




烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

抗生素的合理应用

烟台业达医院普外科 韩笑利



1928年弗莱明发明青霉素。 1941年上市，标志着人类进入抗生素时代



1881-1955年：

亚历山大·弗莱明 (Alexander Fleming)

青霉素的发明

1928年，亚历山大·弗莱明发现了青霉素(盘尼西林)，同霍华德·弗洛理(Howard Florey)及恩斯特·切恩(Ernest Chain)一道打开了一个医学的新纪元。

在弗莱明的一次有关葡萄球菌生长和质量的研究过程中，他在有盖的玻璃皿中制备了一批培养物，在一次短期休假时，他将这些培养物留在实验室中，当弗莱明返回后，他发现其中一个玻璃皿滑脱了开来，一个霉点渗到了葡萄球菌的培养物中。弗莱明意义深远地观察到，在霉点渗透处附近，葡萄球菌开始溶消了。

但是，直到十年之后，弗莱明、弗洛理和切恩才分离出青霉素并揭示出它的杀菌特性。

在第二次世界大战期间，寻找“青霉素类”制剂方面的研究工作非常活跃，并且正是在那时，“抗菌素”这一名词才开始得到使用。

亚历山大·弗莱明



抗菌药物“大爆发”

- **1944年链霉素问世，用于结核病治疗。目前氨基苷类有10余个品种。**
- **1952年红霉素问世，近年来新大环内酯类有新发展；**
- **60~70年代以来， β -内酰胺及喹诺酮类开发和应用，抗菌药物“大爆发”。目前投入市场超过200种。**



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

Result of antibiotic abuse

耐药性

二重感染

滥用

过敏反应

感染未有效控制,反而加重

我国每年有8万人直接或间接死于抗生素滥用。



抗菌药物的滥用及耐药问题

- 中国是世界上滥用抗菌药物最为严重的国家之一，
- 由此造成的细菌耐药性问题尤为突出。
- 抗菌药是国内耗量最大的药物。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

- 信号和警示

- △ “抗生素时代”（1941-1975）已经结束！

我们将回到“抗生素前时代”！

△ 多重耐药预示我们进入了“后抗生素时代”！



抗菌药物合理应用的必然性

- “第二个新时代” 尚未到来，可能需20-30年；
- 感染性疾病面临新局面：

新出现的感染；

已经控制的感染 “死灰复燃” ；

细菌耐药；

宿主的变化： 老年人、免疫抑制宿主增加

目前需要的是：优化抗生素治疗



抗生素使用中的误区

- 误区1： 抗生素=消炎药（细菌/病毒/无菌性炎症）
- 误区2： 抗生素可预防感染
- 误区3： 广谱抗生素优于窄谱抗生素
- 误区4： 新的抗生素比老的好，贵的抗生素比便宜的好



抗生素使用中的误区

- 误区5：使用抗生素种类越多，越能有效控制感染
- 误区6：感冒、发热就用抗生素
- 误区8：频繁更换抗生素（使用时间不当）



抗菌药物使用的主要问题

1. 使用无指征或指征不强
2. 不注意患者的生理、病理状况
3. 不合理的预防性使用、局部使用、联合使用
4. 习惯于“传统”处方
5. 品种的选择问题
6. 给药方案问题
7. 忽视配伍禁忌和药物的交互作用



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

抗生素联合用药:

- 1、增强作用
- 2、相加作用
- 3、无关作用
- 4、拮抗作用



- 两种杀菌性抗生素联合使用时，产生增强/协同作用机会较多

如：

青霉素+庆大霉素，为增强作用（青霉素抑制敏感细菌繁殖期细胞壁合成，庆大霉素抑制敏感细菌静止期蛋白质合成，二药通过不同途径作用于细菌、加速细菌死亡）



- 两种快速性抑菌性抗生素联合使用时会产生相加作用

如：红霉素+氯霉素，红霉素+四环素，或四环素+氯霉素等，为相加作用（均通过抑制敏感细菌的蛋白质合成起作用，作用途径相同）



- 杀菌性与抑菌性抗生素联合使用时，多为无关作用或拮抗作用

如青：霉菌+红霉素/四环素/氯霉素等，为拮抗作用（青霉素是快速性杀菌性抗生素，对处于繁殖期的细菌作用较强，而红霉素、四环素和氯霉素是快速性抑菌性抗生素，可快速抑制敏感细菌的繁殖，联用则无形中削弱了青霉素的杀菌能力，青霉素也无形中削减了红霉素/四环素/氯霉素的抑菌能力）



