

抗菌素研究 - I

新 抗 菌 素

上海科学技术出版社

内 容 提 要

是全国第二届抗菌素学术讨论会的论文汇集，共收载
篇。

4册出版。第一册，新抗菌素，论文 26 篇，报道近几
的各种新抗菌素，以及新抗菌素筛选方法的研究和改
第二册，抗菌素生产工艺的研究，论文 50 篇，就菌种选育、
发酵、提炼以及无侧链青霉素的制备和新型青霉素的半合成等
方面作了广泛介绍。第三册，抗菌素在医学上的应用，论文 47
篇，其中有抗菌素用于灼伤感染、致病菌的耐药性、小剂量穴位
注射的初步疗效观察与链霉素在临床反应上的系统观察等。第
四册，抗菌素在农牧业上的应用，论文 37 篇，其中有地霉素对猪
气喘病的预防治疗、抗菌素防治家禽家畜疫病的实验报告以及
防治作物病害的新抗菌素等报道。

抗 菌 素 研 究

(I)

新 抗 菌 素

童 村 張为申 主編

*

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许可証出 093 号

新华书店上海发行所发行 各地新华书店經售

上海市印刷三厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 6 22/32 插页 8 版面字数 186,000

1962年12月第1版 1962年12月第1次印刷

印数 1—2,500

統一书号：14119·1065

定 价：(十四) 1.40 元

前 言

这次全国抗菌素学术會議共收到 205 篇論文，把我国几年来抗菌素工作的成就做了一个比較全面的总结和检閱。会上除宣讀論文外还展开了专题討論，这对今后的工作会有一定的帮助。参加会议的人数达三百余人，参加討論的人数有百余人，但还是有許多抗菌素工作者沒有机会来参加这次會議，他們都很希望知道这次會議的内容，为此會議決定把它整理后出版，以满足大家的愿望，并达到交流經驗的目的。由于内容間有重复，加以篇幅限制，未能全部发表。全书分新抗菌素、抗菌素生产工艺、抗菌素在医学上的应用以及抗菌素在农牧业上的应用四个部分，分四卷出版。

其中新抗菌素篩选部分 26 篇，报道了近几年中找到的多种新抗菌素，其中有体外有效的抗肿瘤和抗病毒抗菌素与临床有效的抗肿瘤抗菌素放綫菌素 K、抗真菌有效的 K_{10B} 等。对于新抗菌素篩选方法的研究和改进也作了詳細的介紹，此外在放綫菌分类方面也有报道。

抗菌素生产工艺部分收到的論文数目較多，計 76 篇；这里发表 50 篇。其中有关菌种选育的論文，有金霉菌营养缺陷型的誘发及其重組体的遗传学分析等研究。在发酵工作方面則着重于提高产量、节约原料与原材料置換的研究。提炼方面除报道了改进的提炼方法外，还进行了用离子交换法代替溶媒提取方法的研究。关于无側鏈青霉素的制备与新型青霉素的半合成也有較詳細的介紹。

临床应用部分收到論文 59 篇，这里发表了 47 篇，其中主要的有抗菌素应用于灼伤感染的研究，致病菌耐药性問題的研究，小剂量穴位注射在疗效上的初步观察与国产鏈霉素在临床反应上的系統的观察等。

农牧兽医食品工业部分 37 篇,其中有地霉素对猪气喘病的预防及治疗,抗菌素防治家禽家畜疫病的实验报告,抗菌素在家畜饲养上的应用与促进家畜生长效果等。在植物病害防治方面,报道了我国找到的防治植物病害的新抗菌素 1013,防腐素 2 号, 6645, 878, 紫放线菌素类 B-387, 508 等的防治植病的试验及其实验效果。抗菌素用于食品保藏方面的试验也作了报告。

会议中分别举行了 23 个专题讨论,展开了热烈争辩,主要内容在会议中整理成四个专业组总结,在本书中将其分别概括在四卷编后记中。

为了使本书早日付印,所以编写时间比较短促,而担任编辑的同志们又工作很忙,虽尽了最大努力,但因限于时间及业务水平,在编辑工作中难免有不够妥善之处,希望读者能加以指正。

