

抗菌藥物實驗治療模型

II. 小白鼠實驗感染金黃色葡萄球菌的探討

刘文富 閻桂华 鄭啓蔭 唐冀雪

(中国医学科学院藥物研究所藥理学系, 北京)

耐藥葡萄球菌感染的治疗是目前傳染病化学治疗中的一个重大問題。研究葡萄球菌在体内形成耐藥性的理論問題, 和寻找新藥的工作都需要有适用的葡萄球菌动物感染模型供实验治疗之用。为此, 我們进行了小白鼠实验感染金黄色葡萄球菌的探討。

材 料 和 方 法

金黄色葡萄球菌是从临床分离的, 經冷冻真空干燥保存的, 对金霉素的敏感度是每毫升1微克。实验用菌液的制备方法和以前报告的綠脓杆菌菌液制备^[1]相同。

实验用小白鼠体重18—20克, 由本所动物房飼养供应。顆粒性猪胃粘液素(美国 Armour 厂出品)制成5%生理盐水乳状液, 經高压灭菌后, 在冰箱保存备用。

小白鼠由靜脉或腹腔感染致死量金黄色葡萄球菌后, 于不同時間以无菌手續断肢取血, 并取出脑、肝、脾、肺、肾等器官, 将5只小白鼠的各該器官分別集中磨研成組織匀浆(腹腔感染的小白鼠各器官先以适量生理盐水洗数次后再磨碎)。以生理盐水做适当稀释, 用琼胶表面培养法計算菌数, 比較不同時間内各器官内菌量的变化。腹腔液的取法是打开腹膜, 滴入0.1毫升盐水, 然后以滴管吸取腹腔洗出液, 将3—6只小白鼠的腹腔洗出液混合, 适当稀释后培养計算菌数。由每只小白鼠取出1滴腹腔洗出液, 推成薄片, 做瑞氏染色观察細胞吞噬細菌的情况。

小白鼠皮内感染是用 Morgenroth 等^[2]以及 Grunberg 等^[3]的方法, 略加改进。在脫毛的小白鼠腹部中央皮内注入0.2毫升适当稀释的菌液后, 再自同处注入适当稀释的藥液, 或两者先混合后立刻注入, 或在皮内注入菌液后由其他途径給药进行治疗; 对照則以生理盐水代替藥液。感染24小时后处死小白鼠, 观察局部炎症反应情况, 并剪下炎症区皮肤和其下的組織, 研磨成組織匀浆, 做适当稀释后培养計菌, 以炎症反应强度和細菌数目为指标判定藥物疗效。

小白鼠肌肉内感染是用 Selbie 等^[4]測定化脓性葡萄球菌毒力的方法。每組3—5只小鼠, 每鼠在后肢肌肉内注入0.2毫升适当稀释菌液, 另一后肢注入等量生理盐水做为自体对照。于不同時間由局部或其他途径給药进行治疗, 此外并不设不治疗的对照组。每隔24小时观察局部炎症反应强度, 并測量后肢周径, 比較每組小白鼠感染肢和当日自体对照肢的平均周径。

实 驗 結 果

(一) 感染用細菌量的控制

控制感染量是实验治疗中的一个重要条件。实验結果表明, 由斜面刮取的菌苔在肉湯培养基内生长6小时后, 再移种入肉湯培养基中培养18小时, 这样, 各次都可以获得菌量

較一致的菌液,透光度(科伟 581 型光电比色計, 480μ 濾光板)在 36—48 之間,每毫升有 5.1×10^7 — 8.2×10^8 个活菌。

(二) 粘液素对金黄色葡萄球菌致病力的影响

为了解猪胃粘液素对所用金黄色葡萄球菌致病力的影响,比較了生理盐水和 5% 胃粘液素稀释菌液对小白鼠的致死情况,結果說明,小白鼠腹腔內感染 0.5 毫升生长 18 小时的細菌原液后,有 90—95% 的小白鼠于 24 小时内死亡;以 10^{-1} 生理盐水菌悬液感染小白鼠則未死亡,但以胃粘液素的 10^{-6} 菌悬液感染后仍有 53.3% 的小白鼠死亡,說明所用胃粘液素明显地增強了所用金黄色葡萄球菌对小白鼠的致病力(表 1)。靜脉內感染 0.2 毫升菌悬液的結果也說明了这一点。尽管靜脉內注入 5% 胃粘液素不致引起小白鼠死亡,但在实验中,为了除外靜脉內注入顆粒性物质所可能引起的不良影响,由靜脉感染时未采用粘液素稀释菌液。

