

第三十七章 β -内酰胺类抗生素

β -Lactam Antibiotics





一、 β -内酰胺类抗生素的概述

临床上最常用的抗菌药物

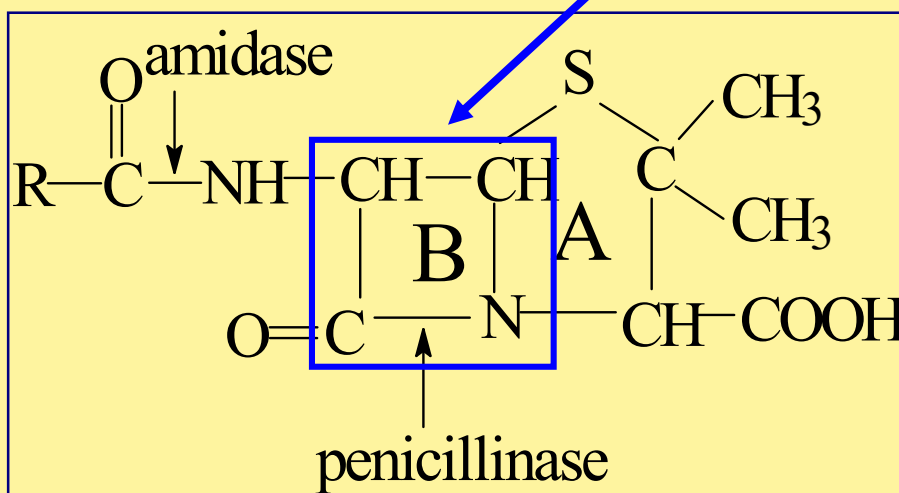
- 包括：
- 1、青霉素类抗生素
 - 2、头孢菌素类抗生素
 - 3、非典型的 β -内酰胺类抗生素

