

·合理用药·

HIV-2 有较强的活性 C_{max} 46.2~165 μ mol/L $T_{1/2}$ 13.2 h, 600mg bid。

11 合理用药

11.1 抗生素合理应用的基本要求

前面已述及抗生素合理应用的重要性,如何才能达到这一目的,这才是最重要的。首先临床医师要掌握感染的依据,掌握熟悉微生物的特性及耐药现状,掌握抗生素的药理作用,药代动力学(Pharmacokinetic, PK)特点及重要参数的意义,熟悉药效学(Pharmacodynamic, PD)了解抗生素后效应的特点,以及 PK/PD 与抗生素后效应的关系,抗生素是否能起到杀菌(或抑菌)作用,达到最佳的临床效果。

11.2 PK/PD 在合理应用中的地位和作用

对抗菌药物在体内(包括血和组织)的药物浓度及药物浓度持续的时间,要达到标准才能发挥抗菌作用而获得最佳的临床疗效,而又避免了耐药的发生及不良反应的发生,因抗生素分为时间依赖型和浓度依赖型。

11.2.1 时间依赖型有 β 内酰胺类、大环内酯类、噁

唑烷酮、糖肽类这类抗生素在体内(血液或靶器官)的药物浓度应大于 MIC 的 5 倍以上及有效浓度持续时间 $T > MIC$ 约为 40%~50%, 头孢类的 $T > MIC$ 约为 50%~55%, 持续时间取决于 $T_{1/2\beta}$, 也决定给药次数, 如果半衰期只有 1 h 左右, 要保持有效浓度就需要将总量分成 3~4 次给药。Cefdinir $T_{1/2}$ 1.5h, 对链球菌、流感嗜血杆菌的这种感染 600mg qd: $T > MIC$ 20%~30%, MIC 0.25~0.5mg/L, 300mg bid $T > MIC$ 30%~45%。所以给药应 300mg bid 疗效更佳。对 PAE 长的抗生素, 如阿齐霉素半衰期长达 24 h, $AUC/MIC > 30\%$, 1 次/d, 疗程短即达到较好的效果。

11.2.2 浓度依赖型抗生素如氨基糖苷类、氟喹酮类、酮内酯类等 $C_{max}/MIC > 8$ 以上, 一般情况 24 h $AUC/MIC \geq 40$, Linezolid $T > MIC \geq 85$ 达最佳疗效。氟喹酮类 24h $AUC/MIC \geq 100 \sim 125$ 才能获得微生物和临床最佳疗效。

综上所述, PK/PD 及 PAE 联合应用指导临床合理用药既能达到最佳疗效, 减少浪费和不良反应, 避免或减少耐药菌的发生。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染该如何治疗

高德伟 (中国人民解放军总医院 北京 100853)

中图分类号: R915

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-03-0024-04

自首株耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出以来的 40 余年, MRSA 感染在世界各地呈明显上升趋势, 90 年代后国内京、沪、穗等大型医院分离率均超过 50%^[1]。长期以来一直认为 MRSA 只是院内主要的致病菌, 糖肽类抗生素对其有杀灭作用, 但近年来 MRSA 的发展呈现两个明显的趋势: 1. 耐糖肽类抗生素的 MRSA 的出现, 并逐渐增加; 2. 社区获得性 MRSA 不再少见, 特别是在儿童中的感染率明显增长^[2]。由于 MRSA 具有多重耐药性, 临床治疗以糖肽类抗生素为首选, MRSA 的这种改变使得糖肽类抗生素正在失去以往那种可预见的疗效, 给 MRSA 感染的治疗和 MRSA 的感染控制带来了更大的困难, 如何治疗和控制 MRSA 感染成为临床医师亟需解决的一大难题。

1 主要治疗药物

1.1 糖肽类抗生素

1.1.1 万古霉素 (Vancomycin) 或去甲万古霉素 (Norvancomycin) 是一阻碍细胞壁合成的杀菌剂,

但由于与青霉素的结合位点无竞争作用, 因此两类药不会发生交叉耐药, 长期以来一直是治疗 MRSA 感染的首选药物, 与庆大霉素和/或利福平有协同作用^[3]。但 1997 年以来, 对万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌(VISA)的报道逐渐增多, 其最低抑菌浓度(MIC)大于 6mg/L, 这是万古霉素治疗失效的主要原因^[4]。国内有报道对于小儿及新生儿 MRSA 所致的败血症, 万古霉素的治疗有效率均为 100%^[5,6]。治疗 MRSA 感染时只能静脉滴注给药, 主要发挥时间依赖性杀菌作用, 推荐肾功能正常的成人剂量为 500mg, 1 次/6h (注射时间应超过 60min), 但也可以 1g, 1 次/12h (每次给药时间应超过 120min)^[6]。主要副作用是耳毒性和肾毒性, 但当前高度纯化的静脉制剂(稳可信)的耐受性非常好, 只有同时与其他有潜在耳、肾毒性药物使用和/或未进行监测的肾功能衰竭, 使用剂量未调整时才可能会发生, 但只要保持万古霉素血药谷浓度在 5~10 μ g/mL 以下, 可以避免其肾毒性发生^[7]。其他副作用还有红人综合

