

青霉素家族专访直播录

李沛凌¹, 冯清², 袁红玲^{2,*}, 王芹^{2,*}

¹华中科技大学同济医学院基础医学院, 武汉 430070

²华中科技大学化学与化工学院, 武汉 430074

摘要: 青霉素是世界上发现的第一种抗菌药, 目前已发展为含有 β -内酰胺结构的抗菌药家族, 在临床上广泛使用。本文以直播专访录的形式介绍了青霉素家族及主要成员。通过青霉素家族成员代表与主持人的对话, 向人们生动展示了青霉素家族成员的抗菌机制、作用特点和临床应用, 以此促进人们进一步树立合理应用抗生素的健康意识。

关键词: 青霉素; 半合成青霉素; β -内酰胺环; 抗生素

中图分类号: G64; O6

Live Interview Recording about the Penicillin Family

Peiling Li¹, Qing Feng², Hongling Yuan^{2,*}, Qin Wang^{2,*}

¹ School of Basic Medicine, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China.

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China.

Abstract: Penicillin was the first antibacterial drug discovered in the world. Now it has been developed to be a family of antimicrobial drugs containing β -lactam, which is widely used in clinic. This article introduces the penicillin family and its main members in the form of a live interview recording. Through a dialogue between representatives of the penicillin family and the host, the antibacterial mechanism, characteristics, and clinical applications of the penicillin family members are vividly presented to the public. It aims to promote people's awareness of the rational use of antibiotics.

Key Words: Penicillin; Semi-synthetic penicillin; β -lactam ring; Antibiotics

1928年, 英国微生物学家Alexander Fleming首次发现一种青霉菌真菌的活性成分, 它具有杀死培养皿中的细菌的能力, 并将其命名为青霉素。1945年, Alexander Fleming与英国病理学家Howard Florey、德国生化学家Ernst Boris Chain三人因“发现青霉素及其对多种感染性疾病的治疗效果”而被联合授予诺贝尔生理学或医学奖。青霉素的问世开启了人类抗生素时代新纪元, 结束了感染性疾病几乎无法治疗的年代, 已挽救了许多人的生命。随着现代科技的发展, 科学家们以青霉素母核为基础进行了结构改造, 目前已发展成为具有几十种半合成青霉素的大家族, 为感染性疾病的治疗提供了高效、低毒的有力武器。为了帮助人们更安全有效地使用青霉素类药物, 健康电视台名家专访栏目将带着大家共同走进直播间, 共赏大型科普节目《青霉素家族》。

收稿: 2023-11-06; 录用: 2023-12-25; 网络发表: 2024-02-20

*通讯作者, Emails: yhl_14@hust.edu.cn (袁红玲); qwang@hust.edu.cn (王芹)

基金资助: 湖北省高等学校省级教学研究项目(2018050); 华中科技大学教学研究专项项目(2023019)

1 走进直播间

主持人：亲爱的观众朋友们，大家好！欢迎收看健康电视台名家专访直播节目《青霉素家族》，我是主持人康康。一提到青霉素家族，在座的观众朋友们都非常熟悉，他们在治疗细菌性感染方面已为人类做出了卓越的贡献。但是青霉素家族成员众多，人们往往并不十分清楚他们各自的特性。为了充分发挥青霉素家族的作用，更好地为人民健康服务，今天我们特别邀请了青霉素家族的几位代表来到现场与观众朋友们见面。首先，让我们以热烈的掌声欢迎家族的创始人，著名的青霉素老先生走进我们的直播间。

(接近百岁高龄的青霉素老先生精神矍铄地走进直播间，向观众们鞠躬致意，观众席上爆发出雷鸣般的掌声。能够亲眼目睹人类历史上掀起抗生素旗帜的第一人，让在座的每个人都显得异常激动。)

