

第八章 抗生素

(Antibiotics)

第一节 Introduction

- 定义：微生物（细菌、放线菌、真菌等）的次级代谢产物，或化学合成的相同结构或结构修饰物，在低浓度下对各种病原性微生物或肿瘤细胞有选择性杀灭、抑制作用的药物。
- 早期临床上使用的抗生素多用于抗菌——**抗菌素**，但后来十余年的发展发现抗生素的作用远远超过了抗菌的范围（抗肿瘤、抗病毒、抗立克次体、酶抑制剂、免疫抑制剂）——**微生物药物**。

发展史

- 古时候，祖先就有豆腐霉素治疗疮、疖的记录。
- 数世纪前，欧洲、南美也有用发霉的面包治疗溃疡、肠道感染。

发展史

- 1929年，Fleming报告当葡萄球菌培养的平板上污染了青霉菌以后，有部分溶解葡萄球菌落的现象。
- 1940年，Florey和Chain联合有关的基础和临床研究结果，发现可以供临床使用的青霉素。
- 链霉素（1944年），氯霉素（1947年），金霉素（1948年），土霉素（1950年），红霉素（1952年），卡那霉素（1957年），头孢菌素C（1962年），庆大霉素（1964年）。

抗生素的来源

- 微生物合成（发酵，提取纯化）
为我国抗生素的主要来源。
- 化学方法全合成
少数，如氯霉素。
- 半合成
在来源上所占比例逐渐上升。

抗生素的分类



如青霉素，头孢菌素
如红霉素
如链霉素、卡那霉素
如四环素、土霉素

抗生素的作用机制

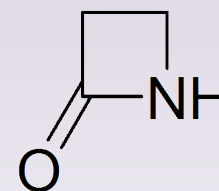
- I. 抑制细菌细胞壁的合成： β -内酰胺类
- II. 干扰细菌蛋白质的合成：大环内酯类、氨基糖苷类、四环素类、氯霉素
- III. 抑制核酸的转录和复制：利福霉素、放线菌素
- IV. 阻滞细胞膜生成：亚胺培南、多粘菌素

第二节 β -内酰胺类抗生素

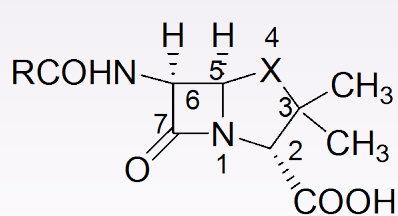
(β -Lactam Antibiotics)

一、概论——基本结构类型

- (氧、碳) 青霉烷类 (penam)
- (氧、碳) 头孢烯类 (cephem)
- (碳) 青霉烯类 (penem)
- 单环 β -内酰胺类 (monobactam)

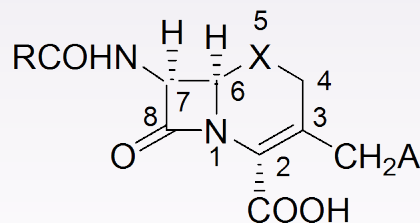


β -内酰胺环



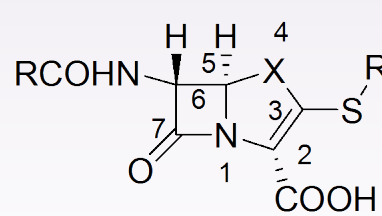
X = S, O, C

penam



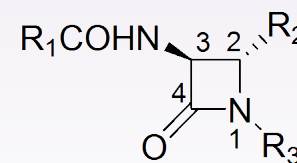
X = S, O, C

cephem



X = S, C

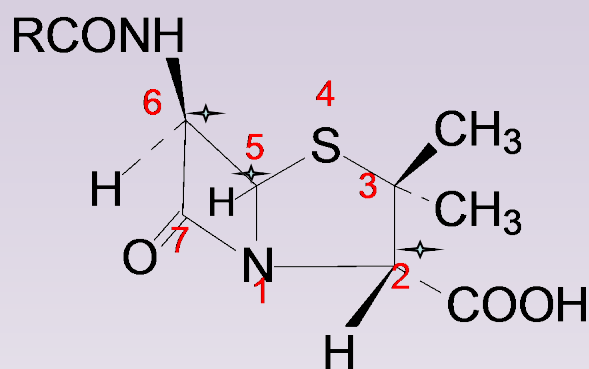
penem



monobactam

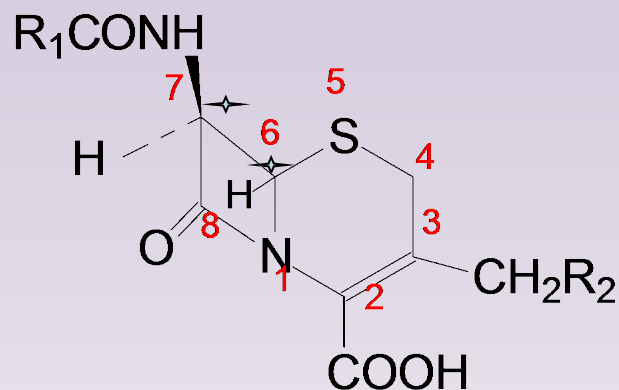
• 开发最早、品种最多、临床应用最广、研究最活跃。

一、概论——结构特点



2S, 5R, 6R

青霉素类



6R, 7R

头孢菌素类

青霉素类由 β -内酰胺环与氢化噻唑环（L-半胱氨酸和D-缬氨酸）骈合而成，头孢菌素类是由 β -内酰胺环与氢化噻嗪环骈合而成。

青霉素类由3个手性C（2S, 5R, 6R），头孢菌素类有2个（6R, 7R）。

β -内酰胺环与氢化噻唑（噻嗪）环折叠成L型。

一、概论——作用机理

1. 与PBP_s结合，抑制粘肽合成酶，阻碍细胞壁粘肽合成。

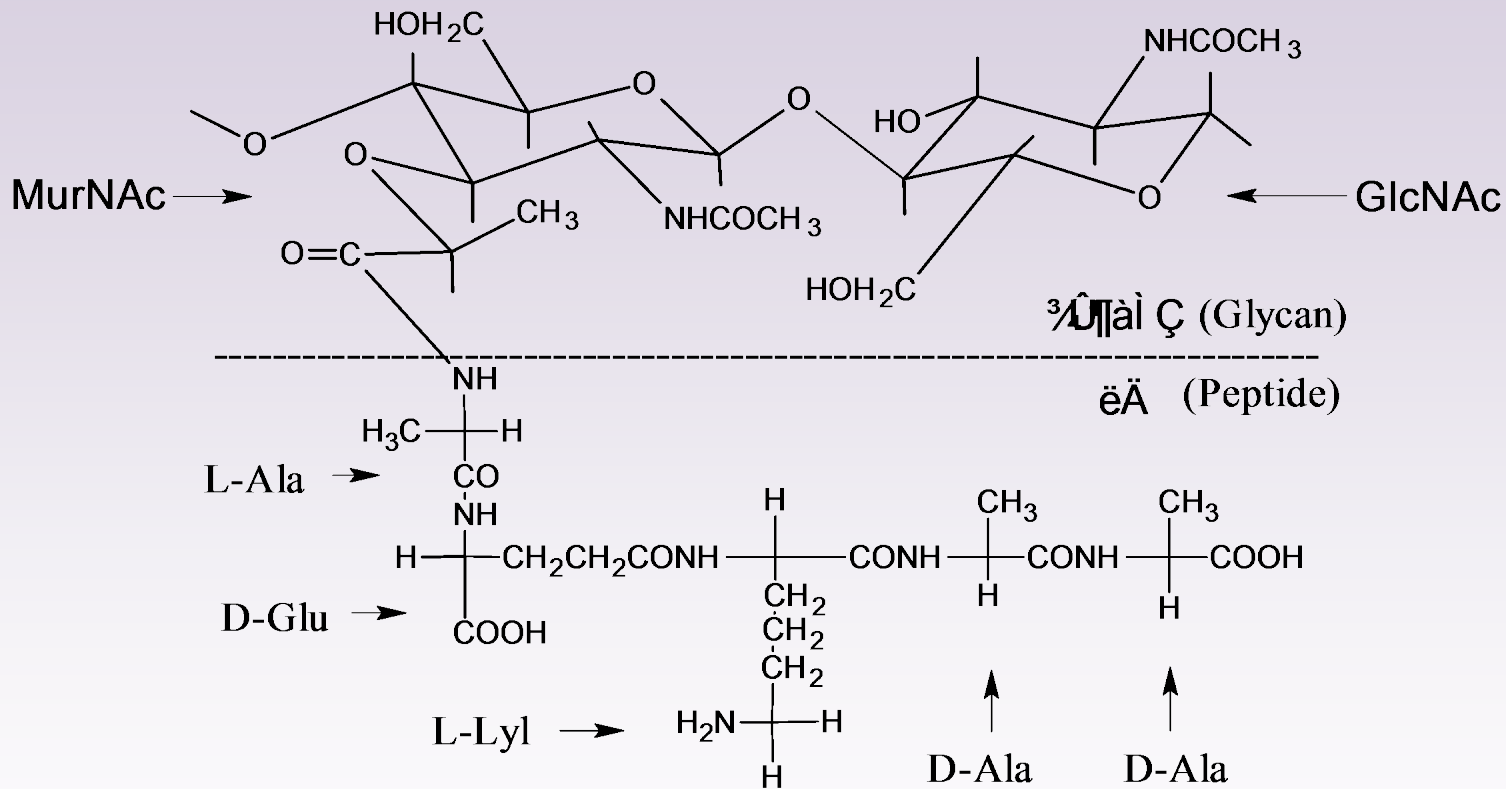
2. 激活细菌自溶酶。

✘青霉素结合蛋白（PBP_s）是一组位于细菌内膜、具有催化作用的酶，参与细胞壁合成、形态维持和糖肽结构调整功能

✘不同细菌其细胞膜上的PBP_s组成和数量不同，不同的β-内酰胺类抗生素可与不同的PBP_s结合

✘造成各种药物的抗菌敏感性不同，产生不同的抗菌作用

粘肽结构——网状结构的肽聚糖



N-乙酰葡萄糖胺 (Glc-NAc) + N-乙酰胞壁酸 (Mur-NAc)

