

抗 菌 素

==== *Kang jun su*

(一)

1978年

科学技术文献出版社重庆分社

抗 菌 素

(一)

1978 年

目 录

科 研 报 告

药理与临床

国产两性霉素B 的药理和临床研究

..... 上 海 第 三 制 药 厂 (1)
上海第一医学院华山医院抗菌素临床应用研究室

国产麦迪霉素的药理研究

..... 四川抗菌素工业研究所 (5)
四川医学院药理教研组

国产麦迪霉素治疗呼吸道感染306例报告 (附治疗白喉20例之效果)

..... 成都军区总医院 蔡有章综合 (10)

国产麦迪霉素治疗化脓性皮肤病 101 例疗效总结

..... 四川医学院附属医院皮肤科 (16)
四川省皮肤病防治研究所
成都市第一工人医院皮肤科

综 述 及 译 文

新抗菌素研究

新抗菌素的研究 (19)

新抗菌素的筛选 (21)

放线菌的发育和鉴别的概况 (24)

多烯类抗菌素产生菌早期鉴别的可能性 (31)

含有2-脱氧链霉胺的氨基糖甙类抗菌素的生物活性与结构的关系 (33)

可能作为有效药理活性剂的微生物代谢物	(48)
--------------------------	--------

抗菌素生产

青霉素：菌种改良的策略	(54)
在控制青霉素生物合成条件下的碳源代谢	(60)
通气 and 搅拌对林肯霉素及土霉素生物合成的比较研究	(63)
有关土霉素产生菌活性菌株及非活性变株生物合成中某些糖代谢酶的研究	(65)
天然青霉素经其羧基被保护的偕卤代亚胺制备 6-氨基青霉烷酸和半合成青霉素的方法	(67)
抗菌素的微生物转化	(78)
微生物转化抗菌素的范围和潜力	(83)
青霉素半连续发酵动力学的分析	(86)
电子计算机在生化工程中的应用	(92)
发酵工厂的最佳化——以抗菌素生产为例	(106)

抗菌素药理及临床

病原微生物所致疾病的药物治疗法	(114)
新型头孢菌素类抗菌素和“广谱”青霉素	(119)
麦迪加霉素的基础及临床研究	(135)
对托普霉素的展望	(146)
紫苏霉素的细菌学和临床评价	(155)
兼有两种作用机制的新头孢菌素	(160)
金黄色葡萄球菌和白色葡萄球菌对 65 种抗菌素的敏感度测定	(162)

文 摘

抗菌素生产

1、氨基糖甙类抗菌素的发酵生产	(166)
2、钴对淡紫小单孢菌紫色变种生长及艮他霉素生物合成的影响	(167)
3、土霉素产生菌培养物对氧的消耗与培养基组成的依赖关系	(167)
4、溶解的二氧化碳气体对四环素生物合成的影响	(167)
5、林肯霉素的生产方法	(168)

6、青霉素发酵的 PH 控制及补糖	(168)
7、艮他霉素合成培养基	(169)
8、培养基的活性酸度对红霉素生物合成的影响	(170)
9、艮他霉素生物合成的一种新途径——生物转化	(170)
10、灰黄霉素粗品结晶用二氯甲烷蒸汽处理并在真空中加热制备 微晶灰黄霉素	(171)
11、6-脱氧四环素类的制法	(171)
12、磷霉素的生 产 方 法	(172)
13、利福霉素衍生物的制造方法	(172)
14、由天然青霉素转变成氨苄青霉素9-蒽甲基酯及酯水解制备氨苄 青霉素	(173)
15、与氨苄青霉素9-蒽甲基酯的羟甲基衍生物反应及水解形成的青霉四 环 素 酯 制 备青霉四环素	(173)
16、新霉素C 的全合成	(173)
17、抗肿瘤抗菌素链黑菌素的合成： I . 合成A-B环部分	(173)
18、抗肿瘤抗菌素链黑菌素的合成： II . 合成C-D环部分	(173)
19、一些阳离子表面活性剂对苄青霉素纳稳定乳剂稳定性的影响	(174)
20、艮他霉素C复合物逆流分配法分离为 5 种 组 分	(174)

抗菌素分析及测定

21、血球凝集抑制法测定血清中艮他霉素浓度	(175)
22、两性霉素 B 的微量分析	(175)
23、青霉素及头孢菌素的 N- 溴代正丁酰亚胺测定法	(175)
24、头孢菌素的快速灵敏的荧光法测定	(176)
25、红霉素硬脂酸盐的简单薄层层析鉴别法	(177)
26、一种简便的红霉素碱、硬脂酸盐、丙酰红霉素月桂磺酸盐及乙基二丁酸盐的 薄板层析操作	(177)
27、头孢菌素类快速、灵敏的荧光分析法	(178)
28、抗菌素的物理化学分析：青霉素类和头孢菌素类	(179)
29、利福霉素B 分离及精制的层析控制	(179)
30、发光技术测定博来霉素的初步评价	(179)
31、丁胺卡那霉素的碘 ¹²⁵ -放射免疫测定及其与微生物测定法的比较	(180)
32、特殊纸片法用于霉菌对抗菌素敏感度试验	(180)

抗菌素药理及临床

- 33、新广谱青霉素——吡啶氮 苄青霉素的实验室研究 (181)
- 34、Netilmicin的体外活性研究及其与氨基糖甙类抗菌素的比较 (181)
- 35、抗菌素对临床分离的克雷白氏菌属的协同作用及拮抗作用 (182)
- 36、对新半合成头孢菌素——甲氧噻吩头孢菌素的抗菌作用评价及与唑啉头孢菌素 I 的比较研究 (183)
- 37、四种头孢菌素的体外研究比较 (183)
- 38、羟唑头孢菌素、唑啉头孢菌素与头孢菌素 I 体外抗菌作用的比较 (184)
- 39、九种头孢菌素对肠杆菌科和不发酵的革兰氏阴性杆菌的抗菌活性的比较 (184)
- 40、1968—1975年来乙型链球菌对青霉素G敏感性的变化 (184)
- 41、 β -溶血性链球菌对65种抗菌药物的敏感度 (185)
- 42、检出改变细菌细胞表面的药物 (185)
- 43、羧苄青霉素苯酯的吸收、排泄、分布、代谢 (186)
- 44、乙氧羧基氨苄青霉素和氨苄青霉素的抗菌作用和药物动力学 (186)
- 45、卡内多霉素与其他氨基糖甙类抗菌素对神经肌肉阻滞作用的比较 (187)
- 46、一个新的氨苄青霉素衍生物——氨苄青霉素愈创木酚硫酸酯的微生物学和药理学性质 (187)
- 47、孕妇对红霉素及氯林肯霉素的吸收和排泄 (187)
- 48、建议给与肾功能损害患者其他霉素剂量范围的药理动力学分析 (188)
- 49、吡啶氮苄青霉素和氨苄青霉素在胆汁、门脉及外周血液中 (189)
- 50、肝硬变患者氨苄青霉素的药理动力学 (189)
- 51、双氯苯甲异恶唑青霉素及邻氯苯甲异恶唑青霉素：在健康人和血液透析者体内的药理动力学 (189)
- 52、日本最近批准的新药——羧苄青霉素苯酯钠盐 (190)
- 53、丁胺卡那霉素的抗菌活性、吸收、排泄和在外科的临床应用 (190)
- 54、交沙霉素及红霉素在治疗肺炎枝原体方面的比较 (191)
- 55、重新评价卡那霉素对婴儿和儿童的剂量 (191)
- 56、在实验感染时利福平的疗效 (191)
- 57、丁胺卡那霉素和艮他霉素的对比 (191)
- 58、猪、牛、鸡的鼠伤寒沙门氏菌感染时土霉素亚治疗剂量对它们的影响 (192)
- 关于本集中抗菌素名称的说明 编辑组 (193)

