



戴自英

徐肇珩

主编

感染性疾病治疗学

• 人民卫生出版社 •

感染性疾病治疗学

戴自英 徐肇珩 主编

编者 (以笔画为序)

于传鑫 王嘉瑞 孙 涛 鄢祥惠
张清波 郑德联 徐肇珩 袁 曼
高育瑶 翁心华 潘孝彰 戴自英



人民卫生出版社

2078/30

感染性疾病治疗学

戴自英 徐肇珩 主编

人民卫生出版社 出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市房山县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 18印张 415千字
1986年10月第1版 1986年10月第1版第1次印刷
印数：00,001—6,150

统一书号：14048·5261 定价：3.70元

〔科技新书目 122—59〕

前 言

感染性疾病是由各种病原体(包括病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、真菌、螺旋体、原虫、蠕虫等)所引起的疾病,其中具传染性并可导致不同程度的流行的疾病又称为传染病。故本书涉及的治疗问题,就是包括由各种病原体所致的疾病,当然也包括传染病。

全书共分十二章,除重点介绍各种不同病原体所致疾病的治疗以外,尚对感染性疾病中共性的问题如抗病毒药物、抗生素和磺胺药、抗蠕虫药物的应用,以及在感染性疾病中肾上腺皮质激素的应用、水电解质紊乱及体液疗法、中毒性休克的治疗等方面作了详细的介绍。

国内目前尚无类似专著可资借鉴,编写过程中缺点、错误在所难免,希望读者批评指正。

编 者

1985.9.

目 录

第一章 序论	1
第二章 抗病毒药物	3
第三章 抗生素和磺胺药应用中的若干问题	9
抗生素和磺胺药的药物代谢动力学.....	9
抗生素和磺胺药的作用机理.....	12
细菌对抗菌药物的耐药性.....	14
抗生素和磺胺药的应用指征.....	16
抗生素和磺胺药的副作用及其防治.....	18
抗生素和磺胺药的应用原则.....	21
几种特殊情况下的抗菌药物应用.....	22
新抗菌药物的介绍.....	29
第四章 抗蠕虫药物	34
抗吸虫药.....	34
抗线虫药.....	37
抗绦虫药.....	39
第五章 感染性休克的治疗	40
原发感染的治疗.....	40
改善微循环灌流.....	41
纠正电解质和酸碱平衡紊乱.....	45
重要脏器功能的维护和治疗.....	46
弥漫性血管内凝血 (DIC) 的防治.....	50
肾上腺皮质激素在休克中的应用.....	51
小结.....	51
第六章 肾上腺皮质激素在感染性疾病中的应用	54
第七章 感染性疾病的水、电解质紊乱及其液体疗法	66
第八章 病毒、支原体、衣原体和立克次体感染	80
流行性感冒.....	80
其他呼吸道病毒性感染.....	81
病毒性肺炎.....	82
出疹性疾病.....	83
麻疹.....	83
天花.....	84
风疹.....	85
水痘.....	86
单纯疱疹.....	87

带状疱疹	88
病毒性肝炎	89
急性肝炎的治疗	89
慢性肝炎的治疗	90
重症肝炎的治疗	95
胆汁淤积型肝炎的治疗	99
脊髓灰质炎	100
病毒性胃肠炎	102
病毒性心肌炎、心包炎	102
病毒性脑炎	104
流行性出血热	108
登革热	116
狂犬病	116
传染性单核细胞增多症	119
巨细胞病毒病	119
支原体和衣原体感染	120
支原体感染	120
衣原体感染	121
立克次体病	122
流行性斑疹伤寒	122
恙虫病	123
Q热	123
第九章 细菌性感染	124
耳鼻喉科感染	124
鼻旁窦炎	124
急性咽炎	124
急性扁桃体炎	125
急性喉炎	125
中耳炎	125
气管、支气管感染	126
急性喉-气管-支气管炎	126
急性细支气管炎	126
急性气管炎和支气管炎	127
慢性支气管炎	127
支气管哮喘伴感染	127
支气管扩张	127
囊性纤维化	128
细菌性肺炎（包括吸入性肺炎）	129
脓胸	134
细菌性心内膜炎	135

化脓性心包炎	139
伤寒与副伤寒	141
其他沙门氏菌属感染	145
细菌性痢疾	146
霍乱	149
其他细菌所致的感染性腹泻	155
空肠弯曲菌肠炎	155
耶尔森氏菌肠炎	156
亲水气单胞菌肠炎	156
副溶血弧菌肠炎	157
金黄色葡萄球菌肠炎	157
由毒素引致的其他类型胃肠炎	157
大肠杆菌性肠炎	158
伪膜性肠炎——难辨梭状芽胞杆菌肠炎	158
细菌性肝脓肿	159
胆道感染	161
腹腔内感染	163
✓ 尿路感染	166
化脓性脑膜炎	174
妇科感染	180
感染性阴道炎	180
宫颈炎	181
急性盆腔感染	182
淋球菌感染	183
败血症	183
破伤风	190
布氏杆菌病	192
鼠疫	195
厌氧菌感染	196
结核杆菌感染	208
抗结核药物	208
肺结核的治疗	214
结核性胸膜炎	216
结核性脓胸的治疗	217
肺外结核	217
结核性脑膜炎	217
结核性心包炎	220
肠结核	221
结核性腹膜炎	221
肝结核	222
肾结核	222

