

抗微生物疗法文集

B. M. Kagan 等著

刘璣昌 译

上海科学技术出版社

序 言

关于抗微生物疗法的知識是經常在改变。每年均有新的抗生素发现。或許更重要的是細菌本身对所用抗生素的敏感性經常在改变,而人体对同样的細菌,新发生的菌群以及对抗微生物药品的敏感性也在不断地改变。

由于宿主、病原体及藥物之間的相互关系經常改变,因此应用这些治疗藥物者必須熟悉其藥理学、感染的自然过程、这些藥物对感染过程的影响及对人体可能产生的作用。

本卷首先敘述的是抗生素的藥理学,其次是它們对感染細菌的关系,及可以治疗的疾病。最后是毒理学及使用的剂量和方法。

希望此材料可用为抗微生物疗法的参考手冊,其目的是尽可能提供重要的材料作为許多忙于照顧嬰兒及兒童的医师們参考。

B. M. Kagan

譯 序

抗微生物療法文集 Symposium on Antimicrobial Therapy, 原登載于 1956 年 5 月出版的北美兒科臨床醫學雜誌 Pediatric Clinics of North America。其目的是為了廣泛使用抗微生物療法的臨床醫師們提供臨床藥理學知識。譯者認為這個文集對於我國的臨床醫師也有重要的參考價值。

本書基本上是按照原文譯出，力求真實地表達作者的意見，有個別部分曾稍加精簡，但對原文的內容並未刪減。

承蒙周華康教授詳細審閱全書，又蒙張學德教授鼓勵和指教及趙謙副教授對某些化學名詞的指教，特此致謝。

譯者謹識

目次

序言

前言

合成的抗微生物藥物.....	Harrison F. Flippin, George M. Eisenberg	... (1)
青霉素.....	Sydney Ross	 (17)
鏈霉素和双氢鏈霉素.....	Harry King, Samuel Karelitz	 (32)
四环素族抗生素.....	Harry Shwachman, Augusto Schuster	 (43)
紅霉素及其有关的抗生素.....	Emitt H. Shoemaker, Ellard M. Yow	 (49)
氯霉素.....	Natalia S. Felix	 (58)
多粘菌素、新霉素和崔西菌素	Ernest Jawetz	 (65)
儿科抗微生物藥的合并应用.....	Frederick C. Fink, J. W. Strode	 (77)
呼吸道感染的診斷和抗微生物療法.....	John M. Adams, William L. Hewitt	 (82)
泌尿系統感染的抗微生物療法.....	Meredith F. Campbell	... (92)
儿童細菌性腦膜炎的处理.....	M. J. Carson, R. Koch	 (98)
心血管感染的抗微生物療法.....	Burtis B. Breese	 (112)
胃腸道感染的抗微生物療法.....	Ralph H. Kunstadter, Robert M. Kohlenbrener	 (117)
抗生素的作用机轉.....	Robertson Pratt, Jean Dufrenoy	 (131)
抗生素的毒理学.....	B. M. Kagan	 (139)
儿科抗生素的剂量和給藥途徑.....	Erwin Neter, David T. Karzon	 (143)

合成的抗微生物藥物

現代抗微生物療法約在一世紀以前已經開始，首先是 Pasteur 及 Koch 發現細菌以及 Lister 使用化學制劑于受污染的傷口作為預防化膿之用，但實際上乃由於 Ehrlich 化學藥物的臨床應用始為現代的抗微生物藥物开辟了途徑。Ehrlich 認為抗微生物藥物是一種能在身體組織內消滅侵入的微生物，同時是毒性很低，對宿主無害的物質。他指出某些微生物能獲得對抗微生物藥物的耐藥性，而有些微生物天生就具有這種耐藥性。雖然 Ehrlich 所幻想的一種理想的抗微生物藥物尚未完全實現，但目前一些藥物在治療及預防方面所得的結果或已超出 Ehrlich 最樂觀的期望。此種情況主要由於兩種重要的發展，即合成的抗微生物藥物，例如磺胺類、對位氨基柳酸、異菸胍及 Nitrofurantoin；以及由微生物生物合成的產物，即抗生素。本章的討論僅限於前一種。

磺胺類(sulfonamides)