国产两性霉素B的药理和临床研究

上 海 第 三 制 药 厂
上海第一医学院华山医院抗菌素临床应用研究室

国产两性霉素B获自结节链霉菌 (*Streptomyces nocloas*)⁽¹⁾的发酵滤液,系七烯类抗真菌抗菌素。本品的结晶不溶于水,其去氧胆酸钠复合物则溶于水,经理化性状测定,证实与国外报导的两性霉素B(Amphotericin B)为同一物质⁽²⁾。本品对深部真菌引起的各种组织、脏器及全身感染具有良好疗效,是临床需要殷切的抗真菌药物⁽³⁾。

我们对国产两性霉素B进行了药理及临床研究,兹将结果汇报如下。

药 理 实 验

一、材料与方法:

(一) 抗菌素样品: 国产两性霉素B系上海第三制药厂中心试验室研制成功,其去氧胆酸钠复合物为淡黄色粉剂,生物效价为372微克/毫克。应用时以5%葡萄糖溶液溶解和稀释。

(二) 体外抗真菌试验: 采用试管双倍稀释法,试验菌为白念珠菌或新形隐球菌,培养24小时观察最低抑菌浓度(MIC),继续培养至72小时,观察最低杀菌浓度(MBC)。

(三) 体内保护试验: 选用雌性小鼠17~20克,每组10只。以白念珠菌的最小100%致死量于尾静脉内注入,每只小鼠注入0.2毫升(内含活菌数约 9.4×10^6)。感染后30分钟,经尾静脉给药一次,观察10天内动物存亡数,按机率单位法计算药物对小鼠的半数有效保护量(ED₅₀)。

(四) 小鼠急性毒性试验: 选用17~20克小鼠,每组10只,于尾静脉给药一次,观察8天内动物的死亡数,用机率单位法计算药物对小鼠的半数致死量(LD₅₀)。

(五) 狗急性毒性试验: 选用草狗7条,体重8~12公斤,用静注异戊巴比妥钠进行麻醉,描记心率、血压、呼吸,并测心电图。实验分为两组。两组

所用药液浓度均为0.05%,剂量均从1.5毫克/3斤开始,由股静脉推注,每15分钟注射一次,剂量逐次增加。第一组(3条狗)每次剂量于15分钟内均速推注完毕,第二组(4条狗)每次剂量于5分钟内均速推注完毕。二组所不同者仅在于给药的速度。在实验前及死亡前,对二组动物分别抽血测定肝、肾功能及胆红素,对死亡动物并作病理检查。

(六) 家兔的血浓度测定: 每组2公斤左右家兔5只,按每公斤2毫克剂量,由耳静脉推入,在不同时间于心脏采血测药物浓度。试验采用杯碟法。

(七) 溶血试验: 用2%家兔红细胞进行试管溶血试验。

二、结果与讨论

(一) 抗真菌作用: 国产品与进口两性霉素B对临床分离13株白念珠菌与新形隐球菌的体外抗真菌作用相同(表1),对白念珠菌的MIC为0.05~0.2微克/毫升,对隐球菌为0.05~0.1微克/毫升^[4,5,6]。

表 1 两性霉素B的体外抗菌活性

真 菌	菌 株 数	MIC (克微/毫升)		MBC (微克/毫升)	
		国产两性霉素 B	进口两性霉素 B	国产两性霉素 B	进口两性霉素 B
白念珠菌	9	0.05~0.1	0.05~0.2	0.2~0.8	0.4~0.8
隐 珠 菌	4	<0.05~0.1	<0.05~0.1	<0.05~0.4	<0.05~0.8

对感染白念珠菌小鼠的半数保护量(ED₅₀),国产两性霉素B为 0.38 ± 0.07 毫克/公斤,进口品为 0.37 ± 0.12 毫克/公斤($P=0.95$)

表 2 两性霉素B静脉给药的 LD₅₀及化疗指数

样 品	LD ₅₀ 毫克/公斤	化疗指数
国产两性霉素 B	4.77 ± 0.15	12.5
进口两性霉素 B	3.13 ± 0.79	8.42

(二) 小白鼠急性毒性与其化疗指数: 静脉一次给药的LD₅₀(表2), 国产品为4.77毫克/公斤^[7·8·9], 进口品为3.13毫克/公斤; 两者的化疗指数分别为12.5和8.42。

(三) 国产两性霉素B对麻醉狗的急性毒性: 第一组三条狗的试验结果显示, 随剂量的增加血压有缓慢下降, 呼吸也减慢减弱, 心电图示T波高耸。在第二组4条狗的急性毒性试验中可看到较小的剂量(1.5毫克/公斤)对动物的血压、心率及心电图的影响也较小; 当剂量增至2毫克/公斤以上时, 静脉推注后可出现呼吸先抑制后兴奋以及血压短暂升高后迅速下降(至给药前水平以下)(图1,2), 心电图也出现改变。随着剂量的继续增大, 这些反应也越明显, 动物除出现呼吸抑制、血压下降和脉压加宽外, 在心电图中并可看到心肌损害、传导功能障碍、室上性心动过速、室性节律、心室颤动、T波高耸等, 最后动物死亡。在

动物死亡前, 曾观察到部分动物的血钾高及谷丙转氨酶升高现象。死亡动物的病理检查可见肝细胞水肿呈颗粒样变, 肾曲管淤血和水肿, 其他脏器如心、肺、脾和肾上腺等则均无明显变化。

在第二组动物的快速静脉推注中出现的较为明显的血压、呼吸等改变, 在第一组的实验中(应用静脉缓慢推注法)则未见明显的呼吸兴奋或抑制现象, 血压也仅见缓慢下降, 提示两性霉素B静脉给药时以缓慢滴注为适宜。

(四) 家兔血浓度测定: 国产品与进口两性霉素B的血浓度高峰分别为4.89微克/毫升与3.88微克/毫升(表3、图3), 其半衰期为1.14小时与1.86小时。

(五) 溶血试验: 在2%兔红细胞溶液中, 当国产品与进口两性霉素B的浓度小于10微克/毫升, 在37℃温度下保温一小时, 未见溶血; 但当浓度超过每毫升10微克时, 则可引起明显的溶血现象。

表3

家兔静脉推注两性霉素B后的血浓度

血浓度(微克/毫升) 样品	时间					
	即刻	半小时	2小时	6小时	12小时	24小时
国产两性霉素B	4.89 ± 2.31	2.86 ± 0.18	1.65 ± 0.21	1.15 ± 0.34	1.13 ± 0.47	0.89 ± 0.24
进口两性霉素B	3.88 ± 0.98	2.59 ± 1.19	1.92 ± 0.66	1.16 ± 0.52	1.17 ± 0.53	0.56 ± 0.24

