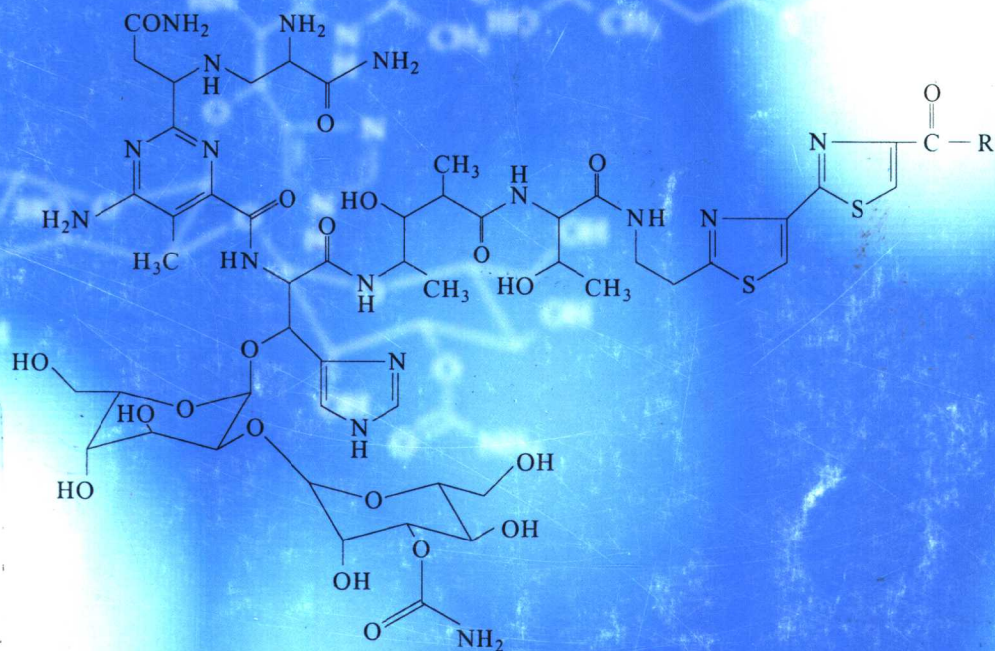


A N T I B I O T I C

抗生素

主 编 顾觉奋
副主编 王鲁燕 倪孟祥

KANGSHENG SU



上海科学技术出版社

抗 生 素

主 编 顾觉奋
副主编 王鲁燕 倪孟祥
编 者 顾觉奋 王鲁燕 倪孟祥
宗秀华 吕伟青

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

抗生素/顾觉奋主编. —上海: 上海科学技术出版社,
2001.9
ISBN 7-5323-6078-4

I. 抗... II. 顾... III. 抗生素—制造
IV. TQ465

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 043086 号

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

苏州市望电印刷厂印刷 新华书店上海发行所经销

2001 年 9 月第 1 版 2001 年 9 月第 1 次印刷

开本 787×1092 1/16 印张 21.25 字数 500 000

印数 1—3 000 定价: 40.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

内 容 提 要

本书系高等医药院校制药类专业教材,全书前 13 章属总论,后 7 章为各论,共 20 章。总论部分着重于理论上的阐述,重点介绍了抗生素从菌种、发酵到提炼、精制生产全过程中应用的基本原理、理论基础、技能和方法。各论部分讨论了 β -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、四环类、多肽类、其他类(包括多烯类、林可类、抗肿瘤抗生素)以及半合成抗生素的生产工艺。该书可作为高等医药院校药学专业的主要必修课教材和其他有关专业的教学参考书,也可供抗生素工厂、微生物药品检验部门或微生物发酵工厂的科技人员参考。

前 言

《抗生素》系高等医药院校药学专业的主要必修课教材。本书可作为制药专业和其他有关专业的教学参考书,也可供抗生素工厂、微生物药品检验部门或微生物发酵工厂的科技人员参考。

全书前 13 章属总论,后 7 章为各论,共 20 章。总论部分着重于理论上的阐述,重点系统地论述了抗生素的菌种、发酵、提炼、精制生产全过程中应用的基本原理、理论基础、技能和方法。各论部分讨论了 β -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、四环类、多肽类、其他类(包括多烯类、林可类、抗肿瘤抗生素)以及半合成抗生素的生产工艺。

本书尤其新编了现代诱变育种新技术、产生菌的代谢调控、基因工程菌等新进展以及现代分离纯化技术,准确反映了国内外先进成果。参加编写的各位编委都是从事抗生素教学、科研和生产多年的专家,所述工艺来自实践第一线,先进、可靠,具有较高参考价值。

本书编写过程中,得到了上海科学技术出版社在出版过程中的技术指导,中国药科大学领导及生物制药学院的关心和支持,在此一并谨致谢意。

本书第一章,第九、十、十一、十二、十三、十四、十五、十六、十七、十八、十九章,第二十章第四、五、六、七节,由顾觉奋教授编写;第三、四、五、八章由王鲁燕副教授编写;第二、六、七章由倪孟祥老师编写;第二十章第一、二、三节由吕伟青高级工程师和宗秀华高级工程师编写。

