

结核病的化学与化学疗法

E. R. 郎 恩著 黃紹彪譯

結核病的化学与化学疗法

E. R. 耶 恩 著
黃 紹 彪 譯

上海科学技术出版社

內 容 提 要

本书系根据美国 E. R. Long 原著第三版(1958 年)譯出,全书共分三大部分:(1)結核菌的化学:从結核菌的形态、生长繁殖的特点一直談到細菌的各种成分的化学、生物学性质,对細菌的新陈代谢叙述尤詳。(2)結核病人体內的化学改变:就結核病的病理变化和病理生理(包括营养、新陈代谢、内分泌以及其他生物化学的改变等)分別作了介紹。(3)化学疗法:詳細闡明了化疗原理、各种新旧药物的化学性质、作用机制和疗效等。对于需要全面了解这方面知識的結核病研究工作者、临床医师及高等院校师生,都是一本很好的参考讀物。

結核病的化学与化学疗法

THE CHEMISTRY AND CHEMOTHERAPY OF TUBERCULOSIS

原 著 者 Elsmoed R. Long

原出版者 The Williams & Wilkins
Company 3rd Ed. 1958

譯 者 黃 紹 彪

*

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路 450 号)

上海市书刊出版业营业許可証出 093 号

新华书店上海发行所发行 各地新华书店經售

上海大东集成联合印刷厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 11 12/32 字数 295,000

1962 年 12 月第 1 版 1962 年 12 月第 1 次印刷

印数 1—4,500

統一书号:14119·1067

定 价:(十四)1.90 元

譯 者 序

自从解放以来，我国医药卫生事业在党的领导下得到了蓬勃发展，結核病的防治工作也取得了很大的成績。为了进一步控制甚至彻底消灭这个疾病，除了繼續貫徹“預防为主”的方針外，还需要不断地提高医疗水平。这就要求我們更好地学习和掌握新的、重要的有关知識，为临床和科学研究工作打下良好的基础。

1882年 Robert Koch 发现結核菌以后，80年来已經有了巨大的变化。特别是化学治疗的发明，对于結核病病原菌以及罹病机体化学方面的研究，有了空前的发展。然而，有关这方面系統的和完整的資料，国内外都很少见。美国結核病临床病理学家 Long 教授从事这方面的研究已有多数，1923年他和另外两位学者共同写成此书，广泛收集了有关結核病化学方面的重要資料，合理地加以概括。并每隔 15 年修訂增添新的內容，正如原著者所說“了解和掌握这方面的知識，将为寻求更好的治疗方法指明方向”。现在，我把它第三版修訂本介紹給讀者，作为大家参考。

由于譯者水平有限，錯誤疏漏之处在所难免，尚請国内专家和同志們多加指正。

譯述过程中，蒙我院领导大力支持，以及上海科技出版社的热心协作，同时武汉医学院內科段生福副教授及本院刘南山医师給了不少具体帮助，并承陶文靜同志負責抄写，特此一并致謝。

譯 者 于武汉市結核病医院

目 次

第一部分 結核菌的化学	1
第 1 章 結核菌的构造、染色和繁殖	1
結核菌的构造	2
染色特性	3
抗酸性(3) 細菌的年齡、营养和生长情况与抗酸性的关系(4)	
其他有关的化学問題(5)	
細菌的染色及其螢光	7
結核菌的繁殖	8
生长時間(9) 細菌的数目与重量(10) 細菌的变异(10)	
第 2 章 結核菌在实验室的分离与生长	11
分离	11
影响实验培养的化學因素	14
生长的因素	15
已知的維生素(16) 脂质和蛋白质(17)	
矿物质因素	18
綜合培养基	19
結核菌的液面下生长	20
活体組織培养	22
第 3 章 物理和化学因素对結核菌的作用(不包括抗菌药物)	23
温度与放射能	23
周围环境中的化学反应	24
表面活性潤湿剂	25
抑制結核菌及其他細菌生长的物质	26
动物体内的抑菌物质	26
酶对結核菌的作用	30
第 4 章 毒力的化学因素	32
細菌在活体内的生长	32
細菌在培养基内的生长	33
結核菌的成索现象	34
細胞化学反应	36
細菌的呼吸和新陈代谢	37