歷史

Ehrlich 的卓越貢獻之一是在組織學範圍內發現鑑別染色法。在研究過程中他觀察到很多苯胺染料(aniline dyes)有肯定的抗菌力，但結果很失望，因為他所試用的染料毒性都太強，不適於臨床應用。直至 1935 年 Domagk 發現苯胺偶氮染料(aniline azo-dye)百浪多息(prontosil)是一種對實驗性鏈球菌感染的有效化學藥物；並且與 Ehrlich 的觀念相反，他發現百浪多息的療效並非由於其染料部分而是由於百浪多息分子內的無色磺胺物質。在此觀察後的一個較短時期內氨基苯磺胺及其同屬化合物無疑的已成為治療人類許多細菌性感染的有效藥物。

然而磺胺藥物療法有肯定的缺點。(1)許多細菌的菌株對其作用有天然耐藥性。(2)一個菌種中原來是敏感的菌株，在治療中

可能产生对磺胺药的耐药性。(3)此类药物可产生许多严重的不良反应。(4)有脓液存在时,磺胺药的抗菌力减低。由于上述的缺点以及抗生素的发现,磺胺药的适应症已明显地减少。但是在过去数年中,磺胺的应用又有些增多,主要是由于抗生素也有毒性反应。

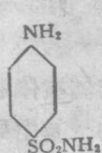
在发现氨基磺胺(sulfanilamide)后的10年中,曾经合成及研究5000种以上的同类物质,但在治疗上发挥了一定的作用的却不到十二种。较为重要的是氨基磺胺的某些N'杂环衍生物(N'-heterocyclic derivatives),如磺胺嘧啶类(sulfapyrimidines)包括磺胺嘧啶(sulfadiazine)、磺胺甲基嘧啶(sulfamerazine)和磺胺二甲基嘧啶(sulfamethazine),因它们具有较高的抗菌效能和较低的毒性,所以一般认为是治疗敏感的周身性感染最好的磺胺药。此外如磺胺异氧唑(sulfisoxazole)、sulfadimetine、磺胺乙酰胺(sulfacetamide)及磺胺甲基噻二唑(sulfamethylthiadiazole)等化合物因为溶解度较高并且在尿中浓度较高,所以主要用以治疗泌尿系感染,虽然其中有些药物(尤其是磺胺异氧唑)是用于周身性感染的,特别是在儿科。由于在胃肠道中吸收不良,羧苯甲酰磺胺噻唑(phthalylsulfathiazole)及琥珀酰磺胺噻唑(succinyl sulfathiazole)用于胃肠道的感染。一度最常用的氨基磺胺现在很少使用。

一般来说,各种常用的磺胺药在抗微生物范围方面很少区别。最敏感的微生物包括链球菌、葡萄球菌、肺炎双球菌、淋病双球菌、脑膜炎双球菌、大肠杆菌及流行性感冒杆菌。

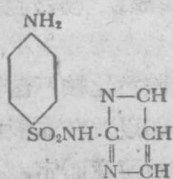
化学和药物动力学的作用

常用磺胺药的结构式如图1所示。它们都是白色结晶型药粉,多数比较不溶于水,但其钠盐则甚溶于水。

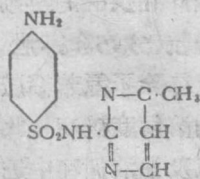
为了在治疗上更好地使用磺胺药,必须对它的作用方式有一些认识。目前有几种学说,但尚无一种可以完全解释其作用。一般公认的学说是此药的作用是它代替了细菌生长所需的酶体中的对氨基安息香酸,因此剥夺了细菌不可缺少的代谢物质。已经证明此药的抑菌作用可以被小量的对氨基安息香酸所阻止。根据这个学



