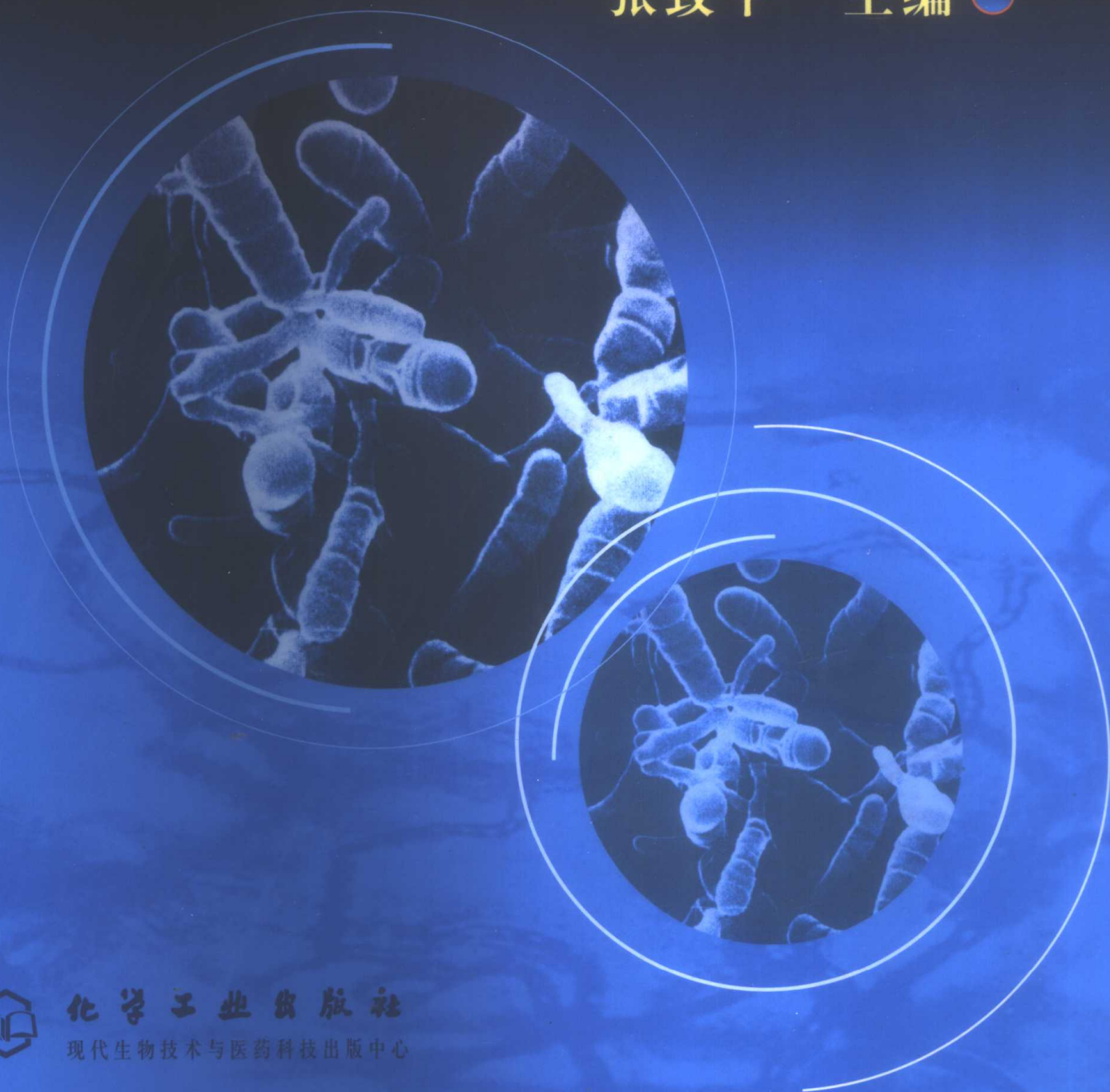


微生物药物学

张致平 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

微生物药理学

张致平 主编

化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心
·北 京·

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

微生物药理学/张致平主编. —北京: 化学工业出版社, 2003.1

ISBN 7-5025-4125-X

I. 微… II. 张… III. 微生物-药理学 IV. R914.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 004751 号

微生物药理学

张致平 主编

责任编辑: 叶 露

责任校对: 陈 静

封面设计: 蒋艳君

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市燕山印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787 毫米×1092 毫米 1/16 印张 43 字数 107 千字

2003 年 3 月第 1 版 2003 年 3 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-4125-X/R·130

定 价: 90.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

本书主编与编写人员

主 编 张致平

编写人员 (以姓氏汉语拼音为序)

金少鸿 中国药品生物制品检定所 研究员
第六篇第二章

以下作者均为中国医学科学院中国协和医科大学医药生物技术研究所以研究员:

金文藻 第二篇第一章、第二章

李电东 第三篇第三章、第四章

林赴田 第三篇第一章

邵荣光 第三篇第三章

石莲英 第一篇第三章

司书毅 第三篇第四章

孙承航 第二篇第一章、第二章

陶佩珍 第三篇第二章

王以光 第一篇第五章~第七章

吴剑波 结语

许 津 第三篇第四章

姚天爵 第一篇第一章, 第五篇第一章、第二章

游雪甫 第四篇第一章~第四章

张月琴 第一篇第二章

张致平 绪论、第二篇第三章

赵立勳 第六篇第一章

赵仪英 第一篇第四章

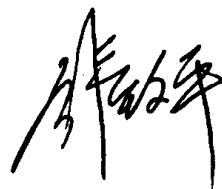
前 言

微生物药物是来源于微生物的药物总称，包括来源于微生物整体或部分实体的药物和来源于微生物代谢产物的药物。前者是“生物制品”的重要组成部分，如菌苗、疫苗、类毒素、免疫血清、诊断制品等，“生物制品学”是研讨此类制品的科学；后者分为来源于微生物初级代谢产物的药物和来源于微生物次级代谢产物的药物两类。由于历史的原因，来源于微生物初级代谢产物的药物（如乙醇、乙酸、若干氨基酸、某些维生素等）早被划为“化学药物”，是“药物化学”等学科研讨的重要内容。本书旨在研讨来源于微生物次级代谢产物的药物，实质上是“微生物次级代谢产物药物学”。