综合上述实验结果, 可见国产两性霉素B的抗真菌作用、急性毒性、静注后的血浓度以及溶血作用等均与进口品相似, 进一步证实结节链霉菌所产生的两性霉素B与进口品为同一物质。



图1. 两性霉素B对麻醉狗的急性毒性试验
第一组: 每次给药速度15分钟

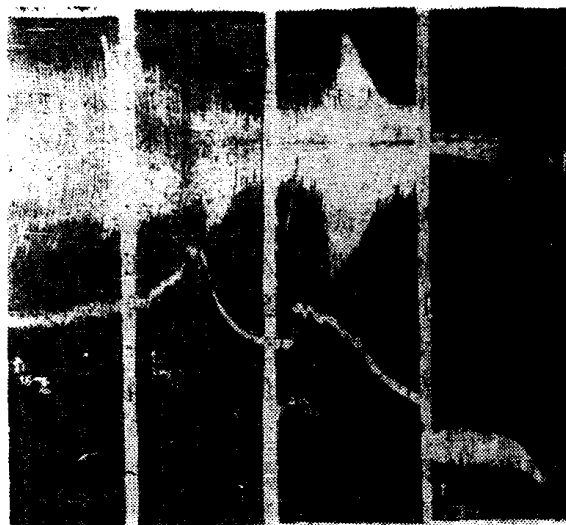


图2. 两性霉素B对麻醉狗的急性毒性试验
第二组: 每次给药速度5分钟

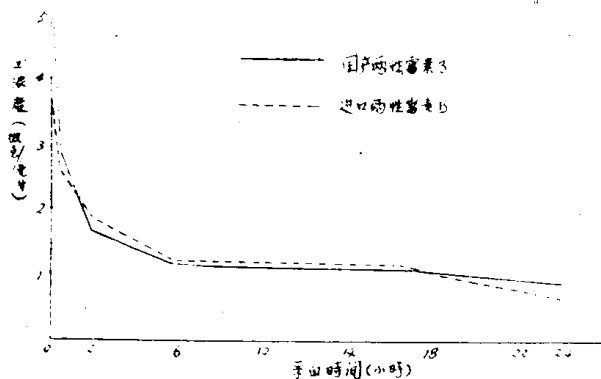


图3. 家兔静脉注射两性霉素B后的血浓度

临床应用

自1975年8月至1976年12月在上海、南京等地区的十四所医院内进行了国产两性霉素B的临床应用，共应用于150例，其中全身应用13例、局部应用137例。

〔临床治疗方案及给药方法〕 药品由上海第三制药厂供给，每瓶5毫克及25毫克，分静脉用及局部用两种规格。口服用为两性霉素B肠衣片，每片为50毫克及250毫克。

一、全身应用：由静脉滴注给药，自小剂量（每日0.1毫克/公斤）开始，按病人耐受情况逐渐增量，每隔数天增加5~10毫克（成人），最大剂量可达1毫克/公斤左右；总剂量2~3克或更高，疗程为1~6月。为减少药物的副作用，宜辅以肾上腺皮质激素、异丙嗪、退热剂等药物。治疗真菌性脑膜炎时尚须加用鞘内注射，成人自每次0.1毫克开始，渐增至0.5毫克/次（浓度不大于0.3毫克/毫升）。

二、局部应用

1. 气溶吸入：以蒸馏水溶解两性霉素B使成0.2~0.3%浓度溶液，每次5~12.5毫克，每日2次气溶吸入，疗程1~2月。

2. 真菌性角膜溃疡用1%眼膏或0.2%眼药水。

3. 真菌性阴道炎用0.2%溶液外涂或片剂置阴道内，10天为一疗程。

4. 真菌性肠炎口服两性霉素B肠衣片，每日0.3~1克，分3次服用，疗程2~4周。

〔资料分析〕

一、两性霉素B全身应用（13例）：包括新型隐球菌脑膜炎7例、真菌性败血症及心内膜炎各1例、肺真菌感染4例。（注：疗效判断分为①、痊愈——临床症状、体征及病原学检查全部转阴。②、显效——症状、体征显著好转，病原学等检查转阴，个别可有脑脊液涂片偶呈阳性。③、有效——临床症状及体征、病原学检查两项中一项好转。④、无效——治疗二周后症状、体征、病原检查均无改变。

（一）新形隐球菌脑膜炎7例（见附表）：其中男6例、女1例，年龄4~42岁，用药前病程自5天至6½月不等，大多为1~2月。主要临床表现为发热、头痛、呕吐，2例有视力改变，1例神志不清伴抽搐。脑脊液涂片均找到新形隐球菌，6例的脑脊液培养呈阳性。经给静滴两性霉素B50天~6½月及鞘内注射给药（3例）后症状、体征均有不同程度好转至消失，脑脊液培养全部转阴，脑脊液涂片6例转阴，1例偶呈阳性（应用转移因子后亦转阴）。治疗结果痊愈3例、显效3例、有效1例。

表4

新形隐球菌脑膜炎7例的治疗情况

病例	性别	年龄(岁)	疾病诊断	治疗前情况			治疗情况		治疗后情况				疗效	备注
				病程	主要临床表现	病原学检查 涂片 培养	总量	疗程	体温	症状体征	病原学检查 涂片 培养	疗效		
焦××	男	20	新形隐球菌脑膜炎	5天	高热、头痛、脑膜刺激征阳性	(+)(+)	2克	50天	正常	消失	(-)(-)	痊愈		
陈××	男	27	"	3月	发热、头痛、复视	(+)(+)	3克	127天	正常	消失	(-)(-)	痊愈		
顾××	女	4	"	1½月	发热、深昏迷、抽搐	(+)(+)	1.5克	6½月	正常	仍有浅昏迷抽搐停止	(-)(-)	显效	遗有四肢畸形	
应××	男	6	"	1½月	低热、头痛、呕吐	(+)(+)	847毫克	3½月	正常	消失	0~1/H.P.	显效	遗有视力减退	
何××	男	42	"	1½月	发热、头痛、脑膜刺激征阳性	(+)(+)	3.685克	8月	低热	消失	(-)(-)	显效		
孟××	男	20	"	2月	发热、头痛、呕吐	(+)(+)	3.594克	5½月	正常	消失	(-)(-)	痊愈		
高××	男	24	新形隐球菌脑膜炎急性白血病	8½月	头痛、呕吐、左眼失明，右眼视力减退	(+)(-)	1.075克	2月	正常	头痛呕吐好转	(-)(-)	有效	因白血病消化道出血死亡	

(二)真菌败血症1例:男性30岁,系灼伤后伤口感染白念珠菌,继之高热,血培养得白念珠菌。经用两性霉素B静滴26天,总量370毫克后热退,伤口愈合,血培养转阴,属痊愈病例。

(三)真菌性败血症及心内膜炎1例:为先天性心脏病手术后并发白念珠菌败血症及心内膜炎,血真菌培养多次均为白念珠菌;经用药2月,总量1.25克后热退,心脏损害好转,肝脾缩小,血培养转阴,属痊愈病例。

