

表6 200例呼吸道感染患者痰中病原菌变迁情况

监测次数	人数	变迁		变迁率(%)
		人数	次数	
2	101	41	1	40.6
3	59	31	1	61.0
4	20	8	1	90.0
5	6	2	1	83.3
6	6	2	2	83.3
7	1	1	3	100
8	4	2	2	100
9	2	1	4	100
10	1	1	4	100

200例患者痰中检测真菌感染率较高,占总病原菌的48.8%(147株),主要是白色念珠菌(73株)和热带念珠菌(40株),其次是球拟酵母菌(20株),究其原因之一是因为大多数患者同时患有多种基础性疾病,在积极治疗原发病的过程中,或多或少会盲目使用一些广谱的抗生素,导致呼吸道正常菌群失调,耐药菌株增多,给真菌感染造成有利时机<sup>[1,3]</sup>。

老年呼吸道感染病原菌容易变迁,自表6可以看出,从监测2次开始,便有患者病原菌发生1~4次变迁(真菌菌群变迁较少),这给临床治疗和正确

选择抗菌药物带来一定的难度,医生在对某一病原菌采取有力措施时,又出现另一病原菌,如不追踪调查,只按原方案治疗,原有病原菌治愈了,而呼吸道正常菌群失调,条件致病菌和新增病原菌占优势,使患者难以早日康复,经济上造成严重负担,只有动态监测病原菌,药敏试验,才能有的放矢,选择敏感药物,控制重症感染。

结果表明,单独的细菌或真菌感染者较少,大多发生了二重感染,笔者认为,一方面是患者呼吸系功能减退,抵抗能力差所致;另一方面也与院内感染有关。因此,除及时监测患者病原菌与药敏变化外,还应加强病室间的通风、定期消毒等项措施,这些对预防二重感染和交叉感染有积极意义。

#### 参考文献:

- [1] 张青.老年下呼吸道感染的病原菌分布与耐药性[J].中国抗感染化疗杂志,2002,22(1):40.
- [2] 李仲兴,郑家齐,李家宏.诊断细菌学[M].香港:黄河文化出版社.1992:30~45.
- [3] 孙宝.老年院内肺炎细菌培养耐药性调查[J].中华医院感染学杂志,1998,25(8):181.

收稿日期:2003-07-21

## 前列腺炎用抗菌药物的合理选用

杨辉<sup>1</sup>,杨樟正<sup>2</sup>(1.广州市番禺区人民医院,广东广州511400;2.第二军医大学长海医院,上海200433)

**摘要** 目的:从药物作用机制角度阐述治疗前列腺炎的抗菌药物的合理选用。方法:综合和分析国内外有关文献报道,针对引起前列腺炎的致病菌对抗菌药物选用进行综述。结果与讨论:急性前列腺炎可直接根据致病菌选用敏感的抗菌药物,而慢性前列腺炎需根据致病菌选用能穿过前列腺解剖屏障并在前列腺液有较高浓度的抗菌药物。

**关键词** 前列腺炎;抗菌药物;合理选用

**中图分类号:** R969.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2004)03-0152-04

前列腺炎(prostatitis)是男性泌尿系统最常见的疾病,可引起患者生命质量的严重下降。前列腺炎可分为急性前列腺炎、慢性细菌性前列腺炎、非细菌性前列腺炎和前列腺痛。采用抗菌药物治疗前列腺炎是临床常见的治疗方案和措施,合理使用抗菌药物在防止急性前列腺炎转为慢性前列腺炎,以及治疗慢性前列腺炎的过程中起关键作用。由于现有大多数药物难以穿透前列腺的解剖屏障,尽管目

前临床治疗前列腺炎的方法较多,但前列腺炎的根治仍有较大的困难,为此,本文探讨了前列腺炎治疗中抗菌药物的合理选用。

### 1 前列腺的生理和病理组织结构

前列腺是由腺组织和间质构成,并由结缔组织和平滑肌构成的被膜包裹,腺组织由复管腺泡组成;间质又是由结缔组织、平滑肌和弹性纤维组成。由于结缔组织致密坚韧,被膜、腺组织和间质等结构形成了一道药物难以进入的解剖屏障。前列腺在急性炎症发作时,前列腺间质组织炎性充血、肿胀、腺泡增大从而打