来源于微生物次级代谢产物的药物对保障人类健康、延长寿命发挥了重要作用的“抗生素”和在其基础上扩延而发展起来的酶抑制剂与诱导剂、免疫调节剂与其他细胞功能调节剂、受体拮抗剂与激动剂以及具有其他药理活性的微生物次级代谢产物，还包括以微生物次级代谢产物为模板或出发的物质，采用化学或生物学等方法制得的衍生物与结构修饰物。

本学科涉及范围广泛，既包括微生物学、细胞生物学、分子生物学、生理、生化、遗传、免疫、药理和毒理学等生物科学，又与化学、物理学、数学等基础科学紧密相关，还渗透了工程学与医学内容，是一个名副其实的边缘学科。

本书原为微生物药专业的研究生教材，编写目的在于引导研究生对微生物药学各领域与当前研究的主要进展有一较全面的了解，为从事微生物药学工作打下基础。原书曾在社会相关专业领域内广为流传，且获得良好反映。为了满足社会需要，兹将其进一步扩展、深化为专业参考书籍。特邀工作在微生物药物研究各领域第一线的专家撰稿，他们理论造诣精深、实践经验丰富，且有多年研究与教学经历。此次在原书基础上增加了大量新内容，既有新理论、新技术，也有新进展和新动向。微生物药物学研究领域太大，学科发展日新月异，此外，由于撰写、校阅与付印时间紧迫，疏漏与错误之处在所难免。殷切期望读者对本书提出宝贵意见，以便补充修正。



2002年8月

内 容 提 要

本书全面、系统地介绍了微生物药物的产生、研究和应用的基本理论与方法。全书共分六篇。第一篇微生物药物的微生物学，系统阐述微生物药物产生菌的筛选、分类、选育、保藏，微生物药物的生物合成，分子遗传学在微生物药物中的应用以及微生物药物的组合生物合成。第二篇微生物药物化学，系统介绍微生物药物的分离、纯化、化学鉴别、结构测定以及各类微生物药物的化学。第三、第四两篇阐述微生物来源的抗菌、抗病毒、抗肿瘤抗生素，酶抑制剂，受体拮抗剂以及免疫调节剂等生理活性物质的药效学、一般药理学、毒理学、药代动力学与临床评价。第五篇论述微生物药物的作用机制与耐药机制。第六篇介绍微生物药物的制造工艺与质量监控。最后，提纲挈领地介绍了新微生物药物研究进展。本书作者均是从事微生物药物研究、开发、教学工作多年，经验丰富、学术造诣颇深的专家。本书理论与实践紧密结合，有较强的科学性、实用性。

本书可供从事微生物药物研究、教学、生产、质检、管理、流通与应用等方面的工作人员参考，亦可作为有关专业研究生、大中专学生的教学参考书。

目 录

绪论	1
第一节 微生物药物的概念与发展经纬	1
一、微生物药物定义与分类	1
二、微生物药物的发展历程与抗生素定义的变迁	1
第二节 微生物药物的命名	2
一、抗生素的命名与分类	2
二、生理活性物质的命名与分类	4
第三节 微生物药物研究	5
一、微生物药物的研究方法 with 一般流程	5
二、微生物药物研究的现状	6
第四节 微生物药物的工业生产	7
一、国外微生物药物工业的发展	7
二、中国微生物药物的研究与工业生产	7
第五节 微生物药物的应用	8
一、在临床医学上的应用	8
二、在农业上的应用	8
三、在畜牧业上的应用	8
四、在食品保藏中的应用	9
五、在工业上的应用	9
六、在科学研究中的应用	9

第一篇 微生物药物的微生物学

第一章 抗菌药物产生菌的筛选	10
第一节 新抗生素的筛选过程	10
第二节 微生物的分离	11
一、样品的采集	11
二、放线菌的分离	11
三、其他微生物的分离	14
第三节 抗生素的初筛发酵和抗菌活性的测定	15
一、抗生素的初筛发酵	15
二、抗菌活性的测定	16
第四节 抗生素的早期鉴别	17
一、抗菌谱	17
二、细菌的耐药性和赖药性	18
三、纸层析和纸电泳	18
四、颜色反应	20

