

第36章

抗菌药物概论



化学治疗

❖ 概念:

对所有病原体，包括微生物、寄生虫、甚至肿瘤细胞所致疾病的药物治疗统称为化学治疗（chemotherapy）

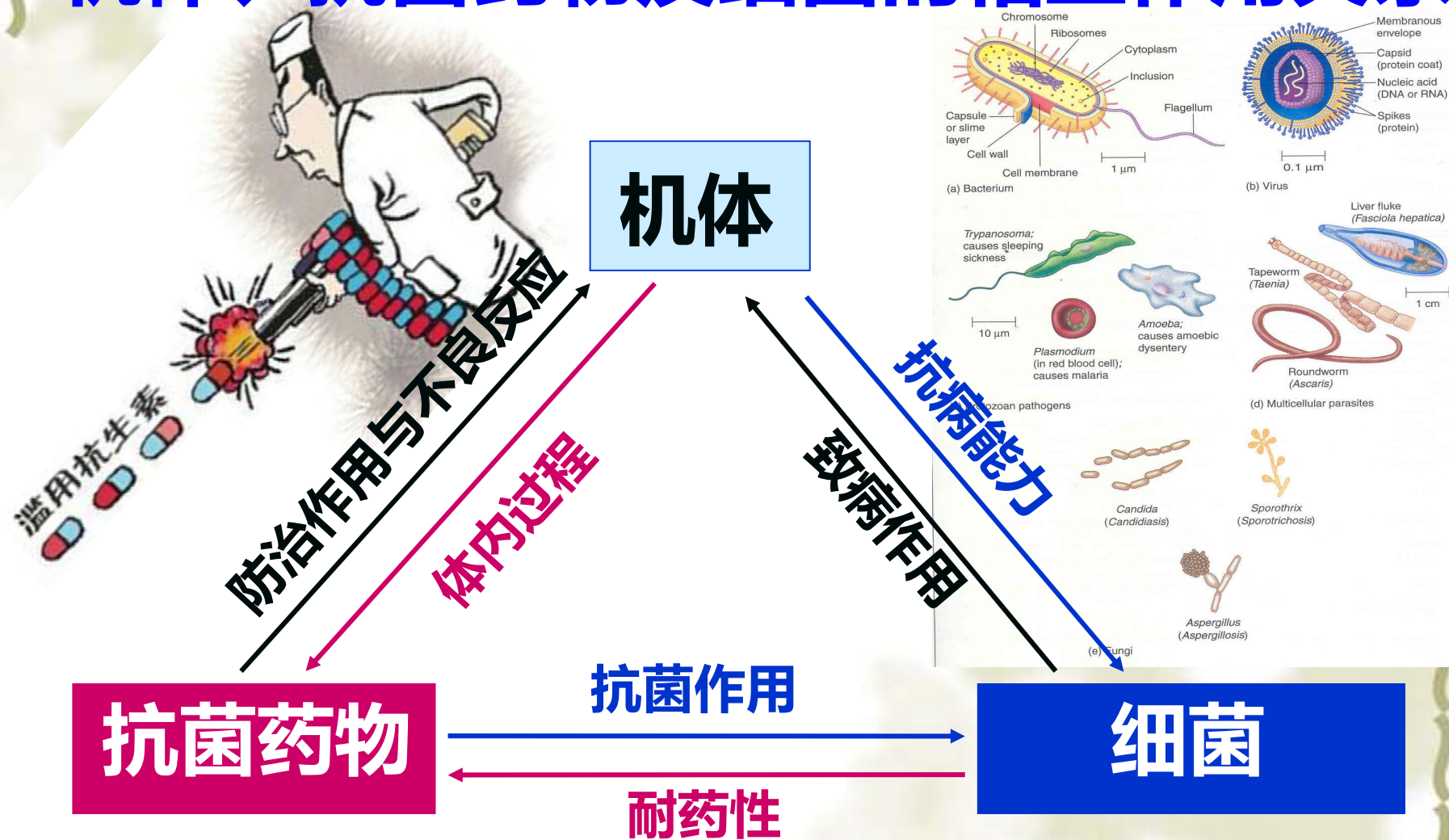


化疗药物的分类

- ❖ 抗微生物药 (antimicrobial drug)
- ❖ 抗寄生虫药 (antiparasitic agents)
- ❖ 抗肿瘤药 (antineoplastic agents)



机体、抗菌药物及细菌的相互作用关系



理想的抗菌药物应具备的特点

- ❖ 对细菌有高度选择性
- ❖ 对人体无毒或毒性很低
- ❖ 细菌不易对其产生耐药性
- ❖ 具有很好的药代动力学特点
- ❖ 强效、速效和长效的药物
- ❖ 使用方便
- ❖ 价格低廉



区分抗菌药、抗生素和消炎药

- ❖ **抗菌药 (antibacterial drugs)** : 能够抑制或杀灭细菌的药物, 用于预防和治疗细菌性感染的药物, 包括抗生素和人工合成抗菌药
- ❖ **抗生素 (antibiotics)** : 是微生物的代谢产物, 分子量较低, 低浓度时能够杀灭或抑制其他病原微生物, 包括天然抗生素和人工半合成抗生素