(四)肺真菌感染4例:其中男3例、女1例。年龄38~61岁,原发疾病均严重,2例为老慢支伴肺气肿,1例为肺癌,1例为肺细菌感染,4例痰培养均为白念珠菌,胸片均有炎症改变。经静滴两性霉素B 40天~8月、总量达1~4.07克治疗后,结果显效1例、有效2例、无效1例。

总计全身用药13例中,痊愈5例、显效4例、有效3例、无效1例;显效率69.23%,总有效率为92.30%。

二、局部应用

(一)两性霉素B气溶吸入治疗肺真菌感染15例:其中肺白念珠菌感染13例、曲菌及酵母样菌混合感染1例、黄曲菌及烟曲菌混合感染1例。7例的胸片呈小片状、云絮状阴影及肺不张;余8例则为老慢支,有支气管病变。经气溶吸入治疗后痊愈4例(其中2例肺部炎症阴影及肺不张均消失)、显效3例、有效4例、无效4例。

(二)真菌性角膜溃疡20例:均经角膜刮片及真菌培养证实,病原菌有烟曲菌、黄曲菌、茄病镰刀菌、腹孢镰刀菌等真菌,经治疗后痊愈13例、有效3例、无效4例。

(三)真菌性阴道炎98例:经治后86例的症状好转,真菌检查转阴,12例仍为阳性。

(四)真菌性肠炎4例:口服肠衣片治疗后显效1例,有效2例、无效1例。

总计局部应用共137例,结果痊愈103例、显效4例、有效9例、无效21例;显效率为78.10%,总有效率为84.67%。

三、副作用

(一)全身应用的13例中,有发热者11例,辅助给药后有不同程度减轻。4例血尿素氮轻、中度升高,5例出现低血钾症,1例的血清谷丙转氨酶升高,1例发生贫血,6例有轻度静脉炎。

(二)局部应用中除气溶吸入较大剂量后有轻度喉头刺激感、口服肠衣片1例有上腹不适外,余无明显副作用发生。

讨 论

近年来随着抗菌素、肾上腺皮质激素、免疫抑制药物等的广泛应用及一些心血管手术等的开展,深部真菌病的发病率相对增多。目前试制成功的两性霉素B为治疗深部真菌病的有效药物。

本文报告了国产两性霉素B的体外抗菌作用,对白念珠菌及新形隐球菌的最低抑菌浓度(MIC)均在0.05~0.2微克/毫升以下;体内对白念珠菌感染(小鼠)有良好保护作用。我们并进行了国产品对动物的急性毒性试验及血浓度测定,其结果均与进口两性霉素B相仿。

新形隐球菌脑膜炎的病死率,在尚无抗真菌药物的年代,几达100%,当两性霉素B问世以来,病死率下降至20~40%^[10]。华山医院所收集的1959~1974年间的新形隐球菌脑膜炎32例,其中30例应用进口两性霉素B^[11],11例死亡,病死率为36.67%。本文中所报告的7例新形隐球菌脑膜炎中,无1例死亡于该病,7例中痊愈及显效者6例,有效1例,虽病例数尚少,但也可看出国产品对脑膜炎的疗效优于进口两性霉素B,此可能与以往应用的进口两性霉素B大多系过期或变质药物,药效下降有关。

部份新形隐球菌脑膜炎患者在应用两性霉素B治疗好转后,可遗有脑脊液涂片隐球菌阳性的情况,本文报告的7例脑膜炎中并有1例呈上述表现。测定其淋巴细胞转化率结果偏低,即给予转移因子应用,每1~2周一次,共三月;脑脊液涂片以后即持续转阴,此可能与转移因子应用后机体免疫力提高有关,但因应用例数少,尚难定论。

两性霉素B全身应用时的发热反应较普遍,占84.6%,部分病例并出现肾功能损害及低血钾症,个别患者也可发生肝脏损害。因此其毒性反应较显著,在一定程度上限制了本品的临床应用,但经辅助用药发热反应可望减轻以至消失,因此反应严重被迫停用而不能完成疗程者也并不常见。

小 结

一、国产两性霉素B对真菌(白念珠菌、新形隐球菌)的体外、体内抗菌作用、急性毒性、静注后在血液中浓度等均与进口品相仿。

二、国产两性霉素B抗真菌感染的效果肯定,对

新形隐球菌脑膜炎的疗效尤为良好, 7例脑膜炎患者中3例痊愈、3例显效、1例有效。13例全身用药的显效率为69.23%, 总有效率为92.30%。局部应用137例, 显效率为78.10%, 总有效率84.67%。

三、国产两性霉素B全身应用时所见的副作用与以往国内外所报导者相仿, 发热反应、肾脏损害及低血钾症较为多见, 个别病例也可出现肝功能损害, 值得密切注意。

主要参考资料

- 1、上海第三制药厂
中国科学院微生物研究所: “链霉菌
上海医药工业研究院
4.1006”, 《微生物学报》(待发表), 1977年。

- 2、同上: “两性霉素B的研究试制”《医药工业》
8—9: 37, 1977.
- 3、邵林: “两性霉素B”《医药工业》(6):
30, 1976.
- 4、Antibiot. Ann. 579, 1955—1956.
- 5、Ibid., 981, 1957—1958.
- 6、Ibid., 666, 1958—1959.
- 7、Hildick-Smith, G., et al: Fungus
Diseases and Their Treatment. 395,
1964.
- 8、Science, 179: 584, 1973.
- 9、Antibiot. Ann., 566, 1955—1956
- 10、Brit. Med. J., 3: 29, 1969.
- 11、上海华山医院: 新形隐球菌脑膜炎(待发表)
1976年

国产麦迪霉素的药理研究

四川抗菌素工业研究所
四川医学院药理教研组

麦迪霉素即抗菌素10204, 是四川抗菌素工业研究所从四川南川药物所标本园森林杂草的土壤中分离到的链霉菌74—10204 (生米加链霉菌四川变种 *Streptomyces mycarofaciens* Sichunensis n. Var.) 产生的一个大环内酯类抗菌素。它的理化性质及仪器分析研究结果, 认为与国外麦迪加霉素 (Medecamycin) 相同⁽¹⁾。本文报告麦迪霉素的抗菌活性、毒性与吸收、分布、排泄等试验结果。

试验材料

试验品麦迪霉素 (10204), 四川抗菌素工业研究所制备, 为白色粉末, 略有苦味, 熔点121.5—123.5℃。比旋度 $[\alpha]_D^{25} -63^\circ$ (C₁, 乙醇), 溶于甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、苯等, 微溶于水, 不溶于石油醚及环己烷。效价单位为540微克/毫克。

对照品麦迪加霉素 (Medecamycin), 日本明治制药公司出品, 胶囊剂, 每囊200毫克。

方法与结果

一、体外抗菌试验

1、麦迪霉素与麦迪加霉素抗菌活性比较: 用试管两倍稀释法, 培养基为pH7.6肉膏汤加入稀释菌液, 经37℃孵育18小时, 观察结果。所试的细菌及最低抑菌浓度见表1, 2。

