

国家高技能人才培训教程


抗生素生产工艺

培训教程

KANGSHENG SU
SHENGCHANGONGYI
PEIXUNJIAOCHENG



王颖◎主编

 郑州大学出版社

责任编辑：张瑞娜

责任校对：王桂玲

封面设计：天 一

责任监制：凌 青 王金彪

抗生素生产工艺

培训教程



KANGSHENG
SU
SHENGCHANGONGYI
PEIXUNJIAOCHENG

ISBN 978-7-5645-4400-3




9 787564 154400 3 >

定价：38.00 元

国家高技能人才培养教程

抗生素生产工艺培训教程

主 编 王 颖
副主编 李 丽
编 者 管 宁 姜 辉 陈 旭
 李嘉文 李振武 李 春

 郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

抗生素生产工艺培训教程 / 王颖主编. — 郑州:
郑州大学出版社, 2017. 6

ISBN 978-7-5645-4400-3

I. ①抗… II. ①王… III. ①抗菌素—生产工艺—
技术培训—教程 IV. ①TQ465

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 134363 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:张功员

全国新华书店经销

郑州泰宏印刷有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:11.5

字数:232 千字

版次:2017 年 6 月第 1 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-66966070

印次:2017 年 8 月第 1 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-4400-3

定价:38.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换

编审委员会

主任：张橡楠

副主任：李光勇 李昌勤 贾和平

编委：王复斌 段昉伟 李丽 王建涛

丁辉 樊予惠 杨晓晨 王颖

郑珂 费娜 姜辉 杨校宁

刘瑞凯 张敏 程静 牛四清

董仲生 张晓晨 梁洁

前言

preface

本书是根据国家职业技能鉴定标准和我校一体化课程实施内容要求,结合职业教育的实际情况编写的,供中等职业技术学院生物制药专业使用,也可作为职业培训教材。

本书遵循实用、实际、实践、实效的原则,采用模块式、项目化的教学方法,突出技能训练,将专业理论融入相关训练项目,使学生在技能训练过程中能够反复学习、理解、熟悉基本理论,变枯燥学习为实际运用,变被动接受知识为主动求知,最终达到掌握本专业(工种)知识和技能的目的。

全书共分为九个模块,主要内容包括抗生素概述、常用抗生素的使用、抗生素工业生产概述、种子制备和菌种保藏技术、抗生素发酵培养基的配制、灭菌、发酵过程的控制、发酵液的预处理与过滤及抗生素的提取等。各个模块内容相对独立,可根据实际需要及现有条件灵活组织安排。

本书模块一、模块二、模块三由管宁编写,模块四、模块五由李嘉文编写,模块六由李春、李振武编写,模块七由陈旭编写,模块八由王颖编写,模块九由王颖、姜辉编写,全书由王颖主编。

由于编者水平有限,加之时间仓促,书中难免有疏漏不当之处,敬请读者批评指正。

编者

2017年5月

目 录

contents

模块一 抗生素概述	001
模块二 常用抗生素的使用	015
模块三 抗生素工业生产概述	035
模块四 种子制备和菌种保藏技术	041
项目一 种子的制备	041
项目二 菌种的保藏	055
模块五 抗生素发酵培养基的配制	062
模块六 灭 菌	073
模块七 发酵过程的控制	100
模块八 发酵液的预处理与过滤	121
模块九 抗生素的提取	128
项目一 吸附法提取抗生素	129
项目二 沉淀法提取抗生素	138
项目三 溶媒萃取法提取抗生素	145
项目四 离子交换法提取抗生素	159

模块一 抗生素概述

知识目标

1. 了解抗生素的定义和命名；
2. 知道抗生素的发展简史；
3. 了解我国抗生素事业的发展概况；
4. 会用抗生素剂量表示法及抗菌谱；
5. 会对抗生素进行分类；
6. 了解抗生素的用途。

一、项目描述

抗生素是临床上日常使用量最大的抗感染药物。它是生物(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,能在低微浓度下有选择性地抑制或影响他种生物功能的有机物质。抗生素不仅广泛用于临床医疗,而且还用于农业、畜牧业及环保产业等相关领域中。

二、相关知识

(一) 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或卡那霉素;菌痢患者就应服用氯霉素;头癣患者就得服用灰黄霉素等。像青霉素、链霉素、卡那霉素、氯霉素和灰黄霉素等,这些药物都属于抗生素,也就是说抗生素是这类药物的总名称。

