

抗生素 及其在醫療上的應用

(蘇聯) Г. 中. 高茲著

中華全國科學技術普及協會出版

0080

抗生素 及其在醫療上的應用

〔蘇聯〕Г.Ф.高茲著

田丁、杰夫譯

中華全國科學技術普及協會出版

一九五五年·北京

出版編號：154

抗生素及其在醫療上的應用
АНТИБИОТИКИ И ИХ ЛЕЧЕБНОЕ
ПРИМЕНЕНИЕ

原 著 者：〔蘇聯〕Г. Ф. ГАУЗЕ

原 編 者：ВСЕСОЮЗНОЕ ОБЩЕСТВО ПО
РАСПРОСТРАНЕНИЮ ПОЛИТИ-
ЧЕСКИХ И НАУЧНЫХ ЗНАНИЙ

原出版者：ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗНАНИЕ»
1952

譯 者：田 丁 、 杰 夫

校 閱 者：劉 若 瑩

責任編輯：章 保

出 版 者：中華全國科學技術普及協會
(北京市文津街三號)

北京市書刊出版業營業許可證出字第053號

發 行 者：新 華 書 店

印 刷 者：北 京 市 印 刷 一 廠
(北京市西便門大街乙一號)

開 本：31×45 印 張：1 字 數：22,000

一 九 五 五 年 五 月 第 一 版 印 數：6,500

一 九 五 五 年 五 月 第 一 次 印 刷 定 價：1角3分

本書提要

自從發現了抗生素並把它應用到醫學上之後，人類向疾病鬥爭的武器庫裏又增加了一件有力的武器。過去一些危險的細菌或病毒等，因抗生素的發現和應用而折服於人類。

本書作者高茲教授是蘇聯桿菌肽的發現人之一。他簡要地介紹了抗生素的特性及應用，闡述了在抗生素研究方面蘇聯科學工作者所獲得的成就，並指出了今後發展的方向。

目次

微生物的對抗作用和抗生素·····	2
青黴素（盤尼西林）·····	4
鏈黴素·····	14
蘇聯桿菌肽·····	18
氯黴素和合黴素·····	21
金黴素·····	25
白黴素·····	29
尋找新的抗生素·····	32

封面設計：沈左堯

在我國已建立起新的醫藥工業部門——生產抗生素的工業。這個工業部門，在近代工藝學的基礎上，已經完全可以保證蘇聯衛生保健事業對品質優良的青黴素及鏈黴素方面的需要在蘇聯桿菌肽等方面的生產也有了很大的發展。

同時，在我國醫學的文獻中，曾發表過一些有關抗生素臨床方面的論文。從而幫助臨床醫師，在採用這些藥劑時，收到很大的成效。可以舉出一些這類的書籍，如 В. Я. 施拉布別爾斯基所著的「外科青黴素」（青黴素在外科醫療上的應用——譯者註）、А. Е. 拉布金所著的「鏈黴素在治療結核病人上的應用」、Л. Н. 庫茲明科所著的「桿菌肽在外科手術上的應用」及其他許多著作。

在研究抗生素醫療作用的機構方面，也獲得了很大的成績。蘇聯科學院和蘇聯醫學研究院，為討論巴甫洛夫生理學說問題而召集的聯席會議，曾對醫學的各部門，包括對研究抗生物質的醫療作用有關的許多問題所作出的創造性的研究工作在內，給予了良好的影響。

過去在研究這些問題上，所存在的最主要的缺點，就是關

於抗生物質的醫療作用的理論，基本上祇根據抗生素在試管中對微生物的作用建立起來；而對抗生素的醫療作用起着決定性作用的人體，却往往忽視了。巴甫洛夫關於複雜有機體功能的整體性和統一性的生理學說，使得我們能夠確定，在感染過程中，神經系統、特別是大腦兩半球的皮層，在調節防禦機能方面起着主導作用。在這種病理的狀態下，為有機體所支配的一切工具都將起作用，同時各種防禦機能也不自主——這些防禦機能是相互結成一體地進行工作。

