

江苏省1954—1956年分离出痢疾 桿菌1005株对磺胺剂、鏈霉素、 氯霉素的敏感試驗*

报告一 結果分析

金錦仁 周璠璽 郭維政

(南京医学院微生物学教研組)

十余年来国内外細菌性痢疾的化学治疗的变迁大致如下^[1-4]:1941—1949年以磺胺药为唯一的特效剂;1950年起磺胺剂抗药的痢疾菌株渐多,治愈率渐减,鏈霉素采用者渐多;1952年后氯霉素的治愈率肯定超过前二者,应用于菌痢治疗,日見普遍,有取代前二者之势。痢菌对磺胺剂,鏈霉素及氯霉素的敏感試驗,国内陈鴻珊氏(1955)曾予报告。菌痢氯霉素疗效及痢菌試管内敏感試驗,吳明濤等氏(1956)曾予报告。痢菌菌型与药敏的关系,地区菌株与药敏的关系,日本学者报告甚多,我国材料尚付缺如。1954—1956年本教研組收集江苏省各地分离的痢菌1047株,进行了血清学分型鑑定(見另文报告),其中1005株在試管内进行了对三种常用药物——磺胺剂、鏈霉素及氯霉素——的敏感試驗。本实验研究的目的是痢菌的药敏性与菌型的关系,与地区的关系及交叉抗药性諸問題,借实验資料統計数字,加以闡明。茲將結果报告如下,以供流行病学者及临床医师参考。

材料与方 法

菌种 收集自江苏省各城市医院,化驗所及防疫站。絕大多数从病人粪便分离出者。經本教研組保存和鑑定(方法,結果見另文报告),然后进行药敏敏感試驗,共計1005株,其来源地区及型別如下:

1005株痢菌的来源地区分布

鎮 江	1954—1955年	142株	其他城市中	苏 州	64株
	1956年	176株		常 熟	25株
南 京	1956年	232株		揚 州	14株
徐 州	1955—1956年	178株		新 海 連	2株
无 錫	1955—1956年	155株		南 通	1株
其他城市	1955—1956年	127株			

* 1958年1月18日收到。

1005 株痢菌的型别分布

群	型别	株数	总计	
A 羣	舒氏		41 株	
	B 羣	福氏 1a		14 株
		1b		9 株
		2a		286 株
		2b		8 株
		"2"		10 株
		3		314 株
		4a		47 株
		4b		19 株
		"4"		2 株
		5		22 株
		6		54 株
		X		0 株
Y		2 株		
"?"	16 株			
			803 株	
D 羣	宋氏		161 株	

註：福氏“2”的抗原式为Ⅱ：3,4,7,8或Ⅱ：3,4,6,7,8。福氏“4”的抗原式为Ⅳ：3,4,6,7,8。福氏“?”为若干种有福氏羣抗原而无福氏型抗原的菌株，而又不属X及Y型者，詳見另文。

藥品 磺胺剂选用磺胺噻唑钠盐注射液成品，浓度 200r/ml。鏈霉素用双氢鏈霉素，以蒸餾水配制新鮮溶液，浓度为 100mg/ml，分装于干燥菌种用的安瓿，每安瓿 0.5 毫升即 50 毫克，在冰冻状况下真空干燥。氯霉素以市售胶囊丸拆开，将其内容粉末在分析天平上称量，用蒸餾水配制成 1 毫克/毫升溶液，置 100°C 水浴加热 2 小时灭菌，然后分装于无菌安瓿中，火焰封口。以上磺胺噻唑钠盐原液安瓿，氯霉素原液安瓿及干燥鏈霉素安瓿均置冰箱保存备用。磺胺剂及氯霉素水溶液和干燥鏈霉素均非常稳定，冰冻保存并非必要。

敏感試驗用培养基及含药浓度：磺胺剂敏感試驗培养基用无蛋白胰肉湯^[3]共制八批，每批均用数株痢菌滴定，以检查磺胺剂对抗物之多寡，其中两批因磺胺剂对抗物过多不合格未用(滴定見另文报告)。鏈霉素和氯霉素敏感試驗培养基均用普通肉湯。上述培养基 pH 均为 7.4 左右。試驗之当天将安瓿分装的备用药品以盐水适当稀释，然后加于培养基中使培养基最后含药浓度如下：磺胺剂 1000r/ml、100r/ml、10r/ml。鏈霉素 500r/ml、200r/ml、100r/ml、50r/ml、25r/ml、5r/ml。氯霉素 200r/ml、100r/ml、50r/ml、20r/ml、10r/ml、5r/ml、2r/ml。分装于无菌試管中，每管盛含药培养基 2 毫升。每批含药培养基均在稀释分装之当天或次日使用。