从表1, 表2可以看出麦迪霉素与麦迪加霉素对所试的各种细菌的抗菌活性 (MIC) 均完全相同, 两药对革兰氏阳性菌有较强的抗菌活性, 对部分耐红霉素的金色葡萄球菌有作用; 对所试的几株革兰氏阴性菌、真菌、分枝杆菌抗菌活性很低或无效。

2、麦迪霉素与红霉素、青霉素对金色葡萄球菌抑菌作用比较: 用上述同样方法对临床分离的金色葡萄球菌进行三种抗菌素的抗菌作用比较, 结果见表3。

从表3可见所试的12株从临床分离的金葡萄菌的试验证明均耐红霉素, 其MIC均 > 100 微克/毫升, 麦迪霉素对其中5株有较好抑制作用, 另外7株的MIC为 ≥ 100 微克/毫升, 由此可见麦迪霉素与红霉素间有部分交叉耐药性。青霉素对这些株的抑菌力均明显地比较红霉素为强, 麦迪霉素对其中的4株抗菌力比青霉素更好, 其余的则不及青霉素。

二、急性毒性试验

小白鼠体重19—20克，雌雄兼有，随机分组，分批进行试验。药物用10%阿拉伯胶配制。口服，皮下与腹腔注射均一次给药后观察7天，按简化寇氏法分别求其半数致死量(LD₅₀)。

试验结果表明麦迪霉素急性毒性较小，口服与皮下注射的LD₅₀均>6.0克/公斤。腹腔注射其LD₅₀≤3.0克/公斤，麦迪加霉素的口服LD₅₀>6.0，腹腔注射的LD₅₀≤3.0克/公斤。

表1 麦迪霉素与麦迪加霉素对革兰氏阳性菌的作用

菌名	培养基	MIC (微克/毫升)	
		麦迪霉素	麦迪加霉素
金葡209 P	营养肉汤	0.5	0.5
金4532*	"	>40	>40
金28572*	"	>40	>40
金15956*	"	>40	>40
金43877*	"	4	4
金8563*	"	4	4
金±*	"	20	20
金8*	"	2	4
金12*	"	2	2
金8573+	"	>40	>40
金7501+	"	>40	>40
金8580+	"	>40	>40
金8438+	"	>40	>40
金8435+	"	>40	>40
金2587+	"	>40	>40
金7512+	"	>40	>40
金SV	"	0.25	0.25
八叠球菌	"	0.025	0.025
暗样杆菌756	"	0.25	0.25
甲型链球菌	"	0.25	0.25
乙型链球菌	"	0.25	0.25
肺炎球菌	"	0.25	0.25
枯草杆菌	"	0.25	0.25

注：金SV为试验室训练耐力复霉素SV100微克/毫升；

*号为临床分离得到耐红霉素100微克/毫升的金黄色葡萄球菌；

+号为临床分离得到耐红霉素、卡那霉素、氯霉素、链霉素、新霉素为100微克/毫升，对庆大霉素轻度耐药的金色葡萄球菌。

表2 麦迪霉素与麦迪加霉素对革兰氏阴性菌、真菌与分枝杆菌的作用

菌名	培养基	MIC (微克/毫升)	
		麦迪霉素	麦迪加霉素
大肠杆菌	营养肉汤	20	20
痢疾杆菌	"	20	20
绿脓杆菌	"	>40	>40
卡他球菌	"	>40	>40
黑曲霉菌	沙保弱氏	>40	>40
白色念珠菌	"	>40	>40
草分枝杆菌	甘油豚肉汤	20	40
分支杆菌 ⁶⁰⁷	"	10	20

表3 麦迪霉素与红霉素对金葡菌的作用比较

菌名	培养基	MIC (微克/毫升)		
		麦迪霉素	红霉素	青霉素
金葡209P	营养肉汤	0.8	0.4	<0.2
" " 7701	"	25.0	>100	12.5
" " 7702	"	3.1	>100	6.25
" " 7703	"	3.1	>100	25.0
" " 7704	"	6.25	>100	6.25
" " 7705	"	12.5	>100	50.0
" " 7711	"	100	>100	0.4
" " 7712	"	100	>100	25.0
" " 7713	"	>100	>100	25.0
" " 7714	"	>100	>100	12.5
" " 7715	"	>100	>100	12.5
" " 7716	"	>100	>100	12.5
" " 7717	"	>100	>100	100

三、亚急性毒性试验

1. 大白鼠试验：大白鼠100克左右，雌雄各半，每组10只，药物以10%阿拉伯胶溶液配成混悬液，每日灌胃一次，麦迪霉素剂量为250、500与2000毫克/公斤，麦迪加霉素为500毫克/公斤，对照组给予10%阿拉伯胶溶液，连续给药一个月(星期日停药)。试验过程中每周称体重一次，最后一次给药后24小时处死动物并分别测定血红蛋白、白细胞、肝功(GPT)、及肾功(NPN)，对各主要脏器称重并进行病理组织学检查。结果见表4。

麦迪霉素与麦迪加霉素在所试验的剂量对大鼠体重、血象、肝、肾功及组织称重与不给药对照组相同，各组间无明显差异。病理组织学检查，麦迪霉素250与2000毫克/公斤/日，麦迪加霉素500毫克/公斤/日，

表 4

麦迪霉素口服对大白鼠血象、肾、肝功能影响

药 物	剂 量 (毫克/公斤)	体 重 (克)				血 红 蛋 白 (克%)	白 细 胞 (个/毫米 ³)	N P N (毫克%)	G P T (单 位 %)	
		用 药 前	用 药 后 周 次							
			1	2	3	4				
对 照	／	107.8	145.0	171.5	192.0	237.0	13.4	8.170	62.7	181.0
麦迪加霉素	500	130.4	138.8	170.4	192.2	241.8	12.8	9.475	68.3	166.0
麦迪霉素	250	116.0	150.0	178.0	197.7	256.3	13.6	6.150	70.0	166.6
麦迪霉素	2000	120.4	138.6	173.1	195.0	260.5	12.8	9.730	66.2	156.9

与对照组相似,均见部分脏器有轻、中度充血,每组各有1—2鼠的肝细胞有轻、中度浊肿炎细胞浸润,肾小管上皮细胞可见轻、中度浊肿,管型,其余各试验动物的脏器未见明显异常。麦迪霉素大剂量组(2000毫克/公斤/日)的组织病变要严重些,部分动物有胃粘膜脱落,个别还查见出血点。有四鼠肝细胞有炎细胞浸润,其中1只肝细胞有气球样变;有3只鼠肾小管查见管型,其中1只肾小球及肾间质出血。其它各动物脏器未见明显异常。

2, 家兔试验:白色家兔,体重1.5—2.0公斤,雄性,每组5只,麦迪霉素用10%阿拉伯胶溶液配制,每日晨空腹灌胃一次,共一个月(星期日停药)。第一批试验,麦迪霉素剂量为40毫克/公斤,用药前和用药后第2、4周后停药后的第25天分别检查血红蛋白、白细胞、G P T、N P N,并每周称兔体重一次,于试验结束后处死家兔,对各动物的心、肝、脾、肺、肾等重要脏器进行病理组织学检查。第二批试验选用40与400毫克/公斤/日两个剂量,同样进行上述各项检查。

