

6、青霉素发酵的 PH 控制及补糖	(168)
7、艮他霉素合成培养基	(169)
8、培养基的活性酸度对红霉素生物合成的影响	(170)
9、艮他霉素生物合成的一种新途径——生物转化	(170)
10、灰黄霉素粗品结晶用二氯甲烷蒸汽处理并在真空中加热制备 微晶灰黄霉素	(171)
11、6-脱氧四环素类的制法	(171)
12、磷霉素的生产方法	(172)
13、利福霉素衍生物的制造方法	(172)
14、由天然青霉素转变成氮苄青霉素9-蒽甲基酯及酯水解制备氮苄 青霉素	(173)
15、与氮苄青霉素9-蒽甲基酯的羟甲基衍生物反应及水解形成的青霉四 环素酯制 备青霉四环素	(173)
16、新霉素C 的全合成.....	(173)
17、抗肿瘤抗菌素链黑菌素的合成： I . 合成A-B环部分.....	(173)
18、抗肿瘤抗菌素链黑菌素的合成： II . 合成C-D环部分.....	(173)
19、一些阳离子表面活性剂对苄青霉素纳稳定乳剂稳定性的影响.....	(174)
20、艮他霉素C复合物逆流分配法分离为 5 种 组分	(174)

抗菌素分析及测定

21、血球凝集抑制法测定血清中艮他霉素浓度	(175)
22、两性霉素 B 的微量分析.....	(175)
23、青霉素及头孢菌素的 N- 溴代正丁酰亚胺测定 法	(175)
24、头孢菌素的快速灵敏的荧光法测定	(176)
25、红霉素硬脂酸盐的简单薄层层析鉴别法	(177)
26、一种简便的红霉素碱、硬脂酸盐、丙酰红霉素月桂磺酸盐及乙基二丁酸盐的 薄板层析操作	(177)
27、头孢菌素类快速、灵敏的萤光分析法	(178)
28、抗菌素的物理化学分析：青霉素类和头孢菌素类	(179)
29、利福霉素B 分离及精制的层析控制	(179)
30、发光技术测定博来霉素的初步评价	(179)
31、丁胺卡那霉素的碘 ¹²⁵ - 放射免疫 测定及其与微生物测定法的 比较.....	(180)
32、特殊纸片法用于霉菌对抗菌素敏感度试验	(180)

新形隐球菌脑膜炎的疗效尤为良好, 7例脑膜炎患者中3例痊愈、3例显效、1例有效。13例全身用药的显效率为69.23%, 总有效率为92.30%。局部应用137例, 显效率为78.10%, 总有效率84.67%。

三、国产两性霉素B全身应用时所见的副作用与以往国内外所报导者相仿, 发热反应、肾脏损害及低血钾症较为多见, 个别病例也可出现肝功能损害, 值得密切注意。

主要参考资料

- 上海第三制药厂
1、中国科学院微生物研究所: “链霉菌
上海医药工业研究院
4.1006”, 《微生物学报》(待发表), 1977年。

- 2、同上: “两性霉素B的研究试制”《医药工业》
8—9: 37, 1977。
3、邵林: “两性霉素B”《医药工业》(8):
30, 1976。
4、Antibiot. Ann., 579, 1955—1956。
5、Ibid., 981, 1957—1958。
6、Ibid., 666, 1958—1959。
7、Hildick-Smith, G., et al: Fungus
Diseases and Their Treatment, 395,
1964。
8、Science, 179: 584, 1973。
9、Antibiot. Ann., 566, 1955—1956
10、Brit. Med. J., 3: 29, 1969。
11、上海华山医院: 新形隐球菌脑膜炎(待发表)
1976年

国产麦迪霉素的药理研究

四川抗菌素工业研究所

四川医学院药理教研组

麦迪霉素即抗菌素10204, 是四川抗菌素工业研究所从四川南川药物所标本园森林杂草的土壤中分离到的链霉菌74—10204 (生米加链霉菌四川变种 *Streptomyces mycarofaciens* Sichunensis n. Var.) 产生的一个大环内酯类抗菌素。它的理化性质及仪器分析研究结果, 认为与国外麦迪加霉素 (Medecamycin) 相同⁽¹⁾。本文报告麦迪霉素的抗菌活性、毒性与吸收、分布、排泄等试验结果。

试验材料

试验品麦迪霉素 (10204), 四川抗菌素工业研究所制备, 为白色粉末, 略有苦味, 熔点121.5—123.5℃。比旋度 $[\alpha]_D^{25} -63^\circ$ (C₁, 乙醇), 溶于甲醇、乙醇、丙醇、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、苯等, 微溶于水, 不溶于石油醚及环己烷。效价单位为540微克/毫克。

对照品麦迪加霉素 (Medecamycin), 日本明治制药公司出品, 胶囊剂, 每囊200毫克。

方法与结果

一、体外抗菌试验

1、麦迪霉素与麦迪加霉素抗菌活性比较: 用试管两倍稀释法, 培养基为pH7.6肉膏汤加入稀释菌液, 经37℃孵育18小时, 观察结果。所试的细菌及最低抑菌浓度见表1, 2。

从表1, 表2可以看出麦迪霉素与麦迪加霉素对所试的各种细菌的抗菌活性 (MIC) 均完全相同, 两药对革兰氏阳性菌有较强的抗菌活性, 对部分耐红霉素的金色葡萄球菌有作用; 对所试的几株革兰氏阴性菌、真菌、分枝杆菌抗菌活性很低或无效。

2、麦迪霉素与红霉素、青霉素对金色葡萄球菌抑菌作用比较: 用上述同样方法对临床分离的金色葡萄球菌进行三种抗菌素的抗菌作用比较, 结果见表3。

从表3可见所试的12株从临床分离的金葡萄菌的试验证明均耐红霉素, 其MIC均 >100 微克/毫升, 麦迪霉素对其中5株有较好抑制作用, 另外7株的MIC为 ≥ 100 微克/毫升, 由此可见麦迪霉素与红霉素间有部分交叉耐药性。青霉素对这些株的抑菌力均明显地比较红霉素为强, 麦迪霉素对其中的4株抑菌力比青霉素更好, 其余的则不及青霉素。

二、急性毒性试验

小白鼠体重19—20克，雌雄兼有，随机分组，分批进行试验。药物用10%阿拉伯胶配制。口服，皮下与腹腔注射均一次给药后观察7天，按简化寇氏法分别求其半数致死量（LD₅₀）。

试验结果表明麦迪霉素急性毒性较小，口服与皮下注射的LD₅₀均>6.0克/公斤。腹腔注射其LD≤3.0克/公斤，麦迪加霉素的口服LD₅₀>6.0，腹腔注射的LD≤3.0克/公斤。

表1 麦迪霉素与麦迪加霉素对革兰氏阳性菌的作用

菌名	培养基	MIC (微克/毫升)	
		麦迪霉素	麦迪加霉素
金葡209 P	营养肉汤	0.5	0.5
金4532*	"	>40	>40
金28572*	"	>40	>40
金15956*	"	>40	>40
金43877*	"	4	4
金8563*	"	4	4
金±*	"	20	20
金8*	"	2	4
金12*	"	2	2
金8573†	"	>40	>40
金7501†	"	>40	>40
金8580.	"	>40	>40
金8438.	"	>40	>40
金8435†	"	>40	>40
金2587†	"	>40	>40
金7512†	"	>40	>40
金SV	"	0.25	0.25
八叠球菌	"	0.025	0.025
腊样杆菌756	"	0.25	0.25
甲型链球菌	"	0.25	0.25
乙型链球菌	"	0.25	0.25
肺炎球菌	"	0.25	0.25
枯草杆菌	"	0.25	0.25

注：金SV为试验室训练耐力复霉素SV100微克/毫升；

*号为临床分离得到耐红霉素100微克/毫升的金黄色葡萄球菌；

†号为临床分离得到耐红霉素、卡那霉素、氯霉素、链霉素、新霉素为100微克/毫升，对庆大霉素轻度耐药的金色葡萄球菌。

表2 麦迪霉素与麦迪加霉素对革兰氏阴性菌、真菌与分枝杆菌的作用

菌名	培养基	MIC (微克/毫升)	
		麦迪霉素	麦迪加霉素
大肠杆菌	营养肉汤	20	20
痢疾杆菌	"	20	20
绿脓杆菌	"	>40	>40
卡他球菌	"	>40	>40
黑曲霉菌	沙保弱氏	>40	>40
白色念珠菌	"	>40	>40
草分枝杆菌	甘油豚肉汤	20	40
分支杆菌 ⁶⁰⁷	"	10	20