敏感試驗中細菌接种和孵育：取痢疾桿菌 18 小时肉湯培养物，以无菌生理盐水稀释为 10^{-4} ，稀释后在 1 小时内，以稀释菌液 0.1 毫升接种于各含药肉湯管中及无药普通斜面上。接种后，置 37°C 孵箱 18 小时。

結果的观察及判讀 孵育完毕，根据肉眼观察液体培养基的清浊以定生长或抑制生长。

1005 株痢菌对三种药品的敏感試驗自 1956 年秋至 1957 年夏分批进行，每一菌株初次試驗先用磺胺剂一个浓度 1000r/ml，鏈霉素两个浓度 25r/ml 及 5r/ml，氯霉素两个浓度 5r/ml 及 2r/ml。絕大多数痢菌菌株，初次試驗即能判定。如果初次試驗对磺胺剂 1000r/ml 敏感，則再試 100r/m 及 10 r/ml 两个浓度。如对鏈霉素 25r/ml 或对氯霉素 5r/ml 抵抗，

則再試更高的浓度。

对照 每批試驗，采用10个固定菌株作对照，以检查操作技术。每一菌株接种无药普通斜面，以检查接种是否有誤，是否有杂菌污染。观察結果如发现錯誤，則重复試驗。

实 驗 結 果

1005株痢菌按型別分組，对磺胺剂、鏈霉素和氯霉素敏感菌株及抵抗菌株的分布情况如表1。抗药株百分率与地区及年度的关系如表2。

表1 1954—1956江苏省各地分离的痢菌1005株的菌型与抗药性的关系

葯物敏度 ¹⁾ 株 数		磺 胺 剂					鏈 霉 素					氯 霉 素								
		很 敏	中 敏	低 抗	高 抗	抗药株 ²⁾		很 敏	中 敏	低 抗	高 抗	抗药株 ²⁾		很 敏	中 敏	低 抗	高 抗	抗药株 ²⁾		
						数	%					数	%					数	%	
舒	41	39	2			0	0	18	23			0	0	40	1			0	0	
福1a	14	8			6	6	42.8	1	13			0	0	13	1			0	0	
福1b	9	4			5	5	55.5	1	8			0	0	7	2			0	0	
福2a	286	18	2	1	265	266	92.6	159	113		4	4	1.4	274	8	1	3	4	1.4	
福2b	8	5			3	3	37.5	5	3			0	0	7	1			0	0	
福“2”	10	4			6	6	60.0	4	6			0	0	8	2			0	0	
福3	314	28	4		282	282	89.8	187	123	1	3	4	1.2	302	7	2	3	5	1.6	
福4a	47	32	2		13	13	27.6	28	18		1	1	2.1	36	10		1	1	2.1	
福4b	19	12	1		6	6	31.6	12	7			0	0	15	4			0	0	
福“4”	2	1			1	1	50.0	2				0	0	2				0	0	
福5	22	14			8	8	36.4	5	17			0	0	22				0	0	
福6	54	9			45	45	83.3	14	39		1	1	1.8	48	5		1	1	1.8	
福X																				
福Y	2	1	1				0	0	2			0	0	2				0	0	
福?	16	5			11	11	68.8	9	7			0	0	15	1			0	0	
福总	803	141	10	1	651	652	81.1	427	366	1	9	10	1.2	749	43	3	8	11	1.3	
宋	161	14	12		135	135	83.8	42	117			2	2	1.2	17	137	5	2	7	4.3
全部	1005	194	24	1	786	787	78.3	487	506	1	11	12	1.2	806	181	8	10	18	1.8	
%		19.3	2.3	0.1	78.2			48.4	50.3	0.1	1.1			80.2	18.0	0.8	1.0			

1) 抗药和敏感的判定标准^{[3][6-8]}如下:磺胺噻唑含药10r/ml不长为很敏菌株。10r/ml生长,100r/ml不长为中敏菌株。100r/ml生长,1000r/ml不长为低抗菌株。1000r/ml生长为高抗菌株。鏈霉素含药5r/ml不长为很敏菌株。5r/ml生长,25r/ml不长为中敏菌株。25r/ml生长,100r/ml不长为低抗菌株。100r/ml生长为高抗菌株。氯霉素含药2r/ml不长为很敏菌株。2r/ml生长,5r/ml不长为中敏菌株。5r/ml生长,20r/ml不长为低抗菌株。20r/ml生长为高抗菌株。

