

第三十八章

抗菌药概论

四川大学华西医学中心 张媛媛 周黎明

主要内容

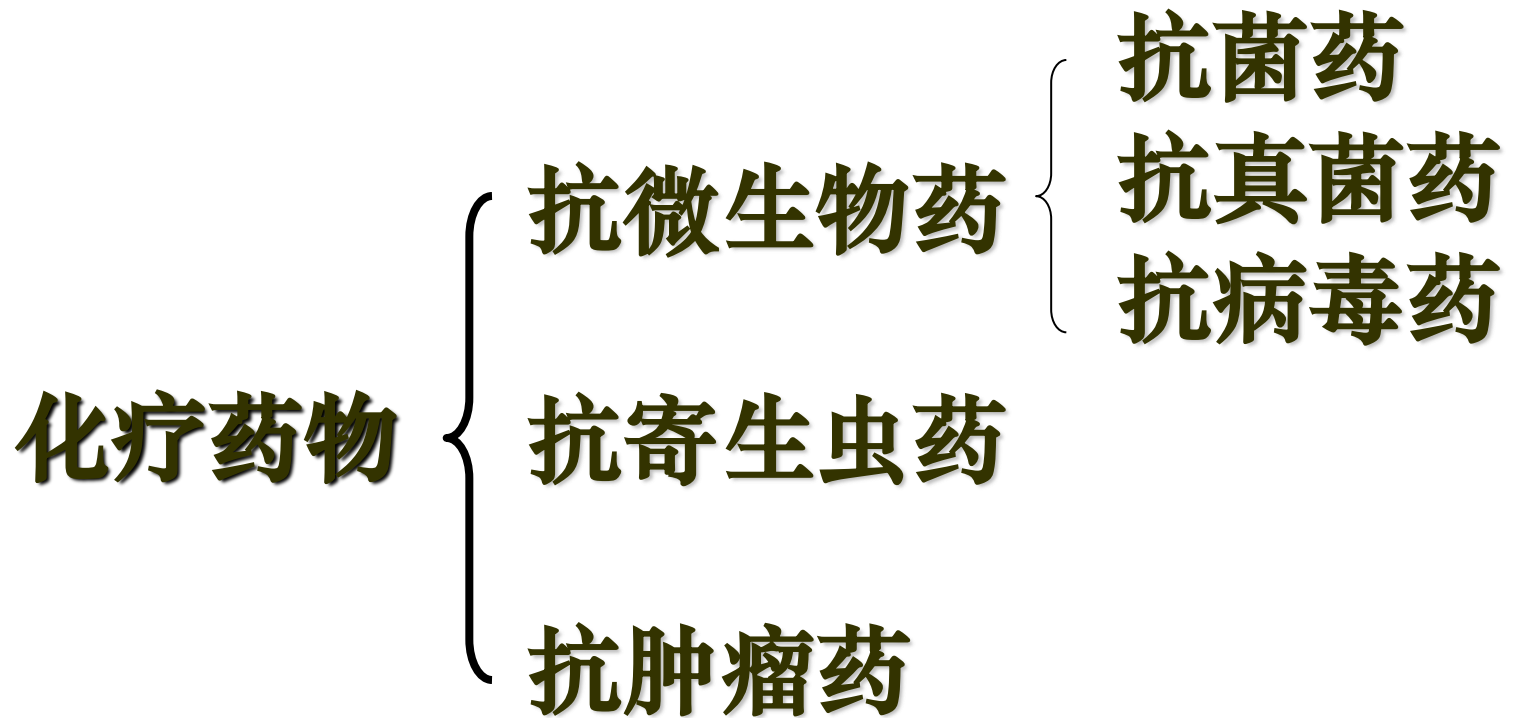
- 简介
- 抗菌药分类
- 抗菌药相关重要概念
- 抗菌机制
- 耐药性
- 抗菌药的联合应用
- 小结

化学治疗

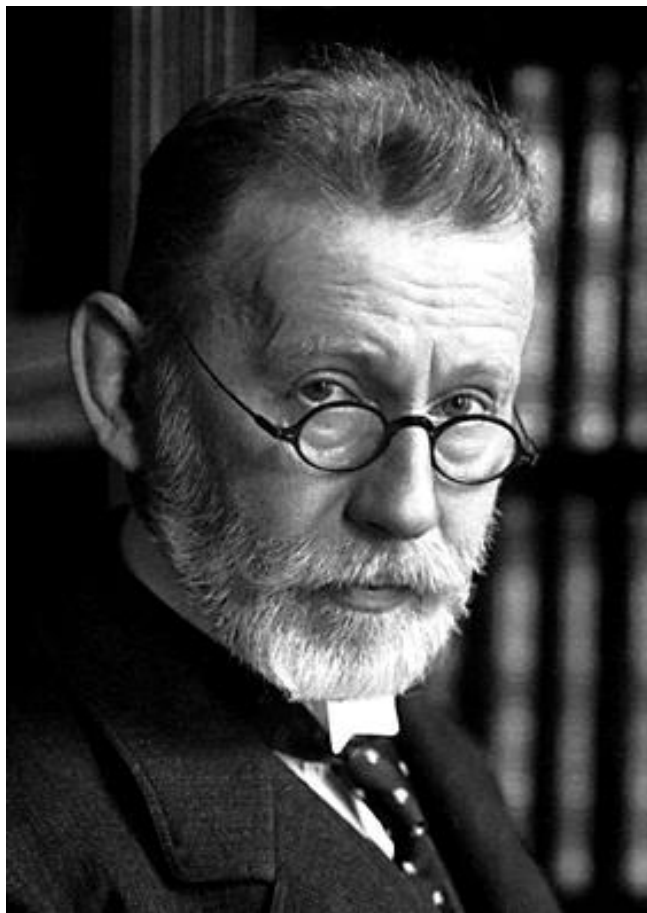
对所有病原体，包括病原微生物、寄生虫以及肿瘤细胞所致疾病的药物治疗统称为化学治疗。

