

抗菌剂和免疫

HKU LKS医学院微生物学系高博士

抗生素/抗菌剂

- 抗生素: 由一种微生物产生的化学物质, 能杀死或抑制另一种微生物的生长
- 抗菌剂: 杀死或抑制微生物生长的化学物质

简史

- 术语“抗生素”最初用于表示来自活生物体的制剂，但现在也用于部分或全部合成的抗菌剂。
- 第一种抗生素(在最初的意义)上青霉素。
- 亚历山大·弗莱明发现了这一点 *青霉菌* 在1928年杀死细菌。
- Florey和Chain在40年代恢复了Fleming的工作，分离出青霉素，到二战时用抗生素治疗了数百万人。



Ernst Chain



Howard Florey

抗菌剂的种类

■ 抗菌剂根据其作用于生物体的类型进行分类:

1.抗菌 2。抗病毒 3。
抗真菌药 4。抗原生
动物 5。抗组胺药

抗菌活性谱

TABLE 20.2

The Spectrum of Activity of Antibiotics and Other Antimicrobial Drugs

Prokaryotes				Eukaryotes			Viruses
Mycobacteria*	Gram-Negative Bacteria	Gram-Positive Bacteria	Chlamydias, Rickettsias [†]	Fungi	Protozoa	Helminths	
		← Penicillin →		← Ketoconazole →		← Niclosamide → (tapeworms)	
← Streptomycin →					← Mefloquine → (malaria)		
							← Acyclovir →
						← Praziquantel → (flukes)	
		← Tetracycline →					
← Isoniazid →							

*Growth of these bacteria frequently occurs within macrophages or tissue structures.
[†]Obligately intracellular bacteria.

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

J.亚利桑那大学德克尔

- 没有一种抗菌剂对所有微生物都有效

重要抗病毒剂的例子

- **金刚乙胺/金刚烷胺**:针对甲型流感的去外壳病毒通过抑制病毒M2蛋白
- **达菲(奥司他韦)、瑞乐沙(扎那米韦)**:靶向流感病毒(A & B)表面蛋白用于细胞间运输的神经氨酸酶抑制剂
- **阿昔洛韦、泛昔洛韦**:单纯疱疹、水痘带状疱疹
- **利巴韦林**:A & B流感、呼吸道合胞病毒、披膜病毒(如风疹)
- **齐多夫定(AZT)、去羟肌苷(ddi)、拉米夫定**:核苷逆转录病毒(艾滋病毒)的逆转录酶抑制剂(NRTI)
- **奈韦拉平(维拉敏)**:用于HIV的非核苷类逆转录酶抑制剂
- **利托那韦、卡莱特拉**:蛋白酶抑制剂(PI)用于阻断HIV蛋白酶的功能
- 用于治疗新冠肺炎病的雷地昔韦(核苷类似物)和利托那韦增强的尼马特雷韦(Paxlovid, 蛋白酶抑制剂)