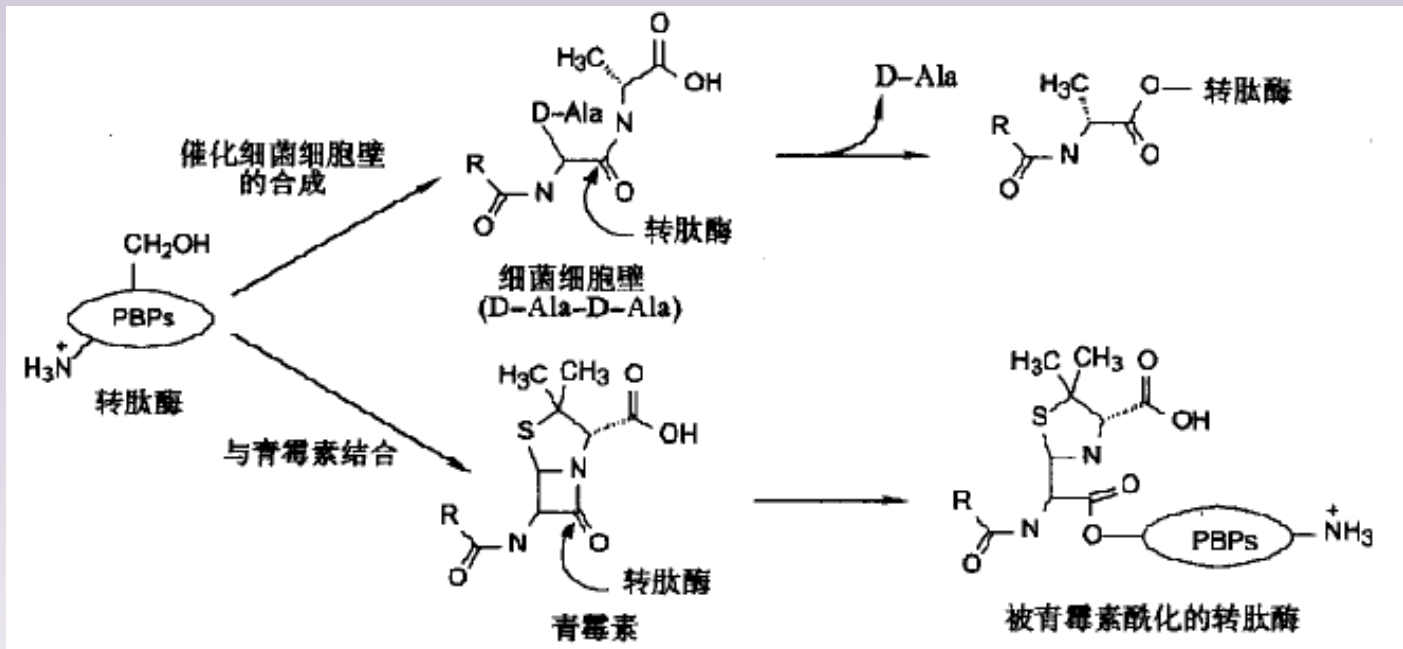
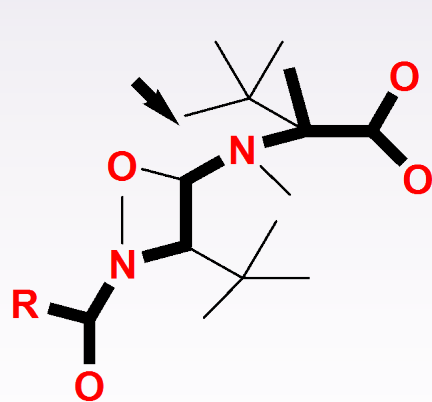
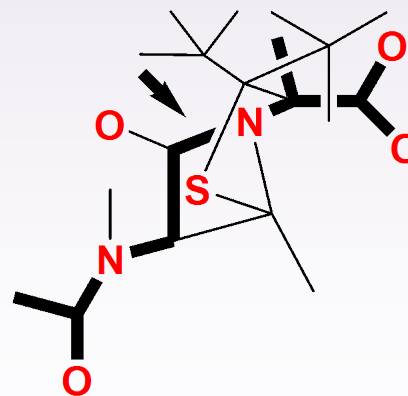


图 以青霉素为代表的 β -内酰胺类药物作用机理示意图



(a) 粘肽末端构象
第八章 抗生素 (3)



(b) 青霉素构象

一、概论——耐药性及耐药机理

1) 突变产生（天然）耐药性——染色体遗传基因介导的耐药。

天然耐药性—X射线、氮芥等物理、化学因素诱发突变遗传基因DNA自发变化，此种情况为多。

- 基因突变率极低，每分裂 $10^5 \sim 10^9$ 代才有一次突变出现
- 突变产生的耐药性一般只对一种或两种类似的药物耐药，且比较稳定。其生长、分裂变慢，与其他细菌的竞争力减弱，在临床上居次要地位。

2) 质粒介导（获得）耐药性

- 质粒是染色体外的DNA
- 耐药质粒广泛存在于G⁺和G⁻中，几乎所有致病菌均可具有耐药质粒，通过耐药质粒传递的耐药现象最为常见
- 耐药质粒分结合型和非结合型两种。在微生物间通过转化、转导、接合、易位或转座等方式转移
- 转座方式可使耐药因子增多，是造成多重耐药性的重要原因，并易于传播，在临床上占有重要的地位

耐药机制

- ①耐药菌产生的 β -内酰胺酶：水解或修饰进入细菌胞浆内的抗生素，使之失去生物活性；
- ②抗生素作用的靶位突变：使抗生素无法发挥作用或与抗生素的亲合力下降；
- ③细菌细胞膜渗透性的改变，或其他有关特性如细菌菌膜（biofilm）的形成：使抗生素无法或减少进入胞内；
- ④依赖于能量的主动转运（主动外排，active efflux）机制，即能够将已经进入胞内的药物泵出胞外。

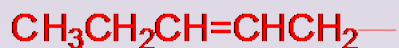
二、青霉素类 (Penicillins)

