

抗 菌 治 疗 中 抗药性和药物浓度的测定

(德) Otte 和 Köhler 著

李 善 恒 译

人 民 卫 生 出 版 社

抗 菌 治 疗 中 抗药性和药物浓度的测定

(德) Otte 和 Köhler 著

李 善 恒 译

人 民 卫 生 出 版 社

一 九 六 三 年 · 北 京

內 容 提 要

在应用抗菌药物时, 如何测定病原微生物对这类药物的敏感度或有无抗药性, 以及对病人所用药量是否恰当等, 对正确治疗疾病来说是极为重要的措施。本书作者从临床角度出发, 结合丰富的实际经验, 介绍了各种抗菌素和抗菌化学药剂、人体内药物浓度和病原微生物敏感度的检验方法, 对于操作技术叙述较详; 同时并讨论了使用抗菌药物的一般原则。本书对于检验工作者、临床医生以及微生物学工作者, 都有指导和实用的意义。

Die Praxis der Resistenz - und Spiegelbestimmungen zur antibiotischen Therapie

Von

Professor Dr. med. habil. Hans-Jürgen Otte
Direktor des Hygiene-Institutes
der Medizinischen Akademie Erfurt
und

Dozent Dr. med. habil. Dr. rer. nat. Werner Köhler
Oberarzt des Hygiene-Institutes
der Universität Rostock

VEB GUSTAV FISCHER VERLAG·JENA
1958

抗菌治疗中抗药性和药物浓度的测定

开本: 787×1092/16 印张: 7 字数: 160 千字

李 善 恒 译

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京书刊出版业营业许可出字第〇四六號)
·北京崇文區觀子胡同三十六號·

中 国 科 学 院 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行·各地新华书店经售

統一书号: 14048·2660

1962 年 3 月第 1 版—第 1 次印刷

定 价: 1.00 元

1963 年 3 月第 1 版—第 2 次印刷

印 数: 3,001—4,800

著者原序

最近人們在抗菌素和化学治疗方面已获得了丰富的新知識;同时,不仅对临床医师,而且对实驗室工作的医师和技术員也不断地提出了新的要求。自从有了抗菌葯物以来,傳染病的治疗不是——象人們最初可能认为的那样——更簡單化了;相反地,如果要巧妙地运用这种治疗方法,非要配合一些精确的并且有些还是相当复杂的檢驗工作不可。可惜,这些工作并未被广大医务人員所通曉,以致常常因此而給病人带来不必要的損失。現在,甚至发展到有些草率地濫用抗菌素的趋向,这更是十分錯誤的! 每一个医师都应该一再明确,在我們手中掌握着的絕不是什么时新物品,而是葯物。

本书所归納的对抗菌治疗有关的重要檢驗方法,可供临床医师、微生物学工作者、檢驗員和医学生們参考之用。在討論了有关抗菌治疗的基本原則之后,它还指出了可行的檢驗方法以及如何給这些方法下评价。我們將这些方法詳細地介紹出来,希望給做实驗工作的医师和技术員提供一些有关实际操作的入門知識。同时,我們还尽量地注意到在生物学試驗中可能出現的、使試驗发生錯誤的因素。

應該說明一下,为了在个別的章节內叙述得更清楚,偶尔也不可避免地有些重复。

虽然本书不可能是尽善尽美的——这是合乎事物的发展規律的,因为抗菌工作的研究将不断給我們提供更新的葯物——,我們仍然希望,它能够成为一个在实际工作中和实驗室內的好顧問。

H. J. Otte 和 W. Köhler

譯 者 序

抗菌治疗是近代治疗学中极重要的一环,应用很普遍,但是,要确实保证良好的疗效,不给病人带来某些不必要的损失,同时又达到节约用药的目的,那就不是件容易的事情。首先,要求临床医师们做到有的放矢地使用抗菌药物,也就是在使用抗菌药物的时候不仅考虑到一般的用药原则,而且要确切地掌握病人体内的病原菌对抗菌素的敏感度,以及在病人体内抗菌素的浓度,从而在治疗开始时或在治疗的过程中能够很有把握地选用或改用最有效的抗菌素。

及时地给临床医师提供有关病原菌敏感度和病人体内抗菌素浓度的精确数据,作为制定或修改治疗计划的重要参考——这是细菌学检验室的一项重要常规工作。译者翻译本书的目的在于给做临床和检验室工作的同志们介绍一些有关这方面的重要原则和试验方法。

本书从临床实用的角度出发,结合作者丰富的实际经验,细致地归纳了有关各种重要的化学治疗剂和抗菌素的敏感度以及病人体内药物浓度的检验方法,同时也讨论了抗菌治疗的一般原则,可供细菌学工作者,高、中级检验员和临床医师的参考。它的极大优点是在叙述实验方法时极为详尽,稍有微生物学知识的人读了本书之后,都能正确地掌握这些试验的操作方法。原书中有若干标本、设备等的彩色图及照象图,为了减低书价,利于普及未予翻印。

在翻译过程中,由于译者外文及业务水平的限制,一定有不少错误或表达不够清楚的地方,希望同志们热心地予以指正。

译稿曾蒙四川医学院微生物学教研组林志靖教授与王道若讲师提出了许多宝贵意见,谨此致谢。

李善恒

1961年1月

目 录

总 论

1. 抗菌素和化学药物	1
2. 作用方式	1
3. 抗菌药物的抗菌谱	2
4. 敏感性和抗药性	2
5. 抗菌治疗的危险性和副作用	5
6. 抗菌治疗失败的原因	7
7. 测定体液中药物浓度的必要性	8
8. 使用抗菌治疗应注意的事项及检验程序	8

