

· 综 述 ·

抗微生物感染抗生素的发展概况

浙江省温州市医药总公司 陈光表

1944年美国土壤微生物学家 Waksman 首先提出“抗生素”(Antibiotic)一词,意谓由微生物产生的一种在很低浓度时能抑制其他微生物生长而对宿主本身无害的物质^[1],现择其要者分述如下:

一、多肽类抗生素 1939年发现短杆菌素,它含有短杆菌酪肽和短杆菌肽二种组分,能抑制肺炎球菌与链球菌生长。1945年发现杆菌肽,对革兰阳性球菌有效。1947年发现多粘菌素,其中E组分又称“抗敌素”,对革兰阴性菌包括绿脓杆菌有效。1950年报导紫霉素(Viomycin)能抑制结核杆菌生长。这些抗生素均属多肽类,肾毒性较强,除某些可供口服外,大多限于局部外用。

二、 β -内酰胺类抗生素

1. 青霉素类 1929年英国微生物学家 Fleming 无意中发 现青霉素,1938年后 Florey 等进行深入研究,提得结晶,1945年确定其化学结构。由于 β -内酰胺侧链上取代基的不同而有多种衍生物。如生物合成的青霉素(F, G, V, O等),半合成耐酶青霉素类、耐酸青霉素类、耐酶又耐酸青霉素类。尤其是抗菌谱扩大,出现了对革兰阴性菌有效的耐酸青霉素类,如氨苄青霉素(Ampicillin)、羟氨苄青霉素(Amoxicillin)、酮氨苄青霉素(Hetacillin)、哌啶氨苄青霉素(Pivampicillin)、哌啶氨苄青霉素(Pivamecillinam)等;对绿脓杆菌有效的耐酸青霉素类如羧苄青霉素(Carbenicillin)、磺苄青霉素(Sulfocillin)、 α -羧噻吩青霉素(Ticarillin)等;对绿脓杆菌

有高效、耐药性发展很慢的所谓第三代青霉素类如氧哌嗪青霉素(Piperacillin)、羧噻吩青霉素(Apalcillin)、苯咪唑青霉素(Azlocillin)、硫苯咪唑青霉素(Mezlocillin)、呋苯咪唑青霉素(Frazcillin)及吡啶氨苄青霉素(Pirbenicillin)等。值得指出的是新品种羧噻吩甲氧青霉素(Temocillin),在血中半衰期较长(约5小时),对绝大多数 β -内酰胺酶稳定,且对耐庆大霉素和第三代头孢菌素的某些肠杆菌科细菌有效^[2]。

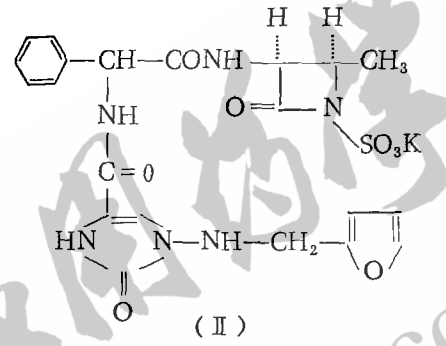
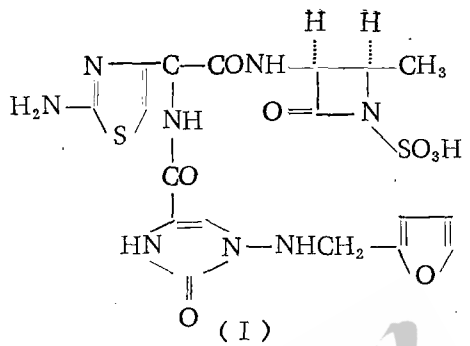
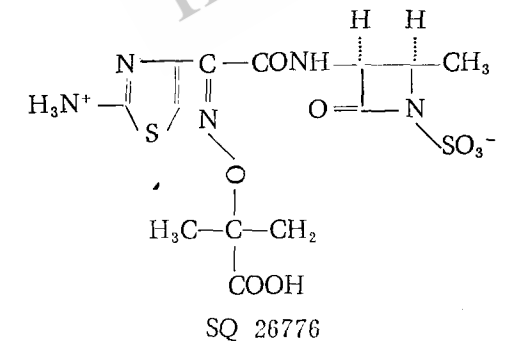
1976年发现硫霉素(Thienamycin),接着又发现PS-5、Olivanic Acid族及毯霉素(Carpetimycin)等碳青霉烯衍生物,这些属于本身有较强抗菌活性的 β -内酰胺酶抑制剂。1977年发现氧青霉烯衍生物棒酸(Clavulanic Acid);1981年发现青霉烷砜(Sulbactam),现可用6-APA为原料,经溴化、氧化、脱溴还原而制得,收率达54~65%^[3];另又发现Izumenolide及SF-2103A等;这些均属于本身抗菌力弱的 β -内酰胺酶抑制剂。国外有将棒酸和羟氨苄青霉素配成复方制剂,称为Augmentin,口服以治疗呼吸道、尿路、皮肤软组织等感染,有效率达91%。棒酸和羧噻吩青霉素的复方制剂称为Timentin,作注射用,已试用于临床。青霉烷砜和氨苄青霉素或青霉素G等制成复方或互前体药物(Prodrug),可供口服或注射用^[4]。