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,就像个整体,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,从而得到生存所需要的物质。但是有一些生物的情况则正好相反,它们只要碰到一起,就互相斗争。在互相斗争中,为了保护自己,一种生物就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,具有拮抗能力的菌类被称为拮抗菌。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,某些多粘杆菌能够产生多粘菌素等。青霉菌、链霉菌和多粘杆菌(细菌的一种)分别利用它们所产生的青霉素、链霉素和多粘菌素作为自己的“武器”,以达到抑制或杀灭周围别的微生物并保护自己的目的,这就是微生物界拮抗现象的具体表现。

我们利用微生物(或其他生物)的这种特性,寻找并选育适当的抗生素产生菌(凡能产生抗生素的微生物,都称为抗生素产生菌),给以适当的生长条件(营养物质、空气、湿度、pH等)进行培养,使它们产生抗生素,然后加以提取和精制,得到抗生素产品。经检验符合药典有关规定项目的产品,即为抗生素成品,供病人使用后可以抑制或杀灭人体中的一些致病菌(或其他病原体),以达到治病救人的目的,这就是抗生素工作者的任务。

关于抗生素的定义,曾有不同的说法。早期发现的一些抗生素,如青霉素、链霉素、金霉素、红霉素等均来源于微生物的生命活动过程,而且主要应用于细菌性感染的疾病防治,故认为抗生素是微生物在新陈代谢过程中所产生的,具有抑制他种微生物生长及活动,甚至杀死他种微生物的一种化学物质。亦有人将抗生素称为抗菌素,其理由也出于此。然而由于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。现在人们已经知道抗生素的来源不仅限于细菌、放线菌和真菌等微生物,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动植物所产生的。此外,还可利用全化学或半化学合成的方法来产生抗生素。

随着医药事业的迅速发展,抗生素的临床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,如平阳霉素可用于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,如巴龙霉素可用于治疗阿米巴痢疾;有的抗生素可抑制某些特异酶的活力,如抑胃酶素对胃蛋白酶具有抑制作用,可用于治疗胃溃疡病;抑淀粉酶素可以抑制淀粉酶活力,可用于治疗高血压;有的抗生素除具有抗菌作用外,还具有其他生理功能,如新霉素、两性霉素B等具有降低胆固醇的作用;有的抗生素还有镇咳、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。因此,也不能把抗生素仅仅看做是抗菌药物。

一般认为,比较确切的抗生素的定义应为“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他种生物机能的有机物质”。例如青霉素是青霉菌在生命活动过程中所产生的一种有机物质,此种物质在0.08 U/mL低浓度下就能抑制肺炎球菌的生长,所以像青霉素这类药物都是抗生素。

关于抗生素的命名问题,以往是较为混乱的,因为科研工作者在发现一种抗生素物质时,往往认为是一个新的抗生素而给予一个名称,这样就造成同名异物或同物异名的混乱现象。后来,经过严格的鉴别,将同一物质归纳为一类,统一命名。现在对常用抗生素的命名基本上是根据以下三点。

1. 凡是由动植物或菌类产生的抗生素,其命名是根据动物学、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了，可根据化学结构或性质命名。例如：四环素、氯四环素（金霉素）、环丝氨酸、重氮丝氨酸等。

3. 根据抗生素产生菌的纪念意义、出土地方及习惯上已采用的俗名命名。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。

迄今为止，对抗生素的命名还没有找到一个较完整的、系统的方法，有待进一步研究。

（二）抗生素的发展简史

抗生素以现代科学和大生产的发展姿态出现只是近 40 多年来的事，但是对于抗生素的认识是和其他药物、其他事物的实践和认识分不开的。正如恩格斯所说：“科学的发生和发展一开始就是由生产决定的。”抗生素学科是在人民长期以来与疾病进行斗争，以及对微生物拮抗现象进行的过程中发展起来的。

