

抗真菌抗菌素414的研究

II. 抗真菌性能

福建省微生物研究所

(福州)

抗真菌抗菌素414(球红霉素)对念珠菌、隐球菌和啤酒酵母等酵母菌作用强,对一些皮肤癣病原菌、霉菌和阴道滴虫也有作用,对细菌无效。它对由临床分离的新型隐球菌的抑菌浓度为0.2—0.39单位/毫升,杀菌浓度为0.39—1.56单位/毫升;对白色念珠菌的抑菌浓度为0.1—1.56单位/毫升,杀菌浓度为0.39—6.25单位/毫升。

该抗菌素在酸性环境和含氯化钠的培养基中抗菌活力增大;氯化钙、氯化镁、血清、胆固醇和酵母膏减低其抗菌活力。接种量增大,抗菌活力有所降低。本文还报道了抗真菌抗菌素414和其它抗菌药物联合应用,抑制白色念珠菌和新型隐球菌的初步试验结果。

抗真菌抗菌素414(球红霉素)是球孢玫瑰紫链霉菌(*Streptomyces globoroseoviolaceus*)^[1]产生的一种芳香七烯族抗菌素,临床试验表明,用于治疗由白色念珠菌、新型隐球菌、孢子丝菌等真菌引起的深部真菌感染,其疗效显著,副作用明显低于两性霉素B。本文报道该抗菌素体外抗真菌性能试验结果。

材料及方法

(一) 样品

抗真菌抗菌素414的去氧胆酸钠(500单位/毫克)溶于生理盐水配成1000单位/毫升的水溶液(0℃避光保存,一周内应用)。测定时用培养基稀释成所需要的浓度。

(二) 受试菌株

本所保存的试验菌以及由临床分离的阴道滴虫。上海第一医学院附属华山医院抗菌素临床应用研究室和福建省有关医院提供的致病性真菌和可能致病性真菌。

(三) 方法

最低抑菌浓度(MIC)测定采用液体二倍稀释法。

1. 操作: 用 pH6.0 的 Sabouraud 液体培养基,在终体积为1毫升的一系列稀释管中,每管滴加一滴(约0.05毫升)制备好的试验菌悬液。

2. 试验菌悬液的制备: 酵母型真菌悬液: 取新鲜的 Sabouraud 琼脂斜面培养物用生理盐水洗成悬液,血球计数板计数并调整悬液的菌量为 10^6 个细胞/毫升。丝状型真菌孢子悬液: 30℃或37℃培养7—10天孢子生长丰满的 Sabouraud 琼脂斜面,用含0.05% Tween 80的生理盐水刮洗并倾倒在含有玻璃珠的三角瓶中,振摇成均一的孢子悬液,血球计数板计数并调整其孢子量为 10^6 孢子/毫升。

3. 结果观察: 酵母型真菌30℃培养48小时,丝状型真菌30℃培养至少48小时或直至对照管生长良好为止,读取结果。以肉眼不可见生长的最低抗菌素浓度为最低抑菌浓度。

继最低抑菌浓度观察之后,从其肉眼未见生长的各管中分别取出一环接入相应的 Sabouraud 琼脂斜面,30℃培养48小时,以斜面上不超过三个菌落的最低抗菌素浓度为最低杀真菌浓度(MFC)^[1]。

杀滴虫浓度测定采用二倍液体稀释法。在一

本文于1977年7月11日收到。

系列 10×75 毫米试管中,每管加入用血清盐培养基^[3]稀释好的抗菌素溶液 1.8 毫升以及新鲜的阴道滴虫培养物 0.2 毫升 (2×10⁷ 个滴虫/毫升) 摇匀,37℃ 培养 48 小时,显微镜下观察生长繁殖的结果。

