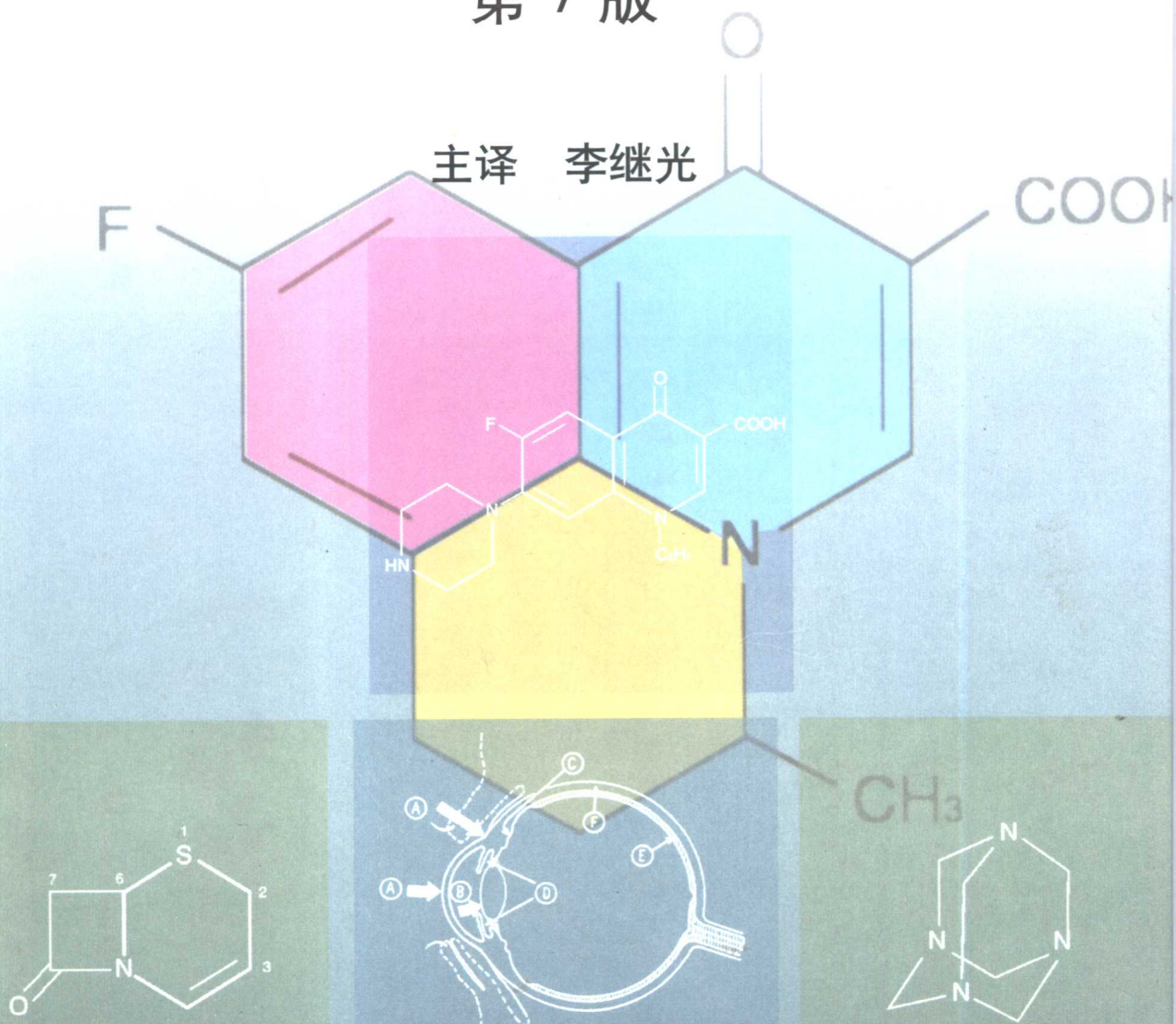


原著 [英] FRANCIS O'GRADY
[英] HAROLD P. LAMBERT
[英] ROGER G. FINCH
[英] DAVID GREENWOOD

抗生素及化学药物治疗

第 7 版

主译 李继光



辽宁教育出版社

抗生素及化学药物治疗

——抗感染药物及其在临床治疗中的应用

第7版

原著 〔英〕 Francis O'Grady
 〔英〕 Harold P. Lambert
 〔英〕 Roger G. Finch
 〔英〕 David Greenwood
主译 李继光

辽宁教育出版社

版权合同登记：图字 06 - 1999 - 111 号

图书在版编目(CIP)数据

抗生素及化学药物治疗 / [英] 奥格雷迪等著；李继光主译. - 沈阳：辽宁教育出版社，2000. 1

ISBN 7 - 5382 - 5576 - 1

I. 抗… II. ①奥… ②李… III. ①抗生素 - 基本知识 ②抗生素 - 药物治疗 IV. R978. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 26616 号

© Pearson Professional Limited 1997

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without either the prior permission of the publishers, or a licence permitting restricted copying in the United Kingdom issued by the Copyright Licensing Agency Ltd, 90 Tottenham Court Road, London. This translation of ANTIBIOTIC AND CHEMOTHERAPY Seventh Edition is published by agreement with Churchill Livingstone, a division of Pearson Professional Limited, London.

