

抗菌素与化学疗法

〔英〕 I. 加罗德等著

旅大市《科技译文》
编译组医疗小组 译



旅大市科学技术情报研究所

1 9 7 4

抗 菌 素 与 化 学 疗 法

〔英〕 L.P.GARROD 等著

旅大市《科技译文》
编 译 组 医 药 小 组 译

旅大市科学技术情报研究所

—1 9 7 4—

编 者 的 话

为了适应我市医药卫生事业的迅速发展,根据医务工作者的要求,遵照毛主席关于“洋为中用”的教导,我们组织翻译了英国丘吉尔·利文斯通 (CHURCHILL LIVINGSTONE) 出版社出版的《抗菌素与化学疗法》一书 (1973年第四版)。

本书主要介绍了各类抗菌素和磺胺类等其它抗菌药物。全书分上下两篇。上篇叙述各种药物的来源,抗菌作用、药物动力学、耐药性、毒性与副作用、临床应用、制剂等,并有论述作用机制和耐药性的专章;下篇按各种疾病或分科叙述抗菌药物的应用,并有关于治疗原则、剂量和检验的专章。

本书阐述了抗菌素药物应用上的实际问题,包括的药物种类比较全面,引用的材料广泛新颖,列举了一九七三年以前的文献资料。本书可供临床工作者,药剂工作者,抗菌素专业人员,检验人员,医药院校师生等阅读参考。

本书从十九章到二十一章因原文残缺,这段译文系按该书第三版译出,特加说明。

参加本书翻译工作的有:旅大市第二人民医院;旅大市第一人民医院;旅大市第三人民医院;旅大市卫生学校。全书最后由旅大市第二人民医院科教组审校。

本书翻译、出版时间仓促,缺点错误一定不少。请读者批评指正。

旅大市科学技术情报研究所《科技译文》

编辑组

1974.7.20

目 录

上 篇

编者的话	3
序 言	4
第一章 抗菌药物演进史	7
第二章 磺胺类	13
第三章 其它合成抗菌药物	24
第四章 青霉素类 1.天然青霉素类	39
第五章 青霉素类 2.半合成青霉素和头孢菌素	49
第六章 氨基糖苷类 1.链霉素	68
第七章 氨基糖苷类 2.其它氨基糖苷类	76
第八章 氯霉素	86
第九章 四环素类	95
第十章 大环内酯类	105
第十一章 肽类	113
第十二章 各种抗细菌性抗菌素	123
第十三章 抗真菌性抗菌素	144
第十四章 作用方式	151
第十五章 抗药性(耐药性)	159

下 篇

第十六章 一般治疗原则	168
第十七章 剂量	177
第十八章 败血症和心内膜炎	185
第十九章 皮肤、软组织和骨的感染	193

第二十章 细菌性脑膜炎..... 204

第二十一章 消化道感染..... 210

第二十二章 呼吸道感染..... 216

第二十三章 抗菌素在产科方面应用..... 223

第二十四章 泌尿道感染..... 227

第二十五章 眼的感染..... 235

第二十六章 结核病..... 243

第二十七章 性病及非性病性螺旋体病..... 255

第二十八章 病毒和衣原体感染..... 264

第二十九章 实验室管理..... 270

参考文献..... 305

编 者 的 话

为了适应我市医药卫生事业的迅速发展,根据医务工作者的要求,遵照毛主席关于“洋为中用”的教导,我们组织翻译了英国丘吉尔·利文斯通 (CHURCHILL LIVINGSTONE) 出版社出版的《抗菌素与化学疗法》一书(1973年第四版)。

本书主要介绍了各类抗菌素和磺胺类等其它抗菌药物。全书分上下两篇。上篇叙述各种药物的来源,抗菌作用、药物动力学、耐药性、毒性与副作用、临床应用、制剂等,并有论述作用机制和耐药性的专章;下篇按各种疾病或分科叙述抗菌药物的应用,并有关于治疗原则、剂量和检验的专章。

本书阐述了抗菌素药物应用上的实际问题,包括的药物种类比较全面,引用的材料广泛新颖,列举了一九七三年以前的文献资料。本书可供临床工作者,药剂工作者,抗菌素专业人员,检验人员,医药院校师生等阅读参考。

