

学基础知识丛书

恩 朱明珍 编



抗生素

科学出版社

抗 生 素

徐积恩 朱明珍 编

科 学 出 版 社

1 9 8 2

内 容 简 介

本书是生物学基础知识丛书之一。主要从微生物学的基础知识入手,介绍抗生素的产生和应用的基本理论。全书分总论和各论两部分。总论介绍抗生素的历史和分类;抗生素的筛选、育种、发酵;抗生素的化学、作用机制、耐药性和实际应用等方面的知识。各论按抗生素的来源和抗菌作用分类介绍临床和农牧业常用的抗生素。

本书为中级科普读物,可供医、药、农、牧大专或中专院校抗生素专业的师生以及科研、生产、医疗单位有关专业科技人员参考。

抗 生 素

徐积恩 朱明珍 编

责任编辑 王伟济

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街 137 号

中 国 科 学 院 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1982年8月第一版 开本:787×1092 1/32

1982年8月第一次印刷 印张:7

印数:0001—8,100 字数:155,000

统一书号:13031·1972

本社书号:2678·13-10

定 价: 0.90 元

序

勤劳勇敢的祖国各族人民，正怀着热切的心情和必胜的信念，团结在中国共产党的周围，为加速实现四个现代化而进行新的长征。在这个极不平凡的历史新时期，大力提高整个中华民族的科学文化水平具有重大的现实意义和深远的历史意义，是当前全党和全国人民的紧迫任务。为此，科学出版社组织编辑了各种自然科学基础学科的普及丛书，《生物学基础知识丛书》就是其中之一。

生物学是研究生命的科学。这一门规模宏伟、内容丰富的自然科学，近二三十年来得到了蓬勃的发展，使得它的地位越来越突出。生物学的许多新成就已经或正在引起农业、医疗卫生、工业和国防建设发生巨大的变革。由于生物学与其它一些科学互相结合、互相渗透和互相促进，衍生出许多新的分支学科，并已深入到分子和量子水平，探讨生命现象的内在规律，证明生命活动的物质性。因而，不难预料，生物学将成为认识自然、改造世界、推动国民经济和人类健康事业的强大武器，将为整个人类社会的进步作出更大的贡献。

我相信，《生物学基础知识丛书》的出版将有利于生物科学知识的进一步普及和提高，将使更多同志掌握和利用生物科学，从而在自己工作中作出更大的贡献，也将有利于培育富有创造性的新一代生物学家。衷心希望这套丛书为加速实现祖国四个现代化增添应有的力量。

贝时璋

前 言

在微生物学基础上发展起来的抗生素，四十年来一直在迅速地发展，形成了一门独立的学科。而且由于抗生素在医学上的应用，使人类摆脱了可怕的传染病的威胁；在农牧业上的应用，给人类带来了更多的粮、棉、菜、果和肉类，使得人类的生活得到提高，寿命明显延长。抗生素已成为现代社会生命科学领域中必需的东西。抗生素的品种仍在逐年增加，国内外都投入很大的力量进行抗生素的开拓和生产。

抗生素是一门综合性的学科，内容涉及很广，如微生物学、化学、生物化学、免疫学、医学和农牧业科学等。近年来这些科学都有很大的发展，为抗生素的科研、生产和应用创造了良好的条件。

本书主要从微生物学角度介绍抗生素的基础理论知识，使读者对抗生素的过去和现在有一个比较全面的了解。有关抗生素临床方面的应用和工业生产方面的技术，编者推荐戴自英教授编著的《实用抗菌素学》和上海第三制药厂等单位编写的《抗菌素的工业生产》。本书还介绍了国际上抗生素科研方面的一些新成就，使读者能在这方面得到一些启发。

本书的编写得到中国医学科学院抗菌素研究所方纲教授、陈鸿珊副教授的指导。在定稿过程中还征求抗菌素研究所的有关方面 12 位有经验的同志审阅其中个别章节。但由于编者的工作做得很不够，水平有限，错误和不当之处，希望读者予以批评指正。

