



抗菌素的副作用

A.Л.李 波 夫 著

傅 紹 萱 譯

王 建 华 校



人民卫生出版社

230
5

內 容 提 要

本书介绍了合理应用抗菌素的基本原则、抗菌素所致副作用的分类、临床表现及其预防与治疗。作者综合了近十余年来各国有关的主要文献资料，并结合作者本人及其同事们多年来有关的实验研究与临床经验，着重对抗菌素所致各种副作用及其发生机制作了详细、具体的综述。全书自始至终都强调了合理使用抗菌素以及预防抗菌素副作用发生的重要性。本书引证资料涉及临床各个领域，并在多处结合小儿疾病特点，举出了部分因用抗菌素而产生各种副作用的病例。本书适于各科临床医师医疗、教学以及药理学工作者参考。

А. Л. Либов

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

(КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ)

МЕДГИЗ—1958—ЛЕНИНГРАД

抗 菌 素 的 副 作 用

开本：787×1092/32 印张：2 $\frac{12}{16}$ 字数：66 千字

傅 紹 章 譯

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可出字第〇四六号)

• 北京崇文门内大街三十八号 •

通 县 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 • 各地新华书店经售

统一书号：14048·2518

定 价：(科七) 0.34 元

1961年12月第1版—第1次印刷

1965年3月第1版—第4次印刷

印 数：20,301—35,400

目 录

前言	1
第一章 合理的抗菌素治疗的基本原则	3
第二章 藥物病的分类	20
第三章 藥物病的临床表现	23
1. 过敏反应	23
过敏性休克	23
血清病型过敏反应	27
不全型过敏反应	27
2. 治疗休克(Jarisch-Herxheimer 氏反应)	28
3. 皮肤和粘膜損害	29
4. 神經系統損害	33
5. 血液系統損害	35
貧血	35
顆粒性白血球缺乏性反应	37
6. 肝脏損害	39
7. 肾脏損害	40
8. 免疫反应的改变	41
9. 病原体抵抗力的改变	43
抗药型微生物的形成	43
依賴型微生物的形成	49
10. 作为藥物病表现的“葡萄球菌性疾病”	49
腹瀉	56
猩紅热样症候群	59
肺炎	60
膿毒病	60
腮腺炎	61

11. 念珠菌病.....	62
12. 維生素不足.....	68
13. 葯物反应的其他表現.....	71
第四章 抗菌素治疗时葯物病的預防	72
第五章 应用抗菌素所致葯物病的治疗	81
結語	84
参考文献(略)	

前 言

抗菌素在多种傳染病的治疗领域中开始获得显著成效之后，短时期內就在各科专业医生中获得很高的声誉。

抗菌素在治疗以往无法医治的疾病方面获得了在我們科学史中空前的成就，并显著地降低了各种傳染病(其中也包括特別危險的傳染病)的死亡率，因而給自己树立了应有的威信。这只要回忆一下青霉素的历史就够了。

目前，在許多国家中，几乎沒有比青霉素更受欢迎的藥物。医生們用它来治疗；患者們毋需医嘱，用它为自己治病。人們以青霉素片剂內服、以其溶液作肌內、靜脉內以及椎管內注射、以气溶胶吸入、以溶液或軟膏作局部应用，借以治疗各种細菌以及某些病毒所引起的疾病。青霉素对这些細菌可能有作用，而对这些病毒則沒有作用或不可能有作用。

青霉素已成为美国口香糖的組成成分，这种微量的青霉素，使成千上万嚼口香糖的美国人敏感化，而人們还試圖把青霉素加入牙膏中。感冒时，将青霉素滴入鼻腔，而在結膜炎时，将它应用于結膜囊中。青霉素也可注入胸膜腔、心包腔以及腹腔內。在美国，在风湿性感染的发作間歇期中，应用青霉素以預防疾病复发。