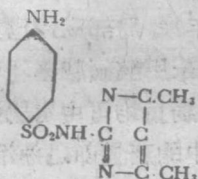
氨基磺胺



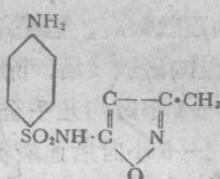
磺胺嘧啶



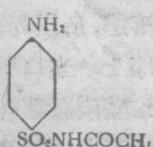
磺胺甲基嘧啶



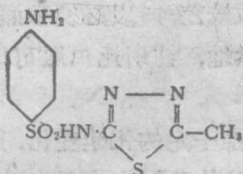
磺胺二甲嘧啶



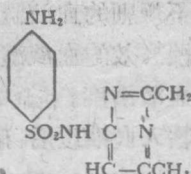
磺胺異氧唑



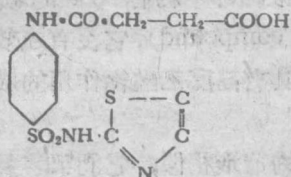
磺胺乙醯胺



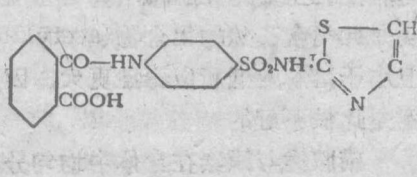
磺胺甲基噻二唑



sulfadimethine



琥珀磺胺噻唑



羧基磺胺噻唑

图1 主要磺胺类的構造式

說可以相当准确地預測新的磺胺藥在試管中的效能。

不論磺胺类效能的确实机轉如何,根据临床应用的經驗,已經肯定了一定的治疗原則。磺胺类对有最大的組織侵襲和最少組織破坏的弥散性病变最为有效。但坏死組織或膿液可以阻止这些藥物对微生物的作用。再者如果感染已进行 2—3 日后而且已經局限化或有膿液形成,則磺胺藥的效能主要是保护未受侵害的組織。

因此在疾病的早期，在膿液形成以前就开始用藥是很重要的。

吸收、分布和排泄

除了氨基磺胺之外，磺胺类比較不溶于水。但它們在体液中的溶解度較高。此藥达到局部以及在血液中的濃度均依其由局部以及血液循环中进入和滲出的速度而定。局部应用磺胺的理由是在局部可以得到較高的濃度。由于氨基磺胺在伤口的液体中更易溶解，所以局部应用的疗效較好。但是近几年来，局部应用已大部停止。当口服中等剂量的磺胺类后，除了羧苯甲酰磺胺噻唑和琥珀酰磺胺噻唑外，在2—4小时内几乎全部的藥量均可由胃腸道吸收至血液循环中。在4—6小时后血液循环中的藥量即迅速消失，因此在开始时應該用一个大的剂量，接着在4—6小时的間隔再应用較小的剂量以取得并維持有效的血液濃度直到完全痊愈为止。已經証明不規則的血液濃度的疗效較差，所以必須依照上述用法，以保証持續有效的血液濃度。显然地，注射比口服可以更快地获得較高的血液濃度。

当吸收入血液以后，磺胺类发生一定的化学变化，其中最重要的是伯胺基(primary amino group)的乙酰化作用(acetylation)，这种变化主要是在肝臟中。一般在血液循环中約有20%的磺胺类是此类含乙酰的化合物(acetylated compound)，它沒有疗效而且由于溶解度低所以毒性更大，因此具有高度乙酰化作用的磺胺类是比較不好的。

磺胺类与尿素在身体中均匀分布的情形相似，它們很容易地由血液扩散至身体各种組織和体液，这种作用受到与血漿蛋白結合程度的影响。組織中的血管分布可以影响此藥的濃度，所以在慢性感染的部位，骨骼和坏死組織中磺胺的濃度很低。在滲出液和漏出液中，磺胺的濃度等于或高于血液濃度。腦脊液中的濃度平均为血液濃度的50—75%。磺胺异氧唑、磺胺乙酰胺和 sulfadimetine 穿过血腦屏障的量比磺胺嘧啶类較少。

不論是那一種用藥的途徑，磺胺类(除了羧苯甲酰磺胺噻唑和琥珀酰磺胺噻唑)均由尿中排泄，其排泄量約为藥量的80—90%，其中包含游离的和乙酰化的形式。絕大部分在24—48小时以內

排泄。呈乙醯化形式者的百分率因藥品和病人而異。磺胺的排泄除了被腎小管吸收較多和在氮質排泄減少時排泄量也減低以外，均與尿素相似。當尿量增加時，可以肯定增加此藥的廓清值，而且多供給水分（口服或注射），均可達到此目的。在腎功能減退時，可以發現血中藥物濃度增加，特別是乙醯化形式者。所以在尿量減少時，尿路內含乙醯的化合物的結晶，特別是磺胺嘧啶、磺胺甲基嘧啶和磺胺二甲基嘧啶所形成的結石的可能性即大為增加。由於磺胺異氧唑、磺胺乙醯胺和 sulfadimetine 發生的可能性較小，因為它們的乙醯化衍化物在酸性尿中溶解度較高。

