

鏈 霉 素

3. B. 叶利毛里耶娃 著

冯明霞 韩广甸 译

马誉激 审阅

人民卫生出版社

解 題 案

監 修、編輯、校對 謝 國 興

編 寫 謝 國 興

主 審 謝 國 興

人民教育出版社

內 容 提 要

本书綜述了鏈霉素的理化性質、效价測定、葯理作用及临床应用，特別着重于鏈霉素的_{使用原則}。书末附有苏联保健部学术會議葯理委員會批准的关于使用鏈霉素制剂的指示。适于临床医师参考之用。

鏈 霉 素

开本：787×1092/32 印张：1¹¹/₁₆ 字数：37 千字

馮明霞 韓广甸 譯

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业許可証出字第〇四六号)

·北京崇文區橫子胡同三十六号·

长春新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店經售

統一书号：14048·1544 1958年5月第1版—第1次印刷

定价：(科七) 0.22 元 1964年12月第1版—第2次印刷

印 数：4,501—8,600

序 言

刊印这本簡短的参考书的目的，在于根据苏联保健部的指示，將常用的制剂——鏈霉素对临床医师們作一次广泛的报导。

在这本小冊子中，对鏈霉素及其制剂的制取、主要性質与其使用作了簡短的叙述，同时也述及鏈霉素和其他葯物在結核病例中的联合使用方法。

本书材料系由中央医师进修学院微生物学教研室同事生物学候补博士 Н. М. Фурер 所选。

书中还附有苏联保健部学术會議葯理委员会批准的关于使用鏈霉素制剂的說明。

苏联医学科学院通訊院士

З. В. Ермольева 教授

目 錄

序言

鏈霉素的化学結構和物理性質	1
鏈霉素的效价測定	3
微生物对鏈霉素的敏感度的測定	12
鏈霉素的抗菌作用	13
鏈霉素对机体的作用	17
鏈霉素的副作用	18
鏈霉素的吸收、分布和排泄	19
鏈霉素的使用原則和給药途徑	20
鏈霉素在結核病例中的应用	24
鏈霉素在其他病例中的临床应用	27
鏈霉素在獸医方面的应用	31
球胞素	32
附录 1	34
附录 2	36
附录 3	38
参考文献	52

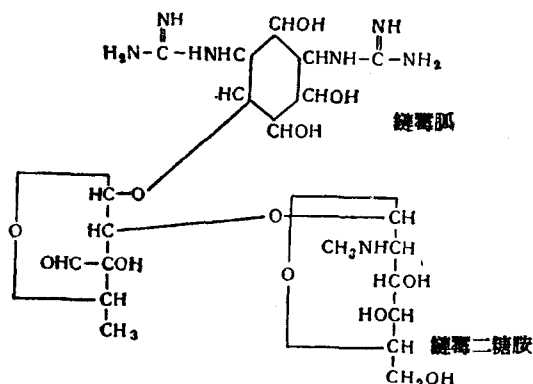
鏈霉素是放綫菌——鏈霉素球形孢子放綫菌 (*Actinomyces globisporus streptomycini*) 产生的一种抗生素。

在 1935—1940 年間，Ю. М. Бородулина, М. И. Нахимовская, Н. А. Красильников, А. М. Коренько 等发现了放綫菌的拮抗性質，那些探討便促进了放綫菌产生的抗菌性物質的研究。S. A. Waksman 在 1944 年从土壤中分离出一种有制菌活力的放綫菌菌种，它产生的抗生性物質称为鏈霉素。他认为所分离出来的放綫菌菌种是灰色放綫菌 (*Actinomyces griseus*)。但 Н. А. Красильников 确定了这个菌种是属于另一个种的。根据 1930 年国际植物学会和微生物学分会所通过的分类和命名基本原则，Н. А. Красильников 把这个菌种收入球形孢子放綫菌 (*Actinomyces globisporus streptomycini*) 中，并称之为鏈霉素球形孢子放綫菌，作为球形孢子放綫菌的一个变种。