表 1 5% 胃粘液素对小白鼠腹腔感染金黄色葡萄球菌致病力的影响

菌液浓度	生理盐水菌悬液		5% 胃粘液素菌悬液	
	死亡鼠数/所用鼠数	死亡(%)	死亡鼠数/所用鼠数	死亡(%)
原 液	19/20	95	9/10	90
10^{-1}	0/10	0	10/10	100
10^{-2}	0/20	0	18/20	90
10^{-3}	0/10	0	9/10	90
10^{-4}	—	—	13/15	86
10^{-5}	—	—	5/10	50
10^{-6}	—	—	8/15	53.3

“—”未用該稀释菌液进行实验

用 Reed 和 Muench 氏^[5]的方法測出 5% 胃粘液素細菌悬液对小白鼠腹腔感染的半数致死量为 $10^{-3.5}$ 稀释菌液 0.5 毫升。以 $100LD_{50}$ 感染时有 80—100% 的小白鼠于 24 小时内死亡;以 $1000LD_{50}$ 感染时則 100% 死亡。每公斤 10—30 毫克的金霉素对感染 100 — $1000LD_{50}$ 細菌的小白鼠均有极明显的保护作用,每公斤 100 毫克的呋喃西林对感染小鼠未見有保护作用(表 2)。

表 2 小白鼠感染金黄色葡萄球菌(5% 胃粘液素悬液)的治療实验

药 物	剂 量 (毫克/公升)	給药方法 (口 服)	感染菌量 (LD_{50} 的倍数)	7 天結果(存活鼠数/所用鼠数)	
				治疗組	对照組
金 霉 素	10	感染后立刻,每 3 小时, 共 3 次	100	10/10	2/10
	30	感染后立刻,每 3 小时, 共 3 次	1000	10/10	0/10
	10	感染前 2 小时,感染后 3 小时,各 1 次	100	10/10	0/10
呋喃西林	100	感染前 24 小时,2 小时, 感染后 48 小时,各 1 次	100	2/10	2/10
			1000	0/10	0/10

(三) 經靜脉感染后金黄色葡萄球菌在小白鼠体内的分布情况

从靜脉感染 1:2 稀释的菌液 0.2 毫升后,小白鼠一般于 2—14 日内逐渐死亡,死亡鼠多有可見之腎脓瘍。

兩批感染不治疗的小白鼠各器官內菌量的升降趋势基本相似,茲将与实验治疗同一時間所做的实验結果列于表 3。由表 3 可以看出,在感染后 1 小时各器官的菌量都已很高,以肝中的菌量最高,其次为脾和肺。这些器官中的菌量在 24—48 小时以后逐渐下降,在 96 小时对照小白鼠已全部死亡时,这些器官中的菌量均低于 1 小时的水平。感染后 1 小时除血液和脑外,以腎中的菌量为最低,但 24 小时后开始显著上升。在感染后 48 小时,随着腎中菌量的增高动物开始死亡,至感染后 96 小时腎中菌量达最高时,对照动物全部死亡。血液和脑內的菌量都較低,脑內菌量在 96 小时上升到較高水平。一次口服金霉素剂量为每公斤 30 毫克,感染后第 1 天給药 3 次,以后每天两次,共 3 天半,小鼠在 96 小时内未死亡,处理解剖也未見腎脓瘍,各器官中菌量在感染后 96 小时均較对照組低,以脑和腎最明显。

表 3 小白鼠靜脉感染金黄色葡萄球菌后各器官內菌量的对数值
(金霉素治疗对菌分布的影响)

組 別	对 照 組									金 霉 素 治 疗 組								
感染后時間	15'	30'	1°	5°	8°	24°	48°	72°	96°	15'	30'	1°	5°	8°	24°	48°	72°	96°
血液	3.23	3.36	2.99	3.46	3.54	—	3.32	2.78	3.30	—	—	—	—	—	3.0	—	—	2.68
脑	—	—	3.95	3.04	3.69	5.61	4.32	4.15	5.82	—	—	—	—	—	4.36	—	—	2.0
肺	—	—	5.08	5.23	6.20	5.38	5.0	4.63	4.04	—	—	—	—	—	4.18	—	—	3.18
肝	—	—	7.39	6.99	6.82	5.48	6.74	5.84	6.23	—	—	—	—	—	5.56	—	—	4.08
脾	—	—	5.97	5.94	5.58	4.82	3.95	4.34	3.96	—	—	—	—	—	4.59	—	—	3.39
腎	—	—	4.85	5.18	4.64	5.91	7.98	8.60	9.08	—	—	—	—	—	4.11	—	—	7.32