征(red man syndrome)、过敏反应、静脉炎以及长期应用(超过 2 周)后可能出现中性粒细胞减少等。

1.1.2 替考拉宁(Teicoplanin) 为新的糖肽类抗生素,抗菌作用机制与万古霉素相似,对金黄色葡萄球菌的活性两者也相当,MIC 为 3.12mg/L,同万古霉素一样,与氨基糖苷类抗生素和许多 β 内酰胺类抗生素联用具有协同作用,对于高度耐药的 MRSA,单用替考拉宁容易引起耐药,应与上述药物联合应用^[8]。替考拉宁主要以活性型从肾脏排泄,肾衰时仍需监测药物浓度,调整用药,肝脏部分参与代谢。其主要发挥浓度依赖性杀菌作用,因此,治疗 MRSA 感染时建议负荷给药,剂量为 6~12mg/kg,最初 3 次每 12h 1 次,其后 1 次/d。药物剂量的调整,应维持用药前测定的最小血药浓度(Cmin)小于 10mg/L^[9]。副作用与万古霉素相似,主要是过敏反应、耳肾毒性及局部刺激,然而远较万古霉素少而轻,且未见有红人综合征出现的报道。

1.2 链阳性菌素

喹宁始霉素(Quinupristin/Dalfopritin,即 Synercid) 是法国朗纳-普兰公司研制的第一个链阳性菌素药物,1999 年在英国上市。由 70%的 Dalfopritin 和 30%的 Quinupristin 组成,两者先后在细菌蛋白质合成的早期和晚期发挥作用,具有协同效果,只有对两者都耐药的细菌才表现出抗药性。其抗菌谱主要是 MRSA 和耐万古霉素的粪肠球菌(VREF),抗菌活性与万古霉素相当或更强,一项多中心的研究表明,对于不能耐受其他药物或其他药物治疗无效的 MRSA 感染,应用喹宁始霉素治疗的临床治愈率为 76%,细菌清除率为 67%^[10]。但需要注意的是由于其他一些链阳性菌素在临床和农业上的应用,临床上较快地出现了耐药菌株^[11],在美国和欧洲的耐药率为 2%~8%^[12]。推荐剂量:7.5mg/kg 稀释于至少 250mL 的 5%葡萄糖注射液中静脉滴注(注射时间应超过 60min),1 次/8h 或 1 次/12h。副作用轻,主要有恶心、呕吐、腹泻、皮疹、关节痛和(或)肌痛、静脉注射部位炎症、疼痛、水肿和局部反应、高胆红素血症等。

1.3 噁唑烷酮类

利奈唑烷(linezolid,即 Zyvox) 是一全新的噁唑烷酮类抗生素,由法玛西亚公司研制,2000 年 4 月在美国上市。其选择性地与核糖体 50s 亚单位结合,阻碍起始复合物的形成,从而干扰蛋白质的合成。这种独特的作用机制使得利奈唑烷与其他抗生素之间没有交叉耐药性^[13],自然耐药突变频率 $<8 \times 10^{-11}$,体

外试验极难选择出耐药菌株^[14]。利奈唑烷是一广谱 G⁺菌抑菌剂,对葡萄球菌、链球菌、肠球菌以及 MRSA、VRE、hetero-VRSA 等耐药菌均具有抑菌活性,对 MRSA 的活性与万古霉素和喹宁始霉素相当,MIC₉₀ 为 4mg/L^[15];对于确诊的 MRSA 感染,利奈唑烷同万古霉素同样有效,有一项临床研究报道利奈唑烷治疗 MRSA 皮肤和软组织感染的临床治愈率和细菌清除率分别为 66%和 79%,对照的万古霉素组分别为 64%和 73%^[16]。常用剂量是成人 600mg 静脉注射或口服,1 次/12h。利奈唑烷耐受性好,最常见的副作用是腹泻、恶心和头痛,长期用药(超过 14d)可能引起少见的血小板减少和贫血等。

