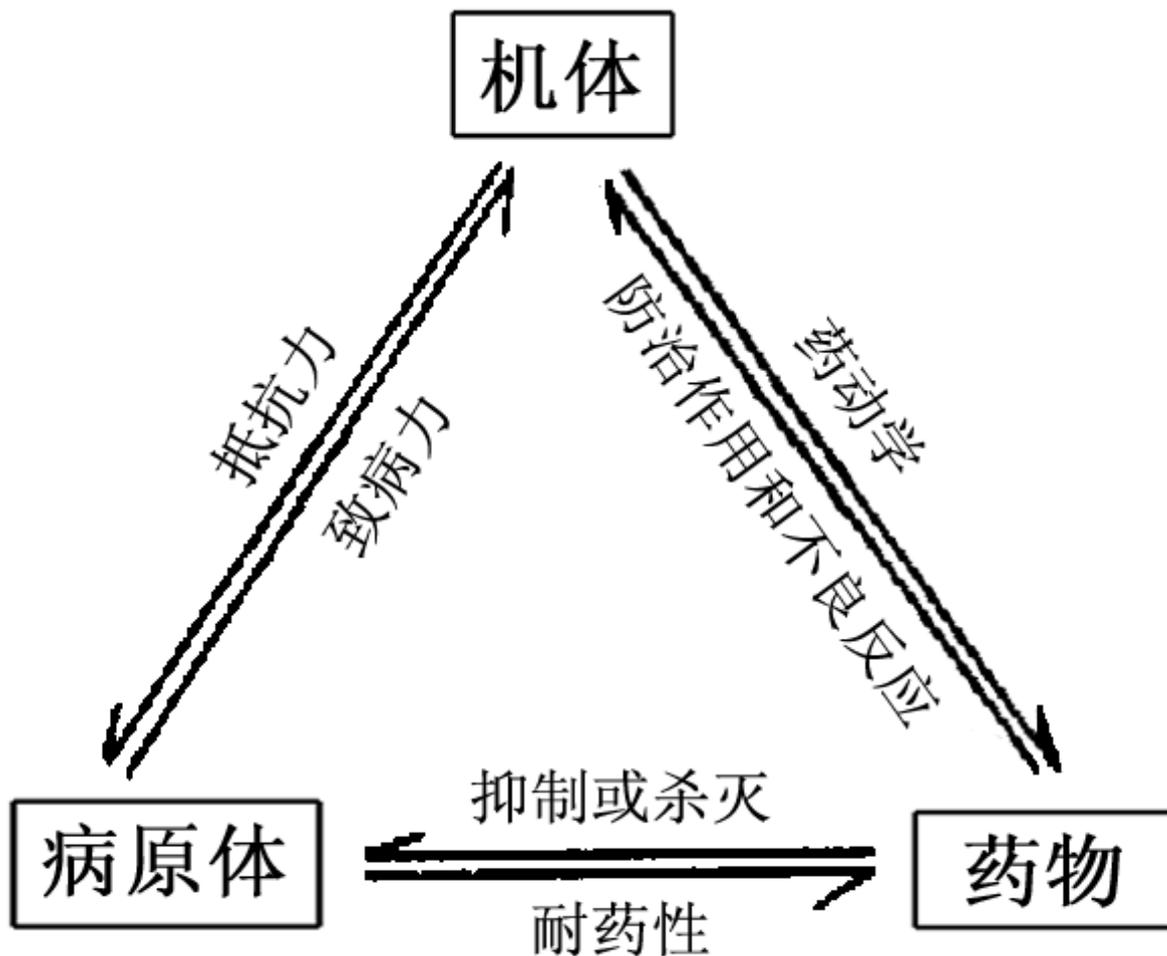




第三十二章 抗菌药物概述

抗菌药物概述



抗菌药物概述



1

常用术语

2

抗菌药物的作用机制

3

抗菌药物的不良反应

4

细菌耐药性及产生机制

5

抗菌药物的联合应用



化学治疗 (chemotherapy)

对细菌和其他微生物、寄生虫以及癌细胞所致疾病的治疗统称为**化学治疗**。

用于化学治疗的药物称为**化疗药物**。



抗菌谱 (antibacterial spectrum)