各 论

A. 磺胺类	10
I. 历史	10
II. 磺胺类的化学	11
III. 标准化	11
IV. 磺胺类的作用方式	11
V. 抑制磺胺类的物质	12
VI. 对磺胺类的敏感性和抗药性	13
VII. 测定抗药性的方法	15
VIII. 血液中浓度的测定	20
B. 青霉素	29
I. 历史	29
II. 青霉素的化学	30
III. 标准化	31
IV. 青霉素的作用方式	32
V. 破坏青霉素和抑制青霉素的物质	33
VI. 对青霉素的敏感性和抗药性	34
VII. 对青霉素抗药性的测定方法	36
VIII. 浓度的测定	45
C. 黄霉素	54
I. 历史	54
II. 黄霉素的性状和化学	54
III. 标准化	55
IV. 黄霉素的作用方式	55
V. 抑制黄霉素的物质	55
VI. 对黄霉素的敏感性和抗药性	55
VII. 抗药性的测定方法	56
VIII. 检出体液和排泄物中的黄霉素	57

D. 链霉素	58
I. 历史	58
II. 化学	58
III. 标准化	59
IV. 作用方式	60
V. 破坏链霉素和抑制链霉素的物质	60
VI. 对链霉素的敏感性和抗药性	61
VII. 测定抗药性的方法	62
VIII. 浓度的测定	64
E. 红霉素	66
I. 历史	66
II. 红霉素的性状和化学	66
III. 标准化	67
IV. 红霉素的作用方式	67
V. 破坏和抑制红霉素的物质	67
VI. 对红霉素的敏感性和抗药性	67
VII. 测定抗药性的方法	69
VIII. 浓度的测定	71
F. 碳霉素	73
I. 历史	73
II. 碳霉素的性状和化学	73
III. 标准化	73
IV. 作用方式	73
V. 破坏和抑制碳霉素的物质	73
VI. 对碳霉素的敏感性和抗药性	73
VII. 测定抗药性的方法	75
G. 新霉素	76
I. 历史	76
II. 新霉素的性状和化学	76
III. 标准化	76
IV. 新霉素的作用方式	77
V. 破坏和抑制新霉素的物质	77
VI. 对新霉素的敏感性和抗药性	77
VII. 抗药性测定法	78
VIII. 新霉素含量的测定	79
H. 四环素类	79
I. 历史	79
II. “四环素”的性状和化学	80
III. 标准化	81

IV. “四环素”的作用方式·····	81	III. 标准化·····	96
V. 破坏和抑制“四环素”的物质·····	81	IV. 对氨水杨酸的作用方式·····	96
VI. 对“四环素”的敏感性和抗药性·····	82	V. 破坏和抑制对氨水杨酸的物质·····	96
VII. 抗药性测定法·····	84	b) 氨硫脲·····	96
VIII. 浓度的测定·····	87	I. 历史·····	56
IX. “四环素”胶囊制剂内含量的检查法·····	88	II. 氨硫脲的性状和化学·····	97
I. 氯霉素·····	88	III. 标准化·····	97
I. 历史·····	89	IV. 氨硫脲的作用方式·····	97
II. 氯霉素的性状和化学·····	89	V. 对氨硫脲的抗药性·····	97
III. 标准化·····	89	c) 异菸肼·····	97
IV. 氯霉素的作用方式·····	89	I. 历史·····	97
V. 抑制和破坏氯霉素的物质·····	89	II. 异菸肼的性状和化学·····	98
VI. 对氯霉素的敏感性和抗药性·····	90	III. 标准化·····	98
VII. 抗药性的测定法·····	91	IV. 异菸肼的作用方式·····	98
K. 多粘菌素·····	93	V. 对异菸肼的抗药性·····	98
I. 历史·····	93	d) 链霉素和双氢链霉素·····	98
II. 多粘菌素的性状和化学·····	93	对抗结核药的抗药性的测定法·····	98
III. 标准化·····	93	A. 固体培养基上的试验·····	99
IV. 多粘菌素B的作用方式·····	94	I. 对氨水杨酸·····	100
V. 抑制和破坏多粘菌素的物质·····	94	II. 链霉素·····	100
VI. 对多粘菌素B的敏感性·····	94	III. 氨硫脲·····	101
VII. 抗药性的测定法·····	94	IV. 异菸肼·····	101
L. 抗结核药·····	95	B. 在液体培养基内的试验·····	103
a) 对氨水杨酸·····	95	Daddi 和 Lucchesi 二氏在动物身上测定	
I. 历史·····	95	对链霉素抗药性的方法·····	106
II. 对氨水杨酸的性状和化学·····	96		

总 論

1. 抗菌素和化学藥物

抗菌素(Antibiotika)是某些微生物的代謝产物,它們在濃度很低时对一定种类的病原菌仍有抑菌或杀菌的作用。

过去,化学藥物(Chemotherapeutika)与抗菌素两个名詞具有許多原則性的区别。从抗菌現象的历史(本书不打算詳述,仅在各論的某些章节中略为提及)可以看到它們之間的差异。

在微生物学这门科学奠定后的头几年內,許多微生物学家就已开始注意到抗菌(Antibiose)的概念。当时人們以为两种不同微生物的竞争(拮抗)是在同一培养基內表現出来的,并没有想到某种特殊物质的存在,更没有想到从中获得或提取任何有效的抗菌制剂。