“—”未做計數

(四) 經腹腔感染后金黄色葡萄球菌在小白鼠体内的分布情况

表 4 为經腹腔感染 0.5 毫升 5% 胃粘液素菌悬液(相当于 100LD₅₀ 的菌量)和同样菌量生理盐水悬液的一批实验結果。由該表可以看出,感染 5% 胃粘液素菌悬液組小白鼠

表 4 小白鼠腹腔感染金黄色葡萄球菌后各器官內菌量的对数值
(胃粘液素对菌分布的影响)

組 別	5%胃粘液素菌悬液組						生理盐水菌悬液組					
感染后時間	20'	40'	1°	2°	4.5°	7°	20'	40'	1°	2°	4.5°	7°
血液	—	—	2.5	—	4.3	2.7	—	—	1.9	—	2.3	1.9
脑	—	—	3.1	—	2.9	3.0	—	—	2.7	—	2.7	2.5
肺	—	—	4.5	—	5.5	6.1	—	—	3.1	—	3.4	2.6
肝	—	—	5.9	—	7.6	8.2	—	—	4.1	—	3.7	3.0
脾	—	—	3.4	—	6.6	7.2	—	—	3.4	—	3.9	3.7
腎	—	—	4.7	—	7.0	7.2	—	—	4.1	—	2.8	3.5
腹水	6.7	6.5	6.6	6.3	6.6	7.3	6.1	4.3	3.7	3.7	3.4	4.5

“—”同前

肝、脾、肺中菌量由 1—7 小时均显著上升,肾中的菌量由 1—4½ 小时显著上升,4½ 小时以后維持在較恆定的水平。腹腔液中菌量由 20 分钟至 2 小时稍下降,2 小时以后逐漸上升;脑和血中的菌量較低,并一直維持在較低的水平。小白鼠于感染后 24 小时内全部死亡。感染生理盐水菌悬液組的小白鼠除脾外,各器官中的菌量均較感染粘液素菌悬液組的低,1 小时以后除脾中菌量有一度略上升外,各器官中菌量均漸下降,7 小时各器官中的菌量均低于 1 小时的水平。腹腔液中菌量自 20 分钟至 1 小时急剧下降,4½ 小时后虽又呈上升但远低于 20 分钟时的水平,血液中的菌量一直維持在低水平。

以上兩組小白鼠腹腔洗出液中細胞吞噬作用的观察結果表明,5%胃粘液素菌悬液感染組的細胞吞噬細菌数目比用生理盐水菌悬液感染的高(表 5)。

表 5 小白鼠腹腔感染金黄色葡萄球菌后不同時間内腹腔洗出液中細胞吞噬作用的百分比*

感 染 后 时 間	感染 5%胃粘液素菌液 [△]	感染生理盐水菌液 ^{**}
15'—20'	0—12	0
30'—40'	0—16	0
1°	7—20	6—8
2°	0—10	0—2
4°	12—36	0
7°	26—62	5—14

* 数 50 个嗜中性白血球和单核細胞

[△] 两次实验結果,每个時間共检查 6 只小白鼠

^{**} 一次实验結果,每个時間检查 3 只小白鼠

(五) 金霉素对皮内感染金黄色葡萄球菌小白鼠的局部治疗作用

小白鼠腹部中央皮内感染 0.2 毫升不同稀释的菌液后,随即在感染部位注入 0.1%金霉素溶液 1 毫升进行治疗的实验結果表明,0.2 毫升菌原液或 1:4、1:16、1:32 的稀释菌液都能引起局部炎症,不过感染量愈小引起的炎症反应就愈輕微,葯物治疗的效果也就愈明显(表 6)。

表 6 金霉素对皮内感染金黄色葡萄球菌小白鼠的局部治疗作用
(感染量对葯物治疗作用的影响)