本书中文简体字版由 Pearson Professional Limited 授权辽宁教育出版社独家出版，未经出版者书面许可，不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

总发行人/俞晓群

出版发行/辽宁教育出版社

地 址/沈阳市和平区十一纬路 25 号

邮 编/110003

责任编辑/马芳 韩梅 王文斌

封面设计/曹太文

印 刷/沈阳新华印刷厂

规 格/787 × 1092 毫米 1/16

印 张/50

版 次/2000 年 1 月第 1 版

印 次/2000 年 1 月第 1 次印刷

定 价/185.00 元

译 者

(按姓氏笔划排列)

王 玮	白小娟	邢育华	吕 刚	刘 志	刘 郁
严海东	李继光	李 艳	杨 鹤	肖 汀	陈佰义
赵玉铭	赵洪文	高旭光	郭 哲	董珊珊	詹 勇

译者的话

受辽宁教育出版社的委托,中国医科大学附属第一医院的一些临床医师集体翻译了本书。翻译小组的成员多为近年来经欧美留学归国的中青年学术骨干,其中也包括一些7年制医学毕业生及研究生。翻译小组平均年龄不足45岁。大家在紧张的临床医疗及教学工作之余,完全利用业余时间翻译近1000页英文专著,工作压力可想而知。工作结束之后,均有如释重负之感。本书原著在国际学术界的抗微生物药物治疗领域内享有盛誉,自1963年第一版后已多年持续再版。本译著基于1996年的第7版。本书中文版若获国内学术界肯定,其荣誉应属原作者,若有任何瑕疵,则与我们的临床经验及英文翻译语言能力有关,其责任应由中文译者负责。

近年来辽宁教育出版社涉猎国际著名医学英文原著的引进及翻译工作,获得很大成功。《格氏解剖学》及《阿克曼外科病理学》的中文版已发行。我个人与辽宁教育出版社交往多年,合作愉快。出版社同仁邀请我作为本书中文版主译,盛情难却,勉而为之。

微生物感染是人类生命的天敌,我国1972年在湖南长沙马王堆一号汉墓出土一女尸,其生活于2000多年前的汉代,于其肠道内曾检出血吸虫虫卵。在现代,原虫及蠕虫感染已不是重大的医学问题,其所以在世界一定地区仍然泛滥,主要是社会经济问题所致。细菌感染的演变最具戏剧性过程。在欧洲中世纪时黑死病(鼠疫)曾致数千万人死亡,20世纪初磺胺及其后青霉素类药物的发现为根除细菌感染带来了曙光。但细菌耐药

的问题一直困惑着人们。新型抗菌素及其他抗细菌感染药物不断上市,而细菌感染的临床治疗问题也同步地日趋复杂棘手。负责任的专家深深地忧虑着,一旦万古霉素丧失了对耐甲氧西林葡萄球菌的最后抵抗作用,其局面将是如何。本书第一版的作者在大约40年前即已开始大声疾呼细菌耐药问题的严峻后果,目前这一问题的严峻现实只能比40年前更加严峻。病毒感染对人类生命的威胁在20世纪后半阙才得以认识。当人类对诸如流感病毒及肝炎病毒等尚无锐利武器之时,人类免疫缺陷病毒又加入了敌对的阵线。更严重的问题是是否还有其他更危险的病毒处于潜伏状态,并等待着人类的活动去激发它们复活。人类是否将永远生活于致病微生物感染的威胁之中,尚不得而知。

微生物感染,特别是耐药细菌及病毒感染是重大的基础医学及临床医学问题,几乎涉及临床医学专业的全部领域。希望本书中文版的问世能为临床医师提供一些帮助。本书结构基本遵照原著,为方便阅读,各章下增加了数字的排列顺序。个别章节结构予局部修订,已发现的药物剂量笔误已作说明。译者建议本书作为参考书使用,药物应用指征及具体剂量仅供参考,临床实际工作应以我国药典及药物手册为准,特此说明。

中国医科大学附属第一医院
院长,医学博士,外科教授
李继光

1999年7月

第7版前言

本版介绍了过去30年间抗微生物感染药物治疗领域内的惊人进展。出版于1963年的本书第一版虽然已覆盖了此领域的全部内容,但仅为366页之多。32年过去,为保证本书的完整性,本版不得不将页数扩展3倍、字数则更扩展10倍。

在本书最初5版的历程中,全书由2位作者撰写,其后为3位。出版于4年前的第6版发生了根本性的变化。主编仍然撰写本书的主要部分,但为适应抗感染问题的日趋复杂,16位作者应邀分别就他们熟悉的专业领域撰写了有关章节。

在本版,Roger Finch教授及David Greenwood教授加入主编之中,本书并被转为多作者专著。60位作者参与写作,为本书每一个涉及的领域提供权威和有实践意义的建议。

本版尚有其他2个主要的变化。首先增加了第一部分,包括抗微生物感染药物治疗的概论,如作用方式、药物代谢动力学、药物相互作用和耐药性等,以及一些临床应用指导性意见,如实验室的作用及抗生素应用策略等。其次,在先前各版本中作为尝试性参考内容的抗原虫感染及抗蠕虫感染药物在本版中被扩展为完全独立的章节,在临床治疗部分中这些内容也成为独立的章节。除此之外,本版第二部分(药物部分)及第三部分(临床治疗部分)维持了与先前各版类似的结构。在本

版第二部分中首先介绍每一类药物的基本特点,然后介绍此类药物中每一种具体药物,并尽可能遵照抗微生物活性、耐药性、药代动力学及临床应用等的顺序。与先前各版本一样,本版也将药物种类限定于目前在世界各地区应用于人类感染治疗的药物。但为维持本书的完整性,也参考了一些应用于动物的抗微生物感染药物、一些正在研制尚未真正上市的药物及一些已终止临床应用的药物。

本版的第三部分介绍各类临床感染的治疗,对于先前各版本仅限于药物治疗的原则作了一些突破,因此也讨论了一些除药物外的其他治疗措施。为适应迅速增长的重要性,在先前各版本中仅予简要介绍的一些题目在本版中被扩展为独立的章节,包括腹部及其他外科感染、与中性粒细胞减少症及移植相关的感染、重症监护病人的感染、与移植物相关的感染、人类免疫缺陷病毒与艾滋病、肝炎、骨与关节感染及真菌感染等。

感谢Churchill Livingstone出版社的Timothy Horne、Gavin Smith、Sarah Lowe及他们的同事,感谢他们在本书第7版孕育全过程中给予的鼓励。