化学治疗的基础是具有选择性毒性的（对病原体和人体）。

化学治疗 (chemotherapy)



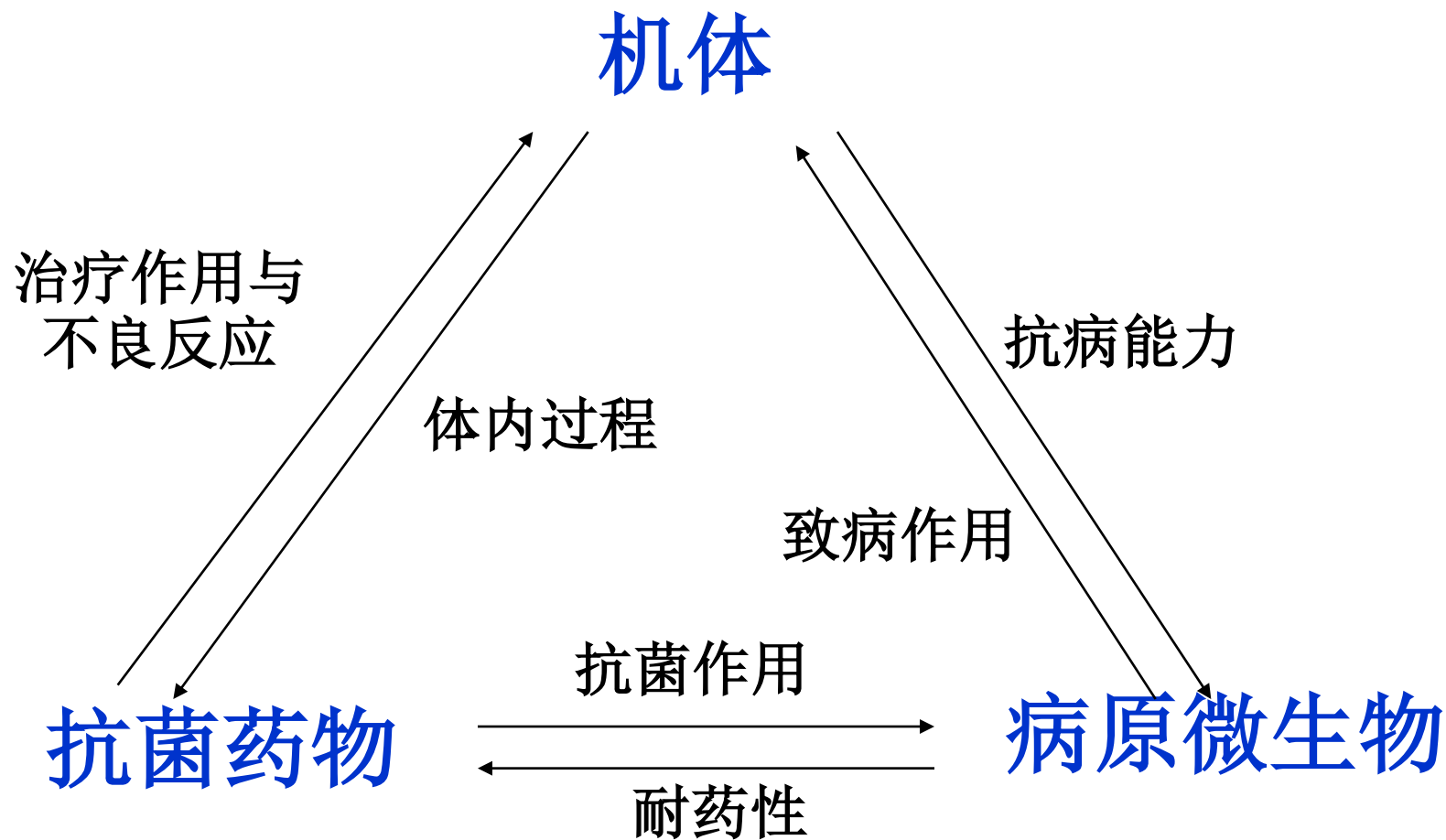
化学治疗的历史



保罗·埃尔利希



多马克



抗菌药 (antibacterial drugs) 指对细菌有抑制和杀灭作用的药物，包括抗生素和人工合成药物。

抗生素 (antibiotics) 指由微生物（包括细菌、真菌、放线菌属）产生、能抑制或杀灭其他微生物的物质。抗生素分为天然品和人工部分合成品，前者由微生物产生，后者则是对天然抗生素进行结构改造获得的部分合成品。

抗菌药分类

- 抑菌剂（bacteriostatic drugs）是指仅具有抑制细菌生长繁殖而无杀灭细菌作用的抗菌药物。
- 杀菌剂（bactericidal drugs）是指不但具有抑制细菌生长繁殖的作用，而且具有杀灭细菌作用的抗菌药物。

抗菌谱（antibacterial spectrum）是指抗菌药物的抗菌范围。抗菌药物的抗菌谱是临床选药的基础。

- **窄谱抗菌药（narrow-spectrum drugs）**指仅对一种细菌或局限于某类细菌有抗菌作用的药物。
- **广谱抗菌药（broad-spectrum drugs）**指对多种细菌和多种病原微生物有效的抗菌药。