张为申

目 录

前 言

- 抗菌素的现况和展望 张为申 (1)
- 寻找新抗菌素中一些有关工作方法与途径的问题 方 綱 (17)
- 抗菌素 C-1329 的生物性质和毒性
..... 吳淑云、王道苑、沈丽君、张素胤、胥 彬 (30)
- 抗菌素 C-1329 的分离及理化性质 黄永昌、刘树勋、蔡潤生 (35)
- 放綫菌素 K 的分离与化学结构研究
..... 包琴珠、吳淑云、黄永昌、蔡潤生 (43)
- 抗肿瘤抗菌素 11007 的研究 王蘅文、
黄大猷、庄錫亮、甄永苏、陈惠貞、陈惠民、許鴻章、王誠德、胡继兰 (48)
- 抗菌素“ A-18”产生菌——放綫菌“ A-18”
..... 金章旭、刘添才、林永珠、丁龙生、王 岳 (56)
- 放綫菌素“23-21” 王 岳、金章旭、黄尔秀、陈文襄、刘添才 (60)
- 抗流感病毒抗菌素 26640
... 陈鴻珊、王文翔、金文藻、李殊光、刘靜琰、柳鍾勛、李 林、李养荣 (67)
- 鸡胚绒毛尿囊膜組織培养和鸡胚中抗流感病毒抗菌素
..... 陈鴻珊、金文藻、吳冬梅、刘靜琰、柳鍾勛、陶佩珍、李养荣 (76)
- 放綫菌万 23 一万古霉素产生菌 李 群、宋爱兰、刘靜琰、王巽一 (83)
- 抗菌素 843 的分离与鉴别
..... 宋爱兰、赵仪英、戚长青、方 綱、陈文君 (92)
- 放綫菌 A-94 产生的一种放綫酮类物质
..... 李良泉、沈丽君、包琴珠 (99)
- 橙紅色放綫菌类群的研究 阮继生 (106)
- 似 Candicidin 的一种抗酵母样真菌抗菌素 K_{19B}, 和它的
临床外用初步試驗

.....	方 綱、宋爱兰、
陈菊南、王誠德、张維西、陈 雪、李 群、庄錫亮、韓美齡、石永恩 (123)	
不吸水放綫菌(<i>Actinomyces ahygroscopicus</i> n. sp)和	
抗菌素 508 的研究	閻遜初、
卢运玉、邓宇秀、刘 肃、叶緒慰、张海瀾、陆师义、姚惠清、范桂芳 (132)	
中国土壤中輪生放綫菌的初步研究	胡继兰 (148)
鸡胚絨毛尿囊膜組織培养在寻找抗流感病毒药物中的应用	
.....	何維谷、陆德源、余 瀟、沈鼎鴻 (162)
鸡胚絨毛尿囊膜組織培养在寻找抗流感病毒药物中的应用	
.....	陈鴻珊、蔣景仪、陶佩珍、孙文斗 (166)
从发酵液中检查核甙酸代謝拮抗物方法的初步研究	
.....	方 綱、許 津、张維西 (175)
用葡萄球菌变种篩选抗癌药物的初步探討	
.....	杨秋泓、薛婉芬、甄永苏、王薈文 (180)
在篩选抗肿瘤抗菌素工作中应用美蓝試管法的一些問題	
.....	袁昭郁、甄永苏 (184)
土壤放綫菌分离方法的改进	梁漱芳 (187)
几群放綫菌的初步分类	閻遜初、卢运玉、张国伟、邓宇秀 (195)
制霉菌素对分离土壤放綫菌控制霉菌污染的作用	
.....	余 卿、丁曼丽、刘敏华、董 村 (207)
抗白念珠菌抗菌素 4-1481 (摘要)	
...丁曼丽、崔慧蓮、方俊如、黄乐毅、余 卿、韓漪云、张錦云、俞家秀 (211)	
編后記	(213)

抗菌素的現況和展望

張 為 申

中國醫學科學院抗菌素研究所

自從抗菌素正式生產和應用到臨床後，雖不過短短的十餘年，但對過去危害性很大、一般藥物不易治的傳染病，如鼠疫、腦膜炎、傷寒、猩紅熱等，現在幾乎都可以治療。近年來因傳染病而死亡的人數大大降低，這方面抗菌素起了很大的作用。抗菌素治療一般要比其它的藥物療程短，副作用小，恢復健康快，在保健事業中是一個有力的武器。目前抗菌素又擴大應用到工農業上。在畜牧業中，抗菌素不僅能防治家禽家畜的疾病，還有刺激動物生長、提高肉產量和節約飼料的作用；在農業上，抗菌素能刺激植物生長和防治植物病害，提高了農作物的產量；在食品工業中，抗菌素可用於食品的保藏，使易腐食品新鮮可口，延長保存時間；在輕工業方面，抗菌素可用於防止精密儀器發霉等等。抗菌素的應用是如此廣泛，因此它的品種和數量逐年增加，世界各國都投入很大的力量來進行抗菌素的研究和工業生產。