抗生素使用的10大误区

误区1 抗生素 = 消炎药

抗生素仅适用于由细菌引起的炎症，对由病毒引起的炎症无效，如局部软组织淤血、红肿、疼痛、过敏反应引起的接触性皮炎、药物性皮炎以及病毒引起的炎症等。

误区2 抗生素可预防感染

抗生素是杀灭微生物的，没有预防感染的作用，相反，长期使用抗生素会引起细菌耐药。

误区3 广谱抗生素优于窄谱抗生素

在没有明确病原微生物时可以使用广谱抗生素，如果明确了致病的微生物最好使用窄谱抗生素。



误区 4 新的抗生素比老的好， 贵的抗生素比便宜的好

每种抗生素优势劣势各不相同，要因病、因人选择。有的老药药效比较稳定，价格便宜，不良反应较明确。

误区 5 使用抗生素的种类越多， 越能有效地控制感染

联合用药反而降低疗效，容易产生一些毒副作用或者发生耐药性。能用一种抗生素解决的问题绝不应使用两种。

误区 6 感冒就用抗生素

病毒或者细菌都可以引起感冒。抗生素只对细菌性感冒有用。



误区7 发烧就用抗生素

抗生素仅适用于由细菌和部分其他微生物引起的炎症发热，对病毒性感冒、麻疹、腮腺炎、伤风、流感等无效。咽喉炎、上呼吸道感染也多为病毒引起，抗生素无效。

误区8 频繁更换抗生素

抗生素疗效有一个周期问题，如果使用某种抗生素的疗效暂时不好，首先应当考虑用药时间不足。频繁更换药物，容易使细菌产生耐药性。

误区9 一旦有效就停药

抗生素使用如果有了一点效果就停药，病情可能反弹。症状复发再次用药，也会使细菌对这种药物产生抗药性。



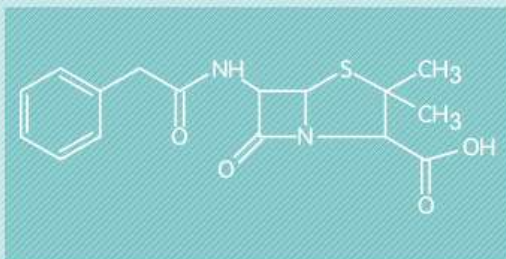
常见抗生素有哪些？

+

常见的
抗生素

青霉素类

如阿莫西林、氨苄西林、氯唑青霉素等。

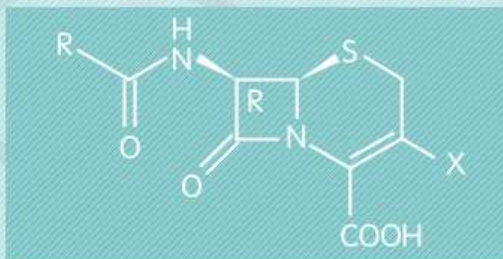


+

常见的
抗生素

头孢菌素类

如头孢拉定、头孢克洛、头孢氨苄等。

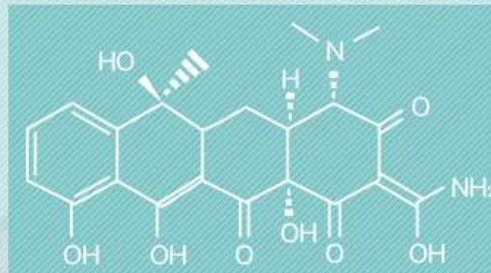


+

常见的
抗生素

四环素类

如金霉素、土霉素、四环素等。

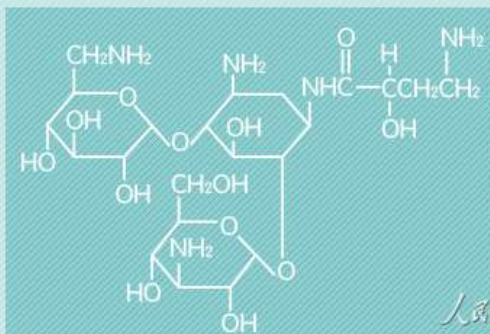


+

常见的
抗生素

氨基糖苷类

如链霉素、卡那霉素、庆大霉素等。