2) 抗药株数等于高抗菌株与低抗菌株的合計。

表2 抗药菌株在各地分离出痢菌的分布比较

所试药剂	菌型	镇江1954—1955 142株			镇江1956 176株			南京 232株			徐州 173株			无锡 155株			其他地区127株		
		抗药 株数	试验 株数	抗药 株%	抗药 株数	试验 株数	抗药 株%	抗药 株数	试验 株数	抗药 株%	抗药 株数	试验 株数	抗药 株%	抗药 株数	试验 株数	抗药 株%	抗药 株数	试验 株数	抗药 株%
磺胺剂	舒福	0/2	0	0/17	0	0/9	0	0/5	0	0/5	0	0/3	0	0/3	0	0/3	0	0/3	0
	福宋	115/131	87.7	94/134	70.1	151/183	82.5	111/138	80.4	108/126	85.7	71/93	80.2	71/93	80.2	71/93	80.2	71/93	80.2
	宋总	8/9	88.8	18/25	72.0	37/40	92.5	20/30	66.6	22/24	91.7	30/33	90.9	30/33	90.9	30/33	90.9	30/33	90.9
	总	123/142	86.1	112/176	63.6	188/232	81.0	131/173	75.7	130/155	83.8	103/127	81.1	103/127	81.1	103/127	81.1	103/127	81.1
链霉素	舒福	0/2	0	0/17	0	0/9	0	0/5	0	0/5	0	0/3	0	0/3	0	0/3	0	0/3	0
	福宋	2/131	1.5	1/134	0.7	4/183	2.2	1/138	0.7	2/126	1.6	0/91	0	0/91	0	0/91	0	0/91	0
	宋总	0/9	0	1/25	4.0	0/40	0	0/30	0	1/24	4.2	0/33	0	0/33	0	0/33	0	0/33	0
	总	2/142	1.4	2/176	1.1	4/232	1.7	1/173	0.6	3/155	1.9	0/127	0	0/127	0	0/127	0	0/127	0
氯霉素	舒福	0/2	0	0/17	0	0/9	0	0/5	0	0/5	0	0/3	0	0/3	0	0/3	0	0/3	0
	福宋	2/131	1.5	2/134	1.5	4/183	2.2	1/138	0.7	1/126	0.8	1/91	1.1	1/91	1.1	1/91	1.1	1/91	1.1
	宋总	0/9	0	4/25	16.0	0/40	0	2/30	6.6	1/24	4.2	0/33	0	0/33	0	0/33	0	0/33	0
	总	2/142	1.4	6/176	3.4	4/232	1.7	3/173	1.7	2/155	1.3	1/127	0.8	1/127	0.8	1/127	0.8	1/127	0.8

表3 1005株痢菌对三种药物全部敏感部分敏感或全部抵抗的分析

磺胺剂	链霉素	氯霉素	株数	%
敏	敏	敏	215	21.5
抗	敏	敏	772	76.8
敏	抗	敏	0	0
敏	敏	抗	2	0.2
抗	抗	敏	1	0.1
抗	敏	抗	4	0.4
敏	抗	抗	1	0.1
抗	抗	抗	10	1.0

交叉抗药菌16株(1.6%)

表4 16株交叉抗药的痢菌的型别,来源地区,分出年份及对三种药物的抗药程度

株号	菌型	来源地区	分出年份	磺胺噻唑(r/ml)	链霉素(r/ml)	氯霉素(r/ml)	备注
1135	福2a	无锡	1956	>1000	>500	<2	和磺胺剂及链霉素
326	福2a	苏州	1955	>1000	5—25	10—20	
875	宋	徐州	1956	>1000	5—25	10—20	
1271	宋	镇江	1956	>1000	5—25	5—10	抗磺胺剂及氯霉素
1272	宋	镇江	1956	>1000	5—25	5—10	
379	福6	徐州	1955	<10	>500	20—50	抗链霉素及氯霉素
161	福3	镇江	1955	>1000	50—100	10—20	
204	福3	镇江	1955	>1000	>500	20—50	抗磺胺剂,链霉素及氯霉素
418	福2a	南京	1956	>1000	>500	50—100	
419	福2a	南京	1956	>1000	>500	50—100	
556	福2a	镇江	1956	>1000	>500	50—100	
665	福3	南京	1956	>1000	>500	50—100	
708	宋	镇江	1956	>1000	>500	20—50	
771	宋	无锡	1956	>1000	>500	100—200	
1109	福4a	南京	1956	>1000	>500	50—100	
1220	福3	无锡	1956	>1000	>500	20—50	

