

第四十三章

人工合成抗菌药

Synthesized Antibacterial Agents

内容提要

1. 喹诺酮类抗菌药
 - ① 概述
 - ② 常用氟喹诺酮类药物的特点
2. 磺胺类抗菌药
3. 其他合成类抗菌药
 - ① TMP与SMZ
 - ② 呋喃妥因与呋喃唑酮
 - ③ 甲硝唑

教学基本要求

- 掌握：
1. 喹诺酮类的抗菌谱、抗菌作用机制、体内过程、临床应用、不良反应；
 2. 磺胺类的抗菌谱、抗菌作用机制、体内过程、不良反应；
 3. TMP与SMZ的协同抗菌机制及临床应用。

熟悉：环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星、司帕沙星、莫西沙星、加替沙星、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑、柳氮磺吡啶及外用磺胺药的特点。

了解：喹诺酮类抗菌药的分类、磺胺类抗菌药的分类、其他药物的特点。

第一节 喹诺酮类抗菌药

以4-喹诺酮为基本结构的合成类抗菌药

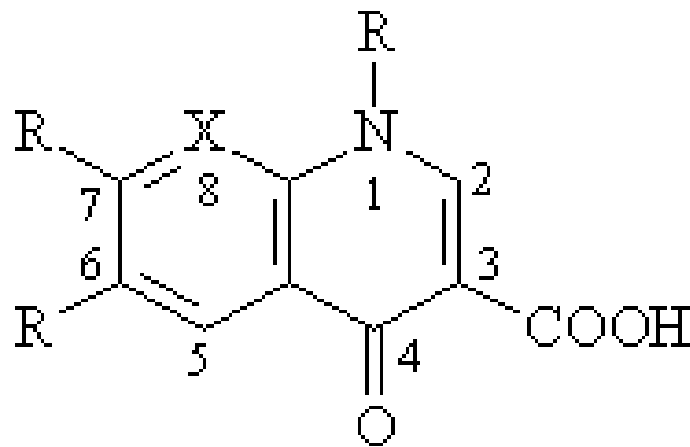


图43-1 喹诺酮类药物的基本化学结构

一、概 述

【分类】

- ▶ 第一代 萘啶酸 国内已不再使用
- ▶ 第二代 吡哌酸 仅限于治疗泌尿道和肠道感染
较少使用
- ▶ 第三代 氟喹诺酮类 常用抗菌药

【构效关系】

特 点：

- (1)C-6引入**氟**同时C-7引入**哌嗪基**，药物与DNA回旋酶的亲和力和抗菌活性提高，抗菌谱扩大，药代学改善。
- (2)N-1进一步引入**环丙基**，更增强了对革兰阳性菌、衣原体、支原体的杀灭作用，如**莫西沙星**。
- (3)C-6脱去氟同时C-8引入**二氟甲基**对革兰阴性菌、阳性菌、厌氧菌、支原体、衣原体均具有与莫西沙星类似的活性和药动学特征，同时毒性更低，如**加雷沙星**。

【抗菌作用机制】

1. 抑制细菌DNA回旋酶

DNA回旋酶是喹诺酮类药物抗G⁻菌的重要靶点。DNA在转录或复制过程中，其双螺旋结构（二级结构）被部分打开，同时引起解旋附近的双螺旋结构过度缠绕，并进一步影响到超螺旋结构（三级结构）而形成正超螺旋，阻碍双螺旋结构的进一步打开，使转录或复制过程难以继续。为了使转录、复制得以继续，DNA回旋酶必须不断地与正超螺旋部位的前、后两条双螺旋片段结合，将正超螺旋变为负超螺旋（图43-2A）。