指药物的抗菌作用范围。

抗菌活性

是指药物抑制或杀灭微生物的能力。一般可用体内（化学实验治疗）和体外两种方法来测定。



化学实验治疗

是以人工方法使实验动物感染微生物，然后给药物治疗，观察微生物数目变化或动物死亡数及死亡时间的延长，以判断药物作用与疗效。

这一方法所得结果比体外实验可靠，但不能将动物结果直接应用于临床。



体外抗菌实验

对临床用药具有重要参考价值。它是将活的微生物接种于含有培养基的容器或试管内，加入适当浓度的药物，观察其对微生物繁殖的抑制和杀灭作用。

临床上常用**MIC**和**MBC** 评价抗菌药物的抗菌活性。



最低抑菌浓度

(minimal inhibitory concentration, MIC)
是能够抑制培养基内细菌生长的最低药物浓度。

最低杀菌浓度

(minimal bactericidal concentration, MBC)
是能够杀灭培养基内细菌的最低药物浓度。



抑菌药 (bacteriostatic)

是指能抑制微生物生长、繁殖，而无杀灭作用的药物。如：四环素类、红霉素、氯霉素、磺胺类等。

杀菌药 (bactericide)

这类药不仅能抑制微生物生长、繁殖，而且能够杀灭之。如：青霉素类、氨基甙类、头孢菌素类。



抗菌后效应

(post-antibiotic effect, PAE)

指细菌与抗菌药物短暂接触后，当药物低于最低抑菌浓度或被清除以后，细菌的生长仍然受到持续的抑制。



PAE临床意义

- ◆ PAE亦是评价抗菌药物活性的重要指标之一，又是设计、制订给药方案的重要参数。PAE时间越长，其抗菌活性越强；并且可根据PAE的时间延长给药间隔。
- ◆ 各种抗菌药物对革兰氏阳性球菌都有不同程度的PAE。对革兰氏阴性细菌只有氨基糖苷类与喹诺酮类药物有比较满意的PAE，碳青霉烯类及第四代头孢菌素对革兰氏阴性杆菌有中等程度的PAE，青霉素及第一、二、三代头孢菌素则几乎没有。



MIC的临床意义

- ◆ 药物对细菌MIC值低，表明细菌对该药敏感，MIC值高，提示细菌对药物敏感性差或耐药。
- ◆ MIC也是制订抗菌药物给药方案的主要依据。
抗菌药物疗效的高低取决于抗菌药物在体内感染部位的组织和体液中能否达到杀灭或抑制细菌生长的浓度，组织和体液中的药物浓度与血药浓度呈平行关系。一般而言，抗菌药物在组织体液浓度常为血药浓度的1/2-1/10。因此，为使感染灶内药物浓度达到有效杀菌或抑菌水平，血药浓度应为MIC的2~10倍。