痢疾菌株对磺胺剂、鏈霉素、氯霉素三种药物交叉抗药性,如表3及表4。

討 論

痢疾桿菌血清学型别与抗药性的关系,过去国内未曾有过报告。1957年日本北里研究所安斋博氏^[1]报告中引录边野喜正夫調查材料,东京1956年分离的各型痢菌对磺胺剂、鏈霉素、氯霉素的抗药性情况,基本上本文实验统计材料相近似。其相异之点值得一提即1956年东京分出的痢菌中,福氏3a型及宋氏菌对磺胺剂敏感株很高,磺胺剂抗药株福氏3a型为23.7%,宋氏菌为53.6%。而本文报告江苏省分出的福氏3a型及宋氏菌,磺胺剂抗药株各为89.8%及83.8%,相差很明显。1955年小酒井望氏^[10]报告:福氏3a型大多数为磺胺剂敏感菌株,宋氏菌磺胺剂抗药株不到50%。氏在同文中报告各年分离的全部痢菌磺胺剂抗药株的百分率移动如下:1951年为87.2%、1952年为96.5%、1953年为91.3%、1954年为77.7%、1955年为53.0%。氏分析1954—1955年磺胺剂抗药株百分率的下降,主要由于流行中宋氏菌和福氏3a型的增多之故。本文表2所示,鎮江地区痢疾桿菌磺胺抗药株百分率1954—1955年为86.1%,1956年为63.6%,下降之原因,并非同于小酒井氏所分析的原因,而为其他諸因素使然。苏联Беликов氏^[11]1956年报告莫斯科等地分离的800多株痢菌对合霉素及鏈霉素的药物敏感試驗中,全部菌株的15.3%对合霉素呈现抗药性,其中3.3%为高度抗药株。对鏈霉素未发现抗药株。絕大多数合霉素抗药株分离自服用合霉素之后的病人。边野氏材料中提到自带菌者分出的痢菌,菌型的比例和抗药程度与病人分离出的痢菌并无差别。本文因材料收集不全,抗药性与服用药物的关系和抗药株与带菌者的关系,未能探討。

痢菌抗药株的出现与流行的关系,过去学者借間接証据推测。1957年Wentworth氏^[12]报告調查材料說明一次宋氏菌痢疾的流行中,初为磺胺敏感株所引起,用药后出现抗药株。流行之中期,敏感株与抗药株平行存在,后期完全为抗药株取代。本文因材料收集不全,关于抗药株的出现与流行的关系,未能探討。

关于菌痢化学治疗疗效,一般认为氯霉素很好。1956年吳明漪等氏^[5]报告菌痢59例,均經培养証明并作药物敏感試驗,絕大多数病例对氯霉素敏感,但发现二例抗药,临床疗效与試管内的敏感試驗基本上相符合。磺胺剂对菌痢的疗效,若干观察并不一致。1950年张湘云等氏^[13]报告上海儿童医院菌痢30例,磺胺剂无效,改用鏈霉素則迅速轉愈。1955年陈鴻珊氏^[3]报告上海1947—1952年分离的痢菌264株对磺胺剂抗药者占80%以上,鏈霉素和氯霉素的抗药株仅各为1.5%和1.1%。在同一地区,张氏的临床观察与陈氏的实验室材料相符合。1955年司穉东氏^[14]报告安徽灾区工地菌痢数百例,磺胺剂治愈率为60—70%。MacDongall氏^[15]报告南非儿童菌痢、磺胺剂治愈率为60—70%与国内司氏报告的安徽材料相似。日本福見秀雄氏^[16]与志賀庆一氏^[9]的统计材料:痢菌磺胺剂抗药株的比率,大城市远較边远地区为高。国内司氏^[14](1955)和张氏^[13](1950)报告磺胺剂对菌痢疗效的不一致,可能由于上海和安徽地区菌株抗药程度相异而致,有待实验室统计材料証明。

Беликов氏^[17](1954)报告自莫斯科地区分离的氯霉素高度抗药痢菌52株的血清学性质,生化性质,毒力及对鏈霉素、金霉素、磺胺剂的敏感程度和交叉抗药率与氯霉素敏

感的痢菌没有差别。本报告中氯霉素高度抗药(抗20—100r/ml)的痢菌共10株,此10株对磺胺交叉抵抗者占90%与氯霉素敏感菌株对磺胺剂的交叉抗药率相似。但此10株对链霉素的交叉抗药者占100%且均为高度抗链霉素(抗500r/ml)菌株。这一点与Беликов氏材料不同。氏报告的氯霉素高度抗药的52株痢菌中,抗链霉素100r/ml者2株,50r/ml者7株,25r/ml者7株,其余均为链霉素敏感株。氯霉素抗药的痢菌交叉抵抗链霉素或金霉素是近年发现的新问题^[17],这种菌株将来是否会更多地出现,似乎有密切注意的必要。

