

抗菌药物的临床合理应用

南方医科大学南方医院 感染内科 张健

上海头孢过敏致死案调查：有没有皮试是关键吗？

医疗健康 2019-01-06 21:32 来源：南方周末 作者：南方周末记者 马肃平 南方周末实习生 陈梦璇

(本文首发于2019年1月3日《南方周末》)

在这起头孢过敏致死的典型案例中，我们对死者致以哀思，同时更希望医疗界与公众厘清对皮试的争议，真正建立对头孢过敏的科学严谨的预防和应急方案，从而避免更多的悲剧发生。

“自保”心理下，越来越多医院被裹挟做起了头孢菌素皮试。“这是自欺欺人的懒政行为。”杨帆直言。

“详细询问过敏史，密切观察、时刻警惕，及时正确地抢救，才是真正有意义的措施。”孙忠实说。

2019年元旦，于平选择用晒照片的方式思念丈夫张建峰。第一张是在游乐场，丈夫抱着4岁的儿子，比划出“耶”的手势；第二张是正在输液，戴着耳机面带微笑……最后一张是28岁的丈夫躺在急救室，浑身发紫，再也无法醒来。

2018年12月18日下午，张建峰被上海交通大学医学院附属同仁医院（以下简称同仁医院）诊断为分泌型中耳炎，输头孢后疑似引发过敏性休克，短短90分钟不到便抢救无效死亡。在此后的医疗纠纷中，一种药物的名字“注射用头孢曲松钠”被反复提及。

头孢，这可能是公众最熟悉的一类抗生素。无论是肺部感染、泌尿系统感染，还是败血症、脑膜炎，都会用到它。和临床常用的青霉素一样，它同属β-内酰胺类抗生素。这类抗生素杀菌活性强、毒性低、适应征广、临床疗效好，但缺点同样明显——可能引发过敏反应。

患方和院方争议的焦点在于，使用头孢前是否需要做皮肤试验（以下简称皮试）。

家属质疑，医生没有给死者做皮试。但同仁医院院办工作人员向南方周末记者解释，“没做皮试并无不妥”——《中国药典》和《抗菌药物临床应用指导原则》中，均没有头孢菌素类药物进行皮试的规定。医生询问病史时，患