抗菌药物概述



1

常用术语

2

抗菌药物的作用机制

3

抗菌药物的不良反应

4

细菌耐药性及产生机制

5

抗菌药物的联合应用

抗菌药物的作用机制



1 抑制细胞壁的合成

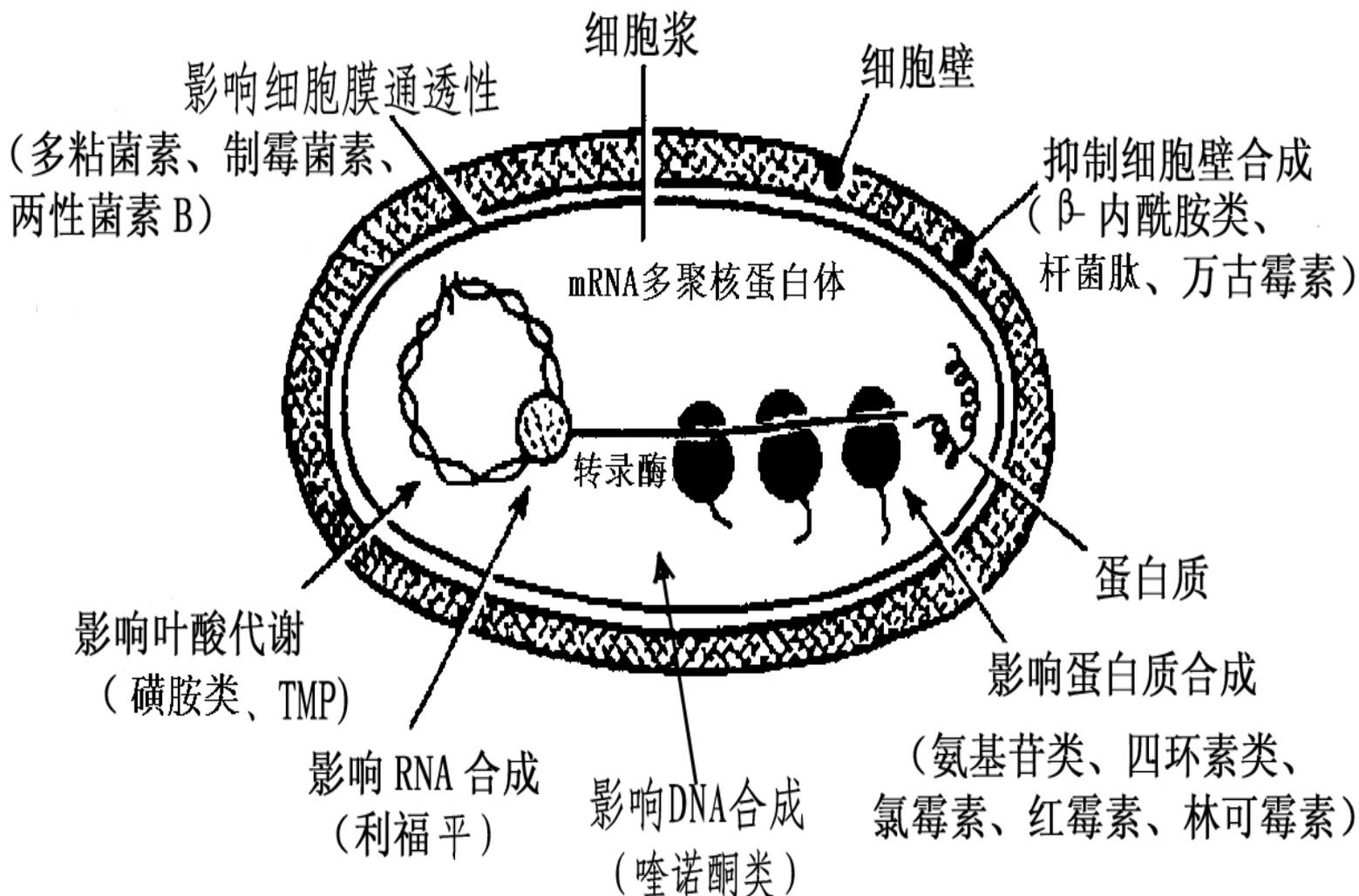
2 影响细胞膜的通透性

3 影响细菌蛋白质合成

4 影响细菌叶酸代谢

5 抑制细菌核酸代谢

抗菌药物的作用机制



抗菌药物的作用机制



1 抑制细胞壁的合成

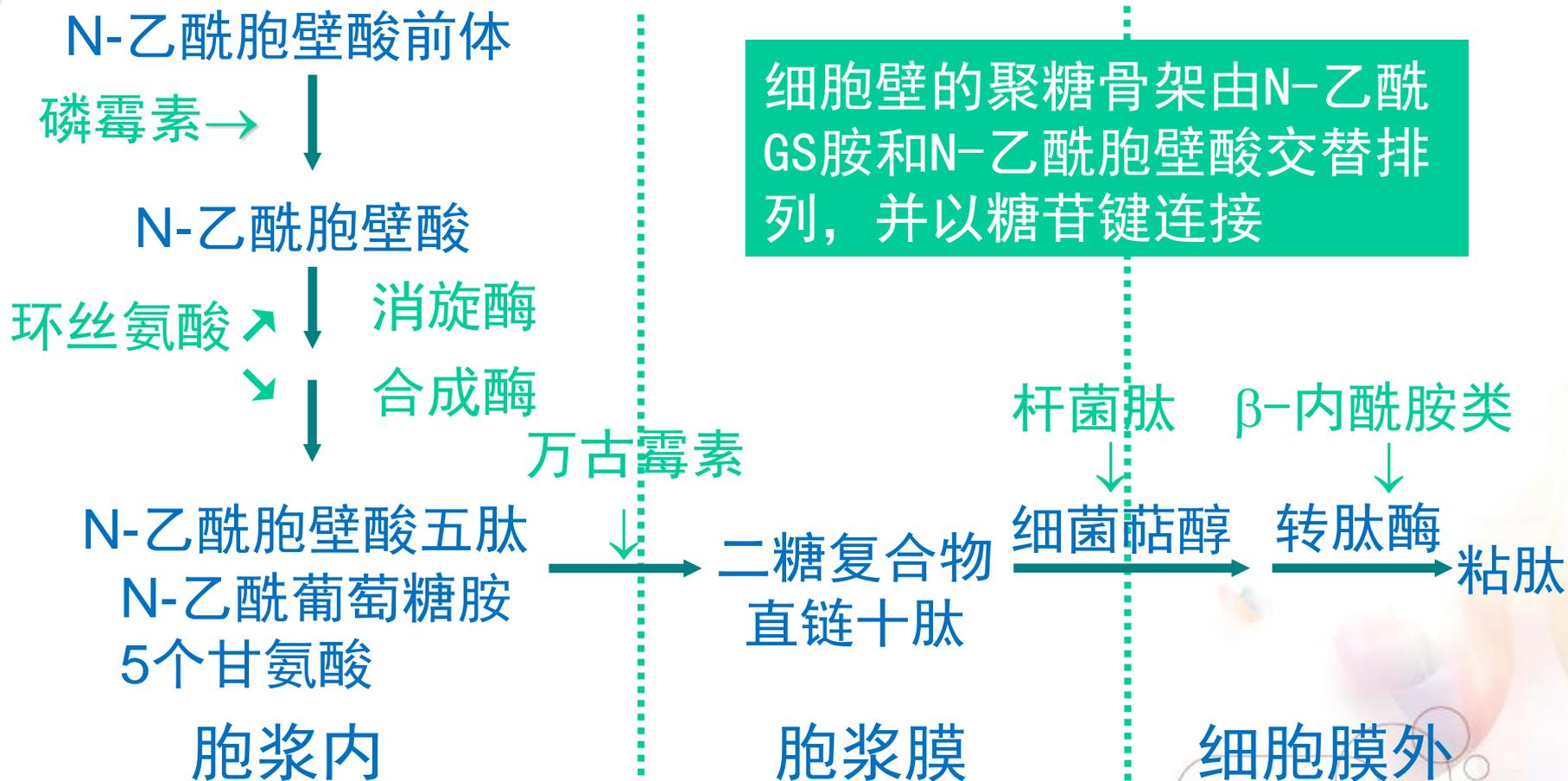
细菌细胞壁能抵御菌体内强大的**渗透压**，具有保护和维持细菌正常形态的功能。当细胞壁缺损时，由于菌体内的高渗透压，使等渗环境中水分不断渗入，加上自溶酶作用，致使细菌膨胀、变形、破裂、溶解而死亡。

细菌细胞壁的主要成分是**粘肽**，药物通过影响粘肽合成的不同环节而影响细菌细胞壁的合成。

抗菌药物的作用机制



抑制细菌细胞壁粘肽合成





2 影响细胞膜的通透性

细菌细胞膜具有**渗透屏障**和**运输物质**的功能。多粘菌素能与细菌胞浆膜中的磷脂结合；多烯类则能与真菌胞浆膜中类固醇物质结合，使胞浆膜**通透性**增加，导致菌体内的蛋白质、核苷酸、氨基酸、糖、盐等营养物质外漏，造成病原菌死亡。