五、紫外线吸收光谱	20
第五节 筛选模型和方法	20
一、以试验菌为对象的筛选方法	21
二、以作用机理为依据的筛选方法	21
三、提高测定敏感度方法的研究	28
第六节 抗生素钝化酶抑制剂的筛选方法	29
一、 β -内酰胺酶抑制剂的筛选	29
二、氨基环醇类抗生素钝化酶抑制剂的筛选	31
三、氯霉素乙酰转移酶抑制剂的筛选	32
第七节 抗真菌抗生素的筛选模型和方法	33
一、用试验菌直接筛选	33
二、作用于真菌细胞壁抗生素的筛选	34
三、多烯类抗生素活性增强剂	35
第二章 微生物药物产生菌的分类	37
第一节 微生物药物来源菌的分类	37
第二节 放线菌的分类研究	38
一、放线菌分类研究的 3 个发展时期	38
二、放线菌的多相分类研究	38
第三节 放线菌的分类鉴定和放线菌类群介绍	52
一、放线菌的分类鉴定	52
二、放线菌类群介绍	53
参考文献	54
第三章 微生物药物产生菌的菌种选育	56
第一节 微生物药物产生菌的遗传、变异与育种	56
一、微生物药物产生菌育种的理论基础	56
二、微生物药物产生菌菌种选育的重要性	56
第二节 自然选育	57
一、自发突变机制	57
二、自然选育的内容	58
第三节 诱变育种	59
一、诱变剂及其作用原理	59
二、诱变剂的选择及影响诱变效果的因素	64

三、突变菌株的筛选	65	第六节 菌种的管理	97
第四节 杂交育种	69	第七节 国内外菌种保藏概况	98
一、准性生殖与接合杂交	69	一、国内菌种保藏的现状	98
二、原生质体融合杂交	70	二、国外菌种保藏概况	100
第五节 分子育种	72	附录 1-4-1 常用培养基	101
一、提高微生物药物的单位产量	72	附录 1-4-2 菌种保藏机构目录	105
二、阻断支路代谢, 增加有效组分的 含量	73	参考文献	107
三、构建能产生半合成抗生素中间体的 基因工程菌	74	第五章 微生物药物的生物合成	109
四、构建产生新化合物的基因工程菌	74	第一节 微生物药物生物合成的 基本特征	109
五、引入血红蛋白基因, 改善微生物的工业 性状	75	一、微生物次级代谢的特点	109
第四章 微生物药物产生菌的保藏	76	二、次级代谢与初级代谢的关系	109
第一节 菌种保藏的目的及其重要性	76	三、次级代谢产物构造单位的来 源——生源	111
一、菌种保藏的目的	76	第二节 微生物药物主要类群的生物合成 途径	112
二、菌种保藏在微生物药学中的地位	77	一、氨基糖苷类抗生素	112
第二节 菌种保藏原理	77	二、多肽类化合物	115
第三节 菌种保藏的方法	79	三、聚酮类化合物	117
一、低温保藏法	80	四、核苷类抗生素	120
二、移植培养(传代培养)保藏法	80	第三节 微生物药物生物合成的主要调控 机制	121
三、液体石蜡保藏法(矿物油封藏法)	81	一、全局性生理调控	122
四、砂土保藏法(载体保藏法)	81	二、途径特异调控	130
五、麦粒(或其他谷类、干曲等) 保藏法	82	参考文献	130
六、冷冻干燥(低压冻干)保藏法	82	第六章 分子遗传学在微生物药物中的 应用	131
七、L-干燥保藏法	87	第一节 分子遗传学在提高抗生素类微生物 药物产量中的应用	131
八、双层管瓶法	87	一、限速阶段酶基因的操作	131
九、液氮超低温保藏法	87	二、调节基因的操作	131
十、各种菌种保藏方法比较	89	三、转座子的操作	132
第四节 各种微生物保藏法	89	第二节 基因工程技术在改造微生物药物 结构应用中的困难及解决方法	132
一、动物病毒保藏法	90	一、宿主菌中存在的限制修饰系统	132
二、放线菌保藏法	90	二、自主复制质粒对产量的影响	133
三、好气性细菌的保藏法	91	第七章 微生物药物的组合生物合成	134
四、真菌(丝状真菌、半知菌类、酵母等) 的保藏法	91	第一节 组合生物合成的基本原理	136
五、噬菌体的保藏法	91	一、聚酮合酶的结构与组成	136
六、厌氧性细菌的保藏法	92	二、PKS I 型聚酮合酶结构的特异性及 专一性	140
七、担子菌的保藏方法	93	三、PKS I 型模块间的相互作用	146
八、支原体的保藏法	93	四、PKS II 型生物合成酶底物的 特异性	147
九、微小藻类保藏法	94		
第五节 菌种的衰退与复壮	94		
一、菌种退化的原因	94		
二、防止菌种退化(复壮)的措施	95		

第二节 组合生物合成的基因操作	149
一、PKS I 型基因组合操作	149
二、PKS II 型组合生物合成的基因 操作	156
第三节 组合生物合成的表达系统	158
一、载体系统	158
二、宿主系统	159
第四节 其他较新的聚酮类化合物基因簇及 进行基因组合生物合成的 可能性	161
一、埃波霉素	161
二、洛伐他丁	162
三、海洋微生物中的 PKS 基因	162
第五节 非核糖体多肽合成酶类型基因组合 生物合成	163
第六节 其他类型化合物组合生物合成的可 能性	165
一、由核糖体机制介导的多肽类 化合物	165
二、氨基糖苷类化合物	165
第七节 组合生物合成研究存在的问题及 展望	165
参考文献	166

第二篇 微生物药物化学

第一章 微生物药物的分离与纯化	167
第一节 微生物药物的提取方法	167
第二节 微生物药物的精制	167
一、经典色谱	168
二、现代色谱技术	169
第二章 微生物药物的化学鉴别和 结构测定	179
第一节 微生物药物的早期鉴别	179
一、早期鉴别的物理化学方法	179
二、微生物药物的快速、准确鉴别	180
第二节 微生物药物的结构鉴定	180
一、紫外及可见光谱	181
二、红外光谱	182
三、质谱	183
四、核磁共振谱 (NMR)	184
五、分子中碳、氢连接网络的确定与 现代核磁共振技术	185
第三章 各类微生物药物化学	188
第一节 β -内酰胺类抗生素	188