抗菌药物的作用方式

- 细菌有自己的酶
 - 细胞壁形成
 - 蛋白质合成
 - DNA复制
 - RNA合成
 - 必需代谢物的合成

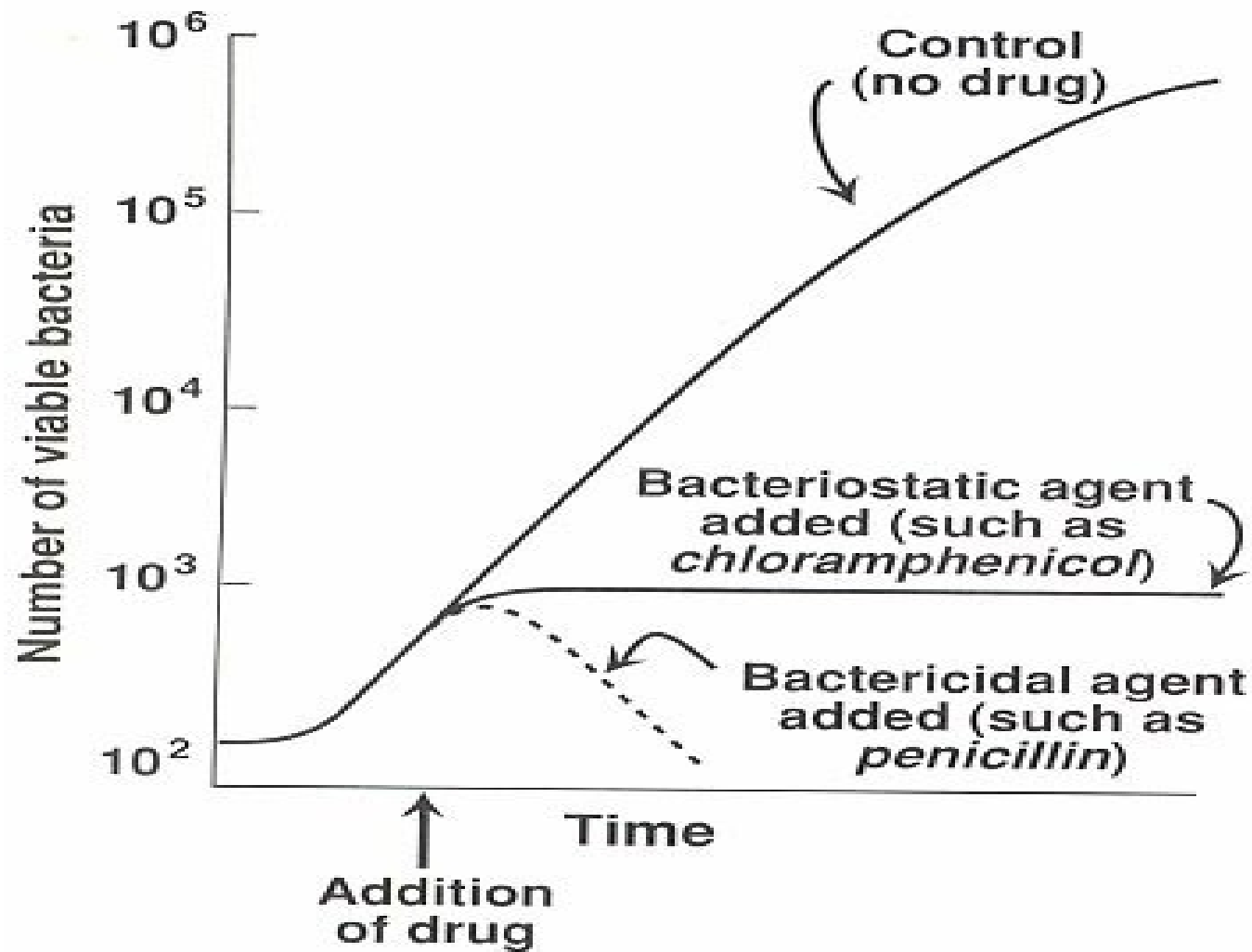
最低抑菌浓度

- 最小抑制浓度
- 阻止细菌生长(抑菌)的最小药物浓度($\mu\text{g/ml}$)
- 可逆的
- 灵敏度 *在试管内*

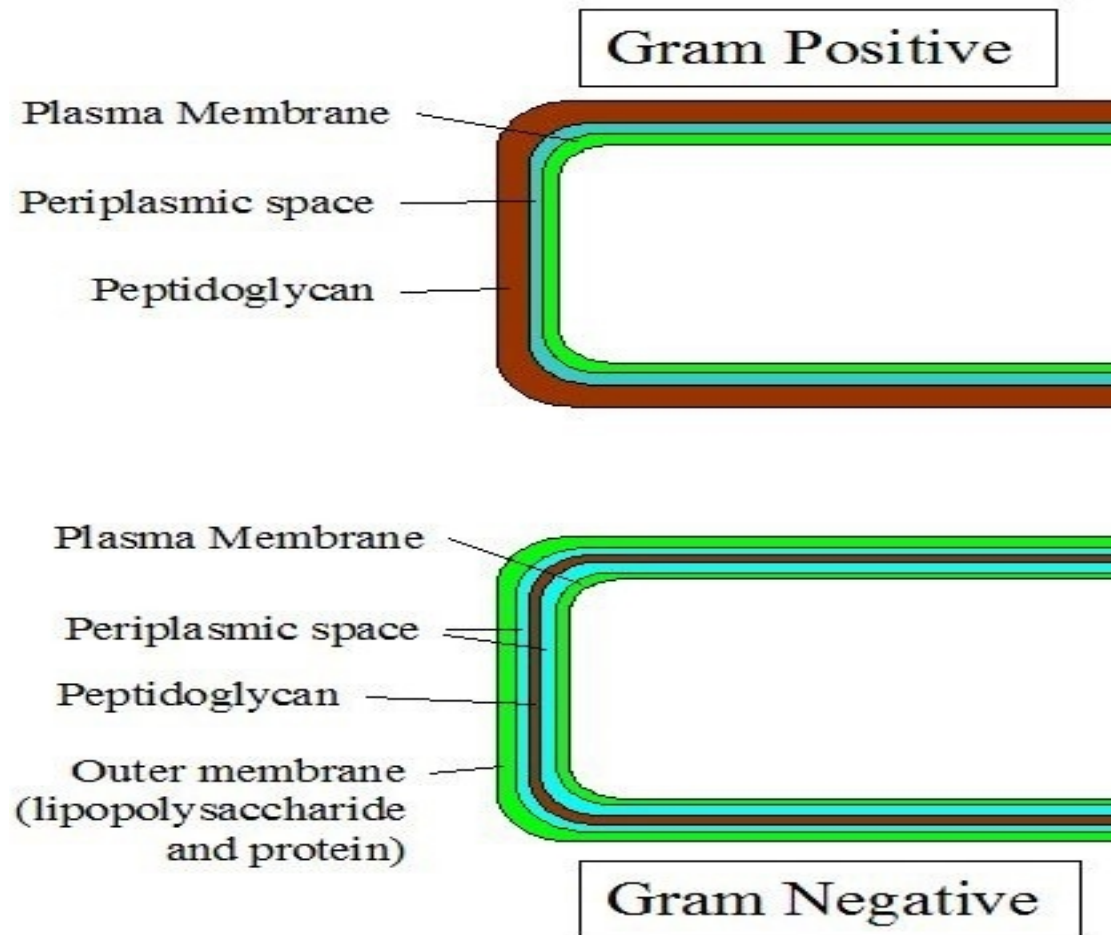
MBC