本书从十九章到二十一章因原文残缺,这段译文系按该书第三版译出,特加说明。

参加本书翻译工作的有:旅大市第二人民医院;旅大市第一人民医院;旅大市第三人民医院;旅大市卫生学校。全书最后由旅大市第二人民医院科教组审校。

本书翻译、出版时间仓促,缺点错误一定不少。请读者批评指正。

旅大市科学技术情报研究所《科技译文》

编 辑 组

1974.7.20

抗 菌 素 和 化 疗

第 一 版 序 言

本书所论述的内容系以抗菌素为主，也包括磺胺类药物及适用于温带微生物感染化学疗法的其它合成药物。但是，不包括用于疟疾，一般原虫感染、蠕虫病及恶性肿瘤的药物。本书上部叙述了抗菌素及其它药物的性质，内容侧重于对不同种类微生物的抗菌活性程度。这方面的详细资料，大部分用表格说明，有些表格是迄今从未发表过的。它们为合理用药提供一个必要基础，因为任何药物的首要条件，是对感染菌种具有足够的，最好是高度的抗菌活性。

本书下部叙述关于化疗的实际应用方面、感染是按系统分类的。著者们是专业微生物学工作者，多年来脱离临床实践，今进入治疗领域，深感冒昧，但对患者具体治疗问题，我们经常受到临床界同道的咨询，这使得我们能在理论和实际方面都有一些了解，可以把我们学习到的东西写出来。我们讲的治疗，完全是针对微生物的。我们很知道在我们这领域以外的其它疗法，有时是治疗成功的重要因素，并且某些情况可能需要更改化疗的通常指征。临床医学工作者必须作出最后判断：我们的目的在于尽量为他们提供事实资料，和记述可靠观察结果。我们相信这些资料对初级医师和高级医师，对一般医师和顾问医师，都可以有用。实验室工作者也会发现它是有用的。

作 者 1963年 伦 敦

第 四 版 序 言

我作为本书第四版本的著者，很荣幸地向读者介绍本版本的新著者哈罗德·P·兰伯特 (Harold·P·Lambert)。由于他的丰富的临床经验，使本书更加实用。

第三版是令人满意的，这一版问世不到十二个月时间就销售一空，随后的复印本也是如此，尽管间隔时期很短，再版的工作是很繁重的。这不仅由于有许多新药——虽说它们大多只是旧药的衍生物——要记述，而且由于基本知识在好多方面已经发展得很多了。本版本中我们把作用方式另辟专章，在合成药物、剂量、青霉素、抗霉菌剂、泌尿道感染，结核病等章内，加进很多新资料。除第一章纯属历史叙述之外，其余各章均经重新修订，使之能够反映出最新成果。最后一章并经大加扩充，我们相信这部分资料是现有的完备的实验室的工作指南。

作 者 1973 伦 敦

第一章 抗菌药物演进史

在今天，那怕是最富有生动想像力的人，也描绘不出过去细菌感染所造成的破坏图景，那些破坏，一直持续到三十多年前。就举两个例子说吧，一是大叶肺炎，即便在年轻力壮的患者中，也是个常见的死因；二是产褥热和其它形成的急性链球菌脓毒病，病亡率很高，那时任何药物治疗都无能为力。因此，这一章的目的是要对本书课题进行历史的透视。

这课题是化学疗法，它可以定义为服用具有全身性抗菌作用的药物。这个名词，有人仅用于合成药物。本书书名是认可这一点的。但由于我们需要广义的名词，把天然来源的药物也包括在内还是合适的。现在已经能够人工合成好几种抗菌素了，如果只是由于它们能被合成才可以算作化学疗法，那就很荒唐可笑了。这个名词的要义，在于作用必须是全身性的，药物必须被吸收（不论是口服或注射），并通过血流而到达患处。从这个意义上看，所谓“局部化学疗法”的名词是自相抵触的。在体表上涂用药物（即便是本来可以发生全身性作用的东西），还是称之为消毒较妥。

化学疗法的三个时期

化学疗法在历史上有三个时期。第一个是远古时期，通过全身性作用而能治愈感染的唯一药物是一些自然界的植物。第二个是合成药物时期。第三个时期又回到自然界植物，只不过这些植物是低级得多，是产生抗菌素的霉菌和细菌。

1. 生物硷类药物

这个时期可溯自1619年，因为这一年首次记录了辛可那（金鸡纳）树皮提取药物，成功地治疗了疟疾的历史，患者是秘鲁的西班牙总督之妻。另一个发现是在南美洲发现吐根治阿米巴有效。直到本世纪早期，这些提取物里面的生物硷，奎宁和吐根硷，是仅有的已知有效化学疗法药物。〔其实中国早已有很多有效药物，只是本书著者们对此无知罢了。——译注〕