一、青霉素类抗生素	189
二、头孢菌素类抗生素	196
三、碳青霉烯类抗生素	210
四、青霉烯类抗生素	216
五、单环- β -内酰胺类抗生素	218
六、 β -内酰胺酶抑制剂	221
七、具有抗菌以外活性的 β -内酰胺	226
第二节 氨基糖苷类抗生素	228
一、氨基糖苷类抗生素的分类	228
二、氨基糖苷类抗生素的化学结构	228
三、氨基糖苷类抗生素的全合成	235
四、氨基糖苷类抗生素的结构修饰	236
五、临床应用的氨基糖苷	239
第三节 大环内酯类化合物	239
一、大环内酯类抗生素	239
二、多烯大环内酯类抗生素	253
三、微生物产生的其他大环内酯	257
四、微生物产生的大环多内酯	264
第四节 肽类微生物药物	266
一、线状肽	267
二、环状肽	271
三、线状-环状肽	274
四、酯肽	277
五、糖肽	285
六、磷肽	290
七、核苷肽	290
第五节 单苯环衍生物	291
一、氯霉素类抗生素	291
二、酚类抗生素	293
三、酚醛类抗生素	294
四、酚羧酸衍生物类抗生素	295
五、酚硫酸酯衍生物类抗生素	295
六、苯基酮衍生物类抗生素	296
七、苯基羧酸衍生物类抗生素	296
八、其他苯衍生物类抗生素	297
第六节 四环素类抗生素	298
一、四环素类抗生素的化学结构	298
二、天然四环素	298
三、四环素类抗生素的全合成	299
四、四环素类抗生素的结构修饰与构效 关系	299
五、四环素外排泵抑制剂的探索	303
第七节 蒽环类抗生素	303
一、蒽环类抗生素的产生菌	303

二、蒽环类抗生素的组成单元	304
三、蒽环类抗生素的化学结构	306
四、蒽环类抗生素的结构修饰	308
第八节 色霉素类抗生素	309
第九节 醌类抗生素	310
一、苯醌类抗生素	310
二、萘醌类抗生素	312
三、蒽醌类抗生素	314
四、其他醌类化合物	317
第十节 安莎类抗生素	318
一、安莎类抗生素的分类	318
二、萘安莎霉素类抗生素	318
三、苯安莎类抗生素	321
四、三烯安莎类抗生素	322
五、利福霉素的化学转化与结构修饰	323
六、临床应用的安莎类抗生素	324
第十一节 核苷类抗生素	325
一、核苷类抗生素的组成与分类	325
二、氮-核苷类抗生素的化学结构	326
三、碳-核苷类抗生素的化学结构	331
第十二节 聚醚类化合物	333
一、聚醚类抗生素	333
二、聚醚类毒素	335
第十三节 脂链类化合物	337
一、脂肪酸与其衍生物	337
二、长脂链氨基酸	338
三、脂肪酸甘	339
四、脂链偶氮与偶氮氧化物	339
第十四节 脂环类抗生素	340
一、环戊烷衍生物	340
二、环己烷衍生物	341
三、甾体	343
四、其他脂环化合物	344
第十五节 含氧杂环类化合物	344
一、三元含氧杂环化合物	344
二、四元含氧杂环化合物	345
三、五元含氧杂环化合物	345
四、六元含氧杂环化合物	349
五、七元与七元以上的含氧杂环化合物	357
第十六节 含氮杂环类化合物	357
一、四元含氮杂环化合物	357
二、五元含氮杂环化合物	358
三、六元含氮杂环化合物	364

四、七元与七元以上含氮杂环化合物	371
第十七节 含有两种以上杂原子的杂环化合物	372
一、含氧含氮杂环化合物	372
二、含硫含氮杂环化合物	376
三、含氧含硫杂环化合物	379
第十八节 其他类微生物产物	379
一、烯炔类抗肿瘤抗生素	379
二、不常见的氨基酸及其衍生物	381
三、糖类	383
参考文献	386

第三篇 微生物药物的药效学

第一章 抗细菌药物	387
第一节 抗感染药物研究简史	387
第二节 体外抗菌实验	388
一、体外实验的准备	388
二、体外抗菌实验	390
三、体外最小杀菌浓度实验	392
四、培养条件对药物抗菌活性的影响	393
五、抗生素后效应	394
第三节 体内感染模型和实验治疗	396
一、全身感染模型	396
二、局部感染模型	398
三、皮肤创伤感染模型	402
参考文献	403
第二章 抗病毒药物	405
第一节 前言	405
第二节 病毒和病毒病	406
一、病毒的形态及结构	406
二、病毒的增殖	406
三、病毒病	407
第三节 抗病毒药物的筛选	408
一、体外筛选系统	408
二、体内筛选系统	409
第四节 临床应用的抗病毒药物	409
一、抗艾滋病毒药物	409
二、抗疱疹病毒药物	414
三、抗肝炎病毒药物	417
四、抗流感病毒药物	420
五、广谱抗病毒药物	424
第五节 抗病毒抗生素	425
一、概况	425