实际上可以認為，从第一次处理新生儿的脐帶开始，到給患肺炎而臨終的老人应用最后一次藥物时为止，我們同时代的人們都无时无刻不在应用青霉素。

自从成功地应用鏈霉素治疗結核性脑膜炎以及用它治疗鼠疫而使死亡率大为降低之后，該藥也已广泛应用于其他傳

染病。

利用氯霉素类藥物治療腸道感染、立克次氏體病，以及用四環素類藥物治療立克次氏體病、布氏桿菌病、土拉倫斯菌病，這都給傳染病的治療提供了極大的可能性。醫學中沒有哪一門專業不是極廣泛地應用抗菌素。

A. Krautwald(1956)認為，醫生們已經不再努力於提出哪怕是初步的診斷，而是從他們自己所慣用的各種藥物中，一個接着一個地試用抗菌素，或者立刻給患者同時應用他們所知道的各種現有抗微生物藥，甚至不考慮許多疾病（毒性甲狀腺腫、貧血、正在崩解中的癌瘤）可能是抗菌素治療的禁忌症。

目前已經很清楚，抗菌素的應用範圍超過了它們可能作用的範圍。

Ehrlich那種只傷害微生物的奇妙子彈的設想，在抗菌素治療中也是無法實現的。因為用來致命地擊傷處於人體組織中的微生物細胞的藥物，不可避免地也將有損於患者的機體。

抗菌素的應用對於人體並不是毫無影響的（А. Л. Либов, 1953, 1954, 1956, 1957）。

Г. Я. Кивман(1956)指出，目前“沒有一種抗菌素不發生一定百分率的併發症”。Koch 及其同事們（E. Koch, H. Bohn, F. Heiss 及 R. Schneider, 1953）認為：“已經查明，目前廣泛應用的青霉素在一定條件下，對於人類來說，是一個危險的毒物”。

Perrin Long 更肯定地指出：“所有抗菌素都是毒藥，應當深思熟慮，謹慎應用。”^①由於濫用抗菌素，關於這些抗菌素的嚴重副作用的報告已經愈來愈多，在個別情況下，甚至引起患者死亡。

① 參考 P. Rentchnick(1954)。

目前，已經可能把有关各种抗菌素的副作用的概念系統化起来，并同时制訂一系列的規章以防止医生們犯严重的、有时是无可挽回的錯誤。E. M. Тареев(1955)将各种副作用統称为“葯物病”是极其中肯的。Ю. Ф. Домбровская(1957)提出把念珠菌病(Кандидоз)^①称为“繼发病”。

在本书中，我們試图总结文献資料和我們的同事們的一些观察，以及我們在抗菌素治疗时对葯物病及其临床特征、預防和治疗方法等方面所作的研究資料。

医生們对葯物病的研究絕对不应当导致治疗上的虛无主义，不应当因而拒絕广泛的应用抗菌素。

我們的目的只有一个，即：抗菌素的应用必須根据主要适应症，经过周密而恰当的考虑，抗菌素治疗方案应严謹合理，应考虑到葯物病发生的可能性，并利用一切方法来預防它。

为了使本书不仅給临床医生，而且也給科学工作者带来最大的好处，所以把近年来已发表的有关葯物病方面的主要研究都列入文献索引中。

第一章 合理的抗菌素治疗的基本原则

当医生着手抗菌素治疗时，在他們面前出現一系列原則性的重要問題。

首先应当解决的問題是：对这一具体患者是否一般都应用抗菌素。

^① “Кандидоз”是在全俄皮肤病會議(1957年6月)上通过的真菌感染的名稱。

不久以前，這一問題對許多傳染病都似乎是無意義的。因為已經知道抗菌素治療這些疾病是有效的，當然，這一問題也就不至於發生了。

但當清楚地知道抗菌素迅速地抑制抗原，降低免疫力，並增加疾病復發率時，這一問題就被重新提出。

例如，當廣泛應用青霉素治療時，猩紅熱復發率增加，這是由於抗菌素早期而強力地抑制了抗原——異常刺激物——以及免疫形成不完全之故（В. Р. Александрова, 1953; Д. Д. Лебедев 及 Н. Н. Нисевич, 1954）。因此，必須原則性地決定，應當毫無例外地用抗菌素治療所有猩紅熱患者呢，還是以疾病的嚴重性為根據，即僅在病情嚴重以及中度嚴重時才採用抗菌素，而在輕型時嚴格限制其應用。