化学结构均含有 β -内酰胺环，抗菌机制、耐药机制基本相同。

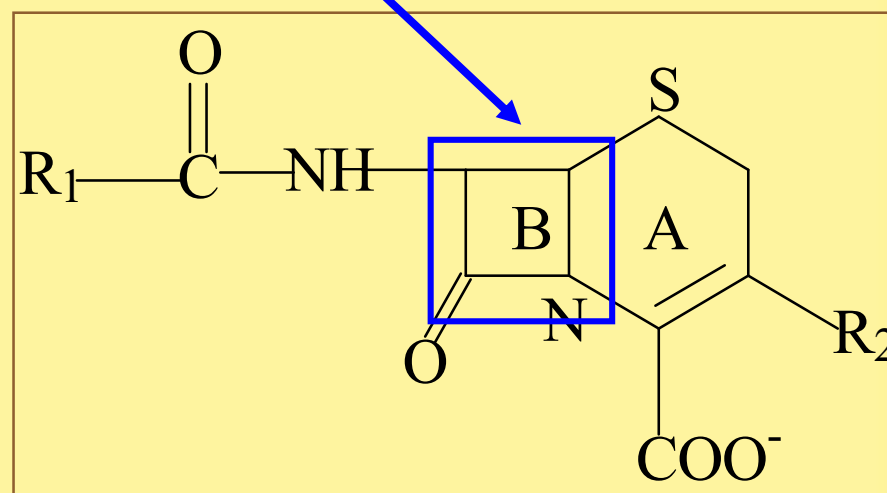


1、基本结构

β -内酰胺环



青霉素类：6-氨基青霉烷酸



头孢类：7-氨基头孢烯酸

β -内酰胺环，为抗菌活性之关键。





天然青霉素（PG）

青霉素G（penicillin G），是5种青霉素（X，F，G，K，双H）之一

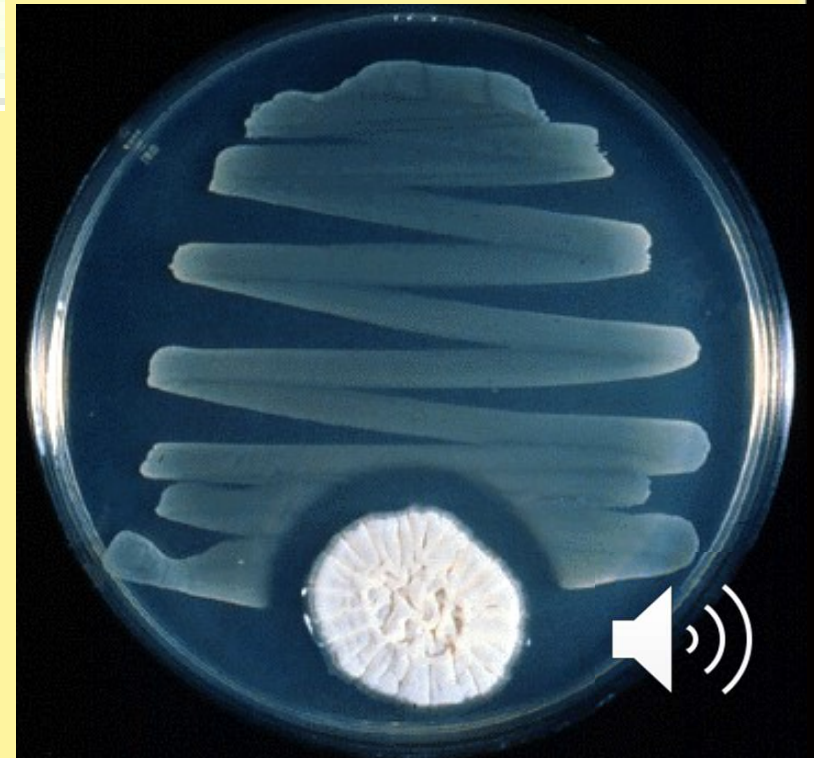
- 为一有机酸，常用其钠盐或钾盐。干燥粉末溶于水后极不稳定，易降解失效，故应临用现配。
- 本药剂量用国际单位U表示，其他青霉素均以mg为剂量单位。





青霉素发现者、英国
科学家**弗莱明**

霍华德·弗罗里与弗莱明、钱恩
