

· 药物评价 ·

抗绿脓杆菌感染药物的进展、评价及合理应用

上海港医院 周翰幸

近10余年来绿脓杆菌 (*Pseudomonas Aeruginosa*) 对人类的致病作用明显增加, 已成为化脓感染的主要病原之一。据第二次医院内感染国际代表会议资料: 绿脓杆菌感染已占院内感染的10%, 个别可达18~20%; 感染后病死率较高; 一旦导致败血症死亡率可高达80%以上。由于绿脓杆菌对多数抗生素不敏感和易产生耐药性, 因此对绿脓杆菌感染的防治一直是临床各科颇感棘手的问题, 为此对寻找治疗绿脓杆菌感染有效抗菌药物的研究早为世界各国所重视, 特别是近年来用于治疗绿脓杆菌感染的抗菌药物的发展极为迅速, 新的品种不断涌现并应用于临床, 其中尤以 β -内酰胺类、吡啶酮酸类和氨基糖甙类最令人瞩目, 它们对绿脓杆菌的抗菌活性各具特点, 有的在临床上已广泛应用, 对疾病的控制和病死率的降低起到了重要作用。

β -内酰胺类抗生素品种繁多, 包括半合成青霉素类、头孢菌素类及不典型 β -内酰胺类。其中以头孢菌素类发展最快, 新品种也最多, 自70年代中期及80年代初进入临床对绿脓杆菌具有较强抗菌活性的有头孢噻肟 (Cefotaxime)、头孢噻肟唑 (Cefmenoxime)、头孢去甲噻肟 (Ceftizoxime)、头孢噻甲羧肟 (Ceftazidime)、头孢三嗪噻肟 (Ceftriaxone)、头孢哌酮

(Cefoperazone), 头孢磺吡苄 (Cefsulodin) 及不典型 β -内酰胺类的羧基氧酰胺菌素 (Moxalactam), 氮噻羧单胺菌素 (Aztreonam) 及亚胺硫霉素 (Imipenem) 等; 其它, 目前正在临床研究中的有头孢吡隆 (Cefpirome)、DQ-2556、MI-4646、BMY-28142、Ym-13115、BQ-1236、DN-9550、FR-17126及Cefuzonam等, 它们对绿脓杆菌均有较强的抗菌作用和较高的疗效; 国内生产的有头孢噻肟、头孢三嗪噻肟和头孢哌酮三个品种。

青霉素类 β -内酰胺抗生素仍是临床上最常用的品种, 国内应用最广泛者为羧苄青霉素, 但近年来已渐有被氧哌嗪青霉素取代的趋势; 其次为耐青霉素酶的半合成青霉素如磺苄青霉素 (Sulbencillin)、羧噻吩青霉素 (Ticarcillin); 应用较少者为呋苄青霉素 (Furbenicillin)、苯咪唑青霉素 (Azlocillin)、硫苯咪唑青霉素 (Mecillinam) 和氮草胍青霉素 (Mecillinam) 等, 其中较有发展前途的为氧哌嗪青霉素和呋苄青霉素。

半合成氨基糖甙类中, 除庆大霉素、妥布霉素外, 新进展的有西梭霉素 (Sisomicin)、乙基西梭霉素 (Netilmicin)、丁胺卡那霉素 (Amikacin)、双去氧卡那霉素 (Cibekacin) 春雷霉素 (Kasugamy-

安 民 告 示

本刊收到许多读者来信, 询问本刊是否出增刊一事, 现统一答复如下: 89年未出增刊, 90年现正在争取, 因出版增刊需经新闻出版局批准, 故是否出版, 何时出版现在还不能肯定回答。一旦批准, 届时请读者们注意本刊通知补购。