表3 麦迪霉素与红霉素对金葡菌的作用比较

菌名	培养基	MIC (微克/毫升)		
		麦迪霉素	红霉素	青霉素
金葡209P	营养肉汤	0.8	0.4	<0.2
" " 7701	"	25.0	>100	12.5
" " 7702	"	3.1	>100	6.25
" " 7703	"	3.1	>100	25.0
" " 7704	"	6.25	>100	6.25
" " 7705	"	12.5	>100	50.0
" " 7711	"	100	>100	0.4
" " 7712	"	100	>100	25.0
" " 7713	"	>100	>100	25.0
" " 7714	"	>100	>100	12.5
" " 7715	"	>100	>100	12.5
" " 7716	"	>100	>100	12.5
" " 7717	"	>100	>100	100

三、亚急性毒性试验

1，大白鼠试验：大白鼠100克左右，雌雄各半，每组10只，药物以10%阿拉伯胶溶液配成混悬液，每日灌胃一次，麦迪霉素剂量为250、500与2000毫克/公斤，麦迪加霉素为500毫克/公斤，对照组给予10%阿拉伯胶溶液，连续给药一个月（星期日停药）。试验过程中每周称体重一次，最后一次给药后24小时处死动物并分别测定血红蛋白、白细胞、肝功（GPT）、及肾功（NPN），对各主要脏器称重并进行病理组织学检查。结果见表4。

麦迪霉素与麦迪加霉素在所试验的剂量对大鼠体重、血象、肝、肾功及组织称重与不给药对照组相同，各组间无明显差异。病理组织学检查，麦迪霉素250与2000毫克/公斤/日，麦迪加霉素500毫克/公斤/日，

兰氏阴性菌的大肠杆菌、痢疾杆菌、绿脓杆菌、卡他杆菌、真菌及分枝杆菌等抗菌活性低。麦迪霉素对金黄色葡萄球菌的抗菌作用较红霉素更好，但两药之间有部分交叉耐药性。

2，麦迪霉素的急性毒性较低，小白鼠口服与皮下注射的 LD₅₀均大于6.0克/公斤，此与文献报导的麦迪加霉素的急性毒性十分相似⁽³⁾。

亚急性毒性试验表明麦迪霉素与麦迪加霉素大鼠每日口服250或500毫克/公斤，连续一月，家兔每日口服40毫克/公斤，连续一月，犬每日口服40毫克/公

斤，连续15日，不论体重，外周血象、肝、肾功能均无明显影响，各主要脏器未发现药物引起的病理改变。但是当剂量过大，如大鼠与家兔每日口服麦迪霉素其剂量分别为2000和400毫克/公斤，连续一月虽耐受较好，未见动物死亡，血象、肝、肾功能没有明显的病变，但对部分可见胃粘膜刺激与脱落，其中2只有出血点。这与文献记载麦迪加霉素所见相似。麦迪加霉素此种刺激作用用羟丙基甲基纤维素单邻苯二甲酸酐保护膜处理后可减轻⁽³⁾。因而麦迪霉素临床使用应以耐酸包衣片或胶囊剂为宜。

表 6 正常人口服麦迪霉素与麦迪加霉素 1.0 克后血液浓度测定

药 名	时间(小时)	血液浓度 (单位/毫升)			尿排泄量(单位)			
		1	2	3	0~2	2~4	4~6	0~6
麦 迪 霉 素		1.13	0.87	0.57	11.066	9.955	6.781	27.802
		(0.54~1.49)	(0.41~1.56)	(0.04~0.93)				
麦 迪 加 霉 素		0.64	0.91	0.52	7.601	8.766	5.369	21.679
		(0.11~1.67)	(0.13~1.21)	(0.09~0.92)				

4，吸收、分布与排泄试验表明，麦迪霉素与麦迪加霉素相似，口服吸收迅速，血液维持时间较短，但有一定个体差异。家兔一次灌胃200毫克/公斤，半小时即达到血液高峰4.1单位/毫升与文献报告麦迪加霉素的4.5单位/毫升相似⁽³⁾，经计算其半衰期为2.4小时。人一次口服1.0克，于服药后1小时血液最高达1.13单位，于第2，3小时分别为0.87与0.57单位/毫升，半衰期2.2小时。作为对照的麦迪加霉素第1小时略低，随后则相同，这可能是麦迪加霉素商品胶囊剂中含有耐酸赋料处理⁽³⁾，使血中停留时间延长，而吸收速度略慢所致。

药物经尿排泄较少，人口服1克，6小时内尿排出量，不论麦迪霉素与麦迪加霉素均仅有2—3%左右。

动物一次给药(兔)或重复给药(犬)麦迪霉素与麦迪加霉素几个主要组织中的含量均较低或未测出。犬服药15天，停药24小时后，两药均仅有0.2单位/克肝湿组织，胆汁含量均较高，分别为148与156单位/毫升，而其它组织则未测得。似可证明本药与麦迪加霉素相同，在体内代谢消除较快，无积蓄

性，其消除途径也可能与麦迪加霉素相同，经肝代谢，胆汁与尿排泄。

综上所述资料可以看出四川制成的麦迪霉素与麦迪加霉素的抗菌作用、急性、亚急性毒性和体内过程(吸收、分布、排泄)基本相同。它的毒性较小，吸收好，是有效的抗革兰氏阳性菌的大环内酯类抗感染抗菌素。

参 考 资 料

1、四川抗菌素工业研究所：抗菌素 10204 的初步鉴别研究(内部资料)，1976.3。
2、四川医学院药理教研组：正常人口服国产二甲胺四环素血清浓度与尿排泄量的研究 四川医学院学报(2)：91, 1973。
3、Meiji Seika Kaisha, LTD. (Japan). Medecamycin (Medemycin), Summary of Basic and Clinical studies.

表三 麦迪霉素药敏情况

细菌种类	极敏	中敏	轻敏	耐药	总数
乙型链球菌	32	6			38
肺炎双球菌	8	1			9
金色葡萄球菌	5	7	2	2	16
白色葡萄球菌			1		1
草绿色链球菌				1	1
肺炎杆菌	1				1
白喉杆菌	1	12			13
卡它球菌		1		1	2
绿脓杆菌		1	1		2
甲型链球菌	4	12		1	17
产硷杆菌				2	2
变形杆菌				3	3
付大肠杆菌				2	2
合 计					107

(六) 治疗效果

按疾病种类分析其治疗效果, 上感、肺炎、急性

表四 麦迪霉素对不同病种之治愈率

病 种	例数	痊 愈	好 转	无 效	恶 化
肺炎 (包括大叶肺炎及枝气管肺炎)	165	125(75.75%)	31	8	1
脓 胸	8		5	1	2
血胸及支气管胸膜瘘	1				1
肺 脓 肿	20	6	6	8	
肺转移瘤伴继发感染	2		1	1	
枝气管扩张伴继发感染	6		3	3	
急性支气管炎、慢枝急性发作	87	58 (66.7%)	22	7	
化脓性心包炎	1	1			
上 感	44	43 (47.7%)		1	
渗出性胸膜炎	1			1	

支气管炎及慢性支气管炎急性发作之治疗率均较高, 详见表四。

(七) 成人与儿童之疗效比较

由于部份资料未将成人与儿童之病例分别统计, 故未能全部比较。现仅将分别统计之资料分析如下: 成人组113例, 痊愈89例占79.7%, 好转15例占12.8%, 无效9例占8%。故有效率为92.5%。儿童51例, 痊愈44例, 占86.2%, 好转3例, 占6%, 无效4例, 占8%, 有效率为92.2%, 两组基本相似, 见表五。

(八) 治疗后症状及体征变化情况

从资料比较完整记录比较详细之62例中, 分析治疗后症状、体征变化之情况, 从表六可以看出, 麦迪霉素之治疗效果, 首先是体温降至正常, 其次是咳嗽消失或减少, 再其次咳痰消失或明显减少, 最后才是体征消失。

(九) 麦迪霉素对白喉之治疗效果

江苏新医学院治疗白喉20例, 其中成人7例, 小儿13例, 小儿之年令在4—12岁之间, 均培养出白喉杆菌证实诊断, 其中13株细菌作麦迪霉素药敏试验, 极敏者1株, 中敏者12株。临床分型: 局限型17例, 播散型3例, 后者并用白喉抗毒素, 前者未用。抗菌素使用情况: 单用麦迪霉素19例, 用麦迪霉素后并用青霉素1例, 用药时间最长者10天, 最短者7天, 平