课程内容

1

常用抗生素特点及应用

2

抗生素不良反应

3

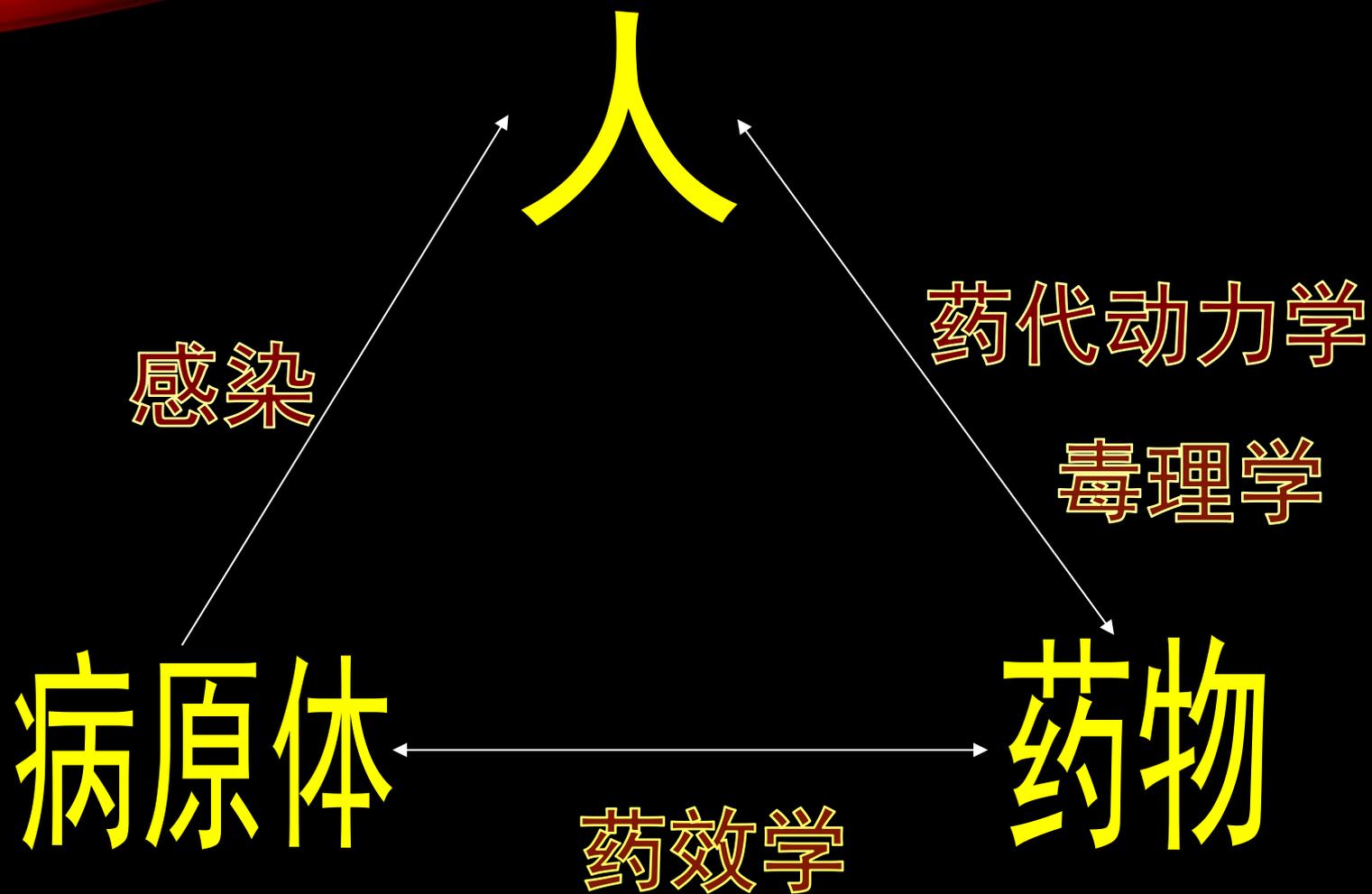
抗生素临床使用原则

4

常见感染性疾病及治疗



常用抗生素特点及应用



抗生素化学结构分类

☆ β 内酰胺类

① 青霉素类

② 头孢菌素类

③ 其它类：头酶素类、碳青霉烯类、单环 β 内酰胺类

☆ 氨基糖甙类

☆ 喹诺酮类

☆ 大环内酯类

☆ 多肽类

☆ 四环素类

☆ 氯霉素类

☆ 利福霉素类

☆ 磺胺类

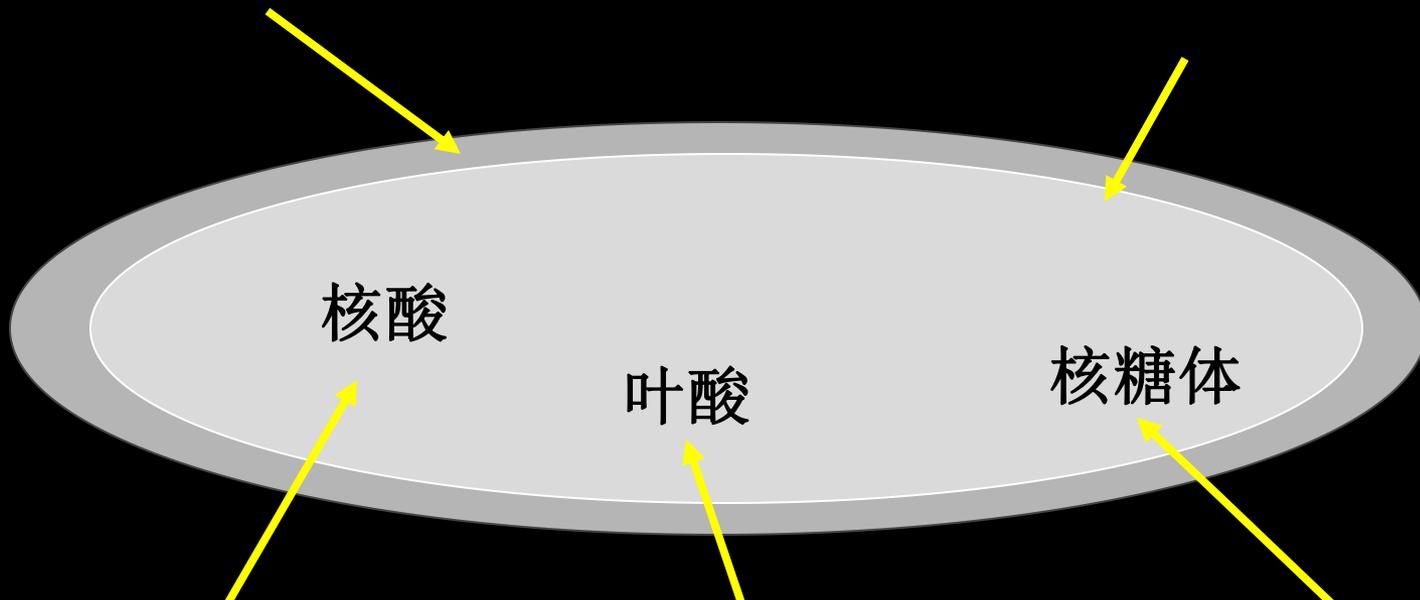
☆ 其他

阻断细胞壁的合成：

β 内酰胺类、万古霉素、
杆菌肽

损伤细胞浆膜影响通透性：

多粘菌素、两性霉素和制霉菌素



核酸

叶酸

核糖体

阻断RNA DNA的合成：

喹诺酮类、利福平
新生霉素，乙胺丁醇
甲硝唑

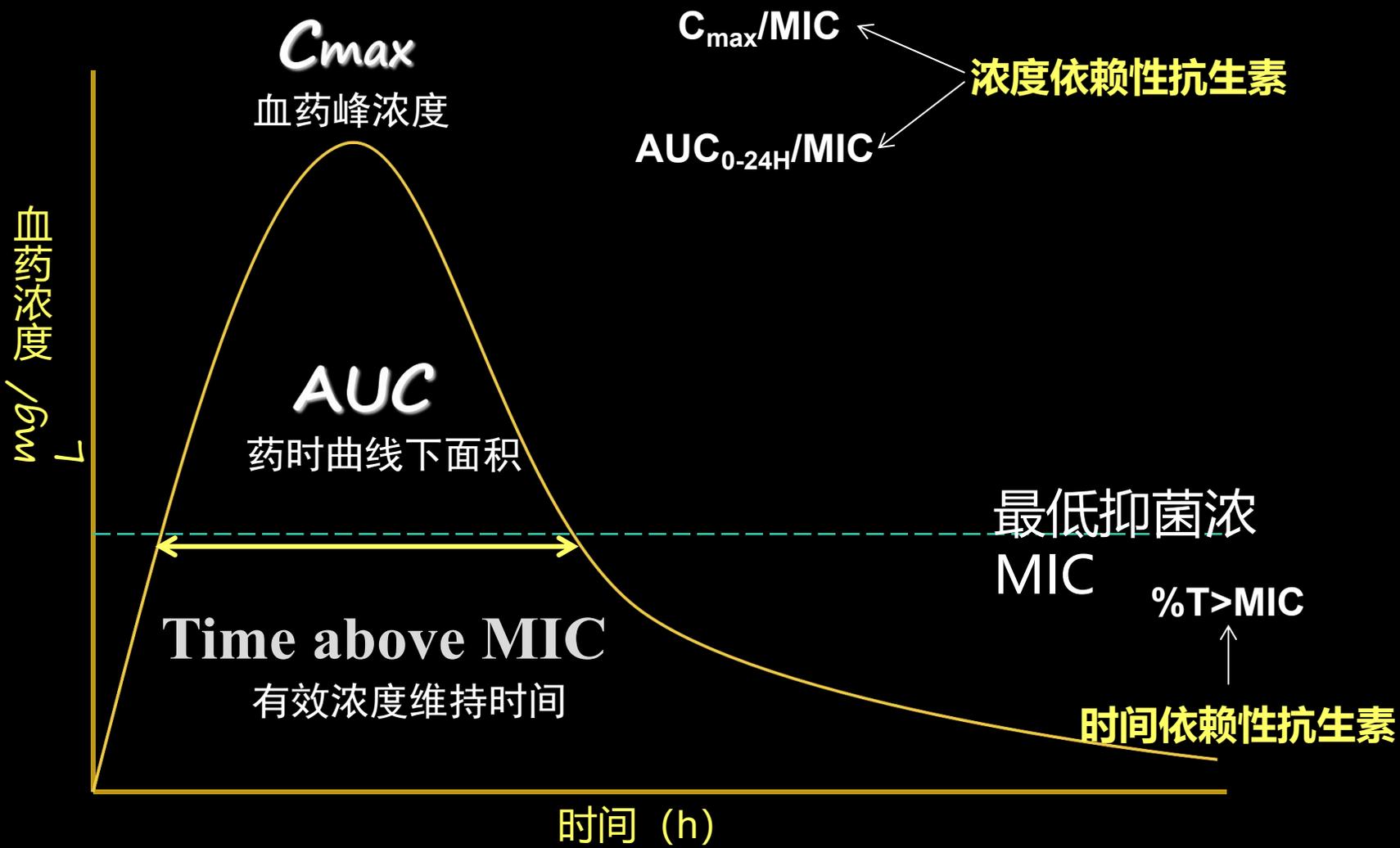
影响叶酸代谢：

磺胺类、异烟肼