鏈霉素很快就引起了人們的注意，因为在試管中，它比青霉素具有更广的抗菌譜。鏈霉素能抑制許多种革兰氏阳性和阴性細菌的生长。由于这一有价值的性質其制剂便被广泛地应用在临床實踐中。

鏈霉素的化學結構和物理性質

鏈霉素是一种有机碱，易与各种酸类生成盐，其中有許多盐可制成品形。經广泛研究的結果，确定鏈霉素是 N-甲基- α -L-葡萄糖胺- β -L-鏈霉糖甙-鏈霉胍。其分子式为 $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$ ，結構式如下：



酸性水解时，鏈霉素分解为鏈霉胍和鏈霉二糖胺。鏈霉胍和鏈霉二糖胺之間以氧原子互相連接。鏈霉胍是一种二胍基碱，无抗菌活性。鏈霉二糖胺是一种特殊的双糖，由 N-甲基-L-葡萄糖胺分子和鏈霉糖分子构成。鏈霉二糖胺和鏈霉胍一样也无抗菌活性。只有整个的鏈霉素分子才有抗菌作用。鏈霉素的还原产物二氢鏈霉素，在实际上具有和鏈霉素一样的抗菌作用，不过根据許多学者的意見，毒性比鏈霉素要小些。二氢鏈霉素可在接触剂存在下借氢来还原鏈霉素而制得(加二个氢原子到鏈霉素上，結果在其分子中鏈霉糖部分的醛基轉变为甲醇基)。

在医疗临床上，常应用鏈霉素的盐酸盐和硫酸盐、二氢鏈霉素的盐酸盐和硫酸盐，以及晶形的鏈霉素氯化鈣复盐。

鏈霉素盐酸盐和硫酸盐为白色粉末或干燥多孔性物质(有时硫酸盐带淡灰色，盐酸盐带淡灰紅色)。这些制剂均易溶于水。鏈霉素(硫酸盐和盐酸盐)装在用橡皮塞和金属小盖密封的小瓶中出售。每一小瓶含 250,000, 500,000 或 1,000,000 单位(作用单位)鏈霉素。当將原装品保存于阴暗

干燥处，且温度不高于 20°C 时，鏈霉素盐酸盐和硫酸盐的适用期限为 2 年。鏈霉素氯化鈣复盐为白色晶形粉末或白色多孔性物质，也易溶于水，同样装在用橡皮塞和金属小盖密封的小瓶中出售。每瓶含 50,000 或 100,000 单位，适用期限为 6 个月。

在貯存鏈霉素的制剂时，必須注意下列鏈霉素的基本物理性质：鏈霉素有吸湿性，易溶于水，不溶于有机溶媒——醚、丙酮、氯仿。不会因血液、血清及胃液的作用而失效。鏈霉素較青霉素稳定。含水量在 1% 以下的制剂可以在室温下保存 2 年而不致降低效价。含 100 及 1,000 单位/毫升的水溶液，在温度为 10°C ， $\text{pH}=6.0-7.0-8.0$ 时，可历 3 月而不降低效价。根据 A. E. Рабухин 的资料， $\text{pH}=8.0$ 时效价最稳定，在 pH 降低或升高时，和高温 (50°C) 时，溶液的效价便降低。当加入过量的食盐、硫酸镁、硫酸钾、抗坏血酸、葡萄糖时也出现此现象。溶解鏈霉素的水不应含有铜、锌及其他金属盐类，否则会使病人在药物注射部位感到疼痛。而当蛛网膜下注入鏈霉素时，会使脑脊液内的淋巴球增多和糖含量减少，出现恶心、头痛和发热等现象也更加厉害起来 (A. E. Рабухин)。虽然鏈霉素的水溶液可长期地保持其疗效，但当以非口服形式给药时，仍应经常使用新鲜配制的溶液。