抗菌药物的联合试验采用液体二倍稀释法。以临床分离的白色念珠菌,新型隐球菌为试

表 1 抗真菌抗菌素 414 的抗菌谱*

| 菌 株 | 最低抑菌浓度 (单位/毫升) |
|--|-------------------|
| 啤酒酵母 (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) | 0.20 |
| 青酒酵母 (<i>Saccharomyces sake</i>) | 0.20 |
| 产朊圆酵母 (<i>Torula utilis</i>) | 0.39 |
| 白地霉 (<i>Geotrichum candidum</i>) | 0.39 |
| 白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>) | 0.20 |
| 克柔氏念珠菌 (<i>Candida krusei</i>) | 0.78 |
| 热带念珠菌 (<i>Candida tropicalis</i>) | 3.12 |
| 新型隐球菌 (<i>Cryptococcus neoformans</i>) | 0.20 |
| 申克侧孢 (<i>Sporotrichum schenckii</i>) | 200 |
| (申克氏孢子丝菌、丝状型) | |
| 絮状表皮癣菌 (<i>Epidermophyton floccosum</i>) | 6.25 |
| 石膏样癣菌 (<i>Trichophyton gypsum</i>) | 25 |
| 断发癣菌 (<i>Trichophyton tonsurans</i>) | 100 |
| 裴氏着色芽生菌** (<i>Hormodendrum pedrosoi</i>) | 25 |
| 尖端单孢霉** (<i>Monosporium apiopermum</i>) | >100 |
| 黄曲霉 (<i>Aspergillus flavus</i>) | 25 |
| 黑曲霉 (<i>Aspergillus niger</i>) | 25 |
| 点青霉 (<i>Penicillium notatum</i>) | 50 |
| 毛霉 (<i>Mucor sp.</i>) | 100 |
| 根霉 (<i>Rhizopus sp.</i>) | >100 |
| 镰刀菌 (<i>Fusarium sp.</i>) | >100 |
| 地中海诺卡氏菌 (<i>Nocardia mediteranei</i>) | 50 |
| 分支杆菌 (<i>Mycobacterium 607</i>) | >100 |
| 金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i> 209p) | >100 |
| 枯草杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i>) | >100 |
| 大肠杆菌 (<i>Escherichia coli</i> 0—111) | >100 |
| 阴道滴虫 (<i>Trichomonas vaginalis</i>) | 25*** |

* 细菌: pH7.4, 肉膏液 37℃ 培养 24 小时; 抗酸菌: pH7.0 甘油-肉膏-豚液, 37℃ 培养 48 小时; 诺卡氏菌: pH7.0 1% 葡萄糖肉膏液 30℃ 培养 48 小时读取结果。其它菌见材料与方法一节。
** 两性霉素 B 抗药菌, 最低抑菌浓度 >100 微克/毫升。
*** 致死浓度。

验菌珠, 在其他抗菌药物存在下观察抗真菌抗菌素 414 抗菌活性的增减, 试验结果判断参照 Shadomy^[4] 的标准。

试验数据均为两次以上的重复结果。

结 果

一、抗 菌 谱

抗真菌抗菌素 414 对念珠菌、隐球菌和啤酒酵母等酵母菌作用强, 最低抑菌浓度 0.1—3.12 单位/毫升。对皮肤癣菌、霉菌的敏感度因菌株的不同而有较大的变动, 最低抑菌浓度 6.25—>100 单位/毫升。对阴道滴虫有杀虫效果, 最低杀虫浓度为 25 单位/毫升。对诺卡氏菌作用弱。对抗酸菌、细菌无效。结果见表 1。

二、影响抗菌活性的因素

1. pH: 以 M/15 磷酸缓冲液配成 pH 5.0—7.0 的 Sabouraud 液, 观察 pH 改变对抗菌活性的影响。表 2 指出, 抗真菌抗菌素 414 在酸性环境比在中性环境对白色念珠菌和新型隐球菌有较强的抗菌作用。

表 2 pH 对抗真菌抗菌素 414 体外生物活性的影响

| 菌 株 | 最低抑菌浓度(单位/毫升) | | | |
|-------------|---------------|-------|-------|-------|
| | pH5.0 | pH6.0 | pH6.5 | pH7.0 |
| 白色念珠菌 No. 1 | 0.10 | 0.10 | 0.20 | 0.39 |
| 新型隐球菌 No. 8 | 0.10 | 0.10 | 0.20 | 0.39 |