化学藥物系来自化学——无生命世界;发展化学藥物的目的是在于它对傳染病病原体有特殊損害或杀灭的作用。

虽然历史的来源不同,但現在就其应用范围來說,抗菌素和化学藥物实际上没有什么区别,而且,大多数抗菌素的化学結構式都已經知道了,一部分还能够用人工方法合成。如果撇开磺胺类藥物而专談抗菌素,或者专討論化学藥物而忽視了青霉素、鏈霉素或氯霉素,都肯定是不对的。

抗菌素和化学藥物在傳染病的治疗学上起了根本性的而又有决定性的轉变,使临床医师和細菌学实验室工作者面临着一系列需要具备特殊知識的新任务和新課題。决不能認為,有了上述藥物的普遍良好疗效,傳染病的治疗可簡單化并少用些診斷方法就能解决的了。相反地,应用抗菌治疗时,診斷学(尤其是細菌学的診斷)比从前更为复杂、更为需要,而且更困难了。

2. 作用方式

直到目前为止,可惜我們对于抗菌藥物的一般作用方式較之其它有关的知識(無論是化学的、生物学的或藥理学的)知道得还少些。人們首先将各个抗菌藥物的作用大致划分成抑菌和杀菌两种。

抑菌作用是指抑制細菌的生长和繁殖。这时,細菌虽受到損害,但仍然是活着的;如果从对它們有害的环境轉移到另一比較有利的环境,就可以重新繁殖起来,也就是說,这个抑菌过程的早期是可逆的。抑菌的目的可以用多种不同的方法来达到。例如,用物理性的冰冻法和用化学性的、排除某些对微生物所必需的生长物质或酶系统的办法。这样一来,細菌不能再繁殖,也受到一定的損害,并且更易于被机体的破坏作用毁灭掉。Woods氏認為,磺胺类藥物的作用很可能就是这样的抑菌机制,氏認為对有些細菌繁殖所必需的对氨基甲酸为与其結構相似而作用却拮抗的磺胺类藥物所代替了。

杀菌作用則是指完全杀灭和溶解微生物,也就是一个不可逆的过程。至于抗菌藥物

在机体内如何发挥杀菌作用,我們还不知道,但是这个事实是肯定的:要达到杀菌的效果比引起抑菌作用需要更高的浓度。从許多实验研究结果可以清楚地知道,大多数(并非所有)常用的抗菌药物在试管内高浓度时都能达到杀菌的目的;然而这样大的浓度,在机体的血液内多半是不能达到的,当然在组织内(即感染部位)就更达不到了。

我們將抗菌药物区分为二类:(1)純粹属于抑菌作用的,如磺胺类、四圈素、氯霉素等;(2)在机体内可达到的浓度属于杀菌作用的,如青霉素和链霉素。有关这些作用方式的知識(抑菌或杀菌),对于抗药性的形成和合并治疗都有重要意义。

3. 抗菌药物的抗菌谱

抗菌药物只对一定种类的微生物起作用,对另一些則无效;根据临床观察和微生物学試驗的结果,各种抗菌药物的这些特性已被归納成抗菌谱。临床医师和微生物学家必須知道抗菌谱,这是治疗准确成功的先决条件。

图1系綜合各种抗菌药物的抗菌谱,从图中可以看出,有些抗菌药物只对少数的細菌有作用,即具有狭窄的抗菌谱,因此,应用这些抗菌药物时,必須根据精确的細菌学诊断,进行有的放矢的治疗,获得預期的结果。另一方面,广谱抗菌素的种类不断增加,它們不但对大多数的病原体有作用,而且对于生理情况下存在于机体内的細菌也有影响。临床家們往往事先不經過細菌学诊断,就使用广谱抗菌素,这是不应该普遍采用的办法。这种用藥法只能用于有救命指征而需要立即治疗的病例。甚至遇到这样的情况,还是有可能而且也有必要在治疗开始之前采取微生物学诊断用的标本;为了以后必要时調換抗菌药物使疗效更佳起見,也应该这样做。况且,从多方面看来,广谱抗菌药物也不是毫无害处的,例如它可以导致对生理性菌丛的扰乱(所謂傳染更換, Infektion swechsel)、抗药性形成和毒性的危險等。詳細內容将在各論討論。

图1所示的抗菌谱仅是一个粗略的概括,在叙述各种抗菌素时,还将分別的討論。

4. 敏感性和抗藥性

如上所述,每种抗菌药物仅对一定的病原微生物起作用,而对其它微生物則不发生作用。从病原体的角度來說,后一特性可称为“天然原发抗药性”,一般与图1所示的抗菌谱是相符合的。当然还应当指出,即使在抗菌谱内被列为对某种抗菌药物敏感的菌种中,虽事先沒有用过抗菌药物,也可有抗药性的菌株。在各种病原体中,这些具抗药性的菌种所占的百分比,对各种抗菌药物很不一致,約为0—20%或更多。在这里,我們指的是病原体的天然原发抗药性,且系对一种或多种抗菌药物而言。

我們从天然的原发抗药性的含义来看,就已經知道精确的微生物学诊断和抗菌药物敏感試驗的必要性。鉴定病原微生物和認識有原发抗药性的菌种,乃是施行現代的有的放矢治疗疾病的基础。但是,这只有通过檢驗才能做到。此外,檢驗工作有时也可以为許多傳染病的流行病学提供重要的綫索,近代的流行病学工作者不能再放弃这些資料了。不过也应该指出,有时很难将天然原发抗药性和获得性继发抗药性相区别。无疑,正如所有生物学現象一样,这里也有各种过渡的情况。