2. 头孢菌素类 1948年Brotzu发现头孢菌素C,后来通过它合成得许多不同的

7-β酰胺侧链取代基和3-一位取代基衍生物。

目前已从噻孢霉素 (Cephalothin)、头孢立新 (Cephalolexin)、头孢唑啉 (Cefazolin) 等所谓第一代头孢菌素发展到对沙雷氏菌、吲哚阳性变形杆菌等所谓“机会病原菌有抗菌活性的第二代头孢菌素如头孢羟唑 (Cefamandole)、头孢呋肟 (Cefuroxime)、头霉素吩甲氧 (Cefoxitin)、头霉素唑甲氧 (Cefmetazole)、头孢噻乙氨唑 (Cefotiam) 等；进而发展到除对“机会病原菌”有效外，还能较好抑制绿脓杆菌的第三代头孢菌素如头孢氨噻肟 (Cefotaxime)、头孢三嗪肟 (Ceftriaxone)、头孢氧哌唑 (Cefoperazone)、羧基氧酰胺菌素 (Moxalactam)、头孢氨噻肟唑 (Cefmenoxime)、头孢磺吡苄 (Cefsulodin) 及头孢噻甲羧肟 (Ceftazidime) 等，而后者对绿脓杆菌有高效，药代动力学性能更佳，故又称为第四代头孢菌素。

3. 单酰胺菌素类 (Monobactams) 1981 年美国的 Squibb 研究所合成得许多单酰胺菌素衍生物，从中筛选得氨噻羧单酰胺菌素 (Aztreonam, SQ26776)^[6]，对多种革兰阴性菌包括绿脓杆菌有较强活性，对革兰阳性菌则无作用，对 β-内酰胺酶稳定，组织分布广，具有氨基甙类抗生素的优点而尤其肾毒和耳毒等缺点^[6]。目前该研究所又合成得对革兰阳性菌和阴性菌均有效的化合物 (I) 和 (II)，尚在进一步研究中：



三、氨基甙类抗生素 1944年 Waksman

发现链霉素，此后陆续报导新霉素 B (1949)、卡那霉素 (1957)、庆大霉素 (1963)、巴龙霉素 (Paromomycin) 及妥布霉素 (Tobramycin) 等。它们的抗菌谱相似，主要对革兰阴性杆菌及结核杆菌有效，但都有较强的肾毒和耳毒性。半合成的氨基甙类抗生素中较重要的有丁胺卡那霉素 (Amikacin) 和乙基紫苏霉素 (Netilmicin) 二种，前者对革兰阴性杆菌有较强活性，且对各种钝化酶如乙酰转移酶、磷酸转移酶等稳定，国内已用于临床；后者抗菌谱及抗菌活性和庆大霉素相似，不被腺嘌呤转移酶所钝化 (而庆大霉素则易被其失活)，耳、肾毒性也较庆大霉素为轻，有发展前景^[7]。

链霉素是第一个最有效的抗结核抗生素。1959 年发现利福霉素类，这是第二个最有效的抗结核抗生素；其半合成衍生物利福平 (Rifampicin)、利福定 (Isopropylrifamycin)、及环戊利福平 (Rifapentin) 等抗结核疗效胜过链霉素而无其神经毒性等缺点。环戊利福平的抗结核活性比利福平强 2~10 倍，毒性