2. 合成药物

从1909年德国 Ehrlich发现神凡纳明（洒尔佛散）之日起，便开始了合成药物的治疗学进程研究。Ehrlich的继承者们生产出治锥体虫病的日尔曼宁（Germanin）和治其它原虫感染的有效药物。那时的一般见解，认为原虫对化学疗法敏感，细菌不敏感。螺旋体虽对有机砷剂敏感，但那时它不算是寻常的细菌，而被当作另外一类东西。

那时人们认为凡是对人体没有剧毒的任何药物，细菌也就当然对它不敏感。这种想法最后终于被百浪多息的发现而打破了。这个磺胺类药物的先驱者，又是德国的研究结果，是在1935年公布于世的。本书所记述的一切研究工作，都在这年之后，从此看到了细菌性感染有效疗法的开端。

抗菌药物合成的研究进程一直持续到今天。除了又有许多新的磺胺药物之外，最堪注视的成就，大概是关于治疗结核的合成药物。

3. 抗菌素。

磺胺类药物引起了治疗学上的革命，它们征服了溶血性链球菌感染和肺炎双球菌感染，征服

了淋病和流行性脑脊髓膜炎，这个革命仍在继续进行中，研究工作表明会有更广阔得多的成果。当这种研究报告第一次出现时，甚至引起过人们的困惑。这不是指 Fleming 在 1929 年发现了青霉素，而是指 Florey 及其同事表明了它是个史无前例的有效化学疗法药物。第一次宣布是在 1940 年，这是抗菌素时期的开始，而意想不到的发展现在仍在继续中。那时，我们并不知道青霉素在对不敏感于磺胺治疗的感染提供一种疗法之外，还能对磺胺治疗充分敏感的那些感染作为必要的第二道防线。在 40 年代早期，淋球菌，溶血性链球菌及肺炎双球菌对磺胺药物的抗药性已相继出现。将近 20 年后，脑膜炎球菌也出现这种抗药性。但到了抗菌素问世之时，从 Domagk 的发现〔指磺胺类——译注〕而来的利益，几已丧失殆尽，细菌性感染又恢复了它们在 1935 年以前那种发生率和病死率了。

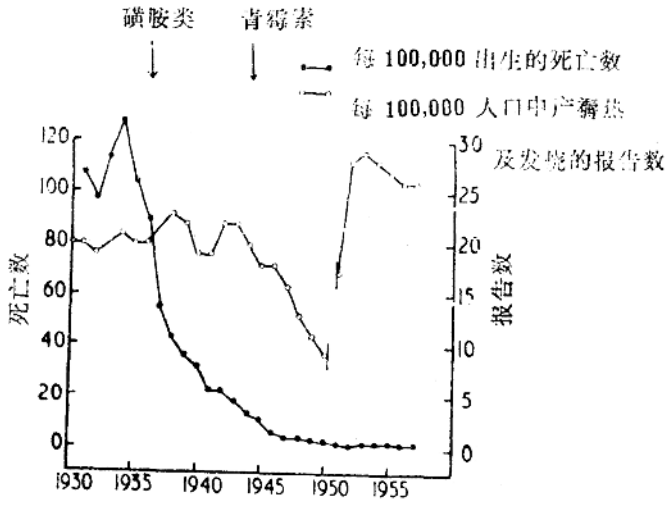
在这当中，有两项发现的早期历史值得进一步叙述。

磺胺类药物

1932 年，首次由 Klarer 及 Mietzsch 合成百浪多息 (Prontosil)，或称磺胺胍——柯衣定。这是 Domagk 查看一系列偶氮染料对溶血性链球菌感染可否有效的药物之一。在小白鼠中表明确有疗效后，便仔细地进行了试治丹毒及其它人体感染的试验。一直到疗效证据确凿无疑之后，才正式宣布所见结果。Domagk (1935) 发表了原著，同年，Hörlein 在伦敦的一次重要集会上报导了同样资料。

这些宣布，原来只是治疗溶血性链球菌感染的，很快就在其它国家中得到证实。早期最著名的一个研究是英国 Colebrook 及 Kenny (1936) 的报告，他们指出此药治产褥热有效。在那个时代，英伦三岛每年约有 1,000 名年青妇女死于产褥热，不管用什么卫生措施预防或用血清治疗，都无济于事。而采用此药的立竿见影，可见于图 1；从 1935 年起，死亡率开始陡降，当这个疗法日益被了解，日益被推广，并引进了更为有效的磺胺类药物时，死亡率继续下降，一直达到目前这样的