盆腔结核	223
麻风	224
螺旋体感染	228
钩端螺旋体病	228
梅毒	231
回归热	231
鼠咬热	232
第十章 真菌感染	233
抗真菌药物	233
肺部真菌病	239
真菌性心内膜炎、心包炎	242
消化道真菌感染	243
真菌性腹膜炎	243
真菌性脑膜炎	244
第十一章 原虫病	246
阿米巴病	246
疟疾	250
黑热病	258
肺孢子虫病	259
弓形体病	260
第十二章 蠕虫病	262
吸虫病	262
日本血吸虫病	262
华支睾吸虫病	264
肺吸虫病	265
姜片虫病	265
线虫病	265
绦虫及其幼虫所致的疾病	270
蠕虫移行症	271
索引	273

第一章 序 论

由病毒、衣原体、支原体、立克次体、细菌、真菌、螺旋体、原虫、蠕虫等所引起的疾病均可称为感染性疾病(infectious diseases), 感染性疾病中具传染性, 并可导致不同程度的流行者则又名传染病(communicable diseases), 但严格区分两者尚有一定困难。肺炎克雷白杆菌(肺炎杆菌)感染虽非传染病, 但在某种情况下可造成本菌感染在医院内的流行。常见的感染性疾病有各种病毒感染(普通感冒、流感、病毒性肝炎等尤为多见)、各种肺炎、尿路感染、皮肤软组织感染、细菌性痢疾、结核、钩端螺旋体病、败血症、各种脑膜炎、各种脑炎、心内膜炎、伤寒副伤寒、霍乱、布氏杆菌病、麻风、立克次体病, 以及阿米巴病、疟疾、血吸虫病、丝虫病、肺吸虫病、蛔虫病、钩虫病等。

发热和毒血症是多数感染性疾病的一些常见症状, 发热更属普遍, 但热型和热程常迥然不同。毒血症主要与病原体的毒素等代谢产物进入血循环有关, 轻者可仅表现为头痛、肌骨酸痛, 重者则可出现严重中毒现象如中毒性心肌炎、中毒性肠麻痹、神志改变等, 甚至发生感染性休克。心、肝、肾、肺、脑等重要脏器在感染性疾病过程中均可蒙受不同程度的损害, 有时病原体虽已在体内被消灭或已排出体外, 但其所遗留的生理病理改变常迁延多日, 并可因而造成残废或死亡; 肾功能衰竭、心功能不全、成人呼吸窘迫综合征、肝功能减退、脑缺血缺氧后遗症以至瘫痪等均可成为感染性疾病的严重后果。

人类与感染性疾病作斗争已有数千年的历史, 积累了不少经验。近数十年来更取得了丰硕成果, 全球已于1980年消灭了天花, 各种细菌性感染由于抗生素、磺胺药等的发现和应用, 其发病率和病死率均有大幅度的下降。我国在解放后30余年中尚消灭或基本消灭了人间鼠疫、性病和新生儿破伤风, 基本上控制了血吸虫病、黑热病等; 但在十年动乱中某些感染性疾病如病毒性肝炎、流行性出血热、疟疾等的发病率则有所上升, 其他如丝虫病、细菌性痢疾、钩端螺旋体病、狂犬病等也屡有发生。此外值得重视的是, 很多以往未被注意到或未见到的病毒、细菌(特别是一些条件致病菌)、真菌、原虫等所致感染则呈现日益增多的趋势。

近年来由于细胞毒药物、肾上腺皮质激素、抗生素、大剂量放射治疗等的广泛应用, 和器官移植、体内各种导管留置、心血管吻合和短路、人工心瓣膜装置、各种新器械检查等技术操作的逐步开展, 造成了宿主组织损伤和免疫功能缺陷, 加以人群平均寿命的增长; 使一些寄生在人体表面和外通腔道中的正常微生物, 以及环境中一般不致病的微生物有机会侵入人体而导致严重感染(主要为院内感染), 这是当前临床上令人瞩目的问题。据某一资料报道, 造成院内感染的病原体中以大肠杆菌最为多见(约占20%), 依次为金黄色葡萄球菌(金葡菌)、肠球菌、变形杆菌、绿脓杆菌、肺炎杆菌、念珠菌等; 感染的部位则以尿路最为常见(近40%), 依次为外科伤口、皮肤、下呼吸道等, 败血症也占一定比例。

