

利福平药理和临床

資料汇编

(内部资料)

四川医学院 编
四川抗菌素工业研究所



8.31079

86

C.1

四川省科学技术委员会印

一九七五年六月

前 言

在批林批孔运动正在深入、普及、持久的大好形势下，在“自力更生，艰苦奋斗”方针的光辉指引下，我国广大工人和医药科技人员在各级党委的领导下，狠批了林彪反动路线的极右实质及其效法孔老二“克己复礼”阴谋复辟的反革命罪行以及反动没落阶级的意识形态“孔孟之道”，并联系医药战线两条路线斗争的实际，狠批刘少奇、林彪一类政治骗子鼓吹的“洋奴哲学”和“爬行主义”等反动谬论，提高了执行毛主席革命路线的自觉性，狠抓革命，猛促生产，终于用了一年左右的时间，试制成功了利福霉素与其半合成的新产品利福平。

利福平试制成功是发扬了全国社会主义大协作精神，大搞群众运动的结果，是执行毛主席无产阶级革命路线所取得的丰硕成果。

利福平通过国内临床试用，治疗空洞型肺结核和瘤型麻风效果显著，用于其它呼吸道感染，慢性肺原性心脏病呼吸道炎症以及小儿葡萄球菌败血症疗效明显，从而为我国医药卫生人员在与疾病作斗争中增添了一项新武器，为我国抗菌素事业又填补了一个空白。

利福平已于今年七月份在四川召开了全国性的技术鉴定会。鉴定结论为利福平临床疗效比较肯定，毒性较小，生产工艺基本成熟，质量符合规格标准，可以投产应用。

为了不断总结经验，我们将在鉴定会上交流的利福平药理和临床资料汇编成册，由于我们水平有限，工作做得粗糙，错误和缺点有所难免，请同志们批评指正。

毛主席语录

思想上政治上的路线正确与否是决定一切的。

我们现在思想战线上的一个重要任务，就是要开展对于修正主义的批判。

古为今用，洋为中用。

自力更生，艰苦奋斗，破除迷信，解放思想。

中国人民有志气，有能力，一定要在不远的将来，赶上和超过世界先进水平。

鼓足干劲，力争上游，多快好省地建设社会主义。

目 录

国产利福平的药理研究

四川医学院药理学教研组、四川抗菌素工业研究所…………… (1)

国产利福平临床药理和试用小结

上海第一医学院华山医院抗菌素临床应用研究室…………… (13)

利福平的试管内抑菌试验急性毒性及对小白鼠实验结核病治疗的观察

北京市结核病研究所细菌免疫学研究室…………… (25)

国产利福平抗结核作用的临床观察复治82例疗效总结

北京结核病研究所、上海第一结核病医院、上海第二结核病医院、上海中山医院、上海徐汇区结核病防治所、成都结核病防治所、四川医学院附属医院…………… (31)

国产利福平与进口乙胺丁醇治疗肺结核20例小结

上海第一结核病医院…………… (47)

国产利福平治疗肺结核临床疗效小结

上海第二结核病医院…………… (52)

国产利福平抗结核作用的疗效观察复治15例六个月总结

上海中山医院, 上海徐汇区结核病防治所…………… (60)

国产利福平治疗肺结核24例疗效观察

四川医学院附属医院, 成都结核病防治所…………… (68)

利福平治疗麻风24周疗效观察小结

四川省皮肤病防治研究所, 四川什邡皮肤病防治院…………… (72)

国产利福平对呼吸道感染疾病的疗效观察

上海第二医学院附属第三人民医院…………… (77)

国产利福平口服治疗小儿葡萄球菌败血症16例的疗效观察

四川医学院附属医院…………… (80)

国产利福平治疗慢性肺原性心脏病呼吸道感染疗效的评价

四川医学院附属医院, 四川抗菌素工业研究所…………… (84)

国产利福平的药理研究

四川医学院药理学教研组

四川抗菌素工业研究所

利福平国际通用名为Rifampicin或Rifampin, 商品名有Rifadin, Rimactan, Rifodin及Rifamycin AMP等。其化学名为3—(4—甲基—1—哌嗪—亚胺甲基)利福霉素SV即3—(4—methyl—1—PiperazinyI—iminomethyl) Rifamycin SV。

利福平是国外近年来盛行的评价高、应用广的新品种。1959年 Sensl 等首先报导利福霉素的发现¹, 1966年 Maggi 等从利福霉素B经人工半合成法获得利福平²。

本品特点是口服吸收快, 血液浓度高, 作用也较持久, 对革兰氏阴性菌、结核杆菌、麻疯分支杆菌等有强大作用, 此外还证明它有抗病毒与抗癌作用³⁻⁶。

上海北京四川等地于1973年制成了国产利福平, 为我国抗菌素品种填补了一个重要空白, 为防止结核菌感染及其它抗菌素耐药株感染提供了新的武器。为国产利福平过渡临床试用, 进行了利福平的药理试验。