破了前列腺的解剖屏障,可使大部分抗菌药物得以进入前列腺液中;慢性细菌前列腺炎时前列腺比正常体积增大,但质地较硬,炎症多发生在外周区,很少发生在中央区;非细菌性前列腺炎前列腺腺腔扩张、腺体间组织水肿使腺体轻度增大,此时大部分抗菌药物也不能进入前列腺液中。前列腺分泌前列腺液,正常人的前列腺液 pH 均值为 6.4~7.0,血浆 pH 为 7.4,而慢性前列腺炎患者的前列腺液 pH 升高,可增至 7.7~8.4,大大超过了血浆 pH 值<sup>[1]</sup>。

## 2 药物的理化性质对前列腺中药物浓度的影响

抗菌药物治疗有效的关键是使前列腺组织中达到得以消灭致病菌的浓度。由于前列腺解剖屏障的存在,抗菌药物必须先透过此一屏障,并通过跨膜转运进入腺泡才能发挥作用。影响抗菌药物进入前列腺主要有下面几个因素:①药物的脂溶性:前列腺上

皮为一脂质膜,前列腺液中含大量的脂质,根据相似相溶原理,脂溶性大的药物易透入前列腺液中,水溶性大的药物较难透入。②药物的酸碱性:正常人碱性药物易渗入而慢性前列腺炎患者酸性药物易渗入。③药物在血浆中的电离状况(pKa):每种药物都有固定的解离常数(pKa),非离子型药物易穿透前列腺膜,当酸性药 pKa ≥8.4 时,非离子型成分占优势,药物在患者前列腺内浓度可达到有效血药浓度。④血浆蛋白结合率:血浆蛋白结合率太高可减少药物向组织中渗透。只有游离的药物才可转运进入前列腺,血浆蛋白结合率高,游离药物较少,进入前列腺药物可能达不到有效的血药浓度。

基于上述特点,除了考虑抗菌谱因素以外,针对慢性前列腺炎,目前临床通常选用脂溶性好、pKa 大、蛋白结合率低或酸性的抗菌药物作口服治疗。详见表 1。

表 1 临床常用治疗慢性前列腺炎药理化特性和蛋白结合率一览表

药物	脂溶性	酸碱性(水溶液)	pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>	pKa <sub>3</sub>	蛋白结合率(%)
甲氧苄啶(TMP)	较高	碱性	7.2	-	-	70
磺胺甲 唑	高	酸性	5.6	-	-	68
盐酸四环素	较低	酸性	8.3	-	-	55
多西环素	较高	酸性	3.4	7.7	9.7	82
米诺环素	较高	酸性	2.8	5.0	7.8	76
红霉素	较高	碱性	8.8	-	-	73
环丙沙星	较低	酸性	6.1	8.7	-	20- 40
依诺沙星	较低	酸性	6.3	8.7	-	18- 57
氟罗沙星	较低	酸性	5.5	8.1	-	23- 32
加替沙星	较低	酸性	6.0	9.2	-	20
洛美沙星	较低	酸性	5.8	9.3	-	20- 30
诺氟沙星	较低	酸性	6.3	8.4	-	10- 15
氧氟沙星	较低	酸性	6.1	8.2	-	20- 25
培氟沙星	较低	酸性	6.3	7.6	-	20- 30
司帕沙星	较低	酸性	6.3	8.8	-	42- 44

如表所示,磺胺类药物如复方新诺明(甲氧苄啶 + 磺胺甲 唑, TMP+ SMZ),虽然蛋白结合率高, pKa 不大,但脂溶性较好,而且 TMP 比 SMZ 的脂溶性高, TMP 能浓聚在前前列腺液中,可超过血浆平均水平几倍<sup>[1]</sup>,为防止结晶尿的发生,需与碳酸氢钠同服;四环素类药物如多西环素和米诺环素水溶液为酸性,脂溶性高,蛋白结合率虽高但对组织的渗透力大(特别对前列腺组织的穿透性更好),在前前列腺中能达到有效浓度。红霉素在酸性环境不稳定,其 pKa 为 8.8,脂溶性较好也能很好地进入前列腺,其他大环内酯类口服药物动力学与红霉素相似,在前前列腺中能达到有效浓度;氟喹诺酮类以两性离子存在,有两个 pKa 值,除培氟沙星外,其余 pKa 均大于 8.0,氟喹诺酮类血浆蛋白结合率均小于 50%,故其在前前列腺中的分布较好,与血浆中浓度的比率为