鏈霉素的效价测定

一个国际单位 (简称单位) 的鏈霉素，如按重量计算，等于 1 微克或 1γ 的鏈霉素 (鏈霉素游离碱) 化学纯制品。因此，1 毫克制品含 1,000 单位，1 克制品含 1,000,000 单位。

商品制剂的生物效价不等于鏈霉素的重量含量，因为其尚含有某些杂质而非为化学纯制品，故在生产上对于每批

出廠的濃縮液或干制品(其效價不能按重量決定)必須測定效價。如在文獻上看到以重量表示鏈霉素劑量時，例如 0.2 克或 0.5 克，則指的必是化學純制品的重量(若折算成效價即 0.2 克鏈霉素等於 200,000 單位，0.5 克鏈霉素等於 500,000 單位等)。

在生產上，處於發酵過程中的培養液就要測定鏈霉素的效價了；在科學研究工作中，無論是選種或研究新的培養基和新的鏈霉素提純方法都需測定效價；在醫院里，也需測定尿、血及其他體液和機體組織中的鏈霉素濃度(即其效價)。鏈霉素的效價可以用生物學方法或化學方法測定。微生物學方法是根據抗生素直接對活的細菌細胞的作用來測定的，因此可以保證最正確地估計出制品的抗菌作用程度。測定鏈霉素、青霉素及其他抗生素效價的最簡單的方法是生物學方法中的逐級稀釋法，最精確而方便的方法是生物學方法中的瓊脂滲透法(Л. М. Якобсон, И. С. Буяновская, Н. М. Фурер 等)。

此法是基于鏈霉素能滲透到種有試驗微生物(試驗中所用的微生物)的固體培養基中去，由此在鏈霉素作用的地區，根據其濃度可以形成各種大小的微生物生長抑制圈(圖 1)。這樣，便可將分析待檢制品時所得到的抑制圈大小和應用已知效價的標準制品所形成的抑制圈大小進行比較。我國的鏈霉素標準品每年由全蘇抗生素研究所和 Тарасевич 國家血清疫苗檢驗所分發(標準品無償地分發給工廠，並按需要也發給科學研究機構和醫院)。國際通用的試驗微生物為粗糙型的蕈狀桿菌(*Bac. mycoides* № 537)。此菌種也可由國家血清疫苗檢驗所取得。培養基是用 Hottinger 肉湯配成的 1.5% 瓊脂，pH=7.8，氨基氮含量為 33 毫克%，稀釋劑用 pH=7.8 的

磷酸盐缓冲溶液。

缓冲溶液可用磷酸盐按下列配方制备：

第一种溶液——9.078 克 KH_2PO_4 溶于 1 升水中；

第二种溶液——11.876 克 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 溶于 1 升水中。

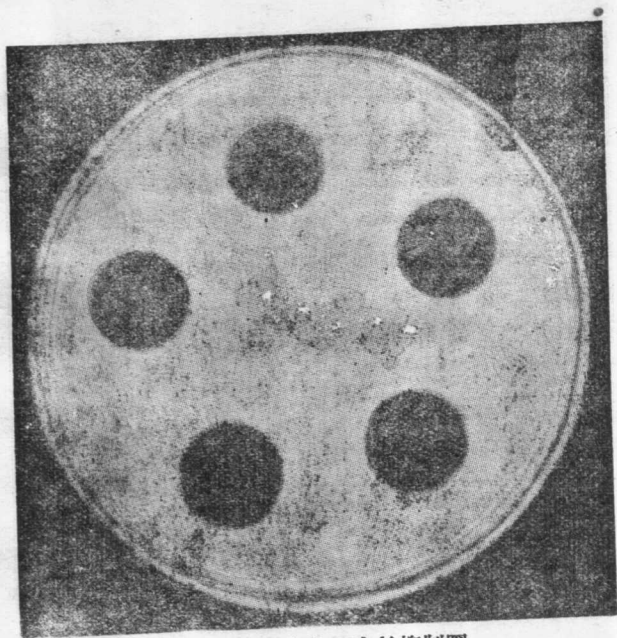


图1 微生物的生长抑制圈

按不同比例量混合以上两种溶液可以得到各种 pH 值的缓冲溶液。欲制取 $\text{pH}=7.8$ 的缓冲溶液，只需取 8.5 毫升第一种溶液加入 91.5 毫升第二种溶液即可。