处理某些感染性疾病, 虽有特效药物可供采用, 但必须强调及早确诊的重要性, 因药物的合理选用有赖于正确的病因诊断。绝不能将抗菌药物, 特别是抗生素作为“万能

退热剂”，或建立诊断的捷径。医务工作者不应仅满足于患者的康复，而宜立足于防止感染性疾病的传播；对院内感染有条件时应作病原分型，以利于流行病学追踪，从而及时采取相应的防治措施。

磺胺药和青霉素G在本世纪三十至四十年代先后问世，启动了其他抗微生物药物特别是抗生素的迅速发展。对细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体等所致的感染，选用具有针对性的药物自属必要，但剂量和疗程必须适当，以免导致复发、病情迁延不愈或病原体产生耐药性。病原体对药物的敏感试验（药敏）和血清杀菌试验有重要参考价值。近年来抗生素领域内的主要进展仍是 β -内酰胺类（青霉素类、头孢菌素类等），已创制了一些具独特抗菌活性或良好药代动力学的新半合成药物。利福霉素类（利福平等）加入抗结核药物行列后，已有可能采用口服法（与异菸肼等合用）和短程疗法（9个月）治疗结核病。某些细菌性疾病如白喉、破伤风等，其病原菌仅在局部繁殖并产生外毒素，则相应抗毒素或免疫球蛋白的应用比抗菌治疗更为重要。

细菌的耐药性主要由于其细胞质中带有耐药质粒所致，也可通过染色体中基因突变而获得。但耐药性的获得只发生于少数细菌中，仅在占优势的敏感菌为抗菌药物所杀灭或抑制后，耐药菌才有机会繁殖而造成感染。因此，必须严格掌握抗菌药物的适应症，严防滥用（包括在动物中的应用）；依药敏采用活性较强的窄谱抗菌药物，避免因菌群失调而引起耐药菌的二重感染。根据当地细菌耐药动态，有计划地使用抗菌药物，可能也有助于防止耐药菌的进一步发展。

迄今抗病毒药物和抗真菌药物尚未发现突破性的进展，不但数量少，且大多具相当毒性。病毒性感染大多具病程自限性，可不药自愈，盲目采用抗菌药物纯属浪费，并可招致一些副作用。抗真菌药物中咪唑类衍生物如双氯苯咪、酮康唑等虽有一定疗效，但治疗深部真菌病的主要药物仍是毒性较强的两性霉素B。

七十年代广谱抗蠕虫药吡喹酮的发现，使血吸虫病的治疗取得了划时代的进展。本品具有疗效好、疗程短、副作用小、服用方便等特点，且对囊虫病、绦虫病、华支睾吸虫病、肺吸虫病、姜片虫病等也具治疗作用。脑囊虫病以往缺乏良好对策，经吡喹酮治疗后病死率有明显降低。本品对包虫病的确切疗效尚有待进一步的研究。

感染性疾病的正确治疗不仅包括针对病原的特效疗法，完整的治疗方案尚应包括组织损伤的修复和脏器功能的重建，以及水、电解质、酸硷等紊乱的纠正。感染性心内膜炎一旦出现心力衰竭，采取一切措施维持心功能应摆在首要地位。钩端螺旋体病所致的肺出血、肝肾功能衰竭等，其相应处理的重要性显然胜过抗菌治疗。因脊髓灰质炎、乙型脑炎等所致的呼吸衰竭，采用人工呼吸器维护呼吸功能是治疗成败的关键。四环素等虽可缩短霍乱的病程，但适量补液是使病情转机的首要措施。鉴于霍乱患者肠道对葡萄糖的吸收能力并不减退，而葡萄糖吸收又可促进水和钠的吸收，从而奠定了口服补液的理论基础。

目前感染性疾病的研究正向纵深发展，已深入探讨微生物的分子结构和代谢特点，以找寻更有效的化学药物；并从抗原、抗体、酶、毒素等特性和亚微、分子水平探讨特异诊断、发病原理、微生物耐药原理、抗微生物药物作用机制等问题。可以预言，随着各种特异性诊断等的不断阐明和新特效药物的陆续发现，感染性疾病的治疗将会有更美好的前景。

（戴自英）

第二章 抗病毒药物

抗病毒药物发展较缓慢是与病毒乃专性细胞内寄生微生物的特性有关。病毒是已知体积最小的微生物，只含有一种核酸（DNA或RNA），无细胞壁、无完整的酶系统，因此必须在活细胞内繁殖，它们的复制主要依靠宿主细胞的代谢活动。过去认为病毒的复制周期与哺乳动物细胞相似，因此不可能找到只干扰病毒而不影响宿主细胞的药物，近年来认识到两者的复制周期存在着差异，选择性作用于病毒的药物已有所发展——尤其是抗疱疹病毒。药物可作用于特殊靶点（如掺入感染细胞的DNA中或作用于感染细胞的特异性酶系等）或对病毒复制过程起阻抑作用。病毒的复制过程可分为互相关联的五个阶段：①吸附：病毒一般通过蛋白衣壳与易感细胞受体特异性地作表面吸附而结合。②侵入：可通过胞饮作用将整个病毒颗粒吞入细胞内；某些病毒可直接穿过细胞膜，亦有通过囊膜与细胞膜融合后进入细胞。③脱壳。④生物合成：核酸（DNA或RNA）转录与复制以及蛋白质的合成。⑤装配和释放：病毒核酸和蛋白质合成后，在受染细胞内组合成新的病毒颗粒，最后从细胞内释放至外界。抗病毒代表性药物的作用点见表2-1：

