

王 嶽 方金瑞 主编

抗生素

科学出版社

内 容 简 介

本书分绪论、总论和个论三大部分。根据抗生素研究的新进展和新成果,综述抗生素的来源、生物合成、作用机制、耐药性、实际应用、筛选方法和产生菌菌种选育等基础知识,并着重对十多个常见的、主要的抗生素类群研究的新动态进行系统的介绍和评述。

可供从事抗生素研究和生产的科技人员,以及微生物学、药学、生物化学研究工作者和大专院校有关专业的师生参考。

抗 生 素

王 嶽 方金瑞 主编
责任编辑 王爱琳

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

*

1988年4月第一版 开本:787×1092 1/16
1988年4月第一次印刷 印张:33 1/2
印数:0001—2,710 字数:778,000

ISBN 7-03-000165-6/Q·32

定价: 11.40 元

前 言

一百多年前,已科学地证实了微生物颉颃现象,青霉素的首次临床应用至今也已四十多年。今天,已知天然抗生素的数量早已超过九千种,半合成的抗生素的数量至少也有七万多种。其中的一些在医学、兽医学、农作物保护、家畜饲养、生化研究等方面起着巨大的作用。尤其是,当前世界上抗生素的研究仍兴盛不衰,所研究的领域和对象还在日益扩大。早期,诺贝尔奖金获得者瓦克斯曼教授给抗生素所下的定义,经几代科学工作者对抗生素的研究和开拓,其涵义已扩大到包括以低微浓度能抑制或影响活机体生命过程的次级代谢产物及其衍生物的范畴。

世界上数十年来所累积的有关抗生素研究的文献资料十分庞大,有价值的专著也很多。在我国,由于种种原因,在马誉激教授主编“抗生素”一书(1965年,人民卫生出版社)之后,还没有编写出新的、取材较广、内容新颖、有助于读者全面了解抗生素领域研究的重要发展和新成果的专著。为了继往开来,我们集福建省微生物研究所许多长期从事抗生素科研工作的同志的智慧,并邀请国内一些专家撰稿,编写了这本书,以飨读者。

本书分绪论、总论和个论三大部分。绪论回顾了国内外抗生素研究的发展史,综述现状,并展望未来。总论则从浩瀚的有关文献里,摘取新的研究进展和成果,扼要地概述了抗生素的来源、生物合成、作用机制、耐药性、实际应用、筛选方法和产生菌菌种选育的基本知识。个论则着重对几种常见的、主要的抗生素类群进行较为系统的述评。力图比较全面地介绍有关抗生素这门新学科的基础知识,研究进展和新的动态。对其在临床上的具体应用已有专著则予以省略。此外,书末附有我国历年报道的新抗生素表。

在编写过程中,得到福建省微生物研究所金章旭、陈久信等同志和其他兄弟单位同志们的协助,在此谨致谢意。

由于抗生素科学的发展迅猛,涉及的学科面广和已有的文献资料十分庞大,编者所见有限,遗漏和错误之处恐在所难免,恳请读者提出宝贵意见,以便改正。

王 焱

一九八五年五月

目 录

前言

绪 论

抗生素的过去、现在和将来	1
一、化学治疗学的发展	1
二、抗生素的发展和它的黄金时代	1
三、我国抗生素研究的概况	5
四、近二十年来抗生素研究的发展	8

总 论

第一章 抗生素和抗生素的来源	25
一、微生物来源	26
二、微生物以外的生物所产生的抗生素	31
三、抗生素的新来源	33
四、其他	36
第二章 抗生素的生物合成	41
一、四环素类抗生素的生物合成	42
二、多烯大环内酯类抗生素的生物合成	45
三、大环内酯类抗生素的生物合成	49
四、 β -内酰胺类抗生素的生物合成	53
五、氨基环醇类抗生素的生物合成	56
六、肽类抗生素的生物合成	64
七、放线菌素的生物合成	70
八、安莎类抗生素的生物合成	72
第三章 抗生素的作用机制	76
一、引言	76
二、抗生素抑制细菌细胞壁的合成	78
三、抗生素和真菌细胞壁的合成	91
四、作用于细胞质膜的抗生素	92
五、抑制基因功能的抗生素	95
六、干扰遗传信息的转译、抑制蛋白质生物合成的抗生素	101
七、作用于能量代谢系统的抗生素	110

八、作为抗代谢物的抗生素·····	111
第四章 抗生素的实际应用 ·····	117
一、抗生素在医学临床上的应用·····	117
二、抗生素在兽医学上和动物饲料方面的应用·····	119
三、抗生素在农业上的应用·····	122
第五章 抗生素的筛选和鉴别方法 ·····	127
一、抗细菌抗生素的筛选·····	127
二、抗肿瘤抗生素的筛选·····	134
三、源于微生物的酶抑制剂的筛选·····	143
四、筛选新抗生素的新设想·····	146
五、抗生素的色谱法·····	151
第六章 细菌对抗生素的耐药性 ·····	161
一、引言·····	161
二、耐药性的生物化学机制·····	163
三、耐药性生化模式的遗传结构·····	171
第七章 抗生素产生菌选育 ·····	177
一、引言·····	177
二、遗传与变异·····	180
三、筛选·····	187
四、代谢调节与育种·····	200
五、产生菌新基因型的研究和开发·····	206
六、遗传重组·····	212

