

抗生素入门

〔瑞士〕 Roland Reiner 著

蒋以棣 蒋天蓉 译

78.1

责任编辑：任弘毅

抗 生 素 入 门

〔瑞士〕Roland Reiner 著

蒋以棣 蒋天蓉 译

*

安徽科学技术出版社出版

（合肥市跃进路1号）

安徽省新华书店发行 芜湖新华印刷厂印刷

*

开本：850×1168 1/32 印张 4.875 字数：119,000

1985年4月第1版

1985年4月第1次印刷

印数：0,001—5,000

统一书号：14200·84 定价：0.96元

序 言

1974年我编写的《抗生素及优选化学治疗剂》一书（德文本）问世后，抗生素的研究领域在全世界范围内得到迅速发展。确实，抗生素专业在整个医药研究领域内已成为最重要的一个分支。因此，有关抗生素方面的新知识，包括它的化学、生物化学、生物学、药理学、医药应用等方面，最近几年出版的刊物的数量达到了惊人的程度。

因为，我的一本成功著作《抗生素及优选化学治疗剂》（德文本）得到自然科学及医药科学界的研究人员、教师及学生们的好评，不仅在德国、澳大利亚及瑞士，而且遍及全世界其他国家，我已要求该书再版。但是，由于抗生素领域涉及面广，发展迅速，有关新的文献资料，同一类型产品的最新信息，不可能全部收集在内。实际上，我编写本书的目的，首先是为了给学生们提供广泛的近代知识，相互交流经验，但尚不能超越有限的篇幅；同时，使之具有实用价值。因此，我适当地修订了原德文本，并充实了近代发展起来的新内容，增加许多有趣的知识。为了使非德语国家的读者、学生、教师和研究人员均能顺利地阅读本书，决定采用英语编写。

我希望本书内容紧缩成为抗生素的化学、生物化学、生物学、药理学、医药应用等方面的一本入门书，以填补在本专题文献方面的空隙。

我深深地感谢我的妻子海洛特对我的鼓励，P·恩吉姆博士、J·莫格恩博士、J·勃劳斯脱博士和H·威特纳先生对我的帮助，A·弗里斯小姐的校对、誊抄，以及Thieme-Stratton出版社协助出版本书，在此一并表示感谢。

R·利聂尔

1982年于瑞士巴赛尔

译者的话

《抗生素入门》一书是瑞士罗氏制药公司罗·利聂尔博士所著。该书在全世界许多国家发行。著者是第三代头孢菌素——氨噻三嗪头孢菌素(rocephin)的发明者。

本书内容新颖、全面,虽然各章叙述还较为简单,但是对抗生素各个领域内涉及的问题基本上均已提到,所以是一本抗生素的入门书,适于从事抗生素生产、科研、教育的有关人员参考。

译文中的抗生素名词及其他译名,主要参考在国内公开发行的《药名词典》、《细菌名称》、《抗生素及抗感染药物》、《英汉医学词汇》、《英汉化学化工词汇》等书译出。其中同一化合物(药物)出现有两种不同的译名者,本书在括号内注明。

本书第2章抗生素活性的测定,第6章抗生素的作用机理及第8章中细菌的耐药性一节由蒋天蓉译出;其余各章由蒋以棣译出。最后全书由蒋以棣校阅。

本书系利用业余时间仓促译出,在译文中定有缺点、错误及不妥之处,敬请读者指正。

1984年5月

目 录

导 语	1
1 抗生素、化学治疗剂及化疗的进展	2
2 抗生素抗菌活性的测定	23
3 抗生素的筛选、分离、发展及生产	28
4 抗生素的产生	33
5 抗生素的化学	37
5.1 结构测定	37
5.2 合 成	45
5.2.1 半合成	45
5.2.2 全合成	51
6 抗生素的作用机理	60
7 抗生素的生物起源	64
8 抗生素的化学治疗性质	70
8.1 临床应用及抗菌谱	70
8.2 药代动力学	71
8.2.1 吸收及血中浓度	71
8.2.2 组织扩散及分布	77
8.2.3 蛋白质结合	78
8.2.4 代 谢	78
8.2.5 排泄及半减期	80
8.3 给药途径及剂量	81
8.4 副作用	89
8.5 抗生素的合并用药；杀菌抗生素及抑菌抗生素	91
8.6 细菌的耐久性	93
8.7 细菌的耐药性	94