试验材料

试验用的国产利福平为砖红色结晶粉末, 批号: “RFP—73—4”与“730916”(临床试验样品)。系四川抗菌素工业研究所制备。

利福平进口商品亦为砖红色结晶粉末的胶囊剂, 每胶囊含300毫克, 系意大利Lepetit公司制造, 商品名为“Rifadin”, 批号: Lot204, Mfd 6, 70。

试验用静脉注射利福平水溶液系临用时以0.1NHC1调节酸度, 使溶于水后, 立即进行试验, 口服与腹腔注射系2%甲基纤维素助溶, 使成为均匀的乳剂备用。

试验方法与结果

一、毒性试验:

1. 急性毒性试验

(1) 小白鼠口服利福平的急性半数致死量(LD_{50}): 健康小白鼠18~20克, 雌雄各半, 按体重随机抽样, 均匀分组。晨空腹一次口服利福平, 观察三天, 以寇氏法求其半数致死量。

国产与进口利福平口服急性半数致死量(LD_{50})分别为1401 (“RFP”—73—4)、1356 (“730916”)与1309毫克/公斤。两样品的最大耐受量均为1025毫克/公斤, 小白

鼠服藥后，最初活動如常，隨後根據劑量大小不同，于給藥后0.5—2小時動物安靜，倦伏，劑量較大的全身皮膚出現輕微的磚紅色，中毒鼠大部份于給藥后4—6小時死亡。少數于12—30小時內死亡，呼吸先于心跳停止，死亡鼠的臟器與体液多呈磚紅色。

(2) 小白鼠腹腔注射急性半數致死量 (LD_{50})：小白鼠19—21克，一次腹腔注射，觀察3天，按寇氏法求得國產與進口利福平腹腔注射半數致死量分別為626.1與631.7毫克/公斤。

(3) 小白鼠靜脈注射急性半數致死量 (LD_{50})：小白鼠18—20克，同上法進行分組，新鮮配制的利福平溶液，次尾靜脈注射，觀察3天，按寇氏法求得國產與進口商品利福平的靜脈注射急性半數致死量分別為240與192毫克/公斤。中毒小鼠多數于注射后30秒至5分鐘內死亡，呼吸先于心跳停止，少數于第1、2月內死亡，實驗動物給藥后亦可見全身染紅，尿帶磚紅色，安靜等症狀。

2. 亞急性毒性試驗

(1) 大白鼠口服亞急性毒性試驗：大白鼠200—250克，24只，雌性，隨機均勻分為4組，每組6只，每日晨，空腹經口灌藥一次，連續7天。第一組給予國產利福平100毫克/公斤；第二組給予國產利福平400毫克/公斤；第三組給予進口利福平400毫克/公斤；第四組給予2%甲基纖維素200毫克/公斤（劑量同給藥組）作為對照。實驗前各動物均進行體重、血紅蛋白及白細胞計數檢查，實驗結束時（即第7日給藥后的24小時）同樣進行上述項目檢查及血清GPT的測定。動物處死后進行肉眼及組織切片的病理檢查。

試驗結果表明，口服利福平后各動物體重增長如常，高劑量組尿與皮膚明顯染磚紅色，低劑量組較不明顯，且食慾，活動如常，高劑量利福平（400毫克/公斤/日）組，進口商品組各鼠于第4天開始明顯的豎毛與脫毛，隨後逐漸加重，第6天有兩鼠死亡，解剖觀察到肺與肝明顯充血，國產品組于第5、6日亦出現豎毛，但不及進口品明顯，且未見脫毛與死亡。實驗結束時血清GPT測定，因各組大多數鼠的血清均有溶血，故血清GPT值均有所提高。在此條件下國產低劑量組的GPT較高劑量為低，分別為205與298，但是，各試驗組與對照組比亦無明顯差異。血紅蛋白與白細胞計數檢查，各組實驗前后均有波動，但均在正常範圍內，而且實驗組與對照組間均無明顯差異。動物處死后，肉眼觀察除實驗組皮下組織與臟器染磚紅色，其中高劑量組（包括國產與進口）尤為明顯，其餘未見異常，病理切片檢查結果觀察到第一、二、三、四組，各動物的臟器均有充血，以心臟最為明顯，多為重度充血；其次為腎、脾，多為中或重度充血；肝臟，國產與進口利福平400毫克組多為重度充血，國產利福平100毫克組只是中、輕度充血；國產利福平400毫克組，6只大白鼠中三只肝無其它病變，其中一只只有輕度脂變，2只有中度脂變。此外各臟器均正常，進口商品組，實驗鼠存活的3只亦未見病變，但第6日死亡大白鼠，肝臟可見明顯重度肝細胞脂變；此外，肺查見重度灶性出血，腎小管細胞有空泡。從而說明大白鼠能夠耐受利福平100毫克/公斤/天×7天，无任何毒性反應，但在劑量加大到400毫克/公斤/天×7天時，不論國產品與進口商品的利福平，個別動物均可引起肝細胞脂變及肺腎病變（組織病理檢查，系四川醫學院病理學教研組協助進行）。

