

732

00055

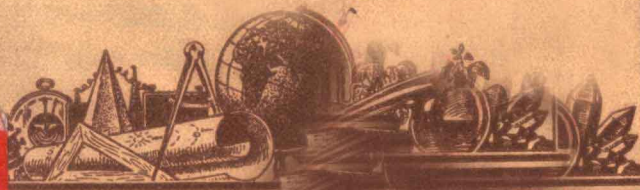
科学和科学家的故事

⑪

抗 生 素

〔苏联〕M. Г. 勃拉日尼柯娃著

許 垚 譯



科学技術出版社



科学和科学家的故事

17

抗 生 素

原著者 [苏联] М. Г. Бразникова

原出版者 Трудрезервиздат

译者 許 垚

*

科学技术出版社出版

(上海建国西路836弄1号)

上海市书刊出版业营业许可証出〇七九号

新華印刷厂印刷 新華書店上海發行所总經售

*

开本 787×1092 耗 1/32·印張 9/16·字数 13,000

一九五六年十月第一版

一九五六年十月第一次印刷·印数 1—11,000

統一書号：13119.53

定 价：(9) 九 分



抗 生 素

斯大林獎金获得者生物學士 M. 因勃拉列尼柯娃

新 藥 品

二百余年前，人类就知道有一个与人类共同生活的最微小的生物世界。最先的微生物研究家使用最簡單顯微鏡看到微生物，被这种从未見过的奇觀吓坏了。在我們所吃的蔬菜里，我們所喝的水里，我們所呼吸的空氣里，衣服上，土壤里到处都存在着无数的小“东西”——微生物。

大約近百年前，人类又发现在这些与他們共同生活的看不見而到处存在的微生物中有很多是他們的朋友，也有很多是可怕的敌人。无数有益微生物——人类的朋友——能为人类效劳。其中有一些能將鮮奶变为酸牛奶、酸馬奶及干酪，还有一些能將果子汁变为酒及醋，再有一些能用来制面包。此外，尚有特種的微生物，它將古代地球上茂盛的植物經過几百万年变成煤，給我們积儲大量的太阳能。

可惜，我們看不見的敌人——病菌——的数量很多并且很活躍。其中有些病菌給人們帶來流傳極廣的瘟疫，严重地威胁着人类的生活。在很短的時間內它們就能毁灭整个地

区，把成千的生命送入坟墓。象霍乱及鼠疫等病菌就是这样的病菌。在前一世紀，它們还都是各国人民巨大的生命威胁者。还有一些病菌只要一寄生在人体中，一年又一年地磨灭和损坏人体組織，慢慢进行它的毁灭工作。結核病、麻瘋及梅毒等病菌就是这样地进行活动的。

很長時間人們都沒有发明既能消灭人体或动物体内病菌又不致损害人体或动物体的藥品。古代人們所采用过的各种草木，花朵及草根等的浸剂和煎汁还未能达到这一目的。这些东西只能帮助人体組織发动体内内在力量，自己去战胜疾病。但是，希望能发明出消灭傳染病主要病源——傳染病菌——的藥品的信念仍沒有被科学家們所遺忘。

科学家們想发明出一种“神彈”——藥品，既能消灭病菌，又不致傷害病人。十九世紀末叶，在研究这种藥品的过程中，科学家們开始重視化学上的研究。这时，化学本身已具有极大的威力，它已能計算出自然界最复杂物質的最小組成單位——分子——是怎样及由那些簡單的“磚”——原子——組成的。它已能用人工方法得到天然物質及制造很多尙未在自然界中发现的新物質。世界各国实验室的架子上放着的这类物質不是一千种而是更多呢！其中有我們所必須的藥品么？为什么至今沒有人專門去发明几十种、几百种新藥品？为什么人类至今还不能擺脫无情断送青年生命的結核病？不能擺脫梅毒？不能擺脫傷寒病？