第 5 章 酶 类	39
自溶作用	39
蛋白酶和肽酶	40
核酸酶和嘌呤酶	41
脱氨酶	41
酚氧化酶	42
过氧化氢酶	42
酯酶和脂酶	43
糖酶	43
中间代谢, 脱氢酶和氧化酶	43
细胞色素酶系	45
体质型酶和适应型酶	45
第 6 章 結核菌的呼吸作用	46
气体交换	46
甘油的氧化	48
糖类的氧化作用	49
有机酸的氧化	50
三羧循环	51
碳氢化合物的氧化	52
二氧化碳对結核菌生长及新陈代謝的影响	52
芳香化合物的氧化	53
第 7 章 結核菌生长中对碳的利用	54
二氧化碳的利用	54
甘油的利用	55
糖类的利用	58
有机酸的利用	59
第 8 章 結核菌生长中对氮的利用	62
氨基酸的利用	62
氮代謝中的酸碱变化	64
氨基酸的抗代謝作用	66
第 9 章 結核菌的矿物质代謝	67
第 10 章 結核菌的脂质	69
根据分离的方法分类	70
磷脂	71
可溶于丙酮的脂肪	73
蜡质	73

脂肪酸	76
紧密結合的脂质	78
分枝杆菌脂质的物理化学	78
脂多糖	79
色素和維生素	82
第 11 章 結核菌的蛋白质与核酸	82
細胞蛋白	83
氨基酸 (85)	
核酸	86
核酸与磷酸盐的新陈代谢 (89)	
第 12 章 結核菌的糖类和矿物质成分	89
結核菌的支柱結構	89
糖元	90
其他多糖质	91
矿物质成分	95
第 13 章 培养滤液的化学成分	97
蛋白质	98
結核菌素的有效成分是蛋白质 (98) 蛋白质的变性 (99) 加热的培养基中取得的結核菌素 (PPD) (99) 杆状純蛋白衍化物 (PPD-S) (101) 不加热的培养滤液所制成的結核菌素蛋白 (102) 結核菌素蛋白的穩定性 (107) 結核菌素蛋白的分子量 (108) X 綫吸收作用 (109)	
培养滤液的糖类	109
色素和維生素	114
第 14 章 各种菌体成分的生物学作用	114
組織学改变 (細胞反应)	114
脂质 (114) 蛋白质 (116) 多糖 (117)	
过敏反应	117
結核菌素反应 (117) 延迟性变态反应 (118) 变态性的轉移 (119) 化学制剂对結核菌素过敏性的影响 (119) 抗組織胺制剂 (120) 其他药剂 (120)	
抗原-抗体反应	120
抗原 (120) 脂质 (120) 蛋白质 (121) 多糖 (122) 抗体 (123) 抗原-抗体反应的化学性质 (124) 血球凝集反应 (125)	
第二部分 結核病人体内的化学变化	128
第 15 章 結核病变組織的化学成分	128
干酪样化及其有关改变	128

干酪样化的机制(129)	干酪样組織中的酶类(134)	結核病变組織的酸碱反应(135)	干酪样物质的成分(135)	結核菌的产物(135)	干酪样物质的化学分析(136)	結核病变中矿物质的沉着(140)	钙化(140)	其他矿物质成分(144)
第16章 非結核病变組織的变化	145							
水分和脂肪	145							
矿物质的沉着	146							
非結核病組織的酶类	148							
肝功能	150							
胃功能	152							
淀粉样变性	153							
淀粉样物质的化学成分(155)		淀粉样变性的发病机制(156)	157					
第17章 結核病人的血液化学	157							
血液的粘度	157							
血量	158							
酸碱平衡	158							
血液蛋白	159							
非蛋白氮	163							
糖类	166							
脂质	168							
无机盐类	169							
酶类	170							
第18章 結核性渗液的化学	172							
脑脊髓液	172							
电解质(173)	蛋白质(174)	非蛋白氮(175)	色氨酸反应和Levinson 试验(175)	糖(176)	有机酸(178)	胆固醇(178)	維生素(179)	酶类(179)
結核菌素(180)								
結核性胸膜渗液	181							
蛋白质(182)	糖(184)	脂质和脂肪酸(184)	无机物(185)	酶类(185)	气胸(187)			
結核性腹膜炎及其他渗液	187							
第19章 痰液的化学	188							
反应	188							
比重	189							
蛋白质	189							
脂质	190							
糖类	190							

