

抗生素军团告人类战友书

孙吉峻¹, 王黔浪¹, 陈前², 赵全芹³, 翟淑梅^{3,*}

¹ 山东大学第二医院, 济南 250033

² 济南护理职业学院, 济南 250102

³ 山东大学化学与化工学院, 济南 250100

摘要: 运用拟人化手法, 生动形象地介绍抗生素的发现史、分类、作用机制、对人体的不良反应及使用抗生素的注意事项, 旨在让读者在趣味阅读中了解有关抗生素的基础知识。

关键词: 抗生素; 抗菌药; 科普

中图分类号: G64; O6

The Antibiotic Legion's Manifesto to Human Allies

Jijun Sun¹, Qianlang Wang¹, Qian Chen², Quanzhen Zhao³, Shumei Zhai^{3,*}

¹ The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, China.

² Jinan Vocational College of Nursing, Jinan 250102, China.

³ School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China.

Abstract: This paper effectively employs anthropomorphism to narrate the discovery history, classification, mechanisms of action, adverse effects on human health, and guidelines for antibiotic use. It aims to engage readers in an enjoyable exploration of fundamental antibiotic knowledge.

Key Words: Antibiotics; Antibacterial agents; Popularization of science

亲爱的人类战友:

你们好!

在广袤无垠的生命大陆上, 生活着不可胜数的神奇物质。我们身处生命大陆之中, 或是自然的恩赐, 或是人类智慧的结晶, 或为自然与人类智慧相交织而成的奇迹。我们品类繁多、数目庞大, 在不足百年的时光中, 由一名成员壮大成拥有数千名成员的军团。

最初, 我们不过是微生物之间用来争斗的武器, 你们却发现了我们的潜质, 并对我们进行改造以提升我们的作战能力。虽然我们的形态各异, 但我们的使命却坚定且一致——抑制或杀灭致病细菌, 守护人类生命健康。

我们就是——抗生素。

(本文所讨论的抗生素, 特指具有抗菌作用的抗生素, 此类别既包括自然产生的抗生素, 也包括通过化学合成得到的抗菌药物。)

1 历史渊源

我们抗生素军团与你们人类的渊源颇深。你们在发现我们抗生素之前，就已经根据经验医学利用草药、蜂蜜、动物粪便等天然物质来治疗感染^[1]，其中尤以霉变的面包最具成效，而这一历史时段甚至可以追溯到石器时代。例如，在公元350年到550年的古苏丹努比亚人类的骨骼遗骸中，人们就发现了四环素存在的痕迹^[2]。但在此后的很长一段时间里，你们一直未注意到我们以及微生物的存在，这时间一晃，便来到了16世纪。

虽然病原微生物是你我共同面对的敌人，但你们在发现“微生物”世界之前，又怎能谈及发现“抗生素”军团呢？1546年，意大利医生吉罗拉摩·法兰卡斯特罗(Girolamo Fracastoro)在《论传染和传染病(De Contagione et Contagiosis Morbis)》中认为疾病是由不同类型的快速繁殖的微小体引起的^[3]。1642年，明朝医生吴又可可在《温疫论》中提出“夫温疫之为病，非风、非寒、非暑、非湿，乃天地间别有一种异气所感”。关于感染病因的猜想被引向微观世界，而这种理论层面的猜想被英国草药学家约翰·帕金森(John Parkinson)终结，帕金森在1640年出版的《植物志(Theatrum Botanicum)》中不仅将数千年来积累的草药疗法中所蕴含的药用价值进行了详尽且精准的定义与分类^[4]，还提出霉菌具有杀菌和治疗感染性疾病的作用^[5]。自那时起，你们与微生物的会面逐渐步入了科学的正轨。

1835年，意大利昆虫学家阿戈斯蒂诺·巴谢(Agostino Bassi)发现蚕病具有传染性，并且是由一种微小的寄生真菌引起的^[6]。1840年，德国病理学家弗里德里希·古斯塔夫·雅各布·亨勒(Friedrich Gustav Jacob Henle)接续法兰卡斯特罗和巴谢的理论，在《论瘴气与传染病以及瘴气传染病(Von den Miasmen und Kontagien und von den miasmatisch-kontagiösen Krankheiten)》中认为传染物质是有机且有生命的，并且对患病的人体来说是一种寄生生物^[7]，从而创立了微生物是感染病因这一理论。1847年，匈牙利医生塞麦尔维斯·伊格纳兹·菲利普(Semmelweis Ignaz Philipp)提出在检查产妇前要用含氯溶液进行手部消毒^[8]，人们开始意识到需要消除微生物对人体造成的不良影响，开启了外科无菌术的时代。1861年，法国微生物学家路易·巴斯德(Louis Pasteur)通过鹅颈瓶实验(图1)发现食物腐败和发酵与微生物有关^[9]，再次证明了微生物是导致感染的元凶。1884年，罗伯特·海因里希·赫尔曼·科赫(Robert Heinrich Hermann Koch)和弗里德里希·奥古斯特·约翰内斯·洛弗勒(Friedrich August Johannes Loeffler)根据亨勒提出的理论^[10]，共同制定了四条具有里程碑意义的法则。这些法则随后于1890年由科赫进一步完善与发表，它们被统称为“科赫法则(Koch's Postulates)”，标志着病原微生物与疾病之间的联系被科学系统地建立起来。