2. Na⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺ 离子: 表 3 和表 4 指出, NaCl 能提高抗真菌抗菌素 414 的抗菌活力, 当浓度在 0.25—3% 时抗菌活力增大 2—4 倍。CaCl₂, MgCl₂ 有减低抗菌活力的作用, 尤其是 Mg⁺⁺。当基质中含有 0.01M 的 MgCl₂ 时, 使抗白色念珠菌的活性减低 8 倍, 抗新型隐球菌活性减低 4 倍。MgCl₂ 浓度增至 0.05M 时, 抗白色念珠菌的活性减低至 15 倍。

表 3 NaCl 浓度对抗真菌抗菌素 414 生物活性的影响

| 浓 度 (%) | 最低抑菌浓度(单位/毫升) | |
|---------|---------------|------------|
| | 白色念珠菌No. 1 | 新型隐球菌No. 8 |
| 0.00 | 0.20 | 0.20 |
| 0.25 | 0.10 | 0.10 |
| 0.50 | 0.10 | 0.05 |
| 1.00 | 0.05 | 0.05 |
| 3.00 | 0.05 | 0.05 |

表 4 Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ 离子对抗真菌抗菌素 414 生物活性的影响

| 培 养 基 | 最低抑菌浓度 (单位/毫升) | |
|-------------------------------|-------------------|----------------|
| | 白色念珠菌 No. 1 | 新型隐球菌 No. 8 |
| Sabouraud (I) | 0.20 | 0.20 |
| (I) + 0.01M CaCl ₂ | 0.78 | 0.39 |
| (I) + 0.05M CaCl ₂ | 0.78 | 0.39 |
| (I) + 0.01M MgCl ₂ | 1.56 | 0.78 |
| (I) + 0.05M MgCl ₂ | 3.12 | 0.78 |

3. 生物制剂: 表 5 是肉膏、酵母膏和胆固醇对抗真菌抗菌素 414 抗菌活性影响试验的结果。培养基中加入 0.3% 牛肉膏, 抗真菌抗菌素 414 的抗菌活力没有改变, 加入 0.3% 酵母膏它的生物活性减低 4 倍。与其他多烯大环内酯族抗菌素一样^[5,6], 甾醇对抗真菌抗菌素 414 的抗菌活力有明显的减低作用。1 微克/毫升的胆固醇使它生物活力降低成百倍。

表 5 几种生物制剂对抗真菌抗菌素生物活性的影响

| 培 养 基 | 最低抑菌浓度 (单位/毫升) | |
|----------------------|-------------------|----------------|
| | 白色念珠菌 No. 1 | 新型隐球菌 No. 8 |
| 2%葡萄糖 + 0.5% 蛋白胨 (I) | 0.20 | 0.10 |
| (I) + 0.3% 牛肉膏 | 0.20 | 0.10 |
| (I) + 0.3% 酵母膏 | 0.78 | 0.39 |
| Sabouraud (II) | 0.20 | 0.10 |
| (II) 含胆固醇 1 微克/毫升 | 25 | 25 |
| (II) 含胆固醇 10 微克/毫升 | >25 | >25 |

4. 血清: 已有报道指出, 血清减低两性霉素 B, 杀假丝菌素等七烯抗菌素的体

外抗菌作用^[7], 所以在研究血清对抗真菌抗菌素 414 抗菌活性影响时, 采用了两种方法。

(1) 分别于 Sabouraud 培养基中加入不同量的灭活(56° 处理 30 分钟)的牛血清和正常人血清, 二倍液体稀释法测定抗真菌抗菌素 414 生物活性的改变(表 6)。

(2) 一定量的抗真菌抗菌素 414 加入灭活的人血清中, 分别置 37℃ 及室温避光结合 5 小时为实验组。以 Sabouraud 液代替灭活人血清, 在同样条件下, 放置 5 小时为对照组。用二倍稀释法测定, 并比较两组抗菌活性变化的情况(表 7)。

表 6 血清对抗真菌抗菌素 414 体外生物活性的影响*

| 血清含量(%) | 最低抑菌浓度 (单位/毫升) | |
|---------|----------------|---------|
| | 灭活牛血清 | 正常人血清** |
| 0 | 0.20 | 0.20 |
| 10 | 0.78 | 0.78 |
| 20 | 0.78 | 0.78 |
| 30 | 0.78 | — |
| 40 | 0.78 | — |
| 50 | 1.56 | — |