輕型疾病時，為了使抗原刺激有效地引起機體一定的反應，產生充分的免疫效應，是否不應當立刻開始應用抗菌素？

經驗和實踐告訴我們，在疾病初期，其嚴重性遠不是經常被估計得足夠正確的。

輕型以及極輕型傳染病（按初期症狀看）可能遷延很久，不能保證不出現復發和加劇或併發病，甚至個別患者有死亡的結局。

其實，用抗菌素治療這些類型的疾病時，其療效幾乎是恒定的，疾病迅速而無併發病地結束，患者全被治愈。

根據我們以及 А. И. Доброхотова 及其同事們的觀察（1955），在卡他期用合霉素治療百日咳，可以防止疾病的發展，而在晚期應用則無效。

此外，廣泛應用抗菌素的結果，令人信服地證明了死亡率的降低。

例如，如果以 1949 年（應用抗菌素前一年）列寧格勒小兒

痢疾死亡率为100,那么,1955年死亡率就降低到3.4。在莫斯科(В.М. Жданов, 1957),1950年前小儿死亡率为12.2%,而在1955年仅为2.2%。

这些事实使人们有理由认为:在各种傳染病时,抗菌素的应用不取决于疾病的严重性。

应当完全贊同 Н. Н. Жуков-Вережников(1952)所发表的論点:“抗菌素的作用是极为重要的,因为抗菌素减少活动病原体群的有效数量,减少它們所分泌的毒素,并使机体更有效、在更短時間內动员自身的防御机制,使中樞神經系統更确实地發揮其平衡化和正常化的机能,减弱中毒对中樞神經系統防御性調节机制的有害影响。”

合理应用抗菌素的最重要原則之一是必須将各种疗法与抗菌素配伍使用。

И. А. Кассирский(1951)提出,“由于重要系統的机能障碍,甚至在获得化学治疗效果之后,患者仍然可能死亡”。

根据 И. А. Кассирский 的意見,治疗策略必須包括三种治疗作用:化学治疗、发病机制的治疗以及对症治疗,其共同目的就是完全治愈患者。

在中毒型傳染病(痢疾、猩紅热等)时,綜合治疗措施的极端重要性是非常清楚的。这时,单独应用抗菌素治疗的效果,显然要比并用相应的抗毒血清以及同时应用各种可能应用的对症疗法差得多,对症疗法是在抗菌素、血清治疗无效时用以支持心血管系統的。

合理的抗菌素治疗的最重要問題之一是抗菌素的选择。

目前,在我国医学界应用着多种抗菌素。部分制剂获得广泛应用,某些制剂不久以前才合成并进行过临床試驗。我們对这类新抗菌素的知識,由于国外許多类似制剂的研究工

作而得到补充。

应当认为,应用下列抗菌素是最合理的:单独应用各种青霉素制剂或与鱼素(鱼素普鲁卡因青霉素)并用,以及应用二苄乙二胺苄青霉素(青霉素的二苄乙二胺苄盐)。

在对青霉素敏感的革兰氏阳性球菌感染时,应用青霉素及其类似药物。

在结核病时,合用链霉素和异菸胺及对氨水杨酸是合理的。各种扩大链霉素适应症的企图(治疗肠道感染等)都有使微生物迅速产生习惯性的危险。

合霉素、左霉素(与国外的 Chloramphenicol 或 Chlormycetin 相同)以及无味合霉素(Эусинтомицин)(无苦味的合霉素)都是治疗革兰氏阴性及革兰氏阳性微生物引起的感染的有效药物。

近来,四圆素类获得广泛应用。四圆素类包括金霉素(生霉素)、土霉素(河霉素)以及四圆素。这些药物也属于广谱抗菌素,可用于各种微生物所致的疾病,首先用于对其他抗菌素产生抗药性的微生物所致的疾病。

在德意志民主共和国卫生部和德国科学院的联席会议上提出的论题中,把四圆素类评价为“后备药物”,它们应当“在微生物对一般抗菌素产生抗药性或其他抗菌素引起过敏性副作用”时才应用。

