断性用药　致病原确实难以确定而病情又危重时,可根据致病菌种类的可能性大小,慎重决定先后应用经典有效的抗菌药,足量3~4天,判断其疗效,以此缩小致病原可能的范围。如以碳青霉烯类,第三、四头孢菌素,或联合氨基糖苷类针对革兰阴性菌;以万古霉素、去甲万古霉素等针对革兰阳性菌。偶尔采用抗结核、抗深部真菌的治疗试验,但均需慎重决定,且同时密切观察病情变化。

常见有厌氧菌参与的混合感染多发生于呼吸系统、腹腔、女性生殖系统。多数医院尚未开展厌氧菌常规培养项目,因此,当正规使用主要针对需氧菌的抗菌治疗未能控制感染,临床上遇到以下情况,常提示为厌氧菌感染或有厌氧菌参与的混合感染:有吸入性肺炎史;口腔、腹腔、盆腔等部位的感染;有组织坏死基础的感染;常规血培养阴性的感染性心内膜炎;组织内有气体产生或有恶臭的感染;常规培养脓液为无菌,涂片染色却见大量形态一致的细菌;伴有黄疸的败血症;脓毒性血栓性静脉炎并引起多发性迁徙性脓肿等。对于有厌氧菌参与的混合感染应注重敞开创面,切除坏死组织等外科处理。治疗时必须使用兼顾需氧、厌氧菌的抗菌治疗方案。如:林可霉素或甲硝唑联合氨基糖苷类或二、三代头孢菌素,对于严重的混合感染,必要时也可选用头孢西丁,拉氧头孢、亚胺培南或氨苄西林-舒巴坦等β-内酰胺酶抑制剂复合制剂。

2. 必要时的手术处理　有时感染控制与治愈并非单靠抗菌药物可以解决,致病菌明确,抗菌药物选择及其用药方案正确也未达到理想疗效,应考虑是否存在局部病灶必须以手术处理。如:肺脓肿、脓胸、膈下脓肿、扁桃体脓肿、肝脓肿(单个、巨大)的脓液引流;如伴厌氧菌感染还需切除坏死组织,予双氧水反复冲洗破坏厌氧环境;切除心内膜炎赘生物;内引流解决脑膜炎脑膜粘连颅内压增高;切除抗菌药物难以清除而反复发作的慢性感染灶(扁桃体、阑尾、胆囊等);取出已发生难治感染的人工关节、支架、起博器等。如不采取这些手术措施,再强大的抗菌治疗方案也难获得满意疗效。

3. 考虑特殊感染及注重发热的鉴别　结核病、布鲁菌病等特殊感染易于漏诊,常成难治性感染,可疑者需作相应检查。因疗程长,一般不作治疗试验。对

于难治性感染，务必勿忘发热鉴别，应尽力寻求排除非感染性疾病的依据，特别要排除肿瘤性疾病和结缔组织性疾病。

4. 必要时停用所有抗菌药　诊断不明的难治性感染在应用多种抗感染方案未能奏效、而患者全身状况尚可时，可慎重考虑停用抗菌药数天，目的在于：观察热型变化；抓紧完成相关病原学检查，如血培养等；进行其他明确诊断的检查；排除药物热；有利于非感染疾病的鉴别等。其间，可以物理降温，药物退热及对症治疗，支持治疗维持。

三、抗菌药主要品种的临床定位

根据国内细菌耐药性监测的资料，目前临床上引起各种细菌感染的致病菌中，革兰阴性菌约占60%以上。其中以大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、变形杆菌等肠杆菌科细菌占50%以上；铜绿假单胞菌、不动杆菌属、黄杆菌、产碱杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌等的非发酵菌占25～40%。革兰阳性菌约占四分之一至三分之一，且以耐药葡萄球菌为主，所占比例近年来有回升趋势。城市综合性教学医院中产青霉素酶的葡萄球菌可高达80%～90%，而耐甲氧西林的菌株也见明显增多，有的监护病房中占40%～90%。此外，尚有一定比例的真菌、厌氧菌等。各种细菌中，耐药菌、产酶菌的比例均见增高，肠杆菌科中出现了产超广谱β－内酰胺酶的大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、枸橼酸杆菌等，有的已占50～70%，碳青霉烯类、β－内酰胺酶抑制剂复合剂与头霉素对其具良好抗菌作用。此外，还出现了耐万古霉素肠球菌和耐青霉素肺炎球菌，近年还见对常用抗菌药均耐药的（泛耐药）铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌和鲍曼不动杆菌，可占0.5～5%，仅对多粘菌素呈敏感。

应用于临床的抗菌药均针对临床病原菌的现状而开发的。居多的品种有β－内酰胺类（青霉素类、头孢菌素类和其它β－内酰胺类）、氟喹诺酮类、大环内酯类和抗深部真菌药等。必须强调每一个品种都具有一定的抗菌及药理特点，然而，掌握同一组药物的共同特点和每一品种最为突出的特点是至关重要的，特别是后者。发挥任一品种的次要特点，临床上也可能显示一定的疗效，但还有比其疗效更优的品种，因此通常不宜运用品种的次要特点。例如氟喹诺酮类、氨基糖苷类对革兰阳性菌有抗菌作用，但作用有限，这些品种通常多不主要用于单纯的革兰阳性菌感染。临床医师应从比较中确定每一抗菌药最突出的、其他品种不可比拟的特点，一旦感染者需要选用该特点的品种时，则疗效多呈满意；避免走弯路，从而赢得了宝贵的治疗和抢救时机。以下的阐述力求对各品种作临床定位，供临床参考。

1. 青霉素类

1.1　青霉素与青霉素Ⅴ　其抗菌谱窄。虽然对革兰阳性菌、阴性球菌、嗜血杆菌属等少数阴性杆菌及螺旋体均有良好作用，但主要用于不产酶的革兰阳性菌包括葡萄球菌、链球菌属、芽孢杆菌等所致感染。

根据血药浓度的高低，不同制剂的适应证略有不同。青霉素钠或钾盐的血药浓度高，可用于较重的感染，如肺炎、心内膜炎、白喉、破伤风、钩体病等。普鲁卡因青霉素血药浓度低，用于轻、中度感染。苄星青霉素的血药浓度极低，主要用于预防感染：预防引起风湿热复发的溶血性链球菌咽喉部感染以及预防心脏瓣膜病或瓣膜手术者因某些操作所致的感染性心内膜炎。青霉素Ⅴ属苯氧青霉素，耐胃酸可口服，其抗菌作用稍次于青霉素，血峰浓度3～5mg/L（服0.5g），用于敏感菌所致的轻度感染，如咽喉炎、中耳炎、支气管炎、丹毒等。

1.2　耐酶青霉素　抗菌谱窄。对青霉素酶稳定，主要用于产酶葡萄球菌所致的各种感染。本组青霉素虽对链球菌、肺炎球菌、表皮葡萄球菌等青霉素敏感菌株也具一定的抗菌作用，但次于青霉素，故一般不用于这些细菌所致感染。因药物难以透过血脑屏障，均不单独用于中枢神经系统感染。

主要品种中抗菌作用强、血药浓度高的为氟氯西林和双氯西林，其次为氯唑西林。氟氯西林的注射剂用于较重感染，而轻症感染可选口服制剂双氯西林，其生物利用度高。相比之下苯唑西林的抗菌作用稍弱，血药浓度较低，故较重的感染需加大剂量至每日6～12g/日。

1.3　氨基青霉素　抗菌谱广。对不产酶的葡萄球菌、链球菌的抗菌作用次于青霉素，对肠球菌有一定的作用，且对流感嗜血杆菌、大肠杆菌、沙门菌属、奇异变形杆菌、志贺菌属等革兰阴性杆菌具相当的抗菌活性。在胆汁中浓度高，易透过血脑屏障，在脑脊液中可达有效水平。虽然某些地区已有一定比例的大肠杆菌、流感嗜血杆菌、沙门菌、志贺菌、葡萄球菌、肠球菌对本组药物耐药，但对部分患者仍可用于上述革兰阴性杆菌、肠球菌所致各种感染，包括中枢神经系统感染。

主要品种有氨苄西林和阿莫西林，其抗菌谱与抗菌活性相似。阿莫西林对肠球菌与沙门菌属的作用较强，而氨苄西林对流感杆菌稍强。然而，阿莫西林的杀菌作用更强更快；皮疹发生率明显低于氨苄西林；同剂量口服后，阿莫西林的血药浓度较高，生物利用度高。因此口服给药，以阿莫西林为优。

1.4　广谱青霉素　抗菌谱广。除了对氨基青霉素敏感的细菌外，本组对包括绿脓杆菌在内的多种革兰阴性杆菌均具一定的抗菌作用。虽然对脆弱类杆

菌等厌氧菌也有作用，但不单独用于厌氧菌感染，以免应用过滥而促使细菌耐药。因此，广谱青霉素主要用于各种革兰阴性杆菌所致的感染。

国内主要应用的品种中，替卡西林比羧苄西林的作用强 2 ~ 3 倍。脲基青霉素的抗菌作用优于羧苄西林，其中哌拉西林与呋苄西林对革兰阴性杆菌的活性与阿洛西林、美洛西林相似或稍强，在胆汁中浓度均较高。美洛西林与哌拉西林又可作为革兰阴性杆菌引起的中枢神经系统感染选用药物。

2. 头孢菌素类

头孢菌素具有类似青霉素的优良药理特点，亦属繁殖期杀菌剂，可用于严重感染和免疫缺陷者感染，与静止期杀菌剂（氨基糖苷类）联合常获协同作用；组织分布好，部分品种可透过血脑屏障，适用于各系统器官感染，毒性低，一般能安全用于小儿、老人和孕妇。大多数头孢菌素对青霉素酶、β - 内酰胺酶稳定，且耐酸，过敏反应发生率低，过敏性休克较少；其抗菌谱对常见致病菌的覆盖率高，因此实用价值更大。现今产 ESBLs 的革兰阴性菌增多，故应适当控制头孢菌素特别是三代头孢的应用。

头孢菌素抗菌谱虽广，但对肠球菌和脆弱类杆菌的作用甚微。各代头孢菌素抗菌谱的侧重点不同，较重的革兰阳性菌感染宜选第一代头孢，而较重的革兰阴性菌感染宜选第三、四代头孢。然而耐青霉素或呈中界的肺炎球菌对第三代头孢非常敏感，因此常用于相应感染。

第一代头孢中较突出的品种为头孢唑啉，可用于感染较重的病例。头孢拉定的抗菌作用稍弱，单药主要用于肺炎或皮肤软组织、泌尿道、消化道等感染，因其毒性低，不含钠，更适用于老年人、新生儿、浮肿、心功能不全、高血压等患者，其不同制剂可供口服，肌注或静脉给药，便于序贯治疗。头孢氨苄的抗菌作用与头孢拉定相似，口服均用于上呼吸道、下尿路、肠道感染及轻度皮肤软组织感染。头孢噻吩对革兰阳性菌作用较强，余无更突出的药理特点。头孢噻啶透过脑脊液的浓度较高，但其肾毒性明显已不应用。头孢噻吩与头孢唑啉在与肾毒性抗菌药或速尿联合用药时，也会呈现肾毒性，应予注意。国内首创的头孢硫脒对肠球菌具独特的抗菌作用，已有临床应用的报道。

第二代头孢菌素的抗菌谱比头孢唑啉等第一代头孢为广。对耐青霉素葡萄球菌等革兰阳性菌的作用稍次于第一代，但对革兰阴性菌所产的 β - 内酰胺酶较稳定，且对其抗菌作用更强，不仅对大肠杆菌、奇异变形杆菌、流感杆菌、沙门菌属和志贺菌属的作用优于第一代，且对部分产气杆菌、肺炎克雷伯菌、枸橼酸杆菌也有一定抗菌活性。头孢呋辛（cefuroxime）是二代头孢中较好的品种，对

肠杆菌科细菌的抗菌作用良好;对细菌产的β-内酰胺酶很稳定;几无肾毒性;能顺利透过血脑屏障;既有注射又有口服制剂。头孢孟多(cefamandole)对革兰阳性的作用与头孢噻吩相似,对阴性菌的作用稍次于头孢呋辛。其分子结构中含四氮唑,会抑制肠道细菌合成维生素K,使凝血酶原、凝血酶减少,大剂量长疗程使用时会引起凝血功能下降。头孢替安(cefotiam)的抗菌谱与头孢呋辛相似,但难以透过血脑屏障,无更突出的药理特点。

第三代头孢菌素的主要特点是对各种革兰阴性杆菌如肠杆菌科细菌的作用突出,毒性低,对一般的β-内酰胺酶较稳定,过多应用可诱导细菌产生超广谱β-内酰胺酶,应予注意。头孢噻肟(cefotaxime)对部分肠杆菌科细菌的作用较优,但对绿脓杆菌的作用较差,在体内代谢使抗菌作用减弱,故严重感染时用药剂量需高。头孢他啶(ceftazidime)是头孢菌素中对绿脓杆菌、沙雷菌属等作用最优的品种,对部分不动杆菌属等其他非发酵革兰阴性杆菌也有一定作用;对某些免疫功能不全者感染具良好疗效。头孢曲松(ceftriaxone)的抗菌作用介于上述两品种之间;透过血脑屏障的药物浓度居头孢菌素首位;其消除半减期长达8h,故每日只需给药1~2次;40%的药物自胆汁排泄,更适用于肝胆系统与中枢神经系统细菌感染,肝或肾功能不全者使用也较为安全,药物剂量的调整不很严格;不良反应主要表现为对肠道正常菌群有一定影响。头孢哌酮(cefoperazone)对绿脓杆菌、沙雷菌属的作用仅次于头孢他啶,对其它革兰阴性菌的作用不如其它第三代品种;对β-内酰胺酶不稳定;约70%的药物自胆汁排泄,故适用于肝胆系统感染及肾功能不全者感染。该药难以透入脑脊液;易引起肠道菌群紊乱,且有四氮唑基团具明确的凝血功能障碍,在大剂量长时间使用时易引起各种出血反应,应测定凝血酶原时间。此外少数病人出现戒酒硫样反应。上述品种是国内临床应用较成熟的品种。头孢唑肟(ceftizoxime)与头孢噻肟相似,但在体内不代谢,半减期稍长,国内应用较少。头孢匹胺(cefpiramide)的分子结构与药理特点与头孢哌酮相类似,对绿脓杆菌的作用更优,但对肠杆菌科细菌的作用稍差。头孢地嗪(cefodizime)与头孢噻肟相似,而绿脓杆菌、肠杆菌属、阴沟杆菌、枸橼酸杆菌、不动杆菌、表皮葡萄球菌、粪肠球菌等对其耐药。该品种具有免疫反应调节作用为最大特点,体内、体外均证实该品种可刺激吞噬细胞杀菌功能,促进炎症细胞趋化作用和$CD4^+$细胞数增高,然而现有的临床资料尚未充分证实该品种对免疫缺陷者感染的疗效优于其它第三代品种。

第四代头孢菌素对革兰阳性菌的作用优于第三代头孢,与第二代头孢相似;对革兰阴性菌的作用优于第三代头孢;主要特点为对广谱β-内酰胺酶稳

定，与酶的亲和力更低；对细菌细胞膜的穿透力更强。主要品种有头孢吡肟（cefepime）头孢匹罗（cefpirome）、头孢噻利等，主要用于各种严重的革兰阴性菌感染，包括部分耐第三代头孢菌素的革兰阴性菌所致感染。是否适用于部分产ESBLs 菌株所致感染尚有争议，通常不推荐。

第一代头孢口服品种头孢氨苄、头孢拉定与头孢羟氨苄的抗菌作用相似，均用于敏感菌所致的上呼吸道、下尿路和肠道等轻症感染。但血药浓度、血清半衰期等略有不同，头孢羟氨苄的血药浓度稍高，血清半衰期稍长，每日给药 2 次即可，药物依从性更好，更适用于儿童。

头孢克罗（cefaclor ）为口服第二代头孢，对革兰阴性菌作用优于第一代头孢；口服吸收好，血药浓度高，进食对药物吸收影响小；胶囊、咀嚼片、混悬剂多种剂型在国内临床已推广应用。头孢呋辛酯供口服，与静脉注射用药可组成序贯给药方案；可是其空腹给药的生物利用度仅为 33%，进餐后可提高至 50%；药片咬碎后效价下降，只可吞服，故幼儿不宜选用。头孢丙烯的口服吸收率也较高，总体与头孢克罗相似。

口服第三代头孢菌素有头孢克肟（cefixime）、头孢布烯（ceftibuten）、头孢地尼，头孢泊肟、头孢他美酯、头孢特仑酯、头孢泊肟酯、头孢妥仑酯等。这些品种虽属第三代头孢，对 β－内酰胺酶稳定；对肠杆菌科细菌的抗菌作用强，但肠球菌属、绿脓杆菌、不动杆菌属等均对其耐药。大多数口服吸收好，半衰期稍长，其中头孢布烯的血药浓度较高。均主要用于耐药革兰阴性菌所致的呼吸道感染、尿路感染、胆道感染等及三代头孢静脉用药取效后的维持治疗。

近年来国内并未见进入临床使用而具突出药理特点的新头孢菌素、品种。国外正在Ⅳ3 期临床开发阶段的 Ceftarolione、ceftobiprole 等。对包括耐甲氧西林金葡菌（MRSA）、多重耐药肺炎球菌（MDRSP）和耐万古霉素肠球菌（VRE）等均具优良作用，前期研究显示其安全性佳，药物动学预测性强，适用于 MRSA 和多种病原菌混合感染，但更待扩大临床验证来证实。

3. 其它 β－内酰胺类

主要包括头霉素、氧头孢烯类、β－内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类和单环类 5 组。

3.1　头霉素：头孢西丁（cefoxitin）、头孢美唑（cefmetazole）、头孢替坦（cefotetan）和头孢米诺（cefminox）等并非头孢菌素，实属头霉素。头孢西丁对需氧菌的抗菌谱与第二代头孢相似，但对包括脆弱类杆菌在内的各种厌氧菌也具良好的抗菌活性；毒性低；对 β－内酰胺酶非常稳定，对部分 ESBLs 也较稳定。适用

于腹部外科、妇产科、口腔科等的革兰阴性需氧菌感染及与厌氧菌的混合感染。可代替青霉素类、头孢菌素或庆大霉素等氨基糖苷类联合甲硝唑、氯霉素或林可霉素的给药方案，以避免氨基糖苷类、氯霉素等的毒副作用，也可作为产 ESBLs 菌株感染的选用药。头孢美唑与头孢西丁相似，其抗菌作用稍强，血药浓度稍高，但难以透入脑脊液，不用于中枢神经系统感染。头孢替坦和头孢拉宗（ceftuperazone）应用较少，前者的半衰期较长，每日给药仅需 2 次，后者对需氧革兰阴性杆菌的作用稍优。

3.2　氧头孢烯类：氧头孢烯类主要有拉氧头孢（moxalactam，latamoxef）和氟氧头孢（flomoxef）。对需氧菌具第三代头孢菌素类似的抗菌谱，且对各种厌氧菌具一定的抗菌作用；对 β－内酰胺酶稳定；血药浓度高而持久，可透入脑脊液。拉氧头孢因影响凝血功能可导致出血，故限制了临床应用。氟氧头孢的血药浓度更高，且未见出血倾向不良反应，主要用于革兰阴性菌感染及与厌氧菌的混合感染等。

3.3　β－内酰胺酶抑制剂：β－内酰胺酶抑制剂与青霉素、头孢菌素合用时，可保护 β－内酰胺类抗生素不被酶破坏，起了扩大抗菌谱和增强抗菌活性的作用。主要包括克拉维酸（clavulanic acid）、舒巴坦（sulbactam）和他唑巴坦（tazobactam）。其中他唑巴坦的抑酶作用最强，依次为克拉维酸和舒巴坦。舒巴坦和他唑巴坦可透入脑脊液。阿莫西林－克拉维酸适用于产酶的葡萄球菌、肠球菌、淋球菌、肠杆菌科细菌、流感杆菌、卡他莫拉菌、脆弱类杆菌等所致感染。氨苄西林－舒巴坦的抗菌谱与阿莫西林－克拉维酸相仿，二药均有静脉注射制剂，后者口服吸收率更高，皮疹发生率较低。头孢哌酮－舒巴坦的抗菌谱更广，该品种不仅与氨苄西林－舒巴坦一样对不动杆菌的抗菌作用突出，而且对多数其他非发酵革兰阴性菌和产 ESBLs 革兰阴性杆菌具良好作用。哌拉西林－他唑巴坦与头孢哌酮－舒巴坦相似，对各种革兰阴性菌具良好作用，且对肠球菌和脆弱类杆菌的抗菌作用强，故更适用于包括腹腔感染和盆腔感染在内的多种严重感染和混合感染。头孢哌酮－舒巴坦替和替卡西林－克拉维酸适用于某些嗜麦芽窄食单胞菌感染。总之 β－内酰胺酶抑制剂的复方制剂除了可作为产酶革兰阴性菌包括产 ESBLs 菌株感染的选用药外，某些品种还可用于非发酵菌所致感染及需氧菌与厌氧菌多种细菌混合感染。

市场上尚有其他配对的 β－内酰胺酶抑制剂的复合制剂如阿莫西林－舒巴坦、美洛西林－舒巴坦等正在临床应用，通常不如上述经典组合，其临床适应证、疗效及其不良反应尚待进一步验证。

3.4　碳青霉烯类：临床应用的碳青霉烯类主要有亚胺培南（imipenem）、帕尼培南（panipenem）、美罗培南（meropenem）、和比阿培南（biobenem）和朵利培南等，其共同特点为抗菌谱极广，抗菌作用强，对革兰阳性与阴性菌、需氧菌与厌氧菌均具有良好作用，但最大的特点为适用于多重耐药或产 β－内酰胺酶的菌株引起的严重的革兰阴性菌感染、混合感染、耐药菌感染和免疫缺陷者感染，也是产 ESBLs 菌株感染疗效优良的品种。亚胺培南具一定肾毒性，且对人体肾脏上皮细胞的去氢肽酶不稳定，故需加用等量的去氢肽酶抑制剂西司他丁（cilastatin）以降低肾毒性和增加原药的浓度。亚胺培南在剂量大、滴速快时可引起中枢毒性反应，特别是老年人、肾功能不全者、有中枢神经系统疾病基础或癫痫病史者更易发生，表现为肌颤、肢体抽动，甚至有癫痫样发作。帕尼培南的抗菌作用与亚胺培南相似，对绿脓杆菌的作用稍差，对革兰阳性菌作用较强，血药浓度较高，也具一定的肾毒性，故加用倍他米隆（betamipron）以减少药物在肾脏中的积聚，减低肾毒性。美罗培南、朵利培南和比阿培南对革兰阳性菌的作用稍次于亚胺培南，对各种革兰阴性菌包括绿脓杆菌、肠杆菌科细菌的作用均稍优，最大的特点为对去氢肽酶稳定，不需与酶抑制剂合用；且中枢毒性较低。诸品种对厌氧菌的作用相仿。

厄他培南（ertapenem）对需氧菌的抗菌谱窄于亚胺培南，绿脓杆菌、不动杆菌等非发酵菌呈耐药，对流感杆菌、卡他莫拉菌作用优，对肠杆菌科细菌优于亚胺培南，对革兰阳性菌较次。该品对人肾去氢肽酶稳定、半衰期较长（4.3～4.6h），可一日给药 1 次。中枢毒性低，主要用于产 ESBL 菌株所致感染，有厌氧菌参与的腹腔、盆腔感染及社区获得性呼吸道感染等，不适用于有绿脓杆菌等非发酵菌的感染。供口服的青霉烯类有法罗培南（Faropenem），其抗菌谱类似厄他培南。

3.5　单环类：主要品种为氨曲南，其抗菌谱窄，对肠杆菌科细菌、流感杆菌、气单胞菌属、淋球菌等具良好抗菌作用，但不动杆菌属、产碱杆菌和各种厌氧菌对本品的敏感性差。对不少 β－内酰胺酶稳定，但可被 ESBLs 水解；可透过血脑屏障；毒性低微；对青霉素或头孢菌素过敏者可慎用该品。适用于严重的革兰阴性菌（不产 ESBLs 菌株）感染，对粒细胞减少等免疫缺陷者感染可获良好疗效。合并革兰阳性菌或厌氧菌感染时，需与克林霉素等抗菌药联合应用。

4. 氨基糖苷类

抗菌谱广，但主要作用于革兰阴性菌、分枝杆菌等。细菌所产的乙酰转移酶、磷酸转移酶和核苷转移酶等氨基糖苷类钝化酶可破坏卡那霉素、庆大霉素、

妥布霉素、西梭霉素等，而阿米卡星（amikacin）、奈替米星（netilmicin）和异帕米星（isepamicin）等对钝化酶较稳定，阿米卡星的抗菌谱与庆大霉素相似，其抗菌活性优于卡那霉素，但稍次于庆大霉素。特点是对许多耐庆大霉素的肠道革兰阴性菌和绿脓杆菌所致感染仍可获良效，而对庆大霉素敏感株所致感染仍应选用庆大霉素。阿米卡星主要影响耳蜗神经，但总体上其耳、肾毒性与庆大霉素无明显差别。奈替米星的抗菌作用与庆大霉素相似；对各种氨基糖苷类钝化酶的稳定性次于阿米卡星，故对耐庆大霉素菌株具良好作用，但不如阿米卡星。其耳、肾毒性较庆大霉素稍低，临床用于革兰阴性杆菌（主要为耐庆大霉素菌株）所致感染。依替米星（etimicin）是国内自主开发的新品种，其分子结构与奈替米星极相似，仅少一双链，故更稳定。已有资料证实依替米星对部分耐庆大霉素的革兰阴性杆菌象奈替米星一样仍具良好作用，其抗菌作用、耳、肾毒性及其临床疗效均与奈替米星相似。异帕米星的抗菌谱与阿米卡星相似。除绿脓杆菌外的大多数革兰阴性菌对异帕米星更敏感。该品对氨基糖苷类钝化酶的稳定性优于阿米卡星。其肾毒性与其它品种相似，而耳、肾毒性比阿米卡星稍低。主要用于革兰阴性杆菌严重感染，特别是对其它品种包括阿米卡星耐药菌株所致感染。妥布霉素与西索米星（sisomicin）虽然对绿脓杆菌等的作用优于庆大霉素，但对钝化酶不稳定，故可用于庆大霉素敏感菌株，而不适用于耐药株所致感染。核糖霉素的抗菌作用比卡那霉素还低，仅用于轻症感染。