* 试验菌: 新型隐球菌 No. 8。
** 30% 正常人血清有抑制新型隐球菌的生长。

表 7 同人血清结合 5 小时后抗真菌抗菌素 414 生物活性的改变*

| 温 度 | 基 质 | 最低抑菌浓度 (单位/毫升) |
|-----|-----------|-------------------|
| 37℃ | 血 清 | 0.20 |
| | Sabouraud | 0.20 |
| 室温 | 血 清 | 0.20 |
| | Sabouraud | 0.20 |

* 试验菌: 新型隐球菌 No. 8。

表 6 指出, 培养基中加入 10—20% 正常人血清, 10—50% 灭活牛血清均能减低抗真菌抗菌素 414 体外抗菌作用。表 7 指出血清同抗真菌抗菌素 414 在 37℃ 或室

温结合前后抗菌活力没有改变，即血清不会使抗真菌抗菌素 414 连续失活。体内治疗实验亦已表明静脉滴注 600 单位/公斤的剂量所获得的血浓度足以达到临床治疗目的。

5. 菌量：由表 8 看出，培养基中白色念珠菌和新型隐球菌的菌量由 10^3 个细胞/毫升增至 10^5 个细胞/毫升，抗真菌抗菌素 414 的抗菌活力没有改变，当菌量增至 10^6 个细胞/毫升时，则有所减低。特别是新型隐球菌，它在 0.05—12.5 单位/毫升该抗菌素的一系列测定管中都有极少量的菌体生长。

表 8 菌量对抗真菌抗菌素 414 生物活性的影响

| 菌 量 (细胞/毫升) | 最低抑菌浓度(单位/毫升) | |
|----------------|---------------|-------------|
| | 白色念珠菌 No. 1 | 新型隐球菌 No. 8 |
| 10^6 | 0.39 | |
| 10^5 | 0.20 | 0.20 |
| 10^4 | 0.20 | 0.20 |
| 10^3 | 0.20 | 0.20 |

三、对临床分离的新型
隐球菌和白色念珠菌的
抑菌杀菌作用

应用临床分离的 7 株新型隐球菌和 14 株白色念珠菌观察抗真菌抗菌素 414 的抑菌、杀菌作用，并与两性霉素 B 作比较。表 9 表明，它对新型隐球菌和白色念珠菌有较强的抑菌杀菌作用，其强度与两性霉素 B 相近。

抗真菌抗菌素 414 对新型隐球菌的抑菌浓度为 0.2—0.39 单位/毫升，杀菌浓度为 0.39—1.56 单位/毫升，两性霉素 B 的抑菌浓度 0.1—0.2 微克/毫升，杀菌浓度 0.2—0.78 微克/毫升；抗真菌抗菌素 414 对白色念珠菌的抑菌浓度为 0.1—1.56 单位/毫升（半数以上菌株为 0.2 单位/毫升），杀菌

浓度为 0.2—6.25 单位/毫升。两性霉素 B 的抑菌浓度 0.05—0.2 微克/毫升（半数以上菌株为 0.1 微克/毫升），杀菌浓度 0.2—3.12 微克/毫升。抗真菌抗菌素 414 对所有受试菌的杀菌浓度是其抑菌浓度的 1—8 倍，而两性霉素 B 除了对白色念珠菌 C_5 是 15 倍外，其余亦是 1—8 倍。