抗菌药物的作用机制



多粘菌素：

与细胞膜内磷脂结合→细胞膜通透性↑→细胞内重要物质外漏→细菌死亡。

制霉菌素、二性霉素 B：

与真菌细胞膜麦角固醇结合→形成孔道→细胞内重要物质外漏→真菌死亡。



3 影响细菌蛋白质合成

近年来，蛋白质合成的研究发展很快，有关抗生素的作用机理也得到一定程度的阐明。

作用于蛋白质合成的药物有氨基糖苷类、大环内酯类、林可霉素类、四环素、氯霉素等。

抗菌药物的作用机制



抗菌药物对细菌的核蛋白体有高度的**选择毒性**，而不影响哺乳动物蛋白质合成。

- ◆ 细菌为原核细胞，其核蛋白体为70S，由30S和50S亚基构成；
- ◆ 哺乳类动物为真核细胞，其核蛋白体为80S由40S和60S亚基构成。

抗菌药物的作用机制



- ◆ 氯霉素、大环内酯类、林可霉素与细菌核蛋白体50S亚基结合，可逆性抑制蛋白质合成。
- ◆ 四环素与核蛋白体30S亚基结合而抑制细菌。
- ◆ 氨基糖苷类与细菌核蛋白体30S亚基结合，影响蛋白质合成全过程而呈杀菌作用。

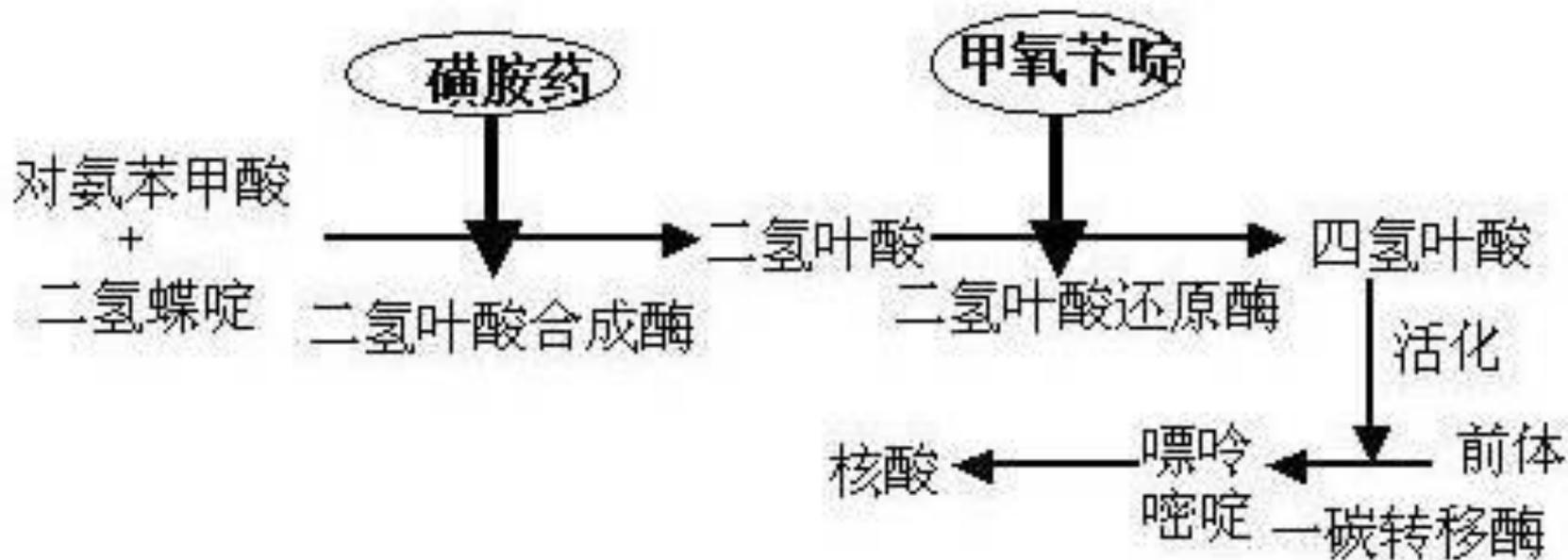
抗菌药物的作用机制



4 影响细菌叶酸代谢

磺胺类及甲氧苄氨嘧啶（TMP）可分别抑制细菌二氢叶酸合成酶与二氢叶酸还原酶，妨碍细菌叶酸的代谢，阻碍核酸前体物质嘌呤、嘧啶的合成，最终影响细菌核酸合成，从而抑制细菌的生长和繁殖。