个 论

第八章 β-内酰胺类抗生素 ·····	225
一、青霉素族·····	226
二、头孢菌素族·····	240
三、抗菌与耐药·····	254
四、新型的 β -内酰胺族抗生素·····	264
五、小结·····	282
第九章 氨基环醇类抗生素 ·····	284
一、分类·····	284
二、各族的主要抗生素·····	285
三、一般性质·····	297
四、结构改造·····	300
五、发展前景·····	310
第十章 四环素类抗生素 ·····	312
一、引言·····	312

二、菌种与发酵	313
三、提炼及理化性质	314
四、生物合成机制	317
五、化学改造	320
六、抗菌谱	327
七、作用方式	330
八、耐药性	331
九、临床药理学	332
十、临床应用	333
十一、毒副作用	335
十二、农用和非医疗应用	335
第十一章 大环内酯类抗生素	337
一、大环内酯类抗生素的一般性质	337
二、大环内酯类抗生素的分类	338
三、十六元大环内酯族抗生素	339
四、十四元大环内酯族抗生素	350
五、十二元大环内酯族抗生素	353
六、大环内酯类抗生素的结构改造	354
七、大环内酯类抗生素的生物合成	357
第十二章 萘环类抗生素	361
一、引言	361
二、结构分类	361
三、萘环类抗生素的产生及性质	363
四、生物学活性	365
五、体内分布和毒性	366
六、临床应用	367
七、临床毒副作用	368
八、柔毛霉素和亚德里亚霉素的衍生物	368
九、其他化合物	371
十、小结	372
第十三章 安莎霉素类抗生素	373
一、分类	373
二、萘安莎霉素	376
三、苯安莎霉素	394
第十四章 多烯大环内酯类抗生素	401
一、多烯大环内酯类抗生素的一般性质	401
二、多烯大环内酯类抗生素的产生菌	403
三、多烯大环内酯类抗生素的生物活性、毒性和副作用	403
四、多烯大环内酯类抗生素的化学结构的研究	405

五、多烯大环内酯类抗生素的各个族·····	408
六、几种重要的多烯大环内酯类抗生素·····	415
第十五章 放线菌素类抗生素 ·····	423
一、命名·····	423
二、分离与鉴别·····	425
三、结构测定·····	428
四、性质和应用·····	431
五、结构改造与类似物全合成·····	435
六、结构和活性的关系·····	439
第十六章 多醚类抗生素 ·····	443
一、引言·····	443
二、饱和的多醚抗生素族·····	445
三、不饱和的多醚抗生素族·····	448
第十七章 肽类抗生素 ·····	453
一、引言·····	453
二、线状肽抗生素族·····	455
三、环状肽抗生素族·····	457
四、环孢菌素·····	459
第十八章 核苷类抗生素 ·····	472
一、引言·····	472
二、C—C 核苷抗生素族·····	473
三、N—C 核苷抗生素族·····	474
第十九章 微生物产生的酶抑制剂 ·····	481
一、蛋白酶抑制剂·····	481
二、细胞膜表面酶抑制剂·····	486
三、糖苷酶及淀粉酶抑制剂·····	488
四、肾上腺素合成酶抑制剂·····	490
五、环磷腺苷磷酸二酯酶抑制剂·····	495
六、多胺生物合成酶抑制剂·····	495
七、胆固醇生物合成酶抑制剂·····	496
八、小结·····	497
第二十章 农业抗生素 ·····	500
一、研究和利用农业抗生素的意义·····	500
二、农业抗生素的发展过程·····	501
三、农业上大面积使用的抗生素·····	503
附录 一、我国历年报道的新抗生素 ·····	514
二、抗生素名词·····	520

绪 论

抗生素的过去、现在和将来

一、化学治疗学的发展

化学治疗是用化学物质治疗感染性疾病。它的发展沿着三个途径,它们相互结合,在医药治疗学中取得了显著的成功。有效的化学治疗药物的第一个来源是植物药物,有古柯(caca)(神经兴奋剂)、吐根碱(emetine)(治疗阿米巴痢疾)、箭毒(curane)、麻黄素(ephedrine)和利血平(reserpine),此外还有吗啡与隆宁碱。第二个来源是化学合成药。进行化学合成药物研究的代表人物当为 Ehrlich (1854—1915,1908 年诺贝尔奖金获得者),他于 1909 年发明砷凡纳明(salvarsan, No. 606)^[1];于 1912 年发明新砷凡纳明(neosalvarsan, No. 914)^[2],开创了化学合成药治疗学的新领域。那时的认识是原虫对化学疗法敏感,但细菌不敏感。螺旋体虽对有机砷剂敏感,但当时人们认为螺旋体不是寻常的细菌,而是另一类微生物。本世纪初有人认为凡是对人体没有剧毒的任何药物,细菌也就对这些药物不敏感,这种想法最终被 Deumark (1895—1964,1939 年诺贝尔奖金获得者)于 1935 年所发明的百浪多息(prontosil)打破^[3]。巴黎巴斯德研究所的 Trefouel (1897—?) 的研究表明,百浪多息的作用,是由于在体内释放出对位氨基苯磺酰胺(磺胺)^[4]的缘故,从此开创了细菌性感染疾病的治疗方法。化学合成药物的研究一直持续到今天,除了有许多新的磺胺药物问世外,最值得注意的成就,大概是关于治疗结核病的化学合成药物。第三个来源是我们所要讨论的抗生素。磺胺类药物征服了溶血性链球菌和肺炎双球菌感染,征服了淋病和流行性脑脊髓膜炎。但到四十年代早期,淋球菌、溶血性链球菌及肺炎双球菌对磺胺药物的抗药性已相继出现,人们在寻找更有效的化学治疗药物时,Florey (1898—1949,1949 年获诺贝尔奖)于 1940 年发现,而 Fleming (1881—1955,1945 年获诺贝尔奖金)在 1929 年报道的青霉素对败血梭菌、韦氏梭菌、水肿梭菌、白喉杆菌、酿脓链球菌、绿色链球菌、葡萄球菌等呈抗菌作用^[5,6],就开始了抗生素的时代。