Francis O'Grady
Harold Lambert
1996年

第 1 版前言

本书主要是一本关于抗生素的专著，但也包括磺胺及其他应用于温带地区微生物感染治疗的合成药物。本书没有涉及疟疾、其他的原虫感染及蠕虫感染的治疗药物。

本书的第一部分介绍抗生素及有关药物的一般特性，并特别关注于不同药物对于不同细菌种属的抗感染活性。大量详细的信息以一系列的表格予以说明，其中一些数据为首次发表。因为任何抗微生物感染药物的应用选择的首要原则是药物是否具有对所致感染的微生物的高度抗微生物活性，本书试图以这种方式为临床合理选择药物提供一个坚实的基础。

本书第二部分是抗微生物感染药物治疗的临床问题，并按临床专业分类。本书作者作为专业细菌学家已多年不直接从事临床具体医疗工作，因此充分认识到本书涉猎临床治疗问题也许是一种轻率的举动。尽管如此，本书作者中的每一人都非常频繁地接受临床同道的邀请而参与大量临床感染病人的治疗咨询会诊。因此我们很自然地继续接触并积累有关临床治疗的理论及实践知识，因此我们也感到可以有理由将我们所学到的知识作一总结。我们充分地意识到，在我们知识领域外的非药物治疗手段有时对于临床治疗的成功是非常重要的因素。同时也可能存在一些改变治疗指征的情况，这些也是我们不很熟悉的。临床医师具有最终的治疗决定权，

本书的目的是向他们提供尽可能真实的有关信息，以及先前有关研究者所获得的观察结果。我们相信这些信息对于在临床工作的任何医师都是有益的，包括青年医师和资深医师。我们相信临床检验工作者也会受益于本书。

我们在专业工作中受惠于我们很多的同事，特别在临床知识领域内。其中我们必须提及的同事如下：J. Allen女士、J. W. Crofton教授、H. G. Dixon先生、S. C. Gold医师、D. A. Mitchison医师、C. S. Nicol医师、J. G. Seadding教授、W. H. Stephenson先生及J. P. M. Tizard医师。实际上他们并没有阅读过本书，因此他们不对本书的任何观点负责，包括可能存在的任何错误。

我们非常感谢 Pamela M. Waterworth女士，她是我们的研究助手。本书提供的原始观察大多源于她所完成的实验工作，包括至今尚未公开发表的大量信息，这些信息可见于表 11、表 22 及图 6、图 9。Waterworth女士对本书文字工作的贡献也很多。我们也非常感谢她对本书 27 章的建议以及对制定本书索引所作的工作。

M.B.
L.P.G.
1963 年

目 录

第一篇 概论

第 1 章	历史的回顾	李继光	(3)
第 2 章	抗微生物药物的作用模式	白小涓	(11)
第 3 章	耐药性	刘 郁	(21)
第 4 章	药物代谢动力学	刘 郁	(38)
第 5 章	抗生素与肾功衰竭	严海东	(59)
第 6 章	抗生素相关的药物相互作用	吕 刚	(75)
第 7 章	抗生素的毒性	刘 郁	(91)
第 8 章	抗生素与免疫系统	吕 刚	(105)
第 9 章	抗感染药物治疗的一般原则	吕 刚	(110)
第 10 章	抗生素治疗的实验室监控	刘 郁	(114)
第 11 章	预防用药原则	吕 刚	(120)
第 12 章	抗生素应用政策	吕 刚	(124)

第二篇 抗微生物药物

第 13 章	氨基糖甙与氨基环醇类	严海东	(139)
第 14 章	β -内酰胺类: 头孢菌素	刘 郁	(171)
第 15 章	β -内酰胺类: 青霉素族	杨 鹤 刘 志	(220)
第 16 章	其他 β -内酰胺类药物	杨 鹤 刘 志	(261)
第 17 章	氯霉素和甲砒霉素	杨 鹤 刘 志	(280)
第 18 章	香豆素	杨 鹤 刘 志	(284)
第 19 章	环肽类	杨 鹤 刘 志	(286)
第 20 章	环丝氨酸、氨基酸类似物及短肽类	李继光	(293)
第 21 章	二氨基嘧啶	白小涓	(295)
第 22 章	磷霉素和磷胺霉素	白小涓	(303)
第 23 章	梭链孢酸类	白小涓	(306)
第 24 章	糖肽	白小涓	(308)
第 25 章	乌洛托品	白小涓	(312)
第 26 章	林可酰胺	白小涓	(314)
第 27 章	大环内酯	白小涓	(318)
第 28 章	莫匹罗星	王 玮	(332)
第 29 章	硝基呋喃	王 玮	(334)
第 30 章	硝基咪唑	王 玮	(340)
第 31 章	链霉素杀阳菌素	王 玮	(349)
第 32 章	喹诺酮	王 玮	(351)
第 33 章	利福霉素	王 玮 陈佰仪	(378)

2 抗生素及化学药物治疗

第 34 章	磺胺药	李 艳	(383)
第 35 章	四环素类	李 艳	(390)
第 36 章	抗真菌药	郭 哲 赵玉铭	(404)
第 37 章	抗分支杆菌药	肖 汀 赵玉铭	(416)
第 38 章	抗蠕虫药	赵玉铭 肖 汀	(428)
第 39 章	抗原虫药	王 玮	(435)
第 40 章	抗病毒药	赵玉铭 邢育华	(450)
第三篇 临床治疗			
第 41 章	败血症	詹 勇	(485)
第 42 章	腹部及其他外科感染	李继光	(498)
第 43 章	与中性粒细胞减少症及移植相关的感染	李 艳	(516)
第 44 章	重症监护病人的感染	詹 勇	(532)
第 45 章	与植入物相关的感染	吕 刚	(546)
第 46 章	人类免疫缺陷病毒和艾滋病	赵玉铭 董珊珊	(558)
第 47 章	上呼吸道感染	赵洪文	(568)
第 48 章	下呼吸道感染	赵洪文	(574)
第 49 章	心内膜炎	白小涓	(588)
第 50 章	胃肠道感染	詹 勇	(597)
第 51 章	肝炎	李继光	(609)
第 52 章	皮肤及软组织感染	詹 勇	(619)
第 53 章	中枢神经系统感染	高旭光	(627)
第 54 章	骨与关节感染	吕 刚	(642)
第 55 章	眼部感染	赵洪文	(649)
第 56 章	泌尿系感染	严海东	(670)
第 57 章	产科感染	李 艳	(676)
第 58 章	性传播性感染	邢育华 赵玉铭	(689)
第 59 章	分支杆菌感染	赵洪文	(702)
第 60 章	真菌感染	赵玉铭 郭 哲	(722)
第 61 章	动物源性传染病	王 玮	(747)
第 62 章	疟疾	赵洪文	(757)
第 63 章	其他原虫感染	王 玮	(766)
第 64 章	蠕虫感染	王 玮	(777)
药物索引			(786)