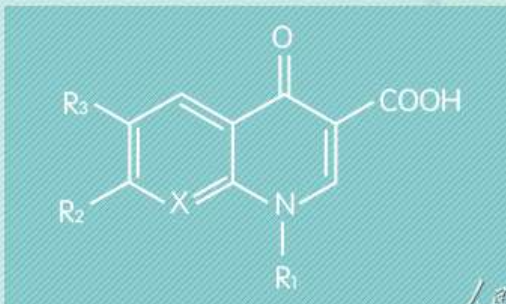


+

常见的
抗生素

喹诺酮类

如诺氟沙星、环丙沙星、洛美沙星等。

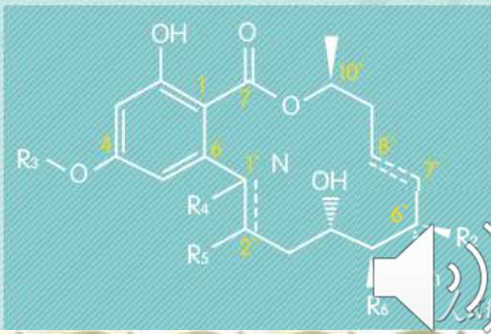


+

常见的
抗生素

大环内酯类

如红霉素、阿奇霉素、罗红霉素等。



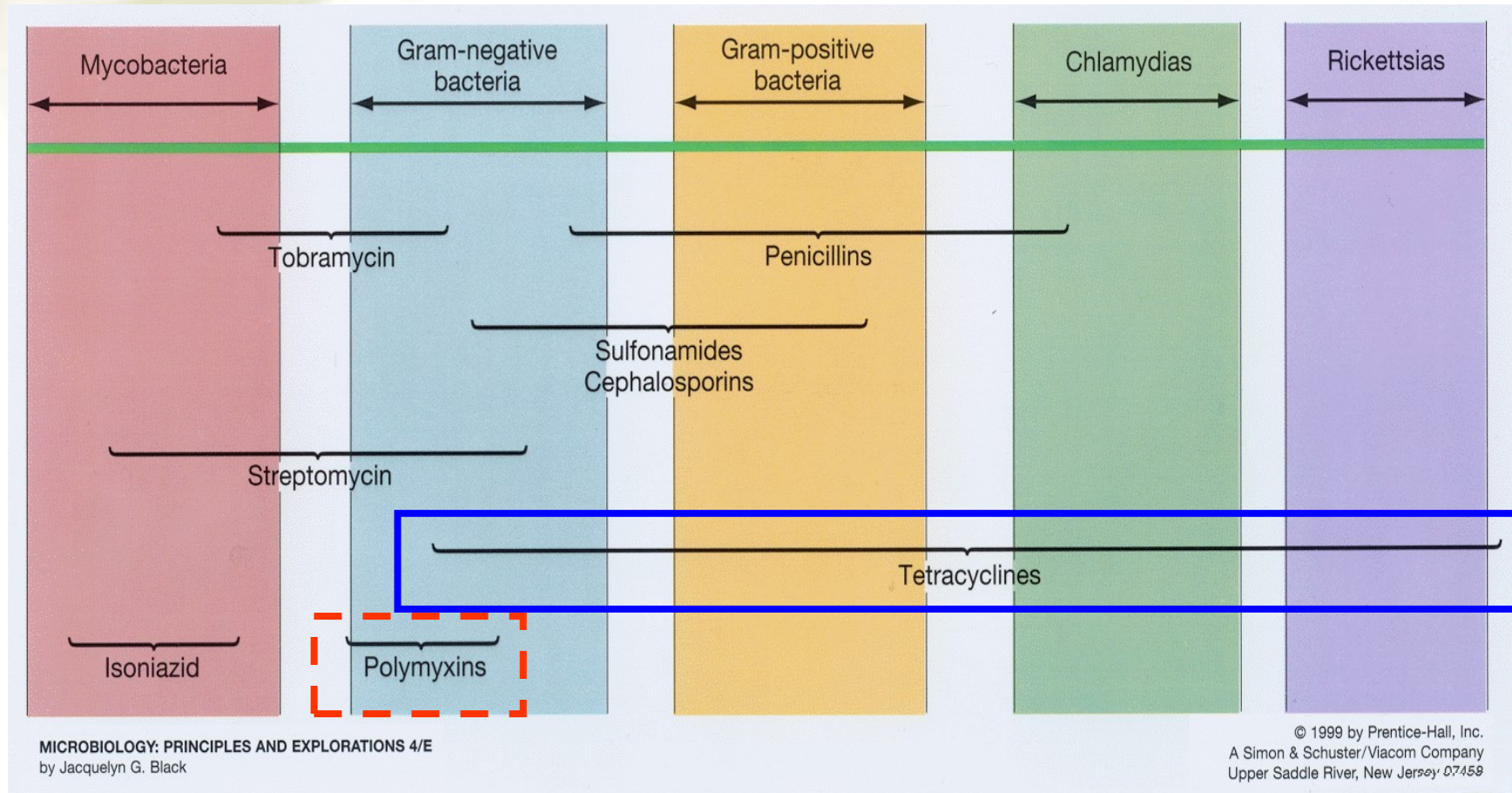
常用抗生素的种类

- ❖ 氨基糖苷类：庆大霉素、妥布霉素、链霉素、阿米卡星
- ❖ β -内酰胺类：青霉素（阿莫西林、氨苄西林、羧苄西林）头孢菌素、碳青霉烯类、头霉素、单内酰环类、 β -内酰胺酶抑制剂、甲氧青霉素类
- ❖ 大环内酯类：红霉素、白霉素（吉他霉素）、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、乙酰螺旋霉素、麦迪霉素、交沙霉素等
- ❖ 酰胺醇类：包括氯霉素、甲砒霉素等
- ❖ 四环素类：包括四环素、土霉素（强力霉素）、金霉素等
- ❖ 林可酰胺类：克林霉素、林可霉素
- ❖ 多肽类：比如万古霉素、替考拉宁
- ❖ 人工合成：喹诺酮类 磺胺类



❖ 抗菌谱 (antibacterial spectrum)

是指药物的抗菌范围



Narrow-Spectrum Antimicrobial

Wide-Spectrum Antimicrobial

常用术语

❖ 抑菌药 (bactiriostatic 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

❖ 杀菌药 (bactiricidal drugs)

是指具有杀灭细菌作用的抗菌药物



常用术语

❖ 最低抑菌与杀菌浓度

最低抑菌浓度 (MIC) 是指体外培养细菌18-24小时后能抑制培养基内细菌生长的最低浓度

最低杀菌浓度 (MBC) 是指能杀灭培养基内细菌或使细菌数减少99.9%的最低药物浓度



常用术语

❖ 化疗指数

是评价化疗药物的有效性与安全性的指标，
常以化疗药物的半数致死量 LD_{50} 与治疗感染
动物的半数有效量 ED_{50} 之比来表示
(LD_{50}/ED_{50}) 或 LD_5/ED_{95} 之比来表示。