磺胺類的混合劑

雖然很多人相信應用充足的水分以保證高度的排尿量是足以預防結晶尿，而且這種危險是由於乙醯化組的物質在酸性尿中溶解度低之故，但已經明確較多的尿量和應用硷性的藥品並不能完全阻止磺胺嘧啶、磺胺甲基嘧啶和磺胺二甲基嘧啶等沉淀的發生。化學和臨床的研究證明當二種或更多種的磺胺類同時應用時其溶解在尿中的藥量明顯地增加，而其療效並不受影響。也已經證明此種混合物在氫游子指數為 5.5 以下時，較任何一種可溶解的磺胺藥（如磺胺異氧唑）單獨應用更易溶解。這就是合併應用兩種或更多的磺胺類可以減低腎臟毒性同時維持抗細菌作用的理論基礎。一般用磺胺嘧啶與磺胺甲基嘧啶做為一種二藥的合劑，或再加上磺胺二甲基嘧啶成為三藥合劑。其他的磺胺藥如磺胺乙醯胺和 sulfadimetine 也可代替磺胺甲基嘧啶組成三藥合劑。

毒性反應

在敘述磺胺治療的不良反應時應首先指出幾種可以影響它們的發生率和嚴重性的因素，其中以用藥的期限和應用的總量最為重要。兒童比成人似乎更能耐受此藥，營養良好和腎功能正常的人較營養不良和有腎臟損害的人耐受力較好。

輕度毒性反應 不臥床的病人常常訴說頭暈，尤以用氨苯磺胺時為常見。在繼續工作，特別是需要準確性和判斷力以操縱機器的病人，這一點很重要。在接受氨苯磺胺治療的病人常有發紺，而在其他種藥則不常見也不嚴重。最常見的毒性反應是惡心和嘔

吐。这些症狀常发生在治疗开始后 24 小时,但很少变为很严重以致必須停止治疗。

严重的毒性反应 一般說磺胺嘧啶的毒性反应比其他治疗周身感染同样有效的磺胺类藥品較少。

腎臟的并发症: 腎臟的并发症是应用磺胺嘧啶后最常見也最危險的毒性反应,应用溶解度較高的磺胺类时很少发生这种危險。

腎臟并发症有二种主要的原因: (1) 腎臟中毒或非阻塞型的原因尙未完全明了,但显然与血液或尿中葯物濃度无关。所幸此型很少发生。另外一型是机械型或阻塞型,在磺胺嘧啶类的腎臟并发症中比較常見,主要是由于腎小管内不易溶解的結晶,特别是乙醯的衍化物所致的沉淀。大多数病人用磺胺嘧啶类而不同时应用硷性葯时均另有結晶尿,因为結晶尿一般仅在酸性尿中发生。一部分是由于在发热时,进食量較少,因此較多的酸类由尿中排出。此外磺胺类本身也具有有一种酸性作用。当尿的氫游子指数在生理範圍內增加时,磺胺嘧啶类及其乙醯的衍化物在尿中的溶解度均增加甚多。在氫游子指数为 7.5 时,尿中溶解的葯量較在氫游子指数为 5 时显著增高。当尿的溫度增加时磺胺葯的溶解度也增加。

腎臟受損的現象常发生在用磺胺治疗后的第 4 日,但也可能早至开始治疗后 24 小时。泌尿系損害的主要表現是肉眼或显微鏡下檢出的血尿、結晶尿、腎功能减退、氮質血症、一側或双側腎臟增大、少尿、无尿以及沿着尿路的疼痛。有些病例尿中仅有少量紅血球或輸尿管絞痛和腰或腹部的疼痛,其他的病例也可有肉眼的血尿、少尿或无尿和氮滯留的增加。虽然显微鏡下檢查尿中有紅血球是用此葯后腎臟損害最早期的現象之一,但也應記住在很多周身感染的病人,虽未用此葯,也可能有此发现。尿中常易出現磺胺結晶。但單純的結晶尿并不足以表示腎臟并发症,因为約有 25% 的病人在服此葯后未同时应用硷性葯时尿中可出現結晶。而且由于結晶作用易在冷的尿中发生,所以應該注意檢查尙保持在体温的新鮮尿标本。