1.4 氨基糖苷类

阿贝卡星(Arbekacin) 是对 MRSA 活性最强的氨基糖苷类抗生素,MIC₅₀ 及 MIC₉₀ 分别为 0.78 μ g/mL 和 1.56 μ g/mL。治疗 MRSA 感染的临床有效率高达 80%,其中 MRSA 败血症及肺炎的有效率分别为 66.7%和 85.7%,细菌清除率分别为 66.7%和 57.7%^[17]。有试验证明阿贝卡星能抑制中毒性休克综合征毒素-1(TSST-1)产生,提示 MRSA 败血症时,阿贝卡星可能比糖肽类药物更有效果^[18]。阿贝卡星不被人体代谢,几乎全部以原形从肾脏排泄。组织分布以肾脏、呼吸器官、生殖器官较高,中枢神经较少。用法:每日 150~200mg,分 2 次肌注或静注,静注在 0.5~2h 内完成。副作用轻,主要是肝肾功能异常、皮疹、腹泻、注射部位疼痛及嗜酸性粒细胞增多等,未见耳毒性报道,但建议连续使用勿超过 3 周。

2 MRSA 治疗难题及处理

2.1 如何看待定殖和感染

区分 MRSA 定殖与感染是决定如何处理 MRSA 的首要问题。由于 MRSA 定殖并不一定导致 MRSA 感染,全身用药清除 MRSA 定殖的效果差,而且易诱导耐药,因此对 MRSA 定殖一般不主张全身用药;但是,必须注意的是 MRSA 定殖患者是院内重要的传染源,且在院内这些定殖者中有 1/3 最终将导致 MRSA 感染,给予这些患者“接触隔离”等感染控制措施和清除局部 MRSA 定殖是必要的策略。明确的 MRSA 感染却可危害患者生命,延长住院时间,增加住院费用,增加院内感染率和死亡率,对于这些患者给予相应的抗生素治疗无疑是合理的。然而,让人们棘手的是区分 MRSA 定殖和感染有时相当困难,临床医师判断正确率在 80%左右^[19],由此导致治疗失误。

2.2 如何经验性用药

当地医疗卫生机构和本医疗单位的流行病学调查和药敏情况是经验性治疗 MRSA 的重要依据。对入院患者进行 MRSA 风险评价可以为经验性治疗提供有益指导,MRSA 高危因素常包括:老年、长期住外院转院、有住院史和手术史、有皮肤溃疡和各种置管,以及使用过广谱抗生素等。具体而言,除非怀疑为导管相关感染引起的败血症或 MRSA 高发区(分离率>15%~20%)发生的院内败血症,万古霉素、奎宁始霉素、利奈唑烷一般不作为经验性用药,但最近越来越多的证据表明,为了避免严重感染所致的严重后果(包括长期住院和死亡等),MRSA 高发区或高危患者发生的严重感染,经验性的早期使用利奈唑烷能获得最大的药物效益^[13]。怀疑为严重 MRSA 感染早期经验性的选用了上述药物治疗,而药敏又证实为非 MRSA 感染时,应立即停用上述药物^[16]。

2.3 如何联用药物和根据药敏选择药物

由于 MRSA 具有多重耐药性,单用某些抗菌药物,易诱导耐药菌株的出现;也由于 MRSA 感染可发生于人体各部位,且常并发混合感染,因此,MRSA 感染有时需要联合用药,以发挥药物的协同作用。例如:根据时间差攻击疗法提出的“最强疗法”(staggered intensive chemotherapy)就是针对目前 MRSA 感染日益增多,heter-VISA 和 VRSA 的出现,以及常发生铜绿假单胞菌感染等多种所谓 MRSA 关联菌感染而设计的。主要方案有:

磷霉素(FOM)+头孢哌酮(CPZ)/舒巴坦(SBT)+万古霉素(VCM)疗法。

FOM+CPZ/SBT+阿贝卡星(ABK)疗法。

FOM+头孢他啶(CAZ)+ABK 疗法^[20]。

近年有人将一线药物万古霉素和喹宁始霉素联用,治疗严重的 MRSA 感染取得良好效果,并不增加药物的毒副作用^[21]。总之,几种作用机制不同的药物联用,其协同作用清除细菌的效率比单一用药要强得多,可以扩大经验性用药的抗菌谱,提高治愈率,降低细菌耐药率,并且不增加药物的毒副作用。然而,单一用药还是联合用药取决于细菌的药敏情况。如果已有药敏证实 MRSA 对所有可选的药物均敏感,则单一用药就足够,没有联合应用第二种药物的必要。

