

132631

全国第三次 抗菌素学术会议论文集

第三册

抗菌素在医学上的应用

童村 张为申 主编

科学出版社

全国第三次 抗菌素学术会议论文集

第三册

抗菌素在医学上的应用

童 村 张为申 主编

科 学 出 版 社

1965

內 容 簡 介

《抗菌素在医学上的应用》是《全国第三次抗菌素学术会议论文集》的第三册,收載最近三年来国内抗菌素临床应用的研究論文和金黄色葡萄球菌感染綜述。

本书包括几种半合成青霉素治疗耐药金黄色葡萄球菌感染疗效的观察,应用抗菌素治疗霉菌病、肿瘤等的疗效,抗菌素敏感試驗方法的改进,青霉素皮肤試驗方法的評价,青霉素过敏反应机制探討,某些致病菌的生物学性质等方面的研究論文。有的論文为合理应用抗菌素提供依据,有的探討了应用抗菌素的方法与給药途径,对应用抗菌素而产生的副作用提出治疗或預防方法。

本书可供临床医师、医学化驗工作者、高等医学院校师生、医学微生物工作者和抗菌素研究机构的研究人員参考。

全国第三次 抗菌素学术会议论文集

第三册

抗菌素在医学上的应用

童 村 张为申 主编

*

科学出版社出版

北京朝阳門内大街 117 号

北京市书刊出版业营业許可証出字第 061 号

上海新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店經售

*

1965 年 8 月 第一版

开本:787×1092 1/16

1965 年 8 月第一次印刷

印張:16 1/4 插頁:7

印数:0001—3,600

字数:380,000

统一书号:13031·2154

本社书号:3282·13—9

定价:[科七] 2.60 元

《全国第三次抗菌素学术会议论文集》编辑委员会

主 编

童 村 张为申

编 辑 委 员

(以姓名笔划为序)

马 蕃 徽	王 徽	方 纲	张为申
张 昌 绍	陈 博 君	陈 灏 庆	吴 朝 仁
沈 其 益	罗 士 韦	阎 逊 初	童 村
鲍 竞 雄	蔡 润 生	戴 自 英	

前 言

中国药学会、国家科委抗菌素专业组联合于 1964 年 9 月 2—10 日在大連召开全国第三次抗菌素学术會議，大会收到論文和报告 232 篇。會議首先傳達了彭加木同志的先进事迹，使大家認識到如何使科学研究工作更好地为人民服务；自始至終貫徹了“百花齐放，百家爭鳴”的方針，通过論文宣讀和热烈討論，起了总结和檢閱 1961 年 11 月全国第二次抗菌素学术會議以来我国抗菌素事业的成績，交流并推广經驗，加强学科間协作和探討今后研究与生产方向等作用。會議决定編輯出版《全国第三次抗菌素学术會議論文集》，全书分《新抗菌素》、《抗菌素生产工艺》、《抗菌素在医学上的应用》和《抗菌素在农牧业上的应用》四册，分別收載有关的論文和报告。各册书末有編后記，記述大会四个专业組的討論內容，供未能参加这次大会的抗菌素及其有关专业的工作者参考。

最近三年来，我国新抗菌素篩选研究，已扩展至土壤微生物以外。化学合成各种側鏈，与 6-氨基青霉烷酸縮合得到多种新青霉素，为新抗菌素的篩选工作在國內开辟了新領域。若干論文报告了体外对耐药金黄色葡萄球菌、結核杆菌、肿瘤和霉菌等敏感的各种新抗菌素，这些从我国土壤中找到新抗菌素有的已經投入生产，有的已具备作深入研究的条件，有的生物学性质研究較为深入，或經化学鉴定确証其与文献中的抗菌素相同。进一步开展对国内某些地区放綫菌类群分布調查、放綫菌分类、新抗菌素早期鉴别方法、抗病毒抗菌素篩选方法和抗菌素产生菌与抗菌素关系等方面的研究工作，为今后新抗菌素篩选的道路添筑了磚石。这些論文收編在第一册《新抗菌素》中。

十几种临床上常用的抗菌素，国外有的国内也有了。几年以前对耐青霉素、紅霉素的金黄色葡萄球菌感染，还缺乏十分有效的抗菌素，現在已有多种对耐药金黄色葡萄球菌有效的新青霉素。青霉素、鏈霉素、四环族抗菌素等几种主要抗菌素的发酵单位，三年来特别是最近一年以来，增长了一倍或一倍以上。这些成果足以說明我国抗菌素工业生产的技术水平；这些成果也足以說明党的方針政策的正确和三面紅旗的偉大。继 1961 年金霉素基因重組获得新变种后，进行了放綫菌种間基因重組、青霉素产生菌与灰黄霉素产生菌基因重組、 P^{32} 內照射等菌种选育方法研究。四环素产生菌发酵过程中續加葡萄糖获得显著增产效果的事实，还有助于研究金霉菌的生理生化。抗菌素化学提純方面的研究工作，对影响鏈霉素质量的緣由的闡明又前进了一步。这些

理論与生产实践密切联系的論文, 收載在第二册《抗菌素生产工艺》中。

第三册《抗菌素在医学上的应用》刊載的論文主要有金黄色葡萄球菌对抗菌素耐药性的分析, 各种新青霉素对耐药金黄色葡萄球菌感染的实验及临床治疗研究, 青霉素致敏机制的探討, 青霉素皮肤試驗的評價, 几种联合敏感試驗方法的比較, 灰黄霉素治疗头癣方法的改进, 抗菌素治疗恶性肿瘤, 新生霉素临床应用和抗菌素药理学, 等等。有的論文为合理应用抗菌素提供依据; 有的探討应用抗菌素的方法与給药途径, 获得提高药效、节约用药和减小副作用的效果; 有的报告抗菌素引起的药物热及其他副作用, 提出防止和治疗各种副作用的积极建議; 有的报道致病菌的生物学特性, 对一些抗菌素的应用作出新的估价。