乙胺丁醇

阻断核糖体蛋白合成：

氨基糖苷类、四环素、
红霉素和氯霉素

抗菌药物杀菌模式与PK/PD参数



抗生素的药代动力学分类

抗菌药分类	PK/PD参数	药 物
时间依赖型 (短PAE)	$T > MIC$	青霉素类、头孢菌素类、 氨基糖苷类、碳青霉烯类、 大环内酯类、克林霉素、 恶唑烷酮类、氟胞嘧啶
时间依赖型 (长PAE)	AUC_{24}/MIC	链阳霉素、四环素、万 古霉素、替考拉宁、氟 康唑、阿奇霉素
浓度依赖型	C_{MAX}/MIC	氨基糖苷类、氟喹诺酮 类、两性霉素B、甲硝 唑、达托霉素

抗生素应用 —— 青霉素类

- 口服制剂

- a) 青霉素V，羟氨苄青霉素——对主要G+菌和部分G-菌有效

- 注射制剂：

- a) 青霉素G：主要针对G+菌，少数G-菌有效

- b) 苯唑青霉素：主要对产酶的金葡菌有效

- c) 氨苄青霉素：对G+菌G-菌均有效

- d) 羧哌嗪青霉素：对G-杆菌有效，对绿脓杆菌和厌氧菌有效，对产酶的葡萄球菌无效