擺在科学家們自己面前的任务是要用化学方法創制对病菌致命的，及对病人无害的“神彈”。这条道路是艰难的，也是生疏的。然而只要有坚忍不拔的精神、科学必胜的信心及不懈的劳动，在这条艰难和生疏的道路上就已获得初次的胜利。在 606 葯剂发明以前，已发明和試制了 605 种藥品。化学家发明經過生

物学家和医药家試用的 606 药剂的問世保证了梅毒的医治。

这椿事的意义不仅是战胜某一种可怕的疾病。这是战胜疾病的新方针的胜利。它鼓舞了成百个发明家去共同努力获得更大的成就。最近几年来化学上，医药上所获得的最大胜利之一就是著名的氨苯磺酰胺的发明，那是一种紅色粉末，它可以阻止鏈球菌属——引起咽头炎、丹毒及許多其他疾病如化膿病菌——繁殖。

化学家們决不满足于氨苯磺酰胺的发明。从它的分子中去掉一些原子或用另一些原子替换这些原子能否获得新的更有价值的药品呢？化学家們按照紅氨苯磺酰胺已試制了几十种新药；去掉一块“磚”——原子，补上另一块，把第三块放置在一个特别的位置上。这样，紅氨苯磺酰胺就失去了自己的顏色，不但能够杀死鏈球菌，而且能够杀死引起肺炎的肺炎菌和杀死赤痢杆菌，于是发明了白氨苯磺酰胺、磺胺嘧啶、磺胺噻唑及双磺胺。

但这仍是科学家們走不通的道路。就是在氨苯磺酰胺分子中換用新原子及改变原子原来位置的方法已經不能变出性質大为不同的药品来了，全部可能性都已用尽了。目前需要有新的类型，才能配制出更多的药品。那里去获得这些类型呢？沒有人能够預知杀死敗血症、結核病及傷寒病等病菌的药品是怎麼样的。那么，对于战胜某些細菌來說，有威力的化学也显得軟弱无力了，因为它必須經過漫長的摸索。

但是人們已經找到了新物質，用这种物質能够預防和医治疾病，試制这种类型的新藥品是当前首要的工作。

对于試制新型医疗药剂，俄罗斯科学家們曾作了最重要的貢獻。俄罗斯偉大发明家伊里雅·伊里奇·梅切尼柯夫首先发表了他非凡的見解，他認為可以利用一种微生物来消灭另一种

微生物的方法治疗疾病。梅切尼柯夫发现在酸牛奶里有种使牛奶变酸的乳酸菌，能够抑制寄生在人类肠子里的有害的腐败菌，所以他主张利用乳酸菌作洗肠剂。梅切尼柯夫这一非凡的见解，成为今后配制新型药品全部科学成就的基础。

科学家们从土壤微生物中寻找有杀菌能力的微生物，它们



微生物学家们将土样及肉汤放在彼得杯内以发现土壤中微生物

的性能确实非凡；几乎任何物質埋入土中迟早都要变形，分解或腐敗。几十亿看不見的“掘墓人”——細菌——聚集在人的屍体，动物及植物的屍体上以后，很快地就可將其从地球上清除去。微生物將最复杂的物質溶解、腐蝕、分裂成簡單的物质，然后用来滋养和发育自身。

但是如果土壤微生物能够腐蝕木材及化学成分上最坚硬且不能供任何动物吃食的天然物質的話，那末在它們之中就不能找到一种微生物，用它来杀死到目前为止所有藥品还不能消灭的病菌么？例如：化膿細菌——葡萄球菌属。

二十世紀三十年代已开始寻找此种微生物，在暖室中盛有土壤的木箱里不时地注入含有葡萄球菌的水，如果土壤中有一种微生物，它能消灭葡萄球菌并且用来滋养自己的話，那它們就一定能够很快地繁殖起来，这时可即將它們分出来……。

这样在土壤里繼續灌注了两年。需要这样久的時間是为了使不能用葡萄球菌滋养自己的微生物逐漸餓死，而能用葡萄球菌滋养自己的化膿細菌繼續繁殖。具有决定意义的試驗日子到来了，梅切尼柯夫的非凡思想的正确性完全得到了証明。