二、抗生素的发展和它的黄金时代

抗生素是一类“反常的”天然产物,是由微生物所产生的化学物质,在微量时具有抑制其他微生物生长的性质。在自然界(如在土壤中),微生物并不能产生足够数量的抗生素供人们在实验室内进行研究。实践说明,这种化学物质是微生物在实验室或工厂条件下的产物。

关于 1940 年前的抗生素的早期历史,可逆自古代的传说,不管在我国,还是在欧洲,民间都有应用霉菌防治伤口的习惯。对微生物之间拮抗作用的科学观察应该始于下面几

位科学家的报道。

1874年：Robert 观察到生长着灰绿青霉的培养基不易为细菌所污染。

1876年：Tyndall 报道霉菌溶解细菌的现象，并指出霉菌与细菌之间为了生存而竞争，谁胜谁负，各有一半的机会。

1877年：巴斯德（Pasteur）和 Joubert 首先进行初步治疗尝试^[7]。他们发现，给动物接种无害细菌与炭疽杆菌，结果抑制了炭疽病状的发生，并报道了微生物之间的颞颥现象。巴斯德提出：“这些事实可能是治疗学的最大希望。”

1885年：Cantani 试图在病人肺部喷雾端杆菌（*Bacterium termo*）培养悬液，以治疗结核病^[8]。

1890年：Garperini 可能是首先报道某些放线菌之间的颞颥性质的。

在抗生素早期历史中最重要的是对用在人的治疗上的“绿脓菌酶”（pyocyanase）和“丝链菌的溶真菌素”（plgcolqsote of streptothrix）的研究。

1899年：Emmerich 和 Low 从假单孢菌陈旧培养基中得到一抗菌物质，命名为绿脓菌酶，认为它是一种酶，并报告说可用以治疗白喉。但从事这方面研究的工作者并未按化学治疗药物进行考虑，当时医药界沉醉于免疫学的成就。所以并不是想把绿脓菌酶纯化并从中提取活性物质，而是把它与血清蛋白质混合，以制备“免疫蛋白”，结果是毫无成就。

1924年：Gratia 和 Dath 注意到某些放线菌的抗菌作用（或更准确地说，是它的溶菌作用），他们叫这一放线菌为丝链菌，Gratia 的同事 Uelsoby 并将其培养液命名为白放线菌素。

此外还有报道说，Gossio 于1896年从霉菌培养液中分离出一种结晶，证明它能抑制炭疽杆菌，后来命名为霉酚酸 mycophenolic acid^[9]。1968年发现它有抗病毒、抗癌作用，1970年观察到它对干癣有疗效，不久阐明了其结构。

以上所述的早期研究对治疗学的进程产生的影响不大，主要原因是科学工作者思想上考虑的是免疫学，而不是化学治疗学。

第二次世界大战的初期，对抗生素的重要性才有所认识，Fleming 对青霉素的发现和以后牛津大学研究小组对青霉素的发展，可以说是这个领域中最大的成就。

关于青霉素研究成功的历史，作者曾有以下的一段叙述^[9]：

Fleming 偶然发现青霉素的故事，众人皆知。但人们不一定都知道 Fleming 的敏锐观察力和认真的思考，以及体会到在科学管理上可以允许科学家以一定时间和精力从事科研计划之外的摸索。Fleming 的敏锐观察力和他对科学的好奇心引导他取得了伟大的发现，而这种发现比他原来的溶菌酶的研究对人类的造福更大，对科学的发展影响更深。但是在当时完全有条件进行动物试验，以确定青霉素化疗效果的情况下，为什么 Fleming 不深入探讨？有人说因为他是细菌学家，缺乏化学家的协作对青霉素进行纯化，但这并不是青霉素故事的真相，因为在他实验室里，他的同事所取得的青霉素粗制品，完全不用以进行化疗试验。其真正原因是受到当时科学思想的阻碍，这个思想认为动物试验结果不能反映在人体上所发生的情况，或者说以动物试验结果来指导人的医学实践是不可靠的。这个错误思想控制着 Fleming 所在的研究室，由于这个框框，青霉素被埋没了十年。十年之后在动物上进行决定性实验后，才把青霉素从细菌学家的好奇物转变为医学上具有

潜力的物质。

这个转变与发展的中心人物是 Florey，他出生在澳大利亚，学生时代热爱化学，可有人劝他父亲说，读化学在澳大利亚难找职业，Florey 不得已改读医学。他虽非化学家，但对化学兴趣未尝或减，当他到英国剑桥大学任病理学教授时，他开始研究 Fleming 早期所发现的具有抗菌性能的溶菌酶。他曾作了很大努力，想请一位化学家与他合作，但在三十年代一些欧美国家里，要得到少量的研究经费，也是极其困难的。等到他任牛津大学病理学讲座教授时，经人介绍，才聘请从纳粹德国逃出来的难民 Chain 为他的同事。Chain 在 Florey 建议下，开始研究溶菌酶，从而熟悉了关于自然界的抗生物质的文献，Florey 和 Chain 计划系统研究这些抗生物质，他们计划的动机有二：第一，从科学的兴趣观点来说，这个领域很引人入胜；第二，资助 Chain 科研的经费即将终止，为了要取得新的科研经费，就必须提出为人重视的课题。所以他们申请时有可能说明研究自然界中的抗生物质能对医药有一定用途，实际上主要动机是科学上的好奇心，在那个时候，并未认真地考虑或迫切希望他们的科研工作会在临床应用上有所发现，Florey 确实承认在选题时他们并未考虑到他们工作的结果会帮助受苦人民。

