

放綫菌素 K 的研究

II. 放綫菌素 K 在試管中的制菌作用及對 Ehrlich 腹水瘤細胞的抑制作用

沈麗君 吳淑雲 蔡潤生 庫里洛維奇*

(中國科學院藥物研究所)

本文為報告放綫菌 *Streptomyces melanochromogenes* 1779 所產生之放綫菌素 K 的制菌作用，並以放綫菌 *Strep.* 39 及 *Strep. chrysomallus* 所產生的放綫菌素 C^[6] 作比較。同時，在試管中試驗上述三種抗生素對 Ehrlich 腹水瘤細胞的抑制作用^[3,5,6,7]。

實驗材料和方法

供試驗用的標準菌株計有：*S. aureus* 209-P, *S. lutea* L001, *B. subtilis* 6633, *Ps. aeruginosa*, *E. coli* 50, *Mycobact.* 607, *Mycobact. smegmatis*, *Mycobact. muris*, *Mycobact. phlei*, *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parakrusei*, *Kl. brevis*；同時，試驗了三種抗生素對單價 *S. albus*-phage 及單價 *E. coli*-phage 的抑制作用；另以 Ehrlich 腹水瘤試驗對細胞的抑制作用。

用平板稀釋法試驗抗生素對細菌、分枝桿菌及酵母菌的制菌作用。在 2% 營養瓊脂或 2% 葡萄糖瓊脂內加入 0.02-100 mcg/ml 濃度的抗生素，然後將試驗菌劃在瓊脂表面，培養 24—48 小時，觀察結果。用管碟法試驗抗生素的抗嗜菌體作用，測量在不同濃度抗生素周圍的細菌生長圈^[1,2,4]。腹水瘤的抑制試驗是根據日本學者報告的方法略加改進^[7]，即以已接種 9—11 天之小白鼠，取其腹水用 Tyrode 氏溶液稀釋成每毫升含 4×10^6 個瘤細胞，然後取瘤細胞懸液 1.0 毫升，加入不同濃度之抗生素 1.0 毫升，於 37°C 溫箱中放置 3 小時。再加入顯色培養基 2 毫升 [培養基成分：1/15M 磷酸緩衝液 (pH 7.2)，內含葡萄糖 0.4%，瓊脂粉 1%，美藍 0.05%] 後繼續置於 37°C 溫箱中 3 小時及 18 小時，觀察結果。抗生素對瘤細胞有抑制作用時即破壞瘤細胞的生活能力，這時瘤細胞不能使顯色培養基還原成無色。

1957 年 10 月 4 日收到。

* W. Kurylowicz 教授，波蘭華沙衛生部抗生素研究所。

實 驗 結 果

放綫菌素 K 與其他二種放綫菌素的制菌作用比較結果見表 I。

表 I 三種放綫菌素 K、39 和 C 的抗菌譜比較

試 驗 菌	最低制菌濃度 (M.I.C.) mcg/ml		
	放 綫 菌 素 K	放 綫 菌 素 39	放 綫 菌 素 C
<i>S. aureus</i> 209-P	0.15	0.3	0.6
<i>S. lutea</i> 1001	0.08	0.08	0.15
<i>B. subtilis</i> 6633	0.08	0.08	0.15
<i>Ps. aeruginosa</i>	>100	>100	>100
<i>E. coli</i> 50	>100	>100	>100
<i>Mycobact.</i> 607	25	12.5	12.5
<i>Mycobact. smegmatis</i>	25	12.5	25
<i>Mycobact. muris</i>	>100	>100	>100
<i>Mycobact. phlei</i>	12.5	12.5	12.5
<i>C. albicans</i>	50	100	100
<i>C. krusei</i>	50	50	100
<i>C. parakrusei</i>	50	100	50
<i>Kl. brevis</i>	50	100	100
<i>S. albus-phage</i>	6.3	25	6.3
<i>E. coli-phage</i>	>100	>100	>100

三種抗生素對革蘭氏陽性菌都有抑制作用；對非致病性分枝桿菌的抑制作用不大；對革蘭氏陰性菌及酵母菌無抑制作用。在抗嗜菌體試驗中，三種抗生素都能抑制白色葡萄球菌嗜菌體的生長，而對大腸桿菌嗜菌體並無抑制作用。三種抗生素在試管中的制菌作