编者

1979 年 9 月初稿写于南通 1981 年 1 月定稿于北京

《生物学基础知识丛书》

微生物学编委

编委 (按姓氏笔画排列)

门大鹏

方 纲

李季伦

周家炽

胡济生

秦含章

钱存柔

目 录

第一部分 总 论

第一章 抗生素的定义、分类和研究概况	1
一、抗生素的定义和分类	1
二、抗生素的研究概况	4
第二章 抗生素的产生和筛选程序	13
一、产生抗生素的微生物	13
二、抗生素的筛选过程	21
第三章 抗生素的筛选方法	32
一、抗菌抗生素筛选方法	32
二、抗肿瘤抗生素筛选方法	40
三、抗病毒抗生素筛选方法	47
四、农牧用抗生素筛选方法	54
第四章 抗菌菌种选育和保藏	58
一、抗菌菌的遗传、变异和育种	58
二、抗菌菌的选育	63
三、菌种保藏	83
第五章 抗生素的发酵	86
一、抗菌菌的营养要求和培养基	86
二、抗菌菌的生长和控制	88
三、环境因素对抗生素发酵的影响	92
四、抗生素的生物合成和调节控制	94
第六章 抗生素的化学和结构改造	103
一、抗生素的化学分类	103

二、结构改造	104
第七章 抗生素的作用机制	127
一、抗生素作用特点	127
二、抗菌作用机制	128
第八章 细菌对抗生素的耐药性	141
一、细菌的耐药性	141
二、耐药性的发生机制	142
三、细菌耐药的生化机制	147
四、交叉耐药性的机制	149
五、耐药菌的防治措施	150
第九章 抗生素的微生物检定	151
一、标准品	151
二、含量的表示方法	152
三、抗生素效价的微生物测定法	152
第十章 抗生素的实际应用	164
一、抗生素在医疗中的应用	164
二、抗生素在畜牧兽医中的应用	166
三、抗生素在农业上的应用	167
四、抗生素在工业上的应用	170
五、抗生素在基础科学研究中的应用	170
六、其他	171

第二部分 各 论

第十一章 真菌产生的抗生素	172
一、青霉素类	172
二、头孢菌素类	175
三、灰黄霉素	177
第十二章 细菌产生的抗生素	178
一、杆菌肽	178
二、多粘菌素	178

三、丁酰苷菌素	179
第十三章 放线菌产生的抗生素	181
一、抗细菌抗生素	181
二、抗真菌抗生素	197
三、抗肿瘤抗生素	200
四、农牧用抗生素	206

第一部分 总 论

第一章 抗生素的定义、分类和 研究概况

一、抗生素的定义和分类

抗生素是青霉素、链霉素等一类化学物质的总称。早些时候，人们认为抗生素是微生物代谢过程中产生的一种化学物质，具有抑制或杀死另一些微生物的能力。抗生素的这种能力称为“杀菌作用”，因此我国曾把这类物质译称为“抗菌素”。随着抗生素研究工作的发展，抗生素涉及的面扩大到抗肿瘤、抗病毒、抗原虫和抑制某些酶的活力等方面，还逐渐发现有些抗生素有镇咳、降低血胆固醇、消炎等生理活性。动植物、低等植物(藻类和地衣等)虽然也能产生某些抗菌物质，但就目前来说，微生物是产生抗生素的主要来源。所以我们可以把抗生素的定义归纳为：微生物产生的、以低微浓度能抑制或影响它种生物机能的化学物质。鉴于抗生素作用范围的扩大，我国许多学者已建议把这类物质统一改称为“抗生素”。本书也采用了这个名称。

抗生素的生物学、化学和药理学性质的研究工作至今积累了非常广博的知识，迫切需要系统化。按照实际和理论两个角度来进行抗生素分类是非常重要的。医生需要一种按照多数重要的临床抗生素的效果进行分类的简明分类法；药理、

