**链霉素**

文章版本号：2

最后发布时间：2014-4-15 9:46:04

**【特别警示】**

1.本药可明显增加肾功能损害者或肾前性氮质血症患者出现严重神经毒性反应(包括前庭和耳蜗功能紊乱、视神经功能障碍、周围神经炎、蛛网膜炎和脑病)的风险。神经毒性还可导致呼吸麻痹，尤其是在使用麻醉药或肌松药后立即给予本药。(FDA药品说明书-注射用链霉素)

2.本药应避免联用或序贯使用其他神经毒性药物和(或)肾毒性药物。(FDA药品说明书-注射用链霉素)

3.用药期间应密切监测肾功能，肾功能损害者的血药峰浓度不应超过20-25μg/ml。(FDA药品说明书-注射用链霉素)

**【药物名称】**

中文通用名称：链霉素

英文通用名称：Streptomycin

其他名称：Streptomycinum。

**【药理分类】**

抗感染药>>抗生素>>氨基糖苷类

抗感染药>>抗分枝杆菌药>>抗结核病药

**【临床应用】**

**CFDA说明书适应症**

1.与其他抗结核药联合用于治疗结核分枝杆菌所致的多种结核病或其他分枝杆菌感染。

2.用于治疗土拉菌病，或与其他抗菌药联合用于治疗鼠疫、腹股沟肉芽肿、布鲁杆菌病、鼠咬热等。

3.与青霉素或氨苄西林联合用于治疗草绿色链球菌或肠球菌所致的心内膜炎。

**其他临床应用参考**

1.与β-内酰胺类抗生素、大环内酯类抗生素合用，治疗革兰阴性杆菌所致的败血症、肺炎、尿路感染、肠道感染等。

2.用于软下疳。(FDA批准适应症)

**【用法与用量】**

**成人**

◆常规剂量

·结核病

1.肌内注射  与其他抗结核药合用，一次0.5g(以链霉素计，下同)，每12小时1次；或一次0.75g，一日1次。如采用间歇疗法，则一次1g，一周2-3次。

·土拉菌病

1.肌内注射  一次0.5-1g，每12小时1次，连用7-14日。

·鼠疫

1.肌内注射  与四环素合用，一次0.5-1g，每12小时1次，连用10日。

·布鲁杆菌病

1.肌内注射  与四环素合用，一日1-2g，分2次给药，连用3周或3周以上。

·草绿色链球菌所致的心内膜炎

1.肌内注射  与青霉素合用，一次1g，每12小时1次，连用1周；然后一次0.5g，每12小时1次，连用1周。

·肠球菌所致的心内膜炎

1.肌内注射  与青霉素合用，一次1g，每12小时1次，连用2周；然后一次0.5g，每12小时1次，连用4周。

·其他感染

1.肌内注射  与其他抗菌药物合用，一次0.5g，每12小时1次。

◆肾功能不全时剂量

肾功能减退者根据肌酐清除率(Ccr)作如下调整：(1)Ccr为50-90ml/min者，每24小时给予正常剂量的50%。(2)Ccr为10-50ml/min者，每24-72小时给正常剂量的50%。(3)Ccr小于10ml/min者，每72-96小时给予正常剂量的50%。

◆老年人剂量

老年人应使用较小剂量：(1)治疗结核病时，一次0.5-0.75g，一日1次，肌内注射。(2)治疗草绿色链球菌所致的心内膜炎时，与青霉素合用，一次0.5g，每12小时1次，连用2周，肌内注射。

**儿童**

◆常规剂量

·结核病

1.肌内注射  与其他抗结核药合用，一次20mg/kg，一日1次，最大日剂量为1g。

·其他感染

1.肌内注射  一日15-25mg/kg，分2次给药。

**【国外用法用量参考】**

**成人**

◆常规剂量

·革兰阴性菌所致的败血症、腹股沟肉芽肿、布鲁菌病、流感嗜血杆菌感染、肺炎、尿路感染、软下疳

1.肌内注射  一日1-2g，分次给药，每6-12小时1次，最大日剂量为2g。

·肠球菌所致的心内膜炎

1.肌内注射  (1)与青霉素G合用，一次1g，每12小时1次，连用2周；然后一次0.5g，每12小时1次，连用4周。(2)不耐受青霉素G的患者，一次7.5mg/kg，每12小时1次，与万古霉素(一次15mg/kg，每12小时1次，静脉注射)合用，连用6周。