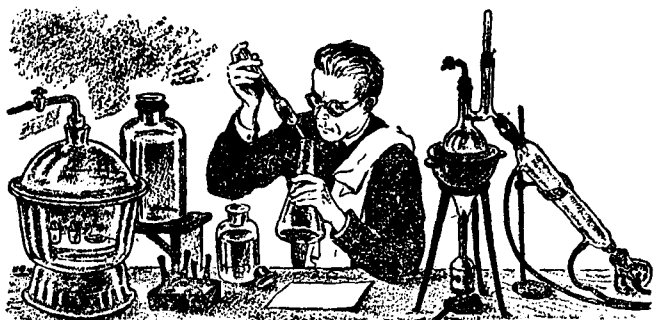
拿培养箱里的一块土壤放入与牛奶一样濃厚的葡萄球菌的悬浮液里，放置一晝夜，用調溫器使溫度調節到与人体溫度相同。之后，它就变成了一种透明的液体，葡萄球菌完全消失了！在那透明的液体表面，呈现出由几十亿不知名的微生物所形成的薄膜。

这种被命名为“短杆菌”的微生物即是葡萄球菌死亡的原因，它們的生長就是依賴葡萄球菌分解物滋养的。

那末这些微生物如何杀死它們的牺牲者——葡萄球菌呢？其实它們既沒有嘴巴，也沒有爪牙，根本不能撕碎和吞食葡萄球

菌。唯一的方法是，它們能在周圍介質中分解出某种消灭葡萄球菌的化学物質。必須要找出这种有杀菌能力的物質！微生物家們和化学家們的共同努力完成了这一任务。原来，假如用酸来使短而肥的短杆菌沉淀，濾去液体，然后放在酒精里；这样，能消灭葡萄球菌的物質就会从細菌体溶于酒精內，因为这种物質是由短杆菌制成，它就被称为“短杆菌素”。

科学家們以极大的毅力开始研究新藥品，化学家們認為短杆菌素是一种属于蛋白質物質的很复杂的化合物，短杆菌素的分子結構也很复杂，目前它还不能用人造方法制得。



生物化学家們研究用土壤微生物提煉成的藥品

微生物学家們接下来試驗了短杆菌素杀菌的效能。毫无疑问，它不但能消灭葡萄球菌，而且能消灭肺炎球菌——引起肺炎症的病菌，它的效力极大，仅需百万分之一克即能消灭无数的肺炎菌。

所有这些經驗仅不过是确定最重要問題——能够用短杆菌素来医治病人——的开端，把这个新武器交給大夫之前，必須在动物身上作一次試驗。先使白鼠感染肺炎菌，每只鼠給受到的肺炎菌一万分致命剂量，所謂一万分，也就是每只鼠所感染到的

肺炎菌是通常一只鼠的致死量的一万倍。將这些感染到病菌的鼠分成两部分，一部分抛在一边不理，很快就都死去；另一部分使用短杆菌素医治，立刻就恢复过来；这就是科学的真正胜利，也是梅切尼柯夫天才見解的新胜利！



大夫們用动物来进行新抗生素治疗效能的試驗

后来知道了短杆菌素亦有很大的缺点，即不能注射在血液中。不过在治疗長久不合口的外伤时，它已开始被广泛采用了。短杆菌素能消灭化膿菌，同时一些也不伤害人体細胞。化膿已有几个月的伤口使用短杆菌素只要几天就能痊愈。

“短杆菌素”是用微生物制成的杀菌良藥。这第一次的成就有力地証实了偉大科学家 И. И. 梅切尼柯夫的見解推动了人們寻求能制造医疗葯品的其它微生物。

医疗用霉菌

远在十九世紀七十年代中，俄罗斯科学家們 B. A. 馬納辛及 A. Г. 波波捷布諾夫在世界上第一次发现青霉菌的医疗性能。它們采用霉菌来医治潰瘍，获得了良好的效果。1904 年俄