菌液浓度	动 物 数	处 理	局 部 炎 症 反 应	細菌培养
原 液	3	生理盐水	大块白色坏死区,充血	+++
	3	金 霉 素	小点状坏死,不充血	++
1:4	3	生理盐水	中等坏死区,充血	+++
	3	金 霉 素	針尖样坏死,不充血	+
1:16	11	生理盐水	小白点状坏死,有脓样物	+++
	11	金 霉 素	无明显炎症反应	—
1:32	11	生理盐水	有小脓泡	+++
	11	金 霉 素	无明显炎症反应	—

+++ 細菌成条状生长,菌落不可分开

+ 菌落稀疏

++ 菌落密集,但仍可分开

— 无菌落生长

感染后口服或感染后 24 小时局部注入金霉素虽能使局部反应減輕,但菌数未見显著減少。将金霉素和菌液混合后立即感染,炎症反应則不明显,局部細菌培养的菌数也最少(表7)。

表 7 口服或皮內注入金霉素对皮內感染金黄色葡萄球菌小白鼠的治療作用

組 別	动物数	处 理	局部炎症反应(鼠数)				局部細菌培养
			不明显	輕 度	中等度	重 度	
对 照	15	生理盐水+菌液混合后立刻注入	0	5	6	4	+++
局部注入	10	400微克金霉素+菌液混合后立即注入	9	1	0	0	+
	5	注入菌液后24小时局部注入400微克金霉素	0	5	0	0	+++
口 服	10	感染后立刻口服每公斤30毫克金霉素	9	1	0	0	++

“+++ ++ +” 同前

(六) 金霉素对小白鼠肌肉內感染金黄色葡萄球菌的治疗作用

小白鼠后肢肌肉內注入 1:4 稀释的菌液 0.2 毫升后,無論口服、皮下或感染处肌肉內注入金霉素对感染肢的炎症发展均有抑制作用,治疗小白鼠感染肢的周径和同体对照肢的周径沒有明显的区别,感染不治疗組小白鼠的感染肢和同体对照肢的周径却相差很多(表8)。

表 8 金霉素对小白鼠肌肉內感染金黄色葡萄球菌的治療作用

給药方法 平均 周径 (毫米)	每鼠 200 微克 (背部皮下注入)		每公斤 30 毫克 (感染前口服一次)		每鼠 200 微克 (感染处肌肉注入)		400 微克+菌 混合后立即注入		感染不治疗	
感染 后日数	左 肢	右 肢	左 肢	右 肢	左 肢	右 肢	左 肢	右 肢	左 肢	右 肢
1	21.7	21.0	21.0	18.4	23.0	21.0	21.8	18.2	25.0	19.7
2	21.7	21.0	20.6	20.0	21.3	20.7	20.8	20.2	26.3	20.3
3	22.7	22.0	19.2	17.6	22.0	22.0	19.0	19.8	23.7	19.0
4	23.3	22.7	—	—	22.7	22.0	—	—	31.6	21.3

左肢肌肉內感染 0.2 毫升 1:4 稀释菌液
右肢肌肉內注射 0.2 毫升生理盐水
“—”未測量

討 論

动物对一般致病菌具有較強的抵抗力,大量細菌感染往往使动物因中毒而死亡,因此很多学者曾設法增強細菌毒力或減低机体抵抗力以減少感染量。粘液素可以增強某些細菌对动物的致病力,但增強的程度因所用粘液素的种类和細菌的株別而异^[6-8]。我們所用顆粘性猪胃粘液素使所用金黄色葡萄球菌对小白鼠的致病力增強了 100—1000 倍。求出了 5% 胃粘液素菌悬液对小白鼠腹腔感染的半数致死量作为感染菌量的依据,以死亡做

