

抗菌素 104 的研究

III. 抗菌素 104 的抗菌性能

福建省微生物研究所

(福州)

碱性大环内酯类抗菌素 104 具有较广的抗菌谱, 对革兰氏阳性细菌抑制作用很强, 其生物活力与红霉素相当, 对某些革兰氏阴性细菌亦有作用, 其强度明显地超过红霉素。它对实验室驯化的耐药性金黄色葡萄球菌与红霉素呈现完全交叉耐药, 但对临床分离的绝大多数红霉素耐药菌有较强作用, 呈现交叉耐药的仅属少数。

抗菌素 104 在碱性环境抗菌活力增大, 对酶稳定, 血清对其体外生物活力没有影响, 接种量增加至 4.5×10^7 时抗菌活力减弱一倍。

本文报告关于抗菌素 104 的抗菌性能试验结果。

材料及方法

(一) 样品

抗菌素 104 碱基(效价定为 1000 微克/毫克), 红霉素(北京药品生物制品检定所颁发的标准品 920 微克/毫克)。

(二) 受试菌株

本所保存的试验细菌; 耐抗菌素 104 的金黄色葡萄球菌是本所试验室通过逐步驯化获得的; 临床病菌由福州地区医院及上海华山医院提供。

(三) 方法

最低抑菌浓度的测定除流行性感冒杆菌用血巧克力琼脂二倍稀释外, 其余的均用液体二倍稀释法。细菌用肉膏-酵母膏液(牛肉膏 3 克、蛋白胨 5 克、酵母膏 2 克、氯化钠 5 克、蒸馏水 1 升、pH7.4); 甲、乙型溶血性链球菌, 肺炎球菌及白喉杆菌在培养基中另加入 10% 的马血清; 抗酸菌用甘油-肉膏-胨液(甘油 1%、牛肉膏 1%、蛋白胨 1%、氯化钠 0.2%, 吐温 80 0.5% pH 7.0); 真菌用沙保弱液(Sabouraud) pH 5.7。除青霉菌 28℃ 培养 48 小时外, 其余的均 37℃ 培养 18—24 小时观察结果。

杀菌浓度的测定是继最低抑菌浓度结果观察之后, 立即从其肉眼未见生长的各管中分别取出 0.1 毫升种入相应的肉膏-酵母膏琼脂斜面, 37℃ 培养 13 小时, 以最低浓度而无生长者为终点。

结 果

(一) 抗菌谱

抗菌素 104 的抗菌谱与红霉素作一比较, 结果见表 1, 2。抗菌素 104 不但对革兰氏阳性细菌有很强作用, 而且对革兰氏阴性细菌亦有作用, 但对真菌无效。

表 1 看出, 抗菌素 104 对金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、芽孢杆菌的最低抑菌浓度与红霉素是相同的, 对白喉杆菌、八叠球菌、乙型链球菌的作用比红霉素差 4 倍。表 2 看出, 抗菌素 104 对大肠杆菌、伤寒杆菌等革兰氏阴性细菌的作用, 除个别菌外一般均比红霉素强 4 倍以上, 尤其是对痢疾杆菌的作用, 其最低抑菌浓度在 1.56 与

本文于 1975 年 4 月 23 日收到。

表 1 抗菌素 104 的抗菌谱

菌 株	最低抑菌浓度 (微克/毫升)	
	抗 菌 素 104	红 霉 素
芽状芽孢杆菌 756	0.1	0.2
蜡状芽孢杆菌 756	0.1	0.2
枯草芽孢杆菌 6633	0.2	0.2
藤黄八叠球菌	0.05	0.0125
金黄色葡萄球菌 209P	0.2	0.2
金黄色葡萄球菌 JK	0.2	0.2
金黄色葡萄球菌 209P/SM*	0.2	0.2
金黄色葡萄球菌 209P/RM*	0.2	0.2
金黄色葡萄球菌 JK/OM*	0.2	0.2
金黄色葡萄球菌 209P/EM*	>100	>100
金黄色葡萄球菌 JK/104*	>100	>100
金黄色葡萄球菌 17/PC*	0.1	0.1
甲型溶血性链球菌 16	0.1	0.05
甲型溶血性链球菌 09	0.012	0.006
甲型溶血性链球菌 7192	0.012	0.006
乙型溶血性链球菌 I	0.1	0.025
乙型溶血性链球菌 38	0.39	0.1
乙型溶血性链球菌 42	0.2	0.05
丙型溶血性链球菌 39	0.78	0.39
丙型溶血性链球菌 44	0.78	0.39
肺炎双球菌 I	0.05	0.05
肺炎双球菌 II	0.1	0.05
重型白喉杆菌	0.025	0.006
分枝杆菌 607	>50	>50
草分枝杆菌	>50	>50

* 耐药菌: SM=链霉素; RM=来复霉素;
OM=土霉素; EM=红霉素;
104=抗菌素104; PC=青霉素。

6.25 微克/毫升。

表 1 还指出,对实验室驯化获得的耐红霉素和抗菌素 104 的金黄色葡萄球菌,对抗菌素 104 和红霉素呈现交叉耐药反应,但是抗菌素 104 和其它抗菌素无交叉耐药现象。