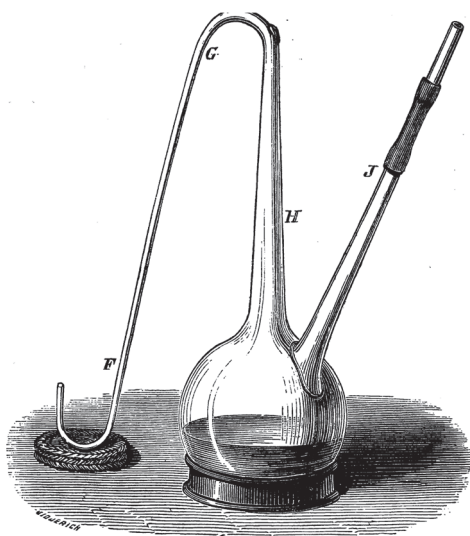


图1 鹅颈瓶实验装置

终于，你们发现了我们抗生素军团。1928年，英国生物化学家亚历山大·弗莱明(Alexander Fleming)机缘巧合下发现了第一种抗生素——青霉素^[11]。1932年，德国化学家格哈德·乔纳斯·保罗·多马克(Gerhard Johannes Paul Domagk)及其科研团队通过小鼠实验证明磺胺类抗生素可以对抗导致血液中毒的病菌^[12]，成为首个人工合成的抗生素——百浪多息的研究基础，他本人也于7年后因“发现百浪多息的抗菌作用”被授予诺贝尔生理学或医学奖。1938年，德国生物化学家恩斯特·伯利斯·柴恩(Ernst Boris Chain)和英国病理学家霍华德·沃尔特·弗洛里(Howard Walter Florey)提纯了青霉素^[13]。1943年，美国微生物学家赛尔曼·亚伯拉罕·瓦克斯曼(Selman Albert Waksman)与他的学生阿尔伯特·伊斯拉尔·夏茨(Albert Israel Schatz)发现了第一种氨基糖苷类抗生素——链霉素^[14]，不仅为我们军团增添了一位强有力的抗结核干将，还为当时饱受“白色瘟疫”困扰的人们带来了希望，瓦克斯曼也于9年后获得了诺贝尔生理学或医学奖。1945年，弗莱明、柴恩和弗洛里三人因“发现青霉素及其对各种传染病的疗效”而被联合授予诺贝尔生理学或医学奖(表1、图2)，“抗生素时代”就此到来。

表1 抗生素相关诺贝尔生理学或医学奖

时间(年)	获奖原因	获奖者	国籍	所在单位
1939	发现百浪多息的抗菌作用	格哈德·乔纳斯·保罗·多马克	德国	明斯特大学
1945	发现青霉素及其对各种传染病的疗效	亚历山大·弗莱明	英国	伦敦大学
		恩斯特·伯利斯·柴恩	德国	牛津大学
		霍华德·沃尔特·弗洛里	澳大利亚	牛津大学
1952	发现第一种对结核病有效的抗生素——链霉素	赛尔曼·亚伯拉罕·瓦克斯曼	乌克兰 ¹	罗格斯大学

¹时为俄罗斯帝国

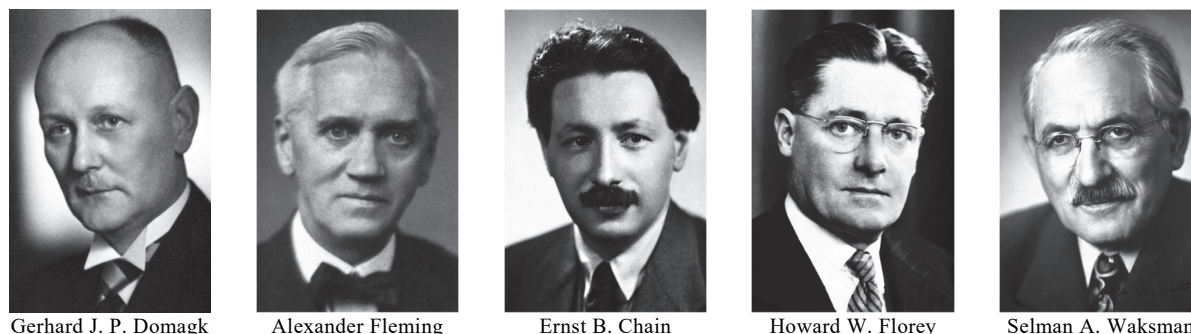


图2 抗生素相关诺贝尔生理学或医学奖获奖者

此后，随着科研的深入和技术的进步，越来越多的抗生素被你们发现或合成，进一步壮大了我们军团的力量，抗生素军团由此迎来了发展的黄金时期。1945年，随着青霉素的疗效在欧洲广泛地被人们知晓，意大利药理学家朱塞佩·博兹(Giuseppe Brotzu)也找到了一种能产生抗生素的真菌——顶头孢霉菌(*Cephalosporium acremonium*)^[15]。随后，英国生物化学家爱德华·彭利·亚伯拉罕(Edward Penley Abraham)和柴恩跟随博兹的研究，从中分离出第一种头孢菌素类抗生素的母体分子——头孢菌素C^[16]，开启了头孢菌素类抗生素研究的新篇章。1946年，多肽类抗生素的首位成员多粘菌素B被发现^[17]，他们如今被视为对抗多重耐药细菌的最后一道屏障。1947年，酰胺醇类抗生素的首位成员氯霉素也被发现^[18]，成为治疗伤寒的重要武器。20世纪40年代初，美国氰胺公司下属的莱德利实验室(Lederle Laboratories)率先发现了第一种四环素类抗生素——金霉素^[19]，这一重要发现随后于1948年由美国植物生理学家本杰明·明格·达格尔(Benjamin Minge Duggar)在《纽约科学院年鉴》上发表。1949年，菲律宾医生阿贝拉多·阿隆索·阿吉拉尔(Abelardo Alonso Aguilar)发现了第一种大环内酯类抗生

素——红霉素^[20]，为治疗呼吸系统和皮肤的感染开拓了新途径。1962年，你们又发现了第一种林可酰胺类抗生素——林可霉素^[21]。同年，美国化学家乔治·约赫·莱舍(George Yohe Leshner)与其同事向人工合成抗生素领域奋进，合成了首个喹诺酮类抗生素——萘啶酸^[22]。这些抗生素成员的陆续问世，无疑为那个时代的疾病治疗带来了更多的选择和可能，进一步推动了现代医学的发展。

2 编制规章

尽管我们抗生素在你们的日常生活中极为常见，但我们军团至今仍未有一个统一的定义。你我之间的初次邂逅是弗莱明发现青霉菌的代谢产物能够抑制其他细菌生长。而随着时间的推移，我们的来源不再局限于青霉菌，而是扩展到了更多菌种，乃至其他微生物和植物。同样，我们的目标也不再仅限于细菌，而是逐渐扩展到了微生物、寄生虫以及肿瘤细胞。此外，那些具有相似作用的人工半合成或人工合成的抗菌药物，也已成为我们抗生素军团不可或缺的成员。如果让我们为自己下个定义，尽可能全地来概括，我们抗生素是由某些微生物及高等动植物产生的或由化学方法合成及半合成的，能抑制或杀灭微生物、寄生虫、其他细胞或活性物质的一类物质^[23]。