(一) 天然青霉素

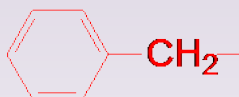
名称

R

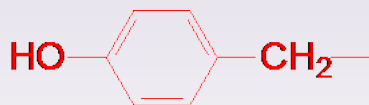
F



G



X



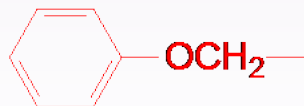
K



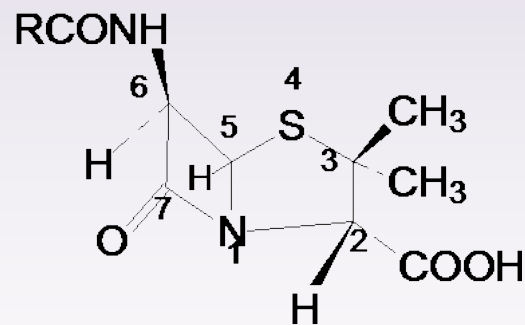
二氢F



V

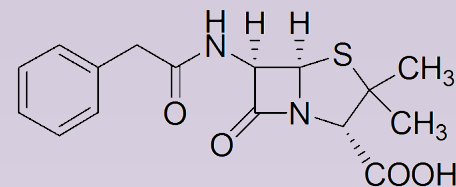


O



2S_E-6R_E-6R

1、性质



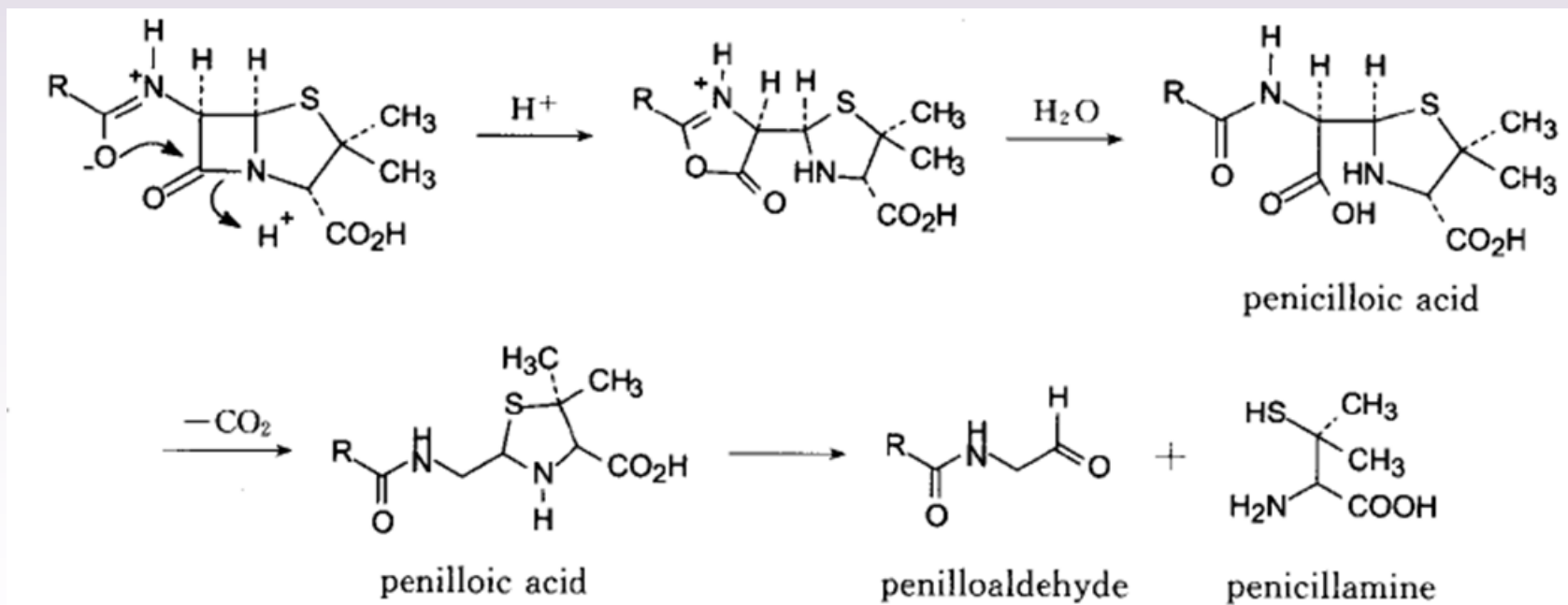
青霉素G

(1) 酸不稳定性:

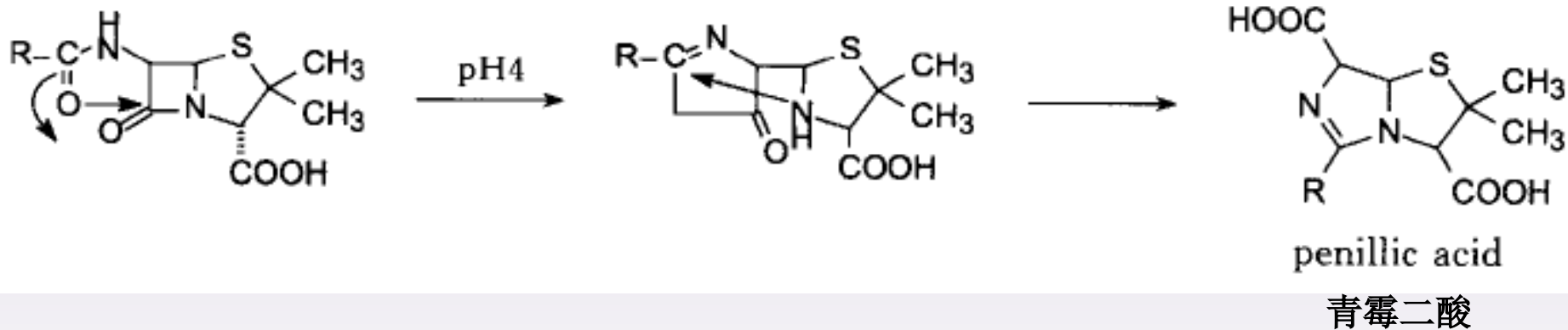
①四元环和五元环的张力大;

②环不在同一平面, 产生了一个亲电中心(羰基) 和一个亲核部分(N)

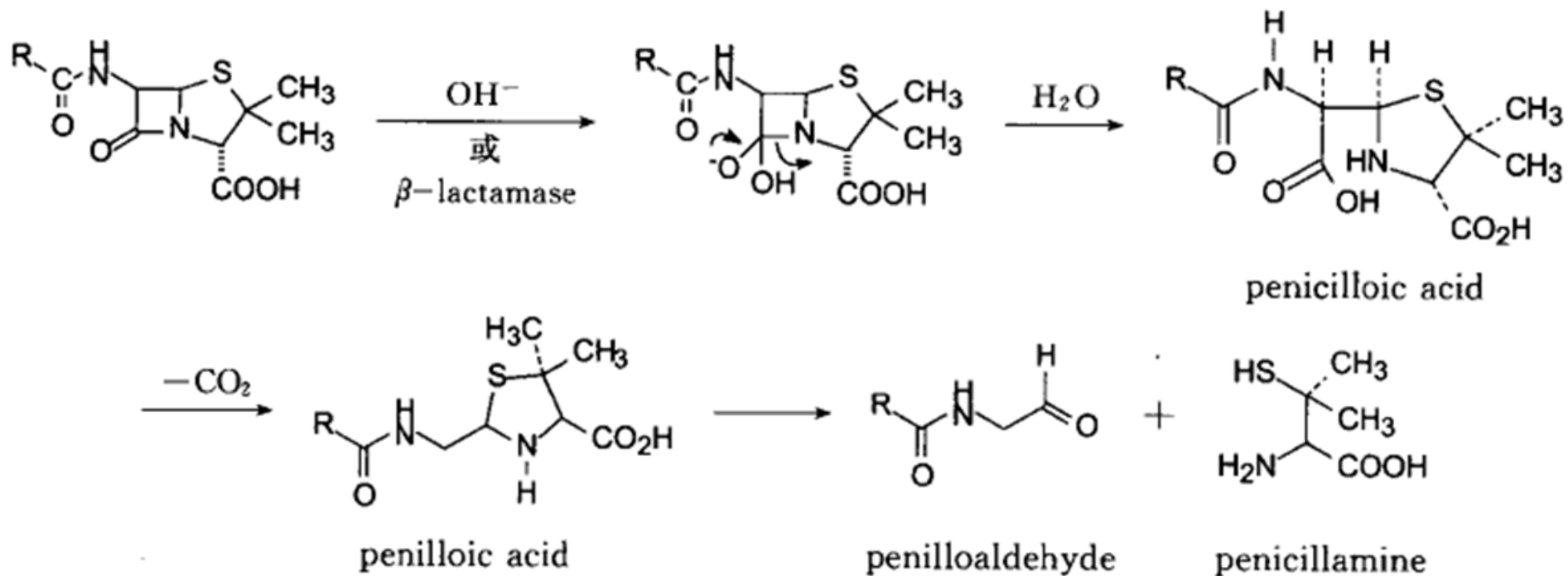
强酸条件下分解:



稀酸和室温条件下重排:



(2) 碱及酶不稳定性:

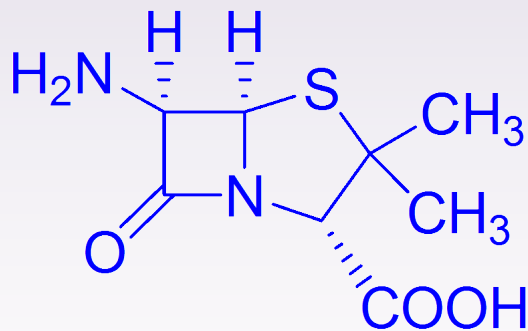


2. PG存在的问题

- 作用时间短
- 不耐酸，不能口服
- 抗菌谱窄
- 易过敏
- 发生率0.7-10%，占过敏病人的74%，过敏休克率为0.04-0.05%
- 原因：
 - 1、青霉噻唑（抗原决定簇）
 - 2、自身聚合（内源性过敏源：高聚物、外源性过敏源：生产过程）
- 耐药性

