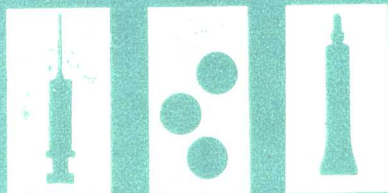


抗菌素的副作用

戴自英 主编

戴自英 徐肇珩 刘裕昆 汪 复 合编



人 民 卫 生 出 版 社

抗 菌 素 的 副 作 用

开本：787×1092/32

印张：4¹²/16

字数：100 千字

戴 自 英 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可证出字第〇四六号)

北京市宣武区迎新街100号

北 京 印 刷 一 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：14048·3177

1966年2月第1版—第1次印刷

1973年9月第2版修订

定 价：0.32 元

1975年1月第2版—第3次印刷

印数：156,501—306,500

毛主席语录

把医疗卫生工作的重点放到农村去。

事物都是一分为二的。

人类总得不断地总结经验，有所发现，有所发明，有所创造，有所前进。

目 录

第一篇 总 论

第一章 引言	i
第二章 抗菌素副作用的发生机理	3
一、过敏反应的发生机理	4
二、毒性反应的发生机理	6
三、二重感染的发生机理	11
四、细菌耐药性的发生机理	12
第三章 抗菌素的合理使用	13
第四章 副作用的分类及其临床表现	24
第一节 过敏反应	24
一、过敏性休克	24
二、血清病型反应	26
三、药物热	27
四、皮疹	30
五、血管神经性水肿	31
六、血液恶病质	31
七、胶元性疾病	34
第二节 毒性反应	35
一、神经系统	35
二、肾脏	38
三、肝脏	39
四、造血系统	40
五、局部	41
六、胃肠道	42

七、其它·····	42
第三节 二重感染（菌群交替症）·····	44
一、消化道感染·····	46
二、肺部感染·····	47
三、尿路感染·····	47
四、败血症·····	48
五、其它·····	48
第四节 细菌耐药性的改变·····	48
一、葡萄球菌·····	48
二、肠道革兰氏阴性杆菌·····	51
三、结核杆菌·····	51
四、痢疾杆菌·····	53
第五节 其它反应·····	53
一、维生素缺乏症·····	53
二、赫氏反应、赫氏样反应（治疗休克）和治疗矛盾·····	54
三、其它·····	55
第五章 副作用的防治措施·····	55
第一节 过敏反应的防治措施·····	56
一、预防·····	56
二、治疗·····	56
第二节 毒性反应的防治措施·····	56
一、神经系统毒性反应的防治措施·····	56
二、肾脏毒性反应的防治措施·····	58
三、肝脏毒性反应的防治措施·····	60
四、造血系统毒性反应的防治措施·····	60
五、局部刺激的防治措施·····	61
六、胃肠道反应的防治措施·····	61
七、其它·····	62
第三节 二重感染的防治措施·····	62

一、二重感染的预防·····	62
二、二重感染的治疗·····	63
第四节 耐药性细菌及其所引起的交叉感染的防止措施·····	63
一、抗菌素的合理使用·····	64
二、交叉感染的防止·····	64
第五节 其它反应的防治措施·····	66
一、维生素缺乏症·····	66
二、赫氏反应、赫氏样反应和治疗矛盾·····	66

第二篇 各 论

第一章 青霉素的副作用·····	67
第一节 各种反应·····	67
一、过敏反应·····	67
二、毒性反应·····	71
三、二重感染·····	74
四、其它·····	74
第二节 防治措施·····	75
一、一般原则·····	75
二、过敏反应的预防·····	75
三、对青霉素过敏病人的脱敏·····	77
四、过敏反应的处理·····	77
五、中毒反应的防治·····	79
六、二重感染的处理·····	79
七、其它反应的防治·····	80
第二章 新型青霉素的副作用·····	80
第一节 各种反应·····	80
一、过敏反应·····	81
二、毒性反应·····	81
三、二重感染·····	82