为观察指标确定了有效药物的治疗量,从而建立了在一般条件下可用的动物实验治疗模型。

Smith 等^[9]和 Smith^[10]发现当小白鼠静脉感染金黄色葡萄球菌后,除肾脏外,其他各器官中的细菌均逐渐减少,毒力较强的菌株最后在肾中繁殖,形成脓瘍,引起肾组织的广泛性破坏因而死亡。我们的实验结果除证实细菌在肾脏中的繁殖与小白鼠的死亡有关外,还发现在感染后期,对照组小白鼠接近全部死亡时,脑中菌量有上升趋势,但脑内无肉眼可见之脓瘍,同时菌量的绝对值远低于肾脏,因此认为肾组织的破坏与死亡最有关系,是葡萄球菌静脉感染的“靶”器官。感染后立刻开始用金霉素治疗,可以减少各器官中的菌量,以肾和脑中的菌量减少最为明显,治疗组小白鼠肾脏无肉眼可见的脓瘍。McCune 等^[11]、Wilkins 等^[12]、Sellers 等^[13]、McCune 等^[14]和 Donald 等^[15]也曾证明青霉素、链霉素、土霉素、新生霉素和红霉素等抗葡萄球菌药物均能减低葡萄球菌在肾脏中的繁殖,延长动物的生命。文献报导和我们的实验结果都表明,静脉感染小量细菌的动物是在某些器官有了器质性的改变后开始逐渐死亡,不象腹腔感染时必须较大的菌量才会引起急性死亡,较小的感染量即不能使动物发病。此外以适量细菌静脉感染后,可以在较长时间內多次给药,能使药物和动物机体的防御机制联合消灭细菌,因此在研究细菌在体内产生耐药性的机制和提高药物治疗效果时,采用静脉感染,并以肾脏菌量的改变为观察指标是一个较适用的病理实验治疗模型。

Мороз^[16]用低于致死量的金黄色葡萄球菌自腹腔感染小白鼠,观察到耐药菌和敏感菌在体内被清除的速度不同。我们发现腹腔感染胃粘液素菌悬液后,除脑外,各脏器内菌量持续上升,腹腔内菌量一直维持在较高水平,小白鼠在 24 小时内全部死亡,处死和自然死亡的小白鼠各脏器均无肉眼可见的病变,说明腹腔感染后小白鼠不是死于某些器官的组织破坏,而是由于各脏器内细菌的大量繁殖,在未形成肉眼可见的病变前,动物即已全部死亡。感染生理盐水菌悬液组各脏器内菌量均未见上升,腹腔液内菌量在 1 小时内急剧下降,以后一直维持在较低水平,小白鼠在一周内未死亡,说明胃粘液素确实增强了细菌的致病力或降低了动物机体的抵抗力。从胃粘液素组的小白鼠腹腔洗出液内吞噬细胞较活跃的情况看来,粘液素并未能阻止吞噬细胞对细菌的吞噬,而可能是细菌被吞入后未消灭,吞噬细胞载运了大量细菌至各组织中繁殖。这点和 Nungester^[17]和 McLeod^[18]等的观察是一致的。有效药物治疗后吞噬细胞的活跃情况,以及各脏器内菌量的改变情况,都值得今后继续探讨。

我们改进了 Morgenroth 等^[2]和 Grunberg^[3]所用小白鼠皮内感染的计菌数方法,认为将炎症部位组织研磨成匀浆做适当稀释计数比取局部薄片皮肤涂抹种菌更能做出定量观察。Hunt^[19]发现当局部病变形成后,乙汞硫代水杨酸钠和异氯代乙酰间苯二酚即不能阻止其发展。但在本实验中感染 24 小时病变形成后再给金霉素,仍见对局部病变的发展有一定的抑制作用,这可能和不同药物的作用以及所用菌株和感染量的不同有关。这种差别是否与不同药物对机体防御机能的影响不同^[20]有关,则尚待研究。此外,在确定菌株和菌量时,发现有些菌株小量皮内感染即可引起动物死亡,因此这种感染途径和方法不仅可以用做药物局部抗菌作用的观察,还可做为全身感染的治疗模型。这种突破局部屏障达到全身感染的情况和临床某些发病情况较为近似,值得进一步探讨。

我們採用了 Selbie 等^[4]用小白鼠肌肉內感染測定葡萄球菌毒力的方法,做了葯物治療效果的觀察,發現有效葯物能阻止感染肢炎症反應的發展,使治療小白鼠感染肢和不感染肢的周徑在觀察期間沒有顯著區別,而不治療鼠感染肢的周徑隨時間逐漸增大,如能用肢體容積測定器測量後肢的腫脹情況當更有意義。這和小白鼠皮內感染一樣也是一個可用的實驗治療模型。

總 結

本文報導了用 1 株金黃色葡萄球菌,以 5% 胃粘液素做成細菌懸液,測定了對小白鼠腹腔感染後的半數致死量,金霉素對感染 100—1000LD₅₀ 的小白鼠有明顯的保護作用。後肢肌肉內感染和腹部皮內感染同樣可以用有效葯物控制,也是合用的實驗治療模型。