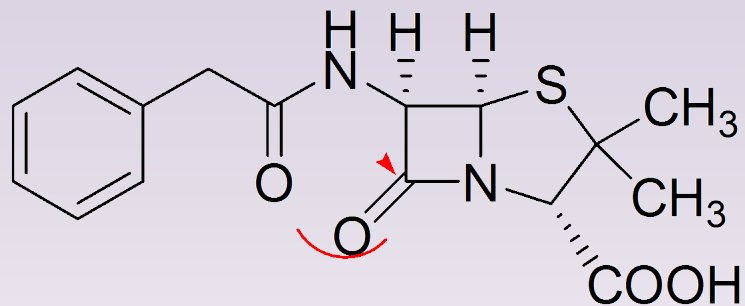
(一) 半合成青霉素

半合成青霉素的工作，是基于1959年从PG的发酵液中用化学裂解或青霉素酰化酶酶解得到6-氨基青霉烷酸（6-APA）

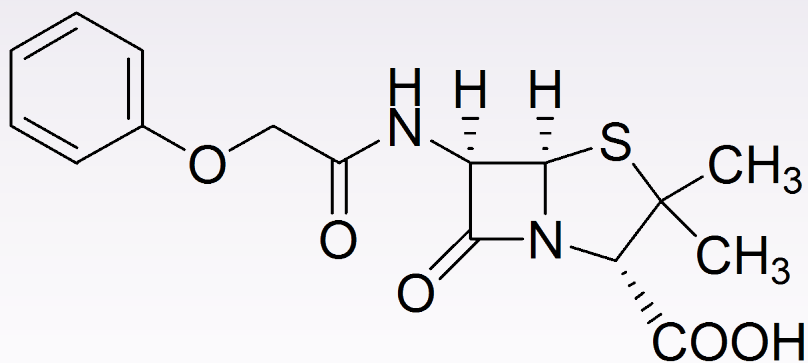


6-APA

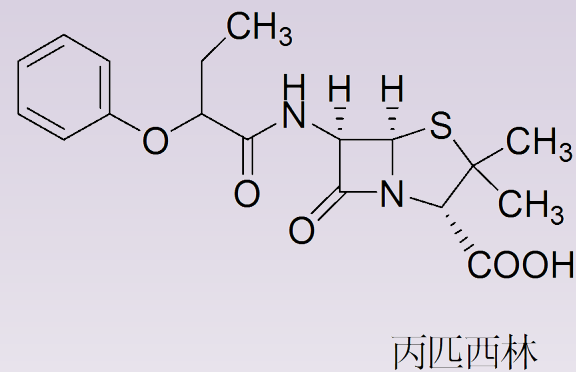
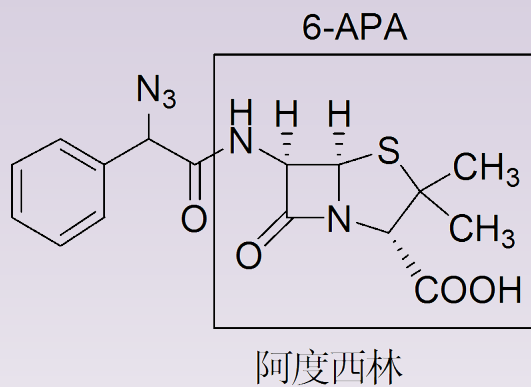
1、耐酸青霉素



PG



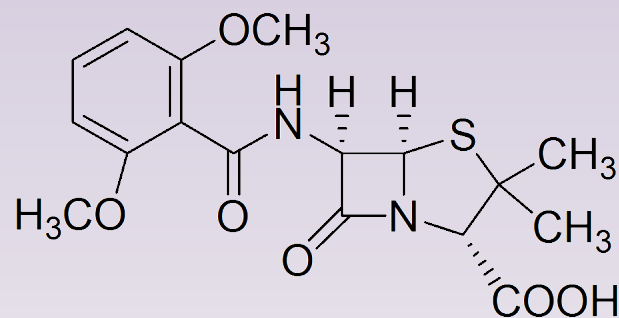
PV



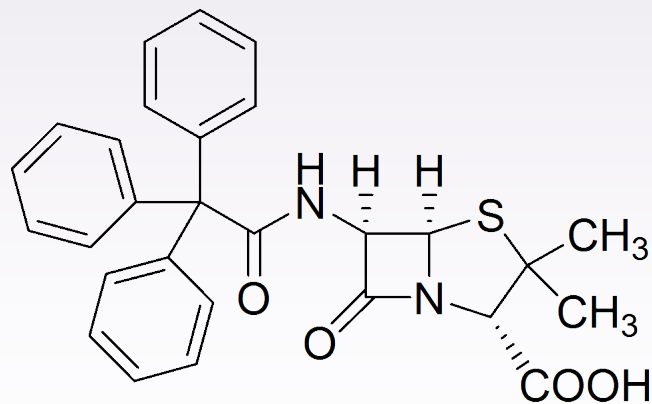
结构特点：羰基 α -碳原子上引入吸电子基

2、耐酶青霉素

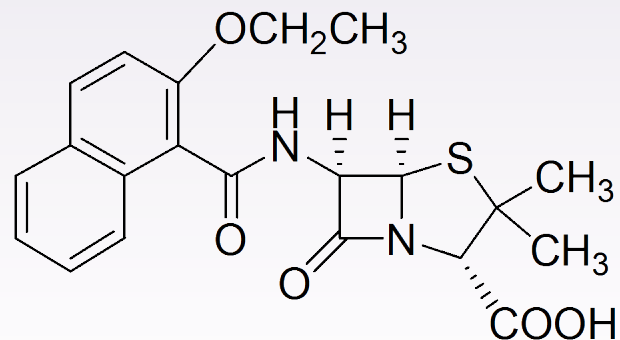
早在1940年，人们就发现某些微生物可以产生一种酶，使PG失效，这种酶后来被通称为 β -内酰胺酶。在寻找耐酶青霉素的研究中，首先发现**三苯甲基青霉素**对 β -内酰胺酶稳定。



甲氧西林

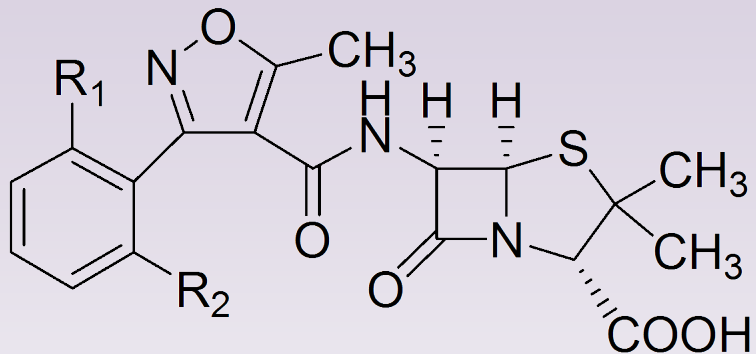


三苯甲基青霉素



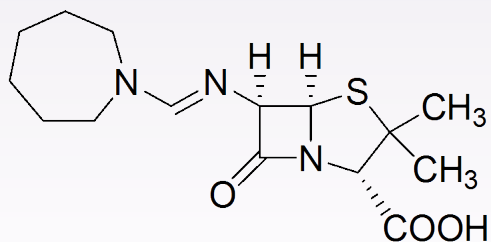
萘夫西林

异恶唑类青霉素

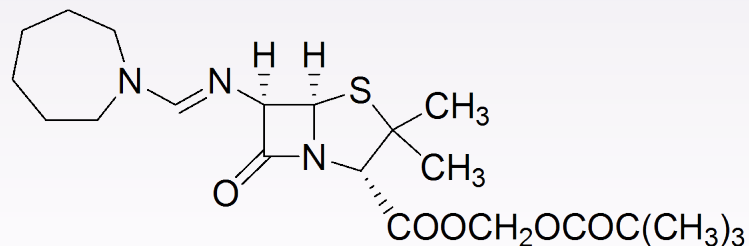


苯唑西林	$R_1=H$	$R_2=H$
氯唑西林	$R_1=H$	$R_2=Cl$
氟氯西林	$R_1=F$	$R_2=Cl$
双氯西林	$R_1=Cl$	$R_2=Cl$

既耐酶又耐酸——双功效



美西林



匹美西林

耐酶青霉素与PG对敏感菌和耐药菌的MIC (ug/ml)