同获1945年诺贝尔生理学 and 医学
奖





青霉素 G (Penicillin G)

- 第一个用于临床的抗生素
- 结构：侧链中含有苄基，故又名苄青霉素
- 性质：不稳定
 - (1) 水溶液易失效并产生致敏物，故用前配制；
 - (2) 易被酸、碱、醇、重金属离子破坏，避免合用
- 特点：不耐酸、不耐酶、窄谱





抗菌作用机制

◆ 抑制细菌细胞壁肽聚糖的合成 → 杀菌

作用靶点：青霉素结合蛋白（**PBPs**）

PBPs：细菌细胞壁合成过程中不可缺少的酶。与细菌形态和功能相关，维持细菌生命必需。

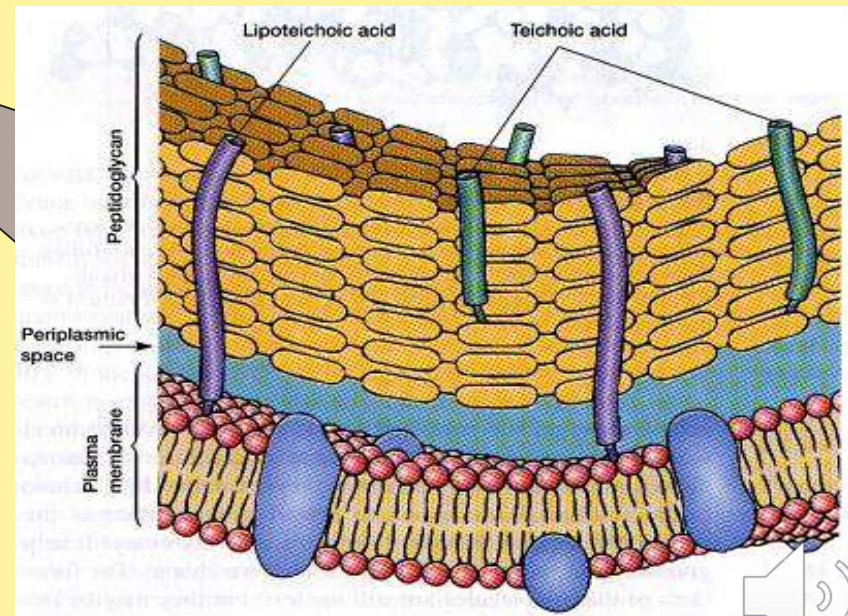
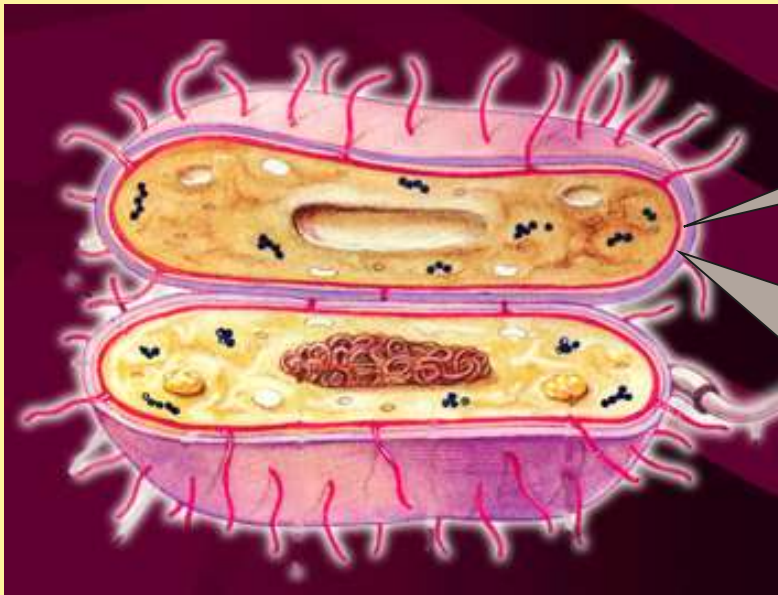
其中，最重要的一种是**转肽酶**。