他们在讨论具体研究时，文献中已报告有几个抗生物质，他们所以选中青霉素，有以下两个原因：第一，青霉素虽然是一个不稳定的物质，但对作为生物化学家的 Chain 来说他甘冒失败的危险，勇敢地接受了挑战，希望在青霉素的提取纯化中能有所创新；第二，Fleming 已经指出青霉素对葡萄球菌有抗菌作用，而当时已普遍应用的磺胺药对葡萄球菌相对地说没有作用。不管什么理由，这种选择当认为是一幸运。

Chain 于 1938 年开始提取青霉素时，由于他受过去从事溶菌酶的工作影响，形成框框，错误认为青霉素也是一种蛋白质，所以耗费两年的努力，工作毫无进展。就在这个时刻，1940 年希特利提出一种现在回顾起来确是极简单的方法，可是这方法前人从未试验过，即从酸化的发酵液中将青霉素提取到有机溶剂中。这一步前人也曾做过，但希特利不像前人那样把有机溶剂蒸发，而是在 pH7 时再转到水中去。以后证明这种简单方法是后来一系列纯化工作的关键性的一步。Florey 用纯度不到 5% 的粗制品对小鼠进行化疗试验，而这些试验的惊人成功完全改变了人们对青霉素的看法，于是才开始组织了一个由几位科研人员参加的科研小组和有了一些辅助人员。在当时战争时代、条件极端困难的情况下，他们艰苦奋斗，累积足够青霉素粗品，于 1941 年在人体进行试验，其成功是我们所熟知的。Florey 等再接再厉，首先从生化与微生物学方面提出大肠杆菌存在着青霉素酶，并观察到在低浓度的青霉素下细菌细胞膨胀，形态变化，以后的实验也证明，这是由于青霉素干扰了细菌细胞壁的合成作用。英国在战时困难重重，无法使青霉素投入生产，早日应用于临床，Florey 和希特利跋涉万里，横渡大西洋于 1941 年到美国求助，英美科学家互相协作，从而使研究工作取得很大的进展。如青霉素的发酵单位由 2 单位/毫升提高到几千单位/毫升，振荡(深层)发酵代替静止发酵以及用价廉易得的玉米浆为培养基。现在看来都很简单，但这些都是微生物发酵工业上的重大变革和成就。

与此同时，Dubos 于 1927 年从洛格斯 (Rutgers) 大学毕业后，到洛克菲勒研究所工作，起初他从事分离能分解肺炎球菌荚膜的土壤微生物，即短杆菌素的一种多肽混合物，由于毒性太大，不能内服，只供外用^[10]。他工作的重要性影响了他的老师瓦克斯曼 (Waksman 1888—1978，获 1952 年诺贝尔奖金)，使瓦克斯曼开始有系统有计划地进行新抗

生素的筛选。

抗生素大规模筛选时代，应从瓦克斯曼的工作开始。瓦克斯曼在学生时代即发现土壤中栖息着一种为当时土壤微生物学家及土壤学家所忽视的微生物，它像真菌，但它的菌丝只有细菌的直径那么细。在培养基中的菌落生长初期很像细菌菌落，只有在生长后期，菌落变硬，它的孢子也与真菌菌落相似。当时在瓦克斯曼所修读的课程中，老师从未提到这类微生物，且文献中也很少记载前人的工作，只有这类微生物的名称即放线菌，所以瓦克斯曼也命名他所观察和分离到的这些微生物为放线菌。他一生中坚持放线菌的研究方向，由于他的献身于科学的精神，他对人类做出了很大的贡献。以后的实践证明，放线菌是抗生素的重要产生菌。

瓦克斯曼回忆他的抗生素研究的生涯时，曾提到多次碰到的这些物质，但都错过了机会。1923年他和 Starkey 曾观察到“某些放线菌能产生对细菌有毒的物质”，因为在培养皿中的放线菌菌落周围有透明圈，在这圈内无真菌和细菌的生长。1932年当他研究结核杆菌在土壤中消失时，虽然 Fleming 已经发表了关于青霉素的论文，他还未考虑到抗生素的作用，而以为是原虫吞噬了结核杆菌。1936年他才把科研方向转移到微生物间的协

表 I 洛格斯大学分离的抗生素

名 称	类 型	发 现 者	时 间
放线菌素	色寡肽	瓦克斯曼等	1940
链丝菌素		”	1942
棒曲霉素(展开青霉素)	γ -小内酯	”	1942
蜡黄酸	甾类化合物	”	1942
链霉素	氨基环醇类	Schat 等	1944
毛壳素	中性含硫物质	瓦克斯曼等	1944
小单孢菌素	蛋白质-糖类复合物	”	1947
灰霉素	含铁抗生素	Reynolds 等	1947
灰链菌素	酸类具抗原虫活性	瓦克斯曼等	1949
新霉素	氨基环醇类	”	1949
弗氏菌素	弱碱类	Swart 等	1950
紫红菌素	pH 指示剂	Shookman 等	1951
艾氏菌素	大分子	Groupe' 等	1951
粘液菌素	酯糖环寡肽	Kochi 等	1951
抗霉菌素	四烯	Raubit Schek 等	1952
杀假丝菌素	七烯	Lechevalier 等	1953
制假丝菌素	七烯	Taber 等	1954
抗霉链丝菌素		Schaffner 等	1956
3'-氨基-3'-去氧腺甙		Gerber 等	1962
1,6-吩嗪二醇-5-氧化物		Gerber 等	1965
5,8-二羟基-2,7-二甲氧基-1,4-萘醌		Gerber 等	1966
1,6-二甲氧吩嗪,6甲氧基-1-吩嗪		Gerber	1967
壬基、环壬基和环甲基癸基狄吉宁		Gerber	1971
白六烯菌素	六烯	Martin 等	1974
氢七烯菌素	七烯	Tunac	1975
丁酰环己酰狄吉宁		Gerber 等	1976