在很早以前，我们的祖先就知道利用长在豆腐上的霉菌来治疗疮疖。1972 年 11 月（距今约 1 900 年），在甘肃省武威县早滩坡出土的大批汉代医药简牍中，记载有牡曲与矾石、黄芩等混合，在白蜜拌和下制成丸剂，可治赤白痢下等病症。由此可见，利用微生物及其产物的治疗性能在当时已被人们所掌握。此外，明代大医学家李时珍的《本草纲目》和其他的古代医书中都有“神曲”“红曲”以及利用微生物或其代谢产物治疗疮、痈、湿热泄等疾病的记载。在欧洲、南美、墨西哥等地，几个世纪前也有人用发霉的面包、玉蜀黍等来治疗溃疡、肠道感染和化脓性创伤等疾病的传染，且有一定的效果。然而古代的人们并不知道生长在豆腐、面包上的霉菌为什么能防止伤口化脓或治疗这些疾病，直到 17 世纪末，人们发明了显微镜，这才大大地推动了微生物学的发展。人们在研究自然界微生物间的相互作用时，发现了拮抗现象，于是人们就开始试图利用微生物的拮抗作用来治疗疾病。到了 19 世纪，法国科学家巴斯德和朱伯脱发现空气中的普通细菌能抑制炭疽杆菌的生长。同一时期，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等，从而提出了使用微生物预防人类疾病的设想。1896 年，有人从青霉菌的培养液中得到一种晶体物质——霉酚酸，它能抑制炭疽杆菌的生长。19 世纪末，又有人从绿脓杆菌的培养液中提取出一种具有拮抗作用的物质，称为绿脓杆菌酶，用来治疗化脓的伤口，具有一定的临床效果。但这些药品质量差，且毒性太大，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）在研究葡萄球菌变异的实验时，发现了一个很有趣的现象，就是在培养葡萄球菌的培养皿中不小心落入了一个霉菌，而在这个霉菌的周围，因葡萄球菌不能生长而出现了透明的抑菌圈。他特意把这个霉菌分离出来，经鉴定命名为点青霉（*Penicillium notatum*）。该菌的培养液即使稀释了 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具有抗菌性

质的活性物质命名为青霉素(Penicillin)。但由于青霉素的性质很不稳定,当时还不能把它从培养液中提炼出来,所以青霉素的研究工作未能取得任何进展。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,从文献中发现了弗莱明的学术论文有关于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年弗罗里(Florey)和查因(Chain)等人成功地研究出从点青霉培养液中提炼出青霉素的方法,制得了青霉素结晶的干制品,并证实它的临床效果显著,从此世界上真正有临床价值的抗生素诞生。在早期的青霉素生产中,采用了新的菌种——橄榄型青霉,并用深层培养法代替了表面培养,加上培养基配方的不断改进,使青霉素的产量大大提高,成本大幅度下降,青霉素的临床应用日趋广泛。此后,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,它作为一门新兴的学科得到迅速的发展。从此,人们就从过去的、原始的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、从放线菌体内产生的抗生素——链霉素。1947年人们找到了第一个广谱抗生素——氯霉素,以后又陆续发现多粘菌素(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。自1929—1959年的30年间,是从土壤微生物中寻找抗生素的时期,在20世纪40年代发现的能用于临床的抗生素有14种,50年代有20种,60年代半合成抗生素继续发展。1959年巴特勒(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。

60多年来,在全世界150多个国家中,约有38个国家开展了新抗生素筛选方面的科研工作。到目前为止,人们从自然界发现和分离的新抗生素已有9000余种,并以其中一些主要抗生素(如青霉素、头孢菌素、四环类抗生素、氨基糖苷类抗生素等)为原料,进行化学结构改造,先后制备了近10万种半合成抗生素。目前世界各国实际生产和应用于临床的抗生素约有百余种,连同各种半合成衍生物及盐类共400余种。20世纪70年代,分子生物学、遗传工程、生物工程等迅速发展,又进一步促进了抗生素工业的发展。20世纪80年代,全世界抗生素产量已超过4万吨,并且还在继续增加,随着生产实践和科学研究的深入,抗生素事业必将在更高的认知水平上向前发展。

(三)我国抗生素事业的发展概况

我国抗生素工业生产虽然已有60多年的历史,但是我国抗生素工业的建立和发展只是新中国成立后的事。新中国成立前,我国根本没有抗生素工业,广大劳动人民缺少药。新中国成立后,在中国共产党的领导下,我国抗生素的研究和生产才从无到有,从小到大地迅速发展起来。1949年上海刚解放,我国就建立了青霉素实验所(即上海第三制药厂的前身),开始了国产青霉素的研究试制工作。1953年5月1日,上海第三制药厂

