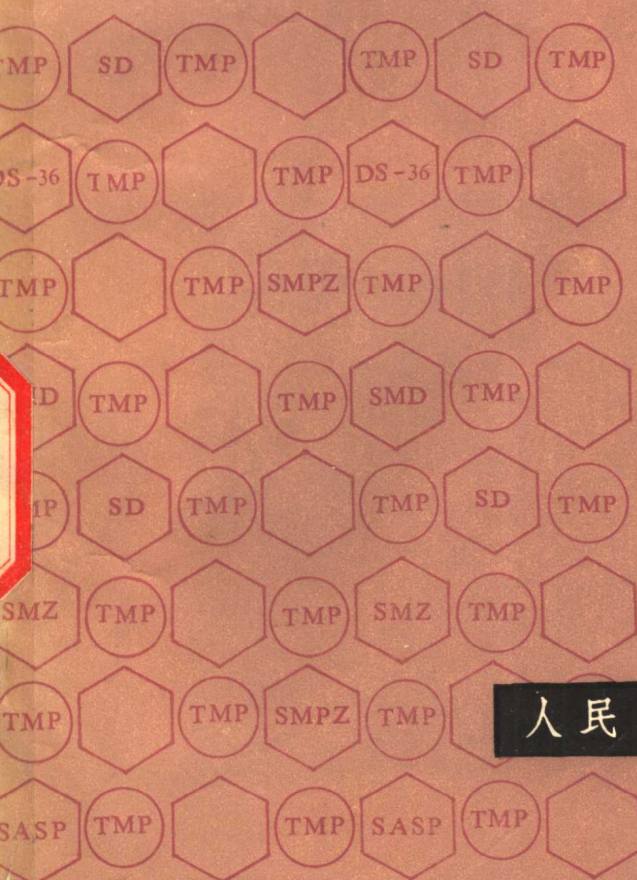


新磺胺药与甲氧苄氨嘧啶

—药理实验研究和临床应用—

新磺胺药编写组



人民卫生出版社

新磺胺药与甲氧苄氨嘧啶

——药理实验研究和临床应用——

钱 倩 张 梅 芳 李 燮 彬
张 敬 德 马 统 勋 王 于 上
于 祥 艺 张 茂 宏 孔 静 宜
赵文惠 王振奇 徐嘉彦 孙忠民

编写

人 民 卫 生 出 版

内 容 摘 要

本书共分五章，第一章主要介绍磺胺药的发展；第二章药理实验研究和有关新磺胺药的药敏、体外抗菌试验的研究以及吸收、分布和排泄等体内过程，均为国内自己的实验资料；第三章新磺胺药的临床应用，对常见病多发病如肺炎、伤寒、细菌性痢疾、急、慢性泌尿道感染等进行了临床考察，介绍了诊断依据、疗效判断、用药方法及用量，还有治疗效果和病例介绍，可供临床医师治疗时参考；第四章介绍了其他磺胺药如周效磺胺、羟嘧啶磺胺噻唑和两种外用磺胺药甲磺灭脓和磺胺嘧啶银盐；第五章新磺胺药和甲氧苄氨嘧啶的副作用及其防治；最后附录 22 种磺胺药的用法和剂量表。

新磺胺药与甲氧苄氨嘧啶

——药理实验研究和临床应用——

钱 倩 张梅芳 李燮彬等 编写

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北 京 印 刷 二 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行

787 × 1092毫米32开本 4 $\frac{3}{4}$ 印张 101千字

1981年8月第1版第1次印刷

印数：1—11,300

统一书号：14048·3963 定价：0.36元

前 言

新磺胺药是重要的抗细菌感染的药物,国内能大量生产,消耗粮食少。近几年来国内外资料均证明,与甲氧苄氨嘧啶联合应用后,提高了疗效,扩大了治疗范围。例如磺胺药过去不能治疗伤寒,现在新磺胺与甲氧苄氨嘧啶,尤以磺胺甲基异噁唑与甲氧苄氨嘧啶合用,可与氯霉素同样作为治疗伤寒的首选药物。新磺胺药服药次数少,用量小,口服方便,又能储存,还可用来防治家禽家畜的细菌性感染,适合广大城乡使用,符合战备需要。自从1973年卫生部发出关于提倡使用磺胺药的通知,东北第六制药厂、上海第二制药厂、哈尔滨制药厂等提供了临床应用的药物。全国百余个单位对国产新磺胺药如磺胺甲基异噁唑(SMZ)、磺胺-5-甲氧嘧啶(SMD)、磺胺-6-甲氧嘧啶(DS-36)、磺胺甲氧吡嗪(SMPZ)等做了大量的药理工作如敏感试验、体内过程、毒性等,并且积累了数千例详细观察的临床病例,进一步肯定了新磺胺药与甲氧苄氨嘧啶合用对常见细菌感染性疾病的良好疗效。对于人们所熟悉的磺胺嘧啶,通过药理研究,根据半衰期应属中效磺胺,提出改变服法,一日二次即可,并与甲氧苄氨嘧啶同服,经临床仔细对照观察,肯定了减量服用后疗效不减,而发生血尿及结晶尿则明显减少。

