

第三十九章

β -内酰胺类抗生素

四川大学华西医学中心 张媛媛 周黎明

β -内酰胺类抗生素的研究史

1928年，弗莱明发现青霉菌可以分泌出抑制金葡菌生长的物质

1940年，分离出青霉素，并在小鼠上验证疗效

1943年，用发酵法大批量生产青霉素

1950年，发现6-APA，开发出半合成青霉素

1960年至今，不断开发出新的 β -内酰胺类抗生素、头孢菌素和 β -内酰胺酶抑制剂

β -内酰胺类抗生素简介

化学结构中含有 β -内酰胺环的一类抗生素。

特点：

抗菌活性强

毒性低

构效关系明确

抗菌范围广

临床疗效好

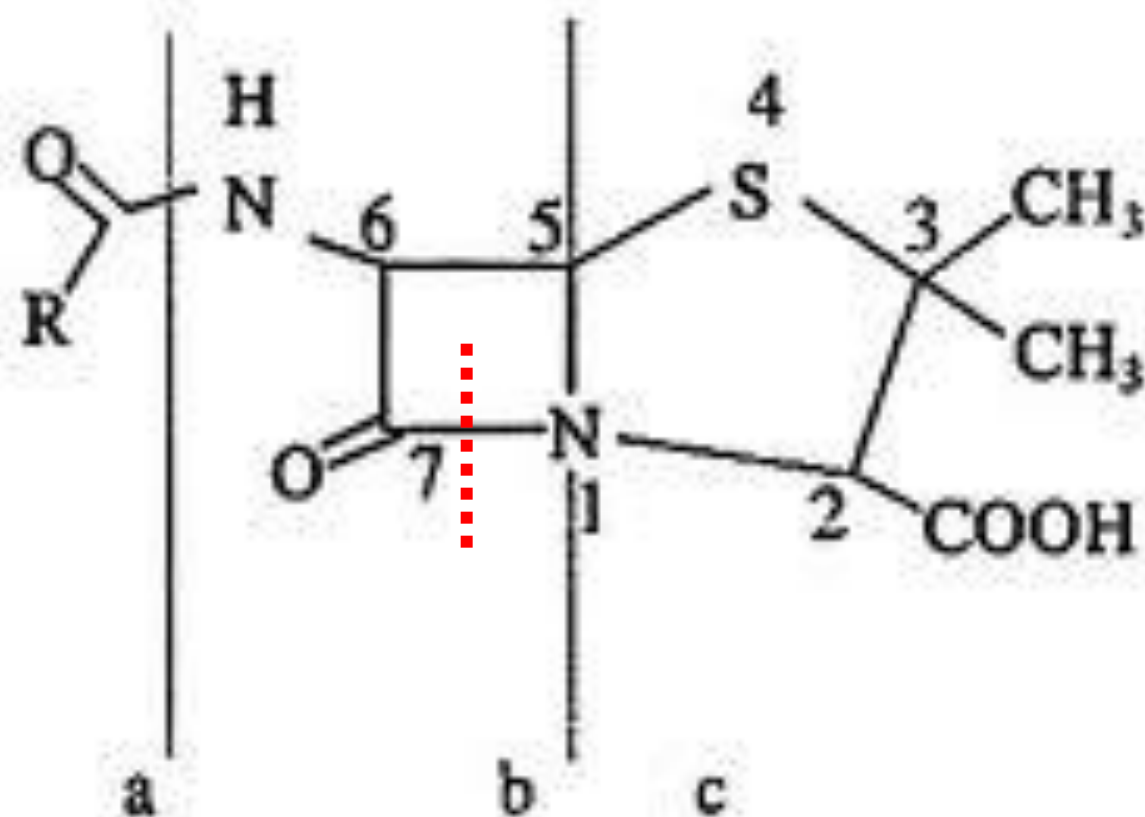
分为四类：

青霉素类