(二) 抗菌活力的影响因素

1. pH: 抗菌素 104 和红霉素在不同 pH 的肉膏-酵母膏液中的生物活性的变化见表 3。抗菌素 104 与碱性大环内酯族抗菌素一样,即在碱性培养基中的生物活性

比酸性培养基强。同红霉素一样,抗菌素 104 生物活力比较明显的变化是在 pH 7.0 和 pH 7.8。

表 2 抗菌素 104 的抗菌谱

菌 株	最低抑菌浓度 (微克/毫升)	
	抗 菌 素 104	红 霉 素
卡他球菌	6.25	6.25
肠链球菌	0.2	3.12
流行性感胃杆菌	3.12	6.25
大肠杆菌 O-111	3.12	12.5
大肠杆菌 E-4	6.25	25
大肠杆菌 E-3	0.39	0.39
大肠杆菌 E-98	12.5	50
产气杆菌	12.5	100
普通变形杆菌 18	50	>100
奇异变形杆菌	50	>100
摩根氏变形杆菌	50	>100
绿脓杆菌 10	25	>100
绿脓杆菌 29	25	>100
绿脓杆菌 11	50	>100
甲型副伤寒杆菌	6.25	50
伤寒杆菌	3.12	25
宋内氏痢疾杆菌 31	6.25	25
弗氏痢疾杆菌 302	1.56	6.25
白色念珠菌	>100	>100
青霉菌*	>100	>100
黑曲霉*	>100	>100

* 28℃ 培养 48 小时。

表 3 pH 对抗菌素 104 体外生物活性的影响*

样 品	试 验 菌	最低抑菌浓度 (微克/毫升)				
		pH 6.5	pH 7.0	pH 7.4	pH 7.8	pH 8.0
抗菌素 104	金黄色葡萄球菌 209 P	0.78	0.2	0.2	0.1	0.05
	肠链球菌	0.78	0.2	0.2	0.1	0.1
红霉素	金黄色葡萄球菌 209 P	3.12	0.2	0.2	0.05	0.025
	肠链球菌	6.25	1.56	0.78	0.1	0.1

* pH 的测定用 S-2 型酸度计。

2. 菌量: 接种菌量从 4.5×10^3 增至 4.5×10^6 时, 抗菌素 104 对金黄色葡萄球

菌 209P 的最低抑菌浓度没有改变,直增至 4.5×10^7 生物活力才有一倍的减低(表4)。

表4 接种量对抗菌素 104 的影响
(菌株: 金黄色葡萄球菌 209P)

接 种 量	4.5×10^3	4.5×10^4	4.5×10^5	4.5×10^6	4.5×10^7
最低抑菌浓度 (微克/毫升)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.39

3. 血清: 在肉膏-酵母膏液中加入不同量的正常人血清,观察抗菌素 104 抗菌活力的改变(表 5)。结果说明培养基中血清由 0 增加至 50% 对抗菌素 104 的生物活性无影响。

表5 血清对抗菌素 104 体外生物活性的影响

人血清含量 (%)	最低抑菌浓度 (微克/毫升)	
	金黄色葡萄球菌	弗氏痢疾杆菌 302
0	0.20	1.56
5	0.20	1.56
10	0.20	1.56
20	0.39	1.56
50	0.20	1.56

4. 酶: 取抗菌素 104 (400 微克/毫升) 与酶液各 1 毫升混匀, 37℃ 保温 24 小时后使酶失活, 以八叠球菌为受试菌, 用管碟法检定生物效价。结果胃蛋白酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、 α -淀粉酶均不影响抗菌素 104 的生物活性(表 6)。

表6 酶对抗菌素 104 体外生物活性的影响*

酶	生物活力 (微克/毫升)	酶	生物活力 (微克/毫升)
胃蛋白酶	200	糜蛋白酶	190
对 照	200	对 照	200
胰蛋白酶	160	α -淀粉酶	195
对 照	180	对 照	200

* 酶用 McIlvaine 缓冲液配成 2 毫克/毫升 (胃蛋白酶 pH 2.2、胰蛋白酶 pH 8、糜蛋白酶 pH 8、 α -淀粉酶 pH 4) 并以相应的 pH 缓冲液为对照。

(三) 杀 菌 作 用

比较了抗菌素 104 的抑菌浓度和杀菌浓度,结果表明抗菌素 104 抑菌作用强,杀菌作用弱,其杀菌作用又因菌种而不同。表 7 看出它对弗氏痢疾杆菌 302 的杀菌浓度是抑菌浓度的 4 倍,对宋氏痢疾杆菌 31 的杀菌浓度是其抑菌浓度的 16 倍强,对金黄色葡萄球菌 209 P 和金黄色葡萄球菌 K 是 62 倍,对大肠杆菌 0111 是 32 倍。