(2) 利福平對小白鼠生長曲線的影響

小白鼠體重13—16克，雌雄兼有，共70只，隨機均勻分為7組，每組10只，以藥物

晶粉混合以饲料，自行摄食21天，停药后继续观察至第30日。实验期中每隔数日称取各鼠体重一次，逐日称量并计算各组动物的摄食饲料与药剂量。动物分组，药物摄食量与体重增长情况见表1与图1。

表1 利福平口服对小白鼠生长的影响

组别	药 物	剂 量 (毫克/公斤)	体 重 (克)					
			—1	4	10	14	18	30
1	国产	25	14.6	15.1	17.6	18.8	20.90	25.4
2		50	14.4	15.6	17.1	19.3	21.9	25.4
3		100	14.8	15.8	17.4	18.2	20.5	22.3
4		25	14.6	16.2	18.4	19.5	21.2	23.7
5	进口	50	14.4	15.8	18.2	19.6	22.1	24.8
6	利福平	100	14.6	15.9	17.5	18.7	20.3	22.2
7	对照	—	14.7	15.4	16.9	19.4	21.4	24.7

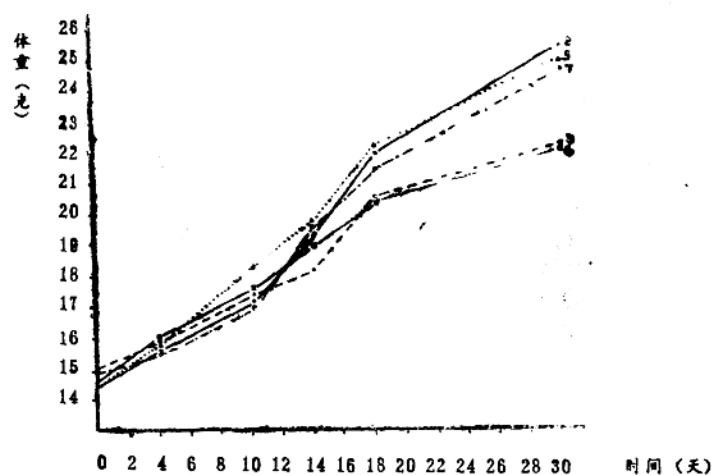


图1 利福平对小白鼠生长曲线的影响

- 国产利福平 ○ ————— ○ (2), 50mg/kg
 • ————— • (3), 100mg/kg
 进口利福平 ■ ————— ■ (5), 50mg/kg
 * ————— * (6), 100mg/kg
 正常对照 × ————— × (7)

从表1及图1可以看出国产与进口商品利福平的相同剂量组，如1与4，2与5，3与6之间，体重增长情况几乎一致，较大剂量组体重增长略缓，但是较小剂量组与空白对照组比较差异不明显。

二，利福平体外抗菌试验：

按通用的液体二倍稀释法进行国产利福平与进口利福平对23株细菌的抗菌活性比较。试验结果见表2。

表2 国产利福平与进口利福平的抗菌活性比较

试 验 菌	培养基	最低抑菌浓度（微克/毫升）	
		国产利福平	进口利福平
金黄色葡萄球菌209 P	营养肉汤	0.005—0.0025	0.005—0.0025
白色葡萄球菌	"	0.005	0.005
耐药金葡347*	"	0.005—0.0025	0.005—0.0025
" 386*	"	0.005	0.005
" 390*	"	0.005	0.005
" 426*	"	0.005	0.005
耐药金葡427*	"	0.005—0.0025	0.005—0.0025
甲型链球菌	牛心浸液	0.05	0.05
乙型链球菌	"	0.05	0.05
肺炎双球菌	"	0.025	0.025
耐利福霉素SV金葡*	营养肉汤	100	100
藤黄色八叠球菌	"	0.02	0.02
枯草杆菌6633	"	0.02	0.02
蜡样杆菌	营养肉汤	0.02	0.02
大肠杆菌0111	"	2.5	2.5
痢疾杆菌	"	2.5	2.5
变形杆菌	"	2.5—5.0	2.5—5.0
肺炎杆菌	"	1.25	1.25
绿脓杆菌	"	40	40
伤寒	"	10	10
卡他	"	2.5	2.5
草分枝	甘油肉汤	20	20
607	"	20	20

- * (1) 347、386均耐青霉素、四环素、红霉素，耐药量100γ/ml；426耐四环素、红霉素，耐药量100γ/ml；427耐四环素、青霉素，耐药量100γ/ml；390耐青霉素，耐药量100γ/ml。以上五株为临床分离的病原菌。(2)耐利福霉素SV金葡为实验室训练，耐药量100γ/ml。

三、利福平在实验动物组织体液中含量测定:

1. 麻醉犬口服利福平后体液中含量测定:

