

工 业 微 生 物 学

—— 抗 菌 素 ——

(内 部 试 用)

山 东 农 学 院 生 物 系

一 九 七 二 年

目 录

第一章 我国抗菌素事业的辉煌成就	1
第一节 我国抗菌素工业的蓬勃发展.....	1
第二节 我国抗菌素科学实验的丰硕成果.....	5
第二章 抗菌素概述	10
第一节 抗菌素物质及其医疗和经济价值.....	10
第二节 抗菌素的生物来源.....	12
第三节 抗菌素的理化性质.....	20
第四节 抗菌素在生产实践中的应用.....	29
第三章 寻找新抗菌素的一般方法	33
第一节 好的新抗菌素的标准问题.....	33
第二节 拮抗性放线菌的生态分布.....	34
第三节 寻找放线菌新抗菌素的一般程序和方法.....	35
第四章 抗菌素的发酵及其控制	43
第一节 抗菌素发酵的性质、类型和发酵过程.....	43
第二节 抗菌素发酵的培养基.....	47
第三节 抗菌素的发酵条件及其控制.....	52
第四节 抗菌素发酵过程中的生理生化变化.....	58
第五节 抗菌素发酵染菌的防止.....	59
第五章 抗菌素的提炼	63
第一节 发酵液预处理.....	63
第二节 溶媒萃取法.....	65
第三节 吸附法.....	69
第四节 沉淀法.....	72
第五节 离子交换树脂法.....	72
第六章 抗菌素微生物效价测定法	82
第一节 抗菌素微生物效价检定方法简介.....	82
第二节 管碟法效价测定的基本原理和方法.....	87
第三节 管碟法的动力学原理及影响管碟法效价测定的因素.....	89
第七章 抗菌素生产中发酵液的综合利用	97
第一节 菌丝的综合利用.....	97
第二节 发酵“废液”的综合利用.....	99
第八章 国外新抗菌素的研究和生产动态	103
第一节 新抗菌素筛选的动向和新抗菌素研究进展.....	103
第二节 国外新抗菌素生产简况和筛选新抗所存在的问题.....	108

第一章 我国抗菌素事业的辉煌成就

抗菌素作为一门新兴学科而步入工业化大型生产已有几十年的历史了。然而解放前的旧中国，却没有抗菌素工业，抗菌素的研究仅处在落后、零星的实验室水平。国内的剥削阶级所需要的抗菌素全部依赖进口，广大的劳动人民饱受着各种疾病的折磨。

“社会主义制度的建立给我们开辟了一条到达理想境地的道路。”建国以来，在毛主席革命路线的指引下，我国工人阶级怀着“在自力更生的基础上光复旧物的决心”，凭着“自立于世界民族之林的能力”，发扬穷则思变，彻底革命的精神，使我国的抗菌素事业从无到有，从小到大，多快好省地向前发展。一九五八年的大跃进，史无前例的无产阶级文化大革命，有力地促进了我国抗菌素的迅速发展。抗菌素工业的基本建设如雨后春笋，抗菌素的品种应运而生，其产品质量一再提高，成本连续降低，科研成果的喜报频传，抗菌素事业发展的一派万紫千红的局面，为我国人民防病治病，开展卫生保健事业提供了雄厚的物质条件，为支援世界革命作出了贡献，这是毛泽东思想和毛主席无产阶级革命路线的伟大胜利！

第一节 我国抗菌素工业的蓬勃发展

在伟大领袖毛主席关于“自力更生，艰苦奋斗”和“打破洋框框，走自己工业发展道路”的伟大方针指引下，建国二十多年来，我国的抗菌素工业的面貌已获得根本性的改变。以往依赖进口的局面再也一去不复返了，我国的抗菌素除满足本国的需要外，每年还有相当数量的出口，支援世界革命。我国抗菌素的生产规模和生产水平都已跨进了世界先进的行列。

党和政府十分重视抗菌素工业的发展，在刚刚解放后的1949年，我国自己设计、施工的抗菌素工厂建立起来了；53年后，产量逐步增加，品种不断增添，在此基础上，合霉素又在1956年大量投产，并制成氯霉素及其各种制剂。社会主义革命不断推动社会主义建设事业的迅速发展，1958年，具有世界水平的自动化、机械化的大型企业——华北制药厂的投产，并生产出多种品种如青霉素、链霉素、金霉素、土霉素等，标志着我国抗菌素工业化生产的雄伟姿态。

1958年在总路线的光辉照耀下，我国工人阶级高举《鞍钢宪法》的旗帜，使抗菌素工业有了进一步的发展，在全国各地如武汉、内蒙古、重庆、福州等地新建了很多大型、中型和小型的抗菌素工厂。群众运动的掀起，打破了“抗菌素生产神秘论”的观点，全国许多县、社也办起了畜用金霉素和土霉素工厂，用于农作物防治病害，促进植物动物生长，使抗菌素更好地为社会主义建设服务增加了一份力量。

“无产阶级文化大革命是使我国生产力发展的一个强大的推动力。”我国工人阶级、革命干部和革命知识分子高举毛泽东思想的伟大红旗，狠批了叛徒、内奸、工贼刘少奇的反革命修正主义路线，砸碎了对广大工人群众实行“管、卡、压”的资产阶级的专政，破除了“条条专政”的框框，全面落实毛主席“备战、备荒、为人民”的战略方针和“六·二六”

