



隨身課堂

《药物化学》

第十章 抗生素

药学系 药学教研室 邓礼荷老师



学习内容

01

β -内酰胺类抗生素

02

四环素类抗生素

03

氨基糖苷类抗生素

04

大环内酯类抗生素

05

氯霉素类抗生素



一、抗生素类药物概述

抗生素：是某些细菌、放线菌、真菌等微生物的次级代谢产物，或用化学方法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有选择性杀灭或抑制作用的药物，而不会对宿主引起严重的不良反应。

G⁺菌、G⁻菌、立克次体、支原体、衣原体、滤过性病毒、螺旋体等



一、抗生素类药物概述

抗生素用途：

- ❑抑制病原微生物——用于治疗感染性疾病；
- ❑某些具有抗肿瘤活性——用于肿瘤的化学治疗；
- ❑免疫抑制、刺激植物生长作用。

用于医疗，还应用于农业、畜牧和食品工业方面。



一、抗生素类药物概述

抗生素来源：

生物合成法（即发酵法）

化学全合成法

化学半合成法：结构改造得到半合成抗生素

—增加稳定性 —降低毒副作用

—扩大抗菌谱 —减少耐药性

—改善生物利用度

—提高治疗效力



一、抗生素类药物概述

- 抗生素的作用机制

- 干扰细菌细胞壁合成：使细胞破裂死亡。

 - 包括青霉素类和头孢菌素类

- 损伤细菌细胞膜：影响膜的渗透性。

 - 包括多黏菌素和短杆菌素

- 抑制细菌蛋白质合成：干扰必需的酶的合成。

 - 包括大环内酯类、氨基苷类、四环素类和氯霉素

- 抑制细菌核酸转录和复制：阻止细胞分裂和酶的合成。

 - 包括利福平等

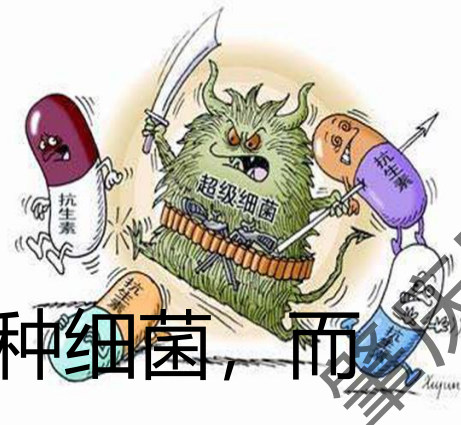


一、抗生素类药物概述

- 细菌对抗生素的耐药机制：
 - 使抗生素分解或失去活性：水解酶或钝化酶
 - 使抗菌药物作用的靶点发生改变：细菌自身突变或靶点作用结构改变
 - 细胞特性的改变：细菌细胞膜渗透性的改变
 - 细菌产生药泵将进入细胞的抗生素泵出细胞



一、抗生素类药物概述

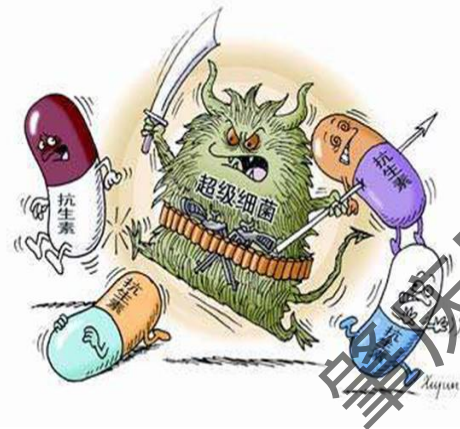


- **超级细菌** (Superbug) 不是特指某一种细菌，而是泛指那些对多种抗生素具有耐药性的细菌，它的准确称呼应该是“多重耐药性细菌”。(抗生素药物对它不起作用，病人会因为感染而引起可怕的炎症，高烧、痉挛、昏迷直到最后死亡。)
- 如：耐多药肺炎链球菌 (MDRSP)、抗万古霉素肠球菌 (VRE)、多重耐药性结核杆菌 (MDR-TB)、新德里金属 - β - 内酰胺酶1 (NDM - 1)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (简称为MRSA)



一、抗生素类药物概述

- 超级细菌的出现:
- 环境
- 滥用抗生素是超级病菌产生的第二原因
- 基因突变是产生超级细菌的根本原因



一、抗生素类药物概述

- 1、 **β - 内酰胺类抗生素**：青霉素、头孢菌素等
- 2、**四环素类抗生素**：四环素、多西环素等。
- 3、**氨基糖苷类抗生素**：链霉素、庆大霉素等
- 4、**大环内酯类抗生素**：红霉素、罗红霉素等。
- 5、**氯霉素类抗生素**：氯霉素等。



β -内酰胺类抗生素

β -Lactam Antibiotics

01



学习目标

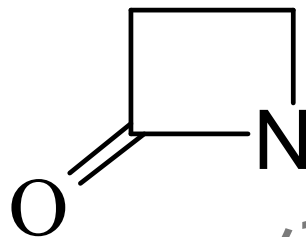
- 1、掌握 β -内酰胺类抗生素的分类、结构特点及各类的代表药物；
- 2、掌握青霉素类和头孢菌素类抗生素的基本结构及两类结构的异同点；
- 3、熟悉青霉素类抗生素的结构改造，明确临床选用青霉素类药物的化学结构性因素；
- 4、熟悉影响青霉素稳定性的因素，并学会指导临床合理用药。



一、概述

β -内酰胺类抗生素共同结构特点：分子中含有由四个原子组成的 **β -内酰胺环**。

β -内酰胺环的作用：



β -内酰胺环开环与细菌发生酰化作用，抑制细菌的生长。 **(必需基团)**

四元环张力较大，其化学性质不稳定，易发生开环导致失活；



一、概述—分类

青霉素类

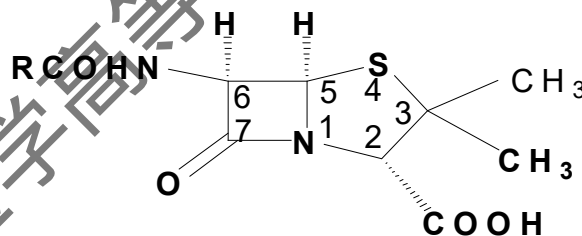
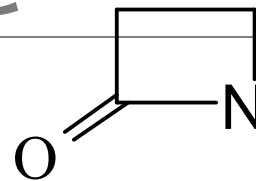
头孢菌素类

碳青霉烯类

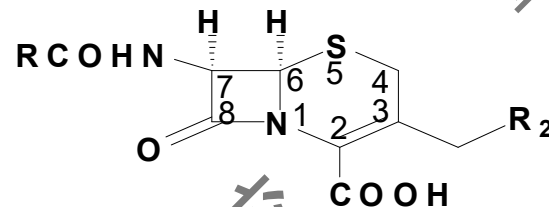
青霉烯类

氧青霉烷类

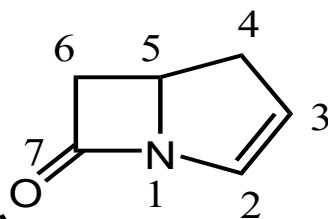
单环β-内酰胺



青霉素类

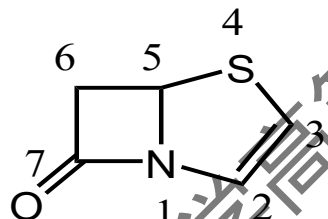


头孢菌素类



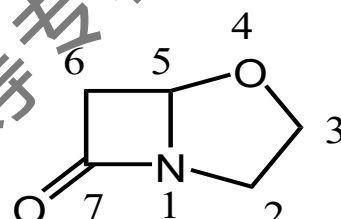
Carbapenem

碳青霉烯类



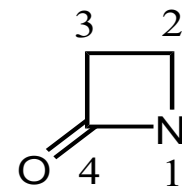
Penem

青霉烯



Oxypenam

氧青霉烷



Monobactam

单环β-内酰胺

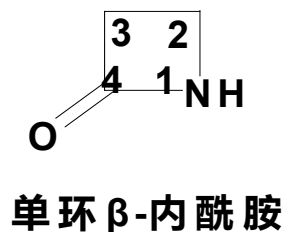
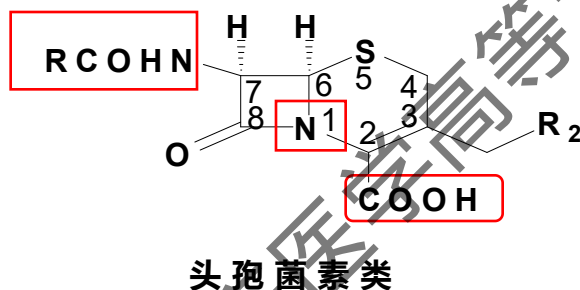
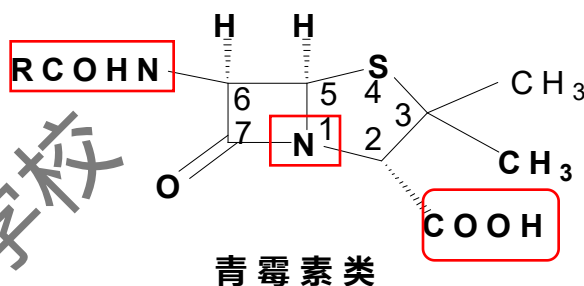


一、概述--结构特点

β -内酰胺环：通过N原子与另一个五元或六元环相稠（除单环 β -内酰胺抗生素外）。

羧基：C₂位有一个羧基（诺卡霉素除外）。

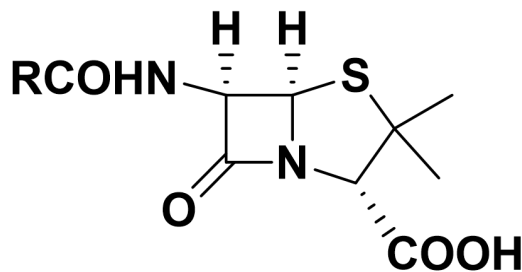
酰胺基侧链： β -内酰胺环羰基 α -碳都有一个酰胺基侧链。



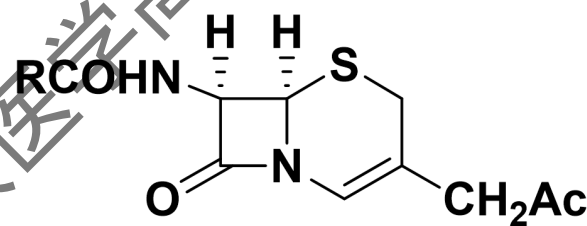
一、概述--结构特点

• 手性：

- 青霉素类抗生素的母核上有3个手性碳原子，具有活性的绝对构型是2S, 5R, 6R。
- 头孢菌素类抗生素的母核上有2个手性碳原子，具有活性的绝对构型是6R, 7R。
- β-内酰胺类抗菌活性不仅与母核的构型有关，而且还与酰胺基上取代基的手性碳原子有关，旋光异构体间的活性有很大的差异。



Penicillins
青霉素类



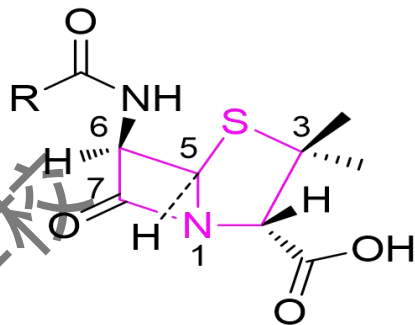
Cephalosporins
头孢菌素类



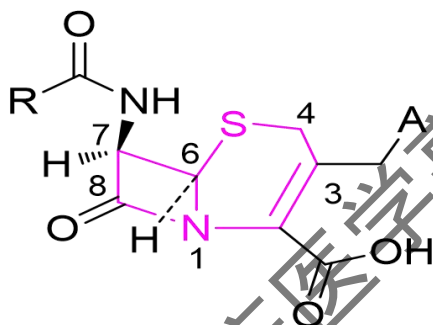
一、概述--结构特点

立体化学：

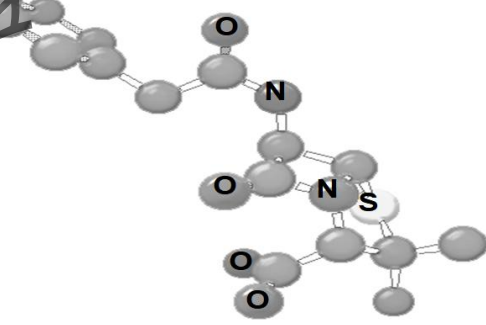
β -内酰胺环为一个平面结构。但两个稠合环不共平面，青霉素沿 N_1-C_5 轴折叠，头孢菌素沿 N_1-C_6 轴折叠。



青霉素



头孢菌素



青霉素钾的单晶衍射
三维立体结构图像



一、概述-- β -内酰胺类抗生素的作用机制

- 细菌细胞壁的组成:
- 主要成分是肽聚糖(peptidoglycan), 又称粘肽(mucopetide)。
- 肽聚糖是由n-乙酰葡萄糖胺和n-乙酰胞酸两种氨基糖经 β -1,4糖苷键连接间隔排列形成的多糖支架。



