

mōonii)、二雌云实(Caesalpinia digyna)、催眠茄(Withania somnifera)、心叶青牛胆(Tinospora cordifolia)、大蒜和其它植物,但不知那一种植物或那几种植物的复方组分对这种外周神经痛是必需的。

(参考文献25篇,略)

[Walter H. Lewis et al: Medical Botany《医用植物学》, Chapter 6, John Wiley & Son, New York 1977(英文)]

阎政译 苏中武删节并校 张紫洞审

氯霉素老药新用的瞻望

Dwight A. Powell等(美国,俄亥俄州大学医药学院)

氯霉素是过去几年来在临床应用上重新复活的少数抗生素之一。尽管该药已流行了20多年,由于严重的不良反应,它的应用已经受到限制。然而,随着流感嗜血杆菌b型菌株对氨苄青霉素产生抗药性,本品用于治疗年幼儿童细菌性脑膜炎已承担了重要的第一线药物的作用,目前在抗氨苄青霉素的b型流感嗜血杆菌引起的感染治疗中是一种首选药物。因此,最近有许多关于应用较新分析技术检验并重新阐述氯霉素、棕榈酸氯霉素、琥珀酸氯霉素药物动力学文章的报道。本文的重点是就药物生物利用度和代谢的新观点去综述氯霉素的临床应用,特别对婴儿和儿童。

药理作用

氯霉素的化学结构中含有硝基苯环连接于丙二醇和结合二氯醋酸衍生物的酰胺基团。本品的抗菌活性取决于完整的丙二醇和二氯醋酸部份。它是脂溶性分子,在水中最大的溶解度25℃时为2.5~4 mg/ml。琥珀酸氯霉素和棕榈酸氯霉素是本品两种有效的

酯化形式,必须水解成氯霉素才能获致生物活性。

氯霉素的抗菌作用取决于它对细菌核蛋白体50s亚基的结合。这种结合可阻止一个完全的氨酰转移RNA同菌核蛋白体连接,从而抑制了肽链的形成。氯霉素可逆地结合到核蛋白体的蛋白部份,当每一个核蛋白体结合一个氯霉素分子时,则蛋白质合成的抑制似达最大限度。

抗菌谱

氯霉素的抗菌活性是广谱的。在体外能抑制大多数革兰氏阳性和革兰氏阴性菌的繁殖(表1)。虽然早期的研究认为本品确是一种抑菌剂,但新近的资料证明对重要的人类致病菌如流感嗜血杆菌和肺炎链球菌具有杀菌活性。Rahal和Simberkoff指出,用0.78μg/ml的浓度能100%地杀死11种菌株的流感嗜血杆菌;用12.5μg/ml的浓度能100%地杀死10种菌株的肺炎链球菌。而另一种重要的人类致病菌即脑膜炎双球菌则要在50μg/ml以上的浓度才能杀死;不过象

这样的浓度要想不产生血液学的副反应，在体内长期是无法达到的。氯霉素用于儿科治疗的可能优点在于较氨苄青霉素杀死流感嗜血杆菌的速度更快些，尤其在高浓度接种的细菌中。Turk认为此资料为治疗b型流感嗜血杆菌脑膜炎采用氯霉素优于氨苄青霉素提供了证据。

由于氯霉素的抑菌作用对杀菌性抗生素类拮抗作用的产生也有所增加。体外研究已经证实本品能抑制庆大霉素迅速杀灭大肠杆菌多种菌株的作用，但对厌氧菌如脆弱杆菌没有影响。体外也证实了青霉素与氯霉素同时并用于脑膜炎双球菌的许多菌株也能产生拮抗作用。虽然在体内这种拮抗作用的意义还没有完全证实，但对灵杆菌感染后中性白血球减少的大鼠的研究表明，氯霉素与庆大霉素之间有拮抗作用。因为没有临床研究可用来说明这些资料的意义，所以中性白细胞减少或免疫损伤 (immuno compromised) 的病人宁可用其它广谱抗生素而不用氯霉素和氨基糖甙类抗生素。

当对流感嗜血杆菌和肺炎链球菌进行体外试验时，证明青霉素和氯霉素联用无拮抗性。相反地，有些研究却表明有增强或协同作用。虽然对氨苄青霉素和氯霉素的联合应用与单一药物使用于治疗细菌性脑膜炎的疗效没有做控制性临床试验的比较，但这些体外试验的资料，对流感嗜血杆菌脑膜炎的可疑病例，目前建议开始治疗应用这两种药物提供了依据。