头孢菌素类

非典型 β -内酰胺类

β -内酰胺酶抑制剂



- a 侧链
- b β -内酰胺环
- c 氢化噻唑环

图1 青霉素结构

抗菌作用机制之一

抑制转肽酶活性，即青霉素结合蛋白（*PBPs*），从而阻碍细胞壁黏肽合成，使细菌胞壁缺损。敏感菌体内渗透压高，使水内渗，以致菌体膨胀、裂解、死亡。

抗菌作用机制之二

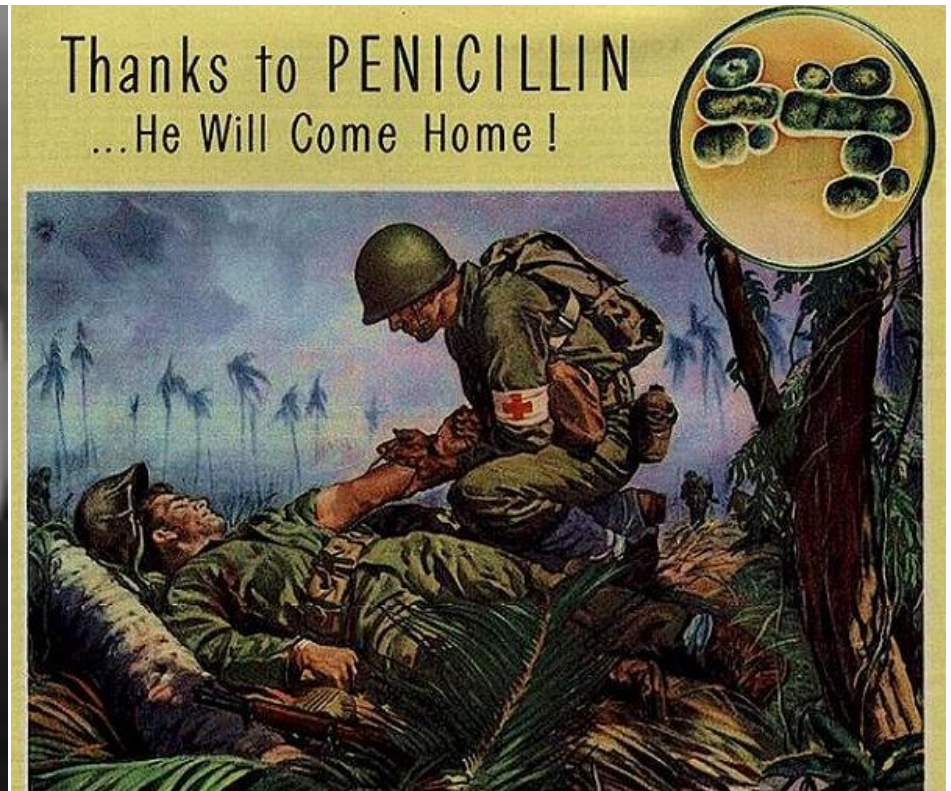
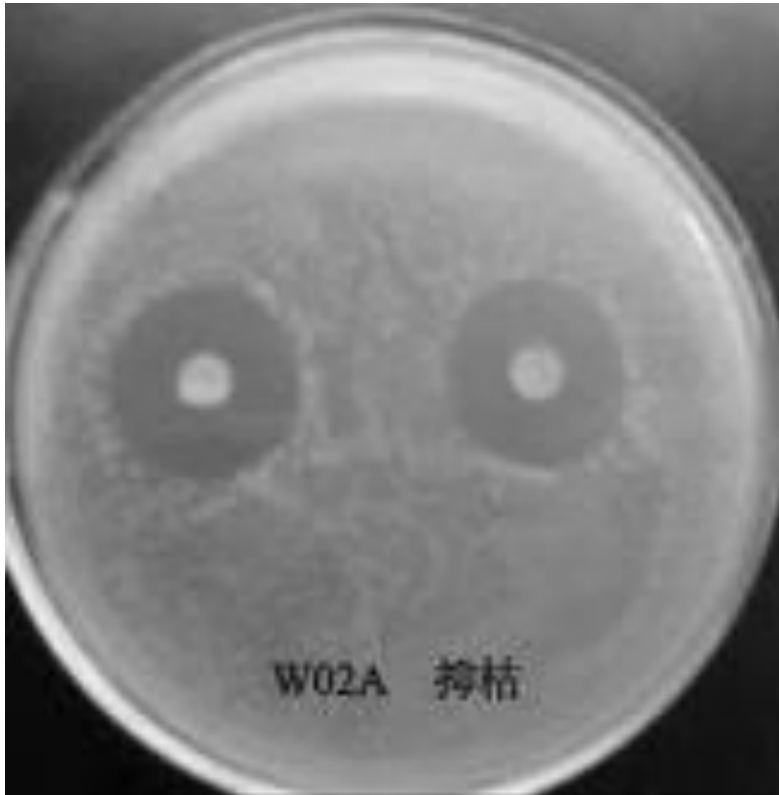
增加细菌细胞壁自溶酶活性： β -内酰胺类抗生素使细菌裂解死亡，是由于细胞壁自溶酶的活性增加，产生自溶或胞壁质水解。 β -内酰胺类抗生素还可阻滞自溶酶抑制物的作用。