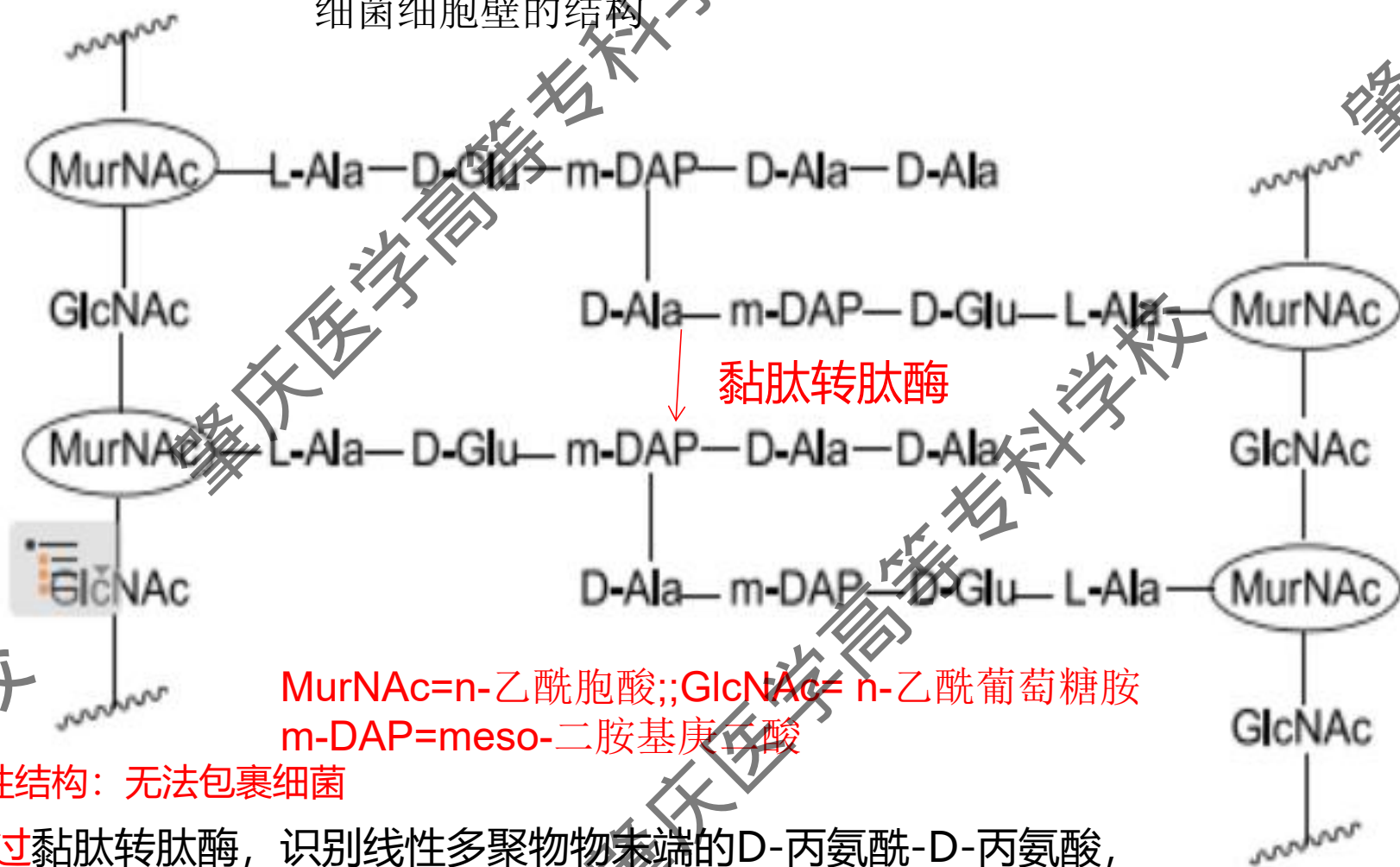
一、概述-- β -内酰胺类抗生素的作用机制

- 细菌细胞壁的组成:
- 在n-乙酰胞壁酸分子上连接四肽侧链, 肽链之间再由肽桥或肽链联系起来, 组成一个机械性很强的网状结构。
- 各种细菌细胞壁的肽聚糖支架均相同, 在四肽侧链的组成及其连接方式随菌种而异。



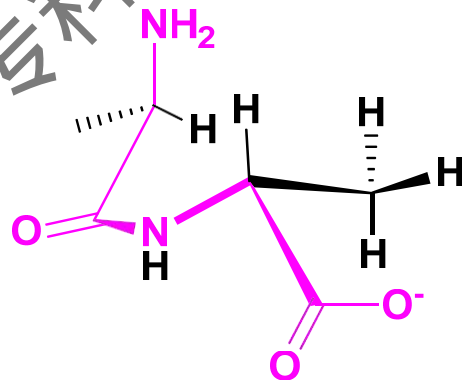
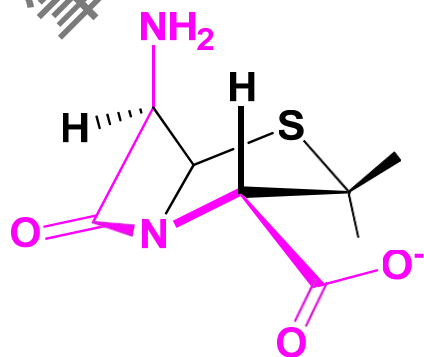
一、概述-- β -内酰胺类抗生素的作用机制

细菌细胞壁的结构



一、概述

- β -内酰胺类抗生素的作用机制：
- 抑制黏肽转肽酶，使其催化的转肽反应不能进行，从而阻碍细菌细胞壁的形成，导致细菌死亡。



青霉素和粘肽D-丙氨酰-D-丙氨酸末端构象

内酰胺环张力较大，易开环，使黏肽转肽酶发生不可逆的酰化而失活，使交联反应无法进行，细胞壁合成受阻，导致细菌死亡



一、概述

- β -内酰胺类抗生素的作用机制：
- 抑制黏肽转肽酶，使其催化的转肽反应不能进行，从而阻碍细菌细胞壁的形成，导致细菌死亡。
- 细胞壁是包裹在微生物细胞外面的一层刚性结构，它决定着微生物细胞的形状，保护其不因内部的高渗透压而破裂。



一、概述

- β -内酰胺类抗生素的选择性：
- 哺乳动物细胞无细胞壁；
- 细菌细胞有细胞壁：
 - G^+ 的细胞壁黏肽含量比 G^- 高；
 - 青霉素对 G^+ 的活性比较高。





二、青霉素类

(一) 天然青霉素

(二) 半合成青霉素

1、耐酸青霉素

2、耐酶青霉素

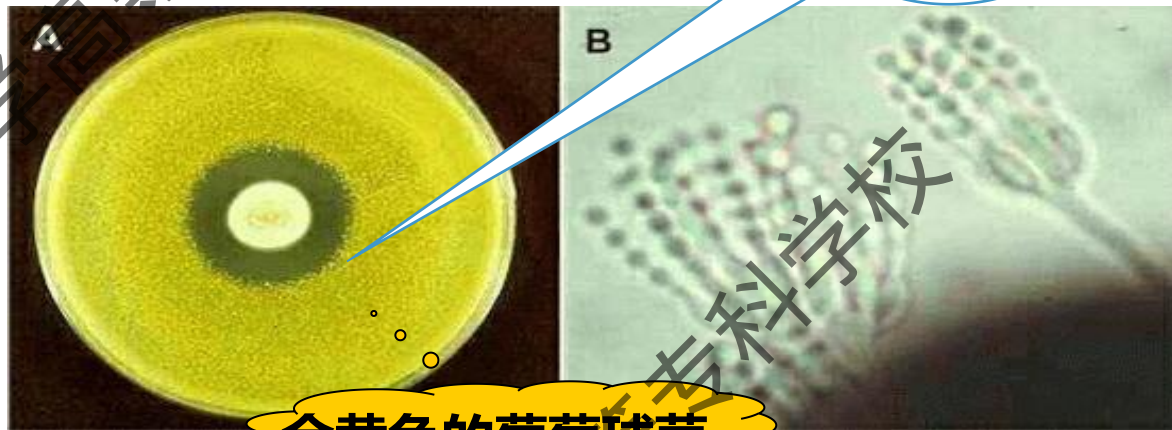
3、广谱青霉素



二、青霉素类 - 天然青霉素类

(一) 天然青霉素的发现

天然青霉素（由青霉菌发酵产生的）



青色的
霉菌--青
霉菌

金黄色的葡萄球菌

英国伦敦玛丽医院实验室
工作

- 1928年，英国细菌学家弗莱明在实验室中的无意发现。
- 1929年，弗莱明发表论文报告了他的发现。



二、青霉素类 - 天然青霉素类

- **1928年**，英国细菌学家弗莱明在实验室中的无意发现。
- **1929年**，弗莱明发表论文报告了他的发现。
- **1935年**，英国病理学家**弗洛里**和侨居英国的德国生物化学家**钱恩**合作，解决了青霉素不能浓缩的问题。
- **1945年**，弗莱明、弗洛里和钱恩共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。

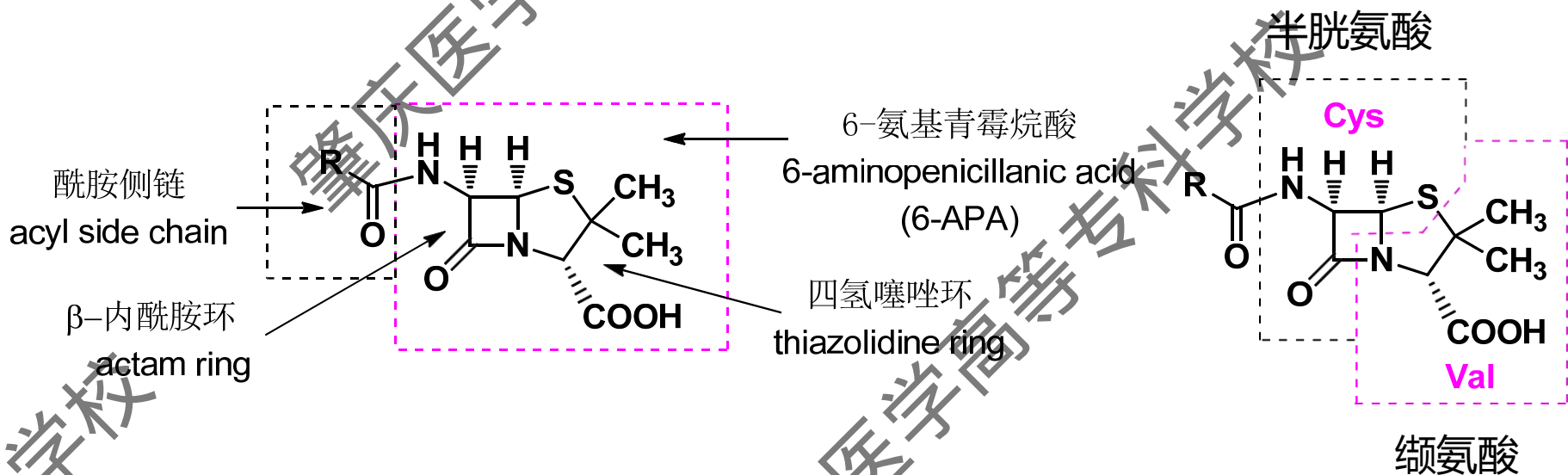


二、青霉素类 - 天然青霉素类



隨身課堂

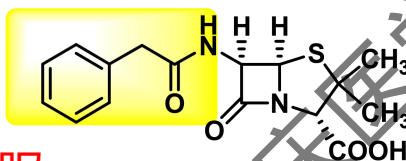
青霉素的结构特征分析



二、青霉素类 - 天然青霉素类

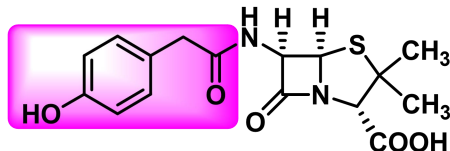
1、天然青霉素

- 从青霉素培养液和头孢菌素发酵液中得到共七种。
- 苄青霉素(青霉素G, Penicillin G)具有临床应用价值, 第一个临床应用的抗生素, 生物发酵得到。

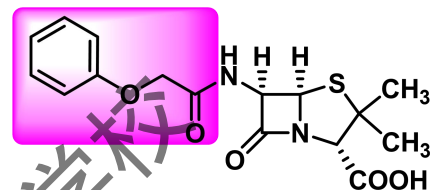


不能口服

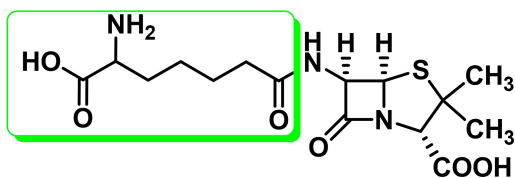
青霉素G



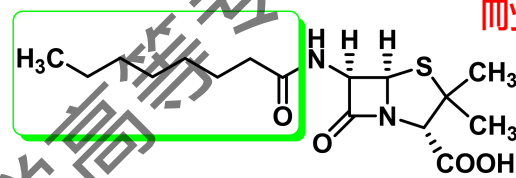
青霉素X



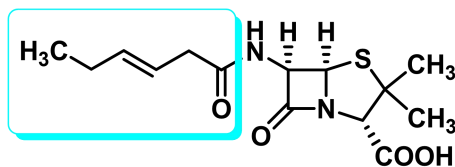
青霉素V



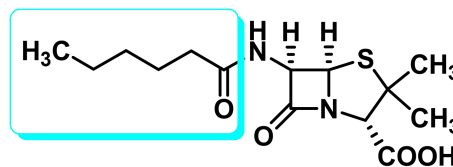
青霉素N



青霉素K 不稳定



青霉素F



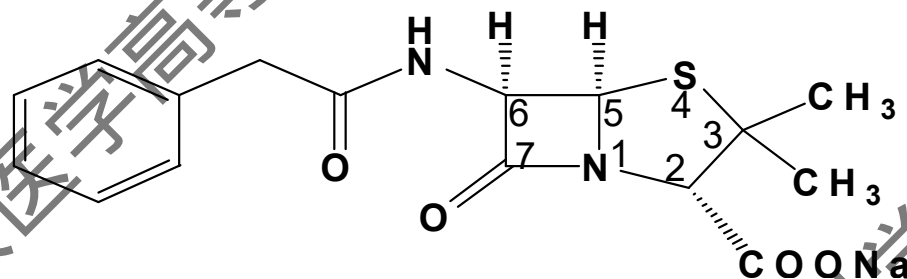
双氢青霉素

耐酸可用于口服



二、青霉素类 - 天然青霉素类

典型药物：青霉素钠 (Benzylpenicillin sodium)



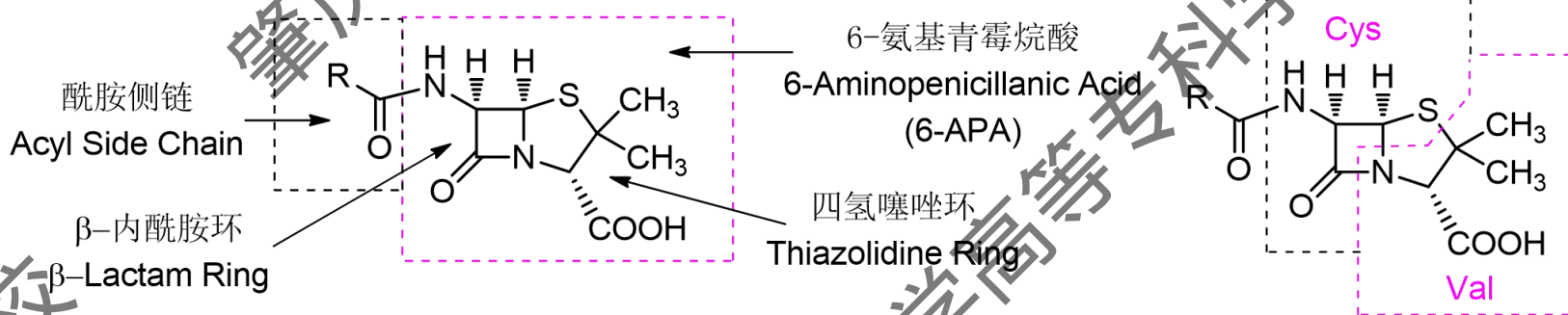
化学名：(2*S*, 5*R*, 6*R*) -3, 3-二甲基-6- (2-苯乙酰氨基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-甲酸钠