青霉素老先生：观众朋友们，大家好，我是青霉素，英文名是penicillin，音译名叫盘尼西林，化学名是(2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-二甲基-6-(2-苯乙酰氨基)-7-氧代-4-硫杂-1-氮杂双环[3.2.0]庚烷-2-羧酸^[1] (图1)，这么多名字，都是我，哈哈……(青霉素老先生爽朗地笑了起来)。

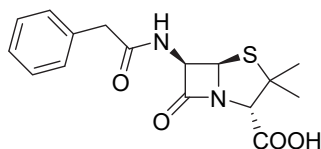


图1 青霉素的化学结构

主持人：青霉素老先生，您好，非常荣幸能够邀请您到我们名家专访直播间！我一直仰慕您的大名，人民的健康离不开您在细菌感染性疾病中所做出的卓越贡献。(与青霉素老先生热情地握手)

青霉素老先生：您太过奖了。我的老战友诸如链霉素先生、红霉素女士、氯霉素先生，当然还有很多抗菌英雄，也都和我一样，一直战斗在抗击细菌感染的第一线。做好本职工作、守护人类健康，这是我们应尽的义务。

2 青霉素的抗菌机制与作用特点

主持人：青霉素老先生，您和您的老战友们都是我们尊敬的健康守护者，今天请您到直播间来，就是想借这个机会请您给观众朋友们介绍一下，作为抗生素的领军人物，您是如何抗击细菌的，因为观众朋友们都对您的光辉战绩特别感兴趣。

青霉素老先生：(很谦虚地呵呵一笑)其实一点也不神秘，我就是发现了细菌细胞和人类细胞的不同之处，那就是细菌细胞有细胞壁，人类细胞没有细胞壁，所以我进入人体之后，谁有细胞壁，我就追着他打，直到把他彻底地从人体内赶出去。(青霉素老先生的幽默使观众席上爆发出热烈的掌声和笑声。)

青霉素老先生：说得更具体一些，我们的抗菌机制与化学结构密切相关，我们青霉素家族都有一个共同的化学结构，那就是 β -内酰胺环，所以我们也被称之为 β -内酰胺类抗生素。 β -内酰胺环相当于我们的长矛，能够与细菌细胞膜上的作用靶位青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)结合，抑制D-丙氨酰-D-丙氨酸转肽酶(粘肽转肽酶)，使线性聚合物不能转变成交联结构(图2)，从而阻碍细菌细胞壁的形成，使细胞不能定型和承受细胞内的高渗透压，最终引起溶菌，导致细菌死亡^[2]。由于哺乳动物细胞没有细胞壁，因此我们对细菌的选择性非常高，而对人体细胞几乎不产生影响，也就意味着我们在发挥强大杀菌作用的同时，对人体的副作用是非常轻微的，所以被药学家和医学家给予了“高效低毒”的高度评价(观众席上爆发出热烈的掌声)。

除了我们青霉素类药物以外，头孢菌素类、碳青霉烯类、单环 β -内酰胺类等非典型 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂如克拉维酸等也都属于 β -内酰胺类抗生素^[1,3]。虽然我们的化学结构有些差异，但由于都具有这个独特的 β -内酰胺环，我们具有相似的抗菌机制^[4]。