抗菌药物的作用机制

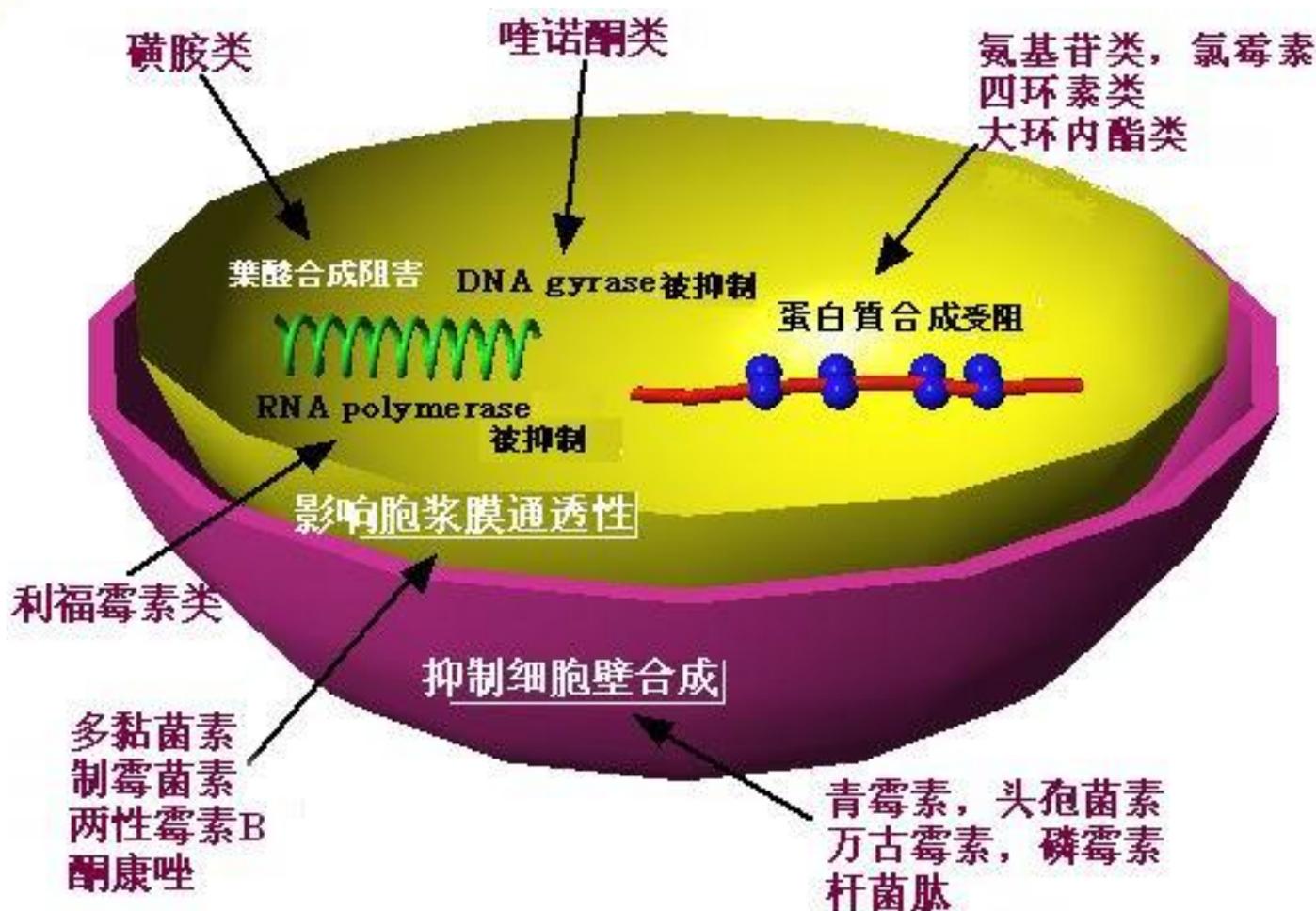




5 抑制细菌核酸代谢

- ◆ 喹诺酮类抑制细菌DNA回旋酶从而影响细菌DNA的合成。
- ◆ 利福平抑制DNA依赖的RNA多聚酶，影响mRNA的合成，从而妨碍细菌的生长、繁殖。

抗菌药物的作用机制



抗菌药物概述



1

常用术语

2

抗菌药物的作用机制

3

抗菌药物的不良反应

4

细菌耐药性及产生机制

5

抗菌药物的联合应用

抗菌药物的不良反应



三种不良反应

➤ 毒性反应

➤ 过敏反应

➤ 二重感染（菌群失调症）

抗菌药物的不良反应



1. 毒性反应

毒性反应与药物剂量有关，抗菌药物在超过一定剂量时出现，有些遗传缺陷、病理状态或与其它药物合用，病人对药物敏感性增加，治疗剂量也可以出现。

抗菌药物的不良反应



- ◆ 抗菌药物常见的毒性反应可表现在多个组织或器官的损害。
- ◆ 主要有：
 - ①神经系统的损害；
 - ②肝、肾毒性；
 - ③血液、造血系统损害；
 - ④心血管系统毒性(如：林可霉素快速推注可引起昏厥、血压下降、心电图改变、偶尔可引起心跳及呼吸暂停)；
 - ⑤胃肠道反应。



2. 过敏反应

表现为：皮疹、皮炎、血清样反应、血管神经水肿、过敏性休克等。



3. 二重感染（菌群失调症）

- ◆一般在应用抗菌药物后20天内出现。
- ◆广谱抗生素或多种抗菌药物联合应用是诱发二重感染的重要条件。
- ◆年老、体弱、恶性肿瘤患者或用抗代谢药物、腹部手术、脑外伤或器官移植后用抗菌药物更易出现。



◆ 二重感染的表现：

- 口腔黏膜及舌体出现溃疡、白色斑点；
- 女性阴道分泌物增多，外阴瘙痒；
- 发热、腹泻、大便中有脓血等。

若发现此类症状，应及时报告给医生，不要自行服药处理。

抗菌药物概述



1

常用术语

2

抗菌药物的作用机制

3

抗菌药物的不良反应

4

细菌耐药性及产生机制