在斜面琼脂培养基（以 Hottinger 肉汤配成的 2.5% 琼脂，含氨基氮 33 毫克%， $\text{pH}=6.0$ ）上培养试验菌种（Bac.

mycoides) 3—5 天。自第三天起开始取培养物进行显微鏡檢，如在革兰氏染色的涂片上，每視野的孢子含量达 80—90%，便可將菌苔用无菌蒸餾水洗下，在 65°C 下加热 30 分鐘后进行离心分离。此后至少重复借离心分离法用无菌水洗孢子悬浮液三次，再在 65°C 下加热 30 分鐘。这样制备的孢子悬浮液可在冰箱中保存 6 个月。

为了測定待檢制品的效价，先將熔化的 1.5% 琼脂 15 毫升注入平皿(直径 10 厘米)中，平皿放到用水准器校正过的水平桌面上，这是第一层琼脂，不接种試驗菌种，作为底层。

將蕈状杆菌試驗菌种孢子接种到熔化后已冷却至 60°C 的琼脂中作为第二层琼脂，使每毫升琼脂中含 $8-15 \times 10^6$ 个孢子（此数量在每新換一批孢子或培养基时要作測定，务使細菌能紧密地长滿平皿表面，而不是形成分散的菌落）。悬浮液中孢子数量按标准的細菌学方法測定。取此已接种好的琼脂 5 毫升加到凝固了的第一层琼脂上。待第二层琼脂凝固后，放置无菌小圓筒于其表面，小圓筒可为瓷质、不銹鋼质或飞机鋁合金的。圓筒可用特制的仪器或鑷子固定，使圓筒不致埋入琼脂过深，而仅与其紧密接触。每一平皿上放 5—6 个圓筒，用吸液管或滴管將配制好的鏈霉素溶液分別在每一圓筒中注入 0.1 毫升。标准品(准确地測定过效价的鏈霉素制品)溶液如下配制：标准品由国家疫苗血清檢驗所供应，1954—1955 年的制品每毫克含 600 单位。称取任意量的标准品，如 10 毫克(用分析天秤或扭秤称取)，使溶于 10 毫升蒸餾水中，則每毫升溶液含 600 单位。將此基本溶液以灭菌过的 pH=7.8 的緩冲液在量瓶中作准确稀釋，从而获得 10 单位/毫升，5 单位/毫升和 2.5 单位/毫升，或 8 单位/毫升，4 单位/毫升和 2 单位/毫升的标准鏈霉素溶液。分別將每种溶液注入 2 个平皿