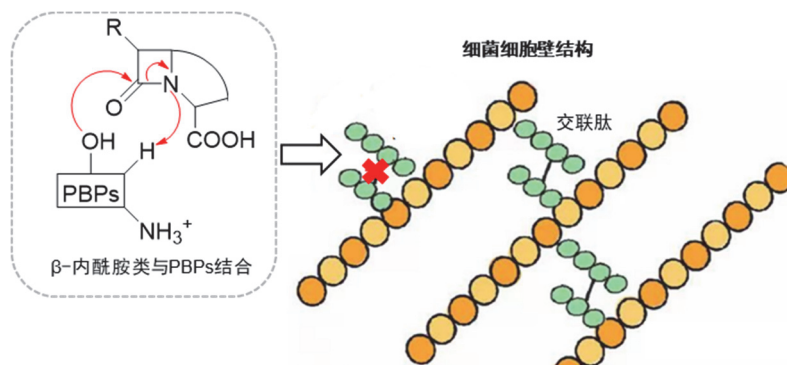


图2 青霉素类抗生素抗菌机制示意图

3 青霉素耐药机制与存在的不足

主持人：太棒了，您真不愧是抗生素的领军人物，细菌一听到您的威名就闻风丧胆，抱头鼠窜。青霉素老先生：您高估我的能力了，也低估了细菌的本领，我也是有弱点的。

首先，我的水溶液极不稳定，遇到酸、碱、醇、重金属离子、氧化剂等，化学结构极易被破坏^[5] (图3)，使得室温下存储的有效时间较短^[6]，也不宜制成口服药，只能是粉针剂，且现配现用，因此在临床上使用并不十分方便。

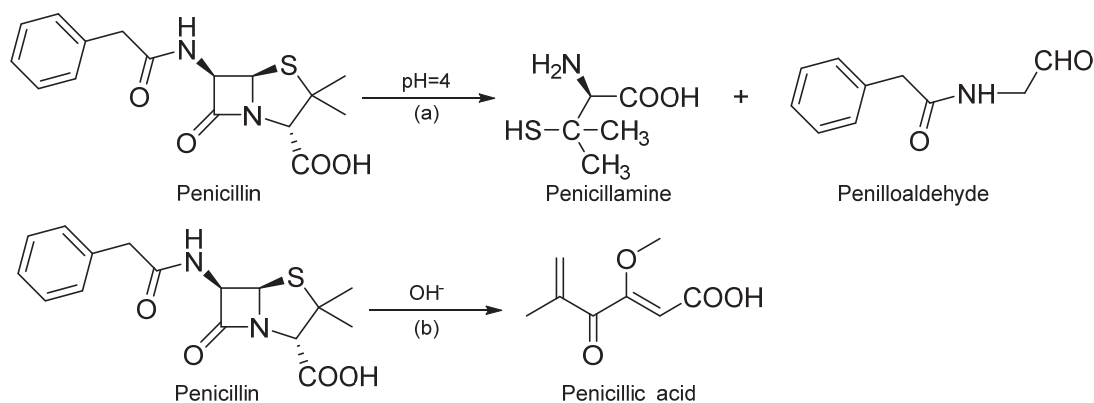


图3 青霉素在酸性和碱性条件下的结构变化

其次，生物合成过程中裂解生成的青霉噻唑酸与蛋白的结合物和分解产物如青霉醛 (penilloaldehyde)、青霉胺 (penillamine) 等，以及在生产、贮存和使用过程中 β -内酰胺环自身聚合生成的高分子聚合物等，均可诱发过敏反应^[6]，因此我最主要的缺点就是过敏反应发生率太高，从8%到25%不等^[7]，导致很多患者因过敏而无法用药，临床应用受限^[8]。

最后，我的抗菌谱比较窄，主要针对革兰氏阳性菌效果显著，而对革兰氏阴性菌尤其是阴性杆菌的效果较差，甚至无效^[4]。并且在我与细菌的长期征战中，细菌对我的战略战术越来越熟悉，甚至研制出 β -内酰胺酶破坏我的武器 β -内酰胺环，使其开环生成青霉酸 (penicillic acid)^[9]，导致我的作战能力不断下降，药效降低甚至完全丧失^[10]，药理学专家称之为耐药性^[4]。

4 半合成青霉素的分类与作用特点

青霉素老先生：不过可喜的是，针对这些不足，药学家们对我的化学结构不断进行改造，已研发出了五大类半合成青霉素。下面让我逐一介绍一下他们中的代表性成员，并和观众朋友们见个面，以此来加深对我们的了解，从而更规范地使用，我们也可以更好地为人民的健康服务。