生化和临床科研人员需要一种按作用机制进行分类的完整分类法；微生物学工作者宁可需要一种抗生素来源分类法；生化和化学家却需要探求生物合成途径的分类法或以抗生素化学结构来进行分类。如果要将现有的四千多种抗生素作出各方面令人满意的分类是十分繁重的专业工作，这里仅介绍常用的主要抗生素的几种分类情况。

(一) 按抗生素的来源分类

1. 真菌产生的抗生素 主要有青霉素、头孢菌素、灰黄霉素等。

2. 细菌产生的抗生素 主要有杆菌肽、多粘菌素、丁酰苷菌素等。

3. 放线菌产生的抗生素 主要有链霉素、新生霉素、万古霉素、利福霉素、红霉素、四环素类等。

(二) 按临床治疗范围分类

1. 抗细菌抗生素 又可分为：

(1) 主要抑制革蓝氏阳性菌的抗生素 如青霉素、杆菌肽、新生霉素、林肯霉素等。

(2) 主要抑制革蓝氏阴性菌的抗生素 如多粘菌素、创新霉素等。

(3) 对革蓝氏阳性和阴性菌有抑制作用的抗生素 如氨基青霉素等。

(4) 对革蓝氏阳性、阴性和抗酸性菌有抑制作用的抗生素 如链霉素、卡那霉素等。

(5) 抑制抗酸性菌的抗生素 如紫霉素、环丝氨酸等。

(6) 广谱抗生素包括抗菌、抗立克次氏体、抗衣原体(砂眼等的病原体)的抗生素 如氯霉素、金霉素、四环素、土霉

素等。

(7) 中谱抗生素 如红霉素、螺旋霉素等。

2. 抗真菌抗生素 主要有曲古霉素、制霉菌素、两性霉素 B、灰黄霉素等。

3. 抗原虫抗生素 主要有巴龙霉素、曲古霉素等。

4. 抗肿瘤抗生素 主要有放线菌素 D、丝裂霉素 C、博来霉素、蒽环类抗生素等。

5. 抗病毒抗生素 主要有偏端霉素、葡枝青霉素等。

(三) 按抗生素化学结构分类

按化学结构详细分类,可分为 32 类(见第六章)。但通常按其抗生素的化学结构可作如下分类

1. β -内酰胺类抗生素 如青霉素、头孢菌素以及它们的衍生物。

2. 氨基糖甙类抗生素 如链霉素、卡那霉素、庆他霉素等。

3. 大环内酯类抗生素 如红霉素、竹桃霉素、柱晶白霉素、螺旋霉素等。

4. 多肽类抗生素 如杆菌肽、多粘菌素、缠霉素等。

5. 苯烃基胺类抗生素 如氯霉素、甲砒氯霉素等。

6. 四环素类抗生素 如四环素、金霉素、土霉素等。

7. 多烯类抗生素 如制霉菌素、两性霉素 B 等。

8. 蒽环类抗生素 如亚德里亚霉素、道诺霉素等。

9. 其他 如磷霉素、硫霉素等。

(四) 按抗菌性质分类

按抗菌性质可把抗生素归纳为繁殖期杀菌作用的抗生素(青霉素、头孢菌素)、静止期杀菌作用的抗生素(氨基糖甙类、

多粘菌素)、快效抑菌作用的抗生素(四环素类、大环内酯类)、慢效抑菌作用的抗生素(环丝氨酸)等。

二、抗生素的研究概况