9	几种抗生素的结构式及其主要性质	99
9.1	来自氨基酸的抗生素	99
9.1.1	来自一种氨基酸的抗生素	99
9.1.2	来自两种氨基酸的抗生素	100
9.1.3	多肽类抗生素	124
9.2	来自糖类的抗生素(氨基糖甙类抗生素)	127
9.3	主要来自乙酸酯或丙酸酯单元的抗生素	134
9.3.1	含缩合环体系的抗生素	134
9.3.2	大环内酯类抗生素	136
9.3.3	多烯类抗生素	139
9.3.4	利福霉素类抗生素	141
9.4	其他各种结构的抗生素	142
9.5	抗肿瘤抗生素	144

导 语

抗生素，根据 S. A. Waksman 最初的定义是由微生物产生的一种物质，它能显示出对其他微生物有抑制或破坏作用。另一个较广泛的解释，不是普遍地都能接受的定义是，抗生素是生物起源的物质，不具有酶的特性，在低浓度下能抑制细胞的生长，到目前为止，从微生物分离来源及从文献上报道的抗生素，已有4,000个以上，半合成抗生素已制备出30,000个以上。但其中已在临床作为治疗应用的，具有高抗菌活性，又具有其他重要性能的，例如良好的耐受性，优良的药代动力学等等，仅有约100个左右。这些抗生素是医师对感染性疾病作战的最有效的新式装备。因为它们的应用面很广，所以在经济上，已成为医药界最大的营业额。目前，抗生素也用作为兽医药品及作为动物饲料的添加剂。过去，抗生素还作为植物保护剂及食品防腐剂。

本书内只限于扼要地叙述临床应用的抗生素。它们属于各种类型的化合物，它们代表了不同来源、不同作用机理、不同程度活性的抗菌谱以及众所周知的重要抗生素。

1 抗生素、化学治疗剂及化疗的进展

目前在医药上大量应用的抗生素及化学治疗剂，担负着治疗病原微生物例如病毒 (viruses)、细菌、真菌 (fungi)、原虫 (protozoa) 及较高组织的寄生物 (例如蠕虫) 所引起的许多疾病的任务。这些化学制剂用于治疗感染性疾病及癌症者，均称为化学治疗剂 (chemotherapy)。化学治疗剂的任务是达到选择性毒性作用，即是在药物-宿主-寄生物体系内，药物必须对寄生物 (病毒、细菌、蠕虫) 及癌细胞等比对宿主有较大的毒性。理想的药物应该是对寄生物有毒性，而对宿主完全无毒。抗生素与化学治疗剂的基本区别是在于它们的生产方法不一样，而不在于它们的作用及用途。抗生素是一种由微生物代谢产生的物质；而化学治疗剂是人工合成制得的一种化合物，在自然界内原来是不存在的。但是，这两类化合物却没有显著的差异。抗生素经过结构改造，制备出有活性的化合物，即称为半合成 (semisynthetically)，例如某些青霉素、头孢菌素、卡那霉素、紫苏霉素、四环素、利福霉素、林可霉素、博来霉素；或由微生物代谢产物分离得到的，并且已经确定了其结构式，而目前又用全合成方法制得的化合物，例如氯霉素，也归入了抗生素。甚至氯霉素的衍生物甲砒霉素及叠氮氯霉素本来不存在于自然界，是用全合成法制得的，也归入了抗生素。

化学治疗剂是对许多不同类型的病原体寄生物 (病毒、真菌、细菌、原虫、蠕虫) 及癌症作战的武器，但是，大多数的抗生素实际上仅限于治疗由细菌引起的感染。只有少量抗生素是用于治疗霉菌病 (灰黄霉素及多烯类抗生素) 抗毛滴虫 (曲古霉素)，抗阿米巴 (红霉素、巴龙霉素、甲砒霉素、四环素)，抗线虫 (奥佛麦菌素 avermectins) 及抗癌症 (丝裂霉素 C、博来霉素、苯乙丙双胺