化疗指数（Chemotherapeutic index）是评价化学治疗药物安全性及应用价值的指标。化疗指数越大，表明该药物的毒性越小，临床应用价值越高。

$$CI = LD_{50} / ED_{50}, \text{ or } LD_5 / ED_{95}$$

最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC）是测定抗菌药物抗菌活性大小的指标，指在体外培养细菌18~24h后能抑制培养基内病原菌生长的最低药物浓度。

$MIC_{90} < 1\text{mg/L}$ 敏感

$MIC_{90} \ 1\sim 4\text{mg/L}$ 中敏

$MIC_{90} \ 4\sim 32\text{mg/L}$ 低敏

$MIC_{90} > 32\text{mg/L}$ 耐药

最低杀菌浓度（minimal bactericidal concentration, MBC）是衡量抗菌药物抗菌活性大小的指标，指在体外能够杀灭培养基内细菌或使细菌数减少99.9%的最低药物浓度。

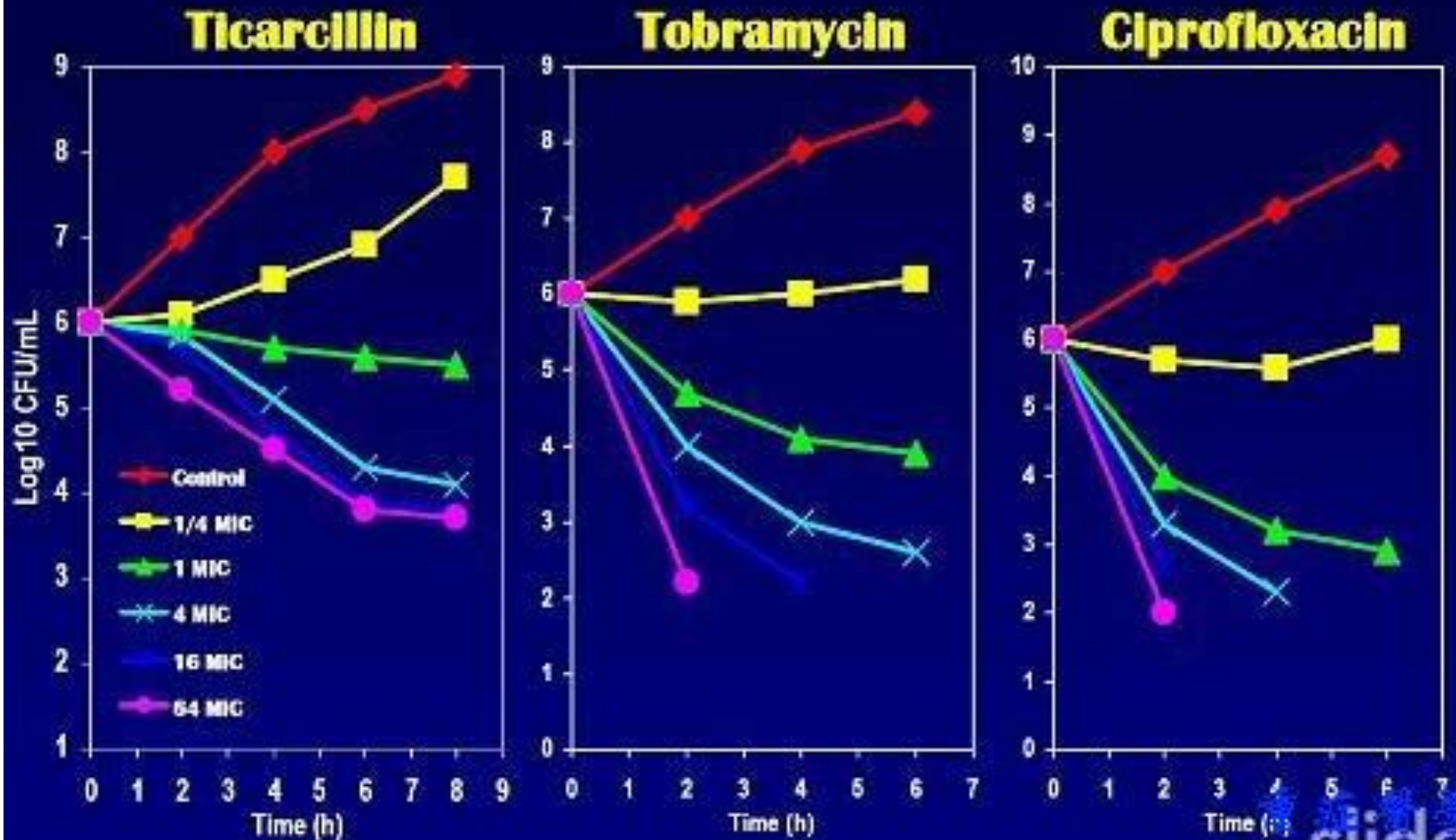
$MBC \geq MIC;$

$MBC > 32 MIC \rightarrow$ 耐药

浓度依赖性（concentration-dependent killing）是指抗菌药物的杀菌效果主要与体内的血药浓度有关，抗菌药物的浓度愈高，杀菌作用愈强。典型代表：氨基糖苷类和氟喹诺酮类。此类药物通常有较长的抗生素后效应。

时间依赖性（time-dependent killing）是指抗菌药物的杀菌效果主要与抗菌药物同细菌接触的持续时间成正比，即药物的抗菌疗效取决于药物在组织中的浓度维持在MIC以上的持续时间。典型代表： β -内酰胺类和万古霉素。

