

# 第四十二章

## 四环素类及氯霉素类

**Tetracyclines & Chloramphenicols**

# 内容提要

四环素类及氯霉素类药物属**广谱抗生素**，对革兰阳性菌和阴性菌具有快速抑菌作用，对立克次体、支原体和衣原体也具有较强的抑制作用；其中**四环素类尚可**抑制某些螺旋体和原虫。

# 内容提要

## 1. 四环素类

四环素

多西环素

米诺环素

## 2. 氯霉素类

氯霉素

甲矾霉素

# 教学基本要求

- 掌握：**
1. 四环素类药物的抗菌谱、抗菌作用机制、临床应用；
  2. 四环素的体内过程、不良反应；
  3. 氯霉素的抗菌谱、抗菌作用机制、临床应用及不良反应。

**熟悉：** 多西环素和米诺环素的特点。

- 了解：**
1. 广谱抗生素的概念和药物分类；
  2. 其他药物的特点。

# 第一节 四环素类

- 化学结构中均具有菲烷的基本骨架，是酸、碱两性物质，在酸性溶液中较稳定，在碱性溶液中易破坏，药用其盐酸盐。
- 本类药物的抗菌谱、抗菌作用机制和临床应用相似，属快速抑菌药。
- 药物分类
  - 天然品：四环素、土霉素、金霉素、地美环素
  - 半合成品：多西环素、米诺环素、美他环素

## 【抗菌作用特点】

- 抗菌活性：米诺环素 > 多西环素 > 美他环素 > 地美环素 > 四环素 > 土霉素。
- 由于新型高效抗菌药的不断出现，四环素类药物的不良反应成为突出问题，四环素已不再作为本类药物的首选药。首选多西环素。
- 土霉素仍可用于治疗肠阿米巴病，疗效优于其他同类药物；对细菌感染很少使用。
- 金霉素仅保留外用制剂治疗结膜炎和沙眼。

## 【抗菌机制和耐药机制】

- 与核糖体30S亚基的A位特异性结合，阻止氨基酰tRNA进入A位，抑制肽链延长和蛋白质合成。
- 改变细菌细胞膜通透性，使菌体内核苷酸及其他重要成分外漏，抑制细菌DNA复制。
- 高浓度时具有杀菌作用。
- 耐药机制
  - ① 细菌基因表达增强，大量生成核糖体保护蛋白如TetM蛋白。
  - ② 促进四环素的主动外排或减少四环素的吸收。细菌获得四环素类药物泵出基因(如 tet A等), 使菌体内药物浓度降低。在四环素类药物作用下，导致细胞壁的外膜孔蛋白减少，药物难以进入菌体。
  - ③ 细菌产生灭活酶，使药物失活。

## 【临床应用】

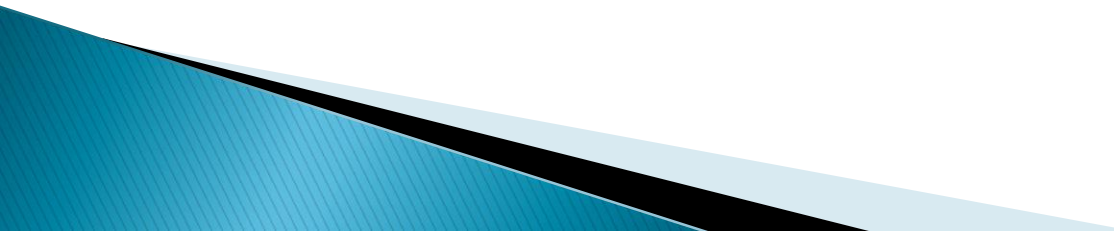
四环素类药物仍可作为下述疾病的首选药。

- 立克次体感染（斑疹伤寒、Q热和恙虫病等）；
- 支原体感染（支原体肺炎和泌尿生殖系统感染等）；
- 衣原体感染（鹦鹉热、沙眼和性病性淋巴肉芽肿等）；
- 某些螺旋体感染（回归热等）；
- 幽门螺杆菌感染引起的消化性溃疡；
- 肉芽肿鞘杆菌感染引起的腹股沟肉芽肿、牙龈卟啉单胞菌引起的牙周炎；
- 鼠疫、布鲁菌病、霍乱。