氨基糖苷类抗生素主要用于严重的革兰阴性菌或阳性菌感染，常与β－内酰胺类联合用药治疗心内膜、败血症等。一般不单独应用于常见的呼吸道、泌尿道、肠道感染，以免滥用所造成的不良反应。链霉素主要用于治疗结核病，阿米卡星可治疗某些不典型分枝杆菌感染，大观霉素治疗淋病，巴龙霉素治疗肠阿米巴和隐孢子虫感染。新霉素的抗菌作用比卡那霉素强，但对绿脓杆菌均无作用，口服用于肠道感染、作为肠道手术前准备和肝昏迷患者，外用于皮肤创面、五官感染等。

5. 大环内酯类

大环内酯类因具大环内酯环基本结构而得名。按其化学结构可分为14元环：红霉素、克拉霉素、罗红霉素、地红霉素等；15元环：阿奇霉素；16元环：麦迪霉素、乙酰麦迪霉素、螺旋霉素、乙酰螺旋霉素、交沙霉素、柱晶白霉素。

其药物特点为：①抗菌谱较窄，对需氧革兰阳性菌有一定抗菌作用，对革兰阴性球菌及厌氧菌也有一定抗菌作用。②对支原体、衣原体及军团菌等细胞内非典型病原体具良好作用为其一大特点。③可经消化道吸收。组织分布广泛，

但不能通过血脑屏障。④不良反应少，尤其是新品种。

红霉素为大环内酯类抗生素的代表药物，抗菌谱较窄，但对某些金葡菌、表葡菌、各组链球菌和革兰阳性杆菌具一定抗菌作用，对某些革兰阴性球菌如脑膜炎球菌、淋球菌等也具抗菌作用，对流感杆菌作用弱。此外，红霉素对军团菌、胎儿弯曲菌、肺炎支原体、立克次体和衣原体等有良好作用，但耐药现象已趋严重。红霉素对胃酸不稳定，口服吸收少，口服后消化道反应多，静脉给药可引起血栓性静脉炎，红霉素酯化物具肝毒性。

麦迪霉素、螺旋霉素与乙酰螺旋霉素、交沙霉素等八十年代的品种其抗菌作用都未超过红霉素，但胃肠反应减轻，肝毒性甚微，某些品种对厌氧菌作用稍优。柱晶白霉素（吉他霉素）对大部分革兰阳性菌的作用稍次于红霉素，不良反应也稍低，静脉给药的局部刺激作用小。

较新的大环内酯类药物如阿齐霉素与克拉霉素已广泛应用于临床。这些药物对流感杆菌、卡他莫拉菌、淋球菌的作用明显比传统大环内酯类药物强，对厌氧球菌、脆弱类杆菌以及支原体、衣原体、包柔螺旋体等细胞内非典型病原体的作用也增强。其中，克拉霉素的抗菌作用更为突出，罗红霉素的抗菌作用与红霉素相仿或稍差，对支原体、衣原体的作用良好。不易被胃酸破坏，故口服吸收好，组织内浓度多明显高于血药浓度。其消除半减期长，阿奇霉素最长，每日可服药 1 次更方便。不良反应包括肝毒性均低于红霉素。

红霉素主要作为青霉素过敏患者革兰阳性菌所致的上呼吸道感染的替代用药，仅用于治疗轻、中度感染。也用于非典型病原体所致的呼吸道感染、非淋球菌泌尿生殖系感染、淋病与敏感菌所致皮肤软组织感染。红霉素对生物膜形成具抑制作用，故伴有生物膜的感染可合并应用之。由于克拉霉素、阿奇霉素等较新品种对流感杆菌和胞内病原的抗菌作用明显强于红霉素，故更适宜治疗呼吸道感染。克拉霉素、阿奇霉素还用于治疗免疫缺陷患者的分枝杆菌、弓形体感染。克拉霉素对幽门螺旋菌作用突出用于治疗消化道溃疡。

大环内酯类药物可与林可霉素类药物竞争作用 50s 核糖体，产生拮抗作用，故两者不宜合用。主要不良反应为消化道症状，以红霉素为突出。红霉素静滴时常可发生血栓性静脉炎。红霉素酯化物具肝毒性，孕妇和肝功能不全者不宜选用。新大环内酯类消化道反应包括肝毒性明显减少。

国外近年进入临床使用的第三代大环内酯类泰利霉素（Teithromycin）属酮内酯类抗生素，与细菌核糖体有 2 个结合点，与耐红霉素的肺炎链球菌具强大作用，故主要用于多重耐药的肺炎链球菌、流感杆菌、肺炎衣原体、支原体所致的

中、轻度社区获得性呼吸道等感染，成人常规口服剂量 800mg qd。

6. 林可霉素类

本类药物化学结构与大环内酯类不同，但抗菌谱相似。包括林可霉素、克林霉素。药理特点为：①对革兰阳性菌及厌氧菌作用强，革兰阴性杆菌都耐药。②克林霉素与林可霉素的抗菌谱相同，但前者抗菌作用强于后者 4～8 倍，临床疗效优于林可霉素。③两者完全交叉耐药。④林可霉素口服吸收差，受进食影响大，而克林霉素口服吸收率约为林可霉素的 2 倍，且不易受食物影响，故口服效果较克林霉素好。⑤药物能分布到各组织与体液中，尤其在骨、骨髓中的浓度为高，其中以克林霉素的浓度更高，但难以透入脑脊液。药物以经胆汁排泄为主，在胆汁中的浓度高。⑥可引起艰难梭菌所致的伪膜性肠炎。林可霉素致腹泻与伪膜性肠炎发生率均较克林霉素为高。

由于本类药物对革兰阳性菌及厌氧菌抗菌作用强，临床上主要用于各种厌氧菌或金葡菌等革兰阳性菌引起的感染或混合感染，如吸入性肺炎、盆腔、腹腔感染、褥疮所致败血症、牙周炎等，可作为对 β－内酰胺类过敏者革兰阳性菌感染时的替代药。合并革兰阴性菌感染时，可联合氨基糖苷类抗生素治疗。

不良反应以胃肠道反应为主，口服尤其多见，但较轻微。少数腹泻为艰难梭菌引起的伪膜性肠炎，应停药，并口服万古霉素或甲硝唑治疗。本组药物肝病患者慎用，孕妇、新生儿不宜选用。林可霉素大剂量快速静脉给药时可引起血压下降和心电图改变，甚至偶可因神经肌肉接头传导阻滞而发生呼吸、心跳停止，临产产妇避免选用。2g 药物至少以 250ml 液体稀释，在 2h 内缓慢滴完。

7. 四环素类

天然四环素类包括金霉素、土霉素、四环素和去甲金霉素。半合成四环素包括多西环素（强力霉素）、米诺环素（二甲胺四环素）、甲烯土霉素等。半合成四环素因抗菌作用较强、耐药菌株较少、口服吸收较好、半减期长、用药次数少、不良反应轻，有取代天然四环素的趋势。

四环素类的特点为：①为快速抑菌剂，抗菌谱广。不仅对大多数革兰阳性菌与阴性菌具一定抗菌作用，而且对厌氧菌、立克次体、支原体、衣原体、螺旋体和某些原虫也有良好作用。对革兰阳性菌的抗菌作用优于阴性菌。②抗菌作用以米诺环素为最强，多西环素其次，四环素和土霉素最差。③细菌耐药性明显，各品种呈不完全交叉耐药。④半合成四环素口服吸收好，受进食影响小。⑤能广泛分布于各组织与体液中，并储存在肝、脾、骨、牙齿中。在胆汁、前列腺中浓度较高，能透过胎盘，可透入脑脊液。⑥主要经肾脏排泄，清除半减期较

长。肾功能不全者易在体内积聚，但多西环素仍可安全应用。

临床上主要用于布鲁菌病、霍乱、回归热、兔热病、衣原体感染和立克次体病等特殊感染，且为这些感染的首选药。其次用于支原体肺炎、痤疮、酒糟鼻、兔热病、鼠咬热，或与其他药物联合用于炭疽、鼠疫。目前临床上也作为选用药用于性传播性疾病（非淋菌性尿道炎、梅毒、性病性淋巴肉芽肿等）和敏感菌所致的呼吸道、胆道、尿路感染及金葡菌所致的皮肤软组织感染、前列腺炎、产肠毒素大肠杆菌肠炎等。半合成品种可作为万古霉素治疗 MRSA 等感染的替代药，甚至可用于某些耐万古霉素金葡菌感染。替加环素（Tigecycline）为米诺环素的衍生物，对 MRSA、PRSP 和 VRE 的体外作用优于万古霉素和利奈唑胺，口服与静脉给药用于皮肤及皮肤结构感染、腹腔感染等，成人静脉给药常规剂量 50mg q12h，最初剂量 100mg。

不良反应较多。①胃肠道反应，严重者可引起伪膜性肠炎。②肝毒性，大剂量给药、孕妇或伴肾功能不全者更易发生。③肾毒性，肾功能不全者应用天然四环素可加重氮质血症及尿毒症。④学龄前儿童用药可致牙齿黄染，孕妇用药可使胎儿牙齿黄染。⑤抑制胎儿与幼儿的骨骼生长。⑥过敏性皮炎、光敏性皮炎，且呈交叉过敏。⑦耐药菌或与真菌的二重感染。⑧血栓性静脉炎（静滴）、粒细胞减少、婴幼儿颅内压增高、维生素缺乏、中毒性精神病、赫氏样反应等。⑨对动物有致畸作用。⑩米诺环素可引起眩晕、耳鸣、共济失调等前庭功能紊乱，司机、高空作业者慎用，剂量宜小。

用时应药注意：①口服剂量不宜过高，半合成品种可在餐后服用。②避免与制酸剂及含二价、三价阳离子药物同服。③治疗尿感时宜酸化尿液。④肝肾功能不全者不宜选用四环素、慎用半合成四环素。⑤8 岁以下儿童与孕妇避免使用，有严重原发病或免疫功能低下者避免使用。

8. 多肽类

多肽类抗生素包括万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、多粘菌素类、杆菌肽等。目前后两者因全身用药毒性明显已渐被其他药物取代，主要为局部用药，临床常用的主要为前三者。

多肽类抗生素属杀菌剂，其抗菌谱窄，但具独特的抗菌作用，且细菌一般不易产生耐药性，长期用于敏感菌所致的感染包括严重感染、院内感染、耐药菌感染、免疫缺陷者感染，其疗效确切，是抗感染疗法的重要药物。然而，大多数品种的毒性较突出，尤以肾毒性为显著，故临床适应证严格，一般不作为首选药。

8.1　万古霉素和去甲万古霉素

万古霉素(Vancomycin)和去甲万古霉素(Norvancomycin)的化学结构非常相似,其抗菌谱、药理、毒性、临床适应证等均基本相同,后者为国内首创的品种。

共同特点为:(1)对各种革兰阳性菌包括耐甲氧西林金葡菌(MRSA)、耐甲氧西林凝固酶葡萄球菌(MRCNS)和肠球菌属具强大的抗菌活性,对厌氧菌艰难梭菌具良好作用。(2)细菌对该药物不易产生耐药性,在临床应用多年后国内至今未发现确实耐万古霉素的 MRSA 和 MRCNS,肠球菌的耐药率约 6% 以下。(3)组织渗透性良好,药物能迅速分布至各种组织与体液中,可渗过胎盘和炎症的脑膜,在脑脊液中能达到有效浓度。(4)有确切的耳、肾毒性,且与制剂的纯度及剂量、疗程密切有关。有肾脏疾病基础者,或与氨基糖苷类抗生素或襻利尿剂合用时,可加重肾毒性。制剂中的杂质组胺可致上身皮肤潮红、瘙痒、血压下降,即"红人综合征"。(5)药物易溶于水,且性质稳定。

临床上主要用于严重的革兰阳性菌特别是 MRSA、MRCNS 及肠球菌感染,包括败血症、心内膜炎、骨髓炎、化脓性关节炎、肺炎、脑膜炎等。必要时可与氨基糖苷类、利福平、夫西地酸或磷霉素等合用。心血管手术、骨关节手术、人工关节置换术后一旦发生感染,若大多由耐药葡萄球菌 MRSA、MRSE 引起,其后果极为严重,可考虑以万古霉素单剂静滴作为预防用药。脑外科施行脑脊液分流术时,有报道称可以万古霉素(10mg)加庆大霉素(30mg)作脑室内注射预防严重感染,但有争议。口服万古霉素仅用于甲硝唑无效的艰难梭菌所致的伪膜性肠炎,不宜广泛应用,以减少耐万古霉素肠球菌菌株的产生。

肾功能正常的成人采取常规剂量。而肾功能不全者、老年人、新生儿与早产儿,或原有耳、肾疾患基础者一般避免使用万古霉素类。若必须选用,则需借助有关剂量计算公式、图表等严格调整剂量。有条件者,可作血药浓度监测。用药疗程一般不超过 2 周,其间应密切观察,定期复查尿常规和肾功能测定,必要时作听力电测定。

万古霉素的纯度已达 95% 以上,故其毒性已明显低于往年的制剂,通常情况下不必作血药浓度监测。

8.2　替考拉宁(Teicoplanin,壁霉素)

替考拉宁的分子结构、抗菌特点均与万古霉素相似。其特点为:(1)对革兰阳性耐药菌的抗菌作用强大,对大多数金葡菌包括 MRSA、链球菌、肠球菌属和艰难梭菌的作用稍优于万古霉素,但对比例趋增高的凝固酶阴性表葡菌的作用较万古霉素为差。(2)已有少数菌株对其产生耐药性,一般不作为首选药,或不

单独用药。(3)组织分布好,但难以透入脑脊液。(4)消除半衰期长达47小时,每天只需给药1次。(5)不良反应比万古霉素少而轻,尤其耳、肾毒性及红人综合征的发生率明显为低。(6)既可供静脉给药,又可肌肉注射。

根据以上替考拉宁与万古霉素的特点,临床上一般对耐药革兰阳性菌的严重感染仍首选万古霉素或去甲万古霉素,而对于万古霉素难以忍受者、或老人、新生儿、肾功能不全者选用万古霉素有顾虑时,可考虑改用替考拉宁,但需与其他药物联合以减少耐药性产生可能。然而,替考拉宁不适用于中枢神经系统感染。

8.3 多粘菌素类(Polymyxins)

多粘菌素类包括多粘菌素类B和多粘菌素类E(粘菌素),以往是治疗革兰阴性杆菌包括绿脓杆菌严重感染的重要药物。但因毒性明显,故目前已少用,被新型头孢菌素、其他b-内酰胺类抗生素、新型氟喹诺酮类和氨基糖苷类所替代。

其特点为:(1)除变形杆菌外,对各种革兰阴性杆菌包括绿脓杆菌具极强的抗菌作用,对泛耐药的革兰阴性杆菌即对青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类、氟喹诺酮类与氨基苷类全耐药的菌株仍具抗菌作用,但对革兰阳性菌无效。(2)细菌不易产生耐药性。(3)口服不吸收,药物的组织渗透性差,难以渗入组织、空腔和脑脊液等体液中。(4)主要经肾排泄,不良反应发生率高,其肾毒性、神经毒性、神经肌肉接头阻滞明显,此外还有局部刺激、过敏反应、肝毒性等不良反应。

目前多粘菌素主要作为革兰阴性杆菌严重感染的最后选择,仅限用于应用其他抗菌药无效或菌株呈多重耐药或泛耐药时。口服用作肠道术前准备,或预防白血病、粒细胞缺乏者的细菌感染。局部使用于创面、五官的革兰阴性杆菌主要为绿脓杆菌感染,中枢神经系统感染可采用鞘内给药。

全身用药的剂量应限定,疗程一般不超过两周。不宜与其他肾毒性药物合用,也不宜与肌肉松弛剂及麻醉剂合用。肾功能不全者、老人、新生儿不宜注射给药,必须使用时应按肾功能不全程度严格减低剂量。

8.4 杆菌肽(Bacitracin)

主要特点为:(1)对金葡菌等各种革兰阳性菌、耐药菌株具良好的抗菌活性,属慢效杀菌剂。此外,对某些革兰阴性球菌、放线菌、螺旋体和阿米巴原虫也有一定作用,而对革兰阴性杆菌均无效。(2)细菌不易产生耐药性。(3)全身用药时肾毒性明显,而局部用药吸收少,局部刺激小,变态反应少见。

各种软膏、霜剂、溶液用于敏感菌所致的皮肤、软组织、五官、口腔表浅感染，或用于膀胱冲洗，气溶吸入。

9. 氟喹诺酮类

氟喹诺酮类抗菌药属化学合成药，其抗菌谱广，不仅对各种革兰阴性杆菌包括绿脓杆菌、不动杆菌均具有良好抗菌活性，而且对革兰阳性菌、耐药菌以及衣原体、支原体、弓形体、军团菌、结核杆菌及非典型分支杆菌、麻风杆菌等细胞内病原体均具强大作用。大多品种其口服生物利用度高，组织分布好，可透入脑脊液，适用于前列腺、骨关节、中枢神经系统感染，特别对多种病原体所致细胞内感染和耐药革兰阴性菌感染具良效。原则上不用于儿童，以免影响骨关节发育。常用品种中以环丙沙星、氧氟沙星与左氧氟沙星的抗菌作用为突出。其中氧氟沙星与左氧氟沙星对革兰阳性菌的作用较强，对革兰阴性菌的作用稍次于环丙沙星；其口服生物利用度高；不良反应发生率低；与茶碱、咖啡因和华法林等药物的相互作用不明显，因此是比较优良的品种。环丙沙星对革兰阴性菌包括绿脓杆菌的作用较突出，其静脉给药更适用于严重感染者。依诺沙星和培氟沙星的血药浓度高于环丙沙星，但不良反应或药物相互作用较明显，故临床应用应予注意。诺氟沙星的血药浓度低，仅适用于敏感菌所致的肠道、尿路及呼吸道轻度感染。左氧氟沙星（levofloxacin）为氧氟沙星的左旋异构体，其抗菌作用比氧氟沙星略强；口服吸收率高达100%；不良反应更少。洛美沙星（lomefloxacin）、氟罗沙星（fleroxacin）、妥舒沙星（tosufloxacin）和司帕沙星（sparfloxacin）等对革兰阴性菌的作用与环丙沙星相似或稍次，洛美沙星和氟罗沙星的消除半衰期长，一日只需服药1－2次；妥舒沙星和司帕沙星对革兰阳性菌和厌氧菌的作用均更强。然而，氟罗沙星不良反应的发生率高（$>10\%$）。以消化道和神经系统反应为主；洛美沙星与司帕沙星的光敏皮炎较突出；这些都限制了临床应用。

临床上有较大推广前景的品种应具以下特点：①抗菌谱能复盖耐青霉素肺炎球菌等耐药菌、支原体、衣原体等胞内病原，厌氧菌等，且抗菌作用优；②不良反应轻；③细菌不易耐药，需2个位点突变才耐药。其中加替沙星（gatifloxacin）、莫西沙星（moxifloxacin）等具备这些条件，但相应的血糖波动、QT时间延长等不良反应影响其临床价值，临床上应予注意。

氟喹诺酮类抗菌药应用以来，大肠杆菌、葡萄球菌等细菌已产生耐药性，且耐药率明显增高，为此卫生部有文件要求严格其适应证。目前作为经验治疗可用于肠道感染，社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系感染。在药敏试验

证实致病菌对氟喹诺酮类似呈敏感时，可用于革兰阴性杆菌和细胞内感染：①呼吸系感染，特别适用于耐青霉素肺炎球菌、支原体、衣原体、革兰阴性菌等所致的下呼吸道感染，左氧氟沙星、莫西沙星等品种尤为突出；②生殖系感染，包括敏感菌株所致的单纯性、复杂性尿感、细菌性前列腺炎、淋病等；③肠道感染，包括菌痢、旅游者腹泻、中性粒细胞减少者胃肠炎等；④耐氯霉素伤寒及其它沙门菌属感染；⑤革兰阴性杆菌骨髓炎、关节炎；⑥革兰阴性杆菌为主所致腹腔、胆道、盆腔等感染，常与抗厌氧菌药物合用；⑦衣原体、支原体等所致的呼吸道、泌尿生殖系等胞内感染、某些耐药结核杆菌和其它分支杆菌、麻风杆菌所致感染。该类药物不用于手术预防用药。

10. 硝基咪唑类

甲硝唑、替硝唑、奥硝唑的共同特点为：(1)对多种厌氧菌包括脆弱类杆菌、幽门螺杆菌具良好的抗菌作用，仅不产芽孢的革兰阳性杆菌耐药，本组药物对所有的需氧菌无效。(2)对阴道毛滴虫，梨形肠鞭毛虫等原虫具良好作用。(3)口服吸收好，直肠栓剂给药在血中也可达有效浓度。组织分布好，在各种体液包括脑脊液、唾液、精液中均达有效浓度。(4)不良反应以消化道为主，另有过敏反应、白细胞减少等。大剂量用药可引起头痛、肢体麻木、多发性神经炎、共济失调等神经系统症状。少见戒酒硫样反应和血红蛋白尿。

甲硝唑、替硝唑、奥硝唑的分子结构与抗菌作用相似，口服吸收率、半衰期和不良反应稍有差别，某些体外实验显示后二药的抗菌作用较强，血药浓度高，不良反应较少，但临床资料不多，且国内无足够资料证实厌氧菌对甲硝唑的耐药率已居高。

11. 其它抗菌药

11.1　磷霉素

主要的特点为：(1)抗菌谱广，属繁殖期杀菌剂。对大多数革兰阳性菌、阴性菌包括部分耐甲氧西林金葡菌(MRSA)、绿脓杆菌均有作用，但杀菌作用不强。(2)其化学结构特殊，与其他抗生素无明显交叉耐药及交叉过敏；组织分布好，能透入各种组织与体液包括脑脊液中。(3)口服磷霉素钙的生物利用度低，磷霉素氨丁三醇的生物利用度稍高(34% ~41%)，在尿液中长时间保持高浓度，更适用于尿路感染。本品蛋白结合率低。(4)不良反应以消化道为主，腹泻等发生率较高，但反应轻。偶有过敏、嗜酸性粒细胞增多、肝转氨酶增高等。但对肝、肾、血液系统、神经系统的毒性极低。肝、肾功能不全者仍可选用，但必须注视相应毒性反应。

临床上主要用于敏感菌所致的各种轻、中度感染，如尿路感染、肠道感染，皮肤感染、呼吸道感染等。当静脉给药与 b－内酰胺类、氨基糖苷类、万古霉素等联合时，可用于相应的多重耐药革兰阴性杆菌、MRSA 所致的败血症、脑膜炎、肺部感染等。鉴于磷霉素的特点，也常用于病原菌不明的需氧菌感染、肝、肾功能不全者的敏感菌感染等。有研究证实该品对生物膜具抑制作用。

11.2　夫西地酸

本品为杀菌剂。对革兰阳性菌，如金葡菌、表葡菌作用强大，对产酶金葡菌、耐甲氧西林金葡菌也有良好抗菌活性，腐生葡萄球菌、链球菌属、肺炎球菌、肠球菌等革兰阳性球菌对本品较不敏感。百日咳杆菌、破伤风杆菌、炭疽杆菌及产气荚膜杆菌等革兰阳性杆菌对本品也呈敏感。除淋球菌、脑膜炎球菌、难艰梭菌、脆弱类杆菌对本品敏感外，革兰阴性菌多对本品耐药。长期以来，体外试验显示细菌对夫西地酸易产生耐药性，故宜与利福平、大环内酯类抗生素合用以减少耐药。但有报道称某些国家长期局部应用，未见耐药性显著增高。

口服吸收好，食物可减少药物吸收。组织体液分布广泛，并可达有效治疗浓度，脓液中可达血浓度的 80% 左右，但不易透过血脑屏障。蛋白结合率高。

临床主要用于治疗葡萄球菌属包括耐甲氧西林葡萄球菌所致的各种严重感染，如疖、痈、创面感染、骨髓炎、肺炎、败血症、心内膜炎，特别适用于不能耐受万古霉素或去甲万古霉素的病例。口服也可用于治疗伪膜性肠炎。该品已开始在国内应用，其临床地位需经进一步验证。

毒性较低，可见轻微消化道反应、肝功能指标异常等。偶见轻微皮疹，静滴偶见静脉痉挛或栓塞。肝功能不全者、早产儿、伴黄疸的新生儿慎用。

11.3　利奈唑胺(linezolid)

本品属全合成噁唑烷类抗菌药。主要对包括 MRSA、VRE、表皮葡萄球菌、耐青霉素肺炎球菌在内的各种革兰阳性菌具良好抗菌作用，对革兰阴性菌的作用差，对艰难梭菌、类杆菌属等厌氧菌具一定作用。作用于细菌的核糖体，抑制蛋白合成，属抑菌剂，口服吸收快而完全。生物利用度为 100%。主要经肾排泄，消除半减期约 5h。

临床上主要用于耐万古霉素肠球菌感染，MRSA 等革兰阳性菌引起的院内、院外肺炎及复杂性皮肤软组织感染等，或用于万古霉素不能承受的严重感染者。肾功能不全者或轻中度肝功能损害者一般不需减量。不良反应少，主要为消化道反应、发热、菌群失调、肝功能异常、血小板减少等。国内已用于临床，在扩大实践之中。

11.4　达托霉素(daptomycin)　为第一个进临床应用的酯肽类抗生素，药物使细菌内的钾离子等外漏迅速除极，失去合成 DNA 与 RNA 等大分子的能力，从而导致细菌死亡。对革兰阳性菌包括 MRSA、VISA、VRE 具强大杀菌作用，T½ 8.5～9h，常用剂量 6mg/kg. d，每日给药 1 次。适用于革兰阳性菌引起的皮肤软组织感染、菌血症、心内膜炎等，国内尚无药供给。

