

三年来美英傳染病学文献述要

(1954—1956)

周 耀 南 編 譯

人 民 衛 生 出 版 社

第一章 抗生素治疗

使用以霉菌为来源获得的抗生素治疗感染迄今已有近二十年的历史，成为医学上的一个新时代。抗生素的使用已很广泛。由制造量及销售价值即可指示出其使用的广阔和深度。1953年美、英制造的抗生素量如下：青霉素 372 吨，链霉素 187 吨，广谱抗生素 209 吨。1952年美国生产的抗生素的总产值为两亿六千万美元。

在近 4,000 种已知的抗生素中，仅有以下十余种在临床上获得广泛的应用⁽¹⁾。按其发现年份的先后排列如后：青霉素、短杆菌素、链霉素、杆菌肽、氯霉素、多粘菌素、金霉素、新霉素、烟酰胺霉素、地霉素、紫霉素、红霉素、碳霉素及四圈素。

Reimann 氏⁽²⁾认为在字义学观点看来，抗生素这一名词不如用“抗微生物素”(antimicrobics) 能更好地表达其含义。因此类物质系用于攻击微生物者，而非概括地针对生物体。

不适当及广泛地使用抗生素亦产生了许多不利效应，可分为下列三类：

一、不适当地使用抗生素产生了抗药性的菌株及重叠感染。

二、抗生素引起的副作用及变态反应可很严重，有时可致命。滥用抗生素使这些危险有增加。

三、对某些病毒疾病使用抗生素并无效果而滥用之，或用不必要的抗生素作预防(包括外科清洁创口)，既无合理根据，且亦使医院内交叉感染问题更为复杂化。

虽然在文献中不断地提出不恰当使用抗生素的害处，在

美国及英国仍是持續地有此項情况存在。如 Davies 等氏报告⁽³⁾美国一个地区的一年內 5,781 次出診所遇到的 1,375 次感染大部为上呼吸道感染。其中輕性呼吸道感染者 698 例，仅 5 例需用抗生素，另 3% 發生并發症的病例，亦需用抗生素治疗。另有細菌性肺炎 96 例，闌尾炎 7 例。虽仅在医师認為有必要时給予化学藥物治疗（包括抗生素），但已对 1,214 例給予青霉素，达全部例的 $\frac{1}{5}$ ，較处方醋柳酸或其他藥物的次数远过之。另外使用了广譜抗生素 207 次，磺胺 985 例。对絕大数病例抗生素的使用为不必要者，構成了严重的浪費。最近且有变本加劇的傾向，如常对一未診斷出或已知的感染使用兩种或更多种的抗生素，有时且并用促腎上腺皮質激素或皮質素类（皮質素、氫皮質素、去氫皮質素 Prednisone，去氫皮質素 Prednisolone），認為如此可保証有更好及迅速的治疗效果。劝告停止这些濫用，但常难获得医师、病人及其家屬的同意。

Goldsmith 氏⁽⁴⁾复習了有关文献后，未能發現在人体維生素营养与对抗感染的抵抗力間有任何关系。抗生素治疗是否干扰維生素的吸收或利用亦不能肯定。故現在不能对治疗某些感染使用抗生素时应加用何种維生素作出建議。

抗生素治疗时代对磺胺藥物价值的新估計：Yow 氏⁽⁵⁾認為磺胺藥物較由霉菌产生的抗生素的效果差，但較少引起身体的正常菌叢的猛烈改变，亦較少产生感染时或其后的重叠感染。磺胺藥物用于治疗腦膜炎球菌感染、菌痢、軟下疳及砂眼仍很有效。但美国藥典第 15 版已將以下三种磺胺藥物刪除：氨苯磺胺、磺胺噻唑及磺胺脒。在美国磺胺藥物的使用量与抗生素比較时已远較小，1952 年磺胺藥物的总产值为 四千万美元。

参 考 文 献

1. Welch, H., Antibiotics & Chemotherapy. 5 (Suppl. 1) : 1, 1955.
2. Reimann, H.A., Arch. Int. Med. 98 : 639, 1956.
3. Davis, R.B. et al, J.A.M.A. 161 : 1617, 1956.
4. Goldsmith, G.A., New Eng. J. Med. 254 : 165, 1956.
5. Yow, E.M., Ann. Int. Med. 43 : 323, 1955.