光輝指示,使我国的抗菌素工业来了一个深刻的变化。在“要准备打仗”的战备思想的指导下,我国抗菌素工业的布局也有了新的变化。如沿海支援内地,加强三綫建設。在江西、貴州、四川、云南等地建立了許多新型的抗菌素工厂。我国有許多省份,由于过去受修正主义路綫的破坏和干扰,抗菌素工业长期处于空白状态,近几年内也得到了很大的发展。如我省在文化大革命之前仅有极少量的生产,文化大革命以来,抗菌素事业得到了較大的发展,使生产初具規模,生产品种逐年增加。

目前国际上具有实用价值的抗菌素大約近50余种,我国的抗菌素工业虽然发展較晚,但前进的速度已使帝、修、反望尘莫及。在无产階級司令部关于对抗菌素事业发展中要完成“突破”,“創新”指示精神的鼓舞下,我国靠自力更生,已經成功地生产、試制出近40余种抗菌素,世界上有效的抗菌素品种我国已基本齐全(見表1—1)。其中較老的抗菌素品种如青霉素,青霉素V,金霉素,土霉素,四环素,合霉素,氯霉素,鏈霉素,二氢鏈霉素,环絲氨酸和新霉素等早已进行生产。文化大革命以来,又有庆大霉素、巴龙霉素、抗敌素、万古霉素、新生霉素、卡那霉素、博萊霉素、春雷霉素、自力霉素(絲裂霉素)、先锋霉素(头孢菌素C)、創新霉素等等抗菌素投入生产,其中如創新等抗菌素是我国独有的新抗菌素。这是立足于“創新”这个偉大战略思想的一曲凱歌。“一张白纸,没有负担,好写最新最美的文字,好画最新最美的画图。”我国抗菌素工业的蓬勃发展,彻底粉碎了帝、修、反的封鎖禁运,为毛主席和社会主义祖国争得了无限的荣光。

表1—1 我国近年来部分新抗菌素生产、研究一覽表

品 名	特 点、 用 途 及 疗 效	产生菌(属种)
抗格兰氏阴性杆菌类:		
創新霉素	抗大腸杆菌的感染,治疗腎盂、腎炎及大腸菌引起的敗血症等	
抗敌素:即多粘菌素E(Polymyxin E)	主要治疗各种类型的綠膿杆菌感染及其它格兰氏阴性杆菌(赤痢、伤寒、副伤寒、小儿腹瀉、尿道感染)等	多粘芽胞杆菌 Bac. polymyxa
庆大霉素(Gentamycin)	广譜抗菌素,稳定性高,水溶性好,对綠膿杆菌、变形杆菌、假单孢菌及金黄色葡萄球菌有强烈杀伤作用。目前已用于敗血症、膿毒血病、脑膜炎、燒伤感染等方面的治疗。	小单孢放綫菌 (Micromonospora sp.)
春雷霉素(Kasugamycin)	毒性低, Ld_{50} 4000mg/kg 小白鼠,抗綠膿杆菌,疗效好,已用于内、外科,耳、鼻、眼科及皮肤科上。春雷霉素也是一个农用抗菌素	小金色放綫菌 (Act. micro-aureus n. sp.)
M331	比春雷霉素更好地抗綠膿杆菌抗菌素	
抗肿瘤抗菌素类:		
自力霉素(絲裂霉素C)(Mitomycin)	抗癌葯物,对肺癌、乳腺癌、胃癌有效,有一定付作用	放綫菌H—2760 (Str. caespitosus)
更生霉素(放綫菌素D)(Actinomycin D)	抗癌葯物,对絨毛膜上皮癌有效	黑色放綫菌 (Str. melanochromogenes)

争光霉素(博莱霉素) (Bleomycin)	抗癌药物, 毒性低, 对头颈部癌、皮肤癌有较好的疗效	Act. verticillus
光辉霉素(光神霉素) (Mithramycin)	抗癌药物, 毒性低, 用于(转移性睾丸癌)胚胎癌有效果	Str. argillaceus Str. tanashienness
半合成抗菌素:		
乙氧萘青霉素 (Wy-3277)	半合成青霉素, 抗菌谱同青霉素, 抗格兰氏阳性球菌, 对酸和青霉素酶稳定。可口服、注射, 疗效高于BRL-1621、P ₁₂ 。	
BRL-1621 (邻-氯苯甲异噁唑青霉素钠)	同上	
氯洒西林(Cloxacillin 5-甲基-3-邻氯苯-4-异噁唑青霉素钠)	半合成青霉素, 抗阴性菌, 对耐药性金黄色葡萄球菌有显著疗效, 比P ₁₂ 好, 付作用小	
P ₁₂ . 苯甲异噁唑青霉素(噁洒西林, Oxacillin)	半合成青霉素, 对酸稳定, 口服吸收较好, 治疗对青霉素V、G有耐药性的葡萄球菌感染	
BRL-1702 (二氯洒西林, Dicloxacillin 5-甲基-3(2.6二氯苯基)4-异噁唑青霉素)	半合成青霉素比BRL-1702苯环上多一氯, 抗阳性菌, 对耐药金葡菌有效, 血中浓度高, 持久, 口服吸收良好。较P ₁₂ 好。	
BRL-2064 (卡比西林 Carbenicillin) α-羧基苄青霉素钠	半合成青霉素, 广谱, 可单独使用, 但剂量太大, 如与庆大霉素合用, 对绿脓杆菌有较大的协同作用	
BRL-1341 (氨比西林, Ampicillin) α-氨基苄青霉素	广谱, 可口服, 不耐青霉素酶	
头孢羧酸衍生物:		
西孢娄欣 (Cephalothin)	广谱, 疗效好, 毒性低, 与青霉素无交叉过敏反应, 适用于葡萄球菌(包括耐药金葡菌)、肺炎球菌、链球菌、大肠杆菌、伤寒沙门杆菌有效果。但对绿脓杆菌、真菌无效, 不可口服	头孢霉菌 (Cephalosporium)
西孢娄利丁 (Cephaloridine)	特点、作用, 同上	
抗格兰氏阳性菌抗菌素:		
万古霉素 (Vancomycin)	抗格兰氏阳性菌, 用于治疗葡萄球菌引起的败血症、肺炎、脓胸、骨髓炎、肠炎, 耐药性产生缓慢, 静脉注射	Streptomyces sp.
新生霉素 (Novobiocin)	C ₁₁ H ₄₂ O ₁₁ N ₂ . 对G ⁺ 菌有强的抑菌作用, 和青、链、氯、四环素无交叉耐药性, 对葡萄球菌和小儿麻疹肺炎球菌治疗效果好, 对耐药性金葡萄球菌也有明显的作用, 它常与其他抗菌素合用发生协同作用, 并减低耐药性	新生霉菌 (Str. niveus)