二、抗艾滋病病毒抗生素·····	426
三、抗单纯疱疹病毒抗生素·····	431
四、抗流感病毒抗生素·····	434
五、抗鼻病毒抗生素·····	435
第六节 展望·····	436
参考文献·····	437
第三章 抗肿瘤抗生素·····	438
第一节 抗肿瘤抗生素的筛选方法·····	438
一、微生物学筛选方法·····	438
二、作用于细胞、细胞分裂及分裂周期特点的筛选方法·····	439
三、根据瘤细胞酶系和膜功能特点设计的筛选方法·····	440
四、以实验肿瘤模型为主体的动物试验·····	442
第二节 新型抗肿瘤抗生素·····	443
一、多肽和蛋白质·····	443
二、多糖体·····	445
三、代谢拮抗物·····	445
四、色素类化合物·····	446
五、杂类抗肿瘤抗生素·····	448
六、微生物来源的具有抗肿瘤作用的酶抑制剂·····	449
七、微生物来源的具有抗肿瘤转移作用的抗生素·····	451
八、微生物来源的具有抗肿瘤活性的受体拮抗剂·····	452
九、微生物来源的具有抗肿瘤活性的诱导物·····	452
十、微生物来源的免疫增强剂·····	453
第三节 抗肿瘤抗生素的作用机制·····	453
一、嵌入型 DNA 结合机制的抗肿瘤抗生素·····	453
二、非嵌入型 DNA 结合机制的抗肿瘤抗生素·····	453
三、共价结合 DNA 作用机制的抗肿瘤抗生素·····	454
四、具有使 DNA 链断裂交互作用机制的抗肿瘤抗生素·····	454
五、力达霉素作用机制的研究进展·····	454
第四节 抗肿瘤抗生素的研究展望·····	455
一、作用于受体及信号转导分子的抗生素·····	456
二、对肿瘤细胞有高度杀伤活性的	

抗生素·····	456
三、对抗药性肿瘤细胞有效的抗生素·····	456
四、抑制特定酶活性的抗生素·····	457
五、对肿瘤细胞显示诱导分化作用的抗生素·····	457
六、以癌基因为靶标的抗生素·····	457
参考文献·····	457
附录 3-3-1 抗肿瘤药物药效学指导原则·····	458
第四章 微生物来源生理活性物质·····	463
第一节 微生物来源的酶抑制剂·····	463
一、蛋白、肽及氨基酸代谢酶抑制剂·····	463
二、糖代谢酶抑制剂·····	470
三、脂质代谢酶抑制剂·····	473
第二节 微生物来源的受体拮抗剂与细胞信号转导阻断剂·····	483
一、作用于与血压有关的受体拮抗剂·····	483
二、作用于与形成血栓有关的受体拮抗剂·····	486
三、作用于性激素受体拮抗剂·····	488
四、作用于与炎症有关的受体拮抗剂·····	489
五、作用于神经系统的受体拮抗剂·····	493
六、微生物来源的信号转导阻断剂·····	497
第三节 微生物来源的免疫调节剂·····	502
一、免疫反应与调节的基本概念·····	503
二、微生物来源的免疫抑制剂·····	504
三、免疫抑制剂的分子作用机制·····	506
四、免疫抑制剂的一般筛选方法·····	509
参考文献·····	512

第四篇 微生物药物的一般药理学、毒理学、药代动力学和临床评价

第一章 微生物药物的一般药理学·····	513
第一节 一般药理学与药理学和毒理学的关系·····	513
一、一般药理学与药理学的关系·····	513
二、一般药理学与毒理学的关系·····	513
第二节 一般药理学的内容·····	514
参考文献·····	515
附录 4-1-1 人用药品的安全药理学研究指导·····	515
第二章 微生物药物的毒理学·····	520
第一节 毒理学评价的意义·····	520
第二节 毒理学评价的研究内容和技术要求·····	521

一、一般毒性试验	521
二、特殊毒性试验	526
第三节 毒理学评价试验质量管理规范	
(GLP)	532
附录 4-2-1 固定剂量方法	533
附录 4-2-2 近似致死剂量法	534
附录 4-2-3 药品非临床研究质量管理规范	
(试行)	534
第三章 微生物药物的药代动力学	539
第一节 药代动力学及其在新药研究与	
评价中的作用	539
一、药代动力学概述	539
二、微生物药物药代动力学的特点	539
三、药代动力学在新药研究和评价中的	
作用	539
第二节 药代动力学基本概念和主要参数	
的意义	540
一、数学模型	540
二、药物吸收与生物利用度	542
三、药物分布及有关参数	544
四、药物消除或清除及有关参数	544
第三节 药代动力学研究要求	545
一、实验材料	545
二、实验方法	545
三、具体研究项目	546
四、数据处理	547
五、结果与评价	547
六、注意事项	547
第四章 微生物药物的临床药理研究	548
第一节 微生物药物临床药理评价概述	548
一、临床药理研究的目的和重要性	548
二、临床药理研究必须具备的条件	548
三、临床药理研究的技术要求	548
第二节 β -内酰胺类抗生素	551
一、青霉素类抗生素	551
二、头孢菌素类抗生素	554
三、其他 β -内酰胺类抗生素	555
第三节 氨基糖苷类抗生素	556
一、抗菌作用	557
二、药代动力学	557
三、不良反应	558
四、临床应用	559
第四节 四环素类抗生素	559
一、抗菌作用	559

二、药代动力学	559
三、不良反应	560
四、临床应用	560
第五节 氯霉素类抗生素	560
一、抗菌作用	560
二、药代动力学	561
三、不良反应	561
四、临床应用	562
第六节 大环内酯类抗生素	562
一、抗菌作用	562
二、药代动力学	563
三、不良反应	563
四、临床应用	563
第七节 林可霉素类抗生素	563
一、抗菌作用	563
二、药代动力学	564
三、不良反应	564
四、临床应用	564
第八节 利福霉素类抗生素	564
一、抗菌作用	565
二、药代动力学	565
三、不良反应	565
四、临床应用	566
第九节 多肽类抗生素	566
一、糖肽类	566
二、多黏菌素类	567
三、杆菌肽	567
参考文献	567