健康犬3只体重为10、12、12公斤,以戊巴比妥钠20±毫克/公斤静注达到浅麻醉,随后进行手术,以玻璃套管分别从胆总管、输尿管收集胆汁与尿,结扎胆囊管,并以穿刺针抽取脑脊液,以胃管将1%利福平混悬液,25毫克/公斤注入胃内。注药后按规定时间抽取血、尿、胆汁及脑脊液并进行含量测定,结果见表3。

表3 麻醉犬口服利福平25毫克/公斤体液中含量测定(均值)

样品	动物 (只)	取 样 时 间 (小时)						
		0	1	2	3	4	5	6
血 清	3	0	8.2	8.74	12.2	14.8	13.3	14.4
胆 汁	3	0	34.0	51.7	67.0	73.6	70.8	69.9
尿	3	0	7.9	37.0	21.1	31.4	29.2	24.7
脑脊液	3*	0	0.54	1.22	1.4	1.48	1.6	1.68

注:表中含量为微克/毫升

*为一支犬所测得结果,其余均未测出。

2. 麻醉犬静脉注射利福平后体液中含量测定:

犬2只,体重12、13公斤,以戊巴比妥钠30毫克/公斤,静注麻醉,然后进行手术,方法同上。利福平静注剂量为25毫克/公斤。给药后,立即,15分抽取血液,随后30、60、120及240分钟,分别抽取血、胆汁、尿及脑脊液进行含量测定。结果见表4。

表4 麻醉犬静注利福平25毫克/公斤体液中含量测定(均值)

样品	动物 (只)	取 样 时 间 (分)						
		0	1—2	15	30	60	120	240
血 清	2	0	100	58.5	53.6	49.9	42.3	33.1
胆 汁	2	0	0	42.3	46.2	147	203	177
脑脊液	2	0	0	2.7	2.96	3.62	3.79	3.86

注:含量为微克/毫升。

尿量极少未进行测定,其中一支犬第240分为6.95微克/毫升。

3. 大白鼠口服利福平后组织中含量测定:

大白鼠8只, 体重250~300克, 雌雄均有, 禁食供水12小时后, 經口灌服利福平10毫克/公斤, 2小时后, 断颈放血, 摘取心、肝、肾、肺、脑等组织, 脏器组织1~2克(湿重)加4倍量的缓冲液制成匀浆, 置冰箱中24小时, 取其上清液用生物效价测定法求其含量。结果见图2。

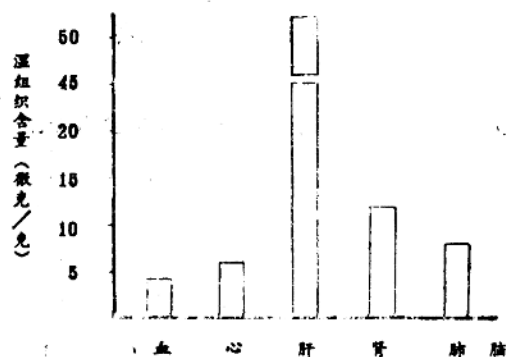


图2 大白鼠口服利福平 (10毫克/公斤) 后组织中含量测定

测定结果表明: 大白鼠口服利福平后2小时, 各组织中药物含量以肝为最高, 均值为 51.04 ± 9.29 微克/克, 其余按肾、肺、心、血依序降低, 其均值分别为 11.24 ± 1.75 、 7.64 ± 0.99 、 5.54 ± 0.95 与 3.75 ± 0.57 微克/克或毫升, 脑组织中则未测出。

四、正常人口服利福平后血清浓度与尿排泄量的测定:

健康成年人, 男女兼有, 晨空腹以糖开水分别口服国产利福平与进口商品利福平, 服药后按规定时间抽取肘静脉血并分段收集全小便进行生物效价测定。受试者分组、剂量、取样时间及测定结果见表5, 图3、4。

表5 正常人口服利福平血清浓度测定 (均值)

	剂量 (毫克)	人数	不同时间 (小时) 血清浓度 (微克/毫升)						
			2	3	4	6	8	12	24
利福平 (国产)	600	5*	8.2 ± 0.64	13.1 ± 0.79	13.6 ± 1.11	14.8 ± 1.75	12.4 ± 1.16	/	+
"	450	7**	6.53 ± 1.01	6.69 ± 0.99	7.11 ± 0.15	5.31 ± 0.72	/	2.32 ± 0.37	+
利福平 (进口)	450	7**	5.28 ± 1.00	7.57 ± 0.90	7.56 ± 0.56	6.59 ± 0.59	/	2.35 ± 0.86	+