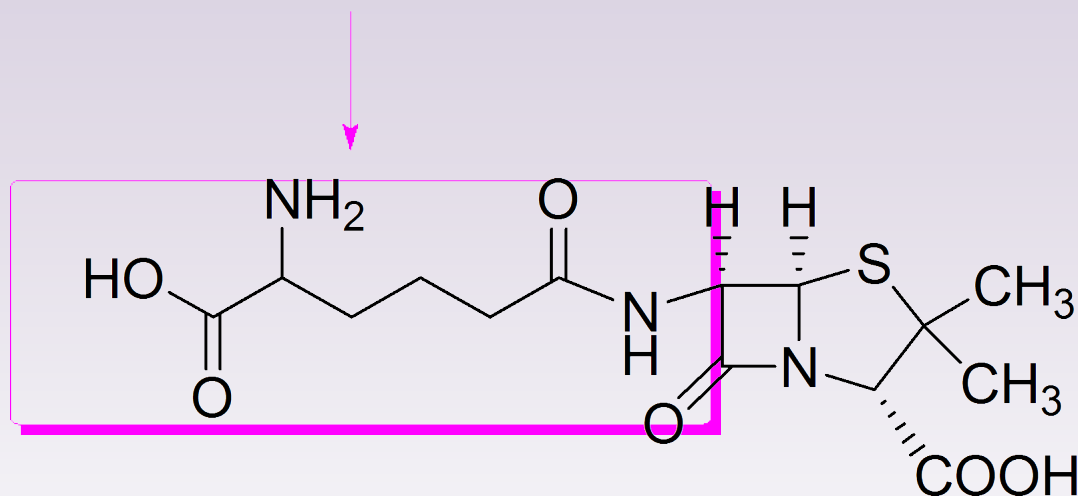
名称	敏感菌	耐药菌
PG	0.01	500
甲氧西林	0.5	2.5
奈夫西林	0.25	0.5
苯唑西林	0.25	1.25
氯唑西林	0.1	0.5
双氯西林	0.1	0.25

结构特点：

- 侧链引入空间位阻大的基团，可保护 β -内酰胺环免遭酶的水解；
- 异恶唑青霉素类，如芳环上引入卤素，活性增强，且可以口服（耐酸、耐酶）；
- 将 β -内酰胺环上的氨基与具有含氮的七环形成Schiff's碱，增加对 β -内酰胺酶的稳定性。

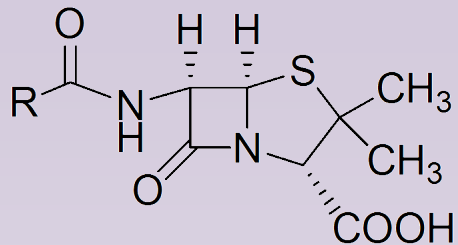
3、广谱青霉素

D- α -氨基己二酸单酰胺

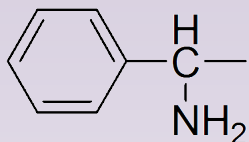


PN

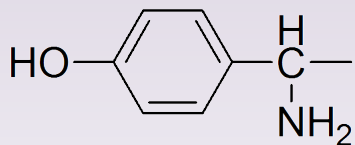
1948年从头孢霉菌的发酵液中分离得到，发现PN对于G⁺的作用低于PG，但对G⁻的作用强于PG。



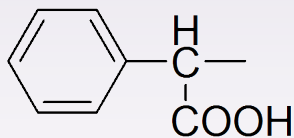
R:



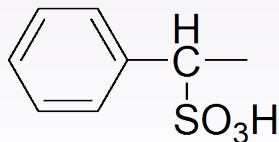
氨苄西林 (Ampicillin)



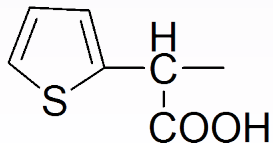
阿莫西林 (Amoxicillin)



羧苄西林 (Carbenicillin)



磺苄西林 (Sulbencillin)



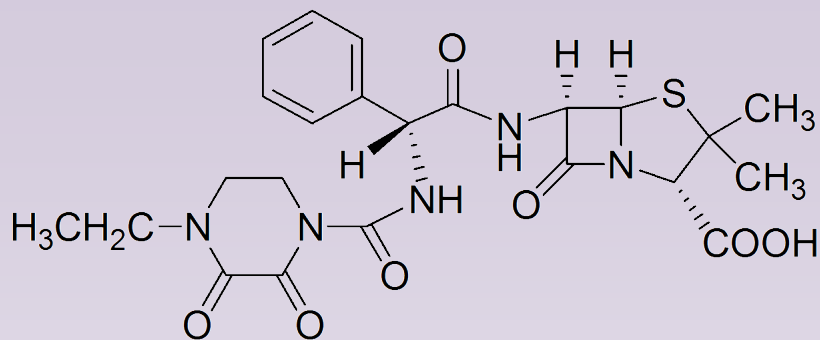
替卡西林 (Ticarcillin)

第八章 抗生素 (3)

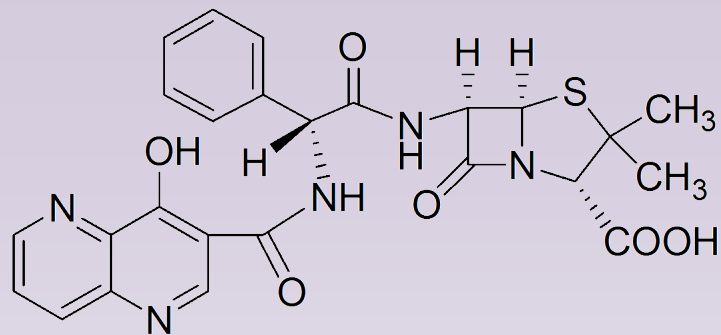
广谱

G-有效，铜绿假单胞菌和变形杆菌作用强——与亲水性成正比，对PBPs亲和力提高

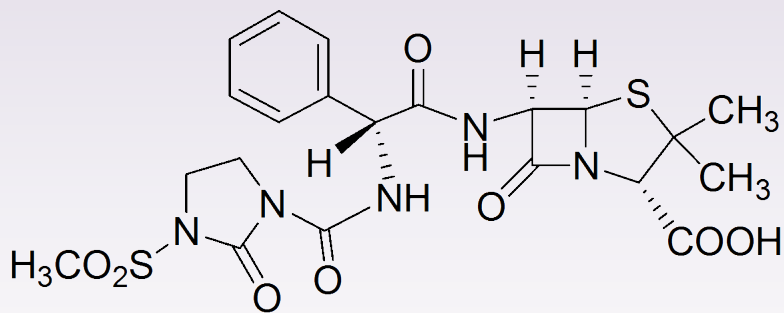
杂环--铜绿假单胞菌作用强



哌拉西林



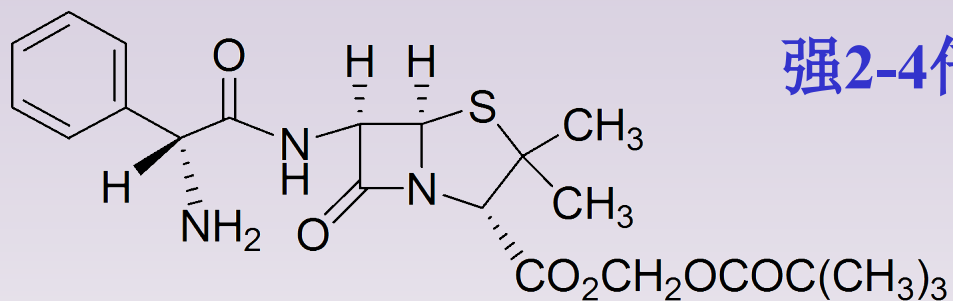
阿帕西林



美洛西林

α -引入杂环时，对铜绿假单胞菌作用增强

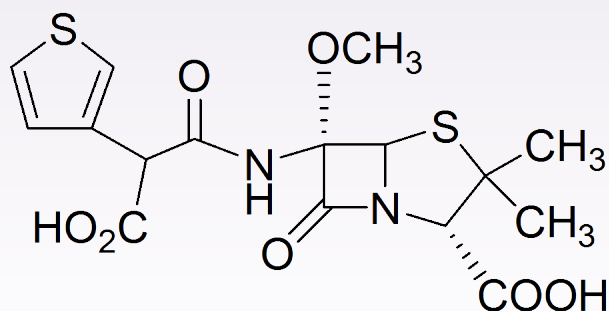
双酯结构修饰（前体药物，改善口服吸收性质）



强2-4倍， $T_{1/2}$ 长，4.7h

匹氨西林

6- α 位修饰（增加耐酶作用）



替莫西林

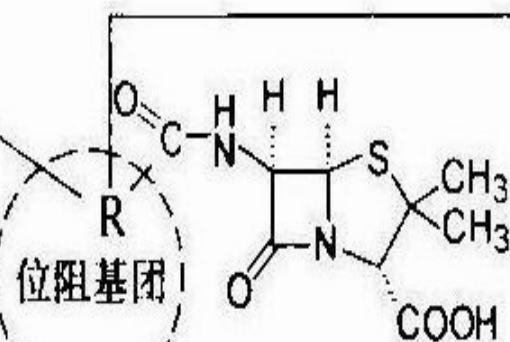
结构特点：

- α -碳原子发生取代，其抗G⁺的作用略有下降；
- 当引入亲脂性基团时，如Cl, CH₃, 降低对G⁻的作用，但对G⁺的影响不大；
- 当引入亲水性基团如OH, NH₂, COOH时，对G⁻的作用明显增强，当引入SO₃H时，抗铜绿假单胞菌的作用加强；
- 当 α 引入基团时，形成新的不对称中心，D-型作用强；
- 广谱必耐酸。