我们抗生素军团被称为“antibiotic”，其中“anti”源于古希腊语“ἀντί”，意为“反对”；而“biotic”则源于晚期拉丁语“βιωτικός”，意为“与生命相关”。早在1860年，“antibiotic”一词就在关于化石起源的辩论中被提及，意为“非来自生物体的”^[24]。1889年，法国真菌学家让·保罗·维耶曼(Jean Paul Vuillemin)又赋予了该词新的形容词含义——“破坏微生物的”^[25]。最终，瓦克斯曼在论文中首次将“antibiotic”用作名词，用以指代“自然产生的抗菌物质”，为我们军团赋予了正式的名称。

我们军团成员种类繁多，各种通用名、商品名和化学名层出不穷，想必你们也因此感到头疼。为了便于抗生素军团的管理，你们投入了大量的精力来对我们军团的成员进行统一命名。世界卫生组织与各国专业术语委员会紧密合作，为在市场上销售的每一种药品中的活性物质赋予了一个全球通用的独一无二的名称，即药品的国际非专利药品名称(International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances, INN)。在中国，为了使我们的中文名称与INN相对应，卫生部药典委员会在对军团成员进行命名时，会遵循音译、意译、音译意译相结合、化学名或化学基团简缩等原则^[26]，并且确保药理作用相同或相似的同类药物，在命名上采用统一的词干、词头或词尾(表2)。然而，虽然如今大部分成员均有专属的词干和中文名称，但现行的命名规则依旧不适用于我们所有的成员，比如四环类抗生素中的“oxytetracycline”，其中文名称并非“土环素”而是“土霉素”。同时，随着天然抗生素的新发现和人工抗生素的新合成，如今的命名方式已不再严格遵循专属词干规则。例如，“-mycin/-micin”这一词干源于链霉素，原本用于从真菌中提取的抗生素的命名，如大环内酯类、林可酰胺类和氨基糖苷类抗生素的命名，现在却被更广泛地应用，如糖肽类、磷多糖类抗生素的命名。

表2 部分抗生素成员的命名规则^[27]

成员类别	外文词干	中文词干	成员类别	外文词干	中文词干
青霉素类	-cillin	-西林	糖肽类	-mycin	-霉素
头孢菌素类	cef-	头孢-		-vanxin	-万星
碳青霉烯类	-penem	-培南	四环素类	-cycline	-环素
氧头孢烯类	-oxef	-氧头孢	氨基糖苷类	-mycin/-micin	-霉素
大环内酯类	-mycin/-micin	-霉素		-kacin	-卡星
林可酰胺类	-mycin	-霉素	磺胺类	sulfa-	磺胺-
多粘菌素类	polymyxin-	多粘菌素-	喹诺酮类	-xacin	-沙星

时至今日，我们抗生素军团已发展为一个极为庞大且复杂的组织，为了更有效率地管理军团成员，我们采用了多种分类方式。根据制作工艺，我们可被分为天然抗生素、人工半合成抗生素以及人工合成抗生素。从抗菌范围来看，我们可被分为窄谱抗生素和广谱抗生素，前者是只对某一种或某一类病菌有抗菌作用的抗生素，如窄谱青霉素类抗生素；而后者则是指抗菌谱比较广的、能够抵抗大部分病菌的抗生素，如酰胺醇类、四环素类抗生素。按照作用机制，我们可以被分为抑菌剂和杀菌剂，前者仅有抑制病菌生长繁殖的功能而不具杀灭病菌的作用，如四环素类、磺胺类抗生素；后者不但能抑制，更能杀灭病菌，如 β -内酰胺类、氨基糖苷类抗生素。而根据安全性、疗效和病菌耐药性等因素，我们还可以被分为非限制使用级、限制使用级和特殊使用级抗生素。根据化学结构，我们又可以被分为： β -内酰胺类、大环内酯类、林可酰胺类、酰胺醇类、多肽类、四环素类、氨基糖苷类、磺胺类、喹诺酮类及其他类别抗生素(表3)，这也是我们最常用的分类方式。

表3 抗生素的成员类别、结构基础及战术方案^[28]

成员类别	结构基础	战术方案
β -内酰胺类 ¹	β -内酰胺环	影响细菌细胞壁合成
大环内酯类	14-16元内酯大环	影响细菌蛋白质合成
林可酰胺类	通过酰胺键连接的吡咯环与五碳吡喃糖环	影响细菌蛋白质合成
酰胺醇类	2-二氯乙酰氨基-1-苯乙醇	影响细菌蛋白质合成
多肽类 ²	多肽	影响细菌细胞膜通透性(多黏菌素类) 影响细菌细胞壁合成(糖肽类)
四环素类	并四苯	影响细菌细胞壁合成
氨基糖苷类	氨基糖苷	影响细菌蛋白质合成
磺胺类	对位氨基苯磺酰胺(磺胺)	影响细菌叶酸代谢
喹诺酮类	芳环并吡啶酮酸	影响细菌DNA合成

¹ β -内酰胺类包括青霉素类、头孢菌素类抗生素；² 多肽类包括多黏菌素类、糖肽类抗生素

例如， β -内酰胺类抗生素分子中均含有四元的 β -内酰胺环，这个环结构不仅是其分类的依据，还是其发挥生物活性的基础。根据 β -内酰胺环是否合并有其他杂环以及杂环的化学结构， β -内酰胺类抗生素还可以被进一步分为青霉素类、头孢菌素类以及其他类抗生素(图3)。

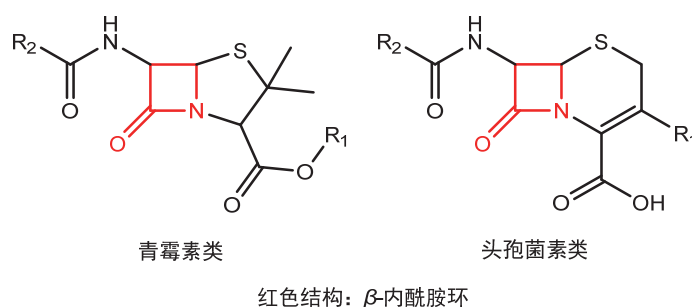


图3 青霉素类和头孢菌素类抗生素的结构基础

而作为由芳环并吡啶酮酸结构组成的人工合成抗生素，喹诺酮类抗生素已历经五代(图4)。第一代喹诺酮类抗生素萘啶酸是你们在合成抗疟药物过程中发现的副产物。为了扩大其抗菌范围、增加其抗菌活性，你们在喹诺酮骨架的6位引入N、7位引入哌嗪环，产生了第二代喹诺酮类抗生素——哌啶酸。后来，你们又在喹诺酮骨架的6位引入F，并分别在其1、7、8等位引入不同的取代基团或杂环，