2.静脉注射  不耐受青霉素G的患者，一次7.5mg/kg，每12小时1次，与万古霉素(一次15mg/kg，每12小时1次，静脉注射)合用，连用6周。

·草绿色链球菌所致的心内膜炎

1.肌内注射  与青霉素G合用，一次1g，每12小时1次，连用1周；然后一次0.5g，每12小时1次，连用1周。

·鸟分枝杆菌引起的肺病

1.肌内注射  一日15mg/kg(一次0.5-1g，具体剂量依据年龄、体重和肾功能确定)，治疗开始后2-3个月内一周3次，与克拉霉素(或阿奇霉素)、乙胺丁醇和利福平(利福布汀)合用。

·鼠疫

1.肌内注射  一次1g，每12小时1次，连用10日。

·肺结核

1.肌内注射  与其他抗结核药合用，治疗开始后2个月内一日15mg/kg，一日1次，最大日剂量为1g；或一次25-30mg/kg，一周2-3次，单次最大剂量为1.5g，一疗程最大总剂量为120g。

·土拉菌病

1.肌内注射  一日1-2g，分次给药，每12小时1次，连用7-10日直至患者退热后5-7日。

◆肾功能不全时剂量

肾功能损害者需调整剂量。以下为使用常规成人用量，延长给药间隔时间的调整方案：肾小球滤过率(GFR)大于50ml/min者，给药间隔时间为24小时；GFR为10-50ml/min者，给药间隔时间为24-72小时；GFR小于10ml/min者，给药间隔时间为72-96小时。

◆肝功能不全时剂量

肝功能损害者无需调整剂量。

◆老年人剂量

1.治疗老年人细菌性心内膜炎时，在与青霉素G联用的2周时间内，推荐剂量为一次0.5g，一日2次，肌内注射。

2.治疗老年人(50岁以上)结核病时：推荐剂量为一日10mg/kg，最大日剂量为750mg。

◆透析时剂量

建议血液透析后给予常规剂量的1/2作为透析后的追加剂量。连续性动-静脉血液透析(CAVH)患者一次15mg/kg，每24-72小时1次。

**儿童**

◆常规剂量

·革兰阴性菌所致的败血症、腹股沟肉芽肿、布鲁菌病、流感嗜血杆菌感染、肺炎、尿路感染、软下疳

1.肌内注射  一日20-40mg/kg，分次给药，每6-12小时1次。

·肠球菌所致的心内膜炎

1.肌内注射  (1)一次10-15mg/kg，每12小时1次，与氨苄西林钠(一日300mg/kg，最大日剂量为12g，分4-6次给药，静脉注射)或青霉素G(一日30万U，最大剂量为2400万U，分4-6次给药，静脉注射)合用，连用4-6周。(2)不耐受青霉素的患者，一次10-15mg/kg，每12小时1次，与万古霉素(一日40mg/kg，分2-3次给药，静脉注射)合用，连用6周。

2.静脉注射  参见“肌内注射”项。

·肺结核

1.肌内注射  与其他抗结核药合用，治疗开始后2个月内一次20-40mg/kg，一日1次，最大日剂量为1g；或一次25-30mg/kg，一周2-3次，最大日剂量为1.5g，一疗程最大总剂量为120g。