注: *受试者多于服药后即进食; **受试者服药后30~60分钟进食, 其中6人相隔2周后交换服药; /表示未测定。

图3 正常人口服利福平后血清浓度测定

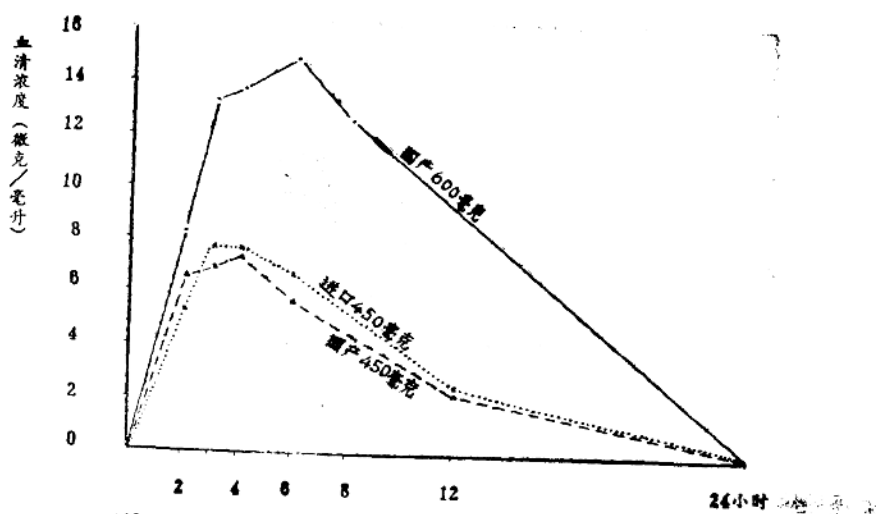
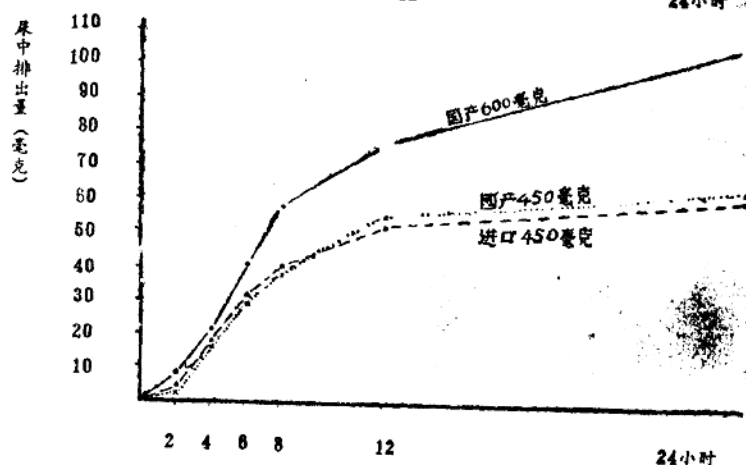


图4

正常人口服利福平后尿中

排出量测定



从表5与图3看出健康人口服国产与进口商品利福平450毫克后,其血中浓度变化情况基本相同,经最小二乘法经验公式与 $T_{1/2} = \lg 2 / \beta$ 公式(7)计算其血液“半衰期”分别为4.56克组的血士0.33与4.21士0.51小时,两组“半衰期”无明显差异($P \geq 0.5$)。600毫克的血浓度明显地高于450毫克组。从图4看出口服国产或进口利福平450毫克其尿中排泄量也是相似的,一日排泄量分别为64.44士4.4与61.32士6.7毫克,占服药量的14.4士1.0与13.8士1.67%,两组比较无明显差异性($P > 0.5$)。600毫克组尿组排泄量相应提高,24小时排出107.93毫克,占服药量的17.99%。

五、肺结核患者长期口服国产利福平血清浓度、半衰期及尿排泄量测定。

临床肺结核患者6人,近期检查肝、肾功能无损害,按国产利福平临床试验标准服药(8)每日晨空腹服药,体重55公斤以下,女男各二人,每日利福平450毫克,异菸肼300毫克;体重55公斤以上,男二人,每日利福平600毫克,异菸肼300毫克。服药后第1、32、86与184次,分别按规定时间抽血并分段收集全尿量,按生物效价测定法进行血、尿样品中药物含量测定。血清“半衰期”计算同上法,按每个人计算“半衰期”然后求各次的均值。见表6、7。

表6 肺结核患者长期口服国产利福平血中含量测定

剂量 (毫克)	治疗 次数	人数	血 清 含 量 (微 克/毫 升)						半衰期 (小时)
			2	3	4	6	12	24	
450	1	4	11.31 (2.92~20.60)	11.91 (4.35~20.4)	12.37 (5.88~23.0)	9.16 (5.0~15.25)	3.16 (2.29~4.14)	0.32 (0.17~0.55)	4.07±0.52
	32	4	10.03 (5.13~14.90)	8.51 (3.18~13.80)	6.70 (31.8~10.10)	4.08 (2.41~5.43)	0.29 (0~0.72)	0	2.82±0.62
	86	4	7.20 (3.20~10.4)	4.64 (2.3~7.0)	2.29 (2.0~2.74)	1.19 (1.03~1.48)	0	0	2.10±0.75
	184	3	5.27 (4.88~5.82)	/	5.86 (3.92~8.16)	3.05 (1.9~3.88)	0.07 (0~0.21)	0	2.25±0.31
600	1	2	10.99 (8.48~13.5)	10.08 (8.55~11.6)	9.95 (9.9~10.0)	8.93 (7.7~10.15)	3.13 (2.87~3.39)	0.67 (0.42~0.92)	4.85±0.75
	32	2	12.10 (8.45~15.75)	8.09 (7.90~8.28)	8.85 (6.55~10.6)	6.70 (4.93~8.46)	1.08 (0~2.15)	0.34 (0~0.68)	2.83±0.38
	86	2	9.35 (6.2~12.5)	7.50 (6.2~8.8)	2.75 (2.73~2.76)	2.04 (1.31~2.76)	0.83 (0~1.66)	0	3.14±1.0
	184	3	10.99 (7.86~16.1)	/	6.78 (3.9~11.28)	4.33 (2.14~8.28)	0.4 (0.25~0.95)	/	2.15±0.10