为了使本书适应我国药学科技和医药工业发展的需要,我们参考了大量国内外有关书籍和文献,并结合自己的教学经验进行编撰工作,但限于水平和时间仓促,难免会有错误和不足,祈盼专家、同仁及广大读者批评指正。

顾觉奋 谨识

2001 年 5 月于中国药科大学

目 录

第一章 概述	1
第一节 抗生素的定义和命名.....	1
第二节 抗生素的发展简史.....	2
第三节 抗生素剂量表示法及抗菌谱.....	3
第四节 抗生素的分类.....	4
第五节 抗生素的用途.....	7
第六节 抗生素工业生产概况.....	9
第二章 抗生素的作用机制	13
第一节 抑制细胞壁的合成	13
第二节 影响细胞膜的功能	16
第三节 干扰蛋白质合成	16
第四节 抑制核酸的合成	19
第五节 干扰细胞的能量代谢和电子传递体系	20
第三章 菌种选育及菌种保藏	21
第一节 菌种选育的理论基础	22
第二节 菌种选育的经典方法	24
第三节 现代菌种选育技术	34
第四节 菌种保藏	42
第四章 培养基	46
第一节 培养基的成分及功能.....	46
第二节 培养基的种类	52
第三节 影响培养基质量的因素	53
第四节 培养基配制的原则	54
第五章 灭菌及染菌的防治	57
第一节 灭菌的理论和技術	57
第二节 培养基及有关设备的灭菌方法	60
第三节 空气过滤除菌	63
第四节 发酵染菌的原因分析及防治措施	65

第六章 发酵过程的控制	69
第一节 发酵过程的主要控制参数	69
第二节 发酵过程中的代谢变化	71
第三节 菌体浓度的影响及其控制	74
第四节 基质的影响及其控制	75
第五节 温度的影响及其控制	78
第六节 pH 的影响及其控制	81
第七节 溶氧的影响及其控制	84
第八节 二氧化碳的影响及其控制	88
第九节 补料的作用及其控制	89
第十节 泡沫的影响及其控制	91
第十一节 发酵终点的判断	93
第七章 抗生素产生菌的代谢调节控制	95
第一节 初级代谢产物生物合成的调节	95
第二节 抗生素产生菌的代谢调节	102
第三节 生长期和生产期的相互关系	108
第八章 发酵液的预处理和液-固分离	110
第一节 确定预处理方法的基本条件	110
第二节 发酵液预处理的方法	111
第三节 发酵液的液-固分离	113
第九章 溶媒萃取法提取抗生素	116
第一节 分配定律	116
第二节 萃取方式和理论收率的计算	117
第三节 乳化和去乳化	120
第四节 影响萃取操作的主要因素	123
第五节 萃取设备	124
第十章 离子交换法提取抗生素	129
第一节 离子交换树脂的基本概念及分类	129
第二节 离子交换过程的理论基础	132
第三节 离子交换过程的选择性	137
第四节 大网格离子交换树脂	140
第五节 树脂和操作条件的选择及应用实例	140

第十一章 吸附法提取抗生素	143
第一节 吸附过程的理论基础.....	143
第二节 常用吸附剂.....	144
第三节 影响吸附过程的因素.....	146
第四节 大孔网状聚合物吸附剂及其应用.....	147
第十二章 沉淀法提取抗生素	152
第一节 沉淀法的基本概念.....	152
第二节 沉淀结晶过程的实质.....	153
第三节 影响沉淀结晶过程的因素.....	154
第十三章 抗生素的精制	157
第一节 常用的浓缩方法及原理.....	157
第二节 常用的干燥方法及原理.....	159
第三节 脱色和去热原质.....	163
第四节 结晶和重结晶.....	164
第五节 色谱分离法.....	166
第六节 其他精制方法.....	172
第七节 无菌抗生素原料药的制备.....	173
第十四章 β-内酰胺类抗生素	176
第一节 β -内酰胺类抗生素的结构和特性.....	176
第二节 青霉素的理化性质.....	178
第三节 青霉素的发酵工艺及过程.....	184
第四节 青霉素的提炼工艺及过程.....	187
第五节 头孢菌素 C 的理化性质.....	190
第六节 头孢菌素 C 的分离纯化工艺.....	192
第十五章 氨基糖苷类抗生素	195
第一节 概述.....	195
第二节 链霉素的理化性质.....	197
第三节 链霉素的菌种和发酵.....	202
第四节 链霉素的提取和精制.....	205
第五节 卡那霉素的生产工艺.....	207
第六节 庆大霉素的生产工艺.....	209
第七节 妥布拉霉素.....	210