表2-1 病毒的复制过程和抗病毒药物的作用

病毒复制阶段	抗病毒药物
完整病毒体(virion) 病毒-宿主相互作用的最初阶段——吸附	有机溶剂、紫外光照射 中和抗体，如免疫球蛋白(IG)，乙型肝炎IG、带状疱疹IG、狂犬病IG
穿入和病毒基因组(genome)的脱壳	金刚烷胺
病毒基因组的转录(transcription)	干扰素
病毒蛋白质的合成	干扰素、甲型肝炎
病毒基因组的复制	
RNA	乙-苯并咪唑类(2-benzimidazole)
DNA	碘苷、三氟胞苷、阿糖胞苷、无环鸟苷
二者兼有	阿糖胞苷、病毒唑
病毒的组装和释放	甲型肝炎、利福平

多数有效的抗病毒药(除干扰素外)，抗病毒谱均窄，且为抑制剂。直接（或接触）病毒灭活剂，如有机溶剂或光-动力学灭活均无临床实用价值。与抗菌药物一样，抗病毒药亦因耐药性的产生而使其应用受到限制，例如治疗单纯疱疹病毒(HSV)角膜炎中碘苷的应用等。

大多数抗病毒药主要可能用以保护未受染的细胞，从而防止感染的扩散，如金刚烷胺对流感、⁹甲型肝炎对天花，在接触暴露前给药作用较大，亦即预防效果优于治疗效果。确实有效者早期（病毒大量复制和宿主细胞明显损害发生前）应用效果更好，一旦不可逆性病变已发生，抗病毒药物常难以影响病程，因此早期诊断和治疗是治疗成败的关键。

鉴于抗病毒药物多为抑制剂，疾病的最终恢复和抗病毒药物最佳作用的发挥有赖于宿主完善的免疫功能。显然，是以损害宿主对感染反应性的抗病毒药，如在带状疱疹中应用阿糖胞苷治疗，实际上反延长病程。目前在研究中的一个领域是应用左旋咪唑和异

丙肌甙(inosiplex)等药刺激细胞免疫,以非特异性地提高宿主对病毒感染的抵抗力。今后抗病毒治疗的发展趋势取决于病毒和宿主细胞在分子水平上的相互作用以及识别病毒特异性的活动,以作为抗病毒药物的攻击靶点;抗病毒药物的联合(二或三联)应用以提高抗病毒活性而不增加其毒性也是研究的课题。

某些有效的抗病毒药物

目前确认有效的抗病毒药物有金刚烷胺(和金刚乙胺)、阿糖腺苷、碘苷、三氟胸甙、干扰素、羟乙氧甲基鸟嘌呤、甲哌噻脲等(见表2-2)。

表 2-2 抗病毒药物的适应症、每日用量和给药途径

药 物	抗 病 毒 谱 *	每 日 用 量	给 药 途 径
羟乙氧甲基鸟嘌呤	HSV、V-ZV、EBV、CMV、HBV	30mg/kg	静脉
金刚烷胺	甲型流感病毒	200mg	口服
甲哌噻脲	痘病毒	3~6g	口服
阿糖腺苷	HSV、V-ZV、CMV、EBV、其他DNA病毒 痘病毒、HBV	15mg/kg	静脉
碘苷、三氟胸甙	HSV(角膜炎)		局部
人白细胞干扰素	DNA与RNA病毒	10 ⁴ ~10 ⁶ IU/kg	肌肉

* V-ZV=水痘-带状疱疹病毒, EBV=传染性单核细胞增多症病毒, CMV=巨细胞病毒, EBV=乙型肝炎病毒

一、金刚烷胺(amantadine) 最初用于甲型流感的预防。组织培养显示其可抑制多种RNA病毒(包括副流感病毒和披盖病毒等)。本品干扰病毒穿入细胞、阻止病毒外壳的脱去及其核酸的释出。其作用并无宿主特异性。口服2.5mg/kg后迅速吸收,高峰血浓度于2~4小时内到达(约为0.3μg/ml),半衰期约20小时。成人口服100mg,每12小时一次,约需48小时组织浓度可达高峰。在体内并不代谢,约90%以原药形式由尿中排出。肾功能不全时,本品可在体内蓄积,故剂量宜酌减或暂停用。副作用(3~7%)有思维不集中、头昏、幻觉、忧郁、焦虑不安、失眠、发音不清、运动失调;皮疹;食欲不振、恶心、便秘等;常见于用药后48小时,继续治疗常消失,停药后可逆转。本品尚有抗胆碱活性。动物实验示大剂量有致畸胎作用,孕妇慎用。