如甲氧基、环丙基、吡咯环、哌嗪环等^[29], 产生第三、四代喹诺酮类抗生素, 如环丙沙星(第三代)和莫西沙星(第四代)。这些含氟的喹诺酮类抗生素被称为氟喹诺酮类抗生素, 但其化学结构中的氟原子会引发人体产生一些严重的毒性反应, 如肝毒性、肾毒性和肌腱损伤。因此, 你们又开发出了第五代无氟喹诺酮类抗生素——奈诺沙星, 其结构特征主要是在喹诺酮骨架的6位去掉了氟原子, 7位侧链引入游离的仲氨基团, 并与8位甲氧基相匹配^[30], 这不仅增强了其抗菌能力, 还大大降低了其可能造成的不良反应发生率以及细菌耐药突变率。

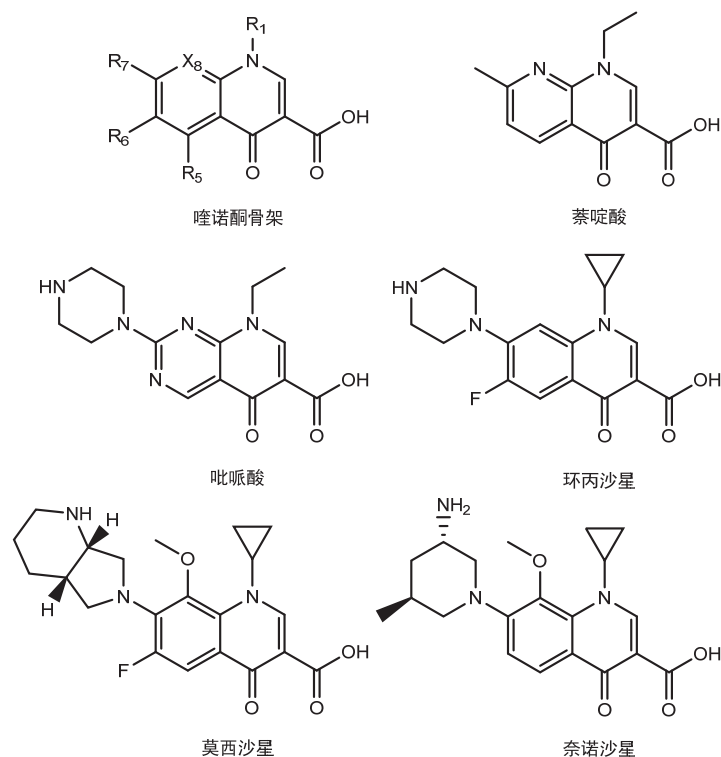


图4 五代喹诺酮类抗生素及结构骨架

3 战术方案

战争之道不仅在于兵力的强弱与军团编制的完善与否, 谋略制定水平的高低更是影响作战能否取得胜利的关键因素。在人体内, 病菌汲取人体营养进行生长、发育、繁殖和侵袭, 以此不断增加自己的数量。为了抑制病菌的增殖和杀灭现有的病菌, 我们抗生素军团制定了精妙独到的战术方案。我们会寻找病菌在这些过程中的需求, 对病菌的弱点进行精准制导般的打击, 以抑制或杀灭病菌, 这样的战略部署可谓是“兵来将挡, 水来土掩”。

我们军团的战术方案主要有以下四种(表3)。

3.1 战术一：瓦解病菌细胞壁的构建

细胞壁是病菌抵抗我们进攻的一面强有力的盾牌, 而盾牌的强度会受到其组成结构——肽聚糖层的影响。这层结构由两种交替排列的氨基糖苷(*N*-乙酰氨基葡萄糖胺和*N*-乙酰氨基酰胺)通过肽键线性交联而成, 这层独特的结构使盾牌具有一定的机械稳定性和刚性^[31], 从而使得病菌能够维持自身形态, 保持战斗能力, 这也让我们很难对他们造成伤害。为了打破这面盾, 先锋队成员 β -内酰胺类、糖肽类抗生素从青霉素结合蛋白(*penicillin-binding proteins*, PBPs)这一靶点着手。作为菌体内肽聚糖合成的关键酶, PBPs像一把铸造这面盾牌的锤子, 可以让一个个肽聚糖前体聚合成肽聚糖链, 再让肽聚糖链交联形成网状的肽聚糖^[32]。先锋队中的 β -内酰胺类抗生素利用自身的 β -内酰胺环共价

结合病菌菌体内的PBPs, 酰基化其活性位点^[33], 从而抑制了PBPs的活性。如此一来, 病菌空有铸造盾牌的原料, 却没有趁手的工具。病菌将无法合成肽聚糖, 形成结构完整的细胞壁, 没有了强盾的保护, 原本嚣张跋扈的病菌霎时间变得脆弱不堪, 外界环境的变化和我们军团的进攻将是对病菌的双重打击, 病菌此时将极易受到影响进而裂解死亡。