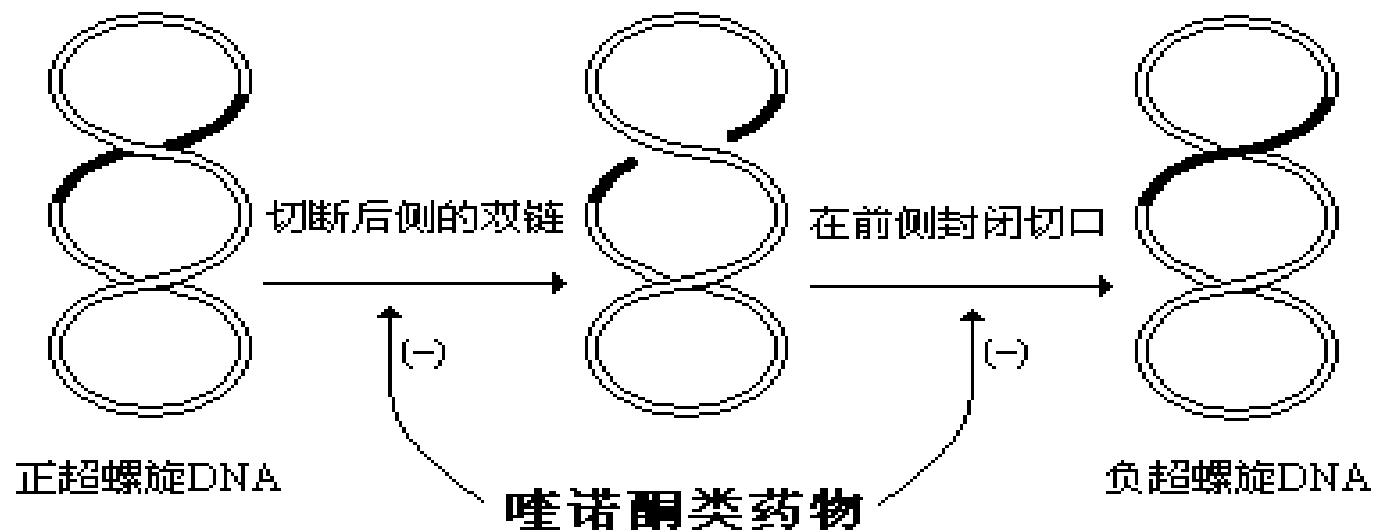
如图43-3所示，DNA回旋酶由2个A亚基和2个B亚基组成(1)，DNA片段T结合到DNA回旋酶的A亚基(2)后，ATP与DNA回旋酶B亚基上具有ATP酶活性的结构域结合，同时伴有DNA片段G加入该反应过程(3)。位于A亚基上的

- ▶ 酪氨酸残基的氧与DNA片段T单链5'端的磷酸基形成共价键结合，并使同侧单链3'端的羟基游离；DNA回旋酶另一侧A亚基以相同方式作用于该DNA片段的另一股单链，两个酪氨酸残基之间相距4个碱基对(4)。DNA回旋酶在两个酪氨酸残基之间切开DNA片段T，并将彼此拉开形成缺口，让DNA片段G通过(5)；2个A亚基的连接界面打开，释放出DNA片段G；同时，被切开的DNA片段T再度接合，恢复至初始状态(6)。之后，进行下一次循环反应。
- ▶ 一般认为，DNA 回旋酶的A亚基是喹诺酮类药物作用的靶点，通过形成DNA回旋酶-DNA-喹诺酮三元复合物，干扰酶反应过程，抑制酶切开和封闭DNA片段的活性，阻碍细菌DNA复制而达到杀菌作用。

2. 抑制细菌拓扑异构酶IV

拓扑异构酶IV是含有ParC和ParE两种亚单位的四聚体蛋白酶，分别由*parC*和*parE*基因（金葡菌中为*grlA*和*grlB*基因）编码，是喹诺酮类药物抗G⁺菌的重要靶点。拓扑异构酶IV通过解除DNA结节、解环连体（图43-2B）和松弛超螺旋的作用，协助子代染色质分配到子代细菌，在DNA复制过程中发挥重要作用。