分娩及产褥期间的感染，



产褥热：每 100000 个出生的死亡数及每 100000 人口中产褥热及发热的发生数。(英格兰及威尔斯，1930—1957)
附注：1950 年发生数在表面上的升高，是由于这一年产褥热的报告规定有了改变的原故，详见文内

图 1

低水平。差不多在青霉素能普遍供应之前，就已经达到了这样的低水平，青霉素在 1945—1950 年

间的作用，也许主要是在降低发病率方面，它的广泛被采用，大有从环境中完全肃清溶血性链球菌的趋势。1950年以后发病率表面上的上升，是由于人们按照新规定的定义报告产褥热病例，凡是体温上升到 38°C 的便算，而过去却要求持续发热在24小时以上的或者复发了的才能算病例。不用说，现在这样规定的产褥热，往往不是来源于子宫的。

试管试验表明百浪多息并没有抗菌作用。巴黎的科学工作者 (Tréfouel 等, 1935) 很快就指出了它的作用是由于在体内释放出对位氨基苯磺酰胺 (磺胺); Fuller (1937) 随后证明了它确实是这样形成磺胺的。试管试验, 磺胺对链球菌曾有可见的抑制作用, 这作用大小, 很受培养基影响, 尤其受接种物多少的影响。根据现在的知识, 那是容易理解的了。对百浪多息治疗作用的这种解释, Domagk 进行了强烈的抗辩。必须记住, 这种解释把百浪多息的柯衣定组分看成是没有用处了, 而自从 Ehrlich 以来, 德国研究工作便是以染料对细菌有亲和性作为理论基础的, 并且这是他们筛选这类化合物的出发点。德国工作者还认为真正的化学疗法的作用必然有些神秘。认为任何一个新手在试管里就能表明作用未免太平凡了, 是不足以解释化学疗法的。再则, 他们对于任何人都可以随便制造他们多年前早就描述过的化合物磺胺, 也理所当然地感到气愤。

世界上每一个药厂很快就制造这个药, 在市面上一度曾出现过70种以上的不同商品名称。更为严重的是化学家们很快就忙于改变它的分子, 以增进其效能。这些早年的进展有两个方面: 第一是对更多的细菌有更大的作用, 在1938年发现的磺胺吡啶 (M及B693) 是个最大的进展, 因为它是对肺炎双球菌性肺炎有效的第一位药物。第二位是磺胺噻唑和磺胺嘧啶的引用, 它们保持并增进了抗菌活性, 却祛除了早期磺胺类所常有的恶心和发绀。更进一步的发展, 主要是在改变药理学性质方面, 一直持续到今天, 将在第二章加以叙述。

抗 菌 素

定 义

抗菌素这个名词, 有过许多定义, 其中以较为狭义一些的为合适。诚然, 1889年 Vuillemin 便已提出过“**抗生现象**”这个词, 用以指生物间的一般拮抗作用。但是“**抗生素**”〔我国在解放后改称**抗菌素**——译注〕这个名词, 首先是 Waksman 在1942年采用的 (Waksman 及 Lechevalier 1962), 因而他有权对它重新下个定义。他现在的定义把抗菌素规定为微生物产生的物质, 在高度稀释下对其它微生物的生长或生命有对抗性 (此句中的“在高度稀释下”几个字是必要的, 是用以排有机酸、过氧化氢及醇类代谢产物)。如果把抗菌素简单地说是来自活体的抗菌物质, 那就要包括人的胃液、抗体和溶菌酶了, 就要包括植物的挥发油和生物硷了, 就要包括棕蝇幼虫粪便里对伤口有消毒作用的那类古怪东西了。事实上, 一切用于临床上的具有全身性作用的称为抗菌素的物质, 都是微生物的产物。

早期历史

关于微生物间拮抗作用的研究 (历史), 几乎和微生物学本身同样悠久。人们常叙述几个例子, 其中之一是巴斯德自己在上世纪70年代的。随后在临床上开始应用, 有的人采用活菌培养, 另外一些人采用细菌和霉菌的活性提取物。最著名的一个产物是绿脓杆菌提取物, 1899年首先由捷克工作者 Honl 及 Bukovsky 用于局部涂擦, 多年来在欧洲大陆上作为“绿脓菌酶”商品供应。另外一些研究工作者采用青霉菌种及芽状菌种的提取物, 它们大概是含有抗菌素的, 但浓度太低, 只能具有局部的暂时的作用。Flörey (1945) 对于这些早期发展史, 曾以“微生物作为治