- 最小杀菌浓度
- 不可逆杀死微生物的最小浓度
- 即使药物被去除也不会再生长

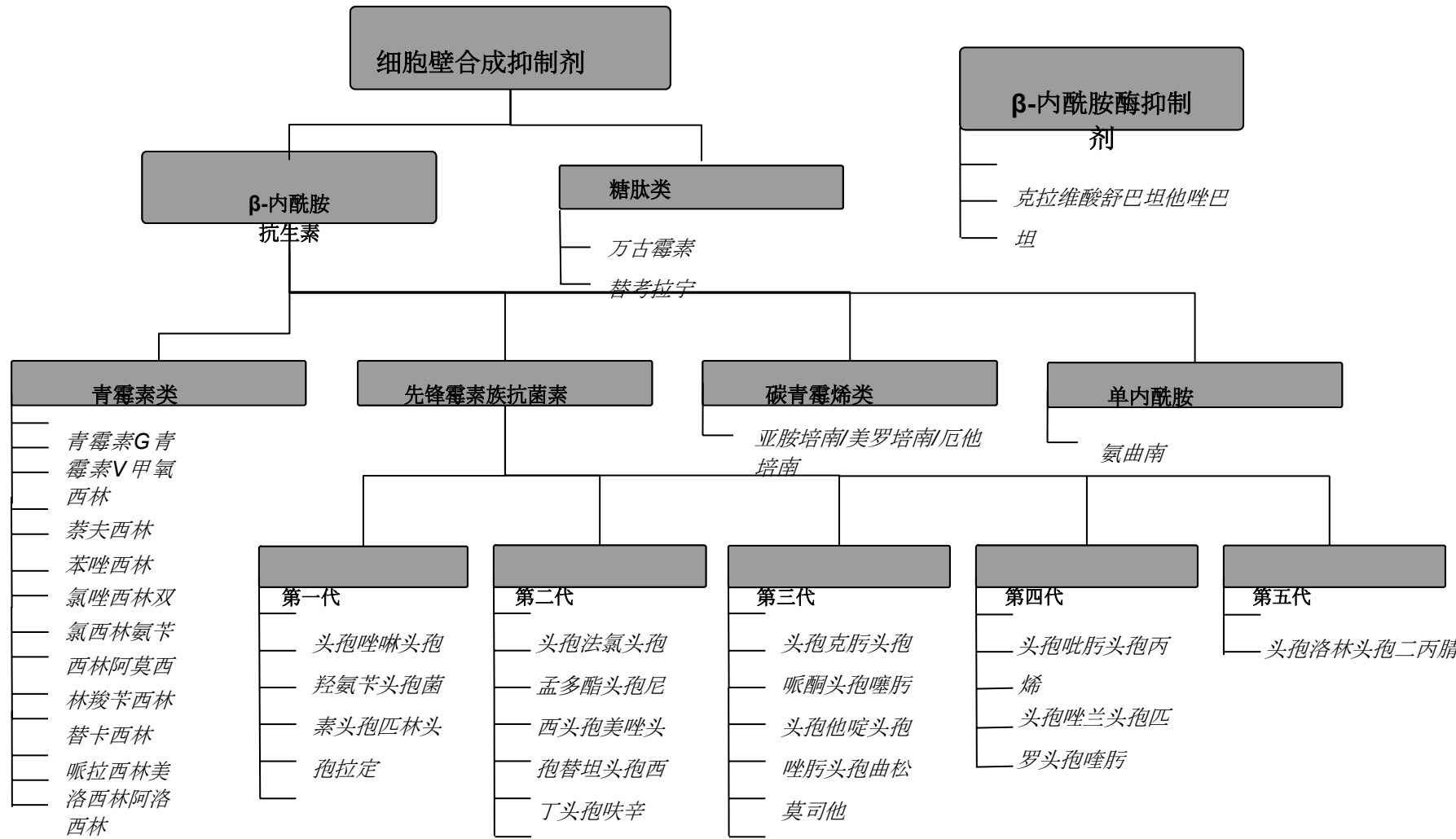
抑菌和杀菌



原核细胞壁



细胞壁合成抑制剂



青霉素类

- 从真菌中提取的 *青霉素属*。
- 干扰肽聚糖交联
- 仅对细菌有选择性(细胞壁)
- 对哺乳动物细胞没有影响
- 2%过敏， 0.002%致命
- 静脉注射/肌肉注射(在胃酸中不稳定)
- 大多数组织中的治疗浓度
- 脑脊液渗透不良