第五篇 微生物药物的作用机制 与耐药机制

第一章 抗生素的作用机制	568
第一节 抑制细胞壁的合成	568
一、 β -内酰胺类抗生素	568
二、糖肽类抗生素	570
三、其他类抗生素	570
第二节 作用于细胞膜的抗生素	571
一、多肽类抗生素	571
二、多烯类抗生素	571
三、作用于细胞膜的非多烯类抗真菌	
抗生素	572
四、离子载体抗生素	572
第三节 抑制蛋白质合成	572
一、抗生素与核糖核蛋白体的结合	572

二、蛋白质的合成过程与抗生素的作用	573	二、灭菌	598
三、抑制蛋白质合成的抗生素	575	三、通气与搅拌	599
第四节 抑制核苷和核酸的合成	576	四、发酵	600
一、用于核苷生物合成的抗生素	577	第四节 发酵液后处理	603
二、作用于 RNA 多聚酶的抗生素	578	一、醪液的预处理	603
三、作用于 DNA 的抗生素	579	二、醪液过滤	603
四、其他抗生素	580	三、产物提纯	603
第五节 抑制有丝分裂和能量代谢系统	580	四、浓缩	603
一、抑制有丝分裂	580	五、结晶	604
二、抑制能量代谢系统	580	六、干燥	605
第六节 抗生素的协同作用	581	第二章 微生物药物的质量分析和检定	606
第二章 细菌的耐药性	583	第一节 药品生物制品质量标准制定的基本原则	606
第一节 耐药性的遗传学机制	583	一、药品生物制品质量标准的制定	606
第二节 耐药性的生化机制	583	二、药品生物制品质量标准制定的基本要求	608
一、产生分解酶或钝化酶	584	三、生物技术产品质量标准制定的特殊要求	615
二、原始作用点的变化	587	第二节 新建分析方法的验证要求	617
三、细胞膜通透性的变化	588	第三节 抗生素的质量分析	622
四、外膜微孔蛋白的缺失	589	一、抗生素质量的宏观分析	622
第三节 交叉耐药性	589	二、抗生素质量的微观分析	623
一、氨基糖苷类抗生素的交叉耐药性	589	三、抗生素质量的常规分析	626
二、 β -内酰胺类抗生素的交叉耐药性	590	四、抗生素质量的综合分析	629
三、耐 EM、OM、SPM、LEM 等大环内酯类抗生素的菌株	590	第四节 抗生素的标准物质	630
四、四环素类抗生素间有交叉耐药性	590	一、标准物质的作用和分级	630
五、细菌外排泵作用引起的多重耐药性	590	二、抗生素的标准物质	631
		三、抗生素标准物质的建立、制备和使用	634
第六篇 微生物药物的制造工艺与质量监控		结语 新微生物药物研究进展	637
第一章 微生物药物的制造工艺	592	一、近 10 年来微生物药物研究的特点	637
第一节 微生物药物生产的工艺流程	592	二、近 10 年来推向工业生产的重要微生物药物	637
第二节 种子的培养	592	三、国外报道的有“苗头”的新化合物	637
一、用于生产微生物药物的主要微生物	593	四、中国链霉菌产生的生物活性药物研究现状	642
二、种子制备	593	索引	648
第三节 发酵	595		
一、培养基	595		

绪 论

第一节 微生物药物的概念与发展经纬

一、微生物药物定义与分类

来源于微生物的药物总称为微生物药物 (microbial medicine)。研究微生物药物规律的科学称为微生物药学 (microbial pharmacy)。微生物药物按其来源可分为下列三类。

1. 基源于微生物整体或部分实体的药物

根据免疫学原理, 此类药物包括由微生物制成的菌苗、疫苗、类毒素等自动免疫制品; 抗毒素、抗血清等被动免疫制品; 诊断用菌液、血清、毒素、抗原、抗体等诊断制剂以及治疗用抗体制剂等。此类药物应用历史久远, 称为生物制品。

2. 来源于微生物初级代谢产物 (primary metabolites) 的药物

微生物初级代谢产物是微生物自身生长、繁殖所必需的代谢产物, 如构成机体大分子骨架的氨基酸、核苷酸, 和辅酶、酶的辅基、维生素等无机体构成物以及与物质代谢、能量代谢有关的有机酸、醇类等。多种初级代谢产物可为食品, 也有一些用作医药, 如氨基酸、核苷酸、维生素 B₂、维生素 B₁₂、 β -胡萝卜素、乙酸、乙醇等。由于历史的原因, 此类药物在分类上早已划入化学药物或生化药物, 现仍因袭传统, 继续沿用。

3. 来源于微生物次级代谢产物 (secondary metabolites) 的药物

微生物次级代谢产物系由初级代谢产物衍化而来, 与微生物的基本生命活动无关。抗生素 (antibiotics) 是最重要的一类来源于微生物次级代谢产物的药物, 在控制感染、治疗癌症等方面发挥了重大作用, 为保障人类健康、延长人类寿命做出了巨大贡献。抗生素以外的来源于微生物次级代谢产物的药物, 一般称为“生理活性物质 (biologically active substances)”, 其中包括酶抑制剂与诱导剂、免疫调节剂与细胞功能调节剂、受体拮抗剂与激动剂以及具有其他药理活性的物质。为了在概念上与抗生素相区分, 1990 年 Monaghan 等建议将上述物质统称为“Biopharmaceutin”, 但至今尚未被普遍采纳。