第一节 細菌对抗生素發生抗藥性問題

Spink 氏⁽¹⁾、Finland 氏^(2,3)、Dowling 氏⁽⁴⁾、Lepper 氏⁽⁵⁾及 Clough 氏⁽⁶⁾分別对細菌产生抗藥性的問題加以評述。都指出最主要者为近数年来对各种抗生素有抗藥性的葡萄球菌菌株显著增多。其他細菌对各种抗生素的敏感度亦有了改变。發現在近五年来除葡萄球菌外，大腸杆菌及变形杆菌对一种或多种抗生素的抗藥性亦有增高。腸球菌及假單胞菌屬对大部分抗生素單用时有抗藥性⁽⁷⁾。而溶血性鏈球菌及非溶血性鏈球菌、肺炎球菌、腦膜炎球菌、淋球菌及流感杆菌对抗生素的敏感性無显著改变⁽²⁾。

在医院內获得的感染，較多为抗藥性菌株所引起。这些抗藥性菌株的产生与抗生素的广泛使用有密切关联。有时在使用抗生素治疗时，可有抗藥性細菌引起重叠感染而發生严重后果。如在使用四圈素及金霉素治疗 56 例肺炎时俱有良好疗效，但三例分別并發葡萄球菌腸炎、肺念珠菌病及肺麴菌病⁽⁸⁾。抗生素治疗时發生的葡萄球菌性腸炎常为致命者。近年来报告的例数有增多，指示發生此項并發症的危險性在增加。Newman 氏对此問題曾加以評述⁽⁹⁾。一例六个月的嬰兒因眞皮感染而使用氯霉素治疗，在第 12 天时因肺炎球菌性腦膜炎而致死⁽¹⁰⁾。于医院內作泌尿道診斷性或治疗性操作或手术，

亦常有抗藥性菌株感染的并發。Kirby 等氏⁽¹¹⁾發現放置保留尿管的病例,其尿內培养出的細菌有 10% 以上系有抗藥性者。

由于抗藥性的葡萄球菌菌株感染,已形成临床上严重問題,故本节就此問題重点地加以討論。

葡萄球菌抗藥性菌株的現况 最近大部分学者的报告称 60—80% 的葡萄球菌菌株为有抗藥性者。如 Knight 氏⁽¹²⁾自病例分离出的葡萄球菌菌株有 50% 对青霉素有抗藥性,10% 对四圈素組抗生素有抗藥性。使用四圈素組治疗的病例,86% 的菌株在 4—5 天內已有抗藥性产生。在使用四圈素組治疗的病例中分离出对青霉素有抗藥性菌株的比数亦最高,而在未用抗生素例中最低。进一步的研究發現 65% 的葡萄球菌菌株对金霉素、地霉素、鏈霉素及青霉素有抗藥性⁽¹³⁾。Wise 等氏的觀察⁽¹⁴⁾指出在医院內病人分离出对青霉素有抗藥性的葡萄球菌菌株的比数,粗略地与医院內所用青霉素的量成正比例。但 Meleney 氏的經驗⁽¹⁵⁾稍有不同,發現对青霉素有抗藥性的菌株比数从未超过 43%,而 1953 年仅为 22%。

葡萄球菌抗藥性菌株感染的严重性 由于葡萄球菌感染而死亡的病例数在增加中。如 De Vries 等氏报告⁽¹⁶⁾一医院在 1950 年所作尸体解剖病例,仅 5 例系因葡萄球菌感染死亡,1954 年則增至 87 例,大部葡萄球菌菌株对抗生素有抗藥性。White 及 Knight 二氏⁽¹⁷⁾指出有重度耗損性疾病的患者,为最常受到葡萄球菌侵犯者。用于治疗的药物如氮芥、肾上腺皮質素类,都使病人对抗感染的抵抗力有所减弱。注射針穿刺的部位,放置的靜脉插管部位及褥瘡为最可能的侵入門戶。一直在使用抗生素的病例尙可有以下情况發生:菌株原系对所用抗生素敏感者,在長期使用抗生素的过程中,轉变为有抗