疗剂的用途”之有趣标题，进行过一次富有启发性的演讲，他在后来的著作里（Florey，1949）又加以发挥。

Dubos（1939）在纽约用巧妙的系统研究方法寻求攻击化脓性球菌的细菌，导致了短杆菌素（短杆菌肽+短杆菌酪肽）的发现。它是由短杆菌形成的，这东西在人体全身性服用时毒性虽太大，但在小鼠中确实有全身性疗效。这项研究工作对Florey和他的同事们产生强烈影响，激发他们研究天然形成的抗菌物质，青霉素便是他们清单上的第二项。

青霉素

现在的抗菌素时期，可以说是开始于1940年，其时牛津大学发表了第一篇关于青霉菌（*Penicillium notatum*）培养液提取物质性的报告（Chain等，1940），随后发表了更详尽的报导，并列有使人印象深刻的临床证据（Abraham等1941，）。那时，要找出方法能从培养液里提出一个很不稳定的物质来，要在广泛的细菌种类中检验其作用，要用许多办法考查其毒性，要建立起它的活性单位，要研究它在动物服用后的分布情况和排泄情况，最后还要在小鼠感染中证明其全身性疗效，这些都曾经是必要的。然后还剩下一项巨大工作，是一件没有一个生产工厂的规模就难以办到的事：为了治疗人类疾病，在牛津大学病理学院生产出足量的青霉素，它是在体内排泄得特别快的。为了维持青霉素的供应，一个办法从患者的尿里再提取、再服用。

这样地维持了好几年，然后青霉素才能充分提纯，它的结构才能被确定，它的大规模商品生产才能建立。当时这种生产不得不首先委托给美国的制药厂，这使得他们在这个大为有利可图的工业里领了先，并且其后很多年还不会被别人超越。

后来的抗菌素

主要抗菌素的发现年代和来源，按时间先后列于表1。有几种抗菌素，包括青霉素在内，是碰机会发现的。但是只“打开吁求的平皿”（Florey，1945），以希冀捉到能产生抗菌素的新菌种，是不会得到什么结果的。绝大多数抗菌素的进一步发现，是土壤普查的结果。土壤普查，每年付出大量人力物力，可能一本万利，也可能蚀尽老本而一无所获，它是一项比石油勘探还更难捉摸的赌注。土壤含有大量很混杂的菌种，随着气候、植被、矿藏含量及其它因素的不同而有变异。土壤是个培养基，抗菌素的形成可能对其中营养料的竞争起作用。土壤普查工作，是要从尽可能多的和尽可能互不相同的来源取样，要把它们在平皿上培养起来，要对其中一些有希望的各菌落如放线菌等进行再培养，并检验它们每一个的抗菌活性。或者采用另一种办法，先用喷雾法或琼脂铺层法，在原始培养基上接种适当的细菌，然后观察其生长，查看原来菌落的抑菌圈。这才刚刚是个开始，人们会发现这样检验出的成千上万个菌落所产生的抗菌素都是已知的东西，或者它们会由于毒性的理由而完全无用。

从表1可看出，除土壤外，抗菌素还来自一些其它奇怪来源。虽说青霉菌的原株，似乎是从圣玛利医院窗户飘进来的，现在用于生产的产黄型青霉（*P. Chrysogenum*）原株却来自美国伊利诺州Peoria市场中一个发霉的甜瓜。最奇怪的来源大概是海伦宁（helenine）的了，那是一个有某些抗病毒活性的抗菌素，是Shope（1953）在1945年二次大战将近结束时，在关岛从他妻子海伦的照片鱼胶封面上生长的绳状青霉（*P. funiculosum*）分离出来的。（Shope）解释他选用这个抗菌素名称时说，这名称不是描述性的，不是表示意见的，不是预谋的，而是在装照片时发现的，主要是由于霉菌的美味而认出来的。