至今为止，对氯霉素有完全抗药性的细菌仅限于绿脓杆菌、吡啶阳性变形杆菌属、Acinetobacter和少数灵杆菌属。具有更大临床意义的是近来发现在b型流感嗜血杆菌菌株对氯霉素产生了抗药性。1972年美国得克萨斯州曾报道了一种b型菌株的最小抑菌浓度为 $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 。此后在费城、华盛顿、英格兰州也报道了有类似的最小抑菌浓度的分离菌株。有关b型流感嗜血杆菌对氯霉素

和氨苄青霉素的抗药性问题，在近来的报道中更受到重视。这种抗药的微生物在泰国曼谷孤儿院里已经造成至少3个儿童死亡。在从38个儿童的鼻咽中分离出的b型流感嗜血杆菌，有47%对氯霉素和氨苄青霉素产生抗药性。这些发现引起了对今后儿童患细菌性脑膜炎时选择第一线抗生素的范围更为关注。幸好有几种第三代头孢菌素对流感嗜血杆菌具有相同低的最小抑菌浓度，并能提供足够的脑脊液浓度。虽然后一观点有些争议，不过这些药物在治疗脑膜炎的几种临床试验正在进行。

另具有临床意义的是沙门氏菌株对氯霉素产生抗药性。但对氯霉素抗药菌株的出现率不超过沙门氏菌分离体的千分之一，这种抗药性在用氯霉素的治疗中发现过几例。七十年代早期就有报道抗氯霉素的伤寒杆菌和志贺氏痢疾杆菌菌株在墨西哥和中美洲引起了流行病。

氯霉素的抗药性通常是由于质粒的传递和氯霉素乙酰转移酶的产生所致。在嗜血杆菌属菌株之间以及从嗜血杆菌属以至其它革兰氏阴性菌之间已证实是结合传递。假单胞菌属和沙门氏菌属的某些株的抗药性取决于膜渗透性的改变并可由染色体而传递。

表1 对氯霉素敏感的常见细菌病原体

易敏感 (杀菌的) :

流感嗜血杆菌

肺炎双球菌

敏感的 (最小抑菌浓度 $< 12.5\mu\text{g}/\text{ml}$) :

金黄色葡萄球菌

表皮葡萄球菌

链球菌属—A、B、C、G型

粪链球菌

阴道嗜血杆菌

淋病双球菌

脑膜炎双球菌

亲肺军团菌

大肠杆菌

敏感的：克雷白氏杆菌属
 肠杆菌
 变形杆菌
Yesinia enterocolitica
 所有的厌氧菌
 稍有抗药性（最小抑菌浓度12.5—25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ）：
 沙门氏菌
 抗药性（最小抑菌浓度 $>25\mu\text{g}/\text{ml}$ ）：
 星形诺卡氏菌
Acinetobacter
 绿脓杆菌
 吲哚阳性变形杆菌

药物动力学

为了阐明氯霉素的临床药物动力学，应当注意研究所用的分析方法。大多数早期有关氯霉素文献是依靠化学比色法，这就难以区分出氯霉素的酯化形式或代谢产物。氯霉素定量分析使用的是生物分析法、放射酶学分析法及高分辨液相层析法。只有高分辨液相层析法才能对琥珀酸氯霉素和氯霉素两者进行定量分析并得到氯霉素生物利用度和动力学的最佳评价。

为了全身的应用，氯霉素采用的三种剂型是：氯霉素砒是一种苦味的粉末，以胶囊形式出售（含50、100、250mg）；棕榈酸氯霉素；一种无味的混悬液（必须经肠道水解为活性的氯霉素）及琥珀酸氯霉素注射液（必须经肝、肺、肾组织水解为氯霉素）。

肌注琥珀酸氯霉素时氯霉素的吸收缓慢，峰浓度经证明仅为口服或静注用药的5~66%。对患有伤寒的成人肌注氯霉素也出现延缓治疗作用，并增加复发率。此一用药途径是不适宜的。

口服氯霉素和棕榈酸氯霉素可获致良好的吸收。事实上，近来资料认为口服棕榈酸酯比注射琥珀酸氯霉素的生物利用度高。在儿童患者进行的对比性研究中，发现棕榈酸氯霉素可以获得相等或稍高的氯霉素药一时

