

实用周抗茵素学

戴自英主编 上海人民出版社



实用抗菌素学

主 编

戴 自 英

编 著

刘裕昆 徐肇珩 张志林

汪 复 张梅芳 张敬德

张婴元

上海人民出版社

实用抗菌素学

戴自英等编

上海人民出版社出版

(上海绍兴路5号)

新华书店上海发行所发行 上海商务印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 27 插页 1 字数 643,000

1977年11月第1版 1977年11月第1次印刷

统一书号: 14171·247 定价: 2.00元

前 言

我国的抗菌素事业在解放前是一片空白,解放后在毛主席革命路线的指引下,国内的抗菌素生产无论在品种、产量、质量等方面已取得很大成绩,试制成功很多新品种和新制剂,填补了空白。更可喜的是创造发明了创新霉素、球红霉素、金褐霉素、头孢菌素 018 等新抗菌素。

近十余年来涌现不少抗菌谱广、疗效好的半合成新抗菌素,为防病治病增添了斗争武器,而创制更好的半合成制剂被认为是抗菌素专业今后的主攻方向之一;对抗菌素的作用机理和细菌耐药性的产生机理也有了进一步的阐明,这为合理使用抗菌素提供了有力的理论依据。因此,本书对半合成青霉素族、半合成先锋霉素(头孢菌素)族、半合成利福霉素族等有比较详尽的介绍,并立专章扼要讨论抗菌素的作用机理和细菌的耐药性问题。

国内的临床及药理工作者在抗菌素的临床研究中作出了相当成绩,为了及时总结这方面的经验,更好地为临床服务,我们在上海华山医院党委的领导下,编写了这本《实用抗菌素学》,供广大医药卫生人员参考。

编写中,我们曾将书中大部分内容征求过广大医药卫生人员的意见,并请有关科室同志审阅其中各别章节。但由于我们的工作做得不够全面,并限于水平,因而一定还存在不少错误或遗漏,尚希读者予以批评指正。

编 者

1977 年 10 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 抗菌素的简史及展望	1
第一节 抗菌素的定义	1
第二节 抗菌素的简史	1
第三节 抗菌素的展望	4
第二章 菌种对抗菌素的敏感性和体液内抗菌素浓度的测定	6
第一节 抗菌素的体外抗菌作用	6
第二节 菌种敏感度测定	19
第三节 体液内抗菌素浓度的测定	30
第三章 抗菌素的药理及副作用	36
第一节 抗菌素的吸收、分布和排泄	36
第二节 抗菌素在血清中的有效浓度	41
第三节 良好抗菌素的必备条件	43
第四节 抗菌素的副作用	44
一、毒性反应	44
二、过敏反应	57
三、二重感染	60
四、其他副作用	63
第四章 抗菌素的作用机理和细菌对抗菌素的耐药性	65
第一节 抗菌素对细菌的作用机理	65
一、干扰细菌胞壁的综合	65
二、损伤娇嫩的胞浆膜	69
三、影响细菌细胞内的蛋白合成	71
四、改变核酸代谢,阻碍遗传信号的复制	73
第二节 抗菌素在体内的作用	76
第三节 细菌对抗菌素的耐药性	77
一、耐药性的发生机理	78
二、耐药性的变迁及其在临床上的意义	80
三、耐药性细菌感染的防治	85
第五章 抗菌素的合理使用	87
第一节 临床应用抗菌素的基本原则	88
第二节 青霉素 G 和链霉素的合理使用	98
第三节 抗菌素的联合疗法	99