另外, 本刊今年全年订费加邮费共7.20元, 有些读者仍是按去年价钱汇的款, 需补款的我们就不一一回信了, 望见本告示后与编辑部联系。

本刊编辑部

cin)及相模湾霉素(Sagamicin)等,其中除庆大霉素仍常被首选外,新品种在疗效和对第八对颅神经及肾毒性方面均无重大突破。

吡啶酮酸类是20多年随着抗生素在临床上的广泛应用,绿脓杆菌对各种抗生素的耐药率处于逐步上升趋势因此研究开发吡啶酮酸类抗菌药物这一独特化学结构的领域显得异常活跃,特别是近10年来发展很快,目前国外已上市或正处于临床各期试验的衍生物达十多种,其中除吡哌酸(Pipemidic acid)对绿脓杆菌具一定作用外,一系列氟取代的吡啶酮酸类衍生物相继上市,其中主要品种有氟哌酸(Norfloxacin)、丙氟哌酸(Ciprofloxacin),甲氟哌酸(Pefloxacin),多氟哌酸(MA-833)、氟嗟酸(Ofloxacin)、氟啶酸(Enoxacin),氨基氟哌酸(Amifloxacin)等;这类化合物具有较多的优点,对绿脓杆菌有极高的抗菌活性;有些既可口服也可注射;可进入多种组织;很多衍生物具有长效作用;细菌对该类抗菌剂和其它抗生素之间无交叉耐药性;无 β -内酰胺类抗生素的不良反应;价格远较第三代头孢菌素和不典型 β -内酰胺类抗生素低。在83年23届国际化疗会议上这类化合物引起了世界各国学者极大的兴趣,是一类很有发展前途的抗绿脓杆菌感染的抗菌药物,不久将来可能冲击目前占统治地位的 β -内酰胺类抗生素。国内除吡哌酸外尚有氟哌酸生产供临床应用,丙氟哌酸和氟啶酸亦正在试制中,其它尚少采用。

仅就:(1)对各种抗绿脓杆菌感染药物的评价和(2)对各种临床适应症抗绿脓杆菌药物的选择与联合应用进行讨论。

对各种抗绿脓杆菌感染药物的评价

一、青霉素类 β -内酰胺类抗生素

1. 羧苄青霉素(Carbencillin)及其衍生物:羧苄青霉素是第一个用于治疗绿脓杆菌感染有效的半合成青霉素,但由于其作

用较弱, MIC为50~100 μ g/ml,用量大,副作用多,尤应注意电介质紊乱,耐药性发展快,单用耐药率达60%,一般不宜单独用于治疗绿脓杆菌感染,且有具更强抗绿脓杆菌作用的抗菌药物陆续出现,故本品在临床上的应用受到很大的限制,目前常与氨基糖甙类或其它 β -内酰胺类合用以治疗重症绿脓杆菌感染。羧苄青霉素苯酯(Carfecillin)及羧苄青霉素(Carindacillin)两者均为口服制剂,由于血药浓度过低,但尿药浓度很高,临床上仅限用于对其他常规治疗耐药的绿脓杆菌所致的尿路感染,疗效满意。

2. 羧噻吩青霉素(Ticarcillin):抗绿脓杆菌的作用为羧苄青霉素的2~4倍,但两药之间有交叉耐药性,副作用虽较轻,但亦可损害肾功能。临床上主要用于经羧苄、磺苄青霉素治疗无效的全身性或尿路绿脓杆菌感染,有效率达90%。据Whitby报道:本品可透过炎症脑膜进入脑脊液,若与妥布霉素并用,被认为是目前治疗绿脓杆菌性脑膜炎最佳方案之一。

3. 磺苄青霉素(Sulbencillin):对某些绿脓杆菌菌株的作用比羧苄青霉素强2倍以上, MIC为3.12~100 μ g/ml,血药浓度高于羧苄青霉素,且在尿和胆汁中浓度很高,对绿脓杆菌引起的败血症,尿路、胆道和呼吸道等感染有效率为86.7%;毒性和副作用发生率均低,对肾脏一般无不利影响,故一般可作为肾功能障碍患者的首选药。但亦有人认为它对绿脓杆菌有效,但不很理想。

4. 呋苄青霉素(Furbenicillin):是我国首先在临床上证明有强大抗绿脓杆菌感染的抗菌药物,对绿脓杆菌的作用比羧苄青霉素强4~16倍, MIC₉₀为12.5 μ g/ml,若每日静脉给药8克即可有效地控制95%绿脓杆菌引起的严重感染,有效率达90.9%;血、尿和胆汁中浓度很高,并可透过炎症脑膜;毒性低、耐药率为24%,适用于绿脓杆