0.12 到 1.02,某些尿道切除病人在前列腺中的浓度一直超过血浆中浓度,见表 2<sup>[2]</sup>。

表 2 氟喹诺酮类药物在前前列腺液中的浓度 (志愿患者服药 2~4h 的浓度)

药名	剂量(mg)	血浆浓度平均值(mg/L)	前列腺液浓度平均值(mg/L)	前列腺液/血浆浓度比值
诺氟沙星	800(po)	1.40	0.14	0.12
环丙沙星	200(iv)	0.44	0.08	0.18
	750(po)	0.88	0.23	0.23
氟罗沙星	400(po)	3.71	1.00	0.28
氧氟沙星	400(po)	2.00	0.66	0.33
依诺沙星	400(po)	1.09	0.39	0.39
	428(iv)	1.26	0.57	0.47
洛美沙星	400(po)	1.81	1.38	0.48
加替沙星	400(po)	1.92	1.03	1.02

尽管青霉素类、头孢菌素类等抗菌药物抗菌谱广、副作用相对较少,但用于治疗慢性前列腺炎时不易穿透前列腺的解剖屏障,如氨苄青霉素的水溶液虽然呈酸性、蛋白结合率只有20%,但 $pK_a$ 为2.54、脂溶性较低,对前列腺组织的穿透性不高;又如头孢拉定水溶液呈酸性、蛋白结合率为6%~10%,但 $pK_a$ 为2.5和7.3、脂溶性不高,在前列腺中达不到有效浓度。因此青霉素类、头孢菌素类只有在急性前列腺炎时能在前列腺中达到有效浓度。

### 3 抗菌药物的合理选用

**3.1 急性细菌性前列腺炎** 临床症状和尿液指标显示是一个严重的感染,临床表现为剧烈局部疼痛、发热和其他全身症状。常见的致病菌为:肠杆菌科、假单胞菌属、金色葡萄球菌、淋球菌,少数为肠球菌。

确诊为急性细菌性前列腺炎时最好在未使用抗菌药物前抽取血液和收集尿液行实验室检查,并作细菌培养和药敏试验。

**3.1.1 未明病因之前选药** 抗菌药物必须立即开始使用,可依据病人症状的严重程度和可能的致病菌选择较为敏感的广谱抗菌药物,胃肠外给药应选择高剂量的杀菌剂,给药方式以静脉滴注为佳,一般可选用广谱青霉素、第3代头孢菌素合并或不合并氨基糖苷类、氟喹诺酮类,并持续使用至发热和其他感染症状消失。

**3.1.2 明确致病菌后选药** 可根据药敏试验结果调整相应的抗菌药物:肠杆菌科、假单胞菌属可合用氨基糖苷类;金色葡萄球菌、肠球菌可选用氨苄青霉素;淋球菌前列腺炎由于已发现大量耐青霉素菌株,因此一般不选用青霉素作治疗,宜选用壮观霉素静脉滴注,配合口服氟喹诺酮类治疗;对于耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)引起的前列腺炎,因MRSE对常规抗生素用药出现协同耐药现象,应首选万古霉素。如王国增<sup>[3]</sup>等报道1例患者选用了万古霉素加舒普深(头孢哌酮+舒巴坦)治疗14d后,症状消失,前列腺液细菌培养转阴。

**3.1.3 急性期后选药** 为避免转为慢性细菌性前列腺炎,应口服脂溶性好,在前列腺液中浓度较高的抗菌药物,可选用大环内酯类、氟喹诺酮类、四环素、强力霉素、甲砒霉素、复方新诺明、利福平、TMP、头孢菌素二、三代药物。首选TMP、复方新诺明、氟喹诺酮类<sup>[4]</sup>,治疗时间至少4周,较为严重的病例可再加服2~4周。