又名苄青霉素钠、青霉素G钠



二、青霉素类 - 天然青霉素类

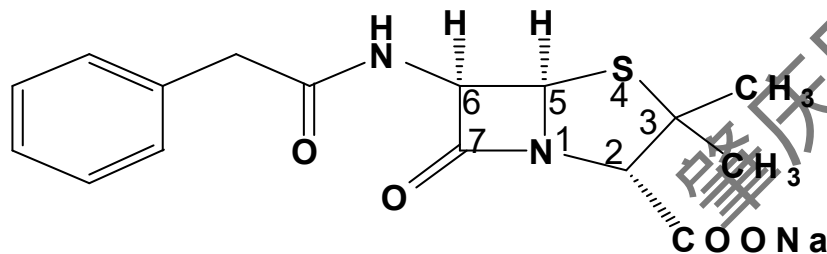
❖ **青霉素G**是第一个用于临床的抗生素，**青霉素钠**是青霉素G的钠盐，不能口服，因为胃酸会导致酰胺侧链水解和 β -内酰胺环开环而失去活性。



由 **β -内酰胺环**、**五元氢化噻唑环**及**酰胺侧链**构成 (**6-氨基青霉素烷酸, 6-APA**)



(一) 青霉素的稳定性

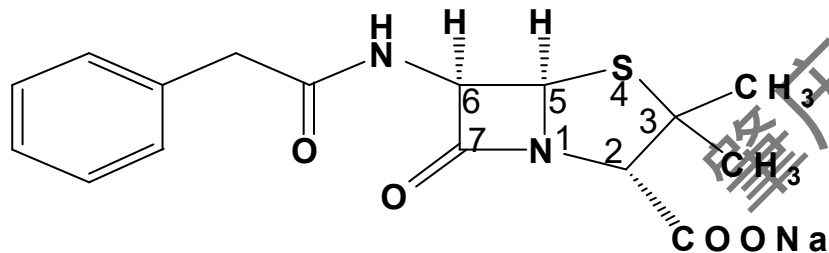


1. 青霉素不稳定的结构因素:

- (1) 母核张力较大 (与五元环结合)
- (2) β -内酰胺环的羰基与 N_1 原子上的孤电子对不能共轭 (不在同一平面上)



(一) 青霉素的稳定性



2.青霉素不稳定的外因:

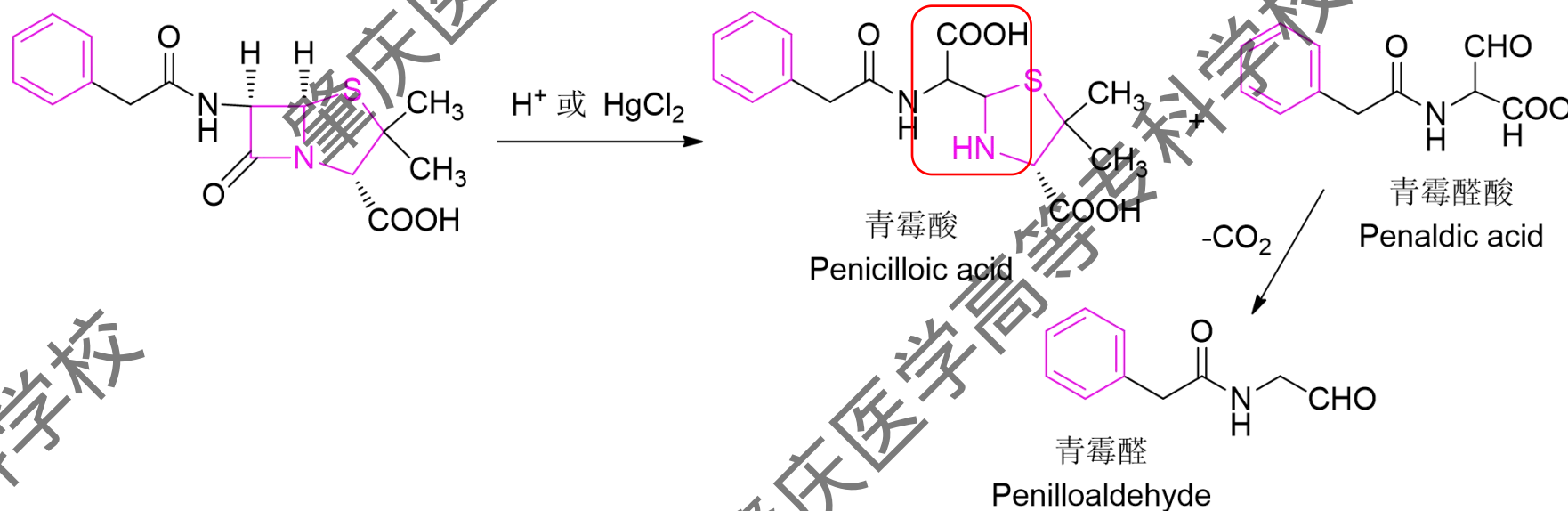
酸、碱、 β -内酰胺酶的条件下均易发生分解与聚合反应。

临床合理用药中
需注意考虑其稳定性



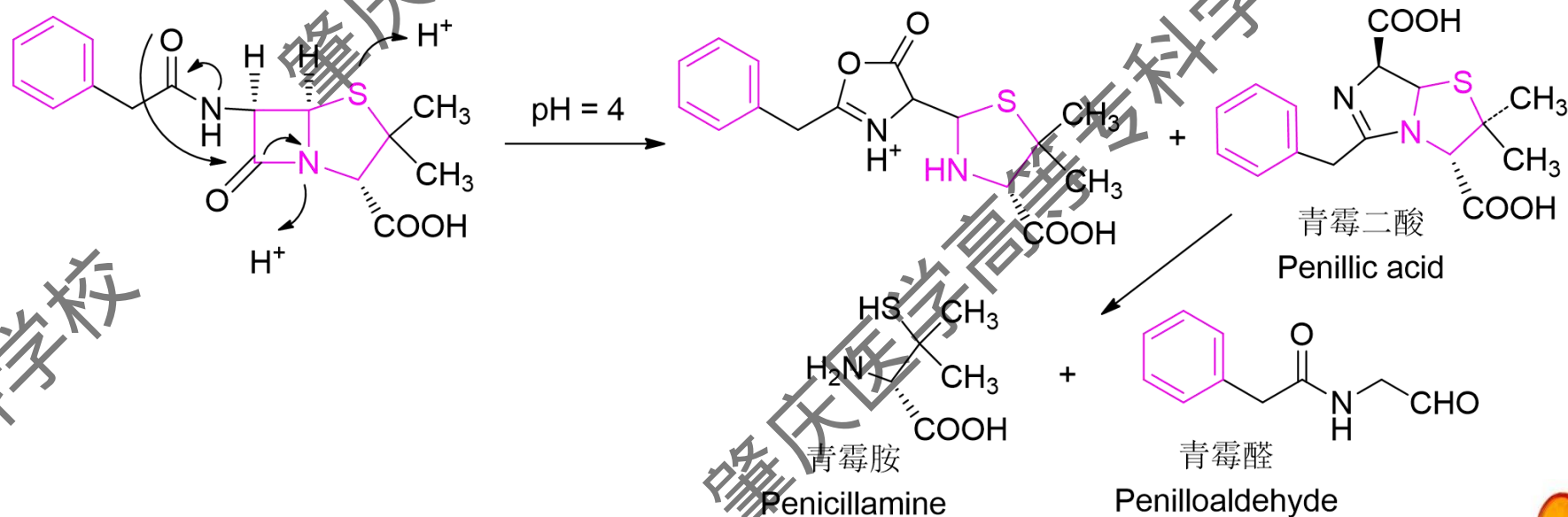
(一) 青霉素的稳定性

强酸或二氯化汞条件：发生裂解，生成：青霉酸和青霉醛酸。
青霉醛酸不稳定，释放出二氧化碳，生成青霉醛。



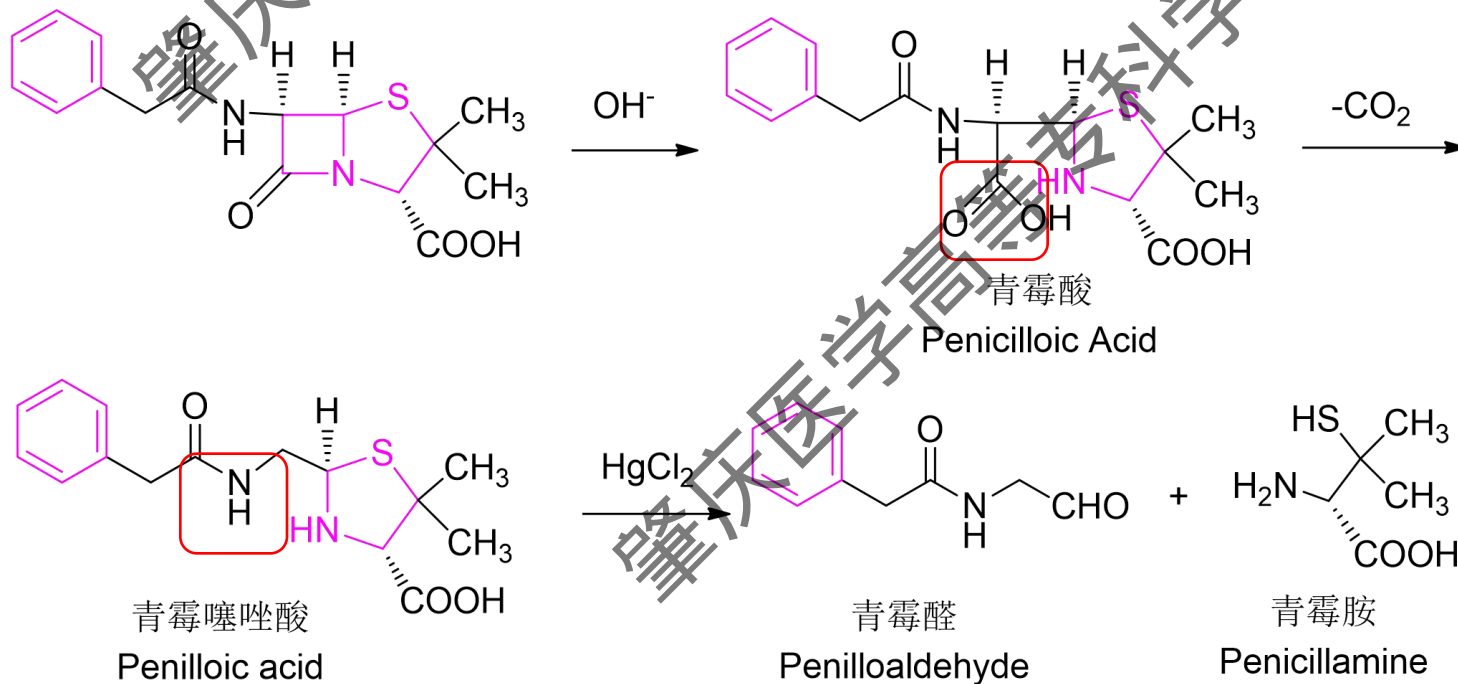
(一) 青霉素的稳定性

稀酸溶液中 (pH 4.0) 室温条件：侧链上羰基氧原子上的孤对电子作为亲核试剂进攻 β -内酰胺环，生成中间体，再经重排生成青霉二酸，青霉二酸可经进一步分解生成青霉胺和青霉醛。



(一) 青霉素的稳定性

碱性条件（或酶的作用）：碱性基团或酶中亲核性基团向 β -内酰胺环进攻，生成青霉酸。青霉酸加热时易失去二氧化碳，生成青霉噻唑酸，遇二氯化汞后，青霉噻唑酸进一步分解生成青霉胺和青霉醛。



(二) 青霉素的临床应用及特点

- 临床上主要用于革兰氏**阳性**球菌例如链球菌、肺炎球菌、敏感的葡萄球菌等引起的全身或严重的局部感染。
- **优点：**副作用小。
- **缺点：**不能口服给药，只能注射给药，常用钠盐或钾盐。水溶液在室温下易分解，用粉针，注射前新鲜配制。
- (胃酸导致 β -内酰胺环开环和侧链水解，失去活性)



(二) 青霉素的临床应用及特点

• 缺点:

- 体内作用时间短，每天至少注射两次；肌注疼痛。
- 耐药性：长期使用过程中，细菌逐渐产生一些分解酶，如 β -内酰胺酶，产生耐药性。
- 某些病人中易引起过敏反应，严重时会导致死亡(皮试针)。



(二) 青霉素的临床应用及特点

- β -内酰胺类抗生素的过敏反应的过敏源
- 1 .外源性过敏源: 蛋白多肽和青霉噻唑蛋白
 - (生物合成中引入)
- 2 .内源性过敏源: β -内酰胺环开环聚合生成的
- 高分子聚合物 (如青霉素聚合物、头孢噻肟聚合物)

药品质量标准[检查]项目之一;
分子排阻色谱法



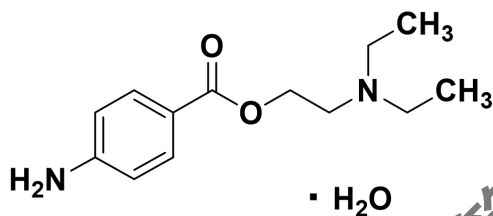
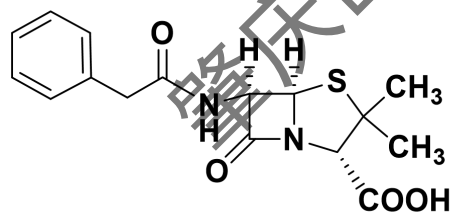
(三) 延长青霉素钠作用时间的方法