矿物质成分	191
营养的损失	192
其他成分	192
第20章 結核病人的尿液	193
物理性质	194
反应	194
表面张力	195
无机盐	195
含氮物质的排泄	196
尿色素及偶氮反应	198
脂质	199
糖类	200
抑制結核菌的物质	200
抗体、維生素和酶类	201
第21章 結核病人的营养	203
饥饿的影响	205
蛋白质	206
脂类	207
糖类	208
飲酒	208
維生素	208
維生素A(209) 維生素B(210) 維生素C(211) 維生素D(213) 維生素K(214)	
第22章 結核病人的生理和新陈代谢	214
呼吸生理	215
基础代謝	217
酸碱的調节	218
蛋白质的代謝	218
嘌呤代謝	219
脂类和糖类的代謝	220
电解质平衡	222
乳汁	223
第23章 体质和激素的影响	223
年龄和种族	224
遗传	224
性激素	225

考地松和促肾上腺皮质激素	226
甲状腺素	229
第三部分 結核病的化学疗法	231
第24章 結核病化学疗法的一般原理	231
历史的回顾	231
对有效的药物治疗的要求	233
研究的方法	235
对药物作用的估計方法	236
細菌的抗药现象	237
化学疗法的实际应用	238
第25章 老药	238
木榴油	238
脂肪与脂肪酸	239
桂皮酸	239
染料	239
重金属	240
碘	241
鈣与矽	241
第26章 磺胺类及𠵿类药物	242
磺胺类药物	242
氨苯磺胺(242) 磺胺吡啶(243) 磺胺噻唑(244) 磺胺嘧啶及 其他磺胺药(245)	
𠵿类药物	246
二氮二苯𠵿(246) 普洛明(248) 地艾松(249) 普洛米唑(249) 苏斐屈隆(250)	
磺胺类和𠵿类药物的作用机制	251
第27章 鏈霉素	251
化学結構	252
試管中的作用	255
試管中的抗药性和賴药性(257)	
对实驗性結核的疗效	259
临床应用	260
实驗动物身上的抗药性(262) 血液和組織中的药物浓度(263)	
对結核菌素反应的影响	265
药理作用	265
毒性反应	266

作用机制	267
第28章 其他抗菌素	269
青霉素	269
新霉素	270
紫霉素	270
氧四环素	271
圆丝氨酸	271
试管中的作用(272) 对实验结核的作用(272) 临床作用(273)	
药理和毒性作用(273)	
Streptovaricin	274
Bostrycoidin	275
Aspergillin	275
地衣酸	275
第29章 对氨基水杨酸	275
历史回顾	275
化学及作用机制	276
试管中的作用	277
实验结核的作用	277
临床治疗	277
药理和毒性作用	279
血液和组织中的浓度	280
第30章 氨基硫脲	281
化学组成	282
试管中及实验动物身上的作用	282
临床治疗	284
毒性作用(285) 血液浓度和在体内的分布(286) 抗药性(286)	
第31章 异烟肼	287
历史追溯	287
化学结构	288
试管中的作用	289
试管中的抗药性(290)	
对实验结核的疗效	291
临床治疗	294
异烟肼与其他药合并治疗的效果(294) 临床治疗中的抗药性(297)	
异烟肼在体内的吸收、分布和新陈代谢	298
吸收与分布(298) 异烟肼在尿中的排泄(300) 对氨基水杨酸的影	