第四节 抗菌素的投药法	106
-------------	-----

第二篇 各 论

第一章 青霉素 G	111
第二章 半合成新型青霉素	121
第一节 类青霉素 G 的半合成新青霉素	121
一、青霉素 V	121
二、苯氧乙基青霉素	123
三、苯氧丙基青霉素	124
四、其他苯氧青霉素	124
(一) 苯氧苄基青霉素	124
(二) 苯氧异丙基青霉素	125
(三) 苯氧丁基青霉素	125
五、其他耐酸的半合成新青霉素	125
(一) 甲氧苄双氯青霉素	125
(二) 迭氮青霉素	125
第二节 耐葡萄球菌青霉素酶的半合成新青霉素	125
一、甲氧苯青霉素	126
二、乙氧萘青霉素	128
三、异噁唑组青霉素	130
(一) 苯甲异噁唑青霉素(苯唑青霉素)	130
(二) 邻氯苯甲异噁唑青霉素(邻氯青霉素)	135
(三) 双氯苯甲异噁唑青霉素(双氯青霉素)	138
(四) 氟氯苯甲异噁唑青霉素(氟氯青霉素)	141
四、其他耐葡萄球菌青霉素酶的半合成新青霉素(吡唑青霉素和羧唑啉青霉素)	143
第三节 广谱半合成新青霉素	143
一、氨基青霉素	143
(一) 氨苄青霉素	143
(二) 匹氨青霉素	148
(三) 羟氨苄青霉素	150
(四) 缩酮氨苄青霉素	153
(五) 其他氨基青霉素类的半合成新青霉素(甲烯氨苄青霉素、酞氨青霉素、依比青霉素、氨噻吩青霉素、 β -氨基乙基青霉素、氨环己青霉素)	155
二、主要作用于绿脓杆菌的半合成新青霉素	156
(一) 羧苄青霉素	156
(二) 其他主要作用于绿脓杆菌的半合成新青霉素(磺苄青霉素、磺氨苄青霉素、羧苄青霉素、羧噻吩青霉素、脘脘苄青霉素、呋脘苄青霉素)	159
第四节 其他半合成新青霉素(六次甲亚胺吡啶青霉素、青霉素酰胺、羟基苯氧乙基青霉素)	160
第三章 先锋霉素(头孢菌素)族抗菌素	162
第一节 先锋霉素 I(头孢唑新)	162

第二节 先锋霉素Ⅱ(头孢唑利定).....	166
第三节 头孢格来星.....	171
第四节 头孢力新.....	172
第五节 头孢唑啉.....	176
第六节 头孢匹林.....	180
第七节 头孢赛曲.....	182
第八节 头孢雷定.....	184
第九节 其他先锋霉素(头孢菌素)族抗菌素.....	187
一、头孢酮.....	187
二、头孢羟唑.....	187
三、头孢甲氧霉素.....	187
第四章 氨基糖甙类抗菌素.....	188
第一节 链霉素.....	188
第二节 卡那霉素.....	197
第三节 庆大霉素.....	202
第四节 新霉素.....	206
第五节 巴龙霉素.....	210
第六节 其他氨基糖甙类抗菌素.....	212
一、卡那霉素 B(卡内多霉素).....	212
二、双去氧卡那霉素 B(DKB).....	213
三、丁胺卡那霉素(BBK 8).....	213
四、威他霉素.....	214
五、里杜霉素.....	214
六、妥布霉素.....	216
第五章 四环素(包括半合成四环素)族抗菌素(金霉素、土霉素、四环素、去甲金霉 素、强力霉素、甲烯土霉素、二甲胺四环素).....	217
第六章 氯霉素族抗菌素.....	227
第一节 氯霉素和合霉素.....	227
第二节 甲砒霉素.....	236
第七章 大环内酯族抗菌素.....	240
第一节 红霉素.....	240
第二节 竹桃霉素.....	245
第三节 螺旋霉素.....	247
第四节 柱晶白霉素.....	247
第五节 其他大环内酯族抗菌素.....	248
一、美地霉素.....	248
二、交沙霉素.....	249
第八章 林可霉素和氯林可霉素.....	250
第九章 新生霉素.....	254

第十章 万古霉素	258
第十一章 杆菌肽	260
第十二章 褐霉素	263
第十三章 多粘菌素族抗菌素 (多粘菌素 B 及 E 等)	265
第十四章 抗结核抗菌素	270
第一节 利福平及利福霉素类抗菌素 (利福霉素 SV、利福霉素 B 二乙胺等)	270
第二节 环丝氨酸	278
第三节 卷须霉素	281
第四节 紫霉素	283
第五节 乙胺丁醇(附)	283
第十五章 抗真菌抗菌素	289
第一节 灰黄霉素	289
第二节 二性霉素 B	291
第三节 制霉菌素	295
第四节 曲古霉素	296
第五节 抗真菌抗菌素“414”	297
第六节 克念菌素	299
第七节 金褐霉素	300
第八节 大蒜素(附)	300
第九节 克霉唑(附)	301
第十节 5-氟胞嘧啶(附)	303
第十一节 其他抗真菌抗菌素	304
一、萨拉霉素	304
二、汉霉素	304
三、匹马霉素	304
第十六章 抗肿瘤抗菌素	305
第一节 放线菌素 D(更生霉素)	305
第二节 丝裂霉素 C(自力霉素)	307
第三节 博莱霉素(争光霉素)	309
第四节 光神霉素(光辉霉素)	310
第五节 柔红霉素(正定霉素)	312
第六节 阿霉素	313
第七节 链霉黑素	315
第八节 新制癌素	316
第十七章 其他抗菌素	318
第一节 创新霉素	318
第二节 春雷霉素	319
第三节 磷霉素	321