博莱霉素、链脉霉素、柔红霉素、阿霉素、阿克拉霉素、光辉霉素)。

由于近数十年来化学治疗剂的进展甚快，使一些感染性疾病的死亡率有显著的下降(表1.1)。

表1.1 1920年到1960年的死亡率

死亡原因	每 100,000 人中的死亡率				
	1920	1930	1940	1950	1960
结核病	113.1	71.1	45.9	21.5	5.9
痢疾	4.0	2.8	1.9	0.6	0.2
白喉病	15.3	4.9	1.1	0.3	没有数据
百日咳	12.5	4.8	2.2	0.7	0.1
脑膜炎球菌感染	1.6	3.6	0.5	0.6	0.3
流行性感冒及肺炎 (包括新生婴儿)	207.3	102.5	70.3	31.3	36.6
麻疹(二重感染)	8.8	3.2	0.5	0.3	0.2

下列为化学治疗剂历史发展的概况：

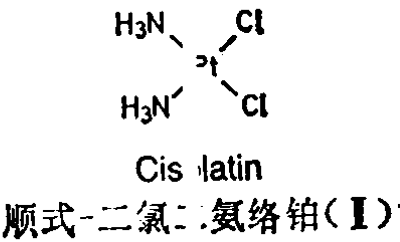
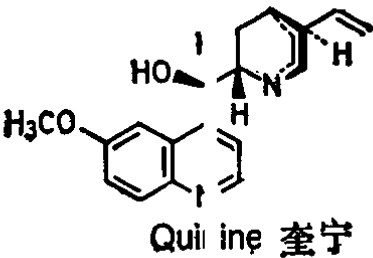
1632年 金鸡纳皮首次由秘鲁输入欧洲，用于治疗疟疾。

1683年 微生物学的奠基人 A. van Leuwenhoek 发现细菌。

1820年 P. J. Pelletier 及 J. B. Caventou 从金鸡纳皮分离出抗疟疾的活性成分生物碱奎宁。

1844年 M. Peyrone 制备出顺式-二氯二氨络铂(Ⅱ)(cisplatin)。

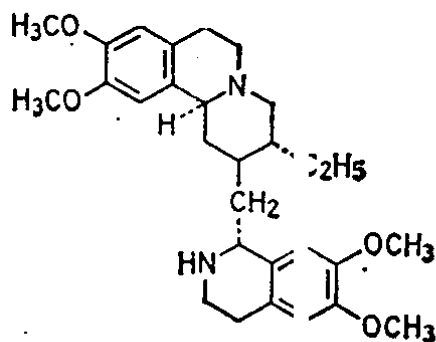
B. Rosenberg 等人于 1969 年发现铂络合物的细胞毒素



(cytotoxic) 性质。

目前，顺式-二氯二氨络铂 (I) (cisplatin) 已成功地用于治疗癌症 (例如睾丸癌)。

1871年 分离得到吐根碱，即从巴西吐根 (*Radix ipecacuanhae*) 内得到生物碱活性成分，用于治疗阿米巴痢疾。



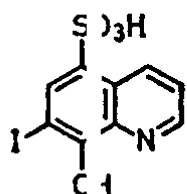
Emetine 吐根碱

1876年 Robert Koch 发现能引起感染特种疾病的炭疽杆菌 (*anthrax bacillus*), 从而开创了医用细菌学。

1877年 L. Pasteur 及 J. F. Joubert 观察到两种不同的微生物在同一个培养基上，生长情况各不相同，出现其中一个微生物损害另一个微生物。1899年 P. Vuillemin 把它命名为 “antibiosis” (*anti* = 对抗, *bios* = 生命), 以后的 “抗生素” (antibiotic) 名称均是由此衍生而来。