品 名	特 点、 用 途 及 疗 效	产生菌 (属种)
杆 菌 肽	是复杂的环状多肽类物质, 抗菌谱与青霉素相似, 局部使用不易发生过敏反应, 但有一定毒性	枯草杆菌
抗结核杆菌抗菌素:		
紫 霉 素 (Viomycin)	对结核杆菌有强大的抑制作用, 对G ⁺ , G ⁻ 细菌作用弱, 结核杆菌对紫霉素也能产生耐药性, 如同PAS合用, 可推延耐药性发生。紫霉素疗效不如链霉素, 有毒性, 不宜单独使用, 可作为链霉的辅助药物	灰色链丝菌的 红色变种类
2289溶霉素 (Homomycin相似物)	为较新的抗结核杆菌抗菌素	
卡 那 霉 素 (Kanamycin)	用于对链、青、四环素有耐药性的病例, 对结核病有明显的疗效	Streptomyces
利 福 霉 素 (Rifamycin)	为一新的优良的抗结核抗菌素, 具有抗革兰氏阳性菌的作用	" "
抗菌素结构的改造:		
四环素己氨酸磺酸盐	功效同四环素, 但毒性比四环素低一倍	
甲醛四环素	解决四环素注射液疼痛反应大的问题, 便于注射用	
强 力 霉 素 (长效土霉素)	由土霉素C—6位上脱氧而得的衍生物。对渗出性扁桃腺炎、急慢性支气管炎、肺炎、肠道感染、急性肠炎、菌痢等均有明显的效果。抗菌谱基本上同土霉素、四环素。	
制霉菌素多聚醛钠	对念珠菌感染有效, 毒性低, 可供注射	
新 氯 霉 素 (Thiophenicol)	新氯霉素是将氯霉素苯环上的硝基改成—SO ₂ 、—CH ₃ 基, 使毒性降低一半	
其它抗菌素:		
曲 古 霉 素 (Trichomycin)	为治疗滴虫性阴道炎良药, 对白念珠菌、酵母菌等也有作用。但对大肠菌、葡萄球菌无作用	八丈岛链霉菌 (Str. hachijoensis)
硫酸巴龙霉素 (Paromomycin)	广谱抗菌素, 对治疗阿米巴痢疾有良效, 治疗细菌性痢疾也有效	Streptomyces
灰 黄 霉 素 (Griseofulvin)	对细菌、念珠菌和放线菌无作用, 主要用于治疗真菌深层感染病, 如癣皮头、皮癣、手足癣	荨麻青霉 (Pen. urticae)
6 9 9 1	对胆囊炎、肝炎等病症有显著疗效	一种发光微生物
新药“920” (赤霉素)	对于疮痍、红肿、溃疡、创伤、皮炎、烧伤、斑秃以及各种皮肤病有显著的疗效	赤霉菌 (Gibberella fujikuroi)

另外: ①较老的抗菌素品种青霉素、链霉素、土霉素、金霉素、四环素、氯霉素、红霉素、新霉素等已进行正常生产。

②农用抗菌素类品种有: 放线菌酮, 内疗素, 春雷霉素、灭瘟素、稻瘟素等。

抗菌素工业中的技术革新和技术革命运动也取得了很大的进展，过去资产阶级“技术权威”不敢搞和没有搞成的项目，现在在工人阶级领导下搞出来了。如在提高抗菌素发酵单位和提炼收得率方面，已实现了对土霉素、四环素的水抽提工艺，（水相一次提取）使收得率提高了20%。抗菌素发酵单位大幅度增长，如链霉素发酵单位1970年比1965年几乎增长一倍，土霉素则增长1.3倍。近数年来，生产技术水平有了很大的提高，解决了不少关键问题，使许多产品已达到高产、优质，低耗和安全生产的要求；此外在品种和剂型的填空，补缺和创新方面也不断取得了显著的成绩。

我国的抗菌素产量，如果以1952年为基数，则1957年一天的产量比1952年全年的产量还多1倍，1962年比1957年又增长16倍。1965年比1962年又增长了80%左右。在短短的近几年内，产量增长更是可观，以华北制药厂一家的生产为例，69年的产量比65年几乎翻了一翻，上海第四制药厂链霉素的产量69年比65年增长230%。