抗菌素是一項綜合性的科學，內容涉及許多門學科，如微生物學、生物化學、化學、藥理學、臨床醫學等。近年來這些學科都有很大的發展，為抗菌素的研究和生產創造了良好的條件，使抗菌素方面的工作取得非常迅速的進展。

目 前 情 況

一、抗菌素的生產及其研究情況 抗菌素的 research，各國都很重視，並在大力開展。資本主義國家抗菌素的研究室，都附設在藥廠和高等院校中，很少有獨立的抗菌素研究所；社會主義國家則有

专业的抗菌素研究所和附設在其他机构中的抗菌素研究室。社会主义国家抗菌素研究和生产开展得比资本主义国家晚，但是由于制度的优越性，在很短的时间内已赶上他们的水平。目前抗菌素每年的世界总产量不下数千吨。1959年美国医用抗菌素的总产量为900余吨，如包括非医药用抗菌素在内当在1000吨以上。1958年日本抗菌素的总产量为100余吨。

到目前为止，国际上广泛应用而有实际价值的抗菌素約有三、四十种；如青霉素、鏈霉素、氯霉素、金霉素、地霉素、四圓素、紅霉素、碳霉素、白色霉素(leucomycin)、螺旋霉素(Spiramycin)、夹竹桃霉素(Oleandomycin)、新生霉素(Novobiocin)、万古霉素(Vancomycin)、Ristocetin、新霉素(Neomycin)、粘菌素(Colistin)、紫霉素(Viomycin)、圓絲氨酸(Cycloserine)、卡那霉素(Kanamycin)、多粘菌素B(Polymyxin B)、頂孢子菌素N(Cephalosporin N 又名 Synnematin B)、制霉菌素(Nystatin)、髮霉素(Trichomycin)、烟麴霉素(Fumigallin)、短杆菌肽S(Gramicidin S)、杆菌肽(Bacitracin)、抗癌霉素(Sarkomycin)、放綫菌素C(Actinomycin C)、制癌霉素A(Carzinophilin A)、絲裂霉素C(Mitomycin C)等及最新产品去甲基金霉素、Syncillin、Celbenin、Blasticidin S 和干扰素(Interferon)等。至于抗菌素制剂，种类繁多，不下500余种，其中有些是具备特殊医疗效果的，但也有些是资本主义国家各厂商互相竞争、巧立名目，从事宣扬，并没有什么特殊意义的。

日本的抗菌素工业相当发达，有15个专利公司生产医用、兽医、植物用与畜牧用的各种抗菌素，主要的厂家是武田、万有、盐野义、田边、明治、协和等制药工业公司，5家工厂生产梅泽滨夫所发现的卡那霉素和其它日本学者所发现的新抗菌素。日本抗菌素厂都拥有现代化的技术设备，普通的发酵罐容积是30~45吨，大部分厂家都有自己的研究机构，除了研究工艺过程中发生的问题之外，还大力地寻找新抗菌素。1959年日本生产30种医用抗菌素和多种的抗菌素制剂，有的制剂含有一种抗菌素，有的制剂包含两

种或三种抗菌素。此外还生产多种植物用和畜用的抗菌素。

美国抗菌素生产比较发达，上列那些抗菌素的品种几乎都能生产，至于抗菌素制剂的名目，更不胜枚举。除了生产医用抗菌素外，还大量生产非医用抗菌素。

在菌种选育方面，诱变因素的选择是其中的重要课题。我国试用了多种抗肿瘤药物进行研究，如 Caryolysine、氯化氮芥及秋水仙碱等，都取得了较好的结果。链霉素生产菌株一般认为是比较容易变异，而不易提高单位的。我国抗菌素工作者悉心研究，先后通过紫外线、乙烯亚胺及氮芥的处理，选出了比较稳定的高单位菌株。青霉素在选育方面，采用氮芥处理和自然分离相结合的方法而获得了高产量的菌株。关于诱变因子对地霉素生产菌孢子年龄的效应，以及在连续传代中与地霉素生物合成的关系，也都进行了研究，发现氧化氮芥对地霉素生产菌是一个较有效的变异剂。另外还进行了金霉菌遗传性重组试验，通过色氨酸缺陷型及精氨酸缺陷型菌株，初步发现其中有的菌株有显著互养现象。