试验结果表明麦迪霉素口服40毫克/公斤/日,连

续一个月,对家兔体重、血象及肝、肾功能均无明显影响,动物处死后各主要脏器未见药物引起的毒性病变。在第二批试验里,每日每公斤灌服40与400毫克组,服药四周,检查项目第一批未见明显改变,但是大剂量组(400毫克/公斤)动物处死后多数可见胃粘膜脱落,其中2只胃壁有出血点,其它脏器除充血、浊肿外,未发现药物引起的组织病理改变。

3, 犬的试验:健康犬9只,体重9—12公斤,全部雌性,随机分为3组,第一、二组分别口服麦迪霉素与麦迪加霉素,第三组为不给药对照组。药物剂量为每日40毫克/公斤,连续15日,给药前及停药后1日均称体重,检查血红蛋白,白细胞及其分类计数,肝、肾功能等,最后处死动物进行病理组织学检查。

表5的试验结果可以看出麦迪霉素与麦迪加霉素相同,每日按每公斤体重口服40毫克对犬的血象、肝、肾功能均无明显影响,动物的食欲、活动、大小便均正常。各脏器包括心、肝、脾、肺、肾、脑、肾上腺、消化道、生殖器官等肉眼观察未见异常。病理切片镜检各组织除一般充血、浊肿外,均未见到药物引起的明显毒性变化。

表 5

麦迪霉素与麦迪加霉素对犬外周血象及肝、肾功能影响

组 别	药 犬 号	剂 量 (毫克/公斤/日×天)	血红蛋白(%)		白细胞(个/毫米 ³)		G P T (单位%)		N P N (毫克%)		肌酐(毫克%)	
			给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
1	麦迪霉素 6	40×15	80	96	17,800	9,300	92	166	27.0	36.8	1.20	1.50
	12		84	90	14,400	8,100	94	78	31.6	27.0	1.20	0.50
	8		90	97	16,200	11,300	322	211	26.2	36.0	1.32	0.50
2	麦迪加霉素 7	40×15	90	100	23,100	14,000	98	103	34.0	42.8	1.50	1.50
	5		95	96	9,800	7,850	133	136	29.4	31.2	1.44	1.00
	1		82	100	19,900	10,200	21	60	21.2	42.0	1.50	1.00
3	不给药对照 4	/	85	82	14,250	14,150	144	116	28.0	34.0	1.80	1.42
	10		80	82	20,800	28,300	110	78	28.4	38.0	1.68	1.13
	15		84	80	24,600	23,200	133	105	17.5	35.7	1.26	1.82

注:各犬的白细胞分类计数,CCF、TT等给药前后无明显变化,从略。

4, 麦迪霉素对小鼠生长的影响: 小鼠13—14克雌雄各半, 随机分配, 每组10只, 每日按不同剂量将药物均匀混于饲料中, 自行摄食21日, 停药后继续观察至第30日, 实验期中隔4日称体重一次, 观察药物对体重的影响。

试验结果表明麦迪霉素与麦迪加霉素基本相同, 在所试验的剂量对小白鼠的体重增长无明显影响。各试验组与不给药对照组间无明显差异。

三、吸收、分布与排泄试验

1、家兔口服后血液浓度测定: 白色家兔2只, 体重2.5公斤, 以0.5% CMC配成的麦迪霉素混悬液200毫克/公斤, 空腹灌胃给药后于第 $\frac{1}{2}$ 、1、2、3、5、7小时, 从耳静脉抽血, 分离血清进行生物效价测定, 结果见图1。

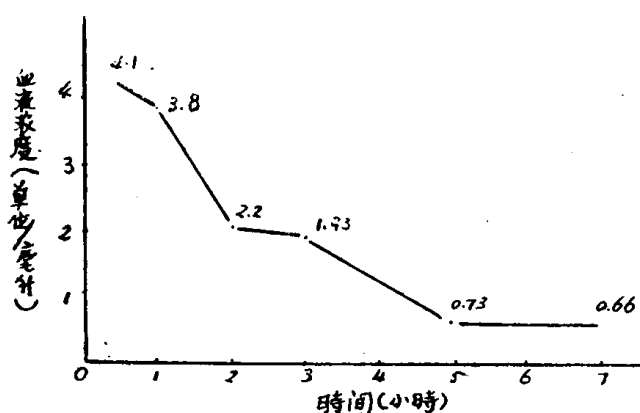


图1 家兔麦迪霉素 (200毫克/公斤) 灌胃后血液浓度测定

试验结果说明麦迪霉素家兔口服后吸收迅速, 服药半小时后血清药物浓度均值达到高峰, 每毫升为4.1微克, 第2、3小时降至2.2与1.93微克/毫升, 第7小时仅为0.66微克/毫升。以最小二乘法公式与 $T_{\frac{1}{2}} = -\log 2 / B$ 公式 (2) 计算其血清浓度半衰期 ($T_{\frac{1}{2}}$) 为2.4小时。

2、实验动物组织中含量初测:

(1)、家兔试验: 兔2只, 体重1.7~1.9公斤, 晨空腹一次灌胃, 麦迪霉素剂量为200毫克/公斤, 给药后第8小时处死, 进行心、肝、脾、肺、肾、脑组织匀浆及脑脊液中药物含量的生物测定。结果表明口服麦迪霉素后组织中含量极少, 个体差异也较大, 仅一兔于脾、肺、肾测得其含量为1.0单位/克, 其余未测得。

(2)、犬的试验: 亚急性毒性试验犬6只, 麦迪霉素及麦迪加霉素各3只 (见前), 于最后一次服药后的第24小时处死, 取心、肝、脾、肺、肾、脑等组织匀浆, 血、尿及胆囊中胆汁进行生物效价测定。

试验结果观察到每日口服40毫克/公斤, 连续15日, 停药后1日, 仅胆汁及肝测出药物含量, 其中麦迪霉素与麦迪加霉素胆汁分别为148 (77—215) 与156 (127—200) 单位/毫升, 肝的含量两药均仅有0.2单位/克湿组织。上述结果可以说明药物在组织中消除较快, 含量以肝为最高, 胆汁为其主要排泄途径。

3, 正常人吸收与排泄试验: 正常人4名, 间隔一周进行麦迪霉素与麦迪加霉素交叉服药试验。麦迪加霉素胶囊剂中含有耐酸赋型剂⁽³⁾, 麦迪霉素以粉剂装于上述相同的胶囊。受试者晨空腹一次服药物1.0克, 服药后继续禁食, 于第1、2、3小时抽取肘静脉血并收集第0—2、2—4、4—6小时尿样, 以杯碟加入二点法进行生物效价测定。

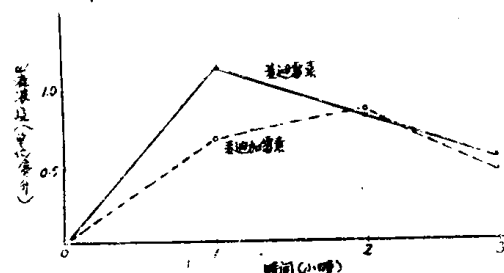


图2 正常人 (4名) 口服麦迪霉素与麦迪加霉素1.0克后血液浓度变化

试验结果表明正常人口服麦迪霉素后, 吸收较快, 第1小时血清浓度最高为1.13单位/毫升, 随后血液下降, 第2、3小时分别为0.87与0.57单位/毫升, 同前法计算其血清浓度半衰期约为2.2小时。麦迪加霉素在相同浓度下血液, 第1小时略低于麦迪霉素为0.64单位/毫升, 第2、3小时则与麦迪霉素相似, 分别为0.91与0.52单位/毫升。