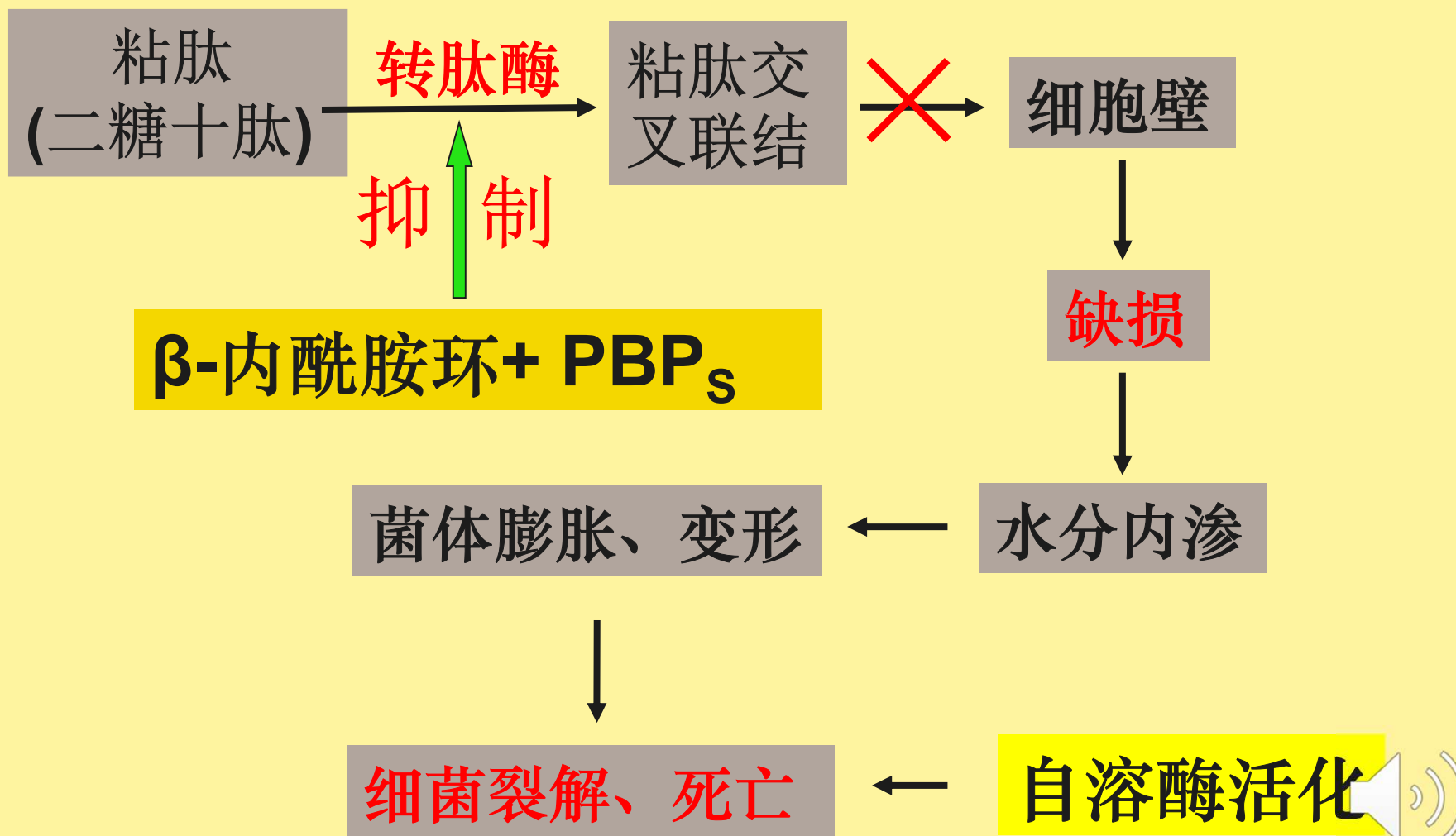
◆ 激活细菌自溶酶 → 细菌自溶



细菌的细胞结构

细菌细胞壁位于细胞质膜之外，
为人体细胞所不具有。

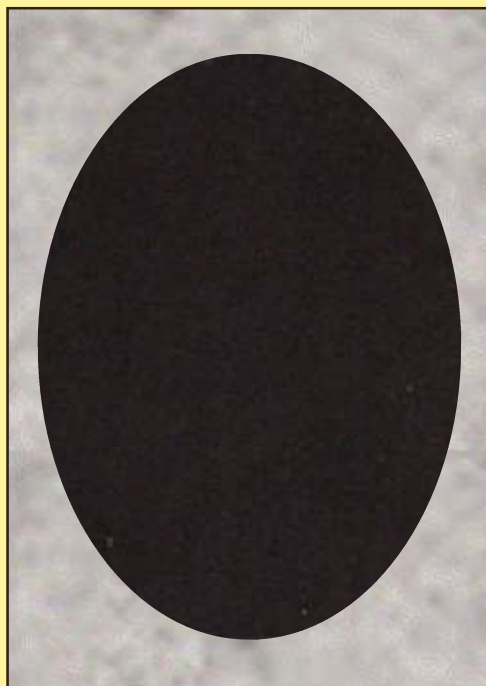






PG对葡萄球菌的杀菌作用

给药前



给药后





抗菌特点:

1. 对 G^+ 作用强，对 G^- 作用弱
2. 对繁殖期细菌作用强，对静止期细菌作用弱
3. 对人和哺乳动物细胞无影响

人体细胞没有细胞壁，不受 β -内酰胺类抗菌药的影响，故对人体几无毒性



【抗菌作用】

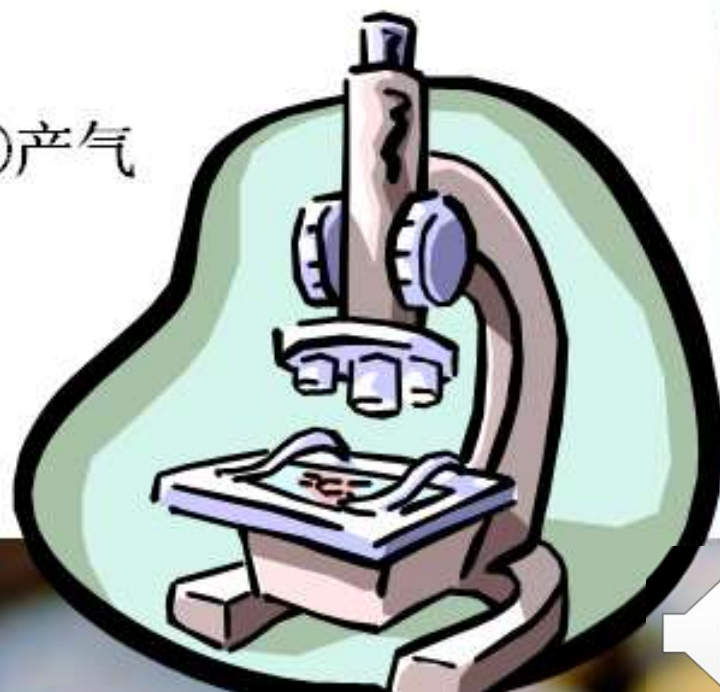
五球： G+性球菌，①溶血性及草绿色链球菌、②肺炎链球菌、③金葡菌(不耐酶)