第三篇 临 床 应 用

第一章 抗菌素在内科领域内的应用	325
第一节 败血症的治疗	325
第二节 细菌性心内膜炎的治疗	329
第三节 细菌性脑膜炎的治疗	334
第四节 呼吸道感染的治疗	341
第五节 急性腹泻的治疗	350
第六节 伤寒及沙门氏菌属感染的治疗	353
第七节 结核病的治疗	354
第八节 其他内科感染性疾病的治疗	359
第二章 抗菌素在外科领域内的应用	363
第一节 各种外科感染性疾病的治疗	364
第二节 腹部手术前的肠道灭菌准备	366
第三节 严重烧伤后的抗菌素应用问题	366
第四节 尿路感染的治疗	368
第五节 骨科感染性疾病的治疗	374
第六节 妇产科感染性疾病的治疗	376
第七节 眼科感染性疾病的治疗	379
第三章 抗菌素在皮肤科领域内的应用	384
第一节 脓皮病的治疗	384
第二节 真菌病的治疗	385
主要参考资料	389

附 录

(一) 抗菌素的用法及剂量表	407
(二) 104 种注射液物理化学配伍禁忌表	
(三) 抗菌素与其他药物的相互作用表	412
(四) 国产抗菌素的制剂和剂型	414
中文药名索引	418
英文药名索引	421

第一篇 总 论

第一章 抗菌素的简史及展望

第一节 抗菌素的定义

【定义】

细菌、放线菌、真菌等微生物的某些代谢产物，以及用化学合成法仿制的相同或类似物质，在低微浓度下对特异的微生物（包括细菌、真菌、立克次体、病毒、支原体、衣原体等在内）的生长有抑制或杀灭作用者称为抗菌素。就临床应用角度上讲，抗菌素是在细菌等感染和细菌性传染病的防治上有重要意义的化学物质。

第二节 抗菌素的简史

我国在很早就已知道利用真菌产物来医治疾病，我们的祖先曾采用豆腐上的霉来治疗疮、痈等疾病，并获得相当成功。欧洲、南美等地在数世纪前也曾应用发霉的面包、旧鞋、玉蜀黍等来治疗溃疡、肠道感染、化脓创伤等疾病。所以用真菌的产物（抗菌素）治疗疾病，并不是最近的新发现，很早就有，只是那时细菌学尚未昌明，知其然而不知有所谓真菌和抗菌素而已。

1876年 Tyndall 发现繁殖于细菌悬液表面的青霉菌，可使混浊的悬液转清。1887年 Pasteur 和 Joubert 发现空气中的一些普通细菌可促使炭疽杆菌迅速死亡；Pasteur 等认为细菌除是病原外，很可能还有治疗的价值。1889年 Emmerich 等在绿脓杆菌培养中析出绿脓菌酶（Pyocyanase），该抗菌素有溶解多种病原菌如炭疽杆菌、伤寒杆菌、白喉杆菌、鼠疫杆菌、链球菌及肺炎球菌的功能，一度也曾应用于临床上，因无多大成就而被摒弃。

20世纪初叶，Мечников 对细菌间的拮抗现象有所阐明，描述了在其他细菌的影响下霍乱弧菌发生形态上的改变，并发现人体肠道内的某些细菌排斥另一些细菌的现象，因此认为各种细菌之间必不断地发生斗争，在斗争过程中一种细菌分泌了能杀害另一些细菌的毒素。Мечников 首先建议利用微生物的产物来预防疾病。

1929年 Fleming 报告污染葡萄球菌培养平板上的青霉菌，有拮抗及溶解球菌菌落的现象。Fleming 将这一抗菌物质命名为青霉素（Penicillin），也曾作了些初步试验，但因含有杂质过多，不合临床应用而作罢。

1939年 Dubos 有意识地将致病的球菌类加入土壤中，使土壤中原有菌种对外来菌种发生拮抗现象，然后自土壤中检出短杆菌，该菌有抑制多种病原菌的功能。Dubos 更从短杆菌培养滤液中析出具有抗菌作用的短杆菌素（Tyrothricin）。

1940年 Florey 和 Chain 联合了生物化学、有机化学、细菌学、病理学和临床工作者，继续 Fleming 的未完工作，发明了可供人体注射用的青霉素 G。

1944年 Waksman 等自灰链丝菌培养中析出链霉素(Streptomycin)。链霉素和青霉素 G 占同等重要的地位,因它不仅对青霉素 G 耐药的细菌具拮抗作用,并对素称顽强的结核杆菌也具抑制功能。链丝菌乃放线菌中的一属,和临床上广泛应用的抗菌素有密切的关系,诸如土霉素(Oxytetracycline, 也称 Terramycin)、金霉素(Chlortetracycline, 也称 Aureomycin)、四环素(Tetracycline)、氯霉素(Chloramphenicol, 也称 Chloromycetin)、红霉素(Erythromycin)、卡那霉素(Kanamycin)等均自链丝菌不同菌株的培养液中获得。