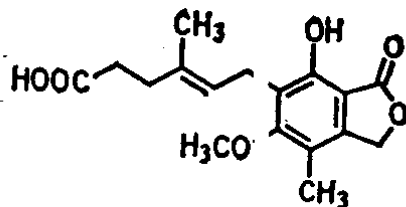
1882年 Robert Koch 发现结核病病原体结核杆菌。

1892年 用合成法制备出具有抗感染药物——8-羟基奎啉的衍生物奎碘仿 (chiniofon)。大约在最近30年来，此化合物成功地应用于治疗阿米巴痢疾。



Chiniofon
奎碘仿

1896年 B. Gosio 发现微生物能产生一种抗菌的活性物质。他观察到从短茎青霉中 (*Penicillium brevicompactum*) 分离出的霉酚酸 (mycophenolic acid) 能抑制炭疽杆菌 (*anthrax bacillus*) 的繁殖。霉酚酸也显示有抗真菌、抗病毒及抗

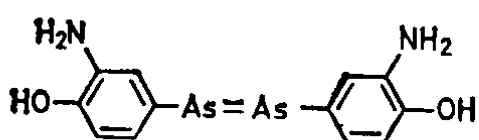


Mycophenolic acid
霉酚酸

肿瘤的性质。

1899年 R. Emmerich 及 O. Löw 从培养绿脓杆菌中分离出一种绿脓菌酶 (pyocyanase)，发现它能抗各种细菌，刚开始时把它误认为是酶的混合物。它是第一个被用于工业化生产及应用治疗疾病的抗生素（1928年），对控制炭疽病作出了贡献。

1907年 Paul Ehrlich 及 S. Hata 发现了砷凡钠明 (salvarsan)



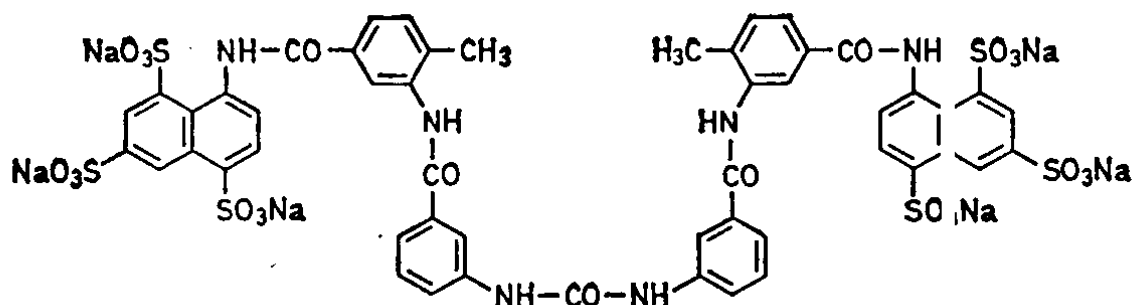
Salvarsan
砷凡钠明

是一种合成的砷剂化合物，并对其进行系统的研究，发现对锥虫 (trypanosomes) 及螺旋体 (spirochete) 苍白密螺旋体 (*Treponema pallidum* 即 syphili pathogen,