菌种选育在国外仍采用一般的物理化学的诱变因素，并在继续研究，近几年来主要的动向是试用不同的离子辐射（如 γ -射线、 β -射线等）及寻找新的诱变因素。Huber^[1] 用 β -射线处理 *St. rimosus*，所获得的变株，其产量由原来的每毫升 2800 微克提高到 4000 微克。在离子辐射的运用上一般是采用所谓“外照射”的方法，近来有人试用“内照射”的方法，将放射性同位素通过微生物的代谢进入细胞内而起作用。英国 Glaxo 药厂的研究室使用 S^{35} （在合成培养基中，每毫升含 0.2 微居里单位）处理灰黄霉素产生菌，所获得的变株，产量达每毫升 3000 微克。为了加强诱变因素的作用，近来多倾向于采用两种不同的诱变因素。Алиханян 报告乙烯亚胺能加强紫外线对 *St. erythreus* 的诱变作用，并用此法选出变株，其产量比原种提高了 75~100%。自 1959 年在美国纽约召开了“放线菌及其它抗菌素产生菌的遗传学”国际性学术会议之后，在这一方面的研究有了许多进展，主要的有下列几项：

(1)誘导变异的机制及生化遗传学的研究。(2)重組的机制及細胞遗传学的研究。(3)轉化(transformation)及由噬菌体所形成的轉导(transduction)机制的研究,以及用此法进行遗传学分析的探討。关于重組方面 Алиханян^[2] 报告 *St. aureofaciens* 的杂交菌株的金霉素产量比原株提高 5~20%。Mindlin^[3] 所获得的 *St. rimosus* 杂交株不仅其产量比原株高,而且在发酵时产生泡沫少。Morpurgo、Kamonyera 和 Алиханян 等分别指出,在誘变因素的影响下,杂交菌株的变异性比原菌株高,因此杂交(或重組)与誘导变异联合使用目前也是菌种选育的一个新途径。Алиханян^[4] 报告在維生素 B₁₂ 产生菌 *St. olivaceus* 的生化变株中,借助噬菌体的作用,曾获得了原养型(protothrophic)及需要两种氨基酸的营养的缺陷型(auxotrophic)的变株,并认为这种变异是轉导的结果。原田雄二郎曾将鏈霉素产生菌 *St. griseus* 15 M 的去氧核糖核酸(DNA)制剂,加入維生素 B₁₂ 产生菌 *St. olivaceus* G 的培养物中,使后者不仅对鏈霉素产生了耐药性,同时也获得了产生鏈霉素的能力(約 2 单位/毫升),并在維生素 B₁₂ 的产量上与原种无显著区别。作者认为从这一实验結果看来虽象是轉化,但仍以选择作用(selection)的可能性为大,因这个 DNA 制剂在一定浓度时对 *St. olivaceus* G 有抑制作用。

自 McComick 发表了从 *St. aureofaciens* 中获得产生脫甲基金霉素的变株后,用遗传学方法改造已知抗菌素的结构頗引人注意。在 1959 年布拉格国际抗菌素学术会议上 Sermoniti^[5] 曾提出用遗传学的方法不仅能提高菌种的产量,同时还可能改变抗菌素的结构。1960 年在羅馬第一届国际发酵学会议上,他又一次强调通过微生物的重組来获得产生不同性质抗菌素变株的可能性。

在生化发酵方面,我国也取得了巨大的成績。几种常用的抗菌素如青霉素、鏈霉素、地霉素、四鬲素等,它們的发酵单位已达到或接近于 1959 年記載的世界水平,个别还有超过的。在发酵培养基的研究中,結合我国具体情况,就地取材进行研究,获得了不少