红霉素是国外生产的广谱抗菌素,应用于各种传染,主要是用于对其他抗菌素有抗药性的葡萄球菌性小腸結腸炎。

国外还应用多粘菌素,是用于绿脓杆菌性脑膜炎的抗菌素。异霉素(Anisomycin)及制霉菌素(Fungichromin)对发育中的真菌有作用(适用于念珠菌病),螺旋霉素(Spiramycin)作用于对其他抗菌素(其中包括红霉素)产生抗药性的葡萄球

菌。考虑到所有抗菌素都有副作用这一不幸的事实，因而首先制备了 Неопенил 这一制剂，它含有 10 万单位苄青霉素钠盐及 30 万单位抗组织胺青霉素；后者是青霉素酸和抗组织胺药 1-p-chlorbenzyl-2-pyrrolidil-methyl-benzimidazol 所成的盐。Неопенил 是毒性較低的抗组织胺制剂，不使注射局部疼痛，也无副作用，在德国很有成效地应用这一制剂 (1956)。

为了消除鏈霉素的毒性，特别是除去它对神经系统的毒性作用，已经制成双氢鏈霉素的泛酸盐，它是鏈霉素与泛酸的结合物。在实验中，如果普通的硫酸双氢鏈霉素使 50% 的受试小白鼠死亡，那末，接受同等剂量的双氢鏈霉素泛酸盐的小白鼠仍全部生存。

在奥地利，已开始成功地应用了双氢鏈霉素的泛酸盐 (1956)。在各种疾病时，建议采用的抗菌素列于表 1。

表 1 各种最常见傳染病时可采用的抗菌素

疾 病	建议采用的抗菌素
变形虫病	四圈素类
葡萄球菌性咽峡炎	紅霉素、四圈素类
鏈球菌性咽峡炎	青霉素、合霉素
狂犬病	抗菌素无效
包特金氏病	抗菌素无效
肉毒中毒	圈素类、左霉素、合霉素
布氏杆菌病	四圈素类、合霉素、左霉素
伤寒及副伤寒	合霉素、左霉素
疱疹性立克次氏体病	不采用抗菌素治疗
回归热	青霉素、四圈素类

疾 病	建 议 采 用 的 抗 菌 素
壁虱性回归热	四圆素类、青霉素
华倫热	合霉素、左霉素、四圆素类
克里米亚出血性热	抗菌素无效
鄂木斯克出血性热	抗菌素无效
出血性肾变病肾炎	抗菌素无效
流行性感胃	抗菌素无效但可预防合并症
登革热	抗菌素无效
細菌性痢疾	合霉素、左霉素与鏈霉素、四圆素类合用
白喉	在带菌时,应用青霉素、四圆素类
傳染性单核白血球增多症	抗菌素无效
念珠菌病	制霉菌素(Nystatin, Fungicidin)
壁虱性立克次氏体病	合霉素、左霉素
小立克次氏体病	四圆素类
北亚細亚壁虱性斑疹伤寒	合霉素、左霉素、四圆素类
百日咳	左霉素、合霉素、四圆素类、紅霉素
小腸結腸炎	新霉素
麻疹	抗菌素对麻疹无效, 有細菌性合并症时应用青霉素
麻疹样紅疹	抗菌素无效
猩紅热样紅疹	抗菌素无效
利什曼病	用抗菌素治疗继发感染
无黄疸型鈎端螺旋体病	四圆素类
出血性黄疸型鈎端螺旋体病(华西里耶夫-外耳氏病)	四圆素类
李司忒菌病	青霉素、左霉素(不可同时应用)
Q热	四圆素类、左霉素、合霉素
白蛉子热	抗菌素无效