同和颞颥现象,并开始说服自己,微生物能产生某种抑制另一种微生物生长的物质。如上所述,1939年他的学生 Dubos 发现短杆菌素,这无疑地更进一步说服瓦克斯曼:微生物可能产生抗微生物的物质,这物质在治疗学上将有很大的前景和希望。

瓦克斯曼和他的历届学生从1939年开始系统地有计划地筛选新抗生素。1940年他和 Woodruff 报道了他们发现的第一个抗生素——放线菌素^[11],也正是宣布“青霉素是一化学治疗剂”的那一年。从那时起,到1976年,瓦克斯曼和他的助手,以及所领导的研究室(后成立瓦克斯曼微生物研究所)报道的抗生素列于表 I,其中有放线菌素、链霉素、新霉素和杀假丝菌素投入生产。瓦克斯曼对链霉素的发现,在科学上、医学上和经济上都是很大的成功。瓦克斯曼把发现链霉素和新霉素赚到的巨款用以建立闻名世界的瓦克斯曼微生物研究所,而瓦克斯曼对化学治疗的贡献却不仅仅限于他发现链霉素。他最大的贡献是系统地探讨土壤中颞颥微生物,并指出放线菌作为抗生素来源的巨大潜力,他是抗生素研究的先驱者。1915年年青的瓦克斯曼从培养皿中分离放线菌,而今大规模的工业化的筛选工作证明除青霉素外,重要的抗生素产生菌是放线菌。

抗生素时代是在链霉素发现之后形成的。1947年发现氯霉素,1948年发现金霉素,1951年发现红霉素。青霉素、链霉素、四环素和氯霉素都是五十年代抗生素的支柱,为医生所欢迎,因为这些抗生素问世后,成功地治疗了当时细菌性与立克次体病,使人的寿命显著延长。其中除青霉素外,都是由放线菌所产生。五十年代到六十年代在医药上最突出的抗生素有1957年发现的卡那霉素和1963年发现的艮他霉素。表 II 归纳1953年到1978年间有实用价值的抗生素的开发研究概况。

表 II 有实用价值的抗生素的开发研究概况

年 份	源自微生物的抗生素			半合成抗生素	合 计
	抗细菌抗生素	其他医用抗生素	农用抗生素		
1945 以前	2				2
1946—1950	7			1	8
1951—1955	7	3	2	3	15
1956—1960	10	8	5	5	28
1961—1965	12	10	6	12	40
1966—1970	6	8	6	16	36
1971—1975	6	10	10	26	52
1976—1978	1	5	6	24	36

表中数字表明,实际得到应用的某些抗生素品种有所减少,说明抗生素黄金时代到六十年代已开始改变,但抗生素在其他领域的研究仍不断发展,这方面将在下面予以叙述。

三、我国抗生素研究的概况

解放前夕,我国学者虽做过零星的抗生素研究工作,但没有什么成就。当时曾想依靠美国的技术和资金建厂和生产青霉素,也未能实现。解放后,由于党和政府的关怀和大力支持,抗生素科研和生产的重要性已为我国科技界所认识。1952年由中国科学院召集的抗生素座谈会在上海召开,这是我国抗生素科研和生产的动员会议,参加会议的专家会后分别开展抗生素研究,开始了我国有组织有领导的新抗生素筛选工作。1955年在北京召

开我国第一届抗生素学术会议,在大会上报告了从我国土壤中分离到的几个抗生素^[12],其中提到结晶的有两种,一种即目前临床应用的抗肿瘤抗生素放线菌素“23-21”^[13]。1956年在上海召开新抗生素座谈会后,在北京成立了抗生素研究所。新抗生素研究也比较活跃,参加的单位 and 人数也有所增加,相继在1960年和1964年召开了第二届和第三届抗生素学术会议^[14,15]。之后,我国又开辟了从小单孢菌属筛选新的抗生素的工作,找到了庆大霉素并投入大量生产,广泛应用于临床。与此同时,找到了临床上有较大应用价值的卡那霉素、自力霉素、博莱霉素(以后又找到了平阳霉素)、创新霉素、两性霉素B、正定霉素、麦迪霉素等。1981年召开第四届抗生素学术会议,会议上宣读的论文集集中反映了几年来我国抗生素科研工作的主要成果及进展。新抗生素研究方面的论文表明,我国在抗生素产生菌的分类鉴定及新抗生素的分离、结构测定方面的能力有了提高。各单位已对微生物的种进行初步鉴定,并普遍采用了核磁共振、高分辨质谱、高压液体色谱等新技术进行分离、纯化和化学结构的研究,筛选范围有了扩大,涉及到微生物产生的其他生物活性物质,如酶抑制剂、杀虫(螨)抗生素等。几年来通过筛选得到了一批国外也有报道、效果较好的医用新品种。如柱晶白霉素、核糖霉素、洋红霉素等。还报告了一些新抗生素的筛选与鉴别工作,如氨基环醇抗生素增效剂(3-185)和放线菌产生的糜蛋白酶抑制剂等,表明我国新抗生素研究正在走上创新的道路。关于生产工艺研究方面的论文不仅反映了菌种选育、发酵规律、提炼方法、成品质量控制方面的研究工作取得了很好的成绩,而且也反映了抗生素组分分离、产品化学半合成和酶法合成方面的科研情况。会议还报告了异丁基呱嗪力复霉素、丁胺卡那霉素、乙酰螺旋霉素、呋喃苄青霉素、头孢菌素IV、CP45899等半合成抗生素的研究成果。此外,在免疫多糖的药理、一些抗生素的药物代谢动力学、作用机制、毒副反应以及细菌耐药问题等方面都有工作报告。临床和耐药性研究表明,有些抗生素(如四环素类)耐药现象日趋严重,有必要作进一步调查,为生产上安排品种、产量时作参考。农用抗生素方面的论文显示了近年来这个领域中取得的显著成绩。除报告了井冈霉素、内疗素、多效霉素、杀蚜素等在大面积使用时取得的良好效果外,还报告了杀球虫抗生素W341,杀螨抗生素浏阳霉素、防治麦赤霉病抗生素105、杀虫抗生素T21、防治水稻恶苗病的抗生素769、防治禾谷类黑粉病抗生素4265等新农用抗生素的研究结果^[16]。