◆肾功能不全时剂量

肾功能损害儿童需调整剂量。

◆肝功能不全时剂量

肝功能损害儿童无需调整剂量。

◆透析时剂量

建议血液透析后给予常规剂量的1/2作为透析后的追加剂量。

**【给药说明】**

**给药方式说明**

本药不可直接静脉注射，以免导致呼吸抑制；也不宜做为鞘内注射用药，以避免引起椎管的粘连和堵塞。

**【禁忌症】**

对本药或其他氨基糖苷类药物过敏者。

**【慎用】**

1.脱水患者(可使血药浓度升高，易产生毒性反应)。

2.第8对脑神经损害患者。

3.重症肌无力或帕金森病患者。

4.肾功能损害患者。

5.眩晕、耳鸣患者(国外资料)。

6.儿童。

**【特殊人群】**

**儿童**

因儿童(尤其是早产儿及新生儿)肾脏组织尚未发育完全，本药易在体内积蓄而产生毒性反应，故应慎用。

**老人**

老年人的肾功能有一定程度的生理性减退，用药后较易产生多种毒性反应。因此，应采用较小治疗量且尽可能在疗程中监测血药浓度。

**妊娠期妇女**

1.本药可通过胎盘屏障进入胎儿组织，有引起胎儿听力损害的报道，故妊娠期妇女用药应充分权衡利弊。

2.美国食品药品管理局(FDA)对本药的妊娠安全性分级为D级。

**哺乳期妇女**

本药可随乳汁排泄，哺乳期妇女用药应暂停哺乳。

**【不良反应】**

1.代谢/内分泌系统  可见血钙、血镁、血钾、血钠浓度的测定值降低。

2.呼吸系统  偶见呼吸困难。

3.泌尿生殖系统  肾毒性常与耳毒性同时出现，其损害程度随药物剂量和疗程的增加而增大。主要损害近端小管，造成其上皮细胞退行性变和坏死，引起蛋白尿、管型尿。少数可产生血尿素氮(BUN)升高、肌酸酐升高，也可出现血尿、排尿次数减少、尿量减少、食欲缺乏、口渴等肾毒性症状。严重时可发生氮质血症、肾衰竭。

4.神经系统  偶见嗜睡，软弱无力。部分患者可出现面部或四肢麻木、针刺感等周围神经炎症状。

5.肝脏  可见丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高、血清胆红素升高、乳酸脱氢酶升高。

6.皮肤  偶见皮疹、瘙痒、红肿。

7.眼  偶见视力减退(视神经炎)。

8.耳  影响前庭功能时可见步履不稳、眩晕、头痛、恶心、平衡失调。影响听神经时可出现听力减退、耳鸣、耳部饱满感。

9.过敏反应  常见药物热、嗜酸粒细胞增多，偶见血管神经性水肿、过敏性出血性紫癜、过敏性休克等。过敏性休克的发生率低于青霉素，但死亡率较高。

**【药物相互作用】**

**药物-药物相互作用**

1.青霉素类药物：

结果：合用对草绿色链球菌、肠球菌有协同抗菌作用。

2.其他氨基糖苷类药物：

结果：合用(同用或先后连续局部或全身应用)可增加耳毒性、肾毒性以及神经肌肉阻滞作用。

3.卷曲霉素、顺铂、依他尼酸、呋塞米、万古霉素(或去甲万古霉素)：

结果：合用(同用或先后连续局部或全身应用)可能增加耳毒性与肾毒性。

4.多粘菌素类药物：

结果：合用(同用或先后连续局部或全身应用)可能增加肾毒性、神经肌肉阻滞作用。

5.神经肌肉阻滞药：

结果：合用可能加重神经肌肉阻滞作用。

6.头孢噻吩、头孢唑林：

结果：合用(局部或全身)可能增加肾毒性。

7.其他肾毒性药物及耳毒性药物(如新霉素、卡那霉素、庆大霉素、头孢噻啶、巴龙霉素、紫霉素、多粘霉素B、粘菌素、妥布霉素、环孢素)：

结果：合用或序贯使用可能加重肾毒性或耳毒性。

**【注意事项】**

**用药警示**

1.本药多用于强化期的抗结核治疗，治疗时须与其他抗结核药物联用，以延缓耐药性的发生。

2.用药(尤其治疗结核病)过程中，当患者数日或数周后感觉病情有所好转时，仍需继续完成规定的疗程。但在已出现或即将出现中毒症状时或已产生耐药性时，应立即停药。

**交叉过敏**

对一种氨基糖苷类药物过敏者对其他氨基糖苷类药物也可能过敏。

**皮肤过敏试验**

用药前须做本药皮肤试验，皮试阳性者不可使用。

**用药前后及用药时应当检查或监测**

1.治疗过程中应定期进行听电图测定(尤其对老年患者)，用以检测高频听力损害。

2.给药前、治疗过程中定期及长期用药后进行温度刺激试验，用以检测前庭毒性。

3.治疗过程中应定期监测尿常规、肾功能，以防止出现严重肾毒性。

4.监测血药浓度(每12小时给药7.5mg/kg者应使血药峰浓度维持于15-30μg/ml，谷浓度5-10μg/ml；一日1次给药15mg/kg者应使血药峰浓度维持于56-64μg/ml，谷浓度小于1μg/ml)，尤其对新生儿、老年人、肾功能减退者。