Time-kill curves of *P. aeruginosa*



抗生素后效应（post antibiotic affect, PAE）

是指细菌与抗生素短暂接触，当抗生素浓度下降，低于MIC或消失后，细菌生长仍然受到持续抑制的效应。典型代表为氨基糖苷类。

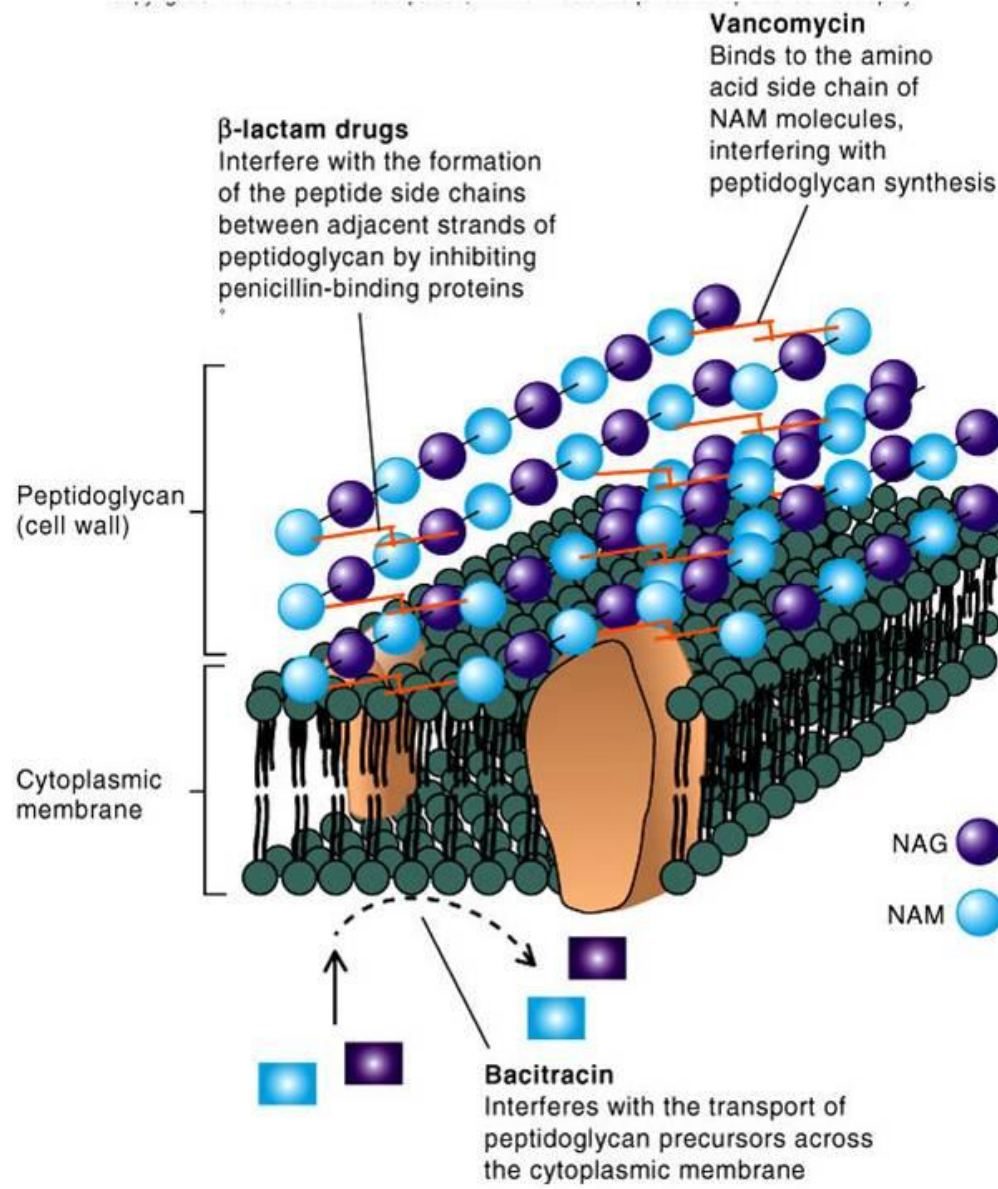
二重感染（super infection） 又称重复感染，是指长期使用广谱抗生素，可使敏感菌群受到抑制，而一些不敏感菌（如真菌等）乘机生长繁殖，产生新的感染的现象。

继发感染是指血液病患者由于疾病而使机体免疫力降低，进食不佳引起营养不良而使人体抵抗力下降，更重要的是由于成熟的白细胞量及质均下降导致不能抵抗细菌的侵袭而感染，是白血病患者最常见的死亡原因之一。

抗菌药物的作用机制

1. 抑制细菌细胞壁合成
2. 改变细胞膜的通透性
3. 抑制蛋白质的合成
4. 影响核酸代谢
5. 影响叶酸代谢

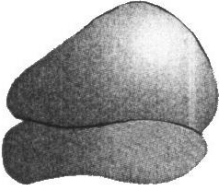
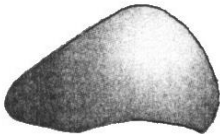

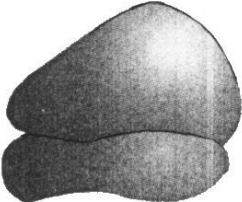
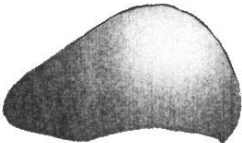