罗斯獸医师 M. Γ. 塔尔塔柯夫斯基发现青霉菌能分解出杀死鸡瘟病菌用的特殊純質。

俄罗斯科学家們的这些发现，在科学史上第一次确認了青霉菌有医疗和抗菌的性能。

1928 年微生物学家弗列明克着手研究金色葡萄球菌，这些金色細菌不論在土壤里、水中、空气中及人体上都有，能引起各种皮肤病和伤口腐爛。

有一回，弗列明克感到十分不高兴。前一日他預备好一只繁殖有大量葡萄球菌的杯子以供研究。現在这杯子里却長起了青霉菌，这种霉菌显然是偶尔从空气中跌入的。这种霉菌一般是生長在发酸的果醬及久藏的面包上。弗列明克本拟抛弃这个杯子，后来又决定留下来以便空閒时进行詳細研究。那一天积下了很多紧要工作，因此未能完成他自己原定的計劃。使他感到惊奇的是：次日早晨他发现生長在葡萄球菌最密集地方的霉菌好象能使葡萄球菌溶解。霉菌周圍的葡萄球菌群变成更透明、更稀薄了，而一部分則完全变成溶液。

弗列明克將一小块霉菌放在肉湯中，发现它能繁殖起来，并將肉湯变成黃色，弗列明克从此开始研究从霉菌中分泌出来的黃色物質的性能。由于这种霉菌属于“青霉菌属”，所以他就把它称为青霉素(盤尼西林为此菌的拉丁文名称)。

含有青霉素的肉湯，即使冲淡到 1/600，仍能阻止金色葡萄球菌的生長。如果肉湯中加入醚及酸搖动，黃色物質就能溶于醚中，且性能不变。但是如將醚蒸发，青霉素則被破坏。弗列明克同时也发觉这种肉湯对于鼠是无害的，并且連續地放置几天就会失去它的杀菌性能。弗列明克当时沒有能掌握从醚溶液中提取純粹青霉素的方法，并且也沒有作进一步的研究。

但在短杆菌素发明之后，其他的科学家們就繼續致力于这些物質的研究。短杆菌素不能注射在病人的血液中。这一缺点大大地限制了它的用途。可能青霉素沒有这一缺点？

科学家們做了許多工作，終於发现了純青霉素的制造方法。按照这个方法，把含有青霉素的酸性醚与苏打液混合，青霉素就溶在苏打液中，然后由此制成黄色粉末，至于它的化学結構目前还不得而知。

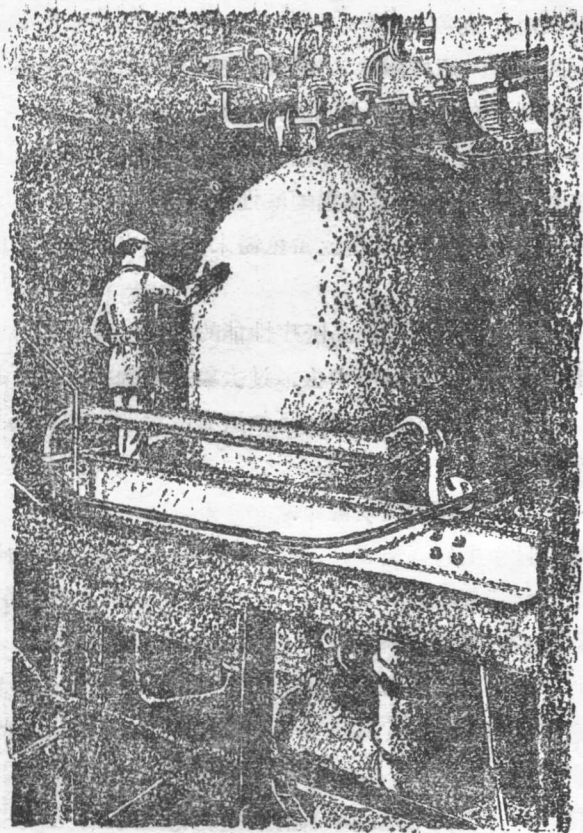
大夫們也从事于新藥品医疗性能的研究，他們把青霉素注射在患敗血病病人的血液中去。过去象这样的病人不可避免地总是要死亡的，因为医药上还不知道有医治敗血症的藥品。青霉素是医治敗血症的良藥，服用这种“青霉菌属”的活霉菌制品的病人很容易迅速地恢复健康。