(A) DNA回旋酶作用机制



(B) 拓扑异构酶IV作用机制

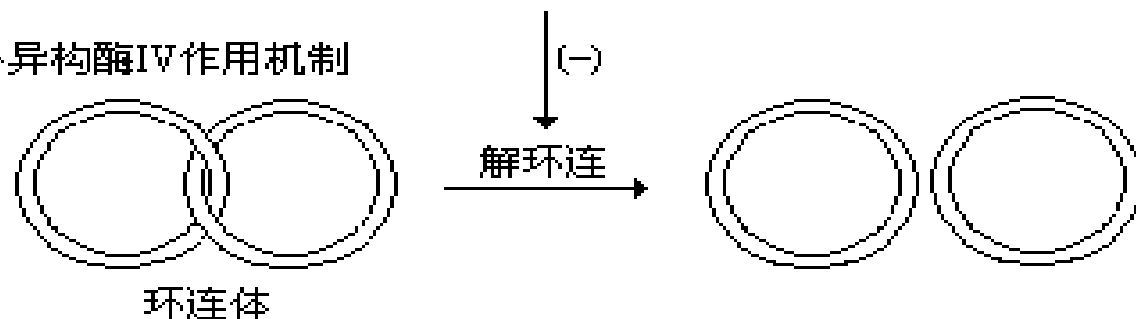


图43-2 喹诺酮类药物的作用机制示意图

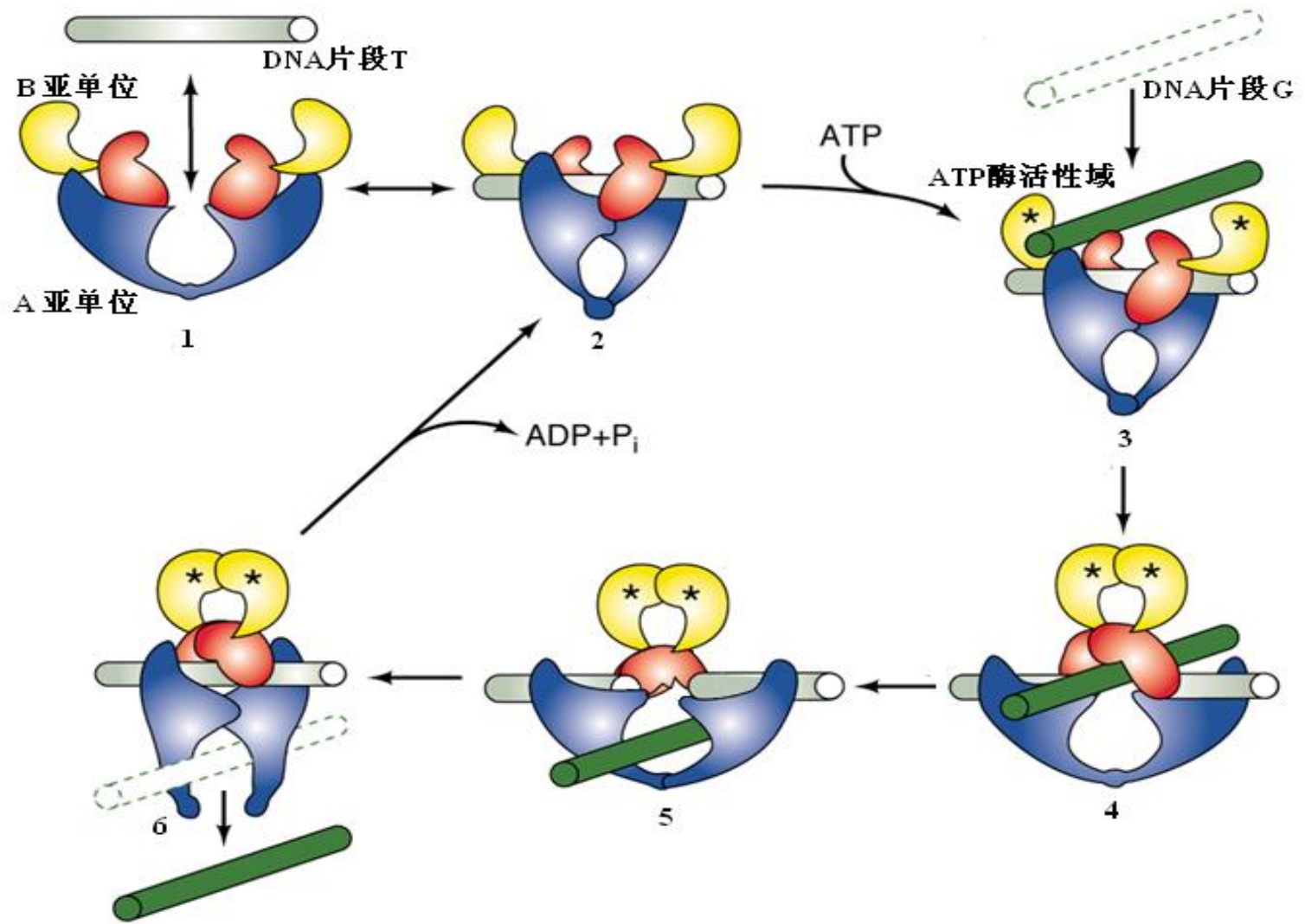


图43-3 DNA回旋酶的结构和酶促反应过程示意图

【氟喹酮类药物的共同特性】

- (1) **抗菌谱** 氟喹诺酮属广谱杀菌药，对革兰阴性菌、阳性菌、结核分枝杆菌、军团菌、厌氧菌、支原体及衣原体有杀灭作用。
- (2) **耐药性** 与其他类别的抗菌药之间较少交叉耐药。
- (3) **体内过程** 口服吸收良好，体内分布广，组织中药物浓度高。氧氟沙星、左氧氟沙星、洛美沙星和加替沙星约80%以上以原型经肾排出。
- (4) **临床应用** 主要用于敏感菌所致呼吸道、泌尿生殖道、肠道、骨、关节、皮肤、软组织感染。
- (5) **不良反应** 胃肠道反应、中枢神经系统毒性、光敏反应、软骨损害、心脏毒性、跟腱炎、肝毒性、替马沙星综合征、过敏反应。

二、常用氟喹诺酮类药物的特点

诺氟沙星 临床用于革兰阴性菌所致胃肠道、泌尿道感染，也可外用治疗皮肤和眼部的感染。多数厌氧菌对其耐药；对支原体、衣原体、嗜肺军团菌、分枝杆菌、布鲁菌属感染无临床价值。