1. 抑制细菌细胞壁合成



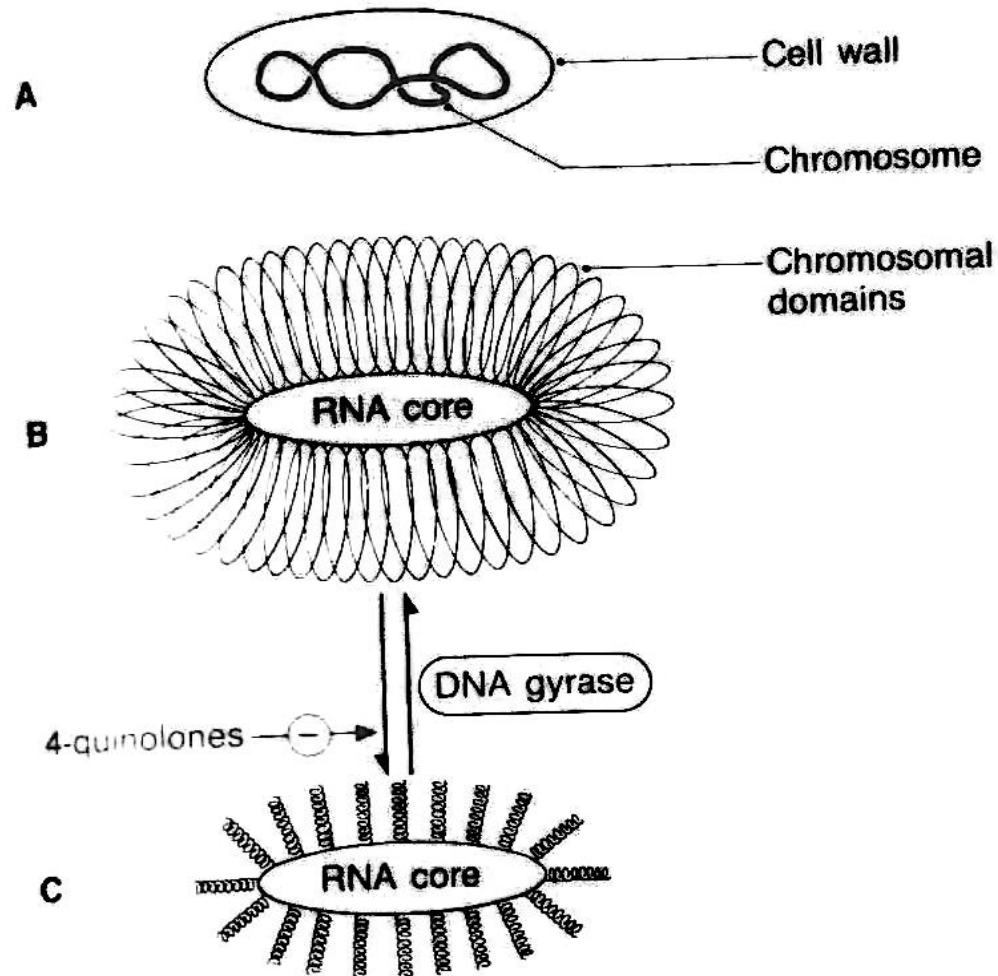
2. 改变细胞膜的通透性

- ① 与细胞膜中的磷脂结合(多黏菌素E);
- ② 与真菌细胞膜中的麦角固醇结合，形成孔道 (两性霉素B、制霉菌素);
- ③ 干扰细胞膜麦角固醇合成 (硝基咪唑);
- ④ 通过离子吸附作用使细胞膜受损 (氨基糖苷类)。

3. 抑制蛋白质的合成

核糖体	亚基	rRNA	r 蛋白
<div><p>细菌</p><p>70S 相对分子量: 2.5×10^6 66% RNA</p></div>	<div><p>50S</p><p>30S</p></div>	<div><p>23S = 2904 碱基 5S = 120 碱基</p><p>16S = 1542 碱基</p></div>	<div><p>31</p><p>21</p></div>
<div><p>哺乳动物</p><p>80S 相对分子量: 4.2×10^6 60% RNA</p></div>	<div><p>60S</p><p>40S</p></div>	<div><p>28S = 4718 碱基 5.8S = 160 碱基 5S = 120 碱基</p><p>18S = 1874 碱基</p></div>	<div><p>49</p><p>33</p></div>