耐药机制

- 1. 产生 β -内酰胺酶** 细菌产生 β -内酰胺酶使抗生素 β -内酰胺环水解裂开而灭活；
- 2. 主动外排系统加强** 是固有耐药和多药耐药的重要机制之一；
- 3. 改变PBP_s** 结构改变、数量增加或产生新的PBP_s，使药物与PBP_s结合减少；
- 4. 改变菌膜通透性** 使抗生素不能或很少进入作用靶位。

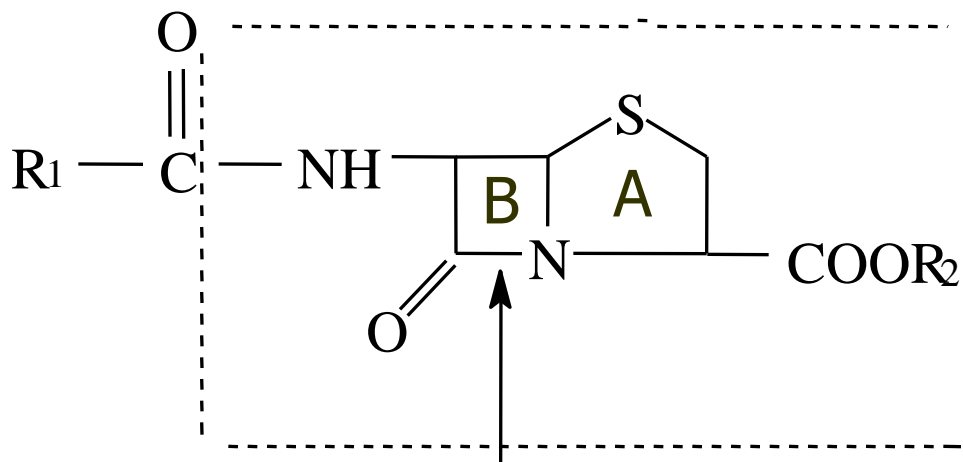
青霉素的研究史

- 抗菌素，来自于点青霉菌，由英国微生物学家弗莱明发现
- 病理学家弗洛里实现对青霉素的分离与纯化，并发现其对传染病的疗效，与英国生物化学家钱恩共获**1945年诺贝尔奖**。



青霉素的基本结构

母核：6-氨基青霉素烷酸(6-APA)



B-内酰胺酶作用点

A: 噻唑环

B: β -内酰胺环

青霉素的理化性质

- 青霉素G钾或钠盐的干燥粉末性状稳定，可在室温中保持数年而仍保留抗菌活性。
- 溶于水后极不稳定，在室温中放置24 h，大部分降解失效。

青霉素的抗菌谱

- G^+ 菌：作用强。
 - 球菌：溶血性链球菌、不产酶的金黄色葡萄球菌
 - 杆菌：白喉棒状杆菌、炭疽芽胞杆菌
- G^- 球菌：脑膜炎球菌； G^- 杆菌弱。
- 螺旋体：梅毒、钩端螺旋体，强。