- 与分子较大的胺制成难溶性盐，肌注后可缓慢吸收，作用时间延长，但血药浓度不高，不用于严重感染—普鲁卡因青霉素、苄星西林；
- 1、为提高其生物利用度，将青霉素G的羧基酯化做成前药，延长作用时间—醋甲西林。

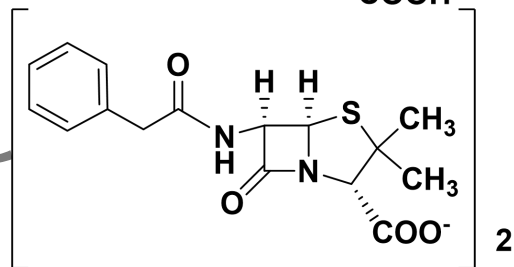


(三) 延长青霉素钠作用时间的方法

- 2、与**丙磺舒**合用，降低青霉素G的排泄速度。
- 3、为了减小青霉素G对皮肤的刺激性，可将其与分子量较大的胺制成难溶性盐，如普鲁卡因青霉素和苄星青霉素。



普鲁卡因青霉素



苄星青霉素



二、青霉素类 - 半合成青霉素类

应用青霉素的缺点：抗菌谱较窄、易产生耐药性、对酸不稳定、有严重过敏反应（使用时，须先皮试）。

半合成青霉素

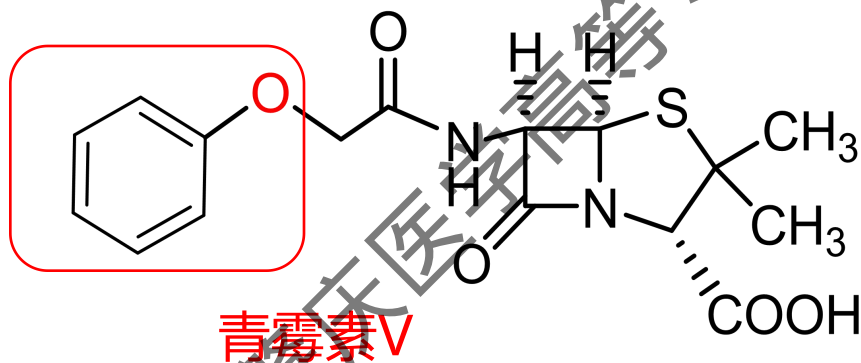
- 口服的耐酸青霉素
- 耐酶青霉素
- 广谱青霉素 G^+ , G^-



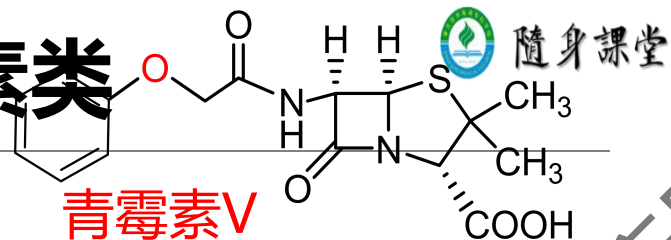
二、青霉素类 - 半合成青霉素类

(一) 耐酸青霉素

- 由青霉素V：抗菌活性低，具有耐酸性的特点，不易被胃酸破坏，可以口服得到启发。
- （氧原子的存在，可降低羰基上氧的电子云密度，阻碍了青霉素的电子转移重排，不能生成青霉二酸，增加了对酸的稳定性。）

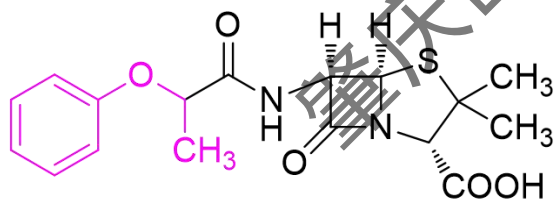


二、青霉素类 - 半合成青霉素类

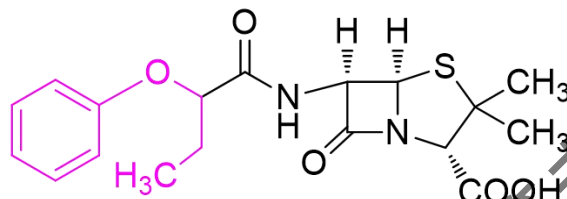


(一) 耐酸青霉素

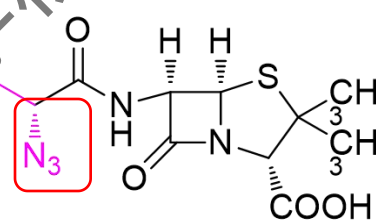
- 设计合成了在酰胺基 α 位引入吸电子基团 (O、N、X) 的化合物，如非奈西林、丙匹西林和阿度西林，口服吸收良好。



非奈西林



丙匹西林



阿度西林

口服吸收良好，血药浓度比青霉素V高，持续时间比青霉素长。

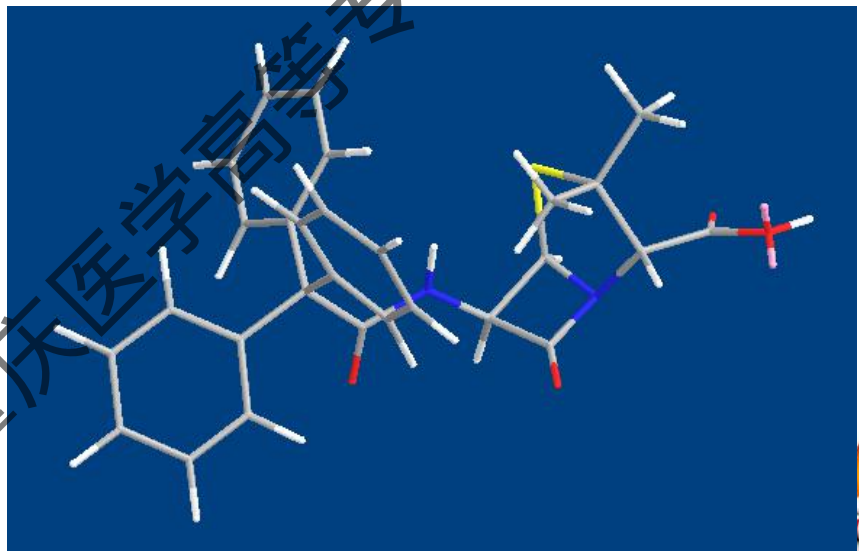
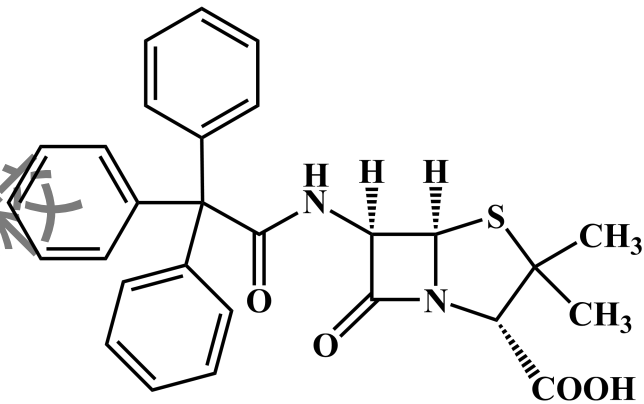
口服比青霉素V好，抗菌谱相似，对流感嗜血杆菌的活性更强。



二、青霉素类 - 半合成青霉素类

(一) 耐酶青霉素

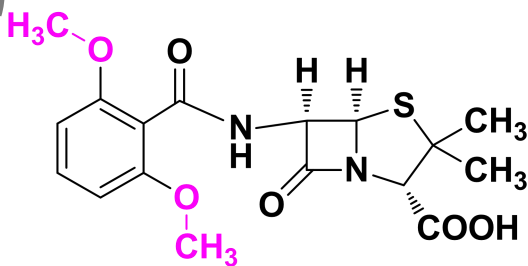
- ❖ 由于金黄色葡萄球菌等细菌能产生 β -内酰胺酶，使青霉素分解失去活性。
- ❖ 最早发现**三苯甲基青霉素**可耐酶，由于**三苯甲基**的空间位阻，阻止了化合物与酶活性中心的结合。



二、青霉素类 - 半合成青霉素类

(一) 耐酶青霉素

- 甲氧西林 (meticillin) 侧链苯甲酰胺基中羰基的邻位有两个位阻较大的甲氧基，起到阻止其与青霉素酶结合的作用。是第一个用于临床的耐酶青霉素。



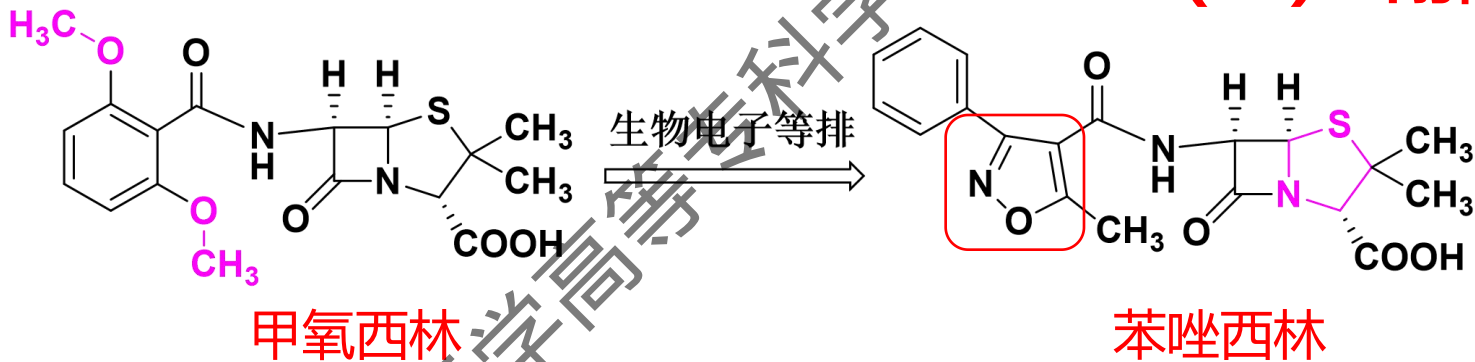
甲氧西林

- ❖ 甲氧西林对酸不稳定，不能口服给药，抗菌活性低。
- ❖ 随着临床的广泛使用出现了耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌，这种耐药菌株是通过对其蛋白质结合部位 (PBP) 进行修饰，而使细菌对药物不敏感所致。



二、青霉素类 - 半合成青霉素类

(一) 耐酶青霉素

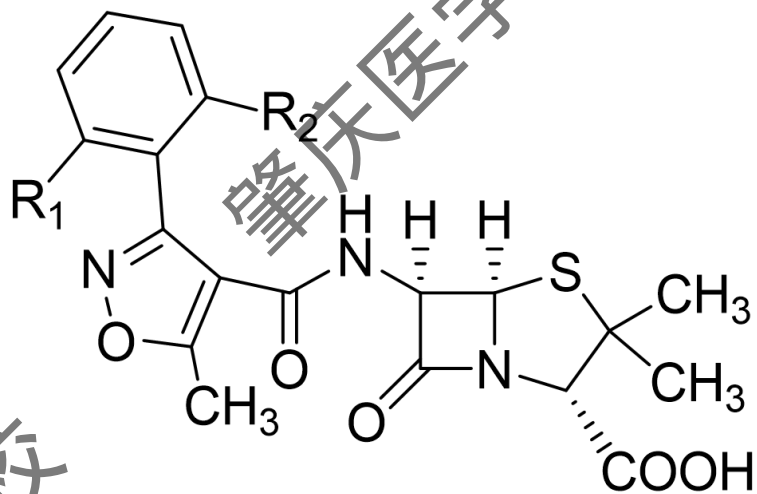


- 以**异噁唑**取代甲氧西林的苯环，同时在C-3和C-5分别以**苯基和甲基**取代，苯基兼有吸电子和空间位阻的作用，这样得到的苯唑西林**不仅能耐酶，还能耐酸**，抗菌作用也比较强。
- 苯唑西林钠可以口服和注射给药， $t_{1/2}$ 较短。主要用于耐青霉素G的金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的周围感染。



(二) 耐酶青霉素

❖ 在青霉素6位侧链酰胺基上引入具有较大空间位阻的基团，阻止药物与酶的活性中心作用，保护药物分子中的β-内酰胺酶。



苯唑西林
氯唑西林
氟氯西林
双氯西林

$R_1 = H$

$R_2 = H$

$R_1 = H$

$R_2 = Cl$

$R_1 = F$

$R_2 = Cl$

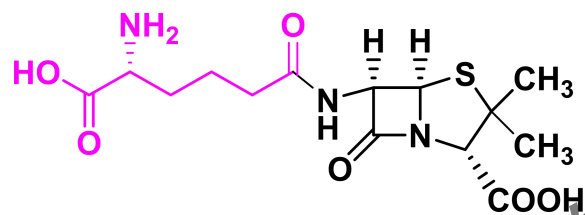
$R_1 = Cl$

$R_2 = Cl$

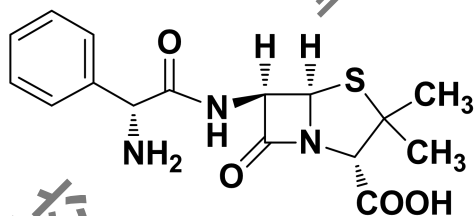
苯唑西林：第一个耐酶、耐酸的青霉素，可口服、注射，引入苯甲异噁唑环是重大进展。



(三) 广谱半合成青霉素



青霉素N



氨苄西林

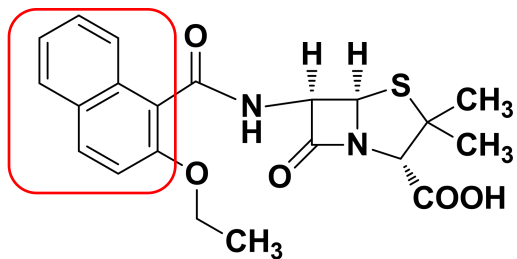
• C6位有D- α -氨基己二酸单酰胺侧链，对G⁻菌的作用远低于青霉素G，但对G⁺菌的效用则优于青霉素G；其侧链**氨基为亲水性**，是产生对革兰阴性菌活性的重要基团。