第十六章 大环内酯类抗生素	212
第一节 概述.....	212
第二节 红霉素类抗生素的化学反应.....	212
第三节 红霉素的发酵、提炼工艺及过程	215
第四节 麦迪霉素的生产工艺.....	218
第五节 螺旋霉素的生产工艺.....	219
第六节 柱晶白霉素的生产工艺.....	221
第十七章 四环类抗生素	223
第一节 理化性质.....	223
第二节 发酵工艺.....	228
第三节 提取和精制.....	231
第十八章 多肽类抗生素	237
第一节 多肽类抗生素的分类和特征.....	237
第二节 多粘菌素的理化性质.....	239
第三节 多粘菌素的菌种和发酵.....	241
第四节 多粘菌素的提取和精制.....	243
第五节 杆菌肽的生产工艺.....	246
第六节 万古霉素的生产工艺.....	247
第十九章 其他类抗生素	250
第一节 抗肿瘤抗生素.....	250
第二节 多烯类和非烯类抗真菌抗生素.....	259
第三节 林可霉素类抗生素.....	266
第四节 环桥类抗生素.....	270
第二十章 半合成抗生素	274
第一节 半合成青霉素.....	274
第二节 半合成头孢菌素.....	282
第三节 非典型 β -内酰胺类抗生素及酶抑制剂	297
第四节 半合成氨基糖苷类抗生素.....	313
第五节 半合成四环类抗生素.....	316
第六节 半合成大环内酯类抗生素.....	319
第七节 其他半合成抗生素.....	322

第一章 概 述

第一节 抗生素的定义和命名

提起抗生素,大家并不生疏。譬如,有人患了细菌性肺炎,要用青霉素治疗;肺结核患者需注射链霉素;阿米巴菌病患者应服用巴龙霉素;支原体感染患者,就得服用红霉素等等。像青霉素、链霉素、巴龙霉素和红霉素等,这些药物都属于抗生素。

在自然界存在着许多有趣的现象。譬如,有些生物在生活中互相帮助,互相依存,活像个整体,这种现象叫做“共生”。如豆科植物和根瘤菌之间的关系就是一个典型的例子。根瘤菌生长在豆科植物的根上,从豆科植物中得到养料;豆科植物则依靠根瘤菌固定大气中的氮元素,从而得到生长所需要的物质。但是,有一些生物,它们生活在一起,互相斗争,一种生物产生某种物质抑制或杀灭另一种生物,这种现象叫做“拮抗”。拮抗现象在微生物之间尤为普遍,具有拮抗能力的微生物称为拮抗菌。抗生素就是拮抗菌用来与别的微生物“战斗”的一种“武器”。如某些青霉菌能够产生青霉素,某些链霉菌能够产生链霉素等。

人们利用微生物(或其他生物)的这种特性,寻找并选育适当的抗生素产生菌,给这些产生菌以适当的生长条件(营养物质、空气、温度、pH等)进行培养,使它们产生抗生素,然后把抗生素提取出来,加以精制,得到抗生素成品。

抗生素的定义,曾有不同的学说。由于早期发现的一些抗生素,如青霉素、链霉素、红霉素等均来源于微生物的生命活动,而且主要应用于细菌感染的疾病防治上,故认为“抗生素是微生物在新陈代谢过程中所产生,具有抑制它种微生物生长及活动,甚至杀死它种微生物的一种化学物质”。随着抗生素事业的不断发展,把抗生素的来源仅限于“微生物所产生”就显得狭隘了。抗生素的来源不仅限于细菌、放线菌和丝状真菌等微生物,植物及动物也能产生抗生素,例如蒜素、黄连素、鱼腥草素及鱼素等就是由植物或动物产生的。抗生素的应用范围已远远超出了抗菌范围。有的抗生素对肿瘤细胞有抑制作用,如博来霉素可治疗皮肤和头颈部鳞状上皮细胞癌;有的抗生素对原虫有抑制作用,如巴龙霉素治疗阿米巴痢疾;有些抗生素有抑制某些异性酶的活力,如抑胃酶素对胃蛋白酶具有抑制作用,可治疗胃溃疡。除抗菌作用外还有其他生理活性,如新霉素、两性霉素B等具有降低胆固醇的作用,有的还有镇咳、止血、改善心血管功能、刺激机体生长、增强机体免疫功能的效果。所以也不能把抗生素仅仅看作是抗菌药物。比较确切的抗生素定义应为“抗生素是生物,包括微生物、植物和动物在内,在其生命活动过程中所产生的(或由其他方法获得的),能在低微浓度下有选择地抑制或影响它种生物功能的有机物质”。

抗生素的命名,以往较为混乱,造成同名异物或同物异名的混乱现象。后来,经过了严格的鉴别,将同一物质归纳为一类,统一了命名。现在,对常用抗生素的命名基本上根据以下三点。

(1) 凡是由动植物或菌类产生的抗生素,其命名根据动物学、植物学或菌属学的名称而定。例如:青霉素、链霉素、赤霉素、灰黄霉素、蒜素、黄连素、鱼素等。

(2) 抗生素的化学结构或性质已经明确可根据其族命名。例如:四环素、氯四环素、氯霉素、环丝氨酸、重氮丝氨酸等。

(3) 对一些有纪念意义或按抗生素产生菌的出土地方命名及习惯上已采用的俗名仍可继续使用。例如:创新霉素、正定霉素、庐山霉素、平阳霉素、井冈霉素、金霉素、土霉素等。