资本主义国家抗菌素一定程度的发展，是出于资产阶级本身利益的需要，是出于利润竞争的需要；我国抗菌素工业的迅速发展，生动地反映出我国社会主义制度的优越性，充分显示了毛主席无产阶级革命路线的巨大胜利。随着无产阶级文化大革命所取得的伟大胜利，随着斗、批、改的深入发展，无疑，我国的抗菌素工业将会以惊人的速度蓬勃向前迈进！

第 二 节 我国抗菌素科学实验的丰硕成果

抗菌素的生产在医药工业中占着重要的地位。因而抗菌素的研究工作无论在国内或国外都给予了很大的注意。我国抗菌素的生产和研究工作虽然是在解放后正式开始，但工人阶级和革命技术人员在伟大领袖毛主席关于“一切为了人民健康”的号召指引下，遵循理论联系实际，研究面向生产的原则，取得了科学实验的丰硕成果，使我国抗菌素生产无论在品种、产量，质量及生产技术等方面已赶上世界先进水平。

我国抗菌素研究工作的基本情况大致是，1955年之前集中力量解决某些常用抗菌素的生产技术问题，保证了主要抗菌素的早期投产，55年后转入了新抗菌素（包括抗肿瘤、抗病毒、抗真菌抗菌素）的研究及理论性工作，以及畜用、农用抗菌素的研究。现分下列几个方面综述。

（一）菌种选育方面：

菌种选育工作对抗菌素工业来说是个重要环节，也是取得显著成绩的主要方面。我国抗菌素品种已达40余种，其生产菌种大部分是在“自力更生”“独立自主”的光辉思想指引下分别选育的。生产上的优良菌种和新抗菌种在国际范围内常作为一种阶级斗争的手段，如抗癌药物——自力霉素和治疗绿脓杆菌有特殊疗效的春雷霉素，美帝和日本曾对我国进行技术垄断，日本军国主义曾以自力霉素（丝裂霉素C）菌种对我国漫天讨价，我国的工人阶级和革命科技人员怀着为伟大领袖毛主席争光，为社会主义祖国争光的坚定信心，发扬自力更生，大破洋教条、旧框框，从我国土壤中迅速筛选出了自力霉素和春雷霉素生产菌种，并在短短的半年来完成中间生产进而迅速投产为祖国填补了一项空白，狠狠打击了帝、修、反。

各种抗菌素的生产菌种，没有一个不是经过一系列的选育和提高了。我国曾利用各种强烈因素处理与自然选育相结合的方法，继续选出青霉菌、链霉菌、金霉菌、土霉菌等优良菌种。例如，1964年上海医工院以金霉素的生产菌种II₂-21为出发菌种，继续用强烈因素进行处理和筛选、获得一高产变异菌株III-81，提高产量20%，随后又采用各种诱变因素继续处理，最后又得到一高产突变菌株，其选育系谱略图：

需要消耗大量的有机溶媒，为了节约溶媒，我国已能生产多种类型的树脂。采用离子交换树脂提取抗菌素，可以少用或不用有机溶媒，离子交换技术已用于链霉素、抗敌素、庆大霉素等等抗菌素的提炼上。为了简化工艺，节约设备，我国在某些抗菌素提炼上采用树脂静态吸附，如在卡那霉素和庆大霉素的生产上，采用将树脂放入发酵液内，搅拌吸附，然后以水洗去菌丝，进一步提取抗菌素。静态吸附与动态吸附相比，既省去板框工艺，又在某些方面提高了成品质量。最近几年，土霉素、四环素提炼用水相一次结晶法（连续结晶），大大简化了工艺，并割去了丁醇；金霉素的提炼原用捷克的有机溶媒提取法，66年改用轻质 CaCO_3 吸附法，再经酸、硷、乙醇处理，可割除丁醇、乙醇丁酯，收率提高了60—70%；庆大霉素提炼工艺也较投产初期大大简化，割除了酸性氯化铵洗涤，乙醇、丙酮处理等工艺，收率由45%提高到80%。在链霉素的提炼上，采用了苯甲胺法，使链霉素的质量超过世界先进水平。

抗菌素分离提纯的收得率是有一定限度的，要提高是不容易的事，然而由于我国工人阶级和革命技术人员的创造性地劳动，提高了发酵单位，改进了菌丝过滤工艺，对抗菌素的分离技术不断改进，使抗菌素的收得率有了很大的提高。如土霉素的收得率已达90%以上。

（四）新抗菌素方面：

目前抗菌素的广泛应用和品种的不断增多，在医疗上基本控制了各种严重危害人类健康的细菌感染的疾病，因此对一些非细菌感染的疾病如肿瘤、病毒和真菌所引起的疾病其严重性就显得突出了。同时由于抗菌素的大量和长期应用，各种耐药菌，如金黄色葡萄球菌、痢疾、大肠和结核杆菌等耐药型菌株不断出现，因此给抗菌素的研究工作带来了新的任务。新抗菌素的来源有两种途径：即由土壤中分离拮抗菌和用化学方法或微生物方法来改造抗菌素的分子结构。