表 9 抗真菌抗菌素 414 与两性霉素 B 对临床分离真菌的抑菌杀菌作用比较*

| 菌 株 | 抗真菌抗菌素 414 (单位/毫升) | | 两性霉素 B (微克/毫升) | |
|-----------------------|-----------------------|----------|-------------------|----------|
| | 抑菌 浓度 | 杀菌 浓度 | 抑菌 浓度 | 杀菌 浓度 |
| 新型隐球菌 CN ₁ | 0.20 | 0.39 | 0.10 | 0.20 |
| 新型隐球菌 CN ₂ | 0.39 | 0.39 | 0.20 | 0.39 |
| 新型隐球菌 CN ₃ | 0.20 | 0.78 | 0.10 | 0.39 |
| 新型隐球菌 CN ₄ | 0.39 | 0.78 | 0.20 | 0.39 |
| 新型隐球菌 CN ₅ | 0.20 | 0.39 | 0.20 | 0.20 |
| 新型隐球菌 CN ₆ | 0.20 | 1.56 | 0.20 | 0.78 |
| 新型隐球菌 CN ₇ | 0.20 | 0.78 | 0.20 | 0.20 |
| 白色念珠菌 C ₁ | 0.10 | 0.39 | 0.05 | 0.20 |
| 白色念珠菌 C ₂ | 0.20 | 1.56 | 0.10 | 0.39 |
| 白色念珠菌 C ₃ | 0.20 | 1.56 | 0.10 | 0.20 |
| 白色念珠菌 C ₄ | 0.20 | 0.20 | 0.10 | 0.20 |
| 白色念珠菌 C ₅ | 1.56 | 6.25 | 0.20 | 3.12 |
| 白色念珠菌 C ₆ | 0.20 | 0.39 | 0.20 | 1.56 |
| 白色念珠菌 C ₇ | 0.20 | 1.56 | 0.10 | 0.39 |
| 白色念珠菌 C ₈ | 0.20 | 0.78 | 0.10 | 0.20 |
| 白色念珠菌 C ₉ | 0.39 | 1.56 | 0.10 | 0.39 |
| 白色念珠菌 C ₁₀ | 0.20 | 0.78 | 0.10 | 0.10 |
| 白色念珠菌 CA ₁ | 0.20 | 0.78 | 0.10 | 0.10 |
| 白色念珠菌 CA ₂ | 0.39 | 1.56 | 0.10 | 0.20 |
| 白色念珠菌 CA ₃ | 1.56 | 6.25 | 0.20 | 0.78 |
| 白色念珠菌 CA ₄ | 0.20 | 0.39 | 0.10 | 0.10 |

* 抗真菌抗菌素 414 的去氧胆酸钠 500 单位/毫克。
两性霉素 B 的去氧胆酸钠 504 微克/毫克。

四、同一些抗菌药物的
联合作用

深部真菌病患者因病情不一，在应用抗真菌抗菌素 414 治疗的同时，可能合并应用抗细菌抗菌素或其它抗真菌药物。为此在体外考察了它们的联合作用。

表 10 庆大霉素、卡那霉素对抗真菌抗菌素 414 生物活性的影响*

| 菌 株 | 庆大霉素 (单位/毫升) | | 卡那霉素 (单位/毫升) | |
|-----------------------|-----------------|------|-----------------|------|
| | 0 | 8 | 0 | 25 |
| 新型隐球菌 CN ₁ | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| 新型隐球菌 CN ₄ | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| 白色念珠菌 Lu | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.39 |
| 白色念珠菌 Sh | 0.39 | 0.39 | 0.39 | 0.39 |

* 表中数值为抗真菌抗菌素 414 最低抑菌浓度 (单位/毫升)

1. 分别同庆大霉素、卡那霉素、四环素的联合作用: 8 单位/毫升庆大霉素或 25 微克/毫升卡那霉素或 40 微克/毫升四环

素(在此浓度下,这些抗菌素对受试菌生长没有影响)的存在下,观察抗真菌抗菌素 414 抗菌活力的增减情况。由表10、表11看出,它对受试菌的最低抑菌浓度没有改变。

表 11 四环素对抗真菌抗菌素 414 生物活性的影响*

| 菌 株 | 四 环 素 (微克/毫升) | |
|-----------------------|---------------|------|
| | 0 | 40 |
| 白色念珠菌 C ₁₀ | 0.39 | 0.39 |
| 新型隐球菌 CN ₁ | 0.20 | 0.20 |

* 表中数值为抗真菌抗菌素 414 的最低抑菌浓度 (单位/毫升)