表7 肺结核患者长期口服国产利福平尿排泄量测定 (均值)

样品时间	405 毫 克 組				600 毫 克 組			
	1	32	86	184	1	32	86	184
0~2	4.4	7.1	12.9	5.6	9.1	15.5	12.7	8.9
2~4	12.6	18.2	11.6	12.6	24.5	15.4	24.5	20.2
4~6	10.5	14.5	13.0	10.6	18.6	15.5	8.2	14.0
6~8	22.9	5.1	9.5	5.2	44.4	11.0	8.8	6.7
8~12	14.2	2.5	3.6	10.5	18.3	16.7	5.3	12.4
12~24	5.5	0	0.5	0.6	11.7	1.3	1.9	4.6
0~24	70.1	47.4	51.1	45.1	126.5	76.3	61.4	66.8
均值±S·F	±5.9	±6.5	±6.7	±8.4	±4.4	±23.0	±11.0	±25.3
排泄%	15.8	10.5	11.4	10.0	21.0	12.7	10.2	11.1
	±1.31	±1.44	±1.49	±1.86	±0.73	±3.83	±1.83	±4.21
与本組第一次比較 P 值		0.05	0.05	0.05		<0.05	<0.05	<0.05

从表6结果说明肺结核患者口服450毫克一次后, 其血清半衰期为 4.07 ± 0.5 小时, 与前述正常人服同剂量者的半衰期(4.56 ± 0.33 与 4.21 ± 0.51 小时) 相接近。长期服利福平达1月以上其半衰期即可缩短, 在1个月(32次)、3个月(86次)及6个月(184次后), 450毫克组其血清半衰期与第1次比较分别下降了31.8、48.4与44.8%, 血液的高峯均值亦从开始时的12.37分别降为10.03、7.20与5.86微克/毫升。600毫克组也大致相似, 其平均血液半衰期在长期服药后亦见缩短, 服药1、3、6个月后则分别较开始下降了41.6、31.6与55.7%。但是本组在长期重复服药时高峯血浓度没有下降, 而且各次每个时间里所测的血中药物浓度均比450毫克组为高。从表7还可以看出长期服利福平在1个月后尿中药物的排泄量即已明显减少, 且有统计学上意义。

讨 论 与 小 结

1、通过动物急性与亚急性毒性试验说明利福平毒性较小, 国产品与进口品間没有明显差别。

国产与进口商品利福平小鼠口服急性半数致死量。分别为1401 (“RFP-73-4”)、

1356 (“730916”)与1369毫克/公斤,腹腔注射的半数致死量分别为626.1与631.7毫克/公斤,其静脉注射的半数致死量分别为240与192毫克/公斤。此结果与文献报告²⁾的口服半数致死量为1220及1446毫克/公斤,腹腔注射为640毫克/公斤,静注为260毫克/公斤相近。

大白鼠口服100毫克/公斤/天,連續7天沒有观察到毒性反应,当剂量增加到400毫克/公斤/日,在同样的時間內,可見到动物竖毛,进口商品尚有明显脫毛现象,并有2只于第六天死亡,組織病理检查結果表明,国产利福平小剂量組,和对照組一样,除了脏器充血外,沒有任何病理組織改变。但是大剂量組,不論国产或进口品,均可引起个别动物发生中、重度肝細胞脂变,有的出现肺重度灶性出血或肾病变。进口商品組死亡鼠数可能就是由于肝、肺及肾中毒反引起的。

小白鼠分組,分別口服国产与进口商品利福平100、50、25毫克/公斤/日,連續21日、观察30天,对生长曲綫的影响,可以看出两种样品完全相同,100毫克組摄食較差,最后10天体重增长減慢。50与25毫克組与对照組比較摄食情况,体重增长情况均无明显差异,说明小鼠口服利福平耐受性較好,对生长、发育无明显影响。

2、体外抗菌試驗说明国产利福平与进口利福平的抗菌活性完全相同,所試驗的革兰氏阳性菌,包括5株耐药金葡菌(耐利福霉素SV金葡除外)对利福平均十分敏感,其最低抑菌浓度为0.0025~0.02微克/毫升。革兰氏阴性菌(流感杆菌未进行試驗)对利福平的敏感性差些,其最低抑菌浓度要高些,綠脓杆菌、伤寒杆菌分別为40与10微克/毫升,其它阴性杆菌为2.5~5.0微克/毫升。分枝杆菌仅进行了草分枝与607两株,其最低抑菌浓度为20微克/毫升。这些結果和文献資料⁽³⁾基本相同。