获得性继发抗药性乃指本来是敏感的微生物,在抗菌治疗过程中或在治疗之后,产生了抗药性。基本上可以把它看成是抗菌治疗中发生的一种并发症。我們必須尽力阻止这

		抗菌藥物	磺 胺 類	青 霉 素	鏈 霉 素	氯 霉 素	金 士 霉 素
革蘭氏陽 性球菌		化膿性鏈球菌	■	■	■	■	■
		肺炎雙球菌	■	■	■	■	■
		糞鏈球菌	■	■	■	■	■
		金黃色和白色葡萄球菌	■	■	■	■	■
革蘭氏陰 性球菌		淋病雙球菌	■	■	■	■	■
		腦膜炎雙球菌	■	■	■	■	■
革蘭氏陽 性杆菌		炭疽杆菌	■	■	■	■	■
		梭狀芽胞杆菌屬	■	■	■	■	■
		白喉杆菌	■	■	■	■	■
革蘭氏陰 性杆菌		大腸杆菌	■	■	■	■	■
		产气杆菌	■	■	■	■	■
		布魯氏菌屬	■	■	■	■	■
		志賀氏菌屬	■	■	■	■	■
		百日咳和流感杆菌	■	■	■	■	■
		肺炎杆菌	■	■	■	■	■
		綠膿杆菌	■	■	■	■	■
		普通變形杆菌	■	■	■	■	■
		沙門氏菌屬	■	■	■	■	■
		傷寒杆菌	■	■	■	■	■
螺旋体		苍白螺旋体	■	■	■	■	■
		回归热螺旋体	■	■	■	■	■
		鉤端螺旋体	■	■	■	■	■
分支杆菌		結核杆菌	■	■	■	■	■
		麻風杆菌	■	■	■	■	■
放綫菌		人型和牛型放綫菌	■	■	■	■	■
原虫		溶組織內阿米巴	■	■	■	■	■
立克次氏体		普氏立克次氏体	■	■	■	■	■
		摩塞氏立克次氏体	■	■	■	■	■
		立氏立克次氏体	■	■	■	■	■
		康納氏立克次氏体	■	■	■	■	■
		恙虫病立克次氏体	■	■	■	■	■
		貝納氏科克斯氏体	■	■	■	■	■
		小蛛立克次氏体	■	■	■	■	■
		普氏(Brill氏病)立克次氏体	■	■	■	■	■
病毒	大	原发性非典型性肺炎	■	■	■	■	■
		鸚鵡熱	■	■	■	■	■
		腹股溝淋巴肉芽腫	■	■	■	■	■
	小	狂犬病	■	■	■	■	■
		麻疹	■	■	■	■	■
		流行性腮腺炎	■	■	■	■	■
		脊髓灰質炎	■	■	■	■	■
		天花	■	■	■	■	■
		水痘	■	■	■	■	■
		傳染性單核細胞增多症	■	■	■	■	■
		甲乙型流感	■	■	■	■	■
		帶狀疱疹	■	■	■	■	■

图1 抗菌素和磺胺类的抗菌譜

些并发症的发生。这就給微生物学工作者提出了一个特殊的任务。

获得性继發抗药性显然不仅与細菌的种类有关，而且更决定于所用的抗菌藥物。現在，可以說：任何一种藥物都有它的抗药性升高的固有型。从临床和實驗室观察的結果我們知道，在鏈霉素的作用下，某些細菌抗药性的形成比在青霉素的作用下快得多，而且抗药性的程度也更强。于是，可将抗药性升高得快而强的称为鏈霉素型；升高得較慢而程度也較弱的称为青霉素型(Water 和 Heilmeyer氏等)。过去，牛津工作組的人們已經知道，某一种細菌对一定的抗菌素所获得的抗药性是特异的；例如，对青霉素已产生抗药性的菌株，仍然可以对鏈霉素敏感，只要以前沒有用过这种抗菌素，同时又碰巧沒有原发抗药性的存在。

几年前时常討論的“交叉抗药性”，由于后来对各种抗菌素的化学結構式有了了解，今日已經大部分闡明了。交叉抗药性出現于一些結構式相类似的、因而作用方式也相似的抗菌藥物，例如，金霉素和土霉素，以及各种磺胺类藥物之間。交叉抗药性多半具有以下的特殊性，即常在实际做細菌抗药性測定时，只要用上述两种藥物之任何一种做試驗，結果就可以推断菌株对另一种藥物的敏感性。这将在各論中予以詳細討論。

菌株的抗药性能否改变这个問題有着重大的治疗学和流行病学的意义，很早就已从多方面着手試驗，以期得到解答。有关抗药性的恒定和損減的問題，与下面试图解釋菌株抗药性形成机制的学說有密切的关联。当然，这里还是要区别开天然原发抗药性和获得性继發抗药性。

天然原发抗药性原則上是不会遭到損減的，因为，肯定地这是某一种微生物或是一群敏感微生物中具有原发抗药性的一种菌种的恒定的遺傳特征。

比这更重要的是获得性继發性抗药性，目前对它的認識尚不一致。通过实验方法，用闕下剂量来处理一些細菌，已成功地使之产生抗药性。在許多情況下，將它們在不含抗菌藥物的环境中作多次傳代，又能够分离出一些重新具备原来敏感性的細菌。这些实验結果似乎排斥了抗药性恒定的說法。

但是，又有一些与此有关的实验資料証明，假如一种細菌受到某种抗菌藥物的長時間作用而获得了抗药性，那么这种抗药性可以保留下来，而且是可以遺傳的。

这两种互相矛盾的观察結果怎样能統一起来，目前尚难以肯定。不过，两种現象都已在体内得到証实，尽管一般推論在临床上抗药性的損減是不可能的(对慢性傳染病，尤其对結核病也許是例外)。