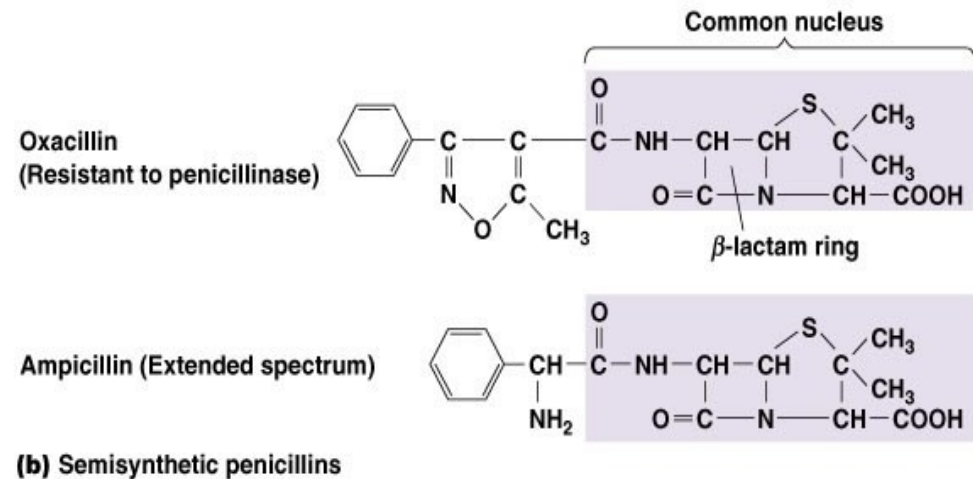
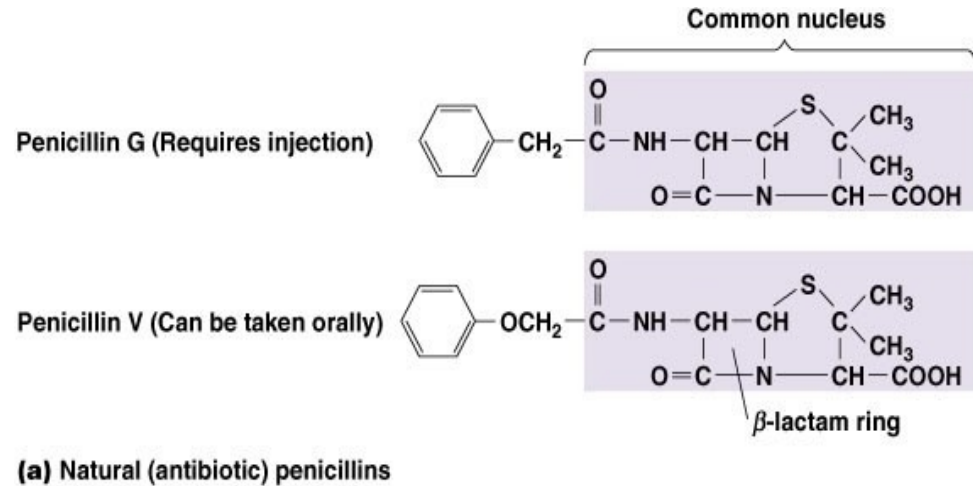
青霉素类

- 青霉素和相关抗生素(超过50种化合物)

- 共享4边环(β -内酰胺环)