第二节 抗生素的发展简史

在很久以前,我们的祖先就知道利用长在豆腐上的霉来治疗疮疥。距今约 1 900 年汉代医药简牍中,记载有牡曲与矾石、禹余粮等混合,在白蜜拌和下制成丸剂,可治赤白痢。明代大医药学家李时珍的《本草纲目》有“神曲”、“红曲”以及利用微生物或其代谢产物治疗疮、痈、湿热痢等疾病的记载。然而,古代人们并不知道生长在豆腐上的真菌为什么能防止伤口化脓。直到 17 世纪末,人们发明了显微镜,才大大地推动了微生物学的发展。人们开始试图利用微生物的拮抗作用来治疗疾病。19 世纪,法国科学家巴斯德(Louis Pasteur)发现空气中的普通细菌能抑制炭疽杆菌的生长。同期,俄国的梅契尼科夫用乳酸杆菌来抑制人体肠内寄生的有害腐生菌。19 世纪末,有人从铜绿假单胞菌的培养液中提出一种具有拮抗作用的物质,称为铜绿假单胞菌脂,用来治疗化脓的伤口,但由于毒性太大,在使用上有很大的局限性,因此没有临床实用价值。

1928 年秋,英国伦敦圣玛丽学院细菌学讲师弗莱明(Fleming),发现了一个很有趣的现象,就是在葡萄球菌的培养皿中落入了一个丝状真菌,而在丝状真菌的周围,出现了一个透明的抑菌圈。他特意把这个丝状真菌分离出来,命名为点青霉(*Penicillium notatum*)。弗莱明把这种具有抗菌活性物质命名为青霉素(penicillin)。直到 1940 年第二次世界大战初期,人们在寻找新的抗感染药物的过程中,从文献中发现弗莱明的学术论文,佛罗里(Florey)和查因(Chain)等成功地从点青霉培养液中制得了青霉素结晶,并证实它的临床效果显著,世界上真正有临床价值的抗生素从此诞生。

随着微生物学、生物化学、医药和化学工程等各门科学的发展和配合,抗生素的研究不断深入,作为一门新兴的科学得到迅速发展。从此,人们就从过去的原始摸索过程转入到现代化的、科学的新阶段,人们开始有意识地从土壤微生物中寻找抗生素。1941 年,美国放线菌专家瓦克斯曼(Waksman)等人从放线菌培养液中找到了紫放线菌素,接着他又在 1944 年发现了第一个用于临床的放线菌产生的抗生素——链霉素。以后,人们又陆续发现氯霉素(1947 年)、多粘菌素(1947 年)、金霉素(1948 年)、新霉素(1949 年)、制霉菌素(1950 年)、土霉素(1950 年)、鱼素(1950 年)、红霉素(1952 年)、四环素(1953 年)等等。20 世纪 40 年代发现 14 种,50 年代发现 20 种,60 年代半合成抗生素开始发展。1959 年巴切勒(Batchelor)获得了青霉素母核即 6-氨基青霉烷酸(简称 6-APA),并研究了半合成青霉素和头孢菌素 C,得到了耐酸、耐酶、对耐药菌株有效的广谱青霉素。从此开始了用化学方法对已有的抗生素进行化学结构改造的新时期,开辟了新抗生素研制的新道路,在此期间有大量半合成抗生素进入临床。70 年代、80 年代直至 90 年代,全世界抗生素产量已超过 4 万吨。

我国抗生素事业的发展概况

1949年前,我国根本没有抗生素工业,广大劳动人民缺医少药。解放后,在党的领导下,我国抗生素的研究生产从无到有、从小到大地迅速发展,不仅建成了大型抗生素生产企业,而且建立了几十个中小型工厂。抗生素产量大幅度增加,不仅为人民的卫生保健事业提供了物质基础,而且还有相当数量可供出口。目前,国内临床上应用的主要抗生素,我国基本上都有生产,如青霉素、头孢菌素类、链霉素、四环素类、氯霉素、红霉素、卡那霉素、庆大霉素、制霉菌素、灰黄霉素等,并研制出国外没有的抗生素——创新霉素等,共计有60多种。抗生素的质量不断提高,生产成本不断降低,产品的销售价格也多次大幅度地降低。在农用抗生素的研究及应用方面也取得了可喜的成绩,如研制出灭瘟素、春日霉素和有效霉素等。

在抗生素生产技术方面,国内进行了多方面的研究和改进,达到了一定的水平。如在菌种选育方面,利用各种强烈因素与自然选育相结合的方法,选出了青霉素、链霉素、土霉素、四环素、金霉素、红霉素等抗生素的优良高产菌株;由金霉素生产菌种的基因重组和灰黄霉素生产菌种的杂交育种等所得的新菌株产量比原来的菌种提高不少;对发酵过程中各项参数的自动测定、自动记录及自动控制所做的研究,有些已用于工业生产;由于提炼工艺的不断改进,大部分抗生素产品的质量在纯度、效价、毒性等方面都有很大改进,如四环素盐酸盐等产品在国际市场上得到好评。此外,如以合成消沫剂代替食用油,以菌丝体代替蛋白胨等,用新型过滤介质代替棉花、活性炭净化空气等都取得了一定成效;由于改进了空气预处理工艺,使染菌率也有所降低;在综合利用方面,对利用菌丝废渣和废液的一些途径进行了积极的探索,如从链霉素和庆大霉素的发酵液中提取维生素 B_{12} ,从青霉菌菌丝体中提取核苷酸等。