自 1940 年青霉素 G 应用于临床上,及以后几年青霉素 G 和链霉素大量生产后,科学工作者看到了这些抗菌素在疾病治疗上的成就,由此激发和加强了向抗菌素进军信心。他们在脏的地方如土壤、垃圾堆、下水道等中找寻产生新抗菌素的新菌种,认为环境越脏、菌类的寄生越多,拮抗现象就越显著,而优良的菌种也就越容易找到。世界各处有关新抗菌素的报导年约三、四十种,截至目前为止,总数恐在数千种以上。

目前应用于临床上的抗菌素,国内约六十余种,其中比较常用者约三十余种(表 1-1)。杆菌肽(Bacitracin)于 1943 年为 Johnson 所发现,而于 1945 年初次发表。氯霉素首由委内瑞拉链丝菌培养中析得,乃 Burkholder 等所发现(1947 年),继于 1949 年为 Bartz 用化学方法合成,现发酵法已被淘汰;临床上采用的制剂有合霉素(Syntomycin, 混旋物)和左旋霉素(即氯霉素)两种。1947 年 Ainsworth 等发现多粘菌素 B(Polymyxin B)。金霉素于 1948 年为 Duggar 所发现,新霉素(Neomycin)于 1949 年为 Waksman 等所发现,土霉素于 1950 年为 Finlay 等所发现,红霉素于 1952 年为 McGuire 等所发现。四环素乃金霉素和土霉素的基本化学结构,可由发酵法获得,或自金霉素改制,于 1953 年应用于临床上。其他重要而较常用的抗菌素尚有卡那霉素、庆大霉素(Gentamicin)、灰黄霉素(Griseofulvin)和一些半合成制剂。

自表 1-1 中可以看出,临床上常用的抗菌素除青霉素 G、庆大霉素等外,大部分得自放线菌中的链丝菌属;这些抗菌素的抗菌谱一般较广,如四环素族抗菌素(包括金霉素、四环素、土霉素、去甲金霉素等)、氯霉素等不仅对革兰氏阳性及阴性细菌有抑制功能,且对立克次体、阿米巴原虫、支原体、衣原体等也具拮抗作用,因此有“广谱抗菌素”之称。它们的另一特点是口服后迅速吸收,故可用口服法给药,临床应用极感方便。霉菌所产生的抗菌素而被广泛应用于临床上者有青霉素 G 和灰黄霉素两种。青霉素 G 的发现较早,但仍被认为是一个比较良好的抗菌素。治疗敏感病原菌所致的各种感染,青霉素 G 的作用远较广谱抗菌素及半合成新青霉素或先锋霉素(Cephalosporins, 也称头孢菌素)为强,因此常是首选药物;它几无毒性(过敏性反应及对神经的毒性除外),在剂量方面可按需要而增大数倍以至数十倍。自 Batchelor 等以发酵法获得青霉素主核(6-氨基青霉烷酸,简称 6 APA)后,在此基础上获得了很多新的半合成制剂如甲氧苄青霉素(Methicillin)、苯甲异噁唑青霉素(Oxacillin, 简称苯唑青霉素)、邻氯苯甲异噁唑青霉素(Cloxacillin, 简称邻氯青霉素)、双氯苯甲异噁唑青霉素(Dicloxacillin, 简称双氯青霉素)、乙氧萘青霉素(Nafcillin)、氨苄青霉素(Ampicillin)、羧苄青霉素(Carbenicillin)等;这些半合成制剂中有的能耐酸而利于口服,有的能对抗青霉素酶,有的具有更广的抗菌谱,因此青霉素类抗菌素的临床运用将更见广泛。1960 年以后所发现的新抗菌素中主要为半合成制剂如半合成青霉素、半合成先锋霉素(先锋霉素 I, 即 Cephalothin; 先锋霉素 II, 即 Cephaloridine; 先锋霉素 IV, 即 Cephalixin)、半合成四环素族(强力霉素, 即 Doxycycline; 二甲胺四环素, 即 Minocycline 等)、利福平