藥性者。并發現⁽¹⁸⁾ 在醫院內葡萄球菌感染即使为并非常見者，对抗生素有抗藥性菌株的数目亦在增加中。使用四圈素組抗生素过程中亦对四圈素組抗生素發生抗藥性。Anderson 氏自一例用过青霉素、鏈霉素、金霉素、氯霉素及磺胺嘧啶者，分离出一株葡萄球菌对上述藥物俱有抗藥性⁽¹⁹⁾。Spink 氏在 1952—1955 年期间看到的葡萄球菌菌血症的病死率为 80%，指出并不比抗生素治疗时代前的数字低。并發現許多菌株对青霉素有抗藥性，即使在玻器內作敏感度测定为对其他抗生素敏感时，在临床上可無明显疗效發生⁽²⁰⁾。

葡萄球菌性敗血症 Wise 等氏报告⁽²¹⁾ 51 例葡萄球菌敗血症的病死率为 53%。菌株对各种抗生素有抗藥性的比数如下：青霉素 70%，鏈霉素 66%，地霉素 47%，金霉素 37%，氯霉素 2.5%。細菌对含有 1 微克/毫升濃度的抗生素呈敏感的菌株比数如下：紅霉素 88%，新霉素 30%，杆菌肽 26%，地霉素 23%，金霉素 21%，青霉素 17%，鏈霉素 2.4%，氯霉素 0。并用青霉素及杆菌肽、紅霉素及杆菌肽或碳霉素及杆菌肽治疗的病例俱恢复。

葡萄球菌性肺炎 根据 Rogers 氏的經驗⁽²²⁾，在近 15 年来葡萄球菌感染未有大量增多，但葡萄球菌性肺炎的病例则有增加。在有重度耗損疾病的病例，葡萄球菌已代替了肺炎球菌成为終末期的侵入者。Hausmann 等氏报告⁽²³⁾ 的 122 例肺炎中有 18 例为葡萄球菌性肺炎，40% 例以往患有肺部疾病，仅 6 例由使用青霉素获得助益。Beavin 等氏报告⁽²⁴⁾ 在一嬰兒室中有葡萄球菌性肺炎流行，引起 8 例死亡。开始时先有一系列的皮膚的葡萄球菌感染，嗣后由單株抗藥性菌株引起肺炎流行。

葡萄球菌性腸炎 在一嬰兒室內共有 21 名嬰兒，其中發

生一次累及 12 名的葡萄球菌性腸炎流行。4 例重病例發生皮膚病損及表皮松解⁽²⁵⁾。

創口的葡萄球菌感染 Rogers 氏的報告中指出⁽²²⁾創口的葡萄球菌感染數亦有增加。1949 年為 1%，而 1954 年已增為 10%。

醫院內交叉感染的重要性 醫院內的新生兒由於與醫務人員接觸很迅速地成為抗藥性葡萄球菌的帶菌者。如 Loh 等氏報告⁽²⁶⁾在醫院內生產的 60 名嬰兒在出生後第五天已有 30% 成為帶菌者。Gialdroni-Grassi 等氏報告⁽²⁷⁾早產兒在出生後數小時作鼻咽培養時，80—90% 無細菌生長。葡萄球菌為最早發現的寄居者，繼之有草綠色鏈球菌、腸球菌、溶血性鏈球菌及大腸桿菌類。所分離的葡萄球菌常為有抗藥性者。Ravenholt 等氏報告⁽²⁸⁾在一個醫院出院的新生兒中 37% 及產婦中 13% 發生對青霉素有抗藥性的葡萄球菌感染。1954 及 1955 年在另五個醫院又有相似情況發生。共有 24 例因之死亡。認為需更好地控制醫院內的帶菌者及交叉感染。

有利於葡萄球菌產生抗藥性的情況 Rountree 氏⁽²⁹⁾在從未用過抗生素的猿猴類中發現 19% 為葡萄球菌的鼻腔帶菌者。分離出的 23 株葡萄球菌俱對青霉素敏感。在文化高度發展的社會中 30—50% 的人為帶菌者，而分離出的菌株中 60—80% 對青霉素有抗藥性。現在都認為近年來葡萄球菌對抗生素的抗藥性有進行性增加，主要係由於廣泛及濫用抗生素的後果。抗藥性菌株已較以前引起更多的嚴重且不易控制的感染。可能係由於抗生素治療構成對葡萄球菌中的自然選擇，保留下更頑強的菌株，而與所熟知的原有的葡萄球菌已有不同。由 Howe 氏的報告⁽³⁰⁾可作為一傍證：在一醫院于 1954 年的前五年期間，創口發生對青霉素有抗藥性的葡萄球