为了使这些资料能为广大的医务工作者了解和熟悉,我们全国磺胺药临床协作组人员以1975年卫生部在广州召开的新磺胺药座谈会的资料为基础,并且选用了其后国内一些

已发表和未发表的资料汇集成册。因限于编者水平，如有错误，请批评指正。

新磺胺药编写组

目 录

第一章 磺胺药的概况和发展·····	1
第一节 磺胺药的发现·····	1
第二节 磺胺药的发展简况·····	2
第三节 推广使用磺胺药的重要性·····	8
第二章 新磺胺药和甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 的药	
理实验研究·····	9
第一节 抗菌作用原理·····	9
第二节 体外抗菌试验的研究·····	12
第三节 体内过程·····	31
第四节 实验动物感染的保护作用·····	44
第五节 毒性试验·····	45
第三章 新磺胺药和甲氧苄氨嘧啶 (TMP) 的临	
床应用·····	50
第一节 磺胺甲基异噁唑 (SMZ) 和增效磺胺甲基异	
噁唑 (SMZ-TMP)·····	50
第二节 磺胺-5-甲氧嘧啶 (SMD) 和增效磺胺-5-甲氧	
嘧啶 (SMD-TMP)·····	64
第三节 磺胺-6-甲氧嘧啶 (DS-36) 和增效磺胺-6-甲	
氧嘧啶 (DS-36-TMP)·····	75
第四节 磺胺嘧啶 (SD) 和增效磺胺嘧啶 (SD-TMP)·····	85
第五节 磺胺异噁唑 (SIZ) 和增效磺胺异噁唑	
(SIZ-TMP)·····	96
第六节 磺胺甲氧吡嗪 (SMPZ) 和增效磺胺甲氧吡嗪	
(SMPZ-TMP)·····	99
第四章 其他磺胺药的临床应用·····	115

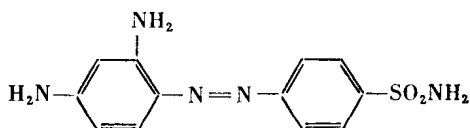
第一节	周效磺胺 (SDM)	115
第二节	羟喹酞磺胺噻唑 (OQPST)	118
第三节	磺胺脒 (SG)	121
第四节	柳氮磺胺吡啶 (SASP)	123
第五节	磺胺甲氧达嗪 (SMP)	125
第六节	甲磺灭脓	126
第七节	磺胺嘧啶银盐 (SD-Ag)	128
第五章	新磺胺药和甲氧苄氨嘧啶的副作用及其防治	131
第一节	副作用	131
第二节	磺胺药的合理应用及副作用的处理原则	138
附表	常用磺胺药的用法和剂量表	142

注：本书内所称各种增效磺胺药即现命名的复方磺胺药。

第一章 磺胺药的概况和发展

第一节 磺胺药的发现

对氨基苯磺酰胺（以下简称磺胺，SN）是磺胺药抑菌的基本结构，早在1908年就已合成，但当时仅作为偶氮染料的中间体，而未用于医疗方面。在1932年密次（Mietzsch）和克拉尔（Klarer）首次合成含有磺胺基团的红色偶氮染料，称为百浪多息（Prontosil），并于1933~1944年试用



百浪多息

于治疗丹毒、链球菌败血症，得到了良好的疗效，但未及时将结果公开发表。当杜马克（Domagk）在试验一系列偶氮染料的衍生物时，也观察到百浪多息是治疗老鼠的链球菌感染的有效化合物之一，于是进一步进行了药理和临床治疗的研究，证明疗效确切，直到1935年取得德国专利后，始发表百浪多息可以治愈当时死亡率很高的溶血性链球菌败血症、产褥热和丹毒等疾病的报告，从而引起了各国科学家的重视。关于百浪多息具有抑菌作用的解释，当时认为是由其分子结构中偶氮基的染色作用。但百浪多息在试管中不能抑菌，而在动物体内才发生作用。后经实验研究证明，是由于百浪多息在动物体内经代谢释放出磺胺，再由磺胺在体内发