的小圓筒中(即每一種溶液要用 10 個小圓筒)。

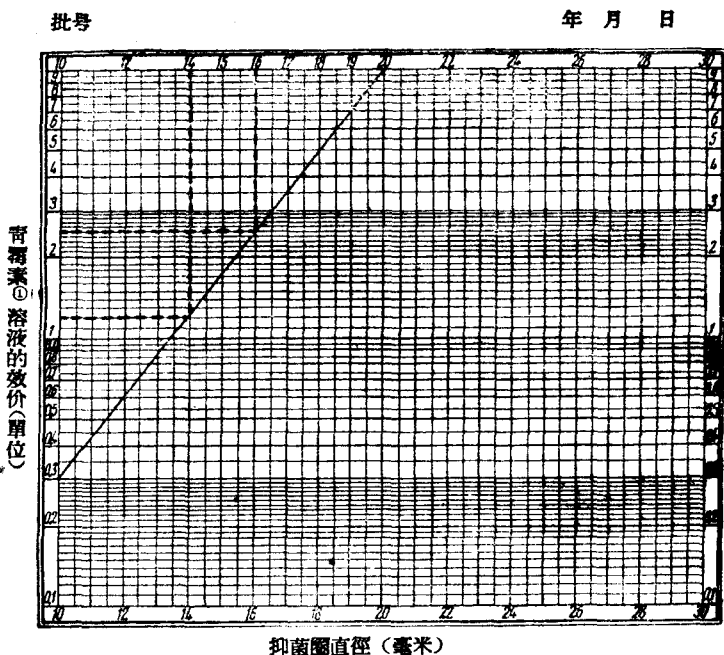
稀釋待檢溶液,以獲得 1—10 單位/毫升的濃度。如若測定的是培養液或尿的單位,且假定其中含 400—900 單位/毫升,就應稀釋 200 倍和 400 倍;如若測定的是商品制剂,又假定其中含 100,000 單位,就應稀釋 10,000—20,000 倍。在平皿的小圓筒中滴好鏈霉素溶液後,將平皿放入 37°C 溫箱 16—20 小時。在此時期內,平皿的瓊脂表面長滿了細菌,但在圓筒周圍有鏈霉素擴散到的地方却形成了試驗細菌的生長抑制圈(抑菌圈)。用圓規或特制的儀器測量抑菌圈的直徑,然後算出每一種溶液所形成抑菌圈直徑的算術平均值(由 10 個數字得出)。要計算效價,可利用現成的半對數圖格(圖 2)。此圖格之橫座標表示抑菌圈的直徑,縱座標表示相當的濃度。欲計算未知效價,應在每一試驗進行之前先作出標準曲線。知道了標準溶液的單位和與其相當的抑菌圈直徑,即可容易地作出曲線。因此需分別在橫座標上對着縱座標的相當濃度處記下所得抑菌圈的直徑,將這些記下的點連接起來就得到了標準曲線(圖 2)。

欲測定待檢制剂的效價,首先須具備畫有相適應的標準曲線的半對數圖格,然後在圖格的橫座標上記下在平皿上測得的各待檢溶液抑菌圈直徑,自這些點引橫軸垂直線與標準曲線相交,又自交點引垂直線至縱座標,於是在縱座標上便可讀出各待檢溶液的單位濃度(圖 2),再根據已知的該溶液的稀釋度,就可容易地算出原液的單位數值(將測定時所用稀釋液的單位乘以稀釋倍數)。例如鏈霉素標準品是稀釋成 8 單位/毫升,4 單位/毫升和 2 單位/毫升;待檢樣品為注射過鏈霉素的病人的尿,又假定尿中含鏈霉素 200—1,000 單位/毫升,則應將尿稀釋 100 倍和 200 倍,然後將二種稀釋液分別注

入平皿上的小圓筒中(此平皿的上层琼脂中种有細菌),平皿放入恒溫箱18小时之后,即可測量試驗菌种的抑菌圈直径。

如所用鏈霉素标准品的濃度为8单位/毫升,所得抑菌圈直径为:20,19,20,19.5,19,19.5,20,19,19,20毫米,其算术平

計算抗生素溶液效价的半对数图格



苏联保健部

图2 半对数图格

均值为19.5毫米,标准品濃度为4单位/毫升,其抑菌圈直径的算术平均值为17.5毫米;为2单位/毫升,其抑菌圈直径的

① 按原文作青霉素,似系鏈霉素之誤。——譯者

算术平均值为 15.5 毫米。將这些抑菌圈直径的算术平均值对着纵坐标上相当的浓度处标记在半对数图格的横坐标上，即 19.5 毫米对 8 单位；17.5 毫米对 4 单位；15.5 毫米对 2 单位。连接这些点便直接得到了该试验的标准曲线(图 2)。