菌性脑膜炎在内的各种感染；认为是一个很有前途的抗绿脓杆菌感染药。

5. 苯咪唑青霉素 (Azlobillin)，硫苯咪唑青霉素 (Mezlocillin) 与氧哌嗪青霉素 (Piperacillin)：同属脲基青霉素类，三者抗绿脓杆菌的活性基本相似，国内生产为后者，似兼有前二者的优点。苯咪唑青霉素：国外报道对绿脓杆菌有特效，MIC为1 $\mu\text{g/ml}$ ，可透过炎性脑膜，对严重的绿脓杆菌性脑膜炎可作为首选药物应用。硫苯咪唑青霉素：对绿脓杆菌作用比羧苄青霉素强，MIC为17 $\mu\text{g/ml}$ ，胆汁中浓度很高，毒性低、副作用轻，现已为欧美等国广泛选用。氧哌嗪青霉素：对绿脓杆菌的抗菌活性是青霉素类最强，比羧苄青霉素强16~30倍，比呋苄青霉素强2~4倍，也比磺苄青霉素强，对庆大霉素耐药的绿脓杆菌也有效，MIC \leq 3.4 $\mu\text{g/ml}$ ，组织分布广，各脏器均可达较高浓度，并可透过炎性脑膜，其浓度可达同期血浓度0.5~3.65倍，具有低肾毒及高尿浓度特性，特别适用于有肾损患者，虽用量较大（8~16克/日），对 β -内酰胺酶不稳定，耐药率亦达30%，但仍不失是目前 β -内酰胺抗绿脓杆菌药物中较有希望的一个药物，并有逐步取代呋苄和羧苄青霉素的趋势。

6. 氮唑咪青霉素 (Mecillinam)：据早年报道本品对绿脓杆菌有一定的抗菌活性，对肝肾无毒性，副作用少而轻，但近年经国内临床研究认为本品对绿脓杆菌无效。

二、头孢菌素类及不典型 β -内酰胺抗生素

1. 头孢噻肟 (Cefotaxime) 与头孢噻肟唑 (Cefmenoxime) 两者虽对绿脓杆菌有一定抗菌活性，但均不及其它第三代头孢菌素；前者虽具易透入脑脊液特点和有治愈绿脓杆菌性脑膜炎的报道，但多数学者认为两者对绿脓杆菌感染病人的治疗效果令人失望，应用价值不大。

2. 头孢去甲噻肟 (Ceftizoxime) 对部分绿脓杆菌呈中度敏感，与噻羧吩青霉素相似，但不及庆大霉素和头孢哌酮；国内经上海华东医院治疗二例绿脓杆菌引起的肺部感染均告无效，说明本品对绿脓杆菌的治疗效果较差。

3. 头孢噻甲羧肟 (Ceftazidime) 据国外评价它是目前抗绿脓杆菌的头孢菌素中抗菌活性最强，超过氨基糖甙类抗生素、氧哌嗪青霉素和头孢磺吡苄，MIC为3.13 $\mu\text{g/ml}$ 。蛋白结合率低（17%）、渗透性强、组织分布广，半衰期长和对各种 β -内酰胺酶特别稳定等特点，并可进入炎症脑膜达有效治疗浓度，国外已成功用于绿脓杆菌性脑膜炎；毒性比其它第三代头孢菌素低，亦无出血样并发症，临床上无论是单用或与氨基糖甙类并用对绿脓杆菌所致的全身或局部感染均具显著疗效，对治疗38例绿脓杆菌性肺炎有效率达90%，可作为危重病人的首选药。

4. 头孢三嗪噻肟 (Ceftriaxone)：体外试验对绿脓杆菌呈部分敏感但由于其独特的药代动力学，在体内却表现出良好的临床结果，MIC₅₀/MIC₉₀为16/64 $\mu\text{g/ml}$ ，特点是半衰期长（8小时）、组织分布广、血浓度高、极易透入脑脊液中耐酶、低毒和较少出现出血样并发症，临床治愈率高，但一般不主张单用，特别是由绿脓杆菌所致的严重感染时和氨基糖甙并用效更佳。