第二节 防治措施·····	83
第三章 先锋霉素(头孢菌素)的副作用·····	84
第四章 链霉素的副作用·····	85
第一节 各种反应·····	86
一、过敏反应·····	86
二、毒性反应·····	87
三、其它·····	91
第二节 防治措施·····	92
第五章 新霉素的副作用·····	93
一、毒性反应·····	93
二、其它·····	95
第六章 卡那霉素的副作用·····	96
一、过敏反应·····	96
二、毒性反应·····	96
第七章 庆大霉素的副作用·····	98
第八章 巴龙霉素的副作用·····	100
第九章 四环素族抗菌素和半合成四环素族抗菌素 的副作用·····	101
第一节 各种反应·····	101
一、过敏反应·····	101
二、毒性反应·····	102
三、二重感染·····	104
四、赫氏样反应·····	107
五、其它·····	107
第二节 防治措施·····	108
第十章 氯霉素和合霉素的副作用·····	109
第一节 各种反应·····	109
一、过敏反应·····	109

二、毒性反应	110
三、二重感染	116
四、赫氏样反应	116
第二节 防治措施	117
第十一章 甲砒霉素的副作用	119
第十二章 红霉素的副作用	120
第一节 各种反应	121
一、过敏反应	122
二、毒性反应	122
三、二重感染	123
第二节 防治措施	123
第十三章 竹桃霉素的副作用	123
第十四章 新生霉素的副作用	124
一、过敏反应	125
二、毒性反应	125
三、其它	125
第十五章 杆菌肽的副作用	126
第一节 各种反应	126
一、过敏反应	126
二、毒性反应	126
第二节 防治措施	127
第十六章 多粘菌素 B 的副作用	128
第一节 各种反应	128
一、过敏反应	128
二、毒性反应	128
第二节 防治措施	130
第十七章 多粘菌素 E (抗敌素、粘菌素) 的 副作用	132
一、过敏反应	132

二、毒性反应	132
三、其它	133
第十八章 万古霉素的副作用	134
一、过敏反应	134
二、毒性反应	134
第十九章 环丝氨酸的副作用	135
第二十章 利福平的副作用	136
第二十一章 抗真菌抗菌素的副作用	137
第一节 灰黄霉素的副作用	137
一、过敏反应	137
二、毒性反应	137
第二节 二性霉素 B 的副作用	138
第三节 制霉菌素的副作用	139
第四节 曲古霉素的副作用	140
第五节 三苯甲咪唑（克霉唑）的副作用	140
第二十二章 抗肿瘤抗菌素的副作用	141
第一节 放线菌素的副作用	141
第二节 丝裂霉素 C（自力霉素）的副作用	142
第三节 博莱霉素（争光霉素）的副作用	142
第四节 光神霉素（光辉霉素）的副作用	143
第五节 红比霉素（红卫霉素）的副作用	143
第二十三章 其它抗菌素（创新霉素、春雷霉素、 紫霉素、梭霉素）的副作用	144

第一篇 总 论

第一章 引 言

抗菌素如青霉素、链霉素等应用于临床上已三十年，的确为临床治疗学开辟了一条新的途径，很多传染病的病死率有了大幅度的下降，以往认为无法挽救的疾病如亚急性细菌性心内膜炎、结核性脑膜炎等的预后亦大有改观。但抗菌素的应用同时亦带来了许多新问题，诸如细菌的耐药性普遍增加问题、过敏反应不断激增问题、由菌群失调而引起的二重感染问题、各种抗菌素的各种毒性反应等都是日常工作上时常可以碰到而又难以解决的问题。抗菌素的应用每偏于滥，滥用现象在国外尤为严重，一般认为半数以上的应用并无指征。国内的情况可能较国外为好，但鉴于部分医务工作者对抗菌素的适应症及副作用缺少深入了解，因此无指征应用的现象显然也是存在的。滥用无度无疑地使细菌的耐药现象更趋严重，而耐药金黄色葡萄球菌（以后简称金葡菌）菌株在国内外的普遍增加亦已成为显明突出的事例。青霉素最易引起过敏性反应，临床上所碰到的各种过敏性休克例子，绝大多数为青霉素所引起。曾有因喉痛口服青霉素片、一、二小时内发生休克反应而死亡、青霉素粉末溅到袜子上引致休克、小儿注射青霉素后泪或尿流到母亲皮肤上而母亲发生休克的少数例子。高度过敏者即与注射室工作人员谈话或握手时亦可发生重度哮喘等严重反应。发生严重反应的患者以往