曲线下平均面积、脑脊液氯霉素稍高的平均峰浓度以及类似的平均峰血清氯霉素浓度。

静注琥珀酸氯霉素的生物利用度不太完全，范围为55~92%。尽管有琥珀酸氯霉素的标准剂量，但在儿童的最高血清药物浓度可改变10倍。大约有51%的血清药物浓度将会高于或低于10~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的治疗范围。这种生物利用度的改变可从两方面加以解释。第一，一些琥珀酸氯霉素通过肾脏以原型排泄。成人患者有32%以上的琥珀酸氯霉素剂量从尿中排泄；而在婴儿和儿童的尿中排泄情况变化极大，其范围为给药剂量的6~80%。第二，虽说公认琥珀酸氯霉素能迅速而完全地水解成氯霉素，但现已证实，在儿童中其水解率是变化的，且常是不完全的。对某些病人约在90分钟后氯霉素在血清中检测不到琥珀酸酯；而大多数病人对琥珀酸氯霉素的消除却呈双相型。在12个接受琥珀酸氯霉素以25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 每6小时给药一次治疗的儿童中，有10人在6小时的血清浓度范围为0.41~3.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ （稳态平均药量 $\bar{X} = 1.59 \pm 1.93\mu\text{g}/\text{ml}$ ）。在这种延缓水解情况下，年龄是主要的因素；因为一岁过程中琥珀酸氯霉素的清除率可随年龄而增加。

特别在婴儿和儿童中，也已发现氯霉素的代谢和排泄的变化很大。当纠正不完全的生物利用度时，儿童的清除率值范围为3.78~87.38 $\text{ml}/\text{m}^2/\text{min}$ （平均药量 $\bar{X} = 38.93 \pm 29.28\text{ml}/\text{m}^2/\text{min}$ ）。经肾排泄出游离的氯霉素约占机体平均总清除率的20%；大多数的药物是与肝脏的葡萄糖醛酸结合后排泄。氯霉素清除率的某些较大的变异是可以受到年龄和临床病情严重程度的影响。在正常儿童中氯霉素的平均半衰期为4~6小时，而在患有严重休克或败血症的儿童中，6小时剂量间隔期的半衰期是无法确定的。出生体重轻的婴儿，在出生的第8天，与年龄为11天和8周间的婴儿比较，清除的半衰期大大延长。不满一个月的新生儿与1~12个

月的婴儿和1~16岁的儿童比较时，其无法确定的半衰期分别为每组的73%、26%及18%，这可能是生命早期肝脏结合不完全的反映。

这些数据表明，根据年龄选择氯霉素的开始剂量并精心监测氯霉素血清浓度而进一步按个体差异投给适当剂量是多么重要的。推荐的开始剂量列为表2。氯霉素的峰血清浓度应在到达稳态时立即测定，从而使以后的剂量得以修改而达到10~25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的治疗峰浓度。应该根据这些测定来考虑给药方法，因为近来研究表明，将药物输入静脉系统采用近中心注射部位较之末端注射部位能使氯霉素峰血清浓度更高些而且出现得更早些。

表2 氯霉素治疗的开始剂量准则

| 年 龄 | 剂 量 | 剂 量 与 次 数 |
|---------------|--------------|-----------|
| 新生儿 \leq 1周 | 25mg/kg | 每24小时 |
| 1~4周 | 25mg/kg | 每12小时 |
| 婴儿~成人 | 12.5~25mg/kg | 每6小时 |
| 最大成人剂量 | 1000mg | 每4小时 |

毒 性

氯霉素广泛应用的一个主要障碍是血液学的毒性和灰婴综合症。血液学的毒性表现为可逆性的骨髓抑制，或是较罕见的不可逆性的再生障碍性贫血。

可逆性骨髓抑制的发生，其特征一律为红细胞摄入减少，由于铁结合球蛋白的饱和而使循环血清铁增高；同时红细胞生成降低，表现为网状细胞减少。若继续治疗，可在5~10天内导致进行性循环血红蛋白浓度的下降。随着早期网状细胞减少的同时，还可以出现骨髓中红细胞和髓细胞比例的增加以及骨髓前体的空洞形成。长期应用氯霉素，通常指多于10天，也可开始观察到轻度血小板减少和中性粒细胞减少，这一表现在儿童中尤为突出。

这些副作用往往与剂量有关，当峰血清浓度超过25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时最为常见。但是这些变化通常在停药后很快就恢复正常；最近有一病例报告，证明有可能发展为不可逆性骨髓抑制，如果白细胞减少严重时，建议应停止治疗。

一般认为可逆性骨髓抑制是由于氯霉素同70s核蛋白结合形成的，从而导致线粒体超微结构的改变和线粒体蛋白合成的减少。随着线粒体膜结合蛋白和酶如铁络合酶的形成不正常，因之线粒体的血红素合成受到阻碍。