急性前列腺炎一般为单一致病菌,少数合并其他致病菌感染,合并支原体、衣原体感染可选用大环内酯类、第3代喹诺酮类;合并滴虫感染可加用甲硝

唑、替硝唑。

**3.2 慢性细菌性前列腺炎** 慢性细菌性前列腺炎以慢性局部疼痛为主要临床表现,致病菌以埃希肠菌属感染为主,目前已确认的致病菌还有克雷伯杆菌属、奇异变形杆菌、其他肠杆菌、肠球菌、铜绿假单胞菌。有争议的重要病原菌有葡萄球菌、沙眼衣原体、解脲支原体、人型支原体<sup>[5]</sup>,出现脓肿时考虑合并厌氧菌感染,某些怀疑合并真菌感染应当根据临床经验快速诊断。

**3.2.1 治疗慢性细菌性前列腺炎抗菌药物的选用** 临床上对慢性细菌性前列腺炎采用长期、足量的抗生素治疗,给药方式以口服为主。可选用在前列腺液有较高浓度的抗菌药物如复方新诺明、氟喹诺酮类、四环素类、大环内酯类等。

**3.2.1.1 复方新诺明** 目前认为是所有抗菌药中最易渗入前列腺的药物,它在前列腺液中浓度超过血浆浓度,费用相对低,常用双倍剂量。此药常用剂量1.0g(TMP:160mg SMZ:800mg) bid,治疗慢性细菌性前列腺炎时剂量用2.0g bid,疗程4~16周,治愈率为30%~40%。

**3.2.1.2 氟喹诺酮类** 氟喹诺酮类被认为是治疗前列腺炎较有效的药物,目前认为比复方新诺明更为有效。疗程4~6周。氟喹诺酮类对埃希肠菌属和其它肠杆菌感染的患者治愈率为60%~80%,但对铜绿假单胞菌和肠球菌感染的患者治疗往往是失败的。

**3.2.1.3 大环内酯类** 大环内酯类除对许多革兰阴性菌有效外,对衣原体和支原体同样有效,大环内酯类药物很好地进入前列腺,可同时服用碳酸氢钠碱化尿液,增加大环内酯类的抗菌活性;

**3.2.1.4 四环素类** 一般选用米诺环素,有报道4周后治愈率可达70%,因长期应用可造成前庭功能损害,总的效果不如复方新诺明。

**3.2.2 预防慢性细菌性前列腺炎复发抗菌药物的选用** 慢性细菌性前列腺炎是一种易复发的疾病,为了控制其复发,症状消失后以低剂量持续治疗和间歇治疗证明都是有效的方法,例如:氟喹诺酮类,有报道治疗至少需6个月。抗菌素长期使用,可导致细菌耐药性不断增加,Taylor曾报导<sup>[6]</sup>1例耐万古霉素肠球菌(VREF)的患者,该病例口服利福平(600mg/d,服用6周)和呋喃妥因(200mg/d服用2周,转为100mg/d服用4周),治疗结束5d后,EPS中VREF培养阴性,随访9个月,EPS中VREF培养仍为阴性。

**3.2.3 抗菌药物疗效不显时抗菌药物的使用** 对抗菌药物疗效不显时亦可使用持续低浓度抗生素抑

制细菌在尿中的生长,这常能使患者的临床症状完全消失,而且还大大减少前列腺感染病灶引发严重疾病危险性。例如复方新诺明 40~200mg/d,一般采用睡前给药,因为夜间排尿次数少,药物能在膀胱尿液中保留较长的时间<sup>[4]</sup>。