1955年以来，尤其在伟大的无产阶级文化大革命的4—5年内，我国在新抗菌素研究方面开展了大量的工作，建立筛选抗肿瘤、病毒、植物病原菌和结核病菌的方法，进行了拮抗菌的分类研究，并且从我国广大地区的土壤样品中分离出大量的拮抗性放线菌、细菌、霉菌，为我国抗菌素工业生产新品种提供了国产菌种。在我国生产、研究的40多个抗菌素的品种中，大部分生产菌均靠我国工人阶级、革命知识分子在自力更生的精神鼓舞下分离或选育出来的，为祖国不断弥补了抗菌素工业生产上的许多空白。如万古霉素、灰黄霉素、多粘菌素、制霉菌素、新霉素、庆大霉素、博莱霉素、春雷霉素、自力霉素和创新霉素等。

合成和半合成抗菌素是新抗菌素的主要来源之一。自六十年代初期发现用发酵法或酶裂解法制得6-氨基青霉烷酸（6-APA），用化学方法接上侧链获得半合成新青霉素的出现，这是用化学方法获得新品种的一个重要的成就，从而克服青霉素对酸不稳定、不能口服、葡萄球菌的耐药性，抗菌谱狭只能抗格兰氏阳性菌以及出现过敏反应等缺陷。

我国对6-APA的研究工作始于1960年，工作进展很快，现已能生产的半合成青霉素的品种有：乙氧萘青霉素、BRL-1621、 P_{12} 、BRL-1702、BRL-2064、BRL-1341等数个品种。

在头孢菌素衍生物方面，我国也做了大量的工作。头孢菌类抗菌素是由头孢霉菌所产生的一族含有多种成分的抗菌素，其中头孢菌素N即为6-APA的衍生物，而头孢菌素C的主核是7-氨基头孢霉烷酸（7-ACA），其结构与6-APA相似而不完全相同，是一个六元二氢硫氮杂苯环而不同于6-APA的五元饱和噻唑环。青霉素的过敏多认为是由母核的噻唑环所引起，因此试图以头孢菌素C来克服青霉素的过敏，但头孢菌素C的抗菌作用仅为头孢菌素N的1/10，为青霉素G的1/1000，若将头孢菌素C经裂介后得到7-ACA母核，再经化学结构的改造而得到不同抗菌活力的化合物，大大增强其抗菌作用。我国已能

表 1—2 临床应用的各種半合成青霉素及头孢霉素（注有*号者亦可称天然青霉素）

抗菌素（通称）	口服吸收程度	制 菌 谱			特 点	局 限 性	附 注
		金葡球菌	产青霉素的葡萄球菌	其它球菌			
*青霉素G	低	高	不抗	高	不抗革兰氏阴性菌	吸收程度不稳定	
*青霉素V	中上	高	不抗	高	不抗	吸收程度不稳定	
酚乙西林	高	高	低	不稳定	不抗	比青霉素V活力稍低	
普罗比西林	高	高	低	不稳定	不抗		适于抗链球菌及肺炎球菌
噁酒西林	高	高	高	不稳定	不抗	吸收程度不稳定，制菌谱窄	对金葡球菌耐药菌株特效
氯噁酒西林	高	高	高	中等	不抗	制菌谱窄	对金葡球菌的耐药菌抑制效果高
纳平西林	高	高	高	不稳定	不抗	吸收程度不稳定，制菌谱窄	对变形杆菌特别有效
氨比西林	高	高	不抗	高	中等	在治疗中G ⁺ 菌增加抗药性	
甲氧西林	低	高	高		不抗	脓状芽孢杆菌表现特殊的抗性	对金葡球菌的耐药菌株特别有效
西孢娄欣	低	高	高	高	中等	在体内可被酶降解	
西孢娄利丁	低	高	高	高	中等	口服吸收效果差	抗菌活力较西孢娄欣高，且稳这

生产头孢子菌素衍生物有西孢娄欣和西孢娄利丁，其抗菌谱广，毒性低，同其它抗菌素无交叉耐药性，与青霉素没有交叉过敏反应等优点，这就为控制细菌感染提供了又一个有力的武器。

合霉素是1955年早已投产的化学合成抗菌素，它的产量年年扩大，成本逐年降低，合霉素的衍生物如无味合霉素、氯霉素也已投入生产。对四环素类抗菌素的结构改造工作也早已付诸于生产。有关合成或半合成抗菌素的品种，疗效等问题详见表1—1、1—2和8—1。

抗菌素是一门多学科综合性的工业，生产周期较长，生产稳定性差，原料品种多而又不一致，生产连续性、安全生产和劳动保护有特殊要求等特点。然而不管如何，只要我们坚持独立自主的建设方针，走自己科学技术发展的道路，那么我国的抗菌素工业定会在各方面以空前未有的速度飞跃发展，昂首阔步地站到世界的前列。

“中国应当对于人类有较大的贡献。”这是我们的崇高职责，我们必须以**“只争朝夕”**的革命精神，胸怀全局，放眼世界，谦虚，谨慎，戒骄，戒燥，迅速发展抗菌素事业，为中国革命和世界革命作出更大的贡献。

第二章 抗菌素概述

抗菌素是青霉素、鏈霉素、四环素等一类化学物质的总名称。二十多年来，抗菌素广泛地引起了人們的重视，并成为重要的工业部門，其主要原因是抗菌素在医疗应用上有特殊卓越的疗效，从而也促进了抗菌素在其它部門中的应用。

抗菌素的来源主要是生物中的微生物，但由于近代新技术在抗菌素研究上的运用，許多抗菌素的分子结构已經搞清，并有多种抗菌素，如灰黄霉素、氯霉素、卡那霉素等进行了人工合成。