这是科学上的巨大成就，成千的大夫、化学家及生物学家献身于奇异的新藥品的研究。他們相繼地发现新藥品的医疗性能，青霉素是医治肺炎、梅毒及各种敗血症最有效的藥剂。

科学家們專心于寻求新类型的青霉素。苏維埃科学家斯大林獎金获得者 3. B. 叶耳莫力耶娃教授发现了一种制造青霉素的新青霉菌。

目前在苏联及其他国家都有制造青霉素的工厂，在工厂特設暖房的架子上放置几万只盛滿肉湯的扁瓶，隔了 2~3 个星期之后，肉湯里就長出許多青霉毛。另一种方法是將青霉菌培养在与三层楼房一样高的密閉的大桶里。

这种大桶預先用蒸汽进行消毒，以便把桶內微生物杀死。然后注入撒有霉菌苗的肉湯。因为霉菌只有在空气流通的条件下才能生長，所以必須要給撒有霉菌苗的肉湯吹送已經除去細菌的新鮮空气。不久全桶肉湯翻泡起沫，霉菌苗开始发育，经过



在密闭的大桶里培养提炼青霉素用的霉菌

2~3 天，肉汤中就积满了青霉素。

这时就必须很快地来收取“果实”。如果不及时地收集它，青霉素将要受到破坏，这样也就等于前功尽弃了。那末这种不稳定而又容易分解的青霉素如何从这种溶液中提取出来呢？是否需加醚来提取？这样，需要醚几百箱，并且用这样多的易燃液

体工作是十分危险的。于是化学技师们就发明出一种最聪明的方法，即将液体从倒进桶内，经过细碎的特殊处理的所谓活性炭层中析出。这种活性炭的表面能吸住各种固体、液体及气态物质（做防毒面具也是利用这种活性炭所具有的这种特性）。液体从桶中出来经炭层过滤时，所有青霉素都吸附在炭粒表面上，除去了青霉素的液体，让它从容器中流去。

采用几公斤炭和采用几吨液体，尤其是醚溶液来比较，要轻便得多了。之后，用专门方法把青霉素从炭粒表面洗下，经过净化、干燥即得。但是最后一道工序做起来不会象想象中的那么简单。将青霉素进行干燥时，只要温度达到 40° 它就很可能完全被破坏。所以青霉素溶液首先要冷藏，然后将其放置在抽了空气的房间——即所谓真空间里。溶剂在这里蒸发，留下的就是纯粹的青霉素了。经过这样处理的青霉素是很稳定的，而且在冷藏室里可保藏几个月之久。

目前世界各国每年都生产几百万、几十万万服用剂量的青霉素医疗药品。新药品坚强地为医学服务，已救治了成千上万人的生命。世界上成千万被治好的病人以感激的情绪，怀念着指出医药科学新道路的俄罗斯伟大科学家梅切尼柯夫的名字。

但是青霉素的效能并不是可以消灭一切的病菌，伤寒杆菌和结核杆菌就能在含有青霉素的肉汤内生长和繁殖。这些病菌具有由坚固的化合物所组成的外壳，或具有破坏青霉素的物质，来抵抗青霉素的效能。为了要消灭这些危险和兇恶的病菌必须发明新的药品。