第一篇 概 论

第1章 历史的回顾

D. Greenwood
李继光 译

本章的第一部分是对于本书第2~5版的简介,由Garrod教授撰写。Garrod教授是本书第1~5版的编者之一,在获得临床医师资格并从事临床医学工作前曾作为海军外科见习医生参与了1914~1918年的第一次世界大战,其后成为细菌学专家,并作为抗微生物药物治疗领域的最著名的权威得到了世界广泛的承认。他曾经目睹及深入研究了现代化学药物治疗的全部发展历史。

抗微生物药物的进化

目前已无人具有那种丰富的想像力,能够勾画出细菌感染性疾病对人类生命的蹂躏,仅仅在40年前这种情况才得以根本改变。大叶肺炎曾经是,甚至是青壮年人的常见死亡原因,败血症以及其他一些类型的急性链球菌性脓毒症具有很高的病死率,当时医疗手段对这些感染几乎无能为力。本章的目的之一就是从历史发展的角度来阐述本书的主题。

本书主题是化学药物治疗(译者注:原文为Chemotherapy,直译为化疗,易与国内通用的抗肿瘤药物治疗的概念混淆,故本书中均译为化学药物治疗)。化学药物治疗可定义为具有系统的抗微生物作用的物质的应用。在某种意义上这些物质被限定为人工合成药物,本书已注意到这一定义的差异,可能需要一个更广泛的定义,这一定义可包括一些完全是自然起源的物质或药物。目前已可以人工合成多种抗菌素,若仅仅根据它们偶然地为抗菌目的而发明出并为其应用定义为化学药物治疗,将是十分可笑的。化学药物治疗的作用为系统性的,作为化学药物的物质可被吸取,无论是消化道还是通过注射的部位,并通过血液循环到达感染的区域。基于此概念,“局部化学药物治疗”(Local Chemotherapy)具有不同的意义,表面应用,即使其中一些物质具有系统性作用,最好也描述为抗菌(Anti-sepsis)。

(1) 化学药物治疗的三个时代

化学药物治疗的发展已经历了三个时代。第一个时代是古老的时代,是自然植物性药物时代;第二个时代是合成药物时代;第三个时代又重返自然植物性药物,虽然是从一些更低级的植物如霉菌和细菌中所获得的抗菌素类药物。

1. 生物碱 此时代的起源可追溯到1619年,1619年首次报告应用金鸡纳树皮提取物治疗疟疾获得成功,病人是秘鲁西班牙总督的夫人(本章原作者注:目前医学史专家对Carrod教授的这一看法持怀疑态度)。另一重要事件是在南美洲发现土根对于阿米巴肠炎的治疗作用。直到本世纪初期及其后不同时期,从这些提取物或浸出物中提纯出的生物碱(如奎宁和吐根碱)构成了这一时代主要的化学药物。

2. 合成药物 此时代以1909年欧利希(Ehrlich,译者注:德国细菌学家,1854~1915,与Elie Metchnikoff共获1908年诺贝尔医学奖)发现砷凡纳明(Salvarsan)作为标志,起源并多年持续发展于德国。欧利希的后续者研制出了治疗锥虫病的苏拉明纳以及其他一些治疗原虫感染的有效药物。在那个时代有一种普遍观点,即认为原虫类对化学药物治疗敏感,而细菌不敏感。密螺旋体显示出对砷剂的敏感性,但不属于真正的细菌,并被认为是一种分类学上的例外。

认为细菌对任何药物均具有一种自然的不敏感性,及药物也不能抑制细菌毒素对人体的毒性作用的观点最终由于百浪多息(Prontosil)的发现而被彻底打碎。百浪多息,作为磺胺类药物的先驱,也是由德国学者研究发明的,其结果公开发表于1935年前后。本书所涉及的内容大多从1935年起始,代表了细菌感染治疗的真正起步。

人工合成的抗微生物药物一直持续发展到当今时代,除了许多种新型的磺胺类药物外,最重要的发展是

合成的抗结核药物。

3. 抗生素 磺胺类药物在治疗学上的发展一直持续到目前, 这种发展包括对于溶血性链球菌、肺炎球菌、淋球菌感染及脑脊髓膜炎的征服。有时其发展产生了一些令人迷惑的结果, 与首次研究结果报告不同, 有些药物且有更广泛的作用。抗生素时代不是以青霉素发现本身作为标志, 青霉素是佛莱明 (Fleming, 译者注: 英国细菌学家, 1881~1955, 与弗洛里等共获 1945 年诺贝尔医学奖) 在 1929 年发现的, 而是以弗洛里 (Florey, 译者注: 英国病理学家, 1898 年生, 与佛莱明等共获 1945 年诺贝尔医学奖) 及其同事证实青霉素作为化学药物具有无可比拟的抗感染作用作为标志。1940 年对青霉素这种作用的首次报告是抗生素时代的起始。其后难以想像的发展一直在持续之中。很少有人了解青霉素除作为对磺胺不敏感的细菌感染的治疗药物外, 还是那些对磺胺敏感的细菌感染的必要二线防御药物。在 40 年代早期, 细菌对磺胺的耐药性即已陆续出现, 包括淋球菌、溶血性链球菌及肺炎球菌, 仅仅 20 年后脑膜炎球菌也产生了耐药性。随着抗生素的发展, 至多马克 (Domagk, 译者注: 德国医师, 1895~1964, 获 1939 年诺贝尔医学奖) 用百浪多息治疗链球菌感染以来所获得的益处到目前已完全丧失了, 细菌性感染重又恢复了 1935 年以前的那种压倒优势和死亡率。