第一节 抗菌素物质及其医疗和經濟价值

一、抗菌素是怎样的物质：

“事物的矛盾法则，即对立统一的法则，是唯物辩证法的最根本的法则。”在自然界中，尤其是土壤中，微生物从不以純种状态出現，而总是以各种各样的“羣社”状态生活着。“羣社”中微生物間的相互关系是異常复杂，其中“共生”和“抗生”（拮抗）現象为最普遍。

拮抗作用是指一种微生物的生命活动抑制另一种微生物的生长发育，甚至杀死另一种微生物的現象。拮抗現象无论在自然界或在实验中均能經常迂到。例如大多数致病菌在土壤或水中生存的时间都很短。在实验室内亦常能看到一种微生物的生长结果抑制了另一种微生物的生长而出现了“透明区”即抑制圈。这都是拮抗現象的表现。这种能产生某些对己无害，但对其他微生物有抑杀作用物质的微生物，称为拮抗性微生物或简称拮抗菌。

除微生物(如細菌、放綫菌、真菌)在新陈代谢中产生拮抗性物质——抗菌素外，許多高等的动植物也能产生抗菌素。如魚素是从魚体的脏器中提取的一种抗菌素；許多中草药中也含有抗菌物质，所以抗菌物质的生物来源很广。除了生物来源之外，某些抗菌素已用人工化学合成，如四环素类抗菌素。因此，抗菌素可看作是生物（尤其是微生物）在新陈代谢过程中所产生的或用其它方法取得的，具有抑制它种微生物生长及活动甚至杀死它种微生物性能的化学物质。

抗菌素作为“化学治疗剂”应用于临床医学，就作用性质來說，医疗上使用的抗菌素都在不同程度上具备下列特点：

1. 抗菌素所能治疗或預防的主要是由于病原体所引起的傳染疾病，其作用是抑制或杀灭病原体。但某些抗菌素对某些器官功能病或新陈代謝病等也有某些效应。

2. 抗菌素和一般的消毒剂或杀菌剂是有区别的。一般的消毒剂如石炭酸和酒精等，主要是作用到菌体上，使細胞蛋白质沉淀或变性，这是物理化学作用的性质。抗菌素主要是作用到菌类的生理方面，即通过生物化学作用方式（除某些例外）干扰菌类的一种或几种代謝机能（包括代謝物和酶系统），使不能以正常的途徑維持和延續生命活动。

3. 抗菌素的选择性是非常重要的特点，它不象一般的化学毒物一样对所有生物都能产生毒害。换言之，即不同菌类对各种抗菌素的敏感性并不一样，甚至同一种的各个菌株也可能对同一抗菌素有不同的敏感性。例如，青霉素主要对格兰氏阳性菌有作用，对阴性菌作用很小。相反，多粘菌素（细菌所产生的抗菌素）对格兰氏阴性菌有作用，而对阳性菌基本上无作用。这两种抗菌素都不抑制真菌的生命活动，而灰黄霉素和放线菌酮却具有很强的抗真菌作用。有些抗菌素抗菌范围很广，如金霉素对许多细菌、立克次氏体和大病毒都有作用，这种某一抗菌素所能抑制或杀灭的某些菌类及其需要的剂量，叫做这一抗菌素的“抗菌谱”（见图2—1）。

图2—1只是大概说明某些抗菌素对哪一类群的微生物有作用，而没有指明对微生物的作用强度。为了从量方面来说明某个抗菌谱，一般都采用抗菌素完全抑制各种微生物的最低浓度。

抗菌素之所以具有选择作用，主要是由于其本身是由生物体产生的，因此，不可能是普遍性毒物，产生某种抗菌素的微生物，其本身是不会被这种抗菌素所抑制的。

图2—1 某些抗菌素的抗菌谱

抗 菌 素	微 生 物					
	格兰氏阳性 细 菌	格兰氏阴性 细 菌	酵 母 菌 真 菌	立克次氏体	病 毒	螺 旋 体
金 霉 素	████████	████████		████████	████████	████████
杆 菌 肽	████████	████████				████████
新 霉 素	████████	████████	████████			
制霉菌素			████████			
青 霉 素	████████	████████			████████	████████
多粘菌素		████████	████████			
鏈 霉 素	████████	████████				████████
地 霉 素	████████	████████		████████	████████	████████
氯 霉 素	████████	████████		████████		
紅 霉 素	████████	████████		████████	████████	
厄立霉素					████████	

4. 抗菌素对宿主组织的毒力，一般远小于其对适应菌类的控制力量，这就是“差别毒力”或“选择致毒”。抗菌素在临床上应用的价值除具有较强的抗菌活性和一定的抗菌谱外，对机体的毒性大小也是一个重要方面。

总的說来，抗菌素普遍应用于医学上必須同时具备一系列为化学治疗剂所必备的特点：具有很高的抗菌活性（即抗菌效价）和滿足医学上要求的抗菌譜；在使用时对动物机体无毒性；不仅在体外而且在体内也具有很高的抗菌效价；还必須具备一定的理化特性（如抗菌素的稳定性，溶介性等）并且易于將抗菌素从发酵液中提取精制成純制品。