G-性球菌，④脑膜炎奈瑟氏菌、⑤淋病奈瑟氏菌(不耐酶)

四杆： 均为G+杆菌，①白喉、②产气荚膜、③炭疽、④破伤风

三螺： 梅毒、钩端、回归热

一放： 放线菌





【临床应用】

敏感菌感染的首选药，但须病人对青霉素不过敏。

1. 溶血性链球菌引起的咽炎、扁桃体炎等；
草绿色链球菌引起的心内膜炎；
肺炎球菌引起的大叶性肺炎、脓胸；
脑膜炎球菌引起的**流行性脑脊髓膜炎**，
淋球菌引起的淋病；
2. 白喉、破伤风，但应加用相应抗毒血清以中和外毒素；
3. **钩端螺旋体病**、梅毒、回归热；
4. 放线菌病
5. 预防感染性心内膜炎





【不良反应】

重点

1. 局部反应

- 高血钾、高血钠症（监测血清离子浓度）
- 局部肌肉疼痛，局部周围神经炎
- 青霉素脑病：鞘内注射或大剂量静滴引起腱反射增强、肌肉痉挛、抽搐、昏迷等神经系统反应，多见于老年人，婴儿和肾功能减退患者
- 大剂量应用（4000万U/d）致凝血障碍





2. 赫氏反应

用**PG**治疗梅毒或钩端螺旋体时，出现症状加剧

表现：寒战、发热、咽痛、头痛、心动过速等

机理：（1）螺旋体抗原抗体免疫反应

（2）短时间内被杀灭的大量螺旋体裂解释

放内毒素

预防：初次小剂量给药





重点

3. 过敏反应 —— 主要不良反应

◆ 注射后**1-2**周内出现的症状：

皮肤过敏反应：药疹、粘膜水肿

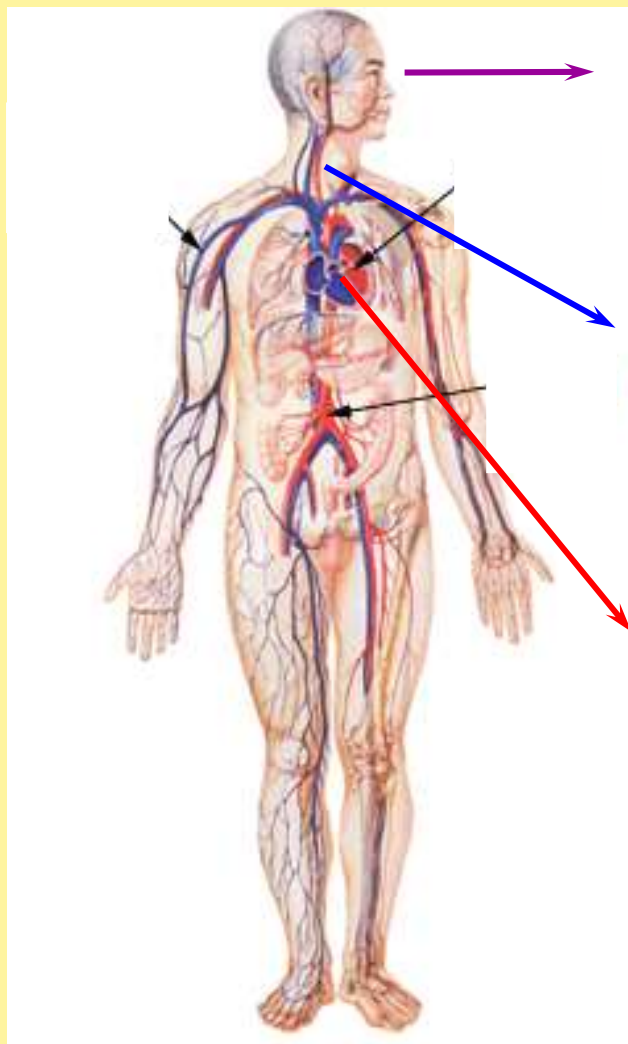
血清病样反应：关节肿痛、血管神经性水肿等

◆ 注射后立即出现的症状：**过敏性休克**

（**5-20min**内倒地不起）



表现



中枢神经系统缺氧致昏迷、抽搐等症

喉头水肿、肺水肿致呼吸困难等症

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





防治：重在预防 切记！

- ◆详细询问病史；
- ◆用药前必须皮试；
- ◆青霉素需现配现用；
- ◆注射青霉素后必须至少观察30分钟；
- ◆严格掌握适应症，避免局部用药；
- ◆必须备好急救药品和急救设备。





皮试适应症：初、三、换

第一次用药需作皮试；

更换批号需重作皮试；

停药3天以上重作皮试；

◆剂量： 10-20 IU/0.1ml

◆部位： 前臂曲侧皮内，注射后观察30 min；

◆阳性： 局部红肿、肿块>1cm，痒、全身反应

◆注意事项： 空腹时注射青霉素应该注意低血糖反应

皮试阳性者禁用青霉素





抢救

一定要及时!