菌菌株感染数有增加。但此后由于更合宜地使用抗生素及治疗此项感染，结果使之有显著减少。

但 Mc Dermott 氏⁽³¹⁾认为除葡萄球菌发生抗药性后所引致的感染不易加以控制外，由于现代化的治疗，使对葡萄球菌感染感受性很高的病例生存更长的时间，而使因葡萄球菌感染而死亡的病例数有增多。如由于胰岛素治疗使糖尿病例可接近正常的寿命，作大手术（如脾切除术、胃切除术或肺部分切除术）后的病人，使用皮质素类治疗，使用放射治疗，使用抗菌药物治疗，及更多地作静脉穿刺及活组织检查等都增多了发生葡萄球菌感染的机会。

形成小集落的葡萄球菌变种 Wise 等氏报告⁽³²⁾将葡萄球菌培养于含有抗生素的培养基内形成小集落的变种，亦自使用抗生素治疗的葡萄球菌感染病例分离出过。小集落的变种为无毒力者，但对抗生素的抗药性较其亲株更高。可在明显健康的动物体内保持生存。当在不含抗生素的环境下生长时能转换为亲株。某些株在转换为亲株后的毒力可较亲株更强。此种变种的存在可以解释某些病例使用抗生素治疗时失败的原因。

葡萄球菌对抗生素产生抗药性的机制 Fainbrother 氏提出一新的学说⁽³³⁾：发现在同一病灶内分离出的对青霉素敏感的葡萄球菌及对青霉素有抗药性的葡萄球菌为属于相同的噬菌体型别者。认为葡萄球菌原系一野生的细菌，能产生青霉素酶。在人体长时期居留后则失去此项能力。故对青霉素敏感的菌株系其变种。在暴露于青霉素的作用下，又转换到原来能产生青霉素酶的菌株。

根据上述证据，无疑地在近年来葡萄球菌抗药性菌株在临床上的重要性有增加。临床家应听从细菌学家的劝告，否

則將使此問題更行严重以致在治疗上束手無策⁽³⁴⁾。

防止葡萄球菌产生抗藥性具有重要的临床意义。Martin 等氏建議仅在指征及严重感染时使用抗生素⁽³⁵⁾。以下的真理常为医界所忽視且違反^(36,37)。一些輕性感染并不需要抗生素治疗, 清潔的外科手术亦不需要抗生素“保护”(Cover), 最适剂量的抗生素远較目前所用的为病人能忍受且無明显損害的最大剂量为有效且更安全。需要对上述不合理的应用加以糾正。

帶菌状态的消除 Gould 等氏报告⁽³⁸⁾在医院內病人由鼻腔內塗用地霉素乳膏 10 天, 可使葡萄球菌帶菌者率显著减少达三个月。且交叉感染的病例亦有减少。Tolloch 氏建議⁽³⁹⁾使用短杆菌素噴入鼻腔以消除鼻腔帶菌状态。

新抗生素对葡萄球菌的作用 紅霉素及新生霉素(Novobiocin)用于对常用抗生素有抗藥性的葡萄球菌菌株感染的疗效已很肯定。但为保持其有效性应限制其使用范围, 以免有对紅霉素或新生霉素有抗藥性的菌株出現。新西蘭政府公布限制紅霉素的使用于数种指定的疾病⁽⁴⁰⁾。

Garrod 氏試驗了八种新抗生素的对葡萄球菌的抗生作用⁽⁴¹⁾。由抑菌作用的强度排列如下: 微球菌素(Micrococcin), 紅霉素, 新生霉素, 抗生素 E129, 头孢子菌素 P(Cephalosporin P), Vancomycin。按杀菌作用的强度排列如下: Vancomycin, 抗生素 E129, 紅霉素, 新生霉素, Spiramycin。数种更新的抗生素可能在治疗葡萄球菌感染上有一定价值⁽⁴²⁾: 如 Oleandomycin, Streptogramin 等。