表 1-1 临床上比较常用的抗菌素

抗菌素名称	来 源	主 要 拮 抗 对 象	发现年份
青霉素G	青霉菌	革兰氏阳性细菌及螺旋体	1929
灰黄霉素	青霉菌	皮肤及指甲的癣菌	1939
杆菌肽	枯草杆菌	革兰氏阳性细菌	1943
链霉素	链丝菌	革兰氏阴性细菌、耐酸菌等	1944
氯霉素	链丝菌; 合成	革兰氏阳性及阴性细菌、立克次体等	1947
多粘菌素B	多粘杆菌	革兰氏阴性细菌	1947
金霉素	链丝菌	革兰氏阳性及阴性细菌、立克次体、阿米巴原虫等	1948
新霉素	链丝菌	革兰氏阴性细菌、葡萄球菌、耐酸菌等	1949
制霉菌素	链丝菌	各种真菌(念珠菌、酵母样菌、曲菌等)	1950
土霉素	链丝菌	同金霉素	1950
多粘菌素E	多粘杆菌	同多粘菌素B	1950
红霉素	链丝菌	革兰氏阳性细菌、阿米巴原虫、支原体等	1952
四环素	链丝菌	同金霉素	1953
新生霉素	链丝菌	革兰氏阳性细菌	1954
二性霉素B	链丝菌	各种真菌(念珠菌、曲菌、隐球菌等)	1955
环丝氨酸	链丝菌; 合成	耐酸菌、革兰氏阴性及阳性细菌	1955
万古霉素	链丝菌	革兰氏阳性细菌(特别是葡萄球菌)	1956
卡那霉素	链丝菌	同新霉素	1957
巴龙霉素	链丝菌	同新霉素, 阿米巴原虫	1959
甲氧苯青霉素	半合成	耐青霉素G葡萄球菌	1960
苯唑青霉素	半合成	同甲氧苯青霉素	1961
氯苯青霉素	半合成	革兰氏阳性及阴性细菌	1961
林可霉素	链丝菌	革兰氏阳性细菌	1962
先锋霉素I	半合成	革兰氏阳性及阴性细菌	1962
庆大霉素	小单孢子菌	同新霉素	1963
先锋霉素II	半合成	同先锋霉素I	1964
强力霉素	半合成	同金霉素	1966
二甲胺四环素	半合成	同金霉素	1967
羧苄青霉素	半合成	革兰氏阳性及阴性细菌, 特别是绿脓杆菌	1967
利福平	半合成	耐酸菌、葡萄球菌等	1967
先锋霉素IV	半合成	同先锋霉素I	1969

注: 表中抗菌素的发现年份, 有的实际上是发表于杂志上的年份。

(Rifampicin, 系利福霉素SV的半合成衍生物)等, 其他尚有庆大霉素、林可霉素(Lincomycin)等。自枯草杆菌、多粘杆菌等细菌所产生的抗菌素如杆菌肽、多粘菌素B及E等, 几乎每一个都有损害肾脏的作用, 故在临床上的应用受到很大限制。

第三节 抗菌素的展望

我国的抗菌素工业开始于解放初期,在毛主席革命路线的指引下,发展极为迅速。特别是在粉碎王、张、江、姚“四人帮”后,抗菌素工业形势更好。临床上常用的抗菌素如青霉素 G、链霉素、氯霉素、合霉素、四环素、土霉素、红霉素、金霉素、卡那霉素、庆大霉素等均已大量或较大量生产,基本上已能满足需要,并有部分产品输往国外支援世界革命,在质、量方面均已达到或超过国际水平。

目前抗菌素的应用更见广泛,除临床应用外,在防治植物、禽畜和蜜蜂的病害、刺激动植物的生长、保藏食品等方面也有广阔的用途,所需的抗菌素量也是相当可观的。用抗菌素喂猪和防治禽畜疫病有很好效果,利用抗菌素在家禽防病的研究工作在我国也已开展,以金霉素、土霉素等溶液处理肉、鱼、水果、蔬菜等可使保藏期延长一倍以上;这些对发展国民经济和保障人民健康无疑地有相当重要的意义。

抗菌素中绝大多数须用粮食作为发酵液而制成,每年所耗粮食量极大;如制成一吨四环素,约需粮食 25 吨,制成一吨青霉素 G 约需粮食 100 吨,制成一吨红霉素或庆大霉素,约需粮食 200 吨。磺胺药系用化学方法合成,虽不需要粮食,但仍消耗了很多化学原料。中草药中的清热解毒药如蒲公英、银花、连翘、板蓝根、大青叶、鱼腥草、鸭跖草、一见喜、四季青、千里光、黄连、黄芩、黄柏等,在我国农村皆有,应用后很少出现不良反应,对各种细菌感染和某些病毒感染均有相当疗效。磺胺药和抗菌素对各种病毒感染并无疗效,而且应用后常出现较多的副作用,其中某些且是较严重的,甚至可以引起病人死亡或导致残废。因此,为了坚决响应毛主席关于“备战、备荒、为人民”和“广积粮”的伟大号召,和保证农村合作医疗的胜利开展,处理各种细菌感染时应优先采用中草药,其次是磺胺药,最后才考虑采用抗菌素。