比較了靜脈內和腹腔內感染金黃色葡萄球菌後,在血液和腦、腎、肝、脾、肺等器官中菌的分布情況,發現靜脈感染後,除腎內菌數持續上升以外,其他各器官中的菌量均在 1—2 天以後逐漸下降,小白鼠死於腎臟內大量細菌繁殖所造成的廣泛性組織損壞,金霉素能減低腎中的菌量,阻止腎膿瘍的發生,延長小白鼠的生命,因此可以腎菌量的改變為葯物療效的觀察指標。腹腔感染胃粘液素菌懸液後各器官內細菌均大量繁殖,使小白鼠急性死亡,同量鹽水菌懸液感染後,各器官內菌量均維持在較低水平,小白鼠未死亡。

參 考 文 獻

- [1] 鄭啟蔭等: 微生物學報 8(3):310, 1962。
- [2] Morgenroth, J. & Abraham, L.: *Deutsche med. Wchnschr.*, 46:57—60, 1920.
- [3] Grunberg, E., Schnitzer, R. J. & Unger, C.: *Yale J. Biol. & Med.*, 20:479, 1948.
- [4] Selbie, F. R. & Simon, R. D.: *Brit. J. Exp. Path.*, 33:315, 1952.
- [5] Reed, L. J. & Muench, H.: *Am. J. Hyg.*, 27:493, 1938.
- [6] Olitzki, L.: *Bact. Rev.*, 12:149, 1948.
- [7] Nungester, W. J. *et al.*: *J. Inf. Dis.*, 59:11, 1936.
- [8] Miller, C. P. & Castles, R.: *J. Inf. Dis.*, 58:263, 1936.
- [9] Smith, M. J. & Dubos, R. J.: *J. Exp. Med.*, 103:87, 1956.
- [10] Smith, J. M.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 65:67, 1956.
- [11] McCune, R. M. Jr., Dineen, P. A. P. & Batten, J. C.: *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 65:91, 1956.
- [12] Wilkins, J. R., Cray, J. E., Nikitas, C. T. & Prestrud, M. C.: *Antib. Ann., Med. Encyclopedia, Inc.*, p. 1063, 1956—1957.
- [13] Sellers, T. F. Jr., & LeMaistre, C. A.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 55:199, 1960.
- [14] McCune, R., Dineen, P. & Batten, J. C.: *J. Imm.*, 85:447, 1960.
- [15] Donald, B., Louria, M. D. & Rogers D. E.: *J. Lab. Clin. Med.*, 55:165, 1960.
- [16] Мороз, А. Ф.: *Журн. Микробиол. Эпидемиол. Иммунобиол.*, 7:62, 1960.
- [17] Nungester, W. J., Jourdonais, L. F. & Wolf, A. A.: *J. Inf. Dis.*, 59:11, 1936.
- [18] McLeod, C. H.: *Am. J. Hyg., Sec. B*, 34:41, 1941.
- [19] Hunt, G. A.: *J. Inf. Dis.* 60:232, 1937.
- [20] 浙江醫科大學葯理教研組: (抗菌素對體防禦機能的影响), 浙江醫學, 2(1—269):169, 1961。

EXPERIMENTAL INFECTIONS FOR ANTIBACTERIAL CHEMOTHERAPEUTIC STUDY

II. *STAPHYLOCOCCAL* INFECTION IN MICE

LIU W. F., YEN K. H., KWANG C. Y., T'ANG C. H.

(Department of Pharmacology, Institute Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking)

Mice infected with 100—1000 LD₅₀ of *Staphylococcus aureus* intraperitoneally could be protected by aureomycin. The natural course of inflammation caused by intracutaneous or intramuscular infection was also significantly modified by this antibiotic. These routes of infection are recommended for studying the systemic or local antibacterial efficacies of chemotherapeutic agents.

Observations were made on the bacterial population in the blood, peritoneal fluid and various internal organs following intravenous and intraperitoneal infection. Within 1—2 days after intravenous infection, bacterial density gradually decreased in most organs except the kidney, where it increased steadily until extensive of suppurative damage led to death. The bacterial density in the kidneys of mice treated with aureomycin was significantly lower than that of the untreated controls and no abscess was found. The reduction of bacterial density in the kidneys may serve a criterion for assessing the efficacy of antibacterial agents. When mice were infected intraperitoneally with staphylococci suspended in mucin, the bacterial density increased rapidly in the peritoneum and all other organs, causing death before there was time for abscess formation.