响(300)	
毒性作用	301
作用机制	303
异烟肼的作用与触酶的关系	304
第32章 吡嗪酰胺	307
临床疗效	308
毒性作用	309
抗药性	310
第33章 表面活性剂	311
第34章 考地松及其他激素	314
考地松和促肾上腺皮质激素	314
生长激素	317
甲状腺素	317
总 结	319
结核菌的化学	319
结核病人体内的化学变化	323
化学疗法	325
附 录	328
I 细菌成分分析概况	328
II 结核杆菌的各种成分	330
参考文献	336
III 综述分枝杆菌成分的参考文献	347
譯后語	348
补充参考文献	349

第一 部 分

結核菌的化学

第 1 章 結核菌的构造、染色和繁殖

結核杆菌是分枝菌属中的一类細菌，它們具有共同的特性，其主要特点是它們具有吸附某些染料的粘力(tenacity)，这也是結核菌的基本化学特性，在本书第一部分将要討論这个問題。討論的范围只限于眞性結核菌，即分枝杆菌中能在哺乳动物和飞禽身上产生結核病的三型——人型、牛型和鳥型分枝杆菌的化学方面，同时为了說明結核菌的构造和新陈代谢，也将会涉及一些其他分枝杆菌的化学特点。

为了有助于以后的討論，首先要談談这类細菌的基本結構和繁殖的方式。無論是自然生长的，或是人工培养的結核菌，都是一些长短粗細不同和內部构造复杂的杆菌。結核菌是否能以其他的方式存在尚属疑問。Nègre 和 Bretey 根据他們自己的經驗并参考一切有关滤过性菌的文献作出了如下的結論：极幼期的結核杆菌，由于它們本身的物理化学成分，脂质含量特別低，在水銀柱 50 毫米的压力下可能渗过 Chamberland L₃ 滤器。他們完全否定了以往超病毒(ultravirus)的观点，最近，Werner 也对滤过型的問題作了探討，他同意 Nègre 和 Bretey 的說法，并結合自己的体会认为結核杆菌在早幼阶段，菌体可能非常細小，而且有很大的延性(ductility)，因此有一些菌体成分可通过极小孔的滤器。

結核菌的构造

从化学方面来看,除了它与染色特性有关的结构之外,重要的是它里面所含的小粒体 (granules), 这些小粒体最初为 Robert Koch 所发现,以后有些人用电子显微镜观察研究,认为它们是细菌的核 (nuclei), 但是近来人们大多认为它是细菌内部的线粒体 (mitochondria) 或有关物质。Mudd 及其同事曾在普通显微镜下发现这些小粒体有将氯化三苯四氮 (triphenyltetrazolium chloride) 和新四氮 (neotetrazolium) 还原成为有色的福马宗 (formazans) 的性能,并在许多方面表现为氧化还原活动的中心。他们还发现黄素蛋白脱氢酶黄递酶 (flavoprotein dehydrogenase diaphorase) 通常能催化这种还原作用。这些小粒体也能用 Janus 绿 B 和 Harman 的线粒体染料染色,并与细胞色素氧化酶 (cytochrome oxidase) 产生 Nadi 氏反应。Winterscheid 和 Mudd 还用位相对比显微镜 (phase contrast microscopy) 看到在菌体的其他部位有类似菌核的物质存在,因为在这些部位用 Feulgen 和 De Lamater 的核染色法可呈现特殊的染色反应。这些核物质与细菌的生长有关,因为细菌的长度与核的多少是平行的。Brieger 和 Robinow 曾报告在幼小的鸟型杆菌中也发现了 Feulgen 染色阳性的物质。最近, Mudd 及其同事虽然未能查见特殊的线粒体膜,但证实了原先的结果即小粒体具有氧化还原作用。而且发现在菌体中每隔一微米 (μ) 处就有一个具有氧化还原活性的地点。这与细菌的新陈代谢无关,并且认为这些线粒体与一般细菌线粒体不同的是它具有高级生物线粒体相同的功能 (见图 1)。菌体中的放电物质 (electron-scattering particles) 似乎是沉着的偏磷酸盐 (metaphosphate), 它既可沉着在具还原功能的地方,也可沉着在细胞浆的其他部分。