4. 影响核酸代谢



5. 影响叶酸代谢

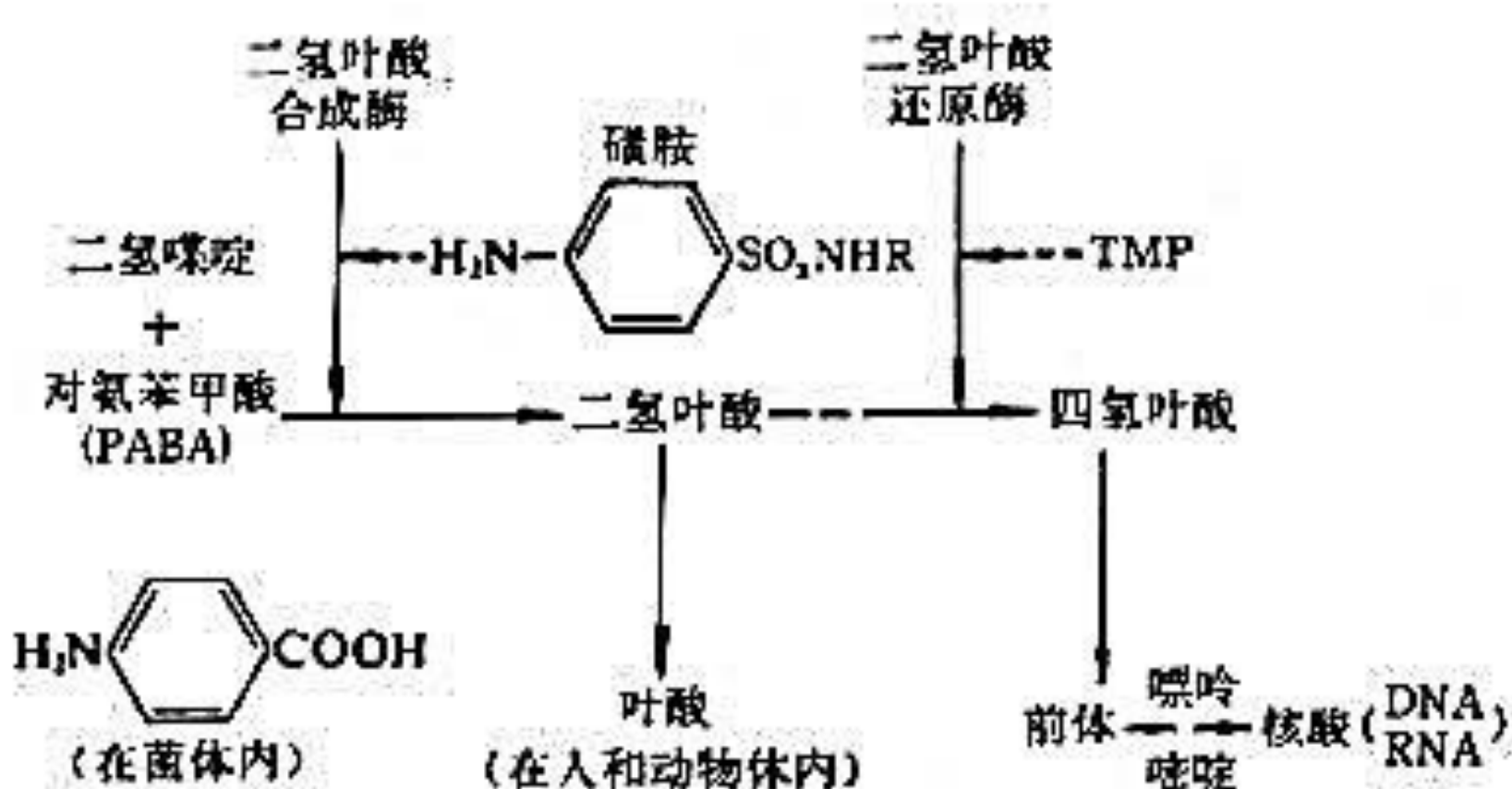


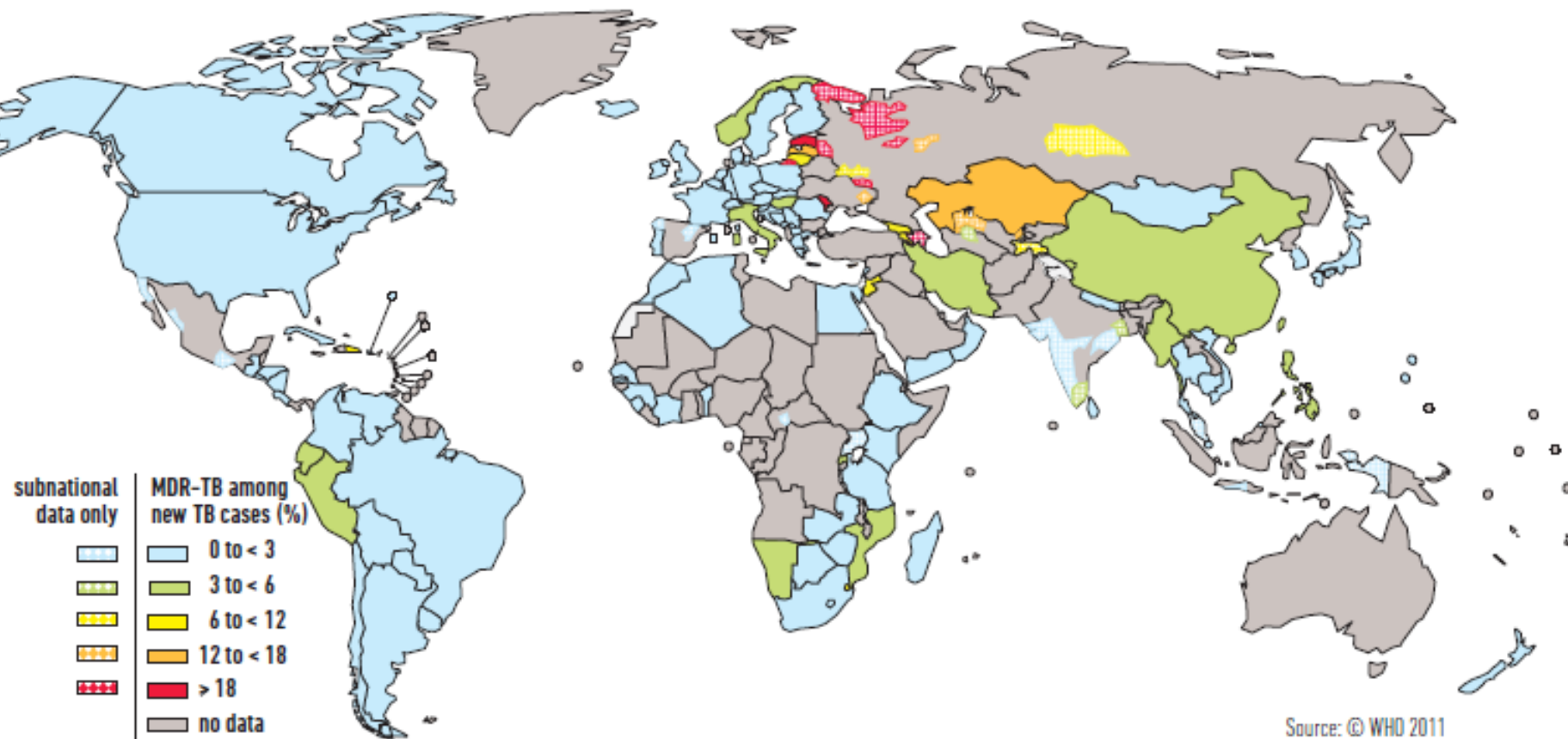
图2 磺胺类药物和TMP作用原理示意图

耐药性（antimicrobial resistance, AMR）

是指在长期应用化疗药物后，病原体包括微生物、寄生虫，甚至肿瘤细胞对化疗药物产生的耐受性。

耐受性是指原来能够产生一定药理现象的药物和剂量，经过多次应用后，不能再产生这种药理现象，或有了量的区别。

Percentage of MDR-TB among new TB cases, 1994–2010



Antibiotic	Discovered	Used clinically	Resistance identified
Penicillin	1940	1943	1940
Streptomycin	1944	1947	1947
Tetracycline	1948	1952	1956
Vancomycin	1956	1972	1987