这两种事实还指出，抗药性的形成在各种微生物之間和对各种抗菌藥物來說，都是不一致的；它是因菌种、抗菌藥物的作用方式和作用环节的不同，而在生物学上彼此相异的。对一些已有抗药性損減先例的病原微生物來說，人們可能阻止或至少延緩抗药性的形成，这在理論上是成立的。

这些实验原理用于临床上已收到良好的效果。現在对一些慢性傳染病(如結核病或亚急性細菌性心內膜炎)采用合并抗菌藥物治疗和所謂間歇治疗，已經能够在較長時間內阻止抗药性的形成。

从上述临床和細菌学的观察結果看来，在抗菌治疗中抗药性形成的机制問題，是不难理解的。虽然人們已做了許多实验，也提出了不少对进一步探討不可忽視的学說，但是这个问题到今天还不能認為已經得到明白的解答。

首先提出的是所謂“适应学說”(Adaptationstheorie)。它認為抗藥性的形成似可解釋為簡單的習慣性，可與病人對催眠藥或其他藥物的習慣性相比擬。認為敏感菌株适应了新的代謝條件，即以另外一些經過改造的酶代替了某些被抗菌藥物破壞或滅活了、特別重要的酶。這種過程是與抗菌藥物作用的持續時間和程度成比例發展的，這就可以解釋為什麼抗藥性是連續地、緩慢地增強着的。一旦抗菌藥物的作用消除之後，這種已經改變了的代謝狀態可以保留下來(持續性的改變)，或者可以消失，後者可以說成“抗藥性損減”。此外，這種學說有時還可能解釋在實驗中看到的奇事，就是賴藥菌株的形成。但後一種現象是極罕見的，在臨床上也很難精確地觀察到。雖然一種病原微生物受到某種抗菌藥物的作用後，必然會產生某些適應，這樣的想法大致上是对的；但是，Alexander、Newcombe、Hotchkiss、Cavalli、Luria 及 Demerec 等氏的研究都指出，抗藥性形成的過程不可能這樣簡單地予以說明。所以，這種學說現在已遭到摒棄。

“驟變學說”(Mutationstheorie)認為，在抗菌藥物的作用下，微生物的遺傳因子發生了變化。但是，單用這種學說還是不能解釋在抗藥性形成過程中出現的所有問題；最重要的是，它與各種抗菌素都有不同的抗藥型的研究結果是相矛盾的。

“淘汰學說”(Selektionstheorie)是從以下的假定出發而建立的。就是一種菌株不是純由一種菌體組成，而是由敏感的和抗藥的兩部分以一定的相互比例而組成的。目前，借助於單細胞培養的研究方法，已經能夠將這種假定証實了。根據這個假定，如果某一菌株內對某種抗菌藥物抗藥的組成部分少於5—10%，就是敏感的菌株。如果通過抗菌藥物的作用，使敏感的細菌大量死亡，抗藥的部分就相對地增加，這樣淘汰的結果，就形成了抗藥菌株。

據Luria、Demerec、Newcombe 氏等最近根據確實的研究結果，必須將後兩種學說(驟變和淘汰)結合起來解釋細菌抗藥性的形成。通過抗菌藥物的作用，引起了驟變性變化(這種改變可用 Hotchkiss 氏染色體圖表上的固定位置來表明)，也由於敏感部分的消亡，原來抗藥的或已轉變成抗藥的細菌就占優勢。雖然這兩種過程在許多情況下是同時發生的，但並非經常如此，或並不是經常這樣表現出來。許多抗菌藥物，尤其對那些緩慢抗藥型的抗菌藥物來說，以及在大多數慢性傳染病中，淘汰作用肯定地遠遠超過驟變作用。另一方面，驟變和淘汰兩種作用的結合解釋了快速抗藥型，也解釋了為什麼用大劑量的鏈黴素也不能阻止抗藥性形成的事實。很多與此有關的、非常有趣的細節問題不能在本書內深入討論，因為這裡只打算介紹一些細菌學試驗的技術操作、判斷結果和應用的基本知識。不過，因為與基於驟變變化所產生的抗藥性有關，所以也要在這裡對 Bloch、Herrmann、Meissner、Freerksen、Peizer 等氏關於抗藥性增強和毒力減弱兩特性相聯系的著作發表一些看法。有不少一部分對異菸胺抗藥的結核桿菌同時也失去了對豚鼠的病原性，這一觀察結果的意義，我們絕不低估它。當然，類似的現象也曾在一些生長快速的細菌中觀察到一些。然而，必須對下述近似而又危險的推論提高警惕——認為對異菸胺有抗藥性的結核桿菌對人類已無致病性了。臨床的觀察和用這些菌株作實驗室感染的結果，都無可爭辯地否定了毒力有所減低的說法。

5. 抗菌治療的危險性和副作用

由於抗菌力強的藥物在全世界的應用日益增加，近年來已經累積了一些經驗，說明這

种治疗还是有危险性的。在开始广泛使用这些药物时,就曾发生过一些意外的不幸事件,有时累及个人,有时也引起许多传染病流行病学上的改变。虽然一般说来,预防这些副作用的主要责任落在临床医师肩上,但是微生物学家根据细菌学诊断和抗药性测定试验推荐药物的时候,也必须明了,这些药物有时也可使病人遭到不可补救的损害。此外,在许多情况下,只有微生物学工作者才能证实治疗过程中已经发生了所谓的传染更换。同时,最先知道某种传染病流行情况有变动的人不是临床医师,而是工作细致的微生物学家。因此,这里将一些已知的对于微生物学家有关的最重要的危害性归纳如下。