正式建厂并开始生产抗生素,从此我国有了自己的抗生素工业。1958年6月3日,我国最大的抗生素联合企业——华北制药厂建成投产,对当时国内外常用的青霉素、链霉素、金霉素、土霉素、四环素、氯霉素、新霉素等均能自行生产,红霉素也试制成功,并建立了抗生素的管理和科研部门。后来在各地又建立了许多抗生素厂,至今抗生素厂已遍布全国,为人民的卫生健康事业提供了物质基础,而且还有相当数量的抗生素可供出口,共计有60余种。抗生素的质量不断提高,据报道,在经过比较的22个产品中,纯度、效价、毒性、色级等指标大多数与国外同类产品相似,有些甚至超过了外国。例如,我国生产的四环素盐酸盐质量很高,得到国际市场的好评,并因产品色泽金黄鲜艳,被誉为“中国黄”。

1960年英国开始临床试用半合成青霉素,1961年我国也试制出半合成青霉素,以后又相继试制出了半合成头孢菌素。20世纪80年代初国际上又出现了第三代青霉素——氧哌嗪青霉素,我国于1981年11月亦试制成功并投入生产,这是赶超世界先进水平的又一个例证。中华人民共和国成立以来,在广大抗生素的科研人员和生产人员的共同努力下,相继研制出了几十种新的抗生素,其中有抗肿瘤的平阳霉素、自力霉素、新霉素、正定霉素、光辉霉素等。目前国外现有的临床主要抗生素品种我国都能生产。此外,我国还发现了一些国外没有的抗生素,其中有医用价值的如创新霉素(是治疗泌尿系统感染及大肠杆菌感染的有效抗生素)。有一些虽然是国外已知或类似的抗生素,但我国却发现了新的成分或用途,如平阳霉素(博莱霉素A5)、庆大霉素(谷氏菌素)。还有一些可能是新的抗生素,在深入研究中。

(四) 抗生素剂量表示法及抗菌谱

1. 抗生素剂量表示法

抗生素是一种生理活性物质,商品中其有效成分不可能达到100%,价值在制造及贮藏过程中其有效成分有被破坏的可能。因此,抗生素的生理活性常用特定的单位——效价单位(指每毫升或每毫克中所含某种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。效价单位的表示方法一般可以分为两类。

(1) 稀释单位

这种效价单位的表示方法是将抗生素配成溶液,并逐步进行稀释,以抑制某一标准菌株生长发育时的最高稀释度(即最小剂量)作为效价单位。初期的抗生素由于制品不纯,往往不能用重量来衡量抗生素的有效成分,而采用稀释单位。如青霉素曾以在50 mL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的最小剂量作为一个青霉素的效价单位。链霉素也曾以在1 mL肉汤培养液中完全抑制大肠杆菌标准菌株发育所需要的最小剂量作为一个链霉素的效价单位。制霉菌素则以在1 mL肉汤培养液中完全抑制某种酵母菌发育所需要的最小剂量作为一个制霉菌素的效价单位等。稀释单位常用U/mL或U/mg符号来表示。

通常,新发现的抗生素在初期尚未得到纯的晶体时,亦常用与它性质相似的已知抗生素作为对照标准来衡量其效价。

(2)质量单位

这种效价单位的表示方法是以抗生素的有效成分(即生理活性部分)的质量作为抗生素的效价单位,称为质量单位。如一个链霉素碱的单位质量为 $1\ \mu\text{g}$, 又如一个青霉素 G 钠盐的单位质量为 $0.6\ \mu\text{g}$ 等。各种抗生素的效价基准是人们为了生产科研的方便而规定的。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,其效价基准都是以 $1\ \text{mg}$ 作 1 000 单位计算。氯霉素、四环素、金霉素盐酸盐等均以 $1\ \text{mg}$ 作 1 000 单位计算。此外某些抗生素的效价基准是有特殊规定的,如青霉素 G 钠盐 $1\ \text{mg}$ 定为 1 667 单位;杆菌肽 $1\ \text{mg}$ 定为 55 单位;制霉菌素 $1\ \text{mg}$ 定为 3 700 单位等。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 $1\ \text{mg}$ 青霉素 G 钠盐的理论效价是 $1\ 667\ \text{U}/\text{mg}$, 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,因而得到青霉素 G 钾盐的理论效价为 $1\ 593\ \text{U}/\text{mg}$ 。