# 四环素

## 【抗菌特点】

- 对革兰阳性菌的抑制作用强于阴性菌，极高浓度时具有杀菌作用。
  - 对革兰阳性菌的作用不如青霉素类和头孢菌素类。
  - 对革兰阴性菌的作用不如氨基糖苷类及氯霉素类。
  - 对伤寒沙门菌、副伤寒沙门菌、铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌、真菌和病毒无效。
- 

## 【体内过程】

- 食物或其他药物中的 $\text{Fe}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 等金属离子与四环素络合而减少其吸收。
- 碱性药、 $\text{H}_2$ 受体阻断药、抗酸药降低四环素的溶解度，减少其吸收。
- 酸性药物如维生素C促进四环素吸收。
- 可进入胎儿血循环及乳汁，并可沉积于新形成的牙齿和骨骼中。胆汁中浓度为血药浓度的10~20倍。
- 20%~60%由肾排泄，可用于泌尿系统感染，碱化尿液增加药物排泄。消除 $t_{1/2}$ 为6~12h。

## 【不良反应】

- 局部刺激作用：口服可引起恶心、呕吐、腹泻等症状。肌肉注射刺激性大，禁用。静滴易引起静脉炎。
- 二重感染：婴儿、老人、体弱者、合用糖皮质激素或抗肿瘤药的患者，使用四环素时易发生。

**真菌感染** 多由白假丝酵母菌引起，表现为鹅口疮、肠炎；应立即停药并同时进行抗真菌治疗。

**假膜性肠炎** 由四环素耐药的难辨梭状芽胞杆菌感染所致表现为剧烈的腹泻、发热、肠壁坏死，甚至休克死亡；立即停药并口服万古霉素或甲硝唑。

## 【不良反应】

- **对骨骼和牙齿生长的影响** 药物与新形成的骨骼和牙齿中的羟磷灰石晶体结合形成四环素-磷酸钙复合物，造成恒齿永久性棕色色素沉着(俗称牙齿黄染)、牙釉质发育不全；还可抑制胎儿、婴幼儿骨骼发育。
- **其他** 长期大剂量使用可引起严重肝损伤或加重原有的肾损伤，多见于孕妇特别是肾功能异常的孕妇。偶见过敏反应，并有交叉过敏。也可引起光敏反应和前庭反应如头晕、恶心、呕吐等。
- **禁忌** 孕妇、哺乳期妇女及8岁以下儿童禁用四环素和其他四环素类药物。

# 多西环素

- 属长效半合成四环素类，是四环素类药物的首选药；抗菌活性比四环素强2~10倍，具有**强效、速效、长效**的特点；消除 $t_{1/2}$ 长达12~22h，每日用药1次。
- 口服吸收良好，**不易受食物影响**。大部分药物随胆汁进入肠腔排泄，肠道中的药物多以无活性的结合型或络合型存在，很少引起二重感染。
- 少量药物经肾排泄，肾功能不良时粪便中药物排泄增多，故**肾衰竭时也可使用**。
- 应饭后服用，以大量水送服，服药后保持直立体位30 min以上，以**避免引起食管炎**。静脉注射时，可能出现舌麻木及口腔异味感。易致光敏反应。其他不良反应少于四环素。

# 米诺环素

- 口服吸收良好，**不易受食物影响**。脑脊液中的浓度高于其他四环素类。消除 $t_{1/2}$ 为11~22 h。
- 抗菌活性**强于其他同类药物**；此外，对四环素或青霉素类耐药的A群链球菌、B群链球菌、金黄色葡萄球菌和大肠埃希菌对米诺环素仍敏感。
- 主要用于治疗**酒渣鼻、痤疮**和沙眼衣原体所致的**性传播疾病**，以及上述耐药菌引起的感染。
- 除四环素类共有的不良反应外，米诺环素产生独特的**前庭反应**，出现恶心、呕吐、眩晕、运动失调等症状；首剂可迅速出现，女性多于男性。用药期间不宜从事高空、驾驶和精密作业。

## 第二节 氯霉素

1950年发现氯霉素诱发致命性不良反应（抑制骨髓造血功能），其临床应用受到极大限制。氯霉素的右旋体无抗菌活性，但保留毒性；目前，临床使用人工合成的左旋体。

### 【抗菌特点】

- 对革兰阴性菌作用强于阳性菌，属抑菌药；对革兰阳性菌的作用不如青霉素类和四环素类；
- 对流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、肺炎链球菌具有杀灭作用；
- 对结核分枝杆菌、真菌和原虫无效。