表 1　细菌感染抗菌药的选择

细菌	抗菌药		
	推荐药	替换药	其它有效药(备注)
金葡菌			
青霉素敏感	青霉素	红霉素大环内酯类 林可霉素类、青 V	
甲氧西林敏感	PRSP	一代头孢，万古霉素或去甲万古，克林霉素	BL/BLI，FQ，红霉素，克拉霉素，阿齐霉素
甲氧西林耐药	万古霉素或去甲万古	替考拉宁，夫西地酸、TMP/SMZ，磷霉素，利福平	社区获得性感染：TMP/SMZ ±利福平，米诺环素等
表皮葡萄球菌	万古霉素或去甲万古	万古霉素＋利福平	头孢菌素，PRSP(敏感者)，FQ
万古耐药葡萄球菌 (VRMRSA VISA，GISA)	利奈唑胺，奎奴普丁/达福普丁	TMP/SMZ，米诺环素，多西环素、利福平，氨基糖苷类	
肺炎链球菌			
青霉素敏感	青霉素	阿莫西林等	大环内酯类、林可霉素类
青霉素耐药	FQ，万古霉素±利福平		非脑膜感染：三、四代头孢，IMP，MER，利奈唑胺
化脓链球菌	青霉素，(严重 B 族链球菌感染＋庆大霉素)	β－内酰胺类，红霉素，阿齐霉素，克拉霉素	
粪肠球菌	青霉素或氨苄西林 脑膜炎、心内膜炎加用庆大霉素	磷霉素，AM/SB，PIP/TZ，万古霉素	对泌尿系统感染，呋喃妥因、阿莫西林、氨苄西林有效。对庆大霉素耐药率已高，对万古霉素耐药率也在上升
屎肠球菌，产 β－内酰胺酶，对氨基糖苷类高度耐药，耐万古霉素(VRE)比例增高	无肯定有效药。 系统性感染予青霉素，氨苄西林，磷霉素；泌尿系统感染予呋喃妥因。 心内膜炎或其它危及生命的严重感染可选用万古霉素，对耐药菌株感染建议予奎奴普丁/达福普丁或利奈唑胺		
淋球菌			
β－内酰胺酶－：	青霉素	氨苄西林	
β－内酰胺酶＋：	头孢曲松，头孢克肟，头孢泊肟	氧氟沙星及其它 FQ，大观霉素	卡那霉素。在亚洲，FQ 耐药
脑膜炎球菌	青霉素	头孢曲松，头孢呋辛，头孢噻肟	磺胺药，氯霉素
卡他莫拉菌	AM/CL，AM/SB，二、三代头孢，TMP/SMZ	阿齐霉素，克拉霉素，地红霉素	红霉素，多西环素，FQ
大肠杆菌	头孢菌素、FQ，TMP/SMZ，APAG，呋喃妥因，IMP，BL/BLI，头霉素等。根据感染部位选药，如：脑膜炎予三代头孢或 MER。对 FQ、头孢菌素等的耐药率增高，尤其是产 ESBLs 菌株		
肠杆菌属(阴沟杆菌、产气杆菌)	APpen＋APAG	TC/CL，PIP/TZ，环丙沙星，IMP，MER	四代头孢 从 ICU 分离出的菌株对头孢他定耐药率高
志贺菌属	FQ，阿齐霉素	服二代头孢，TMP/SMZ，阿莫西林	阿齐霉素

伤寒沙门杆菌	FQ,头孢曲松	氯霉素,阿莫西林,TMP/SMZ,	
肺炎克雷伯杆菌	三代四代头孢,FQ	APAG,TC/CL,AM/SB,PIP/TZ	APpen,IMP,MER,多粘菌素
粘质沙雷菌	三代四代头孢,FQ	氨曲南,庆大霉素,IMP,MER	TC/CL,PIP/TZ
奇异变形杆菌	氨苄西林	TMP/SMZ	
普通变形杆菌	三代头孢,FQ	APAG	IMP,氨曲南,BL/BLI
普罗菲登氏菌属	三代头孢或 FQ ± 阿米卡星	BL/BLI	APpen + 阿米卡星,IMP
摩根菌属	三、四代头孢,FQ,IMP,MER	BL/BLI	APAG
异形枸橼酸杆菌,弗劳地枸橼酸杆菌	IMP,MER,FQ	PIP + 庆大霉素等	APAG,四代头孢
结肠炎耶尔森杆菌	TMP/SMZ,FQ	三代头孢,APAG	
鼠疫耶尔森杆菌	链霉素,庆大霉素	氯霉素,多西环素	体外对 FQ 敏感
嗜沫嗜血杆菌	青霉素或氨苄西林 ± 庆大霉素,AM/SB ± 庆大霉素	二、三代头孢 ± 庆大霉素	对万古霉素、克林霉素、甲氧西林耐药
杜克嗜血杆菌	阿齐霉素,头孢曲松	红霉素,环丙沙星	多数细菌对四环素、阿莫西林、TMP/SMZ 耐药
嗜血流感杆菌			
威及生命	头孢噻肟,头孢曲松	TMP/SMZ,IMP,MER,FQ,氨苄西林	氯霉素
非威及生命	AM/CL,二、三代头孢,TMP/SMZ,AM/SB	同上	阿齐霉素,克拉霉素
百日咳杆菌	红霉素	TMP/SMZ,氨苄西林	AM - CL
布鲁菌属	多西环素 + 庆大霉素或链霉素	多西环素 + 利福平,TMP/SMZ + 庆大霉素	FQ + 利福平
弗朗西丝土拉菌	链霉素,庆大霉素	多西环素	氯霉素,环丙沙星,利福平
铜绿假单胞菌	APpen,三代头孢,IMP,MER,妥布霉素,环丙沙星,氨曲南	哌拉西林、奈替米星、阿米卡星、异帕米星、PIP/TZ,头孢哌酮/SB	多粘菌素
洋葱假单胞菌	TMP/SMZ,IMP,环丙沙星	米诺环素,氯霉素	通常对 APAG 耐药,有些对碳青霉烯类耐药
类鼻疽假单胞菌	头孢他定,AM/CL	TMP/SMZ,IMP	
产碱杆菌属	IMP,MER,Appen,PIP/TZ	TMP/SMZ,某些菌种对头孢他定敏感	对 APAG 耐药:注射用头孢;FQ
嗜麦芽窄食单胞菌	TMP/SMZ,FQ	TC/CL,头孢哌酮/SB,PIP/TZ	米诺环素
不动杆菌属	FQ + 阿米卡星或头孢他定,IMP,MER	AM/SB,头孢哌酮/SB,多粘菌素	超过 5% 的菌株对 IMP 耐药,对 FQ 类、阿米卡星耐药率正在升高
黄杆菌属	哌拉西林,头孢哌酮/SB	FQ,TMP/SMZ	
脑膜炎败血性黄杆菌	万古霉素 ± 利福平,PIP/TZ	环丙沙星,左氟沙星	体外敏感性与临床疗效不相关
霍乱弧菌	多西环素,FQ	TMP/SMZ	0139 菌株对 TMP/SMZ 耐药
副溶血弧菌	抗菌药不耐缩短病程		体外对 FQ、多西环素敏感
创伤弧菌、溶藻弧菌、少女弧菌	多西环素 + 头孢他定	头孢噻肟,FQ	APAG
亲水气单胞菌	FQ	TMP/SMZ,二、三、四代头孢	APAG,IMP,MER;四环素(有些对碳青霉烯类耐药)
类志贺邻单胞菌	环丙沙星	TMP/SMZ	AM/CL,一、二、三、四代头孢,IMP,MER,四环素,氨曲南
幽门螺杆菌	奥美拉唑或兰索拉唑 + 阿莫西林 + 克拉霉素,呋喃唑酮,铋剂 + 四环素 + 甲硝唑 + 奥美拉唑		
空肠弯曲菌	FQ(耐药率正在上升)	红霉素	克林霉素,多西环素,阿齐霉素,克拉霉素
JK 群棒状杆菌	万古霉素	青霉素 + APAG	

白喉棒状杆菌	红霉素	克林霉素	利福平
腊样芽胞杆菌、枯草杆菌	万古霉素,克林霉素	FQ,IMP	
炭疽杆菌	环丙沙星,多西环素	青霉素、红霉素,氯霉素,克林霉素	已有产β-内酰胺酶菌株报道
李斯德菌属	氨苄西林,阿莫西林	TMP/SMZ	红霉素,青霉素,APAG
脆弱类杆菌	甲硝唑	克林霉素	头霉素类,IMP,MER,TC/CL,PIP/TZ,AM/SB,头霉素类,AM/CL,氯霉素
消化链球菌	青霉素	克林霉素	红霉素,多西环素,
阴道加特纳尔菌(阴道杆菌)	甲硝唑	克林霉素	
艰难梭菌	甲硝唑	万古霉素	杆菌肽
破伤风杆菌	青霉素,甲硝唑	多西环素	IMP
产气荚膜杆菌	青霉素±克林霉素	多西环素	红霉素,氯霉素,头孢唑林,头霉素类,APpen,IMP
乳酸菌属	青霉素或氨苄西林±庆大霉素	克林霉素,红霉素	
以色列氏放线菌	AMP,青霉素,	多西环素,头孢曲松	克林霉素,红霉素,
梅毒螺旋体	苄星青霉素	多西环素,头孢曲松,四环素	
钩端螺旋体	青霉素	多西环素,氨苄西林,头孢噻肟	
伯氏包柔螺旋体	头孢曲松,头孢呋辛,多西环素,阿莫西林	青霉素,头孢噻肟	克拉霉素,根据疾病严重程度选药
回归热包柔螺旋体	多西环素	红霉素	青霉素
肺炎衣原体	多西环素	红霉素,FQ	阿齐霉素,克拉霉素
沙眼衣原体	多西环素,阿齐霉素	红霉素,氧氟沙星	左氟沙星
伯氏考克斯体(Q热)			
急症	多西环素	红霉素	脑膜炎考虑FQ
慢性	环丙或多西环素+利福平	FQ+多西环素×3年 克拉霉素	氯喹+多西环素 TMP/SMZ,多西环素,FQ
军团菌属	FQ,阿齐霉素,红霉素±利福平		
肺炎支原体	红霉素,阿齐霉素,克拉霉素,地红霉素,FQ	多西环素	
星形奴卡菌	TMP/SMZ,磺胺药	米诺环素	脑脓肿:阿米卡星+IMP或头孢曲松或头孢呋辛
巴西奴卡菌	TMP/SMZ,氨苄西林,阿莫西林	AM/CL	阿米卡星+头孢曲松 FQ
立克次体	多西环素	氯霉素	
抗绿脓杆菌氨基糖苷类	APAG:	APpen:	抗绿脓杆菌青霉素
氟喹酮诺类	FQ:	IMP:	亚胺培南-西司他丁
美洛培南	MER:	MRSA:	耐甲氧西林金葡菌
耐甲氧西林表葡菌	MRSE:	PIP/TZ:	哌拉西林-他唑巴坦
替卡西林-克拉维酸	TC/CL:	PRSP:	耐酶青霉素
氨苄西林-舒巴坦	AM/SB:	AM/CL:	阿莫西林-克拉维酸
β-内酰胺类/酶抑制剂	BL/BLI:		

表2　感染性疾病的经验用药

疾病名	相关情况	常见致病菌	首选方案	替代方案
败血症、中毒性休克	新生儿(<1周)	B组链球菌、大肠杆菌、克雷伯菌属、金葡菌、李斯特菌	氨苄西林+头孢噻肟	氨苄西林+APAG、氨苄西林+头孢曲松
	新生儿(1~4周)	以上致病菌及流感杆菌、表葡菌	氨苄西林+头孢噻肟、氨苄西林+头孢曲松	氨苄西林+APAG,加万古霉素(MRSA,MRCNS,MSSA)
	儿童,无中性粒细胞减少症	肺炎球菌、脑膜炎球菌、金葡菌、流感杆菌(少)	头孢噻肟或头孢曲松、+万古霉素	氨曲南+利奈唑胺
	脾切除者	肺炎球菌、流感杆菌、脑膜炎球菌	头孢噻肟、头孢曲松	左氧氟沙星、莫西沙星
	成人,无免疫缺陷,原发病灶不明,可能来自腹腔内或盆腔内	需氧杆菌、阳性球菌、厌氧菌	TC/CL、PIP/TZ、IMP、MER	三、四代头孢+克林或甲硝唑、FQ+克林
			若有MRSA:+万古(必要时,改利奈唑胺)	
	尿道损伤、检查、手术等	需氧阴性杆菌,肠球菌	氨苄西林+庆大,PIP/TZ,TC/CL,IMP,MER	FQ、磷霉素
	中性粒细胞<500/mm³	多为需氧阴性杆菌(包括绿脓杆菌),次为金葡菌、真菌(念珠菌、曲菌)、草绿色链球菌	头孢他啶、IMP、MER	APAG+(APpen或TC/CL或PIP/TZ)、APAG+头孢他啶
	烧伤	肠杆菌属、金葡菌、表葡菌、粪肠球菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、真菌	万古+阿米卡星+哌拉西林	
	褥疮	多重感染:化脓性链球菌(A、C、G组)、肠球菌、需氧链球菌、肠杆菌科、假单孢菌、类杆菌属、金葡菌	IMP、MER、TC/CL、PIP/TZ	环丙或左氟沙星+克林或甲硝唑
	疖、蜂窝织炎	金葡菌	PRSP:苯唑	头孢唑啉、万古
	吸毒	金葡菌	PRSP+APAG	万古+APAG
	丹毒、坏死性筋膜炎、水痘继发感染等	A、B、C、G组链球菌(化脓性)	青+克林	红霉素、头孢曲松+克林
静脉系感染	静脉导管、外周血管留置针	表葡菌、金葡菌	万古(或加PRSP)	若不属于MRSE/MRSA:PRSP
感染性心内膜炎	瓣膜性或先天性心脏病	草绿色链球菌、其它链球菌、肠球菌、葡萄球菌	(青或氨苄西林)+苯唑+庆大	万古+庆大
	瓣膜修复术:早期(术后2月内)	表葡菌、金葡菌、大肠杆菌、类白喉杆菌、真菌	万古+庆大+利福平	
	晚期:术后>2月	表葡菌、草绿色链球菌、肠球菌、金葡菌	同上	
脑脓肿	原发或邻近器官感染	链球菌属、类杆菌属、肠杆菌科、金葡菌、少数奴卡菌属	三代头孢(头孢噻肟或头孢曲松)+甲硝唑	青+甲硝唑
	术后、创伤后	金葡菌、肠杆菌科	苯唑+三代头孢	万古+三代头孢
脑膜炎	新生儿(<1月)	B组链球菌、大肠杆菌、李斯特菌属等	氨苄西林+头孢噻肟	氨苄西林+庆大
	1~3月	肺炎球菌、脑膜炎球菌、少见流感杆菌	氨苄西林+头孢噻肟或头孢曲松+地塞米松	万古+头孢噻肟或头孢曲松+地塞米松
	3月~50岁	肺炎球菌、脑膜炎球菌、少见流感杆菌	头孢噻肟或头孢曲松+地塞米松+万古	MER+地塞米松+万古

脑膜炎	>50 岁或酒精中毒或衰竭	肺炎球菌、李斯特菌属、阴性杆菌	氨苄西林 + 头孢噻肟或头孢曲松 + 地塞米松	MER + 地塞米松
	细胞免疫受损	李斯特菌属、阴性杆菌	氨苄西林 + 头孢他啶	
	伤后、术后	肺炎球菌(脑脊液漏)、金葡菌、大肠杆菌、绿脓杆菌	万古(明确为 MRSA) + 头孢他啶	MER
	脑室脑膜炎(脑室 - 腹膜腔分流术感染)	表葡菌、金葡菌、大肠杆菌、少见白喉杆菌、痤疮丙酸杆菌	儿童:万古 + 头孢噻肟或头孢曲松 成人:万古 + 利福平	
	CSF 阳性球菌	肺炎球菌	万古 + (头孢噻肟或头孢曲松) ± 地塞米松 青、氯(青霉素过敏者) 氨苄西林 + 庆大 头孢他啶 + 庆大	
	染 阴性球菌	脑膜炎球菌		
	色 阳性杆菌	单核细胞增多性李斯特菌		
	阴性杆菌	流感杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌		
慢性脑膜炎	CSF 培养阳性	肺炎球菌	青	
	症状 + CSF 中淋巴细胞增多≥ 4W	结核杆菌、隐球菌、肿瘤、致病菌不明(34%)	依病原菌而定,不急于行经验治疗	
	HIV 感染者	>50 岁:隐球菌、抗酸杆菌、梅毒、HIV 化脓性脑膜炎、单核细胞增多性李斯特菌	依病原菌而定	
会厌炎	儿童	流感杆菌、化脓性链球菌、肺炎球菌、金葡菌	头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松	AM/SB、SMZ - TMP
	成人	A 组链球菌、流感杆菌		
咽炎	渗出性	A、C、G 组链球菌、病毒、传染性单核细胞增多症、白喉杆菌、溶血不动杆菌、肺炎支原体	青、苄星青霉素、	青 V、红霉素、口服二代头孢、阿齐霉素、克拉霉素 克林、AM/CL
	膜性	白喉杆菌、奋森咽峡炎(厌氧菌、螺旋体)	抗毒素 + 红霉素(白喉杆菌)	
			奋森咽峡炎:首选青,次选克林	
外耳炎	游泳者	假单胞菌属、肠杆菌科、变形杆菌属、真菌(少) 急性感染:金葡菌	滴耳液:氧氟沙星、多粘菌素 B + 新霉素 + 氢化考的松、环丙沙星 + 氢化考的松 急性:双氯西林口服	
	糖尿病急性恶性外耳炎	假单胞菌属	MER、环丙沙星、头孢他定、头孢吡肟、哌拉西林或替卡西林 + 庆大	
慢性外耳炎	皮脂溢		滴耳液:多粘菌素 B + 新霉素 + 氢化考的松 + 硫化硒	
中耳炎	急性渗出性	肺炎球菌、流感杆菌、卡他摩拉菌、A 组链球菌、金葡菌、肠杆菌科、病毒	阿莫西林、AM/CL、口服头孢、头孢曲松(单剂)等三代头孢	TMP - SMZ、克拉霉素、阿齐霉素
	慢性中耳炎反复发作	同上	AM/CL、头孢呋辛酯	口服二代头孢,滴耳液
	经鼻气管内插管 48h 后急性中耳炎	假单胞菌属、克雷伯菌、肠杆菌	三代头孢、头孢吡肟、IMP、MER、TC/CL、环丙沙星	
乳突炎	急性	肺炎球菌、链球菌、金葡菌、流感杆菌、绿脓杆菌	同急性中耳炎。金葡菌所致者选用 PRSP 或万古	
	慢性	多种细菌:厌氧菌、金葡菌、绿脓杆菌	IMP、TC/CL、PIP/TZ 外科处理	
急性鼻窦炎		肺炎球菌、流感杆菌、卡他摩拉菌、A 组链球菌、厌氧菌、病毒、金葡菌	AM/CL、头孢呋辛酯、TMP/SMZ、头孢克罗	青霉素严重过敏:克拉霉素 局部引流、滴鼻液

慢性鼻窦炎		厌氧菌(类杆菌、消化链球菌、梭杆菌属)	抗菌药常无效,急性发作同上 局部引流,滴鼻液,外科处理	
支气管炎	婴儿或儿童(<5 岁)	病毒	多不用抗菌药	
	青少年及成人急性支气管炎	病毒、肺炎支原体、肺炎衣原体、百日咳杆菌	一般用药方案不定,除非存在肺炎使用抗菌药	
	成人慢支急变(多为合并 COPD 吸烟者)	病毒、肺炎球菌、流感杆菌、卡他莫拉菌	TMP/SMZ、阿莫西林、多西环素、AM/CL、口服头孢、克拉霉素、阿齐霉素、FQ	
儿童肺炎	新生儿	病毒、B 组链球菌、李斯特菌、大肠杆菌、金葡菌、绿脓杆菌、沙眼衣原体、梅毒螺旋体	氨苄西林或 PRSP + 庆大或头孢噻肟,MRSA:万古或利奈唑胺,衣原体:红霉素	
	1 ~3 月(通常不发热)	沙眼衣原体、病毒、包特菌属	红霉素、阿奇霉素	发热者加头孢噻肟
	4 月 ~5 岁	呼吸道病毒、肺炎球菌、流感杆菌、支原体、金葡菌、结核杆菌	氨苄西林、阿莫西林、	ICU:头孢噻肟、头孢曲松
	5 岁 ~15 岁	支原体、肺炎球菌、肺炎衣原体、结核杆菌、病毒	阿莫西林 + 克拉霉素或阿奇霉素	阿莫西林 + 红霉素或多西环素
成人肺炎	成人(任何年龄)	流感杆菌、副流感腺病毒、呼吸道合胞病毒、汉坦病毒属	早期应用金刚烷胺、金刚乙胺	
	成人社区获得性:门诊无并发症	肺炎球菌、肺炎支原体、呼吸道病毒、肺炎衣原体	阿莫西林或 AM/CL + 阿奇霉素或克拉霉素	多西环素、克拉霉素或阿齐霉素,左氟沙星等
	成人,社区获得性:门诊,有并发症(吸烟、酒精中毒、支扩、COPD)	肺炎球菌、流感杆菌、口腔厌氧菌、莫拉菌属、大肠杆菌、金葡菌	(阿齐霉素或克拉霉素)或(左氟沙星、莫西沙星) + (阿莫西林、AM/CL、口服二、三代头孢)	
	社区获得性,住院非 ICU	同上	(红霉素或阿齐霉素) + 二代、三代头孢	左氟沙星、莫西沙星
	社区获得性,需 ICU	除上外,金葡菌、鹦鹉衣原体、	左氟沙星、莫西沙星	阿齐霉素 + 三代头孢或厄他培南
	院内获得性	阴性需氧杆菌(大肠杆菌、克雷伯菌、不动杆菌、假单胞菌属)、金葡菌、肺炎球菌、厌氧菌	IMP 或 MER + 左氟沙星、或莫西沙星	四代头孢或 PIP/TZ + 妥布
	院内感染(中性粒细胞 <500/mm^3)	以上致病菌 + 真菌(念珠菌、曲菌)	以上方案。高度怀疑真菌:两性霉素 B,静脉感染、耐药肺炎球菌:万古	
	免疫缺陷	卡氏肺孢虫、支原体、深部真菌、卡波斯基肉瘤、淋巴瘤	TMP/SMZ、氨苯砜 + TMP	克林 + 磷酸伯喹等
吸入性肺炎	伴/不伴肺脓肿	脆弱类杆菌、消化链球菌、梭杆菌属	克林,AM/CL,AM/SB	头霉素类、TC/CL、PIP/TZ、青
急性肾盂肾炎	轻度、门诊病人	肠杆菌科(多为大肠杆菌)、肠球菌	阿莫西林、磷霉素、口服 FQ	AM/CL、口服头孢、TMP/SMZ
	住院病人	同上	氨苄西林 + 庆大、三代头孢、Appen、静脉用 FQ	TC/CL、AM/SB、PIP/TZ、厄他培南
急性单纯性尿路感染		肠杆菌科(大肠杆菌)、腐生葡萄球菌、肠球菌	TMP/SMZ - DS、阿莫西林、FQ	口服头孢、呋喃妥因、多西环素、TMP、AM/SB、磷霉素
	STD 危险因素	沙眼衣原体	多西环素	阿齐霉素
	复发(每年≥3 次)	所有以上两项致病菌	复发时 TMP/SMZ、磷霉素有效抗菌药长期口服	

复杂性尿路感染	导管、梗阻、反流、氮质血症、移植后	肠杆菌科、绿脓杆菌、肠球菌	氨苄西林 + 庆大、PIP/TZ、IMP、MER	按药敏结果静脉用FQ、万古（阳性球菌、青霉素过敏者）
无症状菌尿	学龄前		基于培养加药敏	
	孕妇	阴性需氧杆菌、溶血链球菌	前三月定期检查，阳性时予阿莫西林、呋喃妥因、口服头孢、TMP/SMZ、TMP 单用甚磷霉素等三天	
	泌尿科介入，如导尿	阴性需氧杆菌	尿培养，然后 TMP/SMZ - DS 或磷霉素等三天	
肾周脓肿	与葡萄球菌菌血症有关	金葡菌	PRSP、头孢唑啉	万古
	肾盂肾炎基础	肠杆菌科	见肾盂肾炎，复杂性尿路感染	
前列腺炎	急性≤35 岁	淋球菌、沙眼衣原体	先治疗淋球菌、后按非淋球菌尿路感染治疗或氧氟沙星	
	>35 岁	肠杆菌科	FQ、TMP/SMZ	
	慢性细菌性	肠杆菌科 、肠球菌、绿脓杆菌	FQ（环丙、氧氟沙星）	TMP/SMZ
前列腺炎综合征	非细菌性	不明，可能为衣原体、溶脲脲原体	多西环素	红霉素
盆腔炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿		淋球菌、衣原体、粪肠球菌、肠杆菌科、链球菌	（左）氧氟沙星 + 甲硝唑、头孢曲松 + 多西环素	头霉素类 + 多西环素、克林 + 庆大
胆囊炎、胆管炎、胆道阻塞		肠杆菌科、肠球菌属、类杆菌属、梭状芽孢杆菌属	APpen ± 甲硝唑、厄他培南、IMP、MER、TC/CL、PIP/TZ、AM/SB	三代头孢 +（甲硝唑或克林）、氨曲南 + 甲硝唑、环丙沙星 + 甲硝唑
胃肠炎	未成年人及婴儿坏死性小肠结肠炎	大肠杆菌、表葡菌、绿脓杆菌、产气荚膜杆菌	替卡西林 + APAG、三代头孢	万古 + APAG + 克林、氨苄西林 + APAG + 甲硝唑
	婴儿	致病性大肠杆菌	TMP/SMZ	口服多粘菌素、新霉素
	旅游者腹泻	产毒素大肠杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、弯曲菌属、阿米巴、艰难梭菌	FQ + 易蒙停、TMP/SMZ - DS，阿奇霉素、利福霉素	
	轻度腹泻（≤3 次/日、症状轻微）	杆菌、病毒、寄生虫	流质	
	中度腹泻（≥3 次/日、有系统症状）	同上	抗动力药 + 补液	
	重度腹泻（≥6 次/日、发热、里急后重、脓血、粪便脓细胞）	志贺菌、沙门菌、空肠弯曲菌、大肠杆菌 0157：H7、艰难梭菌、溶组织阿米巴	FQ	TMP/SMZ - DS
			若近期使用抗菌药，可能为艰难梭菌性肠炎，加：首选甲硝唑、次选万古	
肝脓肿		大肠杆菌、类杆菌属、肠球菌、溶组织阿米巴	氨苄西林 + APAG + 甲硝唑（三代头孢、TC/CL、PIP/TZ、AM/SB、FQ）+ 甲硝唑	甲硝唑 + IMP 或 MER
胰脓肿、坏死性胰腺炎		肠杆菌科、肠球菌、金葡菌、表葡菌、厌氧菌、念珠菌	头霉素类、TC/CL、PIP/TZ、AM/SB	IMP、MER 或 FQ
腹膜炎	原发性	肠杆菌科、肺炎球菌、肠球菌、厌氧菌	头孢噻肟、TC/CL、PIP/TZ、AM/SB、厄他培南	头孢曲松、氧氟沙星
	继发性（肠穿孔等）	肠杆菌科、肠球菌、类杆菌属、绿脓杆菌	阴性厌氧杆菌：克林、甲硝唑，阴性需氧杆菌：APAG、三、四代头孢、APpen、氨曲南、FQ，兼顾两者：头霉素类、TC/CL、PIP/ TZ、AM/SB、IMP、MER	
	与腹膜透析有关	金葡菌、表葡菌、绿脓杆菌、阴性杆菌、分枝杆菌	万古 + 抗绿脓杆菌三代头孢、万古 + APAG、	