表 2 放綫菌素 K 與多肽類抗生素及其他藥物在試管內抑制細胞作用之比較

藥 物	最低抑制濃度 (M.I.C.) mcg/ml	
	3 小 時	18 小 時
放綫菌素 (Actinomycin) K	150	150
放綫菌素 (Actinomycin) 39	150	150
放綫菌素 (Actinomycin) 23—21	200	200
放綫菌素 (Actinomycin) C	25	150
桿菌素 (Bacitracin)	>250	>250
多粘菌素 (Polymyxin) B'	100	100
多粘菌素 (Polymyxin) B''	50	50
紫黴素 (Viomycin)	>250	>250
新黴素 (Neomycin)	>250	>250
Framycetin	>250	>250
抗黴黴素 (Sarkomycin)	50	50
氮 芥 (Nitrogen mustard)	25	>250
Nitromin	100	>250

說明：多粘菌素 B'，為實驗室標準 7700 單位/毫升。

多粘菌素 B''，工業製品，其效價未知。

用無明顯區別。

放綫菌素K與其他抗生素及抗腫瘤藥物在試管中對 Ehrlich 腹水瘤的抑制作用比較結果見表 2。18 小時後所觀察結果表示桿菌朧、紫黴素、新黴素和 Framycetin (在 250 mcg/ml 時)均無抑制作用;放綫菌素 K、39、23—21 和 C 皆呈現顯著的抑制作用;抗癆黴素與多粘菌素 B 的抑制作用最強;氮芥與 Nitromin 在 18 小時後抑制作用消失。

實驗結果看出,若干多肽抗生素對腹水瘤細胞在試管中的作用很特殊,多粘菌素的抑制能力最強,而其他多肽抗生素則較弱或無作用,至於其作用的機制問題尚待作進一步研究。

結 論

1. 放綫菌素 K 和 39 的抗菌譜十分接近於放綫菌素 C, 這三種放綫菌素對革蘭氏陽性菌的抑制作用強, 對革蘭氏陰性菌及酵母菌作用弱, 對分枝桿菌和細菌嗜菌體有選擇性作用。

2. 三種放綫菌素在試管內對 Ehrlich 腹水瘤細胞均有抑制能力, 而在多肽抗生素中以多粘菌素的抑制作用最強。

參 考 文 獻

- [1] Asheshov, I. N., Strelitz, F., Hall, E. A. & Flon H.: *Antibiotics & Chemotherapy*, **4**: 380—394, 1954.
- [2] Hall, E. A., Kavanagh, F. & Asheshov, I. N.: *Antibiotics & Chemotherapy*, **1**: 369, 1951.
- [3] Kikuchi, K. & Matsuzawa, M.: *J. Antibiotics Ser. B*, **8**: 170—174, 1955.
- [4] Neter, E.: *J. Bact.*, **43**: 10—11, 1942.
- [5] Miyamura, S.: *Antibiotics & Chemotherapy*, **6**: 280—282, 1956.
- [6] Yamazaki, S., Nitta, K., Hikiji, T., Nogi, M., Takeuchi, T., Yamamoto, T. & Umezawa, H.: *J. Antibiotics Ser. A*, **9**: 135—140, 1956.
- [7] Arai, T. & Suzuki, M.: *J. Antibiotics Ser. A*, **8**: 169—171, 1956.
- [8] 蔡潤生、胥 彬、符·庫里洛維奇等: 放綫菌素 K, 一種抑制癌的物质。科學通報 第 23 期, 717—718, 1957.

ANTIMICROBIAL AND CYTOSTATIC ACTION OF ACTINOMYCIN K *IN VITRO*

SHEN LI-CHUN, WU SHU-YUN, TSAI JUNG-SHENG and W. KURYLOWICZ

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

Actinomycin K isolated from *Streptomyces melanochromogenes* 1779 inhibits growth of Gram-positive microorganisms and of bacteriophage for *Micrococcus pyogenes* var. *albus* and shows weak activity against mycobacteria and lack of activity for yeasts (Tab. 1).

Actinomycin K shows also a cytostatic action *in vitro* for Ehrlich ascites carcinoma cells.

The spectrum and the degree of the antibiotic and cytostatic activity *in vitro* of actinomycin K are similar to the antibiotics obtained from *Streptomyces* sp. 39 and 23—21 and *Streptomyces chrysomallus* 3657 (Tab. 2).