二、抗菌素的医疗和经济价值：

抗菌素在人民的保健事业和生产事业中有重大的医疗和經驗价值。

（一）在作为医疗葯物方面，抗菌素具有卓越的医防效能，是人类对抗傳染病斗争的重要武器，其具体价值：

1. 減低了死亡率：某些抗菌素对某些傳染病是特效葯（例如氯霉素对伤寒病），代替了某些疗效不够肯定或不甚显著的葯物（如青霉素代替了抗球菌性肺炎血清，使球菌性肺炎死亡率大大減低），并扩大了化学治疗剂的治疗范围。

2. 縮短了病程：抗菌素治疗适应病原体所引起的疾病，一般收效很快，促进病人早日恢复健康。

3. 預防了可以避免的感染：外科及妇产科手术前后，战伤和創伤常用注射青霉素进行預防，收效好，又如多粘菌素，制霉菌素用于大面积燒伤、防止感染收效显著。

（二）在其它生产实践上，抗菌素的用途也日益扩展。如在畜牧业上，用作治疗家畜疾病，配制抗菌飼料；在农业上用作預防、治疗植物的細菌、真菌病害，并用作催长剂，在食品工业上用作防腐剂等（詳見本章第四节）。

抗菌素工业生产是制葯工业的重点，就产量而言，远远超过任何一种葯物的产量。我国的抗菌素工业无论在产量、质量、数量方面均已进入世界先进水平的行列。

第 二 节 抗菌素的生物来源

一、抗菌素的生物来源：

从1929年发見青霉素至1944年青霉素投入生产并在临床上表现出卓越的疗效以来，激起了人們从各种微生物中寻找新抗菌素。虽然某些較高等生物（如地衣、藻类、綠色植物或动

表 2 — 1 已知抗菌素在生物界的分布情况

原生植物門 (Protophytae)	1,488	真抗菌素
裂殖菌綱 (Schizomycetes)	1,488	
真菌 (Fungi)	374	
藻状菌綱 (Phycomycetes)	4	
子囊菌綱 (Ascomycetes)	202	
担子菌綱 (Basidiomycetes)	85	
其他叶状植物門 (Thallophytae)	68	抗菌素类似物质
藻类 (Algae)	8	
地衣 (Lichens)	60	
蕨类植物 (Pteridophytae)		
种子植物門 (Spermatophytae)	420	

物)也能产生抗菌素类物质,但抗菌素的主要来源是由土壤中的微生物所产生。在过去20多年来,已经从细菌、放线菌、真菌中分离出许多在试管中表现出不同程度的抗菌作用,在医疗上具有不同疗效和在工农业上有不同用途的抗菌素。然而由于种种原因,目前国内外已投入生产及研究试制的抗菌素有90余种,其中应用的也只是40余种。

具有产生抗菌素能力的菌种的频率在微生物中差异很大。在若干原生植物及真菌中(放线菌科、芽孢杆菌科、曲霉菌科)常常可以找到产生抗菌素的菌株,而在其他极广泛的微生物中却不易找到。到目前为止发表的2400余种天然抗菌素(包括抗菌素及抗菌素类似物质)97%产自植物界,仅约2%左右产自动物界(如原生动物、昆虫或高等动物)。真正的抗菌素,大约1800多种由属于植物界的微生物所产生。直到现在为止,抗菌素所采用的分类法——从真菌、细菌、放线菌获得的抗菌素——主要是由于实用的重要性。表2—1列出了按详细的分类学来分的抗菌素产生菌,并说明由植物产生的抗菌素的分配数。

表 2—2 裂殖菌綱所产生的抗菌素

假单胞菌目 (Pseudomonales)	39
真细菌目 (Eubacteriales)	179
根瘤菌科 (Rhizobiaceae)	4
无色杆菌科 (Achrobacteriaceae)	2
肠杆菌科 (Enterobacteriaceae)	15
布鲁氏杆菌科 (Brucellaceae)	1
小球菌科 (Micrococcaceae)	6
奈氏球菌科 (Neisseriaceae)	1
乳酸杆菌科 (Lactobacillaceae)	21
丙酸菌科 (Propionibacteriaceae)	3
棒状杆菌科 (Corynebacteriaceae)	2
芽孢杆菌科 (Bacillaceae)	124
粘细菌目 (Myxobacterales)	3
螺旋体目 (Spirochetales)	1
放线菌目 (Actinomycetales)	1266
放线菌科 (Actinomycetaceae)	40
放线菌属 (Actinomyces)	11
诺卡氏菌属 (Nocardia)	29
链霉菌科 (Streptomycetaceae)	1231
链霉菌属 (Streptomyces)	1202
高温放线菌属 (Thermoactinomyces)	5
小单孢菌属 (Micromonospora)	14
游动放线菌科 (Actinoplanaceae)	5
游动放线菌属 (Actinoplanes)	2
孢囊链霉菌属 (Streptosporangium)	3

表 2—3 叶状植物門的眞菌产生的抗菌素

藻菌綱 (Phycomycetes)	4
子囊菌綱 (Ascomycetes)	202
内孢霉目 (Endomycetales)	12
曲霉目 (Plectascales)	158
裸子囊科 (Gymnoascaceae)	2
曲霉菌科 (Aspergillaceae)	156
青霉菌属 (Penicillium)	92
曲霉菌属 (Aspergillus)	59
其它	5
假球壳菌目 (Pseudosphaeriales)	5
核菌目 (Pyrenomycetales)	13
盘菌目 (Discomycetales)	9
其他未鉴别的眞菌	5
担子菌綱 (Basidiomycetes)	85
半知菌类	83
镰刀菌 (Fusarium)	26
头孢菌 (Cephalosporium)	9