- 不提倡联合使用抗生素：联合用药可增加不合理用药因素，反而降低疗效，且易产生毒副作用/耐药性。合并用药种类越多，引起的毒副作用、不良反应发生率就越高。



- 凡使用一种抗生素能够达到治疗目的时，尽量不使用第二种和第三种。只有对那些感染特别严重、估计有两种以上细菌合并感染、或估计使用一种抗生素难以控制感染时，才考虑联合使用相应的抗生素



联合应用抗生素指征

- 1、一种抗菌药不能控制的严重感染（败血症、细菌性心内膜炎、化脓性脑膜炎等）
 - 2、混合感染
 - 3、难治性感染
 - 4、二重感染
 - 5、需要长期使用抗菌药物而又要防止耐药菌株发生的疾病
- 联合用药应适当减少各种药物的剂量



常用抗菌药物的抗菌作用特点与注意事项

一、青霉素类 杀菌、低毒、广谱、价廉

1. 青霉素G、普鲁卡因青霉素、苄星青霉素、青霉素V

溶血性链球菌 、肺炎链球菌、草绿色链球菌、肠球菌 、消化球菌、消化链球菌等；

白喉、炭疽、破伤风、气性坏疽、鼠咬热、钩端螺旋体病、流脑、梅毒等。



2. 耐酶青霉素 苯唑西林、氯唑西林等

用于产青霉素酶的葡萄球菌感染

3. 广谱青霉素

药理特点

(1) 氨苄西林、阿莫西林

对革兰阳性球菌：上述各类链球菌

部分革兰阴性杆菌：流感杆菌、沙门菌属、
大肠埃希菌（耐药株**>85%**）

(2) 哌拉西林、美洛西林、阿洛西林、替卡西林

铜绿假单胞菌、肠杆菌科细菌、革兰阳性球菌



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

注意事项

- 询问过敏史及做青霉素皮试
- 发生过敏性休克就地抢救
- 大剂量可引起青霉素脑病
- 不作鞘内注射
- 青霉素钾盐不可快速静注



二、头孢菌素类

第一代头孢菌素

品种：头孢唑啉、头孢拉定、头孢氨苄、头孢羟氨苄等

药理特点：1. 对革兰阳性球菌（除外**MRS**、肠球菌）

有良好作用，如**MSS**、溶血性链球菌、肺炎链球菌；

2. 对革兰阴性杆菌作用差：流感嗜血杆菌、奇异变形杆菌、大肠埃希菌；



3. 头孢唑林常用于预防手术切口感染;
4. 对 β -内酰胺酶不稳定;
5. 不能透过血脑屏障;
6. 有一定肾毒性。



第二代头孢菌素

品种：头孢呋辛、头孢孟多、头孢克洛、头孢丙烯等

药理特点：1. 对革兰阳性球菌同第一代；

2. 对肠杆菌科细菌优于第一代，逊于第三代；

3. 对 β -内酰胺酶稳定性增加；

4. 头孢呋新透过血脑屏障，治疗化脓性脑膜炎；

5. 用于预防手术切口感染

6. 肾毒性低。



第三代头孢菌素

品种：头孢他啶、头孢哌酮、头孢曲松、头孢噻肟、
头孢唑肟、头孢地嗪等

- 药理特点：
1. 对革兰阳性球菌作用较第一、二代头孢弱；
 2. 对革兰阴性杆菌（肠杆菌科与非发酵菌）作用强大；
 3. 头孢他啶、头孢哌酮对铜绿假单胞菌有良好作用；
 4. 对 β -内酰胺酶稳定；
 5. 部分透过血脑屏障；
 6. 无肾毒性。



第四代头孢菌素

- 品种：头孢吡肟 头孢匹罗
- 药理特点：抗菌谱适应症同第三代
- 对肠杆菌科中的肠杆菌属、枸橼酸杆菌属、沙雷菌属及不动杆菌属的作用增强
- 对超广谱酶仍不稳定
- 可通过血脑屏障（头孢匹罗）



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

注意事项

1. 有过敏史及青霉素过敏性休克史禁用；
2. 本类药从肾脏排泄，肾功能不全调整剂量；
3. 氨基糖苷类和第一代合用可能加重肾损害；
4. 头孢哌酮可导致低凝血酶原血症，用维生素K预防出血。



三、其他 β 内酰胺类

头霉素类

品种：头孢西丁、头孢美唑、头孢替坦等

药理特点：

1. 抗菌谱与抗菌作用与第二代头孢同；
2. 对肠杆菌科**ESBLs**株有效；
3. 对厌氧菌（包括脆弱类杆菌）有效；
4. 对铜绿假单胞菌耐药；
5. 适宜于外科，妇产科手术预防用药。