第四册《抗菌素在农牧业上的应用》中, 应用抗菌素防治作物病害方面, 我国自制的农抗 101, 用于防治小麦秆锈病、赤霉病, 甘薯黑疤病, 茶树云紋叶枯病和其它作物病害, 有的已肯定效果, 有的为減輕药害正在研究施药方法。在強調植物內吸性能的基础上, 开展篩选植物內吸性强的抗菌素的方法探索, 同时获得了对小麦、洋麻种子和甘薯薯块具有內吸性能, 对小麦赤霉病、洋麻炭疽病和甘薯黑疤病具有一定防治效果的菌株。抗菌素促进家畜生长的研究中, 扩大并进一步肯定飼喂土霉素对猪的增重效果。此外, 还有抗菌素在兽医临床上的应用和应用抗菌素保藏魚鮮等方面的論文。应当強調指出, 抗菌素在农牧食品业中有着非常广泛的用途, 值得深入研究和推广。

在全国第三次抗菌素学术会议上, 大家希望本书尽早出版。值此国内外大好形势的鼓舞下, 通过各方面的努力和协作, 终于在較短時間內与讀者見面了。在編輯工作过程中, 限于編輯工作者的水平, 不免会有錯誤之处, 望讀者指正。

童 村

一九六五年二月于上海

目 录

前言	(v)
葡萄球菌和严重葡萄球菌感染.....戴自英、金問濤	(1)
苯甲异恶唑青霉素临床应用的研究	
..... 戴自英、汪 复、刘裕昆、金問濤、徐肇珩、李树莱	(11)
苯甲异恶唑青霉素治疗严重葡萄球菌感染(130 例报告)	錢紹昌 (18)
甲氧苯青霉素治疗麻疹肺炎并发严重型金黄色葡萄球菌感染的疗效观察	
..... 巫善明、潘伯民	(22)
青霉素G在革兰氏阴性杆菌感染应用的重新估价	刘裕昆、徐肇珩、戴自英 (27)
内用抗菌素治疗 422 例膿皮病的初步总结	李树莱 (32)
新生霉素临床应用初步总结	费益能、徐肇珩、李树莱 (38)
卡那霉素治疗因医院内感染引起的大腸-产气杆菌敗血症的观察.....	
..... 繆鶴章、刘約翰、王其南	(44)
灰黄霉素治疗头癣方案的探討.....	秦启賢、康克非、潜錫根 (49)
抗癌抗菌素治疗恶性肿瘤的临床研究.....	張志义、張錫珍 (57)
放綫菌素“23-21”治疗恶性肿瘤的初步报告	
..... 林庆雷、李国方、陈捷先、吳茂兰、廖增华、林求誠、陈 明、王中方	(66)
几种联合敏感試驗方法的比較	藍鴻泰 (72)
TTC 抗菌素敏感度試驗.....	許月如、屠基陶、刘約翰 (77)
抗菌素联合敏感試驗——1379 菌株 22064 次联合敏感試驗的分析.....	
..... 馬沛然、刘 权、張永慧、孟济生	(83)
內蒙古烏兰察布盟地区抗菌素对金黄色葡萄球菌敏感度試驗的观察.....	李滿粟 (87)
血培养阳性細菌药物敏感試驗和抗菌素选用	
..... 錢 倩、周士一、錢毓坤、魏祖怡、唐国卫	(90)
青霉素皮內試驗及其应用.....	錢 倩、王福光、魏祖怡、何丽春 (96)
青霉素过敏反应 I. 西安地区青霉素皮內試驗的調查研究.....	
..... 刘汉明、林文棠、雷良鸞	(100)
青霉素过敏反应的預防——皮肤試驗方法的改进及評价	买 凱 (107)
鏈霉素皮內試驗診斷的进一步探討(摘要)	
..... 傅正愷、赵岳生、梁琼芳、明安宇、吳霽棠、郑昌亮	(111)
青霉素过敏反应机制的探討.....	傅正愷、刘鉄忱、郑昌亮、吳 銓、周 玉、赵建西 (113)
严重青霉素立即反应 119 例分析	
..... 汪敏剛、張梅芳、施守义、李长恒、刘裕昆、戴自英	(116)
抗菌素所致的二重感染問題探討	
..... 楊昆明、郑德联、汪 复、張梅芳、徐肇珩、戴自英	(121)

四种鏈霉素临床反应观察初步小结	上海市第一結核病院	(128)
鏈霉素引起的麻木感机制的探討	傅正愷、田吉蒞	(133)
鏈霉素过敏反应的临床观察	傅正愷、田吉蒞、顾瑞金	(136)
双氢鏈霉素的临床急性反应(双盲法观察的初步报告)	馬怀珍、雷振之、方 侃	(142)
抗菌素引起的药物热	刘裕昆、徐肇珮、戴自英	(148)
氯霉素和合霉素引起血象及骨髓象变化的初步观察	張梅芳、刘裕昆、張蓮芳、丁訓杰	(154)
氯霉素并用皮质激素引起严重骨髓抑制报告	买 凱、張釋芳、李穆清、馬宏声、汪清芬、刘水仙	(159)
青霉素G鉀、鈉盐肌注引起疼痛的調查报告	黃明貞、赵子英	(162)
苯甲异恶唑青霉素的临床药理研究 I. 在正常家兔与正常人中的吸收作用与排泄作用	李家泰、王 敏、吳朝仁	(164)
苯甲异恶唑青霉素的实验室观察	汪 复、赵无全、顾汉颐	(172)
鏈霉素及其有关杂质的神經肌肉阻滯作用(摘要)	陈学韶、顾汉颐	(178)
鏈霉素及其有关杂质的鈣結合力(摘要)	任駿才、吳子美、顾汉颐	(179)
鏈霉胍的組胺释放作用	赵雅灵、徐玉均	(181)
二鏈霉胺和鏈霉素的毒性及一般药理	宋振玉、王鶴群、陈君石	(188)
杂质在鏈霉素硫酸盐中的急性毒性	孙德芳、刘敦莠、陈瀟庆	(194)
1000 株金黄色葡萄球菌对新型青霉素耐药情况的深入研究	丁曼丽、童 村、范少霞	(199)
金黄色葡萄球菌抗菌素耐药性、噬菌体型譜及其他生物特性間相互关系的初步观察	王 敏、黃永强、吳朝仁	(202)
关于抗菌素联合使用的实验研究 I. 金黄色葡萄球菌部分	赵树馨、黃永强、吳朝仁	(210)
耐药金黄色葡萄球菌对半合成青霉素頑固現象的研究	丁曼丽、童 村	(216)
苯甲异恶唑青霉素与甲氧苄青霉素的細菌学研究	藍鴻泰、邱曙卿、黃 榮、孙月璐	(219)
用金黄色葡萄球菌感染小白鼠篩选新型青霉素	方俊如、童 村、徐尚志	(228)
三种青霉素对金黄色葡萄球菌抗菌作用的实验室研究(摘要)	胡树滋、傅正愷	(231)
結核菌对鏈霉素耐药性的实验观察	邵建邦、呂云生、郝风林	(233)
D-环絲氨酸生物檢定方法的研究	沈丽君、方爱棣	(236)
环絲氨酸效力測定方法的研究	周 玉、張治鏢、田淑玲、赵建西、郑昌亮	(242)
氯霉素及其酯类和分解产物的薄层层析	黃乔书、卢启文	(245)
紙上层析法測定四环素中差向异构体含量	黃乔书、臧靜逸	(248)
鏈霉素紙上层析的研究 I. 鏈霉素中含胍基物质的紙上层析	李承楨、白凤清	(252)
鏈霉素成品中鏈霉胍的測定	李承楨、王素英	(255)
編后記		(258)