**参考值范围**

1.药物治疗浓度：峰浓度为20-30μg/ml，谷浓度小于5μg/ml。

2.毒性浓度：峰浓度大于50μg/ml，谷浓度大于10μg/ml。

**制剂注意事项**

亚硫酸盐：本药粉针剂含有亚硫酸盐，对亚硫酸盐过敏者用药可能引起变态反应(包括过敏、哮喘急性加重)。

**【国外专科用药信息参考】**

**精神状况信息**

本药可导致嗜睡。

**护理注意事项**

1.体质评估/监测：应评估本药与其他肾毒性和耳毒性药物的潜在相互作用。定期监测耳毒性、肾毒性和神经毒性。

2.实验室检查：本药应监测听力、BUN、肌酸酐、血药浓度，给药前应进行细菌培养和药敏试验。

**【药物过量】**

**过量的处理**

本药缺少特效拮抗药。用药过量时，主要采用对症疗法和支持疗法，同时补充大量水分，腹膜透析或血液透析有助于从血液中清除药物，新生儿也可考虑换血疗法。

**【药理】**

**药效学**

◆作用机制  本药属氨基糖苷类药物。通过作用于细菌体内的核糖体，抑制细菌蛋白质合成，并破坏细菌细胞膜的完整性。本药可首先经被动扩散通过细胞外膜孔蛋白，然后经此转运系统通过细胞膜进入细胞内，并不可逆地结合到分离的核糖体30S亚基上，导致A位的破坏，进而：(1)阻止氨酰tRNA在A位的正确定位，干扰功能性核糖体的组装，抑制70S始动复合物的形成。(2)诱导tRNA与mRNA密码三联体错误匹配，引起完整核糖体的30S亚基错读遗传密码，导致异常的、无功能的蛋白质合成。(3)阻碍终止因子与A位结合，使已合成的肽链不能释放，并阻止70S完整核糖体解离。(4)阻碍多核糖体的解聚和组装过程，造成细菌体内的核糖体耗竭。

◆抗菌谱  对结核杆菌有强大抗菌作用，其最低抑菌浓度(MIC)为0.5μg/ml。非结核性分枝杆菌对本药大多耐药。对许多革兰阴性杆菌如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、肠杆菌属、沙门菌属、志贺菌属、布鲁菌属、巴斯德杆菌属、脑膜炎球菌和淋球菌等具有一定抗菌活性。对金黄色葡萄球菌等多数革兰阳性球菌的抗菌活性差。各组链球菌、铜绿假单胞菌和厌氧菌对本药耐药。

**药动学**

口服不易吸收，肌内注射后吸收良好。肌注0.5g、1g，30分钟后血药浓度达峰值，分别为15-20μg/ml、30-40μg/ml。有效血药浓度约可维持12小时。

本药蛋白结合率为20%-30%。本药表观分布容积为0.26L/kg。药物吸收后主要分布于细胞外液，并可分布于除脑组织以外的所有器官、组织。可渗入胆汁、胸水、腹水、结核性脓肿和干酪样组织。在尿液中浓度较高，在脑脊液和支气管分泌液中浓度较低。本药可透过胎盘屏障。

半衰期为2.4-2.7小时，半衰期随年龄增长而延长(在青年人为2-3小时，在40岁以上为9小时或更高)；无尿者半衰期可达50-110小时。药物在体内不代谢，约80%-98%经肾小球滤过，随尿液在24小时内排出；另有约1%从胆汁排出，此外也有极少量从乳汁、唾液和汗液中排出。血液透析可清除较多药物。

**【制剂与规格】**

注射用硫酸链霉素  (1)0.75g(75万U)。(2)1g(100万U)。(3)2g(200万U)。(4)5g(500万U)。

**【贮藏】**

粉针剂：密闭，在干燥处保存。

使用UpToDate临床顾问须遵循[用户协议](http://www.uptodate.com/contents/license)。

专题 92325 版本 1.0