1983年召开了全国新抗生素研究开发学术讨论会。会议收到了许多关于筛选医用和农用抗生素的新设想、新模型和新探讨的论文,反映了各研究单位顺应抗生素研究发展的新动态,在改进新抗生素筛选方法上所做出的努力。也报道了经过两年来的筛选,又得到了一些国外已报道的有临床价值的医用抗生素新品种,如环孢菌素、紫苏霉素、武夷霉素、相模湾霉素、一些酶抑制剂和农用抗生素。其中环孢菌素的发现,将为我国器官移植外科提供一种极为重要的免疫抑制剂。会议使越来越多的科研人员认识到,抗生素研究面临的新时期的特点之一是新抗生素的来源从天然微生物扩大到用基因工程、细胞融合等新技术创造出来的微生物。所以,为了改变我国新抗生素研究的局面,既要积极地变革新抗生素筛选的传统的生态学途径,也要积极学习和掌握新技术,形成我们自己的筛选新抗生素的遗传学途径^[17]。

老一辈的抗生素研究者,在我国于五十年代被封锁及禁运的历史条件下,为国家找到国外有而我国没有,在临床上急需的抗生素,建立了抗生素研究机构,培养了从事抗生素研究的科研人才,推动了我国抗生素工业生产,促进了我国微生物学、生物化学、有机化学

及医学等各学科的发展。本书附录中列举了我国历年报道的新抗生素。

我国的抗生素工业是在非常薄弱的化学制药工业的基础上发展起来的。新中国成立后,选派了大批干部,投入了大量资金,建设抗生素工业。在“发展原料药为主”的方针指导下,研究成功了青霉素工业生产技术,并于1953年5月1日在上海第三制药厂正式投产,从此我国有了自己的抗生素工业。第一个五年计划期间,又重点建设了以生产抗生素为主的华北制药厂,投产了青霉素、链霉素、土霉素和红霉素等品种。以后又相继地建立了上海第四制药厂、大连制药厂和福州抗菌素厂等一批生产抗生素的新厂,至今抗生素厂已遍及全国,生产的抗生素品种逐渐增加。六十年代初期,我国用大肠杆菌酰胺酶裂解青霉素制取6-APA,并合成了二甲氧苄青霉素,这些所谓第二代青霉素的生产比国际上只晚了两年。在此期间,我国在抗生素产生菌选育方面也做了大量工作,发酵单位大幅度提高,提取精制方法也相应得到改进。如四环素提取工艺改进使四环素产品质量达到国际先进水平,大量出口,被国际上誉为“中国黄”。在“十年动乱”期间,我国抗生素生产工艺方面研究了酶水解淀粉作碳源以及发酵通氨等措施,使某些抗生素的发酵单位接近当时的国际水平。化学消沫剂也开始在抗生素发酵中使用,以节约食用豆油。半合成抗生素方面研究成功了头孢菌素生产工艺,为半合成 β -内酰胺抗生素增加了新的母核,并开始小批生产头孢菌素 I。其后又合成了氨苄青霉素,从青霉素扩环制取7-氨基去乙酰氧头孢烷酸(7-ADCA)并合成了头孢菌素 IV,同时又合成了硫脲头孢菌素。1976年以后,固定化酶裂解青霉素研究成功,为6-APA扩大生产打下基础。青霉素通过选种改变发酵配方后,开始打破了发酵单位十年徘徊的局面,1979年青霉素发酵水平比1953年增长21.2倍。灰黄霉素经过选育,发酵单位超过世界最高水平,居领先地位。

农业抗菌素也有很大发展。目前农作物推广使用抗生素的面积已超过三千万亩,在防病生产上起到显著的效果。目前正在使用的有井冈霉素,正在推广实验中的有内疗素、多抗霉素、庆丰霉素、23-16、891等,但由于效价较低、剂型没有改进,所以还未能普遍应用。