而待检的尿液如稀释 100 倍，所得抑菌圈直径的算术平均值为 16 毫米；如稀释 200 倍，则为 14 毫米。將 16 毫米和 14 毫米各标记在画有标准曲线的半对数图格的横坐标轴上。由此引横坐标垂直线和标准曲线相交，经交点引垂直线至纵坐标上，在纵坐标上即可读出第一种稀释液含链霉素 2.5 单位/毫升，第二种稀释液含 1.2 单位/毫升(图 2)。但第一种稀释液曾稀释了 100 倍，故其中含有 $2.5 \text{ 单位/毫升} \times 100 = 250 \text{ 单位/毫升链霉素}$ 。第二种稀释液曾稀释了 200 倍，故其中含有 $1.2 \text{ 单位/毫升} \times 200 = 240 \text{ 单位/毫升链霉素}$ 。二者的算术平均值为 $\frac{250+240}{2} = 245 \text{ 单位/毫升链霉素}$ ，此即病人尿中的链霉素浓度。

此法可用以测定机体中某些液体，尤其是尿、痰、胆汁、脓以及各器官(如切除下来的扁桃体)中的链霉素浓度，方法是將器官切碎，加入一定体积的生理溶液，充分搅和后放置 30 分钟以提出链霉素，加以离心分离，吸取沉淀上面的清液用磷酸盐缓冲液稀释，以稀释液滴注于小圆筒中。琼脂扩散法的优点之一是待检溶液不要求无菌，但血液中链霉素浓度的测定仍以 Ермольева-Ведьмина 氏的逐级稀释法较为方便，因为逐级稀释法不需要如此复杂的仪器和大量的血液样品，所以便不必由静脉抽血而只要从病人的指端取血就已足够了。然而逐级稀释法要求在无菌条件下进行滴定。培养基是用含葡萄糖和 Андрес 试剂的 Гисс 培养基，培养基中接种金黄色葡萄球菌(每毫升培养基中使含菌体 1,000 个)。接种方法是取

培养一昼夜的 209 号金黄色葡萄球菌，用 3—5 毫升无菌水洗下，移取 1—2 毫升至一无菌试管，加无菌水稀释至每毫升含 10 亿个菌体，即加无菌水至盛洗下菌液的试管中，直至细菌悬浮液的混浊度与标准试管的混浊度（最合适的细菌标准液每毫升含 10 亿或 20 亿个菌体，可从 Тарасевич 国家血清疫苗检验所得到）相等。再由制备好的浓度为每毫升 10 亿个菌体的金黄色葡萄球菌悬浮液中吸取 0.1 毫升注入已放好 9.9 毫升无菌水的试管中，因此得到每毫升含 10,000,000 个菌体的细菌悬浮液。又由此悬浮液中吸取 0.1 毫升注入已放好 9.9 毫升无菌水的试管中，则得到每毫升含 100,000 个菌体的细菌悬浮液。将此液稀释 10 倍（1 毫升悬浮液加 9 毫升水）得到了每毫升含 10,000 个菌体的细菌悬浮液，也就是接种 Гисс 培养基的原始悬浮液了。因为是在 9 毫升 Гисс 培养基中加入 1 毫升含 10,000 菌体的悬浮液，所以每毫升培养基中便含有 1,000 个菌体。以此培养基分别按 0.2 毫升注入各无菌的小试管中，试管分放成二列，每列 10 只。第一列加链霉素标准溶液，第二列加待检血清液，加法如下：第一列第一试管中加 0.2 毫升浓度为 10 单位/毫升的链霉素标准溶液（稀释法与上述之琼脂扩散法相同，唯需保持无菌条件）。摇匀第一试管的内容物，移取 0.2 毫升至第二试管中，顺次进行至倒数第二试管，然后从倒数第二试管中吸出 0.2 毫升弃去。最后一只试管不加链霉素溶液，作为金黄色葡萄球菌在此培养基上生长的对照。因此，如果原始的链霉素标准溶液浓度为 10 单位/毫升，则第一试管中的链霉素浓度为 5 单位/毫升，往下顺次为 2.5 单位/毫升，1.25 单位/毫升等（见表）。第二列第一试管中则加入 0.2 毫升待检血清，摇匀后移取 0.2 毫升至第二试管，也顺次进行至倒数第二个试管，再从倒数