二、微生物药物的发展历程与抗生素定义的变迁

微生物药物的发展始于预防天花, 董正山著《牛痘新书》载: “自唐开元年间 (公元 10 世纪), 江南赵氏始传鼻苗之法。” 18 世纪末, 英国医生 Jenner 用牛痘材料接种于儿童。约过一个世纪, 法国 Pasteur 相继研制出鸡霍乱等菌苗与狂犬病疫苗。接着出现白喉、破伤风等毒素和抗毒素, 并制成结核菌素等诊断用制品, 开创了生物制品研制的先河, 为后来的发展奠定了坚实基础。

我们的祖先在生活中早已利用微生物间的拮抗现象同疾病进行斗争, 两千五百多年前, 曾用“豆腐上衍之‘霉’, 医疮疗痢”; “法起唐时”的“神曲”入药, “可治腹泻下痢诸症”; 13 世纪始以“丹曲”治疗赤白痢疾与湿热泄痢, 继而用于食品保藏。明《天工开物》载有制造、用法与功效: “凡丹曲一种, 法出近代。其义臭腐神奇, 其法气香变化。世间鱼肉最朽腐物, 而此物薄施涂抹, 能固其质于炎暑之中, 经历旬日, 蛆蝇不敢近, 色味不离初, 盖奇药也”。

在近代, 1876 年 Tyndall 发现霉菌与细菌间的拮抗现象 (antagonism), 1877 年 Pasteur 等观察到细菌间的拮抗现象。1889 年 Doehle 与 Gosio 认为: 此种拮抗现象必是物质作用的结果, 引起了人们对拮抗物质的关注, 但受当时化学水平的限制, 未能成功。1896 年 Gosio 发现青霉菌产生的霉酚酸 (mycophenolic acid) 能抑制炭疽杆菌。1899 年 Emmerich 与 Low 由绿脓杆菌培养液中分离出具有抗菌作用的绿脓菌酶 (pyocynase), 后来于 1928 年曾生产并用于化学治疗。1929 年 Fleming 在金黄色葡萄球菌研究中, 偶然发现青霉的抗菌作用, 并将使之出现此现象的物质定名为青霉素 (Penicillin)。1938 年 Florey 与 Chain 进行了系统研究, 1940 年分离提纯了青霉素并经药理与临床试验, 确认其优异的疗效, 1942 年开始生产与应用, 开创了抗生素化学治疗的新时代, 并大大地带动了发酵工业的发展。

20 世纪 40 年代初, Waksman 从链霉菌代谢产物中, 连续发现放线菌素、链丝菌素与链霉素等抗生素, 于 1942 年最先为抗生素下了如下定义: “抗生素是微生物产生的能抑制或破坏他种微生物的物质”。从此便从土壤微生物中进行大规模的筛选, 至今已发现万余种抗生素。1950 年初, 开始探索抗肿瘤抗生素并有所发现, 于是将定义扩展为: “抗生素是在低浓度下, 能选择性地抑制或杀死他种微生物或肿瘤细胞的微生物次级代谢产物”。鉴于若干抗生素可用化学方法合成, 如氯霉素、环丝氨酸等。50 年代后期, 分离出青霉素的主核 6-氨基青霉烷酸 (6-APA)、60 年代制得头孢菌素主核 7-氨基头孢烷酸 (7-ACA), 由此出发, 经结构修饰获得了多个系列具有特色的半合成青霉素与头孢菌素, 氨基糖苷、大环内酯、四环素、安莎与蒽环等类抗生素的结构改造也陆续取得进展, 得到一些性能比相应的原抗生素优异的半合成抗生素, 为寻找新抗生素开辟了另一有效途径。因此又将定义修正为: “抗生素是在低浓度下, 能选择性地抑制或杀死他种微生物或肿瘤细胞的微生物次级代谢产物和采用化学或生物学等方法制得的衍生物与结构修饰物”。

随着抗生素研究不断深入与发展, 应用领域日益扩大, 超出了抗微生物与抗肿瘤的范围, 在作用于酶与受体、在影响免疫与细胞功能、甚至在杀虫、除草等方面亦都有新的发现。为了完整地表达其内涵, 曾一度将定义修正为“抗生素是微生物在其生命活动过程中产生的 (或用化学、生物或生物化学等方法衍生的), 在低浓度下能选择性地抑制或杀死他种生物机能的化学物质”。到了 80 年代后期认识到: 在微生物次级代谢产物中, 生物活性的种类很多, 而发现物质的数量又迅速增加, 为了更确切地表明本质, 便于分类应用, 随着将生理活性物质划出, 与抗生素并列, 重新恢复使用六十年代公认的抗生素的定义。

第二节 微生物药物的命名

一、抗生素的命名与分类

1. 抗生素的命名

抗生素种类繁多, 性质复杂, 至今没有统一的命名法。同物异名与同名异物的情况并不少见。现有的主要命名法如下。

(1) 根据产生菌命名 是最常用的命名法, 即在产生菌的生物学属名或种名之后, 加上“霉素”或“菌素”两字。如青霉素、链霉素、头孢菌素、多黏菌素 (polymyxin) 等。

(2) 按化学结构与性质命名 多用于化学结构明确的抗生素, 如羟四环素 (oxytetracyclin)、环丝氨酸 (cycloserine)、嘌呤霉素 (puromycin)、苦霉素 (pikromycin)、两性霉素 (amphotericin)。

(3) 按发现产生菌的地点命名 如西伯利亚霉素 (sibiromycin)、桑基瓦霉素 (sangi-

wamycin)、春日霉素 (kasugamycin)、菲律宾菌素 (filipin) 等。

(4) 按作用对象命名 如制癌菌素 (carcinostatin)、制霉菌素 (nystatin)、杀假丝菌素 (candididin)、杀原虫菌素 (protocidin)、抗真菌素 (antifungin) 等。