葡萄球菌和严重葡萄球菌感染

戴自英 金問濤

(上海第一医学院傳染病学教研組, 上海)

近年来由于抗菌素的广泛使用, 耐药葡萄球菌菌株日見增多, 而严重葡萄球菌感染如敗血症、肺炎、伪膜性腸炎等的发生率亦有显著增高。葡萄球菌在外科、灼伤科、嬰兒病室中可交叉傳播而形成流行, 因傳播迅速、控制困难、后果严重而有“葡萄球菌恶疫”之称。医务人员中帶菌者較多, 可能是造成交叉感染的重要因素, 帶菌状态之难于清除則又为众所周知的事实。如何更好地認識葡萄球菌、控制交叉感染和流行、防止耐药菌株的产生和搶救严重葡萄球菌感染患者应是医务工作者的重要任务。

病 原 菌

一般认为金黄色葡萄球菌(以后簡称金葡菌)的致病性最强, 但色澤的产生是不稳定的, 因而也是不可靠的, 致病与否宜取决于血浆凝固和甘露醇发酵試驗, 阳性者可认为系致病性的金葡菌。我們对 114 株金葡菌进行血浆凝固和甘露醇发酵測定, 发现約 90% 呈阳性反应。为保证色素的良好形成, 宜采用牛乳培养基。耐药菌株对升汞和高盐可能具有更大的耐受性, 含有多粘菌素的培养基和其他特殊培养基有利于葡萄球菌的生长, 因而适用于病原菌的分离工作。

敏感譜、噬菌譜和血清型

金葡菌可按敏感譜、噬菌譜和血清試驗而分型分組, 国内外常用者为前二者, 后者的操作虽較簡便, 但抗原制备則較复杂, 且菌株在人工培养基上易于变异, 其特异性不如噬菌譜, 因此采用者不多。

敏感譜的測定各實驗室都能进行, 乃选用抗菌素时的重要試驗, 亦可用于流行病学的調查。我們曾应用 Gould 法測定北京、上海、南京三地金葡菌(凝固試驗阳性) 435 株对青霉素 G、四环素、氯霉素、紅霉素、卡那霉素及苯甲异恶唑青霉素的敏感度^[1]。对青霉素 G 耐药者(>5 单位/毫升)以南京地区为最高, 占 41.2%, 北京和上海分別为 32.5% 和 23.5%。如以 >1 单位/毫升作为青霉素 G 的临界濃度, 則南京、北京和上海分別为 96.6、97.7 及 88.5%。对四环素和紅霉素耐药者以北京地区为最高, 分別为 77.5 与 17.5%; 南京次之, 为 48.9% 与 6.2%, 上海为 32.1% 与 4.4%。对氯霉素的耐药情况較对四环素为好, 南京为 38.5%, 北京为 25%, 上海为 15.1%。435 株中无一对卡那霉素或苯甲异恶唑青霉素耐药者。金葡菌对四环族抗菌素的高度耐药值得医务工作者密切注意。

金葡菌噬菌体分型有利于流行病学的調查和傳染源追踪, 国外已广泛采用, 国内 1962 年后才应用于临床上, 标准噬菌体共 21—23 个。傅正愷^[2]以 16 个噬菌体对北京金葡菌

进行定型,发现 58.5% 可以定型。我们用 16 个噬菌体对北京、南京、上海三地金葡萄 469 株进行定型,结果可以分型者占 80%,上海菌株中可以定型者占 88.2%^[1]。各型中以 80 型菌株最为常见,占定型 375 株中的 30.4% (114 株),71 型菌也占一定比例 (5.6%)。

国外的流行株主要为 80 和 80/81 型。80/81 型通过溶源菌所携带的噬菌体可转变为 80/52/52 A 或 81/52/52 A^[3],80、81、80/81、80/52/52 A 和 80/81/52/52 A 乃相互不同的菌株,每一菌株又可有 2 个或 2 个以上的亚型。英国在 1963 年发现 83 A 型金葡萄菌是引起医院的交叉感染的菌株。71 型菌株可引致流行性的皮肤化脓性感染,上海第一医学院 50 例皮肤感染的金葡萄菌中 71 型及有关菌株占 24%。