直肠肛周脓肿		肠杆菌科、类杆菌属、肠球菌	阴性厌氧杆菌：克林、甲硝唑，阴性需氧杆菌：APAG、二代、三代、四代头孢、氨曲南、APpen、FQ、TMP/SMZ，阴性厌氧、需氧杆菌：头霉素类、TC/CL、PIP/TZ、AM/SB、IMP、MER	
蜂窝织炎、丹毒	肢端	A 组链球菌、金葡菌	PRSP 或头孢唑啉	头孢唑啉、AM/CL、阿齐霉素或克拉霉素
	面部	同上	PRSP 或同上	一代头孢、万古、AM/CL
	糖尿病合并丹毒	以上致病菌及肠杆菌科、梭状芽孢杆菌	轻：二、三代头孢、AM/CL 重：IMP、MER	
外伤感染	无热	多重菌：金葡菌、A 组链球菌、厌氧链球菌、肠杆菌、产气荚膜杆菌、破伤风杆菌、（若暴露于水中：绿脓杆菌、气单孢菌属）	AM/CL、一代口服头孢	红霉素、克拉霉素 阿齐霉素、克林
	发热（败血症）		AM/SB、TC/CL、PIP/TZ、IMP、MER	PRSP、环丙 + 克林
伤口、术后感染	无败血症	金葡菌、A 组链球菌、大肠杆菌	口服一代头孢、AM/CL	苯唑 ± FQ
	败血症	同上	TC/CL、PIP/TZ、AM/SB	一、二、三代头孢
	消化道或女性生殖道	以上致病菌 + 类杆菌属、厌氧菌、肠球菌、B、C 组链球菌	头霉素类、TC/CL、PIP/TZ、AM/SB、二、三代头孢 + 甲硝唑、IMP、MER	
产后乳腺炎		金葡菌	苯唑、头孢唑啉	克林
乳腺脓肿	产后	金葡菌	苯唑或头孢唑啉	万古
	非产后	金葡菌、类杆菌属、消化链球菌	克林、苯唑或头孢唑啉 + 甲硝唑	AM/SB、AM/CL 万古 + 甲硝唑
脓毒性关节炎	<3 月（新生儿）	金葡菌、大肠杆菌、B 组链球菌、淋球菌	PRSP + 三代头孢	若为 MRSA：万古 + 三代头孢
	儿童（3 月 ~14 岁）	金葡菌、化脓性链球菌及肺炎球菌、流感杆菌	PRSP + 三代头孢	万古 + 三代头孢
成人急性单关节炎	15 ~40 岁	淋球菌、金葡菌、链球菌	阴性菌：头孢曲松、头孢噻肟	阳性球菌：PRSP，万古
	>40 岁，非风关	淋球菌、金葡菌	PRSP + 三代头孢	PRSP + 环丙
	风关	金葡菌、链球菌、阴性球菌		
关节术后、关节腔注射后		表葡菌、金葡菌、大肠杆菌、败血假单孢菌	万古 +（环丙或氨曲南或 APAG 或头孢吡肟）	环丙 + 利福平、氧氟沙星 + 利福平
化脓性滑囊炎		金葡菌、结核分枝杆菌、海分枝杆菌	PRSP	一代头孢或万古或环丙 + 利福平，利奈唑胺
血源性骨髓炎	新生儿（1 ~4 月）	金葡菌、阴性杆菌、B 组链球菌	PRSP + 三代头孢	万古 + 三代头孢
	儿童（ >4 岁），	金葡菌、A 组链球菌、少	PRSP	万古、克林
	病灶常近长骨骨骺	见大肠杆菌	或加三代头孢	
	成人（ >21 岁）常累及椎管	金葡菌、各种需氧、厌氧球菌或杆菌	PRSP、头孢唑啉	万古
	镰状细胞性贫血，	沙门菌属等阴性杆菌	FQ（儿童不用）	三代头孢
	滥用静脉给药、血透	金葡菌、绿脓杆菌	PRSP + 环丙	万古 + 环丙沙星
	人工关节	表葡菌、金葡菌、化脓性链球菌	万古 + 利福平	利福平或利奈唑胺 + FQ
局部骨髓炎	骨折后复位及内固定	大肠杆菌、金葡菌、绿脓杆菌	PRSP + 环丙、左氟沙星	万古或利奈唑胺 + 三代头孢
	关节修复术或胸骨切开术	金葡菌、表葡菌	万古 + 利福平	

	鞋钉刺伤	绿脓杆菌	头孢他啶、头孢吡肟	环丙、左氟沙星
	神经缺损、褥疮、周围血管粥样硬化、糖尿病神经病变	多种细菌(阳性需氧、厌氧菌和阴性需氧、厌氧菌)	门诊病人:AM/CL 口服 重危住院者:IMP、TC/CL、PIP/TZ、氨曲南+万古+甲硝唑,	
慢性骨髓炎		金葡菌、肠杆菌科、绿脓杆菌	无经验治疗,需做细菌培养和药敏,急性发作同血源性骨髓炎,有死骨必须手术剔除	

APAG: 抗绿脓杆菌氨基糖苷类　　APpen: 抗绿脓杆菌青霉素
FQ: 氟喹酮诺类　　IMP: 亚胺培南-西司他丁
MER: 美洛培南　　MRSA: 耐甲氧西林金葡菌
MRSE: 耐甲氧西林表葡菌　　PIP/TZ: 哌拉西林-他唑巴坦
TC/CL: 替卡西林-克拉维酸　　PRSP: 耐酶青霉素
TMP/SMZ-DS: 双剂量　　TMP/SMZAM/SB: 氨苄西林-舒巴坦
AM/CL: 阿莫西林-克拉维酸

表3　肾功能不全者抗菌药的应用

药物	半减期(h)		正常时剂量	给药方式		按 Ccr(ml/min)给药(%)			血透时用药	腹透时用药
	正常	无尿		减量	延长间期	>50-90	10-50	<10		
1. 正常剂量或剂量稍减少										
红霉素	1.4	5-6	0.25-0.5g q6h	+		100	100	50-70	-	-
利福平	1.5-5	1.8-11	0.6g/d	+		100	50-100	50	-	0.1g/d
多西环素	18.5	20.9	0.2g/d	+		100	100	50	-	-
氨苄西林	1.0	7-20	0.25-2g q6h		+	q6h	q6-12h	q12-24h	-	0.25gq12h
阿莫西林	1.0	5-20	0.25-0.5g q8h		+	q8h	q8-12h	q24h	-	0.25gq12h
氨苄西林/舒巴坦	1/1	9/10	2g/1g q6h		+	q6h	q8~12h	q24h	-	2g/1gq24h
哌拉西林	1.0	3.3-5.1	3-4g q4-6h		+	q4-6h	q6-8h	q8h	-	按 Ccr<10
头孢哌酮	1.6-2.4	2.2	1.4g q6-12h	+		100	100	50	透析后 1g	-
头孢曲松	8	12-15.7	1.2g q12-24h	+		100	100	50	-	-
哌拉西林-他唑巴坦	1/1	3/4	3.375g q6h	+	+	3.375g q6h	2.25g q6h	2.25g q8h	透析后 0.75g	按 Ccr<10
利奈唑胺	6.4	7.1	q0.6g12h			0.6gq12h	0.6q12h	透析,0.6 q12h	按 Ccr<10	-
环丙沙星	4	6-9	0.5-0.75 po 0.4iv q12h	+		100	50-75	50	0.2gq12h	0.2gq8h
甲硝唑	6-14	7-21	7.5mg/kg q6h	+		100	100	50	-	按 Ccr<10
两性霉素 B	24	24	0.3-0.8mg/kg·d		+	去 24h	q24h	q24-48h	-	按 Ccr<10
伊曲康唑	21	25	0.1-0.2g q12h	+		100	100	50	0.1 q12h-24h	0.1 q12h-24h
异菸肼	0.7-4	8-17	5 mg/kg·d	+		100	100	50	-	<50%
乙胺丁醇	4	7-15	15mg/kg q24h		+	去 24h	q24-36h	q48h	-	按 Ccr<10
乙硫异菸肼	2.1	?	0.25-0.5g q12h	+		100	100	50	-	-

2. 剂量需适度减少										
青霉素	0.5	6－20	0.5－4 百万单位 q4h	+		100	75	20－50	－	按 Ccr＜10
替卡西林	1.2	13	3gq4h	+	+	1－2g q4h	1－2g q8h	1－2g q12h	透析后 3g	按 Ccr＜10
头孢唑啉	1.9	40－70	1－2gq8h		+	q8h	q12h	q24－48h	透析后 0.5－1g	0.5gq12h
头孢呋辛	1.2	17	0.75－1.5g q8h		+	q8h	q8－12h	q24h	－	按 Ccr＜10
头孢噻肟 头孢唑肟	1.7	15－35	2gq8h		+	q8－12h	q12－24h	q24h	透析后 1g	0.5－1gqd
头孢他啶	1.2	13－25	2gq8h		+	q8－12h	q24－48h	q48h	透析后 1g	0.5gqd
头孢吡肟	2.2	18	2gq12h	+	+	2g q12h	2g q12－24h	1g q24h	透析后 1g	1－2gq48h
替卡西林－克拉维酸	1/1	13/4	3.1gq4h	+	+	3.1gq4h	2gq4－8h	2gq12h	透析后 3.1g	3.1gq12h
头孢西丁	0.8	13－23	2gq8h		+	q8h	q8－12h	q24－48h	透析后 1g	1gqd
头孢替坦	3.5	13－25	1－2gq12h	+		100	50	25	透析后 1g	1gqd
亚胺培南	1	4	0.5gq6h	+	+	0.25－0.5g q6－8h	0.25g q6－12h	0.125－0.25g q12h	－	按 Ccr＜10
美洛培南	1	6－8	1gq8h	+	+	1gq8h	1gq12h	0.5g q24h	－	按 Ccr＜10
厄他培南	4	＞4	1g q24h	+		1g q24h	0.5g q24h	0.5g q24h	按 Ccr＜10	
氨曲南	2	6－8	2gq8h	+		100	50－75	25	透析后 0.5g	按 Ccr＜10
克拉霉素	5－7	22	0.5－1g q12h	+		100	75	50－75	－	－
替考拉宁	45	65－230	6mg/kg. d		+	q24h	q48h	q72h	按 Ccr＜10	按 Ccr＜10
氧氟沙星	7	28－37	0.4gq12h		+	100	50	25－50	0.1gbid	按 Ccr＜10
左氟沙星	6－51	76	0.75gqd	+	+	100	首剂 0.75 每日，隔日 0.25	首剂 0.75 0.5qod	按 Ccr＜10	按 Ccr＜10
加替沙星	7－14	36	400mg qd	+		400mg qd	首剂 400 mg 以后 200mgqd	同左	透析后 0.2g	0.2gqd
磺胺甲噁唑	10	20－50	1gq8h		+	q12h	q18h	q24h	透析后 1g	1gqd
甲氧苄啶	11	20－49	0.1－0.2g q12h		+	q12h	q18h	q24h	透析后不加	0.1gq24h
氟康唑	37	100	0.2－0.4g/d	+		100	50	50	透析后 0.2g	按 Ccr＜10
3. 剂量需严格减少										
庆大霉素 妥布霉素	2－3	20－60	1.7mg/kg q8h	+	+	60－90 q8－12h	30－70 q12h	20－30 q24－48h	透析后 1/2 常规量	按每升透析液补 3－4mg
阿米卡星	1.4－2.3	17－150	7.5mg/kg q12h	+	+	60－90 q12h	30－70 q12－18h	20－30 q24－48h	透析后 1/2 常规量	按每升透析液补 15－20mg
奈替米星	2－3	35－72	2mg/kg q8h	+	+	50－90 q8－12h	20－60 q12h	10－20 q24－48h	透析后 1/2 常规量	按每升透析液补 3－4mg

链霉素	2－3	30－80	15mg/kg qd		+	50，qd	q24－72h	q72－96h	透析后1/2常规量	按每升透析液补20－40mg
万古霉素	6	200－250	1g q12h	+	+	1g q6－12h	1g q24－96h	1g/4－7d	按 Ccr＜10	按 Ccr＜10
多粘菌素E	＜6	48	80－160mg q8h	+		160mg q12h	160mg q24h	160mg q36h	透析后80mg	－
氯胞嘧啶	3－6	75－200	37.5mg/kg q6h		+	q12h	q12－24h	q24h		0.5－1g q24h
四环素	6－10	57－108	0.25－0.5gqid		+	q8－12h	q12－24h	q24h 或不用	－	－
4. 不宜应用										
呋喃妥因、头孢噻啶等										

参考文献

1. 吴永佩：抗菌药物临床应用指导原则 卫生部、国家中医药管理局、总后卫生部。202～301 页，促进合理用药相关文件释义 第1版，人民卫生出版社．2005
2. 汪复、张婴元 主编．实用抗感染治疗学．第1版，北京：人民卫生出版社，2004.
3. 张永信 主编 感染病学．第一版，北京：人民卫生出版社，2009.

（张永信）

思考题

1. 临床上主要通过哪些途径明确致病原，以针对病原菌选择抗菌药物？
2. 举例说明，在选择有效合适的抗菌药物上主要考虑哪些因素？
3. 请说明青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类、大环内酯类、氟喹诺酮类、多肽类、抗深部真菌药等抗感染药的抗菌特点及其主要品种的差异点。
4. 肝功能不全者、肾功能不全者、老年人、儿童、孕妇等特殊人群选用哪些药物较为安全？
5. 对耐甲氧西林金葡菌、产 ESBLs 革兰阴性杆菌、绿脓杆菌、不动杆菌等常见致病菌和耐药菌通常具良好抗菌作用的抗菌药有哪些？
6. 举例说明，遇到难治性感染可从哪些基本环节寻找感染难治的原因，以对症下药？

第二节　抗病毒药物

内容提要

本节简要介绍了临床上常用的抗疱疹病毒、流感病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒药物，抗艾滋病毒药物在“艾滋病”节介绍。

临床上使用的抗病毒药物按其作用机制主要可分为两大类：在细胞水平直接抑制病毒复制的药物以及通过调节宿主的免疫应答而发挥抗病毒作用的药物（如干扰素）。第一类药物又可以按作用机制的不同进一步分为两种。第一种为最用的核苷（酸）类似物，通过竞争内源性核苷（酸）而抑制病毒 DNA 或 RNA 的合成，如临床上已广泛使用的核苷（酸）类似物类抗乙型肝炎病毒药物。第二种为基本病毒蛋白酶或蛋白质的抑制剂，如在抗流感病毒药物中，有些药物是通过作用于病毒粘附细胞或从细胞中释放过程中所需的功能蛋白而发挥抗病毒作用。

近年来，随着计算机技术、分子生物学技术、药物合成技术的发展和新的体外培养系统的发现与完善，抗病毒药物的研发较快，尤其是核苷类似物和蛋白酶抑制剂的研制更是如此，一批新的核苷类似物类和蛋白酶抑制剂抗病毒药物已用于或将要用于 HIV、HBV、HCV 感染的治疗。本文将按药物的功能类别，对现有的抗病毒药物作简要介绍，其中不包括抗艾滋病毒药物。

一、抗疱疹病毒感染药物

1. 阿昔洛韦和伐昔洛韦

阿昔洛韦（acyclovir，ACV，无环鸟苷）是嘌呤核苷衍生物，其抗病毒作用具有高度的选择性，这与其作用机制有关。阿昔洛韦在疱疹病毒感染的细胞内经磷酸化形成单磷酸阿昔洛韦后才能起抗病毒作用，而磷酸化需借助病毒编码的胸腺嘧啶脱氧核苷激酶（TK）的作用，故在未受感染的细胞内，阿昔洛韦不能转化为单磷酸阿昔洛韦。单磷酸阿昔洛韦又经宿主细胞激酶的作用，转变成三磷酸阿昔洛韦。后者在感染单纯疱疹病毒细胞中的浓度比未感染细胞中高 40 ~ 100 倍。三磷酸阿昔洛韦通过以下二方式抑制病毒：①干扰病毒 DNA 聚合酶以抑制病毒；②在 DNA 聚合酶的作用下，与增长的 DNA 链结合，造成 DNA 链的中断。

阿昔洛韦为广谱抗病毒药物，主要对单纯疱疹病毒（HSV）1 型和 2 型具强烈抑制作用，其抗病毒的活性比 Ara－A 强 160 倍。对其他的水痘－带状疱疹病毒（VZV）、EB 病毒、乙型肝炎病毒也有抑制作用。对巨细胞病毒的抑制作用相对较弱。乙型肝炎病毒的基因组内尚未发现病毒编码 TK 的基因，对它的抑制作用推测是感染细胞内激酶将阿昔洛韦磷酸化成为三磷酸阿昔洛韦，从而抑制乙型肝炎病毒。少数 VZV 株因不产生 TK 而对 ACV 耐药。

阿昔洛韦可作为单纯疱疹病毒性脑炎的首选药物。每天 10mg/kg，每 8h 静脉滴注，疗程 10d。儿童 1～12 岁为 6mg/kg 每 8h 一次，5～7d。阿昔洛韦对皮肤、粘膜疱疹的疗效也较为显著，需根据疾病的严重程度和病人能否口服，而选择阿昔洛韦静脉使用或口服给药。口服剂量一般为剂量为 200mg～400mg，每日 5 次，疗程 5～7 天。对处于化疗期或器官移植后的病人，阿昔洛韦的预防性静脉用药可减少单纯疱疹病毒相关性疾病的发生率。VZV 对阿昔洛韦的敏感性较差，故治疗时常需较大的剂量。阿昔洛韦对巨细胞病毒感染的疗效较差。

伐昔洛韦（valaciclovir，VCV，明竹欣），又称为万乃洛韦，是阿昔洛韦前药，体内活性型为 ACV 三磷酸，为 HSV DNA 聚合酶底物竞争性抑制剂及 DNA 链末端终止剂。水溶解度比 ACV 好。口服吸收好，很快在人小肠壁及肝脏内被 VCV 水解酶迅速水解成 ACV。VCV 口服生物利用度为 54.2%，比 ACV（15%～20%）高 3 倍。临床应用的剂量为口服 500mg，bid，5～10 天；治疗带状疱疹的剂量为口服 1000mg，tid，7 天 d。口服万乃洛韦比阿昔洛韦更有效，在预防巨细胞病毒（CMV）疾病方面万乃洛韦更有优势。

阿昔洛韦和伐昔洛韦安全性极好，而且患者一般对其有良好的耐受性。它们常见的不良反应包括恶心，呕吐，头痛。主要的不良反应有肾功能不全和中枢神经系统（CNS）毒性。脱水和原有的肾功能不全有发展为肾功能损害的倾向。神经系统不良反应包括震颤，肌阵挛，精神错乱，昏睡，躁动，以及产生幻觉。肾功能不全易导致神经毒性。中性粒细胞减少症和骨髓毒性损害也有极少量的报道。

尽管阿昔洛韦被广泛使用，但在免疫抑制剂治疗的患者单纯疱疹病毒抗药性却较少见（＜1%），而在免疫力低下的患者中却比较高，包括艾滋病毒感染者（约为 5%）或骨髓移植者（30%）。耐药及难治性水痘带状疱疹病毒均能感染高度免疫功能低下患者。静注膦甲酸或西多福韦对于阿昔洛韦耐药病毒引起的感染可能有效。

2. 喷昔洛韦和泛昔洛韦

喷昔洛韦(penciclovir,PCV)为阿昔洛韦和更昔洛韦类似物。PCV 在 HSV 感染细胞内由病毒编码的胸腺嘧啶核苷激酶进行第一步磷酸化,生成 PCV 单磷酸衍生物,然后由细胞核苷酸激酶逐步磷酸化成 PCV 二磷酸及 PCV 三磷酸,PCV 三磷酸为抗病毒活性化合物。其抗病毒作用机制与 ACV 三磷酸相似,为 HSV DNA 聚合酶底物竞争性抑制剂及 DNA 链末端终止剂。正常细胞内 PCV 三磷酸很少,故选择性强,对细胞毒性低。PCV 三磷酸对 HSV DNA 聚合物酶的亲和力不如 ACV 三磷酸,但 PCV 三磷酸在感染细胞内被病毒胸苷激酶磷酸化效率比 ACV 高,PCV 三磷酸浓度高,且持续时间长,PCV 三磷酸在 HSV 感染细胞内半减期为 10 ~ 20h,故抗病毒活性强而持久,用药次数比 ACV 少。PCV 抗 HSV - 1 ,HSV - 2 及 VZV 的活性与 ACV 相似,对人巨细胞病毒(HCMV)的抑制作用弱。口服喷昔洛韦的生物利用度小于2% 。目前喷昔洛韦的剂型仅有外用乳膏剂和静脉注射用粉针剂。主要用于治疗单纯疱疹病毒引起的感染,也可用于治疗带状疱疹病毒感染。

泛昔洛韦(famciclovir,FCV)为喷昔洛韦的前药,FCV 口服吸收快,在肠壁和肝脏由脱脂酶和黄嘌呤氧化酶催化迅速转化为 PCV。口服吸收好,其生物利用度平均为77 %,高于阿昔洛韦。该药主要用于带状疱疹和单纯疱疹的治疗。治疗带状疱疹推荐剂量为每次 250 mg 或 500 mg,每日 3 次,连服 7 天,发疹 48 h 内用药较好。治疗原发性单纯疱疹,每次 250 mg,每日 3 次,连服 5 天。治疗复发性单纯疱疹,每次 125 mg,每日 2 次,连服 5 ~ 10 天。

患者对喷昔洛韦(局部使用)有良好的耐受性,未见明显不良反应。大多数不良反应为局部刺激或轻度红斑。口服泛昔洛韦的不良反应包括头痛,头晕,恶心和腹泻。妊娠及哺乳妇女慎用。

单纯疱疹病毒感染时很少出现喷昔洛韦耐药,但与阿昔洛韦类似,在免疫功能低下的患者却可出现耐药性(2.1 %)。大多数阿昔洛韦耐药株与喷昔洛韦存在交叉耐药。

3. 更昔洛韦/伐更昔洛韦

更昔洛韦(ganciclovir,DHPG,)又称丙氧鸟苷,是去氧鸟苷类化合物,化学结构与阿昔洛韦相似,但在侧链上多一个羟基,使其能掺入宿主和病毒的 DNA 中,从而抑制 DNA 的合成,但对病毒 DNA 多聚酶的抑制作用明显强于对宿主 DNA 多聚酶的抑制。

该药可对抗多种病毒,包括单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒以及人疱疹病毒 - 8 ,它比阿昔洛韦能更有效的对抗 HCMV 和 EB

病毒,其抑制病毒作用较阿昔洛韦强 25 ~ 100 倍。口服更昔洛韦的生物利用度非常低(小于给药量的 5%),故须静脉注射给药。90% 的该品 24h 内通过肾脏排出,其血浆半减期为 3 ~ 4h,细胞内半减期大于 24h。在肾功能不全者应适当减量。透析可使更昔洛韦的血浆水平减少 50%,透析后应补充药物的剂量。

伐更昔洛韦(valganciclovir,VGCV) ,又称为缬更昔洛韦,为更昔洛韦的前体药,口服后在肠道和肝脏中水解为更昔洛韦,发挥相同的抗病毒机制,可口给药,生物利用度平均为 60%。

更昔洛韦和伐更昔洛韦主要用于艾滋病人及其他免疫缺陷者并发的巨细胞病毒感染的治疗,如巨细胞病毒视网膜炎、骨髓移植后巨细胞病毒肺炎、胃肠炎等。推荐剂量每天为 10mg/kg,分 2 次静脉滴注,疗程 2 ~ 3 周。伐更昔洛韦为片剂,450 mg/片,口服 900 mg,每日 2 次, 3 周后减为 900 mg,每日 1 次,维持 1 周。口服伐更昔洛韦可有效防止器官移植者 CMV 感染,已有报道, 161 例口服该药防止 CMV 感染的器官移植者中仅 1 例发生感染,而不用药者 CMV 感染比例高达 50%。在 2 型疱疹病毒感染,尤其是中枢神经系统时,推荐静脉注射更昔洛韦。

骨髓抑制作用是更昔洛韦和伐更昔洛韦最常见的毒性反应。在用药后约 40% 的患者的中性粒细胞低至 1×10^9/L 以下,20% 的患者的血小板减至 5×10^9/L 以下,并可导致贫血。中性粒细胞低至 0.5×10^9/L 时需停药。此外,发热,水肿,静脉炎,头痛,神经病变,定向障碍,恶心,食欲减退,皮疹,肌痛的情况也有报道。玻璃体内注射更昔洛韦可能会导致玻璃体出血和视网膜脱离。其他不良反应还有轻度的肝功能损害,尿肌酐升高,消化道症状等。持续使用更昔洛韦可产生抗药性,此时可使用膦甲酸或西多福韦替代治疗。

4. 西多福韦

西多福韦(Cidofovir),是一种无环胞嘧啶磷酸酯衍生物,又简写为 HPMPC,在宿主细胞酶作用下磷酸化为其活性二磷酸形式。西多福韦二磷酸竞争性抑制病毒 DNA 聚合酶和病毒 DNA 的合成。HPMPC 不需病毒胸腺嘧啶核苷激酶活化即可发挥抗病毒作用,具有广谱抗病毒活性,尤其对耐其他核苷类似物抗病毒药物的病毒株感染有效。HPMPC 抗巨细胞病毒(HCMV) 活性强,治疗指数比更昔洛韦(GCV)及膦甲酸钠(PFA) 分别高 8 及 150 倍。该药对 HSV、VZV 等也有抑制作用。