环丙沙星 对铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌等革兰阴性菌的抗菌活性高于多数氟喹诺酮类药物。临床用于革兰阴性菌所致各种感染。有适应证的感染患儿亦可使用。多数厌氧菌对其不敏感。

氧氟沙星 保留了环丙沙星的抗菌特点和良好的抗耐药菌特性，尚对结核分枝杆菌、沙眼衣原体和部分厌氧菌有效。

左氧氟沙星 对表皮葡萄球菌、链球菌、肠球菌、厌氧菌、支原体、衣原体的体外抗菌活性明显强于环丙沙星。对铜绿假单胞菌的抗菌活性低于环丙沙星，但仍可用于治疗。

洛美沙星 对革兰阴性菌、表皮葡萄球菌、链球菌和肠球菌的抗菌活性与氧氟沙星相似，对多数厌氧菌的抗菌活性低于氧氟沙星。可使裸鼠皮肤发生癌变。

司帕沙星 消除 $t_{1/2}$ 超过16 h。对革兰阳性菌、厌氧菌、结核分枝杆菌、衣原体和支原体的抗菌活性优于环丙沙星和氧氟沙星；对军团菌和革兰阴性菌的抗菌活性与氧氟沙星相近。易产生光敏反应、心脏毒性和中枢神经毒性，临床应严格控制使用。

莫西沙星 对大多数革兰阳性菌、厌氧菌、结核分枝杆菌、衣原体和支原体具有很强的抗菌活性，强于环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星和司帕沙星。对大多数革兰阴性菌的作用与诺氟沙星相近。不良反应发生率相对较低，近年亦有严重不良反应（女性及老年人发生心力衰竭）的报道。