表五

成 人 与 儿 童 之 疗 效 比 较

成 人 组	例数	痊愈	好转	无效	恶化	儿 童 组	例数	痊愈	好转	无效	恶化
上 感	30	30				上 感	14	13		1	
急性支气管炎	29	24	2	3		急性支气管炎	12	11		1	
大叶肺炎	24	20	2	2		大叶肺炎	6	5		1	
支气管肺炎	10	9			1	支气管肺炎	13	10	2	1	
慢枝急性发作	9	3	5	1							
渗出性胸膜炎	1			1							
肺脓肿	6	2	3	1		肺脓肿	2	2			
脓 胸	4	1	3	1		脓 胸	4	3	1		
合 计	113	89	15	9		合 计	51	44	3	4	
百分数		79.4%	12.8%	8%		百分数		86.2%	6%	8%	

表六

治 疗 后 症 状、体 征 变 化 情 况

项目及例数	时间	24小时内	2—3天	4—5天	6—7天	8—14天	15天以上	合 计
体温降至正常例数		12	40	8	1	1		62
咳嗽消失或明显减轻例数			15	18	7	1	1	42
咳痰消失或明显减少例数			12	6	8	2		28
体征消失例数			7	11	8	2		29

均7.4天。治疗结果，痊愈18例，好转2例。用药后24小时内退热者4例，48小时退热者9例，72小时退热者4例，96小时退热者2例，平均退热时间为56小时。假膜消失时间：24小时2例，48小时7例，72小时2例，4天者3例，5天者4例，6天者2例，平均3.3天。

(十) 付作用

因部份资料之付作用和其它病种一并统计，难以看出治疗呼吸道感染时付作用发生之情况，故未将其列入。现仅将成都、昆明两地治疗呼吸道感染之135例作一分析。此135例中发生付作用者12例占9.4%，其中恶心3例，恶心呕吐伴食欲减退1例，头昏、胃区不适各3例，大便次数增多1例。治疗前后作小便常规检查22例，均无异常变化，肝功9例，肾功6例，心电图6例，前后比较亦无异常。1例肝硬变并发支气管炎肺炎用药12天，肝功损害无加重。

(十一) 麦迪霉素体外抗菌作用

上海华山医院抗菌素室以试管双倍稀释法测定麦迪霉素与红霉素对临床分离出的金色葡萄球菌及痢疾杆菌的抗菌作用，结果麦迪霉素对16株金色葡萄球菌之最低抑菌浓度在1.56—0.78微克/毫升之间（除2株对红霉素耐药外，其余14株的药敏均在1.0微克/毫升以下）。1株红霉素耐药菌（50微克/毫升）对麦迪霉素的敏感度为1.56微克/毫升。

4株痢疾杆菌对麦迪霉素均不敏感，而红霉素之最低抑菌浓度为12.5—1.56微克/毫升。见表七。

另外，上海中山医院细菌室就来自病房或门诊急诊分离的13株溶血性金葡萄菌（凝固酶大部份阳性）、4株白葡萄菌、1株草绿色链球菌作了包括麦迪霉素在内的12种抗菌素的药敏试验，结果麦迪霉素对革兰氏阳性球菌之作用和红霉素相近；13株溶血性金葡萄菌中12株对麦迪霉素极敏，仅1株耐药；8株对红霉素极

表七

麦迪霉素体外抗菌作用

细 菌	株数	药 物	750微克/ 毫升	12.5微克/ 毫升	6.5微克/ 毫升	1.56微克/ 毫升	0.72微克/ 毫升	0.1微克/ 毫升
金色葡萄球菌	16	麦迪霉素				7	9	
		红霉素	1	1				14
痢疾杆菌 (宋氏)	2	麦迪霉素	2					
		红霉素		1	1			
痢疾杆菌 (费氏)	1	麦迪霉素	1					
		红霉素				1		
痢疾杆菌 (史密斯)	1	麦迪霉素	1					
		红霉素			1			

敏, 1株轻敏, 3株耐药, 1株未作红霉素药敏试验, 认为似乎麦迪霉素对金葡菌的作用较红霉素好一些。

北京医学院第一附属医院抗菌素研究室用国产麦迪霉素与日本进口的麦迪霉素对临床分离的138株致

病菌作体外抗菌作用比较, 结果国产麦迪霉素对革兰氏阳性球菌有较强的抗菌活性, 而对革兰氏阴性杆菌活性很低。国产麦迪霉素与进口麦迪加霉素对革兰氏阳性球菌和革兰氏阴性杆菌体外抗菌作用基本相同。见表八。

表八

麦迪霉素与麦迪加霉素对138株致病菌体外抗菌作用比较

细 菌 种 类	最低抑菌浓度	微克/毫升	
	株 数	国 产 麦 迪 霉 素	进 口 麦 迪 加 霉 素
金色葡萄球菌	79	0.4—25	0.4—25
肺炎双球菌	5	0.1—0.2	0.1—0.4
脑膜炎双球菌	5	0.2—0.8	0.2—0.8
甲型链球菌	2	0.2	0.2—0.4
乙型链球菌	4	0.2—1.6	0.2—0.8
粪链球菌	1	1.6	0.8
大肠杆菌	9	100—>200	100—>100
变形杆菌	9	100—200	100—>200
绿脓杆菌	9	200—>200	100—200
痢疾杆菌	5	100—200	100—200
伤寒杆菌	5	200	200
克雷伯氏杆菌	5	200—>200	200—>200

他们又将临床分离的79株耐红霉素的金色葡萄球菌对国产麦迪霉素和进口麦迪加霉素及红霉素敏感度比较。结果79株耐红霉素金葡萄菌中,国产麦迪霉素与进口麦迪加霉素最低抑菌浓度12.5微克/毫升即可抑制

该菌97.4%,而红霉素在最低抑菌浓度12.5微克/毫升仅能抑制该菌26.6%,说明国产麦迪霉素体外抗菌作用明显优于红霉素。见表九。

表九 79株耐红霉素金葡萄菌对国产麦迪霉素和进口麦迪加霉素的敏感度比较

最低抑菌浓度	0.8	1.6	3.1	6.25	12.5	25	50	100	200	400	800	1600	3200
	株数 (累计百分数)												
国产麦迪霉素	6 (7.6)	63 (87.3)	6 (94.9)	0	2 (97.4)	2 (100)							
进口麦迪加霉素	6 (7.6)	66 (91.1)	3 (94.9)		2 (97.4)	2 (100)							
红 霉 素		2 (2.5)	6 (10.1)	4 (15.2)	9 (26.6)	11 (40.5)	19 (64.6)	9 (76)	1 (77.3)		1 (78.6)	6 (86.2)	11 (100)

进一步将对红霉素不同程度耐药的金葡萄菌对国产麦迪霉素与进口麦迪加霉素的敏感度作一比较,可以看出对红霉素中度耐药与高度耐药的菌株对麦迪霉素与麦迪加霉素仍属敏感。对红霉素中度耐药的40株中90% (麦迪霉素) 与92.5%菌株 (麦迪加霉素) 的敏

感度为1.6微克/毫升。对红霉素高度耐药的18株金葡萄菌中88.6% (麦迪霉素) 与94.6% (麦迪加霉素) 的敏感度仍为1.6微克/毫升。说明目前从临床分离的红霉素耐药菌株对国产麦迪霉素尚未表现出交叉耐药现象。见表十。

表十 对红霉素不同程度耐药的金葡萄菌对国产麦迪霉素与进口麦迪加霉素的敏感度比较

最低抑菌浓度 株数(累计百分数)		0.8	1.6	3.1	6.25	12.5	25	0.8	1.6	3.1	6.25	12.5	25
		国 产 麦 迪 霉 素						进 口 麦 迪 加 霉 素					
红霉素耐药菌													
低 度 耐 药 (1.6—12.5微克/毫升)	21	1 (4.8)	16 (80.8)	2 (90.3)		1 (95.1)	1 (100)	1 (4.8)	17 (85.8)	1 (90.6)		1 (95.4)	1 (100)
中 度 耐 药 (25—200微克/毫升)	40	4 (10)	32 (90)	3 (97.5)			1 (100)	4 (10)	33 (92.5)	2 (97.5)			1 (100)
高 度 耐 药 (800—3200微克/毫升)	18	1 (5.6)	15 (88.6)	1 (94.2)		1 (100)		1 (5.6)	16 (94.6)			1 (100)	
共 计	79	6 (7.6)	63 (87.3)	6 (94.9)		2 (97.4)	2 (100)	6 (7.6)	66 (91.1)	3 (94.9)		2 (97.4)	2 (100)