自从 Lembke 和 Ruska, Mudd 及其同事开创此项研究工作以来,对于结核菌的精细结构已利用电子显微镜作了许多研究。电子显微镜的效能比普通显微镜约强 30 倍。由于这些研究,使我们

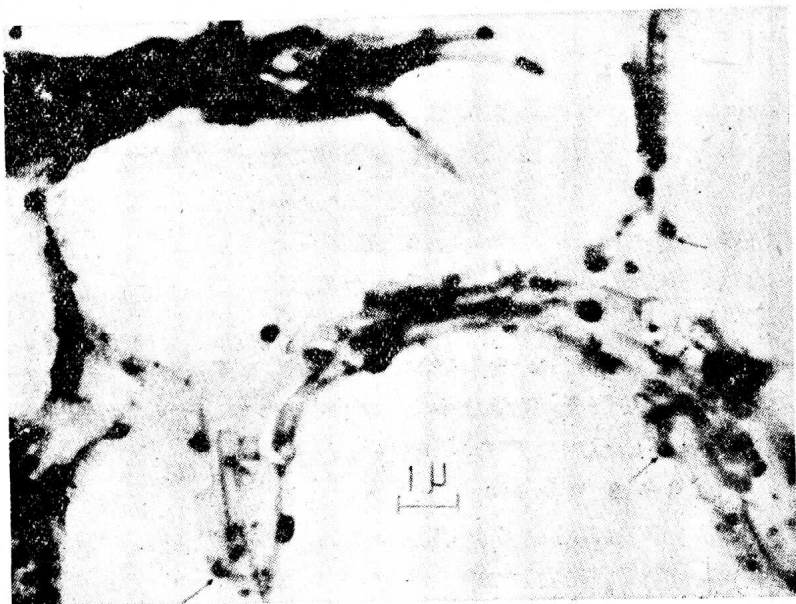


图1 H37R_v 菌 RCA 片 6377×10,000

先在火棉胶上盖以5%甘油琼脂浸剂，在37°C培养器中放置四天，微小菌落用2% OsO₄ 蒸气固定25分钟，然后保存于干燥器中，供电子显微镜检查。

对结核菌的精细构造了解得更多。他们证明，过去认为结核菌有蜡样的外膜包裹是不正确的。实际上在菌体细胞浆的外围具有两层薄膜。电子显微镜还可看到前面所述的一些小粒体，并可用来研究溶媒对这些小粒体的溶解情况和抗菌药物对它们的损害情况。

染色特性

抗酸性

分枝杆菌的抗酸性，是它们与自然界无数其他细菌不同之处。表现在它们用苯胺类染料(aniline dyes)染色后不易为酸性退色剂脱色。同时这类细菌原来着色就不容易，并往往兼具抗乙醇和抗碱性物质的特性。

抗酸菌也是革兰氏阳性菌，但革兰氏染料对抗酸菌的染色性

与其他革兰氏阳性菌不同，抗酸菌染色后不論其染料中是否加有含碘的媒染剂，由于它抗乙醇故不易被乙醇脫色。換句話說，抗酸菌之所以呈革兰氏阳性染色，悉系由于細菌抗酸和抗乙醇所致。

通常用来检查抗酸菌的方法是从 Ehrlich 的結核菌染色法发展而来的。从他那时候起，曾选用了一系列的染色方法，其中最有名的是 Ziehl-Neelsen 的染色法，他是用碱性品紅来染色的。一般为了使抗酸菌在染色后与周围物质形成最明显的对比，以便鉴别，因此常采用紅-藍，紅-綠，紅-黃等色配合使用。