常用术语

❖ 抗生素后效应 (post-antibiotic effect, PAE)

指细菌与抗生素短暂接触，抗生素浓度下降，低于MIC或消失后，细菌生长仍受到持续抑制的效应。



常用术语

❖ 耐药性 (resistance)

指病原体对抗菌药物的敏感性下降甚至消失。

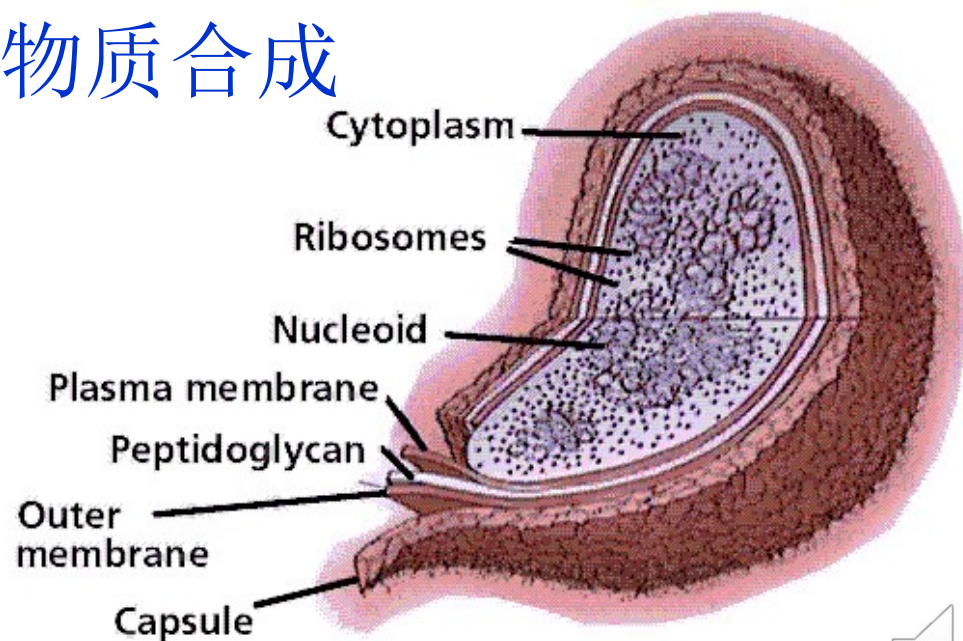
固有耐药性

获得耐药性：由于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



抗菌药物的作用机制概述

- ❖ 抑制细菌细胞壁合成
- ❖ 增加细菌膜通透性
- ❖ 抑制细菌体内生命物质合成

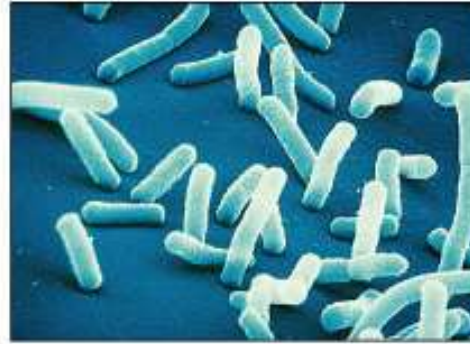