## 【作用机制】

- 与细菌核糖体50S亚基的肽酰转移酶作用位点结合，阻止P位肽链的末端羧基与A位氨基酰-tRNA的氨基发生反应，阻止肽链延伸，抑制蛋白质合成。
- 氯霉素的结合位点接近大环内酯类和克林霉素的作用位点；同时应用则相互竞争靶点，产生拮抗作用。

## 【耐药性】

- 细菌可通过突变、接合或转导机制，获得质粒编码的氯霉素乙酰转移酶，使氯霉素转变为一乙酰氯霉素或二乙酰氯霉素而失活。
- 某些革兰阴性菌通过染色体突变，使某些特异性外膜蛋白缺失或减少，造成外膜对氯霉素的通透性降低。
- 细菌核糖体蛋白突变，使氯霉素无法与核糖体50S亚基结合。



## 【体内过程】

- 口服吸收良好，消除 $t_{1/2}$ 约2.5 h，有效血药浓度可维持6~8 h。氯霉素广泛分布于各组织与体液中，脑脊液中的浓度达血药浓度的45% ~99%。
- 体内药物的90%在肝与葡萄糖醛酸结合而失活。代谢产物和10%的原型药物由尿中排泄，亦能在泌尿系统达到有效抗菌浓度。
- 无活性前体药琥珀氯霉素仅供静脉注射使用，在体内水解释放出氯霉素。琥珀氯霉素在水解前已有20%~30%由肾排泄，降低了药物的生物利用度。

## 【临床应用】

严格掌握适应证，一般不作首选药，用药期间定期检查血象。

- 耐药菌诱发的严重感染 无法使用  $\beta$ -内酰胺类的脑膜炎、多药耐药的流感嗜血杆菌感染，且病情严重，危机生命。
- 伤寒 应首选氟喹诺酮类或第三代头孢菌素。由于氯霉素成本低廉，某些国家和地区仍用于伤寒。
- 立克次体感染 立克次体重度感染的孕妇、8岁以下儿童、四环素类药物过敏者可选用。
- 其他 与其他抗菌药联合使用，治疗腹腔或盆腔的厌氧菌感染。也可作为眼科的局部用药。

## 【不良反应】

### ● 血液系统毒性

① **可逆性血细胞减少**：较常见，发生率和严重程度与剂量大或疗程长有关。表现为贫血、白细胞减少症或血小板减少症。及时停药可恢复。部分病人可能发展成致死性再生障碍性贫血或急性髓细胞性白血病。

② **再生障碍性贫血**：发病率与用药量、疗程无关，一次用药亦可发生。发生率低（1/3万），但死亡率很高。多在停药数周或数月后发生。幸存者日后发展为白血病的几率很高。

## 【不良反应】

●灰婴综合征 早产儿和新生儿肝缺乏葡萄糖醛酸转移酶，肾排泄功能不完善，对氯霉素解毒能力差，药物剂量过大可致中毒；表现为**循环衰竭、呼吸困难、进行性血压下降、皮肤苍白**和发绀，故称灰婴综合征。一般发生于治疗的第2~9天，症状出现2d内的死亡率可高达40%。

●其他 口服用药时出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状。少数患者有过敏反应（皮疹、药热、血管神经性水肿）、视神经炎、视力障碍等。还可见溶血性贫血（葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷者）、二重感染。

# 甲砒霉素

- 以甲砒基取代氯霉素苯环上的硝基形成甲砒霉素，后者具有更高的水溶性和稳定性，口服吸收完全。
- 甲砒霉素的抗菌谱、抗菌活性与氯霉素相似。与氯霉素之间完全交叉耐药，但是细菌对甲砒霉素的耐药性发展较慢。
- 抗菌机制、主要适应证及主要不良反应与氯霉素相同。免疫抑制作用比氯霉素强6倍。
- 主要用于轻症感染。甲砒霉素对血液系统毒性主要是可逆性血细胞减少，发生率高于氯霉素；但是未见诱发致死性再生障碍性贫血和灰婴综合征的报道。