在成千上万种发现出来的抗菌素中，可供医疗之用者，将于以后各章加以叙述。

表 1

重要抗菌素的发现年代和来源

名 称	发现年代	微 生 物	来 源
青霉素	1928— 1940	音符型青霉 (<i>P. notatum</i>)	空气, 伦敦
短杆/短杆菌肽 菌素/短杆菌酪肽	1939	短杆菌 (<i>Bacillus brevis</i>)	土壤, 纽约
灰黄霉素	1939	灰黄型青霉 (<i>P. griseofulvum</i> Dierckx)	
	1945	间差斯基青霉 (<i>P. janczewski</i>)	土壤
链霉素	1944	灰色链丝菌 (<i>S. griseus</i>)	一个小鸡的喉部
杆菌肽	1945	苔状杆菌 (<i>B. licheniformis</i>)	污染了的创伤
氟霉素	1947	委内瑞拉链丝菌 (<i>S. venezuelae</i>)	覆以护根的田野, 委内瑞拉
多粘菌素	1947	多粘杆菌 (<i>B. polymyxa</i>)	土壤, 英及美
新霉素 B	1947— 1953	拉文链丝菌 (<i>S. larendulge</i>)	墙上湿斑, 巴黎
金霉素	1948	金面链丝菌 (<i>S. aureofaciens</i>)	土壤
头孢菌素 C.N. 及 P	1948	头孢菌 (<i>Cephalosporium</i> Spp.)	污水排泄口, 萨丁尼亚岛 (意)
新霉素	1949	弗拉链丝菌 (<i>S. fradiae</i>)	土壤, 新西泽 (美)
土霉素	1950	裂缝链丝菌 (<i>S. rimosus</i>)	土壤
制霉菌素	1950	诺赛链丝菌 (<i>S. noursei</i>)	田土, 维吉尼亚 (美)
红霉素	1952	红色链丝菌 (<i>S. erythreus</i>)	土壤, 菲列滨岛
新生霉素	1955	球形链丝菌 (<i>S. spheroides</i>) 雪白链丝菌 (<i>S. niveus</i>)	牧原, 佛蒙特 (美)
环丝氨酸	1955	兰科链丝菌 (<i>S. orchidaceus</i>)	土壤, 印第安纳 (美)
		音光链丝菌 (<i>S. gaeryphalus</i>)	土壤, 瓜地马拉
万古霉素	1956	东方链丝菌 (<i>S. orientalis</i>)	土壤, 波罗洲, 印第安纳 (美)
卡那霉素	1957	卡那链丝菌 (<i>S. kanamyceticus</i>)	土壤, 日本
巴龙霉素	1959	裂缝链丝菌 (<i>S. rimosus</i>)	土壤, 哥伦比亚
褐霉酸	1960	猩红褐霉 (<i>Fusidium coccineum</i>)	猴粪, 日本
灵古霉素	1962	林可链丝菌 (<i>S. lincolnensis</i>)	土壤, 林肯城 (美)
庆大霉素	1963	紫色小单孢菌 (<i>M. purpurea</i>)	土壤, 叙拉古, 纽约州

未 来 的 展 望

一切成功的化学治疗药物都具有某些共同特性。它们必须在高度稀释下，在机体内遭遇到的复杂化学环境下，具有抑制性或致死性抗微生物作用。其次，由于它们将在机体内与各种组织接触，它们必须对任何器官的功能尽可能地不发生有害影响。除了这两点必要的特性外，还宜于具备一些其它特性：稳定，易于溶解，排泄缓慢，以及可以渗入深远部位（但有些有用药物并不具备这些特性）。

如果一个药物只对细菌有毒，而对哺乳动物细胞无毒，那末，很可能它只干扰细菌的特殊结构或功能。当Wood s及Fildes阐明了磺胺的作用方式，并提出了代谢产物类似物对细菌进行抑制的理论后，似乎是开辟了在设计更多抗菌药物的途径。随后在细菌细胞的解剖学、化学组成及代谢方面有了大量的知识进展，就更加进一步地鼓励了这种希望。这种新知识帮助我们解释药物是如何作用于细菌的，但未能帮助我们设计新药物。在抗菌素领域中，合成，虽有时当可根据理论推测而进行；发现，则仍然完全依靠随机试验，纯凭经验办事。

不仅任何新药对具体细菌的作用仍然不能在理论上预见到，而且它对机体本身的作用也是无法先知的。抗菌素的多数毒性作用只是在大规模使用之后才被发觉，并且即便在今天，也没有人能解释清楚它们为什么对受袭击的某些器官具有亲和性。这方面的某些新的观察引起了人们现在怀疑新药的气氛，尤其在美国，这种怀疑气氛坚持要更多地寻求毒性试验，坚持要推迟药物用于临床的批准。