虽然由这些葯引起的腎臟損害的診斷甚为明显,但有时还需要用膀胱鏡檢查来进一步地确定。向輸尿管中放入导管可以帮助

确定每一个腎臟損害的程度或有无輸尿管阻塞的存在。这不仅是一个診斷措施，而且常可將大量的結晶冲开使輸尿管通暢。虽然这些尿石是混合的鈣与磺胺化合物，但它們常缺乏足够的鈣鹽以致于可用X綫平片或逆行腎盂造影查出。

这种腎臟并发症的治疗可分为保守疗法、操作法和手术法。首先必須采用下述的保守疗法：(1)停止用磺胺类，(2)多飲水或靜脈滴注每日 4000—5000 毫升或直至有水肿发生，(3)重碳酸鈉的应用，每 24 小时口服 20 克，如不能耐受，則应用 5% 重碳酸鈉溶液靜脈注射，(4)腎臟部位的电热治疗可能有效，因增加尿液的溫度可以使此藥的溶解度增加。

如应用上述的保守疗法后，尿量在 24 小时内达不到 500 毫升以上时，或者血尿以及腎絞痛仍持續存在时，应即用膀胱鏡并向輸尿管中放入导管，用 105°F 的 5% 重碳酸鈉溶液或生理鹽水冲洗腎盂。可以將导管保留在輸尿管內 24 小时直至尿量恢复为止。早期向輸尿管中放入导管可以再建立尿的引流，恢复腎功能而且預防因組織損伤而起的腎功能衰竭。当輸尿管堵塞以致不能放入导管而且少尿或无尿現象繼續存在以致血中非蛋白氮上升时，即应用更积极的方法，如單側或雙側的腎造口术，也可考虑应用腎臟被膜剝脫术。此种被膜剝脫术在因鈣化性腎病而致持續无尿的病人是唯一可能有效的治疗。

鑑于应用磺胺嘧啶类可能引起的腎臟并发症，應該有一定的預防措施以阻止其发生或减低其发生率。过去应用磺胺类而有中毒历史的人是不适于再应用此藥。在接受此藥的成人应注意維持每日的尿量在 1500 毫升以上，这样可以增加藥量的排出，避免尿的濃度过高，也可减低其酸度。由于应用 2 或 3 种磺胺嘧啶类的混合剂时，可以减低在尿道沉淀的危險，所以在全身感染时應該用这种混合剂。再者大家公認硷性佐藥必須与磺胺混合剂合用，特別是服用大剂量时。虽然磺胺嘧啶类是治疗周身性感染时最好的磺胺藥，但在不适于应用此类藥品的病例时，則可以給予更易溶解而且更安全的磺胺藥，特別是磺胺异氧唑。

藥物反应：約有 3% 接受磺胺藥治疗的病人可以发生藥物

熱。它可以發生在任何時間，但最常見於開始用藥治療的5—10日後。常在藥物熱之後發生皮炎、溶血性貧血或嗜中性細胞減少症。有發熱時應停藥。當發現體溫上升時，有時很難確定它是藥物反應或感染的復發。由於感染所致的發熱常在治療後3日內恢復正常，但如病人在臨床上已有進步，應懷疑藥物熱。在藥物熱時白血球總數可能增加，也可能不增加。藥物熱常在停藥並多飲水後24—48小時內下降。

約有2%的接受磺胺藥的病人可以發生藥疹，它可以發生在開始治療後的任何時間，特別在第5日後。如病人情形需要，可在嚴密的觀察下繼續用藥。但最好是停藥。磺胺類所致的神經變態也可發生在任何時間，此時如感染已被控制則最好停藥。

其他反應：白血球的抑制現象可以發生在任何時間，但多數的粒性細胞減少症發生在治療後12日。急性溶血性貧血，多發生在應用氨苯磺胺之後，但也可發生在應用任何種磺胺類之後。它常在治療的4日內發生；必須立即停藥。更常見的是輕度溶血性貧血，但並非嚴重的問題。其他毒性反應如肝炎、腎炎、心肌炎、出血性紫癜和神經炎均可見到。除了這些即刻的毒性反應外，關於磺胺藥引起類似結節性動脈炎的血管改變的可能性，引起了很大的興趣。