生作用，最后肯定了磺胺是百浪多息抑菌作用的基本结构。随后各国科学家即以磺胺为母体，合成了大量衍生物，找到了很多优良的磺胺药，在当时使许多细菌性感染，如肺炎、脑膜炎都有了特效的治疗药物，是医疗上的一个重大发展。

第二节 磺胺药的发展简况

磺胺药的发展可粗略地分为四个阶段。从1935年磺胺衍生物百浪多息开始应用于临床至1944年是磺胺药的兴盛时期，各国研究合成磺胺药的工作达到了高峰，仅在1938~1940年间，就合成出来疗效优良的磺胺药，如磺胺吡啶（SP）、磺胺噻唑（ST）、磺胺嘧啶（SD）、磺胺甲基嘧啶（SM₁）、磺胺二甲基嘧啶（SM₂）、磺胺脒（SG）以及甲磺灭脓（Sulfamylon）等。这一成就是由于明瞭了药理作用与化学结构之间的关系而取得的。这一时期合成的磺胺药在当时防治疾病中起了重要作用，直至今日不少药物仍应用于临床，如磺胺嘧啶、甲磺灭脓等。

1944年以后，青霉素和其他抗菌素相继发现和开始用于临床，而原有磺胺药在抗菌谱和抗菌作用强度方面都较抗菌素类药物略有逊色，因此磺胺药的发展进入了低潮时期，它在临床上的应用受到一定影响，合成新磺胺药的研究工作渐趋减少，1944年至1950年间仅合成出了磺胺异噁唑（SIZ）、磺胺甲基噻二唑（Sulfamethizole）及磺胺异嘧啶（Sulfisomidin）（SM₂'）三个有临床价值的药物。它们在尿中溶解度较大，适用于治疗泌尿系感染。

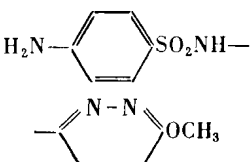
1955年第一个长效磺胺药磺胺甲氧达嗪（SMP）被合成，发现它具有长效作用，至1969年间为磺胺药的再盛时期。这一时期的主要特点是磺胺药进入了长效、高效和速效

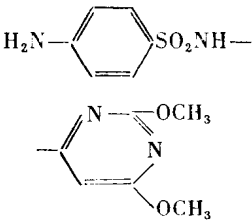
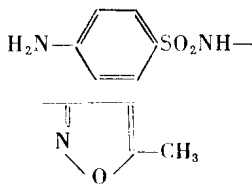
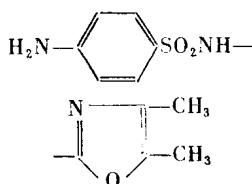
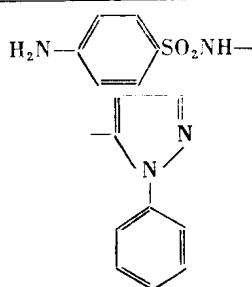
发展的阶段，四十年代出现的一些老磺胺药有的逐渐淘汰，有的发现了新用途。从 1955 年至 1973 年间研究成功具有临床应用价值的新磺胺药约有 28 个，现例举其中有代表性的 18 种如表 1。

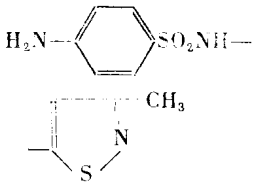
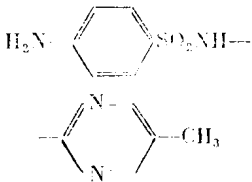
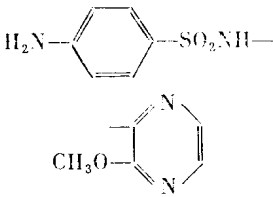
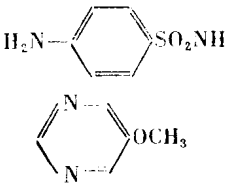
1969 年抗菌增效剂甲氧苄氨嘧啶 (Trimethoprim, 简称 TMP) 与磺胺甲基异噁唑联合使用, 制成 SMZ-TMP 复合制剂用于临床, 并且通过药理试验和临床观察, 证明 TMP 对磺胺药有明显的协同抑菌作用, 有的能达到杀菌作用。TMP 与磺胺药联合应用, 使磺胺药的疗效显著提高, 治疗范围也有了扩大。例如 SMZ-TMP 对呼吸系统、泌尿系统以及肠道感染疗效显著, 对伤寒和痢疾的疗效更为突出。SMPZ-TMP 治疗慢性支气管炎和疟疾均有较好疗效。目前已有不少磺胺药与 TMP 联合应用, 磺胺药从而又进入了新的发展时期。