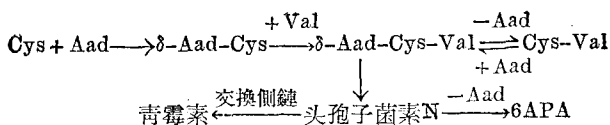
成績。在青霉素发酵中利用淀粉厂的糖蜜(約含葡萄糖 70%),代替乳糖,其发酵单位与用乳糖培养基相等。在地霉素发酵时利用黄豆餅粉或亚麻餅粉作为氮源,可使发酵单位提高。利用青霉菌菌絲于金霉素发酵,其发酵单位和用蛋白胨差不多,甚至还高一些。因此不仅代替了昂貴的氮源蛋白胨,并在菌絲的綜合利用上开辟了新的途径。

青霉素发酵传统地都认为是分阶段的,戚天庆等^[6]証明在第一阶段中同样地产生青霉素,如按单位菌絲重量和单位時間計算,其产量并不低于第二阶段。这个研究結果对青霉素連續发酵提供了有意义的参考。关于青霉菌对淀粉的利用也进行了研究,初步結果說明青霉菌的代謝部分地走戊糖途径,并发现当淀粉将利用完毕时在菌絲体内积聚寡糖,然后可能被繼續利用,因此可以延长发酵時間而获得高的产量。

在四圓素快速发酵上也获得了良好的結果,由于四圓素的生物合成与丙酮酸的代謝有着密切的关系,在加大磷酸用量的同时,再加大通气量,加速了大量产生的丙酮酸氧化代謝,更有利于四圓素的生物合成。为了进一步使后期发酵也达到快速的目的,在后期发酵提高温度,这样在 40 小时中的产量,可相当于 72 小时的发酵水平。

国外在抗菌素发酵方面繼續研究連續发酵,但由于染菌和菌种退化問題尚未解决,还不能应用于大量生产。苏联研究了丰富培养基結合了通气量的增加,可以提高抗菌素产量。有关抗生素的代謝和抗菌素的生物合成,有很多报导,比較重要的简单地介紹于下。

关于青霉素生物合成的机制,现在还不完全清楚。根据 Arnstein 1958 年以前的工作看来, L-半胱氨酰-L-纈氨酸是生物合成过程的第一个中間产物,作者証明它可以完整地参入青霉素分子中;继之作者^[7]又在青霉菌菌絲体内分离出一种三肽,結構是 α -氨基己二酰-半胱氨酰-纈氨酸,因此作者认为青霉素生物合成机制可能是



Cys = 半胱氨酸

6APA = 6-氨基青霉素酸即青霉素主核

Aad = α -氨基己二酸

Val = 缬氨酸

根据上述途径,作者在他的实验中得到了证实:认为 6APA 是合成过程的降解产物,而不是青霉菌生物合成的中间产物,但这与 Левитов 和 Demain 的观点不一致,后二者的实验中证明 6APA 可能是一个很重要的中间产物,这两种不同的看法尚待进一步用同位素方法加以证明。总的看来,青霉素的生物合成可能分为三步:第一是三肽的形式,这步的机制是否与谷胱甘肽的合成机制类似?或者合成过程中是以 RNA 作为模版?抑或仅有 S-RNA 进行活化?皆未得到证明。第二是肽的环化,环化的机制还不清楚,其中包括两步脱氢反应。因此青霉素的生物功能是否与谷胱甘肽有相似之处,即做为氢的供体?不过这一反应是不可逆的。第三是酰基转换,侧链酰基的转换可能有转酰基酶参加,而这个酶在产生头孢子菌素 N 的菌株中是缺乏的。1960 年 Horvath 证明青霉菌的淀粉酶是适应酶,用菌丝悬液的实验发现青霉菌淀粉酶的生成是要少量(即少到 0.1%)淀粉作为诱导物,葡萄糖可以抑制这种诱导作用。此外, DNP、 NaN_3 、KCN、苯肼、 NH_2OH 以及某些氨基酸酯都有这种抑制作用,这说明在淀粉酶的产生中进行蛋白质的新合成。

链霉素分子主要是糖的代谢产物,肌醇作为链霉素的前体,在 Ероров 和 Галанина 的工作中分别得到证明,后者的结果指出肌醇对菌的生长没有影响,但对抗菌素的生物合成有很大的刺激作用。Silverman^[8]应用 D-葡萄糖-1- ^{14}C 和 D-葡萄糖-6- ^{14}C 研究了 N-甲基葡萄糖胺的合成机制,证明在加有标记葡萄糖的培养基中所合成的链霉素,其放射性主要集中在 N-甲基-葡萄糖胺上,在