現在已經積累了很多資料，說明人體的生理狀態在抗生物質的醫療過程當中的作用是很大的。

近年來，在尋找某些更有效的新抗生素方面，也頗有進展。蘇聯的科學家們研究出合徽素的合成方法，而且蘇聯的工業已經能夠大量地生產這種藥品了。蘇聯製得了一種新穎的抗生素——白徽素，蘇聯的工業同樣也掌握了這種抗生素的生產。其他的一些藥劑也開始在臨床應用了。

在這本小冊子裏，將通過簡要地敘述，向讀者介紹關於各種抗生素的一些重要性質，和它們在醫療上應用的一個概念。

微生物的對抗作用和抗生素

抗生素的問題，是近代醫學中最重要的問題之一。近幾年以來，許多的研究工作表明，從各種不同土壤裏的徽菌和細菌的培養物中，可以製得許多種新的藥材，即抗生素。在治療各種疾病時，抗生素起着很重要的作用。

在這些抗生素之中，最著名的就是青徽素。這種物質是由徽菌所產生的，即使把這種物質沖得極淡的情況下，它仍具

有抑制某些細菌的性能。青黴素是黴菌生存的最重要的武器。如果黴菌的四周分泌有青黴素，它就可以抑制所有防礙它生長的細菌。我們正是利用黴菌對人有益的這一點，才由黴菌的培養物中，把青黴素提取出來，然後把它注入病人的軀體中，以抑制致病的各種病菌。

利用微生物與微生物間的鬥爭，從而達到抑制各種病菌的目的的想法是出自偉大的俄國學者 И. И. 梅奇尼科夫。他曾經建議用生長在酸牛乳裏的乳酸菌，來抑制寄生在人的腸子上的腐敗性的有害微生物體。近代醫學上的成就已指明，И. И. 梅奇尼科夫的這個建議是非常有用的。

還必須指出，早在上世紀七十年代，俄國學者 В. А. 馬那辛和 А. Г. 巴拉捷布諾夫就首先注意到，屬於青黴菌屬的黴菌在醫療上的性能。

1886 年優秀的俄國微生物學家，Н. Ф. 格馬列亞院士就曾注意到，把溶解細菌的物質（即所謂的溶菌素）作用到受感染的有機體上的細菌時，這種物質就可以用來治療各種傳染病。1922 年格馬列亞曾經從綠膿桿菌的培養物中，製得了抗生素的藥劑，他把這種藥劑叫做綠膿菌素。近年來，哈爾科夫梅奇尼科夫醫學院的 В. С. 捷爾格契教授和他的同事們，曾經全面的研究了由綠膿桿菌的培養物中所製得的抗生素。在這一組化合物當中，最有用的藥劑之一是撒那新。

在 1935—1938 年間，蘇聯科學院微生物學研究所的許多蘇聯科學家，首先就對微生物之間的對抗作用，進行了廣泛而系統的研究。在 Ю. А. 巴勒杜林娜姬和 М. И. 拿希莫夫斯卡姬的研究工作中，就已確定各種土壤中常常有放射形的黴菌存在，

即所謂的放線菌。這種放線菌可以生成抗生物質，來抑制各種土壤中的生長在放射形黴菌附近的細菌。H. A. 克拉西里尼柯夫教授在他的關於放射形黴菌的論文當中，曾經把它們能够製造抗生素的這種性能作為放線菌分類的基礎。H. A. 克拉西里尼柯夫和A. И. 格林納柯發現了先前在科學上還不清楚的一種新抗生素。它是由紫色的放射形黴菌形成的，他們把它叫作黴菌素。他們並且指出，這種抗生素可以由放射形黴菌的培養物中提取出來，製成膏狀物質，這種膏狀物質具有抑制細菌生長的能力。

早在 1922—1924 年，敖德薩的微生物學家 И. Г. 什列爾就指出了，當有另外一些微生物體存在時，某些微生物體就具有抗生素的性質。他把這種有趣的現象叫做「被迫的對抗作用」。近年來，由這種現象觀察到的結果，曾在 M. O. 斯特列辛斯基的許多研究工作中得到了發展。他曾指明枯草桿菌的培養物，祇在有青黴菌存在時才能生成抗生素的物質。同樣地，在有枯草桿菌存在時，黴菌也會變成比較活潑的對抗者。