- ◆ 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30分钟重复注射一次;
- ◆ 建立静脉通道, 给予糖皮质激素、H₁-受体阻断剂等, 以增强疗效, 防止复发;
- ◆ 其它: 补充血容量、升压、给氧、使用呼吸机等。





耐药性问题

细菌对 β -内酰胺类抗生素的耐药性在临床上非常普遍：

- 1942年青霉素G开始临床使用，1947年就有耐药性的报道了；
- 目前报道100%以上的致病性大肠杆菌对氨苄青霉素耐药。



细菌耐药机制

1.产生水解酶—— β -内酰胺酶

◆ 窄谱酶：仅能水解青霉素或头孢菌素

◆ 广谱酶：水解青霉素和头孢菌素

——G-菌产生的 β -内酰胺酶

◆ 超广谱酶：水解第三代头孢菌素和单环 β -内酰胺类

——克雷伯肺炎杆菌和肠杆菌属产生





2.PBP_s组成和功能发生变化

- ★耐药菌株降低PBP_s与β-内酰胺类亲和力
- ★耐药菌株增加PBP_s合成
- ★耐药菌株产生新的PBP_s





3.胞壁外膜通透性改变

- 大肠杆菌突变，使胞膜通道蛋白丢失，通透性减小
- 铜绿假单胞菌胞壁外膜缺少非特异性孔道蛋白——对 β -内酰胺类天然耐药





4. 自溶酶减少

细菌对青霉素类抗生素的耐受性

——青霉素类抗生素对某些金黄色葡萄球菌具有正常抑菌作用，而杀菌作用较差

原因：细菌缺少自溶酶





【药物相互作用】

- ◆与丙磺舒、阿司匹林合用→效能↑
- ◆与氨基苷类合用→协同，但不能混合静注
- ◆与抑菌药合用→效能↓
- ◆不能与重金属，铜、锌、汞配伍
- ◆不能与氨基酸营养液合用





(二) 半合成青霉素

- 耐酸青霉素类
- 耐酶青霉素类
- 广谱青霉素类
- 抗铜绿假单胞菌广谱青霉素
- 主要作用于**G**-菌的青霉素





1. 耐酸青霉素类——苯氧青霉素类

青霉素V (penicillinV)

非奈西林 (phenethicillin)

特点:

①耐酸不耐酶

②可口服

③抗菌谱与青霉素同——用于轻症感染





2. 耐酶青霉素类——异唑类青霉素

双氯西林、苯唑西林、氯唑西林、氟氯西林

特点：① 耐酸耐酶

② 可口服，血浆蛋白结合率高，不易透过血脑屏障

③ 主要用于耐PG的金葡菌感染

④ 双氯西林作用最强





3. 氨基青霉素类（广谱青霉素类）

氨苄西林、阿莫西林、匹氨西林等

特点：

- ①耐酸——可口服，
- ②不耐酶——对耐药金葡菌感染无效；
- ③对**G⁻杆菌**有效——可用于伤寒、副伤寒以及**G⁻杆菌**所致的上呼吸道感染、尿路感染。