是梅毒病原体) 有高效。直到1910年开始在临床上应用，砷凡钠明是近代化学治疗剂的开端。

1917年 R. Greig-Smith 观察到各种放线菌 (actinomycetes) 能产生具有抗菌活性的物质。

1920年 坚强的 Bayer、Leverkusen 合成制得苏拉明 (suramin)，用于治疗由锥虫引起的非洲睡眠病，并发现苏拉明是一种抗丝虫病的活性物质。

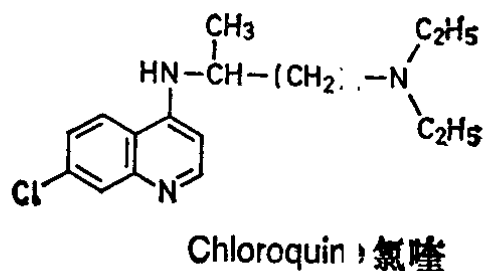


Suramin 苏拉明

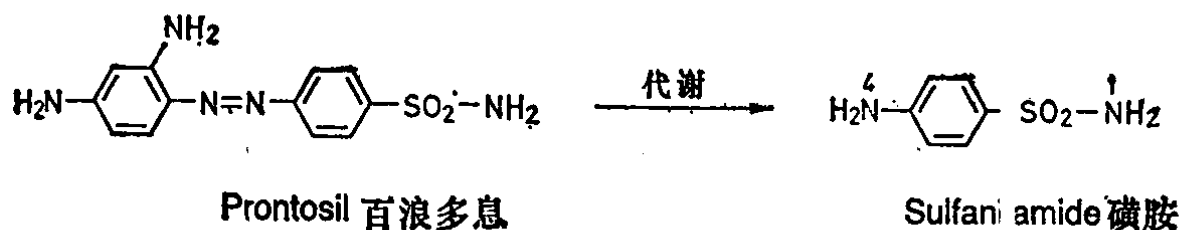
1929年 Alexander Fleming 发现青霉素 (抗生素时代开始)。他观察到在琼脂皿上培养葡萄球菌时，污染的霉菌落代谢产物——点青霉 (*Penicillium notatum*) 抑制葡萄球菌繁

殖。该代谢产物后来被定名为青霉素。在第二次世界大战开始后不久，H. W. Florey 及 E. Chair 首次成功地分离出少量在临床上有效的不纯青霉素。由于当时存在着各种各样的困难（青霉素的不稳定性，缺乏有效的生产方法等等），这种有实用价值的青霉素在巨大的英美联合开发研究规划下，直到战争结束时才开始在临床上应用。

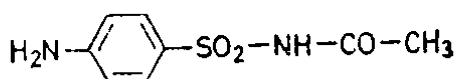
1934年 H. Andersag 发现了合成抗疟剂——氯喹(chloroquine)。因为在第二次世界大战期间制订抗疟药的发展规划时，在美国又重新发现了有高活性及有治疗价值的4-氨基喹啉，所以，氯喹直到1947年才正式作为医药品。



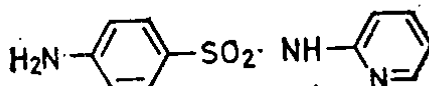
1935年 G. Domagk 于1932年发现合成偶氮染料中间体百浪多息(prontosil)具有抗菌活性。它是第一个在临床上应用的磺胺类药物的代表（开始了磺胺类药物时代）。同年，J. Tréfouël 测得百浪多息的体内活性是由于它的代谢产物——对-氨基苯磺酰胺（苯磺酰胺）的作用。实际上目前所有有实用价值的磺胺类药物均是苯磺酰胺的衍生物，主要是在N¹位上被杂环基团所取代。



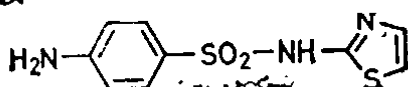
1938年 发现磺胺类药物：乙酰磺胺、磺胺吡啶、磺胺塞唑。



Sulfacetamide
乙酰磺胺



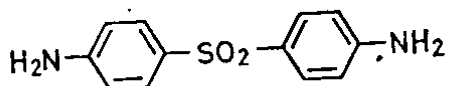
Sulfapyridine
磺胺吡定



Sulfathiazole
磺胺噻唑

1939年 R. J. Dubos 从短杆菌中分离出短杆菌酪肽及短杆菌肽。

A. E. Oxford 等从青霉属灰黄霉素中



Dapsone 达普宋

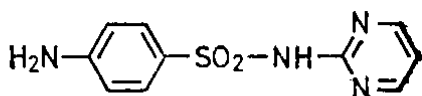
分离出抗霉菌活性的抗生素灰黄霉素。

发现达普宋 (dapsone) 是一种砒类化合物，对麻风有高抗菌活性，达普宋与磺

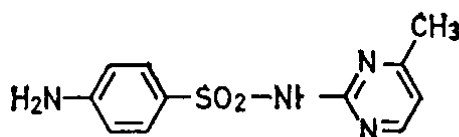
胺一样为对-氨基苯甲酸拮抗剂。

1940年 S. A. Waksman 及 H. B. Woodruff 从抗生素链霉素中分离出放线菌素，后者在12年后被证实是一种在人体内有抑制细胞活性的抗生素。