HPMPC 的口服生物利用度差(< 5 %) ,需静脉给药。> 80 %的药物以原形从尿排出, 血浆半减期 2. 4 ~ 3. 2 小时,在细胞内 HPMPC 二磷酸为双相代

谢代谢，半减期分别达 24 小时和 65 小时。与丙磺舒合用可阻断 HPMPC 从肾小管排泄，使 HPMPC 血浓度增加 2 倍。主要用于治疗不能耐受 GCV 及膦甲酸钠治疗或治疗无效的 HCMV 感染，可能对其他巨细胞病毒感染（肺炎，肠胃炎）、阿昔洛韦或膦甲酸耐药的单纯疱疹病毒感染、人乳头状瘤病毒疾病、移植受体浸入性腺病毒感染以及肾移植患者 BK 病毒感染也有效。此外，动物在体试验数据显示西多福韦对天花、牛痘、猴痘感染有效。

剂量为每次 5mg/kg，每周 1 次，2 周以后每隔 1 周 1 次（与丙磺舒同用）。HPMPC 具有剂量相关的肾毒性，引起肾小管功能障碍，临床上导致蛋白尿和血肌酐异常，须同时滴注丙磺舒和生理盐水减少肾毒性。当血清肌酐水平超过 15mg/dL 时，或尿蛋白“＋＋”以上时，应禁用该药。其他常见的不良反应包括腹泻，虚弱，恶心，呕吐，白细胞减少，发热，皮疹。尽管西多福韦持续应用不容易诱导抗药性，但已有单纯疱疹病毒和巨细胞病毒抗药性的报道。

5. 膦甲酸钠

磷甲酸钠（Phosphonoformate，foscarnet，foscavir、PFA），为焦磷酸盐衍生物，是广谱抗病毒药，可竞争性地抑制病毒 DNA 聚合酶（包括巨细胞病毒，EB 病毒，VZV，1、2 型单纯疱疹病毒，乙型肝炎病毒）以及流感病毒 RNA 聚合酶，也可非竞争性地抑制逆转录病毒等。磷甲酸钠的作用机理与核苷类药物不同，为直接作用于核酸聚合酶的焦磷酸结合部位，不涉及胸苷激酶（TK），故对胸苷激酶缺乏的耐药病毒株仍有抑制作用。

磷甲酸钠因口服吸收差，生物利用度 <20%，通常需静脉给药。该药消除半减期为 3 ~6h，血浆蛋白结合率约 15%，可部分通过血脑屏障，脑脊液中的浓度约为同期血药浓度的 13% ~68%。其在体内不被代谢，主要由尿排出。由于药物的肾毒性，当血清肌酐升高时，必须减少药量。

膦甲酸治疗艾滋病患者巨细胞病毒性视网膜炎与更昔洛韦同样有效，两者合用对顽固性视网膜炎比单用任何一种都有效。膦甲酸治疗视网膜外巨细胞病毒感染疗效类似更昔洛韦。膦甲酸对阿昔洛韦耐药单纯疱疹病毒、VZV 感染也有效。艾滋病伴发巨细胞病毒视网膜炎时，每天 60mg/kg，分 3 次静脉滴注，每次持续 2h，疗程 2 ~3 周。骨髓移植伴发巨细胞病毒视网膜炎感染者，除上述剂量外尚加维持量 60mg/kg，每周 5d，疗程 2 ~16 周。

主要不良反应为肾毒性氮质血症和蛋白尿（发生率约 1/3）。缓慢滴注加生理盐水水合可降低风险。其他常见的不良反应包括贫血（30% 至 50 % 的患者）、粒细胞减少症、胃肠道症状等。还可能发生电解质紊乱，包括低血磷、低血钙、

低血钾以及低血镁。膦甲酸可以延长 QT 间期，与心律失常有关，包括室性心动过速，心室颤动，和尖端扭转。巨细胞病毒对膦甲酸的抗药性并不常见，多见于长期应用。艾滋病患者患 CMV 视网膜炎时，治疗 6 个月的耐药率为 13 %，治疗 12 个月时耐药率可达到 37 % 。

6. 福米韦生

福米韦生(fomivirsen)是 FDA 批准上市的第一个 CMV mRNA 反义寡核苷酸，可抑制 CMV 的复制，由 21 个硫代脱氧核苷酸组成，可用于艾滋病(AIDS)病人并发的 CMV 视网膜炎的局部治疗，疗效维持久，给药次数少，不良反应轻。目前可用作玻璃体内注射，对新诊断以及巨细胞病毒视网膜炎常规治疗失败的病例都有效。玻璃体内注射福米韦生可能导致眼压升高、虹膜炎、玻璃体炎，10% -20 %的患者可发生白内障。

7. 疱疹净和三氟胸苷

疱疹净又称为碘苷、碘去氧尿啶或碘脱氧尿苷(Idoxuridine，IDU)。三氟胸苷(Trifluorothymidine)又称为曲氟尿苷(Trifluridine)。两者均是胸苷类似物，在病毒和细胞胸苷激酶作用下转化为活化三磷酸衍生物，可抑制病毒和细胞的 DNA 合成。因有细胞毒性反应，从而阻碍其在全身使用。目前这两种药物均用于局部治疗。疱疹净和三氟胸苷都可滴于眼内，用于治疗疱疹性角膜炎，三氟胸苷似乎更有效。此外，疱疹净与二甲基亚砜混合制剂已被一些国家用于黏膜疱疹病毒感染的局部治疗。三氟胸苷最常见的不良反应是暂时性烧伤或滴注时刺痛感以及眼睑水肿。

8. 阿糖腺苷

阿糖腺苷，一种腺苷类似物，现在只作为眼膏，用于急性结膜炎和单纯疱疹病毒角膜炎。临床活性似乎优于疱疹净。软膏的毒性包括结膜充血、灼伤以及刺激。

二、抗流感病毒感染药物

1. 金刚烷胺和金刚乙胺

金刚烷胺和金刚乙胺是对称性三环活性胺，可对抗许多 A 型流感病毒。通过抑制 A 型流感病毒 M2 蛋白的离子通道功能，干扰病毒脱衣壳以及病毒基因组释放。

金刚烷胺和金刚乙胺在症状出现的最初 2 天内使用，可缩短非复杂 A 型流感病毒感染的持续时间并降低其严重程度，但目前尚不能确定它们是否能减少发生并发症的风险。这两种药都有口服制剂，另有金刚烷胺胶囊和金刚乙胺片以及小

儿糖浆。近几年,社区抗病毒药物耐药株的增加限制了这些药物的使用。

金刚乙胺和金刚烷胺可用于预防 A 型流感(金刚乙胺的有效率平均为 66 %,金刚烷胺为 74 %)。用药预防的人群,仍可能发生亚临床感染以及免疫应答。金刚烷胺也可用于治疗帕金森病、药物诱导的锥体外系反应以及控制多发性硬化症的症状。

10% -30 % 的年轻人服用成人剂量金刚烷胺,即 200 毫克/天后,可引起中枢神经系统不良反应,金刚乙胺则要低很多。神经系统不良反应包括焦虑、紧张、失眠等,老年人或有肾功能不全者更易发生。金刚烷胺和金刚乙胺(少数情况下)可能会增加癫痫发作的风险。这两种药都可引起肠胃不适。1% -5% 的患者可发生体位性低血压。抗胆碱能不良反应包括口干,易见于服用金刚烷胺治疗的患者。

M2 单位点突变导致药物抗药性的出现,从而使药物失效。这种耐药株,常出现在治疗过程中,而且可以传播。2005 -2006 年,美国 A 型流感病毒(H3N2)耐药株出现的频率高达 92 %。N 型、H 型和许多 H5N1 病毒也可出现抗药性。

2. 神经氨酸酶抑制剂

流感病毒的扩散与其表面的 2 种糖蛋白有关,即血凝素(haemagglutinin, HA)和神经氨酸酶(neuraminidase, NA),二者均可与末端含有神经氨酸残基的受体相互作用。HA 与被感染细胞表面的受体结合后,病毒开始入侵细胞。NA 能够水解感染细胞表面糖蛋白末端的唾液酸与相邻糖基的 α2 糖苷键。切除病毒表面和感染细胞表面的唾液酸,一方面破坏了细胞膜上的病毒特异性受体,使病毒从感染细胞膜上释放;另一方面,可以防止病毒从宿主细胞释放后形成聚集体,允许病毒扩散并增强其感染能力。此外,呼吸道的粘蛋白中也含有神经氨酸残基,因此受体的破坏还可促进病毒从呼吸道粘液层向周围组织扩散。由于 NA 在流感病毒复制和传播中发挥重要作用,并且其活性中心的氨基酸组成高度保守,人们把焦点放在了以 NA 为靶点的选择性抑制剂的开发上。

流感病毒神经氨酸酶抑制剂是一类新型的抗流感病毒药物,可选择性、竞争性地抑制流感病毒 NA,使新形成的病毒无法从细胞表面释放,并使病毒自身聚集,阻断病毒在呼吸道粘膜分泌物中的传播。由于所有 A 型和 B 型流感病毒 NA 活性中心的氨基酸序列均高度保守,故若 NA 抑制剂对某一流感病毒的 NA 具有抑制作用,它对其他病毒的 NA 同样具有抑制作用。因此,神经氨酸酶抑制剂的疗效明显优于其他抗流感病毒药物,具有良好的临床应用前景。目前已应用于临床的神经氨酸酶抑制剂有扎那米韦(Zanamivir)和奥司他韦(Oseltamivir)二种。

扎那米韦可选择性地抑制 A 型、B 型流感病毒的神经氨酸酶的活性，在体外试验中的抗流感病毒的作用明显优于上述的金刚烷胺、金刚乙胺和利巴韦林。此外，在体外扎那米韦还能特异性地抑制 A 型鸟流感病毒的神经氨酸酶，对 H5N1 感染的小鼠也有保护作用。

扎那米韦口服生物利用度低，只有 2%，体内分布容积小，肾脏清除快，所以该药只能作为局部用药，经鼻腔或口腔吸入给药。

一系列临床试验的结果显示，扎那米韦（10mg Bid 吸入）可以减少主要症状持续时间约 1～2.5 天，对发病 30～36 小时内的患者疗效明显，并且可以减少病程中解热镇痛药物的用量。扎那米韦还可用于流感的预防，健康成人每日一次吸入，用药 4 周，能有效预防流感季节的流感发生。由于此药只能吸入给药，而许多病人难以接受这种用药方式，例如婴幼儿和体质虚弱的老年人吸入用药存在困难，并且吸入用药在呼吸道内无法达到持续有效的药物浓度，所以也无法达到更高的保护效果。该药最常见的不良反应是有鼻部不适等。

奥司他韦是第二个上市的神经氨酸酶抑制剂，商品名为 TamifluTM（达菲），对流感病毒的 NA 具有特异性的抑制作用，能够抑制流感病毒在机体内的扩散。体外实验显示，奥司他韦在极低浓度时就对流感病毒 A 和 B 各种亚型具有抑制作用。奥司他韦口服后经胃肠道迅速吸收，奥司他韦的绝对生物利用度约为 80%，食物对奥司他韦的药动学参数没有影响 。多项随机、双盲和安慰剂对照的研究显示，奥司他韦治疗流感具有较好疗效，能够缩短病程、缓解症状、降低并发症的发生率及减少抗生素的用量。并且，奥司他韦对流感具有预防作用，能够降低流感的发生率。奥司他韦推荐应用于发病不超过 2 天，年龄≥1 岁者的流感的治疗。青少年和成人（≥13 岁）的治疗剂量为 75mg，每天 2 次，共 5d，肾功能严重损害时（Ccr 小于 30ml/min）应减量为 75mg，每天 1 次，共 5d。预防性用药推荐应用于与流感患者接触 2 天之内。年龄≥13 岁者，剂量为 75mg，每天 1 次，至少 7d，当社区流感暴发时，服药时间应尽可能延长。奥司他韦还是目前世界卫生组织推荐的防治高致病性禽流感药物。

口服奥司他韦耐受性良好，均未发现毒性反应。口服奥司他韦最常见的不良反应为恶心和呕吐等。奥司他韦耐药的发生率很低，免疫力正常的成人，耐药率约 1% 左右。近期已在 H5N1 感染的患者中发现奥司他抗药性，扎那米韦对一些对奥司他韦耐药变异株仍有效。

三、抗乙型肝炎病毒感染药物

1. 拉米夫定

拉米夫定(lamivudine;3TC;商品名“贺普丁”)为二脱氧胞嘧啶核苷类似物,在细胞内代谢生成拉米夫定三磷酸盐,它是拉米夫定的活性形式,既是HIV逆转录酶和乙型肝炎病毒(HBV)抑制剂,也是此两种酶的底物。拉米夫定掺入病毒DNA链中,阻断病毒DNA链的合成,从而抑制HIV和HBV的复制。拉米夫定三磷酸盐不干扰正常细胞脱氧核苷的代谢,对哺乳动物DNA聚合酶α和β的抑制作用微弱,对哺乳动物DNA含量几无影响,对线粒体的结构、DNA含量及功能无明显的毒性。

拉米夫定口服后吸收良好,生物利用度为80%-85%,与血清白蛋白结合率小于16%-36%,可通过血脑屏障进入脑脊液。拉米夫定主要以原型经肾脏排泄,对肾功能减退者,需根据肌酐清除率调整剂量。妊娠期间不推荐使用该药。

拉米夫定可用于治疗HIV-1和HIV-2感染,单独应用易产生耐药性,与齐多夫定联合使用可减少耐药性。剂量为150mg,每天二次。拉米夫定也常用于慢性乙型肝炎的治疗。剂量为100mg,每天1次。对HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者,拉米夫定治疗的终点为HBeAg血清转换,在发生HBeAg血清转换后继续治疗6-12个月,以巩固疗效。对于HBeAg阴性慢性乙型肝炎,拉米夫定的疗程不能确定,美国肝病研究会(AASLD)建议,拉米夫定治疗的终点应该为HBsAg的转阴。对于已经发生肝硬化的患者,拉米夫定可延缓肝硬化的进展,降低肝癌发生率。对于肝硬化患者,拉米夫定的疗程需要更长,甚至要终身治疗。其他3种核苷(酸)类似物(阿德福韦、恩替卡韦和替比夫定)的疗程与拉米夫定类似。

拉米夫定长期治疗会带来耐药性的增加。研究结果显示,拉米夫定治疗1~5年的基因耐药率分别为14%、38%、49%、66%和70%。YMDD(酪氨酸-蛋氨酸-天门冬氨酸-天门冬氨酸)基序变异是导致HBV对拉米夫定的原因。发生YMDD变异后,多数患者出现ALT的反跳,偶尔可发生肝功能失代偿,甚至死亡(尤其是已有肝硬化患者)。因此,临床上应注意疗效与危害(YMDD变异)的平衡,治疗过程中必须定期监测HBV DNA水平和基因型耐药。与阿德福韦联合治疗可减少拉米夫定耐药性的产生。

拉米夫定与其他3种核苷(酸)类似物(阿德福韦、恩替卡韦和替比夫定)停药后部分患者可出现ALT反跳(尤其是未发生HBeAg血清转换者),多发生在停药后1年内(平均4个月内),少数可出现肝功能失代偿,甚至引起死亡。因此,在停用核苷(酸)类似物1年之内,应进行严密的临床随访。

2. 阿德福韦酯

阿德福韦酯（adefovir dipivoxil，ADV；商品名“贺维力”）是阿德福韦的前药。由于阿德福韦的胃肠道吸收较差，口服生物利用度很低，因而需制成阿德福韦的二特戊酰氧亚甲基酯，即阿德福韦酯。阿德福韦为无环嘌呤类核苷酸类似物。阿德福韦酯易在胃肠道中吸收，口服吸收后，迅速被非特异性酶水解形成阿德福韦，再经两步磷酸酯化，形成阿德福韦二磷酸酯，后者可以与腺苷酸竞争性渗入病毒 DNA 链，作为终止物抑制 DNA 聚合酶，终止 DNA 新生链的合成，从而使病毒的复制受到抑制，具有抗逆转录病毒、乙型肝炎病毒（包括拉米夫定耐药 HBV 毒株）和疱疹病毒的作用。该药体内半衰期较长，约 12 ~ 36 h，因而可以每日一次口服。口服吸收后，90% 以上的药物不经过代谢直接由尿液排泄。阿德福韦的不良反应较少，但剂量超过每日 30mg/d 时，可引起肾毒性，推荐的剂量为每日 10mg/d。

阿德福韦主要用于 HBeAg 阳性或阴性慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、拉米夫定耐药慢性乙肝患者的治疗，其抗 HBV 作用比拉米夫定稍差，HBV 对阿德福韦的耐药率却远低于拉米夫定。对于核苷（酸）类似物初治患者，第 1 ~ 5 年的基因型耐药率分别为 0%、3%、11%、18% 和 29%，对于拉米夫定耐药患者，单用阿德福韦 1 ~ 2 年的耐药率分别为 6.4% ~ 18% 和 25.4%。HBV RT 区 rtA181 位和 rtN236 位变异是 HBV 对阿德福韦产生耐药的机制。拉米夫定和阿德福韦联合治疗可减少拉米夫定耐药患者对阿德福韦耐药率，故目前推荐：对于拉米夫定耐药患者应在拉米夫定治疗基础上加用阿德福韦。由于阿德福韦的耐药率较低，故该药尤其适合需要长期治疗者。

3. 恩替卡韦

恩替卡韦（entecavir，ETV；商品名“博路定”）恩替卡韦是环戊基鸟苷类似物，经口服吸收后，在细胞内磷酸激酶作用下，磷酸化生成具有药物活性的三磷酸 ETV（ETV - TP），作用于 HBV DNA 复制的起始、逆转录和 DNA 正链合成等 3 个环节，从而抑制 HBV 的复制。同时恩替卡韦还对拉米夫定耐药株、阿德福韦耐药株具有较强的抑制作用。近期体内、体外研究发现，恩替卡韦对 HIV 也有一定的抑制作用，并可诱导 HIV 出现 M184V 变异。ETV 比其他核苷类似物（如拉米夫定和泛昔洛韦等）更易被磷酸化，而这可能是其对 HBV 有高活性的原因之一。由于恩替卡韦对 HBV 聚合酶具有高度的选择性，故其细胞毒性极低，选择指数大于 8000。ETV 口服吸收良好，生物利用度高，有效血浆半衰期在 20 ~ 24 h，血浆蛋白结合率低。体内代谢率很低，主要在肾脏以原型排泄（约

60% ~80%),不良反应较少。

在临床上,恩替卡韦已被用于慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化、拉米夫定或阿德福韦耐药慢性乙型肝炎的治疗。对核苷(酸) 初治的慢性乙型肝炎,恩替卡韦的剂量为 0.5 mg,每天一次;对于拉米夫定耐药慢性乙型肝炎,恩替卡韦的剂量为 1mg,每天一次。在已上市的核苷(酸)类似物中,恩替卡韦对 HBV DNA 的抑制作用作用最强,耐药率最低。对于核苷(酸)类似物初治患者,治疗 4 年的基因型耐药率均低于 1%;对于拉米夫定耐药患者,单用恩替卡韦治疗 1 ~2 年的耐药率分别为 6% 和 8%。已知的恩替卡韦耐药相关的变异位点为 rtT184、rtS202 和 rtM250V,但上述位点的单独变异并不引起耐药的发生,只有在 M204V + L180M 变异的基础上,出现上述任何一个位点变异,才导致耐药发生,表明恩替卡韦具有较高的耐药基因屏障,后者是恩替卡韦耐药率低的主要原因之一。由于恩替卡韦的耐药率较低,故该药尤其适合需要长期治疗者。

4. 替比夫定

替比夫定(Telbivudine,LdT;商品名"素比伏")是一种合成的胸腺嘧啶核苷类似物,可被细胞激酶磷酸化, 转化为具有活性的三磷酸盐形式。替比夫定 -5' - 三磷酸盐通过与 HBV DNA 聚合酶的天然底物—胸腺嘧啶 -5' - 三磷酸盐竞争, 抑制该酶活性。替比夫定 -5' - 三磷酸盐还可渗入病毒 DNA,导致 DNA 链合成终止, 从而抑制 HBV 复制。替比夫定同时是 HBV 第一条链与第二条链合成的抑制剂,而且对第二条链的抑制作用更明显。替比夫定 - '2 三磷酸盐即使在浓度达到 100μmol/L 时对人细胞 DNA 聚合酶 α、β 或 γ 也没有抑制作用,因此,对 HBV DNA 聚合酶具有高度选择性。该药对 HIV 无抑制作用。该药口服吸收良好,不受进食影响,在细胞内的半衰期为 14 小时。在体外和动物体内试验中, 替比夫定未显示出遗传毒性和致畸性,对胚胎发育无不良作用,也未发现有潜在的致癌性。临床上的不良反应较少。

在临床上该药已用于慢性乙型肝炎的治疗,其抑制 HBV DNA 的作用优于拉米夫定。推荐剂量为 600 mg,每天 1 次。该药的耐药率低于拉米夫定,对于 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎,治疗 1 年和 2 年的基因型耐药率分别为 4.4% 和 21.6%;对于 HBeAg 阴性慢性乙型肝炎,治疗 1 年和 2 年的基因型耐药率分别为 2.7% 和 8.6%。目前发现,与替比夫定耐药相关的变异类型只有 M204I(而不是 M204V)。因此,该药与拉米夫定有交叉耐药性。

5. 替诺福韦酯

替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate,富马酸替诺福韦酯,TDF)是替诺

福韦的前药。替诺福韦几乎不经胃肠道吸收，因此需进行酯化、成盐，成为替诺福韦酯富马盐酸。替诺福韦化学结构与阿德福韦相似，属核苷酸类似物。TDF口服吸收后很快就水解为替诺福韦，替诺福韦被细胞激酶磷酸化生成具有药理活性的代谢产物替诺福韦二磷酸，后者可抑制HBV聚合酶和HIV逆转录酶，阻止DNA链的延伸。替诺福韦对HBV野毒株的作用优于阿德福韦，对目前的核苷类似物耐药HBV毒株均有较强的作用。替诺福韦酯与食物同服时生物利用度可增大约40%，替诺福韦双磷酸盐在细胞内的半寿期约为10h，可1天给药1次。该药主要经肾小球过滤和主动小管转运系统排泄，约70%～80%以原形经尿液排出体外。在临床上该药可治疗HIV/HBV混合感染，与其他逆转录酶抑制剂合用治疗HIV－1感染，但尚未批准治疗单独HBV感染的治疗。剂量为每次300mg，每日1次，与食物同服。常见的不良反应主要是胃肠道反应。中－重度肾功能不全的患者（<50ml/min），替诺福韦的肾脏清除明显下降，不建议用于肾功能不全患者。由于替诺福韦具有较强的抗HBV野毒株及核苷类似物耐药株的作用，耐药性低，且无明显的肾毒性，口服耐受性好，故在慢性乙型肝炎的治疗中具有广阔的前景。

6. 干扰素（interferon，IFN）是人体受各种诱导物刺激而产生的一类蛋白质，具有抗病毒、免疫调节及抗增殖作用，因而抑制病毒的生长。干扰素可分为α、β、γ三种主要类型，它们分别为人白细胞干扰素、人纤维母细胞干扰素和人免疫细胞干扰素。具有抗病毒作用的干扰素主要是α干扰素与β干扰素，其中，α干扰素抗病毒作用最显著，在临床上应用最为广泛，所用者大多为基因重组干扰素。

干扰素并不直接进入宿主细胞杀伤病毒，而是在细胞表面与特殊受体结合，诱导产生二十余种细胞蛋白，其中某些蛋白对不同病毒具特殊抑制作用。针对不同宿主细胞和不同病毒，干扰素可通过抑制病毒进入宿主细胞，阻止其脱壳、mRNA的合成或甲基化，阻止病毒蛋白的翻译或病毒装配和释放等而抑制病毒的生长繁殖。另一方面干扰素并可作用于机体免疫系统，包括增加前炎性细胞因子的产生，增强（低浓度）或抑制（高浓度）抗体生成，增强NK细胞活性、巨噬细胞的吞噬作用和溶细胞作用，抑制巨噬细胞移动，增强细胞表面MHC抗原的表达、细胞毒T淋巴细胞的溶解作用、IgE介导的组胺释放、淋巴细胞和辅助细胞FC受体表达等。总之，干扰素通过其抗病毒作用和对免疫反应的调节作用而减轻和消除病毒感染。但在某些病毒感染中，干扰素亦产生一些全身症状和引起组织损伤。

在临床上，具有显著抗病毒作用的主要是α干扰素，多用于治疗慢性病毒性肝炎，包括慢性乙型和丙型肝炎。由于普通α干扰素疗效不理想，且每周需多次给药，故目前已被聚乙二醇化α干扰素所取代。目前，市场上有两种聚乙二醇化干扰素，即40KD的α-2a聚乙二醇化干扰素（PEGASYS®，商品名"派罗欣"）和12 KD的α-2b聚乙二醇化干扰素（PegIntron™，商品名"佩乐能"），均已被批准用于慢性乙型肝炎和丙型肝炎的治疗，每周给药一次，派罗欣每次135-180μg，佩乐能每次1.0-1.5μg/Kg体重，皮下注射。治疗过程中常需根据外周血中性粒细胞计数调整干扰素的剂量。在治疗慢性丙型肝炎时需与利巴韦林联合应用，单用疗效较低。

干扰素不良反应较多，包括①流感样综合症，出现不同程度发热、寒战、全身不适、肌痛；②部分患者有骨髓暂时抑制，出现白细胞（尤其是中性粒细胞）和血小板减低，停药后可恢复；③1/3病例轻度脱发；④心动过速；⑤偶可诱发癫痫、抑郁症等。

四、抗丙型肝炎病毒药物

1. 利巴韦林

利巴韦林（三氮唑核苷，病毒唑，ribavirin）系鸟苷、次黄嘌呤核苷类似物。为广谱抗病毒药物，药物本身并无直接灭活作用。其作用机理是药物进入细胞后磷酸化为利巴韦林单磷酸，能竞争地抑制肌苷-5'-单磷酸脱氢酶，使肌苷单磷酸不能转化为次黄嘌呤单磷酸，阻断鸟苷单磷酸的合成，从而抑制多种DNA和RNA病毒的复制。