加雷沙星 对金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎链球菌的抗菌活性强于环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星；对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐甲氧西林表皮葡萄球菌的抗菌活性强于环丙沙星和左氧氟沙星；对肺炎支原体、人型支原体、沙眼衣原体、肺炎衣原体、解脲支原体的抗菌活性强于环丙沙星、左氧氟沙星和莫西沙星。广泛用于社区获得性呼吸道感染以及敏感菌所致的急性上颌窦炎、泌尿生殖系统感染、皮肤和软组织感染等。不良反应少。

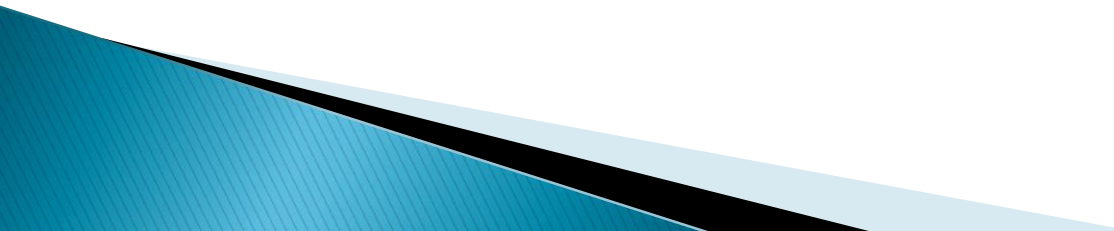
第二节 磺胺类药物

磺胺药是**对氨基苯磺酰胺**衍生物，属人工合成的广谱抑菌药；分子中含有苯环、对位氨基和磺酰胺基。

【分类】

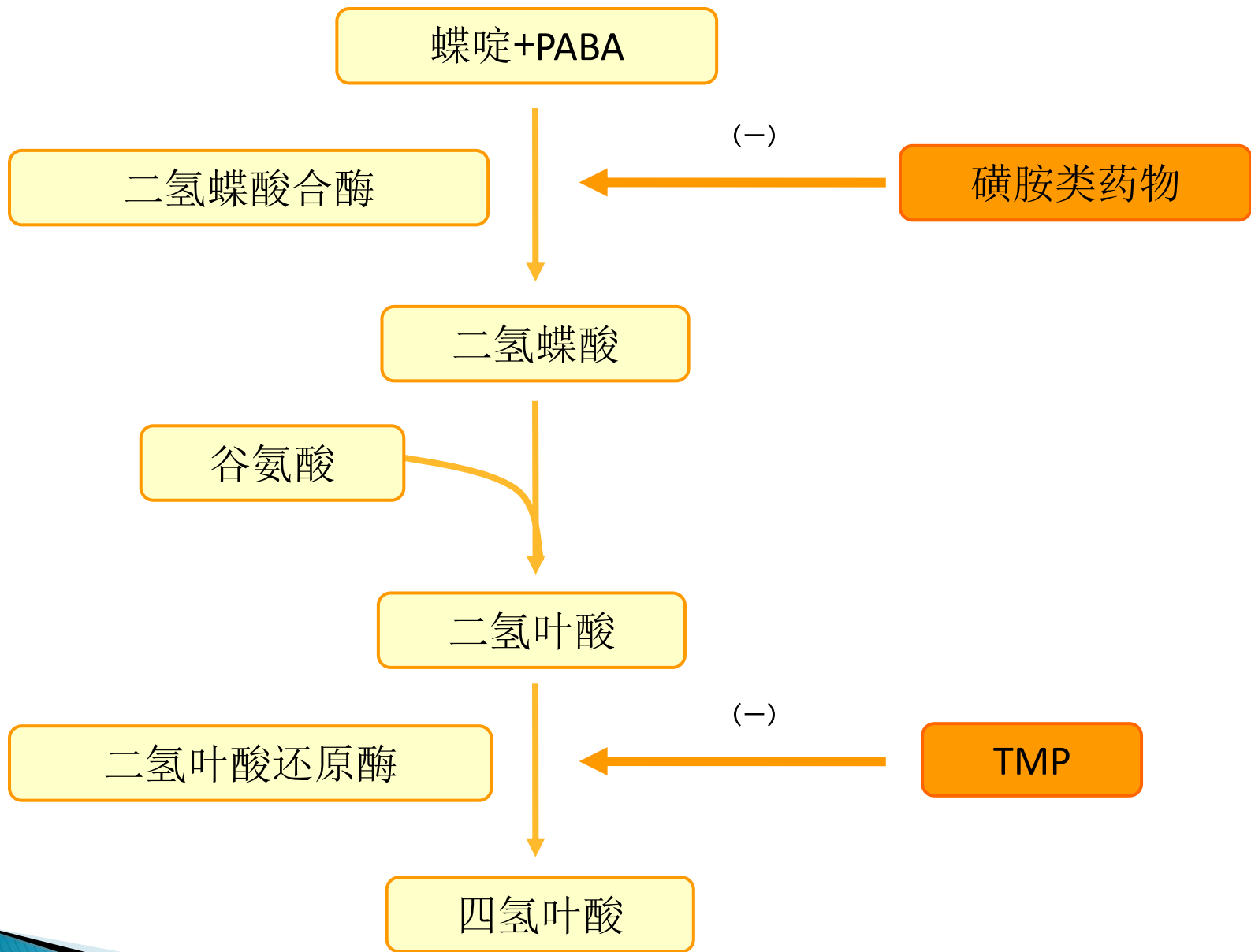
1. 肠道**易吸收类** SD、SMZ
2. 肠道**难吸收类** SASP
3. **外用类** SA-Na、SD-Ag