化学药物治疗发展的第 2 及第 3 个时代需要更详细的讨论。

磺胺类药物

百浪多息, 或者磺胺 - 盐酸二氨基偶氮苯, 由 Klarer 和 Mietzsch 于 1932 年首次合成, 是由多马克医师所试验的对溶血性链球菌感染有治疗作用的一系列偶氮染料之一。当在小鼠中发现了有治疗作用后, 立即在人类丹毒及其他感染中进行谨慎的临床研究, 并且真正通过这些研究确认了其临床作用之后, 研究者才公开发表了他们的研究结果。1935 年多马克发表了他的原始报告, 并由 Horlein 于 1935 年在伦敦的一次著名会议上交流了同样的信息。

这些最初仅仅是有关治疗溶血性链球菌感染的研究结果很快在其他一些国家得到证实, 其中最著名的是 Colebrook 与 Kenny 在英国所作的工作。他们研究证实了药物在产褥热中的治疗作用。尽管采取了多种措施包括卫生措施及一些已被证实无效的血清学治疗以试图控制产褥热的发生, 但直至应用百浪多息以前, 这种感染每年在英格兰及威尔士夺取 1000 个年青的生命。

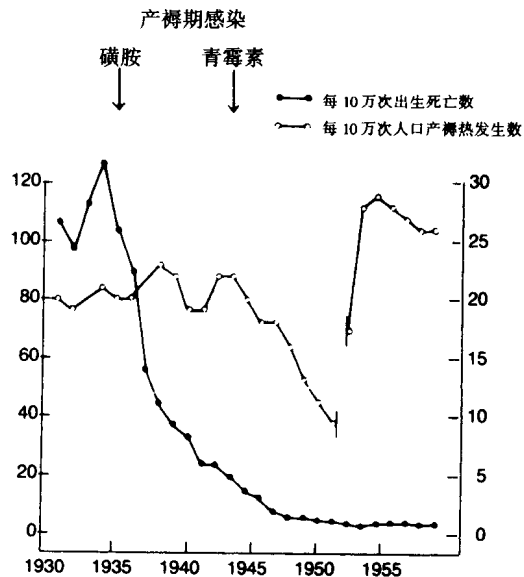


图 1. 产褥热 1930~1957 年英格兰及威尔士每 10 万人口感染率及每 10 万次分娩死亡数。1950 年由于产褥热的诊断标准重新调整, 发病率有升高的趋势。

图 1-1 说明了应用磺胺类药物后显著的效果。至 1935 年开始产褥热死亡率发生急剧下降, 然后随着治疗的推广及更有效的磺胺类药物的发现死亡率继续降低。目前死亡率几乎仍稳定在青霉素应用之前的水平。1945~1950 年间青霉素的广泛应用更重要的是影响发病率, 通过青霉素的广泛应用更趋向于是清除了环境中的溶血性链球菌。1950 年后发病率的明显升高是由于产褥热的概念又重新进行了界定, 凡体温超过 38℃ 均可诊断为产褥热, 而原诊断标准则限定体温必须在 24 小时内持续升高或复发热。很明显, 根据目前的标准, 很多可诊断为产褥热的发热常常并不是源于子宫感染。

百浪多息在体外并无杀菌作用。法国巴黎的一些学者 (Trefouel et al 1935) 很快证实在体内百浪多息分子释放出 p-氨基苯磺胺 (既磺胺, Sulphanilamide) 而获得抗菌活性, 随之 Fuller (1937) 验证了这一化合物。在体外实验中, 磺胺对链球菌有可以证实的抑制作用, 并在很大程度上与培养基特别是接种物的体积有关。多马克激动地争夺对于百浪多息药理机制的阐述权。很明显, 百浪多息是一种在体内才发挥作用的药物, 而染料对细菌的亲合力问题是欧利希以来德国有关研究工作的基础, 是在选择一系列染料验证其抗菌作用过程中遵循的信条。当时的德国学者认为化学药物的治疗作用一定十分奇妙, 任何新手在试管中轻易证实的事情完全不足为信。最后, 他们有理由感到不满, 居然任何人均可轻而易举地制造出磺胺, 并且磺胺的结构在许多年前即已

被描述过。

很快,全世界每一家有进取心的制药商均从事本药的生产,以至于在高峰年代市场上至少有70种不同的专利商品名。更重要的是药剂师们很快即开始忙于修饰分子结构以改善其性能。初期主要有两方面的进展。首先是提高抗菌活性及扩展抗菌谱,1938年发现的磺胺吡啶(Sulphapyridine)是其中最重要的代表,因为磺胺吡啶是第一个对肺炎球菌有活性的抗菌药物。其次是磺胺噻唑(Sulphathiazole)及磺胺嘧啶(Sulphadiazine)的出现,在保证及提高药效的同时消除了早期磺胺类药物常常出现的恶心及发绀的副作用。其后的进展主要集中于药代动力学特性的改善,一直持续到目前。

抗生素

你们的拯救来自于大地之中……S. A. Waksman (译者注:寄居美国之俄国微生物学家,1888年生,获1952年诺贝尔医学奖)

定义

“Antibiotic”一词有很多定义,似乎狭义的定义更被接受(译者注:中文可翻译为抗生素或抗菌素,抗菌素更符合原词的结构含义,本书中两者通用)。1889年Vuillemin杜撰出“Antibiosis”(抗生现象)一词用于描述活生物体之间的拮抗现象,但在其基础上发展出的“Antibiotic”(抗菌素)一词则是由Waksman于1942年首次应用(Waksman & Lechevalier 1962),Waksman对其首次应用的“抗菌素”一词作了再次的定义。抗菌素被限定为由微生物所产生的某些物质,这些物质在高度稀释后仍具有对其他种属微生物生长的拮抗作用(后一层含义是十分必要的以除外其他的一些代谢产物,如有机酸、过氧化氢及乙醇等)。若将“抗菌素”一词简单地定义为活生物体所产生的抗菌性物质,则易与下述物质混淆,如人体内所产生的胃液、抗体及溶菌酶;来源于植物的挥发油及生物碱;以及其他一些古怪的东西,如粪便中丽蝇蛆所产生的某种物质,在化脓性伤口中这种物质具有抗腐作用。事实上,目前所有被定义为“抗菌素”并获得临床应用的具有系统性抗感染作用的物质均是微生物的产物。