解放后三十多年来我国抗生素研究确有很大的发展。抗生素产量已居全世界前列。有人说我国在五十年代是抗生素大发展时代,六十年代形成了抗生素工业和科研体系,七十年代生产科研虽然继续发展,但由于“十年动乱”,某些方面,特别是基础理论科研工作基本处于停顿状态。对于今后我国抗生素应加强哪方面工作,可归纳如下:(1)加强基础理论研究;过去我们在筛选工作上及生产技术上投入很大力量,这是必要的,但对抗生素基础理论研究有所忽视,基础理论可以启发我们提出寻找新抗生素的新设想、引导我们开辟寻找新抗生素的新领域。基础理论的研究有助于我们解放思想,开拓眼界,增强信心。抗生素专业是边缘科学,涉及学科较多,应加强微生物学(包括抗生素产生菌的基础遗传学)、生物化学、化学、生物工程等方面的基础理论研究,这涉及新抗筛选方法、抗生素生物合成、作用机制、耐药性问题、药物代谢动力学、抗生素化学结构及其改造等研究。(2)抓紧抗生素品种的更新换代。目前国际上以半合成青霉素、头孢菌素、氨基环醇类、大环内酯类和一些较新品种的抗生素为主体,但我们仍沿袭五十年代以青霉素钾盐、链霉素、土霉素和四环素等为大路货,这就远远不能适应日益增长的耐药性问题和许多特殊病症及严重病症的需要,应当有计划有步骤地解决。(3)应当发展农业抗生素。日本的抗生素已在农业上普遍使用,其产量达到全部抗生素的75%,这是抗生素事业中的一个发

展趋势。我国这几年来，农业抗生素科研及生产虽有很大进展，还应当努力再前进一步，为提高我国农业产量作出贡献。

四、近二十年来抗生素研究的发展

表 2 数字表明，实际得到应用的某些抗生素品种有所减少；筛选的情况是，1954—1960 年期间，每 1000 株菌中出现新抗菌素的比率为 1—3%，至 1974 年降至 0.4% 以下¹⁾。抗生素“黄金时代”（主要是五十年代）过后，到六十年代，发现新抗生素已不是那么轻而易举的事。在六十年代虽然有缙霉素、林肯霉素、庆大霉素、托普霉素、春日霉素、道诺霉素、亚德里亚霉素等的发现，但由于医药治疗上的药物已经得到满足，各国已不像过去那样大规模地、系统地从事筛选新抗生素工作。六十年代以后近二十多年来，新抗生素研究的特点是寻找微生物所产生的抗生素的发展速度已逐渐缓慢，取代的是半合成抗生素的出现。另外，其特点还表现在：（1）探索抗生素应用新领域，使抗生素应用到医药治疗范围之外；（2）寻找新抗生素工作更加集中和专门化，经典筛选方法已重新修正；（3）探讨扩大新的抗生素的来源；（4）从各方面扩大抗生素产生菌的研究；（5）对已知抗生素的化学结构改造、生物化学、药理学和化学的研究。

（一）半合成抗生素的发展

半合成抗生素的发展首先是半合成青霉素及半合成头孢菌素的发展。在五十年代初期，已发现由于产黄青霉菌所产生的酰胺酶作用于青霉素形成了青霉素分子的核（即 6-APA），三年后又有人断定当产黄青霉菌发酵时，发酵液中未加入侧链前体，即可得到这个“核”。起初这些研究不被人重视，到 1958 年 6-APA 全合成成功，1959 年 Robinson 等分离出 6-APA，以及发现许多细菌能产生水解苄青霉素成 6-APA 的酰化酶以后，才受重视。6-APA 开始有可能大量生产，并提示 6-APA 经过酰化后可能得到发酵所不能得到的和有用的青霉素，从而开拓了半合成青霉素的新领域。

头孢菌素 C 是 Newton 和 Abraham 从头孢霉菌代谢产物中发现的^[18]。这个菌株原始是由撒丁（Sardinia）一位教授 Blotz 发现的。Blotz 既是一位政治家、行政管理人员，又是一位细菌学家。1948 年他无公务，利用闲余时间私下做些研究。他想抗生素可能对污水的净化有作用，他在污水出口的海水中发现能产生抗细菌物质的菌株。他从发酵滤液提到的粗品用以治疗人体因细菌感染所得的疾病。看来，治疗还很成功，但是他不能说服和引起意大利政府与厂家的重视。在这种情况下，他在只发行一期的 Sardinia 杂志中发表他的论文，并希望有条件的机构继续这项研究，但是很少有人看到这本杂志。Blotz 通过朋友把他的工作介绍给伦敦医学研究委员会，并按该会的建议将论文和菌种寄到牛津大学，牛津大学的学者从这株头孢霉菌分离到一种甾类抗生素头孢菌素 P，这与 Blotz 所报告的抗生素截然不同。但更引人感到兴趣的是另一个不稳定的肽类抗生素，以后发现它是新型青霉素，其侧链为 P- α -氨基己二酰。这新型青霉素即目前我们所知道的青霉素

1) 另一报告说明，在 1960 年以前，所发现的抗生素具有实用价值的为 5%，但在 1960—1965 年之间，其比率下降到 2.6%；1960—1971，比率为 1% 以下。

N或共霉素。这可能是第一次证明随着青霉素侧链的适当更换,使抗菌性能起根本的和具有潜在作用的改变。它在小规模临床试验上对伤寒有一定疗效,虽然制药工业内部要求生产青霉素N,但由于经济上不合算而从未投入生产。

头孢菌素P和青霉素N是从Sardinia头孢霉素的发酵滤液及粗制品中用现有的抗菌测定法所能测试到的两种抗生素。头孢霉菌产生的第三种抗生素头孢菌素C完全是由于对青霉素N的化学进行纯粹的学术性研究而发现的。1953年,试验设计的目的是希望从青霉素N半纯品取得纯的青霉酸,但牛顿和亚伯拉罕观察到青霉酸从离子交换柱上洗脱后,跟着有第二种物质出现,它有一定特征的紫外吸收光谱,他们得到这种物质的钠盐结晶,定名为头孢菌素C。接着证明它也具有抗菌能力,但由于抗菌能力过低,不能用当时抗菌测定法测试出来,因而用目前惯用的筛选方法不可能筛到头孢菌素C。它的发现事实上是进行青霉素N化学研究时的意外收获。