口服吸收迅速，生物利用度约45%，几乎不与血浆蛋白结合，。药物在呼吸道分泌物中的浓度高于血药浓度。长期用药后脑脊液内药物浓度可达同时期血药浓度的67%。药物能进入红细胞内，并在其中蓄积，引起溶血性贫血。可透过胎盘，也能进入乳汁。该药水溶性好，可作为气雾剂用于幼儿呼吸道合胞病毒性支气管炎和肺炎，甲、乙型流感和副流感病毒Ⅰ、Ⅲ型感染。静脉滴注时，成人每日500-1000mg，分2次给药，每次静滴20分钟以上。疗程3-7天。治疗拉沙热、流行性出血热等严重病例时，成人首剂静滴2g，继以每8小时0.5-lg，共10天。

长期使用该药可致贫血，为可逆性。静脉给药引起血胆红素增高者可高达25%。因动物试验可致畸胎，故孕妇慎用。

在临床上，利巴韦林的另一个主要适应证为慢性丙型肝炎。利巴韦林与α干扰素联合应用已成为慢性丙型肝炎的标准治疗方案。在联合治疗方案中，利

巴韦林的剂量应在每日 16mg/kg 体重以上，但一天总量不宜超过 1200mg。在临床上利巴韦林的剂量需根据体重进行调整，体重大于 80Kg 者，剂量为 1200mg/天；体重在 60～80Kg 之间者，为 900～1000mg/天，体重低于 60Kg 者，为 800mg/天，安全性较好。利巴韦林单独应用对慢性丙型肝炎无效，故一定要与 α 干扰素联合应用。在干扰素联合利巴韦林抗 HCV 的治疗中，利巴韦林作用的可能机制为：①细胞内磷酸化的利巴韦林产物可轻度的抑制 HCV NS5B RNA 多聚酶的活性；②作为病毒的诱变剂，导致病毒基因组的编码错误，降低感染性病毒的产生；③抑制宿主次黄嘌呤核苷单磷酸脱氢酶的活性，导致细胞内三磷酸鸟苷池的耗竭，影响病毒 RNA 的合成；④利巴韦林有免疫调节作用，能使病毒免疫应答从 Th2 型转向 Thl 型，增加 Th 1 型细胞因子（白细胞介素 2、干扰素 γ）和肿瘤坏死因子 α 的产生，诱导宿主 T 淋巴细胞介导的免疫应答，增加病毒感染细胞的清除。

为了克服利巴韦林诱导引起溶血的不良反应，目前正在研究的有两种新型的利巴韦林类似物即 Levovirin 和 Viramidine。Levovirin 是利巴韦林的左旋对映异构体，具有与利巴韦林相似的免疫调节活性，毒性低，耐受性良好，以非磷酸化的形式自尿液排泄，从而避免了在红细胞中蓄积而产生的不良反应。Viramidine 是一种利巴韦林的非活性原型药，在肝细胞腺苷脱氨酶的作用下脱去氨基转化为利巴韦林，使得利巴韦林在肝中而非红细胞中蓄积，因此其对红细胞的毒性较利巴韦林明显降低，耐受性也明显增加。

2. α 干扰素

α 干扰素是治疗丙型肝炎的主要药物，但其单用的疗效较差，仅限于对利巴韦林有禁忌症的患者。与利巴韦林联合应用可使疗效显著提高，是目前慢性丙型肝炎的标准治疗方案。有关干扰素的作用机制、剂量、不良反应等可参见抗乙型肝炎病毒药物。

参考文献：

1. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, et al: Antivirals for influenza in healthy adults: Systematic review. Lancet 2006;367:303－313. Meta－analysis of all medications available for the treatment of influenza.
2. Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. Hepatology 2009;49:S112－S121.)
3. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. Hepatology 2009;49:S103－S111

（张继明）

思考题：

1. 简述神经氨酸酶抑制剂类抗流感病毒药物的作用机制。
2. 简述可经静脉应用的抗疱疹病毒药物。
3. 简述抗乙型肝炎病毒药物的种类及特点。

第三节　抗真菌药物的合理应用

内容提要

近年来随着抗真菌药物的不断面世，包括两性霉素 B 脂质制剂、新吡咯类和棘白菌素类药物等，人们对深部真菌的治疗掌握了更多有效低毒的药物，这对降低深部真菌感染的病死率有了更多的机会。然而，每个抗真菌药物都有其独特的抗菌谱、药代和药效动力学特点，以及不同程度的毒副作用，加之许多真菌感染高危患者常合并其它疾病，需要接受多种药物治疗，因此抗真菌药物的合理选择和应用尤为重要。由于病人多伴有严重基础疾病，因此还要考虑到药物的安全性，应做到权衡利弊，慎重选择，积极治疗，密切监测。

一、临床常用抗真菌药物　目前应用于临床深部真菌感染治疗的药物主要包括多烯类、三唑类、棘白菌素类和嘧啶类药物。

（一）多烯类药物　用于深部真菌的药物为两性霉素 B 及其脂质制剂，其作用机制主要通过与真菌细胞膜的麦角固醇结合，使细胞膜通透性增高，细胞内重要成分如钾离子、核苷酸和氨基酸等外渗，并致细胞迅速死亡，从而发挥杀菌作用，在体内对疗效影响最大的药效动力学参数为血药峰浓度与 MIC 的比值。

1. 两性霉素 B（amphotericin B）　对大多数致病性真菌具有较强抗菌活性，可用于曲霉、念珠菌、隐球菌、接合菌、申克孢子丝菌、荚膜组织胞浆菌、马尔尼菲青霉等所引起的深部真菌感染。血浆半衰期为 24 小时，血浆蛋白结合率高，几乎不被肠道吸收，可通过胎盘屏障。其不良反应较为显著，主要包括①静滴过程中可发生即刻反应如寒战、高热、头痛、恶心、呕吐等，有时可出现一过性血压降低、眩晕等表现。②25% 患者可出现心肌损害和肝功能异常（ALT 升高、个别患者可出现黄疸），35% 以上患者有肾功能损害的表现，如蛋白尿、管型尿、肾小管酸中毒、血肌酐及尿素氮水平升高，但停药或减量后可减轻或消失。③由于两性霉素 B 可增加钾离子排出，因此可产生低钾血症，发生率在 40% 以上。

④该药对静脉壁刺激性大，多次静滴后静脉可硬如条索、疼痛明显，严重时可导致血栓性静脉炎。⑤可作用于红细胞的细胞膜，导致细胞膜的通透性增高，造成轻度溶血性贫血。偶见血小板及白细胞的减少。⑥鞘内给药可发生暂时性下肢感觉丧失、尿潴留及下肢瘫痪等，大多数经对症处理后能恢复。为减轻或防止两性霉素 B 静滴的副作用产生，应采取下列措施：①该药易氧化，故应新鲜配制，静滴时避光。要用 5% 葡萄糖液 500ml 溶解，不宜使用生理盐水稀释，以免发生沉淀。②最初静滴时在其中加入地塞米松 2mg，以后随着疗程的延长及患者不良反应的减轻，地塞米松剂量可逐渐减至每日 1mg。由于药物过快静滴可产生明显的胸闷窒息感、心动过速、心室颤动等反应，故静滴速度宜慢，维持在 6 ~ 8h。③为及时发现心、肝、肾脏的损害，应定期检测肝功能及心电图，一旦出现损害，应减少剂量，并加强护肝及营养心肌治疗，每周监测肾功能，如尿素氮、肌酐值超过正常的 1 倍或血清肌酐值 > 250μmol/L，应隔日给药或暂时停药。④定期监测血清电解质（尤其血钾），发生低血钾时应予以口服或静滴氯化钾，以免发生因低血钾而导致的下肢无力甚至心脏骤停。⑤为尽量维持较长时间的静脉给药治疗，静滴时宜选择远端静脉或作深静脉穿刺留置导管。

2. 两性霉素 B 脂质制剂（Lipid - associated formulations of amphotericin B，LFAB） 由两性霉素 B 和脂质体组成的复合体，其杀菌机制与两性霉素 B 相同，两性霉素 B 脂质制剂最突出的特点是不良反应较两性霉素 B 明显减少。实验证明，两性霉素 B 与脂质体结合后，增加其对真菌细胞膜麦角甾醇的亲和力，并降低对宿主细胞膜胆固醇的亲和力，从而提高了抗真菌活性，同时对宿主器官组织的损伤则大为减低。与两性霉素 B 相比较，该类药物半衰期长，主要经网状内皮系统吸收，感染灶内药物浓度高于两性霉素 B。因其肾内药物浓度较两性霉素 B 低 3 ~ 8 倍，肾毒性也大大下降。同时与药物相关的不良反应也明显减少。对侵袭性曲霉病、播散性念珠菌病、隐球菌性脑膜炎等严重感染有较好疗效，也可用于粒细胞缺乏患者经验性抗真菌治疗，对于严重侵袭性曲霉或接合菌感染，尤其是伴有肾功能不全时，可作为一线药物使用。但与两性霉素相比，脂质制剂价格较高，每日最佳剂量或治疗总量尚未十分明确。国外已应用于临床的该类药物有两性霉素 B 脂质体复合物（LBLC；amphotericin B lipid complex），为两性霉素 B 与脂质体混合而成；两性霉素 B 胶态分散体（ABCD；amphotericin Bcolloidal dispersion）是用胆甾醇硫酸钠与等量的两性霉素 B 混合包裹而成；两性霉素 B 脂质单体（L - AmB；liposomal amphotericin B）是用脂质单体将两性霉素 B 包裹而成。我国也已开发出两性霉素 B 脂质体（锋克松），并已

进入临床应用。

（二）三唑类药物 目前应用于深部真菌的药物主要有氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑和泊沙康唑，主要通过阻断真菌细胞色素 P450 依赖性羊毛甾醇 14α 去甲基化酶，从而抑制真菌细胞膜成分麦角固醇的合成而起到抗真菌作用。药物总暴露量（亦即药时曲线下面积）与 MIC 的比值，是决定三唑类抗真菌药物疗效的主要药效动力学参数。

1. 氟康唑（fluconazole） 对白念珠菌与新生隐球菌抗菌活性较好，但对光滑念珠菌及克柔念珠菌基本无活性，对酵母菌以外的真菌无效，可用于治疗各种侵袭性念珠菌病、隐球菌病、球孢子菌病。该药有口服和注射制剂，生物利用度高，半衰期为 27 ~ 30h，绝大部分（约 80%）以原形从尿中排出，小部分经肝脏代谢。口服后在胃肠道内几乎都被迅速吸收，不受食物影响，口服后 0.5 ~ 1.5h 血浆浓度即达高峰，但与西咪替丁、利福平同服可使吸收率降低 15% ~ 25%。该药易通过血脑屏障，脑脊液中药物浓度为血浆的 60% ~ 80%。当肌酐清除率降至 35mL/min，半衰期为 59h，降至 14mL/min 时半衰期为 98h。氟康唑的不良反应相对较少，当患者有肾功能损害时应调整剂量。

2. 伊曲康唑（itraconazole） 抗菌谱较广，对曲霉菌、念珠菌、隐球菌、组织胞浆菌、马尔尼菲青霉、球孢子菌、芽生菌、孢子丝菌、暗色丝孢霉等均有较好抗菌活性，常用于治疗该类致病性真菌所引起的感染，且是轻、中度组织胞浆菌病、芽生菌病的首选药。现有胶囊、口服液和注射液三种剂型，用于深部真菌感染的主要为静脉注射液和口服液。该药半衰期为 20 ~ 30h，大部分经肝脏代谢，在体内其代谢产物羟基伊曲康唑与伊曲康唑有同等抗菌活性。血浆浓度较低，皮肤、肺、肾、肝、胃、脾及肌肉中药物浓度是血浆中浓度的 2 ~ 3 倍，在痰液和支气管分泌物及组织中也有较高浓度，在脑脊液中的浓度很低，但在脑膜和脑组织中可以达到治疗浓度。不良反应相对较少，如恶心、腹泻、轻度肝功能异常，患者大多能耐受，但因其赋形剂环糊精经肾脏排出，故严重肾功能不全患者（内生肌酐清除率小于 30mL/min）不宜使用静脉注射液。另严重心功能不全患者也不宜使用。此外，该药经细胞色素 P450 酶代谢，与许多药物存在相互作用，应用时应加以注意。

3. 伏立康唑（voriconazole） 可口服或静脉使用，对念珠菌属（包括光滑念珠菌及克柔念珠菌）、新生隐球菌、曲霉属、镰刀霉属、丝孢霉属、着色菌属均有较强抗菌活性，对皮炎芽生菌、球孢子菌、荚膜组织胞浆菌、副球孢子菌也有一定抗菌活性。药代动力学特性与氟康唑相似，药物组织分布广（包括脑和脑脊

液)，半衰期为6－9h。不良反应主要有肝功能损害、视物模糊及皮疹。伏立康唑的口服生物利用度在空腹时＞90%，进食会降低其生物利用度，因此该药应空腹服用。中度至重度肾功能不全患者慎用静脉给药。该药经肝脏代谢，主要代谢酶为CYP2C19，该酶具有显著遗传多态性，并可影响伏立康唑的代谢速度，不同个体间存在代谢差异，亚裔慢代谢所占比例较欧美国家多，建议治疗中监测血药浓度。此外，伏立康唑可与许多药物发生相互作用，在临床应用过程中应引起注意。

4. 泊沙康唑(posaconazole)　为口服悬液，结构与伊曲康唑相似。体内外抗菌谱广，在唑类药物中唯一对接合菌有抗菌活性。此外对念珠菌、隐球菌、曲霉、皮炎芽生菌、粗球孢子菌、组织胞浆菌、镰刀霉等均具有抗菌活性。半衰期约7～23h，能较好透过血脑屏障，与高脂食物可增加生物利用度。泊沙康唑经肝脏代谢，不同个体间血药浓度差异较大。尿液中仅有极少量活性药物。在肝衰竭、肾衰竭或血液透析患者中不需调整给药剂量。泊沙康唑可显著增高环孢素、利福布丁、苯妥英、咪达唑仑及他克莫司的血药浓度；西咪替丁、利福布丁、苯妥英钠可降低泊沙康唑浓度。禁忌与泊沙康唑同时使用的药物包括：特非那定、阿司咪唑、西沙必利、匹莫齐特、卤泛群、麦角生物碱。

(三)棘白菌素类(echinocandin)　属脂肽类抗真菌药物，为(1→3)－β－D葡聚糖合酶抑制剂，通过非竞争性抑制(1→3)－β－D－葡聚糖合酶来抑制真菌细胞壁的合成。由于哺乳动物细胞没有细胞壁，理论上在人体内棘白菌素类药物几无毒性和不良反应。因此，又被称之为“杀真菌的青霉素”。该药不经细胞色素P450酶系统代谢，故与其它药物之间相互作用要少。半减期约8～13 h，可每日一次使用。具有选择性高，毒性低、耐受性好等特点，成为一组较理想的抗真菌新药。但由于隐球菌和毛孢子菌很少利用(1→3)－β－D－葡聚糖，故棘白菌素类药物对其无效。棘白菌素类药物对所有的念珠菌均有杀菌作用，包括对其他药物耐药者。但对近平滑念珠菌和季也蒙念珠菌的体外活性相对较低，并且具有在体外高浓度时菌株反而可生长的反常效应(paradoxical effect)，但以上情况似乎并无临床相关性。该类药物的主要药效动力学参数为峰浓度与MIC的比值。

1. 卡泊芬净(caspofungin)　在棘白菌素类药物中最早临床应用。体外抗菌活性显示，对念珠菌属，尤其是耐氟康唑菌株、非白念珠菌、曲霉属及部分双相菌有杀菌作用。动物实验表明，对组织胞浆菌属、皮炎芽生菌、球孢子菌和肺孢子菌均具抗菌活性。但体外试验显示，对隐球菌、镰刀霉属、拟青霉属等无

效。半衰期为40－50h，经多个途径清除，包括自发化学降解、水解及N－乙酰化。使用剂量不需按肾功能或血液透析调整。因有轻度肝功能异常不良反应发生，如果患者为中度肝功能不全（Child分级得分7～9分），维持剂量应减至35mg/d。该药对感染组织有较好穿透性。卡泊芬净少有严重药物间相互作用发生。

2. 米卡芬净（micafungin） 为静脉注射液，具有与卡泊芬净相似的体外抗真菌谱和作用机制，对念珠菌和曲霉具有较好的抗菌活性，尤其对耐氟康唑的念珠菌活性较高。对隐球菌、毛孢子菌属无效。目前主要用于念珠菌属和曲霉菌属所致的深部真菌感染。体内分布广泛，半衰期约为15h，血浆和组织浓度较高，主要在肝进行代谢，经胆汁排泄，与其他药物相互作用少，且肝功能不全者不需调整剂量。

3. 阿尼芬净（anidulafungin） 为静脉注射液，该药半衰期为30～40h。其体内外试验显示，对大多数临床分离株均具有很强的杀菌活性，如白念珠菌、非白念珠菌、组织胞浆菌、皮炎芽生菌、曲霉及肺孢子菌等，是一种高效、快速、低毒、广谱的抗真菌药物。可用于治疗念珠菌血症、腹腔脓肿、腹膜炎及食道念珠菌病。

（四）嘧啶类 氟胞嘧啶是一种嘧啶类似物，可进入真菌细胞内干扰嘧啶的生物合成，从而抑制核酸的合成，达到杀菌作用。对隐球菌和念珠菌有良好抗菌作用，但因其毒性及易快速产生耐药性，一般不常规单独应用于深部真菌感染。该药与两性霉素B或氟康唑使用都有协同作用，后者破坏真菌的细胞膜，有利于氟胞嘧啶的渗入，既可增强疗效又可减轻两性霉素B的副作用。口服生物利用度高，血浆半衰期为2.5～5 h。易透过血脑屏障，90%以上以原形从尿中排出，脑脊液浓度可达血清浓度的60%～75%。常见不良反应为恶心、呕吐、腹痛、腹泻、肝功能异常及白细胞、血小板减少。其不良反应与药物剂量密切相关，血清药物浓度控制在一定范围内（25～60pg/ml），患者多能耐受，肾功能不全者需减量。注意监测血液和肝脏不良反应。

二、抗真菌药物的合理应用

两性霉素B仍然是我们不可或缺的一线抗真菌药物，如隐球菌脑膜炎的治疗，尽管氟康唑能很好地透过血脑屏障，但迄今为止两性霉素B依然是治疗隐球菌脑膜炎的首选药物。尤其是近年来随着对侵袭性真菌认知度的加深，我们看到除了最为常见的念珠菌、曲霉外，其它致病性真菌也在逐渐增多，诸如接合菌（毛霉、犁头霉、根毛霉等）、尖端赛多孢、马尔尼菲青霉、组织胞浆菌等，在临

床实践中也会时有发生。像接合菌感染，病情极为凶险，病死率极高，而两性霉素 B 是目前唯一对接合菌有效的药物，国外新近上市的泊沙康唑虽对接合菌也有效，但为口服药物，然而由于存在严重不良反应而大大制约其广泛应用，特别是危重病人都存在不同程度的重要器官功能障碍。两性霉素 B 脂质制剂虽能显著降低其不良反应，但费用相对昂贵，使其应用受到一定限制。

如前所述，目前治疗侵袭性真菌常用的还有三唑类、棘白菌素类和嘧啶类抗真菌药物，我们在具体选择时主要根据两方面来考虑：首先，要确定采用哪种抗真菌治疗策略，是预防治疗、经验性治疗，或确诊治疗，由此参照指南选择相应治疗药物。其次，根据病人感染病原菌、部位、病情轻重以及药物敏感性试验来确立个体化的治疗方案。但有一点是值得注意的，即现有的任何一种抗真菌药物都不能对所有真菌具有抗菌活性，每种药物的局限性就应注意规避。如氟康唑对克柔念珠菌天然耐药，对光滑念珠菌抗菌活性差，对丝状真菌不具抗菌活性；伊曲康唑、伏立康唑对接合菌无效；两性霉素 B 对葡萄牙念珠菌、土曲霉、尖端赛多孢、多育赛多孢和白吉利丝孢酵母活性差；卡泊芬净、米卡芬净对隐球菌、镰刀霉、接合菌无效。在临床实践中对于治疗策略中预防治疗和确诊治疗的指证把握相对较易，而经验性治疗和抢先治疗的选择有时较为困难。经验性治疗（empirical therapy）在血液病学科的概念是指：在免疫缺陷、长期应用糖皮质激素治疗后，出现不明原因发热，广谱抗菌药物治疗 4－7 天无效者，或起初有效，但 3～7d 后再出现发热，在积极寻找病因同时，可经验性应用抗真菌药物治疗。在呼吸和危重病学科也有类似的定义，主要是针对拟诊病人在未获得微生物学依据，且广谱抗菌药物治疗无效时，给予积极地抗真菌药物治疗。与经验性治疗相区别的抢先治疗（preemptive therapy），则是指临床诊断病人已经具备微生物学（分泌物或体液真菌培养，和/或血液真菌抗原及其他血清免疫学检测）阳性证据，但尚无无菌体液或组织病理学确诊证据时所采取的治疗策略。由此可见，抢先治疗要较经验性治疗针对性更强，可避免过早治疗而导致实际并非真菌感染的过度治疗，所以目前更倾向于抢先治疗。但有时若等到完全明了后再治疗，会错过治疗窗口，达不到满意的疗效，甚或延误病机导致死亡，因而在临床实践中治疗时机的把握有时确实很难。我们在实践工作中体会到一点，就是在做出决策前，对病人的高危因素和病情危重程度作一评估非常重要。对于极度高危且病情危重病人，由于一旦出现侵袭性真菌感染，病死率极高，而早期诊断又非常困难，此时宜采用经验性治疗，甚至早期经验性治疗，可起到事半功倍的效果。而对于病情并非十分凶险的病人，我们尽可能多收集一些临床真菌感染的微生物学依据，应积极开展呼吸道等临床标本

的真菌涂片、培养，以及肺部 CT 的动态监测，有条件的单位还可进行 GM 试验和 BG 试验，由此所采用的抢先治疗针对性更强。但值得注意的是，当我们应用 GM、BG 试验时，对于非血液系统粒细胞缺乏或骨髓移植病人，其敏感性和特异性都有很大的差异，应结合临床综合考虑其结果，以免误诊或漏诊。对于一些病情相对较轻的病人，或慢性疑难病例，我们更可以充分寻求确诊依据，尤其是病理组织培养和真菌病理学诊断，以达到精确治疗“制导”的目的。因此，指南中所提出的经验性治疗和抢先治疗两者并不矛盾，而是很好的有机统一。正如美国感染病协会(IDSA)2008 版曲霉病的治疗指南中所指出那样，抢先治疗是经验性治疗的一部分或其延伸，而如何将两者有机地统一，把握好时机则是临床医生的一门艺术。

选择合适的抗真菌药物时还需考虑抗菌活性以外的诸多因素。如同治疗细菌感染一样，给药途径和药物清除途径通常是药物选择时重要考虑因素，尤其是真菌感染明确时更是如此。在真菌易感的病人中，经常存在胃肠道粘膜不完整、肝肾功能不全和静脉通路受限等问题。令临床上选择药物更加复杂化的是，抗真菌药物的可用剂型并不相同。由于可溶性和口服生物利用度的差异，许多药物要么只有静脉注射液(如两性霉素 B 和棘白菌素类)，要么只有口服制剂(如泊沙康唑和氟胞嘧啶)。对于有多种给药途径的药物(如氟康唑、伊曲康唑和伏立康唑)，给药时也常常遇到毒性、药物相互作用、不同制剂生物利用度差异等难题。因此，正确评价这些药物的吸收、分布、代谢、排泄等药代动力学特点至关重要。

了解各类抗真菌药物的安全性，对侵袭性真菌感染的合理有效治疗有着同样重要的临床意义。譬如，在抗真菌药物治疗过程中均可以出现不同程度的肝损害，但如何鉴别是否为药物性肝损害确实十分困难。近 20 多年来有关药物性肝炎的诊断方法及标准在不断地完善，但迄今为止评价药物性肝损害的标准仍存在很大争议。原则上在应用抗真菌药物治疗过程中，如果血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)轻、中度升高，但无明显肝功能不全的临床表现时，可在密切监测肝功能的基础上继续用药。然而当 ALT 升高达正常 5 倍以上，并出现肝功能不全的临床表现时，应考虑停药，密切监测肝功能。又如，肝功能减退病人抗真菌药物的选择及剂量调整也非常重要。三唑类药物主要在肝脏代谢，少数病人可引起肝功能异常，个别病人甚至发生严重肝损害，因此，对于轻、中度肝功能不全病人应用唑类药物时，一方面应积极保肝治疗，密切监测肝功能，另一方面，对于肝炎肝硬化病人因其清除率明显降低，半衰期延长，唑类药物应用时应考虑减量使用。而对于严重肝功能障碍病人(Child - Pugh 评分 >9 分)则应权衡利

弊，酌情应用。此外，近年有研究发现，伏立康唑的药物性肝损害与血药浓度密切相关，随着血药浓度的增加，其肝损害发生率明显增高。而药物基因组学的研究进一步指出，伏立康唑主要经过 CYP2C19 酶代谢，编码该酶的 CYP2C19 基因存在明显的遗传多态性和人种间差异性。根据 CYP2C19 酶的活性，CYP2C19 基因型分为纯合快代谢型、杂合快代谢型和慢代谢型，当不同基因型病人接受同等剂量的伏立康唑时，杂合快代谢型和慢代谢型病人的血药浓度会较纯合快代谢型高 2 ~4 倍。而黑人与白种人慢代谢型存在的比率为 2% ~5%，亚裔人群则高达 15% ~20%。因此，在我国应用伏立康唑过程中更应密切监测其血药浓度，最好能开展 CYP2C19 基因的遗传多态性分析，在基因水平预测药物代谢及对安全性的影响，有利于药物剂量的预先调整。其他唑类药物主要经 CYP3A4 酶代谢，该酶编码的基因没有明确的遗传多态性，但也有轻度的肝损害，对于有肝病基础患者或联合应用其他损肝药物时，应积极保肝治疗，并动态随访肝功能。

棘白菌素类药物作用机制为抑制真菌细胞壁基本成分（1→3）－β－D－葡聚糖的合成，由于哺乳动物细胞没有细胞壁，在人体内棘白菌素类药物几无毒性反应。卡泊芬净经肝脏水解和 N－乙酰化途径代谢，在轻度肝功能障碍（Child－Pugh 评分 5 ~6）时一般不需减量，但中度肝功能障碍（Child－Pugh 评分 7 ~9）时需减量至 35mg/d。目前尚无重度肝功能障碍（Child－Pugh 评分 >9 分）病人的用药研究，仅建议进一步减量或停药。米卡芬净也经肝脏非氧化代谢，通常认为肝损害时不需调整药物剂量，但因存在轻度肝损害而需动态监测肝功能。两性霉素 B 在体内消除缓慢，其组织浓度分布以肾脏最高，其次为肝脾，药代动力学资料提示长期应用两性霉素 B 可直接导致肝毒性发生。但是，国外报道所致肝损害较为少见，而国内学者报道其发生较为明显，是其最常见不良反应之一。对于肾功能的影响，一般认为氟康唑和氟胞嘧啶在病人肌酐清除率下降时需要调整剂量。有时为了降低某些药物（比如两性霉素 B）的毒性可能会调整用药剂量，但毒性并非因改变药物清除而降低。伊曲康唑和伏立康唑静脉注射液中含有环糊精，当肾功能严重受损时可在肾脏蓄积，故伏立康唑在肌酐清除率小于 50mL/min 的患者不宜静脉使用，伊曲康唑在肌酐清除率 < 30 mL/min 的患者也不宜静脉使用。此外，还需注意药物间的相互作用，在开始或终止抗真菌药物治疗时，应慎重考虑对其它治疗药物是否有影响。抗真菌药物可通过以下几种机制改变同时使服药物的安全性和疗效。首先是与合并用药相关的叠加毒性效应，最显而易见的例子是两性霉素 B，该药的肾毒性可增强

许多其它药物(包括环孢素和氨基糖苷类药物)对肾脏的影响。与药物相互作用相关的另一个更为复杂的问题是药物代谢的抑制。三唑类药物对 CYP450 酶都有不同程度的抑制作用,治疗方案中增加或停用唑类药物所会引起药物的代谢变化,应加以考虑。例如已有文献报道停用唑类抗真菌药物后,没有相应增加免疫抑制剂剂量而导致器官排异发生。卡泊芬净和米卡芬净虽不是 CYP450 酶系统的主要底物,但似乎也存在 CYP450 介导的药物相互作用。CYP450 诱导剂(如利福平和苯妥英)可降低卡泊芬净药物浓度。米卡芬净对 CYP3A4 有轻度抑制作用,可升高该酶底物的血药浓度。卡泊芬净早先的产品标识上提到该药和环孢素合并使用时可发生药物相互作用。这是基于卡泊芬净的部分一期研究数据,研究中对健康志愿者同时给予卡泊芬净和环孢素后,观察到了难以接受的肝酶水平升高。因此在卡泊芬净的临床试验中禁止与环孢素合用,这在原先的卡泊芬净说明书的警告部分有提及。但新近的数据提示,在接受卡泊芬净治疗的真菌感染患者中并没有观察到以上现象。据此,最近该药对此的产品标识做了修改。

参考书籍

1. 陈灏珠,林果为,主编. 实用内科学 第 13 版. 北京:人民卫生出版社,2009.