Cocci



Fig. 4.1 a

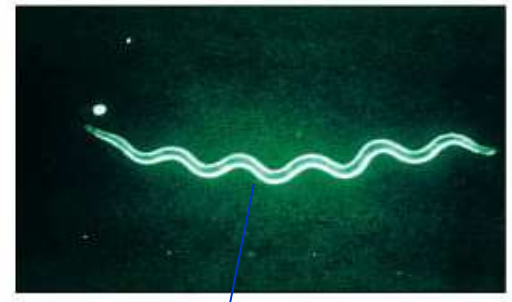
Bacilli



Coccobacilli

Fig. 4.2 a & d

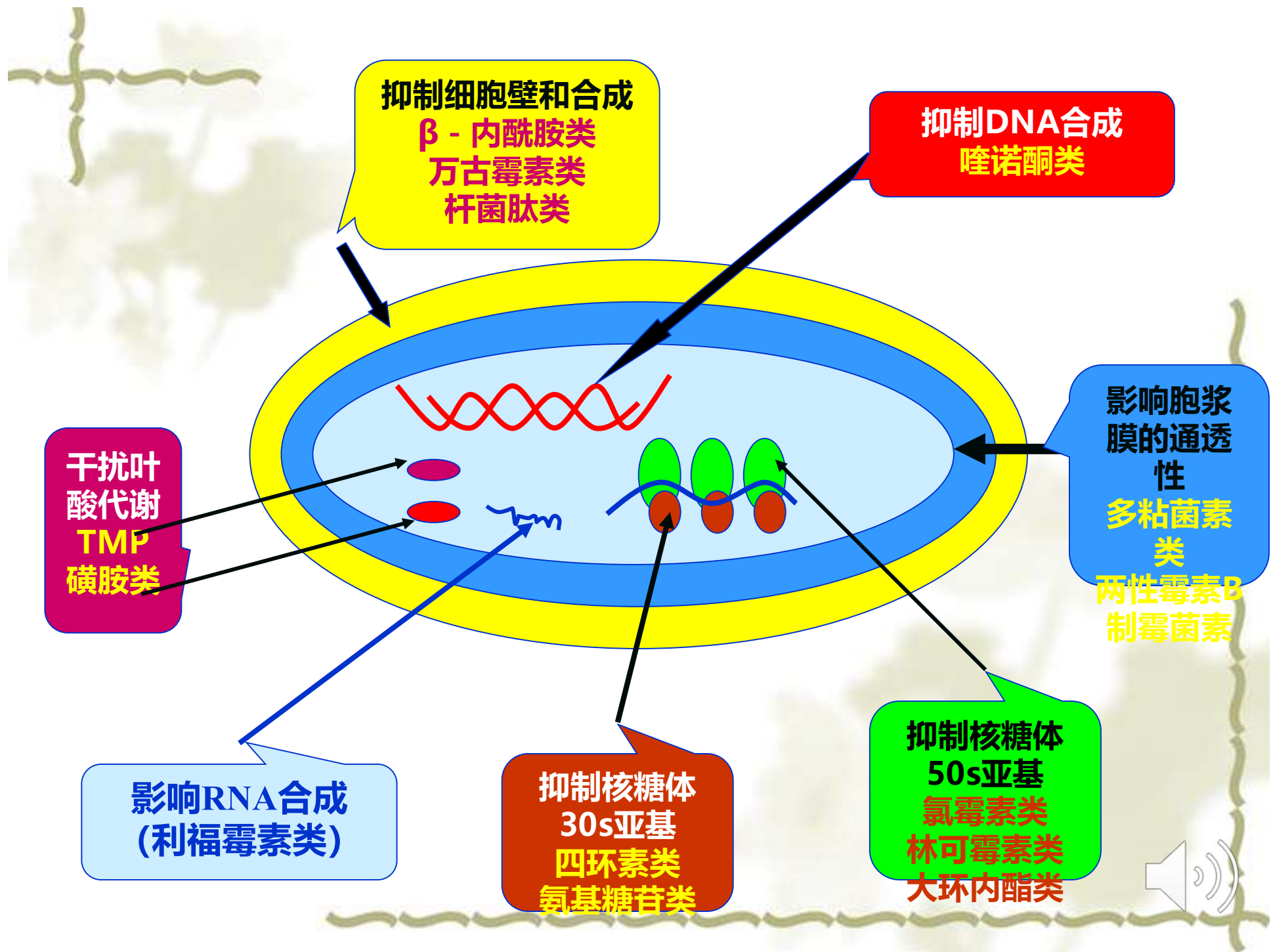
Spiral
Spirillum



Spirochete

Fig. 4.4 b & c

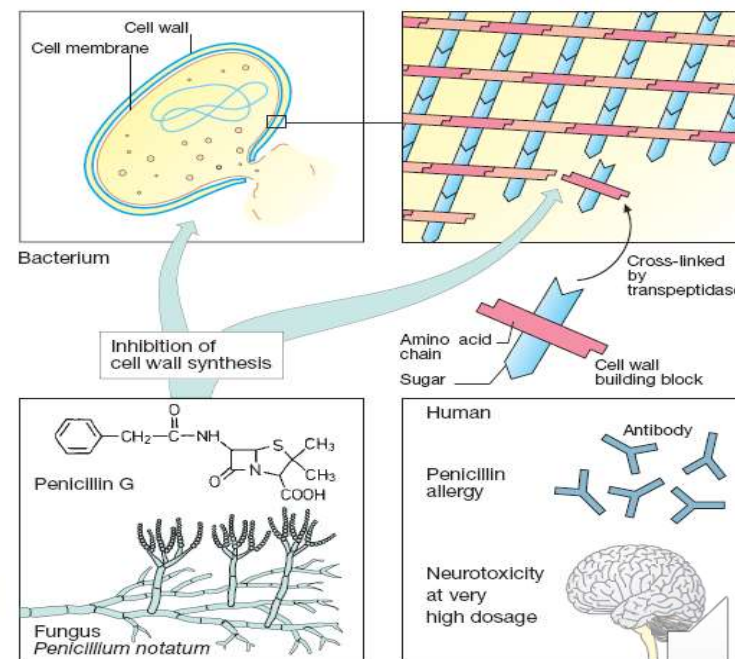




细菌细胞壁合成

- ❖ 细菌细胞壁的聚糖骨架均相同，主要由肽聚糖构成
革兰阳性菌细胞壁厚，肽聚糖含量高；
革兰阴性菌细胞壁薄，肽聚糖含量少
- ❖ 保持菌体内高渗压，使其不受外界环境变化的影响