4. 抗铜绿假单胞菌广谱青霉素

羧苄西林、替卡西林、磺苄西林、以及阿洛西林和美洛西林等酰脲类青霉素。

特点：

- ①不耐酸不耐酶——口服无效，对耐药金葡菌无效；
- ②对大多数G⁻菌有效；
- ③对铜绿假单胞菌作用强。





5. 主要作用于G⁻菌的青霉素

美西林、匹美西林、替莫西林等

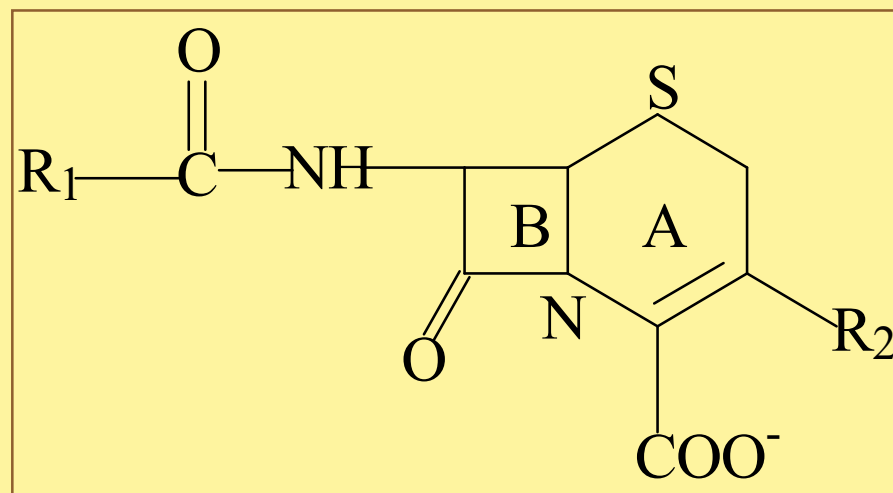
特点：

- ①对G⁻菌产生的 β -内酰胺酶稳定，对G⁺菌作用弱。
- ②窄谱，主要用于G⁻杆菌所致的尿路感染，对铜绿假单胞菌无效。



三、头孢菌素类抗生素

是一类广谱半合成抗生素，其母核为**7-氨基头孢烯酸**（**7-ACA**），也有一个 **β -内酰胺环**。



头孢类：7-氨基头孢烯酸





与青霉素相比它有如下特点：

- 1、抗菌谱广，作用强
- 2、对 β -内酰胺酶稳定，不易耐药
- 3、过敏反应发生率低，约为**PG**的**5-10%**
- 4、毒性小，主要为肾毒性





头孢菌素的分类

根据抗菌谱、对 β -内酰胺酶的稳定性以及对G-杆菌的抗菌活性不同，头孢菌素分为四代。





体内过程

1. 吸收：一般口服吸收差，需注射给药。但某些如：头孢氨苄、头孢克洛可口服。
2. 分布：体内分布广泛。第三代、四代头孢菌素穿透力强，分布广，可透过血脑屏障。
3. 排泄：主要经肾脏排泄。

注意：头孢哌酮、头孢曲松主要经胆汁排泄。





抗菌作用特点

重点

- 1.抗菌谱：前三代对**G⁺**菌的抗菌力一代不如一代，
对**G⁻**菌的抗菌力则一代比一代强。
第四代对**G⁺**和**G⁻**菌作用都很强。
- 2.酶稳定性：对**β**-内酰胺酶一代比一代稳定。
- 3.肾毒性：对肾的毒性一代比一代低。
- 4.体内分布：第三代和第四代都能透入脑脊液。





临床应用

1、第一代

- 主要用以治疗耐青霉素的金葡菌及敏感菌所致的轻、中度呼吸道、尿道感染。

- 代表药物

头孢噻吩(**cefalothin**,先锋霉素I)

头孢氨苄(**cefalexin**,先锋霉素IV)——口服

头孢唑啉(**cefazolin**,先锋霉素V)

头孢拉定（先锋**VI**、泛捷复）





2、第二代

- 主要用于敏感**G⁺**和**G⁻**菌，一般**G⁻杆菌**感染可作**首选药**。对**绿脓杆菌**无效。用于呼吸道、泌尿道、皮肤软组织等感染。

- 代表药物

头孢克洛（希刻劳）

头孢呋辛酯（西力欣片）

口服，吸收率高

头孢孟多——对**厌氧菌**有效

头孢呋辛（西力欣、力复乐、伏乐新、安可欣）





3、第三代

抗菌谱广，抗菌活性强。

主要用于重症耐药**G**-杆菌感染。

主要治疗**尿路感染**，以及**危及生命**的败血症、脑膜炎、肺炎、骨髓炎等，能**有效控制严重的铜绿假单胞菌感染**。

对肾基本无毒性。





代表药物：

- 头孢噻肟(菌必灭)
- 头孢曲松(菌必治)：半衰期长，是三代头孢菌素中唯一的一种长效制剂。
- 头孢他定(复达欣)：目前临床应用的头孢菌素中对绿脓杆菌活性最强者。
- 头孢哌酮(先锋必)：对大肠杆菌高度亲和力，胆汁浓度高。