尿中药物排泄量较少, 麦迪霉素与麦迪加霉素在6小时内的排泄量分别为27.802与21.679单位。在一次口服1.0克后, 6小时内尿药含量比较高, 平均可达50单位/毫升以上。

人空腹一次口服麦迪霉素与麦迪加霉素胶囊剂1克后, 呼吸, 血压, 脉搏及心电图检查, 服药后3、6小时与给药前无差异, 也未发现胃肠道不适及其他付作用。

讨论与小结

麦迪霉素 (抗菌素10204) 与麦迪加霉素抗菌谱基本相同, 对革兰氏阳性细菌有明显抗菌活性, 对一部分耐红霉素的金色葡萄球菌也有抑制作用, 而对革

兰氏阴性菌的大肠杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌、卡他杆菌、真菌及分枝杆菌等抗菌活性低。麦迪霉素对金黄色葡萄球菌的抗菌作用较红霉素更好，但两药之间有部分交叉耐药性。

2，麦迪霉素的急性毒性较低，小白鼠口服与皮下注射的 LD_{50} 均大于6.0克/公斤，此与文献报导的麦迪加霉素的急性毒性十分相似⁽³⁾。

亚急性毒性试验表明麦迪霉素与麦迪加霉素大鼠每日口服250或500毫克/公斤，连续一月，家兔每日口服40毫克/公斤，连续一月，犬每日口服40毫克/公

斤，连续15日，不论体重，外周血象、肝、肾功能均无明显影响，各主要脏器未发现药物引起的病理改变。但是当剂量过大，如大鼠与家兔每日口服麦迪霉素其剂量分别为2000和400毫克/公斤，连续一月虽耐受较好，未见动物死亡，血象、肝、肾功能没有明显的病变，但对部分可见胃粘膜刺激与脱落，其中2只有出血点。这与文献记载麦迪加霉素所见相似。麦迪加霉素此种刺激作用用羟丙基甲基纤维素单邻苯二甲酸耐酸保护膜处理后可减轻⁽³⁾。因而麦迪霉素临床使用应以耐酸包衣片或胶囊剂为宜。

表6 正常人口服麦迪霉素与麦迪加霉素1.0克后血液浓度测定

药名	血液浓度 (单位/毫升)			尿排泄量(单位)			
	1	2	3	0~2	2~4	4~6	0~6
麦迪霉素	1.13 (0.54~1.49)	0.87 (0.41~1.56)	0.57 (0.04~0.93)	11.066	9.955	6.781	27.802
麦迪加霉素	0.64 (0.11~1.67)	0.91 (0.13~1.21)	0.52 (0.09~0.92)	7.601	8.766	5.369	21.679

4，吸收、分布与排泄试验表明，麦迪霉素与麦迪加霉素相似，口服吸收迅速，血液维持时间较短，但有一定个体差异。家兔一次灌胃200毫克/公斤，半小时即达到血液高峰4.1单位/毫升与文献报告麦迪加霉素的4.5单位/毫升相似⁽³⁾，经计算其半衰期为2.4小时。人一次口服1.0克，于服药后1小时血液最高达1.13单位，于第2，3小时分别为0.87与0.57单位/毫升，半衰期2.2小时。作为对照的麦迪加霉素第1小时略低，随后则相同，这可能是麦迪加霉素商品胶囊剂中含有耐酸赋料处理⁽³⁾，使血中停留时间延长，而吸收速度略慢所致。

药物经尿排泄较少，人口服1克，6小时内尿排出量，不论麦迪霉素与麦迪加霉素均仅有2—3%左右。

动物一次给药(兔)或重复给药(犬)麦迪霉素与麦迪加霉素几个主要组织中的含量均较低或未测出。犬服药15天，停药24小时后，两药均仅有0.2单位/克肝湿组织，胆汁含量均较高，分别为148与156单位/毫升，而其它组织则未测得。似可证明本药与麦迪加霉素相同，在体内代谢消除较快，无积蓄

性，其消除途径也可能与麦迪加霉素相同，经肝代谢，胆汁与尿排泄。

综上述资料可以看出四川制成的麦迪霉素与麦迪加霉素的抗菌作用、急性、亚急性毒性和体内过程(吸收、分布、排泄)基本相同。它的毒性较小，吸收好，是有效的抗革兰氏阳性菌的大环内酯类抗感染抗菌素。

参 考 资 料

1、四川抗菌素工业研究所：抗菌素10204的初步鉴别研究(内部资料)，1976.3。

2、四川医学院药理教研组：正常人口服国产二甲胺四环素血清浓度与尿排泄量的研究 四川医学院学报(2)：91，1973。

3、Meiji Seika Kaisha, LTD. (Japan). Medecamycin (Medemycin), Summary of Basic and Clinical studies.

国产麦迪霉素治疗呼吸道感染306例报告

(附治疗白喉20例之效果)

成都军区总医院 蔡有章综合

中国医学科学院药物研究所及四川抗菌素工业研究所先后在广东大埔公社及四川南川寻找到麦迪霉素产生菌, 1974年起进行菌属鉴别、生产工艺、药理及药物剂型研究, 并分别与苏州第二制药厂、上海第四制药厂和四川制药厂协作, 制成供临床试用之药品, 经一系列工作证明该菌产生之抗菌素与日本之麦迪加霉素 (medicamycin) 完全相同。1977年6月在苏州鉴定会上定名为麦迪霉素。成都、北京、上海、南京、苏州、昆明、韶关等地医疗单位用该抗菌素治疗呼吸道感染共306例。结果痊愈242例, 占79%, 好转47例, 占15.36%, 无效17例, 占4%, 有效率为94.36%。在观察期间江苏新医学院亦曾用麦迪霉素治疗白喉20例, 取得良好之效果, 现一并报告如下:

(一) 病例选择及观察方法

所有病例均具有急性呼吸道感染之症状及体征, 并经X线及/或化验检查, 证实符合于细菌性感染者。所用之药物为麦迪霉素肠溶糖衣片剂, 成人剂量为每

日800—1200毫克/日, 药物规格为每片100毫克; 小儿剂量30—40毫克/公斤/日。治疗前后均作白细胞总数及分类检查。下呼吸道感染者作胸部透视或照片检查, 部份成人病例作了肝功、肾功、小便常规、咽拭子培养及痰培养等检查; 治疗期间尽可能不加用其它抗菌药, 只针对病情进行祛痰、镇咳等治疗。

(二) 疗效评定标准

症状、体征消失, X线及/或化验检查恢复正常者为痊愈; 症状、体征X线及/或化验检查中有2—3项明显好转而未完全恢复正常者为好转; 治疗前后上述项目基本无变化者为无效; 治疗过程中出现病情明显加重或合并症者为恶化。