青霉素的体内过程

- 不耐酸，吸收少，po需4~5倍im量。
- 常im、iv。
- 常用青霉素钾或钠粉针剂。
- 分布广（炎症时房水和脑脊液中也可达到有效浓度），细胞外液（脂溶性小）。
- 不易透过细胞膜与血脑屏障。
- 以原型经肾小管分泌排出。

青霉素的抗菌作用特点

- 杀菌药，杀菌力强。
- G⁺菌，强；G⁻菌，弱
- 对静止期细菌作用弱，对繁殖期细菌作用强
- 对人体毒性小

青霉素的临床应用之一

1、链球菌感染：咽炎、猩红热、蜂窝织炎、化脓性关节炎、肺炎、产褥热、败血症。

草绿色链球菌-心内膜炎，首选，剂量大。

肺炎链球菌引起的大叶肺炎、中耳炎，首选。

2. 脑膜炎：脑膜炎双球菌、肺炎双球菌、敏感金葡菌-化脓性脑膜炎。

首选。加大剂量。4次静滴。

青霉素的临床应用之二

3. 梅毒、淋病：首选，大剂量。

静滴，2~4周。

4. G⁺杆菌感染：

与相应抗毒素合用治疗破伤风、白喉、炭疽。

青霉素的不良反应

全身不适、寒战、高热、咽痛、心搏加快

1 毒性反应

2 赫氏反应

3 过敏反应

(1) 常见的过敏反应

(2) 过敏性休克

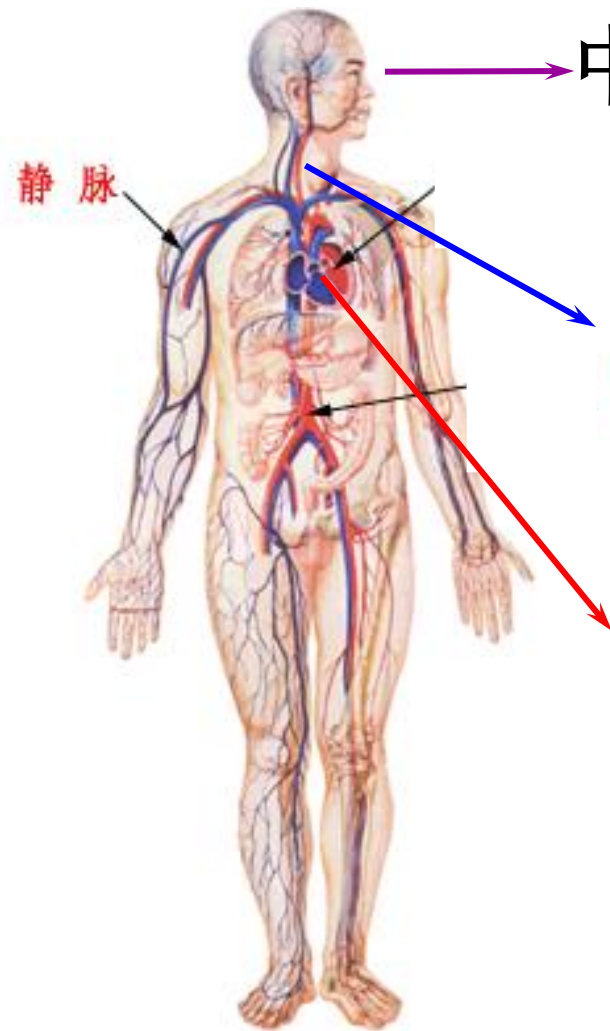
皮肤过敏和血清样反应

荨麻疹

皮炎

血管神经性水肿

青霉素过敏的症状



中枢神经系统缺氧致昏迷、抽搐等

喉头水肿、肺水肿致呼吸困难等

血管扩张导致循环衰竭，出现：
血压下降、脉搏细弱、心律失常等症

青霉素过敏的原因

内含不稳定的 β -内酰胺环，水溶液不稳定，可发生：
降解反应：生成青霉噻唑酸、青霉烯酸等降解产物；
聚合反应：青霉素G及其降解产物生成高分子聚合物。

这些具有致敏性的反应产物（半抗原）与体内蛋白质结合形成抗原，引起变态反应。

致敏原
(初次) → 机体 → IgE (抗体)
+

肥大细胞、嗜碱性粒细胞

致敏原
(再次) → IgE-肥大细胞、IgE-嗜碱性粒细胞

脱颗粒

释放生物活性介质
(如组胺、缓激肽、SRS-A)

皮肤
(荨麻疹)

呼吸道
(哮喘、变应性鼻炎)

胃肠道
(恶心、呕吐、腹痛、腹泻)

全身性
(过敏性休克)

速发型超敏反应的发病机制

青霉素过敏的急救

- 停药；