3.2 战术二: 扰乱病菌细胞膜的通透性

细胞膜作为细菌另一个重要的结构, 负责控制菌体内外的物质交换, 进而维持其体内正常的渗透压, 保障细菌的正常生命活动。多粘菌素类抗生素就是巧妙地锁定了病菌这一弱点, 他们可以改变病菌细胞膜的通透性, 使病菌菌体内的宝贵物资流失, 最终导致病菌死亡。你们可以将多粘菌素类抗生素的作用机制简单地理解为去垢剂(表面活性剂)^[28]。例如, 多粘菌素B的基本结构是一个由7个氨基酸构成的富含2,4-二氨基丁酸残基的多阳离子肽环^[34], 和一个疏水的脂肪酸尾巴, 二者通过酰胺键相连(图5)。而病菌的磷脂分子也有着—端亲水, 另一端亲脂的结构特点。因此, 多粘菌素B在战斗中, 亲水的多阳离子肽环可以与磷脂分子上亲水的阴离子磷酸根结合, 而亲脂的脂肪酸尾巴则可以插入磷脂双分子层中的脂肪酸链之间^[35], 像一颗钉子钉在其中(图6), 破坏病菌磷脂双分子层的稳定性。当然, 多粘菌素B所实施的战术细节远不仅如此, 他还可以与病菌细胞壁上的脂多糖结合, 改变细胞壁的通透性与稳定性, 使多粘菌素B可以钻入菌体内部进行破坏; 或使细胞壁变得更加坚硬, 阻止病菌的细胞分裂^[36]。但需要注意的是, 多粘菌素B仅能让革兰氏阴性菌(G^- 菌)束手就擒, 而对逍遥法外的革兰氏阳性菌(G^+ 菌)却无能为力。这是因为 G^- 菌与 G^+ 菌的细胞壁结构不同, 前者细胞壁的厚度较薄且结构中存在着磷脂双分子层, 而后者的细胞壁有着更为厚重的肽聚糖层, 这面更加牢固的盾牌抵挡了多粘菌素B的攻击。

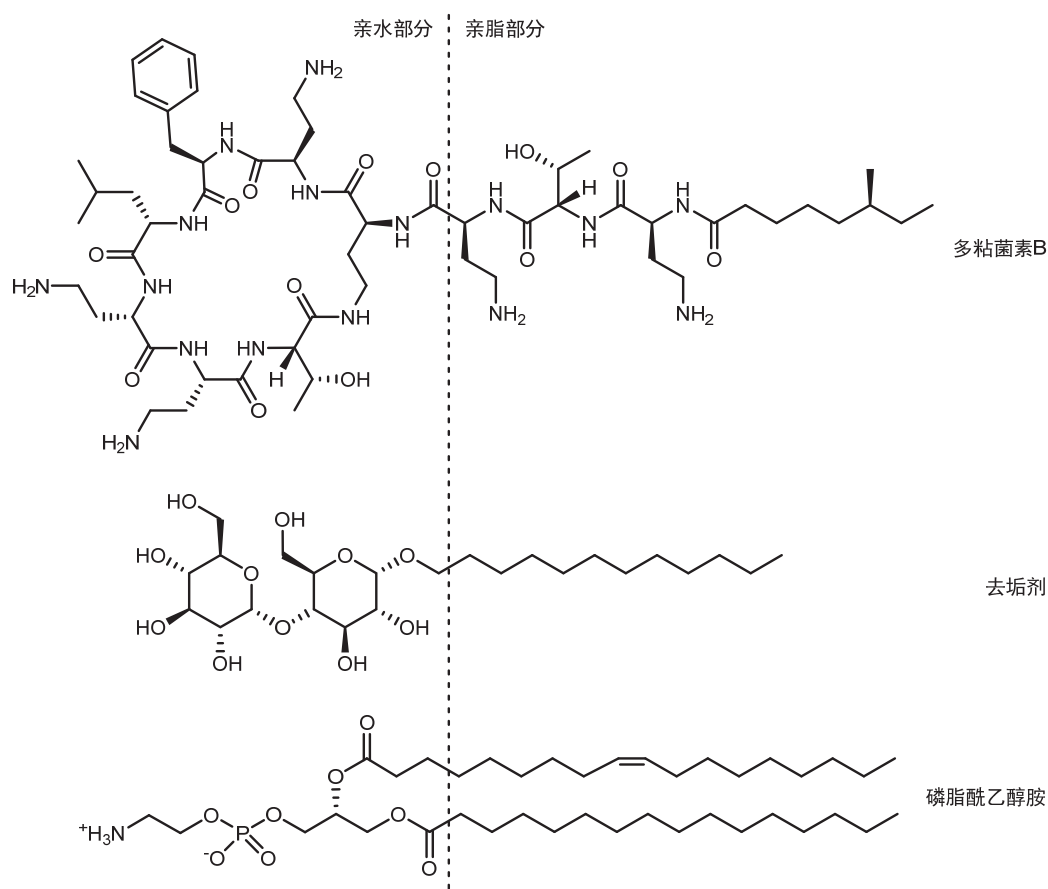


图5 多粘菌素B的结构特点

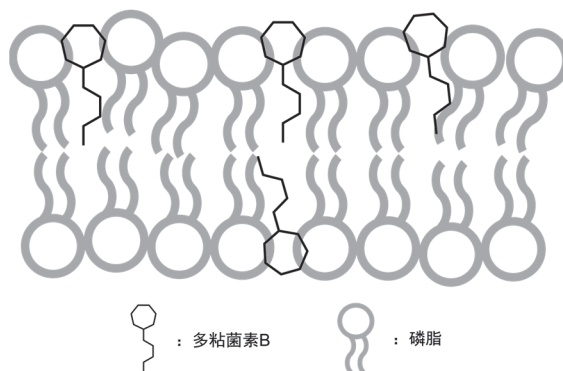


图6 多粘菌素B的作用机制

3.3 战术三：干扰病菌蛋白质的合成

病菌寄生于人体，通过吸收外环境里多种营养物质来扩充自己的战备物资，保证正常活动。核糖体是他们最繁忙的蛋白质合成工厂，工厂里不仅会加工病菌日常所需的载体和酶，还会生产危害人体健康的毒素炸弹。为了打击病菌，我们军团里的大环内酯类、林可酰胺类、酰胺醇类、四环素类和氨基糖苷类抗生素常常采用干扰病菌蛋白质合成这一策略，他们分别结合于核糖体的不同位点，如50S亚基和30S亚基，通过抑制肽链合成过程中多种酶的活性，从而阻断蛋白质合成工厂的正常运作。病菌无法合成蛋白质，便无法维持正常的生命活动，其战斗力也大幅度下降，我们便可将其一举歼灭，帮助人体早日恢复健康。