- ❖ 口服生物利用度差，注射给药。
- ❖ 用于心内膜炎、脑膜炎、败血症等。

在青霉素酰基 α 位引入**极性亲水性**基团-NH₂、-COOH、-SO₃H等，发展了广谱的半合成青霉素。P314



(二) 耐酶青霉素



萘夫西林 nafcillin

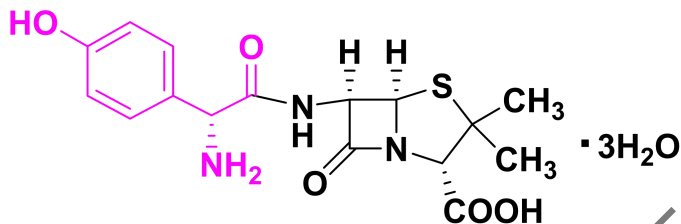
- 引入萘环，耐酶，对酸稳定，对耐青霉素G的金黄色葡萄球菌的作用比甲氧西林强3倍。

美西林 mecillinam

- ❖ C-6位引入萘环，增加了对 β -内酰胺酶的稳定性，主要作用于革兰阴性菌，对革兰阳性菌弱。



(三) 广谱半合成青霉素



阿莫西林 **amoxicillin**

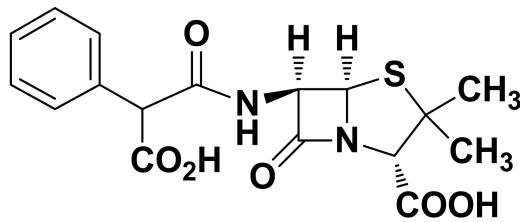
❖ 侧链为**对羟基苯甘氨酸**，带有**氨基**，有一个手性碳原子，临床用其右旋体，即**R**-构型。

❖ **广谱**，对G⁺菌的抗菌作用与青霉素相同或稍低，对G⁻菌如淋球菌、流感杆菌、百日咳杆菌、大肠杆菌等的作用较强，但易产生耐药性。

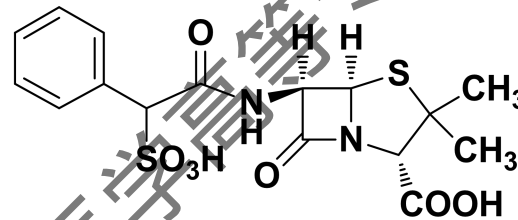


(三) 广谱半合成青霉素

- 用**羧基**或**磺酸基**代替氨基得到羧苄西林或磺苄西林，对铜绿假单胞菌和变形杆菌有较强的作用；
- 将氨苄西林或阿莫西林的侧链用脂肪酸、芳香酸、芳杂环酸酰化时，可显著扩大抗菌谱，尤其对铜绿假单胞菌有效。



羧苄西林



磺苄西林



(三) 广谱半合成青霉素

• 广谱半合成青霉素的构效关系

甲基或甲氧基
取代活性降低

四元环及五元环的
并合是活性必需的

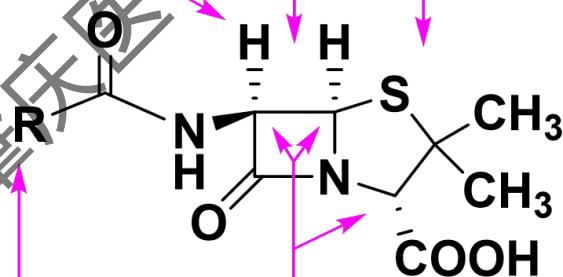
此二个甲基不
是活性必需的

变为硫代酸或酰胺
活性降低，还原为
醇则失去抗菌活性

羧基是保持活性的必需
基团，简单酯化后成为
前药，可改善口服吸收

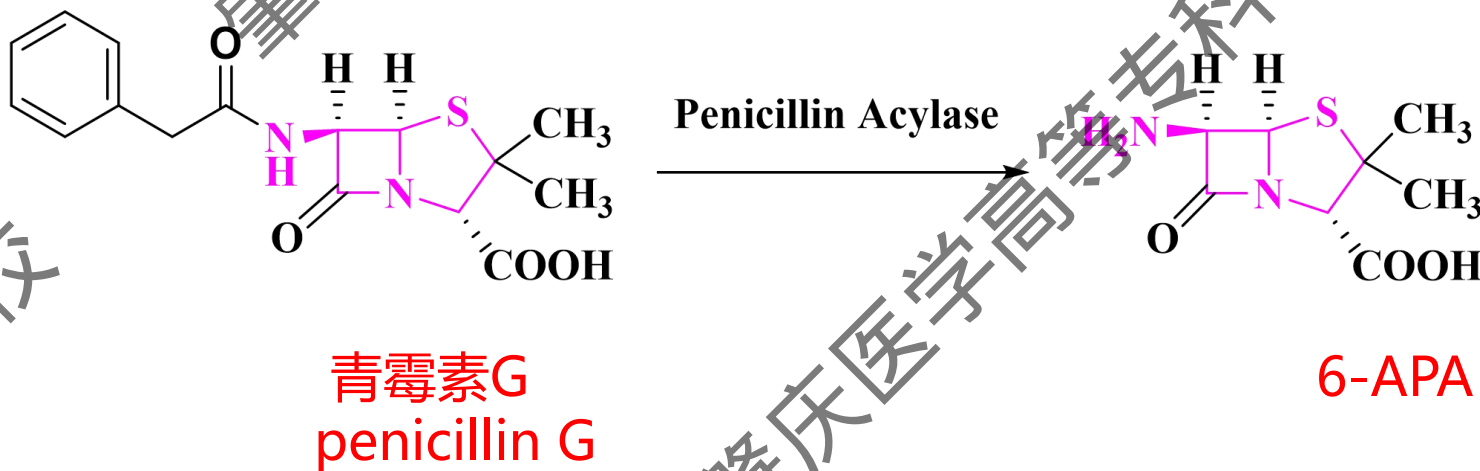
三个手性中心
为活性所必需

6位侧链是结构修饰
的主要部位，能产
生各式各样的作用

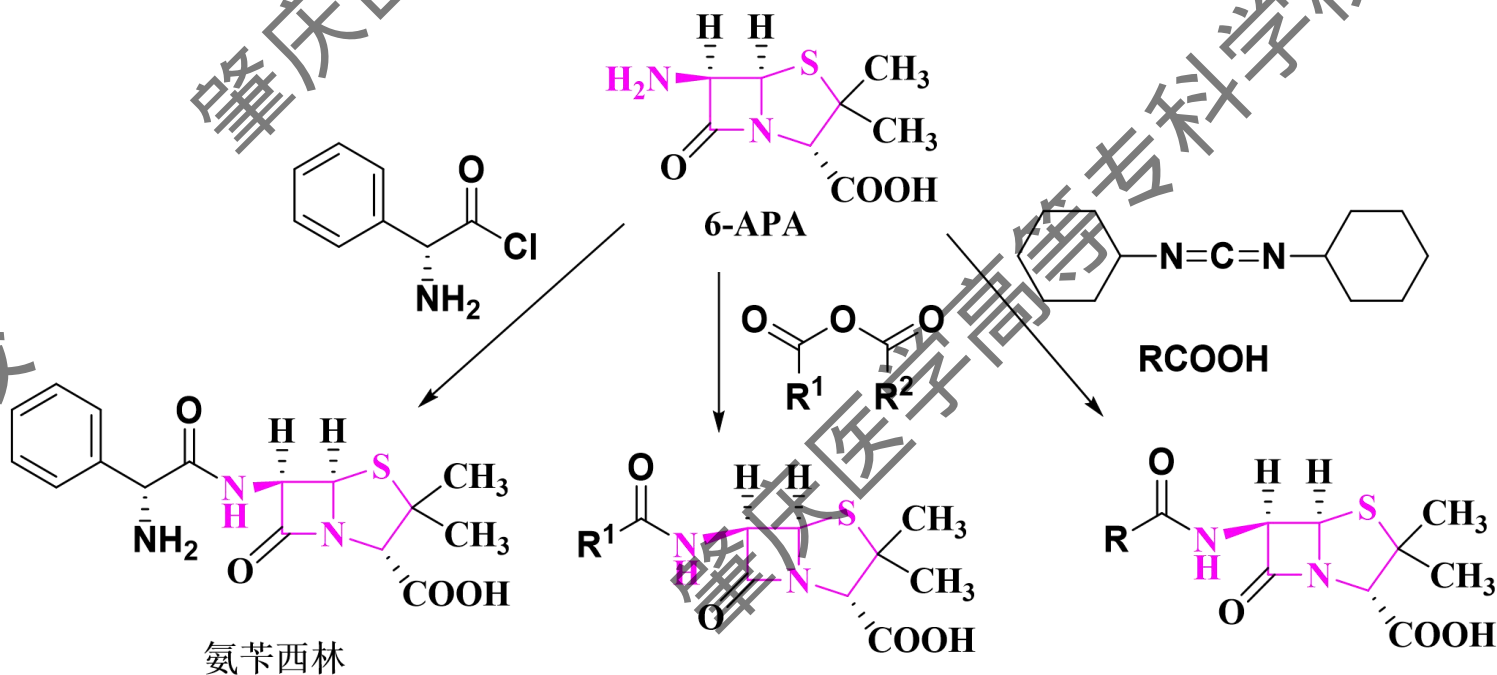


(四) 半合成青霉素的制备方法

利用青霉素 G 为原料，在偏碱性条件下，经青霉素酰化酶进行酶解，生成 6-氨基青霉烷酸（6-APA），是半合成青霉素的主要中间体。

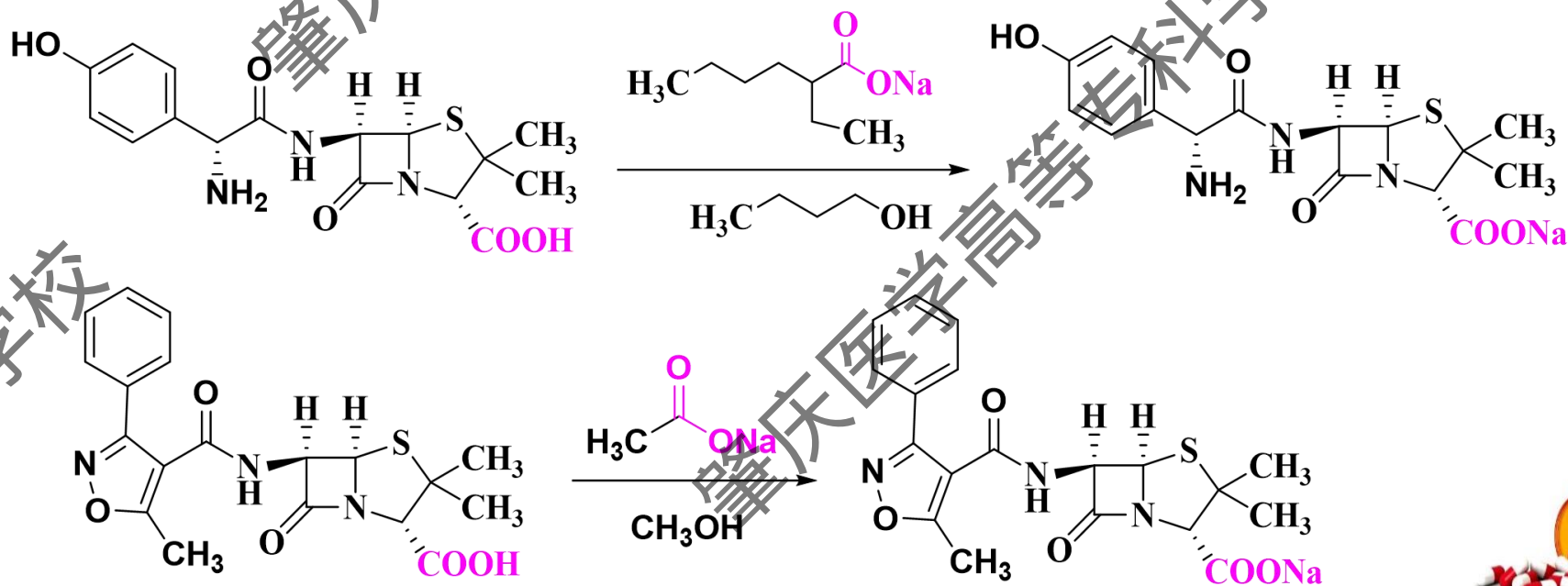


得到6-APA后，再与相应的侧链酸进行缩合，即可制得各种半合成青霉素。其缩合方法通常有三种。①酰氯法：是较常用的方法，将侧链酸制成酰氯，在低温、中性或近中性（pH 6.5~7.0）条件下进行；②酸酐法：将侧链酸制成酸酐或混合酸酐来进行反应；③DCC法：将侧链酸和6-APA在有机溶剂中进行缩合，以*N,N*-二环己碳亚胺（DCC）作为缩合剂。



(四) 半合成青霉素的制备方法

临床上半合成青霉素衍生物均是使用其钠盐或钾盐，由于 β -内酰胺环对碱不太稳定，因此若采用氢氧化钠或氢氧化钾进行成盐反应时，必须十分小心地进行。对碱不太稳定的半合成青霉素，可通过与**有机酸盐**（如乙酸钠等）反应成盐。