金葡萄的噬菌谱和敏感谱有一定联系,Knight 等发现 90% 耐药菌株属 III 组噬菌体分型^[4],Bynoe 等^[5]认为院内分离的菌株以 III 组为主,对常用抗菌素如青霉素、四环族抗菌素等普遍耐药。傅正恺等^[6]发现不同噬菌体型菌株对各种抗菌素的敏感性不同,75/77/76 型菌株除对氯霉素、新霉素和红霉素外,对常用抗菌素如青霉素、链霉素、金霉素、土霉素、四环素、合霉素等的耐药百分比均在 90% 以上,且对每一抗菌素的耐药程度均较 80 型菌株为高。80 型菌株对青霉素往往耐药,而 90% 以上的菌株却对新霉素和红霉素敏感。作者等^[7]继又以 22 株噬菌体对 524 株金葡萄菌进行分型,可分型者 430 株,占 82.1%。噬菌体谱型达 80 种之多,其中以 77 及 80/81 为最多见,其次为 75/77、81、52/52 A/80/81 与 80 型。按组别分则以 III 组为最多见。化脓性感染以 80/81 型、术后感染以 77 型为多。我们测定北京、上海和南京三地金葡萄 435 株的噬菌谱和敏感谱,发现 I 组金葡萄菌对青霉素的耐药(>5 单位/毫升)百分比最高,占 38.2% (如以 >1 单位/毫升为临界浓度,则为 92.2%);III 组金葡萄菌占 32.1%,混合组及未定型组各占 23.8% 和 22.4%,而 II 组中无一株对青霉素耐药者(如以 >1 单位/毫升为临界浓度,则 III 组、混合组、未定型组及 II 组各为 94.2、92.7、82.3 及 67.6%)^[11]。对四环素的耐药以未定型组为最多,占 58.8%,III 组为 54.2%,I 组为 39%,II 组中仅 5% 耐药。对氯霉素耐药者亦以 III 组为最著,占 45.7%,II 组最低,为 5%。除 III 组中有 14.6% 菌株对红霉素耐药,其他组中很少有耐药者。

院内外分离的菌株(院内 44 株、院外 90 株)在噬菌体分型分组上无显著差异,I 组菌株各占 1/3,主要是 80 型;从敏感谱而言,则院内菌株对青霉素和四环素耐药者显较院外菌株为多,对氯霉素和红霉素则院内外菌株均相当敏感,院内菌株无一耐药,院外耐药者分别为 4.5 和 1.1%。

谭世熹等^[8]用血清玻片凝集法对 109 株金葡萄菌(凝固酶阳性)进行分型,发现第一组(有 e、i 因子)占 35.7%,第二组(无 e、i、k 因子)占 34.3%,第三组(无 e 因子)占 11.4%,第四组(有 k 因子)为 17.2%,一株未能分组。带菌者中第三组最多(53.8%),病人中则以第一、二两组为多见。

金黄色葡萄球菌的各种代谢产物及致病机制

金葡萄的各种代谢产物可能是该菌致病的物质基础,一般可分为毒素与酶两类^[9]。

毒 素

1. 外毒素 是一种毒性较强的物质,可从金葡萄菌培养滤液中获得,家兔皮下注射后可发生坏死。在人类金葡萄菌感染中,外毒素可引致毒血症和坏死性细支气管炎,肠内伪膜病变亦可能为外毒素所引起。

2. 肠毒素 乃一种水溶性蛋白,有催吐作用。

3. 杀白细胞素 大多数致病性金葡萄菌可产生数量不等的杀白细胞素而破坏白细胞,且金葡萄菌被白细胞吞噬后在白细胞内仍可生存,继又逸出而侵袭各种组织和器官。麻疹病毒和流感病毒为金葡萄菌入侵创造有利条件。

其他次要的毒素有溶血素及红疹毒素,溶血素有多种,其致病性可能不大,红疹毒素可使患者产生猩红热样皮疹。

酶

1. 血浆凝固酶 绝大多数的致病性金葡萄菌可产生血浆凝固酶,与金葡萄菌的致病性有关。血浆凝固酶作用于血浆或纤维蛋白后可在球菌周围形成一层纤维素保护膜,从而防止血清中各种抑制物质的作用和球菌为白细胞所吞噬。血浆凝固酶又可引致血栓形成,通过细菌栓子和细菌的透明质酸酶而使病变扩散。血浆中必须有凝固酶反应因子,血浆凝固酶始能发生作用,豚鼠的血浆中不含该因子,因此金葡萄菌对豚鼠不易致病。

2. 青霉素酶 临床上所见的耐药金葡萄菌多数可产生青霉素酶。有人认为自然界中的金葡萄菌原先都能产生青霉素酶,由于长期寄存和适应于人类的鼻咽部而逐渐丧失其功能。青霉素的应用使敏感菌株趋于消灭,于是产生青霉素酶的菌株逐渐取而代之,因此产生青霉素酶的菌株可能不是由原先敏感的菌株变异而来,经体外训练成为耐药的菌株并不产生青霉素酶的事例足为佐证。青霉素酶能破坏青霉素主核中的内酰胺环,使成为无抗菌作用的青霉素酸。

其他次要的酶有纤维溶解酶、透明质酸酶、磷酸酶、蛋白酶、脂酶等。

金黄色葡萄球菌的耐药性问题

金葡萄菌和其他细菌相同,其耐药菌株的增长和抗菌素的广泛应用有密切联系,由于金葡萄菌易于获得耐药性,因此这一问题在金葡萄菌尤为突出。金葡萄菌对青霉素的耐药性已普遍增加,各地的报告均已接近90% (临界浓度为 >1 单位/毫升),但医院内外仍存在着一定差异,门诊菌株对青霉素敏感者仍达40%。医院或病室内连续应用链霉素、氯霉素、四环族抗菌素、红霉素或新生霉素6个月至一年后,约50—70%的菌株对上述各种抗菌素产生强大的耐药性^[10]。金葡萄菌对卡那霉素、新霉素、杆菌肽、万古霉素及各种新型青霉素的耐药情况较好,但以上药物在国内应用时间尚短,应用例数尚少,故尚难作出球菌对这些药物不易产生耐药性的定论。金葡萄菌菌株对甲氧苯青霉素及苯甲异恶唑青霉素耐药者已有出现,且有日益增长的趋势,是值得注意的一个现象。