(5) 其他 如反映时代特征命名的庆大霉素 (gentamicin); 表示发现单位的命名, 北里霉素 (kitasamycin) 等。

2. 抗生素分类

抗生素分类迄今亦无统一的方法, 常按不同的需要进行分类。

(1) 按产生菌分类

① 真菌产生的抗生素

④ 其他微生物产生的抗生素

② 放线菌产生的抗生素

⑤ 其他生物 (动物、植物、海洋生物

③ 细菌产生的抗生素

等) 产生的抗生素

(2) 按作用对象分类

① 抗感染抗生素: 抗细菌抗生素; 抗真菌抗生素; 抗病毒抗生素; 抗原虫抗寄生虫抗生素; 广谱抗生素; 窄谱抗生素; 抗革兰阳性细菌抗生素; 抗革兰阴性细菌抗生素。

② 抗肿瘤抗生素

③ 农用抗生素

④ 畜用抗生素

⑤ 食品保藏用抗生素

⑥ 工农业产品防霉防腐用抗生素

⑦ 实验试剂专用抗生素

(3) 按作用性质分类

① 繁殖期杀菌作用的抗生素: 如青霉素、头孢菌素等。

② 静止期杀菌作用的抗生素: 如链霉素、多黏菌素等。

③ 速效抑菌作用的抗生素: 如四环素、红霉素等。

④ 慢效抑菌作用的抗生素: 如环丝氨酸等。

(4) 按化学结构分类

① β -内酰胺类抗生素

⑪ 甾体类抗生素

② 氨基糖苷类抗生素

⑫ 脂环类抗生素

③ 大环内酯类抗生素

⑬ 烯二炔类抗生素

④ 四环素类抗生素

⑭ 蒽环类抗生素

⑤ 氯霉素类抗生素

⑮ 蒽醌类抗生素

⑥ 肽类抗生素

⑯ 丝裂烷类抗生素

⑦ 核苷类抗生素

⑰ 香豆素类抗生素

⑧ 安莎类抗生素

⑱ 林可霉素类抗生素

⑨ 多烯大环内酯类抗生素

⑲ 戊二酰亚胺类抗生素

⑩ 聚醚类抗生素

⑳ 其他杂环类抗生素

(5) 按作用机制分类

① 抑制或干扰细胞壁合成的抗生素

④ 抑制或干扰细胞膜功能的抗生素

② 抑制或干扰蛋白质合成的抗生素

⑤ 作用于能量代谢系统的抗生素

③ 抑制或干扰 DNA、RNA 合成的抗生素

(6) 按获得途径分类

① 天然抗生素 (发酵工程抗生素)

③ 生物转化与酶工程抗生素

② 半合成与合成抗生素

④ 基因工程抗生素

二、生理活性物质的命名与分类

1. 生理活性物质的命名

生理活性物质的命名与抗生素同样, 没有统一规则, 常用的有以下命名方式。

① 根据产生菌与产生菌发现地点的命名, 原则与抗生素相同。例如:

色硫霉素 (chrothiomycin, 多巴胺- β -羟化酶抑制剂)

都拉霉素 (duramycin, cAMP 磷酸二酯酶抑制剂)

野尻霉素 (nojirimycin, α -淀粉酶抑制剂)

藤霉素 (fujimycin, 免疫抑制剂)

环孢菌素 A (cyclosporin A, 免疫抑制剂)

间霉素 (metamycin, 血小板凝聚抑制剂)

放线菌素 V (actinomycin V, 肿瘤细胞分化诱导剂)

考尺霉素 I、考尺霉素 II、考尺霉素 III (cochinmicin I、cochinmicin II、cochinmicin III,

内皮素受体拮抗剂)

② 根据化学结构与性质的命名, 原则亦与抗生素相同。例如:

厄比内酯 (ebelactone, 氨肽酶抑制剂)

乙酰亮氨酸精氨酸 (acetyl-leucylargininal, 二肽氨肽酶抑制剂)

烟曲醇 (fumadilol, 免疫抑制剂)

四诺噻啉 (tetranothiodin, 缩胆囊素受体抑制剂)

③ 根据作用对象的命名, 使用较多, 有一定规律。

a. 以“抗”字 (anti-) 为字头, 例如:

抗痛素 (antipain, 丝氨酸硫醇蛋白酶抑制剂)

b. 以“抑”字为字头或以“抑素”、“-他丁” (-statin) 为字尾, 例如:

抑甘露糖苷酶素 (mannostatin, α -D-甘露糖苷酶抑制剂)

抑弹性蛋白酶 (elastatinal, 丝氨酸蛋白酶抑制剂)

糜蛋白酶抑素 (chymostatin, 丝氨酸硫醇蛋白酶抑制剂)

碱性磷酸酶抑素 (alphostatin, 碱性磷酸酶抑制剂)

洛伐他丁 (lovastatin, HMG-CoA 还原酶抑制剂)

利他丁 (pllistatin, 磷脂酶抑制剂)

2. 生理活性物质的分类

(1) 作用于酶的物质

① 酶抑制剂 (enzyme inhibitor) 分类法有多种, 最常用的是按作用底物与反应类型分类:

a. 蛋白酶抑制剂 (proteinase inhibitor)

b. 糖苷酶抑制剂 (glycosidase inhibitor)

c. 酯酶抑制剂 (esterase inhibitor)

d. 蛋白激酶抑制剂 (protein kinase inhibitor)

e. 氧化还原酶抑制剂 (oxido-reductase inhibitor)