早期

对于微生物间拮抗现象的研究几乎与微生物学本身一样的古老。曾发现了一系列的有关现象,其中之一由巴斯德(Pasteur)在19世纪70年代所描述。随之开始尝试治疗性应用,某些学者使用活培养液本身,某些学

者使用细菌或霉菌培养液中的活性提取物。最著名的例子之一是铜绿假单胞菌的提取物,由捷克学者Honl及Bukovsky在1899年首次探讨其局部应用的作用。在欧洲大陆这一提取物作为“绿脓菌酶”(Pyocyanase)获得商业应用多年。其他的研究者使用不同青霉属(Penicillium)或曲霉属(Aspergillus)培养液中的提取物,这些提取物可能或已被证实含有抗生素,但由于浓度过低以至于仅能发挥局部及暂时的效应。弗洛里总结了这些早期的进展,发表了一个启示性的命名为“在治疗领域中微生物的应用”的论文(Florey 1945),论文题目精心设计引起了极大的关注。其学术思想在其后的论著中作了进一步的阐述(Florey 1949)。

在纽约,杜博(Dubos,译者注:寄居美国之法国生物化学家,1901年生)利用精心设计的技术方法与技巧系统地研究了某种微生物对化脓性球菌的作用(Dubos 1939),导致短杆菌素(Tyrothricin),即短杆菌肽(Gramicidin)及短杆菌酪肽(Tyrocidine)的发现。短杆菌素由短杆菌(Bacillus brevis)产生,事实上已在鼠的研究中证实具有系统性治疗作用,虽然由于毒性太大而不能系统地应用于人类。这一工作对其后的研究方向发挥了强大的影响,导致弗洛里及其同事着手于自然产生的抗菌性物质的研究,在他们研究对象的清单上青霉素位居第二。

青霉素

目前的抗菌素时代起始于1940年,当年于英国牛津大学出现对于奇异青霉(Penicillium notatum)培养液中提取物的某些特性的首次报告(Chain et al 1940),更完整的报告随之发表,并提供了具有充分说服力的临床证据(Abraham et al 1941)。显然其后的工作都是完全必要的,如建立一种技术以从培养液中提取很不稳定的有关物质;验证其对于各细菌种属的作用;通过各种不同的方法检查其毒性;建立活性单位;研究其在动物体内的分布及排泄;最终在鼠感染模型中证实其系统性抗感染作用。下一步的巨大任务是在牛津大学病理学院中生产出足够数量的这种物质以供治疗人类感染性疾病,由于已知这种物质以空前的速度从体内排出,若非工厂的生产线水平似乎是不可能获得足够的数量。当年的一种办法是从病人尿中提取此物质,以供再次应用。

又经过数年才获得对青霉素的完全纯化及对青霉素结构的充分了解,最终形成了大规模的商业生产。美国的制造商曾在这一高利润的产业中占据统治地位,并持续多年。

后期抗生素

主要抗生素的发现时间及来源按年代顺序排列于表 1-1。但此表远不是一个完整的清单, 接续的一些发现被证实与已知的抗生素种类有密切的关系, 如氨基糖甙

类及大环内酯类等。包括青霉素在内的一些抗生素是机会性发现。其后发现的大多数抗生素得益于对土壤的研究, 其过程类似赌博, 赔赚的风险甚至大于石油勘探, 研究的基金投入可能分文无归, 或获得百倍回报。土壤中分布有丰富的种属复杂的微生物群, 其种属及数量受

表 1-1 自然性抗生素的来源及发现年代

名称	发现年代	来源
青霉素 Penicillin	1929 ~ 1940	特异青霉 <i>Penicillium notatum</i>
短杆菌素 Tyrothricin (短杆菌肽 Gramicidin, 短杆菌酪肽 Tyrocidine)	1939	短杆菌 <i>Bacillus brevis</i>
灰黄霉素 Griseofulvin	1939	灰黄青霉菌 <i>Penicillium griseofulvum</i> Dierckx
	1945	<i>Penicillium janczewski</i>
链霉素 Streptomycin	1944	灰色链霉菌 <i>Streptomyces griseus</i>
杆菌肽 Bacitracin	1945	地衣型芽胞杆菌 <i>Bacillus licheniformis</i>
氯霉素 Chloramphenicol	1947	委内瑞拉链霉菌 <i>Streptomyces venezuelae</i>
多粘菌素 Polymycin	1947	多粘芽胞杆菌 <i>Bacillus polymyxa</i>
新霉素 B Framycetin	1947 ~ 1953	淡紫链霉菌 <i>Streptomyces lavendulae</i>
金霉素 Chlortetracycline	1948	金霉素链霉菌 <i>Streptomyces aureofaciens</i>
头孢菌素 Cephalosporin C, N, P	1948	头孢子菌 <i>Cephalosporium</i> sp.
新霉素 Neomycin	1949	新霉素链霉菌 <i>Streptomyces fradiae</i>
土霉素 Oxytetracycline	1950	龟裂链霉菌 <i>Streptomyces rimosus</i>
制霉菌素 Nystatin	1950	诺塞链霉菌 <i>Streptomyces noursei</i>
红霉素 Erythromycin	1952	红霉素链霉菌 <i>Streptomyces erythreus</i>
夹竹桃霉素 Oleandomycin	1954	抗菌素链霉菌 <i>Streptomyces antibioticus</i>
螺旋霉素 Spiramycin	1954	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
新生霉素 Novobiocin	1955	球状链霉菌 <i>Streptomyces spheroides</i>
		雪白链霉菌 <i>Streptomyces niveus</i>
环丝氨酸 Cycloserine	1955	<i>Streptomyces orchidaceus</i>
		<i>Streptomyces gaeryphalus</i>
万古霉素 Vancomycin	1956	<i>Streptomyces orientalis</i> 东方链霉菌
利福霉素 Rifamycin	1957	<i>Streptomyces mediterranei</i> 地中海链霉菌
卡那霉素 Kanamycin	1957	卡那霉素链霉菌 <i>Streptomyces kanamyceticus</i>
尼拉霉素 Nebramycins	1958	暗链霉菌 <i>Streptomyces tenebraeus</i>
巴龙霉素 Paromomycin	1959	龟裂链霉菌 <i>Streptomyces rimosus</i>
夫西地酸 Fusidic acid	1960	朱红色梭链孢菌 <i>Fusidium coccineum</i>
壮观霉素 Spectinomycin	1961 ~ 1962	壮观链霉菌 <i>Streptomyces flavopersicus</i>
林可霉素 Lincomycin	1962	林可链霉菌 <i>Streptomyces lincolnensis</i>
庆大霉素 Gentamicin	1963	紫色小单胞菌 <i>Micromonospora purpurea</i>
交叉霉素 Josamycin	1964	交叉链霉菌 <i>Streptomyces narvonensis</i> var. <i>josamyceticus</i>
妥布霉素 Tobramycin	1968	暗链霉菌 <i>Streptomyces tenebraeus</i>
核糖霉素 Ribostamycin	1970	核糖苷链霉菌 <i>Streptomyces ribosidificus</i>
布替罗星 Butirosin	1970	环状芽胞杆菌 <i>Bacillus circulans</i>
西梭霉素 Sisomicin	1970	小单孢子菌 <i>Micromonospora myosensis</i>
蔷薇霉素 Rosaramicin	1972	玫瑰小单孢菌 <i>Micromonospora rosaria</i>