3.4 战术四：阻断病菌核酸的合成

为了从根本上减少病菌后备军的规模，我们采用了干扰病菌核酸合成的战术。核酸作为细菌的遗传信息的载体，是其繁衍后代不可或缺的物质基础，只有合成足够的核酸，细菌才能通过细胞分裂产生下一代。军团中，磺胺类、喹诺酮类抗生素正是这一战术的杰出践行者。喹诺酮类抗生素比较直接粗暴，他们作用于病菌菌体内的DNA回旋酶和拓扑异构酶IV，既阻止了病菌DNA的复制与转录，也影响了复制后的亲子代DNA链的分离，对病菌的后备军实施了“釜底抽薪”般的打击。相较于前者，磺胺类抗生素的作战方式就显得间接且婉转，他们发现病菌无法直接利用环境中的叶酸，只能通过将环境中的对氨基苯甲酸(PABA)、蝶呤和谷氨酸在二氢叶酸合成酶的作用下合成为二氢叶酸，随后在二氢叶酸还原酶的作用下将二氢叶酸还原为四氢叶酸，后者作为一碳单位转运体参与核酸合成^[37]。于是，磺胺类成员通过抑制中间产物二氢叶酸的合成，间接影响病菌核酸的合成过程(图7)。不仅如此，磺胺类抗生素常与其得力助手——甲氧苄啶(TMP)结伴而行，后者可以通过抑制二氢叶酸还原酶的活性，起到与磺胺类抗生素相似的效果，是磺胺类抗生素的增效剂，因此也被称为增效磺胺。磺胺类抗生素与TMP强强联合，更是让病菌后备军无处遁形。

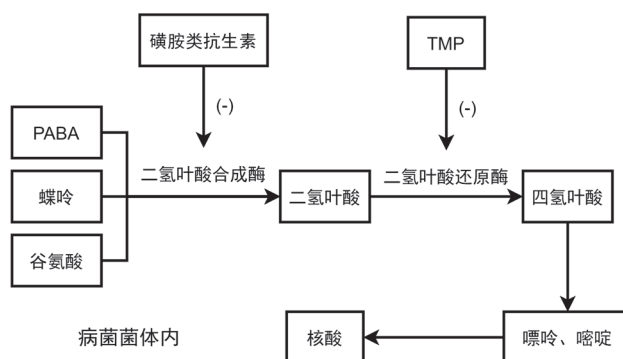


图7 磺胺类抗生素战术方案

当然，我们的战术方案可不止这些，具体的实施细节也不仅如此。例如，我们还可以激活病菌菌体内的自溶酶，使病菌从内部瓦解；还可以通过对菌体其他靶点的打击，分别抑制病菌的ATP合成、细胞分裂以及信号转导等过程^[38]。我们灵活地单用或联用这些优秀的作战策略，成功抵御了无数次病菌的侵袭。

不过，我们也深知，这场与病菌的战斗是无休无止的。随着你们卫生水平、生活习惯、医疗技术的变化与改善，病菌也在不断地变异与进化。例如，他们可以制造出灭活抗生素的酶，使我们失去战斗能力；可以修饰靶蛋白的结构，让我们无法识别打击目标；可以形成主动外排系统，将我们从菌体内泵出^[39]。这给我们的战斗带来了巨大的困难与挑战，但我们并不因此而畏惧。因为随着科学技术的发展，我们军团仍在不断壮大，我们的战术方案也正变得更加丰富与完善。在你们的帮助下，我们军团的战斗力与策略制定水平不断得到提升，让我们有更充足的信心，来应对日益复杂的战争局势，让我们能更好地、更坚定地捍卫人体的健康防线。

4 战场余波

在与病菌作战的战场上，我们必须保持高度警觉，确保我们的行动尽量不会误伤到人体正常细胞，但我们难免有失手的时候。正因如此，美国微生物学家马丁·布莱泽(Martin J. Blaser)将我们抗生素军团形象地比作一把“四刃剑”，一方面我们可以帮助人体抵御病菌侵袭，防止其在人群和环境中的扩散繁殖；另一方面我们也会提高病菌的耐药性并抑制益生菌的生长，对人体健康带来了不容忽视的负面影响^[40]。不得不承认，他的评价十分中肯，我们军团虽然具有强大的抗菌能力，但在履行职责的过程中，我们可能不可避免地会对人体的正常组织和菌群造成影响，由此产生的不良反应想必也给你们带来了不少困扰。希望你们能提前了解并采取恰当的应对措施，以减轻我们的战斗对人体造成的伤害。对于此事，我们军团深表歉意。

4.1 二重感染

正常的人体并不是完全无菌的，人体的口腔、肠道和会阴等与外界环境相通的部位都居住着众多细菌，这个复杂的细菌群落存在着相互依存和制约的关系，使得细菌种群之间、细菌群落与人体之间形成了微妙的动态平衡。在这种状态下，虽然大家的关系谈不上其乐融融，但这些细菌并不会对人体产生致病作用，反而与人体共生，共同维持着生命的正常运作。然而，当你们为了控制感染调用我们军团时，我们一旦踏入这片“净土”，在杀灭敌军的同时，也会抑制或杀灭其他与人体共生的敏感菌，这种动态平衡便会被打破。敏感菌无法存活区域会迅速被那些原本处于次要地位的、不敏感的细菌种群占领，后者肆意壮大自己的族群，导致出现其他感染，对人体造成第二次伤害，如艰难梭菌感染、铜绿假单胞菌感染和变形杆菌感染等。尤其值得警惕的是，在一些免疫系统功能低下的人群中，如婴幼儿、老年人和长期使用免疫抑制剂的患者，由于他们的免疫系统本就处于较为脆弱的状态，一旦菌群平衡被打破，他们更容易受到感染，病情也更容易恶化，因此治疗他们的时候一定要更加慎重地调用我们抗生素军团。

4.2 毒性反应

调用正常数量的军团成员投入战斗并不会对人体产生多大的影响，但当我们军团成员数量过多或不能及时从人体中撤出时，人体可能承受不住我们的存在。此时，我们便会影响人体内正常的生理功能，对多种组织器官产生严重的毒性作用(表4)。这些毒性反应极具威胁且影响广泛。为了确保我们军团在战斗期间保持合适的成员数量，减少毒性反应对人体造成的伤害，定期巡查我们军团的情况是十分有必要的。及时交流战况信息，对器官功能进行定期检测，确保我们军团可以更加安全有效地取得这场战争的胜利。战场巡查员这一角色便应运而生，他们可以实时向你们汇报我们军团在人体内的情况，好让你们可以及时调整我们的调用策略。

表4 抗生素的毒性反应^[41,42]