單种抗生素的使用有时尚不能控制葡萄球菌感染。最近有并用两种或更多的抗生素治疗的傾向。將在下节中詳述。

参考文献

1. Spink, W.W., Arch. Int. Med. 94 : 167, 1954.
2. Finland, M., New Eng. J. Med. 252 : 570, 1955.
3. Finland, M., Ibid 253 : 909, 969, 1019, 1956.
4. Dowling, H.F. et al, J.A.M.A. 157 : 527, 1955.
5. Lepper, M.H., Ann. Int. Med. 43 : 299, 1955.
6. Clough, P.W., Ibid 42 : 954, 1955.
7. Rantz, L.A. et al, Arch. Int. Med. 97 : 694, 1956.
8. B.M.J. 2 : 1146, 1956.
9. Newman, C.R., Ann. Int. Med. 45 : 409, 1956.
10. Collins, D.L., Canad. M.A.J. 75 : 664, 1956.
11. Kirby, N.M.M. et al, J.A.M.A. 162 : 1, 1956.
12. Knight, V. et al, J. Clin. Invest. 33 : 949, 1954.
13. Knight, V. et al, Ibid 33 : 1190, 1954.
14. Wise, R.I. et al, Am. J. Med. 20 : 176, 1956.
15. Meleney, F. et al, J.A.M.A. 153 : 1253, 1953.
16. De Vries, J.A. et al, Canad. M.A.J. 73 : 827, 1955.
17. White, A.C. & Knight, V., South Med. J. 49 : 1356, 1956.
18. Knight, V. & White, A.C., Ibid 49 : 1173, 1956.
19. Anderson, K., J. Clin. Path. 7 : 148, 1954.
20. Spink, W.W., Ann. New York Acad. Sc. 65 : 175, 1956.
21. Wise, R.I. et al, J. Clin. Invest. 33 : 973, 1954.
22. Rogers, D.E., Ann. Int. Med. 45 : 748, 1956.
23. Hausmann, W. et al, B.M.J. 2 : 845, 1956.
24. Beavin, D.W. et al, Lancet 2 : 211, 1956.
25. Smith, R.T., A.M.A.J. Dis. Child. 92 : 45, 1956.
26. Loh, W.P. et al, New Eng. J. Med. 256 : 179, 1957.
27. Gialdroni-Grassi, G. et al, Pediatrics 18 : 899, 1956.
28. Ravenholt, R.T. et al, Am. J. Pub. Health 46 : 1287, 1956.
29. Rountree, P.M., Lancet 1 : 719, 1956.
30. Howe, C.W., New Eng. J. Med. 255 : 787, 1956.
31. McDermott, W., B.M.J. 2 : 837, 1956.
32. Wise, R.I. et al, J. Clin. Invest. 33 : 1611, 1954.
33. Lancet 1 : 790, 1956.
34. Canad. M.A.J. 75 : 525, 1956.
35. Martin, W.J. et al, Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 29 : 379, 1954.
36. Lancet 2 : 1003, 1954.
37. Ibid 1 : 967, 1954.
38. Gould, J.C. et al, Lancet 2 : 988, 1954.

39. Tulloch, L.G., B.M.J. 2: 912, 1954.
40. Lancet 1: 193, 1956.
41. Garrod, L.P. et al, B.M.J. 2: 61, 1956.
42. Jones, W.F. et al, Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 93: 388, 1956.

第二节 抗生素的合并使用

自从临床上广泛使用抗生素治疗以来，就已注意到合并使用抗生素的问题。在玻器内所作的联合敏感度试验结果，指示抗生素的合并使用可产生协同作用、相加作用或对抗作用，视不同的抗生素的并用及在不同浓度下等而定。Welch 氏在 1954 年发表的抗生素手册⁽¹⁾中，已记载着对某些感染需合并使用两种或更多的抗生素治疗(包括与磺胺药物的合用)。但由实验室及临床上证实确有价值的合并使用，仅限于以下情况：

一、混合感染：单种抗生素的抗菌谱为有限度者，由玻器内敏感度测定发现需两种或更多的抗生素合用方能产生全面的抗菌作用。

二、肠球菌引起的心内膜炎并用青霉素及链霉素治疗。

三、布氏杆菌病使用链霉素及四圆素组的任一种抗生素合并治疗。

四、结核病使用链霉素及对氨柳酸或异烟肼治疗以延迟抗药性菌株的出现。

除去上述肯定有价值的情况外，近年来对各种重度感染使用各种方式的合并治疗，甚至在预防感染时亦有采取此项方式的趋势。迄今已报告有近一百种的合并应用的方式用于各种感染。且有日益增多及获得广泛应用的倾向。Welch 氏⁽²⁾在美国第四次年度抗生素讨论会上，就指出抗生素治疗时代按其发展可分为三个阶段。第一阶段为使用窄谱的抗生素(青