化学疗法的现状

接二连三地发现，不断地增加了适应于化学疗法的感染清单。除了较小的病毒之外，再也没有什么未接触到的感染了。另一方面，有些必须采用的药物还很不理想，或者是有毒性，或者是药理学特性未能令人满意，因而治疗的某些形式不及别种形式那样成功。再则微生物的抗药性，是对将来用途的一个经常性威胁。因此，我们最好是节省我们的这种资源，寓保存于使用。关于抗药性问题和防止对策，将在第15章和第16章中进行讨论。

现有药物的适应

应除了发现新药之外，另一条进展路线是旧药的适应。这样进行可取得的成就，磺胺类是个突出的例证。很自然，类似的注意力已经导向抗菌素，并在两个不同的方面取得了成果。一个是简单地把药理学特性改善一下。普鲁卡因青霉素由于不大溶解，作用时间就比钾盐青霉素的长，大环内酯的酯化，改进了吸收；氯霉素软脂酸盐比较可口一些，还有其它这类变种变得较为稳定一些，较易于溶解一些和不大有刺激性，便是这样搞的。

这些变化，多数是由于在药物分子上增加一些东西而产生的。可是基本结构上的变动，也同样会改变其抗微生物的特性——常常是变得更坏些，但有时也可以变好些。这里，杰出的成就已得自青霉素分子合成的拨弄，因为这样一搞，使得一些新的青霉素具备了三项称心如意的特性：抗酸性，抗青霉素酶性，对某些固紫阴性菌种提高作用。现在临床上应用的头孢菌素C及利福霉素，也是通过同样办法获得的。对某些类型感染选用什么抗菌素，现在搞得很复杂，成为一件伤脑筋的事。这都是努力改变分子结构的成果，若是要诉苦，那就未免辜负人了。

参考文献，见参考文献第一章。

第二章 磺胺类

磺胺类 (Sulphonamides)

磺胺药物的发现和早期历史，已叙述于第一章。引进更多的化合物，已经继续了30多年了。在使毒性较低，耐受性较好，并且抗菌活性较高几方面，都已取得了进度。也发展了低溶解度的化合物，它们很少被吸收，因而能着重在肠内发生作用。最近的成就是长效的制剂，它们能使服药次数减少。

在我们这样的一本书里，已没有必要把一切磺胺类药物的详细说明都包括在内。尤其是由于抗菌素的顶替，磺胺类治疗领域已经大为缩小了。

抗 细 菌 活 性

磺胺类具有现在抗菌素中所称为的广谱抗菌性。在固紫阳性细菌中，甲组链球菌和肺炎双球菌是高度敏感的，葡萄球菌和产气荚膜杆菌是中度敏感的（其它梭状芽胞杆菌有较大抗药性），但粪链球菌是有抗药性的。最为敏感的固紫阴性细菌是奈瑟球菌，敏感菌的清单里也包括有许多肠道细菌。所以在早先年代里，对于各种形式的链球菌脓毒病，肺炎双球菌性肺炎及其它感染，气性坏疽，淋病，流行性脑脊髓膜炎，以及胃肠道和泌尿道的某些肠道细菌感染，磺胺治疗都是有效的。这些用途，现在只有最后一种常用了。

一切磺胺类的作用都是相似的。敏感于一种磺胺的细菌，也会对其它一切磺胺类有某种程度的敏感性。关于各种磺胺类对各个具体菌种的相对活性，已经发表有很多文献了。但那些结果是难于评价的，因为它们只在少数几种药物中进行了比较。更大的困难，还是在于体外试验结果在很大程度上依赖于培养基成分和接种量多少（见图35）。由于这些影响很重大，不能精确地说出一个磺胺药物对某种细菌的最低抑菌浓度（M.I.C）是多少，而青霉素之类的抗菌素不大受这些因素影响，是能够表明精确的最低抑菌浓度的。

小鼠中治疗活性试验的结果，也难用比较的术语表达出来，因为它们也很受试验条件的影响。举个例子说，每天只服药一次，对长效的药物有利；若是按照临床上惯用的时隔投药，排泄得较快的药物便可能表现出同样的或更好的疗效了。

我们认为，与其复习各种磺胺类体外试验相对活性的大量文献（有时是互相抵触的），还不如我们自己进行一番比较。下面是我们近年所进行的一些试验，它们的结果是首次发表在本书第三版。

各种磺胺类对较为重要的敏感的致病菌株的最低抑菌浓度测定

药物：

乙酰磺胺被选作早期温和磺胺类的代表，因为人们现在还在应用它。其余是应用广泛的作用快的磺胺类，以及所有近年引用的长效的磺胺类。不包括那些溶解度低的只作用于肠道菌群的药物。曾加进必要的少量NaOH以溶解药物。