构效关系

6 位酰胺侧链引入亲水性基团
扩大抗菌谱

6 位酰胺侧链引入位阻基团
可对 β -内酰胺酶形成位阻,
解决耐药性



6 位酰胺侧链引入吸电子基团
耐酸, 可口服

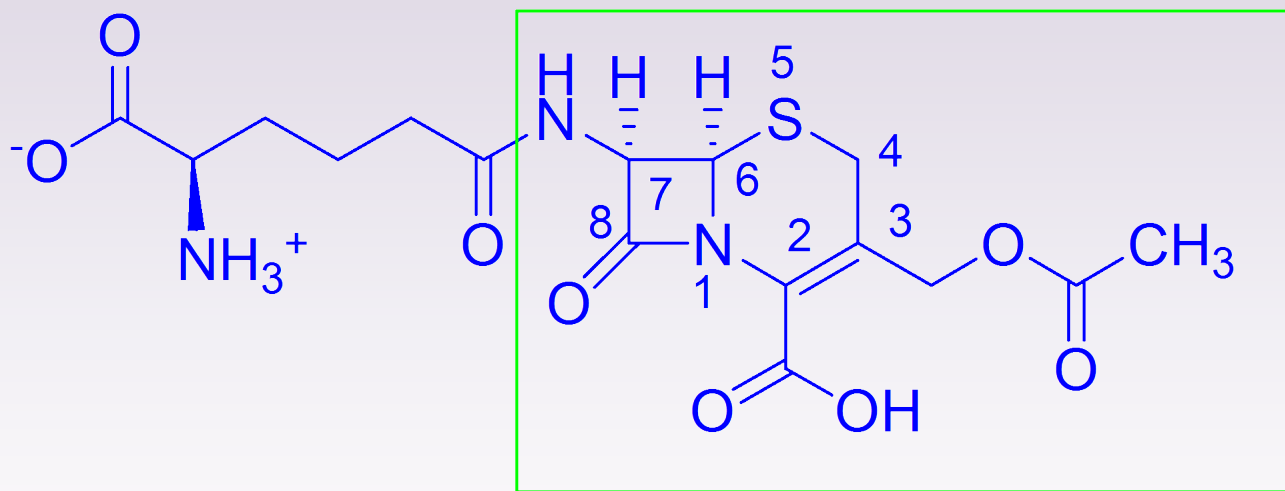
羧基是活性必需药效团,
可酯化得到口服吸收好的前药

图 青霉素类药物的构效关系

三、头孢菌素类 (Cephalosporins)

(一) 头孢菌素的特点:

1956年，从头孢菌属的发酵液中分离得到头孢菌素C

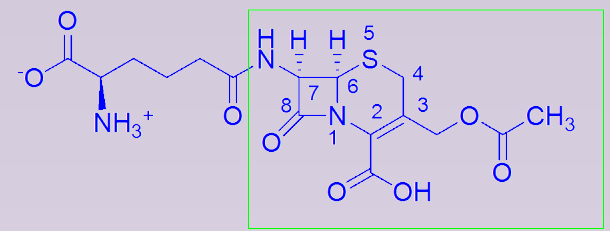


D- α -氨基己二酸

7-ACA

头孢菌素C

• 头孢菌素C:



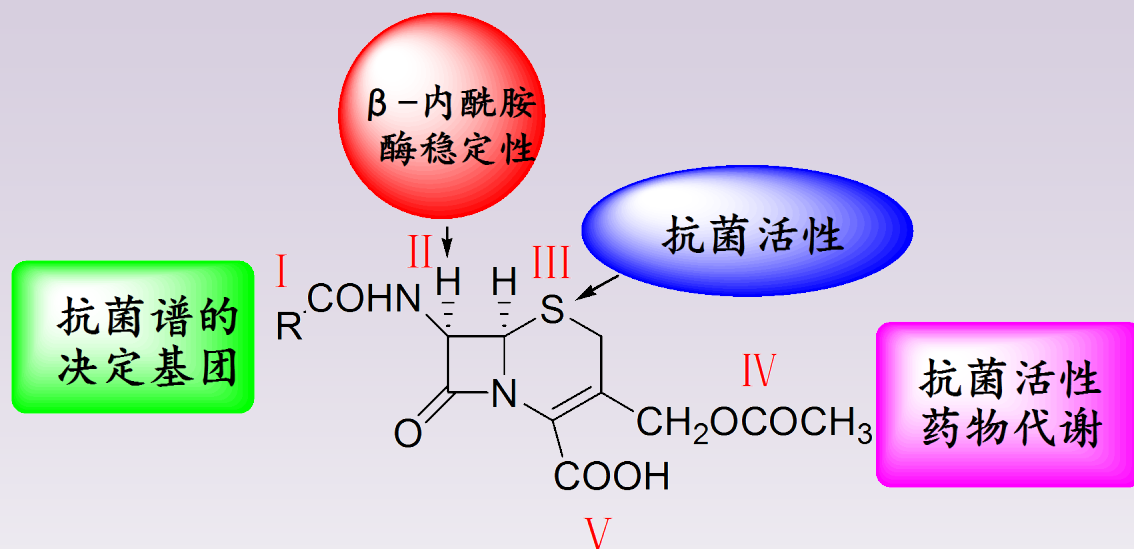
D- α -氨基己二酸

7-ACA

头孢菌素C

- 1、G⁺的作用只有PG的1/100，但对G⁻的作用较强；
 - 2、对酶和酸稳定；
 - 3、过敏反应只有PG的1/4。
- 骨架—头孢烯， β -内酰胺环和氢化噻嗪环骈合而成
 - 头孢菌素类比青霉素类相对稳定（①四元环骈六元环稠合体系， β -内酰胺环张力比青霉素类的小；②2, 3位的双键可与环氮原子的未共用电子对共轭）

(二) 半合成头孢菌素的构效关系

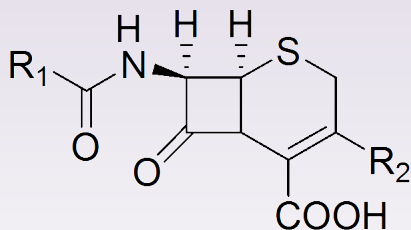


- I. 7 β 氨基上的酰基侧链是**抗菌谱**的决定基团；
- II. 7 α 位立体障碍基团的引入可增加药物对**酶的稳定性**；
- III. 5位的硫原子的改变可影响**抗菌活力**；
- IV. 3位基团的改变，可提高**抗菌活性**，影响**药代性质**；
- V. 2位羧基是活性的**必需基团**，如酯化则成长效前药。

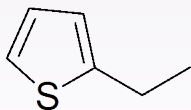
I. 7β氨基上的酰基侧链的修饰

决定了头孢菌素类的**抗菌活性**、**抗菌谱**、**酶稳定性**，对药物在体内的**吸收**、**分布**、**代谢**等也有一定的影响。

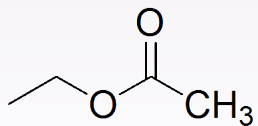
- 借鉴半合成青霉素可扩大抗菌谱的侧链取代基（苯环、噻吩及含氮杂环），与3位取代基优化组合



R₁

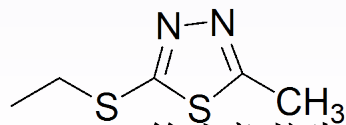
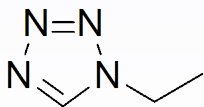


R₂



头孢噻吩

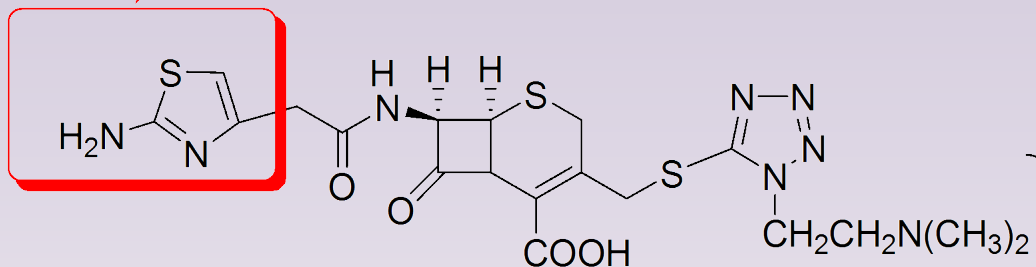
第一代



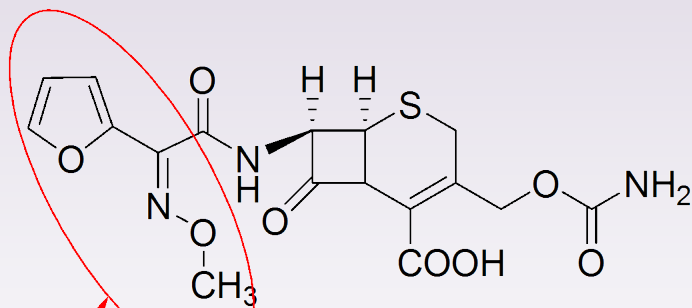
头孢唑林

第八章 抗生素 (3)