临床对照研究示流感患者应用本品后病程可缩短1~2天、排毒量减少、排毒时间缩短。唯必须于发病24小时内服用,否则将无效。在甲型流感流行时服用本品可保护60%(亦有高达100%)的接触者不发病。使用对象为密切接触者,尤其是有原发病(如心血管系统疾病、肺病、代谢病、神经肌肉病以及免疫缺陷者)以及未接受预防注射的老年人。

金刚乙胺(rimantadine)为金刚烷胺的类似物,其作用与疗效同金刚烷胺。

二、嘧啶和嘌呤核苷抑制剂 在DNA病毒复制过程中,嘌呤和嘧啶核苷聚合入病毒DNA中,下列为抑制该过程的药物:

(一) 碘苷(idoxuridine, IDUR, 疱疹净) 为卤化嘧啶衍生物,同时作用于病毒和宿主细胞的DNA,对宿主细胞有高度毒性,全身应用毒性太大,故只用于局部治疗HSV角膜、结膜炎。采用0.1%眼药水,日间每小时、晚间每2小时滴药一次;或用0.5%油膏,日5次(间隔4小时一次),最后一剂于临睡前给,疗程3天。可引起局部

刺激、痛、痒、眼睑炎症或水肿，罕见过敏反应或畏光。

(二) 阿糖腺苷(Ara-A) 为核苷的一种衍生物。对人类疱疹病毒和痘类病毒,如 HSV、V-ZV 和 CMV 均有抑制作用。其治疗剂量与中毒剂量距离较大,因此较其他嘌呤核苷抑制剂安全。在细胞培养中本品有广谱抗病毒作用,对多种有临床重要性的 DNA 病毒和某些动物 RNA 病毒有作用。Ara-A 在细胞内磷酸化形成三磷酸衍生物,后者对病毒和细胞 DNA 多聚酶均有抑制作用,但以前者为强、并掺入 DNA 中。在人体迅速代谢为水溶性 Ara-H (hypoxanthine),后者仍具抗病毒活性,但较原药为弱。Ara-A 曾用于 HSV 脑炎、HZV(带状疱疹)感染和新生儿 HSV 感染的治疗。治疗经活检证实的 HSV 脑炎,疗效显较对照组为优,病死率由 70% 降至 28%,存活者中 50% 以上无神经系统后遗症,疗效取决于治疗时的神志状态和病期;活检阴性者均无效。Ara-A 的剂量为 15mg/kg/日,静脉滴注,疗程 10 天。Ara-A 的主要缺点为溶解度低,高剂量时不能溶解,药液浓度一般不超过 700mg/L,溶解度较佳的制剂为 5'-单磷酸 Ara-A(Ara-A-AMP),该药亦可静脉授予。Ara-A 对免疫缺陷者的 HZV 感染亦有减少排毒量、促进病损愈合、降低内脏并发症发生率、以及缩短疱疹后神经痛的时间等作用。新生儿 HSV 感染虽属少见,但病死率高,弥散性者用 Ara-A 治疗,病死率可由 74% 降至 38%;对感染局限于中枢神经系统的患儿, Ara-A 治疗可使病死率由 50% 降至 10%;剂量一般主张 30mg/kg/10 天,作持续静脉滴注。Ara-A 对 CMV 感染和生殖器或皮肤粘膜 HSV 感染的疗效尚不肯定。3% Ara-A 软膏治疗 HSV 角膜炎至少同 IDUR,必须每 3~4 小时给药一次,日 5 次;对某些耐 IDUR 的毒株, Ara-A 仍有效。局部应用与 IDUR 一样,亦可引起局部药物毒性。对乙型肝炎患者,有报告 Ara-A 可改善 HBV 标志水平和疾病指数的功效,但尚需更多随机对照研究予以确定。Ara-A 的最常见副作用为恶心等胃肠道反应,偶见神经系症状,如震颤、头晕、神志混乱;大剂量可致血红蛋白、白细胞和血小板减少。在动物有致畸胎和致癌作用;在人体以本品治疗严重病毒感染后曾有发现淋巴细胞染色体断裂和裂隙的报道。本品无免疫抑制作用。

(三) 三氟胸苷(trifluoro thymidine, TFT) 本品对 HSV 有高度活性,对 CMV 亦有一定作用。其 5'-单磷酸衍生物为胸苷合成酶(thymidylate synthetase)的抑制剂,进一步磷酸化形成三磷酸盐,后者可掺入 DNA 起抗病毒作用。双盲临床研究示本品(1% 眼膏)对 HSV 角膜炎的疗效至少同 IDUR 和 Ara-A,使用后二者未愈者用本品仍可愈合。本品在酸性环境中较稳定,在碱性和生理条件下易水解成 5'-羧基-2'-脱氧尿苷,后者无抗病毒活性但仍有细胞毒性,对骨髓和胃肠道有毒性,故不能全身应用。本品可引起局部灼痛和眼睑水肿,疗程也不宜太长;罕有引起过敏者。在体外具诱变性,可致畸胎。