放线菌属的藥物

治疗结核杆菌及腸伤寒杆菌的第一种藥品是 1944 年发明

的。这种药品——鏈霉素——由特种放綫菌属制成^①。放綫菌属大批存在土壤中，含放綫菌属的土壤有一种特殊气味，我們称为“泥土味”。但是能提煉鏈霉素的放綫菌属却很难寻找。此外，它們十分驕生慣养。必須要在一定的滋养条件下，这种菌才能分出鏈霉素。它的养料必須有一定标准和含有肉类中所含有的某些物質。

培养放綫菌属也和培养青霉素的青霉菌一样放在大桶里，并吹送消过毒的（即除去微生物的）空气。制造过程也和制造青霉素一样，先把含有鏈霉素的液体經活性炭濾过，然后把积聚起来的鏈霉素經过淨化、干燥等工序即得。鏈霉素比青霉素稳定，加热亦不致破坏。

微生物学家們进行的鏈霉素試驗开头获得很大成就，在培养有結核杆菌的肉湯中放下极微小一点鏈霉素就能阻止杆菌的生長，多放一些就可杀死全部杆菌。

接着就用这种新药品来医治人工感染結核病的动物。在这里却产生了問題。当时鏈霉素医治染有結核菌的豚鼠时（实验室經常用它来进行試驗的），病势停止发展。但一旦停止用藥，病势便更趋惡化，豚鼠就此死亡。結論是鏈霉素并无消灭結核杆菌的效能，它只能抑制病势的繼續发展罢了。

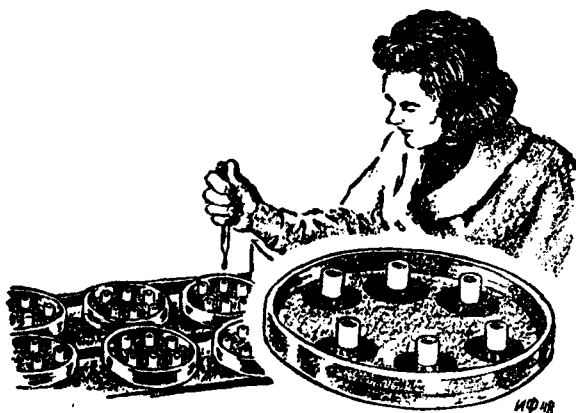
当然，就是这一点也是值得十分宝贵的。鏈霉素抑制住病菌，給病人人体組織有休息的机会，这样它才能动員自身的所有力量与病菌作战。发现治疗結核病特效药品的这一任务，目前还不能認為是得到了解决。不过鏈霉素的发明已給我們开了路，

① 由放綫菌属制成的抗生素除鏈霉素外，还有氯霉素、金霉素、土霉素、白霉素、紅霉素等——譯注

我們須要繼續前進，用化學方法去試制殺菌效能更大的各種新藥品。在這新的科學領域內還沒有作出最後的結論。^①

蘇聯革蘭陽性滅菌素

1942年，我們祖國忍受着苦難的日子。蘇聯人民把全部力量都集中在一個目的上——支援英勇的蘇維埃紅軍，戰勝敵人，消滅敵人。工程師、技術員、大夫及農學家們每個人在自己的工作崗位上都為了造福祖國不倦地工作着。科學家們把自己的豐富知識用來解決科學問題。研究微生物生活機能及其性質的微生物學家們則努力於發現能用來製造藥品的新微生物，希望用這種藥品來救治戰士的外傷和疾病。



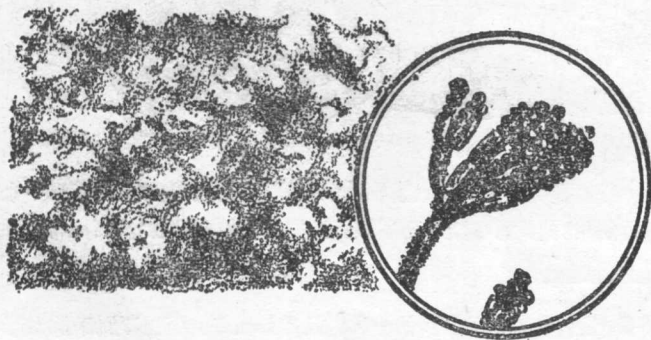
將新提煉出來的青霉素經過小管滴在培養於肉凍的細菌群中來進行試驗，結果青霉素殺死了細菌。在小管周圍形成“空白地帶”