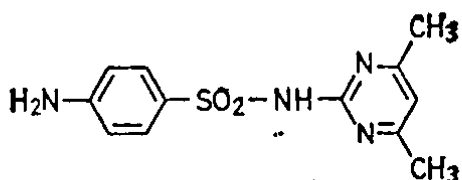
1940~1944年 发现磺胺嘧啶 (sulfadiazine)、磺胺甲基嘧啶 (sulfamerazine)、磺胺二甲嘧啶 (sulfamethazine) 及磺胺异噁唑 (sulfisoxazole)。



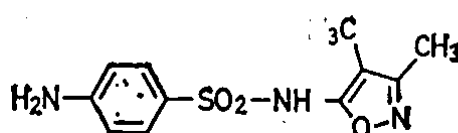
Sulfadiazine
磺胺嘧啶



Sulfamerazine
磺胺甲基嘧啶



Sulfamethazine
磺胺二甲嘧啶



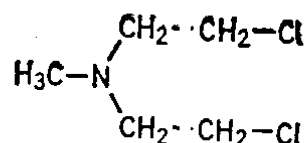
Sulfisoxazole
磺胺异噁唑

1942年 发现氯芥 (mechlorethamine) 的抑制细胞作用，这个合成

烷化剂的代表对淋巴瘤 (lymphomas) 有特殊的抗癌活性。

同年, 由 G. F. Grause 及 M. G.

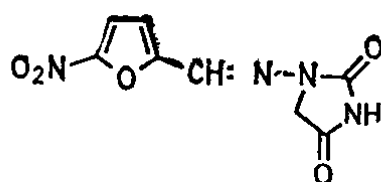
Brazhnikova 发现从短芽胞杆菌菌株中分离出短杆菌肽 (gramicidin S)。



Mechlorethamine
氮芥

1944年 发现合成 5-硝基呋喃 (5-nitrofurran) 衍生物呋喃妥因 (nitrofurantoin) 有抗菌活性。

同年, S. A. Waksman 等人发现链霉素, 它从灰色链霉菌 (*Streptomyces griseus*) 中分离得到, 证实对结核杆菌有特别的抗菌活性。



Nitrofurantoin
呋喃妥因

1945年 B. A. Johnson 等人从地衣型芽胞杆菌 (*Bacillus licheniformis*)

中分离出杆菌肽。同年, Giuseppe Brotzu 在 Cagliari 及撒丁岛发现具有广谱抗菌活性的青霉素 N 及头孢菌素 (*Cephalosporium acremonium*) 培养液中的头孢菌素 C。该两抗生素的分离及结构测定, 后来由 E. P. Abraham、G. G. F. Newton 分别于 1954 年及 1959 年完成。头孢菌素 C 是临床上应用的主要头孢菌素的基本原料。

S. A. Waksman 及 G. Brotzu 从土壤样品内分离得到放线菌及真菌的代谢产物, 进行了广泛的研究, 对以后的重大发现起了促进作用。

自从 1945 年开始, 抗生素的整个领域迅速发展, 在较短时间内发现大量抗生素, 这些抗生素直到目前仍在临床上应用 (表 1.2)。

表1.2 1945年以来发现的重要抗生素

1947年	Chloramphenicol	氯霉素
	Polymyxin	多粘菌素
1948年	Chlortetracycline	金霉素
1949年	Neomycin	新霉素
1950年	Oxytetracycline	土霉素
1951年	Fumagillin	烟曲霉素
	Nystatin	制霉菌素
	Viomycin	紫霉素
1952年	Thiamphenicol	甲砒霉素
	Erythromycin	红霉素
	Carbomycin	碳霉素
	Puromycin	嘌呤霉素
1953年	Tetracycline	四环素
	Penicillin V	青霉素V
	Leucomycin	柱晶霉素
	Candididin	杀念珠菌素
	Mithramycin	光辉霉素
1954年	Oleandomycin	竹桃霉素
	Spiramycin	螺旋霉素
1955年	d-Cycloserine	d-环丝氨酸
	Novobiocin	新生霉素
1956年	Amphotericin B	两性霉素B
	Vancomycin	万古霉素
1957年	Kanamycin	卡那霉素
	Ristocetin	瑞斯西素
	Demeclocycline	去甲基金霉素
1958年	Mitomycin C	丝裂霉素C
1959年	Paromomycin	巴龙霉素
	Streptonigrin	链霉素黑素
	Streptozocin	链脲霉素