碳青霉烯类

品种：亚胺培南、美罗培南、帕尼培南等

药理特点：1. 抗菌谱极广：对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌均有较强作用。2. 对产**ESBLs**株及持续高产**AMP C**酶株有效；

适应证：1. 多种耐药革兰阴性杆菌感染；

2. 复数菌感染；

3. 需氧和厌氧混合感染；

4. 病原菌未明的免疫缺陷者感染。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

注意事项

- 不用于治疗轻症感染和预防性用药；
- 亚胺培南不适用于中枢神经系统感染。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

β -内酰胺酶抑制剂

品种：舒巴坦、克拉维酸、三唑巴坦

药理特点：本身抗菌活性差，与不耐酶抗菌药合用发挥抗菌作用

复合剂：氨苄西林/舒巴坦

阿莫西林/克拉维酸

头孢哌酮/舒巴坦

替卡西林/克拉维酸

哌拉西林/三唑巴坦

后三种对铜绿假单胞菌及其他假单胞菌属有效



- 阿莫西林/克拉维酸 用于产 β 内酰胺酶的流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、大肠埃希菌等肠杆菌科细菌及**MSSA**;
- 氨苄西林/舒巴坦 同 阿莫西林/克拉维酸;
- 头孢哌酮/舒巴坦、替卡西林/克拉维酸、哌拉西林/三唑巴坦用于产 β 内酰胺酶的肠杆菌科细菌，铜绿假单孢菌和拟杆菌属厌氧菌。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

注意事项

- 青霉素皮试及询问过敏史；
- 肾功能不全时应调整用量；
- 本类药物不推荐用于新生儿和早产儿；哌拉西林/三唑巴坦也不推荐在儿童患者应用。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

二、氟喹诺酮类

品种：萘啶酸、吡哌酸

诺氟沙星、依诺沙星、氧氟沙星、环丙沙星、

左旋氧氟沙星、司帕沙星、帕珠沙星、曲伐沙星、
莫西沙星、加替沙星等。



- 药理特点：
1. 抗菌谱广，尤其对革兰阴性杆菌活性强；
 2. 体内分布广，痰、胆汁、前列腺等浓度高；
 3. 细胞内浓度高，对军团菌、沙门菌、分枝杆菌、支原体、衣原体等作用良好；
 4. 半衰期较长，每日给药次数少；



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

注意事项

1. 孕妇、儿童及哺乳期避免应用本类药；
2. 耐药性增长迅速，尤其对大肠埃希菌、其次是**MRSA**、铜绿假单胞菌等；
3. 交叉耐药严重；
4. 可能引起过敏反应、心电图**QT**间期延长及严重中枢神经系统不反应（抽搐、神志改变等）。



	第一代	第二代	第三代	第四代
代表药物	萘啶酸	氧氟沙星	帕珠沙星	曲伐沙星
	吡哌酸	环丙沙星	司帕沙星	莫西沙星
抗菌谱	革兰阴性 杆菌	革兰阴性 杆菌为主	革兰阴性 杆菌 革兰阳性 球菌	革兰阴性 杆菌 革兰阳性 球菌 厌氧菌
应用范围	尿路与肠 道感染	各系统 感染	各系统 感染	各系统 感染



三、大环内酯类

品种：红霉素、麦迪霉素、螺旋霉素、交沙霉素、白霉素等

新品种：阿齐霉素、克拉霉素、罗红霉素、氟红霉素、

地红霉素等

药物特点：1. 抗菌谱与青霉素相似，是青霉素过敏患者的
替代药物；

2. 对支原体、衣原体、军团菌有良好作用；

3. 新品种对流感杆菌及上述病原体活性增强，吸收完全，消化道反应少，半衰期长，有抗生素后效应；



4. 对细菌生物膜有抑制与破坏作用；
5. 目前认为是社区肺炎的第一选择。
6. 红霉素酯化物包括依托红霉素（即无味红霉素）和红霉素琥珀酸乙酯（即琥乙红霉素）易发生肝毒性，肝功能减退者不宜应用



注意事项

- 孕妇及肝病患者不宜用红霉素酯化物；
- 哺乳期患者用药应暂停哺乳；
- 不宜与特非那丁合用以免严重心律失常；
- 红霉素针剂应先用注射用水溶解后，加入生理盐水或**5%**葡萄糖溶液中，浓度不宜超过**0.1%~0.5%**，缓慢静滴