① 最近有叫做異菸脒的一種藥品療效較好。但這不屬於抗生素，而是一種抗結核病及抗癲癇藥——譯注

1942 年夏,在斯大林獎金获得者 T. Ф. 格烏节教授领导下的莫斯科瘡疾研究所實驗室,开始这种細菌的研究工作,實驗室所有台子上擺滿着帶盖的平玻璃碟,即所謂彼得杯。电热板上整日在燒煮着肉冻及肉湯,在另外一些台子上放置夾有試管的架子,試管內裝有土壤。

科学家們到处——在莫斯科近郊院子、菜园、垃圾場、林地及田野等处——采集試样。研究所工作人員的口袋里經常地裝滿着一包包的土样。当他們將土样帶回實驗室后,即裝入試管內,管子內加入少許水使其变成泥漿。在彼得杯中倒入由肉湯和白糖做成的肉冻。經過几分鐘之后,肉冻凝結成結实而又透明的状态。在另外的試管內制成化膿葡萄球菌悬浮体。將这种每滴含有成千病菌的悬浮体滴在肉冻表面上,并用玻璃小鏟涂匀,然后將試管中的土漿也涂在这表面上,用这种方法培养了細菌的杯在調节到一定溫度的調溫器里放置几天。

在这段时间中肉冻表面上生長出几十种不同顏色的斑点——葡萄球菌黃色菌群与土壤細菌黃色、紅色、藍色、白色、透明、圓形、齿狀及櫻狀菌群相互交錯。在土壤細菌菌群的某些菌

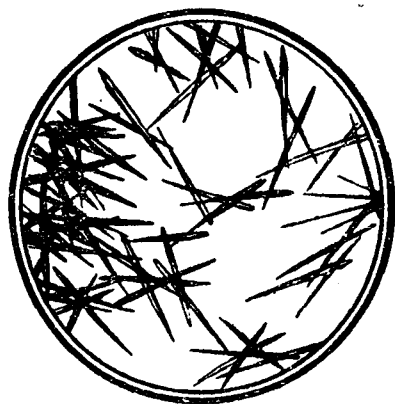


用肉眼觀看和在顯微鏡下所看到的青霉菌

群周圍可以明显地識別出“空白地帶”。这些細菌就是这样地向周圍放出一些能抑制生物生長物質来保护自己。跌落在这种空白地帶的葡萄球菌不是停止它的生長就是完全被消灭。

发现这一些微生物——有抗細菌效能的微生物——这使科学家十分高兴。他們很小心地用白金圈將这些微生物拿下，并將它放在另外盛有肉冻的試管内。用这样方法可收集起整千整百的微生物。現在要想法子从其中分出并大量地分出能消灭細菌但无害于人体的有医药效能的物質。

精密和費力的工作从此开始。將各种微生物移养在肉湯里，弄清楚它們需要的营养，需要的最好生長环境。然后再研究長有微生物的肉湯。微生物是否含有灭菌素，在成功地达到我們所要求的目的之前，曾进行了无数次的試驗。在几百微生物中只有一种微生物含有有效的灭菌素。生長着这一种灭菌素的肉湯就真能消灭葡萄球菌属。但是要单独制造这种灭菌素也不是很容易的事。一切困难都已



在显微镜下苏联革蘭阳性灭菌素的結晶体

經經歷过来了，灭菌素也制造出来了。科学家們把它称为苏联革蘭阳性灭菌素，或革蘭阳性灭菌素“C”（“革蘭阳性灭菌素”意即能消灭“革蘭阳性病菌”，很多傳染病菌都属于这种病菌）。

苏联发明家們兴奋地从事于这种科学上新发现的物質的研