青黴素（盤尼西林）

為了找到生成青黴素的黴菌，並且為了要把它運用到醫學中去，科學上曾進行了多年的探討。有一個時期在通俗的書籍中，把青黴素叫作「科學的女公主」。的確，平凡的黴菌，在很長的一個時期內沒有引起醫學界對它的注意。1929—1930 當發現生成青黴素的黴菌的時候，藉化學藥劑消滅病人身體裏的各種致病的病菌，一般被認為是一個懸而未決的問題。在這些年代間，醫生們用各種特製的藥劑，祇能抑制一些最簡單的引起瘧疾及梅毒等病症的寄生的原蟲及螺旋體屬。而當時所知道

的一些藥劑，並沒有用到致病的細菌上，因為在 1930 年還認為用化學物質來抑制人體裏致病的細菌是不可能的。因而對於能够生成青黴素的黴菌，就沒有特別加以重視。

1935 年發現了氨基磺胺（即磺胺）的醫療作用，後來又發現了和氨基磺胺很近似的另外一些所謂磺醯胺的藥劑（例如二基磺胺，磺胺噻唑等等）。這樣一來就非常明顯了，靠化學藥劑來抑制人體中致病的各種病菌的任務，是完全可以解決的；在發生由鏈球菌和肺炎球菌屬所引起的疾病時，用磺胺藥劑完全可以很有效地達到上述的目的。

雖然這些藥劑，對於常會引起敗血症的葡萄球菌屬的作用還很弱，並且對於結核桿菌一點作用都不起。然而當時曾認為化學家靠了新的合成方法，很快就能解決這個問題的。在科學發展的這一階段（1935—1939），生成青黴素的黴菌，仍然和先前一樣沒有引起醫學界足夠的注意。但是 1940 年，當對純淨的青黴素的醫療作用進行了試驗之後，立刻就發現了它的種種優越性質。事實表明，就青黴素對葡萄球菌、淋菌（引起淋病的病菌）、和厭氧細菌引起氣性壞疽症的病菌作用而言，它超過磺胺藥劑效能好幾倍。在磺胺藥劑無能為力的時候，青黴素可以拯救病人的生命。從這時起就開始對青黴素進行大規模的研究工作，並且開始掌握大規模工業製造青黴素的方法。由於青黴素的醫療性質得到了廣泛的公認，因而加速了其他一些抗生物質的發現和把它們運用到醫療方面。

1942 年 3.B. 葉爾莫里葉娃教授和她的同事們，在蘇聯就青黴素的製取和性質的研究，開始了緊張的工作。後來又組織了關於青黴素及其他抗生素的全蘇科學研究所，這個研究所出

色地完成了所交付給它的任務。

社會主義勞動英雄，H. H. 布爾金院士的許多研究工作，創造性地合理地使用青黴素治療的各種方法，起了極其重大的作用。已故的布爾金院士，在他自己那本名著「致前綫外科醫生們有關青黴素的信」裏，以自己大量的實際經驗為基礎，擬定了應用青黴素治療各種疾病最有效的方法。他曾指出祇有在當引起疾病的微生物對青黴素很敏感，要用大量的青黴素進行治療，並且治療的時間相當的長的情況下，青黴素才起作用。

首先，讓我們來看一下第一個條件：微生物對青黴素的敏感性。現在已經確切地知道，有些微生物完全不受青黴素的作用，屬於這一類的微生物有傷寒桿菌、痢疾病菌、結核桿菌、流行性感冒病毒等等。原來，結核桿菌甚至可以生成特殊的酶，就叫做青黴素酶，它具有破壞青黴素的性能。

青黴素對下列的病菌是起作用的：葡萄球菌和鏈球菌（這兩種菌可以引起化濃）、腦膜炎球菌（可以引起腦膜炎）、特別是淋病雙球菌。而這些微生物對青黴素的敏感性則有很大的差別。例如葡萄球菌的各種培養物，本身對青黴素的敏感性的差別就很大。殺死某一些培養物所需要的青黴素竟會比殺死另外一些培養物所需要的量多到 256 倍。