3、試驗动物血液与組織中药物含量測定表明:麻醉犬口服利福平25毫克/公斤,第1小时血液可达8.2微克/毫升,随后逐渐上升,第4小时最高达14.6微克/毫升,第6小时为14.4微克/毫升,说明口服吸收良好,維持高血浓時間較持久。胆汁中药物含量甚高,第4小时最高达到73.8微克/毫升,为同时間血液的5倍。試驗还观察到利福平有促进胆汁排泄现象。尿中药物含量以第2小时为最高,可达37.0微克/毫升。

静脉注射利福平25毫克/公斤后,立刻血液浓度达到高峯100微克/毫升,但下降迅速,第4小时为33.1微克/毫升,同样也可見到胆汁分泌增多。

麻醉动物不論口服或静注利福平血液与脑脊液中药物浓度均有較大个体差异。吸收較好的2号犬,第4小时血中含量为39.0微克/毫升,而静注的2只犬的第4小时血液分別为10与56.1微克/毫升,但口服的其它2只犬的第4小时血液較低,分別为6.0与1.21微克/毫升。利福平静注后15分鐘即可进入脑脊液,并达到2.7微克/毫升,口服同剂量个别犬如第2号犬第60分鐘脑脊液含量为0.54微克/毫升,然后繼續上升,第6小时达1.68微克/毫升,而另2只脑脊液中則未測出。

大白鼠口服利福平10毫克/公斤后,各組織中药物分布:心肝肾>肺>心>血,脑中則未測出。这些文献⁽⁹⁾报告是相似的,只是本試驗測定值要偏低些。

上述事实说明国产利福平的穿透力較好,口服吸收快,血浓度高,維持時間长,分布于各組織。利福平主要排泄途径为經肝入于胆汁,从粪便中排泄,尿中也有部分排泄。

4、人体試驗表明,正常人口服国产与进口利福平在450毫克剂量时,血浓度、半衰期

与尿中排泄量的测定均十分相似。药物的剂量与血中浓度有密切关系，600毫克组的血浓度高于450毫克组，此外，还观察到服药前后进食情况对血浓度高峰出现时间有颇大影响。国产600毫克组5名受试者多于服药后即行进食，因而吸收有所延缓，表现在血液上升缓慢于第6小时始达高峰；450毫克两组受试者控制在半或一小时以上始进食，其高峰浓度多在2~4小时出现。另外，曾测过一例进食后服利福平450毫克，于服药后2、3小时血中均未测得利福平，不论健康人或肺结核患者一次服用利福平450或600毫克后其一日尿中排泄量占全日服药量的百分率颇相接近。如600毫克组正常人的排泄率为17.99%患者为21.0%，450毫克组则分别为14.4与15.8%，统计学上均无差异（ P 值 >0.5 ）。值得注意的是不论450毫克组或600毫克组，在长期重复服药1月以上血清半衰期即以缩短，且随着服药时间延长，半衰期下降的同时，血浓度也有所下降，其中450毫克组尤为显著。但是600毫克组长期反复用药各时间所测的绝对血浓度均较450毫克组为高，且临床疗效也较好⁽⁸⁾，似可说明一般成年人的治疗剂量每日450毫克似嫌偏小，应以每日600毫克为适宜。我们倾向于这一看法，在肝功能正常的病人还可适当增加剂量，如每公斤12~16毫克⁽¹⁰⁾，因为增加剂量时血清浓度与半衰期均可增加，如本试验600毫克组的半衰期均值为4.85小时，450毫克组则为4.07小时。

5、利福平重复应用导致血浓度下降与半衰期缩短，可于一周内出现，服药四周后半衰期下降可达到开始时50%以下，但停药一月后，再服其血浓度与半衰期可以恢复与初次相似^(11、12)。本试验例数较少，但也证实了长期服利福平引起血液下降与半衰期缩短，从尿中药物排泄量也发现利福平或其代谢物的排泄显著减少，说明了血浓度变化与尿中排泄减少是相关联的。Sunahara等研究利福平在人体代谢情况⁽¹⁰⁾，认为尿中去乙酰利福平在重复用药后降低，Ritter⁽¹¹⁾与Furesz⁽⁸⁾等均证明去乙酰利福平与利福平相同具有抗菌活性，但去乙酰利福平经胆汁排入肠道后则不能被肠道重吸收，而随粪便排泄。可以认为反复应用利福平，通过酶促作用（Enzymatic Induction）激活了肝的药物代谢酶，使利福平迅速而且较大量地转化为不易被肠道重吸收的去乙酰利福平，从而影响了肝—肠循环，使血液浓度较快下降，半衰期缩短，于是通过肾排泄的药物也就相应减少。本试验未进行粪便中药物含量测定，但是患者在服药数天后即观察到尿中染红越来越浅，下半天尤为明显，而粪便染红则越来越深⁽⁸⁾。利福平长期服用血清浓度下降，一般在经历一定时间后，还是能相对地保持不变。

参 考 资 料

1. Sensi, P. et al. *Antibiotics Ann.* 1959~1960, 7:262, 1960.
2. Maggi, N. et al. *Chemotherapy* 11:285, 1966.
3. 四川抗菌素工业研究所：国外利福霉素类抗菌素的发展概况及其衍生物的临床评价，*医药工业* 4:28, 1973.
4. Loster, W. Rifampin: A semisynthetic Derivative of Rifamycin—A Prototype for the Future. *Ann. Rev. Microbiol.* 26:85, 1972.
5. Riva, S. Rifamycins: A General view. *Ann. Rev. Microbiol.* 26: 199,

1972.