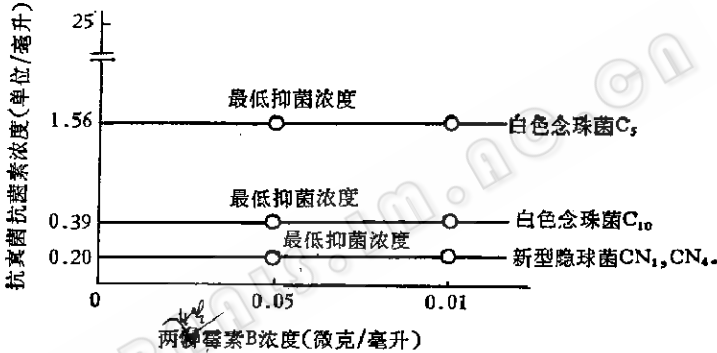


图 1 抗真菌抗菌素 414 与两性霉素 B 的联合作用

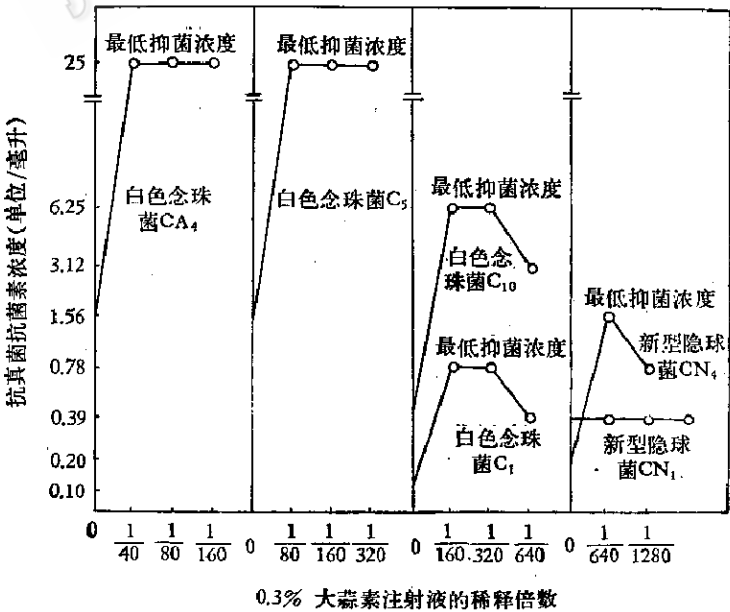


图 2 抗真菌抗菌素 414 与大蒜素的联合作用

2. 同两性霉素 B 的联合作用: 用 2 株白色念珠菌, 2 株新型隐球菌, 在两性霉素 B 亚抑制浓度条件下观察抗真菌抗菌素 414 抗菌活性的变化。由图 1 看出, 抗真菌抗菌素 414 对受试菌的最低抑菌浓度没有改变。

3. 同大蒜素的联合作用: 在大蒜素亚抑制浓度下, 抗真菌抗菌素 414 对 4 株白色念珠菌和 1 株新型隐球菌的活力减低 4 倍以上, 对另一株新型隐球菌 CN₁ 的活力则没有改变。即抗真菌抗菌素 414 与大蒜素相联合, 对白色念珠菌的抑制呈现“拮抗”作用, 对新型隐球菌的作用则因菌株而异, 呈现“拮抗”或“无关”(图 2)。

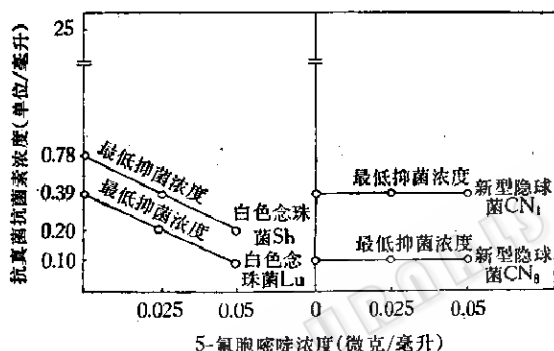


图 3 抗真菌抗菌素 414 与 5-氟胞嘧啶的联合作用

4. 同 5-氟胞嘧啶的联合作用: 以葡萄糖 10 克, NaNO₃ 1 克, L-天冬素 1.5 克, K₂HPO₄ 0.3 克, KCl 0.1 克, 蒸馏水 1 立升, 用 KH₂PO₄ 调 pH6.5 配成测定培养基, 观察抗真菌抗菌素 414 同 5-氟胞嘧啶的联合作用。图 3 表明, 该抗菌素在 5-氟胞嘧啶亚抑制浓度下, 对 2 株白色念珠菌的抗菌活力增大 4 倍, 对 2 株新型隐球菌的抗菌活力则没有改变。即抗真菌抗菌素 414 与 5-氟胞嘧啶相联合, 对 2 株白色念珠菌呈现“协同”作用, 对 2 株新型隐球菌呈现“无关”作用。