根據 B. A. 克列斯多夫尼柯娃教授在莫斯科梅奇尼科夫醫學院所得到的材料來看，所謂糞鏈球菌完全不受青黴素的作用。

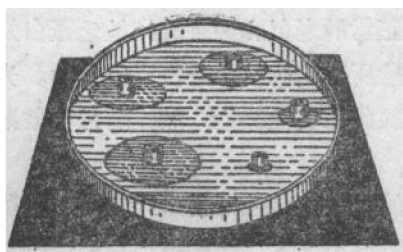
對於保證青黴素有效的治療來說，微生物體對青黴素的敏感性還是很不夠的。對青黴素療法的成效起決定性作用的是有

機體的生理狀態。因此，對正常的老鼠和因長時期缺乏蛋白質食料而瘦弱了的老鼠進行試驗所得到的結果是很有價值的。先將這兩組動物造成實驗性的肺炎球菌性感染，然後進行青黴素的醫療作用的試驗。

用青黴素治療正常老鼠的肺炎球菌性感染，比治療生活在缺乏蛋白質食料的老鼠的成效要大得多。前一組動物裏，在開始治療後數小時之內微生物就從血液和機體中消失；而在第二組動物體裏，在用青黴素治療後，微生物仍支持了許多天。在這兩種情況下，青黴素治療程序是完全相同的。全部的區別祇在於，缺乏蛋白質食料的老鼠的機體，防止細菌感染的防禦作用是非常微弱的。因此，有機體的生理狀態，對於青黴素的醫療功效有着很重要的作用。

根據以上的材料，應當作出這樣的結論：抗生素的醫療作用應該是綜合性的，並且要採取一切的措施來加強有機體的防禦能力。

必須強調指出，有機體中抗生素作用的機制，和它們在試管中作用的機制是有着原則性的區別。這種區別不僅和有機體中媒介的各種特殊條件相關連的；而且還因為在有機體內，大的生物體防禦細菌的這種特殊的生理機制是起着主導作用的。這種生理的防禦機制，對於受到抗生素作用的細菌和沒有受到抗生素作用的細菌，所引起的影響也是不一樣的。正如蘇聯的學者 B. Л. 托洛茨基、X. X. 普蘭涅葉斯、И. Г. 魯凡諾夫等人屢次着重指出的，所有上述這種複雜的相互關係，在極大的程度上是決定於感染過程中抗生素作用的特性。祇在有了巴甫洛夫生理學說之後，才可能正確地理解所有這些規律性。



圖一 用環狀法測定青黴素濃度的方法。
裝有滋養瓊脂的彼特式杯，瓊脂中
放置小型玻璃管。

現在我們來討論關於青黴素藥劑量的問題。在50毫升培養肉湯中可以制止葡萄球菌的生長所需要的青黴素的量，叫做一個單位的青黴素。在一毫克重純結晶體青黴素裏，含有1666個作用單位。藥劑愈是不純淨，其中含的

非活潑性的雜質愈多，則每毫克青黴素的作用單位也愈少。藥劑中青黴素濃度的測定，是採用所謂環狀法。用小玻璃管或鋼管放在培養肉湯瓊脂的表面上，管內裝滿青黴素的溶液。溶液進入肉湯瓊脂的內部，從而制止了肉凍上葡萄球菌的生長。制止葡萄球菌生長的區域愈大，溶液中青黴素的濃度也愈大（圖一）。

現在大多數的臨床醫師都認為，在治療葡萄球菌性的感染、氣性壞疽、以及化膿球菌（磺胺藥劑對這種球菌是毫無作用的）所引起的各種病症時，無疑地是必須要採用青黴素的。在所有應用青黴素的情況下，在感染的過程中必須要使血液裏和局部地方的青黴素達到足夠的濃度。服用或者是注射多量青黴素以及其他種種辦法，都可以達到這個目的。如果青黴素的用量較少，我們就不能抑制所有的細菌，只能抑制對青黴素最敏感的細菌。對青黴素的作用很穩定的細菌會依然保存下來，而達不到治療的作用。

要想用青黴素治療嚴重的葡萄球菌性感染時收到效果，

在每毫升人的血漿裏，不能少於0.2—0.3單位的青黴素；在治療鏈球菌性的、肺炎球菌性的、淋病雙球菌性的（這幾種細菌很容易受青黴素的作用。）感染時，不能少於0.05—0.1單位的青黴素。在前一種情況下，若在一晝夜之內往肌肉裏注入20萬—40萬單位的青黴素，在第二種情況下，注入10萬—20萬單位的話，那麼在血液中青黴素就可以達到上述的濃度。治療梅毒，青黴素的用量還要多一些。