(四) 病毒唑(ribavirin, virazole) 为广谱的抗病毒药,对 RNA 和 DNA 病毒都有作用,其结构似鸟嘌呤核苷(鸟苷),磷酸化后具活性。本品干扰鸟苷单磷酸盐的形成,而 RNA 与 DNA 的合成都有赖于后者。其 5'-三磷酸衍生物能抑制流感病毒和 HSV。临床对照试用(日 1g,口服,疗程 5 天)于甲型和乙型流感病毒感染和生殖器 HSV 感染,效果不一。喷雾给药对甲型流感排毒时间和症状的改善有一定效果。大剂量长时间应用可致贫血,为可逆性;另可引起胃肠道症状和血清胆红素升高等。在动物可致畸胎,有免疫抑制作用。

(五) 无环鸟苷 (acyclovir, ACV) 为 2'-脱氧-鸟甙的无环族 (acyclic) 同类物, 78 年合成。在组织培养中, ACV 对 HSV₁ 的活性为 Ara-A 的 160 倍, IDUR 的 10 倍。临床应用: 3% 软膏对树枝状 (dendritic) HSV 角膜炎溃疡的疗效同 Ara-A 与 IDUR。对 HZV 眼部感染亦有效。局部应用于口唇或生殖器疱疹, 排毒时间可缩短, 但对病灶愈合和疼痛减轻的效果则有限甚或完全无效。局部用药, 采用 5% (于聚乙二醇中) 日 6 次, 每 3 小时一次, 7 天为一疗程。国外正在进行平行试验, 比较 Ara-A 与 ACV 在 HSV 脑炎和新生儿疱疹中的疗效, 以及本品对 CMV 和 EBV 感染的疗效。本品曾用于治疗免疫受损患者 (如癌症患者) 并发皮肤和/或全身性 HSV 或 HZV 感染, 早期服用可阻断感染灶的扩展, ACV 阻止免疫受损者潜在病毒感染的活化, 尤其是 65 岁以上的老年患者。体外 HSV 对 ACV 易产生耐药性, 与 Ara-A 和 IDUR 有交叉耐药性, 适当的联合可延缓耐药性的产生。

副作用 ACV 副作用少见, 但近来报道大剂量全身应用时可发生尿路梗阻或结晶形成, 故主张用小剂量作缓慢静滴, 全身用药剂量为 30mg/kg, 口服亦可获有效血浓度。

三、甲吡嘧啶 (methisazone) 具抑制痘类病毒 (天花和牛痘) 的活性。口服剂量为 3~6g/日。治疗疫苗性湿疹的剂量为 200mg/kg, 继以 50mg/kg, 每 6 小时一次, 连服 3 天。常见副作用为皮疹和胃肠道反应, 如恶心、呕吐等。

四、干扰素和干扰素诱生剂 干扰素是一类具有高活性、多功能的诱生蛋白 (1957 年发现), 分子量在 20,000~50,000 间。具有种属特异性, 只有人类 (或灵长类) 细胞产生的干扰素对人类病毒感染才有效。人类不同细胞经诱导所产生的干扰素可分为 α 、 β 、 γ 三种。 α 干扰素 (IFN- α) 由人白细胞产生, β 干扰素 (IFN- β) 由纤维母细胞产生, γ 干扰素 (IFN- γ) 为淋巴细胞所产生。 α 、 β 干扰素亦合称为 I 型干扰素, γ 干扰素为 II 型干扰素。干扰素是在诱生物作用下, 使细胞原有呈抑制状态 (静止状态) 的干扰素基因 (在 2、5、9 对染色体中) 去抑制而产生。干扰素诱生剂种类繁多, 包括 DNA 病毒、RNA 病毒、病毒以外的其他细胞内繁殖的微生物 (如细菌、立克次体、衣原体、原虫等)、细菌产物 (脂多糖等)、双链 RNA 和人工合成的双链 RNA (特别是聚次黄嘌呤核苷酸: 聚胞嘧啶核苷酸——聚 I:C, poly I:C)、有丝分裂素 (PHA、ConA 等)、某些多聚物和低分子物质 (如梯洛龙等)。病毒或其他干扰素诱生剂, 作用于细胞膜特异性受体, 刺激细胞产生干扰素, 从细胞中释放的干扰素可作用于细胞的另一基因组 (抗病毒蛋白基因), 产生“抗病毒蛋白” (包括蛋白激酶、2~5 寡 A 合成酶等), 阻止病毒核酸及蛋白质的合成, 从而发挥抗病毒作用。 α 、 β 干扰素可耐受 pH₂ 处理, 抗病毒作用较 γ 干扰素为强; 而 γ 干扰素不耐 pH₂ 处理, 其免疫调节作用及抗肿瘤作用较强。以下为干扰素系统的三大基本功能: ① 抗侵入细胞内的微生物——抑制病毒等微生物, 保护细胞免受破坏; ② 抗细胞分裂——相对地选择性抑制肿瘤细胞增殖, 使其他细胞功能得以自稳; ③ 调节免疫功能——调节免疫监视 (增强抗肿瘤能力) 功能、免疫自稳 (增强抗自身免疫能力) 功能、和免疫防卫 (增强抗感染能力) 功能, 使细胞功能得以自稳。