- 皮下或肌肉注射0.1% 肾上腺素0.5~1.0mg，症状未明显缓解者每隔约30min重复注射一次；
- 建立静脉通道，给予糖皮质激素、H₁受体阻滞药等，以增强疗效，防止复发；
- 其他：补充血容量、升压、给氧、使用人工呼吸机等。

青霉素过敏的预防：重在预防！！！！

- 详细询问病史；
- 用药前必须皮试；等渗盐水0.05~0.1ml (含100~500U/ml) 观察10~20min (皮试时也要做好抢救准备)
- 青霉素需现配现用；静脉给药选用适宜溶媒；
- 避免患者饥饿
- 注射青霉素不仅第一次可出现过敏, 在继续用药中随时都可发生；
- 必须备好急救药品和急救设备。

青霉素的药物相互作用

1. 协同作用：氨基糖苷类抗生素
2. 拮抗作用：抑菌药
3. 丙磺舒：在肾小管分泌时部位相同而产生竞争，
又称为青霉素的增效剂

耐酸青霉素

苯氧青霉素类，青霉素V

- 耐酸，po吸收好。
- 不耐酶。
- 抗菌谱：与青霉素G相同，活性较弱。
- 应用： G^+ 菌引起轻度感染。
- 不良反应：胃肠道反应，过敏反应。

耐酶青霉素

苯唑西林

双氯西林 > 氟氯西林 > 氯唑西林 > 苯唑西林

特点：

- 耐酶、耐酸。
- 似青霉素G。
- 用于耐青霉素金葡菌感染。
- 不良反应：过敏，作皮试。

广谱青霉素

- 氨苄西林 (*Ampicillin*)
- 阿莫西林 (*Amoxicillin*)

特点

- 抗菌谱扩大， G^+ 菌， G^- 菌。
- 铜绿假单胞菌无效。
- 耐酸。
- 不耐酶，对抗药金葡菌无效。
- 用于敏感菌所致感染。

抗铜绿假单胞菌广谱青霉素

羧苄西林 (*Carbenicillin*)

替卡西林 (*Ticarcillin*)

哌拉西林 (*Piperacillin*)

呋苄西林 (*Furbucillin*)

特点:

- G^+ 菌, G^- 菌, 铜绿假单胞菌。
- 不耐酸、不耐酶。
- 主要用于铜绿假单胞菌感染。

半合成青霉素

耐酸青霉素	耐酶青霉素	广谱青霉素	抗铜绿假单胞菌广谱
抗菌谱似青	同前	抗菌谱广	广、抗铜绿假单胞菌
耐酸	耐酸	耐酸	不耐酸
不耐酶	耐酶	不耐酶	不耐酶
作用弱	作用弱	作用强	作用强
青V、苯氧乙基	苯唑、邻氯	氨苄、羟氨苄	羧苄