2.4 如何选择现有治疗药物

目前万古霉素、喹宁始霉素和利奈唑烷具有大致相同的临床治愈率、细菌清除率,副作用均较少见,可作为治疗 MRSA 感染的一线药物。万古霉素只能静脉给药,至少 1 次/12h,肾功能衰竭及严重肝

功能衰竭时需调整用药,有潜在的耳、肾毒性需要监测药物浓度;相比之下替考拉宁的机体耐受性良好,不良反应发生率低,可静注或肌注,通常每天 1 次给药,可门诊用药;奎宁始霉素也只能静脉给药,且有时需要经大静脉给药,肾功能衰竭时不需要调整剂量,肝硬化时可能要进行药物调整,其干扰经 P-450 3A4 同功酶代谢的药物;利奈唑烷可以口服,有利于患者早日出院,继续院外治疗,对应用包括万古霉素、奎宁始霉素等抗生素治疗无效的患者仍可选用,肾功能衰竭和轻度肝功能衰竭时不需调整剂量。从价格上讲,万古霉素最便宜,奎宁始霉素是利奈唑烷的 3 倍,但最终总治疗费用(包括药品费用、注射费用、住院费、检测费用及潜在的并发症等),使用万古霉素可能比使用奎宁始霉素或利奈唑烷代价更大^[22]。国产去甲万古霉素在价格上是一个良好选择^[23]。二线药物夫西地酸、利福平、磷霉素、SMZ、美满霉素以及司帕沙星、托舒沙星、格帕沙星等氟喹诺酮类药物等抗菌活性较弱,且易出现耐药,不能单独应用于临床。

2.5 如何评价感染控制措施的地位

对 MRSA 实施监测和感染控制措施是控制 MRSA 流行的基础。据研究,大约 1/3 的院内感染可以通过感染控制措施得到预防,另外的 2/3 则可以通过监测得到预防^[16]。对入院或院内的高危患者进行监测,及时检出 MRSA 定殖或感染患者,继之以隔离措施,对于控制 MRSA 的传播有重要意义。检查或操作前后酒精擦手或洗手、戴手套、穿隔离衣、空气流通,以及加强空气、地面、桌面和共用物品消毒等感染控制,是控制 MRSA 暴发流行的重要手段。

参考文献

- [1] 廖昉,范听建.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的感染现状和治疗进展.中国实用内科杂志,2001,21(7):435~437
- [2] Hiramatsu K,Okuma K,Ma XX,et al. New trends in *Staphylococcus aureus* infections: glycopeptide resistance in hospital and methicillin resistance in the community. Curr-Opin-Infect-Dis, 2002, 15(4): 407~413
- [3] Medical Letter. The choice of antibacterial drugs. Med Lett Drugs Ther, 1999,41:95
- [4] Inaba Y, Hiramatsu K. Emergence of hetero-VISA strain in Japanese hospitals and its countermeasure. Nippon Rinsho, 1998,56(10):2699
- [5] 叶巍.万古霉素治疗小儿耐甲氧西林金葡菌败血症 54 例.中国传
- [6] 染病杂志,1995,13(4):232
- [7] 丁帼英,叶巍岭,李勇.万古霉素治疗新生儿抗甲氧苯青霉素金葡菌败血症 26 例.医药导报,1995,14(2):82
- [8] Wilhelm MP, Estes L. Vancomycin. Mayo Clin Proc 1999,74:928
- [9] Hanaki H, Hiramatsu K. Combination effect of teicoplanin and various antibiotic against hetero-VISA and VRSA. Kansenshogaku Zasshi, 1999,73(10):1048
- [9] 纪淳安.替考拉宁的抗菌活性和临床应用.国外医药抗生素分