三、头孢菌素类

天然头孢菌素：头孢菌素C和头霉素C

- 由头孢菌属真菌产生的头孢菌素C、N和P，抗菌活性比较低。

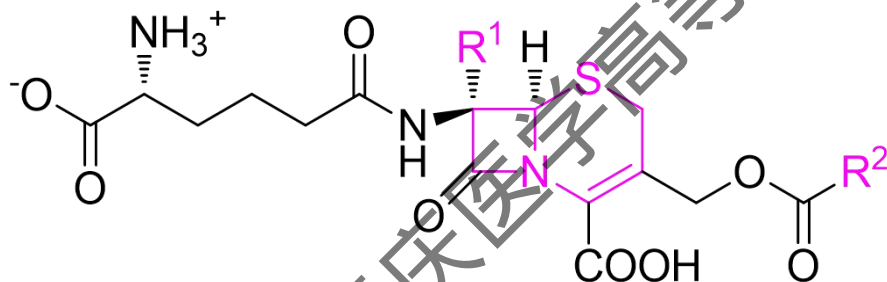
半合成头孢菌素：

- 以天然头孢菌素作为**先导化合物**进行结构改造，增强抗菌活性，扩大抗菌谱，发展了第一、二、三、四代头孢菌素。



三、头孢菌素类

- 天然头孢菌素：头孢菌素C和头霉素C



头孢菌素C
Cephalosporin C

$R^1 = H$, $R^2 = CH_3$

头霉素C
Cephameycin C

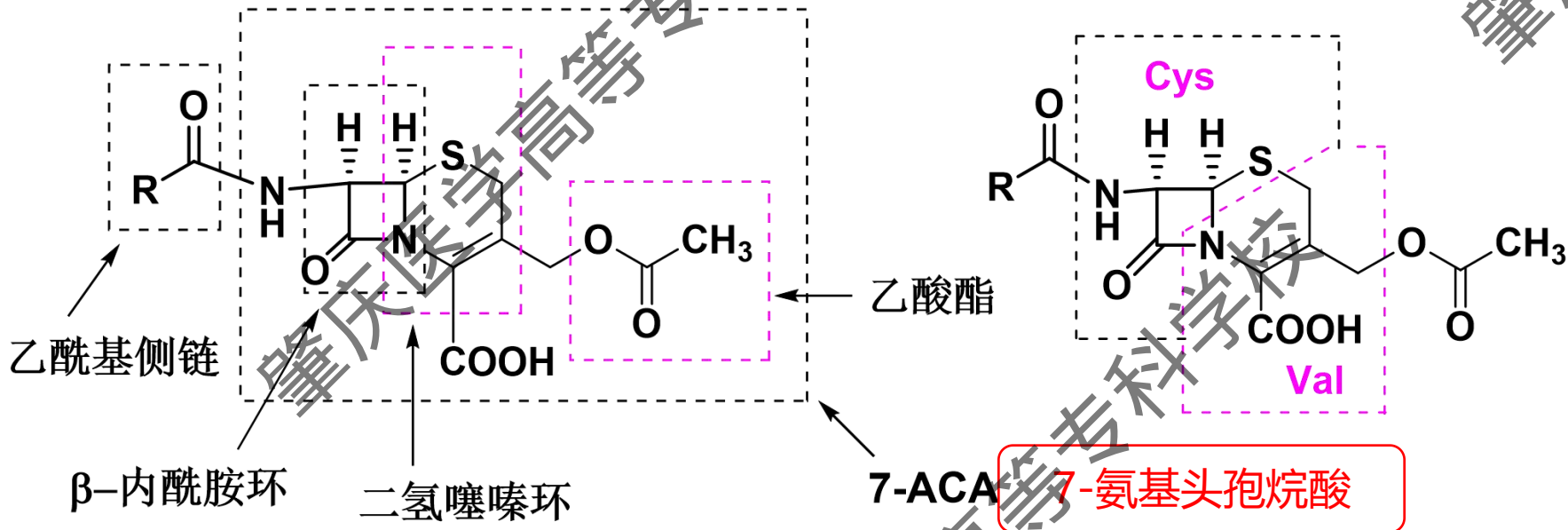
$R^1 = OCH_3$, $R^2 = NH_2$

- 头孢菌素C抗菌活性虽低，但抗菌谱广，对革兰阴性菌有抗菌活性；对酸较稳定，可口服；毒性较小，与青霉素很少或无交叉过敏反应。
- 头霉素C对 β -内酰胺酶较稳定。两者的抗菌活性都比半合成头孢菌素少，在临床上几乎没有应用。



三、头孢菌素类

(一)、头孢菌素类的结构特征



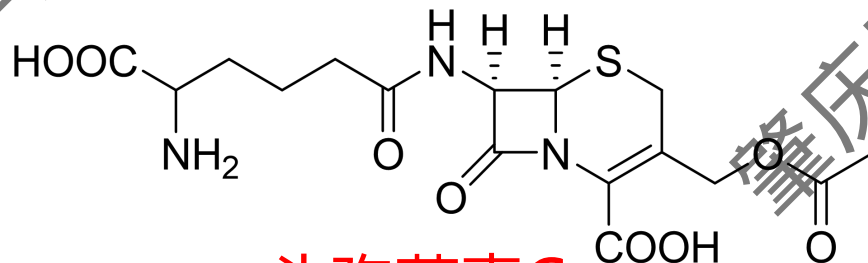
1、稳定性比青霉素类更稳定

“四元环骈合六元”的稠合体系受到的张力比青霉素母核的环张力小，C-2和C-3的双键可与N-1的未共用电子对共轭。

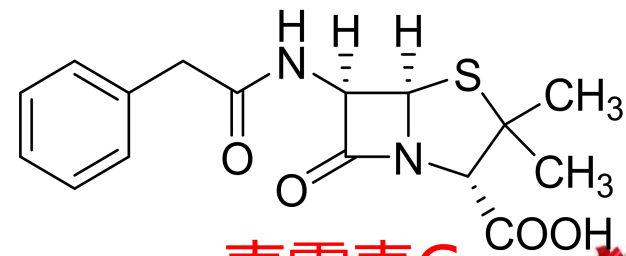


(二)、头孢菌素类的稳定性

- 头孢菌素类：四元环骈合六元环
- 青霉素类：四元环骈合五元环
- 头孢菌素比青霉素类**稳定**：
 - 头孢菌素类稠合体系受到的环张力小；
 - 头孢菌素类 β -内酰胺环上的N-1的孤对电子可以与氢化噻嗪环上的双键（C-2, C-3）形成共轭。



头孢菌素C

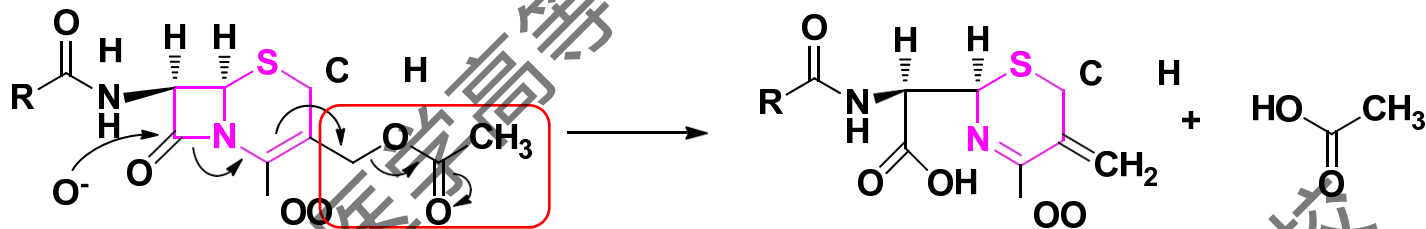


青霉素G



三、头孢菌素类

(二)、头孢菌素类的稳定性



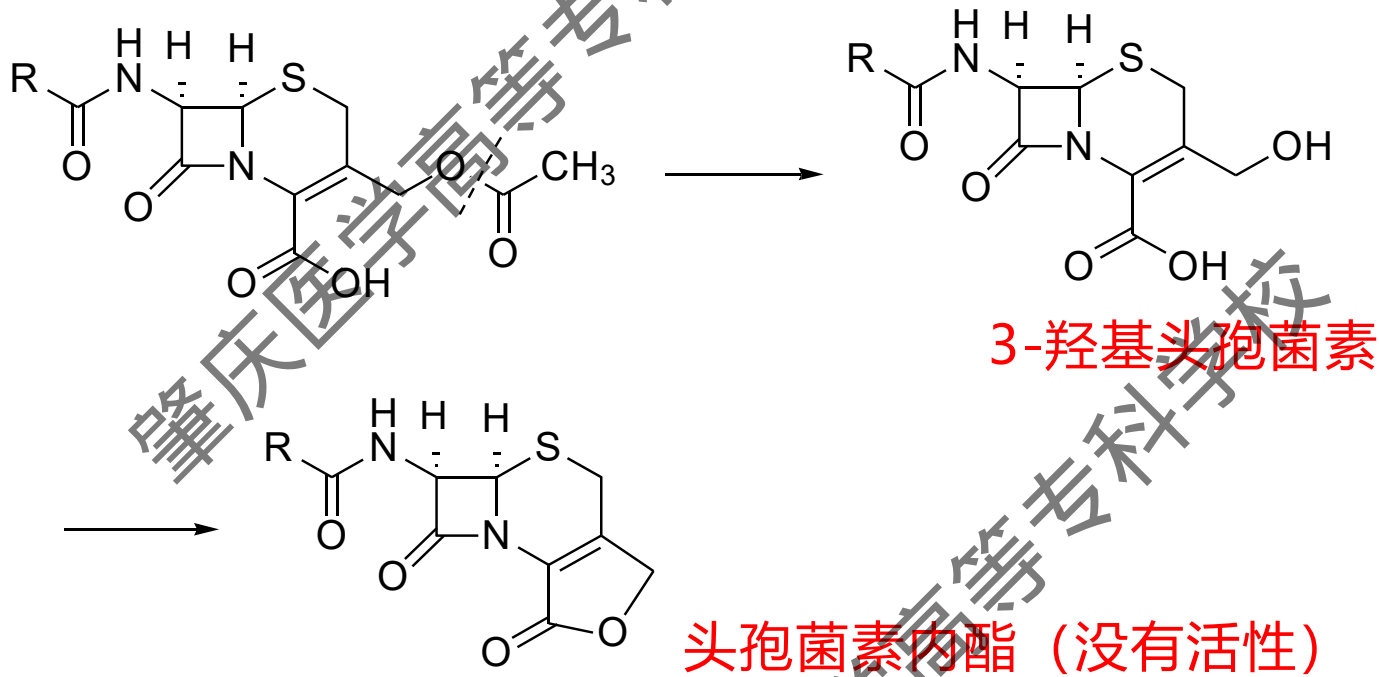
活性降低的原因：C-3 位的乙酰氧基为一个较好的离去基团，与 C-2和C-3间的双键以及β-内酰胺环的氮原子形成一个较大的共轭体系，使β-内酰胺环的羰基易受亲核试剂的进攻，导致β-内酰胺环开环，活性降低。

- 配成水溶液注射剂后，需要保存在冰箱里。



三、头孢菌素类

(二)、头孢菌素类的稳定性



活性降低的原因：体内的酶能水解C-3位的酯基，生成活性较小的C-3羟基化合物，该羟基和C-2位的羧基处于双键的同一侧，易形成**内酯环**，而导致失去抗菌活性。



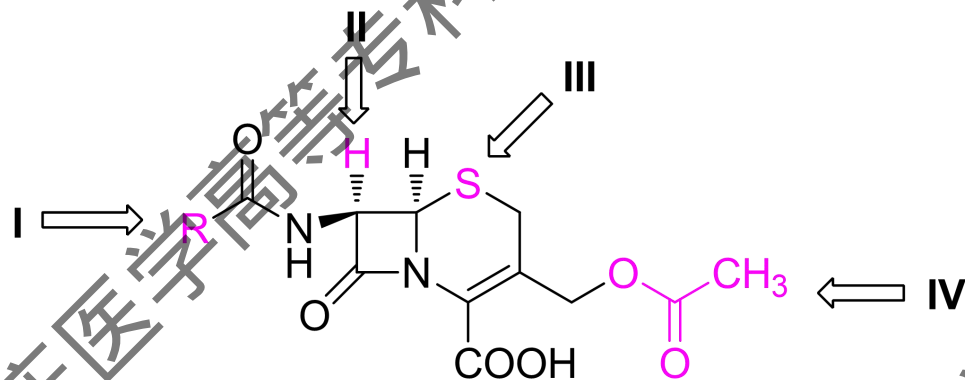
三、头孢菌素类

(二)、头孢菌素类的稳定性

过敏性反应发生率较青霉素类低，且彼此不引起交叉过敏反应：研究认为由于头孢菌素类过敏反应中没有共同的抗原决定簇，因 β -内酰胺环开裂后不能形成稳定的头孢噻嗪基，而是生成以侧链（R）为主的各异的抗原簇，这表明各个头孢菌素之间，或头孢菌素类和青霉素类之间，只要侧链（R）不同，就不可能发生交叉过敏反应。



(三) 半合成头孢菌素的发展



由7-ACA进行半合成的 β -内酰胺类抗生素的研究是发展得比较迅速的一个领域。从头孢菌素类的结构出发，可进行结构改造的位置有四处：(I) 7-酰氨基部分；(II) 7- α 氢原子；(III) 环中的硫原子；(IV) 3-位取代基。

I 是抗菌谱的决定性基团；II 能影响对 β -内酰胺酶的稳定性；III 对抗菌效力有影响；IV 能影响抗生素效力和药物动力学的性质。



(三) 半合成头孢菌素的发展

头孢菌素类在发展过程中，按其发明年代的先后和抗菌性能的不同，在临床上常将头孢菌素划分为一、二、三、四、五代。

第一代头孢菌素类是60年代初开始上市的。第一代头孢菌素虽耐青霉素酶，但不耐 β -内酰胺酶，主要用于耐青霉素酶的金黄色葡萄球菌等敏感的革兰氏**阳性**球菌和某些革兰氏**阴性**球菌的感染。

第二代头孢菌素类对革兰阳性菌的**抗菌效能**与第一代相近或较低，而对革兰**阴性**杆菌的作用较好，对多数 β -内酰胺酶稳定，抗菌谱较第一代广。



(三) 半合成头孢菌素的发展

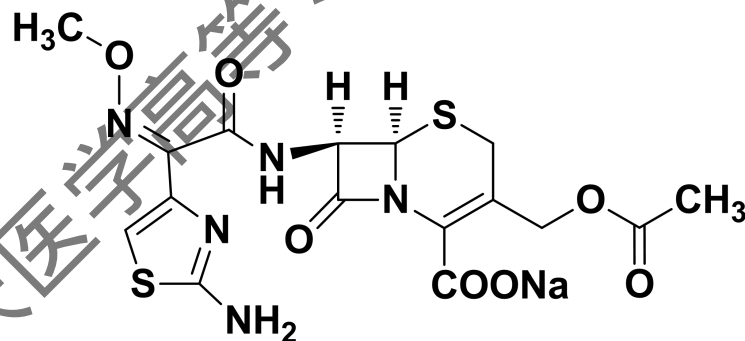
第三代头孢菌素类对革兰阳性菌的抗菌效能普遍低于第一代（个别品种相近），对革兰阴性菌的作用较第二代头孢菌素类更为优越。抗菌谱扩大，对铜绿假单胞菌、沙雷杆菌、不动杆菌等有效；耐酶性能强，可用于对第一代或第二代头孢菌素类耐药的一些革兰阴性菌株。