第三节 抗生素剂量表示法及抗菌谱

一、抗生素剂量表示法

抗生素是一种生理活性物质,商品中有效成分不可能达到百分之百。如硫酸链霉素盐,除有效成分外,还有无效的硫酸分子及其他杂质,加之在加工贮藏中又有破坏的可能。因此,抗生素的活性常用效价单位(指每1ml或每1mg中所含抗生素的有效成分的多少)来表示,效价单位是衡量抗生素有效成分的尺度,也是衡量抗生素性能的标志,表示方法一般可分两类。

(一) 稀释单位

将抗生素配成溶液,逐步进行稀释,以抑制某一标准菌株生长发育的最高稀释度(即最小剂量)作为效价单位。如青霉素以在50ml肉汤培养液中完全抑制金黄色葡萄球菌标准菌株发育所需要最小剂量作为青霉素效价的一个单位;链霉素以在1ml肉汤培养液中完全抑制大肠杆菌标准菌株发育所需要最小剂量作为一个链霉素的效价单位。制霉菌素以在1ml肉汤培养液中完全抑制某种酵母菌发育所需要最小剂量作为制霉菌素效价的一个单位等。稀释单位常用u/mg或u/ml符号来表示。

(二) 重量单位

以抗生素的有效成分的重量作为抗生素的单位,称为重量单位。如一个链霉素碱单位的重量为 $1\mu\text{g}$;一个青霉素G钠盐单位的重量为 $0.6\mu\text{g}$ 等。链霉素、土霉素、红霉素、卡那霉

素、万古霉素、紫霉素、新霉素、多粘菌素 B 等的游离碱,以及氯霉素、四环素、金霉素盐酸盐、新生霉素、利福霉素 SV 等,其效价基准都是以 1mg 作 1 000u 计算。此外某些抗生素的效价基准有特殊规定,如青霉素 G 钠盐 1mg 定为 1 667u;杆菌肽 1mg 定为 55u;制霉菌素 1mg 定为 3 700u 等。一种抗生素有一个效价基准,同一种抗生素的各种盐类的效价可根据其分子量与标准盐类进行换算而得。例如 1mg 青霉素 G 钠盐的理论效价是 1 667u/mg,则青霉素 G 钾盐的理论效价就可以根据这两种盐类的分子量换算而得:青霉素 G 钾盐的 u/mg = 青霉素 G 钠盐的理论效价 × 青霉素 G 钠盐的分子量 ÷ 青霉素 G 钾盐的分子量。因而得到青霉素 G 钾盐的理论效价为 1 593u/mg。

用同样的方法也可以链霉素碱理论效价 1 000u/mg 为基准,换算出链霉素硫酸盐的理论效价为 798u/mg 等。

以上介绍的都是理论效价,一般应根据医疗的要求以及生产技术水平,由《中华人民共和国药典》作出规定,药厂生产的抗生素成品效价必须符合药典的规定水平。

二、抗菌谱

抗生素是一种化学治疗剂,其作用不像乙醇、甲醛、苯酚(石炭酸)之类的消毒剂,抗生素对病原菌的作用是有选择性的,它只能对某类病原体有抑制作用。如青霉素对肺炎球菌有很强的杀灭作用(敏感范围为 0.002 5~0.08u/ml),链霉素对肺炎球菌无作用,但对结核杆菌却非常有效。

有些抗生素,如头孢菌素 I、II、III、IV 号对大肠杆菌均有一定的抑制作用,但最低抑制浓度(MIC)却不相同,其 MIC 分别为 32μg/ml、8μg/ml、82μg/ml、16μg/ml,它们的抗菌作用则依次为头孢菌素 II、IV、I、III 号。这说明各种抗生素对同类病原体作用时,所需要的抗生素剂量也是各不相同的。我们把某种抗生素所能抑制或杀灭病原体的范围称之为该种抗生素的抗菌谱。

第四节 抗生素的分类

抗生素的种类繁多,性质复杂,用途又是多方面的,因此对其进行系统的完善的分类有一定的困难,只能从实际出发进行大致分类。一般以生物来源、作用对象、作用机制、生物合成途径、化学结构作为分类依据。这些分类方法有一定的优点和适用范围,但某些缺点也是很明显的。下面简要介绍几种分类方法。