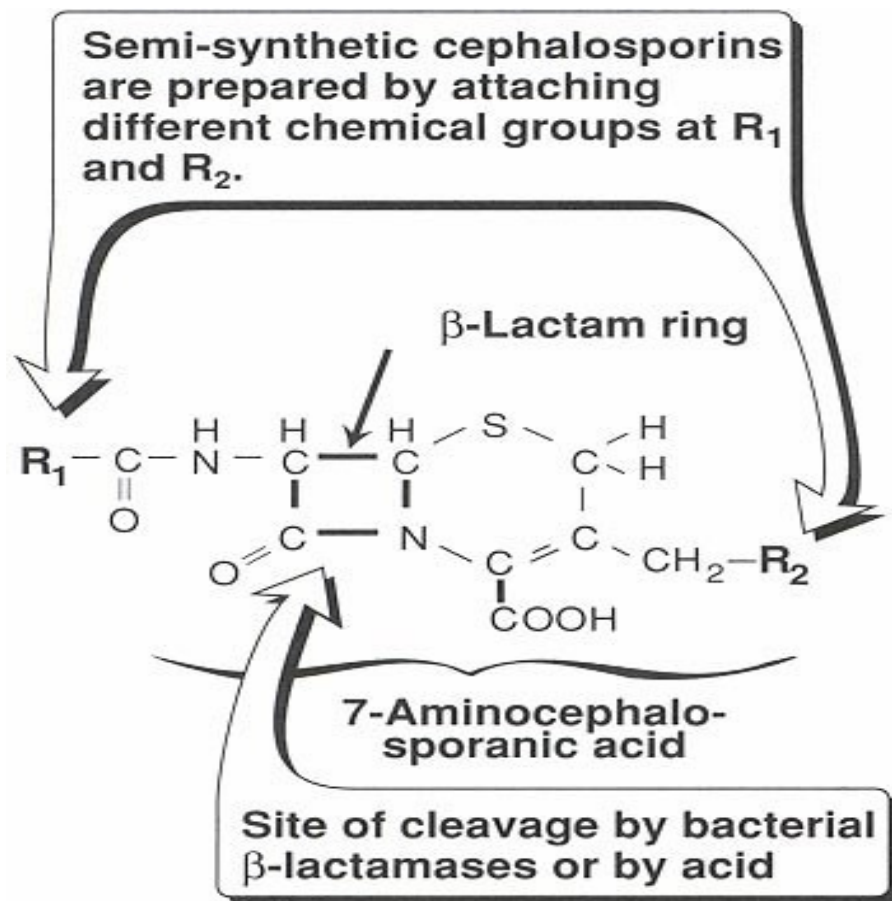
- 天然青霉素

- 狭窄的活动范围
- 对青霉素酶(β -内酰胺酶)敏感



头孢菌素类抗生素；先锋霉素族抗菌素

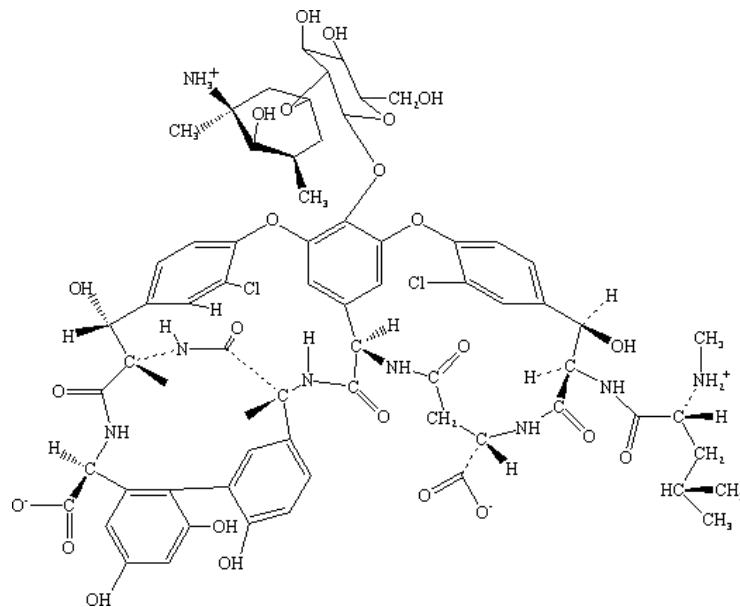
- 结构上类似于青霉素类
- 与...隔绝头孢菌素c
- 在许多组织中的治疗浓度，第3代和第4代头孢菌素可以穿透脑脊液



头孢菌素类抗生素；先锋霉素族抗菌素

- 第一代:如头孢氨苄、头孢拉定
 - 对革兰氏阳性菌更好:例如 *葡萄球菌*、*链球菌*
 - 革兰氏阴性微生物:例如 *大肠杆菌*，*克雷伯氏菌*
- 第二代:如头孢呋辛、头孢西丁
 - 更多的革兰氏阴性菌和厌氧菌:例如 *嗜血杆菌*，*淋球菌*
- 第三代:如头孢噻肟、头孢他啶、头孢克肟、头孢布烯
 - 对革兰氏阴性杆菌更好:例如 *普罗维登西亚假单胞菌*和口服厌氧菌
- 4th 一代也可添加抗菌谱
- 5th 世代:增加了抗MRSA活性。