表7 抗菌素 104 的杀菌作用

菌 株	抑菌浓度 (微克/毫升)	杀菌浓度 (微克/毫升)
金黄色葡萄球菌 209 P	0.2	12.5
金黄色葡萄球菌 K	0.2	12.5
大肠杆菌 0111	3.12	100
宋内氏痢疾杆菌 31	6.25	>100
弗氏痢疾杆菌 302	1.56	6.25

(四) 对临床分离细菌的作用

抗菌素 104 对临床分离的 34 株耐青霉素金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度在 0.1—6.25 微克/毫升, 95% 以上的受试菌的最低抑菌浓度在 0.2—0.39 微克/毫升。

抗菌素 104 对临床分离的耐红霉素金黄色葡萄球菌的作用如表 8 所示, 结果 17 株金黄色葡萄球菌对红霉素的耐药量除一株是 50 微克/毫升外,其余的均大于 100 微克/毫升。 又用纸片法测定它们对临床常用的五种抗菌素(青霉素、链霉素、四环素、庆大霉素、氯霉素)的敏感度, 根据其对药的敏感性不同, 将 17 个菌株划为 5 个类型。第 I 类型抗青霉素、氯霉素两种抗菌素; 第 II 类型是抗青霉素、四环素、链霉素 3 种抗菌素, 同时对庆大霉素、氯霉素敏感; 第 III 类型是抗青霉素、氯霉素、链霉素 3 种抗菌素, 同时对庆大霉素和四环素敏

表 8 抗菌素 104 对 17 株临床分离的耐红霉素金黄色葡萄球菌的作用

类型	菌株	常用抗菌素的敏感度*						最低抑菌浓度 (微克/毫升)	
		青霉素	链霉素	四环素	庆大霉素	红霉素	抗菌素 104	红霉素	
I	SR—15	R	I	S	I	R	0.2	>100	
II	SR—5	R	R	R	S	S	0.2	>100	
	S—11	R	R	R	S	S	0.2	>100	
	S—18	R	R	R	S	S	0.2	>100	
	S—35	R	R	R	S	S	0.39	>100	
	S—19	R	R	R	S	S	6.25	50	
	SR—6	R	R	R	I	I	0.2	>100	
	SR—2	R	R	R	I	S	>100	>100	
III	SR—8	R	R	S	I	R	0.2	>100	
	SR—9	R	R	S	I	R	0.2	>100	
	SR—10	R	R	S	I	R	0.2	>100	
	SR—16	R	R	S	I	R	0.2	>100	
	SR—14	R	R	S	I	R	0.2	>100	
IV	SR—12	R	R	R	S	R	0.2	>100	
	SR—13	R	R	R	I	R	0.2	>100	
V	SR—3	R	R	R	R	R	>100	>100	
	SR—4	R	R	R	R	R	>100	>100	

* 单纸片法: R=抗药; I=中度敏感; S=高度敏感。

感;第IV类型抗青霉素、氯霉素、链霉素、四环素 4 种抗菌素;第V类型抗青霉素、氯霉素、链霉素、四环素、庆大霉素 5 种抗菌素。应用液体稀释法测定了抗菌素 104 对这 5 个类型的 17 株红霉素耐药菌的生物活力,发现其中属 I (1 株)、II (6 株)、III (5 株)、IV (2 株) 类型的 14 株菌的最低抑菌浓度为 0.2—6.25 微克/毫升,而其中的 II (1 株)、V (2 株) 类型的三株菌最低抑菌浓度大于 100 微克/毫升。由此证明抗菌素 104 对大部分的耐红霉素金黄色葡萄球菌是有效的。

此外,还探讨了抗菌素 104 对临床分离的 8 株抗氯霉素的痢疾杆菌及 2 株氯霉素敏感痢疾杆菌的作用。结果,抗菌素 104 对氯霉素抗药型和敏感型痢疾杆菌都有较好效果,其抑菌浓度在 1.56—6.25 微克/毫升。作为对照的红霉素对上述 10 株菌作用时,仅有 3 个菌的抑菌浓度是 6.25 微克/毫升,其余均在 12.5—50 微克/毫升浓度范围。因此,抗菌素 104 在体外对痢疾杆菌的作用比红霉素要强些。

STUDIES ON ANTIBIOTIC 104

III. ANTIBACTERIAL ACTIVITY

FUJIAN INSTITUTE OF MICROBIOLOGY
(Fuzhou)

Antibiotic 104 is a basic macrolide antibiotic produced by *Micromonospora roseopurpurea* n. sp. It is as active as erythromycin against Gram-positive bacteria and more active than erythromycin against Gram-negative bacteria. It appears to be active against some resistant strains of *Staphylococcus aureus*, and shows no complete cross resistance with

erythromycin. Some chloramphenicol-resistant strains of *Shigella* are also sensitive to this antibiotic. The inhibitory action of antibiotic 104 is mainly bacteriostatic. Its activity was enhanced in an alkaline medium, but not affected significantly by the size of inoculum, nor in the presence of serum. It was also stable to certain enzymes *in vitro*.