第四、五代头孢菌素类的3位含有带正电荷的季铵基团，正电荷增加了药物对细胞膜的穿透力，具有较强的抗菌活性。



(四) 典型药物：头孢噻肟钠

• 头孢噻肟钠 cefotaxime sodium

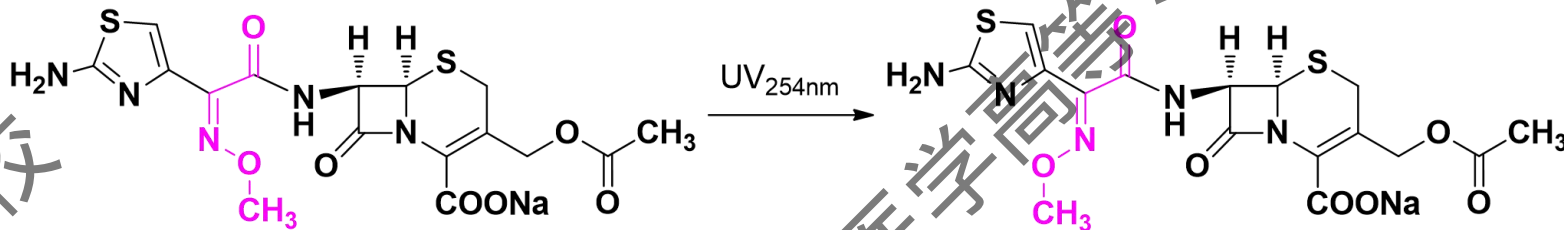


- ❖ **结构特点：**第一个临床使用的第三代头孢菌素类。其7位侧链的 α 位是**顺式甲氧肟基**，同时连有一个**2-氨基噻唑基**团。甲氧肟基增加对 β -内酰胺酶的稳定性，而2-氨基噻唑基团可以增加药物与细菌青霉素结合蛋白的亲和力，从而使本品具有**耐酶**和**广谱**的特点。



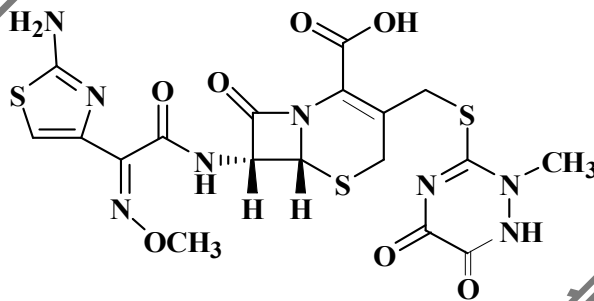
(四) 典型药物：头孢噻肟钠

- ❖ **稳定性：**本品结构中的**甲氧肟基**通常是顺式构型 (*cis*)，其抗菌活性是反式异构体 (*trans*) 的40~100倍。在光照下，顺式异构体会向反式异构体转化。因此，本品需避光保存，临用前加注射水溶解后立即使用。



(四) 典型药物：头孢噻肟钠

- ❖ 体内稳定性：C-3位上的乙酰氧基在血清中易被水解代谢，设计出7位侧链相同，3位取代基不同的药物，如头孢唑肟、头孢曲松、头孢甲肟。

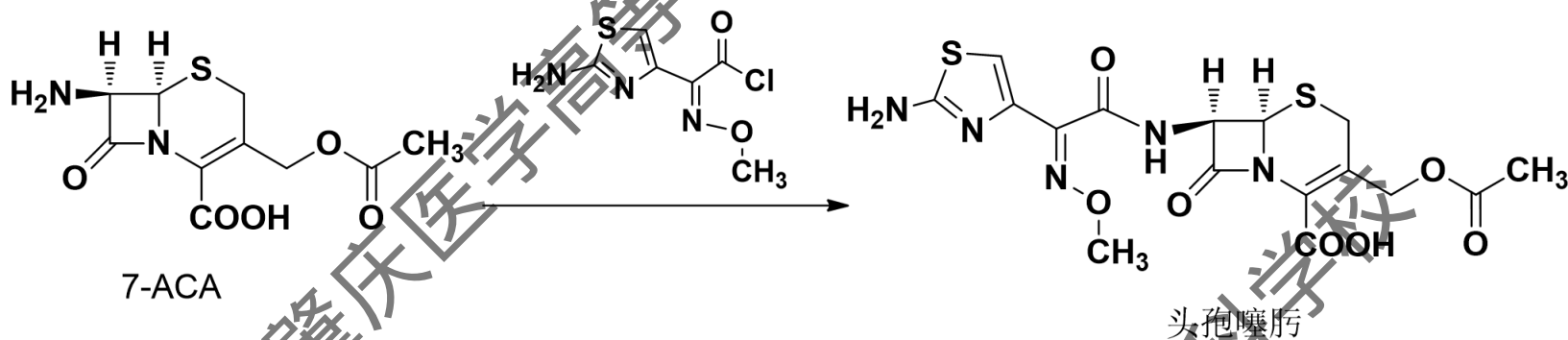


头孢曲松



(四) 典型药物：头孢噻肟钠

❖ **头孢噻肟的合成**是以7-ACA和相应的侧链反应获得。



❖ **临床应用：**本品对G⁻菌的抗菌活性高于第一代、第二代头孢菌素类，尤其对肠杆菌作用强。对大多数厌氧菌有强效抑制作用。用于治疗敏感细菌引起的败血症、化脓性脑膜炎，呼吸道、泌尿道、生殖器等部位的感染。

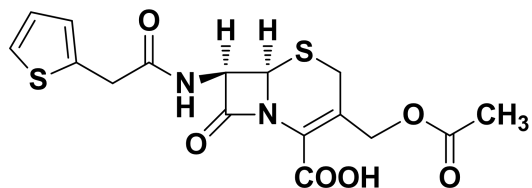


(五) 常见的头孢菌素类抗生素

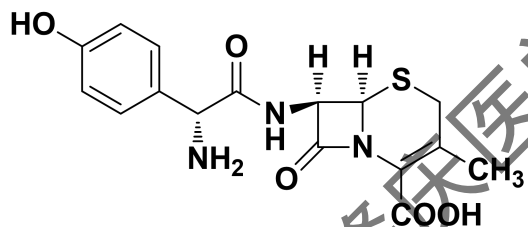
P320



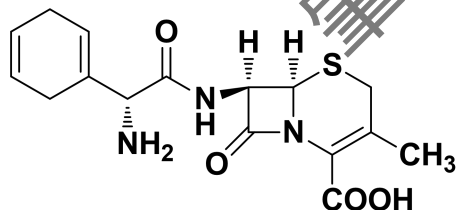
隨身課堂



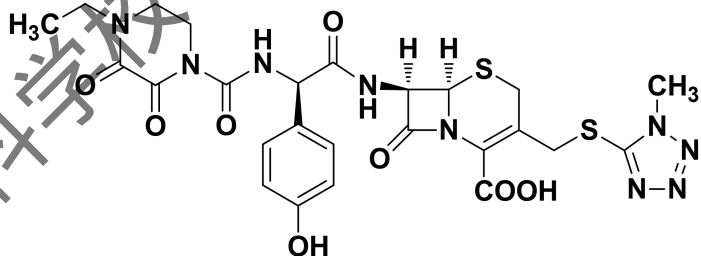
头孢噻吩 (cefalotin)：第一个用于临床的半合成头孢菌素，用钠盐，耐酶，注射给药。主要用于革兰阳性菌。



头孢羟氨苄 (cefadroxil)：在头孢氨苄侧链苯基的C4位引入羟基而得，可口服或注射给药，血药浓度高而持久。



头孢拉定 (cefradine)：可口服或注射给药，对耐药金葡菌和耐药杆菌均有效。



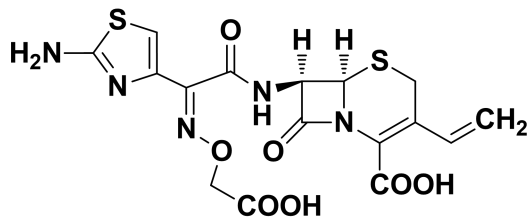
头孢哌酮 (cefoperazone)：注射给药，对 β -内酰胺酶很稳定。广谱，对铜绿假单胞菌活性优于其他头孢菌素类。



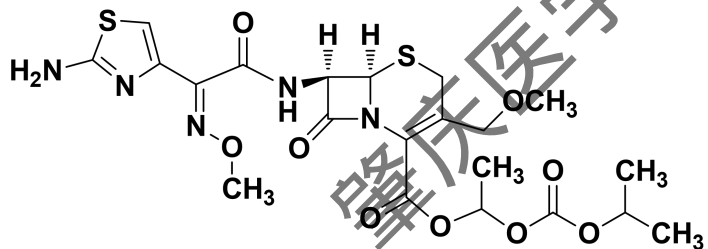
P320



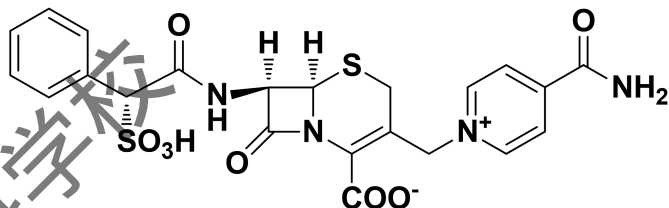
隨身課堂



头孢克肟 (cefixime) : 对 β -内酰胺酶特别稳定。
抗菌谱包括链球菌、肺炎链球菌、淋球菌、大肠杆菌等。



头孢泊肟酯 (cefprozime proxetil) :
为前药，进入体内后经非特异性酯酶水解为头孢泊肟发挥抗菌作用，对革兰阳性菌和阴性菌均有效。对 β -内酰胺酶稳定。口服给药。

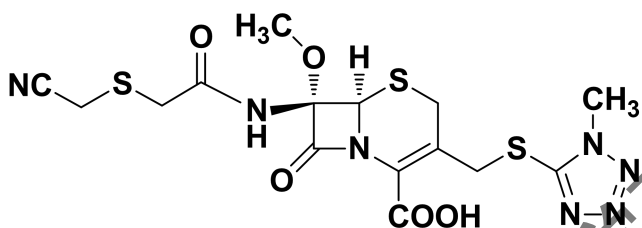


头孢磺啉 (cefsulodin)：耐酶，注射给药，用钠盐。主要对铜绿假单胞菌有高效。

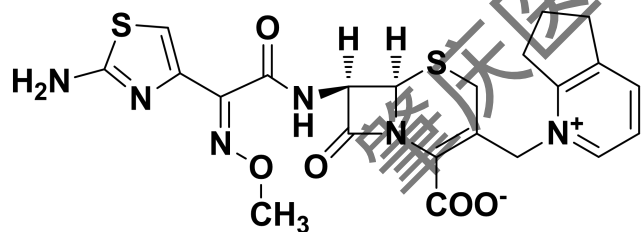


(五) 常见的头孢菌素类抗生素

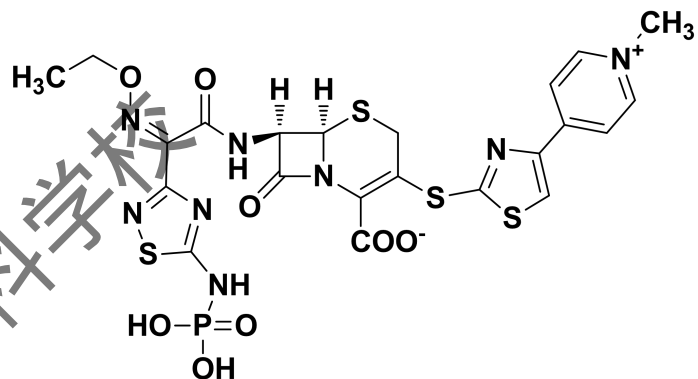
P320



头孢美唑 (cefmetazole)：耐酶性强，对一些已对头孢菌素耐药的病原菌也有效。抗菌谱包括革兰阳性、革兰阴性菌和厌氧菌。



头孢匹罗 (cefpirome)：3-位存在季铵基团，透过革兰阴性菌细胞外膜迅速。对葡萄球菌、耐青霉素的肺炎球菌及肠球菌均有效。



头孢洛林酯 (ceftaroline fosamil)：3-位存在季铵基团，7-位侧链含有磷酸基团，注射给药。抗菌活性强，对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌活性好。



(六) 头孢菌素类的构效关系

P324



隨身課堂

C-6和C-7位的氢为 α 构型，酰胺侧链为 β 构型。C-7位引入甲氧基得头霉素类，增强了对厌氧菌的抗菌活性。由于甲氧基的空间位阻效应，增加了药物对 β -内酰胺酶的稳定性

S原子若以氧原子或亚甲基取代，不降低抗菌活性而得到另两类型的 β -内酰胺类抗生素

被甲基、氯或含氮杂环取代，活性增强或改变药代动力学性质。以带正电荷的季铵基团取代，可增加药物对细胞膜的穿透力，对 β -内酰胺酶亲和性低

R为亲脂性基团如苯基、环烯基、噻吩和含氮杂环时，能增强活性，扩大抗菌谱。芳环 α -位引入亲水性基团如 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{OH}$ 等，同时改变C-3的取代基，可扩大抗菌谱，改进口服吸收、分布

四元环与六元环不在同一平面，在C-6-N-1处折合

C-2位羧基是活性必须基团。但可做成酯类前药

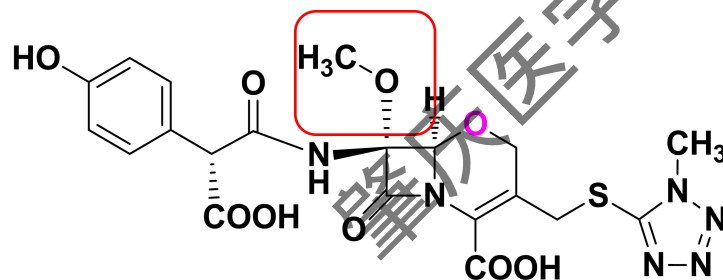
双键移位则无活性

头孢菌素类的构效关系



(七) 氧头孢菌烯类

- ❖ 头孢菌素类母核的硫原子被氧原子或次甲基取代后，其活性不会显著降低，其中氧原子取代的为氧头孢菌烯类。
- ❖ **拉氧头孢** (latamoxef, moxalactam)，是第一个上市的氧头孢烯类药物，在其7位有一个甲氧基，因此该药物具有与第三代头孢菌素类相似的活性，是强效的广谱抗生素。不仅对 β -内酰胺酶稳定，血药浓度也比较高而持久。拉氧头孢临床用于治疗败血症、脑膜炎、肺炎、腹膜炎等。