一、根据抗生素的生物来源分类

微生物是产生抗生素的主要来源,其中以放线菌产生的为最多,真菌次之,细菌又次之,来源于高等植物和动物的不多。

1. 放线菌产生的抗生素 放线菌中以链霉菌属产生的抗生素最多,诺卡菌属较少。近年来在小单孢菌属中寻找抗生素受到了重视。放线菌产生的抗生素主要有氨基糖苷类(链霉素、新霉素、卡那霉素等)、四环类(四环素、金霉素、土霉素等)、放线菌素类(放线菌素 D 等)、大环内酯类(红霉素、螺旋霉素、柱晶白霉素等)和多烯大环内酯类[制霉菌素、抗滴虫霉素(trichomycin)等]等。放线菌产生的抗生素有酸性、碱性、中性和两性的,以碱性化合物

为多。

2. 真菌产生的抗生素 真菌的四个纲中,藻菌纲及子囊菌纲产生的抗生素较少,担子菌纲稍多,而不完全菌纲的曲菌属、青霉菌属和头孢菌属则产生一些较重要的抗生素。曲菌属产生的有桔霉素(citrinin)等。青霉素属产生的有青霉素和灰黄霉素等。头孢菌属产生的有头孢菌素等。真菌产生的抗生素是脂环芳香类或简单的氧杂环类,多数为酸性化合物。

3. 细菌产生的抗生素 细菌产生的抗生素的主要来源是多粘杆菌、枯草杆菌(芽孢杆菌)、短芽孢杆菌等。这一类抗生素如多粘菌素、杆菌肽、短杆菌素(tyrothricin)等,具有复杂的化学结构,是环状或链环状多肽类物质,由肽链将多种不同氨基酸结合而成,含有自由氨基,其化学性质一般为碱性。这类抗生素多数对肾脏有毒性。

4. 植物及动物产生的抗生素 植物产生的抗生素,如地衣和藻类植物产生的地衣酸(vulpinic acid)和绿藻素(chlorellin),从被子植物如蒜和番茄等植物的组织或果实中制得的蒜素(allicin)和番茄素(tomatin),裸子植物如银杏、红杉等也能产生抗生物质,中药中已提纯的抗生物质有常山碱、黄连素、白果酸及白果醇等。植物产生的抗生素主要是杂环及脂环类物质。动物的多种组织能产生溶菌酶(lysozyme)或一些抗生素,如从动物的心、肺、脾、肾、眼泪、涎水中可提出色素(ekmolin),有抗菌及抗病毒等作用。

二、根据抗生素的作用对象分类

按照抗生素的作用对象分类便于应用时参考。某些抗生素的抗菌谱较广,例如四环素和氯霉素等能抑制几类微生物,也有作用特异性很专一的抗生素,如青霉素 G 对革兰阳性细菌有效,但这样的抗生素并不太多。

1. 抗革兰阳性细菌的抗生素 主要有青霉素、红霉素和新生霉素等。
2. 抗革兰阴性细菌的抗生素 主要有多粘菌素等。
3. 抗真菌的抗生素 主要有放线菌酮、制霉菌素、灰黄霉素、两性霉素等。
4. 抗结核分枝杆菌的抗生素 有链霉素、新霉素、卡那霉素、巴龙霉素和环丝氨酸等。
5. 抗癌细胞的抗生素 主要有放线菌素 D、丝裂霉素 C、博来霉素(bleomycin),柔毛霉素、阿霉素等。
6. 抗病毒和噬菌体的抗生素 除了青霉素及四环类抗生素对立克次体及较大的病毒有作用外,还有一些抑制病毒和噬菌体的抗生素如艾霉素(ehrlichin)等。
7. 抗原虫的抗生素 除青霉素和红霉素能抗梅毒螺旋体外,四环类抗生素能抗阿米巴原虫。对原虫有抑制能力的还有嘌呤霉素(puromycin)、巴龙霉素、抗滴虫霉素和蒜素等。

三、根据抗生素的作用机制分类

按作用机制分类,对理论研究具有重要的意义,已有许多抗生素按已知作用机制分类的范例。根据抗生素的主要作用可分五类:

1. 抑制细菌壁合成的抗生素 如青霉素、瑞斯托菌素(ristocetin)等。
2. 影响细胞膜功能的抗生素 如多烯类抗生素等。
3. 抑制核酸合成的抗生素 如影响 DNA 结构的博来霉素、丝裂霉素 C 及柔毛霉素等。
4. 抑制蛋白质合成的抗生素 如四环素及氯霉素等。
5. 抑制生物能作用的抗生素 如抑制电子转移的抗霉素(antimycin)、抑制氧化磷酸化

作用的短杆菌肽 S(gramicidin S)和寡霉素(oligomycin)等。

根据作用机制分类的缺点是:作用机制已经清楚的抗生素还不多。一种抗生素可以有多种作用机制,而不同种类的抗生素也可以有相同的作用机制。例如氨基糖苷类抗生素和大环内酯类抗生素都能抑制蛋白质合成等。

四、根据抗生素的生物合成途径分类

按生物合成途径分类便于将生物合成途径相似的抗生素互相进行比较,以寻找它们在合成代谢方面的相似之处,引出若干抗生素生源学(即抗生素在产生菌体内的功能)的推论。因此,研究抗生素的构造、代谢途径和产生菌之间的关系,就可为寻找新菌种提供方向。