【抗菌谱】

- 1. 对大多数革兰阳性菌和阴性菌有良好的抗菌活性。**
 - 2. 对沙眼衣原体、疟原虫、卡氏肺孢子菌和弓形虫滋养体有抑制作用。**
 - 3. 对支原体、立克次体和螺旋体无效，甚至可促进立克次体生长。**
 - 4. 磺胺嘧啶银尚对铜绿假单胞菌有效。**
- 

【作用机制】

磺胺药的化学结构与PABA (对氨基苯甲酸) 相似，与PABA竞争**二氢蝶酸合酶**，使二氢叶酸不能合成，从而影响核酸和蛋白质的合成，抑制细菌的生长繁殖



【体内过程】

肠道易吸收类药物体内分布广泛，血浆蛋白结合率为25%~95%。磺胺药主要在肝代谢为**无活性的乙酰化物**，也可与葡萄糖醛酸结合。主要从肾以原型药、乙酰化物、葡萄糖醛酸结合物三种形式排泄。

磺胺药及其乙酰化物在碱性尿液中溶解度高，在酸性尿液中易结晶析出，**乙酰化物的溶解度低于原型药物**。

肠道难吸收类药物必须在肠腔内水解，使对位氨基游离后才能发挥抗菌作用。

【临床应用】

1. **流行性脑脊髓膜炎** SD血浆蛋白结合率45%，低于其他磺胺药，易透过血脑屏障，脑脊液浓度可达血药浓度的80%；**首选预防流行性脑脊髓膜炎**；国内也首选治疗普通型流行性脑脊髓膜炎。
2. **泌尿道、消化道、呼吸道感染** 选用SMZ，常与TMP合用，提高疗效。
3. **溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、类风湿关节炎** 选用**柳氮磺吡啶**，在肠道分解成磺胺吡啶和5-氨基水杨酸盐；前者有抗菌作用，后者具有抗炎和免疫抑制作用。