细菌：

大多是新近从临床上分离出来的，磺胺敏感性大约是正常的细菌。有一些是在 -70°C 保存了一

段时间。

方 法：

全程都使用同一批琼脂 (Oxoid DST)。加进了新溶血的马血 5%，每 14ml 培养基在平皿中合混以 1ml 药物稀释液，使其最后浓度是成倍地递增，并以 $\mu\text{g/ml}$ 为单位。用于各不同菌种的整个浓度范围为 128—0.12 $\mu\text{g/ml}$ (微克/毫升)。

用隔夜的肉汤培养或血液肉汤培养的 1:200 稀释液接种，以 32 号尖头接种器接种于平皿，接种游走的变形杆菌时，先在平皿上割沟，划成隔开的若干面积。第二天查看有无细菌生长。每一种细菌都对药物的全部范围在一次试验内进行测定，总是包括有大肠杆菌的标准菌 (N.C.T.C. 10418) 作为对照。

试验结果见表 2。它们核对了乙酰磺胺和磺胺双嘧啶的活性低，磺胺嘧啶的活性高，磺胺异恶唑和磺胺甲基异恶唑等其它几种药物的活性，同于和大于磺胺嘧啶的活性。在许多细节方面，这些结果是和别人发表的不符合的。例如本书第二版引述过 Neipp (1964) 的试验结果 (表 3)，对磺胺嘧啶评价很高，但它对肺炎链球菌 (*Str. Pneumoniae*) 的活性却很低，其最低抑菌浓度大于磺胺异恶唑者达 40 倍。他那个试验只试了一种菌株，我们表 2 里的试了 6 种菌株。磺胺嘧啶和磺胺甲基异恶唑，对其中两种菌株的最低抑菌浓度相同，对另外四种的也只相差两倍。某些磺胺药物对某些菌株具有特高活性的许多报导，都没有核实过。我们敢于说，本书报告的结果，要比一般文献的相应报导更为可靠一些，因为我们联系到范围广泛的具有代表性的磺胺类，都是在一次试验内一同测定的，是用重要细菌的多种菌株进行的，尤其是因为我们都是在同一批合适的培养基上采用同一种操作方法进行试验的。

得出的主要结论是，在比较有效的磺胺类抗菌活性上没有多少选择的余地。一定要有所选择的话，毋宁选择其药理学特性，若是这些特性已差不多一样，那就没有什么区别。

获得性细菌抗药性

在体外试验中，细菌可以慢慢训练成对磺胺有抗药性。在体内，每一种重要病菌也或迟或早地获得了抗药性。淋球菌是最早和最快发生这个变化的。但自从好多年不用磺胺类治疗淋病以来，它们又回到敏感状态了。又过了四分之一世纪，才看到与此菌密切相关的脑膜炎球菌抗药性 (Miller 等, 1963)。化脓性链球菌及肺炎双球菌，在 40 年代早期就开始出现了抗药的菌株，要不是有抗菌素问世，对这些病菌引起的重要感染，现在就没有有效的特殊疗法了。在所有的肠道细菌中，抗药性现在是常见的，苏耐氏志贺氏菌几乎经常有抗药性。不消说，对任何一种磺胺药物有抗药性，都伴有对其它一切磺胺类的抗药性。

有些细菌突变种对磺胺类的抗药性，是由于合成了叶酸合成酶的原故，它降低了对磺胺药物的亲和力。另外一些突变种的抗药性，似乎是由于反馈机制的改变。有的产生过多的对氨基苯甲酸 (PAB) (Pato 及 Brown, 1963)，这是“关闭”反馈控制所可引起的一种效果，它使得细菌不敏感于磺胺类对酶的产生和功能的干扰 (Richmond, 1966)。

和其它抗菌药物的联合作用

磺胺类的效应虽然是纯粹抑菌性的，它也像某些起相似作用的抗菌素一样，并不妨碍青霉素的杀菌作用。这并不是说就应该常常联合使用。磺胺类和多粘菌素这种抗菌素在一起，有协同作用 (Herman, 1959; Russell, 1963)。最重要的联合使用，是和抗菌增效剂 (Trimethoprim) 一起用，这比单独使用磺胺的功效要大得多。所以我们在本书的前一版里敢于说：“存在着这样的可能性：凡是用到磺胺类的地方，就应该也投给抗菌增效剂。”这种药将在第三章叙述。