四、氨基苷类

品种：庆大霉素、阿米卡星、奈替米星、妥布霉素、依替米星、异帕米星、阿司米星、链霉素等。

药理特点：

1. 对革兰阴性杆菌有强大杀菌作用，包括肠杆菌科及假单胞菌属；
2. 对葡萄球菌有一定作用，对溶血链球菌、肺炎链球菌作用差；
3. 与 β -内酰胺类联合呈协同作用，治疗严重感染；
4. 具有抗菌药物后效应（PAE）。



注意事项

- 该类药物过敏者禁用；
- 该类药物均有耳、肾毒性和神经肌肉阻滞作用；
- 社区获得性上、下呼吸道感染不宜选用；
- 新生儿、婴幼儿、老年患者应尽量避免使用，若有明确指征，应进行血药浓度监测；
- 妊娠期应避免使用；哺乳期应避免使用或停止哺乳；
- 不与其他类耳、肾毒性药物同用；
- 庆大霉素耐药株近年增多。

五、林可霉素类

品种：林可霉素、克林霉素

药理特点：1. 主要用于敏感金葡菌、肺炎链球菌等革兰阳性菌及厌氧菌感染，特别适用于金葡菌所致急、慢性骨髓炎。

2. 抗菌谱窄，对大多数革兰阳性菌及厌氧菌有良好 抗菌活性；

3. 在胆汁、骨与骨髓中浓度高，易透过胎盘进入胎儿循环；

4. 林可霉素与克林霉素间有完全交叉耐药性，后者的抗菌作用较前者强4-8倍；



注意事项

1. 可引起伪膜性肠炎（**3%**）；
2. 该类药有神经肌肉阻滞作用，避免与其他阻滞剂合用；
3. 不推荐用于新生儿；
4. 妊娠期、哺乳期慎用；
5. 静脉缓慢滴注，不可静脉推注。



六、多肽类

品种：万古霉素与去甲万古霉素

药理特点：1. 抗菌谱不广，但抗菌作用强，细菌不易产生耐药性；

2. 用于严重革兰阳性球菌感染，特别是**MRSA**、**MRCNS**、
肠球菌及耐青霉素肺炎链球菌；

3. 替考拉宁 不良反应较万古霉素低，可为万古霉素替
药物。

4. 体内分布广，可透过炎症脑膜；

5. 可用于艰难梭菌所致的伪膜性肠炎。



注意事项

- 具有耳、肾毒性，注意尿常规、肾功能及监测血药浓度；
- 妊娠期应避免应用，哺乳期暂停哺乳；
- 肾功能不全、老年人、新生儿、早产儿、原有耳、肾疾病者，应根据肾功能调整剂量，同时监测血药浓度；
- 不用于①预防用药；②**MRSA**带菌者；③粒细胞缺乏伴发热患者常规经验用药；④局部用药。



特殊生理、病理状态患者抗菌药物的应用

— 妊娠期

- 对胎儿及母体均无明显影响：青霉素类、头孢菌素和磷霉素等
- 对胎儿和母体均有毒性作用者：氨基苷类、万古霉素避免应用
- 对胎儿有致畸或毒性者：喹诺酮类、四环素类应避免应用



— 哺乳期

○ 对乳儿有影响、在乳汁中浓度较高的抗菌药应暂停哺乳：

磺胺药、**TMP**、四环素类、氨基苷类等。

○ 青霉素类与头孢菌素类在乳汁中浓度虽低，经消化道吸收率又低，但对乳儿仍具潜在影响，仍以暂时哺乳为妥。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

— 新生儿

- 应避免应用毒性大、经肾脏排泄的氨基苷类、万古霉素及经肝脏代谢的氯霉素。
- 禁用影响生长的四环素类、喹诺酮类，可导致脑性核黄疸及溶血性贫血的磺胺类和呋喃类
- 减量应用经肾脏排泄的安全有效的杀菌剂青霉素类、头孢菌素



— 小儿患者

- 有耳、肾毒性的氨基苷类、万古霉素应避免应用或慎用
- 四环素不可用于8岁以下，喹诺酮类避免用于18岁以下患者



— 老年患者

- 主要自肾排泄的青霉素类、头孢菌素类可用正常治疗量的 $2/3 \sim 1/2$
- 宜选用毒性低并有杀菌作用的青霉素类、头孢菌素类等 β 内酰胺类，尽可能避免氨基苷类、万古霉素等毒性大的药物



— 肾功能减退患者

主要选择经肝胆排泄或肝肾双重途径排泄、对肾脏无毒性的品种：

- 大多数 β 内酰胺类、氟喹诺酮类、大环内酯类、多西环素；
- 氟康唑、伊曲康唑；
- 利福平、异烟肼、乙胺丁醇。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