5

抗菌药物的联合应用

细菌耐药性及产生机制



耐药性 (resistence)

又称抗药性，是指细菌对抗菌药物敏感性下降直至消失。

单药耐药

一种病原菌仅对一种抗菌药产生耐药性者称为**单药耐药**。

多重耐药

一种病原菌同时对两种以上抗菌药产生耐药性者称为**多重耐药**。



细菌耐药性及产生机制



近年来多重耐药菌株已非常普遍，对公众健康已构成严重威胁。如**多重耐药结核菌(MDR-TB)**的发生，已引起全球性的重视。



1. 细菌耐药性分类

天然耐药

是指自然界中细菌的某些种、属、株或一个株内的个别细菌对某些抗菌药物天然不敏感，如绿脓杆菌。

获得性耐药

是指敏感菌与药物多次接触后对药物的敏感性下降直至消失。细菌耐药大多数属于此种情况。



耐药性的转移

是指耐药菌将耐药性转移给敏感菌的一种现象。

这种耐药性细菌可以在不接触药物而获得。由基因突变而来并选择垂直传递给子代或耐药菌通过噬菌体、耐药因子(R因子)通过转化及转导等方式将耐药性转移给敏感菌。



2. 细菌耐药性产生机制

① 细菌产生抗生素灭活酶

灭活酶有两种：一种为水解酶，如对天然青霉素耐药的金黄色葡萄球菌可产生 β -内酰胺水解酶，破坏青霉素化学结构中的 β -内酰胺环，使青霉素结构破坏，从而使抗菌药物失效。

细菌耐药性及产生机制



另一种为**钝化酶**（合成酶），如一些革兰氏阴性菌能产生乙酰转移酶、磷酸转移酶、腺苷酰化酶等分别将乙酰基、磷酰基或核苷转移到抗菌药物的—OH或—NH₂上可改变氨基苷类抗生素的分子结构,使抗菌药失去抗菌活性。



②细菌细胞膜的通透性发生改变

使抗生素不易进入，从而不能发挥疗效。细菌的胞浆或细胞壁有屏障作用，能阻止某些抗菌药物进入菌体。

- 如青霉素G不能通过革兰氏阴性菌细胞壁外膜的微孔蛋白，而呈现耐药性。
- 氨苄西林对革兰氏阴性菌有效，是因为其可进入微孔蛋白的通道。当敏感菌的微孔蛋白量减少或关闭时，可转化为耐药。