地区气候、植被情况及土壤矿物质含量等因素影响而变化极大。土壤可作为培养基,在其中可自然产生一些抗生素,这些抗生素在微生物群对于营养物质的竞争中可能发挥一定的作用。对于土壤的有关研究包括如下的程序,获得尽可能多的土壤样品;培养土壤样品使其中的微生物生长;对于所获得的有希望的微生物菌株,如放线菌等,再次培养;反复验证所获得的每一种培养产物的抗菌活性。另一种可供选择的技术路线是在土壤样品的原始培养时,即在培养基中接种上适宜的细菌,培养后在土壤中所含微生物克隆的周围区域内观察所接种细菌的生长或生长被抑制。这仅仅是一个开端,通过此技术成功克隆出的数千种具有抗感染作用的物质其后或被继续证实临床价值而成为目前正在应用的抗生素,或由于其毒性而放弃临床应用的探讨。

有时抗生素不是从土壤中衍生出,而是有一些稀奇古怪的来源。很明显由于伦敦圣玛丽医院当年正在对腐土进行研究,奇异青霉(*Penicillium notatum*)的原始菌株在医院建筑物内一层一层地漂浮到佛来明的实验室。但目前正用于青霉素生产的产黄青霉(*Penicillium chrysogenum*)菌株则来于美国伊利诺斯州市场上的发霉Canteloupe甜瓜。可能最奇特的衍生物是海伦素(Helenine,即青霉菌素)。海伦素是一种具有一定抗病毒作用的抗生素,由Shope(1953)从绳状青霉(*Penicillium funiculosum*)中提纯出。于1945年二战结束前的关岛,Shope从其妻子照片白云母框上获得绳状青霉。Shope解释说为什么选择海伦素(Helenine)这一名字,即不是描述性的,也不存在事先的约定或承诺,仅仅因为其研究所用的绳状青霉菌株生长于其妻子,即海伦(Helen)的照片镜框上。

从已知的数千种物质中优化出并被确认具有治疗价值的抗生素将在本书诸章中分别讨论。

(2) 进一步的展望

所有成功的化学治疗药物都具有某些共同的特性。第一,无论是在高度稀释后或在人体内复杂的化学环境下均具有抑制性或致死性的抗微生物作用。第二,由于在人体内药物与所有的组织均接触,应最大限度地对各种器官均无有害的影响。除这两种基本特性外,还应具有其他的一些特性使之更为理想(某些有效的药物可能不完全具备附加的理想特性),如高度的溶解性、排泄较慢及对远处组织的弥散性。

如药物对细菌有毒性,而对哺乳动物自身细胞无影响,可能是因为药物对那些细菌的特定结构或功能发挥作用。当磺胺的作用方式被阐明后,某些与新陈代谢有

关的物质具有对细菌的抑制作用的理论似乎对新型抗菌药物开发提供了理论途径。有关细菌细胞结构、化学结构及代谢特点的每一步进展都为新药物的开发提供了新希望。新的理论知识虽有助于解释药物对于细菌的作用方式,但对于新药的开发并无帮助。虽然在新药物的合成技术方面有时可基于一定的理论基础,但实际上新药物的发现仍然具有很大的偶然性,对于抗生素来说几乎纯粹是经验性发明。

在理论上,不仅任何新药物对于细菌的作用方式,而且药物对机体的影响均是不可预测。经过广泛的临床应用以后,抗生素的大多数毒性作用才会逐渐显现出来,目前甚至没有人能够解释抗生素对于它们所攻击的器官的亲合性。有关的一些新的观察促进了对于任何新药物的怀疑氛围的形成,强调进行更广泛的毒理学研究,并延迟了新药物的上市及临床应用,在美国尤其如此。

目前化学药物治疗的视野

除病毒感染外,成功的发明已使化学药物治疗可以覆盖所有微生物感染的范畴。但另一方面,一些目前正在使用的药物还远不理想,或毒性较大,或药代动力学特性不满意,有时临床治疗难以获得成功。而且几乎对于所有的抗感染药物来说,微生物耐药性是一个持续性的威胁。看来不大可能尚有完全新类型的抗生素有待发现,近来的发展都是已知的抗生素类型内的发展。聪明的办法是谨慎地对待人类的抗感染力量的资源,保护性地使用这些资源。抗生素耐药性的问题及预防策略将在本书的有关章节讨论。