5. 头孢哌酮 (Cefperazone)：对绿脓杆菌具有较强的抗菌活性，比庆大、羧苄青霉素，头孢噻肟及羧氧酰胺菌素强，但不及头孢磺吡苄和头孢噻甲羧肟；对庆大霉素耐药的绿脓杆菌对本品仍敏感，MIC₅₀/MIC₉₀为4/8 $\mu\text{g/ml}$ ；具有组织分布广、血浓度高、尿和胆汁中浓度特高，并可透入炎症脑膜达有效治疗浓度；毒性低，在肾功能呈轻、中度损害时，亦可用常规剂量等优点；但对酶稳定性较差并可导致出血和双硫

醒样反应；临床评价就抗绿脓杆菌活性而言，它是第三代头孢菌素中较好的品种，适用于绿脓杆菌所致的各种严重感染，对肾功能不全或胆道感染患者尤为适用，但一般宜作后备用药。

6. 头孢磺吡苄 (Cefsulodin)：是一种专用于绿脓杆菌感染的定向性能药物，抗绿脓杆菌作用很强，优于头孢哌酮，在 $3.13 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ 时可抑制95%的绿脓杆菌，尤其对羧苄、磺苄青霉素耐药的绿脓杆菌有强效；但对其它菌群作用较弱。对酶稳定，毒性低、副作用小；对绿脓杆菌引起的各种感染效果显著，但不宜用于绿脓杆菌和其它细菌的混合感染，故使用时应警惕群菌失调症。

7. 羟羧酰胺菌素 (Moxalactam)；对绿脓杆菌的作用具中等强度，比羧苄青霉素强4倍，亦优于头孢噻肟，但比头孢哌酮弱。MIC₉₀为 $32 \mu\text{g/ml}$ ；在血和胆汁中浓度高而持久，并能透过血脑屏障，脑脊液中浓度可达同期血液浓度的19~100%以上，是至今 β -内酰胺类抗生素中脑脊液浓度最高的一个，提示为治疗绿脓杆菌性脑膜炎较佳的药物，其严重缺点是可引起血液凝血酶原过少和血小板功能不全等血凝障碍，单用MIC值较高，故不宜作为一般性绿脓杆菌感染的治疗用药。

8. 氨基羧单胺菌素 (Aztreonam) 和亚胺硫霉素 (Imipenem)；两者是国外80年代中后期开发，已进入临床试用，它们对 β -内酰胺酶均呈高度稳定。前者对羧噻吩青霉素、头孢哌酮和氨基糖甙类等抗生素耐药的绿脓杆菌仍有很强的活性，治疗结果亦表明：它对多种抗生素耐药的绿脓杆菌引起的各种严重感染（包括危重者）有特效；组织分布广、且可进入脑脊液中、不良反应发生率仅0.4%，是一种较安全的抗绿脓杆菌的抗菌药物。后者对绿脓杆菌亦有强大活性，副作用少，但易为肾小管细胞的二肽酶

灭活为其缺点。

三、半合成氨基糖甙类

1. 庆大霉素 (Gentamycin)；对绿脓杆菌有高效，MIC仅 $0.5 \mu\text{g/ml}$ ，由于对肾脏及第八对脑神经毒性较大，单用耐药率达33%，部分地区竟达40~90%，故一般不宜作轻度感染的首选药，当治疗绿脓杆菌性脑膜炎或颅内感染时，由于其不易透过血脑屏障，不能使感染的脑脊液中达MBC，因此有人主张在全身用药时需加鞘内注射。目前临床上常与 β -内酰胺抗生素合用治疗较严重的绿脓杆菌感染。

2. 西梭霉素 (Sisomicin) 和乙基西梭霉素 (Netilmicin)；前者抗绿脓杆菌的作用比庆大霉素强2倍，但毒性亦是其2倍，MIC₉₀为 $12.5 \mu\text{g/ml}$ ，据报道除对绿脓杆菌引起的尿路感染有较高疗效外，其它治愈率实际最多亦不比庆大或妥布霉素好。后者对绿脓杆菌的作用仅为庆大霉素的1/3，平均MIC为 $5 \sim 12 \mu\text{g/ml}$ ，其特点是毒性为氨基糖甙类中最低，如肾毒性为庆大的1/2，对耐庆大霉素的绿脓杆菌所致的各种感染有较强的杀菌作用，临床上当耐庆大霉素的绿脓杆菌所致的各种感染有较强的杀菌作用，特别是耐药绿脓杆菌严重感染并伴有肾功能减退患者，如有用氨基糖甙类指征时，则以选用乙基西梭霉素为宜，目前国内正在试制，似有发展前途。