用法及劑量

磺胺類可以局部應用、口服和注射。局部應用除某些特殊情況外，一般效果不好。一般口服是最好的方法。但在某些患者，如需要其血液內藥的濃度很快上升時或不可能或不適合應用口服時，則需用注射法。氨苯磺胺溶解度較高，可以用滅菌的生理鹽水製成1%的溶液，皮下或靜脈注射。皮下注射效果很好。靜脈注射磺胺嘧啶類（磺胺嘧啶、磺胺甲基嘧啶和磺胺二甲嘧啶）是用滅菌的蒸餾水製成5%鈉鹽的溶液。其他易溶解的磺胺類也有注射劑。

幾種因素影響使用的藥量。一般預防比治療劑量少一些。住院病人應用的劑量常較門診的病人大。也必須考慮致病細菌對此藥的敏感性和感染的輕重。軟組織的急性感染時的用藥量與慢

性骨髓或尿道的感染也不同。此外，其他因素如肾功能、药的吸收或失水的程度均可影响血液内所含药量的浓度。因此很显然地不可能拟订一个适合于每一患者的磺胺类治疗方案。下述的剂量是为成人罹急性感染而需要足量的磺胺药治疗之用。婴儿及儿童的剂量可依体重及年龄的比例给药。

应用氨基磺胺时，每 100 毫升含有游离药量 10 毫克的血液浓度即可对由于敏感细菌所致的很多种感染发生最大的治疗效果。为了达到此种血液浓度，开始可口服 3—5 克，以后每 4 小时服 1.0—1.3 克直至体温恢复正常 72 小时后并且有临床进步的现象为止。以后即慢慢减少剂量直至完全痊愈。皮下注射可用同样剂量。一般为了维持适当的血液的药物浓度，需要每 6—8 小时给药一次。磺胺嘧啶类的剂量大致相同，每 100 毫升血液含有 5 毫克以上的浓度即可产生最大的效果。在脑膜炎时，则需更高的浓度，最好是每 100 毫升含 15 毫克。磺胺嘧啶比较好，因它在脑脊液可以达到更高的浓度。此药常用的口服剂量是 3—4 克的开始剂量，继以每 4—6 小时 1 克的剂量（日夜服用）。

同样的各种磺胺类混合剂也可用上述剂量。混合剂各种磺胺成分一般是等量的。应用磺胺钠盐静脉注射时，其剂量可依 0.006 克/公斤体重计算，每 6 小时注射一次。更易溶解的磺胺类的剂量较磺胺嘧啶类稍大，前者可保持较长时间的血液浓度，后者在尿内的浓度较高，所以用于治疗尿道的感染。比较不易溶解的磺胺类（羧苯甲酰基磺胺噻唑和琥珀酰磺胺噻唑）的用法是每 4—6 小时口服 2 克。

适应症

目前磺胺类适用于治疗无并发症的尿道感染、杆菌痢疾和脑膜炎双球菌的感染以及软性下疳和沙眼并与抗生素合并应用以治疗其他种的感染如肺炎、脑膜炎和放线菌病。此外，因羧苯甲酰基磺胺噻唑和琥珀酰磺胺噻唑等药不易吸收，故可以在大肠手术前作为预防性应用。

禁忌症

磺胺治疗的唯一可能的禁忌症是患者具有对磺胺类及其衍化

物敏感的历史，如藥物热、肉眼所見的血尿、皮炎、溶血性貧血、白血球减少症或黄疸。如病人有这种历史則必須应用其他的治疗如抗生素类远較应用磺胺治疗为宜。在接受磺胺治疗的門診病人，最好劝告禁止飲酒，因有时可致显著的头晕。除此以外，任何其他种藥品和食物均无被禁忌的証据。

对位氨基柳酸(簡称对氨基柳酸)

(para-aminosalicylic acid)