主持人：太好了，观众朋友们早就期待这个时刻了！让我们热烈欢迎家族其他成员们来到直播间！（观众席爆发出热烈的掌声，青霉素家族成员们个个精神抖擞地序贯登台。）

主持人：哇，青霉素家族真的是好庞大啊，今天我真是太激动了！一下子见到这么多青霉素家族的成员，但我也确实分不清楚，下面请大家一一作个自我介绍吧！

4.1 耐酸青霉素代表

青霉素V (penicillin V) 和非奈西林 (pheneticillin)：观众朋友们，大家好，很高兴有机会和大家见面！（观众掌声欢迎）我们是耐酸青霉素，即在青霉素侧链酰胺基 α 位上引入吸电子基团（如苯氧基），可降低羰基氧的电子云密度，降低羰基电子向 β -内酰胺环的转移，增加了对酸的稳定性^[1]（图4）。因此，我们的主要特点就是耐酸，不容易被胃酸所破坏，可以采用口服途径给药^[1]，使患者用药更方便。

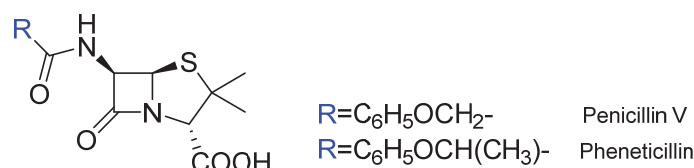


图4 耐酸青霉素的化学结构

但是我们的缺点也比较明显，那就是跟其他类的半合成青霉素相比，我们的抗菌作用较弱，仅能用于敏感细菌的轻症感染，并且细菌产生耐药性的风险更高，所以临床应用并不广泛^[4]（说到这里青霉素V和非奈西林有点不好意思地低下了头）。

青霉素老先生（拍了拍他们俩的肩膀）：每个人都有优点和缺点，科学家们正在为研制出抗菌作用更强、理化性质更优秀的药品而努力，相信他们一定会成功的。（在青霉素老先生的鼓励下，两位耐酸青霉素的代表点了点头，目光充满了坚定，观众们也给予了鼓励的掌声。）

4.2 耐酶青霉素代表

苯唑西林 (oxacillin) 和氯唑西林 (cloxacillin)：观众朋友们，大家好，我们是耐酶青霉素。我们是在青霉素酰胺侧链上引入体积较大的基团，使酶作用的适应性降低，保护 β -内酰胺环不被 β -内酰胺酶进攻，从而增加了 β -内酰胺环的稳定性^[1]（图5），因此被称之为耐酶青霉素，主要用于耐青霉素的耐药菌株感染，并且我们也对酸稳定，口服给药比较方便^[12]。

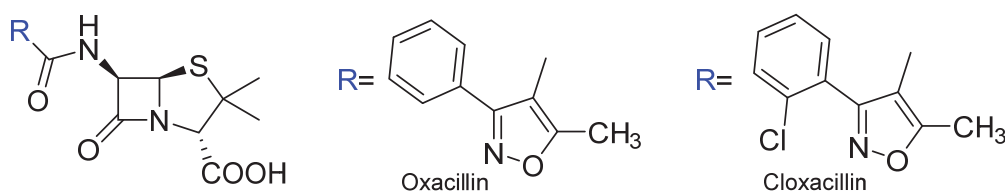


图5 耐酶青霉素的化学结构

主持人：哇，你们竟然可以用于耐药菌株感染啊！那我们平时都选择你们岂不是更方便，管细菌耐药不耐药啊！

苯唑西林和氯唑西林（连连摆手）：不行，这样绝对不行，这样会增加耐药性发生风险的^[13]。正是因为我们可以用于耐药菌感染，所以才不能作为首选药，而是在其他药物被耐药的情况下才选择我们。所以，一般情况下应尽量减少我们和细菌的正面交锋，这样才能作为人类保留的秘密武器，在关键时刻力挽狂澜、挽救生命。