大約68%的眞正微生物抗菌素由放线菌科所产生, 12%由其他的裂殖菌綱, 20%由各种眞菌类产生。在裂殖菌綱中85%抗菌素由放线菌类产生, 12%由眞細菌目, 只有假单胞菌目产生有实用价值的抗菌素。由子囊菌綱及半知菌类产生的抗菌素分別为眞菌抗菌素总数的54%、23%及22%。在子囊菌綱中曲霉菌科最为重要。

二、細菌、眞菌、放线菌所产生的抗菌素:

(一) 細菌所产生的抗菌素:

产生抗菌素的細菌主要属于两大类: 即格兰氏阴性的, 不产生芽孢的假单胞菌科, 如腸道細菌、綠膿杆菌 (*Pseudomonas pyocyanea*), 螢光杆菌 (*Ps. fluorescens*), 灵杆菌 (*Bact. prodigiosum*) 等。另一类是格兰氏阳性的, 产芽孢的杆菌科, 如枯草杆菌, 馬鈴薯杆菌, 短杆菌、多粘杆菌等。其它如微球菌属、鏈球菌属、双球菌属和色菌属等也能产生某些抗菌素。

表 2—4 細菌产生的多肽类抗菌素 (部分)

枯草杆菌产生的抗菌素		短杆菌的抗菌素		其他杆菌的抗菌素		其他細菌的抗菌素	
抗菌素名称	抗菌分类	抗菌素名称	抗菌分类	抗菌素名称	抗菌分类	抗菌素名称	抗菌分类
杆菌素	G ⁺ *	苏联短杆菌肽C	G ⁺	臘样杆菌素	G ⁺ , G ⁻	大腸杆菌素	G ⁻
杆菌溶素	抑制多种細菌	短杆菌肽	G ⁺	臘样菌素	抗霉菌	螢光菌素	抗霉菌
杆菌抗霉素	抗霉菌	短杆菌酪肽	G ⁺ , G ⁻	杆菌制霉素	抗霉菌	灵菌素	G ⁺

杆菌肽 A、B、C	G ⁺	短菌素	G ⁺ , G ⁻	粘菌素	G ⁻	乳鏈球菌肽	G ⁺
枯草菌内容素	G ⁺ , G ⁻	短杆素	G ⁺	側孢菌素	G ⁺ , G ⁻		
抗真菌素	抗霉菌			黑杆菌素	抗霉菌		
河霉素	G ⁺ , G ⁻			单纯杆菌素	抗霉菌		
制真菌素	抗霉菌			多粘菌素	G ⁻		
枯草菌黄素	G ⁺ , G ⁻			多肽菌素	G ⁺ , G ⁻		
抗霉枯草菌素	抗霉菌			毒霉素	抗霉菌		
新杀菌素	G ⁻						
奥枯草菌素	G ⁺						
枯草杆菌醇素	G ⁺						
抗锥虫杆菌素	抗霉菌						
枯草菌素	G ⁺						
枯草杆菌溶素	G ⁺ , G ⁻						

* G⁺, G⁻即表示格兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌。

在第一类細菌中，主要是綠膿杆菌等产生的綠膿菌兰素、綠膿菌脂、色菌綠素、粘菌素等；在第二类細菌中，所产生的抗菌素种类較多，主要的如杆菌肽、枯草菌素、短杆菌肽、多粘菌素等。其中多数是多肽类的物质。細菌产生的多肽类抗菌素如表 2—4。

这类細菌所产生的抗菌素特征是一类細菌往往产生多种相近而不相同的抗菌素，就其化学組成來說，絕大多数是多肽类化合物，它具有复杂的化学结构，是环状或鎖鏈状多肽类物

质，由肽键— $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{H} \\ \parallel \quad | \\ \text{C} - \text{N} \end{array}$ —將多种不同的氨基酸结合，带有一个自由氨基—NH₂和羧基—COO—H。一般为硷性，迂酸生成盐类。就其作用來說，多数对肾脏有毒性，但过敏反应并不严重。由于受到毒性和刺激性的限制，从細菌中获得理想的抗菌素为数不多，用到医疗上并有少数工业生产的只有杆菌肽，多粘菌素，枯草菌素、短杆菌素等。作为医药使用，这些抗菌素只能用于局部或外部的病灶，个别有可以作为全身治疗的，也只限于其他化学治疗剂不能治疗的必要场合，然而必需随时注意有无毒性的表现。

在产生抗菌素的細菌中，革兰氏阳性需氧芽孢杆菌产生的抗菌素的种类最多，它們多属腐生菌，存在于土壤或土壤所污染的物质中。如：多粘芽孢杆菌的各菌株产生的多粘菌素有許多种，都是硷性多肽类物质，主要抑制革兰氏阴性細菌；枯草杆菌产生的抗菌素的种类也很多，但在临床上有应用价值并制成商品的也只是枯草菌素和杆菌肽等几种。枯草菌素是硷性多肽类抗菌素，杆菌肽也是多肽类物质。短杆菌素是短杆菌（*Bac. brevis*）所产生的两种硷性多肽类混合物，主要是抑制革兰氏阳性球菌。

細菌所产生的抗菌素，虽則抗菌效价不高和毒性較大在临床上应用的种类不多等缺陷，但对特殊細菌如綠膿杆菌、腸道杆菌，结核杆菌和对常用抗菌素有耐药性的細菌的感染，还