1. 病原菌对抗菌药物能产生抗药性,已在前一章详述。这不但关系到个别病人的命运,而且还能改变某种本来有一定规律的传染病的流行情况。有时,在医院或产院中流行抗药的病原性葡萄球菌感染时,很难加以扑灭,就是这个原故。今天还常听见有人说,有些链球菌对青霉素的抗药性是不容易增强的,但是我们也须警觉地注意到,现在已经难得看到象多年以前所说的并且在文献上记载的那样良好的预后了。因此使人感到在诊断和治疗工作中,将一切病原菌抗药性形成的危险性都看作同样的大和同样的急,是比较恰当的。只有这样,才能够有效地运用仍然带有很多危险性的抗菌治疗。每一个医师都应该想到,我们手中所掌握的抗菌药物不是什么时髦的东西,而是药物!

2. 新近发现的抗菌药物,特别是那些广谱抗菌素,对存在于机体内的生理性菌丛的损害,将会大大影响到自然的拮抗作用。例如,正常情况下存在于肠道内的大肠杆菌和分枝乳杆菌(*Bifiduskeime*)可能大为减少了,以致其它的一些原属于非病原性的微生物占了上风,于是削弱了天然的防御力量,从而导致严重的病象。“在广谱抗菌素治疗的蔽护下”,诸如变形杆菌和绿脓杆菌大量地增殖,不断增加的真菌感染以及那些尚难于解释的、大部分由抗药性葡萄球菌大量增殖引起的、常常导致死亡的小肠结肠炎,都是与此有关的。Walter 和 Heilmeyer 二氏从临床的角度很恰当地将这种过程称为抗菌治疗中的“传染更换”。微生物学家们也常在慢性尿路感染、呼吸道混合感染、小肠结肠炎的病例中,遇到这种传染更换。往往在经过一段疗程之后,出现另外一些本来不存在的抗药性细菌,它们继续引起临床症状,甚至常常使之恶化,且对任何治疗均不见效。除此之外,生理性肠道菌丛被消灭后,还会出现维生素缺乏症状,特别是维生素B和K的缺乏症状,这又给病原体的重新侵入准备了条件。

3. 此外,在抗菌治疗中还会发生的副作用就是文献中记载了很多的药物的毒性作用和变态反应。已知的如青霉素、链霉素和多粘菌素,在很高浓度时对神经是有毒性作用的;四环素对肝脏的毒性也不能否认;氯霉素可抑制造血系统的功能,偶或加以损害;新霉素对肾脏也是有毒性的。所有这些毒性损害(目前看法已多趋于一致),实际上都是可以用正确的剂量避免的。详细内容可见临床和药理学方面的文献。比较多见的变态反应,如荨麻疹、血管神经性水肿、接触性皮炎、致死性过敏反应等,一般在给具有素质的患者于体表面用药时,如用软膏、粉剂、滴剂和含片等,可以见到。将药物制剂进一步纯化以及针对病菌使用药物时,这种现象一般地已经少见,但目前仍须估计到这些副作用发生的可能性。

4. 用抗菌药物快速地杀灭了机体内部起免疫作用的病原体后,机体的免疫性会受到损害这个问题讨论得已很多,但迄今尚未搞清楚,这对正接受治疗的病人很重要,同时对流行病学家们在观察传染病流行过程的时候也有很重要的意义。如果早期治疗,病原体很

快就消灭,机体还没有来得及产生特异性抗体。从临床方面也证明,现在复发的例子比从前未用抗菌素的时候要有些。复发率特别显著的是伤寒,猩红热则较少些。这里产生了一个问题,当轻症猩红热流行的时候,是否可以完全不采取抗菌治疗,借以促进人群的自然免疫。这种想法最初很引人注意。但是我们还应坚持,一旦疾病发生,如果有可能给予准确的、无害的抗菌治疗,就应该治疗,尤其对病人从大的方面来看,复发的害处到底还是要小些;一般传染病的流行,与其用放弃治疗的办法来预防,不如用预防接种更佳。当考虑到上述一系列问题时,仍该想到后一久经验证的方法。

6. 抗菌治疗失败的原因

抗菌治疗一开始使用,很快就以惊人的疗效鼓舞着人们,但是接着也很快地出现了一些治疗失败的报告。这些失败的例子,过去和现在都常常是由于对抗菌药物的实际了解不够和使用不当所造成的。除了一些自始至终被认为抗菌治疗无效的情况之外,这里列出一些经常不够注意的、与抗菌治疗失败有关的原因。

1. 抗菌素如果保存不当和贮存过久,其效力就会或快或慢地遭到不同程度的损失。每批抗菌素都应该通过国家检验,同时注明有效日期,使用时必须无条件地遵守有效日期。已经溶解了的药物在短期内就失效。更详细的问题将在各论的章节中讨论。

一旦对药物制剂的效能发生怀疑时,就必须经过微生物学家作效价测定后才能使用(参阅各论中“浓度测定法”的章节)。如果使用这些效能减低的制剂,即使疗程和剂量都足够,也不能达到抗菌治疗预期的基本要求。

2. 如果不注意最适合的用药方法,在治疗某些疾病时又不考虑药物的吸收部位,就会阻碍药物的吸收,以致在血清、胆汁、脑脊液、尿液和组织内不能达到足够的浓度。只要怀疑吸收可能有障碍和发生对敏感细菌的治疗失效时,都应该用本书各论中所述及的方法测定血清中达到的浓度。