β -内酰胺类药物能与细菌胞浆膜上的青霉素结合蛋白(PBPs)结合，使转肽酶失活，阻止肽聚糖形成，造成细胞壁缺损。



1.抑制细菌细胞壁的合成

❖ **青霉素类**抑制细胞壁粘肽交叉连结→细胞壁缺损→水分内渗→细菌膨胀变形→细菌破裂、溶解。



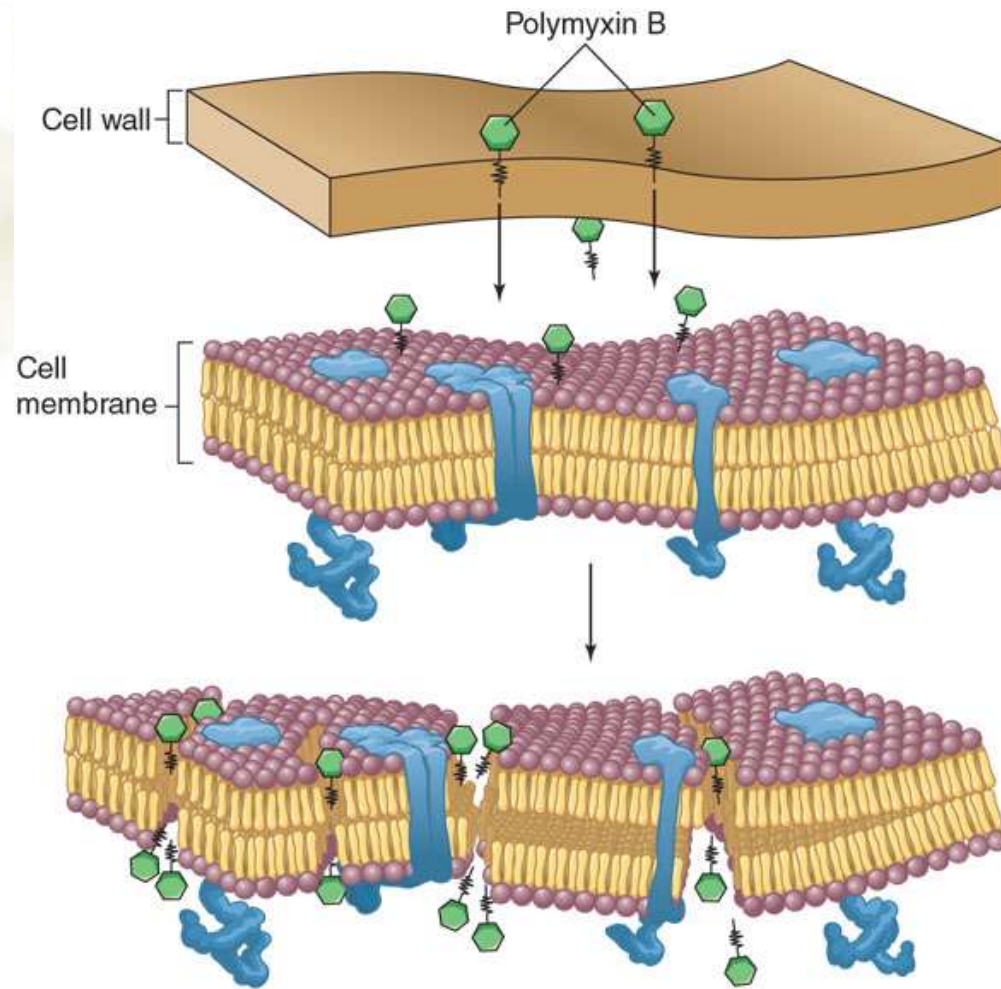
2.增加细胞膜通透性

- ❖ 胞壁内侧，紧包着胞浆，由类脂双分子和镶嵌其中的蛋白质分子组成
- ❖ 具有物质转运、生物合成、分泌和呼吸等功能

影响通透性的主要有**多粘菌素类**和**多烯类抗真菌药**

- ❖ 细菌内的蛋白质、氨基酸、核苷酸等外漏，造成细菌死亡





- **Polymyxins** interact with phospholipids and cause leakage, particularly in gram-negative bacteria

- *Amphotericin B* and *nystatin* form complexes with sterols on fungal membranes which causes leakage.



3. 抑制蛋白的合成

- ✧ 细菌核糖体为**70S**，由30S亚基和50S亚基组成；而哺乳动物细胞核糖体为**80S**，由40S和60S亚基组成。
- ✧ 某些抗生素对细菌核糖体具有高度选择性，抑制蛋白质合成，产生抑菌或杀菌作用。