耐药菌株的毒力有无改变? 关于耐药菌株的致病力和毒力有无增加,目前尚无一致意见。Grogan等^[11]认为噬菌体型80/81的金葡萄菌比其他菌株的毒力强。根据小白鼠

实验的结果,说明细菌的毒力与来源、噬菌体型、抗菌素敏感性等因素无关。耐药菌株由于对多种抗菌素具有强大的耐药性,因此所引致的疾病往往无法控制,致患者的病情每较严重。耐药菌株的毒力问题需做更多的工作加以阐明。

停用抗菌素一定时期后,耐药金葡萄菌株即见迅速减少。Kirby^[12] 报告在应用氯霉素较四环素为多的四个月内,耐氯霉素的菌株为 20%, 后一阶段较多采用四环素,耐氯霉素菌株即减至 6%。国内的经验亦然,在病房中控制抗菌素用量或停用一定时期后,葡萄球菌对新生霉素及红霉素的敏感情况即有显著好转,敏感百分率各自 17.6% 和 29.8% 增高至 43.3% 和 69.5%^[13], 说明有计划运用抗菌素和“留一手”的重要性。至于金葡萄的耐药性产生后是否因停药而重转敏感,或耐药菌株为敏感菌株所替代,则有待于进一步的探讨。

耐药性产生的机制尚未完全阐明,主要有自发突变和适应两种学说。金葡萄对青霉素产生耐药后,其酶系统的代谢方式有所改变;其氨基酸代谢变为和革兰氏阴性杆菌者相似,即可利用简单的氨盐和葡萄糖以合成氨基酸,因而对青霉素具耐药性。金葡萄具青霉素酶者可破坏青霉素的主核,使青霉素失其抗菌作用。此外细菌胞壁代谢的改变亦可诱致耐药性的产生,但此种实验性耐药菌株一般不致病^[14]。

如何防止耐药菌株的发生和发展是值得今后重视的一个课题。应用任何抗菌素必须有明确的指征,联合用药尤宜审慎,除特殊情况外尽可能不用于预防感染,并避免局部应用。做好病区内的消毒隔离工作、管理和治疗带菌者,以防止耐药菌株的交叉感染;保留一定数目的有效药物,以备不时之需,有计划和轮替应用抗菌药物,这对金葡萄感染更具重要意义^[10]。

流 行 病 学

金葡萄的传播及交叉感染可造成金葡萄感染的流行,受威胁较著者为外科、灼伤患者以及新生儿,其蔓延的迅速、控制的困难和后果的严重可和烈性传染病相比拟。婴儿室和灼伤病房被迫暂时收容新生儿和患者的事例亦时有所见。我院妇产科医院婴儿室曾发生一次脓疱疮流行,169 个工作人员中的带菌率为 23.1%, 其中婴儿室工作人员的带菌率尤高,为 33.3%; 同期产妇 40 名的带菌率仅 5.4%。在婴儿室的各种用具及空气取样标本中均分离出金葡萄。经过通风、消毒和治疗带菌者(新霉素-杆菌肽溶液滴鼻)后才控制流行。

很多作者指出交叉感染是院内金葡萄散布的重要原因,金葡萄感染灶是耐药菌株的主要来源,其次为带菌者。患者的敷料、衣服、使用器皿、床铺、被褥等都可成为耐药菌株所污染。如杭州某医院曾抽查 5 个有开放性化脓病灶的患者,在 3 例的褥单上分离到同型金葡萄菌株。当整理床铺和更换敷料时常造成细菌的广泛传播,致医务人员及住院病人的手、鼻、咽、眼等暴露部位,以及周围空气及地板上的尘埃均满布细菌,由此可见,交叉感染之易于发生而难于控制。Nahmias 等^[3] 曾作图说明金葡萄的传播情况(图 1), 可供参考。

带菌问题是值得注意的,葡萄球菌带菌者除可散布细菌造成交叉感染外,带菌者本人亦常可因而获得疔、疖、麦粒肿等金葡萄感染。各作者报告的带菌率不一, Miles^[15] 报告门诊初诊病人的带菌率为 40—50%。带菌可是暂时的或永久的。海广道^[16] 发现院内医

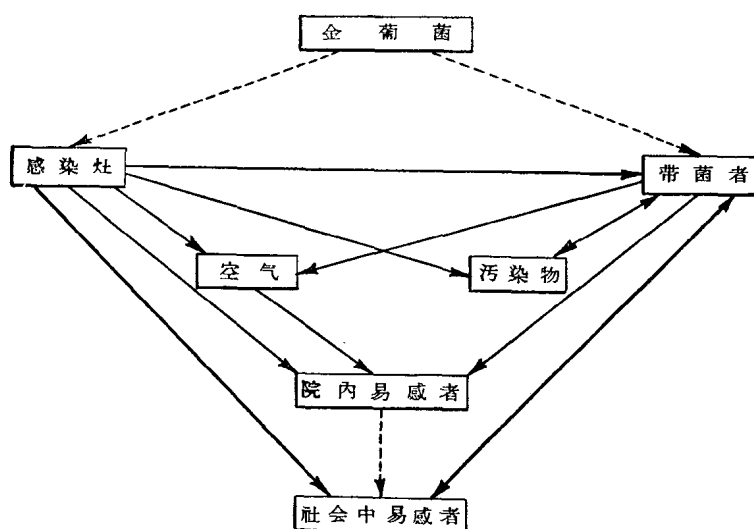


图1 金黄色葡萄球菌的传播情况

务人员的带菌率为 32.5%，病人为 24.2% 而院外学生仅为 0.7%。虞佩兰^[17] 发现新生儿出生最初 6 小时内，其鼻咽部大多无菌，而第五天后鼻拭分离出金葡菌者达 90% 以上。上海某医院烧伤病房工作人员的带菌率达 100%。我们调查了 2 个外科病室、手术室和一个内科病房的工作人员，发现鼻腔金葡菌带菌率平均为 17.5%；但其中公务员无一带菌，同时病人的带菌率为 16%。鼻腔带菌一般较咽部为高，可能与鼻腔解剖异常如息肉、中隔弯曲等有关；我们的调查亦有同样发现，24 例带菌者中 18 人有慢性鼻咽疾病，对照组 13 人中仅 3 人有之。