一 肝功能减退患者

主要选择经肾脏排泄或肝肾两途径排泄，对肝脏无毒性的品种：

β 内酰胺类、氨基苷类、磷霉素、
万古霉素、多粘菌素



下列情况应控制或尽量避免应用

— 皮肤和粘膜等局部应用

新霉素、杆菌肽、莫匹罗星、

磺胺醋酰钠供局部应用

- 中枢神经系统感染鞘内给药
- 包裹性厚壁脓肿腔内给药
- 眼科感染局部用药
- 某些皮肤表层及口腔、阴道的粘膜可外用



- 不同的抗菌药其分布特点不同，不同部位
- 的感染应选择相应部位药物浓度高的抗菌药。
- 脑膜炎 青霉素G、SD、第三代头孢
- 骨 克林、林可、磷、氧氟、环丙
- 前列腺 氟喹诺酮、红、SMZ、TMP、四
- 胆汁 大环内酯、林可、利福、哌酮、曲松；
- 庆大等、氨苄、哌拉
- 胎儿循环 氨基糖苷类、氯霉素、磺胺类（不用）



- 根据药物的排泄特点选药
- ①泌尿道感染：主要以原形从肾排泄的药物。
如青霉素类、头孢菌素类、氨基糖苷类等，尿药浓度比血药浓度高数十倍以上；
- ②胆道感染：胆汁浓度较高的药物。如大环内酯类、林可、克林、氨苄、第三代头孢等，可达血药浓度的数倍以上。

I 类：“浓度依赖型” 抗生素

①代表药：氨基糖苷类、喹诺酮类、两性霉素B等。

②定义：杀菌作用取决于峰浓度 (C_{max})，与作用时间关系不密切。当血药浓度超过MIC甚至达到 $8\sim 10\times MIC$ 时，达到最大的杀菌效应

③特点：(1)有首次接触效应。(2) 有较长的抗生素后效应

④用药方案：药间隔时间也逐渐转向一天一次。但因为药物毒性与峰值浓度相关，应监测血药浓度，保证其安全性



II类：“时间依赖型” 抗生素

- ①代表药：大环内酯类中的阿奇霉素、碳青霉烯类、糖肽类及肽类抗真菌药等
- ②定义：杀菌作用取决于其抗菌作用有效血药浓度，与同细菌接触时间密切相关，而与**C_{max}**关系较小。当 $4 \times \text{MIC}$ 时，MIC和PAE已达最大值，即杀菌效应便达到了饱和的程度。
- ③特点：此类药物无首次接触效应，又有较强的**PAE**。
- ④用药方案：关键是延长和维持药物的有效血药浓度的时间而不是**C_{max}**（%T=超过MIC的时间+药物的**PAE**时间）



III类：其它“时间依赖型”抗生素

①代表药：大部分 β -内酰胺类、部分大环内酯类、林可霉素类等。

②定义：同II类，此类药物其抗菌作用与同细菌接触时间密切相关，而与**Cmax**关系较小

③特点：无首次接触效应，并具极短的**PAE**者。

④用药方案：持续静脉给药或多次给药，维持较为稳定的超过**MIC**的血药浓度（**%T>MIC**至少在**40%~50%**时，才可能提供最优化的疗效和产生最低细菌耐药性）



重要提醒

- 喝酒后7天可以应用头孢。
- 应用头孢类抗生素后10天可以饮酒。
- 哪些常用药物含有酒精成分？（藿香正气水、复方甘草口服液、环孢素口服液、地高辛口服液等）
- 除了头孢菌素，还有哪些药物喝酒后也可以引起双硫仑样反应？（硝基咪唑类、酮康唑、呋喃唑酮、利福平、氯磺丙脲等）



- 目前进入了一个新的时期，我们改变埋头前进的工作节奏，停下脚步重新审视、梳理我们的工作！
- 今后的工作重点：
 - 1、收治病人要注重质量，提高微创手术比例、三四级手术比例。
 - 2、加快病人周转速度，缩短平均住院日，降低药品耗材比，努力完成**DRG**付费标准。
 - 3、注重病案首页规范填写，对于填写中发现的问题多交流相互学习。



- 4、重视病历书写反馈系统的提示，从细节做起提高病历书写质量，避免乙级病历出现。
- 5、对于医院重点考核指标做到全员知晓，并向合格目标努力（人均药品1400元、抗生素DDD.....）
- 6、解读医院的绩效考核重点相关指标，查找我们工作中的短板，认真整改。



烟台业达医院
YEDA HOSPITAL

- 团结协作，携手共赢
- 共创美好未来！