6.上海药物研究所:抗菌素利福平的实验研究和临床应用。医学情况交流, 1973年3月。

7.Dornard, B, et al: Clinioal Pharmacologie Btadles with Monocycline J.Clin.Pharmacol. 11:332, 1971.

8.四川医学院内科等:国产利福平治疗肺结核²⁴例疗效观察 内部资料 1974年6月。

9.Furesz, S.Chemical and Biological Properties of Rifampicin.Antibio—tica et Chemotherapia 16:316, 1970.

10.Suuahara, S.et al.Motabolic Study and Controlled Clinical arials of Rifampin.Chost 61:526, 1972.

11.Nitti, V.et al.Rifampicin Blood serum levels and Half-Life During Prolong administration in Tuberculous Patients.Chemotherapy 17:121, 1972.

12.Ritter, w.Neue Ergebnisse über Biotransformation und Pharmak—okinetik von Antituberkulotika.Paxis der Pnenmologie 27:139, 1973.

国产利福平临床药理和试用小结

上海第一医学院华山医院抗菌素临床应用研究室

利福平（简称RFP）是在1965年发现的，它从利福霉素SV衍化而来，对革兰氏阳性、革兰氏阴性及结核杆菌有强大的抗菌作用，特别是对耐药金葡菌和耐药结核杆菌感染有效，此外，在体内、体外试验还发现它对麻疯杆菌，某些病毒和实验性肿瘤具有一定的抑制作用。目前国外临床使用的利福霉素类抗菌素共有三种，即利福平、利福霉素SV及利福霉素二乙胺（Rifamide），但是，资本主义国家的商贾们的一贯手法就是，垄断，以封锁损人肥己，图专利，用高价牟取暴利，妄图卡住我们。资产阶级野心家、阴谋家、两面派、叛徒、买国贼林彪，出自其资产阶级反革命本性，躲在阴暗角落里，与帝修反遥相呼应，恶毒攻击伟大的无产阶级文化大革命，恶毒攻击新生事物，他们一会儿散布“突出政治”，鼓吹“政治可以冲击业务”，一会儿打出什么“天才”论，鼓吹“上智下愚”，胡说什么“国业经济停滞不前”，“生活水平下降”等等，卖身投靠帝修反，妄图改变党在整个历史阶段的基本路线和政策，颠覆无产阶级专政，复辟资本主义。但是正如伟大的革命导师列宁所指出的“革命是历史的火车头”在无产阶级文化大革命和在批林批孔运动的推动下，我国的工人阶级，革命干部和革命医院人员意气风发、斗志昂扬，遵照伟大领袖毛主席关于“备战、备荒、为人民”，“中国人民有志气、有能力，一定要在不远的将来赶上和超过世界先进水平”的教导，狠批洋奴哲学、爬行主义，贯彻“洋为中用”的指示，发扬了“艰苦奋斗，自力更生”的革命干劲，终于在短期内试制成功了我国自己生产的新的可供口服的半合成抗菌素——利福平，这一成功不仅为控制细菌感染性疾病提供了一项有力的武器，为我国抗菌素事业的发展，填补了空白，同时也是粉碎林彪反党集团的无耻谰言的一个坚强的铁证。

目前，国产利福平已在四川、北京、上海等地试制成功，质量完全达到或超过国际水平。我们华山医院抗菌素室的同志们在四川、上海三厂、五厂等兄弟单位的大力协助下，狠批林彪的“克己复礼”的反动纲领，为了取得国产利福平的有关临床药理和临床应用资料，为社会主义祖国争光，为毛主席争气，发扬了“一不怕苦、二不怕死”的革命精神，有的同志说我们做临床前药理试验意义极大，我们要学习解放军，“宁可自己扎千针，不让病人错扎一针”，不少同志先后五次服药并在自己身上做试验，反复取血达30次之多，并与药厂同志密切配合，使药品质量不断提高。这一切都是与批林批孔的深入发展分不开的。本文拟就利福平的抗菌作用，正常人和结核病人口服利福平的吸收排泄试验以及从1973年12月至1974年5月在上海第一医学院、华山医院、中山医院、儿科医院、上海第三人民医院、长宁区中心医院、市八医院、青浦县人民医院等单位对严重细菌性感染的临床试用情况，作一简要的小结。