大多有应用青霉素的过去史，于此可见任意采用青霉素的危害性。国内死于青霉素和链霉素过敏性休克者已不在少数，链霉素所引起的过敏性休克在各种抗菌素中占第二位。

氯霉素和合霉素在国内应用相当普遍，伤寒及各种沙门氏菌属感染用之，菌痢和腹泻用之，尿路感染和革兰氏阴性杆菌感染亦用之。氯霉素和合霉素对骨髓有肯定的抑制作用，乃药物及抗菌素中最易引起再生障碍性贫血及粒细胞缺乏症者。根据临床经验和药敏测定，在严重疾患中采用氯霉素和合霉素自有其明确的指征，冒一定的危险亦属值得；若轻型感染如每日腹泻数次，或伤风感冒即行采用氯霉素和合霉素，则诚乃得不偿失。合霉素易于引致精神症状，对此尤宜提高警惕。

抗菌素，特别是广谱抗菌素的服用可引起体内菌群的失调而继发二重感染。耐药金葡萄菌、真菌和革兰氏阴性杆菌是三类主要的病原菌，由于这些细菌对常用抗菌素每高度耐药，因此处理时极感棘手。二重感染在应用抗菌素者中的发生率为2~3%，老、幼和体弱者易得。

四环素族和红霉素一般认为无重要毒性反应，过敏性反应亦少，因此采用者较多；但四环素族除可引起二重感染外，尚可产生较为严重的胃肠道副作用如恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，患者的营养状况较差或肾功能有损害时，四环素族并可导致负氮平衡或电解质紊乱。金葡萄菌对四环素族的耐药性逐年激增，亦为众所周知的事实。红霉素酯化制剂在血中可有较高的浓度，但可引致肝脏损害；乳糖制剂静脉滴注时常可形成血栓性静脉炎。金葡萄菌对红霉素亦易产生耐药性，应用本药3~6月后，约50%以上的菌株可由敏感转呈耐药。

链霉素和双氢链霉素除可引起过敏性休克外，尚可导致对第八对颅神经的损害，链霉素易于引起耳前庭紊乱，而双氢链霉素则容易引起耳聋。

很显然，常用的抗菌素如青霉素、链霉素、金霉素、土霉素、四环素、氯霉素、合霉素、红霉素等没有一个在应用后是绝对安全的，因此均需有明确的适应症始可采用。

预防应用抗菌素耗费了相当数量的药物，国外估计，预防用量占全部抗菌素用量的 75% 以上，系统调查工作在国内尚未开始，但臆测也占一定比例。内科主要用以预防继发肺部感染，休克患者、昏迷患者和严重病毒性疾病患者大多采用一或二种抗菌素；外科主要用以预防创伤感染和术后感染，此外放置导尿管者和应用激素者亦多应用抗菌素。有目的的预防应用可望取得一定效果，如应用某些抗菌素以消灭灼伤创面上的耐药金葡菌，从而防止了金葡菌败血症的发生；如目的在于预防多种细菌的继发感染，则常劳而无功。

本书将对抗菌素副作用和耐药性的发生机制、合理使用抗菌素、各种副作用的临床表现及其防治措施等加以综合讨论，并对各个抗菌素的副作用及防治措施逐一详细介绍，希望对读者今后在正确运用抗菌素方面有所协助。

第二章 抗菌素副作用 的发生机理

抗菌素的副作用主要有毒性反应、过敏性反应、细菌产生耐药性和二重感染四种。副作用的名称可能不太恰当，称

之为抗菌素应用后的不良后果似乎更合适些。

毒性反应和过敏性反应有时不易区别。应用链霉素后所发生的休克究系毒性作用还是过敏性反应？氯霉素所导致的再生障碍性贫血一般认为系毒性反应，但过敏因素不能完全除外。红霉素酯化衍生物对肝脏的损害，如包括隐性病例在内则发病率很高，似很难完全用过敏反应来解释。

过敏反应可以是一种免疫反应，包括抗原和抗体的作用在内，也可以是一种药物特异性反应。前者用较小剂量甚至作皮肤试验时即可激起严重反应如过敏性休克等，后者一般需用较大量或治疗量始会发生反应。

要明确鉴别毒性反应和过敏反应是有一定困难的，有时需进行皮肤试验、被动转移试验和一些复杂的血清免疫学试验。一般而言，毒性反应系指应用较大剂量后所发生的一种反应，反应发生率和剂量大小成正比，较多的人应用同样剂量后发生同样反应。过敏反应系指应用较小剂量后所发生的一种反应，这剂量在一般人中不会发生反应；反应的发生有时呈闪电样，其临床表现可以相同或不同。患者大多有服用同一药物的往史，其家属或本人有变态反应性疾患或对多种药物敏感。