日本鈴木义雄氏^[18](1956)报告磺胺噻唑(250—1000r/ml)加于肉膏琼脂平板(以下简称磺胺剂培养基)能抑制大肠杆菌的生长,可以作为粪便中分离痢菌的选择培养基。与BTB培养基和SS培养基相比,磺胺培养基分离的阳性率稍高于前二者。鈴木氏认为磺胺剂培养基虽不能分离对磺胺剂敏感的痢菌,但痢菌中抗药株竟占大多数(在日本为70—80%),自磺胺剂培养基分得的痢菌总数仍能超过BTB培养基或SS培养基。国内情况根据上海及江苏几个城市统计材料,痢菌对磺胺抗药株%与日本相似,笔者推测此种培养基尚有试用价值。

总 结

1. 1954—1956年江苏省各地分离出痢疾桿菌1005株对磺胺剂、链霉素、氯霉素三种药物在试管内进行了敏感试验。菌型与抗药性之间的关系作了比较分析。

2. 江苏省镇江、南京、徐州、无锡四个城市分离的痢菌对三种药物的抗药株百分率相差无几。

3. 1005株痢菌中对磺胺剂,链霉素交叉抵抗者占0.1%,对磺胺剂,氯霉素交叉抵抗者占0.4%,对链霉素,氯霉素交叉抵抗者占0.1%,对三种药物交叉抵抗占1.0%。

参 考 文 献

- [1] Welch. H.: Principles and practice of antibiotic therapy 1954, Interscience Publisher, London pp. 463—466.
- [2] 諸福棠等:实用儿科学,中华医学会1954, pp. 473—483.
- [3] 陈鸿瑞:微生物学报, 3(2): 151—158, 1955.
- [4] 小张一峯:日本传染病学杂志, 29: 485—492, 1955—1956.
- [5] 吳明漪等:中华儿科杂志 7(3): 233—237, 1956.
- [6] Forbes, G. B.: Brit. Med. J. I: 1139—1141, 1953.
- [7] Kolmer, J. A.: Approved laboratory technique 5th Ed. Appleton-Century Co. 1951 pp. 554—565.
- [8] Lawrence, J. S. and Francis J: Sulphonamides and antibiotics 1953, Lewis. London.
- [9] 安斋博:最新医学, 12(7): 109—119, 1957.
- [10] 小酒井望:日本传染病学杂志, 29: 167—173, 1955—1956.
- [11] Беликов, Г. П.: Ж.М.Э.И. (2): 35—41, 1956.
- [12] Wentworth. E. H. et al, Am. J. dis. Child 93(5): 551—554. 1957.
- [13] 张湘云等:中华儿科杂志, 1: 67, 1950.
- [14] 司穉东等:中华医学杂志, 41 (9): 828—834, 1955.
- [15] MacDongall L. G.: Brit. Med. J., I. 1414—1416, 1955.
- [16] 福見秀雄:日本医学新报, 1473: 2380—2384, 1952.
- [17] Беликов, Г. П.: Ж. М. Э. И. (6)116—122, 1957.
- [18] 鈴木义雄:日本传染病学杂志 29: 493—506, 1955—1956.

SENSITIVITY TO SULFATHIAZOL, STREPTOMYCIN, AND TO CHLORAMPHENICOL OF 1005 STRAINS OF DYSENTERY BACILLI

I. ANALYSIS OF RESULTS

KING KIN-ZEN, CHOW YOU-SHI AND KOO WEI-ZEN
(*Department of Bacteriology, Nanking Medical College*)

A large series, 1005 strains, of dysentery bacilli isolated by various clinical laboratories in 1954—1956 from several cities in Kiangsu Province were serologically types and examined for sensitivity to various chemotherapeutic agents by the tube method. Growth of organism in media containing 100 r/ml ; of sulfathiazol, 25 r/ml of streptomycin, and 5 r/ml of chloramphenicol was considered to be resistant. The relationship between the sero-types and their sensitivity was presented in table 1 in the text. Besides, among these strains, 1 showed cross resistance to sulfathiazol and streptomycin; 4, cross resistance to sulfathiazol and chloramphenicol; 1, cross resistance to streptomycin and chloramphenicol; and 10 showed cross resistance to all three. These results have been compared with those reported in the literature and their significance discussed.