疾 病	建议采用的抗菌素
疟疾	不用抗菌素
馬賽熱	合霉素、左霉素、四圈素类
类鼻疽	青霉素、四圈素类
脑膜炎球菌性脑膜炎	青霉素
鳥疫(Орнитоз)	四圈素类、青霉素
水痘	抗菌素无效
天花	抗菌素无效
腮腺炎	合并脑膜炎时,应用合霉素
脊髓灰质炎	抗菌素无效
鸚鵡病	四圈素类、左霉素
丹毒	青霉素
沙門氏菌病	左霉素、合霉素、四圈素类
馬鼻疽	在继发感染时,应用抗菌素
皮肤炭疽	青霉素、四圈素类
猩紅熱	青霉素
鼠咬熱	四圈素类
破伤风	抗菌素无效
斑疹伤寒	左霉素、合霉素、四圈素类
家鼠性斑疹伤寒	四圈素类、左霉素、合霉素
土拉倫斯菌病	鏈霉素、四圈素、氯化四圈素、合霉素、左霉素
霍乱	合霉素、左霉素、四圈素类
鼠疫	鏈霉素、四圈素类
脑炎	抗菌素无效

說明: 在使用本表时, 必須考虑一个基本原则: 分离出来的病原体的敏感性必須經過實驗室測定, 然后应用病原体最敏感的抗菌素进行治疗。

在不同的疾病时,建議采用下列剂量的抗菌素(表 2)。

表 2

青霉素	每公斤体重一昼夜为5,000 至 30,000单位,成人一昼夜用至1,000,000单位或更多
魚素普魯卡因青霉素	每公斤体重一昼夜 10,000—15,000 单位,常用量为 100,000—300,000 单位,成人300,000—600,000单位,一昼夜一次
二苄乙二胺青霉素	一星期注射一次(猩紅热时,于患病的第2天及15天注射)
Неопенил	400,000 单位,一天 1—2 次
左霉素	0.25—0.5 (一昼夜 4 次)。小儿每公斤体重 10 毫克,一昼夜 4 次
合霉素	0.5—1.0(一昼夜 4 次)。小儿每公斤体重 20 毫克,一昼夜 4 次
无味合霉素 (Эусинтомицин)	0.9—1.8(一昼夜 4 次)。小儿每公斤体重 30 毫克,一昼夜 4 次
鏈霉素	一昼夜 0.5—2.0, 3 岁以下小儿每昼夜 200,000—250,000 单位
鏈霉素泛酸盐	一昼夜 0.4
金霉素(异名: 生霉素, 氯四圆素)	} 小儿——每公斤体重一昼夜 0.025; 成人——一昼夜 2.0
土霉素(异名: 河霉素, 氧四圆素)	
四圆素(异名: 圆霉素, Терацин)	
紅霉素	小儿每公斤体重每昼夜 30 毫克,成人每次 0.3—0.5(一昼夜 4 次)
螺旋霉素	成人每次 0.5(一昼夜 4 次)

国外文献曾屡次企图制訂抗菌素的应用方案,或是抗菌素对傳染病病原体的作用公式(F. Rossi 1954, F. Valentine 1955)。但是,除了这些概括性的材料之外,目前还必须考虑

各种微生物的个别菌株对同一抗菌素的个体敏感性。例如，如果金黄色葡萄球菌对四鬘素类中的河霉素(土霉素)最易产生抗药性，那末，它的个别菌株可能对四鬘素类的其余药物产生抗药性而对河霉素却很敏感。

因此，分离出病原体时，必须迅速测定该菌株对主要抗菌素的敏感性，以便合理应用在这种情况下有效的抗菌素(按照 Rossi 的抗菌谱)。

测定微生物对抗菌素的敏感性应当列入每一个细菌学实验室的必需研究课题之内。

甚至那些并不能保证结果绝对精确的方法，对临床也是有很大意义的。H. Holterman(1954)写道：“尽管测定敏感性的方法有缺点，但由此得到的大略的材料，总比盲目应用抗菌素要可取得多。”

分离出的菌株对某种抗菌素具有敏感性，能否保证在应用该种抗菌素治疗时获得肯定的临床效果呢？在实验室检查与临床表现之间是否有完备而恒定的关系呢？这种恒定的关系仍旧没有。

在个别患者，尽管病原体对应用的抗菌素敏感，但仍缺乏临床疗效。

W. Jopling 及 F. Schofield(1953)报导了以下的观察：

患者 3. H.，女性，26 岁，患病第四天入院，体温 38.9°C，自诉颈部疼痛以及鼻孔内有小疖子。青霉素治疗未能使体温下降。血培养有金黄色葡萄球菌生长，对金霉素和氯霉素敏感，而对链霉素和青霉素有抗药性。