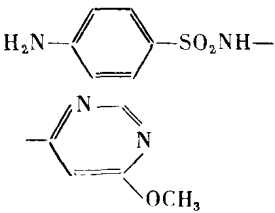
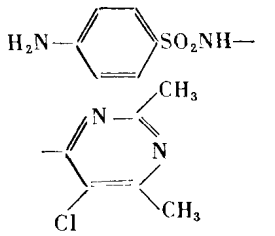
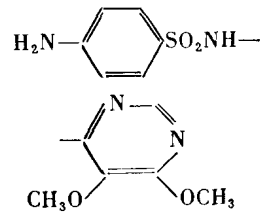
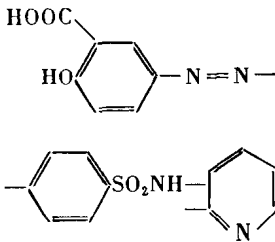
我国 1977 年版药典共收载 12 个磺胺药, 有磺胺嘧啶 (SD)、磺胺醋酸钠 (SA-Na)、磺胺二甲嘧啶 (SM₂)、磺胺异噁唑 (SIZ)、磺胺甲基异噁唑 (SMZ)、磺胺-5-甲氧嘧啶 (SMD)、磺胺甲氧嘧啶 (SMP)、磺胺-6-甲氧嘧啶 (DS-36)、磺胺-5,6-二甲氧嘧啶 (SDM')、磺胺甲氧吡嗪 (SM-PZ)、磺胺脒 (SG)、磺胺嘧啶银盐 (SD-Ag)。

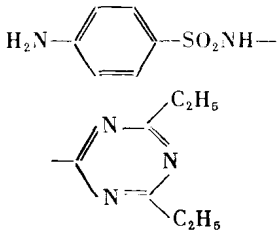
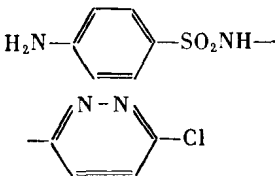
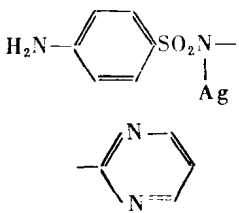
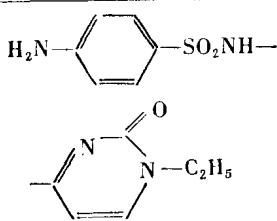
表 1 1955~1973 年主要新磺胺药 (依发表年份排列)

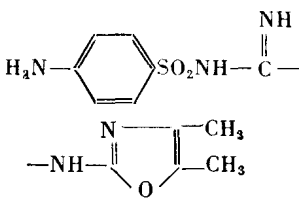
药 物 名 称	结 构 式	类型	发表年份
磺胺甲氧达嗪(SMP) Sulfamethoxypyridazine(Kynex)		长效	1955

药 物 名 称	结 构 式	类型	发表年份
磺胺-2,6-二甲氧嘧啶(SDM) Sulfadimethoxine (Madribon)		长效	1955
磺胺甲基异噁唑 (SMZ) Sulfamethoxazole (Sinomin, Gantanol)		中效	1957
磺胺二甲基噁唑 Sulfamoxole		中效	1957
磺胺苯吡唑(SPP) Sulfaphenazole (Orisulf)		中效	1958

药 物 名 称	结 构 式	类型	发表 年份
磺胺甲基异噻唑 Sulfasomizole		中效	1960
磺胺-5-甲基嘧啶 Sulfamethyldiazine		长效	1960
磺胺甲氧吡嗪 (SMPZ) Sulfametopyrazine (Sulfalene)		长效	1960
磺胺-5-甲氧嘧啶 (SMD) Sulfamethoxydiazine (Sulfameter Sulla)		长效	1961

药 物 名 称	结 构 式	类型	发表年份
磺胺-6-甲氧嘧啶 (DS-36, SMM) Sulfamonomethoxine		长效	1961
磺胺-2,6-二甲基-5-氯嘧啶 Sulfacloimid		长效	1962
磺胺-5,6-二甲氧嘧啶, 周效磺胺 (SDM') Sulfamethoxine (Fanasil)		长效	1963
柳氮磺胺吡啶(SASP) Salicylazosulfapyridine (Sulfasalazine)		肠道	1963

药 物 名 称	结 构 式	类 型	发 表 年 份
磺胺二乙基三嗪 Sulfasymazine		中效	1965
磺胺-6-氯吡达嗪 Sulfachlorpyridazine		短效	1965
磺胺嘧啶银盐 (SD-Ag) Silver Sulfadiazine		外用	1968
磺胺乙基胞嘧啶 Sulfacytine		短效	1970