氨基苷类

四环素类

氯霉素

林可霉素类

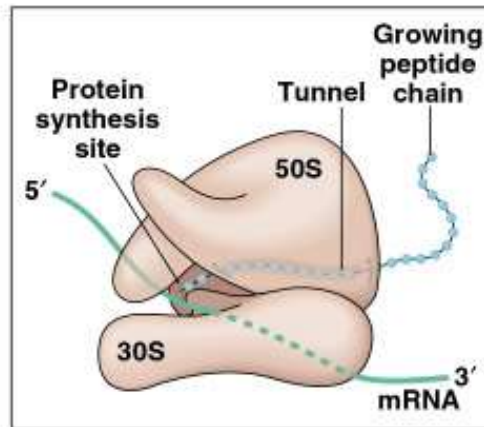
大环内酯类

蛋白质合成全程抑制药

30S 亚基抑制药

50S 亚基抑制药

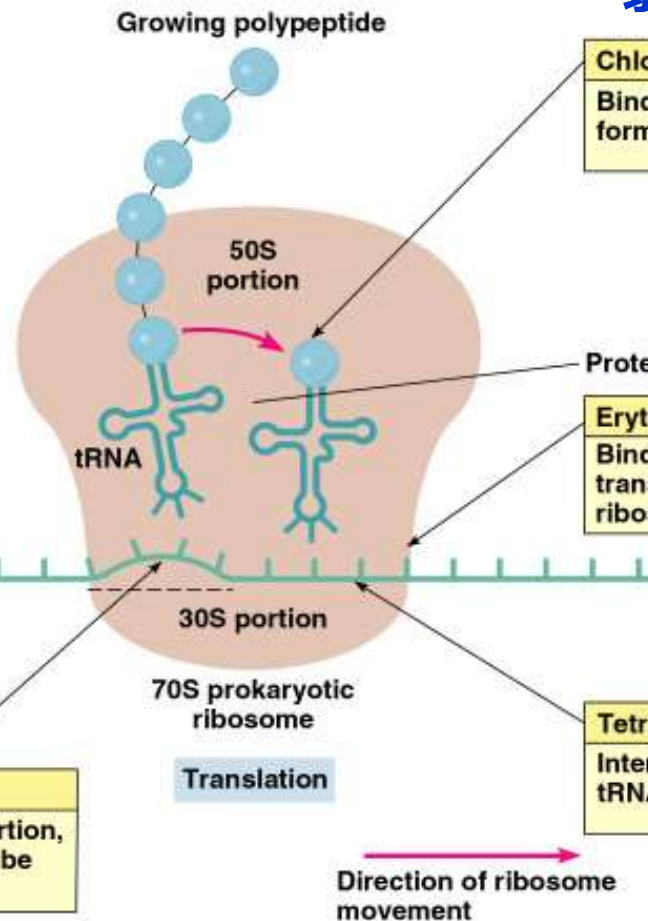




(a) Three-dimensional detail of the protein synthesis site showing the 30S and 50S subunit portions of the 70S prokaryotic ribosome.

链霉素

Streptomycin
Changes shape of 30S portion, causes code on mRNA to be read incorrectly



氯霉素

Chloramphenicol
Binds to 50S portion and inhibits formation of peptide bond

红霉素

Erythromycin
Binds to 50S portion, prevents translocation—movement of ribosome along mRNA

四环素

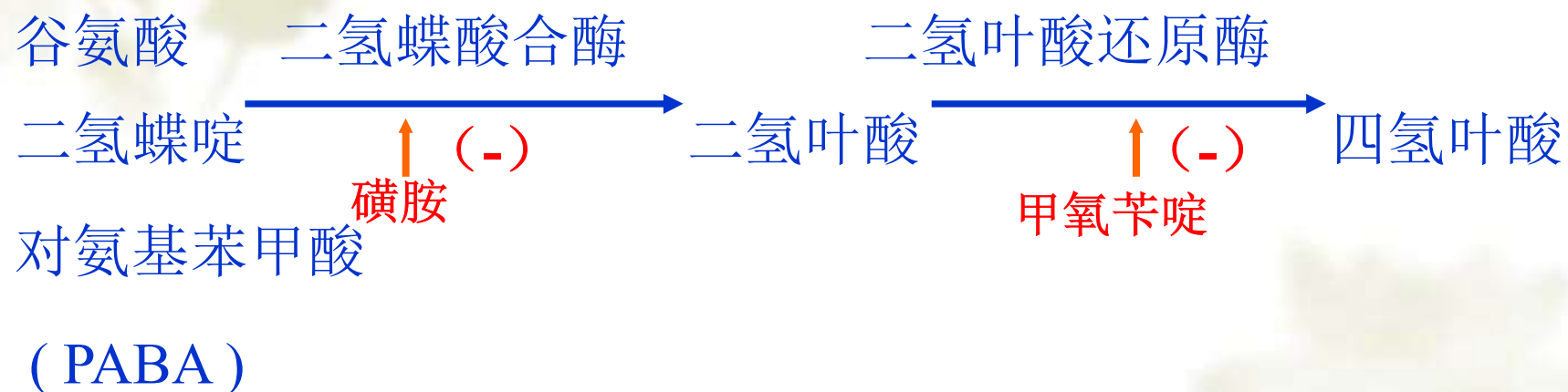
Tetracyclines
Interfere with attachment of tRNA to mRNA-ribosome complex

(b) In the diagram the black arrows indicate the different points at which chloramphenicol, erythromycin, the tetracyclines, and streptomycin exert their activities.