青霉素 G 钾盐的理论效价(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

用同样的方法也可以链霉素碱的理论效价 $1\ 000\ \text{U}/\text{mg}$ 为基准,换算出链霉素硫酸盐的理论效价为 $798\ \text{U}/\text{mg}$ 等。

以上介绍的都是理论效价,抗生素成品的实际效价往往低于该抗生素的理论效价。因为要制取理论效价的抗生素产品是件不容易的事情,一般应根据医疗的要求以及生产技术水平,由国家药典作出有关规定,药厂所生产的各种抗生素成品的效价必须符合药典规定的水平。

2. 抗菌谱

抗生素是一种化学治疗剂,它们中的大多数是生物在其生命活动中产生的,因此它们的作用不像酒精、甲酸、石炭酸之类的消毒剂,对微生物和宿主组织没有选择性。抗生素对病原菌的作用是有选择性的,它只对某类病原体有抑制作用。青霉素对肺炎球菌有很强的杀灭作用(敏感范围为 $0.002\ 5\sim 0.08\ \text{U}/\text{mL}$)。链霉素则不然,它对肺炎球菌无作用,但对结核杆菌却非常有效。又如头癣是由真菌引起的疾病,用青霉素、链霉素均无效,而灰黄霉素对真菌却很敏感,故只能用灰黄霉素来治疗头癣。这说明各种病原体对各种抗生素的敏感程度是不相同的,也就是说,各种抗生素对病原体的作用是有一定的范围的。

有些抗生素如强力霉素、四环素、土霉素对耐药性的金黄色葡萄球菌有一定的抑制作用,但它们的作用强度是不一样的,这从它们的最低抑菌浓度[MIC(U/mL)]可以看出,如强力霉素是 $8.75\ \text{U}/\text{mL}$, 四环素是 $60\ \text{U}/\text{mL}$, 土霉素是 $100\ \text{U}/\text{mL}$ 以上。它们的抗菌作用依次为强力霉素 > 四环素 > 土霉素。又如头孢菌素 I、II、III、IV 号对大肠杆菌均有一定

的抑制作用,它们的最低抑制浓度却不相同,其 MIC 分别为 32 U/mL、8 U/mL、82 U/mL、16 U/mL,因此它们的抗菌作用依次为头孢菌素 II 号、IV 号、I 号、III 号。这说明各种抗生素作用于同一类病原体时,所需要的抗生素剂量也各不相同。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。

(五) 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,现只能从实际出发进行大致分类。抗生素的分类方法有多种,一般以生物来源、作用对象、作用机制、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,但其缺点也是很明显的。下面简要介绍常见的几种分类方法。

1. 根据产生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) 细菌产生的抗生素

能产生抗生素的细菌有两大类:一类是革兰氏阴性、不产芽孢的假单孢菌科,如产生绿脓菌蓝素的绿脓杆菌;另一类是革兰氏阳性、产芽孢的杆菌科,如枯草杆菌、短杆菌、多粘杆菌。它们产生的抗生素种类较多,其中多数是多肽类抗生素,如多粘菌素、短杆菌肽、杆菌肽等。

细菌产生的抗生素虽有活力不高、毒性较大、临床应用种类不多等缺陷,但对绿脓杆菌、结核杆菌和对常用抗生素有耐药性的细菌感染有一定的疗效。此外,杆菌肽、枯草菌素等在农业上可用作种子除菌,且杆菌肽在畜牧业上应用较广,因此这类抗生素仍有一定的价值。

(2) 真菌产生的抗生素

真菌是一个很大的微生物类群,主要产生抗生素的优势类群是不完全菌属的曲菌属、青霉菌属和头孢菌属。青霉菌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。在真菌产生的大量抗生素中,或由于抗菌谱或抗菌浓度不理想,或因为有其他微生物所产生的效果更好的抗生素可以代替,或由于抗生素对酸、碱、盐的作用不稳定,或因其对生物本身的毒性太大等原因,绝大多数没有实用价值。现仅有青霉素类、头孢菌素类及灰黄霉素等用于临床治疗。

鉴于自然界中真菌种类繁多,其中大部分还未做过代谢的抗菌活性测定,所以对从真菌中寻找新品种的抗生素应予以一定的注意。近年来,担子菌因能产生抗癌物质引起人们的关注,通过担子菌深层培养技术的不断改进,这一大类真菌所产生的抗生素的利用价值将非常大。