- e) 替卡西林：主要对G-菌有效，对假单胞菌有良好抗菌活性

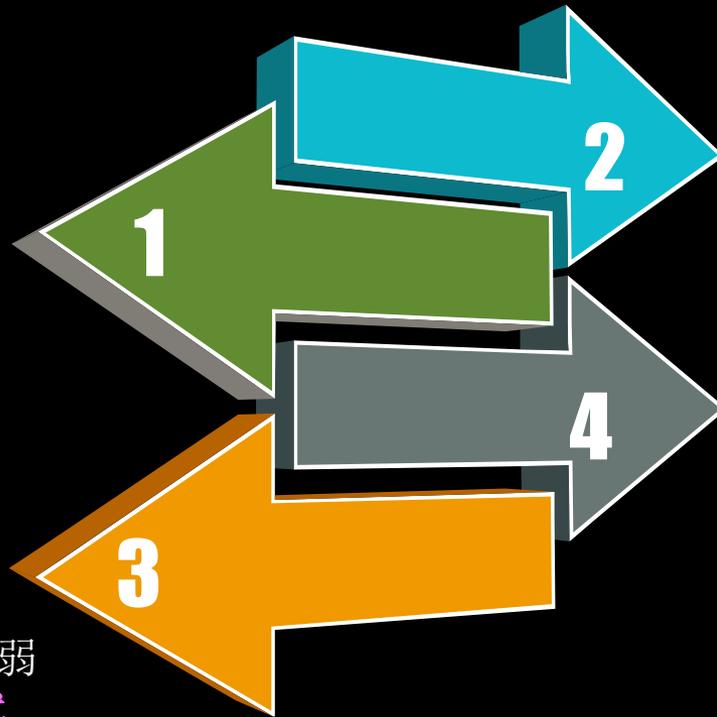
抗生素应用 ----- 头孢菌素类

☁ 1. 头孢一代

- G+球菌
- 部分G-菌
- 部分厌氧菌
- 有肾毒性

📝 3. 头孢三代

- G+菌相当或较弱
- G-菌>>>前两代
- 对酶高度稳定
- 无肾毒性



📝 2. 头孢二代

- G+菌≤一代
- G-菌>一代
- 对酶的稳定性增强
- 肾毒性很弱或无

↔ 4. 头孢四代

- G+菌=二代
- G-菌=三代
- 对酶高度稳定
- 无肾毒性

抗生素应用-----头孢菌素 类

- 一代头孢

主要作用于G+球菌,包括:金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、A群溶血性链球菌、草绿色链球菌、D群链球菌有较强的作用。对G-杆菌和球菌如:白喉杆菌作用强;大肠杆菌、奇异变形杆菌、流感杆菌、奈瑟菌属有中等作用,厌氧菌如消化链球菌、消化球菌和梭状芽胞杆菌菌敏感。