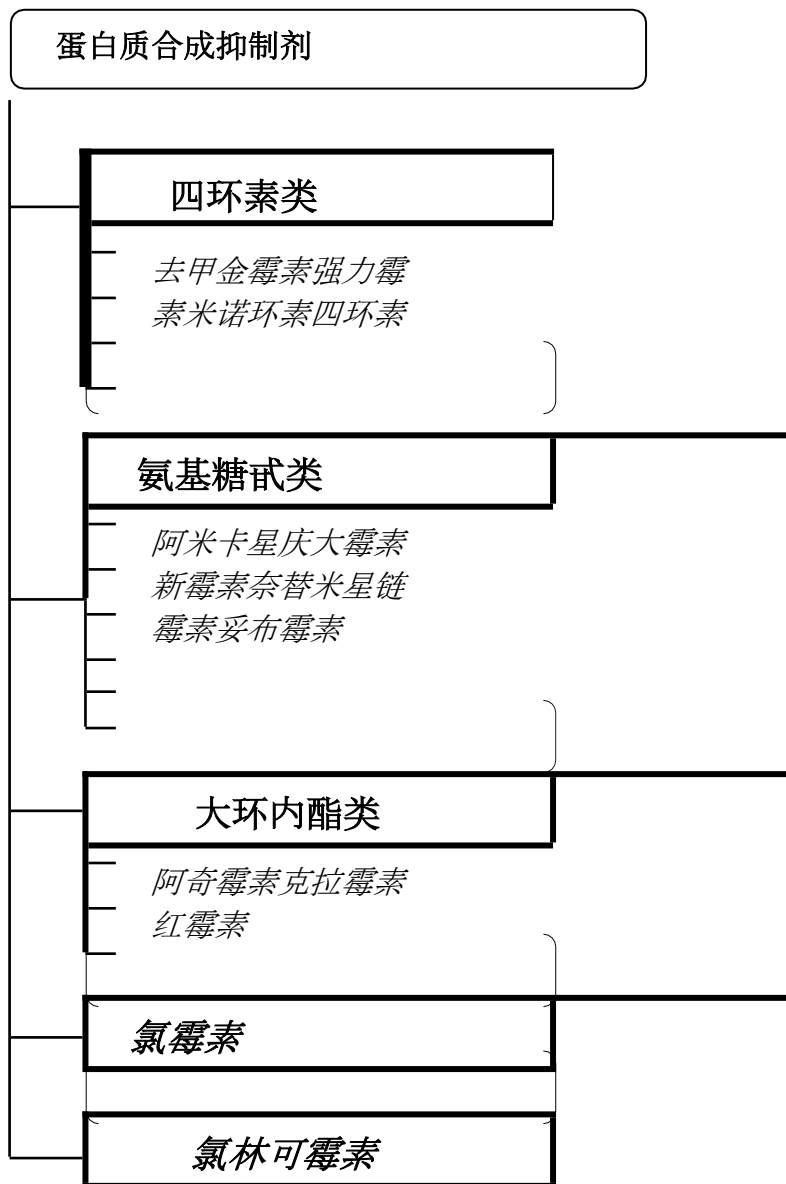
糖肽:万古霉素/替考拉宁



- 三环糖肽
- 抑制磷脂的合成和肽聚糖的交联
- 抗革兰氏阳性菌的活性
- 对 β -lactam耐药感染有用
- 广泛分布，穿透脑脊液

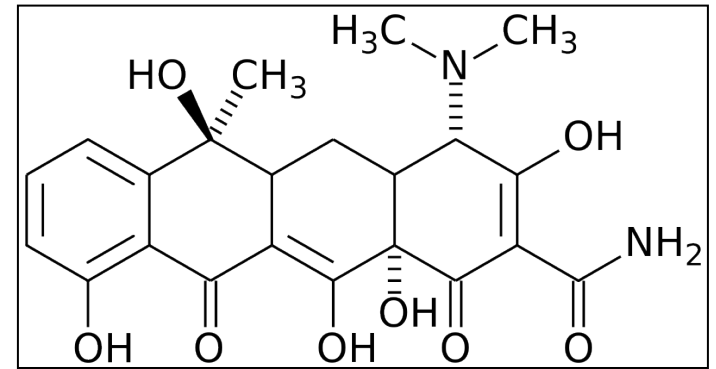
蛋白质合成抑制剂

- 人类核糖体
 - 80年代
 - 40年代
 - 60年代
- 细菌核糖体
 - 70年代
 - 30秒
 - 50年代



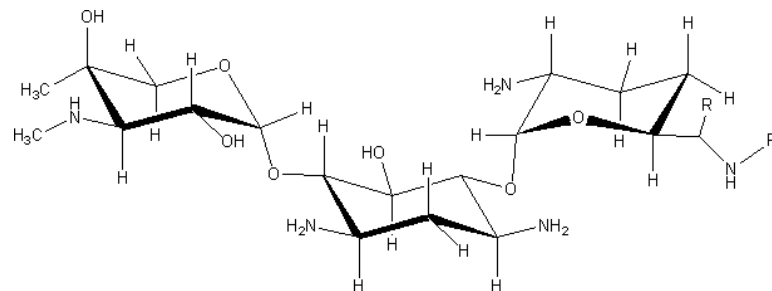
四环素类

- 与...隔绝 *链霉菌*
- 可逆结合**30S**核糖体亚单位
- 穿透窦粘膜、唾液和眼泪



氨基糖苷类:

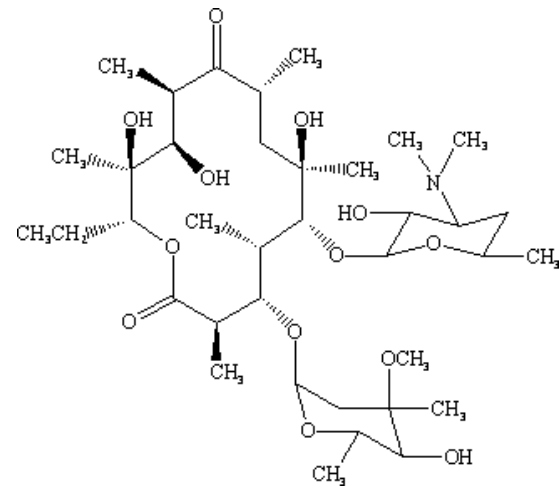
庆大霉素、链霉素、妥布霉素、阿米卡星



- 对革兰氏阴性细菌有杀菌作用
- 来自 *链霉菌* 和 *小单孢菌属*
- 与30S亚单位不可逆结合
- 主动转移到细菌细胞中
- 肠道吸收差

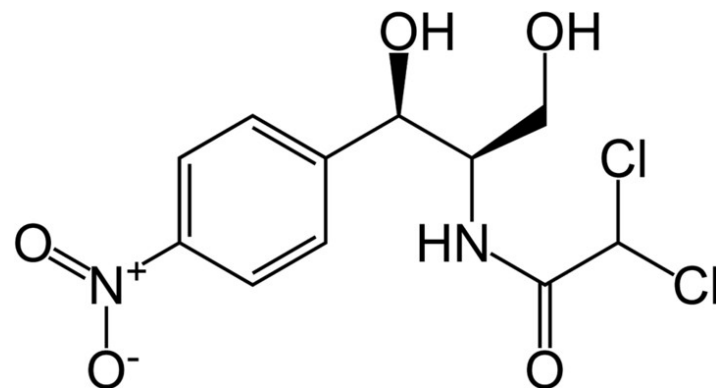
大环内酯类:红霉素、克拉霉素、阿奇霉素

- 大环内酯结构
- 可逆结合50S亚单位
- 口咽和呼吸分泌物中的治疗浓度
- 没有脑脊液渗透



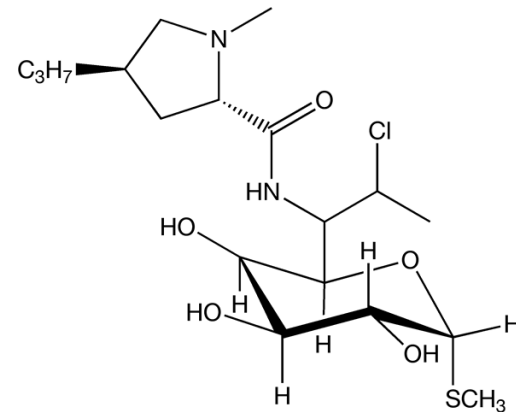
氯霉素

- 与...隔绝 链霉菌
- 可逆结合50S亚单位
- 广泛的活动范围
- 适用于严重厌氧菌感染或无反应的危及生命的感染
- 广泛分布，进入脑脊液



氯林可霉素

- 林可霉素的半合成衍生物
- 可逆结合50S亚单位
- 包括厌氧菌和革兰氏阳性需氧菌
- 广泛用于头部和颈部感染
- 穿透唾液、痰和骨头，但不穿透脑脊液



核酸功能/合成的抑制剂

- 氟喹诺酮类
 - 结合细菌DNA回旋酶(拓扑异构酶II)
 - 集中在鼻窦和中耳粘膜，穿透软骨和骨骼
- 利福霉素类
 - 与依赖DNA的RNA聚合酶结合并阻断mRNA的合成。
 - 穿过血脑屏障并达到高浓度
唾液中

新陈代谢的抑制剂

- 磺胺类药
- 甲氧苄啶
- 干扰嘌呤和嘧啶合成所需的叶酸辅酶的产生

抗生素耐药性

- 耐甲氧西林**金黄色葡萄球菌**:对多种抗生素同时耐药, 包括大多数 β -内酰胺类(抗MRSA头孢菌素类除外)。有些仅对万古霉素敏感, 在这种情况下, 可能只有一些较新的药物用过的(利奈唑胺).
- 扩展频谱 β -内酰胺酶(**ESBL**):灭活大多数 β -内酰胺类(碳青霉烯类除外)。发现于肺炎克雷伯氏菌、大肠杆菌、肠杆菌、沙门氏菌、等等。
- 青霉素抗性**南肺炎(PRSP)**
- 多抗性**南肺炎(MRSP)**
- 万古霉素中间体耐药**南奥里斯(签证)**
- 万古霉素耐药**南金黄色葡萄球菌(VRSA)**

抗生素的广泛使用和滥用！！

抗生素耐药性

1. 内在抗性

- 药物不能渗透的
- 缺少目标结合位点
- 产生能破坏抗生素的酶

2. 获得性抗性(基因改造)

- 改变抗生素渗透性的突变
- 改变靶位点的突变
- 打开一种能破坏抗生素的酶的基因
- 获得基因(例如, 在质粒上), 其产物可以破坏抗生素

Pssst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?
Stick some of this into your genome...
Even penicillin won't be able to harm you..!