历史

1940—41 年 Bernheim 观察到在安息香酸或柳酸中結核杆菌的用氧量增加。他假定此等藥物或与其密切相关的化合物参預結核杆菌的正常新陈代謝，并提出化学構造相类似的化合物可能有相反的作用。Lehmann 証实此等芳香酸对氧化性新陈代謝的刺激作用，但更重要的是他注意到这种作用可以抑制有毒力的結核杆菌的生長及繁殖。对于一株牛型的結核杆菌亦有类似的抑制作用，但无氧化性新陈代謝的变化。在研究了安息香酸及柳酸衍化物之構造与作用之間的关系，他发现对氨基柳酸是他所研究的許多化合物中效力最强者。在实验动物中明确其在活体内的效力后，繼而在临床試用，結果显示单独用对氨基柳酸治疗結核时，不如鏈霉素，虽然在試管他有显著的作用。它的缺点是 (1) 需要持續給予大剂量；(2) 結核杆菌对此药产生耐藥性較快。虽然如此，对氨基柳酸使鏈霉素及异菸肼的用途大为增加，因此目前为抗結核武器中最重要的輔助藥物。当与后二种藥物或其中之一同时应用时，使耐藥性結核杆菌的出現大为延緩。

化学和藥物动力学的作用

对氨基柳酸的構造式如图 2 所示。其純淨的化合物在水中的溶解度約为 0.2%。水溶液不甚稳定，經脫羧作用(decarboxylation) 后則成間氨基酚(meta-aminophenol)。对氨基柳酸的鈉鹽更易溶于水，而此种中性或微硷的溶液則較稳定。虽然对氨基柳酸与柳酸具有相近的化学構造，但由于氨基組的存在，其作用有很大的改变。对氨基柳酸对呼吸中樞无作用而且不产生柳酸中毒症候群，它

也无止痛或退热的作用。

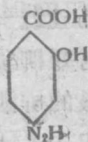


图 2 对氨基柳酸的構造式

吸收和排泄

对氨基柳酸迅速由胃腸道吸收，其吸收速率部分决定于用藥的物理状态，及是否用游离酸或鈉鹽而定。粒狀或压縮的帶腸衣的对氨基柳酸藥片較其鈉鹽溶液吸收为慢。口服对氨基柳酸后的血液濃度較应用鈉鹽后所得者为低而且持續時間較短。应用一次口服剂量 4 克的酸类后，在 90—120 分鐘內可达最高的血液濃度約为每 100 毫升內含 3—12 毫克；而同样剂量的鈉鹽可在較短的時間內产生相似的濃度。应用一次剂量后所得对氨基柳酸的血液濃度下降甚速（3—5 小时），为了維持持續的濃度，必須多次应用。

吸收后对氨基柳酸可自由地扩散至組織中，其达到胸水或其他体液的濃度近于或等于血液濃度。多数学者同意当口服普通剂量后，对氨基柳酸在腦脊液或滲出液中的含量甚少。

在极少数的病人不能口服对氨基柳酸时則可靜脉注射对氨基柳酸的鈉鹽；但此藥刺激性很大，不可皮下、肌內或鞘內注射。Weiss 等指出在同一患者当靜脉应用对氨基柳酸和多乙烯基吡酮 (polyvinyl pyrrolidone) 的合剂时，所得对氨基柳酸的血液濃度約高于单独应用相同剂量的对氨基柳酸鈉鹽所得者的二倍。并且有效的血液濃度可維持两倍長的時間，同时腦脊液中的濃度也可达到有效的濃度。然而在市場中尙无此种合剂出售。

大部对氨基柳酸由尿中排泄，在应用后 10 小时內由尿中获得者約占 80—85%。其中一部是游离的对氨基柳酸，其他則为鈉鹽。在所排泄的藥中形成乙醯氨基柳酸 (acetyl-aminosalicylic) 者約占 50%。有人报告在尿中發現游离的和乙醯对氨基柳尿酸 (acetylated para-aminosalicyluric acid) 和 2,4—双羥安息香酸 (2,4-dihydroxybenzoic acid)。在活体中，未發現間氨基酚或醛糖酸类

退化的产物。由于对氨基柳酸排泄迅速，所以尿中含有很高的浓度（400—900 毫克/100 毫升），而且鉴于其游离酸和乙酯对氨基柳酸不易溶解，应该使尿硷化。应用对氨基柳酸钠时，结晶尿的可能性很小。

在肾功能不全时对氨基柳酸的排泄较慢。有人报告用对羧基正二丙苯磺胺 Probenecid [即 p -(Di- n -propylsulfanyl)-benzoic acid] 可减少对氨基柳酸由肾脏的排泄，所以对氨基柳酸的血液浓度较未用此药时增加数倍。