**3.3 非细菌性前列腺炎和前列腺痛** 局部疼痛为其临床表现,非细菌性前列腺炎和前列腺痛病因不明,但前列腺液检查都有白细胞升高现象,可能为不明确病原体感染所致,可能为沙眼衣原体、解脲支原体。

前列腺痛被描述为非细菌性前列腺炎的特殊类型,治疗上与非细菌性前列腺炎无异。抗生素可被选用,疗程 6 周,使用时密切观察病人,症状有所改善,再使用 6 周,有报导最长治疗时间为 12 个月。给药方式一般为口服,药物可选用大环内酯类、喹诺酮类、强力霉素。亦有采用序贯方法治疗非细菌性前列腺炎,任大恒<sup>[7]</sup>使用口服复方新诺明(1.0g bid)、左旋氧氟沙星(0.2g bid)、罗红霉素(0.15g bid)3种抗生素联用作序贯治疗非细菌性前列腺炎,3种抗生素各使用 10d,每月重复一次,持续 3 个月,总有效率为 72.7%。

## 4 讨论

**4.1 细菌性前列腺炎中急性细菌性前列腺炎和慢性细菌性前列腺炎各占前列腺炎的 5% 左右,非细菌性前列腺炎和前列腺痛约占前列腺炎的 90%。**为减少前列腺炎的症状,改善生活质量,可联用 $\alpha$ -受体阻滞剂、非甾体抗炎药、抗胆碱能药物、地西泮、别嘌醇、舍尼通等改善症状的药物, $\alpha$ -受体阻滞剂目前是治疗非细菌性前列腺炎和前列腺痛最重要的药物。

**4.2 合理选择抗菌药物是医治前列腺炎的关键,应依据药敏试验和抗菌药的理化性质选择在前列腺液中有较高的浓度的抗菌药物。**

**4.3 由于大多数药物在前列腺中的浓度都小于血浆中浓度,因此医治前列腺炎的抗菌药物都使用高剂量,随着药物剂量的加大,药物不良反应和耐药几率随之增多。**

**4.4 目前国内有许多报道使用前列腺灌注方法治疗前列腺炎,主要采取联用敏感抗生素、糖皮质激素、局部麻醉药等药物。认为糖皮质激素有膜稳定、抗炎、抗过敏和抑制免疫作用,局部麻醉药可减轻注射时疼痛。但此种方法目前国外并不推荐使用<sup>[2]</sup>。**

**4.5 喹诺酮类药物是医治前列腺炎的重要药物,目前临床使用较广,新一代喹诺酮类如左旋氧氟沙星、加替沙星、洛美沙星等的治疗效果仍有待于临床的进一步验证。**

**4.6 由于慢性前列腺炎的疗程较长,药物治疗成本较高,如复方新诺明价格低,但疗效不高,而喹诺酮类药物疗效较好,但价格较贵,因此选用抗菌药物治疗时需注意治疗方案的经济性。**

## 参考文献:

- [1] 顾方六主编. 现代前列腺病学[M]. 北京:人民军医出版社, 2002. 534.
- [2] Wagenlehner FM, Naber KG. Prostatitis: the role of antibiotic treatment[J]. World Urol, 2003, 21(2): 105.
- [3] 王国增. 由耐甲氧西林表皮葡萄球菌引起的前列腺炎的治疗[J]. 男科学报, 1997, 3(4): 274.
- [4] 张玉海, 邵强. 前列腺外科[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001. 445.
- [5] Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients[J]. Infection, 1991, 19 (Suppl 3): 119.
- [6] Taylor SE, Paterson DL, YU VL. Treatment options for chronic prostatitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1998, 17: 798.
- [7] 任大恒. 抗菌药对慢性非细菌性前列腺炎治疗价值的探讨[J]. 临床医药实践杂志, 2002, 11(7): 510.

收稿日期: 2003-03-03

(上接 143 页)

## 参考文献:

- [1] 鲁莹, 刘英, 蒋雪涛. 新型药物载体: 微乳[J]. 国外医药-合成药生化药制剂分册, 1999, 20(4): 253.
- [2] Changez M, Varshney M. Aerosol-OT microemulsions as trans-

dermal carriers of tetracaine hydrochloride[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2000; 26(5): 507.

- [3] 鲁莹, 蒋雪涛, 曾仁杰. 卵磷脂微乳的制备与理化性质考察[J]. 药学报, 2000, 35(1): 52.
- [4] 王红喜, 蒋雪涛. 微乳制剂的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 1996, 23(4): 206.

收稿日期: 2003-12-05