(3) 放线菌产生的抗生素

放线菌是产生抗生素的主要生物类群,目前已发现的几千种抗生素中由它产生的抗

生素占一半以上,它所产生的抗生素不仅数量多而且应用范围广,如链霉素、四环素、土霉素、红霉素、麦迪霉素、制霉菌素、平阳霉素、庆太霉素、卡那霉素、春雷霉素等已在临床上广泛使用。

一般来说,放线菌产生的抗生素都有强大的抗菌力。金霉素、氯霉素、土霉素除能抑制细菌生长外,对某些立克次氏体和病毒也有抑制作用。另外,就其化学性质而言也是多种多样的:有酸性的、碱性的、中性的、两性的,但以碱性的为多;其抗菌作用不少是广谱性的,有的还具有抗霉菌的作用。近年来放线菌所产生的抗生素在农业上的应用日益广泛,所以寻找放线菌所产生的新品种抗生素具有很重要的意义。

(4) 高等植物产生的抗生素

除微生物是抗生素的主要来源外,高等植物和动物也能产生抗生素。能产生抗生素的高等植物大部分是被子植物,如蒜、番茄等。裸子植物如银杏、红杉等也能产生抗生物质。较低等的地衣和藻类能产生地衣酸、绿藻素等抗生物质。草药中也有不少能抑制细菌生长,从中已经提纯的抗生物质有常山碱、黄连素、白果酸及白果醇等。

(5) 动物产生的抗生素

动物的多种组织也能产生抗生素,研究较多的有从红细胞中提出的红细胞素,从鱼精中提出的鱼素等。

2. 根据抗生素的作用对象分类

这种分类的方法是以抗生素对病原体的最大敏感度作为分类的标准,所以对每种抗生素的划分只是相对的。虽然这样的分类方法并不严格,但对于医疗上选用抗生素带来一定的方便,对选择代用品亦可供参考。用这种分类方法可将抗生素分为抗革兰阳性菌的抗生素、抗革兰阴性菌的抗生素、广谱抗生素、抗真菌的抗生素、抗肿瘤的抗生素和抗病毒的抗生素等几大类。

(1) 抗革兰阳性菌的抗生素

属于这类抗生素的主要有青霉素、新生霉素、万古霉素、杆菌肽、林可霉素等。

(2) 抗革兰阴性菌的抗生素

属于这类抗生素的主要有链霉素、多粘菌素 E (即抗敌素)、春雷霉素等。

(3) 广谱抗生素

既抗革兰氏阳性菌又抗革兰阴性菌的抗生素为广谱抗生素,属于这类抗生素的主要有四环类抗生素、氯霉素、红霉素、卡那霉素、新霉素、头孢菌素类、创新霉素等。

(4) 抗真菌的抗生素

属于这类抗生素的主要有制霉菌素、灰黄霉素、曲古霉素、两性霉素 B、球红霉素等。

(5) 抗肿瘤的抗生素

属于这类抗生素的主要有自力霉素(丝裂霉素)、更生霉素(放线菌素 D)、更新霉素、平阳霉素(博莱霉素)、光辉霉素(普卡霉素)、链褐霉素(链黑霉素)、正定霉素(柔红霉素)、阿霉素等。

(6) 抗病毒及抗原虫、杀昆虫的抗生素

属于这类抗生素的主要有鱼素、抗病毒霉素、曲古霉素(杀滴虫霉素)、杀狂犬病毒素、偏端霉素、葡枝青霉素,以及巴龙霉素等。

(7) 抗结核分枝杆菌的抗生素

属于这类抗生素的主要有链霉素、环丝氨酸、利福霉素等。

3. 根据抗生素的化学结构分类

这种分类方法比较复杂,由于很多抗生素的化学结构尚未最终确定,所以不能完善地分类列入,一般就已确定结构的抗生素习惯作如下分类。

(1) 内酰胺类抗生素

这类抗生素的化学结构中都有一个四元的内酰胺环,属于这类抗生素的有青霉素、头孢菌素以及它们的衍生物,如氧哌嗪青霉素、头孢噻吩、头孢氨苄、头孢哌酮等。

(2) 四环类抗生素

这类抗生素的化学结构中都有一个四并苯的母核,属于这类抗生素的有四环素、土霉素、金霉素以及它们的衍生物,如四氢吡咯甲基四环素、强力霉素、二甲胺四环素等。

(3) 氨基糖苷类抗生素

这类抗生素的化学结构中都有氨基糖苷和氨基环醇,属于这类抗生素的数目很多,如链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素、春雷霉素、巴龙霉素等。