剂量、用法和临床的毒性

口服对氨基柳酸的剂量是每日 8—16 克。酸类的普通剂量是 12 克，而钠盐是 15 克。为了维持较恒定的血液浓度，这种每日的总量应分为 4 次相等剂量服用。

关于对氨基柳酸毒性的意见分歧的原因很可能是早期所用的药含有不纯的物质。最近一般认为对氨基柳酸的直接毒性作用主要限于胃肠道，表现为恶心、呕吐、腹泻和腹部不适。剂量与此类症状之间的关系并不一致，每日应用少至 8 克时也曾有毒性反应。另一方面，也曾应用比此高 3 倍的剂量但并无反应。

对氨基柳酸与柳酸相似，可稍抑制肝脏中凝血酶元的形成，但也应注意血凝机制受多种因素的影响，包括饮酒和营养不良。用对氨基柳酸时，凝血酶元成分的降低并无临床重要性。

有人报告血钾减低是对氨基柳酸疗法的一种毒性表现。最近已有证据说明这种血钾减低主要是继发于胃肠的紊乱，特别呕吐和腹泻。病人服用对氨基柳酸的钾盐时血清中钾的浓度也可减低。

其他不良的副作用包括：(1) 各种类型的皮疹；(2) 药物热；(3) 枯草热样症候群；(4) 过敏性肺炎；(5) 白血球减少症，非典型淋巴细胞增多症和再生障碍性贫血；(6) 酷似结核性脑膜炎的症候群；(7) 传染性神经炎。

不良反应的种类虽然很多，但其发生率甚低。在 1734 治疗程中，有 1061 人合并应用链霉素和对氨基柳酸或对氨基柳酸钠盐，其中仅有比 2% 稍多的病人因毒性反应而被迫停药，其中 50% 是因过敏反应。所以，可以说对氨基柳酸的毒性反应甚少。

异菸肼 Isoniazid (INH)

历史

异菸肼是目前最有效的抗結核藥物之一，它的发现是偶然的。1945 年 Chorine 报告菸草醯胺 (nicotinamide) 具有抑制結核的作用，此項观察在数年后为 Mckenzie 等所証实。无数种在構造上与菸草醯胺相关的化合物的作用比較研究的結果发现其中許多化合物包括异菸肼衍化物均有抑制結核的能力。当时正对于氨硫脲 (thiosemicarbazones) 发生极大兴趣，在試图合成异菸醛 (isonicotinyl aldehyde) 的氨硫脲的过程中，异菸肼 (isonicotinyl hydrazine) 作为中間产物被分离出来，并且被确定有强的抗結核作用。大規模的临床研究，特別是依据 X 綫檢查和痰內結核菌消失表明异菸肼虽是一种强的抗結核藥，但單独使用时的疗效不如与对氨柳酸或鏈霉素合用时的疗效。單独使用較合用时，結核杆菌对异菸肼产生耐藥性也較速。无疑地，在結核的化学疗法中异菸肼至少与鏈霉素相等，而且在有些方面較好。

化学和藥物动力学的作用

异菸肼和几种密切相关的化合物之構造式如图 3 所示。

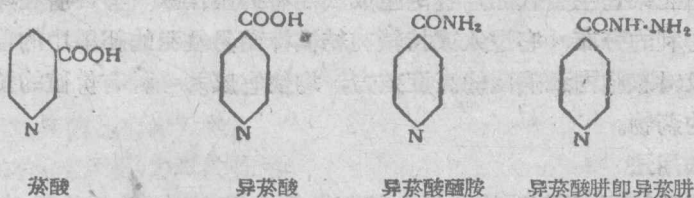


图 3 异菸肼及几种密切相关的化合物的構造式

异菸肼是一种白色結晶的粉末，高度溶于水。已經証明此肼組为藥物作用所必需，但油类的和簡單芳香的肼类并无作用。

异菸肼的藥物动力学的作用，仅在应用过大剂量时出現。Benson 等指出应用普通治疗剂量时，这种作用很少，腸部活动无改变，流唾液和流泪的現象也不受抑制，此藥并无直接的退热作用，对血压也无大影响。其他作者也报告对呼吸、血压和心臟的功能