再生障碍性贫血是骨髓抑制的一种更严重的形式，在氯霉素投入市场后不久就被认识。在六十年代有几种流行病调查报告得出结论说，这种并发症在用氯霉素治疗的病人中，其发生率为24,000分之一以至20,000分之一。平均发生率约为40,000分之一，该药引起的再障显然在儿童和妇女中发生率最高。这种并发症与剂量和治疗持续时间都没有关系，曾有报道氯霉素应用单剂量后或使用氯霉素滴眼剂后均可出现。贫血可以在治疗结束后的几周或几个月出现。虽然造成这种血红素合成不可逆性抑制的机理尚未肯定，但可以假设，患者以前必然是用过氯霉素，有可能是某种形式的过敏性反应。再障性贫血在单卵性双胞胎的出现使人们推测可能是涉及DNA合成途径的遗传素质。Yunis认为氯霉素分子中对硝基磺胺噻唑可以抑制某些易感个体的骨髓干细胞DNA的合成。再障性贫血是否唯一发生在口服给药，是否注射给药也同样发生，这还是有待于争论。Holt认为致命的骨髓抑制，是因口服氯霉素的结肠细菌降解所产生的有毒代谢产物引起的结果。尽管有四篇关于注射给药后发生再障性贫血病例的报道，但值得注意的是，其中有许多病人是由于其它原因而产生再障性贫血，包括口服过氯霉素、严重感染或年老体弱。这种争论是重要的，根据最近的报

道认为，口服棕榈酸氯霉素比静注琥珀酸氯霉素具有更高的生物利用度和更易测知的峰血清浓度。当然对严重的和可能有生命危险疾病的病人不应排除氯霉素的注射给药。不过，在没有获得有关再障性贫血的流行病学和病理生理学更确切的资料前，口服氯霉素的常规应用必须仔细地检查。

氯霉素毒性的另一主要的致命形式是灰婴综合症。最初发现于1958年，在羊膜早产破裂后出生的新生儿中这个问题迅速地明确了；对这些婴儿进行氯霉素预防应用，较之未处理的婴儿却导致了死亡率明显增高。很典型地是，这些婴儿在出生的头几天内使用了100~300mg/kg/天的氯霉素。对其中两个临死亡的婴儿做了研究，其氯霉素的血液浓度分别为180和75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。典型的灰婴综合症的症状是在氯霉素治疗开始后的3~4天出现，起初是呕吐、腹胀、厌食和呼吸困难。此后不久婴儿就发展为低血压、一种特有灰色带绿色的腹泻、以至进行性休克。在2~3天内，患这种病的婴儿有40%死亡；幸存者可在氯霉素停药后完全恢复。灰婴综合症在年龄较大的婴儿和成年人中偶有出现，以前并无明显的肝肾功能不全。引起灰婴综合症的作用机理尚不清楚，但对大鼠的研究表明，氯霉素在高浓度时能阻止线粒体电子在烟酰胺腺嘌呤二核甙酸脱氢酶上的转移，结果引起能量代谢紊乱而降低氧的消耗。由于在婴儿中氯霉素的血清浓度超过50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 可发展为高度危险的灰婴综合症；所以婴儿接受氯霉素过量时，心须采用炭柱血液灌注法或多次全血交换输血法治疗。

如同其它任何抗生素一样，在氯霉素应用过程中也会出现许多令人麻烦但非致命的并发症。其中包括腹泻、舌炎、细菌性重复感染、过敏性皮疹、出血性过敏皮疹，在囊状纤维变性的青年患者中出现中枢神经失调、体液免疫应答性的改变和6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺乏引起的急性溶血症。

业已证实，氯霉素同许多药物有相互作用，通常是对肝脏微粒体酶竞争所产生的结果。一般认为由于这种机理使氯霉素可延长甲磺丁脲、氯磺丙脲、苯妥英和华法令的半衰期。患有严重中枢神经系统感染的儿童，常常同时投予苯巴比妥和氯霉素，这就引起氯霉素清除率的增加，这可能是由于苯巴比妥诱导葡萄糖醛酸转化酶所致。苯妥英和氯霉素同用时，可观察到氯霉素清除率的增加和减少这两种现象。最后，有人提出另一种广泛应用于治疗小儿热性病的药物扑热息痛，能阻碍氯霉素的肝脏摄入，因此可延长氯霉素的清除时间。然而这些资料既不肯定，也无法控制，故在合并用药时，建议应小心监测氯霉素的血清浓度。