① 头孢唑啉

② 头孢拉定 80—90%的给药量在6小时内以原形经尿液排出

③ 头孢氨苄

抗生素应用 --- 头孢菌素

- 二代头孢

G^+ 球菌，部分 G^- 杆菌，用于社区获得性肺炎、皮肤软组织感染、盆腔炎

- ① 头孢呋辛（西力新、利福乐）
- ② 头孢呋辛酯（西力新片）
- ③ 头孢克罗（希刻劳）
- ④ 头孢孟多

抗生素应用 --- 头孢菌素类

- 三代头孢

- ① **头孢噻肟**（凯复隆）：代谢产物对G(+)菌有效、脑膜通透性好
- ② **头孢地嗪**（莫敌）：对G+菌、G-菌、厌氧菌有作用、具免疫调节作用
- ③ **头孢曲松**（头孢三嗪、菌必治）：抗菌谱与头孢噻肟相似，半衰期长达8小时、脑膜炎时可达到有效浓度
- ④ **头孢唑肟**（法洛西）：对G(-)杆菌杀菌作用强
- ⑤ **头孢哌酮**（先锋必）：对绿脓杆菌有良好抗菌活性、对其它G+菌、G-菌抗菌活性与头孢噻肟相似
- ⑥ **头孢他啶**（复达欣、凯复定）：对G+菌作用不如一代头孢及头孢噻肟、对绿脓有强大抗菌作用、对不动杆菌作用优于头孢噻肟

抗生素应用 ----- 头孢菌素类

• 四代头孢

- ① **头孢吡肟**（马斯平）：对酶稳定，不易被破坏，对细胞壁的通透性更强，和PPB的亲合力更高，对染色体介导和质粒介导的 β -内酰胺酶（AmpC）耐受性好，杀菌作用更强。
- ② **头孢匹罗**（cefpirome）：与三代头孢菌素比抗菌谱广，对G(+)球菌作用强，对某些染色体介导的 β 内酰胺酶较稳定， $t_{1/2}$ 为2h，80-90%由肾排出
- ③ **头孢克丁**（cefclidin）：对绿脓杆菌较头孢他定强4-16倍，对大多数肠杆菌科细菌较三代强，对各种 β 内酰胺酶高度稳定

抗生素应用 ---- β 内酰胺类

- 头霉素类

① **头孢美唑**(先锋美他醇): 对G+菌及G-菌有效,对脆弱类杆菌有效, 酶稳定性好, 对产ESBL的大肠杆菌有效。

② **头孢西丁**

③ **头孢米诺** (Cefminoxine)

④ **头孢拉他** (Moxilactam)