已有药物的优化改造

除严格意义上的新药研制外,另一领域的工作是已有药物的进一步优化改造,在后者中最典型的例证是磺胺类药物的发展。抗生素类药物很自然地也被予以同样的关注,并且在两个方面取得丰硕的成果。第一,改善药物的药代动力学特性,如普鲁卡因青霉素因其溶解度降低而比青霉素钾的作用更持久,大环内酯类的酯化促进吸收,无味氯霉素(棕榈酸氯霉素)更适合口服,以及其他一些药物的稳定性及溶解性的改善且刺激性更小。第二,通过合成技术的改良也可增强抗微生物活性。有时两方面的结果可同时获得,如利福平为利福霉素的半合成衍生物,口服后不仅吸收比利福霉素更好,而且抗菌活性也明显增强。这一领域的大部分进展发生于青霉素类抗生素中,如苄青霉素的三个主要缺陷(易被胃酸破坏,不耐葡萄糖球菌青霉素酶及对很多种属的革兰阴性杆菌不敏感)已被不同程度地克服。同样的发展

也见于头孢菌素,并已研制出很多新型的头孢菌素 C 衍生物。但与青霉素类抗生素比较,大多数新型头孢菌素与其原型的差异较小。

看上去可能是强词夺理的抱怨,但事实是由于抗感染药物的发展使得对于同样的治疗目的有如此众多的令人迷惑的药物选择。目前有多种磺胺类药物,约 10 种四环素类抗生素,约 20 种以上的半合成青霉素及正在迅速增多的头孢菌素。以至于很少有医师接受过充分的训练,能够自信地从中选择出适宜的药物完成某一临床治疗目的。实际上可能无人能够胜任,因为药物作用的差异实在是微不足道。药物制造商建有昂贵的新药研制实验室,不断地推出一些与原药物相比仅具有微弱优点的新的衍生药物,大多数进展仅限于此。若新的衍生药物确有优点,且没有足以抵消优点的不足,为什么新药不能够完全代替原型药物哪。实际上这种情况很少发生,毫无疑问对此理由一定很充分,但可简化医生选择药物的惟一机会确被忽视了。

参考文献

- Abraham E P, Chain E, Fletcher C M et al 1941 *Lancet* ii: 177-189
 Chain E, Florey H W, Gardner A D et al 1940 *Lancet* ii: 226-228
 Colebrook L, Kenny M 1936 *Lancet* i: 1279-1286
 Domagk G 1935 *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 61: 250-253
 Dubos R J 1939 *Journal of Experimental Medicine* 70: 1-10
 Florey H W 1945 *British Medical Journal* 2: 635-642
 Florey H W 1949 *Antibiotics*. Oxford University Press, London, ch 1
 Fuller A T 1937 *Lancet* i: 194-198
 Honl J, Bukovsky J 1899 *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abteilung I* 26: 305 (see Florey 1949)
 Hörlein H 1935 *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 29: 313-324
 Shope R E 1953 *Journal of Experimental Medicine* 97: 601-626
 Tréfouël J, Tréfouël J, Nitti F, Bovet D 1935 *Comptes Rendus des Séances de la Société de Biologie et de ses Filiales (Paris)* 120: 756-758
 Waksman S A, Lechevalier H A 1962 *The Actinomycetes*. Baillière, London, vol 3

1979 年,正在进行本书第 5 版的再版工作时, Garrod 教授不幸去世。但在 Garrod 教授去世前,其已完成

了对于第 5 版应作的工作。他本人执笔的关于抗微生物药物治疗发展历史的概括性描述是如此完善与精彩,以至于任何修订与补充都是不必要的。下面是 1975 年后发展情况的简要说明。

在 Garrod 教授去世的年代,青霉素类及头孢菌素类仍是占优势的抗感染药物。除氨基糖甙类的阿米卡星外,下述药物于 70 年代末进入临床应用:抗假单胞菌青霉素,如阿洛西林 (Azlocillin)、美洛西林 (Meclocillin) 及哌拉西林 (Piperacillin) 等;氨基青霉素,如美西林 (Mecillinam);及对 β -内酰胺酶稳定的头孢菌素,如头孢呋辛 (Cefuroxime) 及头孢西丁 (Cefoxitin)。由于不断增加的产 β -内酰胺酶肠杆菌的重要性促进了耐 β -内酰胺酶头孢菌素的研制,这一问题目前仍是一个重大的研究课题 (Richmond & Sykes 1973)。头

表 1-2 1987~1995 年间在英国上市的抗生素

名称	分类
1987~1989	
氨曲南 Aztreonam	单环类
头孢呋辛 Cefuroxime axetil	口服头孢菌素
环丙沙星 Ciprofloxacin	氟喹诺酮
依诺沙星 Enoxacin	氟喹诺酮
亚胺培南 Imipenem	碳青霉烯
莫匹罗星 Mupirocin	单胞酸 (表面应用)
特美西林 Temocillin	青霉素类
替卡西林/克拉维酸 Ticarcillin + clavulanate	青霉素/ β -内酰胺酶抑制剂
1990~1992	
阿奇霉素 Azithromycin	大环内酯
头孢克肟 Cefixime	口服头孢菌素
头孢地嗪 Cefodizime	肠道外应用头孢菌素
克拉霉素 Clarithromycin	大环内酯
诺氟沙星 Norfloxacin	氟喹诺酮
氧氟沙星 Ofloxacin	氟喹诺酮
舒巴坦 Sulbactam	β -内酰胺酶抑制剂
他唑巴坦 Tazobactam	β -内酰胺酶抑制剂
替考拉宁 Teicoplanin	糖肽类
替马氟沙星 Temafloxacin	氟喹诺酮
1993~1995	
头孢泊肟 Cefpodoxime	口服头孢菌素
头孢布坦 Cefbuten	口服头孢菌素
头孢曲松 Ceftriaxone	肠道外应用头孢菌素
磷霉素 Fosfomycin trometamol	磷酸
利福布汀 Rifabutin	利福霉素

孢西丁是头霉素的代表,是半合成的自然界存在的头孢