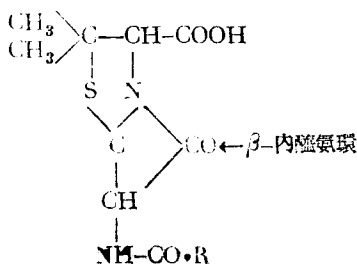
在數晝夜之內，通常是每三小時往肌肉裏注射青黴素一次。祇有治療的時間相當長，青黴素的作用才有效。當內服青黴素時（經過口腔），會使原來的活性作用有很大的損失。吸收掉的只有服入藥劑的20%，而80%的青黴素在胃和小腸裏被破壞。所以這種使用青黴素的方法效果是不大的，因為血液中青黴素的濃度不够高。

蘇聯的學者們曾研究出許多新穎的使用青黴素的方法。H. H. 布爾金柯院士曾建議把青黴素直接注入受感染的四肢或腦壳的動脈裏去。還研究出延長青黴素在機體內循環時間的各種方法。

最近在科學上確定了的一些最有趣味的現象之一就是：把一些微生物放在稀薄的青黴素或其他抗生素的溶液中加以培植，則它們就會習慣於青黴素或其他抗生素的作用。這種現象在有了米邱林生物學的基本原理之後，就完全可以理解了。T. A. 李森科指出：「生物體和它生活所必需的條件是統一的整體」。在青黴素的影響之下，微生物體生存條件所發生的變化，必然也會改變它們生物的特性。微生物體習慣於抗生素作用的這種現象，對於我們來說是具有雙重意義的。首先，這就

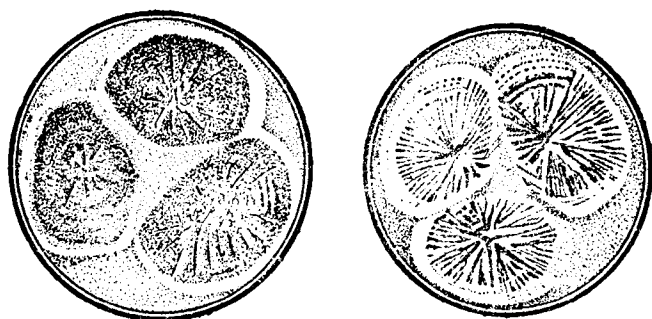
迫使我們在用青黴素來進行醫藥的時候，一下子要用大量的藥劑，以便將所有的細菌迅速地抑制下去，而不使微生物的穩定形式得到發展。其次，對微生物習慣於青黴素及其他抗生素的現象進行研究，會使我們對這些藥劑對細菌細胞所起的作用底機制有更深入的了解。對青黴素具有敏感性的微生物體，在它本身的新陳代謝的過程當中，存在有一些脆弱的環節，而青黴素就可以毀壞這些環節。對青黴素很穩定的細菌顯然也具有與之適應的新陳代謝的過程。把受青黴素作用的微生物體，和同一種由於習慣於青黴素的作用而不受其影響的微生物體相比較，我們就可以確定，青黴素是和微生物細胞的那一些環節相作用了。

現在我們再談一談關於青黴素的化學性質的問題。青黴素的分子結構現在已經完全確定了：它可以看作是一個二縮氨酸，也就是由兩個氨基酸（二甲基半胱氨酸和乙醯基絲氨酸）所組成的二縮氨酸。由於這兩個氨基酸結合的型式很特別，因而就生成一個 β -內醯氨的環，到目前為止，在任何其他的天然物中，還沒見到有這種的環。有人認為，青黴素之所以具有抗菌的特殊性質就是由於這種結構的緣故。



研究的結果表明，黴菌的各種不同的菌株在一定的條件下，至少可以形成四種青黴素的化學變體。這幾種變體中心核的結構是一樣的，它們之間的區別祇在於上面所列出的結構式中用字母R所標明的側鏈底部結構是不同的。下面的表是這些變體的名稱及其化學性質：