} 相当3代头孢菌素

抗生素应用 --- β 内酰胺类

- 碳青霉烯类

- 1、亚胺培南/西司他丁（泰能）

特点：1）、对 β 内酰胺酶十分稳定

2）、广谱，作用强，快速杀菌

3）、对厌氧菌活性在 β 内酰胺类中最强

- 2、美罗培南（美平）：

不被脱氢肽酶水解，单方制剂，抗菌作用与亚胺培南相似，安全性优于亚胺培南

抗生素应用 --- β 内酰胺类

- 氨曲南（菌克单）

抗菌谱窄，仅对G-菌有较强抗菌活性，对假单胞菌有活性。

抗生素应用 --- 氨基糖苷类

- 特点

- 1、对需氧革兰阴性菌有强大抗菌活性，部分品种对绿脓有效
- 2、对G+菌作用差
- 3、副作用：耳毒性、肾毒性、神经肌肉阻滞作用

- 代表药物

- ① 链霉素
- ② 庆大霉素
- ③ 妥布霉素
- ④ 阿米卡星
- ⑤ 奈替米星
- ⑥ 依替米星

抗生素应用——氟喹诺酮类

- 特点

1、对G+菌、G-菌、支原体及分枝杆菌均有效

2、对大肠杆菌菌耐药率达50%以上

3、副作用：胃肠道反应、皮疹、精神神经反应、关节病变和肝损害、与茶碱有相互竞争排泄

- 代表

① 诺氟沙星

② 环丙沙星

③ 司帕沙星

④ 左氧氟沙星

⑤ 莫西沙星

抗生素应用——氟喹诺酮类

- 第一代：萘丁酸、吡哌酸. 主要用于泌感。
- 第二代：诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星 左氧氟沙星
用于肠道感染。
- 第三代：司巴沙星、托氟沙星、加替沙星、格帕沙星.
对肺炎球菌等革兰阳性菌活性增大。
- 第四代：曲伐沙星、莫西沙星、克林沙星
对革兰阳性菌和厌氧菌具强的活性大
最适合用于肠道感染：如伤寒、痢疾、霍乱。
对布氏杆菌、军团菌、结核杆菌也有效

抗生素应用 --- 大环内酯类

• 特点

1. G+菌作用强
2. 部分厌氧菌
3. 对衣原体、支原体、军团菌、幽门螺杆菌有效
4. 非特异抗炎作用
5. 副作用：胃、肠道反应、皮疹、静脉炎、肝损害

• 代表药

- ① 红霉素
- ② 罗红霉素
- ③ 克拉霉素
- ④ 阿奇霉素
- ⑤ 地红霉素

抗生素应用 --- 多粘类抗生素

- 多粘菌素B、E
- 万古霉素（稳可信）（去甲万古霉素）
 - ① 窄谱杀菌，对G+菌抗菌活性强，**主要针对耐药菌**
 - ② 副作用：变态反应（红人综合征）、耳毒性、肾毒性
- 替考拉宁（壁霉素）

抗生素的应用 --- 甲硝唑

- 对厌氧菌有极强杀菌活性，作用优于克林霉素、氯霉素、头孢西丁，仅次于亚胺培南。
- 厌氧菌对该品不易耐药
- 对阿米巴原虫和滴虫有效

抗生素应用 --- 四环素类

- 多西环素（强力霉素）
- 米诺环素（美满霉素）

用于恙虫病、院外获得性肺炎和非淋菌性尿道炎

抗生素应用-----氯霉素

• 特点

1. 广谱抑菌剂，对G⁻杆菌、G⁺菌、螺旋体、立克次体、支原体、衣原体有效，对厌氧菌活性好。
2. 脂溶性好，易透过血脑屏障
3. 副作用：骨髓抑制和再障，现应用很少。

抗生素应用 --- 林可霉素、克林霉素

- 抗菌谱：与红霉素相似，透骨效果好。

克林霉素对厌氧菌、人型支原体和沙眼衣原体敏感。

抗生素应用 --- 磺胺药

- 复方磺胺甲噁唑（复方新诺明、白炎净）：治疗PCP、奴卡菌

国内于1972年试制成功，1980年用于临床。本品具广谱抗菌作用，对葡萄球菌、大肠杆菌、志贺菌属及沙雷菌属等有较高抗菌活性。对绿脓、变形、产气、肺炎杆菌和部分厌氧菌也有一定活性，但较 β 内酰胺类稍差，体内的抗菌活性较体外强，由于结构的特点，与其他抗生素不产生交叉耐药性。本品口服30-40%由胃肠道吸收，半衰期1.5-2h，不良反应少。