(朱利平)

思考题

1. 应用于深部真菌药物的种类及其抗菌特点
2. 试述抗真菌药物的肝肾安全性
3. 危重病患者抗真菌治疗的策略

第四节 抗结核药的合理使用

内容提要:

抗结核药物多为化学合成药,故又将抗结核药物治疗称为“抗结核化疗”,是现代结核病最主要的基础治疗,简称化疗。化疗是控制结核病传染的唯一有效措施,是控制结核病流行的最主要武器。抗结核药物的合理使用必须掌握早期、联合、适量、规律、全程原则。治疗中要加强对患者的管理和督导,并监测不良反应的发生。

一、抗结核药物治疗的历史

20 世纪 50 年代结核病的治疗进入了化疗时代，从此才有特效药物用作结核病的病因治疗，回顾抗结核化疗的历史，重要的进展包括：1946 年推广应用链霉素（SM），是结核病化疗的开端，可使结核性脑膜炎等严重结核病免予死亡，是结核病治疗进展的第 1 个里程碑；1948 年推广应用结核病联合用药，对氨基水杨酸（PAS）与 SM 联用能延缓 SM 耐药性的产生，是治疗进展的第 2 个里程碑；1952 年推广应用异烟肼 INH，从此产生了长程标准化疗方案，通过 1 年半的治疗，疗效达到 100%，曾使人们乐观地认为可以治愈结核，被称为是治疗进展的第 3 个里程碑；以后出现的不住院治疗、间歇化疗和直接督导下的短程治疗等里程碑意义的进展。但尽管如此，由于耐药结核病的出现，传统的抗结核药物和标准治疗方案疗效有限，需要开发更为有效的新抗康结核药物才能真正控制结核病。

二、抗结核药物分类

传统上将抗结核药物按效力和不良反应副作用大小分为两类：①一线（类）抗结核药物，指疗效好，不良反应较小副作用小，如链霉素（streptomycin，SM，S）、异烟肼（isoniazid，INH，H）、利福平（rifampin，RFP，R）、吡嗪酰胺（pyrazinamide，PZA，Z）、乙胺丁醇（ethambatal，EB，E）；②二线（类）抗结核药物，效力或者安全性不如一线药物，在对一线药物耐药或者因不良反应副作用不能耐受时被选用。包括卡那霉素（KM）、阿米卡星（AKC）、对氨基水杨酸（PAS）、氨硫脲（TB1）、氧氟沙星（OFLX）、左氧氟沙星（LVFX）等。当前世界卫生组织推荐 6 种基本药物，INH、RFP、PZA、SM、EB、TB1。我国推荐 7 种主要抗结核药物，即：INH、RFP、PZA、SM、EB、TB1 和 PAS。

（一）常用的抗结核药物介绍如下：

1. 异烟肼（isoniazid，INH）：具有强杀菌作用、价格低廉、不良反应副反应少、可口服等特点，是治疗肺结核病的基本药物之一。INH 是肼化的异烟酸，能抑制结核菌叶酸合成。其作用包括三个环节：①INH 被结核菌摄取；②INH 被结核菌内过氧化氢－过氧化物活化；③活化的 INH 干扰结核菌叶酸合成。INH 对于胞内、外代谢活跃持续繁殖或近乎静止的结核菌均有杀菌作用。小分子的 INH 可渗入全身各组织中，可通过血脑屏障，胸水、干酪样病灶中药物浓度很高。成人剂量每日 300mg（或每日 4～8mg/kg），一次口服；儿童每日 5～10mg/kg（每日不超过 300mg）。急性血行播散型肺结核和结核性脑膜炎，剂量可以加倍。如果患者神智不清时，INH 可经胃管、肌注和静脉给药。本药常规剂量时毒副作用

发生率低，主要包括周围神经炎、中枢神经系统中毒，采用 VitB6 能缓解或消除中毒症状。但 VitB6 可影响 INH 疗效，故一般剂量 INH 时无需服用 VitB6。肝脏损害（血清 ALT 升高等）与药物的代谢毒性有关，如果 ALT 高于正常值上限 3 倍则需停药。通常每月随访一次肝功能，对于肝功能已有异常者应增加随访次数，且需与病毒性肝炎相鉴别。

2. 利福平（rifampin，RFP）：对胞内和胞外代谢旺盛和偶尔繁殖的结核菌均有杀菌作用。它属于利福霉素的半合成衍生物，通过抑制 RNA 聚合酶，阻止 RNA 合成发挥杀菌活性。RFP 主要在肝脏代谢，胆汁排泄。成人剂量空腹 450 ~600mg，每日一次。主要不良反应有胃肠道不适、肝功能损害（ALT 升高、黄疸）、皮疹和发热等。应用高剂量、间歇疗法（600 ~ 1200mg/d）易产生免疫介导的流感样反应、溶血性贫血、进行肾功能衰竭和血小板减少症，一旦发生，应予停药。肝功能损害发生率约 5% ~10%。INH 与 RFP 合成引起肝损（药物性肝炎）的发生率比单用 INH 高 2 ~4 倍。利福霉素其他衍生物利福喷丁（rifapentine，RFT）和利福布丁（rifabutine，RBT）临床疗效与利福平相似。前者半衰期 32.8h，一周 2 次给药，适合于间歇治疗，后者对部分非结核分枝杆菌（NTM）作用强，且与抗逆转录酶药物相互作用少，推荐用于 HIV/AIDS 患者合并结核或 NTM 感染的治疗和预防。

3. 吡嗪酰胺（pyrazinamide，PZA）：类似于 INH 的烟酸衍生物，但与 INH 之间无交叉耐药性。PZA 能杀灭巨噬细胞内，尤其酸性环境中的结核菌，已成为结核病短程化疗中不可缺少的主要药物。胃肠道吸收好，全身各部位均可到达，包括中枢神经系统。PZA 经肾脏排泄。最常见不良反应副反应为肝脏毒性反应（ALT 升高和黄疸）、高尿酸血症，皮疹和胃肠道症状少见。

4. 链霉素（streptomycin，SM）：通过抑制蛋白质合成来杀灭结核菌。对于空洞内胞外结核菌作用强，pH 中性时起效。尽管链霉素具有很强的组织穿透力，而对于血脑屏障仅在脑膜炎才能透入。主要不良反应为不可逆的第Ⅷ对脑神经损害，包括共济失调、眩晕、耳鸣、耳聋等。与其它氨基糖苷类相似，可引起肾脏毒性反应。过敏反应少见。用法和用量：成人每日 15 ~20mg/kg，或每日 0.75 ~1.0g（50 岁以上或肾功能减退者可用 0.5 ~0.75g），分 1 ~2 次肌注。目前已经少用，仅用于怀疑 INH 初始耐药者。其他氨基糖苷类如阿米卡星（AMK）、卡那霉素（KM）也有一定抗结核作用，但不用作一线药物。

5. 乙胺丁醇（ethambutol，EMB）：通过抑制结核菌 RNA 合成发挥抗菌作用，与其它抗结核药物无交叉耐药性，且产生耐药性较为缓慢。成人与儿童剂量均

为每日 15 ~ 25mg/kg，开始时可以每日 25mg/kg，2 个月后减至每日 15mg/kg。可与 INH、RFP 同时一次顿服。常见不良反应有球后视神经炎、过敏反应、药物性皮疹、皮肤粘膜损伤等。球后视神经炎可用大剂量 VitB1 和血管扩张药物治疗，必要时可采用烟酰胺球后注射治疗，大多能在 6 个月内恢复。

6. 对氨基水杨酸（para - aminosalicylic acid，PAS）：对结核菌抑菌作用较弱，仅作为辅助抗结核治疗药物。可能通过与对氨苯甲酸竞争影响叶酸合成，或干扰结核菌生长素合成，使之丧失摄取铁的作用而达到抑菌作用。口服成人每日 8 ~ 12g/d，每天 2 ~ 3 次。静脉给药一般用 8 ~ 12g，溶于 5% 葡萄糖液 500ml 滴注。本药需新鲜配制和避光滴注。肾功能不全患者慎用。主要不良反应有胃肠道刺激、肝功能损害、过敏反应包括皮疹、剥脱性皮疹、溶血性贫血等。

7. 其他：氨硫脲（thiosemicarbazone，TB1），卷曲霉素（capreomycin，CPM），环丝氨酸（cycoserinum，CS），乙硫异烟肼（ethinamade，1314Th 和 prothionamidam，1312Th）曾作为第二线抗结核药物，由于作用相对较弱，加之毒副作用发生率甚高且较严重，仅用于多重耐药结核病（MDR - TB）治疗。

（二）新开发的抗结核药物

新药开发以利福霉素类和喹诺酮类研究较多，前一类中比较成熟和具有临床前景的目前有利福喷丁（rifapentin）和利福布丁（rifabutin），后一类中有氧氟沙星、左氟沙星和莫西沙星。氨基糖苷类阿米卡星体外抗结核菌活性高于卡那霉素，有主张用于链霉素耐药或多重耐药结核病的联合用药。为使治疗规范化、便于督导、减少耐药、方便服药、改善病人接受治疗的顺从性，近年来有固定剂量复合剂的出现，主要有卫非特（rifater，INH + RFP + PZA）和卫非宁（rifinah，INH + RFP）。此外 INH 和 PAS 以化学键联接的力排肺疾（dipasic）或称结核清，其中 PAS 较常规剂量显著为低，不良反应副作用相应减少，而疗效不减。噻唑烷酮类是继喹诺酮之后又一类全合成的新型抗菌剂，可抑制细菌核糖体蛋白质的合成。目前该类别中只有利奈唑胺（LNZ）已被批准用于耐药性革兰阳性菌感染，同时被发现对分枝杆菌具有活性，但用药中要注意对骨髓、周围神经以及视神经的毒性作用。大环内酯类抗生素常被用于治治疗各种细菌性呼吸道感染，虽然这类抗生素对麻风分枝杆菌和鸟分枝杆菌感染有效，但已开发的大环内酯类抗生素对结核杆菌感染的疗效并不明显，故在临床上仅被用于 MDR—TB 的治疗。此外，用于 β - 内酰胺类与 β - 内酰胺酶抑制剂复合剂（如阿莫西林、氨苄青霉素、头孢哌酮等与克拉维酸、舒巴坦或者三唑巴坦复合制剂，常与二线抗结核药物 CS、CPM 以及 1314TH 联合，用于耐多药或难治性肺结核中取得了较

好的疗效。

三、抗结核化疗的原则

为了做到合理化疗，必须有共同遵守的化疗原则。当前国际公认的化疗原则是：早期、联合、适量、规律、全程。主张早期化疗的依据是早期的结核性病变是活动性病变，结核杆菌代谢旺盛，生长繁殖活跃，抗结核药物对这种代谢、生长繁殖活跃的细菌能发挥最大的杀菌作用。能使痰菌迅速阴转，彻底治愈，停药后不易复发，杜绝了复发的机会。同时使痰菌迅速转阴，使传染性减少或消失，能明显缩短传染期。联用的理论依据是发挥药物的协同作用，增强治疗效果，延缓和减少耐药性的产生。适量是指抗结核药物的用量能达到抑菌杀菌作用，发挥最大的治疗作用，病人能够耐受，又不产生毒副作用。规律的含义是指按照规定的化疗方案不间断地用药，完成规定的疗程。规律用药可以减少耐药性、过敏反应和复发，提高疗效，规律用药是化疗成功的关键。疗程长短虽然与复发率有密切关系，规律化疗与复发率也有重要关系，关键是坚持完成全疗程，否则将会增加化疗的失败率、复发率和传染源的数量。

DOTS 战略是世界卫生组织提出的治疗方案，以贯彻和督导抗结核化疗的成功实施。DOTS（directly observed treatment short course）本意为“直接督导下的短程化疗”。1995 年 WHO 结核病对策部总结近 20 余年来的经验，认识到 DOTS 是所有干预项目中费用最低、疗效最好的方法，因而将它上升为一种保证结核病控制对策成功的战略，扩展为 5 个方面：①政府的支持和承诺；②通过对因症就诊患者进行痰涂片镜检发现病人；③对涂阳病人给予标准短程化疗（6～8 个月）或至少初治两个月在直接面视下服药；④保证抗结核药物供应；⑤可以用来评估治疗效果和全部规划实施的标准化病例登记和报告系统。DOTS 是当今降低和防止结核杆菌感染、结核病死亡、控制耐多药结核病最有效、最可能实施的战略。

四、推荐的治疗方案

1. 对初治肺结核的标准治疗方案　有下列情况之一者谓初治：①尚未开始抗结核治疗的患者；②正进行标准化疗方案用药而未满疗程的患者；③不规则化疗未满 1 个月的患者。标准化治疗方案分两个阶段，即 2 个月强化（初始）期和 4～6 个月的巩固期。强化期通常联合 3～4 个杀菌药，约在 2 周之内传染性病人经治疗转为非传染性，症状得以改善。巩固期药物减少，但仍需灭菌药，以清除残余菌并防止以后的复发。强化期 3～4 药和巩固期 2 药的短程化疗方案可以降低选择性耐药菌产生的危险性，对初始耐药病人与敏感病人一样有效。

2. 复治肺结核的治疗:复治指有下列情况之一者,包括 ①初治失败的患者;②规则用药满疗程后痰菌又复阳的患者;③不规律化疗超过 1 个月的患者;④ 慢性排菌患者。复治方案:强化期 3 个月/ 巩固期 5 个月。常用方案:2SHRZE/ 1HRZE/ 5HRE;2SHRZE/ IHRZE/ 5H3 R3 E3 ;2S3 H3R3Z3 E3/ 1H3R3Z3 E3/ 5H3R3 E3 。复治患者应做药敏试验,对于上述方案化疗无效的复治排菌病例可参考耐多药肺结核化疗方案并根据药敏试验加以调整。

3. 耐多药结核病(MDR - TB)的治疗:多数作者主张所谓 MDR - TB 是指病人排出的结核杆菌至少同时对 INH 和 RFP 耐药。MDR - TB 是被 WHO 认定的全球结核病疫情回升的第 3 个主要原因。据报道,MDR - TB 治疗失败率较敏感菌感染的结核病高出 80 倍。MDR - TB 的治疗有赖于通过药敏测定筛选敏感药物。耐多药肺结核化疗方案主张采用每日用药,疗程要延长至 21 个月为宜,WHO 推荐一线和二线抗结核药物可以混合用于治疗 MDR - TB ,一线药物中除 INH 和 RFP 已耐药外,仍可根据敏感情况选用。二线抗结核药物是耐多药肺结核治疗的主药,包括氨基糖苷类阿米卡星(AMK) 和多肽类卷曲霉素等,硫胺类的乙硫异烟胺(1314TH) 、丙硫异烟胺,氟喹诺酮类的氧氟沙星(OFLX) 和左氟沙星(LVFX) ,以及环丝氨酸、对氨基水杨酸钠、利福布丁等。WHO 推荐的未获得(或缺乏) 药敏试验结果但临床考虑 MDR - TB 时,可使用的化疗方案为强化期使用 AMK (或 CPM) + TH + PZA + OFLX 联合,巩固期使用 TH + OFLX 联合。若化疗前或化疗中已获得了药敏试验结果,可在上述药物的基础上调整,保证敏感药物在 3 种以上。

五、抗结核药物的不良反应

常用抗结核药物及抗结核固定复合剂的剂量不良反应、副作用见下表 1。

表 1　常用抗结核药物的不良反应副作用

药　名	主要不良反应毒副反应
异烟肼	肝毒性
链霉素	听力障碍、眩晕、肾功能障碍、过敏反应
利福平	肝毒性、胃肠反应、过敏反应
利福喷丁	同利福平
吡嗪酰胺	肝毒性、胃肠反应、过敏反应、高尿酸血症
乙胺丁醇	视力障碍、视野缩小
对氨基水杨酸钠	肝毒性、胃肠反应、过敏反应
阿米卡星	同链霉素
卷曲霉素	同链霉素、电解质紊乱
喹诺酮类	肝肾毒性、胃肠反应、过敏、光敏反应、中枢神经系统反应、肌腱反应

六、抗结核化疗的管理

一旦实施抗结核化疗,保证患者在治疗过程中坚持规律用药、完成规定疗

程是肺结核治疗能否成功的关键，为此必须对治疗中的患者采取有效管理措施，我国对结核病人的治疗实行归口管理；结核病防治机构组织对痰菌阳性肺结核患者实施督导化疗管理，每次用药应在医务人员面视下进行，监控治疗。对不能实施督导管理的菌阳患者和菌阴肺结核患者也要采用家庭访视、家庭督导等方法，加强治疗管理。肺结核患者一般采用不住院化疗，结核病专科医院负责急、危、重肺结核患者和有严重并发症、合并症、药物不良反应毒副反应和耐多药等肺结核患者的住院治疗，未愈出院患者转到结防机构继续督导化疗，完成规定疗程。

参考文献

1. 中华医学会结核病学分会．肺结核诊断和治疗指南(2001 年订)．内科急危重症杂志 2002;8(4):225－229
2. 李艳萍，刘明亮．抗结核药物研究进展．国外医药抗生素分册 2009；30(6):241－247
3. 何礼贤．肺结核病．见：陈灏珠，林果为主编．实用内科学．第十二版．北京：人民卫生出版社．2005，534－552.

（张文宏）

思考题

1. 简述抗结核药物按疗效和不良反应副作用的常见分类和代表药物。
2. 什么是抗结核化疗的 DOTS 战略？
3. 简述一线抗结核化疗药物的常见不良反应。

第五节　抗寄生虫药物的合理应用

内容提要

寄生虫病是世界上分布广、种类多、危害严重的一类疾病。寄生虫包括原虫与蠕虫两大类。感染途径包括：经口感染，如食入被感染性蛔虫卵或阿米巴包囊污染的水或食物后，可感染蛔虫病或阿米巴病；通过吸血的媒介昆虫传播，如被感染疟原虫的按蚊叮咬后可患疟疾；经皮肤感染，如钩虫的丝状蚴可直接钻入寄主皮肤而使之感染；经胎盘感染，如先天性疟疾、先天性弓形虫病等；经呼吸道感染，如原发性阿米巴脑膜脑炎系经鼻腔粘膜感染；其他方式，如输血可感染疟原虫等。以下就我国常见寄生虫病的抗寄生虫治疗作一介绍。

一、原虫感染

我国常见的原虫感染包括阿米巴病、疟疾、黑热病、弓形虫病、孢子虫病以及贾滴虫病等。

(一)阿米巴病

阿米巴病(amebiasis)是溶组织内阿米巴引起的疾病,分为阿米巴肠病(intestinal amebiasis)和肠外阿米巴病(extraintestinal amebiasis)。溶组织内阿米巴侵入肠道,造成结肠溃疡与炎性损伤,引起从慢性轻度腹泻到暴发性痢疾等各种类型的阿米巴肠病。病原体由肠道经血流侵入肝脏(亦可经局部直接蔓延)、肺及脑等肠外组织,则产生相应脏器的阿米巴病,最常见者为阿米巴肝脓肿。典型的阿米巴肠病起病较慢,中毒症状较轻,并有反复发作倾向,有果酱样大便时诊断不难。但确诊有赖于粪便或组织中找到病原体。

大多数抗阿米巴药物不能对所有部位的病原均有杀灭作用。对侵入组织的阿米巴有杀灭作用者称组织内杀阿米巴药,如依米丁、去氢依米丁、氯喹、四环素等;对肠腔内阿米巴有作用者称肠内抗阿米巴药,如双碘喹啉、泛喹酮(安痢平)、巴龙霉素、二氯尼特等。以甲硝唑为代表的硝基咪唑类药物对肠内、外病变均有作用。常用的抗阿米巴药及其临床药理特点见表1。为取得最佳疗效,可联合用药。轻型阿米巴肠病和慢性阿米巴肠病时甲硝唑、二氯尼特、双碘喹啉、巴龙霉素、泛喹酮、四环素等均可选用,寻找和去除转成慢性的原因。急性阿米巴肠病原则上采用组织内杀阿米巴药物,同时加用腔内杀虫剂,疗程结束后随访粪便检查,每月1次,连续3次,以确定是否清除病原,必要时应予复治。严重的阿米巴痢疾患者和暴发性阿米巴肠病可静脉内应用甲硝唑,也可选用依米丁或去氢依米丁,合并抗生素治疗。对所有致病株感染者,即便无症状,均应治疗。大多数抗阿米巴药物不能对所有部位的病原均有杀灭作用。对侵入组织的阿米巴有杀灭作用者,称组织内杀阿米巴药,如依米丁、去氢依米丁、氯喹、四环素等;对肠腔内阿米巴有作用者,称肠内抗阿米巴药,如双碘喹啉、安痢平、巴龙霉素、二氯尼特等。以甲硝唑为代表的硝基咪唑类药物对肠内、外病变均有作用。为取得最佳疗效,可联合用药。

(二)疟疾

疟疾为单细胞病原体,疟原虫感染红细胞所致。疟疾的传播为受染雌性按蚊叮咬,输入含疟原虫血,或用注射过疟疾病人的针注射所致。疟原虫有4种——间日疟原虫,卵圆疟原虫,恶性疟原虫和三日疟原虫——能感染人而致疟疾。间日疟和卵圆疟,发作开始为突然寒战发抖,随即反复发热,出汗。为期

一周形成间歇性发作的典型模式。当有周期性寒冷和发热发作者而又无明显的原因，医生应怀疑疟疾。若此人病前一年内到过疟疾流行区和脾肿大，则更应怀疑。检查出血中疟原虫则确定诊断。血中疟原虫数量随时有变化，故诊断需一份以上血标本。实验室应报告所检标本中疟原虫种类，以便依其作出治疗，并发症处理和预后。

主要的抗疟疾药物包括：

1. 氯喹　对血内各种疟原虫无性体具较强的杀灭作用，干扰原虫的核酸代谢，能有效地控制疟疾的症状，是控制临床发作的最常用和最有效的药物。常用的制剂为双磷酸氯喹（含基质60%），首剂1g，第2、3日各0.75g。氯喹的不良反应有食欲减退、恶心、呕吐、头痛等。少数患者可出现精神症状，停药后可自行好转。

2. 奎宁　目前所用者均由金鸡纳树皮中提取。其抗疟机制与氯喹相似。奎宁疗效不及氯喹，其吸收排泄快，维持时间短，目前主要用于耐氯喹的疟原虫感染。奎宁的副作用有耳鸣、眩晕、恶心、呕吐等。少数患者可出现视力减退、紫癜等。孕妇及视神经乳头炎、有溶血现象、对奎宁过敏者忌用。常用者为其硫酸盐（每片0.3g）或双硫酸盐（每片0.12g）。后者的剂量为第一日0.48g，一日3次；第二日0.36g，一日3次，连用7日。亦有采用0.48g，一日3次，连用4日。

3. 青蒿素　系从中药青蒿中提取的一种含过氧基团的倍半萜内酯，其结构超越现有抗疟药范围，对各种疟原虫的红内期无性体均有作用，其作用机制可能是抑制原虫蛋白合成。原虫血症于48小时内可被清除，故可迅速改善间日疟和恶性疟者的症状。其常用青蒿素衍生物有双氢青蒿素，有片剂与栓剂，每片20mg口服吸收良好，每次口服60mg每日一次，首剂量加倍，总剂量480mg（7日疗法）。