霉素及鏈霉素)时期。第二阶段为使用广譜抗生素(氯霉素及四圖素組等)时期。即將來到的为第三阶段,系抗生素合并使用时期,將以并用临床上發生协同作用的抗生素为主。

贊同并用抗生素治疗的学者認為抗生素的合并使用可以产生下述三点利益,而非單种抗生素的使用可获得者:

一、延迟或防止細菌有抗藥性菌株的出現。

二、加闊抗生素抗菌活动的范围。

三、对有相同抗菌范围的抗生素合并应用时,可以显著加强其作用,因而可以解决目前已存在的一些抗藥性菌株的感染。

这些学者指出的并用抗生素治疗的优点,都有大量玻器內实验結果支持。但在临床应用上,却發現实验室的观察(包括玻器內及动物实验性感染的治疗)与临床結果还不是密切平行的。如在玻器內葡萄球菌对并用两种抗生素时为敏感的,肯定可延迟其抗藥性出現,即使有抗藥性發生亦系低度者;但在临床上并不能看出与使用單种抗生素时有更截然不同的区别。至于加闊抗生素的抗生范围除在处理混合性感染外,在临床上应用范围不大。長期并用抗生素以預防感染(如在使用皮質素类治疗时)不可避免地將有抗藥性菌株出現,而可能引起感染。对利用合并抗生素治疗抗藥性菌株感染問題各学者討論得較多。尤其是葡萄球菌抗藥性菌株更为临床家所重視者。Finland氏⁽³⁾認為并用抗生素能解决目前存在的葡萄球菌抗藥性菌株引起的感染治疗問題。Elek氏⁽⁴⁾亦有相同的看法。Dowling氏报告⁽⁵⁾葡萄球菌在玻器內对青霉素、四圖素組及氯霉素分別为有抗藥性者,但在临床应用时,在部分例由并用青霉素及四圖素組中任一种抗生素或氯霉素产生滿意的疗效。在美国第四次年度抗生素討論会上⁽²⁾亦有一些报告并

用一种常用的抗生素(如四圈素組及青霉素)及一种新的抗生素(如新生霉素或Oleandomycin)治疗葡萄球菌感染有良好效果。并用新霉素及其他抗生素作为腸道手术的术前准备。对綠膿杆菌的泌尿道感染使用多粘菌素乙(Polymyxin B)及地霉素或四圈素合并治疗有协同作用⁽⁶⁾。

但对此項治疗方式，亦有人提出許多不同的意見。主要是認為实验室的發現，尙未在临床应用的經驗中获得相同程度的結果。在不同的环境中：玻璃內、实验室动物体内及病人由并用抗生素所产生的效应有差別。因此認為目前正在形成的趨勢，可能并未使抗生素治疗有更进一步的發展，且將使前节中述及的由于濫用抗生素招致的不利效应更有加重。最近美国的藥物制造商，已供应多种含有两种抗生素以固定比例配合的制剂，更引起許多学者的反对。因为这些制造商已在宣傳該項制剂对某种感染較其他抗生素單用，或两种抗生素單用，或以其他比例配合者为佳。因而將造成以下錯覺：此两种抗生素在使用規定的比例剂量下，將产生最适效果。感染的治疗应視病情及实验室發現(包括細菌学試驗)而定，其剂量应个别化，且需按治疗效果加以調整。有些制造商已在尽量利用此种机会出售抗生效能較低的抗生素。因此即使需合并治疗，亦应由医师决定所用的抗生素种类及其剂量。不但如此，尙有提出最近較多数的临床病例分析报告，仅系使用合并治疗的病例，不包括單用一种抗生素或其他有效抗生素治疗的病例作为对照，因此，其价值是有限度的，不能作为証实合并治疗更为优越的証据。尤其是許多在化学結構上相近似的抗生素的使用更应注意，如紅霉素与Oleandomycin其化学結構相似，葡萄球菌对紅霉素有抗藥性的菌株对Oleandomycin亦有交叉抗藥性。故換用結構上相近的新抗生素及常見抗生