(十二) 麦迪霉素吸收排泄试验

上海华山医院用正常健康者8人 (男女各4人), 进行三种口服制剂的试验: (一) 麦迪霉素肠溶糖衣片 (即本文病例所用者), 每片100毫克。(二) 麦迪

霉素普通胶囊, 每丸100毫克。(三) 日本产品med-icamycin肠溶胶囊, 每丸200毫克。每次空腹口服400毫克, 1小时后进餐, 服药后1、2、4、8小时各抽血一次, 留血清储低温冰箱各测, 服药后6小时, 6—12小时留尿各测。

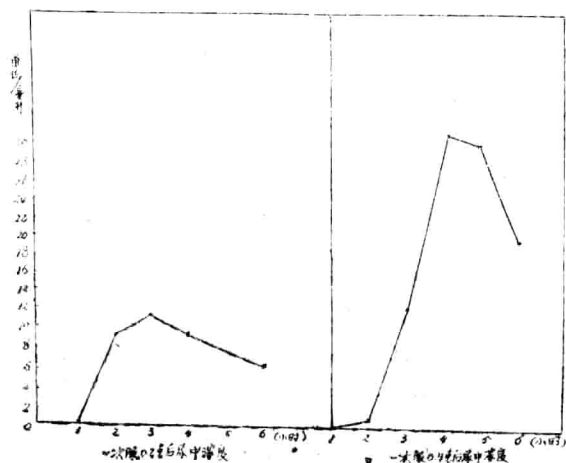
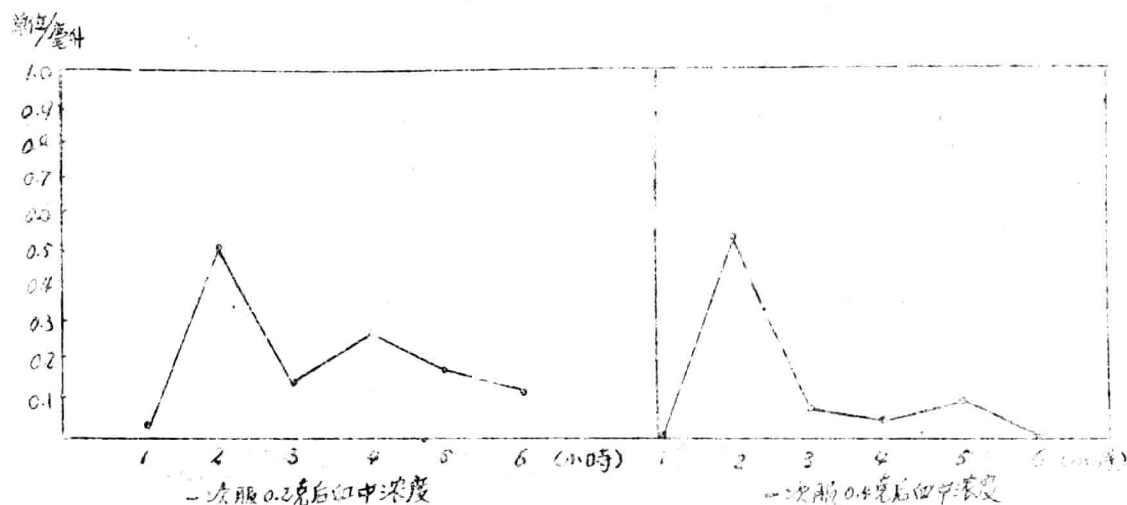
8人进行交叉试验，每次间隔7—30天。

标本以杯碟法测定，八叠球菌为检定菌。结果麦迪霉素肠溶片血浓度较低。血浓度高峰出现在两小时。见表八：

表八 麦迪霉素肠溶片血中浓度及尿中排泄情况

时 间	1 小时	2 小时	4 小时	8 小时
血液平均值	0	0.054	0.017	0 微克/毫升
	0—6 小时		6—12 小时	
尿中排出量	4.64 微克/毫升		2.94 微克/毫升	
平均值	1.41 毫克		0.93 毫克	

图 口服不同剂量血及尿中浓度之变化



(十三) 口服不同剂量血及尿中浓度之变化

成都军区总医院参加临床观察的一个同志，自愿第一日服药0.2克，第二日服药0.4克（均为早晨空腹），于服药后1、2、3、4、5、6小时各抽血及留小便检查，观察药物剂量不同，对血液高峰值、高峰到达时间及血浓度维持时间有何差异。结果口服一次剂量无论为0.2克或0.4克，血液高峰到达时间均为2小时，高峰值亦差别不大，前者为0.51单位/毫升，后者为0.59单位/毫升，但尿中浓度高峰值差别非常显著，服0.2克者为11.5单位/毫升，服0.4克者为30.7单位/毫升，儿为前者之3倍，且6小时仍有较高浓度之药物排出（20.2单位/毫升，见图），说明加大药物剂量血中浓度增加很少，血液维持时间亦并不延长，相反尿中不但排出量增加，且排泄时间亦有

延长，这些事实，说明服药时间均匀分配比较合理（4—6小时一次），可望提高疗效。而且亦说明麦迪霉素从小便中排泄甚快，浓度亦很高，对敏感细菌所致之尿路感染亦可产生疗效。

(十四) 讨论及总结

麦迪霉素为大环内酯类抗菌素，对葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌、脑膜炎双球菌、白喉杆菌等有较强之抗菌活性。体外比较对固紫染色阳性球菌之作用与红霉素相近。但麦迪霉素与红霉素不同，属非诱导耐药型抗菌素。对红霉素耐药之金色葡萄球菌，部份菌株对麦迪霉素仍甚敏感。

麦迪霉素之抗菌谱主要为球菌，而细菌性呼吸道

感染常为球菌所致,故急性呼吸道感染为麦迪霉素适应症之一。根据本组观察,对上感、急性支气管炎或慢性支气管炎急性发作、枝气管肺炎、大叶肺炎、枝气管扩张伴感染、急性肺脓肿、脓胸等均有疗效,总的治愈率为79%,有效率为94.36%。将成人与儿童分别统计,前者治愈率为79.7%,有效率为92.5%,后者分别为86.2%及92.2%,两者基本相同。

麦迪霉素治疗急性呼吸道感染显示疗效时,首先是体温下降,其次是咳嗽消失或明显减少,再其次咳嗽减少或消失,最后才是体征消失。此种规律完全符合急性呼吸道炎症之恢复过程,对气管炎之治疗效果,慢性者急性发作较急性者差,与一般抗菌素之疗效相似。因慢性气管炎有一定之慢性病理基础,急性感染虽消除,其病理变化不易恢复,故其疗效较差。

麦迪霉素之抗菌谱主要为球菌,对混合感染之病例宜与其它抗菌素并用。

麦迪霉素很容易被胃肠道吸收,服药后两小时血浓度即达高峰。亦容易由尿中排泄,服药后2-3小时或3-4小时即有大量药物排出。但增加一次服药剂量,血浓度增加并不明显。故成人剂量以800-1200毫克/日为宜。小儿按体重计算每日每公斤体重30-40毫克。但服药时间以4-6小时为宜,对重症患者以200毫克每4小时一次可能更为恰当,因为根据成都军区总医院之观察,不论口服一次剂量为0.2克或0.4克,血浓度在3小时后即明显下降,如果每4小时服药一次使血浓度保持稳定,可能更充分发挥药物之治疗效果。

麦迪霉素对白喉杆菌亦有极强的抗菌活性。本组分离出之14株作药敏试验均在中敏以上。治疗结果除3例播散型并用白喉抗毒素外,其余7例局限型白喉只单用麦迪霉素治疗,均获良好效果。

四川抗菌素工业研究所及中国医学科学院药物研究所提供之肠溶衣片剂,经326例之观察,服药时间1-2周不等,最长1例达1 $\frac{1}{2}$ 月,都未出现明显的胃肠道刺激症状,说明所用之肠溶衣达到了避免药物刺激之要求。

参 考 文 献

- (1) 成都地区麦迪霉素临床应用协作组 麦迪霉素治疗急性呼吸道感染107例报告
- (2) 江苏新医学院第二附属医院等:麦地霉素*临床试用小结
- (3) 昆明延安医院 美地加霉素*治疗小结
- (4) 苏州地区医院 麦地霉素*临床应用小结
- (5) 苏州医学院附属医院 麦地霉素*临床试用初步报道
- (6) 空军北京医院 应用麦地霉素*治疗20例病人疗效观察报告
- (7) 上海地区麦地霉素*药理及临床应用176例小结
- (8) 韶关地区人民医院 麦地霉素*临床试用7例观察小结
- (9) 北京医学院第一附属医院抗菌素研究室 国产美地加霉素*体外抗菌作用研究