(三) 治疗前用药情况

用麦迪霉素前曾用其它抗菌药或中药治疗者共64例, 其余之病例无明确之记载。此64例中以用四环素、青、链霉素、庆大霉素最多, 见表一:

表一 用药前使用抗菌药情况

土霉素	四环素	卡那霉素	青、链霉素	复方磺胺甲氧吡嗪	制菌磺	庆大霉素	氯霉素	红霉素	TMP SMD	中药
6	11	7	10	1	1	10	2	2	1	4

(四) 咽拭子及痰培养情况

咽拭子培养及痰培养分离出细菌者共162例, 其中以乙型链球菌最多, 共50株, 金色葡萄球菌次之, 共23株, 详见表二:

表二 咽拭子及痰培养结果

乙链	金葡	白葡	草链	肺炎杆菌	甲链	卡它	绿脓	大肠	产硷	变形	付大肠	甲链四联	甲链奈瑟	甲链卡它	奈瑟
50	23	1	7	1	17	12	2	4	5	3	6	1	2	9	5

(五) 麦迪霉素药敏情况

咽拭子及痰培养分离出之细菌曾作麦迪霉素药敏试验者共107株肺炎双球菌、乙型链球菌及白喉杆菌全部敏感, 金色葡萄球菌、甲型链球菌敏感者占绝大多数, 详见表三;

表三 麦迪霉素药敏情况

细菌种类	极敏	中敏	轻敏	耐药	总数
乙型链球菌	32	6			38
肺炎双球菌	8	1			9
金色葡萄球菌	5	7	2	2	16
白色葡萄球菌			1		1
草绿色链球菌				1	1
肺炎杆菌	1				1
白喉杆菌	1	12			13
卡它球菌		1		1	2
绿脓杆菌		1	1		2
甲型链球菌	4	12		1	17
产硷杆菌				2	2
变形杆菌				3	3
付大肠杆菌				2	2
合 计					107

(六) 治疗效果

按疾病种类分析其治疗效果，上感、肺炎、急性

支气管炎及慢性支气管炎急性发作之治疗率均较高，详见表四。

(七) 成人与儿童之疗效比较

由于部份资料未将成人与儿童之病例分别统计，故未能全部比较。现仅将分别统计之资料分析如下：成人组113例，痊愈89例占79.7%，好转15例占12.8%，无效9例占8%。故有效率为92.5%。儿童51例，痊愈44例，占86.2%，好转3例，占6%，无效4例，占8%，有效率为92.2%，两组基本相似，见表五。

(八) 治疗后症状及体征变化情况

从资料比较完整记录比较详细之62例中，分析治疗后症状、体征变化之情况，从表六可以看出，麦迪霉素之治疗效果，首先是体温降至正常，其次是咳嗽消失或减少，再其次咳痰消失或明显减少，最后才是体征消失。

(九) 麦迪霉素对白喉之治疗效果

江苏新医学院治疗白喉20例，其中成人7例，小儿13例，小儿之年令在4—12岁之间，均培养出白喉杆菌证实诊断，其中13株细菌作麦迪霉素药敏试验，极敏者1株，中敏者12株。临床分型：局限型17例，播散型3例，后者并用白喉抗毒素，前者未用。抗菌素使用情况：单用麦迪霉素19例，用麦迪霉素后并用青霉素1例，用药时间最长者10天，最短者7天，平

表四 麦迪霉素对不同病种之治愈率

病 种	例数	痊 愈	好 转	无 效	恶 化
肺炎（包括大叶肺炎及支气管肺炎）	165	125(75.75%)	31	8	1
脓 胸	8		5	1	2
血胸及支气管胸膜瘘	1				1
肺 脓 肿	20	6	6	8	
肺转移瘤伴继发感染	2		1	1	
支气管扩张伴继发感染	6		3	3	
急性支气管炎、慢支急性发作	87	58(66.7%)	22	7	
化脓性心包炎	1	1			
上 感	44	43(47.7%)		1	
渗出性胸膜炎	1			1	

表五

成 人 与 儿 童 之 疗 效 比 较

成 人 组	例数	痊愈	好转	无效	恶化	儿 童 组	例数	痊愈	好转	无效	恶化
上 感	30	30				上 感	14	13		1	
急性支气管炎	29	24	2	3		急性支气管炎	12	11		1	
大叶肺炎	24	20	2	2		大叶肺炎	6	5		1	
枝气管肺炎	10	9			1	支气管肺炎	13	10	2	1	
慢枝急性发作	9	3	5	1							
渗出性胸膜炎	1			1							
肺脓肿	6	2	3	1		肺脓肿	2	2			
脓 胸	4	1	3	1		脓 胸	4	3	1		
合 计	113	89	15	9		合 计	51	44	3	4	
百分数		79.4%	12.8%	8%		百分数		86.2%	6%	8%	

表六

治 疗 后 症 状、体 征 变 化 情 况

项目及例数	时间	24小时内	2—3天	4—5天	6—7天	8—14天	15天以上	合 计
体温降至正常例数		12	40	8	1	1		62
咳嗽消失或明显减轻例数			15	18	7	1	1	42
咳痰消失或明显减少例数			12	6	8	2		28
体征消失例数			7	11	8	2		29

均7.4天。治疗结果，痊愈18例，好转2例。用药后24小时内退热者4例，48小时退热者9例，72小时退热者4例，96小时退热者2例，平均退热时间为56小时。假膜消失时间：24小时2例，48小时7例，72小时2例，4天者3例，5天者4例，6天者2例，平均3.3天。

(十) 付作用

因部份资料之付作用和其它病种一并统计，难以看出治疗呼吸道感染时付作用发生之情况，故未将其列入。现仅将成都、昆明两地治疗呼吸道感染之135例作一分析。此135例中发生付作用者12例占9.4%，其中恶心3例，恶心呕吐伴食欲减退1例，头昏、胃区不适各3例，大便次数增多1例。治疗前后作小便常规检查22例，均无异常变化，肝功9例，肾功6例，心电图6例，前后比较亦无异常。1例肝硬变并发支气管肺炎用药12天，肝功损害无加重。

(十一) 麦迪霉素体外抗菌作用

上海华山医院抗菌素室以试管双倍稀释法测定麦迪霉素与红霉素对临床分离出的金色葡萄球菌及痢疾杆菌的抗菌作用，结果麦迪霉素对16株金色葡萄球菌之最低抑菌浓度在1.56—0.78微克/毫升之间（除2株对红霉素耐药外，其余14株的药敏均在1.0微克/毫升以下）。1株红霉素耐药菌（50微克/毫升）对麦迪霉素的敏感度为1.56微克/毫升。

4株痢疾杆菌对麦迪霉素均不敏感，而红霉素之最低抑菌浓度为12.5—1.56微克/毫升。见表七。

另外，上海中山医院细菌室就来自病房或门诊急诊分离的13株溶血性金葡萄菌（凝固酶大部份阳性）、4株白葡萄菌、1株草绿色链球菌作了包括麦迪霉素在内的12种抗菌素的药敏试验，结果麦迪霉素对革兰氏阳性球菌之作用和红霉素相近，13株溶血性金葡萄菌中12株对麦迪霉素极敏，仅1株耐药，8株对红霉素极