第二試管吸出 0.2 毫升弃去。最后一个試管同样作为对照之用，其中只有接种过細菌的培养基。因此各試管中血清的稀釋度便順次为 1:2, 1:4, 1:8, 1:16……等。將試管架放入 37°C 恒溫箱中，16—18 小时后观察結果。培养基在 pH=7.2 时为无色，如細菌生长，則由于葡萄糖发酵而使 pH 轉向酸性，培养液遂帶玫瑰色并呈混浊状。在計算待檢血清中的鏈霉素濃度时，应將抑制試驗細菌生长的待檢血清最大稀釋度（即最后一个培养基为透明无色的試管的稀釋度）乘以抑制細菌生长的鏈霉素标准品的最低濃度（見表），所得乘积便是每毫升待檢血清中的鏈霉素单位数。

第一列 試管 編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
标准品濃度(單位 毫升)	5	2.5	1.25	0.62	0.31	0.15	0.07	0.03	0.015	对照
細菌生長情况①	-	-	-	-	++	++	++	++	++	++
第二列 試管 編號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
待檢血清稀釋度	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	对照
細菌生長情况②	-	-	-	++	++	++	++	++	++	++

〔注〕：“++”表示細菌生長；“-”表示細菌不生長。

現按表举例說明如下：在这些培养基中，0.62 单位/毫升的鏈霉素标准品可以抑制試驗細菌的生长，則在待檢系列的最后一个透明无色試管中也应含有 0.62 单位/毫升的鏈霉素，因为这是能够抑制細菌生长的最低抗生素浓度。在本試驗中，待檢系統的第三試管中試驗微生物的生长受到抑制，第四試管中微生物明显生长，因此第三試管中便含有 0.62 单位/毫

①② 此項采譯者加注。

升的鏈霉素，而此試管中待檢血清的稀釋度為 1:8，所以病人血清中鏈霉素濃度為 $0.62 \text{ 單位/毫升} \times 8 = 4.96 \text{ 單位/毫升}$ 。

微生物對鏈霉素的敏感度的測定

能順利地進行鏈霉素治療的重要因素之一是：引起該疾病的微生物對鏈霉素有敏感性。要測定微生物對鏈霉素及其他抗生素的敏感性，可以採用下述簡單易行的方法：用棉花球取待檢材料（膿、粘液、滲出物、痰等）少許，放入無菌試管。再在試管中注入 1.5—2 毫升生理溶液或含糖肉湯。振搖液體和放入的棉花球，然後將液體倒入含糖琼脂或血液琼脂平皿中（過多的液體用巴斯德吸管吸出）。待檢材料也可直接放在琼脂表面用藥刀塗勻。此後在琼脂表面放幾張預先在各種抗生素溶液（青霉素、鏈霉素等）中浸過的圓濾紙片。放入恒溫箱（37°C）中 18—24 小時，如存在的菌落對其中某一抗生素敏感時，在該圓濾紙片的周圍就留下透明的抑菌圈，即圈內細菌的生長受到抑制。浸過抗生素溶液的圓濾紙片可在真空中干燥，經此處理後可保存 2—3 個月，若系在高度真空下借凍結昇華法干燥則可保存一年。又可以在接種過細菌的琼脂表面放上圓濾紙片（直徑 6—8 毫米），用吸液管取每種抗生素溶液 0.05 毫升分別滴在紙片上。浸過各種抗生素溶液的标准圓濾紙片目前是由第二制藥廠（莫斯科）製造的。溶液由鏈霉素、青霉素及其他抗生素的标准品來配制，方法如同琼脂擴散法中所述。由於此法簡單，故每一實驗室均可採用之。也可用小圓筒來代替浸過抗生素溶液的圓濾紙片，即如同琼脂擴散法一樣，第一個小圓筒中放青霉素，第二個中放鏈霉素，第三個中放生霉素等等。

更加準確的微生物對鏈霉素或其他抗生素的敏感度的測