*鉴定会后统一定名为麦迪霉素。

国产麦迪霉素治疗化脓性皮肤病101例疗效总结

四川医学院附属医院皮肤科

四川省皮肤病防治研究所

成都市第一工人医院皮肤科

麦迪加霉素(美地加霉素Mydecamycin),又名美地霉素(Mydemycin),首由日本明治制果会社中心实验室发现,并于1971年报导。它是从日本尾道市土壤中分离到的一株生米加链霉菌(*Streptomyces mycarofaciens* nov.sp.)所产生的抗菌素。

麦迪加霉素是一个新的大环内酯抗菌素。为白色结晶粉末,易溶于甲醇、溶于丙酮、乙醇、氯仿、乙酸乙酯,难溶于水。分子式是 $C_{41}H_{67}NO_{15}$,分子

量为813,熔点155~156℃。对热、湿、光都很稳定。

在体外抗菌试验中,证明麦迪加霉素对革兰氏阳性菌有强的抗菌作用,对一部份革兰氏阴性菌也有作用,对一部份红霉素、竹桃霉素耐药的金色葡萄球菌亦有抑制作用。主要抑制金色葡萄球菌、肺炎双球菌、化脓性链球菌、肺炎支原体等,对白喉杆菌、炭疽杆菌和产气杆菌等也有一定作用。其抗菌谱与柱晶

白霉素基本相似，略逊于红霉素。诱导耐药试验证明，红霉素有诱导耐药性，而麦迪加霉素属非诱导型抗菌素。

麦迪加霉素抗菌作用机制为抑制细菌体内蛋白合成，使核糖体中的肽基转移作用受到干扰。

动物试验证明，器官中麦迪加霉素浓度明显高于血中浓度，尤其在肺、肝、脾、肾中。还证明动物口服麦迪加霉素后，皮下软组织浓度高于血中浓度。麦迪加霉素进入皮下软组织速度很快，而且随血中浓度的下降也逐渐从皮下组织中消失。因此，麦迪加霉素特别适用于化脓性皮肤病和呼吸道感染的治疗。

我们所用国产麦迪霉素是由四川抗菌素工业研究所供给。是该所从四川南川药物所标本园森林杂草土壤中分离得到的链霉菌74—10204，通过培养产生的抗菌素10204，经过各种仪器分析，各种理化测定，证实与国外报导的麦迪加霉素为同一物质，抗菌活性也完全一致。

材料和方法

我们所用国产麦迪霉素为肠溶片剂，每片100毫克或65毫克两种，共治疗化脓性皮肤病101例。成人剂量每日800~1200毫克，儿童剂量每日30毫克/公斤体重，分3~4次口服，给药时间3~15天，一般给药7天。除内服麦迪霉素外，不用其它药物和外擦剂，对有脓性分泌物患者每日用生理盐水或3%硼酸液清洁局部。

疗前作好病史和检查工作，填入统一表格，检查白细胞计数和分类，小便常规。对部分病例取脓液送细菌培养，培养阳性者做麦迪霉素敏试。治疗期间观察病情变化、疗效和付反应。治疗结束复查白细胞计数和分类、小便常规，并作出结论。

疗效评价标准：1、痊愈：损害完全消失，或仅留疤痕、脱屑及色素沉着者。2、显效：损害未消失，但炎症减轻50%以上者。3、效差：损害炎症较治疗前有好转。4、无效：损害无改变。

临床资料分析

一、性别：101例中男性64例，女性37例。

二、年令：最小8个月，最大80岁，以青年和儿童居多。平均年令21岁。见（表一）。

三、病和疗效：见（表二）。101例均有一定的疗效，痊愈者65例，占64.4%，显效者29例，占28.7%，效差者7例，占6.9%，没有无效病例。对急性感染效果好，对慢性感染如疖病和长期迁延的脓皮病效果差，用药时间也长。疗效和病情的严重程度无明显关系。

表（一） 101例化脓性皮肤病人年令分布

0~	5~	10~	15~	20~	25~	30~
14	10	11	23	9	10	2
35~	40~	45~	50~	55~	60以上	
7	4	4	2	2	3	

表（二） 麦迪霉素治疗化脓性皮肤病
101例病种和疗效

病 名	例数	痊愈	显效	效差
脓疱疮	48	31	15	2
疖、疖病	20	10	8	2
蜂窝组织炎	8	4	3	
疥疮继发感染	7	6		1
湿疹继发感染	7	6	1	1
毛囊炎	4	4		
脓肿	3	1	1	1
传染性湿疹样皮炎	2	2		
丹毒	1		1	
痈	1	1		
合 计	101	65	29	7
(%)		(64.4)	(28.7)	(6.9)

四、付反应：恶心3例、头昏4例、轻度腹泻2例、牙齿变黑1例。101例中付反应发生率近10%，这些反应都较轻，不影响治疗。另外还有6例大便干燥，2例口干现象。

五、麦迪霉素对白细胞影响：麦迪霉素对正常白细胞无降低作用。对因炎症增高的白细胞有明显的降低作用。疗前101例中白细胞计数超过10000/mm³以上者38例，最高达28850/mm³。经过7~14天治疗，多数白细胞都能降至正常范围，但仍有15例严重患者未能降至10000/mm³以下，说明部分病例白细胞下降的速度慢于临床的改善。

六、并发其它病共14例，其中泌尿系感染8例，中耳炎2例、慢性肠炎2例、急性肠炎和支气管炎各1例，在治疗化脓性皮肤病结束的同时，除泌尿系感染5例症状大部分消失、小便阴转，3例明显好转外，其它都同时痊愈。

七、脓液细菌培养和麦迪霉素敏感试验结果，见表（三）。

表（三）脓液细菌培养和麦迪霉素敏感试验结果

培养阳性之菌种	菌株数目	麦迪霉素敏感试验			
		数目	高度敏感	中度敏感	低敏感 不敏感
金色葡萄球菌	19	7	6	1	
白色葡萄球菌	5	1	1		
甲型链球菌	5	5	3	1	1
乙型链球菌	9	4	2	2	
丙型链球菌	1				
大肠杆菌	2	2	1		1
合 计	41	19	13	4	1

送检并培养阳性的32例，由于9例为两种细菌混合感染，所以阳性细菌株数为41。培养结果说明，化脓性皮肤病主要由革兰氏阳性的葡萄球菌和化脓性链球菌引起，它们对麦迪霉素高度敏感者占70%。1例由大肠杆菌引起的并对麦迪霉素不敏感的脓皮病患者，服药7天也痊愈。

讨 论

麦迪霉素口服后显效甚快，一般24小时就可见到效果，体温下降，自觉症状好转，2—4天后体温下降至正常，皮肤感染显著好转，服药5—7天急性炎症即可控制。此一现象为其它抗菌素所少见。一些慢性反复发作的患者，疗前都曾用过各种抗菌素治疗没有见效。例如其中1例多年疖病患者，曾用青、链霉素三周未能控制发作。用麦迪霉素10天即愈。根据我们的经验，显效的病例，如果再延长服药时间，大多数都可以达到痊愈的效果。说明麦迪霉素对化脓性皮肤病的疗效是完全可以肯定的。

在我们的病例中，伴发其它疾病的例如泌尿系的感染，中耳炎、肠炎、支气管炎。麦迪霉素同样有效。说明麦迪霉素的抗菌范围和适应症比较广泛。

国外报导，麦迪霉素治疗皮肤软组织感染，218例中有效率为80.7%，669例中有效率84%，而我们的病例均有一定的效果，其中痊愈和显效率共达

93%，比国外的高，其原因可能和国外大环内酯类抗菌素应用较多有关。因为麦迪霉素和柱晶白霉素有交叉耐药作用，和红霉素、竹桃霉素、交沙霉素有部分交叉耐药，而国内大环内酯类抗菌素应用很少，就是红霉素应用也不普遍，所以无耐药细菌产生。另外，我们对部分病例给药时间超过一周，也是有效率增高的一个原因。当然，随着麦迪霉素今后在国内广泛应用，耐药细菌必然产生，其疗效有可能和其它抗菌素一样，将会降低，因此，应避免滥用。

付反应方面，国外报导发生率近5%，主要反应是胃部不适、食欲不振、胃痛、恶心、呕吐、腹泻、以及皮疹、心悸、头昏等。我们的发生率虽为10%，但表现都很轻微，不影响治疗，未见皮疹等过敏反应。说明麦迪霉素毒性低，口服甚为完全。

细菌学资料方面，除两例为大肠杆菌外，其它都是葡萄球菌和化脓性链球菌，说明与一般化脓性皮肤病细菌学相符合。这些革兰氏阳性菌对麦迪霉素的敏感，以及我们临床资料的证实，说明麦迪霉素体外抗菌作用和临床效果相一致。