药 物 名 称	结 构 式	类型	发表 年份
2-磺胺脒-4,5-二甲 基噁唑 Sulfaguanol		肠道	1973

第三节 推广使用磺胺药的重要性

磺胺药是我国医药工业生产中产量大、品种多的抗感染药物，在临床上占有较为重要的地位，对防治疾病、保障人民身体健康起到了较大的作用。磺胺药对某些细菌感染性疾病疗效肯定，便于服用，便于保存，而且具有生产不用粮或少用粮等优点，适合我国人口众多、幅员辽阔的情况，具有重要的现实意义。

目前我国磺胺药的总产量占世界首位，但新磺胺药的产量比重仍然不高，满足不了国内临床应用的需要，还待有计划有步骤地加快磺胺药品种的调整工作。

第二章 新磺胺药和甲氧苄氨

嘧啶 (TMP) 的药理实验研究

第一节 抗菌作用原理

磺胺药的抗菌作用主要是抑制细菌的生长繁殖，而无杀菌作用。其抗菌作用原理：一般认为活细胞必须保持活跃的叶酸代谢，人和哺乳动物细胞能利用外源性叶酸合成二氢叶酸。而对磺胺药物敏感的细菌不能直接利用周围环境中的叶酸，只能利用更为简单的对氨基苯甲酸 (PABA)，在菌体内二氢叶酸合成酶的参与下，将 PABA、二氢喋啶等合成二氢叶酸。磺胺药物的化学结构和 PABA 相似，能和 PABA 互相竞争二氢叶酸合成酶，从而妨碍了叶酸的合成。二氢叶酸

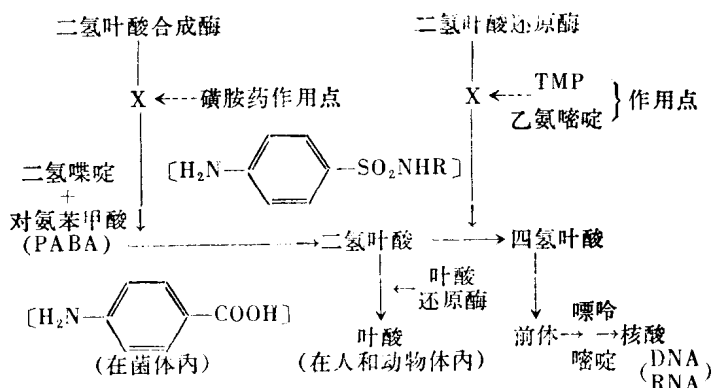


图 1 磺胺药物和 TMP 作用原理示意图

是辅酶 F 的前级物，如果细菌缺乏辅酶 F，则嘌呤核甙酸、胸甙酸等的合成就受到抑制，最终使核酸的合成受到障碍，从而抑制了细菌的生长繁殖；但此时细菌并未死亡，如过早停药，易致细菌复活和疾病复发。

基于上述作用原理，并经实践证明，在使用磺胺药物时应注意下列几点：

(1) 使用磺胺药要有足够的剂量和疗程——因为 PABA 与二氢叶酸合成酶的亲和力较磺胺类强，如果 PABA 的浓度为磺胺浓度的 $1/5,000 \sim 1/25,000$ 时，即可对抗磺胺药的抑菌作用。为达到足够的浓度，磺胺药首剂常用加倍剂量，以便更好地发挥抗菌作用。

(2) 磺胺药用于局部感染时应注意清创排脓——因为脓液及坏死组织内含大量的 PABA，可减弱磺胺药的抗菌作用。另外，局部麻醉药普鲁卡因等在体内能分解产生 PABA，也可降低磺胺药的疗效，故与磺胺药同时使用时也应注意。甲磺灭脓的抗菌作用和一般磺胺药的抗菌作用原理不同，主要是抑制碳酸酐酶的活性。

(3) 应用磺胺药时应注意加强机体的防御功能——因为磺胺药只有抑菌作用，仅为机体消灭细菌创造了有利条件，机体的防御功能对彻底清除细菌则起着决定性作用。

甲氧苄氨嘧啶的抗菌作用及作用原理

甲氧苄氨嘧啶为一新型抗菌药物，与磺胺药合用能增强磺胺药的抗菌作用，故有磺胺增效剂之称，又因其不仅能增强磺胺药的作用，对抗菌素也有增效作用，故定名为抗菌增效剂。本药的抗菌谱和磺胺药相似而作用较强，对革兰氏阳性和阴性细菌都有效，对疟原虫也较敏感，但单独使用时细