

剂量5mg) ZY15039: 20毫克/公斤I.P.处  
理明显增加对抗细菌感染力。

#### 育己 (七) 双类

照Ⅱ CL259763 (N—(4—氟苯基) 磺  
酰基) 苯基乙酰胺): 本品能活化巨噬细胞  
和溶解T细胞。与对照组相比, CL259763  
能明显抑制靶细胞增殖, 其最适剂量为  
200~600毫克/公斤。

#### 育己 (八) 胍类

UDMH(1,1—二甲基胍): 实验表明本  
品能增强某些免疫功能, 包括混合淋巴细胞  
反应等。另外UDMH能抑制巨噬细胞功能。

#### (九) 金属<sup>(8)</sup>

微量元素和金属复合物在免疫活性, 抗  
炎和癌症化疗中的作用, 已引起了人们极大  
的兴趣。锌的缺乏抑制免疫功能, 并与某些缺  
乏综合症、恶病质和传染性疾病有关。巯基  
化合物为D—青霉胺抑制Th细胞的作用似  
需铜离子。金化合物在体内外具有免疫调节  
活性。几种铂氨化合物, 包括氯氨铂具有刺  
激和抑制免疫功能双重作用。Ge—132 (三  
氧二羧乙基锗) 是一个具有抗关节炎和抗肿  
瘤活性的有机锗化合物, 可诱导人体干扰素  
并增强NK活性。锂消除Ts细胞活性并刺激  
Th细胞。

注: (1) MDP为胞壁酰二肽; (2) CMI为  
细胞介导免疫或细胞免疫, HI为体液免疫; (3)  
GVH为移植宿主反应; (4) PFC为空斑形  
成细胞; (5) MIF为游走抑制因子; (6)  
LPS为细菌脂多糖。

#### 主要参考文献

- [1] Kohashi O, Int, J Immunopharmacol, 2133, 212~215, 1980
- [2] Lewis AJ, "Annu Rep Med Chem" V17, P.191 2d, 1982
- [3] Borel JE Transplent Frocc, 12(2), 233 1980
- [4] Renaux G, Pharmacol and Therap, ptA, 2(2), 397, 1978
- [5] Bouffaut P, Int J Immunopharmacol (3), 193, 1980
- [6] Fances RB, Int Immunopharmacol 2(3), 197, 1980
- [7] Rihter J, Die phermazie, (11), 723, 1981
- [8] Lombardino JG等, J med chem 24(7), 830, 1981
- [9] Terije Kalland, Int Immunopharmacol 17(3), 390, 1985
- [10] Lewis AJ, "Annu Rep med Chem" V17, p.191, 1982

## 杀死非生长性细菌的抗生素

E. Tuomanen (美国, 纽约洛克菲勒大学)

在现今化学治疗时代, 曾设计了庞大数  
量的抗生素来使其尽量增大它的杀菌活力和  
溶菌活力, 但到目前为止, 这些新的而较好  
的抗生素还不能杀死那些难以捉摸的非生  
长性细菌。自本世纪四十年代以来, 已知应  
用种类繁多的抗生素都不能杀死非生长性  
细菌。这种特性称为表型耐药性, 适用于所有

种类的细菌, 实际, 它已成为选择营养缺  
陷性突变体的青霉素富集技术的基础。因此  
表型耐药药可以视为抗生素杀菌作用的普  
遍障碍。

#### 表型耐药性

两种重要的观察资料提出了表型耐药性  
对化疗的意义。第一种观察资料表明, 无论

是非生长性细菌还是生长缓慢的细菌都具有表型耐药性。例如,应用一种葡萄糖限量恒化器进行的研究,大肠杆菌生长所需要的时间为正常细菌的2倍,已经失去了对于广泛β-内酰胺抗生素类杀菌作用的敏感性。杀伤率的降低直接与生长率成比例。第二项观察资料是关于活体内许多感染部位的细菌生长率。令人吃惊的是在脑脊髓液、眼、心瓣膜和骨等部位中,细菌的普遍生长率特别低。例如,在骨中生长的金色葡萄球菌每8~20小时分裂一次,而在实验室培养基中每30分钟就可分裂一次。

这两项观察资料指出,作为化疗目标的细菌生长缓慢是个规律,并非例外,而且表型耐药性,对于许多感染的迅速治愈可能是普遍的障碍。可以推测在抗生素疗程中未被杀死的具有表型耐药性的细菌,对具有正常免疫活性的宿主,会延长其治愈时间并导致停用抗生素时的复发。不过由于幸存者常常极端依赖于抗生素的活性,故而对免疫功能受损的宿主缺乏完全的杀菌效果是一个主要

原因。

#### 特异抗生素

表型耐药性的作用机制尚未完全清楚。在我们努力探索这种特性时发现,属于β-内酰胺类的一小组抗生素对非生长性细菌具有独特的杀灭作用。应用丧失必需氨基酸赖氨酸的肠杆菌作为分析测定系统,曾测定了150种以上的β-内酰胺抗生素的杀灭非生长性细菌的活性。常规的抗生素如头孢噻啶或氨基青霉素,对生长性细胞有很强的溶菌活性,都不能杀死在接触抗生素前缺乏赖氨酸短至5分钟的细菌(24小时内杀死少于一个对数期的细菌)。

反之,我们发现了一类新的β-内酰胺称为penems,包括多种结构不同的能有效杀死非生长性大肠杆菌的药物(24小时可以杀死5个对数期的细菌,甚至在未接触抗生素前缺乏赖氨酸30~60分钟的细胞亦被杀死)。