为防止院内的葡萄球菌交叉感染，应做好下列几点：

1. 有散布耐药菌株可能的患者应争取单独隔离，至少亦需避免和易感者放在同一病房中。
2. 做好病室内的消毒隔离制度，重视手术前的皮肤准备，利用有通风设备或有空气封锁的换药室换药，和妥善处理敷料。
3. 管理和治疗带菌者，可采用杆菌肽-新霉素溶液滴鼻，或油膏涂抹局部，以暂时消灭鼻腔中的金葡菌。
4. 有计划地和有指征地运用抗菌药物。

几种严重葡萄球菌感染

葡萄球菌败血症 葡萄球菌败血症在各种败血症中占首位，我院十年来共收治各种败血症 347 例，其中金葡菌败血症共 119 例，白色葡萄球菌败血症共 52 例，二者占全部病例的 49.2%，几近半数^[18]。白色葡萄球菌作为败血症的致病菌以往重视不够，常被认为是污染而延误诊断和治疗。白色葡萄球菌败血症大多发生在严重原发疾病的基础上，临床表现与金葡菌所致者无明显差异。致病菌的主要入侵途径为皮肤，38% 患者在发病前有各种皮肤感染，部分患者的致病菌由呼吸道侵入(8.2%)。近数年来继发于严重灼伤的患者和农民患者日益增多，值得注意。本病的病死率在国外依然较高，接近 50%，高者甚

或到达70%,显然与抗菌素广泛应用和致病菌强大耐药有关。国内的病死率为15—30%,农民患者的预后似较城市患者为好,可能由于致病菌比较敏感,因而控制较易。葡萄球菌败血症和革兰氏阴性杆菌败血症一样,可发生中毒性休克和出现双峰热,但其发生率较后者为低(双峰热各为17%与33%,休克各为11.1%与20%),而各种化脓性并发症如软组织脓肿、脑膜炎、肝脓肿、骨髓炎、脓胸等几仅见于葡萄球菌败血症(肺炎球菌和溶血链球菌败血症在1953年后仅偶有所见)^[18]。

葡萄球菌肺炎 金葡萄肺炎多见于婴儿,麻疹后尤易发生,伴有较高的病死率。成人患者较少,但近年来亦有增多的趋势;徐成斌等^[19]和翁俊^[20]各报告44例和42例,病死率为15.9%和18%。早期辨认和及时治疗为获得成功的主要关键。患者精神萎靡、反应迟缓、发热不过高而迁延日久,可有脓血性痰,为量不多,粘稠不易咳出。X线所见肺炎的症状有炎症的多发性、空洞形成、蜂窝状改变、肺大疱形成等;肺大疱的发现对诊断有一定的价值,虽然血、痰培养呈阴性结果,仍可结合临床判断为本病。细菌学检查如血、痰、胸水、皮肤脓灶、骨髓培养等可检出病原菌。金葡萄在呼吸道可形成坏死性伪膜,与见于肠道者相同。呼吸道病毒如麻疹、流感等病毒与金葡萄合并感染时,可互相影响而使病情加重。Miller等指出,金葡萄单独不易侵袭完整的粘膜,但当其他病原体如流感病毒损伤了呼吸道粘膜,即为该菌创造了良好的立足条件。

張兆統等^[21]总结1962年北京第二传染病院收治的麻疹合并肺炎一千余例,有二点体会:

1. 病情发展迅速,治疗棘手,往往患儿初入院时呼吸循环功能尚好,但数小时内即可恶化,体征与病情每不相平行。

2. 金葡萄对大多数常用抗菌素具耐药性,对红霉素的耐药性亦在迅速增长,而对杆菌肽尚较敏感,与临床疗效符合。

葡萄球菌肠炎 葡萄球菌肠炎乃肠道菌群失调而致的二重感染,多发于应用广谱抗菌素及肠道手术后,年老患者而有慢性消耗性疾病者尤易发生,病死率高,一般为20—50%。国内自1959年以来始予重视,报道病例渐见增多,中华内科杂志1963年综合21例^[22],病死率为38.6%。北京某医院自1961年至1963年底共观察了193例,主要继发于麻疹肺炎,死亡23例^[23]。另一医院2年半来共收治63例,大多伴有急性或慢性疾病,其中恶性肿瘤占1/3;肠炎发生前曾行手术者36例,应用过一种或多种抗菌素者57例。11例曾用抗代谢或抗癌药物。死亡16例,半数死于肠炎本身^[24]。我院24例中13例死亡,内5例直接死于本病及尿毒症,2例死于真菌性肠炎,2例死于败血症(内1例为真菌败血症),4例死于原发疾病如白血病、何杰金氏病、冠心病伴有阿斯综合征、门脉高压症等^[25]。症状多于术后3—5日或用广谱抗菌素后3—6日(2—20日)开始,均系急起发病,以腹泻为最普遍,每日大便3—20余次不等,呈黄绿色稀汤或蛋花汤样,约半数含有伪膜,大便量每日为3000毫升左右。伪膜外观为半透明蛋花样物质,长短大小不等,长者可达100厘米以上。此外,尚有呕吐、发热、腹痛、腹胀等症状,腹痛大多不剧烈,肠鸣声一般亢进,吐泻显著者每伴有脱水、休克及电解质紊乱,血非蛋白氮每有升高。大便直接涂片可发现大量革兰氏阳性球菌,动态观察更具诊断价值,培养可得金葡萄(我院17例培养中13例为金葡萄,4例为白色葡萄球菌),血培养有时亦呈阳性。致病菌对常用抗菌素普遍耐药,