- 册, 2001, 22(3):122~124
- [10] Drew RH, Perfect JR, Srinath L, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with quinupristin/dalfopritin in patients intolerant of or failing prior therapy. *J Antimicrob Chemother*, 2000, 46:775~784
- [11] Werner G, Klare I, Witte W. Association between quinupristin/dalfopristin resistance in glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* and the use of additives in animal feed. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998, 17:401~402
- [12] Rybak MJ. Therapeutic options for Gram~ positive infections. *J Hosp Infect*, 2001, 49(Supplement A):S25~S32
- [13] Jones ME, Visser MR, Klootwijk M, et al. Comparative activities of clinafloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, lfoxacin, sparfloxacin, and trovafloxacin and nonquinolones linezolid, quinupristin/dalfopritin, gentamicin, and vancomycin against clinical isolates of ciprofloxacin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43:421~423
- [14] Zurenko GE, Yage BH, Schaadt RD, et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob Ag Chemother*, 1996, 40:839~845
- [15] Rybak MJ, Herscherger E, Moldovan T, Grucz RG. In-vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid and quinupristin/dalfopritin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and -resistant strains. *Antimicrob Ag Chemother*, 2000, 44:1062~1066
- [16] Noskin GA. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-resistant Enterococci: Emerging problems and new prospects for management. *Annals Academy of Medicine*, 2001, 30(3): 320~331
- [17] 江一帆. 世界最新药物手册. 第 1 版·北京: 中国医药科技出版社, 1994, 80~82
- [18] Miyata A, Araake M, Ogawa H, et al. Effect of arbekacin on the production of toxic shock syndrome toxin 1 by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Jpn J Antibiot*, 2001 Jul, 54(7):372~381
- [19] Haddadin AS, Fappiano SA, Lipsett PA. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the intensive care unit. *Postgrad Med J*, 2002, 78(921):385~392
- [20] 徐锦霞, 赵银, 赵玉兰. 磷霉素治疗临床耐药菌感染. *中国医院药学杂志*, 2001, 21(8):480~483
- [21] Sgarabotto D, Cusinato R, Narne E, et al. Synercid plus vancomycin for the treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci infections: evaluation of 5 cases. *Scand-J-Infect-Dis*, 2002, 34(2): 122~126
- [22] Moise PA, Schentag JJ. Vancomycin treatment failures in *S. aureus* lower respiratory infections. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, 16 (Suppl 1), S31~S34
- [23] 张黔恒, 伍杰雄. 去甲万古霉素与万古霉素抗 MRSA 作用的药物经济学研究. *中国药理学杂志*, 2000, 35(7):482~484

银杏叶制剂对肺间质纤维化的治疗作用探讨

陈建 (北京大学第一医院 北京 100034)

中图分类号: R286; R969

文献标识码: B

文章编号: 1672-3384(2003)-03-0027-03

肺间质纤维化目前发病机制尚未完全明了, 近年该病发生有增多趋势, 临床疗效差, 患者往往因呼吸衰竭而死亡。因此, 对肺间质疾病的发病机制和治疗的研究日益受到重视, 希望探索出治疗肺纤维化的新的途径。银杏叶制剂就是其中之一。

1 肺间质纤维化的发病机制

目前, 肺间质纤维化发病机制尚未完全明了, 肺间质纤维化发病过程可概括为肺肺炎和肺纤维化两个阶段。肺实质损伤发生可能与遗传因素、病毒感染、免疫功能异常等因素有关。致肺纤维化的损伤因素首先引起肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞损伤, 随后引起肺泡巨噬细胞(AM)活化, 既而单核/巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞浸润, 炎症细胞及其释放的炎症细胞因子介导了肺实质损伤, 引起肺肺炎的发生。肺泡巨噬细胞活化及其释放的细胞因子和炎症介质在肺肺炎中起重要作用。IL-1 β 和 TNF- α 都是具有广泛生物活性的细胞因子, 对多种免疫活性细胞有重要的调节作用, 在肺纤维化动物模型中, 肺组织及 AM 的 IL-1 β 、TNF- α mRNA 和蛋白表达明显升高, BALF 中 IL-1 β 和

TNF- α 的活性明显升高。IL-1 β 和 TNF- α 不仅介导了肺肺炎期的肺损伤, 对以后的纤维化也有重要作用。中性粒细胞在肺肺炎中的作用日渐引起重视, IPF 病人 BALF 的中性粒细胞数目较正常人增高, 中性粒细胞来源的活性氧化物和中性粒细胞崩解后释放的蛋白水解酶既对肺组织有直接损伤作用, 又能促进肺泡巨噬细胞释放其他炎症细胞因子。此外, 淋巴细胞、肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞在肺肺炎的发生中均起一定的作用。在肺肺炎阶段, TNF- α 、IL-1 β 、PDGF-B 及 IGF-1、ET-1 明显增高, 引起炎症反应过程。在肺损伤、肺肺炎发生的同时即开始了肺纤维化的始动过程, 肺泡巨噬细胞来源的生长因子是肺纤维化发生的重要原因。TGF- β 是重要的致纤维化生长因子, TGF- β 能刺激成纤维细胞增殖和胶原合成; 促进胶原蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸、蛋白聚糖等在细胞外基质中沉积, 减少细胞外基质的降解。PDGF 和 IGF-1 也是重要的致纤维化生长因子, 能刺激平滑肌细胞增殖, 刺激成纤维细胞增殖和胶原合成。近年来, 金属蛋白酶和组织型金属蛋白酶抑制剂比例失调在肺纤维化胶原代谢紊乱