用于临床试治各种病毒性疾病和某些肿瘤研究的, 主要是 α 干扰素, 利用血源 (库血、废弃的人血浆“下脚料”灰黄层部分和人脐带血) 制备此种干扰素, 还存在来源受限和价格昂贵等问题, 远不能满足临床需要。国内外都已研究成功具有大规模生产潜力

的人“类淋巴细胞(Namalva株)干扰素生产制备系统”, Namalva 干扰素的性质与白细胞干扰素相同。自1980年以来, 干扰素基因工程进展异常迅速, 将人干扰素“杂交基因”转化到大肠杆菌(也可引入酵母菌和枯草杆菌)细胞内, 即可随该菌的生长繁殖而大量产生人干扰素, 其抗原性、抗病毒活性、抗肿瘤细胞活性和激活NK细胞活性等方面, 均与天然干扰素相同。除 α 、 β 干扰素外, γ 干扰素的基因工程也已研究成功。用人工方法化学合成干扰素也取得很大进展。用干扰素单克隆抗体作成的亲和层析柱可纯化人干扰素。总之, 干扰素研究现已发展为一门独立的科学(干扰素学)。

干扰素口服无效, 可局部应用(需与靶细胞接触)或全身应用。应用较多的是IFN- α , 可由肌注、静注或皮下注射等途径全身投药, 但以肌肉注射为宜, 给药方便, 如给以 3×10^6 U, 3小时内即可测得其活力, 6小时达高峰, 24小时仍可测得, 血清浓度可达 $80 \sim 300$ U/ml, 半衰期为4~6小时, 每日给药1~2次即可。IFN- α 亦可静脉注射, 但一次大剂量给予 30×10^6 U, 6小时内血清抗病毒活性即消失, 以其在血循环中维持时间太短, 故不适于临床使用。皮下注射结果基本上与肌注者相似。干扰素在体内分布不均匀, 可能存在血脑屏障、胎盘屏障和血-呼吸道粘膜上皮屏障。IFN- β 在肌肉组织中很容易灭活, 因此肌注后血中不易测得, 以静脉注射较为合适。

临床应用: 最早用以预防流感, 局部应用(滴鼻、喷鼻或气溶胶吸入)IFN- α (粗制剂浓度为 $64 \sim 640$ U/ml, 部分提纯者为 $8000 \sim 15000$ U/ml或更高)日1~2次, 给药3~5天防治流感及其他急性呼吸道感染有一定疗效。 α 与 β 二种干扰素都能有效地预防HSV角膜炎的发生。干扰素的有效浓度为 3×10^6 U/ml, 每次2滴, 日2次, 辅以扩创和烧灼可加速角膜炎的愈合, HSV角膜炎虽可用Ara-A或IDUR治疗, 但不能防止角膜损害的复发, 外源性干扰素加扩创据报道有促进愈合、防止复发的功效, 局部应用干扰素的效果, 主要决定于干扰素的浓度, 而不是其总量。

干扰素的全身应用 α 与 β 二种干扰素均曾用于乙型慢性活动性肝炎(CAH), 剂量大多为 $3 \sim 5 \times 10^6$ U/日, 肌注, 1~2周, 少数达3~6个月, 获得令人鼓舞的效果, 病毒复制指标(包括Dane氏颗粒、DNA多聚酶、HBeAg、抗HBc、肝组织内HBcAg等)多数下降, 部分完全转阴。暴发型肝炎患者采用后, 半数左右存活。临床观察较多的是干扰素在免疫缺损并发带状疱疹患者中的抗病毒作用: 采用双盲对照法以 α 干扰素治疗癌症夹杂HZV感染患者, 剂量为 5.0×10^5 U/kg/日, 在发病早期连续给予7~8天可控制病毒的扩散。肾移植患者易发生CMV、EBV和HSV感染, 采用 α 干扰素 3×10^6 U, 每周2次, 于移植前开始给药直至移植后6周可减少CMV病毒血症的发生。在施行三叉神经根减压术的患者, HSV常活化, 若在术前给予 α 干扰素 8×10^4 U/kg/日, 连用5天, 可减少排毒量和口唇疱疹的出现。干扰素用于CMV感染婴儿可明显抑制病毒尿症。