另一种被确认的高效药物是Carbapenem (Imipenem)。图1表示两类最突出成

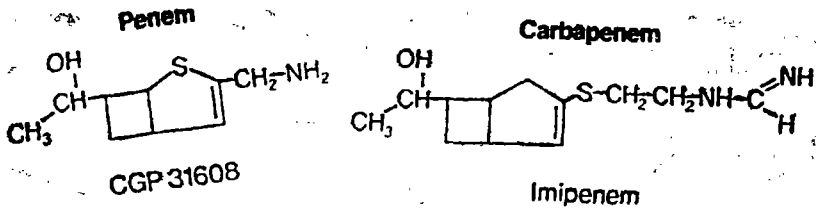


图1 两种对非生长性细菌高效药物的结构

员高效的结构: Penem, CGP31608 (瑞士汽巴嘉基药厂)和imipenem (美国默克-夏普一道姆药厂)。抑制非生长性细菌的活性依赖于药物浓度和药物结构。例如,CGP 31608的结构中的C7侧链上的甲基用单个氢原子取代就会使该化合物失效。在试验一大族化合物时已经清楚地认识到, Penem结构不仅特别适合杀死生长性细菌,而且也能杀灭非生长性大肠杆菌(100个化合物中有40多是无效的)。

用脑脊髓液中生长的大肠杆菌系统,在体内成功地试验了此类化合物的抗非生长性细菌作用。在脑膜炎期间,细菌通过血清不断传播到脑脊髓液中。这种传播意味着从营养丰富的血液介质降低到生长很差的脑脊髓液培养基中,从而导致大肠杆菌停止生长约30~60分钟,而肺炎球菌多达3小时。在这个迟滞期,大肠杆菌不能被头孢噻啶杀死。但是CGP31608和imipenem两种药物能迅速杀死脑脊髓液中的这些非生长性细菌。不

过这种活性也许有助于某些化合物在体内的非所预料的好效果,因为从体外试验结果来看,只是以快速生长细胞作为目标来进行预测,这不能测定对抗体内常见的表型耐药细胞的活性。

#### 表型耐药性的作用机制

为什么大多数药物无效时而精选的少数抗生素仍能杀死非生长性细胞?我们的假说是,有效的药物可识别非生长性细胞中的特殊靶细胞。这些靶细胞对于 $\beta$ -内酰胺类抗生素就是与膜结合的酶类,后者能催化细胞壁的合成,亦即青霉素结合蛋白质(PBPs)。已经证明非生长性大肠杆菌使生长细胞约30%能继续形成细胞壁。不过当它们停止生长后立即开始形成细胞壁,而细胞壁在结构上改变了并对水解作用更有抵抗性。因为 $\beta$ -内酰胺类对生长性和非生长性细胞的菌溶解包括着细胞壁的水解和溶解,对于非生长性细胞的细胞壁内嵌入这种新的防护则有助于整个细胞对溶解的抵抗性。检验penems不可逆地结合和抑制青霉素结合蛋白的能力时,发现penems能够杀灭非生长性细胞不仅是与几种熟知的大肠杆菌的PBPs的结合,而且还有一种称为PBP7的异常青霉素结合蛋白。不能与PBP7结合的抗生素不能杀死非

生长性细胞。曾经发现用抑制PBP7的低于MIC浓度的CGp31608处理非生长性大肠杆菌,则这种特殊的抗水解的细胞壁就不能形成。由此这些不平常的抗生素便有可能杀死非生长性细胞,因为它们可以阻止PBP7催化保护性屏障进入细胞壁。现在这仍是一个假说,用来说明非生长性细菌发展表型耐药性的一种机制,同时说明为什么只有精选的少数药物能有效地防止这种保护性活动的发生。

如果在非生长性细胞中引起溶解活性的特殊结构特点能够确认,那么我们就有可能将 $\beta$ -内酰胺类抗生素同其它广谱抗微生物活性进行对比。此类化合物在化疗上的作用尚待研究,但可以预言,有大量静止的或生长缓慢细胞(如心内膜炎、骨髓炎、眼炎、脑膜炎等)的感染,应用这些药物可以明显地缩短疗程并能减少化疗的失败和复发。这些药物甚至对免疫功能受损患者的治疗会更有意义。

[Trends in Pharmacological Science  
《药理学趋向》, 8(4):121~122, 1987 (英文)]

朱文婷译 张为式校 张紫洞审

## 征 订

### 《沈阳药学院学报》征订启事

《沈阳药学院学报》是综合性药学学术刊物,主要反映科研、教学、生产等方面的成果,内容包括药剂学、药理学、天然药物化学、中草药、药物合成、药物分析与抗生素方面的论文、研究简报、综述、讲座及学术活动等。

本刊向国内外公开发刊,读者对象为医药大专院校、科研部门、药厂、药检所、医院药房等单位的医药工作者。也可供医药大专院校学生参考。

本刊为季刊,每逢季初月20日出版,每期定价1.20元,全年订价4.80元。读者可到当地邮局订阅,国内期刊代号8-53;如错过订阅时间,也可汇款

至本刊编辑部办理订阅手续(另加邮费0.40元)。请勿从银行汇款。

学报编辑部尚存部分过期学报,需配套者可来函联系。

本刊国际标准连续出版物号ISSN1000-1727,国外总发行中国图书贸易总公司(中国国际书店)北京2820信箱。

本刊地址:沈阳市文化路二段七号《沈阳药学院学报》编辑部,电话:482706-278。

(沈阳药学院学报编辑部)