③细菌体内靶位结构的改变

细菌体内药物受体和靶酶蛋白质构型发生变化，不利于抗菌药物结合。

- 如 β -内酰胺类抗生素的作用靶位使青霉素结合蛋白（PBPs），当细菌体内PBPs的质和量发生改变时，导致与药物结合能力下降，即对 β -内酰胺类抗生素耐药。



④细菌改变自身代谢途径或对药物具有拮抗作用的底物浓度增加。

●如对磺胺耐药的细菌，不再利用对氨基苯甲酸及二氢蝶呤合成自身需要的叶酸，而是直接利用**叶酸**；细菌对磺胺类药物的耐药，是由于对药物具有拮抗作用的底物——**对氨基苯甲酸**（PABA）的产生增多所致。

●在脓组织、坏死组织中含有大量的**对氨基苯甲酸**，所以磺胺对化脓性感染无效。



耐药性产生的遗传因素：

大多数耐药细菌是由于遗传性质改变造成的。

遗传性质改变分为：

- ①染色体耐药，是遗传基因DNA发生变异的结果；
- ②质粒介导的耐药，质粒是染色体的基因物质，携有耐药基因的质粒又称R因子，可通过结合、转化和传导等方式与细菌细胞间传递。



3. 交叉耐药性

交叉耐药性

是细菌对某一种抗菌药物产生耐药，也可能对其它药物同时具有了耐药性。

- ◆ 有两种情况即：完全交叉耐药和部分交叉耐药。
- ◆ 交叉耐药与药物化学结构相似有关，如多粘菌素B和E。但也可以出现在化学结构无关的药物中，如红霉素和林可霉素。



4. 避免细菌耐药性的措施

- ◆ 凡属不用尽量不用；
- ◆ 一种抗菌药物有效就不用两种，以减少细菌接触药物的机会；
- ◆ 不滥用预防用药和局部用药;剂量充足，疗程适当;有计划、分期、分批交换使用抗菌药物可减少耐药性的产生，提高疗效。



5. 对细菌耐药性的防治对策

控制细菌耐药性是个系统工程，需要医疗机构、政府部门和社会三方面协调配合方能实现。

- ◆ 建立细菌耐药监测网
- ◆ 加强药政管理
- ◆ 加强广泛的社会宣传和教育
- ◆ 通过基因工程、化学结构改造，开发创制具有高效、耐酶、易透入菌体的新抗菌药物。

抗菌药物概述



1

常用术语

2

抗菌药物的作用机制

3

抗菌药物的不良反应

4

细菌耐药性及产生机制

5

抗菌药物的联合应用



【目的】

- ①发挥协同作用，提高疗效；
- ②减少或延缓耐药性的产生；
- ③扩大抗菌范围；
- ④减少单一药物剂量，降低毒性。



【适应症】

一般情况下，多数感染只用一种抗菌药物即可获得控制，无联合用药的必要，只有在少数情况下可联合应用。

- ◆ 病因未明的严重感染；
- ◆ 单一抗菌药物不能控制的严重感染或混合感染；
- ◆ 较长期用药，细菌有产生耐药性可能者；
- ◆ 感染部位为一般抗菌药物不易透入者；
- ◆ 联合用药使毒性较大药物的剂量得以减少。

抗菌药物的联合应用



根据抗菌药物的作用性质，一般将其分为四大类：

- I 类为繁殖期杀菌剂，如青霉素类和头孢菌素类等；
- II 类为静止期杀菌剂，如氨基糖苷类和多粘菌素类等；
- III 类为速效抑菌剂，如大环内酯类、四环素类和氯霉素类等；
- IV 类为慢效抑菌剂，如磺胺类。

抗菌药物联合应用可以获得“协同”、“累加”、“无关”、“拮抗”等结果。



抗菌药物滥用的危害

- ◆加快了细菌耐药性的产生。
- ◆毒性反应日渐增多。
- ◆大大增加了过敏反应。
- ◆导致体内菌群失调，引起二重感染，尤其是长期大剂量使用更易产生。
- ◆形成巨大资源的浪费。