可增强对G-细胞膜的渗透性



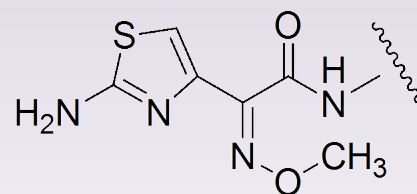
头孢替安



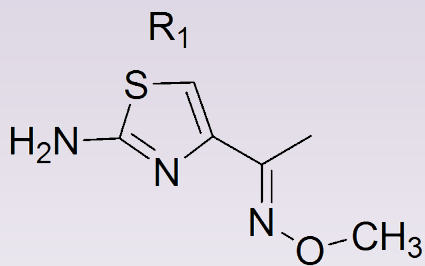
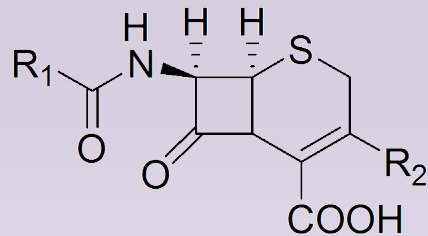
头孢呋辛

增加了对β-内酰胺酶稳定

噻唑侧链



在提高对β-内酰胺酶的稳定性、增强抗G-活性的同时，还增加了药物对PBPs的亲合力——第三和第四代头孢菌素时最常选用的酰基侧链

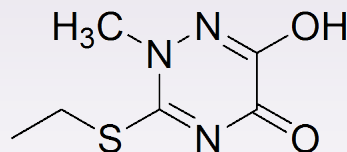
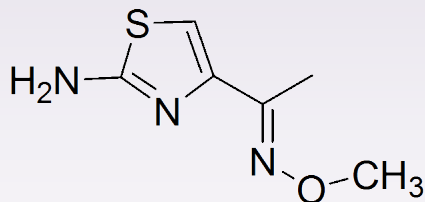


R₂

H

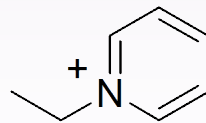
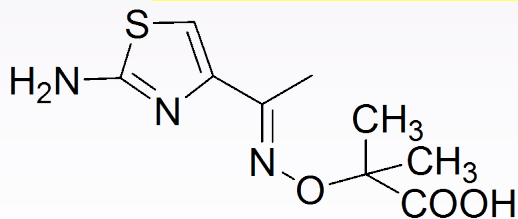
头孢唑肟

第三代



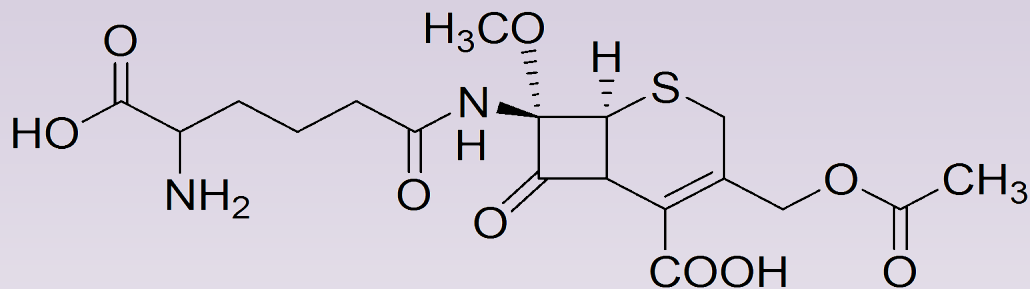
头孢曲松

药代动力学特性良好， $t_{1/2}$ 8.8h；易透入组织与脑脊液



头孢他啶

II. 7 α 位的修饰

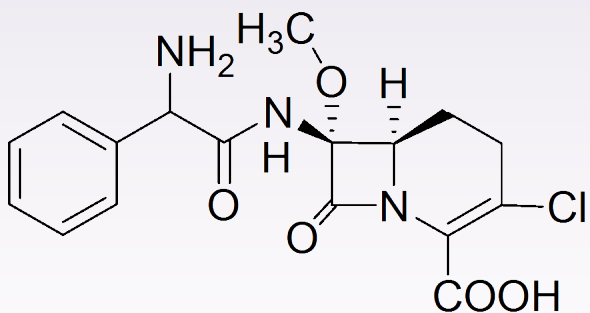


头霉素C

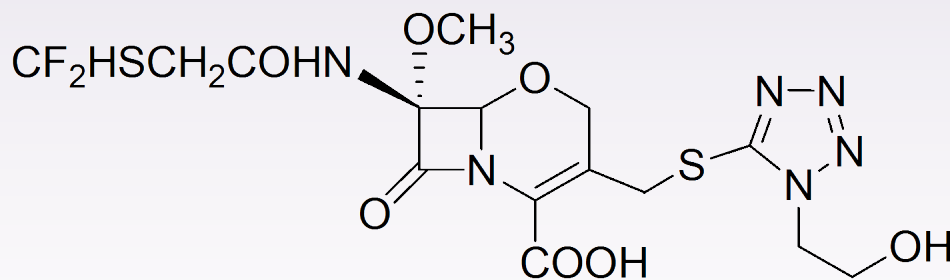
- 7 α -甲氧基的引入提高了对 β -内酰胺酶的稳定性;
- 半合成头霉素类抗生素对 β -内酰胺酶的稳定性较多数头孢菌素为强。

III. 5位基团的改变

- 用-O-、-CH₂- 替代——氧头孢菌素和碳头孢烯，可提高其化学稳定性，改变药物代谢等的特征，提高抗菌活性
- 氯碳头孢5位为-CH₂-，化学稳定性好，改善了药物动力学特性，提高了抗菌活性。可口服，1992年上市 唯一
- 拉他头孢由于5位氧原子的体积、二面角比硫原子小，母环张力大，抗菌活性增强。



氯碳头孢

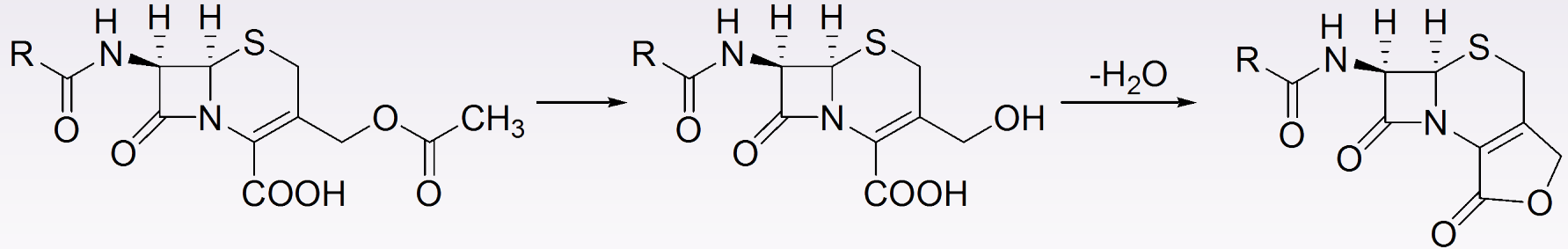


拉氧头孢

IV. 3位基团的修饰

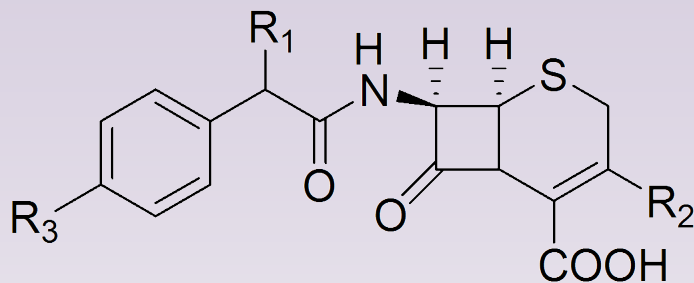
主要扩大抗菌谱及影响药物的吸收、分布、代谢，可提高抗菌活性。

头孢3位的乙酰氧甲基，体内被非特异性酯酶代谢失活的位点



★ 3位——H、CH₃、CH=CH₂和X

改善药物的药代动力学特性，提高口服吸收率。



R₁

R₂

R₃

NH₂

CH₃

H

头孢氨苄

第一代

NH₂

CH₃

OH

头孢羟氨苄

增加口服吸收

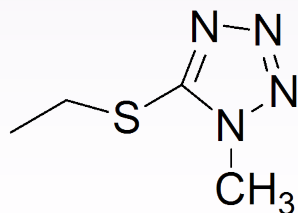
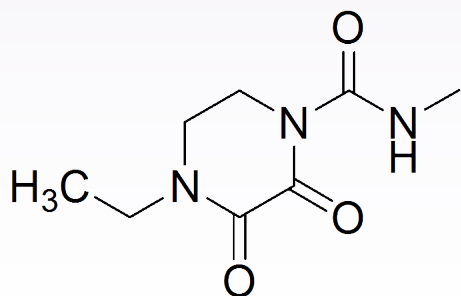
NH₂