替加环素

新型抗生素，对G⁻、G⁺菌均有强大的抗菌活性，
对绿脓杆菌无效

主要用于：复杂腹腔感染、复杂软组织感染

利奈唑胺和达托霉素

- 用于MRSA, VRE等耐药球菌的治疗



抗生素的不良反应

抗生素的不良反应---神经、精神系统

• 中枢神经系统

◆青霉素---青霉素脑病

◆异烟肼、环丝氨酸---惊厥、癫痫

◆磺胺---倦怠、疲劳、共济失调、抑郁

◆甲硝唑---共济失调、癫痫、脑病

◆鞘内注射青霉素、氨基糖甙类、两性霉素B会引起脑膜刺激征、惊厥、截瘫和死亡。

抗生素的不良反​​应——神经、精神系统

• 颅神经

听神经损害——氨基糖苷类

毒性反​​应与剂量疗程有关，其他诱发因素：

与其它耳毒性药物合用（万古霉素、利尿剂、奎宁）、失水、缺氧、肾功能减退、老年人、婴幼儿

• 神经肌接头

氨基糖苷类、林可霉素和四环素可引起神经肌接头阻滞作用，造成呼吸张力减弱和呼吸衰竭

抗生素的不良反应——神经、精神系统

- 周围神经炎

链霉素、庆大霉素、氯霉素、甲硝唑、异烟肼、乙胺丁醇可引起

- 神经症状

喹诺酮在老年人可引起烦躁、多动、幻听，慎用。

抗生素的不良反​​应---肾脏

肾小管病变、间质性肾炎、药物结晶阻塞肾小管和尿路

◆氨基糖苷类

肾毒性强度依次为 庆大霉素>妥布霉素>阿米卡星>奈替米星

◆两性霉素B：肾小管损害

◆一代头孢菌素

◆磺胺药：梗阻性肾病 间质性肾炎

◆利福平：间质性肾炎

◆万古霉素：损伤近曲小管

抗生素的不良反应用——肝脏

- 药物：四环素、红霉素酯化物、磺胺类、抗结核药、喹诺酮类、两性霉素B、林可霉素、氯霉素、青霉素、头孢菌素
- 表现：一过性转氨酶升高和胆汁淤滞性肝炎

抗生素不良反应---血液系统

• 红细胞毒性

- 氯霉素---再障、溶血性贫血
- 磺胺类、呋喃类、喹诺酮、两性霉素B---在G6PD和谷胱甘肽还原酶缺乏患者可引起溶血性贫血
- β -内酰胺类、亚胺培南---可引起Coombs阳性，溶血性贫血
- 磺胺类、抗结核药、和红霉素---影响红细胞生成造成贫血

抗生素的不良反应用---血液系统

- 白细胞和血小板毒性

- 凝血功能障碍

β 内酰胺类抗生素抑制肠道内产生VitE 的菌群，导致凝血功能障碍。如：青霉素、替卡西林、氨苄西林、头孢派酮、头孢美唑

抗生素的不良反应

- 消化道反应
- 其它

四环素牙、灰婴综合症、两性霉素B滴注过快会导致室颤和心跳骤停

抗生素的不良反​​应---变态反​​应

- 过敏性休克（1型变态反​​应）--青霉素最为多见，氨基糖苷类、头孢菌素和磺胺药也可发生
- 皮疹--氨苄西林、青霉素、磺胺、氯霉素多见
- 药物热--潜伏期7-12天，短则1天，长达数周。β内酰胺类多见
- 血清病样反​​应
- 血管神经性水肿

抗生素的不良反应-----二重感染

- 发生时间：多在用药后2-3周
- 发生率：2-3%
- 发生部位：呼吸道、消化道、泌尿道，严重可致败血症
- 致病菌：葡萄球菌、肠杆菌科、假单胞菌和真菌，多为耐药菌

抗生素的不良反​​应——二重感染

- 口腔念珠菌感染
- 念珠菌肠炎
- 抗生素相关性肠炎（也称菌群交替性肠炎）

肠道内的少数菌如：葡萄球菌、变形杆菌、白色念珠菌、艰难梭菌等在肠道内大量繁殖，产生毒素侵入肠道引起肠炎

- 急性假膜性肠炎

由艰难梭菌外毒素引起，多见于胃肠道肿瘤术后、尿毒症、糖尿病、血液病等免疫功能低下患者应用广谱抗生素过程中，老年人易出现



抗生素使用原则

抗生素临床应用原则

- 病原学诊断的确立及其相关实验室检查
- 抗菌药的抗菌谱、体内过程和不良反应
- 药物的选择：
 - ① 年龄（老年、儿童）
 - ② 感染部位
 - ③ 院内感染/院外感染
 - ④ 合并症（COPD、糖尿病、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭、慢性肝病、怀疑误吸、免疫抑制剂、精神异常、脾切除后、长期酗酒和营养不良）

抗生素临床应用原则

- 药物的选择

① 并发症（休克、呼吸衰竭、ARDS、意识障碍、MOF、DIC等）

② 妊娠期应用青霉素、头孢菌素、大环内酯类、克林霉素、磷霉素，避免应用四环素、氯霉素、磺胺药、氨基糖甙类和喹诺酮类

抗生素临床应用原则 --- 联合用药

- 联合用药指征：
 - a) 病原菌尚未明确的严重感染
 - b) 单一抗微生物药物不能控制的混合感染
 - c) 单一抗微生物药物不能控制的败血症和感染性心内膜炎等严重感染
 - d) 经联合用药治疗后，病原体可能会产生耐药，联合用药可延缓耐药菌的产生
 - e) 联合用药可减少抗微生物药物的剂量，从而减轻毒副作用