(4) 大环内酯类抗生素

这类抗生素的化学结构中都有一个大环内酯作为配糖体,属于这类抗生素的有红霉素、白霉素、竹桃霉素、麦迪霉素、螺旋霉素、交沙霉素、柱晶白霉素等。

(5) 多烯大环类抗生素

这类抗生素的化学结构特征是不仅有大环内酯,而且在内酯中存有共轭双键,属于这类抗生素的有制霉菌素、两性霉素 B、曲古霉素、戊霉素、菲里平(菲律宾菌素)、球红霉素等。

(6) 多肽类抗生素

这类抗生素的化学结构是由多种氨基酸、经肽键缩合成线状、环状或带侧链的环状,属于这类抗生素的有多粘菌素、放线菌素、万古霉素、杆菌肽、卷须霉素等。

(7) 苯烃基胺类抗生素

属于这类抗生素的有氯霉素、甲矾氯霉素、乙酰氯霉素等。

(8) 萜环类抗生素

属于这类抗生素的有正定霉素、紫红霉素、河霉素、色霉素、光辉霉素等。

(9) 其他抗生素

凡不属于上述八类的抗生素一般均归于其他抗生素,如磷霉素、环丝氨酸、创新霉素、硫霉素等。

抗生素数以万计,它们的结构和性质各异,上列的分类远远不能包括所有的抗生素,

而且还有某一种抗生素可以同时划分在几个类里的情况,所以此种分类法仅能将常用的重要的抗生素列入几大类。每一类的化学结构和生物学性能比较接近,而各类之间的区别又十分明显,因而便于熟悉和掌握抗生素的理化性能,以利于运用这些性质来选择提取精制抗生素的方法。这种分类方法在抗生素的研究和工业生产上具有一定的重要性。

4. 根据抗生素的作用机制分类

这种分类方法是以抗生素的作用机制来划分的,根据常用的抗生素的作用机制一般可作如下分类。

(1) 抑制细胞壁合成的抗生素

属于这类抗生素的有青霉素、头孢菌素类、万古霉素、杆菌肽和环丝氨酸等。

(2) 影响细胞膜功能的抗生素

属于这类抗生素的有多粘菌素、制霉菌素、两性霉素等。

(3) 抑制和干扰细胞蛋白质合成的抗生素

属于这类抗生素的有四环类抗生素、氨基糖苷类抗生素(如链霉素、庆大霉素、卡那霉素)、大环内酯类抗生素(如红霉素、麦迪霉素、螺旋霉素)、氯霉素等。

(4) 抑制细胞核酸合成的抗生素

属于这类抗生素的有抑制 RNA(核糖核酸)合成作用的利福霉素类、色霉素等以及影响 DNA(去氧核糖核酸)结构的丝裂霉素、博莱霉素、光辉霉素、正定霉素等。

(5) 抑制细菌生物能作用的抗生素

属于这类抗生素的有抑制电子转移作用的竹桃霉素、抗霉素等,以及抑制氧化磷酸化作用的短杆菌肽、寡霉素等。

此种分类方法的缺点是作用机制已清楚的抗生素还不多。一种抗生素有几种作用机制,而不同种类的抗生素又可以有相同的作用机制。然而此种分类法对理论研究有重要的意义,因为这种分类法是以抗生素的生物化学作用为依据的,它有助于我们了解抗生素影响病原体新陈代谢的哪些环节,从而找出化学治疗的规律,使抗生素的使用更为合理,并为研究新的抗生素剂型与抗生素的结构改造打下基础。

(六) 抗生素的用途

1. 抗生素在医疗方面的用途

抗生素在医疗上的应用已有 40 多年的历史,在人类同疾病的斗争中,特别是同各种严重的传染病的斗争中,抗生素起了很大的作用。抗生素在医疗药物方面的应用是近几十年来医药上最大的成就,也是人类对抗传染病的划时代的新武器,它的出现和应用使过去许多不能治疗或很难治疗的传染病得到了控制。

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,死亡率很高的细菌性心膜炎,严重威胁儿童生命的肺炎,均可以用青霉素等抗生素来治疗。又如过去人们为之恐惧的鼠疫,旧社会劳动人民无力治愈的结核病等