副作用 长期肌肉注射高浓度 α 干扰素, 可引起局部反应, 暂时性中等度发热、疲乏无力、呕吐、肌痛等, 血清转氨酶暂时上升。血白细胞、血小板以及网织红细胞计数降低等亦有所见, 可能与干扰素的抗细胞增殖活性有关, 停药后迅速恢复。 β 干扰素的副作用较 α 干扰素为轻, 局部用药一般无明显反应。

(徐肇珉)

主要参考文献

1. 杜平: 医用干扰素学, 上海微生物学会出版, 1981
2. 侯云德: 干扰素及其临床应用, 江苏科学技术出版社, 1980
3. Hayden FG: Antiviral chemotherapy, in "Clinical Concepts of Infectious Diseases" (Ed. Cluff LE, et al), 3rd ed, p290, Williams & Wilkins, Baltimore, 1982
4. Pratt WB: Chemotherapy of viral infection, in "Chemotherapy of Infections", (Ed. patt WB) p 413, Oxford University, N. Y., 1977
5. Thomas C.C: The clinical implication of human interferon, Med Clin N Amer, 67(5):1147, 1983
6. Robert B: Antiriral drugs, in "The Merck Manual" 14th ed, p2322, Merck, Rahway, 1982
7. Schinazi R F, et al: Antiviral ageuts, Ped Clin N Amer, 30:77, 1983
8. Hirsch MS, et al: Antiviral ageuts, N Eng J Med, 302: 903, 1980

第三章 抗生素和磺胺药应用中的若干问题

抗生素(antibiotics)和磺胺药(sulfonamides)是治疗感染性疾病,特别是细菌性感染的重要药物,两者均具有抗菌活性强和毒性低微的特点。磺胺药中最早应用于临床者为百浪多息(prontosil),1935年采用后使溶血性链球菌所致产褥热的病死率有显著下降。此后高效、长效而副作用较少的品种陆续出现,而更重要的是甲氧苄氨嘧啶(trimethoprim, TMP)的发现,1968年以来与磺胺药如磺胺甲基异噁唑(sulfamethoxazole, SMZ)、磺胺嘧啶(sulfadiazine, SD)等合用后,抗菌活性增强很多倍,抗菌和治疗范围也有增广。

抗生素的研究于1940年青霉素G (penicillin G)问世后始有迅速的发展,各种抗生素的采用使很多细菌性感染和传染病的预后大有改观,以往认为“绝症”如感染性心内膜炎、结核性脑膜炎等患者,其中大部分的生命因及时采用合适的抗生素而获得了挽救。

抗生素中大多数需用粮食作为发酵液而制成,每年所耗量极大。磺胺药系用化学方法合成,虽不直接使用粮食,但仍消耗了很多化工原料。两者应用后均可导致一些副作用,其中某些且可致死或致残,因此采用时必须要有明确的适应症。磺胺药由于具有口服方便、性质稳定、价格低廉等优点,故在选用抗菌药物时应优先考虑。

抗生素和磺胺药的药物代谢动力学

二室模型符合多数抗生素和磺胺药在体内的分布情况,药物先进入血供丰富的中央室,然后进入血流缓慢的周边室。根据血药浓度和时间的关系可制定药时曲线,曲线下的总面积可反映抗菌药物的吸收情况(利用度)及吸收速率。抗菌药物主要经肾排出,也可经肝代谢、肠道排泄、肺呼出等而被清除。

抗菌药物的生物半衰期可从药时曲线计算得到;血浓度降至一半的时间即该药物的半衰期,一般在6小时以内,但也有长达10~24小时,甚至超过200小时者。肝肾功能不全,特别是肾功能不全时不少抗菌药物的半衰期有明显延长,及时调整剂量或给药间期是提高药效和降低毒性的有力措施。

无论口服(口服不吸收者除外)、肌注、静注或静滴,抗生素和磺胺药的血高峰浓度一般于半至4小时内即可到达。吸收后迅速分布至人体各组织、胸腹腔、关节腔和体液中(表3-1),其浓度约为血浓度的50~100%以至数倍以上,故除包裹性积液或浓度稠厚外,殊无局部用药的必要。

分泌至胆汁中的浓度因不同抗菌药物而异,以四环素类(tetracyclines)、红霉素(erythromycin)、林可霉素(lincomycin)、氨苄青霉素(ampicillin)、羧苄青霉素(carbenicillin)、苯唑青霉素(oxacillin)、利福平(rifampicin)、新生霉素(novobiocin)、青霉素G等的浓度为较高,约为血浓度的数倍至数十倍,次为氨基甙类(aminoglycosides)如庆大霉素(gentamicin)、链霉素(streptomycin)、卡那霉素(kanamycin)等及头孢菌素类(cephalosporins),其在胆汁中的浓度约为血浓度的25%至数倍。磺胺药在胆汁中的浓度可达血浓度的50~100%。氯霉素(chloramphenicol)、万古霉素(van