一、过敏反应的发生机理 药物的过敏反应亦可称为变态反应，主要由于抗原、抗体的相互作用而引起。患者每具过敏素质，应用各种药物后均可引起过敏反应，过去有变态反应性疾病者、家庭成员有过敏史者，应用抗菌素后容易产生各种过敏反应。发生过敏反应的患者，过去大多曾采用同一抗菌素，初次应用后即发生过敏反应者较为少见。

抗菌素如青霉素、链霉素、四环素族、红霉素、氯霉素等均非蛋白质，其分子结构比较简单，按理不会具有抗原性

而促使机体产生相应的抗体的；但多数学者认为这些药物本身系不全抗原，进入机体后可和体内的蛋白质结合而成为一全抗原，后者能刺激体内组织产生相应的抗体；所形成的新抗体和不全抗原有特异性的结合力，并可为不全抗原所固定。

抗原或不全抗原由不同途径进入机体后，于五天左右即可在体内测出相应抗体的存在，至十天左右抗体形成达到高峰。形成的新抗体作用于组织内的细胞如肥大细胞或血循中的白细胞等使呈敏感状态，当抗原再度进入机体后就与抗体在已致敏的细胞或白细胞上发生作用，导致细胞破坏，使细胞内的组胺、五羟色胺、缓激肽、慢反应过敏物质等被释放出来，因而产生了一系列的临床反应。由于所释出的物质不仅是组胺，所引起的临床现象也不能用组胺作用来全部解释，因此抗组胺药物的应用有时不能获得明显效果自也容易理解。组胺可刺激胃液分泌，使小动脉及毛细血管扩张，并引起支气管痉挛和血压降低；五羟色胺可引起小血管收缩和支气管痉挛；缓激肽可引起血管舒张和血压降低；慢反应过敏物质可引起支气管严重痉挛。组胺、五羟色胺等作用的错综复杂，有时且相互抵触，加以效应器内末梢神经、毛细血管、致敏细胞等质和量方面的差别，和效应器本身具有先天或获得的缺陷或疾病，使所产生的临床症状呈多种多样化，亦部分解释了为何在同一机理下某些人获得支气管哮喘，而某些人却发生荨麻疹、血清病型反应等。

以往认为青霉素本身即是一不全抗原，进入机体后可和蛋白结合而成为一全抗原，但最近的研究指出，青霉素虽可和蛋白结合，然并不因此而成为全抗原，其结合亦是松弛的。青霉素G制剂中常含有不同量的青霉噻唑蛋白、青霉素G聚

合体、6APA聚合体、微量青霉烯酸等，青霉烯酸乃青霉素G分子重新排列后所形成，在青霉素中性溶液中尤易产生。青霉噻唑蛋白、青霉烯酸等恐是引起青霉素过敏反应的主要原因，青霉烯酸和蛋白结合后可成为全抗原，从而使机体产生相应的抗体。国外曾采用青霉烯酸和赖氨酸的聚合体——青霉噻唑多赖氨酸作为皮肤试验的新抗原，认为可有较高的符合率，但普遍推广应用在目前尚无可能。

药物可以引起血小板缺乏症，其作用可是直接的，或通过骨髓抑制而引起。药物如奎尼丁等可和血小板结合而成为抗原，抗原和特异抗体作用后使血小板凝聚而裂解。

二、毒性反应的发生机理 某些抗菌素的毒性反应乃药物对各种组织或器官的毒性或化学性刺激所致，可因不同制剂、不同酸硷度和不同组织而异；抗菌素对骨髓、肝脏等的损害，其确切机制尚未完全阐明，是否和某些酶系有关，则尚有待于进一步的探讨。中枢神经系的组织比较娇嫩，任何抗菌素注入鞘内时均可引起一定反应，较大量的青霉素和链霉素注入时则可引起相当严重的反应，甚或导致死亡；杆菌肽和多粘菌素注入时可刺激神经根而导致剧烈疼痛，因此应尽量避免将抗菌素注入鞘内。