(一) 氨基酸、肽类衍生物

1. 简单的氨基酸衍生物 如环丝氨酸、重氮丝氨酸等。
2. 寡肽抗生素 如青霉素、头孢菌素等。
3. 多肽类抗生素 如多粘菌素、杆菌肽等。
4. 多肽大环内酯抗生素 如放线菌素等。
5. 含嘌呤和嘧啶基团的抗生素 如曲古霉素、嘌呤霉素等。

(二) 糖类衍生物

1. 糖苷类抗生素 如链霉素、新霉素、卡那霉素和巴龙霉素等。
2. 与大环内酯连接的糖苷抗生素 如红霉素、碳霉素等。

(三) 以乙酸、丙酸为单位的衍生物

1. 乙酸衍生物 如四环类抗生素、灰黄霉素等。
2. 丙酸衍生物 如红霉素等。
3. 多烯和多炔类抗生素,如制霉菌素、曲古霉素等。

这种分类方法的缺点是很多抗生素的生物合成途径还没有研究清楚。有时不同的抗生素可以有相同的合成途径。

五、根据抗生素的化学结构分类

根据化学结构,能将一种抗生素和另一种抗生素清楚地区别开来。化学结构决定抗生素的理化性质、作用机制和疗效,例如对于水溶性碱性氨基糖苷类多肽类抗生素,含氨基愈多,碱性愈强,抗菌谱逐渐移向革兰阴性菌;大环内酯类抗生素对革兰阳性、革兰阴性球菌和分枝杆菌有活性,有中等毒性和副作用。结构上微小的改变常会引起抗菌能力的显著变化。现在根据习惯的分类方法,将抗生素分为下列十类。

1. β -内酰胺类抗生素 这类抗生素都包含一个四元内酰胺环,其中有青霉素、头孢菌素和最近发现的一系列抗生素,如头孢哌酮、头孢匹罗、亚胺培南、米罗培南等。
2. 氨基糖苷类抗生素 它们既含有氨基糖苷,又含有氨基环醇结构,其中包括链霉素、双氢链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、春日霉素和有效霉素等。
3. 大环内酯类抗生素 这类抗生素含有一个大环内酯作为配糖体,以苷键和1~3个分子的糖相连。其中在医疗上比较重要的有红霉素、柱晶白霉素、麦迪加霉素等。
4. 四环类抗生素 这类抗生素是以四并苯为母核,包括金霉素、土霉素和四环素等。由于含四个稠合的环也称为稠环类抗生素。

5. 多肽类抗生素 这类抗生素多由细菌,特别是产生孢子的杆菌产生。它们含有多种氨基酸,经肽键缩合成线状、环状或带侧链的环状多肽类化合物。其中较重要的有多粘菌素(polymyxin)、放线菌素和杆菌肽(bacitracin)等。

6. 多烯类抗生素 化学结构特征不仅有大环内酯,而且内酯中有共轭双键,属于这类抗生素的有制霉菌素、两性霉素 B、曲古霉素、球红霉素等。

7. 苯烃基胺类抗生素 属于这类抗生素的有氯霉素、甲砒氯霉素等。

8. 蒽环类抗生素 属于这类抗生素的有柔红霉素、阿霉素、正定霉素等。

9. 环桥类抗生素 它们含有一个脂肪链桥经酰胺键与平面的芳香基团的两个不相邻位置相联结的环桥式化合物,如利福霉素、利福平等。

10. 其他抗生素 凡不属于上述九类者均归其他类,如磷霉素、创新霉素等。

第五节 抗生素的用途

一、抗生素在医疗上的应用

(一) 抗生素在医疗方面的用途

抗生素在医疗上的应用已有 50 多年的历史,在人类同疾病斗争中,特别是同各种严重的传染病的斗争中,抗生素起了划时代的作用。由于抗生素的广泛使用,使许多细菌感染的疾病基本上得到了控制。例如传染性很强的流行性脑膜炎,病死率很高的细菌性心内膜炎,严重威胁儿童生命的肺炎,均可以用青霉素治疗。又如过去人们为之恐惧的鼠疫,中华人民共和国成立前,劳动人民无力治愈的结核病均可以用链霉素来治疗。细菌性病疾,用磺胺药无效时,改用氯霉素即可治愈。抗生素在对付真菌感染引起的疾病方面也有一定的疗效,例如灰黄霉素对皮肤真菌病有强大的作用,可治疗浅部真菌病如头癣、手足癣等。还有两性霉素 B、制霉菌素,曲古霉素、球红霉素等对深部真菌病有一定疗效,可治疗念珠菌病、隐球菌病等。