毒性反应	临床表现	常见抗生素
胃肠道反应	恶心、呕吐、上腹饱胀感、食欲减退	大环内酯类、四环素类
肝毒性	肝肿大、黄疸、转氨酶升高	β -内酰胺类、氯霉素、红霉素
肾毒性	血肌酐升高、尿素氮升高、蛋白尿、血尿、管型尿、少尿	青霉素类、糖肽类、喹诺酮类
神经系统毒性	听力损失、眩晕、神经肌肉阻滞、眼球震颤、精神反应	氨基糖苷类、氯霉素
造血系统毒性	骨髓抑制、再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症	头孢菌素类、氯霉素、庆大霉素、卡那霉素
心脏毒性	心肌损害、心律失常	青霉素、氯霉素、克林霉素
肌腱毒性	肌腱炎、肌腱断裂	氟喹诺酮类

不过，战场巡查员可不是随便挑选的。例如，你们在使用我们的过程中，因为肾功能的改变往往先于听力损害，所以在发现肾功能早期改变时及时停药则可以完全避免人体产生不可逆的听觉障碍。然而，人体的肾脏拥有强大的储备代偿能力，若巡查员较为迟钝，当他们发现肾脏功能异常时，我们往往已经对人体造成了不可避免的损害。因此，战场巡视员的重担常落于灵敏度高和特异性强的生物标记物肩上。每位巡查员各具独特的看家本领：肾损伤分子-1 (KIM-1)在预测肾毒性肾损伤上具有较高的特异性和灵敏度，中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)对于单一因素引起的肾损伤检测较为敏感，半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Cys C)与 β 2-微球蛋白(β 2-MG)则能够较为准确地评价肾小球的滤过功能^[43]。这些战场巡查员及时的战场电报为临床上更早、更准确地监测抗生素军团所致的肾毒性提供了有力的支持。

4.3 变态反应

在我们抗生素军团中，由于制作工艺以及化学性质的稳定性，杂质小弟与抗生素代谢产物常常会混迹于我们军团之中，他们具备半抗原的特质，会与高分子载体蛋白结为同盟，摇身一变成为完全抗原，引起人体细胞释放致敏活性物质，后者会引发人体生理功能的紊乱和组织器官的损伤，如皮疹、药物热和过敏性休克等。

其中，青霉素尤为典型。他们不稳定的化学性质使得临床产品常携带着不同的有机杂质小弟。在发酵合成的过程中，青霉素身上的 β -内酰胺环的羰基会与蛋白质的自由氨基发生反应，形成青霉素噻唑类蛋白质杂质^[44]。并且， β -内酰胺环上的羰基还会受到另一青霉素分子中的自由基的攻击，形成另一位让你们棘手的过敏性杂质小弟——青霉素二聚体^[45]。这些杂质小弟们能够诱导人体产生特异性抗体，进而引发青霉素过敏反应。为了降低此类过敏反应的发生率，你们对我们的生产工艺不断进行改良，严格控制产品质量，努力减少抗生素制剂中这些危险杂质的含量，确保我们军团的成员能够以更加忠诚可靠的形象出现在抵御病菌入侵的这片战场上。

4.4 药物间的相互作用

我们军团的部分成员与其他药物中的活性成分素有不合，若是碰面了，难免会引起一些冲突。这种冲突若是发生在人体外，则通常被称为配伍禁忌；而发生在人体内的冲突则更倾向于被叫做药物相互作用。

配伍禁忌是指两种或两种以上药物在体外配制时直接发生的理化作用(如水解、沉淀、产气)，使药物性状改变而影响药物疗效或产生毒性反应。例如， β -内酰胺类抗生素中的 β -内酰胺环上的羰基和氮原子的孤对电子不能共轭^[46]，导致 β -内酰胺环既容易被亲核试剂攻击，又会受到亲电试剂的影响，因此， β -内酰胺类抗生素不能与酸性或碱性药物配伍。而头孢曲松与含钙药物配伍会产生颗粒状沉淀物，四环素类抗生素与含重金属盐离子的药物配伍会发生络合反应。此外，由于不同药物在不同pH条件下的稳定性不同^[47]，各种酸碱性不同的药物配伍也会影响彼此的药效以及人体对药物的吸收。

药物相互作用常常被用于表示多种药物在人体内产生的冲突，这是由于药物代谢酶、药物结合蛋白以及药物基因多效性等多种因素的复杂影响，导致其中一种药物的药动学或药效学特性发生显著变化。这种冲突的后果既可能是增强某种药物的疗效，同时加剧其潜在的毒副作用；也可能是削弱某种药物的治疗效果，并且减轻其引发的不良反应^[48]。例如，红霉素和四环素在与地高辛联合使用时，会抑制人体对后者的代谢，导致地高辛在体内的血药浓度升高，从而可能增加引发地高辛中毒的风险。同样，氯霉素与降糖药氯磺丙脲的联合使用可能引发急性低血糖，而大庆霉素与利尿剂呋喃苯胺酸合用则可能增加耳毒性的风险。

因此，在联合用药时，你们要多多注意与我们素有嫌隙的药物，以提高临床用药的安全性，保障患者的安全。

4.5 特异不良反应

除了常见的不良反应，由于人体的遗传因素和各个抗生素成员的独特性质，我们军团个别成员还会引发人体产生一些特异的不良反应，其可能给人体带来较为严重的后果，使用此类抗生素时要格外注意(表5)。

表5 抗生素的特异不良反应^[49]

特异不良反应	临床表现	常见抗生素
Jarisch-Herxheimer反应	发热、寒战、头痛、肌痛、原有皮肤病加重	青霉素
灰婴综合征	无力、腹胀、呕吐、新生儿青紫、呼吸不规律、循环衰竭	氯霉素
红人综合征	腰背疼痛、上半身红斑皮疹、血管性水肿	氨基糖苷类、头孢菌素类、糖肽类
Stevens-Johnson综合征	发烧、头痛、广泛性表皮坏死及水泡	磺胺类
四环素牙	牙冠釉质及牙本质层色素沉着、牙釉质发育不全	四环素类
双硫仑样反应	头晕无力、面部潮红、急性心衰	头孢菌素类、呋喃唑酮、氯霉素、 复方磺胺甲恶唑、琥乙红霉素