青霉素G钾盐肌内注射时所产生的局部疼痛较应用钠盐注射时为著，显然和其所含的钾离子有关。国内曾作青霉素钾、钠盐注射后局部疼痛的调查，发现钠盐注射后80%患者不诉疼痛，20%有轻微疼痛，而钾盐注射后则10%无疼痛，45%有轻微疼痛，45%有较剧烈疼痛。其它抗菌素如多粘菌素、杆菌肽、红霉素、四环素族、氯霉素等肌内注射时均可引起相当疼痛甚至发生硬块或坏死，其中尤以四环素族为甚。

链霉素的毒性反应与其所含的杂质有明确关系，批号中杂质含量较多、LD₅₀数值较低（对小白鼠的毒性较强）、色泽较深者，则所引起的反应发生率亦较高。精制的链霉素（杂质减少在0.5%以下）仍可引起麻木、头晕等反应，因此可以认为毒性反应的发生与链霉素本身及其所含杂质均有关系。杂质中主要为二链霉胺与链霉胍两种，二链霉胺对小白鼠的毒性约30~40倍于链霉素，链霉胍则具明显释放组胺的作用。链霉素和二链霉胺均可和钙离子络合，动物试验也曾证明家兔接受链霉素后，早期有血清钙离子暂时减低现象；患者用药发生麻木、头晕等症状后予以葡萄糖酸钙注射，其症状可望缓解；链霉素制剂加钙络合后所产生的临床反应及对小白鼠的毒性作用也较未加钙者为轻为低。以上事实似可说明钙盐对链霉素及其杂质的毒性有对抗作用，但目前尚难明确证明麻木感系由缺钙所引起，因临床上尚缺少钙离子测定的资料，且部分患者的麻木感并不能为葡萄糖酸钙所缓解。链霉胍的释放组胺作用与多粘菌素B相似，后者是已知有较强释放组胺作用的药物，链霉胍可使大白鼠的血压缓慢下降，并持续1~2小时之久。组胺释放和链霉素的毒性反应亦可能有一定关系。

链霉素、新霉素和卡那霉素有阻滞神经肌肉接头的作用，其中以新霉素的作用最为显著，腹腔内放置较大量新霉素、链霉素和卡那霉素后（患者大多同时采用乙醚麻醉）可发生呼吸抑制和四肢软弱；静脉内注入新斯的明后自发呼吸可望回复。据文献报导，钙盐能对抗链霉素的神经肌肉接头阻滞作用；大白鼠静脉内注射链霉素40~50毫克/公斤后，呼吸呈显著抑制，甚至停止，血压很快下降30~40毫米汞柱，但随即恢复；给葡萄糖酸钙150毫克/公斤后可立即解

除呼吸抑制。

链霉素、双氢链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素和万古霉素可引致对第八对颅神经的损害，链霉素和庆大霉素主要引起耳前庭功能的紊乱，而其余四者则主要影响耳蜗系。链霉素所致前庭损害的性质和机理尚未完全弄清，其病变主要在周围迷路感觉上皮，但亦有强调中枢性病变（前庭神经节及小脑绒球小结叶）更为重要者。耳蜗系损害可发生于内耳柯蒂氏器内外毛细胞和中枢耳蜗核，新霉素、卡那霉素和双氢链霉素三者中以新霉素的作用为最著；动物实验显示柯蒂氏器内外毛细胞有退行性变，此类细胞消失后不能再生，因此耳聋每呈永久性和进行性。泛酸盐、维生素A、B、D等和双氢链霉素、新霉素等合用对动物可能有一定保护作用，但临床应用后的效果并不显著。

各种抗菌素口服后均可引起一些胃肠道副作用，如恶心、呕吐、上腹不适、胃肠充气、腹泻等，剂量加大时副作用的发生率亦见增高。化学性刺激恐是发生胃肠道反应的主要因素，但亦可能是肠道菌群失调的后果，或二者兼而有之。广谱抗菌素的应用使肠道内很多细菌受到抑制，这些细菌中有些具有合成维生素B族和维生素K的能力，因此菌群失调后就可能发生维生素B复合物缺乏的现象而出现上述的胃肠道症状。常用抗菌素中以四环素族所引起的胃肠道副作用较为显著，而金霉素最为突出。

静脉内注入四环素族、红霉素、青霉素、万古霉素、二性霉素B等有时可发生血栓性静脉炎。四环素族中金霉素盐酸盐的酸性甚高，因此其刺激性亦最强，次之为土霉素。红霉素乳糖酸盐静脉滴注后亦具相当刺激性，有时注入一次300毫克后即可发生血栓性静脉炎。青霉素早期产品中含有