为什么耐药性是一个世界性的难题？

- AMR 导致大量死亡
- AMR 使传染性疾病难以控制
- AMR 正在使我们退回到抗生素前时代
- AMR 大大增加医疗卫生费用
- AMR 影响经济和贸易

耐药性的分类

- 固有耐药性（intrinsic resistance）又称天然耐药性，是由细菌染色体基因决定的，代代相传，不会改变。
- 获得耐药性（acquired resistance）是指细菌与抗生素接触后，由质粒介导，通过改变自身的代谢途径，使其不被抗生素杀灭。细菌的获得耐药性可因不再接触抗生素而消失，也可由质粒将耐药基因转移给染色体而遗传后代，成为固有耐药性。

耐药性的机制

1. 产生灭活酶，使抗菌药物失活
2. 抗菌药物作用靶位改变
3. 降低细菌外膜通透性
4. 影响主动外排系统

1. 产生灭活酶，使抗菌药物失活

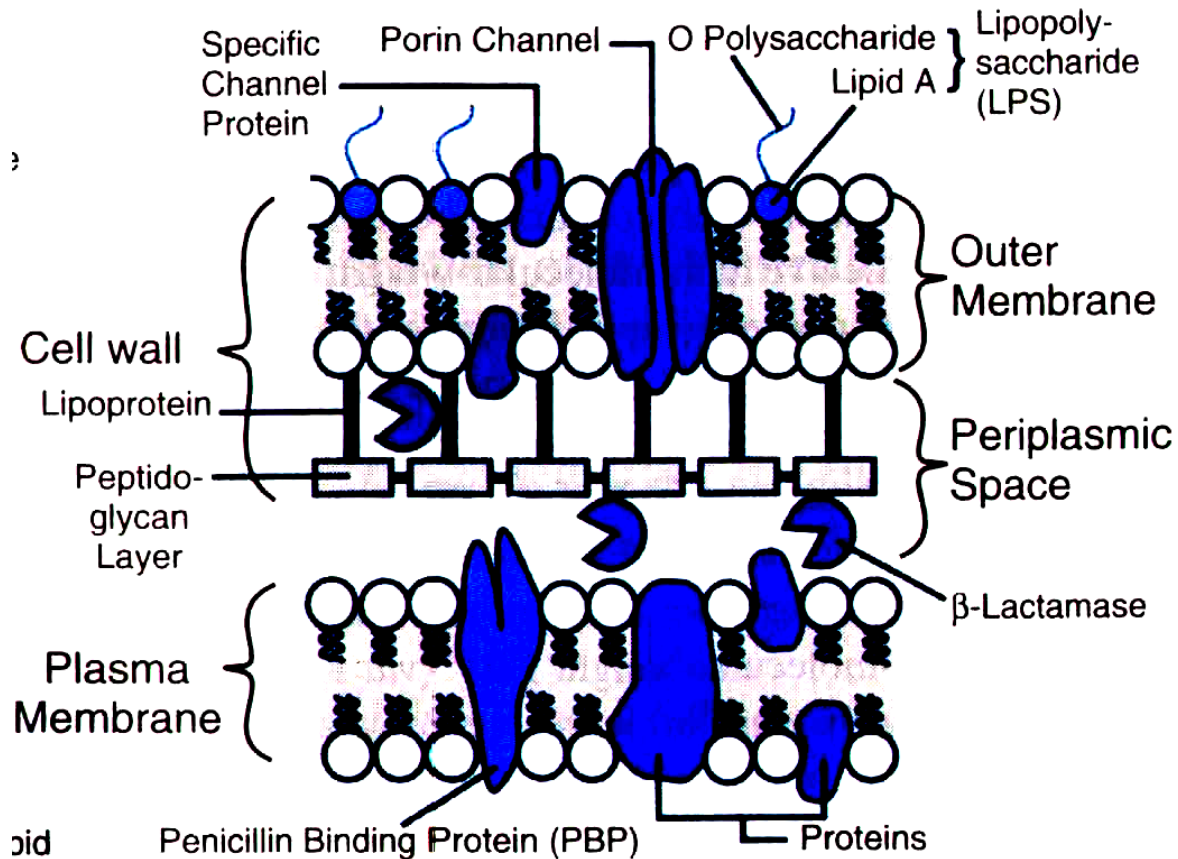
- 产生氨基糖苷类抗生素钝化酶，如乙酰化酶、腺苷化酶、磷酸化酶，修饰氨基糖苷类抗生素而使其失活；
- 产生 β -内酰胺酶，裂解 β -内酰胺环而使 β -内酰胺类抗生素失活；
- 产生其他酶类如氯霉素乙酰转移酶、酯酶（灭活大环内酯类抗生素）、核苷转移酶（灭活林可霉素）等。