3. 血清中药物的浓度可以视为衡量组织内药物浓度的根据,因为测定活体组织内的含量还不可能做到。在正常情况下,在最适当的用药法中,血清和组织中抗菌药物的浓度有一定的规律性,可以用曲线来表示,而且随时均可查考。必须将阈值血清浓度(不管是什么原因引起的)看成是治疗失败的决定性原因。

4. 很多抗菌药物都有些特殊的拮抗物质。在生理情况下,某些组织内含有的拮抗物质浓度很高,那末,即使血清中的浓度是足够的,药物的作用仍受到抑制。例如,脑组织内的肌醇(Inositol)就是链霉素的生物性拮抗物质。此外,由于微生物产生某些酶(例如,产生青霉素酶的抗药性葡萄球菌)、pH 的改变,或将互相拮抗的抗菌药物合并应用,都能使抗菌药物的效能大大受损。

5. 很多例子说明,虽然已使血清含量达到所需的浓度,但由于某些特殊的病理解剖改变,在感染部位达不到足够的浓度。如许多脓肿、坏死、梗塞病灶、慢性扁桃腺炎,特别是长期患亚急性细菌性心内膜炎发生了层积形成(Auflagerung)的病例,弥散作用受阻,单用抗菌治疗就不能消除感染。

6. 应该再次强调指出,错误的或不精确的细菌学诊断也是抗菌治疗失败的主要原因。不难见到,有时培养出来的不是传染病的真正病原体,而是一株无关的伴随着存在的微生物,后者偶然地对某种抗菌药物敏感,但对真正的病原体却是抗药的。

虽然在大多数情况下，測定細菌对抗菌藥物抗药性試驗的結果常与临床上治疗的成敗相符合，然而絕不能忘記，前者毕竟是試管內的試驗，它固然提出了对治疗不可缺少的重要根据，但不是100%地与体内情况相等同。如果机体的抵抗力很弱，即使病原体的敏感性良好，且也用了最适当的剂量，但也往往不能避免恶果。这种“失敗”当然不能归咎于抗菌藥物了。

可喜的是，也有一些相反的例子(虽然罕見)。这就是在机体内的实际效果比从敏感試驗估計的要好。这并不是檢驗方法的錯誤，主要是由于机体有天然的或获得性的抵抗力所造成。

7. 測定体液中藥物浓度的必要性

根据一般化学疗法的某些基本規律，虽然也可以算出应用抗菌藥物后血清內的平均濃度，但对某些特殊病例來說，高低的差异仍然很显著。正如在前章中所討論过的，藥物制剂的效能、用藥方法、吸收和弥散的情况、特殊的拮抗物質等都起着很大的作用；单用这些事实，已經說明測定濃度至少可以达到核对的目的。

但是，还有其它一些方面也不容忽視。今天我們已知道，应用抗菌藥物时常可发生蓄积作用，所以，正如許多学者的研究工作所指出的，最好分別地看待个别病人血清与組織內藥物濃度的动摇情况。此外，抗菌藥物在体液中的含量在某些程度上是与腎脏和心脏机能、各种組織被膜的透过性、全身水分的調节以及一些其他的因素有关的。因此，即使病人体内已达到相当的蓄积程度，也不一定收到更大的疗效。相反地，尤其是乳嬰和小儿的排泄作用多半較快，濃度的下降也快。这两种动摇的可能性当然是不希望发生的。有时，由于腎脏功能不全，使血清內的濃度大大增高，結果常产生意外的副作用，甚至可达到接近危及生命的毒性濃度；而濃度下降过速，必然迫使我們改变授藥方式(如改用点滴注入法)，否則得不到疗效，而至多仅使病原体产生抗药性。只有測定血清、胆汁、尿液、脑脊液、关节穿刺液、甚至可能地測定組織本身的濃度，才能幫助我們了解这些特殊情况，也只有这样，才能清楚地知道抗菌藥物在体内的分布情况。不过，要求普遍地采用这些方法，对病人、治疗医师和微生物学工作者也似乎是过分了。

8. 使用抗菌治疗应注意的事項及檢驗程序

根据总論中所討論过的內容，要取得准确而有預期疗效的抗菌素和化学藥物治疗，特別要注意和了解以下几点：

1. 从临床的角度来判明，所患的某一种傳染病必須要用抗菌治疗。
2. 在开始治疗以前，需要无条件地采集为精确微生物学診斷用的檢驗材料，而且尽快連同临床診斷或假設診斷一起送到有关单位。
3. 必須用显微镜和培养的方法找到真正的病原体。只有一种病原体还是混合傳染？要注意伴随存在的微生物或繼发性的污染！
4. 根据微生物学診斷的結果，測定該病原体对拟采用的抗菌藥物是否有良好的敏感性。对待混合傳染的病例，应分別測定各純培养的敏感度。有时需要作多种抗菌藥物的敏感度試驗，而采用最有效的一种。選擇藥物时应考虑到对生理性菌丛的影响。應該經常尽量选用抗菌范围狹窄的抗菌藥物。

5. 用藥的劑量應足夠地大，時間應足夠地長，以期有效地防止抗藥性的產生。
6. 應用規定的劑量，是否就可以在感染部位經常保持足夠的抗菌藥物的濃度了呢？有無特殊的病理解剖改變或伴隨存在的其它疾病，以致大大減弱了藥物的彌散作用呢？如果有這些情況，就要測定血清和組織的濃度。
7. 在治療過程中會發生傳染更換嗎？治療後會復發嗎？要常作細菌學檢查！
8. 如果局部使用抗菌治療可望發生更大的療效，則寧可採用局部治療或至少同時應用。
9. 應時常在治療過程中作微生物學的核對檢驗，以便早期發現菌株的抗藥性、傳染更換以及其他造成治療失敗的原因，從而及時改變治療方法。對細菌學工作者極重要的一點是，如果材料是在抗菌治療過程中採集的，那就應變換培養方法。
10. 治療結束後1—2日，最好再做一次微生物學檢驗，以證明感染是否全被消除了。