變體的名稱	側鏈的化學式(R)
F 戊烯基	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$
G 苯甲基	CH_2 
X 羥基苯甲基	CH_2  -OH
K 正庚基	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_5\cdot\text{CH}_3$



圖二 青黴菌菌株，它可以生成大量的青黴素。

在普通的條件下，青黴素F和X是當黴菌在表面生長的時候生成的。青黴素G主要是用深液培養法，即在稱為發酵器裏培植黴菌形成的。青黴素的發酵器是一些大的金屬罐，把消毒過的空氣不斷地通過這些金屬罐，黴菌就可以在這裏成長、發展，並由它生成青黴素。青黴素K是由一種最新的而且很有生產效能的黴菌培養物形成的。

上面我們所提過的青黴素的四種變體，它們抗菌性質在試管裏沒有很大的差別。用這些藥劑對鏈球菌、葡萄球菌和梅毒螺旋體進行試驗，得到它們活性的比較表列在下面：

在試管中試驗青黴素各種變體對細菌的作用

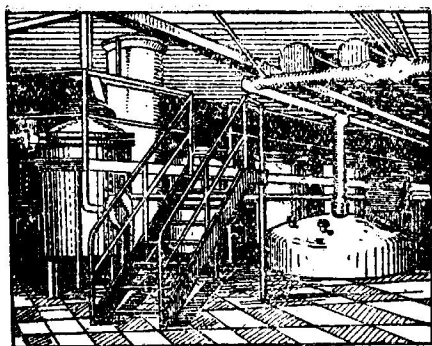
細 菌	盤尼西林的變體			
	F	G	K	X
鏈 球 菌	82	100	120	140
葡 萄 球 菌	90	100	138	154
梅 素 螺 旋 體	53	100	76	51

註：以青黴素G的作用為100。

然而在有機體中，青黴素的各種變體對細菌作用之間的比例關係則是完全不同的。肌肉內注入相同數量的晶體青黴素F、G、K和X之後經過一小時，在注入青黴素K的血液中，藥劑的濃度為注入其他幾種青黴素濃度的 $\frac{1}{4}$ 到 $\frac{1}{11}$ 。顯然看出，在有機體內青黴素被破壞得極其迅速的，它的化學醫療作用也很微弱。從青黴素的各種變體對動物體試驗，得到的醫療效能的比較，可以從下面的數字看出：

下面是對動物體進行試驗而得到的青黴素各種變體的醫療作用比較表，最小醫療劑量為每公斤體重一毫克。

細 菌	青 黴 素 的 變 體			
	F	G	K	X
肺 炎 球 菌	5	4	20	2
鏈 球 菌	3	1	14	0.5

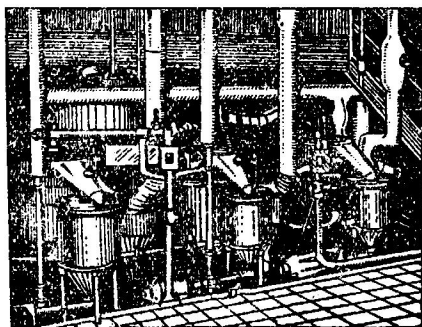


圖三 一個現代化青黴素工廠的車間在青黴素發酵器中培養菌。

青黴素K很弱，因而要達到醫療的作用就必須用大量的藥劑。其他幾種青黴素變體醫療作用是很相近的，其中以青黴素X最為有效。

青黴素K在有機體內迅速發生破壞的原因之一，是由於它和血清相作用的緣故。對這個

問題加以深刻研究的結果表明，青黴素K的破壞是由血清中的某種成分所引起的；把血清在 56° 時加熱五分鐘，這種成分就會被破壞。青黴素K還可以被各種器官的組織所破壞。



圖四 純製青黴素的車間。

由於青黴素K的醫療效能較低，因此在工業上，往培養基中加入適當物質使菌發酵時，要盡量避免這種青黴素變體的形成。例如往培養基中加入苯基乙酸可以阻止青黴素K的生成，並有利於菌產生其他形式的青黴素。這種現象的實質是和青黴素的化學性質相關聯的。問題是在青黴素K的組成裏缺乏苯基，祇在青黴素G和X的組成中才有這種苯基（請參閱前面）。