讨 论

1. 抗真菌抗菌素 414 对丝状型申克侧

孢菌体外抑菌浓度为 200 单位/毫升, 患者难以达到这样高的有效血浓度。但在临床试用中, 以 600—800 单位/公斤剂量静脉滴注, 明显治愈三例孢子丝菌病, 这可能与双形态的孢子丝菌在人体内为酵母型的形态和相应的生理状态有关。因此抗真菌抗菌素 414 对孢子丝菌以及组织胞浆菌、皮炎芽生菌等一些双形态真菌的体外及体内作用有待进一步研究, 以便扩大该抗菌素的临床使用。

2. 胆固醇明显减低抗真菌抗菌素 414 抗白色念珠菌和新型隐球菌的作用。初步认为, 它有着与两性霉素 B 等一些多烯大环内酯族抗菌素相类似的作用机理。即该抗菌素可能与真菌胞浆膜上的固醇类物质结合, 使胞浆膜发生透性改变, 导致细胞内容物外泄而死亡。我们同上海第一医学院附属华山医院抗菌素临床应用研究室在电子显微镜下观察到抗真菌抗菌素 414 引起新型隐球菌细胞壁变薄、破裂、胞浆外泄, 形成特殊颗粒以至于菌体死亡, 这些观察结果为上述看法提供了证据。

3. 抗真菌药物的联合试验表明, 联合作用因不同的受试菌种或菌株而不同。实验初步表明, 抗真菌抗菌素 414 与 5-氟胞嘧啶可能有“协同”作用, 同大蒜素有“拮抗”作用。因此临床试验合并用药时, 应先进行体外联合试验, 以便考察体内联合用药的效果。

参 考 资 料

- [1] 福建省微生物研究所: 微生物学报, 16 (2): 106—109, 1976.
- [2] Shadomy, S.: *Appl. Microbiol.*, 17(6): 871—877, 1969.
- [3] 宣卿华编著: 细菌检验用培养基手册, 290 页, 人民卫生出版社, 1961.
- [4] Shadomy, S. et al.: *Antimicrobial Agents Chemother.*, 8(2): 117—121, 1975.

- [5] Schneierson, S. et al.: *Nature*, **196**: 909—910, 1962.
[6] Hauchen, C. C. et al.: *Antimicrobial*.

- Agents Chemother.*, **4**: 316—319, 1973.
[7] Hamilton-Miller, J. M. T.: *Bact. Rev.*, **37**(2): 166—196, 1973.

STUDIES ON ANTIBIOTIC 414

II. ANTIFUNGAL ACTIVITY

Fujian Institute of Microbiology

(Fuzhou)

Globorubermycin (Syn. antibiotic 414), a new polyene heptaene antibiotic produced by *Streptomyces globoroseoviolaceus*, is active against *Saccharomyces*, *Candida* and *Cryptococcus*. It is also active against some dermatophytes, some molds and *Trichomonas vaginalis*, but is not active against bacteria. Its fungistatic and fungicidal concentrations for clinical isolates of *Cryptococcus neoformans* were usually in the range of 0.2 to 0.39 u/ml and 0.39 to 1.56 u/ml respectively. Corresponding values for clinical

isolates of *Candida albicans* were 0.1 to 1.56 u/ml and 0.39 to 6.25 u/ml, respectively. Its activity was enhanced in an acid medium in presence of NaCl, but was decreased by MgCl₂, CaCl₂ sera, cholesterol or yeast extract. It was also noted that the antifungal activity of globorubermycin was reduced as an increasing amount of inoculum was used. This paper presented preliminary results from in vitro studies with combinations of globorubermycin and some drugs.