而对甲氧苄青霉素、苯甲异恶唑青霉素、杆菌肽及卡那霉素则大多敏感。病理检查可见小肠及结肠有显著炎症改变,部分粘膜面有纤维素和炎症细胞组成的伪膜。炎症细胞尚浸润至粘膜下层,甚至肌层,在伪膜中可见散在的革兰氏阳性球菌,偶见聚集成堆的菌落。本病的治疗关键在于早期诊断和早期正确治疗,在24小时以内开始治疗者大多治愈。

葡萄球菌脑膜炎 葡萄球菌脑膜炎约占各种化脓性脑膜炎的1—2%。广慈医院^[26]传染病科10年来收治各种化脓性脑膜炎4028例,其中脑膜炎双球菌脑膜炎2164例,占53.7%;肺炎双球菌脑膜炎724例,占18%;葡萄球菌脑膜炎52例,占1.3%。本病多见于2岁以下的幼儿,但成人患者亦占一定比例,各季均有发病,较多见于7—9月,乃与夏秋季皮肤感染较多有关。本病的病死率仍较高,在抗菌素应用前几全部死亡。广慈医院52例中27例死亡,病死率为52%。本病的症状与其他化脓性脑膜炎并无差异,但有二点值得注意:

1. 颈项强直较其他化脓性脑膜炎为多见,且强度亦较高。
2. 皮疹除瘀点外尚可见到荨麻疹、全身性小脓疱和猩红热样皮疹,其中尤以全身性小脓疱最具特征性。Wilson等^[27]曾强调指出,一旦有脓疱性瘀点或紫癜,或有皮下脓肿发生时,则在诊断时即有强烈支持本病的可能性。由于本病的起病情况不及流行性脑脊髓膜炎急骤,病程较为潜进,加以脑脊液清浊不一,初起时脑脊液内细胞总数可低于1000/毫米³,因此部分病例在入院时可误诊为流行性乙型脑炎、结核性脑膜炎等。金葡萄菌可自远处病灶通过血行播散而侵入中枢神经系统,或由原发感染区直接蔓延,亦可由颞骨骨折性外伤、神经外科手术或诊断性穿刺而直接引进。所分离的致病菌仅部分菌株对红霉素、氯霉素及四环族抗菌素呈敏感性,对新型青霉素、杆菌肽及卡那霉素则大多敏感。

葡萄球菌心内膜炎 葡萄球菌心内膜炎每继败血症后发生,病死率为50—80%,其发病率近年来亦有增高,在心前区不一定听到多变的杂音,国内的报道尚少,在此不加详述。

葡萄球菌感染的血清学诊断

各种葡萄球菌感染的诊断自应以临床表现和阳性培养为主要依据,血清学检验一般仅适用于隐匿葡萄球菌感染的诊断。Lack等^[28]在骨科病人中进行抗 α -溶血素、抗杀白细胞素、抗凝固酶及抗葡萄球菌激酶等四种血清学试验,认为抗杀白细胞素和抗 α -溶血素对诊断的帮助较大。杀白细胞数(正常值为<16单位)的升高比抗 α -溶血素更为稳定。在128例证实为骨或关节感染患者中,48%的抗 α -溶血素试验呈阳性结果,30%可疑,22%阴性。在已证实的95例中,抗杀白细胞素试验阳性者占75%、可疑者20%、阴性者5%。对18例葡萄球菌骨髓炎平行地进行四种血清学试验,结果17例的白细胞素试验阳性、16例的抗 α -溶血素试验阳性,而抗凝固酶试验及抗葡萄球菌激酶试验阳性者各仅9及7例。Lack等认为,各种试验在感染过程中有效价升高者比一次绝对值高者更具诊断意义,在诊断隐匿葡萄球菌感染时最好同时采用两种试验。

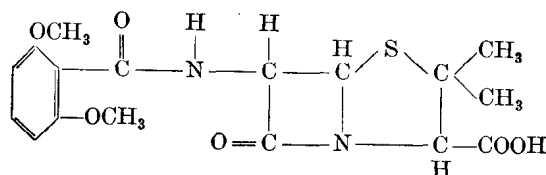
严重葡萄球菌感染的治疗

在严重葡萄球菌感染中,早期诊断从而获得早期治疗是个关键性问题。除抗菌药物

外,在治疗时还应重视提高机体抵抗力、纠正水和电解质紊乱、抢救中毒性休克等综合措施。抗菌素与丙种球蛋白、特异免疫血清、抗杀白细胞素等合用在某些情况下可能收到一定效果,但目前尚不宜推广应用。

处理耐药菌株所引起的各种感染,各地可按具体情况而选用新型青霉素、红霉素、杆菌肽、金霉素等及各种组合。新霉素的毒性较强,万古霉素和瑞斯托霉素国内尚未生产,而毒性亦嫌过强,不宜列为常规用药。国产的新型青霉素有甲氧苯青霉素和苯甲异恶唑青霉素二种,前者供肌肉注射用,后者系口服制剂(注射制剂亦已试制成功)。鉴于部分葡萄球菌菌株对青霉素 G 依然敏感,而青霉素 G 对敏感菌株的杀菌作用又较各种新型青霉素为强,因此在敏感试验结果未获知前,宜同时采用青霉素 G 和新型青霉素,结果揭晓后再行调整;停用其中一种,或按测定结果加用其他抗菌素如链霉素、红霉素、杆菌肽等以求获得协同作用。根据蓝鸿泰等^[29]的报告,甲氧苯青霉素及苯甲异恶唑青霉素与链霉素、红霉素、杆菌肽等合用时可出现协同作用,与新霉素、卡那霉素等合用可出现累加作用。发现葡萄球菌肠炎时应立即停用原来应用的抗菌素,选用抗金葡菌有效的抗菌素如新型青霉素、红霉素、新生霉素、新霉素等;Rutenburg 等^[30]以苯甲异恶唑青霉素治疗 10 例,全部获救,我院亦有同样经验;加用乳酸杆菌制剂或正常粪便的细菌悬液,可能也有一定帮助。兹对甲氧苯青霉素及苯甲异恶唑青霉素二药略予介绍。