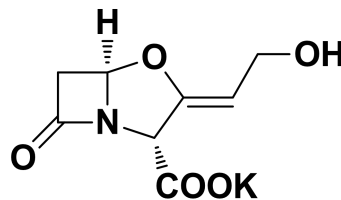
三、 β -内酰胺酶抑制剂及非经典的 β -内酰胺类抗生素

- ❖ 碳青霉烯、青霉烯、氧青霉烷和单环 β -内酰胺抗生素通常称为非经典的 β -内酰胺类抗生素。
- ❖ 细菌耐药机制： β -内酰胺酶是细菌产生的保护性酶，使某些 β -内酰胺抗生素在未到达细菌作用部位之前将其水解失活，这是细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药性的主要机制。
- ❖ β -内酰胺酶抑制剂是针对细菌对 β -内酰胺类抗生素产生耐药机制而研究发现的一类药物。它们对 β -内酰胺酶有很强的抑制作用，本身又具有抗菌活性。



(一) β -内酰胺酶抑制剂

1、氧青霉烷类——克拉维酸钾(clavulanate potassium)

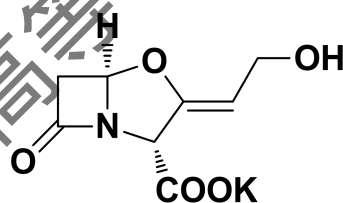


- ❖ 克拉维酸是第一个用于临床的 β -内酰胺酶抑制剂，又名**棒酸**。
- ❖ 结构特点：由 β -内酰胺和氢化异**噁**唑骈合而成，且在氢化异**噁**唑氧原子的旁边有一个 sp^2 杂化的碳原子，形成乙烯基醚结构，C-6已无酰胺侧链存在。
- ❖ 本品的环张力比青霉素类要大得多，易接受 β -内酰胺酶结构中亲核基团的进攻，生成不可逆的结合物。



(一) β -内酰胺酶抑制剂

1、氧青霉烷类——克拉维酸钾(clavulanate potassium)

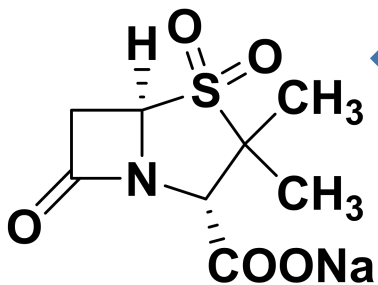


- ❖ 本品是有效的 β -内酰胺酶抑制剂，可与多数 β -内酰胺酶牢固结合，对G⁺菌或G⁻菌产生的 β -内酰胺酶均有效。
- ❖ 本品的抗菌活性微弱，**单独使用无效**，常与青霉素类药物联合应用以提高疗效。临床上使用克拉维酸钾和氨苄西林或阿莫西林组成复方制剂，用于治疗耐阿莫西林细菌所引起的感染。



(一) β -内酰胺酶抑制剂

2、青霉烷砜类——舒巴坦钠 (sulbactam sodium)



❖ 舒巴坦钠也是一种不可逆竞争性 β -内酰胺酶抑制剂。它是由 β -内酰胺环与一个五元噻唑环相连，噻唑环的硫原子被氧化成砜的化合物，称青霉烷砜。

❖ 本品通常与青霉素类及头孢菌素类药物合用，使其避免被 β -内酰胺酶破坏，加强抗菌活力。

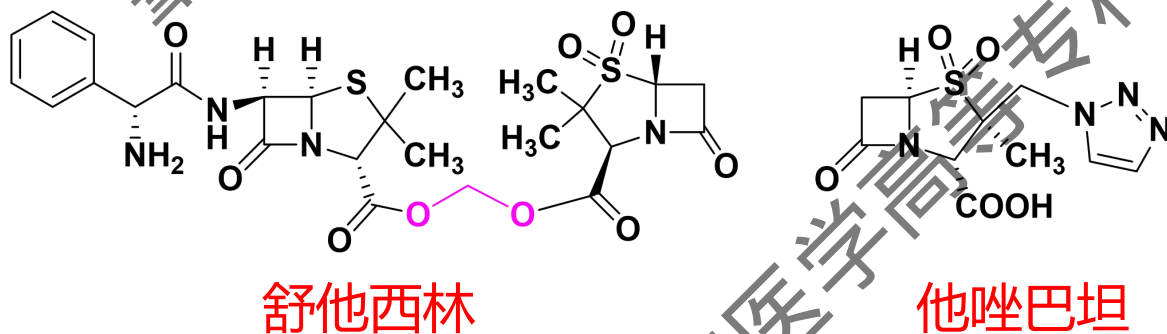
❖ 如与氨苄西林合用，可用于治疗对氨苄西林耐药的金葡菌、脆弱拟杆菌、肺炎杆菌、普通变形杆菌引起的感染。其作用机制和克拉维酸基本相似， β -内酰胺酶上的亲核基团先使 β -内酰胺开环，最终形成无活性的化合物。当抑制剂去除后，酶的活性也不能恢复。



(一) β -内酰胺酶抑制剂

2、青霉烷砜类——舒他西林

- ❖ **舒他西林 (sultamicillin)**：舒巴坦钠口服吸收差。为了改善其口服吸收，将**氨苄西林**与**舒巴坦**以1：1的形式以次甲基相连形成双酯结构的**前体**药物，得到舒他西林。舒他西林口服后可迅速吸收，生物利用度>80%。在体内非特定酯酶的作用下发生水解，产生较高血清浓度的氨苄西林和舒巴坦。

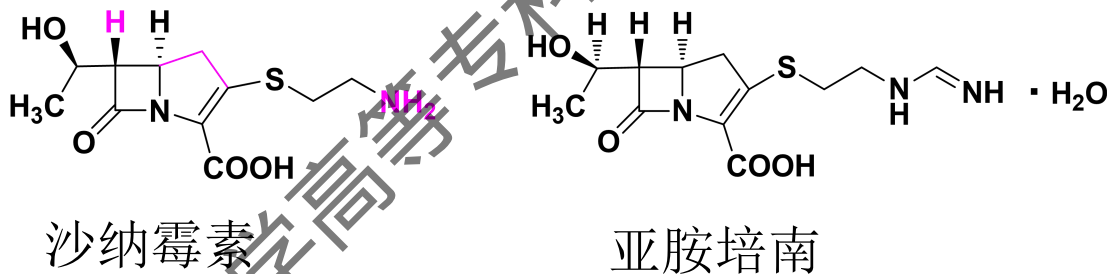


- ❖ 舒巴坦的3-位甲基被取代后，得到**他唑巴坦 (tazobactam)**，其抑酶活性和抑酶谱优于克拉维酸和舒巴坦。



(二) 非经典 β -内酰胺类抗生素

3、碳青霉烯类——亚胺培南 (imipenem)



通过对沙纳霉素进行结构改造，得到亚胺培南，对G⁺菌、G⁻菌和厌氧菌有广泛的抗菌活性，尤其对铜绿假单胞菌、MRSA及粪球菌有显著的抗菌活性。

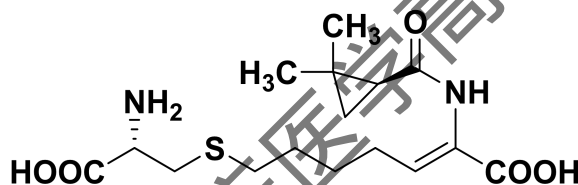
Merck公司研制的第一个碳青霉烯类抗生素。几乎能耐受所有主要类型的 β -内酰胺酶；

临床上用于严重的和难治的G⁺菌、G⁻菌及厌氧菌的感染。



(二) 非经典 β -内酰胺类抗生素

- 3、碳青霉烯类——亚胺培南 (imipenem)
- 亚胺培南单独使用时，在肾脏受肾肽酶代谢而分解失活。临床上亚胺培南通常和肾肽酶抑制剂西司他丁 (cilastatin) 合并使用，以增加疗效，减少肾毒性。



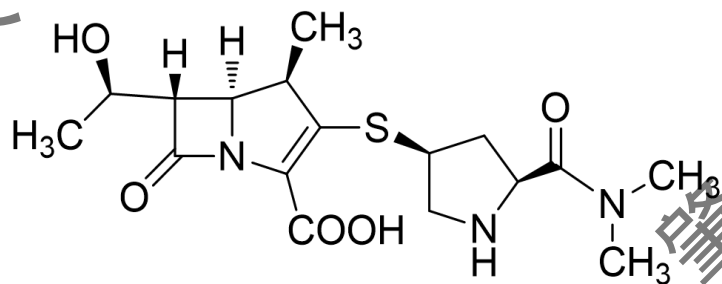
西司他丁



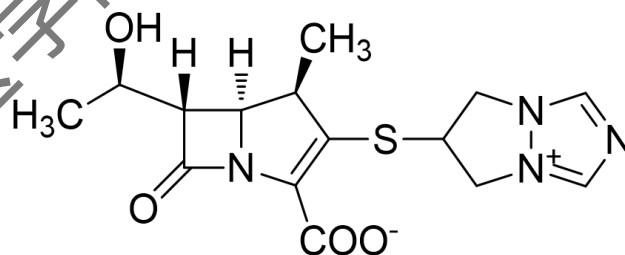
(二) 非经典 β -内酰胺类抗生素

3、碳青霉烯类——

- **美罗培南** (meropenem) 是临床上**第一个能单独使用的碳青霉烯类抗生素**。对肾脱氢肽酶稳定，对革兰阳性菌和阴性菌均敏感，尤其对革兰阴性菌有很强的抗菌活性。美罗培南注射给药的体内分布广，能进入脑脊液 (CSF) 和胆汁。
- **比阿培南** (biapenem) 是**第二个**带有4位甲基的碳青霉烯类抗生素，其**肾毒性几乎为零**，可以单独给药。本品抗菌谱广，抗菌活性强，抑制耐药铜绿假单胞菌的活性比美罗培南强4~8倍，可用于细菌性脑膜炎的治疗。



美罗培南(meropenem)

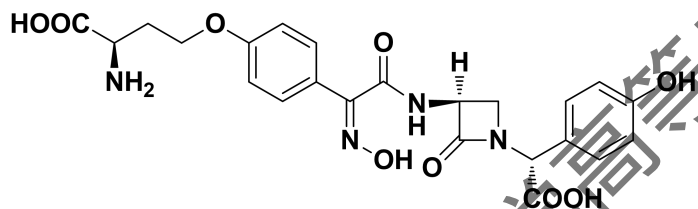


比阿培南(biapenem)

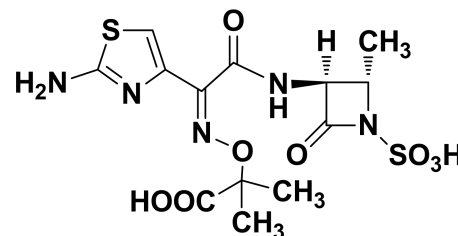


(二) 非经典 β -内酰胺类抗生素

4、单环 β -内酰胺类——氨曲南 (Aztreonam)



诺卡霉素A



氨曲南

❖ **诺卡霉素**(nocardicin)是第一个被发现单环 β -内酰胺类抗生素，含有A~G七个组分，其中A组分活性最强。诺卡霉素但对酸、碱都比较稳定，这是其他天然 β -内酰胺类抗生素所不具备的特点。

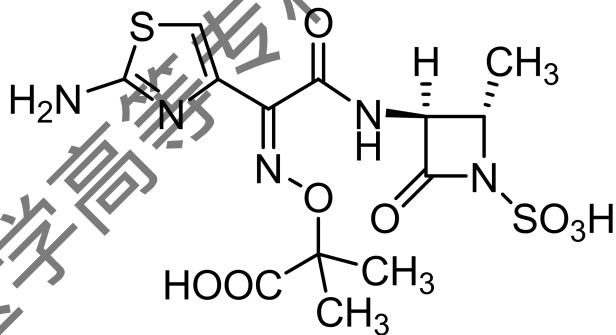
❖ 诺卡霉素对各种 β -内酰胺酶都很稳定，对某些G-菌如铜绿假单胞菌、变形杆菌有效，毒性小，但**抗菌活性弱，未能用于临床。**

❖ 通过对**母核 (3-氨基诺卡霉素)**进行结构修饰，得到了**氨曲南**，为**第一个全合成单环 β -内酰胺类抗生素**，并用于临床。



(二) 非经典 β -内酰胺类抗生素

4、单环 β -内酰胺类——氨曲南 (Aztreonam)



氨曲南

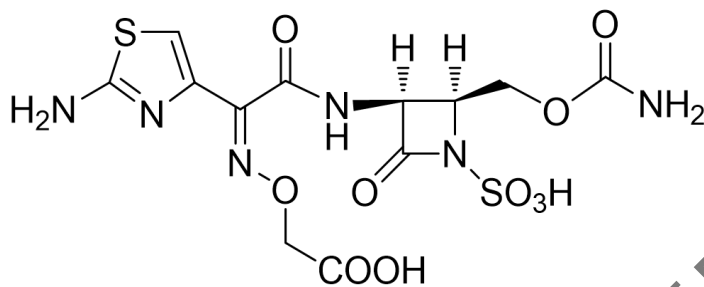
- 全合成单环 β -内酰胺抗生素。
- 对G⁻菌包括绿脓杆菌有很强的活性，对G⁺菌和厌氧菌作用较小，对各种 β -内酰胺酶稳定。
- 未发生过敏反应，与其他抗生素不发生交叉过敏反应。



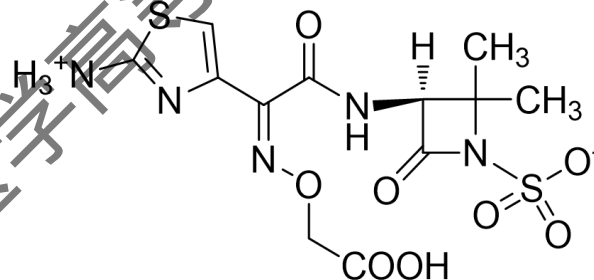
(二) 非经典 β -内酰胺类抗生素

4、单环 β -内酰胺类——氨曲南 (Aztreonam)

- 卡芦莫南和替吉莫南也为单环 β -内酰胺类抗生素，具有广谱抗菌活性，组织穿透性好，对 β -内酰胺酶稳定。卡芦莫南主要用于严重革兰阴性需氧杆菌引起的感染。



卡芦莫南 (carumonam)



替吉莫南 (tigemonam)





隨身課堂

《药物化学》

β -内酰胺类抗生素

敬请关注下一节内容

四环素类抗生素