临床适应症

氯霉素治疗至少适用于四种主要感染。第一，本品可治疗婴儿和儿童(新生儿除外)细菌性脑膜炎。氯霉素是少数脑脊液中确实获致高浓度的药物之一，其脑脊液浓度、血清浓度分别为35%和65%。由于b型流感嗜血杆菌能引起46%的细菌性脑膜炎，而且多达18%的流感嗜血杆菌株对氨苄青霉素有抗药性，故氯霉素加氨苄青霉素无疑是或确是细菌性脑膜炎治疗开始的首选药物。只有根据敏感性数据才可选用适当的单一抗生素。第二，在细菌分离以及氨苄青霉素敏感性试验之前，治疗各种被证明或类似b型流感嗜血杆菌引起的严重感染，应当应用氯霉素。对于婴儿和儿童(新生儿除外)最密切相关的感染包括脓毒性关节炎、眼眶蜂窝织炎、颊蜂窝织炎、急性菌血症、肺炎及急性会厌炎；因为所有这些感染可能与细菌性脑膜炎有关，故在治疗时氯霉素就较目前流行的头孢菌素类如头孢羟唑(Cefamandole)有效，尽管头孢羟唑对流感嗜血杆菌有效，但渗入到脑脊液的浓度却不足。初步的资料

表明,羧基酰胺菌素和其它第三代头孢菌素类虽能克服这个问题,但有关b型流感嗜血杆菌脑膜炎的有效研究至今还没有报道。第三类主要感染是厌氧菌,尤其是脆弱杆菌。此类感染通常包括脑脓肿、腐败性肺脓肿或由肠穿孔而导致的腹腔内脓肿。最后一类疾病是极为严重的感染,病人需要注射治疗。对不太严重的病情,可以适当选用其它药物治疗。此类中有两种重要疾病,即沙门氏菌脓毒症包括伤寒热以及严重的落矶山斑疹热。

小 结

目前,氯霉素是一种很重要的抗生素,特别治疗婴儿和儿童的严重感染。在获得对流感嗜血杆菌有效并确能渗入血脑屏障的抗

生素之前,本品将会继续广泛使用。因此,重要的是健康人必须注意氯霉素的不良反应、抗菌谱、细菌抗药性(特别是b型流感嗜血杆菌稀有菌株对氯霉素和氨苄青霉素的抗药性)和临床药动力学。由于本品治疗指数狭小和最近确定的病人间个体差异以及清除率要随年龄变化等原因,故而必须谨慎地选择剂量并随后监测血清浓度,才能获得最佳的有效性和安全性。

(参考文献98篇,略)

[Drug Intelligence and Clinical pharmacy 《药物知识和临床药 学》, 16 (4) : 295~300, 1982 (英文)]

苏开仲译 张紫洞校

· 文摘 ·

甲氧咪胍具有独特的链锁反应

范德比尔特医科大学临床药理学系的临床医生阐述了地高辛、奎尼丁和甲氧咪胍似有独特的双重相互作用。一名已经接受地高辛、双氢克尿塞、氨苯喋啶和奎尼丁治疗的妇女因广泛严重烧伤而住院。入院时观察到她体内地高辛的血清浓度已达治疗范围的上限,虽然每日剂量是适当控制的,由此认为奎尼丁对地高辛的肾清除率有抑制作用。

两天以后,该病人另加服甲氧咪胍作为严重溃疡病的预防剂,十天后,奎尼丁的剂量增加50%,甲氧咪胍的剂量增加100%。第二天末,出现了地高辛的毒性症状,因此停止服用。虽然每日剂量保持不变,但发现地高辛的血清浓度几乎升高60%、奎尼丁的血清浓度上升114%。

某些地高辛血清浓度的升高可能是由于增加奎

尼丁剂量引起的,但是,作者认为是因甲氧咪胍可以抑制奎尼丁的代谢,从而使血清浓度升高并增强与地高辛的相互作用。根据这种连锁反应,作者认为甲氧咪胍也可能对地高辛的代谢有直接的抑制作用。

双重相互作用的证据是很有限的,并且不十分肯定,但是由此启示我们,对具有狭窄治疗范围的药物的血清浓度,特别同时服用其他有潜在相互作用的药物时,保持监测是很重要的。

[The Pharmaceutical Journal 《药 学杂志》, 229 (6183) : 42, 1982 (英文)]

余国祥译 谈一中校 张紫洞审