小 结

国产麦迪霉素治疗化脓性皮肤病101例，成人剂量每日800—1200毫克，儿童剂量每日每公斤体重30毫克，在不用其它药物情况下，给药3—15天，一般给药7天，痊愈率占64.4%、显效占28.7%、效差者占6.9%，麦迪霉素口服方便，无严重付反应。是治疗化脓性皮肤病的一个有效抗菌素。

参 考 资 料

- (1) 美地加霉素基础及临床研究摘录，译自 Meiji Seika Kaisha Ltd. "Mydecamycin" Tokyo, Japan 1972年四川抗菌素工业研究所供给资料
- (2) 抗菌素*10204的初步鉴别研究，四川抗菌素工业研究所未发表资料。
- (3) 王铁良：医学参考资料，第5期，193—197，1976。
- (4) 上海医药工业研究院情报站：药品集，抗菌素类。未发表资料。

新 抗 菌 素 的 研 究

在瑞典国际化疗会议上以引人醒目的名称介绍了一批新抗菌素。大多数已知抗菌素虽都有一定疗效和无基毒付反应，但还是处在一定的变化中，其中很多产品在广告栏中消失了。在1500种已知抗菌素中临床应用的不超过100种。其中主要的抗菌素有：青霉素，头孢菌素，氨基糖甙类，四环素和大环内酯类。估计上述产品约占世界总产量的90%，其余则很少在临床上应用，其中有的药物本身有问题，或因存在付反应，经过多次试验认为不能临床应用，处于边缘或淘汰的地位。由于它们无临床或经济价值，因而促使人们去从事新抗菌素的研究，但如何去研究则说法各异。

以什么目标作为主攻方向，是否将医学上三分之二的还不知其原因的疾病作为目标进行研究呢？什么是新抗菌素的研究任务以及如何进行研究这些任务才能完成？

这些问题作为情报发展前景存在于世界上一大抗菌素厂——西德赫斯脱厂的研究人员中，该厂开始在新闻界仅占很小的地位，以后则逐步达到相当规模，而能有目的地进行些研究。因而赫斯脱公司在短时期内就能主要生产四种抗菌素：青霉素、四环素、链霉素和营养性抗菌素——黄霉素，黄霉素在体液中释放而起作用，在消化道中不能吸收，只有肌肉注射才能奏效。

新抗菌素筛选和试验究竟采用什么途径呢？

三条途径

其一为化学法，抗菌素经化学改造从而获得新的化学性质。例如Reverin即由四环素化学改造而得，青霉素同样亦能经过化学结构改造而得到一系列很多重要化合物，头孢菌素类亦然。更令人注目的例子是利福平，它在结核病治疗中是一种常用的主要药物，由利福霉素衍生而得（利福霉素治疗效果较小或不是—种正规药物）。

其二用微生物筛选去发掘新抗菌素，寻找新的甚至迄今还不知名的微生物，并从中获得抗菌素。

其三则借助于生态学，即根据菌种生态进行研究。此法是目前的新方法。这种新的还未被人熟知的

方法的主要点是新培养法之进展，在西德赫斯脱摸索过二年，并在印度孟买分部亦进行些工作。目前这些研究工作还是小规模，孟买有三个研究员和十二个助手从事该工作，经一年来已有所进展。能分离到特殊的微生物，筛选时用特殊培养基烷烃（石蜡）和醇代替糖，还需有特殊培养条件，例如在pH9以上进行培养，嗜碱性微生物能生长，筛选嗜热性微生物，则在45℃还能生长，亦有少量微生物能耐高盐和高苏打含量，可高达3%以上。试验进展很快，面很广。在从事于海底底层探索方面，在北海黑耳郭兰岛进行了底层研究，印度洋亦有试验船在进行，从1973年底到1974年年初，在对孟买水域和海底进行深入研究后，初步发现了一种新类族的新抗菌素——含镁藻素（Magnesidin），其中含有镁。目前对此很有兴趣，不久将来可能就将在临床上应用。

细胞核试验

抗菌素产生菌由于遗传体的改变，有可能获得新抗菌素或改变其原有的抗菌谱而出现新的抗菌谱，此外，进行有效的改进可使目前昂贵的药品价格降低下来，这种改良约可得到2—5%的结果，这些变株要求新的培养条件进行生产。

微生物特性在于其能在若干特定的适当条件下获得高产株。如青霉素野生菌株含量仅20—50单位/毫升，开始生产时为200单位/毫升，1956—1957年最高单位为4000单位/毫升，目前已达30000单位/毫升以上。有益的诱变不仅对青霉素而且对其它抗菌素亦都有效。

在赫斯脱研究工作中，诱变因素一般采用紫外光、X光、亚硝基盐或甲基亚硝基胍，使细胞基因引起突变。但自然变异很多是负变异的，这在一般情况下是不希望发生的。需要经过几乎是上千次的诱变才稍有成效。

持续研究

所有这些研究代价很大但工作进展很小，正像慕尼黑医学周刊最近指出的那样：“细菌研究工作进展是不很快的。”其原因是绝大部分作为医药用的抗

菌素经若干次使用后同时亦产生抗性菌，对抗菌素产生抗药性。刚开始称为初级抗药性，逐渐变化则可称为次级抗药性。次级抗药性较为明显。但从遗传学角度来看此种抗药性不能遗传下去，虽然它亦能作一般性的转移。而由被称为“游离基因”（不受或很少受细胞核控制）的“灵敏的信息”传播抗药性。

由于抗药性的多次作用，而使若干抗菌素失效，例如链霉素和四环素。从临床方面也已证实。如因为只有一些不适用的药品，南美的付伤寒流行病的出现就很难控制。

第二个重要问题是顽存性，如细菌孢子（顽存者）在治疗过程中很易变成另一形式而长期存在，又能重新变成原始形式从而对病人带来新的危害。如青霉素与头孢菌素对细菌细胞壁起作用，由于它们的作用，细胞壁不再合成，细胞不再分裂，细菌呈长形线状而失活，但细胞膜仍存在，此时如中断给药，则细胞壁能重新生成，又出现原始形状。顽存者不仅由抗菌素治疗而引起，而且由体内抗体特性而引起。

非典型的过敏

第三个问题是药品的协调性，使抗菌素能在较大范畴内生效。存在的主要问题就是过敏问题。典型例子：青霉素是一种相当好的抗菌素，但亦有公认之缺点，即有偶发性过敏产生，病人在应用前需做过敏试验。必需考虑到偶发事件之产生，在美国比德国及欧洲各国更甚。在美国，青霉素过敏率高之原因可能由于美国一开始青霉素就应用较广，此外还由于青霉素相当程度上之滥用，如青霉素被配在口香糖及牙膏中。很多情况下过敏产生是不典型的，例如氨苄青霉素给药第7—8天时，偶发皮肤过敏反应，而再用时消失，以后又再产生。为了对皮肤过敏原因有较满意的回答，仍需要有待进一步的研究。

病毒患者实际上使用抗菌素无效。真菌病治疗目前还未满意地解决。（虽然赫斯脱曾研究过灰黄霉素，并以Likuden之商品名生产）。对变形虫也还没有像对付梅毒那样有效。

在临床应用之外，抗菌素亦具有一定意义，抗菌素还在防治鼠疫上应用，对昆虫类的防治研究工作亦十分必要。

抗菌素作为动物饲料具有深远意义。赫斯脱对黄霉素的研究工作作出了成绩。

抗菌素研究的很重要的方面——抗菌素对癌症之治疗，目前还有些阻力。已发现其对DNA之合成有影响。赫斯脱通常将所有新抗菌素进行癌治疗试验，同样，在孟买发现的新抗菌素亦进行观察研究。

最小抑菌浓度

一种新的或重新改造的抗菌素在制备后，要进行体外和体内的药敏和毒性试验。

第一步先在试管内进行，首先在试管内培养一系列待测的细菌菌株。最小抑菌浓度即是该剂量使某一细菌在一定条件下的生长受到抑制。

第二步为扩大动物试验，赫斯脱以13种细菌进行试验，使小鼠致病以及引起败血症，并用有各种抗药性的大肠杆菌进行试验。给药途径为肠道外和口服，进行吸收情况观察。但实验治疗之动物外观比较是很困难的。需要用一种新的实验模型进行试验，使其有可能在实验动物上看到治疗效果。