甲氧苯青霉素(BRL 1241, methicillin 或 celbenin),其化学结构如下:



本品耐青霉素酶而不耐酸,主要应用于耐药性葡萄球菌感染。葡萄球菌对本品的敏感度为 1—4 微克/毫升,我们曾测定 101 株的敏感度,其平均值为 3.23 微克/毫升^[31]。就青霉素 G 敏感菌株而言,本品的最低抑菌浓度高出青霉素 G 5—10 倍以至 100 倍;就青霉素 G 耐药菌株而言,则其抗菌作用较青霉素 G 强 50 倍或更多,其最低杀菌浓度仅略高于最低抑菌浓度。体外及体内的葡萄球菌对本品均可产生耐药性,但系缓慢产生,天然耐药菌株亦非罕见(2.2%)。

肌肉注射后吸收良好,血清浓度与肌肉注射同量青霉素 G 者相仿。注射 1 克后高峰浓度于半小时到达,为 17.6 微克/毫升,1、2、4 及 6 小时的浓度分别为 15.3、5.3、0.9 及 0.2 微克/毫升。在肝、肾中有较高浓度,在胆汁中的浓度为血清浓度的 2—2.5 倍。约 2/3 的肌肉注射量于数小时内从尿中排出。本品和人血清蛋白的结合率为 20% 左右,和兔血清蛋白的结合率为 30—50%。

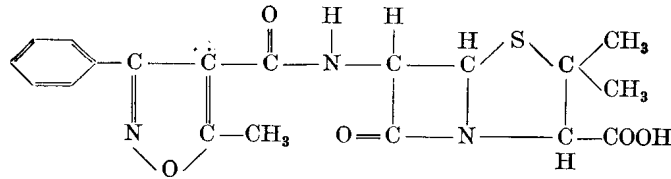
注射后局部有中等度疼痛,可发生皮疹或荨麻疹,个别病例可发生呕吐及轻度食欲减退。

每日肌肉注射 6—12 克(成人,每日 4—6 次,每次 1—2 克),儿童按每公斤 100 毫克计算,分 4 次注射。

临床上应用于严重葡萄球菌感染如败血症、肺炎等,已获得良好疗效。Bunn^[32]总结

文献中 100 例的治疗效果,治愈率为 79%,与万古霉素的疗效相接近,而无后者的缺点。Sabath 等^[33]以本品治疗严重葡萄球菌肺炎 63 例,内 36 例死亡,纠正后的病死率为 40%。我们以本品治疗各种严重葡萄球菌感染 22 例,9 例败血症中 7 例的感染得以控制,一例好转,一例无效。13 例麻疹后肺炎 11 例治愈,一例好转,一例无效,无一例死亡^[34]。本品不宜应用于其他球菌感染,预防应用亦不宜推广。

苯甲异恶唑青霉素(P-12, BRL 1400, oxacillin 或 prostaphlin)的化学结构如下:



本品耐酸,同时耐青霉素酶,主要用于耐药葡萄球菌感染。就耐药性葡萄球菌而言,其抗菌作用较甲氧苯青霉素强 10 倍左右,我们曾测定 101 株金葡菌对本品的敏感度,其平均值为 0.29 微克/毫升^[31]。对敏感葡萄球菌的作用还不如青霉素 G,但较甲氧苯青霉素为强。本品的最低杀菌浓度为最低抑菌浓度的一倍以上。细菌对本品及甲氧苯青霉素有交叉耐药性。耐本品的葡萄球菌已有发现,但较甲氧苯青霉素为少。

口服后迅速吸收,血清高峰浓度于 1/2—1 小时到达。单次口服 1 克后,高峰浓度为 4—17 微克/毫升,4 小时为 0—0.55 微克/毫升。加用羧苯磺胺每日 2 克后,其血清浓度可增高 1.5—4 倍。肌肉或静脉内注入后血清浓度较口服等量高 1/3 至 1 倍以上。约 20—25% 的口服量于 6—12 小时内自尿中排出,肌肉注射后 45% 在 8 小时内自尿中排出。约 80—90% 的本品在血中和蛋白结合^[35]。

副作用不多见,在 80 例脓皮病中(每日 2 克)发生轻度胃肠道反应如中上腹不适,腹痛、腹胀、腹泻、胃纳减退、腹鸣者 12 例 (15%),历时一日而止,反应在继续用药情况下消失。22 例的每日剂量为 4—6 克,其中 4 例发生呕吐,但一般轻和,5 例有轻度胃纳减退或腹泻,2 例出现皮疹(丘疹和麻疹样)。局部注射处可感轻微疼痛。

每日口服 50—100 毫克/公斤,每 4—6 小时给药一次,饭前一小时或饭后二小时服用。肌肉注射量成人每 4—6 小时 0.5—1.0 克。临床上应用于各种葡萄球菌感染, Rutenberg 等^[30]以本品治疗 302 例(多数为葡萄球菌感染),238 例 (78.8%) 获有良好疗效。我们以本品口服治疗严重葡萄球菌感染 18 例,15 例治愈,60 例脓疱疮患者服用本品后 57 例痊愈。本品虽对葡萄球菌感染有肯定疗效,但全身感染患者的退热较慢,个别病例的血培养可持续阳性达 5 日之久,皮肤感染患者治疗后可有复发情况,说明本品口服后吸收不够稳定,其血清浓度未能达到理想水平。因此当处理严重葡萄球菌感染时,开始以采用本品注射剂或甲氧苯青霉素为宜,待病情稳定后再换用本品口服^[35]。

参 考 文 献

- [1] 戴自英等:金葡菌的噬菌体分型及敏感谱,1964 年黄山传染病学术会资料。
- [2] 傅正愷等:中华医学杂志,49: 649, 1963。
- [3] Nahmias, A. J. et al.: *New England J. Med.*, 265: 74, 1961.
- [4] Knight, V. et al.: *J. Clin. Invest.*, 33: 1190, 1954.