牛顿和亚伯拉罕有两个理由认为深入研究头孢菌素C有一定价值。第一,它在某些性质上很像青霉素N,但又不完全一样;第二,它不被青霉素酶所水解。头孢菌素C的这两种特性不是纯粹学术的问题,而在化疗上有其潜在意义,因为五十年代耐青霉素的金色葡萄球菌(它能产生青霉素酶)已大量出现,对临床是一严重的威胁。

头孢菌素C用于临床遇到了一系列困难。虽然在这些年工业微生物学家积累了许多知识和经验,但其难度比当初的青霉素的研究更大和更难克服。一是Sardinia头孢霉菌的原始菌株像产生青霉素的青霉菌的原始菌株那样,产生头孢菌素C的单位产量很低;另外头孢菌素C的亲水的性质使其难于纯化;第三,虽然有很多可取的广谱性质,但作为应用临床本身也存在不良特性,即它的内在活力很低,对敏感细菌来说,与苄青霉素的抗菌能力相比,就显得太低;第四,当时从6-APA合成二甲氧基苯青霉素已告成功,此半合成抗生素与葡萄球菌青霉素酶的结合力很低,在治疗浓度下很难被水解,这样就不一定需要头孢菌素C了。

但是以上这些困难逐步得到克服。如头孢霉菌突变株的取得,提高了单位产量,样品得到累积,以及用苯乙酰氯对7-ACA进行酰化作用所得到的产物具有的活力比原来头孢菌素C高得多,且能与苄青霉素和青霉素N相比拟。同时连接在头孢菌素C二氢噻嗪环上的乙酰氧亚甲基的乙酰氧基能被亲核试剂(如吡啶)取代,所制得的衍生物的抗菌能力也比头孢菌素C高。

这个研究要进一步发展,其关键是必须能大量生产7-ACA,根据从青霉素生产6-APA的经验,认为只要找到一种酰化酶,把 α -氨基己二酰链搬掉,即易得7-ACA。哪知事与愿违,美国与英国的许多药厂的大量研究均未成功。从工业及医药的观点来说,人们已经气馁,认为关于头孢菌素C的整个计划可能成为泡影。正在这个关键时刻,科学家坚持下去,终于在1962年用化学方法对头孢菌素C进行水解取得足量7-ACA。从此又开发了研究半合成头孢菌素的新途径,相继合成噻吩乙酰头孢菌素、噻吩乙酰去乙酸吡啶头孢菌素以及氨基苯乙酰去乙酰头孢菌素。

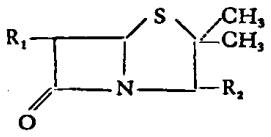
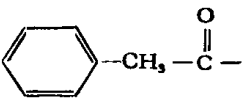
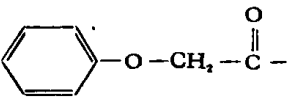
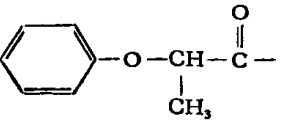
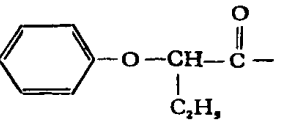
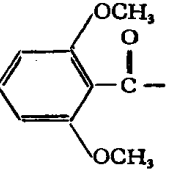
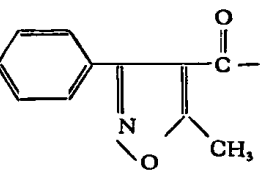
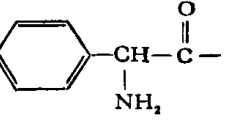
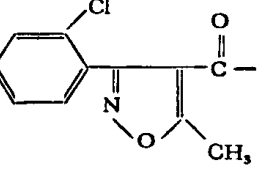
头孢菌素的故事到此并未结束,往下还有两个重要发展。一是可把青霉素改变成头孢菌素环的系统,因而至少从理论上讲,只要进行青霉素发酵就可以同时大量生产各种头孢菌素和青霉素;另一个是找到链霉菌产生7-甲氧头孢菌素。

当然青霉素和头孢菌素将来的发展趋势如何,要看此后科学家在这一条道路上怎么

走,但可以预计在这个领域中还蕴藏着许多需要我们去发掘的奥秘,例如头孢菌素和它相类似的抗生素的生物合成就是一个很宽阔的研究领域。

如今,以青霉素、头孢菌素为主体的 β -内酰胺类抗生素已成为最重要的化学治疗剂,在医用药品销售市场,它的消耗量已相当于所有其他抗生素量的总和。以日本为例,至1980年已有33个品种应用于临床,此外,还有一大批正处在临床研究之中(表 III)^[19]。

表 III 应用于临床的 β -内酰胺类抗生素

抗 生 素	结 构 式		开始使用的年代
	R ₁	R ₂	
青霉素族			
苄青霉素		H	1948
苯氧甲基青霉素		H	1956
苯氧乙基青霉素		H	1960
苯氧丙基青霉素		H	1963
甲氧苄青霉素 (methicillin)		H	1961
苯甲异恶唑青霉素 (oxacillin)		H	1962
氨苄青霉素 (ampicillin)		H	1963
邻氯苯甲异恶唑青霉素 (cloxacillin)		H	1964