模型的研究

迄今为止还没有一种理想的动物模型可以引用。一种所谓的鼠腹泻是一个典型例子。这种病是非特异性的，迄今还不能用病理学来解释以及进行实验治疗。南方的小鼠偶见此病，但在北方则无，实际上是由于气温引起之腹泻，因此不是一种可用的模型。对致病大肠菌进行研究时，发现致病大肠菌致小鼠患败血病时，腹泻反而不发生，推测是由于多种原因引起，所以腹泻问题还没有解决。

由此产生的问题即是如何研究一种新的抗腹泻药。另外还有药剂方面的问题，如吸收的测定等。研究新模型将是一项非常重要的任务。

1969年德国著名内科医生Ludwig Heilmeyer在其《抗菌素入门》一书中写道：“新抗菌素以及新的抗菌素复合制剂一年年多起来，临床医生有一个重要任务，就是如何评价并得到证实那些药物有疗效，是否在实际应用中较好。”“人们目前必需站在促进科学的基础上，对各种研究的药品去进行详尽分析、实验和临床评价”。“在一种理想和正确的治疗之前需要有一个正确的临床诊断，而诊断本身又充满着细菌感染的各种可能性以及各种病因。单一症状例如发烧在治疗上不能认为是一种病因提示。”“磺胺和抗菌素是无甚区别的药剂，经常使用是无妨的。考虑药效是医生在用药时之职责。“保守的”医生认为较过去更多地了解、评价药效和谨慎用药是必要的”。

富有经验的医生并不认为引进某一新药即已解决问题，而是尽力在这一新领域内经常地进行长期考察，并注意抗菌素生产的最重要的消息。

《Deutsche Apotheker-Zeitung》114. Jahrgang, Nr. 16, 18, 4, 1974 (德文)

陈耀鸿译 汪方宁校 编辑组节

放线菌的生活史

放线菌的生殖方式通常为菌丝断裂和孢子发芽繁殖。图1表示放线菌目选择性代表的生殖循环。最简单的形式以芽生球菌(*Mycococci*)为代表,细胞不规则分裂。分枝杆菌科(*Mycobacteriaceae*)和放线菌科(*Actinomycetaceae*)的杆状,球状细胞能发育成暂时性的菌丝,但不稳定。有报导说放线菌属

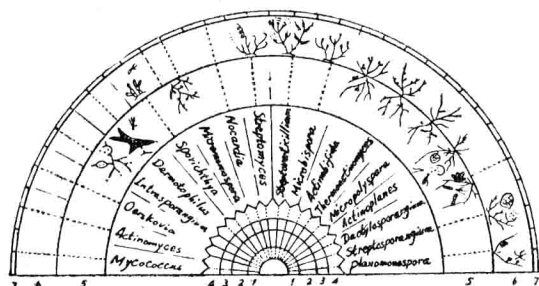


图1 放线菌选择性代表的生殖循环。多数涉及到生活史的某些阶段,实线表示存在相应阶段,虚线表示不存在相应阶段。(1—4)生长阶段(5—7)孢子。(1)动力细胞;(2)无动力细胞;(3)菌丝;(4)菌丝断片;(5)在基丝上生长孢子;(6)在气丝上生成孢子;(7)有动力孢子。图介按照报导给予描述: *Mycococcus*; *Oerskovia*; *Intrasporangium* 和其他属

<i>Mycococcus</i>	芽生球菌属
<i>Actinomyces</i>	放线菌属
<i>Oerskovia</i>	厄氏菌属
<i>Intrasporangium</i>	间孢菌属
<i>Dermatophilus</i>	嗜皮菌属
<i>Sporichthya</i>	鱼孢菌属
<i>Micromonospora</i>	小单孢菌属
<i>Nocardia</i>	诺卡氏菌属
<i>Streptomyces</i>	链霉菌属
<i>Streptovorticillium</i>	轮生链霉菌属
<i>Microbispora</i>	小双孢菌属
<i>Actinobifida</i>	双歧放线菌
<i>Thermoactinomyces</i>	高温放线菌
<i>Micropolyspora</i>	小多孢菌属
<i>Actinoplanes</i>	游动放线菌属
<i>Dactylosporangium</i>	指孢囊菌属
<i>Streptosporangium</i>	孢囊链霉菌属
<i>Planomonospora</i>	游动单孢菌属

(*Actinomyces spp*)能够在菌丝断裂的同时由侧边发芽而进行生殖。诺卡氏菌属(*Nocardia*)的菌丝断裂过程包括许多隔膜的形成,将菌丝分成长度不同的规则的部分。厄氏菌属(*Oerskovia spp*)的菌丝断片形成带鞭毛、有动力的、有时分枝的杆状体。嗜皮菌科(*Dermatophilaceae*)菌丝断裂时分隔形成二个垂直的平面,较规则,分隔细胞有鞭毛、能活泼运动,有时叫做游动孢子。地嗜皮菌属(*Geodermatophilus spp*)不形成特殊的孢子,依靠细胞分隔和发芽而生殖。弗兰克氏菌属(*Frankia spp*)不能在实验室培养。一般在感染的植物组织上可见两种主要形式①分枝的有隔菌丝;②菌丝末端有球形孢子囊,积极地固氮,其休眠体是规则的多边形小体存活于土壤中。

除菌丝断裂外,放线菌通常用生成无性孢子的方法来繁殖。孢子可以在基丝或气丝上产生,有的是单一的细胞,有的为不同长度的链,有的存在于特殊的孢子囊之中而且具有鞭毛能游动。

有的放线菌除简单的无性孢子外还同时形成关节孢子或厚膜孢子。如亚美尼亚游动放线菌(*Actinoplanes A. armeniacus*)既可在基丝上的孢子囊内存在游动孢子,又可在气丝上形成链霉菌型关节孢子的链。

有的放线菌则具有更复杂的生活史。它们的菌丝从单倍体到双倍体的状态变化藉助于一个有性过程来完成。Nakazawa描述了仙台链霉菌(*Streptomyces sindenensis*)生成特殊的无菌丝的子实体。

(携带有动力的同形配子融合生成接合子,在菌丝或孢囊中发育最终生成子实体。)还有报导说某些链霉菌可生成“活晶体”,它们在新培养基上发芽长成菌丝。也有人提出一些放线菌在自溶过程中生成亚显微体,可以通过常规的细菌滤器,在一定条件下再生成原来的培养物。

静态状况的鉴别

一、菌落的鉴别:表面培养物分成三种类型:

1. 由粘稠、粗糙或光滑的菌落组成,易从培养基上刮下来,很少气丝覆盖,通常由带暂时性菌丝状态的放线菌组成。

2. 几乎没有基丝,由特殊的固着器附着在培养基上的气丝组成。

3. 由致密的通常带有气丝和坚固地附着在培养基上并透入培养基的基丝所组成。

放线菌通常有一持久的菌丝阶段,故可通过菌落

菌的气丝的形成。由此联想到 Devies 及其同事的发现,他们用枯草杆菌表明染色体的装配和位置取决于细胞的营养状况,反过来染色体的状态在发育史的某些阶段似乎能影响细胞的习性。

(三) 孢子形成的抑制

有不少人提出在营养培养基中牛肉膏抑制许多放线菌的气丝和孢子的形成。推测可能在肉膏中存在多胺和特殊的蛋白质可能有抑制作用。多元胺类似细菌细胞中的组蛋白。它能透入大肠杆菌 (*E. coli*) 和腊样芽胞杆菌 (*B. cereus*) 的细胞并影响蛋白质合成和细胞的形态。

在实验室培养基上延长放线菌的培养时间可引起“衰退”,常伴随着失去形成气丝、孢子、抗菌素和色素的能力。在衰退的培养物总数中休眠孢子的比例有所增加。

(四) 自然条件下孢子的形成

放线菌在土壤中形成气丝和孢子。土壤放线菌产生的孢子是耐热的,这一性质可以被利用在一些从土壤优先分离放线菌的方法中,即采用加热至较高温度(90—100℃)较长时间(至二小时)的方法分离放线菌。

二、在控制孢子形成中的内部因素

(一) 具有损伤鉴别的变种和突变种

Hopwood 及其同事系统研究了一组稳定发育的天兰链霉菌(*Streptomyces coelicolor*)的变种,它们似乎属于这样的变种范畴,即对合成相应的酶和结构被阻断其基因作用是非常重要的。可以细分如下:

- ①光秃的(无气丝形成);
- ②出现气丝但不产生螺旋形的孢子丝;
- ③螺旋开始形成但不完全;
- ④螺旋形成是完全的,但孢子隔膜未形成;
- ⑤孢子隔膜形成但孢子壁没有增厚和围起来;
- ⑥孢子开始围起来但是不完全;
- ⑦积累了由孢子丝释放的灰色伴孢色素而致孢子形成最后阶段被阻断。