素合并治疗，在临床上可能并無更多的益处。所以除去上述較為肯定其作用的并用抗生素治疗的情况外，尚待更多量有对照的临床材料，方能肯定合并使用的价值及其地位。

参 考 文 献

1. Welch, H., The Manual of Antibiotics, New York, Medical Encyclopedia Inc. 1954.
2. Antibiotic Med. & Clin. Therapy 4: 20, 1957.
3. Finland, M., Ann. New York Acad. Sc. 65: 191, 1956.
4. Elek, S.D., Postgraduate M.J. 32: 324, 1956.
5. Dowling, H.F., Antibiotic Therapy, Chicago, Year Book Publisher Inc. 1956.
6. Bunn, P. et al, J. Clin. Invest. 33: 920, 1954.
7. Welch, H., Antibiotic Med. & Clin. Therapy 4: 20, 1957.
8. Finland, M., Ibid 4: 17, 1957.

第三节 抗生素治疗时的反应

抗生素治疗时可發生多种副作用及变态反应，某些較輕微的可为病人所忍受，但有些可产生严重反应，甚至致命。有关此方面的文献在前数年已有大量發表。近三年来仍有相当多量的材料發表。某些較少見或較严重的反应亦陸續有报告。

青霉素 美国藥典第 15 版中將青霉素吸入剂、口用含錠及軟膏删除，因其使用可能引起病人对青霉素發生致敏化及重叠感染，且其有效性亦很低。

Kekwick 氏⁽¹⁾及 Nasou 等氏⁽²⁾分別詳尽地評述了青霉素的有害副作用及变态反应。对青霉素的脫敏感可由肌肉、皮下、皮內或口服自小剂量漸增的方法于数周内完成⁽³⁾。

过敏性休克为对青霉素变态反应中最严重者。据估計在美国由于此項反应而致死者已达 1,000 例以上。有在首次使

用时即發生者。可能系以往通过未察覺的方式而發生致敏化者。在美国动物因某些感染而使用青霉素治疗者增多，其分泌的乳汁中可含有微量的青霉素。在任意取样的牛乳样本中，發現 3—11.5% 有痕迹量的青霉素⁽⁴⁾。过敏性休克的病死率可高达 30%。口服^(5,6)、局部使用、作皮膚試驗、由污染有青霉素的針筒注射其他藥物时可有發生⁽⁵⁾。注射普罗卡因青霉素后引起的过敏性休克常持續時間很長⁽⁷⁾。Bell 氏⁽⁸⁾报告一例因之而死亡。用皮膚試驗檢查病人对青霉素有無过敏并非可靠^(5,9)。Berger 氏認為⁽⁹⁾仅能由避免濫用青霉素及有变态反应背景的病例，使用其他有效的抗生素方能使此項严重反应的發生数达到最低限度。在使用青霉素时并用抗組織胺类藥物，并不能防止变态反应的發生。腎上腺素仍为治疗上的首选藥物。如反应持續時間較長，可使用促腎上腺皮質激素或皮質素类⁽¹⁰⁾。Becker 氏报告由肌內注射青霉素酶可迅速地將血液內的青霉素破坏⁽¹¹⁾。

四圈素組 603 例使用地霉素治疗时有 8% 發生副作用。8 例由于葡萄球菌續發感染引起似猩紅热的疾病，其他例有咽痛，尿路感染或腸炎。兩例因之死亡⁽¹²⁾。

Katz 等氏报告⁽¹³⁾一次研究中对 100 例每日給小剂量的地霉素，由于副作用的發生率不得不停止試驗。69% 發生胃腸道紊乱及其他症狀，13% 系重度者。故地霉素引起的反应較一般所認識者更为多見，可能由于反应被所患的疾病蔭蔽。

Finland 氏指出⁽¹⁴⁾使用地霉素时較金霉素更易产生胃腸道紊乱及大便內葡萄球菌作为占优势的細菌而存在。

Sharp 氏报告⁽¹⁵⁾在 174 例肺炎病例，治疗前在痰液內有 48%，大便內有 3% 培养出白念珠菌。使用抗生素后則上升到 60% 以上，但未出現白念珠菌感染的症狀。Metzger 氏

認為⁽¹⁶⁾在抗生素治疗时或治疗后罕見由于白念珠菌引起的感染。大便內酵母細胞數目的增加，仅反映着細菌數目的減少。当酵母菌引起感染时，宿主抵抗力的減低为最重要的原因。