更低,血中半衰期较长(约14小时),可以间日给药^[8]。另据报导利福平尚有抗麻疯、抗病毒及防止正常细胞癌变的作用。

四、氯霉素和四环素类 均属于广谱抗生素。前者是治疗伤寒的特效药,但对造血系统毒性严重,须慎用。四环素由于滥用结果,细菌抗药性日益严重,又能妨碍骨质形成,故渐趋淘汰,但和TMP合用则能明显增强其抗菌活性。半合成四环素类如强力霉素和甲烯土霉素并无突出优点。新型的半合成四环素衍生物硫四环素(Thiatetracycline)的抗菌活性、血浓度和长效作用等方面均胜过其他四环素类,且有强大的杀菌性能,如能证实它有不同抗菌作用,则当有临床应用前途^[9]。

五、大环内酯类抗生素 自1952年发现红霉素以来,相继问世的大环内酯类已超过五、六十种,它们均属于广谱抗生素,且都有一个由12~16元碳骨架构成的大环内酯并通过羟基和去氧氨基己糖及各种6-去氧糖呈甙链联结。属于14元环的有红霉素、竹桃霉素、巨霉素(Megalomicin)等;属于16元环的有碳霉素、柱晶白霉素、螺旋霉素、蔷薇霉素(Rosamicin)、交沙霉素(Josamycin)及麦迪霉素(Mydecamycin)等。半合成的乙酰螺旋霉素(Acetylspiramycin),其抗菌活性较螺旋霉素为高,性质也更加稳定,半合成的9,3-二乙酰麦迪霉素,抗菌活性较麦迪霉素为高,毒性较低,吸收改善,受到临床欢迎^[10]。

六、其他抗生素 新生霉素、万古霉素和瑞斯托霉素(Ristocetins)于1955年发现,均对革兰阳性菌有效,但有肾毒和耳毒性。1962年发现在抗生素中较少见的具有Sterol核的褐霉酸(Fusidic Acid),其钠盐称为褐霉素(Fucidin),对革兰阳性菌有活性,可口服,毒性较低。

1962年发现林可霉素(Lincomycin),国内称为洁霉素,对革兰阳性菌有效,组织渗透力强,毒性较低;其C₇位的羟基为氯取代

称为氯林可霉素,抗菌活性增强,C₇-Cl的“S”型比“R”型活性强,吸收更快。

1969年发现结构简单的磷霉素(Phosphonomycin),抗菌谱广,对革兰阳性菌和阴性菌(包括绿脓杆菌)有效,甚至对耐药性葡萄球菌和大肠杆菌也有效,可治疗各种感染症,毒性低^[11],现多利用化学合成制得。

七、抗霉菌抗生素 最早发现的抗霉菌抗生素是灰黄霉素(1939年),对浅表部真菌感染有效。1950年发现第一个多烯类抗生素Fungicidin,对新生隐球菌和荚膜组织胞浆菌有活性。1955年发现六烯类抗生素制霉菌素(Nystatin),可治疗四环素类所致的白色念珠菌感染。1956年发现七烯类的二性霉素B和曲古霉素(Trichomycin),前者可治全身性深部或浅表部真菌感染和滴虫感染,后者对白色念珠菌、癣菌、滴虫和阿米巴原虫等有效。其它多烯类抗生素有克念菌素(Candicidin)和匹马菌素(Pimaricin)等,外用治疗阴道白色念珠菌病。上述多烯类抗生素肾毒性很强,全身应用时务须注意。

参 考 文 献

- [1] Waksman, S. A. et al: Soc. Exp. Biol. Med. Proc., 49:207, 1942
- [2] Neu HC et al: J. Antimicrob. Chemother., 10:279, 1982
- [3] Volkmann, R. A.: J. Org. Chem., 47: 3344, 1982
- [4] 戴自英, 陈汉源: 上海医学, 7:176, 1984
- [5] Sykes, R. B. et al: Nature, 291(11):489, 1981
- [6] Neu HC: Proceedings of 13th International Congress of Chemotherapy, 1983, Part 15, 45~47
- [7] Lerner, A. M. et al: Lancet, 1:1123, 1983
- [8] 陈岱宗: 国外药学(抗生素分册), 4:8, 1984
- [8] 戴自英: 新药与临床, 4(2):14, 1985
- [10] 西村忠史等: Jap. J. Antibiotics, 35(5):1199, 1982
- [11] 山元贵雄等: Jap. J. Antibiotics, 36(8):2109, 1983