3. 丁胺卡那霉素 (Amikacin) 和双去氧卡那霉素 (Dibekacin)；前者对绿脓杆菌作用强于庆大霉素，毒性与卡那霉素相似，耐药率为8%，其最大特点是对各种钝化酶稳定；对庆大、妥布霉素产生耐药的绿脓杆菌对本品仍敏感，但一般不作首选药而作后备用药。后者对绿脓杆菌的作用比庆大强4倍，但两药间有交叉耐药性。毒性不大，据日本报道经790例绿脓杆菌在内的危重病人的救治，总有效率为81.4%，国内临床应用不多，仍依赖进口。

4. 妥布霉素 (Tobramycin): 对绿脓杆菌有高效, 比庆大霉素强 2~8 倍, 也比多粘菌素强, 毒性比庆大霉素小; 对庆大耐药的绿脓杆菌对本品仍极敏感, 对绿脓杆菌所致的严重感染治疗总有效率在 86% 以上, 有人认为对严重绿脓杆菌感染选用妥布比庆大更为适宜。

5. 春雷霉素 (Kasugamycin): 对绿脓杆菌有一定疗效, 肌注后除尿中能达抑菌浓度外, 血中浓度很低, 除治疗尿路感染有效率可达 60~70% 外, 其它均不理想, 且有一定耳、肾毒性。目前主要用于局部创面的绿脓杆菌感染, 有效率达 92.8%。

6. 相模湾霉素 (Sagamicin): 是国外 80 年代问世的一种新氨基糖甙抗生素, 国内已有生产, 命名为小诺霉素 (Micronomycin), 对绿脓杆菌有较强的抗菌活性和抑制能力; 耳、肾毒性和副反应发生率远低于庆大霉素, 对绿脓杆菌产生的乙酰化酶稳定, 认为是一个有用且安全的氨基糖甙类抗生素新品种, 现由无锡第四制药厂试制供应于临床。

四、吡啶酮酸类

1. 吡哌酸 (Pipemidic Acid): 1974 年开发, 其抗绿脓杆菌作用优于羧苄青霉素, MIC 为 12.5~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 口服吸收良好, 分布广, 组织浓度高于血浓度, 在尿中浓度和排泄率都非常高, 毒性低, 与其它抗生素无交叉耐药性, 对绿脓杆菌引起的泌尿、胆、肠道和角膜溃疡等感染均可获较好的疗效。

2. 氟哌酸 (Norfloxacin): 1985 年上市, 对绿脓杆菌作用突出, 明显超过吡哌酸, 它与 15 种抗生素 (包括氨基糖甙类, 头孢菌素类及青霉素类) 相比, 发现本品抗绿脓杆菌作用最强; MIC 为 3.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 口服吸收快, 组织分布广、组织中浓度高于血浓度, 毒性低, 副反应少, 与同系物或抗生素间无交叉耐药性, 对绿脓杆菌包括耐药或多级耐药作用明显强于目前临床应用的其他类

药物, 国内已广泛用于泌尿、呼吸、肠、胆道轻、中度的绿脓杆菌感染, 均获良效。

3. 甲氟哌酸 (Pefloxacin): 1979 年研究成功, 1985 年在法国上市, 现已进入世界市场, 其抗绿脓杆菌效果明显优于氟哌酸, 但不及丙氟哌酸和头孢噻甲羧肟有效, MIC₅₀/MIC₉₀ 为 1.0/2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 可口服亦可注射给药, 血浓度高、半衰期长 (6~7 小时), 体内分布广, 亦可渗入脑膜内; 对绿脓杆菌引起的呼吸道、尿路感染最为有效, 有效率达 95%; 对脑膜和心内膜炎等亦有效, 认为是一安全、长效, 耐受性好的抗绿脓杆菌感染的药物。