以上阐明了在天兰链霉菌孢子形成期间发生的事件的程序。显而易见地,在一些早期的基因中的回复突变可以介除正常的孢子形成过程。用地中海链霉菌(*Streptomyces mediterranei*)说明从无孢子状态突变到大量孢子形成是可能的。

放线菌除了利用带损伤鉴别的物理化学突变基因突变种和变种以外还经常引起自发变异的过程。一些复合培养基被报导来促进这种变异(用来研究它的限制),而另一些培养基则减少变异(介绍来保藏菌种)。常常在筛选工作中遇到带有鉴别上可能阻断的

链霉菌变种。可分成下面几种:①诺卡氏型,②无孢子型或白色型,③少孢子型,④侏儒型。

迄今的研究没有发现带损伤的孢子形成的链霉菌变种在细胞壁方面有所改变,通常用于分类学。

(二) 孢子形成和染色体基因

已证明天兰链霉菌突变种表型如bld或Whi在染色体基因的活性方面被阻断。已经绘制了在环状天兰链霉菌染色体上基因的位置。在这些微生物中参与发育程序的基因总数估计约12个(和芽孢杆菌一样)。天兰链霉菌的孢子形成的基因看来不是来自一个单独的区域,而发现它们散布在整个环状染色体中,并有暂时性的聚集现象。

(三) 孢子形成和质体

质体与控制链霉菌的一些表型特征有联带关系。包括疮痂病链霉菌(*S. scabies*)的酪氨酸酶的遗传和天兰链霉菌A₃的丰富型。由于质体结合基因被认为对进行一定的处理的染色体基因敏感。用加热和吡啶橙处理培养物的方法除去质体则随之失去形成气丝和孢子的能力。这一结果说明了质体和孢子形成体戚相关。

(四) 蛋白水解作用和孢子形成与RNA聚合酶的修复

几个观察者提出放线菌的自溶与孢子形成是伴生的或一致的。电子显微镜照片表明在一些链霉菌特别是直小枝小多孢菌(*M. rectivirgula*)的孢子形成的后阶段参与了控制自溶的作用。对于改造正在发育的孢子壁,一些自溶酶包括蛋白酶、脲酶、酰胺酶和杂酰胺酶可能是相应的。

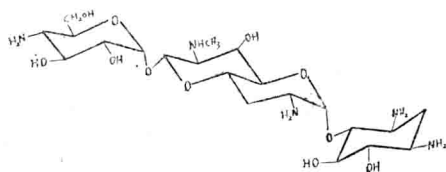
枯草杆菌(*B. subtilis*)的丝氨酸蛋白酶是决定修复依存于DNA的RNA聚合酶的。这就构成了芽孢杆菌的芽胞形成的主要的转录控制机制。

RNA聚合酶的修复刺激了放线菌的一些早期研究。用天兰链霉菌A₃的实验提出了放线菌RNA聚合酶比之其他细菌的RNA聚合酶对利福平较少敏感性。结论是:如果在孢子形成期间发生了放线菌RNA聚合酶的影响其基本特征的某些变化,那么这种变化局限于酶分子部分,它们在发挥抗菌素的作用方面是无关紧要的。

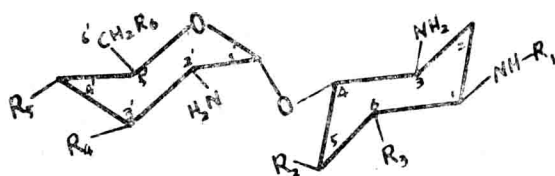
(五) 在调节孢子形成时所包含的特殊因子

放线菌培养物可以产生和有时分泌一些可能与调节鉴别有关的物质,发现天兰链霉菌由于他们所具有的叫做SCPI的质体不同而显示出三种类型的致育型变种,SCPI仅在IF(原始致育型)和NF(正常致育型)中存在。而不存在于UF(超致育型)中。当培养在琼脂培养基上的IF和NF菌株抑制了由UF株产生的气生菌丝。这种抑制被描述为一种扩散至培养基

一个或几个糖相结合后才具有抗菌活性。在2-脱氧链霉胺中所含的三个羟基都可以被糖所取代。如果只在其6-位上用甙键连接不同的氨基已糖，这样所形成的化合物据报道无抗菌活性。而在2-脱氧链霉胺的C-5位上取代后形成的衍生物，如潮霉素B和越霉素A等，则抗菌活性很弱，对于以上两种情况在本文中不作讨论。而当2-脱氧链霉胺的4位上引进一个适当的糖之后所形成的化合物如新霉胺（新霉素A），则是一个抗菌素，但抗菌活性相对来讲还不强。绝大多数氨基糖甙类抗菌素都是2-脱氧链霉胺的4，5位或者4，6位同时被取代，这样形成的抗菌素的抗菌活性便骤然增加。阿泊拉霉素是2-脱氧链霉胺的4位取代抗菌素，但其结构较特殊（图二），抗菌活性很强，其抗大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的能力相对为新霉胺的8倍和16倍，而抗绿脓杆菌的能力更强，超过新霉胺50倍。因此，除了阿泊拉霉素是作为例外属于特殊结构的唯一化合物外，一般来讲，2-脱氧链霉胺的4位取代抗菌素的抗菌活性相对地比2-脱氧链霉胺的



图二 阿泊拉霉素的结构



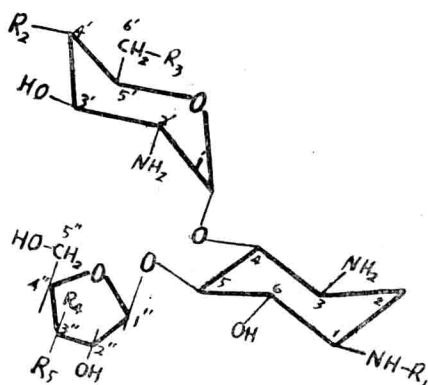
图三 新霉胺类型抗菌素的结构

2.2-脱氧链霉胺的4，5位双取代衍生物

这一类抗菌素在2-脱氧链霉胺的C-4和C-5位键上分别连有一个O-吡喃糖基和O-呋喃糖基。而按照组成的化合物环数目又可以分成三组。

(1) 核糖霉素类型（假三糖）

由2-脱氧链霉胺的C-4位和C-5位的羟基上分别含有一个吡喃糖和一个呋喃糖所组成的三环化合物。

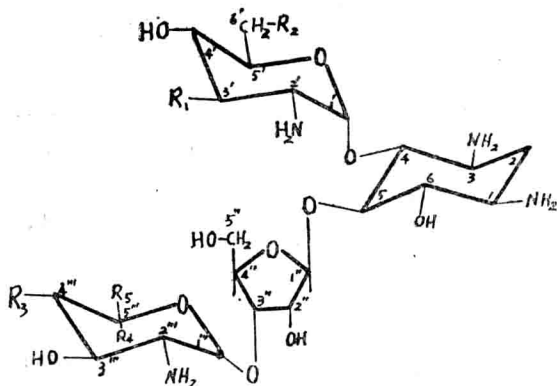


图四 核糖霉素类型抗菌素的结构

4，5位和4，6位双取代的来得弱。根据糖取代2-脱氧链霉胺的位置，可把抗菌素分成三个类型，第I类是2-脱氧链霉胺的4位取代衍生物，即新霉胺类型（图三），其余二类是2-脱氧链霉胺的4，5位双取代衍生物（图四、五）和2-脱氧链霉胺的4，6位双取代衍生物（图六、七），这二类中，又根据环数的不同和所搭配的糖结构的区别又分成几个组，具体结构在图中已表示出，并在附表中列出每一抗菌素的小鼠静脉急性毒性的数值和相对抗菌能力，新霉胺类型的抗菌素的抗菌活性以新霉胺的最小抑菌浓度（MIC）数值作为1来对照。2-脱氧链霉胺的4，5位和4，6位双取代抗菌素的抗菌活性则以庆他霉素C的混合物MIC数值作为1来对照。以常用敏感菌——金黄色葡萄球菌Smith、大肠杆菌K-12、绿脓杆菌A9843、A3或D15作试验菌^[3]。

1.2-脱氧链霉胺的4位取代衍生物——新霉胺类型（亦称假二糖）

由2-脱氧链霉胺的C-4位上用甙键连有一个六元环糖（吡喃糖）所组成的假二糖，为两环结构。



图五 新霉素类型抗菌素的结构

(2) 新霉素类型（假四糖）

在(1)中D-核糖的C-3''位上增加了一个吡喃糖组成的四环化合物。