4. 青蒿琥酯（artesunate），口服首剂100mg，第2日起每日2次，每次50mg，连服5日。静脉注射首次60mg，4、24、48小时各重复注射1次，危重者首次剂量可加至120mg，3日为一疗程，总剂量为240～300mg。静脉注射时，临用前加入所附的5%碳酸氢钠注射液0.6ml，振摇2分钟，待完全溶解后，加入5%葡萄糖注射液或葡萄糖氯化钠注射液5.4ml稀释，使每毫升溶液含青蒿琥酯10mg，缓慢静注。

5. 伯氨喹是8－氨基喹啉类衍生物，用于间日疟的抗复发治疗。

间日疟治疗一线药物包括有氯喹、磷酸伯氨喹（简称伯氨喹）、哌萘啶可用于一线药物治疗失败的病例。用药方案如下：氯喹加伯氨喹八日疗法。氯喹口

服总剂量1200mg基质，第1天600mg，顿服或分2次服，每次300mg；第2、3天各服1次，每次300mg；伯氨喹，口服总剂量180mg基质。从服用氯喹的第1天起，同时服用伯氨喹，每天1次，每次22.5mg，连服8天。以上疗法也可用于卵形疟和三日疟的治疗。治疗依疟疾类型及其受染地区是否有耐氯喹株而定。在有耐氯喹虫株地区的恶性疟急性发作，应服奎宁或奎尼丁静脉注射。

恶性疟的治疗一线药物包括蒿甲醚、青蒿琥酯、双氢青蒿素、咯萘啶；二线药物包括以青蒿素类药物为基础的复方或联合用药，包括双氢青蒿素哌喹片、青蒿琥酯片加阿莫地喹片、复方磷酸萘酚喹片、复方青蒿素片。多主张联合治疗。

居留疟疾疫区期间应用药物预防。来疫区前一周就开始用药，停留期仍继续，离开疫区后一个月也要继续应用。氯喹为最常用的药，然而，世界上许多地区已有耐氯喹的恶性疟虫株。其他药物有甲氟喹和多西环素。但是，多西环素不能用于8岁以下儿童和孕妇。没有绝对有效的预防药。在疫区的旅游者一旦发热，就应立即找医生检查。在就医前，可自服乙胺嘧啶－磺胺多辛（周效磺胺）复合药有效。

（三）黑热病（kala azar）

黑热病又名内脏利什曼病（visceral leishmaniasis），是由杜氏利什曼原虫（leishmania donovania）引起，经白蛉传播的地方性寄生虫病。临床特征为长期不规则发热、消瘦、进行性脾肝肿大和全血细胞减少症等。主要临床表现为长期发热，脾、肝和淋巴结肿大。骨髓利什曼原虫的检出是确诊的依据，血清免疫学检查有辅助诊断价值。黑热病的病原治疗包括：

锑剂是传统治疗黑热病的首选药物，具有疗效迅速显著、疗程短、不良反应少等优点。国外对锑剂无效、过敏或并发粒细胞缺乏症者多用喷他脒（pentamidine）。对上述两药均无效者或可试用：（1）两性霉素B：剂量自0.1mg/kg开始，逐渐递增至0.5mg/kg，每日或间日1次，溶于5%葡萄糖液中缓慢静滴，总剂量成人为1.5～2.0g。为减轻毒性反应可并用小量肾上腺皮质激素。两性霉素B脂质体可以减轻毒性。目前两性霉素B与两性霉素B脂质体逐渐成为首选抗利什曼原虫药物。

（四）弓形虫病

弓形虫病（Toxoplasmosis）又称弓形体病，是由刚地弓形虫（Toxoplasma gondii）所致的一种多途径感染，多组织损伤，引起临床多症状表现的全球性人畜共患寄生虫病。弓形虫是寄生在细胞内的原虫，其滋养体呈弓形或新月形，最初是在刚地鼠的单核细胞内发现，因此命名为刚地弓形虫。免疫功能正常的人感

染弓形虫后，多表现为隐性感染，但是免疫功能低下患者，特别是获得性免疫缺陷综合征患者，弓形虫感染常引起中枢神经系统感染，甚至全身播散性感染。先天性弓形虫感染还是致胎儿畸形和死亡的重要原因。

公认用于治疗弓形虫病的药物包括：磺胺嘧啶、乙胺嘧啶、磺胺二甲嘧啶、SMZ/TMP 和克林霉素。这些药物阻断叶酸代谢，抑制速殖子增殖，对速殖子有效，但不能杀灭速殖子，对包囊无效。绝大多数免疫功能正常者的弓形虫感染是无症状的隐性感染或自限性疾病，无需治疗。当全身症状重，持续时间久或累及重要脏器时需要治疗。实验室和输血引起的急性感染，因病情严重也需要治疗。治疗方案：乙胺嘧啶负荷量 2mg/(kg·d)×2 日，以 25～50mg/d 维持，联合磺胺嘧啶 100mg/(kg·d)(最大剂量 4～8g/d，分四次口服)，为减少血液系统不良反应可合用甲酰四氢叶酸 10～20mg/d，疗程 2～4 周。不能耐受和磺胺过敏者可以选用克林霉素 300mg 每 6 小时一次，联合乙胺嘧啶。对于弓形虫眼病，当有进行性视力减退的危险和青光眼时，需维持治疗以防止复发。当累及黄斑、视神经和黄斑乳头束时应使用泼尼松 80～120mg/d。阿奇霉素和阿托伐醌对弓形虫有效，但仅限用于不能耐受标准治疗方案的患者。有研究表明阿奇霉素(900～1200mg/d)联合乙胺嘧啶的复发率较高，且不良反应常见。如患者对磺胺药过敏或不能耐受，也可改用螺旋霉素与克林霉素联合疗法。

(五)贾第虫病

贾第虫病是由蓝氏贾第鞭毛虫(Giardia lambia，或 Giardia intestinalis，或 Giardia duodenalis)感染引起的疾病。同阿米巴一样，贾第虫也有包囊和滋养体两种形态，也是通过粪－口途径传播。由于其包囊能够抵抗氯化消毒及臭氧消毒，能在冷地表水中存活数周至数月，因而成为水源性腹泻爆发最常见的病原体之一。在卫生条件差的地方，贾第虫还能通过人－人粪口途径，在托儿所、家庭成员、菜场、办公室和小型聚会中传播。患者的粪便可能是水样、油腻样或者恶臭便，但一般没有血便或者黏液便。贾第虫病病程一般超过 7－10 天，超过 14 天的则为慢性或者持续性腹泻。这些病人容易发生营养不良。

对于贾第虫病来说，首选的治疗药物为甲硝唑、替硝唑和叶基丙酮。次选药物为阿的平，呋喃唑酮和阿苯达唑。甲硝唑和叶基丙酮都是分次给药的药物，甲硝唑疗程 7 天，有效率达 80－95%，高于安慰剂及大多数老药；叶基丙酮可用于儿童，0.5bid 疗程 3 天，有效率在儿童中达 70%－85%，与甲硝唑相似，耐受性较好。替硝唑是单次给药的药物，在该类药物中治愈率最高。阿的平和呋喃唑酮虽然治愈率不低，但是有严重的副反应。对于患有贾第虫病的孕妇来

说，许多药物需要避免使用，且若非必要，最好在分娩后或者在怀孕3月之后治疗。对于严重者，可用肠道不吸收的巴龙霉素0.5tid治疗5－10天，有效率可达60%－70%。在怀孕后期6个月，甲硝唑可能可以安全给药。

（六）隐孢子虫等产孢子的肠道寄生虫

产孢子肠道寄生虫（隐孢子虫、环孢子虫、等孢子虫、微孢子虫等）是根据寄生虫感染形态—孢子来命名的。当摄入了含有孢子的食物或者水后，子孢子即被释放，然后侵入肠道上皮，进行细胞内复制。在有正常免疫系统的人中，感染产孢子寄生虫的后果是自限性的腹泻。在免疫缺陷者中，腹泻则常常呈慢性或者反复发作的特点。传播途径包括水源性、食源性和人－人传播。由于氯化消毒对其卵囊无效且其卵囊能在潮湿环境中生存超过6个月，故隐孢子虫可通过饮用水水源和生活用水传播（如游泳池水）。隐孢子虫病的免疫主要与细胞介导的免疫反应相关。CD4细胞少于200/mm^3与隐孢子虫病、等孢子虫、环孢子虫和微孢子虫持续感染相关。在美国，隐孢子虫和微孢子虫常在AIDS和慢性腹泻患者中发现；在发展中国家免疫正常的人群中，最常见的症状是水样泻，中位持续时间为5－10天，其他症状包括腹部绞痛，恶心、呕吐和发热。

叶基丙酮是美国FDA批准的在免疫功能正常者中抗隐孢子虫病药物，也是唯一批准的可治疗儿童隐孢子虫病药物。由于儿童隐孢子虫病可能产生的后遗症以及叶基丙酮的安全性，故建议在多数病例中应用该药。在无叶基丙酮得情况下，使用阿奇霉素或者巴龙霉素和阿奇霉素联合治疗可作为叶基丙酮的替代方法。对于AIDS患者需要联合抗逆转录病毒治疗。

二、蠕虫感染

蠕虫包括吸虫、线虫和绦虫三类。

（一）吸虫病

1. 常见吸虫病

（1）血吸虫病（Schistosomiasis japonicum）是日本血吸虫寄生于门静脉系统所引起，借皮肤接触含尾蚴的疫水而感染。主要病变是虫卵沉积于肠道或肝脏等组织而引起的虫卵肉芽肿。急性期有发热、肝肿大与压痛、腹痛、腹泻、便血等，血嗜酸性粒细胞显著增多；慢性期以肝脾肿大或慢性腹泻为主要表现；晚期表现主要与肝脏门静脉周围纤维化有关，临床上有巨脾、腹水等。

（2）华支睾吸虫病（clonorchiasis sinensis）是华支睾吸虫寄生在人体胆道系统内引起的一种疾病，轻者可无临床症状，严重者可引起肝硬化，并与肝癌的发生有关；儿童严重感染可引起营养不良与发育障碍。

(3)肺吸虫病又称肺并殖吸虫病(Paragonimiasis),属人畜共患蠕虫病,为卫氏并殖吸虫(Paragonimiasis westermani)或称卫氏肺吸虫、斯氏并殖吸虫(P. skrjabini)或称四川并殖吸虫,等寄生人体所致。人因生食或半生食含囊蚴的溪蟹或蝲蛄而感染。其他肉食动物,包括野生动物亦能感染,故本病为一自然疫源性疾病。由于虫种、寄生部位、发育情况和宿主反应性的不同,临床表现亦不一致。卫氏并殖吸虫所致疾病以肺内型为主,表现为咳嗽、胸痛、咳铁锈色痰等;肺外型可波及脑、脊髓、腹腔、皮下等组织并引起不同的症状。斯氏并殖吸虫所致疾病以肺外型为主,该虫以童虫幼虫在体内移行,引起一系列过敏反应及皮下游走性包块,渗出性胸膜炎也常见。包块内无成虫,痰中也无虫卵。

(4)姜片虫病(fasciolopsiasis)是由布氏姜片虫(Fasciolopsis buski)寄生于人体小肠所引起。由生食水红菱、荸荠、藕等水生植物而感染。以慢性腹泻、消化功能紊乱、营养不良等为主要临床表现。

2. 常见吸虫病的治疗

吡喹酮(praziquantel)是一种新型广谱抗蠕虫药物,它的问世是治疗各种吸虫病的一重大突破。吡喹酮具有广谱、高效、低毒、口服简便等优点。对寄生血管内(血吸虫)、肝胆管内(华支睾吸虫、后睾吸虫、肝片吸虫)、肺部(卫氏与斯氏并殖吸虫)与小肠内(姜片虫、日本棘隙吸虫等)的吸虫病均有良好疗效。吡喹酮剂型为片剂,每片含基质0.2g。

日本血吸虫病,临床应用常规总剂量60mg/kg(儿童体重<30kg者为70mg/kg)二日疗法,在轻中度流行区远期疗效大多在95%左右。急性血吸虫病成人总剂量为120mg/kg(儿童140mg/kg)4~6日分服,日2~3次,餐间服。近期疗效也在90%左右。晚期血吸虫病患者如一般情况较好、肝脏代偿功能尚好,则可按慢性血吸虫病治疗。华支睾吸虫病 总剂量为150mg/kg,二日疗法,6次分服,疗效可达95%以上。轻度感染者剂量可酌减。姜片虫是肠吸虫病,吡喹酮口服后在小肠内直接与虫体接触,故剂量最小,10mg/kg,一剂疗法的治愈率即接近100%。

(二)线虫与抗线虫药物

1. 常见的线虫病

线虫有寄生于肠道及寄生于组织两类。前者包括蛔虫、钩虫、蛲虫、鞭虫及类圆线虫等,后者主要有丝虫、旋毛虫(成虫寄生于小肠、幼虫则寄生于肌肉)。

(1)蛔虫病 是感染一种肠蠕虫,蛔虫所致。此感染遍于全球,而更常见于温暖卫生设施不良的地区,因儿童随地排粪便致该地区持久的大量感染。蛔虫

在肺中移行可发热，咳嗽，和哮喘。肠道感染重者可致腹痛，偶可致肠梗阻。大量的蛔虫可致营养吸收不良，成人偶可阻塞阑尾、胆道或胰管。检查出粪便标本中蛔虫卵，就可诊断蛔虫感染。偶尔，在粪便或呕吐物中查到蛔虫，或痰中查到蚴虫。血中嗜酸性细胞增多。胸 X 线片可查见移行的影像。预防需使用完善的卫生设备和不吃不洁的蔬菜。治疗口服双羟萘酸嘧啶或甲苯咪唑，但甲苯咪唑有损胎儿，故不能用于孕妇。

（2）钩虫病　是感染十二指肠钩虫或美洲钩虫所致。世界上有 1/4 的人口感染钩虫。此感染最常见于温暖，潮湿，卫生不良的地区。十二指肠钩虫已见于地中海地区、印度、中国和日本；美洲钩虫已见于非洲热带地区、亚洲和美洲。钩蚴穿入皮肤处出现扁平、突起的痒疹（着地痒），蚴虫移行经肺可致发热、咳嗽哮喘。成虫常致上腹痛。由于肠出血致缺铁性贫血和低蛋白血症。在儿童，由于长期的严重失血可致发育迟缓，心力衰竭和全身水肿。治疗应先纠正贫血，通常口服铁剂以补充铁可改善症状，也可注射铁剂。在严重病例需输血。当病人的情况稳定，口服双羟萘酸嘧啶，甲苯咪唑 1 ~3 日，可杀灭钩虫。这些药不能用于孕妇。

（3）旋毛虫病　是感染旋毛虫所致。旋毛虫病发生于世界许多地区。人食生的或未熟的加工猪肉或猪肉制品受染。当食入的包囊在胃或十二指肠内消化，释放出蚴虫，穿入小肠壁，2 日内，蚴虫成熟并交配。很少的蚴虫经淋巴管和血流带至全身，仅到达骨骼肌者才能生存。蚴虫穿入肌肉致发炎，经 3 个月才成包囊。上眼睑肿是最早的和最典型的症状之一，突发生于感染后大约第 11 天。巩膜和眼底出血，眼痛，继而畏光。短期后可出现肌肉疼痛、皮疹和甲床出血。呼吸、说话、咀嚼和吞咽致肌痛更显，继而可致呼吸困难，有时甚至死亡。另外的症状主要有烦渴、大汗、发热、寒战和虚弱。反复发热——体温常升到 39℃ 以上，数日后才渐下降。机体的免疫力可杀灭肌肉以外的蚴虫，淋巴结以及脑和脑膜可发炎，而可致视力或听力障碍。肺或胸膜和心脏也可发炎。感染后第 4 ~8 周间可发生心力衰竭。大约在第 3 个月大多数症状消失，而隐约的肌痛和疲倦可持续数月。旋毛虫病的预防是彻底烹熟猪排、猪肉制品及其他肉类。虽然，从北极哺乳类动物肉来的蚴虫，似乎能存活于较寒冷的温度。然而，仍可有选择地将肉冻在 -15℃3 周或 -20℃1 周，通常都可杀死蚴虫。甲苯咪唑和噻苯咪唑口服能有效地抗旋毛虫。卧床休息有助于缓解肌痛；镇痛剂如阿司匹林或可待因也可用。皮质类固醇如强地松可用以减轻心或脑的炎症。大多数旋毛虫病患者可完全恢复。

（4）丝虫病　为丝虫寄生于淋巴组织、皮下组织或浆膜腔所致的寄生虫病。该病对人体的危害性较大，其中淋巴丝虫病于1995年被世界卫生组织定为第二大致残病因。20世纪50～60年代我国丝虫病流行广泛，成为全球重灾区之一，70年代以来我国加强了丝虫病的防治，在流行区开展了大规模的调查和防治工作，已取得很大成绩，目前我国防治丝虫病已进入全面消除阶段。丝虫病主要感染成年人，以男性较为多见。对人致病的丝虫有8种，其中寄生于淋巴系统的丝虫有3种：班丝虫、马来丝虫和帝汶丝虫；寄生于皮下组织的亦有3种：盘尾丝虫、罗阿丝虫和链尾丝虫；寄生于腹腔或其他浆液腔的有2种即：常现丝虫和欧氏丝虫。我国的丝虫病最常见者为淋巴丝虫病，主要由班氏丝虫、马来丝虫和帝汶丝虫所致。淋巴丝虫病（lymphatic filariasis）系由班氏丝虫、马来丝虫和帝汶丝虫寄生于淋巴组织所致的疾病。早期主要表现为淋巴管炎和淋巴结炎，晚期则出现淋巴管阻塞所引起的一系列症状、体征。班氏丝虫易于波及生殖泌尿系统的淋巴管和淋巴结，而马来丝虫和帝汶丝虫从不侵犯生殖泌尿器官。

2. 常见线虫病的治疗

（1）抗肠道线虫病药

甲苯达唑（mebendazole）为应用最广泛的驱虫药，国内于1975年合成。甲苯达唑选择性地与蠕虫的微管蛋白（tubulin）结合，阻止微管蛋白集合；抑制葡萄糖的吸收，使虫体内糖原耗竭，并可抑制对蠕虫特异的延胡索酸盐还原酶，促使虫体不能生存而死亡。治疗蛔虫感染：200mg顿服，疗效可达90%；100mg，每日2次，连服2～3日，治愈率可达100%；治疗蛲虫病：100mg，单剂几可痊愈；200mg顿服，连服2日，治愈率可达100%。治钩虫病：甲苯达唑对十二指肠钩虫病与美洲钩虫病治疗效果均较好，此为优于双羟萘酸噻嘧啶之处。剂量为200mg/d，疗程为3～5日，治愈率可达95%；治鞭虫病：200mg，日服2次，连服3日，一个疗程治愈率可达88%，2个疗程可达100%；类圆线虫病：300mg，日服2次，连服3日，有一定效果。甲苯达唑毒副作用很轻。重度蛔虫感染患儿，驱虫后大量成虫排出时可有腹痛腹泻。偶可引起短暂的头昏头痛。孕妇忌用。

阿苯达唑（albendazole）杀虫机制同甲苯达唑。动物实验扫描电镜观察本品通过对吸虫皮层和肠管两个界面的双重损害进而影响其生理功能，使虫体死亡。在体内主要分布于肝、肾和肌肉等。可透过血脑屏障，中枢神经系统中有一定浓度，约为血中的40%。阿苯达唑亚砜在包虫囊肿中的浓度约为血清中的25%。胆汁中排出一定量，并进行肠肝循环。治疗蛔虫病：疗效可达100%，剂量成人400mg、顿服，儿童酌减；蛲虫病：治愈率几达100%，剂量同蛔虫病；钩虫

病:十二指肠钩虫病治愈率可达90%以上,美洲钩虫病仅80%以上,儿童疗效更差。成人剂量400mg/d,连服3日。儿童酌减;鞭虫病:400mg/d,连服3日。约20%病例有口干、乏力、嗜睡、头晕、头痛或纳减、上腹痛、恶心、呕吐、腹泻、腹胀、肠鸣、皮疹等反应,均较轻微而短暂,少数头晕、乏力可持续2~3日。以800mg治疗者初期30%可有骨髓抑制、中性粒细胞和血小板减少,多缓慢恢复。少数有短暂血转氨酶升高。动物实验证明本品有致畸作用,故孕妇忌用,2岁以下幼儿不宜服用。

嘧啶类药主要有双羟萘酸噻嘧啶(pyrantel pamoate)与奥克太尔(酚嘧啶,oxantel pamoate)。目前临床应用较少。

(2)抗组织线虫(丝虫)药

乙胺嗪(海群生,diethylcarbamazine)为哌嗪类的衍生物,适用于治疗丝虫病,并可作为内脏蠕虫蚴移行症的次选治疗药物。副作用 部分病人服药后6~8小时可发生高热、头痛、关节肌肉痛、荨麻疹、呕吐、腹痛等,治疗前服用抗组胺药或于治疗同时服用复方阿司匹林或泼尼松(15~20mg/d,连服2~3日)可减轻反应。个别病人可发生咽喉痉挛和喉头水肿(尤易发生在大剂量顿服疗法者),应注射肾上腺素或肾上腺皮质激素急救。有重度蛔虫感染者应先驱蛔。

(三)绦虫病与抗绦虫药物

1. 常见绦虫病

在中国寄生人体的绦虫有四大类,即带绦虫、膜壳绦虫、棘球绦虫和裂头绦虫。带绦虫有肥胖带绦虫(taenia saginata)或称牛带绦虫,和链状带绦虫(taenia solium)或称猪带绦虫两种,前者以成虫寄生人体,后者以成虫和(或)幼虫寄生人体。膜壳绦虫(Hymenolepis)以成虫寄生于人体。棘球绦虫和裂头绦虫在国内均以幼虫寄生于人体。我国常见绦虫病介绍如下。

(1)猪肉绦虫感染　是肠道感染猪肉绦虫成虫所致,感染其蚴虫致囊虫病(囊尾蚴病)。猪肉绦虫感染常见于亚洲、前苏联、东欧和拉丁美洲。成虫感染通常不产生任何症状。重度囊蚴感染可致肌痛、虚弱、发热。若感染脑和脑膜,可致其发炎,而可发生癫痫。感染成虫,卵可在肛周或粪便中发现。显微镜下检查粪便中孕片或虫头才能区别猪肉绦虫及其他绦虫。某些组织如脑中的活囊蚴最好用计算机断层摄影(CT)或磁共振成像(MRI)检查。有时,取皮肤结节组织标本作显微镜检能查到囊蚴。血试验查抗绦虫抗体,也是有用的。囊虫病(cysticercosis)是链状带绦虫(猪肉绦虫)的幼虫(囊尾蚴)寄生人体各组织所引起的疾病。囊尾蚴可侵犯人体各种脏器,引起相应症状,其中以侵犯脑部最为

严重。人体为链状带绦虫的中间宿主。

(2)棘球蚴病(echinococciosis),或称包虫病是人感染棘球绦虫的幼虫(棘球蚴)所致的慢性寄生虫病。本病的临床表现视包虫囊部位、大小和有无并发症而不同。长期以来,包虫病被认为是一种人兽(畜)共患寄生虫病,称之为动物源性疾病,唯近年来流行病学调查表明,称之地方性寄生虫病;在流行区带有职业性损害的特点,被列为某些人群的职业病;从全球范围讲,包虫病为少数民族或宗教部落所特有的一种常见病和多发病。

2. 抗绦虫(囊虫)、包虫药物

(1)吡喹酮　为光谱的抗寄生虫药物,除具备抗吸虫活性外,已具有抗绦虫活性。治疗猪肉和牛肉绦虫病:剂量为10mg/kg,1次顿服,疗效达100%;治疗短小膜壳绦虫病剂量为每日15mg/kg,连服3日;治疗阔节裂头绦虫剂量为25mg/kg,1次顿服。病人偶有腹部不适、头痛、头晕等轻微副作用;治疗囊虫病:治疗剂量应视囊虫寄生部位与数量而不同。皮肤肌肉型总剂量一般为120mg/kg,4日疗法;脑囊虫病病人总剂量为120~180mg/kg,6日疗法。如脑囊虫为多发性、尤其是弥漫型者或有精神障碍者,应特别谨慎,如并发颅内高压,应先予糖皮质激素和(或)甘露醇等脱水治疗,吡喹酮宜采用小剂量,长疗程疗法。对脑囊虫大多已钙化或合并脑积水者吡喹酮疗效甚差或无效。

(2)甲苯达唑　治疗绦虫病的剂量为200mg,日3次,连服3日。疗效可达100%。阿苯达唑,治疗绦虫病:400~800mg/d,连服3日;治疗囊虫病,皮肤型每日15mg/kg,10日为一个疗程,一般需2~3个疗程,间隔2~3周;脑型每日18mg/kg,2次分服,10日为一个疗程,必须住院治疗,同时用激素和脱水剂治疗;新近也有采用每日15mg/kg,以1个月为一疗程。一般需2-3个疗程。治疗包虫病:包虫病有囊型与泡型两种。前者较易治疗,后者常不能手术切除,应以化学治疗为主。治疗囊型包虫病阿苯达唑剂量为每日20mg/kg,分2次口服,连服1个月,10个疗程以上,或连续(不间歇)服药1年以上。国内外不少学者甚至有主张对无并发症肝包虫囊肿患者首先采用阿苯达唑治疗,如果无效,再考虑手术摘除。手术前与手术后服用阿苯达唑各1个月,以防止扩散与复发。泡型包虫病变类似恶性肿瘤,呈浸润性生长,手术不易根治,阿苯达唑治疗效果明显,剂量同囊型包虫病,但疗程至少3~5年或更长,个别晚期病人需终身维持治疗。患者在停用药物后,远期复发率较高。复发病人再次采用阿苯达唑治疗仍然有效。病人对长期服用本品耐受性多良好,副作用较少。

参考文献

1. 陈灏珠,林果为,主编. 实用内科学 第13版. 北京:人民卫生出版社,2009.
2. Pearson RD. Agents active against parasites. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone. 2005,568 – 602.

（张文宏）

思考题

1. 简述我国常见的吸虫病特点以及主要用药。
2. 简述我国常见的蠕虫病种类以及主要用药。