抗生素科学是劳动人民长期来与疾病进行斗争、以及对微生物拮抗现象的研究中发展起来的。我国二千多年前就知道利用豆腐上的霉来治疗疮疖。大约一百年前由于细菌学的发展,欧洲科学家相继发现了微生物间的拮抗作用。1929年英国细菌学家弗莱明(Fleming)注意到培养金黄色葡萄球菌(简称金葡菌)的双碟里落入了一个霉菌,生长出的霉菌菌落附近的金葡菌被溶解了。他特地把这个霉菌分离出来,以后经鉴定为点青霉(*Penicillium notatum*)。该菌的培养液即使稀释1,000倍,还能抑制许多病原菌的生长。弗莱明把培养液中的这种抗菌物质称为青霉素(Penicillin)。但是在此后的几年中没有人能分离出此种物质,这个发现逐渐为人们忘记了。直到第二次世界大战初期,在寻找抗感染药物的过程中,从文献中发现有关点青霉抑制葡萄球菌的记载。于是对这一现象重新进行了研究。1940年佛罗里(Florey)、钱恩(Chain)等终于成功地从点青霉的培养液中制得了青霉素,并证实它的临床疗效显著。

青霉素的疗效肯定以后,随即对它的工业生产和理化性质展开大量的研究。在1942—1945年间有数百人参加了有关的研究工作,很快肯定了青霉素的化学结构,发现了青霉素的不同类型,并促进了生物合成前体物质的研究和应用。此外又创立了深层培养法代替表面培养。这是发酵工业中的革命,使青霉素的成本大幅度下降,可以有更多的产品供应临床。由于动员了各方面的大量人力(包括化学、微生物学、医

师、工程技术人员等),因而促进了现代抗生素工业和科研队伍的建立。青霉素最初生产是用点青霉表面培养,青霉素生产单位为1—2单位/毫升。1943年在美国分离出能深层发酵的产黄青霉(*P. chrysogenum* NRRL, 1951),效价是100单位/毫升。当时所生产的青霉素价格十分昂贵。为了提高产量,开始进行菌种选育。首先经自然选育得到了产黄青霉菌NRRL 1951-B29变株,效价为250单位/毫升,再用X射线处理得效价500单位/毫升的变株X-1612,又经紫外线照射得Q176变株,效价900单位/毫升。这些变株和原始菌株一样都是产生黄色色素,这些色素影响成品质量。后来又经许多工作,先后在日本、美国和苏联都获得了无色素突变株。目前各国生产上使用的菌株都是这些无色素突变株的后代。选育工作中不仅应用理化诱变因素处理,又发展到使用杂交育种。由于这些创造性的劳动,目前青霉素生产的效价已高达5万单位/毫升以上。此外为了改进青霉素的性质,开始改造其化学结构的工作,在制造无侧链青霉素的基础上,又合成了数以千计的半合成新青霉素,从中选出了十数种不同性质的、疗效优异的新青霉素在临床上广泛应用。目前改进青霉素的研究工作还在继续进行。

继青霉素之后,1943年瓦克斯曼(Waksman)等人从土壤分离的链霉菌(*Streptomyces*)培养液中获得链霉素。它不仅对青霉素耐药的细菌有拮抗作用,并对素称顽强的结核杆菌也有抑制作用。青、链霉素的成就鼓舞科学家们从土壤微生物和通过结构改造寻找有价值的抗生素。从1952年开始,对抗生素在肿瘤方面的作用进行了研究。抗生素在化学治疗中获得成功之后,相继还发现它们在粮食保藏、动物饲养、农业增产等方面也有广泛的用途。迄今世界上已发现四千余种抗生素(包括半合成抗生素)。约有100种左右在医学和工农