由于耐药菌株的不断增多,葡萄球菌、绿脓杆菌、大肠杆菌、结核杆菌、痢疾杆菌等的耐药情况尤为严重,新抗菌素的继续找寻是目前的主要任务之一。但以葡萄球菌而言,似不能过分依赖新抗菌素的发现,因它对任何抗菌素在较短时间内即能产生耐药性;因此,更重要的是有计划地运用已有的抗菌素,和在医院和病室内做好消毒隔离制度,以避免交叉感染。大规模的菌种发掘工作在某些单位内还是值得继续进行,以求获得产生新抗菌素的优良菌种。放线菌中的链丝菌属应是我们的主要研究对象。

用化学合成方法生产抗菌素,和对已知抗菌素进行新型研究,无疑地仍将是今后的一个重要方向。合成法显较发酵法为优越,因产量可经常随需要而加控制,设备和管理可以精简很多,不会存在选种、培养条件、污染等复杂问题,而更重要的是可以节约大量粮食。氯霉素用合成法生产后,发酵法即被淘汰。很多抗菌素的分子结构现已阐明,其中有些是比较简单的,我们应致力于这些抗菌素的合成和结构改造工作。抗青霉素酶的半合成新青霉素如苯唑青霉素、甲氧苯青霉素等可用以处理耐青霉素 G 的葡萄球菌所引起的各种感染。半合成四环素族如强力霉素、二甲胺四环素等的抗菌作用远较四环素和土霉素为强,而在体内维持有效浓度的时间又较长,因此可每日口服一次较小剂量而达到控制感染的同样目的。为此,应采用各种生物学方法和化学方法进行研究,俾在原有基础上获得性质不完全相同而更具价值的新型抗菌素。

抗真菌抗菌素在临床上虽已获得了一定成绩,但除灰黄霉素外,其毒性均嫌过大,因此有必要找寻一些新的抗菌素或新的抗菌药物。抗肿瘤抗菌素均具相当毒性,对骨髓的毒性

尤强,而治疗的效果又远非理想,目前只能作为综合措施中的一种治疗手段。抗病毒的抗菌素虽也有多种发现,但除二、三种应用于局部和预防外,多数尚在试验研究阶段,其实际价值尚有待证明。干扰素(Interferon)为机体细胞的产物,可在病毒的感染过程中产生,或经诱导剂的作用而获得,在控制各种病毒感染上可能有其前途,值得密切注意。

第二章 菌种对抗菌素的敏感性和体液内 抗菌素浓度的测定

第一节 抗菌素的体外抗菌作用

青霉素族(包括青霉素G、各种半合成新青霉素等)和先锋霉素族(包括先锋霉素I、II、IV、V等)对革兰氏阳性细菌在体外最具抗菌效能,红霉素次之,四环素族(包括四环素、土霉素、金霉素及半合成四环素如强力霉素、二甲胺四环素等)又次之,再次为新生霉素(Novobiocin)、万古霉素(Vancomycin)、杆菌肽和氯霉素。链霉素、卡那霉素和庆大霉素仅对部分革兰氏阳性细菌有抑制作用,而多粘菌素对革兰氏阳性细菌则全无作用。

对溶血性链球菌,青霉素族和先锋霉素族,特别是青霉素G最能发挥其抗菌作用,细菌对青霉素族极少产生耐药性,次有效者为红霉素和四环素族,但已有部分菌株对四环素族产生了耐药性;氯霉素的活力较差,链霉素、卡那霉素和庆大霉素的作用也不强,多粘菌素则全无抑制功能。

对草绿色链球菌,因各菌株间的敏感情况有巨大差异,故何种抗菌素最为有效,殊难断言。一般仍以青霉素G的作用为最强,次为红霉素、先锋霉素族和四环素族,再次为新生霉素、万古霉素和杆菌肽。氯霉素的作用一般;链霉素也具一定抑制功能,和青霉素G联合尤能发挥其作用,多粘菌素则完全无效。

青霉素G对肠球菌并无强大的抑制功能,氨苄青霉素较青霉素G的作用略强,其他半合成新青霉素和先锋霉素族的作用则更弱。青霉素G或氨苄青霉素如和链霉素合用对肠球菌可有协同的杀菌作用。肠球菌对红霉素、万古霉素、四环素族等比较敏感。