從上述這些簡短概括的要求（對特別為難的病例，當然還要增添一些）看來，微生物學檢驗室就該有一定的檢驗程序。

· 首先要想到，抗菌藥物測定試驗是一件刻不容緩的工作，要儘快地將結果送到臨床家的手中，因為有時病人的生命有賴於快速地給予準確的治療。臨床家們常常對檢驗結果要求比一般可能更急的心情，是完全可以理解的。如果有救命指征存在，則臨床醫師一般仍然立即開始治療，而微生物學檢驗的結果可以用來証實診斷，或作為改變治療方法的根據。

1. 收到檢驗材料後，立即作一原始塗抹標本，試求作出臨時性的診斷。把這份沒有經過培養診斷就直接送來的檢驗材料進行接種，對於抗藥性快速試驗是很重要的。

2. a) 同時作液體和固體培養，以求網羅可能存在的一切微生物。如果材料是在治療過程中採集的，最好在培養物內加入用於治療的抗菌藥物的拮抗物質，或者增加培養基的量，以改變接種材料與培養基量的比例，借以由稀釋而降低培養物中的抗菌藥物的濃度。

- b) 根據原始塗抹標本所假定的初步診斷，立即接種一套平皿，以求大概地指示出是否為抗藥性微生物。至於定量試驗，常在以後用純培養來補做。

3. 用連續稀釋試驗法測定該病原微生物對有關抗菌藥物的敏感度。

4. 在治療過程中作各種體液內藥物濃度的測定，確定該濃度對這種微生物是否有效。必要時，用從病人身上分出的菌株與病人血清作試驗。

5. 在治療過程中或在治療之後所作的任何微生物學核對檢驗，如果有陽性結果，當然都應該作抗藥性測定。

各種試驗法及其他一切注意事項、困難和錯誤的來源，將在各論中討論各種抗菌藥物時分別深入地論述。

各 論

A. 磺 胺 类

我們今天正处在抗菌治疗的時代，但仍然不可避免地要遭受到許多波折。有些微生物已經表現出对某些抗菌藥物具有显著的抗藥性，以致在未来的岁月中，在治疗某些傳染病时，不能再使用它們的机会将有增无已。仅举葡萄球菌对青霉素的抗藥性为例，虽然这是一个极端的例子，也可說明一些問題。对于这种常見的、在第二次世界大战时熟知它的为害性的創伤感染病原菌，青霉素一向是有良好的疗效的。但是今天呢？使我們失望的是，在作抗藥性測定試驗时，一再遇到葡萄球菌的强大抗藥性。最常見的是金黄色葡萄球菌，它近来特別作为产妇緩发性乳房炎的病原菌而出現。从这些病人的脓液培养出来的菌株，几乎沒有一株对青霉素敏感。由于我們目前仍处在抗菌素供应量不足的境地，如四圈素仪能在有限的範圍內使用，而对葡萄球菌特別有效的紅霉素一般还不能应用，所以应该重新多采用易于得到的磺胺类药物，这是很容易理解的。而且这也是恰当的。在1955年，我們从公共卫生研究所抗藥性測定試驗的結果清楚地看到，磺胺类药物使用的曲綫开始上升了。当然，将来会有一天，正如在藥物銷售市場上常見的一样，它还会下降而让位給一种作用比磺胺类药物更强的新的抗菌藥物，直到病原菌对那些抗菌藥物又产生抗藥性为止。这种变更将永久地周而复始。

I. 历 史

磺胺类药物的发现和創用，是德国科学研究工作中光荣的一頁。以此項工作获得諾貝尔奖金的 Gerhard Domagk 教授，于1935年，在德意志医学周报250頁以“論細菌性傳染的化学治疗”为題，发表了他的实验結果，轰动全世界。这些工作可追溯到1932年，当时 Mietsch 和 Klarer 二氏开始改良含磺胺偶氮染料的合成，以求得到用于化学治疗的藥物。这些染料其实早在20年以前就由 Hörlein 氏为了紡織工业的应用而制成。随着巨額投資，在德国染料企业 IG Farbenindustrie 的实验室和 Wuppertal-Elberfeld 药厂开始了这项工作。

做这样繁难的工作需要投入多少資金，可以用土霉素的例子來說明，而且这种抗菌素的发现还是以过去制造其他一些抗菌素的經驗作为基础的。为了找寻这种新抗菌素，曾有55个科学家工作了两年半，約檢驗了十万份土壤标本，而实际可以应用的只有一株霉菌——皺裂鏈絲菌，耗費了四百万美元。

为了制造扑疟嗪 (Plasmochin) ——在 Elberfeld 药厂合成的一种抗疟化学治疗剂，不得不設計和合成一万多种化合物(引自 Schaumann 氏)。今天我們已知的磺胺类化合物有5,000余种，它的需要量也是浩大的。

再回头来談談磺胺类的历史。Foerster 氏于1933年5月17日在 Düsseldorf 皮肤病学协会报告了第一个用磺胺类治愈的病例。治愈的是一个患有严重葡萄球菌性敗血症的十个月大的男孩，所用的藥物是 Streptozon，即后来所称的百浪多息 (Prontosil)