虽然經過多方的研究，抗酸性的机制仍然不甚了解，只是对于細菌年齡、生长情况、化学成分以及物理特性等因素与它的关系略有所知，这些知識对我们有一定的帮助。

細菌的年齡、营养和生长情况与抗酸性的关系

我們早就知道极幼期的結核菌可以不具有抗酸性，其原因是菌体与染色性有关的結構或化学成分尚未发育完全。Kahn 和 Nonidez 在他們那著名的有关結核菌发育問題的研究工作中，曾經把那些細菌繁殖最盛的固体或液体培养基中的菌落，作过直切面的检查，結果发现那些靠近边沿的細菌是不抗酸的。用 Ziehl-Neelsen 染色法时它們都染成美蓝色而不吸收品紅色。但在一些老的菌落中，細菌不再发育的菌落中，就沒有这种边沿細菌不抗酸的现象。这表示那些不抗酸的細菌是发育不全的細菌。这正与 Kahn 早先的观察相符合，他曾指出結核菌在发育阶段是多型性的，其中包括顆粒型及不抗酸型等过程。其他許多学者也发现一些幼年細菌的抗酸性不如成熟的細菌强。不过这种关系有时亦有例外，例如 Fenner 和 Leach 在研究結核菌繁殖的实验中，发现細菌抗酸的程度多少不一，与培养基的时限並沒有绝对的关系。

虽然結核菌的抗酸特性极为突出，非人力所能任意改变，但还是有人认为抗酸性与培养基的成分有关。从前多认为細菌的抗酸特性是由于細菌体内含有大量脂质的緣故。因此早先有人試想在培养基中加入大量的脂肪和蜡质，使一些不抗酸的細菌变为抗酸菌。結果这种方法並沒有产生任何真正的抗酸菌。可是，从另一

方面看,一个富含甘油(一种能促进細菌生长和增长脂质含量的物质)的培养基,确能使細菌抗酸性的程度提高。

在一个缺乏营养的培养基中,抗酸菌仍能保持一定的抗酸力。Novy 和 Soule 在他們首創的关于細菌呼吸功能的实验中发现,在一个缺少氧气的培养基中細菌仍具有抗酸性。通常結核病变組織中的細菌也具有很强的抗酸性,显然,結核組織中的含氧量不会比培养基中的含氧量高。Buc 和 Drea 起初曾在綜合的液体培养基中采用深层培养,这里氧的成分仅及百万分之几,但他們也发现这些細菌仍具有抗酸性。在一些常用的扩散培养基(如 Dubos 培养基)中,深层細菌的抗酸性在程度上与表层細菌没有什么两样。

虽有人发现在营养缺乏的培养基內結核菌的抗酸性会受到影响,但是 Youmans 和 Youmans 曾用营养极度缺乏的完全无氮的培养基,仍然培养出了抗酸杆菌。

在研究抗菌药物对結核菌的作用时,非常注重細菌抗酸性的問題。概言之,当細菌受到损伤和开始发生自体溶解时,例如经过化学治疗之后或者是药物在試管中起作用的时候,細菌的抗酸性也会丧失。这种现象与細菌的新陈代謝有关。Koch-Weser 及其同事也发现細菌的抗酸性与其生长过程有密切关系,据他們研究,結核菌在靜止阶段仍具有抗酸性,同时也保有对四氮的还原能力,在次培养(subculture)中也能生长。但是,如果将适量的异烟肼加入培养基中,則細菌的生长力和四氮还原作用就都被破坏,同时大多数細菌随之失去了它們的抗酸性。他們认为細菌与异烟肼接触后失去其抗酸性是新陈代謝停止的一个标志。

其他有关的化学問題

往往抗酸染色的方法沒有严格地执行,常常沒有想到染色剂的些許变化,如碱性品紅的变化,都对染色的成功有很大的关系。Yegian 和 Budd 曾經指出碱性品紅的规格不一,市售商品有玫瑰苯胺或对玫瑰苯胺(rosaniline 或 p-rosaniline)的醋酸盐,也有它們的氯化盐。經驗証明用醋酸盐往往见有染色过淡和細菌呈念珠状等人為的改变。氯化盐較好,因此大家都乐于用它。