2. 抗菌药物作用靶位改变

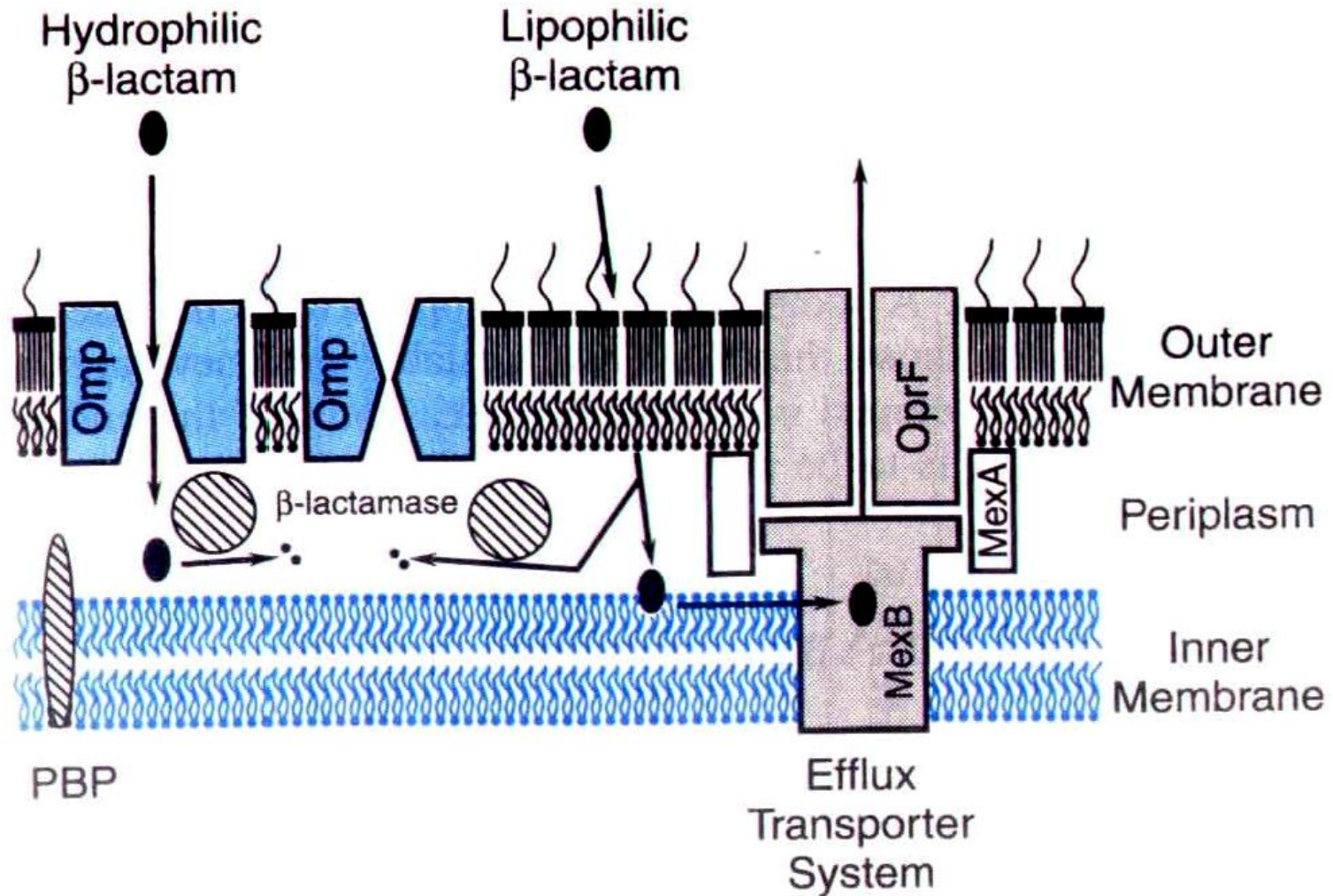
- 天然靶位的突变，使抗生素与其无法结合（如肺炎链球菌对青霉素的高度耐药、氟喹诺酮类的耐药）；
- 靶蛋白的结构修饰 (如核糖体修饰产生对大环内酯类和四环素类的耐药)；
- 产生新的靶蛋白，使抗生素不能与新的靶蛋白相结合，产生高度耐药（如金葡菌产生新的青霉素结合蛋白-2a而对甲氧西林高度耐药）。

3. 降低细菌外膜通透性

Gram Negative



4. 影响主动外排系统



多重耐药 (multidrug resistance, MDR)

是指细菌对多种抗菌药物耐药，其定义为一种微生物对三类（比如氨基糖苷类、红霉素、 β -内酰胺类）或三类以上抗生素同时耐药，而不是同一类三种。泛耐药菌株则对几乎所有类抗菌素耐药。比如泛耐不动杆菌，对氨基糖苷、青霉素、头孢菌素、碳青霉烯、四环素类、氟喹诺酮及磺胺类等耐药。

药物相互作用的结果

- 相加或无关：合用时的作用等于单用时的作用之和
- 协同（Synergistic）：原有效应的增加
- 拮抗（Antagonistic）：原有效应的减弱

抗菌药物可分为：

- I 繁殖期杀菌剂，如青霉素，头孢菌素
- II 静止期杀菌剂，如氨基糖苷类抗生素
- III 快速抑菌剂，如四环素、大环内酯类、氯霉素
- IV 慢速抑菌剂，如磺胺类

协同： I + II

相加： III + IV

拮抗： I + III

相加或无关： I + IV

学习要求

- 掌握抑菌剂、杀菌剂、抗菌谱、化疗指数、二重感染、抗生素后效应、MIC、MBC的概念和意义。
- 掌握抗菌药物的作用机制。

学习要求

- 掌握耐药性产生的机制（产生灭活酶，使抗菌药物失活、抗菌药物作用靶位改变、降低细菌外膜通透性、影响主动外排系统）
- 了解抗菌药物相互作用的结果