四圖素引起胃腸道紊亂的發生率較金霉素及地霉素为低，除此优点外，四圖素并無更多的益处以代替金霉素或地霉素。細菌对四圖素組中任何一种抗生素發生抗藥性时，对另两种亦有抗藥性⁽¹⁷⁾。Putnam 等氏报告 217 例使用四圖素时 5.5% 有惡心、嘔吐及腹瀉等反应。四例發生变态反应⁽¹⁸⁾。

氯霉素 在美国由于使用氯霉素偶有引起严重的造血系統抑制而致命的病例，有趋势仅在伤寒、立克次体病及其他对氯霉素敏感但对其他抗生素有抗藥性的細菌引起的重度感染方使用氯霉素⁽¹⁹⁾。

鏈霉素 91 例用鏈霉素治疗时 31% 發生以往未报告过的毒性反应：感觉异常、眩暈、疲倦、眼部不适、注射后一至一小时半后眼調節亦有困难⁽²⁰⁾。

重叠感染 3,000 例使用一或数种抗生素治疗时有超过 2% 的病例發生重叠感染。致病細菌主要为寻常变形杆菌、綠膿杆菌。白念珠菌亦可引致重叠感染⁽²¹⁾。Hofer 等氏指出⁽²²⁾在使用抗生素治疗时由于以下三种方式可以产生重叠感染：一、对所用抗生素不敏感的細菌占优势；二、抗生素可能刺激其生長；三、抗生素引起組織的改变而有利于感染的建立。

参 考 文 献

1. Kekwick, A., B.M.J. 1 : 796, 1956.
2. Nasou, J.P. et al, Postgraduate Med. 19 : 341, 1956.
3. B.M.J. 1 : 482, 1954.
4. J.A.M.A. 160 : 778, 1956.

5. Maganzini, H.C., New Eng. J. Med. 256 : 52, 1957.
6. Eisenstadter, D. et al, Am. Pract. 5 : 783, 1954.
7. Anderson, H.C., Lancet 2 : 1157, 1954.
8. Bell, R.C. et al, Ibid 2 : 62, 1954.
9. Berger, A.J. et al, J.A.M.A. 159 : 191, 1955.
10. Fitzgerald, J.D.L. et al, Canad. M.A.J. 74 : 46, 1956.
11. Becker, R.M., New Eng. J. Med. 254 : 952, 1956.
12. Hay, P. et al, Lancet 1 : 945, 1954.
13. Katz, S. et al, New Eng. J. Med. 251 : 508, 1954.
14. Finland, M. et al, Arch. Int. Med. 93 : 23, 1954.
15. Sharp, J.L., Lancet 1 : 390, 1954.
16. Metzger, W.L., J.A.M.A. 155 : 352, 1954.
17. Finland, M. et al, J.A.M.A. 154 : 561, 1954.
18. Putnam, L.E. et al, Antibiotics & Chemotherapy. 3 : 1183, 1953.
19. J.A.M.A. 154 : 144, 1954.
20. Riches, H.R.C., Lancet 1 : 540, 1954.
21. Weinstein, L. et al, New Eng. J. Med. 251 : 247, 1954.
22. Hofer, J.W. et al, Arch. Int. Med. 93 : 44, 1954.

第四节 有临床应用价值的新抗生素

1953年前在美国及英国临床上广泛使用的抗生素有下列十余种：青霉素、链霉素、二氢链霉素、氯霉素、金霉素、地霉素、四圈素、红霉素、碳霉素、新霉素、多粘菌素、杆菌肽。1954年以后虽然每年发现有多种抗生素，使抗生素的总数达4,000种左右，但仅有十数种在临床上试用有一定价值*。如紫霉素及圆丝氨酸(Cycloserine)用于结核病，制沙门氏菌素(Synnematin B)用于伤寒及副伤寒，嘌呤霉素(Puromycin)用于锥体虫病，烟麴霉素用于阿米巴病。杀霉菌素(Nystatin)用于白念珠菌感染。抗肉瘤霉素(Sarkomycin)，抗癌霉素(Carzinocidin)，重氮丝氨酸(Azasevine)，放线菌素丙(Actinomycin C)及嘌呤

* 戴自英氏编著的“临床抗生素学”(人民卫生出版社, 1957)中有专章介绍，故不再重复。