使用 C-1 标记的葡萄糖时,葡萄糖胺的标记也在 C-1 上,用 C-6 标记的葡萄糖时,葡萄糖胺的标记即出现在 C-6 上,这说明葡萄糖是完整地参入到 N-甲基葡萄糖胺的分子中。至于链霉素部分的前体,尚未得任何证明。关于链霉素中胍基及 $\text{NH}_2\text{-N}$ 的来源,曾进行较多的研究,Егоров 证明精氨酸和胍都能刺激链霉素的产量,Шапошников 利用豆粉提取物,证明碱性氨基酸部分的抽提物,对链霉素的合成有刺激作用。精氨酸上的胍基可能是链霉素的直接前体,作者还指出脯氨酸和羧脯氨酸能使灰色链丝菌很好的生长,并可提高产量。

红霉素大内酯环的前体是乙酸还是丙酸,尚有争论。Birch 认为即使是丙酸也要先降解成乙酸后再与一个 -C 单位合成大内酯环,Grisebach^[9] 用 ^{14}C 和 ^3H 双标记的丙酸作为前体,加到发酵液中,证明丙酸完整进入大内酯环中,而不进入糖的部分,从 $^{14}\text{C}/^3\text{H}$ 的放射活性的比例来看,丙酸进入大内酯环时是完整的,并不需要首先降解成为乙酸。此外作者也使用甲基标记的甲硫氨酸作前体,证明甲基只进入糖的部分,进一步证明了大内酯环上的甲基并不是来自合成后期的转甲基作用。Birch^[10] 在甲基霉素(Methymycin)的生物合成中研究了大内酯环的前体也发现甲基 ^{14}C 标记的甲硫氨酸只进入脱氧二甲氨基己糖部分,用 ^{14}C 标记羧基的乙酸进入甲基霉素分子中很少,而且位置不定,相当 ^{14}C 标记的丙酸都进入大内酯环中,在甲基霉素的大内酯环里有五个丙酸单位和一个乙酸单位。

从生源说角度来看四圈族抗菌素,它们是抗菌素中最不清楚的一类。Егоров 指出,二甲氨基苯甲醛能刺激金霉菌提高产量,而二甲基胺只在开始实验的 40~45 小时能对生物合成有刺激作用。至于其具体机制,尚不清楚。Sekizawa 证明淀粉水解成葡萄糖后,经己糖支路进入三羧酸循环,能量供应则基于这一过程中的氧化磷酸化的偶联,在金霉素的生物合成过程中莽草酸、泛酸、维生素 B_{12} 和生物素都有刺激作用。从去甲基金霉素的发现,证明甲基的进入四圈素分子,应该是在生物合成的后期。Kollar^[11] 发现金霉

素分子中的氯原子的来源可以从无机氯离子(Cl^-)也可以从有机氯化物,并指出氯化作用是在合成的开始阶段进行的,因在缺 Cl^- 的培养液中金霉菌能够合成四圆素,如果在发酵中间再加入 Cl^- 仍有很短的一段时间继续合成四圆素。如把四圆素加到 Cl^- 含量丰富的培养液中,也不能再转变成金霉素, Cl^- 的利用可以受到溴离子等的抑制,其抑制效力按以下顺序 $\text{Br}^- > \text{F}^- > \text{I}^-$ 。Goodman指出很多环状和非环状化合物具有抑制氯化作用的能力,如2-巯-1-苯1,3硫氮杂茂等,能使金霉菌合成四圆素,作者更证明它与甲状腺素的碘化作用有着相同的机制。

利用前体提高抗菌素的产量也做了许多研究,例如在青霉菌发酵液中加入苯氧乙酸,就会提高青霉素V的产量,丙醇刺激红霉素的生物合成,莽草酸(shikimic acid)刺激金霉素的生物合成等。