头孢菌素类

头孢菌素类具有：抗菌谱广、杀菌力强、过敏反应少、对胃酸及 β -内酰胺酶稳定等优点。

根据其抗菌作用特点及临床应用不同，可分为四代头孢菌素。不良反应少，常见的是过敏反应和胃肠道反应等。

第一代

注射用：头孢噻吩、头孢唑林

口服：头孢氨苄、头孢拉定（注射）

第二代

注射用：头孢孟多、头孢呋辛

口服：头孢呋辛酯、头孢克洛

第三代

头孢噻肟、头孢哌酮、头孢曲松、头孢他定

口服：头孢克肟、头孢特仑酯

第四代

注射用：头孢匹罗、头孢利定

头孢菌素类

作用及机制

- 1 抗菌机制同青霉素，为杀菌剂
- 2 抗菌谱广，似广谱青霉素，多数G⁺菌敏感，但肠球菌耐药，多数G⁻菌极敏感
- 3 细菌对头孢菌素与青霉素之间有部分交叉耐药现象

头孢菌素类

体内过程

- 1 多需注射给药
- 2 分布容积大，透入各种组织中，第二代头孢呋辛及第三代可通过血脑屏障，第三代尚能透入眼部房水中
- 3 多数半衰期较短

不良反应 过敏反应，第一代有肾毒性

临床应用

第一代：耐药金葡菌， 口服制剂用于中度呼吸、尿路感染

第二代：用于G- 菌感染

第三代：尿路及危及生命的严重感染，新生儿脑膜炎，肠杆菌所致成人脑膜炎，抗铜绿假单胞菌感染可用头孢他定、头孢哌酮

第四代：严重感染

四代头孢菌素类特点比较

第一代 第二代 第三代 第四代

抗G ⁺ 菌	>	>	>	高效
抗G ⁻ 菌	<	<	< (铜绿)	<
对β-内酰胺酶稳定性	<	<	<	<
肾毒性	>	>	基本无毒性	无毒性
其他			组织穿透力强	
用途	敏感菌致 呼吸道、 尿道、软 组织感染	敏感菌致 呼吸道、 泌尿道、 胆道感染	危及生命 严重感染 尿路感染	治疗对第 三代头孢 耐药的细 菌感染

其他 β -内酰胺类

- 头霉素类
- 单环 β -内酰胺类
- 碳青霉烯类
- **B**-内酰胺酶抑制剂

头霉素类

- 自链霉菌获得；对 β -内酰胺酶高度稳定
- 头孢西丁、拉氧头孢
- 分别与第二、三代相同。
- 厌氧菌：作用强。
- 盆腔、腹腔、妇科、需氧厌氧混合感染。

单环 β -内酰胺（氨曲南）

- 抗菌作用：似氨基糖苷类。
 - G-菌，铜绿假单胞菌，作用强大。
 - G+菌，厌氧菌，很弱或无效。
- 对多种 β -内酰胺酶稳定。
- 分布广。
- 副作用小。
- 氨基糖苷类替代品，敏感G-菌感染。

碳青霉烯类

- 亚胺培南、美罗培南
- 抗菌谱广，抗菌力很强, 尤其对铜绿假单胞菌。
- 广谱、强效、耐酶、抑酶。
- 对军团菌、沙眼衣原体、肺炎支原体无效，
- 肾脱氢酶降解失活，与西司他丁合用（1：1泰能）。

β -内酰胺酶抑制剂

- 克拉维酸、舒巴坦、三唑巴坦
- 单用，抗菌力弱
- 不可逆抑制多种 β -内酰胺酶。
- 与 β -内酰胺类制成复方

奥格门汀（克拉维酸钾+阿莫西林1：2）

舒他西林（舒巴坦+氨苄西林1：2）

学习要求

掌握 β -内酰胺类抗菌机制、细菌耐药性机制、不良反应及临床应用。掌握青霉素G的抗菌谱、作用机制、不良反应，过敏性休克的原因、急救和预防；各类半合成青霉素类，第一代、第二代及第三四代头孢菌素的特点； β -内酰胺酶抑制剂的作用特点。