除青霉素外，患者曾用过 10 天疗程的金霉素(每次 0.5，每 6 小时一次)，48 小时后体温下降，但停药后 2 天，体温重新上升，血培养又出现金黄色葡萄球菌。曾给予第 2 个(在 31 天之内)及第 3 个(在 48 天之

內)疗程的金霉素治疗。在持續 34 天的第 4 个疗程中,患者体温未曾上升,但血培养又一次出現金黄色葡萄球菌的生长。在这一疗程結束时,体温上升,同时,血培养再次出現对金霉素及氯霉素敏感的金黄色葡萄球菌。第 5 个金霉素疗程持續了 14 天。9 天后,患者体温降至正常,但疗程结束后 2 天重新上升,血培养又出現仅对氯霉素敏感而对金霉素、链霉素及土霉素敏感性很低的金黄色葡萄球菌。

已經确定:微生物对 5 微克/毫升的氯霉素敏感,因而开始用氯霉素治疗患者。第一周中,氯霉素用量为每 6 小时 0.5,以后每 6 小时 1.0—1.5。在服用 0.5 克药物后 6 小时,血中氯霉素浓度为 20 微克/毫升。尽管如此,微生物(对 5 微克/毫升的氯霉素敏感)依旧在血中出現。

經 57 天(患病的第 226 天),患者死亡。在其病程內,总共服用了金霉素 178 克及氯霉素 252 克。

但是,大体上,抗菌素的疗效无疑与病原体对抗菌素的敏感性有关。

例如, H. Dowling, M. Lepper 及 G. Jackson(1955)曾指出,在临床上应用青霉素以前,葡萄球菌性敗血病死亡率达到 80%,在 1942—1944 年时降至 28%,近年来由于抗药葡萄球菌菌株的出現与傳播,重新上升至 50%。

我們的同事 E. И. Неверова 在研究了痢疾杆菌族对抗菌素的敏感性后,証明在敏感度与临床效果之間存在着一定的关系。

在疾病初期,仅用一种抗菌素合理呢,还是合并使用多种抗菌素治疗更好些?

这一问题的回答是从抗菌素作用机制的研究中得出来的。

П. Н. Кашкин (1952) 綜合了不同作者們对抗菌素作用机制的看法后,发表了以下的論点:

1. 在抗菌素的影响下,微生物的物质代謝、呼吸过程以

及对重要生活物质的吸取过程遭到了破坏；这是由于酶系统的损害或重要代谢物质的竞争性替换所引起的。

2. 微生物生存环境中的营养来源、个别营养成分及维生素的组成发生了改变。

3. 微生物正常繁殖的规律被破坏，细胞分裂过程受到抑制或停止。

微生物细胞的表面张力、电动势、通透性、吸附能力发生了改变，受损害的微生物体内产生了自体溶解。

但除了抗菌作用以外，还应当考虑到抗菌素具有强大的药理作用。

例如，我们曾证明(1952)，在用青霉素和链霉素治疗中毒型痢疾患者时，疗效的最初表现是：对生命机能极为重要的正常调节机制恢复，皮层调节障碍消除；根据Г. H. 斯别兰斯基的意见，皮层调节障碍是由于微生物作用于大肠的内感受器并建立相应的皮层-内脏反射而引起的。

其实，当出现显著临床疗效时，微生物仍能被分离出来，也就是说，微生物仍旧存在于体内，并且毒力也未改变，而严重的中毒现象已经消除。

因此，抗菌素的作用是多方面而且复杂的。

各种抗菌素有着不同的作用机制。

青霉素仅作用于正在繁殖的微生物。它抑制蛋白及核蛋白代谢的一系列酶的过程。此外，为了获得抑菌作用，必须有一定量的青霉素与细菌联结起来。例如，H. Eagle, M. Levy 及 R. Fleischman, (1955)曾利用放射性青霉素证明：当有1,200个分子的青霉素与一个金黄色葡萄球菌菌株的每一个微生物细胞相联结时，微生物的生长与繁殖并无改变，当有1,650个青霉素分子与之相联结时，微生物生长的抑制率为