化学提炼方面,我国对青霉素、金霉素、地霉素、四圆素的提取,采用溶媒法;链霉素和新霉素采用离子交换法;四圆素和地霉素正在过渡改用离子交换法。

国外在提高抗菌素质量及提炼回收率方面进行了一些研究。苏联研究了利用分子筛的方法,使链霉素脱盐,原理是使不同大小的离子通过树脂层时,产生过筛作用,使体积大的离子由树脂外部通过,而体积小的离子吸入树脂颗粒内部,这样可与体积大的离子分开。法国在提取链霉素时省去了发酵液处理步骤,通过振动筛分离掉菌体和大的颗粒,直接通入离子交换柱进行交换,这样不但减少了操作过程,还提高了回收率。苏联在青霉素提取方面研究改用离子交换法。试用两性树脂,已获得初步成功。国内的情况我介绍得比较少,关于这方面的论文报告,已收到七十多篇,部分见于本书。

二、新抗菌素的寻找 我国寻找新抗菌素的工作,开展得比较晚,到1956年才比较有系统地在有关的研究机构和高等院校进行筛选,并分别担任了各种研究课题。逐渐建立和改进筛选方法,目前在鉴别抗生素的同时,除测定发酵液的抗菌谱外,还采用多种溶媒系统的纸上层析和电泳等方法,初期鉴别抗菌素的理化性质,

为下一步化学提取提供线索。在抗菌谱中增加几种对常用抗菌素有耐药性的细菌作为试验菌,可以早期识别是否是已知的抗菌素,以免在做得比较深入后才发觉。由于在新抗菌素的筛选中加强了抗生素分类、鉴别和抗菌素的早期识别,因而大大地减少了盲目性。在抗细菌和抗真菌的抗菌素的筛选中,找到了类似多粘菌素的产生菌,其产物的抗菌谱接近于英国的多粘菌素B,而其毒性则低2~3倍。还找到了抗真菌抗菌素K_{19B}已经在临床上试用,对白色念珠菌感染的阴道炎有效,但毒性大,不适于内用。在抗肿瘤抗菌素的筛选工作中,也投入一定力量,进行建立方法和方法学的研究,在体外肿瘤初筛阶段比较了美蓝还原法、伊红染色法和细胞形态法,这三个方法都有共同的缺点,但美蓝法比较敏感,因此国内都采用。另外还试用葡萄球菌变种法进行肿瘤的初筛。最近建立了筛选核苷类的抗代谢物质,用以试探有无抑制肿瘤的作用。关于人瘤的组织培养的研究,也进行了一些探索。几年内找到了放线菌素K和11007,前者的性能和放线菌素C相似,已在临床上试用。11007对小白鼠的AK肉瘤和网织组织肉瘤在体内有抑制作用。另外还找到了23-21,是属于放线菌素类的抗癌抗菌素。

抗病毒抗菌素的筛选,在我国主要研究筛选方法,现已建立了鸡胚绒毛尿囊膜组织培养的方法及鸡胚法,还建立了流感病毒小鼠肺炎和毒素模型。对流感病毒通过鸡胚有效的有26640和44282等。

新抗菌素的寻找,日本进展得比较迅速,投入的力量也大,除了药厂参加新抗菌素的筛选外,还有几个进行新抗菌素筛选和研究的中心,主要的为日本国立预防卫生研究所抗菌素部、东京大学实用微生物研究所抗菌素部、东方大学医学系细菌学部、传染病研究所生化学部和理化学研究所微生物学部等。日本比较有基础的新抗菌素筛选机构,都有一套很完整的探讨新抗菌素的规程,并广泛地应用综合纸上层析法来初期鉴别抗菌素,采用的溶媒系统自8~24种不等。卫生研究所利用金鱼来测定抗菌素的毒性,这个方法是加拿大发现的,后经日本学者大大地加以改进。日本有几个

新抗菌素篩选机构，着重进行抗病毒和抗肿瘤抗菌素的寻找。近年来日本找到的新抗菌素很多，如卡那霉素、抗癌霉素、制癌霉素、Raromycin、Azomycin、Antimycin、Mikamycin、Blasticidin S、絲裂霉素、Chromomycin 和 Myxoviromycin 等。日本差不多每年都有十个左右的新抗菌素报告，并且都是有系統地从产生菌的菌种描述，一直到抗菌素的实验式，虽然数量很大，但真正临床有效的却不多。公认临床疗效很好的有卡那霉素。有些抗癌抗菌素虽已投入生产，但临床效果并不肯定，比較有前途而现仍进行临床研究的，有絲裂霉素和 Chromomycin。