对肺炎球菌的抗菌作用,也以青霉素族和先锋霉素族为最强,青霉素G尤然;次为红霉素,又次为四环素族和氯霉素,部分菌株已对四环素族产生了耐药性,值得注意。链霉素、卡那霉素、庆大霉素等对肺炎球菌的作用不强,多粘菌素并无抑菌功效。

葡萄球菌对青霉素G本极敏感,但近年来耐药菌株已明显增多,主要与葡萄球菌获得了产生青霉素酶的特性有关。对青霉素G耐药的菌株对氨苄青霉素和羧苄青霉素也耐药,但对耐青霉素酶的半合成新青霉素如甲氧苄青霉素、苯唑青霉素等和先锋霉素族则仍敏感。此外,对葡萄球菌比较有效者为红霉素、新生霉素、庆大霉素、万古霉素和卡那霉素,其次为四环素族、氯霉素和链霉素,这些抗菌素对青霉素G敏感和耐药菌株均有效。已有较多的葡萄球菌菌株对四环素族、红霉素、新生霉素等产生了耐药性。氯霉素和红霉素合用、链霉素和青霉素G、万古霉素、氨苄青霉素等合用可取得协同作用。

链霉素、卡那霉素和庆大霉素有抑制结核杆菌生长的作用,三者中的链霉素的作用最为显著。利福平对该菌也有强大的抗菌作用,但细菌易对该抗菌素产生耐药性。四环素族和氯霉素对结核杆菌的作用不强,先锋霉素II对结核杆菌也具一定抑菌效能。

对革兰氏阴性细菌,以卡那霉素、庆大霉素和多粘菌素最为有效,其次为氯霉素、四环素族、先锋霉素和氨苄青霉素,再次为链霉素和羧苄青霉素。青霉素G除对奈瑟氏菌属及流感

杆菌有相当抗菌效能外,较大剂量对奇异变形杆菌、产碱杆菌、大肠杆菌、伤寒杆菌等某些菌株也有抑制作用。红霉素和新生霉素对奈瑟氏菌属、流感杆菌等革兰氏阴性细菌也具相对抑制功能,此外,红霉素对痢疾杆菌、大肠杆菌、类杆菌等中某些菌株的抗菌作用也值得重视。

多粘菌素对变形杆菌缺少抑制功能,但和其他抗菌素合用时有时可获得协同的制菌作用。变形杆菌对卡那霉素和庆大霉素比较敏感,其中奇异变形杆菌对氨基青霉素、先锋霉素和羧苄青霉素也相当敏感。变形杆菌对氯霉素、链霉素和四环素族的敏感性因菌株而异,但大多耐药。

绿脓杆菌对多粘菌素B及E最为敏感,其次为庆大霉素和羧苄青霉素,对链霉素、氯霉素、四环素族、卡那霉素等的敏感性虽也因菌株而异,但绝大多数具耐药性。

流感杆菌对各种常用抗菌素均很敏感,但以氯霉素和氨基青霉素的作用最为显著。痢疾杆菌中的很多菌株已对氯霉素和四环素族产生了强大的耐药性。

一、菌种对青霉素G的敏感性(表 1-2)

表 1-2 菌种对青霉素G的敏感情况

病 原 菌	敏感范围(单位/毫升)	大部分菌株的敏感情况	备 注
溶血性链球菌	0.0012~0.17	高度敏感	首选药物
其他链球菌	0.0025~>8	中度敏感	首选药物
葡萄球菌(金黄色及白色)	0.002~1,000	耐 药	仍是敏感菌株的首选药物
肺炎球菌	0.0025~0.08	高度敏感	首选药物
梭状芽胞杆菌属	0.016~1	中至高度敏感	首选药物
破伤风杆菌	0.02~0.3	高度敏感	首选药物(抗毒素同用)
白喉杆菌	0.004~640	高度敏感	首选药物(抗毒素同用)
炭疽杆菌	0.02~5	中至高度敏感	首选药物
结核杆菌	1~1,000	耐 药	—
淋病双球菌	0.0018~0.3	高度敏感	首选药物
脑膜炎双球菌	0.016~0.5	高度敏感	首选药物
百日咳杆菌	1~1.5	中度敏感	—
流感杆菌	0.18~1.5	中度敏感	—
软下疳杆菌	0.075~0.25	高度敏感	—
肺炎杆菌	5~600	耐 药	—
大肠杆菌	15~>6,000	耐 药	—
产气杆菌	30~>100,000	耐 药	—
产碱杆菌	0.05~>100	轻至中度敏感	所试菌株尚不多
变形杆菌	0.4~>2,000	耐 药	—
绿脓杆菌	>5~>5,000	耐 药	—
伤寒杆菌	1~>50	轻度敏感	—
其他沙门氏菌	1.6~>50	耐 药	—
痢疾杆菌	2~>100	耐 药	—
鼠疫杆菌	0.02~>100	轻度敏感	—
布氏杆菌	0.125~45	耐 药	—
霍乱弧菌	0.5~500	耐 药	—
梅毒螺旋体	0.01~0.062	高度敏感	首选药物
回归热螺旋体	1.6~16	轻度敏感	首选药物
钩端螺旋体	0.03~6	中度敏感	首选药物
鼠咬热螺旋体	0.001~0.2	高度敏感	首选药物
念珠状链杆菌	0.001~0.2	高度敏感	—
牛放线菌	0.005~>1.5	高度敏感	首选药物
奴卡氏菌	1~100	耐 药	—