随着人类疾病危害性次序的转化,抗生素正在向抗肿瘤、抗病毒方面发展。临床上应用的抗肿瘤抗生素有丝裂霉素、放线菌素、平阳霉素、光辉霉素、正定霉素、阿霉素等,分别对肺癌、胃癌、恶性葡萄胎、鳞状上皮细胞癌、睾丸胚胎癌及各种类型的急性白血病等有一定疗效。或与其他药物联合使用,对肿瘤能起缓解作用,但其中大多数毒副反应较大。由于抗肿瘤抗生素在肿瘤的综合治疗中占有一定的地位,所以国内外仍在努力寻找高效低毒的、新的抗肿瘤抗生素。

(二) 医用抗生素应具备的条件

50 多年来,全世界从自然界发现和分离到约 9 000 种,加之半合成抗生素则已超过上万种的抗生素,但其中实际生产和应用的只有一百余种,连同半合成抗生素及其盐类也只有三百余种,为什么真正在临床上广泛应用的抗生素如此之少呢?这是因为抗生素要作为一个好的化学治疗剂需具备许多条件,下面列举的是医用抗生素必备的条件。

(1) 具有“选择性毒力”,即对人体组织和正常细胞只是轻微毒性,对某些致病菌或肿瘤细胞却有强大的毒力。

(2) 在人体内应发挥其抗生效能,而不被人体血、脑脊液及其他组织成分所破坏。同时它不应大量与体内血清蛋白质结合。

- (3) 在给药(口服或注射)后应很快被吸收,并迅速地分布至被感染的器官和组织中。
- (4) 细菌在体内对该抗生素不易产生耐药性。
- (5) 具有较好的理化性质,以利于提取、精制成稳定的纯制品,能具有一定的有效期。

二、抗生素在农牧业上的应用

抗生素在农牧业上的广泛应用,可使粮棉、蔬菜、水果、牲畜、家禽增收增产,并可减少因使用化学农药引起的环境污染。

(一) 抗生素在农业生产上的应用

抗生素在防治植物病虫害以及作为植物生长刺激素方面有着显著的作用。目前农用抗生素的品种按大类可分抗真菌、抗细菌、杀虫除草以及刺激植物生长抗生素等。我国生产使用的品种有春雷霉素、内疗素、多抗霉素、井冈霉素、放线酮等。

春雷霉素防治水稻稻瘟病(真菌病),以 30u/ml 量洒布,2d 后即显著见效。

内疗素的内吸作用强,能消灭红麻种子胚内潜藏的炭疽病菌,治疗苹果腐烂病,治愈率可达 70%~90%。内疗素还可防治棉花枯萎病、小麦锈病、梨树腐烂病、白菜和黄瓜霜霉病。

多抗霉素(相当于日本的多氧霉素)对水稻纹枯病有明显效果,现已基本上取代了有机砷农药。

井冈霉素,国外称有效霉素。具有高效低毒、无药害的特点,防治水稻纹枯病,对棉花、黄瓜、蔬菜的立枯病、白绢病也有较好的防治效果。

放线酮可防治麦类锈病、小麦赤霉病、甘薯黑斑病和茶叶斑病,还可防治棉花落铃病等。

(二) 抗生素在畜牧业上的应用

抗生素在畜牧业上用以治疗和预防牲畜的疾病及作为幼畜、幼禽的生长刺激素。已有十多种抗生素用于兽医临床,如青霉素、氯霉素、金霉素、土霉素、四环素、新霉素、红霉素、多粘菌素及杆菌肽等。实践证明,应用这些抗生素使动物的传染病得到了控制。如猪喘气病是国内外普遍流行的一种猪的“病毒性肺炎”,严重威胁养猪事业的发展。用土霉素盐酸盐治疗病毒性肺炎较好。又如链霉素治疗鸡白痢病等。链霉素、金霉素和土霉素治疗鸡、鸭、鹅的巴氏杆菌病等。此外,青霉素、红霉素等对家蚕、蜜蜂的病害亦有很好的效果。

在饲料中加入微量的抗生素就能使仔猪、雏鸡和牛犊等长得很快,一般以金霉素和土霉素较好,其次是青霉素等。

作为理想的辅助饲料抗生素应与医用抗生素不同,不但牲畜体内不吸收,而且在肉、蛋、乳中没有积蓄残存。在国外专门供兽用或作饲料添加剂的抗生素有越霉素、马碳霉素、潮霉素、氨基杀菌素和硫链丝菌素,有些生产规模每年已达 10 000~1 000 000kg。

三、抗生素在食品保藏及其他方面的应用

在食品工业中,抗生素可用作防腐剂。人们日常食用的肉类、鱼类、水果和蔬菜常因微生物在其中生长而腐败变质,用抗生素作食品的保藏防腐剂,比冷冻、干燥、盐渍、酸渍等方法手续方面抑菌面广,抑制能力强,如用 10% 金霉素溶液保藏鲜鱼,可延长保藏期 1 倍以上。保藏肉类也以金霉素和土霉素最为有效,方法是:屠宰前不久注射金霉素于体内或屠宰后立即注射金霉素(5%)于动脉中,经过这样处理的肉在 25~29℃ 中可经 76 h 不坏。鲜乳中加入百万分之一的四环素,可在 37℃ 放置 1d 不酸败。用抗生素保藏鲜菜时,用 2.5% 的