美国也在大力进行新抗菌素的篩选，由于美国广泛地滥用抗菌素，葡萄球菌产生了对抗菌素的耐药性，这个现象非常严重，所以把寻找对耐药性葡萄球菌有效的抗菌素作为重点之一，要求找到一种新抗菌素即使长久使用，葡萄球菌也不致获得耐药性。经过对这方面的努力，已经找到万古霉素和 Risticetin。使用了二年多以来，仅发现很少的葡萄球菌对这两个抗菌素产生耐药性。他们对抗肿瘤抗菌素的篩选也很重视。一般用小白鼠直接进行篩选，去掉体外試驗这个步骤，目的是避免体内和体外試驗的结果差异，但如进行大量篩选，则工作量是很大的。最近发现了几个比較有希望的新抗菌素^[19]，如天门冬霉素 (Aspartomycin) 是一种多肽类抗菌素，皮下注射能治疗球菌感染。Streptozocin 和 Paromomycin 都是广谱抗菌素。前者实验式为 $C_{14}H_{27}N_5O_{12}$ ，在分子中有亚硝基甲胺基团 $[-N(NO)CH_3]$ ，动物試驗结果指出对于球菌感染有很好的治疗作用，对肠伤寒菌也有效，对其它抗菌素有耐药性的细菌对它都很敏感，但也容易对它产生耐药性。后者在 1000 多例的临床試驗中証明它毒性很低，具有很强的抗细菌和抗原虫的作用，可以口服。Streptonigrin 是抗肿瘤抗菌素、实验式为 $C_{24}H_{20}N_4O_8$ ，是具有醌类性质的化合物，能抑制腺癌等生长，对于肉瘤和鼠类白血病，则仅有中等程度的作用。

苏联医学科学院新抗菌素研究所专门研究新抗菌素的篩选。1960 年在苏联科学院中新成立了“天然化合物化学研究所”大力

地进行抗菌素化学与化学结构改造的工作。另外在全苏抗菌素研究所、列宁格勒抗菌素研究所和其它研究机构中，如实验肿瘤学和临床肿瘤学研究所，流行病学和微生物学研究所与医师进修学院等，都进行新抗菌素的筛选。主要对象是寻找抗细菌和抗肿瘤的抗菌素，Gause 创造了葡萄球菌变种法，进行抗肿瘤抗菌素的筛选。其原理是利用葡萄球菌变种的生化性质和肿瘤细胞相似，而代替肿瘤作为筛选的间接对象。对于这个方法的评价，现尚未取得一致。据报导^[14] Преображенская 等完成了用电子显微镜观察放线菌的孢子形态作为放线菌分类的研究。苏联近年来找到了几种新抗菌素，如 Albomycin 可治疗对青霉素、链霉素有耐药性的葡萄球菌引起的疾病，Monomycin 对具有抗药性的葡萄球菌或其他细菌引起的脓毒血病有效，还有最近发现的 Actinocidin 对葡萄球菌包括其耐药菌株具有强有力的治疗作用。

三、抗菌素的化学合成及其结构的改造 一般抗菌素都是从微生物发酵液中提取出来的，有的抗菌素在发现不久即确定了它的化学结构，如果结构不很复杂，即可进行化学合成，这样可以省去发酵液和提炼的复杂设备，并且不受微生物可能发生波动的影响。合霉素和圆丝氨酸已全部用化学合成法代替发酵，进行生产。但有些抗菌素其结构虽不太复杂，但努力研究多年仍未合成，青霉素即为一例。最近合成了青霉素V和四圆族抗菌素，这是抗菌素化学的重大成就，使青霉素族抗菌素化学合成的研究从失望中恢复了信心。

青霉素的合成^[15]，远在第二次世界大战期间在英美两国的39个实验室中，有上千的化学工作者从事青霉素化学合成的研究，经过多年努力，du Vigneand 等与 Süs 等合成了青霉素G，但回收率只有0.1%，成本太高，无实用价值，继续研究到1958年许多化学工作者丧失信心，相继停止了这项工作。Sheehan^[16]坚持继续下去，终于解决了合成青霉素的关键问题，即采用N,N'-二环己碳二亚胺(N,N'-dicyclohexylcarbodiimide)作为 β -内酰胺环的环化剂，使青霉噻唑酸转变为青霉素。他用这个方法由D- α -苯氧