【临床应用】

4.烧伤或大面积创伤后的创面感染 SD-Ag抗菌作用不受脓液PABA影响，促进创面干燥、结痂及愈合。

5.沙眼、角膜炎和结膜炎 磺胺醋酰钠盐溶液呈中性，不具有刺激性，穿透力强，适于眼科感染性疾患。

【不良反应】

1.泌尿系统损害

产生结晶尿、血尿、尿痛和无尿等症状。服用SD或SMZ时，适当**增加饮水**并同服等量碳酸氢钠以**碱化尿液**；服药超过一周，定期检查尿液。

2.过敏反应

局部用药或服用长效制剂易发生。药热和皮疹多发于药后5~10d和7~9d。偶见多形性红斑、剥脱性皮炎，严重时可致死。本类药有**交叉过敏**反应，有过敏史者禁用。

3.血液系统反应

长期用药可抑制骨髓造血功能，导致白细胞减少症、血小板减少症甚至**再生障碍性贫血**，发生率极低但可致死。用药期间定期检查血常规。

4.神经系统反应

少数患者出现头晕、头痛、萎靡和失眠等症状，用药期间**避免高空作业和驾驶**。

5.其他

口服引起恶心、呕吐、上腹部不适和食欲不振；餐后服或同服碳酸氢钠可减轻反应。可致肝损害甚至**急性重型肝炎**，肝功能受损者避免使用。

第三节 其他合成类抗菌药

甲氧苄啶与复方新诺明

甲氧苄啶（TMP）是细菌**二氢叶酸还原酶**抑制药，抗菌谱与磺胺甲噁唑（SMZ）相似，属抑菌药；抗菌活性比SMZ强数十倍。细菌对TMP极易产生抗药，故不单独用药；常与磺胺药或某些抗生素合用，有增效作用。

复方新诺明由SMZ和TMP按5:1比例制成，二者的主要药动学参数相近；合用后通过双重阻断机制，协同抑制四氢叶酸合成。合用时抗菌活性增加数倍至数十倍，甚至呈现杀菌作用，抗菌谱扩大，耐药菌减少。

复方新诺明临床用途

- 大肠埃希菌、变形杆菌和克雷伯菌引起的泌尿道感染；
- 肺炎链球菌、流感嗜血杆菌及大肠埃希菌引起的上呼吸道感染或支气管炎；
- 霍乱弧菌引起的霍乱；
- 伤寒沙门菌引起的伤寒；
- 志贺菌属引起的肠道感染；
- 卡氏肺孢子菌肺炎、诺卡菌病。

呋喃妥因

- 对多数革兰阳性菌和阴性菌具有抑菌或杀菌作用，耐药菌株形成缓慢，与其他类别抗菌药之间无交叉耐药。
- 主要用于大肠埃希菌、肠球菌和葡萄球菌引起的泌尿系统感染如肾盂肾炎、膀胱炎、前列腺炎和尿道炎等。尿液pH为5.5时抗菌作用最佳。
- 常见恶心、呕吐及腹泻；偶见皮疹、药热等过敏反应。大剂量或长时间使用引起头痛、头晕和嗜睡等；甚至造成周围神经炎。

呋喃唑酮(痢特灵)

- 口服不易吸收，主要在肠道发挥作用；抗菌谱与呋喃妥因相似。
- 主要用于治疗肠炎、痢疾、霍乱等肠道感染性疾病。尚可治疗胃、十二指肠溃疡，作用机制与抗幽门螺杆菌、抑制胃酸分泌和保护胃黏膜有关。栓剂可用于治疗阴道滴虫病。
- 不良反应同呋喃妥因。

甲 硝 唑

- 其分子中的硝基在细胞内被还原成氨基，从而抑制病原体DNA合成，发挥抗厌氧菌作用，对脆弱类杆菌尤为敏感。对滴虫、阿米巴滋养体、破伤风梭菌具有很强的杀灭作用。
- 主要用于治疗厌氧菌引起的口腔、腹腔、女性生殖系统、下呼吸道、骨和关节等部位的感染。对幽门螺杆菌引起的消化性溃疡以及四环素耐药的难辨梭状芽孢杆菌所致的假膜性肠炎有特殊疗效。亦是治疗阿米巴病、滴虫病和破伤风的首选药物。
- 用药期间和停药1周内，禁用含乙醇饮料，并减少钠盐摄入。不良反应一般较轻微，包括胃肠道反应、过敏反应、周围神经炎等。