主持人：太了不起了，今天我终于明白了，抗菌药物是有严格的应用原则的，是不能滥用的。

4.3 广谱青霉素代表

主持人：接下来我们请广谱青霉素代表给大家做自我介绍，大家欢迎！（观众席上爆发出热烈的掌声。）

阿莫西林(amoxicillin)和氨苄西林(ampicillin)：谢谢主持人，大家好，我们是广谱青霉素。我们广谱青霉素是在青霉素酰胺侧链的 α 碳原子位引入极性基团，如氨基、羧基、磺酸基、酰胺基等亲水基团，改变分子的极性，使药物容易透过细菌细胞膜，从而扩大了抗菌谱^[1]。我们对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的抗菌效果都是非常好的(图6)。

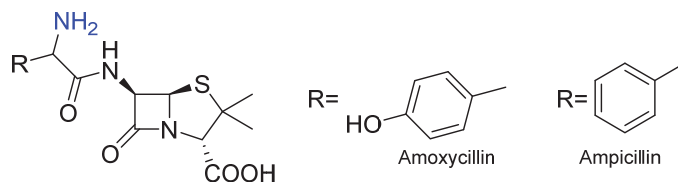


图6 广谱青霉素的化学结构

除了广谱抗菌的特点以外，我们广谱青霉素也是耐酸的，也可以采用口服途径。另外，我们的过敏反应发生率相对较低，用药安全方便，价格便宜，因此临床应用非常广泛^[14]。但是由于铜绿假单胞菌的强大天然耐药性，我们广谱青霉素对铜绿假单胞菌是无效的，针对这个难题，需要专门的抗铜绿假单胞菌广谱青霉素来解决^[4]。

4.4 抗铜绿假单胞菌广谱青霉素代表

羧苄西林(carbenicillin)和磺苄西林(sulbenicillin)：观众朋友们，大家好，我们是抗铜绿假单胞菌(又叫绿脓杆菌)广谱青霉素。我们是在广谱青霉素的基础上将羧基和磺酸基代替氨基(图7)，从而具有了抗铜绿假单胞菌的作用。后来发现引入杂环对绿脓杆菌作用更强，例如阿帕西林(apalcillin)和美洛西林(mezlocillin)^[11](图7)。由于我们对铜绿假单胞菌的强大作用，在临床上主要用于烧伤引起的继发性铜绿假单胞菌感染^[4,15]。

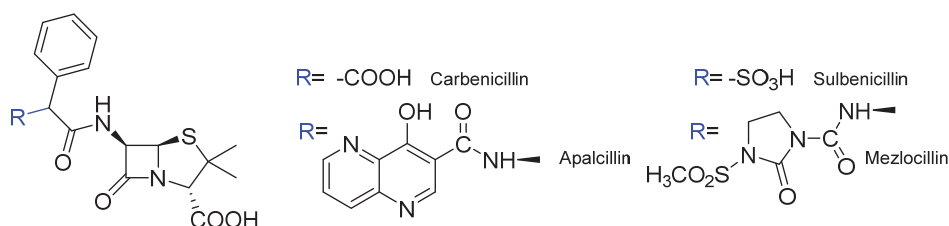


图7 抗铜绿假单胞菌广谱青霉素的化学结构

4.5 抗革兰氏阴性杆菌青霉素代表

最后，在观众们的期待中，抗革兰氏阴性杆菌青霉素的代表美西林(mecillinam)和匹美西林(pivmecillinam)站了起来，他们是在青霉素母核C6位上，以脒基取代了通常的酰胺键(图8)，从而获