4. 丙氟哌酸 (Ciprofloxacin): 抗绿脓杆菌的强度可与第三代头孢菌素媲美, 比氟哌酸、甲氟哌酸、氟嗟酸、头孢噻甲羧肟、亚硫霉素和妥布霉素强 4~8 倍, 比头孢哌酮强 16 倍; MIC₅₀/为 0.25/0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$; 对氨基糖甙类、 β 内酰胺类及氟哌酸等产生耐药的绿脓杆菌对本品仍敏感, 与其它抗生素无交叉耐药性; 口服或静注后吸收迅速, 并很快渗透到各组织, 特别在肺组织中扩散很好, 是治疗肺纤维化的绿脓杆菌感染的有效药物亦是治疗绿脓杆菌支气管炎的选择药物, 是一个极有希望的抗绿脓杆菌药物, 国内正在试制中。

5. 氟氟哌酸 (Amifloxacin) 和多氟哌酸 (AM-833): 国外正处于临床研究中, 前者抗绿脓杆菌的活性与庆大霉素相似比氟哌酸有效但不及丙氟哌酸。MIC₅₀/MIC₉₀ 为 1.6/6.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 与其它抗生素无交叉耐药性。后者对绿脓杆菌有较高的抗菌作用, 比丙氟哌酸强 2~10 倍, 血浓度高而持久, 为氟哌酸和丙氟哌酸的 5 倍, 半衰期长, 组织渗透性好, 是一个很有前途的抗绿脓杆菌药。

6. 氟啶酸 (Enoxacin) 和氟嗟酸 (Ofloxacin): 两者均处于临床研究中, 前者抗绿脓杆菌作用和氟哌酸相似, 但不及

丙氟哌酸, MIC₅₀/MIC₉₀为1.0/2.0μg/ml; 后者略逊于氟哌酸及氟啶酸, MIC₅₀/MIC₉₀为0.80/3.1μg/ml, 两者对庆大霉素等耐药的绿脓杆菌仍很敏感, 与其它抗生素无交叉耐药性, 毒性低、副作用发生率低, 对绿脓杆菌引起的尿路、肠道、呼吸道和妇产科等感染均可获较好的疗效。

五、其它

1. 磷霉素 (Fosfomycin): 对绿脓杆菌的作用仅次于多粘菌素, 但比羧苄、磺苄、庆大霉素强; MIC₉₀为16μg/ml; 其特点是与其它抗菌药物不产生交叉耐药性, 毒性极低, 体内分布广, 蛋白结合率低, 血浓度高, 排泄慢, 且能透过血脑屏障, 特别适用于尿路、肺及脑膜等绿脓杆菌感染和败血症, 但用量较大(每日16~20克)。

2. 多粘菌素类 (Polymyxin): 本类药物对绿脓杆菌有高效, 供临床应用的有多粘菌素B和E, 但由于其对肾脏及神经系统毒性较大, 不易透过血脑屏障, 静注剂量过大, 滴速过快, 血浓度过高(大于30μg/ml)时, 可致呼吸停止, 以前认为不易产生耐药性, 但近年来有报道绿脓杆菌对其耐药率亦可高达38%, 故其临床应用受到一定限制, 仅在其它药物无效时方可考虑应用。

药物的选择与联合用药

对付临床各种绿脓杆菌感染疾患的治疗中, 如何选好及合并用好抗绿脓杆菌感染的药物, 是治疗成败的关键; 笔者认为: 一般应遵循疗效最好、毒副作用最轻、价廉易得的原则, 以免盲目滥用而造成危害。

通过微生物学研究证明: 绿脓杆菌感染的患者多属混合性细菌的全身感染, 药物的正确选用除按药敏为指导外, 目前在治疗时常倾向于联合用药作为治疗方案, 联合疗法的合理应用, 对临床合理用药颇有裨益, 临床结果表明: 通过合理的联合用药, 除可发挥协同作用, 降低每一药物的最低抑菌浓度和明显提高其治愈率外, 尚能相应减少各药

毒副作用以及防止绿脓杆菌对药物产生抗药性; 业已证实(1)半合成青霉素与氨基糖甙类抗生素; (2)新一代头孢菌素与氨基糖甙类抗生素; (3)半合成青霉素与新一代头孢菌素等的联合对绿脓杆菌均具协同作用, 并明显提高其治愈率、降低病死率; 现根据临床实践积叠的资料, 对常见的绿脓杆菌感染疾患的抗菌药物联合治疗及合理用药讨论如下:

一、绿脓杆菌败血症:

发病率在革兰氏阴性杆菌败血症中仅次于大肠和肺炎杆菌, 临床治疗时可选择:

(1)半合成青霉素单用或与氨基糖甙类、新一代头孢菌素类、磷霉素等联合应用; (2)氨基糖甙类与新一代头孢菌素类, 磷霉素或多粘菌素类合用; (3)多粘菌素类与磷霉素、新一代头孢菌素类或青霉素类合用。

二、绿脓杆菌心内膜炎: 发病率占革兰氏阴性杆菌心内膜炎中的10~29%临床治疗时可选择: (1)半合成青霉素类与氨基糖甙类合用; (2)氨基糖甙类与新一代头孢菌素类合用。

三、绿脓杆菌性脑膜炎: 发病率在革兰氏阴性杆菌所致的脑膜炎中仅次于大肠和肺炎杆菌, 病死率达66%, 伴有败血症者可高达80%以上; 临床治疗时可选择: (1)半合成青霉素与氨基糖甙类合用; (2)新一代头孢菌素类单用或与氨基糖甙类合用; (3)多粘菌素与其它合用。由于氨基糖甙类和多粘菌素均不易透过血脑屏障, 应用时需加鞘内给药。

四、绿脓杆菌性肺炎: 虽不多见但一旦发生病死率可高达50~70%; 临床治疗时一般不主张单用氨基糖甙类抗生素, 因病灶部位的绿脓杆菌多藏身于肺泡的中性粒细胞和巨噬细胞内, 而该类抗生素很少能进入上述细胞中; 同时气管、支气管及肺炎组织中的pH比正常偏酸, 使该类药物抗菌活性减低, 故单用时疗效较差。常选用: (1)半合成

青霉素单用或与氨基糖甙类、磷霉素或新一代头孢菌素类合用；(2)多粘菌素类与氨基糖甙类、半合成青霉素类或新一代头孢菌素类或磷霉素合用。

五、绿脓杆菌性尿路感染：绿脓杆菌所致的尿路感染约占整个尿路感染的6.3%。临床治疗可选择：(1)吡啶酮酸类，氨基糖甙类、半合成青霉素类单用；(2)吡啶酮酸类与氨基糖甙类、半合成青霉素类合用。

新一代头孢菌素对脓杆菌虽均有较强的抗菌活性和较高的疗效，多数还可透过血脑屏障和对 β -内酰胺酶呈高度稳定，但由于价格昂贵、除少数外多赖进口，在临床治疗中难以普遍应用，一般亦不宜轻易地作为第一线药物用于一般轻症绿脓杆菌或其它常用抗菌药物有效的感染，主要是用于半合成青霉素及其它抗菌药物产生耐药或用氨基糖甙类抗

生素达不到治疗效果的绿脓杆菌引起的重症、难治性感染，不适当滥用可引起耐药率增高。

结 语

近年来尽管用于治疗绿脓杆菌的抗菌药物发展极为迅速，新的品种不断出现，为治疗提供了有力武器和更多可供选择的方法，但至今还没有寻找到药理性能好，疗效高、毒副作用低，无过敏反应和不产生抗药性，价廉的理想特效药。当前各国仍致力于从 β -内酰胺类、吡啶酮酸类及氨基糖甙类等研究，试图从中寻找到具有更理想药理作用的抗绿脓杆菌感染的全新的抗菌药物。此外，对于中草药的研究和用中草药及中西医结合的方法治疗绿脓杆菌感染，仍是今后努力的方向。

(参考文献65篇略)

人类中毒和致死的血药浓度

E.F.谢列资涅夫(苏联梁赞省巴甫洛夫医学院)

魏长林译 魏巍校 张紫洞审

文献中查到的有关人类中毒和致死的血液或血浆药物浓度(包括药物的活性代谢物)的资料来源，通常可认为是了解临床毒理学的基本方向。

考虑到在本国文献中这方面资料为数不多，由动物获得的相应实验数据也少，因此依据定性和定量区别的藥物动力学资料也较少。我们适当地综合了此问题的简况列表介

绍。

分析所积累的资料牵涉到药物具体类型间的相互联系，特别是毒理现象同人血药浓度间的联系。这对于科学基础的研究、有效和安全的药物治疗具有重要意义。

表内的材料可以作为毒理学、临床药理学、临床医师和其他医学工作者的参考。