4. 影响叶酸及核酸代谢

① 抑制叶酸的合成



② 抑制DNA、RNA的合成

如：喹诺酮类 — (-) DNA回旋酶



抗生素滥用

• 主动滥用

- 坚持要求医生使用抗生素
- 家庭药箱中常备有抗生素
- 自己到药店去购买抗生素

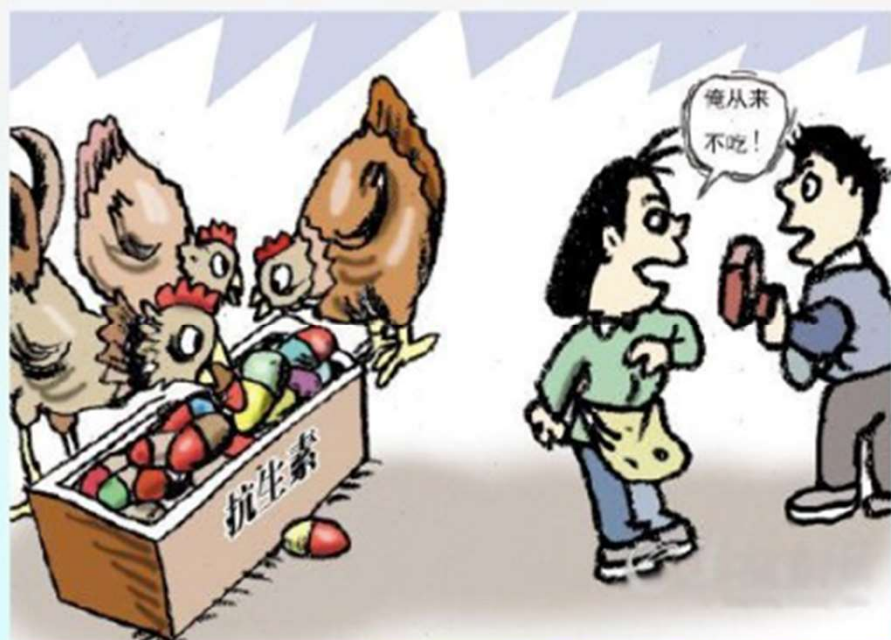
• 被动滥用

- 因各种疾病在医院诊治过程中发生的不恰当用药
- 使用含有抗生素的物品，尤其是洗洁用品
- 进食含有抗生素的食品
- 医院环境中含有大量抗生素，被动吸入



看农民如何防治病虫害

- ◆ 在养殖业，抗生素作为饲料添加剂被广泛使用
- ◆ 我国每年生产约700吨喹诺酮类，一半以上被养殖业用掉
- ◆ 每年要消耗大约6,000吨抗生素，用以喂食牲畜



儿童是滥用抗生素最大受害者

- ◆ 肝脏功能的损害
- ◆ 氨基糖苷类—耳聋和肾损害
- ◆ 喹诺酮类—儿童软骨
- ◆ 氯霉素—骨髓抑制和儿童灰色综合征
- ◆ 正常菌群的破坏—降低儿童机体抵抗力—二重感染
- ◆ 增加引起人体过敏的机会—儿童哮喘的增多



细菌耐药性产生的机制

- ❖ 降低外膜的通透性
- ❖ 产生灭活酶
- ❖ 细菌体内靶位结构改变
- ❖ 加强主动流出系统
- ❖ 改变代谢途径



1.细菌细胞壁外膜通透性下降

细菌细胞膜存在特异通道与非特异通道，当通道的机制通透性↓→耐药

(1) 细菌孔道蛋白质组成、数目、功能改变，如G⁻杆菌对氨基糖苷类耐药

(2) 产生新的蛋白质堵塞孔道，如细菌对四环素耐药



2.产生灭活酶

- (1) 水解酶： β -内酰胺酶水解青霉素或头孢菌素的 β -内酰胺环
- (2) 钝化酶：催化某些基团结合到抗生素的 $-OH$ 、 $-NH_2$ 上，使之失去抗菌活性，如G⁻杆菌对氨基糖苷类耐药



3.靶位改变

药物与靶位亲和力下降：如 β -内酰胺类与PBP_S结合↓

靶位结构改变：

a)耐甲氧西林的金葡菌产生青霉素结合蛋白PBP₂
(MRSA)

b)链霉素：P10蛋白改变

c)利福平：RNA多聚酶 β' 亚基的改变



4.加强主动流出系统

使药物的排出速度大于药物的内流速度，降低药物在菌体内的浓度

如大肠埃西菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、铜绿假单胞菌等的耐药



5.细菌代谢途径的改变

代谢拮抗物↑：如对磺胺类耐药的细菌产生大量的对氨基苯甲酸PABA



耐药基因的转移方式

- ❖ 突变
- ❖ 转导
- ❖ 转化
- ❖ 接合



耐药性产生的原因

- ❖ 滥用
- ❖ 局部用
- ❖ 用量不足
- ❖ 单独用
- ❖ 长期用



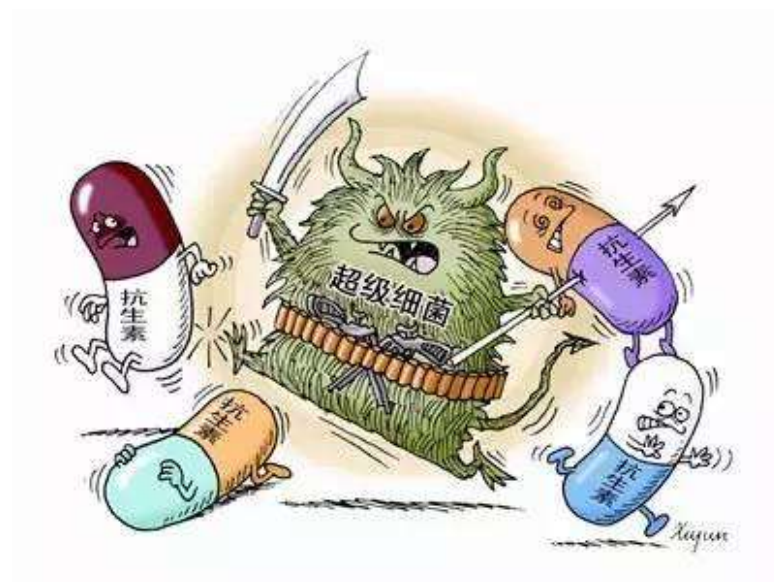
对策

1. 应用抗菌药要有严格指征
2. 足量用药、疗程要适当 “三不” 原则
3. 治疗慢性病要联合用药
4. 不要局部用 药
5. 研制新药



抗菌药物合理应用原则

- ❖ 尽早确定病原菌
- ❖ 按适应证选药
- ❖ 抗菌药物的预防应用
- ❖ 抗菌药物的联合应用
- ❖ 防止抗菌药物的不合理使用



Key points

- ❖ **掌握：** 抗菌药物的基本概念
- ❖ **熟悉：** 抗菌药物的作用机制及细菌耐药性的表现