业中有一定的使用价值(表 1-1)。

表 1-1 国内外生产的主要抗生素①

抗 生 素 (英文名称)	抗菌谱②					作用机制				应用
	G+	G-	M	F	T	蛋白	核酸	胞膜	胞壁	
放线酮 (Actidione)				+		+	+			农用
放线菌素 D (Actinomycin D)	+				+		+			医用
放线壮观素 (Actinospectacin)	+	+				+				医用
亚德里亚霉素 (Adriamycin)	+				+		+			医用
阿克拉西霉素 (Aclacinomycin)	+				+		+			医用
双霉素 (Amphoterycin)	+									医用
两性霉素 B (Amphotericin B)				+				+		医用
抗霉素 A (Antimycin A)				+						渔业用
氨基霉素 (Anthracycline)	+		+	+	+		+			医用
金褐霉素 (Aureofuscin)				+						医用
金丝菌素 (Aureothricin)	+	+		+						农用
阿沙霉素 F (Azalomycin)	+		+	+						医用
阿弗麦菌素 (Avermectins)										驱虫、 兽用
杆菌肽 (Bacitracin)	+							+		医用、 饲料
双环霉素 (Bicyclomycin)		+								医用
杀稻瘟菌素 S (Blasticidin S)	+	+	+	+	+	+				农用
博莱霉素 (Bleomycin)	+	+	+	+	+		+			医用
丁酰苷菌素 (Butirosin)	+	+	+							医用

续表 1-1

抗 生 素 (英文名称)	抗 菌 谱					作 用 机 制				应 用
	G ⁺	G ⁻	M	F	T	蛋 白	核 酸	胞 膜	胞 壁	
杀假丝菌素 (Candicidin)				+				+		医用
缙霉素 (Capreomycin)	+	+	+			+				医用
碳霉素 (Carbomycin)	+		+			+				医用
嗜癌素 (Carzinophillin)	+		+		+		+			医用
灭胞素 (Cellocidin)	+		+				+			农用
头孢菌素 (Cephalosprin)	+	+							+	医用
氯霉素 (Chloramphenicol)	+	+				+				医用
色霉素 A ₃ (Chromomycin A ₃)	+				+	+				医用
创新霉素 (Chuangxinmycin)	+	+								医用
粘菌素 (Colistin)	+	+						+		医用
环丝氨酸 (Cycloserine)	+	+	+						+	医用
道诺霉素 (Daunomycin)	+	+			+		+			医用
越霉素 (Destomycin)	+	+	+	+		+				兽用、 饲料
持久霉素 (Enramycin)	+		+					+		医用
红霉素 (Erythromycin)	+		+			+				医用
烟曲菌素 (Fumagillin)					+					杀阿米 巴作用
核链胞酸 (Fusidic acid)	+		+		+	+				医用
艮他霉素 (Gentamicin)	+	+				+				医用
赤霉素 (Gibberellin)										农用

续表 1-1

抗 生 素 (英文名称)	抗菌谱					作用机制				应 用
	G ⁺	G ⁻	M	F	T	蛋白	核酸	胞膜	胞壁	
短杆菌肽 A、J、S (Gramicidin A、J、S)	+							+		医用
灰黄霉素 (Grisofulvin)				+				+		医用
哈霉素 (Hamycin)				+				+		医用
潮霉素 B (Hygromycin B)	+	+	+			+				饲料
交沙霉素 (Josamycin)	+		+			+				医用
卡那霉素 (Kanamycin)	+	+	+			+				医用
春日霉素 (Kasugamycin)	+	+		+		+				农用
柱晶白霉素 (Leucomycin)	+		+			+				医用
林肯霉素 (Lincomycin)	+		+			+				医用
青紫霉素 (Lividomycin)	+	+	+			+				医用
大炭霉素 (Macarbomycin)	+									饲料
麦利多霉素 (Maridomycin)	+					+				医用
麦迪加霉素 (Medicamycin)	+					+				医用
蜜柑霉素 (Mikamycin)	+					+				饲料
光神霉素 (Mithramycin)	+		+		+	+				医用
丝裂霉素 C (Mitomycin C)	+	+	+		+		+			医用
默诺霉素 (Moenomycin)	+									饲料
莫能菌素 (Monensin)	+		+		+					畜用
新制癌菌素 (Neocarzinostatin)	+				+		+			医用