注: 1. <0.5 单位/毫升为高度敏感, 0.5~3 单位/毫升为中度敏感, 3~10 单位/毫升为轻度敏感, >10 单位/毫升为耐药。

2. “首选药物”系指临床应用时的首选抗菌素,并不包括抗菌素以外的药物在内。

(一) 敏感菌种有溶血性链球菌、其他链球菌、葡萄球菌(敏感菌株)、肺炎球菌、梭状芽胞杆菌属、破伤风杆菌、白喉杆菌、炭疽杆菌、淋病双球菌、脑膜炎双球菌、流感杆菌、百日咳杆菌、软下疳杆菌、梅毒螺旋体、钩端螺旋体、鼠咬热螺旋体、念珠状链杆菌、牛放线菌等。

(二) 轻度敏感菌种有产碱杆菌、伤寒杆菌、鼠疫杆菌、回归热螺旋体以及鹦鹉热、沙眼和性病性淋巴肉芽肿的病原体(衣原体, 即Chlamydia)等。

(三) 耐药菌种有耐药金黄色葡萄球菌(以后均简称金葡菌)、结核杆菌、肺炎杆菌、大肠杆菌、变形杆菌、产气杆菌、绿脓杆菌、其他沙门氏菌、痢疾杆菌、布氏杆菌、霍乱弧菌、各种真菌、立克次体、朵诺凡体、各种病毒、溶组织阿米巴原虫等。

二、菌种对链霉素的敏感性(表 1-3)

表 1-3 菌种对链霉素的敏感情况

病 原 菌	敏感范围(微克/毫升)	大部分菌株的敏感情况	备 注
溶血性链球菌	0.2~>100	轻度敏感或耐药	—
其他链球菌	3~12	轻度敏感或耐药	—
葡萄球菌(金黄色及白色)	0.03~>256	轻度敏感或耐药	—
肺炎球菌	0.5~50	轻度敏感或耐药	—
梭状芽胞杆菌属	>100	耐 药	—
破伤风杆菌	—	耐 药	—
炭疽杆菌	0.25~10	中度敏感	—
白喉杆菌	0.4~200	耐 药	—
结核杆菌	0.1~12.5	中度敏感	首选药物
淋病双球菌	1.0~40	中度敏感	—
脑膜炎双球菌	1.0~40	中度敏感	—
流感杆菌	0.5~50	中度敏感	—
百日咳杆菌	1.2~50	中度敏感	—
软下疳杆菌	1~15	中度敏感	—
肺炎杆菌	0.05~>1,000	中度敏感	—
大肠杆菌	0.015~>1,000	轻至中度敏感	常和其他抗菌素合用
产气杆菌	0.3~>1,000	轻度敏感	常和其他抗菌素合用
产碱杆菌	2~64	轻度敏感	常和氯霉素合用
变形杆菌	1.0~>1,000	轻度敏感	—
绿脓杆菌	0.1~1,000	耐 药	—
伤寒杆菌	0.004~20	中度敏感	—
其他沙门氏菌	0.004~32	中度敏感	—
痢疾杆菌	0.25~8	中度敏感	—
土拉杆菌	0.15~0.4	高度敏感	首选药物
鼠疫杆菌	0.5~20	中度敏感	首选药物
布氏杆菌	0.5~128	中度敏感	—
类杆菌属	—	耐 药	—
马鼻疽杆菌	10~>10.0	轻度敏感	—
霍乱弧菌	0.5~500	耐 药	—
回归热螺旋体	1~10	中度敏感	—
钩端螺旋体	<5~>50	轻度敏感	—
念珠状链杆菌	1.0~2.5	中度敏感	首选药物
牛放线菌	4.0	中度敏感	—

注: 1. <1 微克/毫升为高度敏感, 1~8 微克/毫升为中度敏感, 8~15 微克/毫升为轻度敏感, >15 微克/毫升为耐药。

2. “首选药物”系指临床应用时的首选抗菌素, 并不包括抗菌素以外的药物在内。