4、第四代

- 主要用于第三代头孢菌素耐药的G⁻杆菌感染。对绿脓杆菌抗菌效果好，大多数厌氧菌有抗菌活性。无肾毒性。
- 用于对其他头孢菌素耐药的各种感染
- 代表药物：

头孢甲吡唑

头孢吡肟（马斯平）：对大肠杆菌、绿脓杆菌、阴沟杆菌、流感杆菌和淋球菌（产酶株）均高效





不良反应

1. 过敏反应

☞ 皮疹（斑丘疹）——最常见

☞ 速发性过敏反应：过敏性休克、哮喘及荨麻疹。过敏性休克与青霉素类相似，对头孢菌素过敏者，绝大多数对青霉素过敏。

注意： 对青霉素类过敏或过敏体质者慎用，如需皮试，应严格执行。如发生过敏性休克，参照青霉素休克处理方法进行抢救






2. 肾脏毒性

👉 第一代

👉 与高效利尿药、氨基苷类抗生素合用，
可相互间显著增强肾毒性，**禁止合用！**

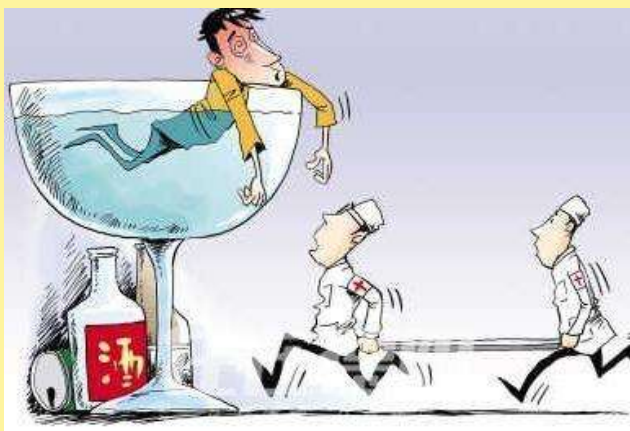
👉 第一代头孢噻吩(先锋霉素I)、头孢噻啶 (先锋霉素II)等可引起急性肾功能不全、肾小管坏死、肾坏死





不良反应案例

- 多年未见的老友要来会面，老王很激动，在家里为老友接风洗尘，不知不觉几杯酒就下了肚。可就在两个人都很尽兴的时候，老王突然摔倒在地上，晕了过去。家人赶紧将老王送到了医院。医生询问老王有何特殊之处，家人说他没心脏病、高血压、糖尿病，只是这两天有些感冒，但吃了头孢后已经有些缓解.....





3. 双硫仑（disulfiram）样反应

应用某些含硫甲基四氮唑基团的头孢菌素（头孢孟多，头孢哌酮）或头霉素类（头孢美唑）期间饮酒（即使量很少），因该基团可抑制乙醛（乙醇）脱氢酶，使体内乙醛蓄积而产生难受的“宿醉样”现象，与应用于戒酒的药物“戒酒硫”产生的反应相似，又名戒酒硫样反应。

这两种药不能一起吃！！！！





4. 胃肠道反应及菌群失调

大剂量长期应用可致菌群失调，引起二重感染，如伪膜性肠炎、念珠菌感染等

5. 凝血功能障碍

因菌群失调致Vit K缺乏，凝血因子合成障碍，凝血功能障碍，可导致严重出血

6. 其它： 肝脏毒性，造血系统毒性





总 结

1. β -内酰胺类抗生素共同的化学结构？

β -内酰胺环

2. β -内酰胺类抗生素的抗菌机理？

抑制细胞壁粘肽合成
自溶酶

3. 细菌最常见的耐药机制？

4. 天然青霉素为 窄 谱 繁殖 期 杀菌 剂。

5. 青霉素的抗菌谱；首选用于哪些疾病？

三菌一体

6. 青霉素的主要不良反应？防治措施？首选抢救药物？

过敏性休克





简要病例

雷某，42岁，胸痛待查入院，诉有青霉素过敏史。某日下午3时20分，因值班护士疏忽，误给该患者肌注80万U青霉素，患者2分钟后诉胸闷、呼吸困难，随后即不醒人事，无自主呼吸，P、Bp均为0.....

请同学们讨论，如果当时你在场，该如何处理？怎样才能杜绝上述事故的发生？