Cl

H

头孢克洛

第二代



OH

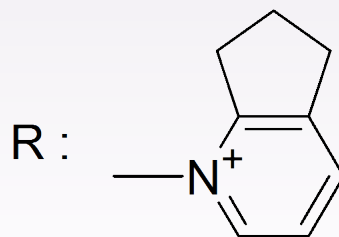
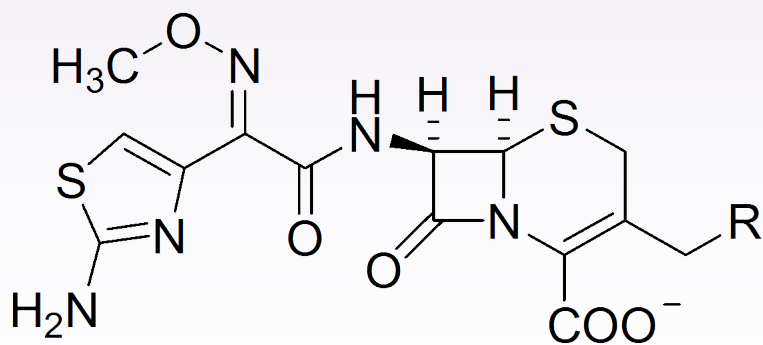
头孢哌酮

耐酶，对铜绿高效

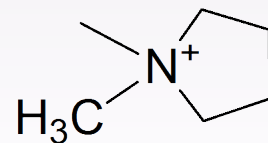
★ 3位——各种杂环的引入

使极性、电性分布、亲脂性发生变化，抗菌谱扩大，抗菌活性增强，并具有良好的药物动力学特性。

(3位引入带正电荷的具氮鎓离子结构的杂环；使分子结构中存在正负二种离子，对细菌细胞壁、细胞外膜具有极强的穿透力；与 β -内酰胺酶的亲和力很低，对多种 β -内酰胺酶高度稳定；对PBP_s具高度亲和力，抗菌谱更广，活性更强——第四代头孢菌素的特征)



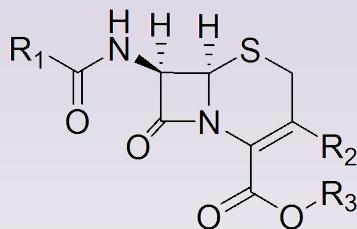
头孢匹罗



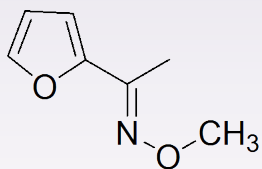
头孢吡肟

V. 2位羧基

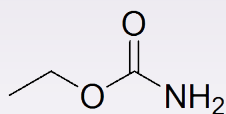
- 2位羧基是抗菌活性的必需基团；
- 依据前药原理将其酯化后可改善口服吸收效果，成为口服头孢菌素。



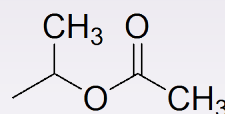
R₁



R₂

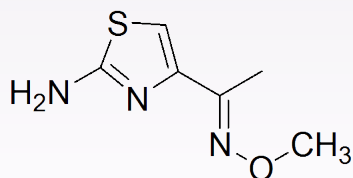


R₃

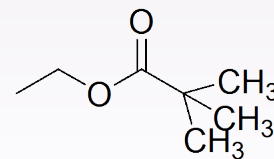


头孢呋辛酯

口服生物利用度良好

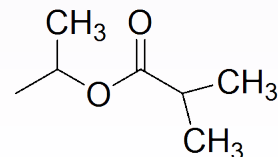
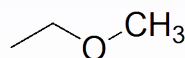
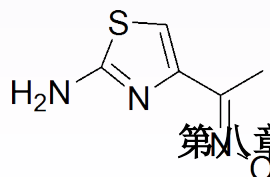


CH₃



头孢他美酯

血药浓度高



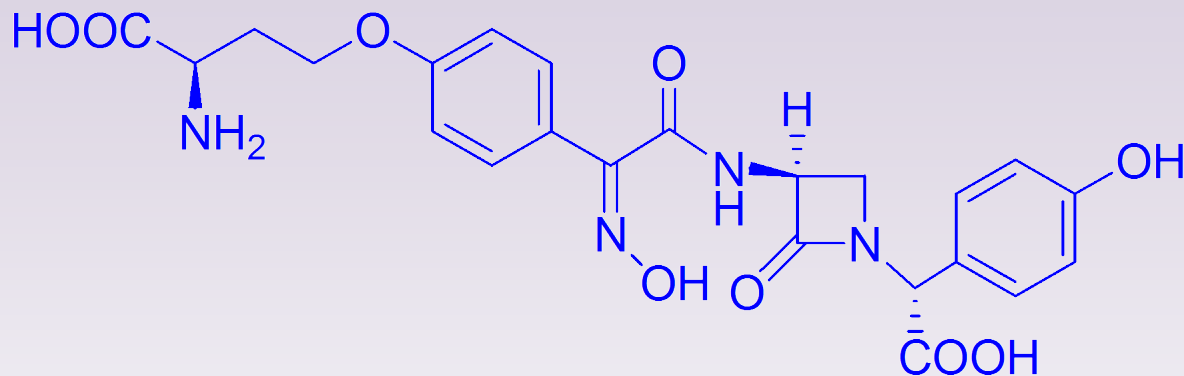
头孢泊肟酯

四、非经典的 β -内酰胺抗生素

单环 β -内酰胺类
(碳)青霉烯类

(一) 单环 β -内酰胺类

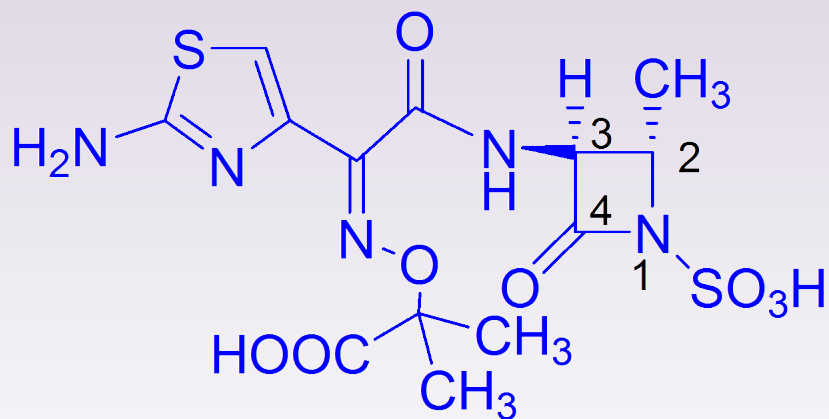
- 不发生交叉过敏；对 β -内酰胺酶稳定；易于合成



诺卡霉素A

改造：侧链 \rightarrow 氨基噻唑肝

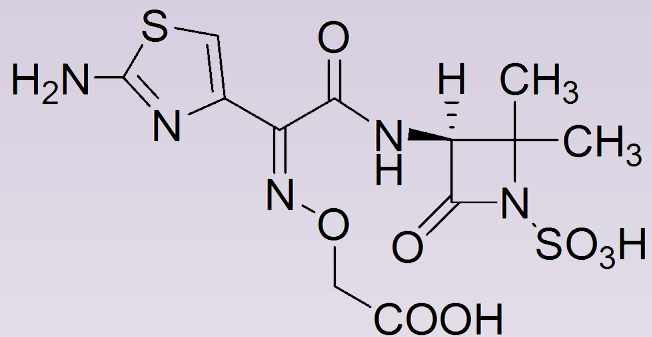
- 抗菌谱窄，抗菌活性弱；
- 对酶稳定；
- 双环结构并非必需。



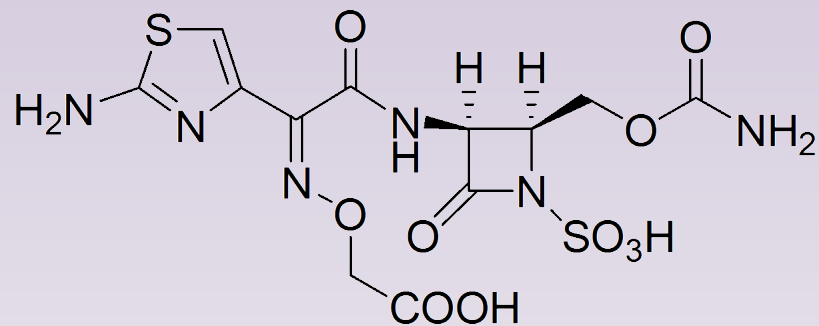
氨曲南

- 1987年Squibb公司
- 抗生素发展里程碑——
第一个全合成
- 1位酸性的吸电子基，可解离成负离子，活化内酰胺键，使 β -内酰胺易打开
- 3位手性中心，*S*-构型（ β -键）有效
- 缺点：对 G^+ 不稳定

2-取代基可改善药动学性质



替吉莫南



卡芦莫南

- 广谱
- 体液和组织穿透良好

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/328137074001007005>