1960年	Phenethicillin	苯乙青霉素
	Methicillin	甲氧苯青霉素
	Methacycline	甲烯土霉素
	Doxycycline	强力霉素
1961年	Oxacillin	苯唑青霉素
	Cloxacillin	氯苯唑青霉素
	Ampicillin	氨苄青霉素
	Propicillin	苯丙青霉素
	Minocycline	二甲胺四环素
	Rifamycin SV	利福霉素 SV
	Spectinomycin	奇放线菌素
1962年	Cephalothin	头孢菌素 I
	Capreomycin	卷曲霉素
	Lincomycin	洁霉素
	Fusidic acid	富酸霉素
1963年	Gentamicin	艮他霉素
	Daunorubicin	柔红霉素
1964年	Cephaloridine	头孢菌素 II
	Dicloxacillin	双氯苯唑青霉素
	Amoxicillin	羟氨苄青霉素
1965年	Carbenicillin	羧苄青霉素
	Ticarcillin	羧噻吩青霉素
1966年	Rifampin	甲哌力复霉素
	Clindamycin	氯洁霉素
	Bleomycin	博莱霉素
1967年	Tobramycin	妥布霉素
	Doxorubicin	阿霉素
	Cephalexin	头孢菌素 IV
1969年	Fosfomycin	磷霉素
	Flucloxacillin	氟氯苯唑青霉素
1970年	Cefazolin	唑啉头孢菌素
	Furbucillin	呋异丁青霉素

1971年	Cefuroxime	呋肟头孢菌素
	Cefamandole	羧苄四唑头孢菌素
	Cefoxitin	噻吩甲氧头孢菌素
1972年	Cefadroxil	羧氨苄头孢菌素
	Cefsulodin (SCE-129)	磺吡苄头孢霉素
	Mecillinam	氮草脒青霉素
	Rosaramicin	蔷薇霉素
	Amikacin	丁胺卡那霉素
1974年	Cefotiam (SCE-963)	噻乙胺唑头孢菌素
	Cefmetazole (CS-1170)	氰唑甲氧头孢菌素
	Cefaclor	氯氨苄头孢菌素
	Piperacillin	氧哌嗪青霉素
	Furazlocillin (BAY k 4999)	呋苯咪唑青霉素
	Clavulanic acid	克拉维酸 (棒酸)
	Thienamycin	硫霉素
1975年	Netilmicin	乙基紫苄霉素
	Aclarubicin	阿克拉霉素
1976年	Cefotaxime (HR 756)	氨噻肟头孢菌素
	Ceftizoxime (FK 749)	去甲噻肟头孢菌素
	Cefmenoxime (SCE-1365)	氧噻肟唑头孢菌素
	Cefoperazone (T-1551)	氧哌羧苄唑头孢菌素
	Moxalactam (6059-S, LY 127935)	羧羧氧唑胺菌素
	Nocardicin A	诺卡菌素 A
	Pentisomicin	表紫苏霉素
1977年	Sulbactam (CP-45,899)	青霉素砒
	Cefotetan (YM-09330)	双硫唑甲氧头孢菌素
	Peplomycin	苯乙丙双胺博来霉素
1978年	N-Formimidoylthienamycin	N-亚胺砒霉素
	Ceftazidime (GR 20263)	噻甲羧肟头孢菌素
	Ceftriaxone (Ro 13-9904)	氨噻三唑头孢菌素
1979年	Sulfazecin	磺酰胺菌素
1980年	Azthreonam (SQ 26776)	氨噻羧苄酰胺菌素
	Sch 29482	乙硫青霉烯