抗菌药物的预防应用

- 防止风湿热的复发
- 流脑流行期，重点单位、重点对象短期服用磺胺药
- 风湿性心脏病、先天性心脏病患者进行创伤检查或手术时-----预防感染性心内膜炎
- 疟疾
- 手术预防
- 战伤和复合外伤用青霉素预防气性坏疽



疾病及治疗

感染性疾病——呼吸道感染

- 急性支气管炎

- ① 病原学——**病毒感染最常见**；细菌感染在病毒感染的基础上发生，常见致病菌有流感杆菌和肺炎链球菌
- ② 治疗：对症治疗。对未明确病原者，抗生素不宜作为常规使用，青霉素、一代二代头孢

感染性疾病——院内获得性肺炎

- 发病率：1.30--3.45%
- 死亡率：20---50%
- 高危人群：免疫功能抑制、COPD、严重创伤、全身衰竭、昏迷、器官移植、人工通气、ICU患者、胸部及上腹部手术、应用广谱抗生素、止酸药、H2受体阻断剂应用
- 病原学：细菌占90%以上，常见为绿脓杆菌与其他假单胞菌、肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、阴沟与产气肠杆菌、变形杆菌和MRSA（10%）、肠球菌和真菌。吸入性肺炎多为厌氧菌感染。

感染性疾病——院内获得性肺炎

- 病原学诊断方法：痰涂片、培养鉴定
- 治疗：
 - ① 具有抗绿脓杆菌活性的第三代头孢（+/-）氨基糖甙类
 - ② 具有抗绿脓杆菌活性的广谱青霉素（+/-）氨基糖甙类
 - ③ 亚胺培南/西司他丁（+/-）氨基糖甙类
 - ④ 替卡西林/棒酸（+/-）氨基糖甙
 - ⑤ 氨曲南+克林霉素
 - ⑥ 氟喹诺酮药物+氨苄西林

感染性疾病——中枢神经系统感染

• 急性脑膜炎（细菌、病毒、螺旋体、立克次体）

1. 脑膜炎球菌——青霉素、磺胺嘧啶、耐药菌选用头孢曲松
2. 肺炎链球菌——青霉素、氯霉素、氨苄西林，耐青霉素菌株选用三代头孢（头孢噻呋、头孢曲松），高耐药菌株选用万古霉素
3. G-菌（主要是大肠杆菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌）氨基糖甙类、派拉西林、头孢菌素、氨曲南、美罗培南。派拉西林+阿米卡星或单用敏感的3代头孢菌素、头孢吡肟

感染性疾病 --- 中枢神经系统

- 急性脑膜炎：金葡菌 --- 苯唑西林、万古霉素
- 慢性脑膜炎：结核杆菌和隐球菌

感染性疾病——腹腔感染（腹膜炎）

- 原发性腹膜炎——见于肝硬化、肾病综合症、SLE、肿瘤等有腹水的患者
 - 儿童肾病：G-杆菌、葡萄球菌
 - 肝硬化：大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、肺炎链球菌、肠球菌。厌氧菌和微需氧菌少见
 - 治疗：3代头孢菌素（+/-）氨基糖甙类（+/-）灭滴灵；舒普深、泰能，合并肠球菌是加替考拉宁或万古霉素，也可用替加环素

感染性疾病——腹腔感染（腹膜炎）

- 继发性腹膜炎

- ① 病因：内源性细菌感染，主要病原菌来源于肠道，尤其是原发妇科疾病者
- ② 致病菌：大肠杆菌、克雷伯菌、肠杆菌、变形杆菌、肠球菌

感染性疾病 --- 急性胆囊炎

- 抗菌谱：常为G-需氧菌和厌氧菌混合感染
- 治疗：3代头孢、氨基糖苷、碳青霉烯类
头孢哌酮因80%以原形从胆道排泄，胆道感染时具有优越性

感染性疾病——泌尿道感染

- 70%大肠埃希菌
- 治疗：三代头孢，喹诺酮类，氨基糖苷类

头孢过敏致死案的关键是？

- 没有使用抗生素的适应症



THANKS