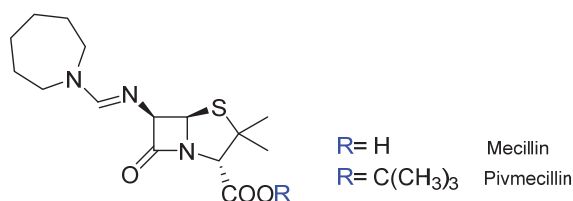


图8 抗革兰氏阴性杆菌青霉素的化学结构

得了独特的抗菌活性，那就是对革兰氏阴性杆菌的抗菌作用，而对革兰氏阳性菌的作用较弱^[1,16]，这一特点让他们在青霉素家族中显得特别另类。

5 结语

青霉素老先生看着自己庞大的家族，露出了欣慰的笑容。时间过得好快啊，直播节目马上就要结束了，在主持人的邀请下，青霉素老先生做了最后的总结性发言。

青霉素老先生：亲爱的观众朋友们，我们青霉素家族的诞生和日益壮大，离不开全世界科研工作者的辛勤工作和努力付出，我们也非常高兴能够为守护人类健康贡献自己的力量，但是抗菌药不能滥用，希望人类能够合理地使用我们，让我们能够更好地为人类健康服务。

主持人：今天青霉素老先生和他的家族成员们与我们一起分享了他们的抗菌机制、作用特点与临床应用，使我们感受到科学家们的智慧和他们为人类健康付出的巨大努力，也让我们明白抗生素合理应用的重要性。让我们再次用掌声感谢青霉素老先生和他的家族成员们能够来到我们直播间，谢谢你们为人类健康做出的伟大贡献！（观众席上爆发出经久不息的热烈掌声，青霉素老先生和家族成员们向观众朋友们鞠躬致谢。）

主持人：亲爱的观众朋友们，今天的节目到这里就结束了。我们下周同一时间不见不散！

参 考 文 献

- [1] 徐云根. 药物化学. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [2] Miyachiro, M. M.; Contreras-Martel, C.; Dessen, A. *Subcell Biochem.* **2019**, 93, 273.
- [3] Castells, M.; Khan, D. A.; Phillips, E. J. *N. Engl. J. Med.* **2019**, 381 (24), 2338.
- [4] 杨宝峰, 陈建国. 药理学. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [5] Hossain, M. A.; Friciu, M.; Aubin, S.; Leclair, G. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* **2014**, 71 (8), 669.
- [6] Garg, A.; Chan, D.; Ambados, F.; Lwin, E.; Song, Y.; Garg, S. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2015**, 3 (4), 599.
- [7] Stone, C. A., Jr; Trubiano, J.; Coleman, D. T.; Rukasin, C. R. F.; Phillips, E. J. *Allergy* **2020**, 75 (2), 273.
- [8] Wrenn, R. H.; Trubiano, J. A. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* **2023**, 37 (4), 793.
- [9] Kaderabkova, N.; Bharathwaj, M.; Furniss, R. C. D.; Gonzalez, D.; Palmer, T.; Mavridou, D. A. I. *Microbiology* **2022**, 168 (8), 001217.
- [10] Bush, K.; Bradford, P. A. *Clin. Microbiol. Rev.* **2020**, 33 (2), e00047-19.
- [11] Rawson, T. M.; Wilson, R. C.; Moore, L. S. P.; Macgowan, A. P.; Lovering, A. M.; Bayliss, M.; Kyriakides, M.; Gilchrist, M.; Roberts, J. A.; Hope, W. W.; *et al. Open Forum Infect Dis.* **2021**, 8 (12), ofab573.
- [12] 张斗胜, 王晨, 王立新, 崇小萌, 姚尚辰, 许明哲. 药学研究, **2019**, 38 (1), 26.
- [13] Giulieri, S. G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2023**, 67 (10), e0071623.
- [14] Huttner, A.; Bielikki, J.; Clements, M. N.; Frimodt-Møller, N.; Muller, A. E.; Paccaud, J. P.; Mouton, J. W. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, 26 (7), 871.
- [15] 王立新, 王晨, 张斗胜, 胡昌勤. 国产注射用磺苄西林钠的质量评价. 中国抗生素杂志, **2017**, 42 (6), 454.
- [16] Emerald, C.; Godmer, A.; Girlich, D.; Vanparis, O.; Mahamdi, F.; Creton, E.; Jousset, A. B.; Naas, T.; Bonnin, R. A.; Dortet, L. *J. Antimicrob. Chemother.* **2022**, 77 (10), 2835.