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

免疫接种

免疫是通过自然(如感染)或人工(如接种疫苗)手段增强个体免疫系统对抗外来因子的过程。

- 作为一项公共卫生措施，疫苗接种非常具有成本效益，可以挽救许多生命(免疫接种每年可以挽救大约250万人死于白喉、破伤风、百日咳和麻疹)。
- 许多其他人死于传染病，如艾滋病毒目前还没有有效的疫苗，因此也需要新的疫苗

疫苗接种的概念

- 英国医生爱德华·詹纳(1749-1823)被认为是现代疫苗接种的创始人，但他绝不是第一个尝试这种技术的人。
- “变异”的古老做法可以追溯到10世纪的中国，18世纪初经由土耳其传入欧洲。
- 这项技术包括用轻度天花病例的治愈痂的干燥材料给儿童接种，这是对现代减毒病毒疫苗原理的一次惊人的预演。
- 詹纳的创新是为了证明一种更安全可靠的方法，通过接种牛痘病毒可以获得保护。
- 接触牛痘的挤奶女工传统上被认为是抗天花，所以保持了他们光滑的肤色。



疫苗接种的原则和目的

- 疫苗接种的原理很简单:针对特定微生物的抗原启动适应性免疫系统，以便在与活生物体的第一次接触中，记忆T和B细胞将诱导快速有效的二次免疫反应。
- 因此疫苗接种依赖于淋巴细胞的能力，B细胞和T细胞都对特定的抗原作出反应，并发育成记忆性T细胞和B细胞，这是一种主动增强适应性免疫的形式。
- 疫苗接种最雄心勃勃的目标是根除疾病。
- 对于天花已经做到了这一点，根除脊髓灰质炎的工作正在进行中。
- 然而，只要有任何感染源留在社区中，疫苗接种的主要作用是保护接种者免受感染。

群体免疫的重要性

- 成功的疫苗接种计划不仅依赖于疫苗本身的开发和使用，还依赖于对疾病传播的流行病学方面的理解。
- 如果群体中有足够多的个体被免疫，这将减少或阻止感染的传播。
- 这叫做**群体免疫**。通过让你自己的孩子接受免疫接种，你因此有助于保护整个社区——但反过来，当太多的父母决定他们的孩子不接受免疫接种时，因为他们认为他们的孩子感染疾病的风险很低，这可能导致疾病变得更加普遍。
- 因此，重要的是要知道在一个
必须对人群进行免疫以产生群体免疫，以及是否应该通过再次接种来增强免疫。

Types of vaccine	Examples
Live attenuated	
Viral	Measles, mumps, rubella, vaccinia, varicella, yellow fever, zoster, oral polio, intranasal influenza, rotavirus
Bacterial	BCG, oral typhoid
Inactivated	
Whole virus	Polio, influenza, hepatitis A, rabies
Whole bacteria	Pertussis, cholera, typhoid
Fractions	
Toxoids	Diphtheria, tetanus
Protein subunits	Hepatitis B, influenza, acellular pertussis, human papillomavirus
Polysaccharides	Pneumococcal, meningococcal, <i>Salmonella typhi</i> (Vi), <i>Haemophilus influenzae</i> type b
Conjugates	<i>Haemophilus influenzae</i> type b, pneumococcal, meningococcal
Note that not all types of vaccine are available in all countries. Vaccines are also available for bioterrorism agents such as anthrax and plague, and for vaccinia.	

疫苗安全

活的和非活的疫苗都需要严格的质量和安全控制。下面列出了一些常见问题:

减毒活疫苗

- 衰减不足
- 回复到野生型
- 对免疫缺陷患者给药
- 持续感染
- 其他病毒的污染
- 胎儿损伤

非活体疫苗

- 毒素或化学物质污染
- 过敏反应
- 自身免疫

基因工程疫苗

- 可能包含致癌基因

抗体被动免疫

- 在引入抗生素之前，通常通过注射预先形成的抗体来治疗急性传染性疾病，其原理是患者已经患病，并且为时已晚主动接种疫苗。
- 破伤风和白喉的免疫力可以用接种过的兔子的血清转移给老鼠，这一证明是19世纪90年代发现抗体的关键实验
- 随后，被动产生抗血清
白喉、破伤风和肺炎球菌肺炎的治疗，以及链球菌和葡萄球菌的毒性作用，成为一个重要的行业，一代又一代从现役退役的马被保留下来，作为“免疫”的来源血清。
- 一种自然发生的被动免疫是抗体通过胎盘或母乳从母亲传给婴儿。

学习成果:

抗菌剂和免疫对于治疗/预防人类疾病非常重要。听完讲座后，学生应该能够:

1. 了解抗菌剂的发展历史。
2. 了解不同种类的抗菌剂。
3. 了解细菌的基本结构和医学微生物学中使用的基本术语(最低抑菌浓度、MBC、杀菌等)。
4. 了解抗生素耐药性现象及其后果。
5. 了解免疫的概念。
6. 了解疫苗的种类和疫苗可预防的疾病。
7. 了解疫苗在减轻疾病负担和根除疾病中的作用。