例如，在调用青霉素打击梅毒时，大量死亡的苍白密螺旋体(梅毒病原体)会一次性崩解并释放大量的内毒素和异体蛋白，使得人体组织出现一过性的过敏反应^[50]，导致病变暂时性加剧，这种特殊的病理现象被称为Jarisch-Herxheimer反应。在使用氯霉素治疗新生儿感染的过程中，由于新生儿肾脏的排泄功能尚不成熟且肝脏中缺乏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UDPGT)，使得新生儿对氯霉素的代谢能力有限，当血清中氯霉素浓度超过 $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时，新生儿较易出现皮肤发绀、体温变低、肢体无力等症状，这种致命性的急性心衰反应被称为灰婴综合征^[51]。当人体短时间内接受过量的万古霉素输注时，可能引发肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒，释放大量组胺，从而导致一系列的临床症状，这种由IgE介导的类过敏反应被称为红人综合征^[52]。当人体对磺胺类抗生素过敏时，其皮肤可能从面部和胸部开始起泡和脱皮，一直扩展到全身，导致大量体液流失，并引发严重感染^[53]，这一致命性的过敏反应被称为Stevens-Johnson综合征。在儿童牙齿发育期(胎儿期至幼儿期)，四环素类抗生素会沉积到儿童的牙冠釉质及牙本质层，抑制牙齿硬组织矿化，致使牙釉质发育不全而形成四环素牙^[54]。虽然这些特异不良反应的发生率不高，但其后果极其严重，因此你们一定要格外注意。

还有一种广为流传的说法，叫“头孢配酒，说走就走”，意指头孢菌素类抗生素不宜与乙醇同用。然而其背后的原理却很少有人知道，不过这可得从“双硫仑”老兄说起。1945年，丹麦研究人员发现了双硫仑的戒酒潜力，他的这一功效于3年后被推到了公众的视野中^[55]。因为，在人体正常的生理代谢过程中，乙醇首先在乙醇脱氢酶(ADH)的作用下被氧化成乙醛，随后在乙醛脱氢酶(ALDH)的作用下转化为乙酸，乙酸通过三羧酸循环被转化为 H_2O 和 CO_2 。而双硫仑的神奇之处在于其能抑制ALDH的活性导致乙醛蓄积(图8)。乙醛蓄积综合征在临床上表现为头晕无力、面部潮红、恶心呕吐，严重时甚至可能诱发急性心衰和心肌梗死^[56]，这便是双硫仑反应。正是通过这种机制，人体服用双

硫仑后即便是少量饮酒也会出现强烈的不适感，从而达到戒酒的目的。当我们部分成员与含有酒精的饮品一同被摄入时，同样会引发与双硫仑反应相似或相同的表现，这被称为双硫仑样反应。不过，双硫仑样反应的原理可复杂得多。例如，我们中的一些成员能够抑制乙醛形成乙酸的过程，一些头孢菌素类抗生素含有甲基四唑硫醇侧链，这种侧链在人体内会从头孢菌素类抗生素分子中脱离并被氧化成与双硫仑结构类似的分子，从而抑制乙醛代谢。但是，甲硝唑和异烟肼同样会引发双硫仑样反应，但他们并不抑制肝脏ALDH或增加血液中的乙醛浓度^[57]，这背后的具体机制还需要被你们进一步阐明。

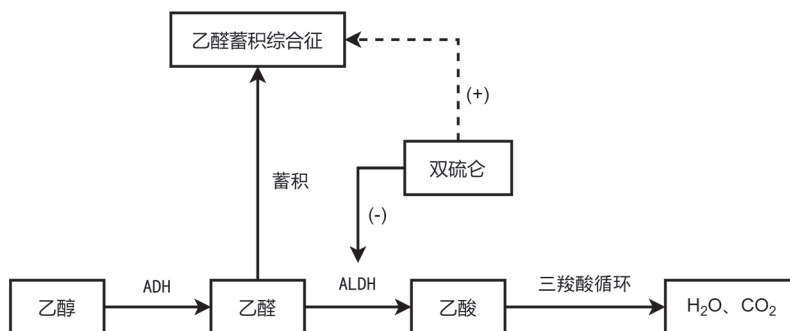


图8 双硫仑主要作用机制

5 调用策略

首先，我们要向你们声明：我们并不是消炎药。虽然我们经常被错误地称为“消炎药”，但我们无法起到任何直接消炎的作用。其实，真正的消炎药是非甾体类消炎药(NSAIDs)和甾体类消炎药(糖皮质激素类药物)。前者是你们常用的阿司匹林、对乙酰氨基苯酚和布洛芬等；后者是你们俗称的激素，如可的松、地塞米松和泼尼龙等。当人体出现炎症时，首先需要找出引发炎症的真正元凶，只有炎症是由于病菌作祟时，我们才可以发挥我们的专长——抑制或杀灭病菌，从而间接起到消炎作用。

糖皮质激素也是我们的战友，他们武艺高超，强大得令人生畏，但他们在战斗过程中往往会对人体造成较大的损害，因此使用他们往往需要更加审慎，限于病情严重且必要之时。然而，许多诊所和医院存在不规范诊疗的情况，在面对感冒发烧等常见症状时，一些医生经常采用“维生素、抗生素、糖皮质激素、葡萄糖”的组合疗法(图9)，也就是你们常说的“三素一汤”。这套沉重的组合拳也被戏称为小战场上扔核弹，因为其表面上看似面面俱到、攻守兼备，实则疏于辨证论治，缺乏对患者个体差异的深入考量和精准治疗。这种“一刀切”式的治疗方法，不仅忽视了疾病的真正原因，还对人体造成了不必要的负担，影响人体的长期健康^[58]。更为严重的是，滥用抗生素和糖皮质激素可能增加病菌的耐药性，该过程中培养出来的“超级细菌”将会给未来的治疗带来更大的困难与挑战。

专业的事情尽量交给专业的人员来做。我们抗生素并不像你们想象中的那么简单易用，更不是每次感冒发烧时都能随意吃几片。鉴于我们军团在战斗过程中可能引起的战场余波，我们愿向你们传授一些宝贵的调用策略。

其一，要明确疾病的病因。对于日常普通的“小感冒”，很多时候可能是由病毒引起的，这是抗病毒药擅长的领域，我们对此表示无能为力。只有当病因涉及细菌感染时，我们才会挺身而出，根据细菌培养及药敏结果，选择具有针对性的抗生素成员，对病菌进行精准打击。

其二，要遵守说明书和医生的建议与指导。在使用我们抗生素时，要尽早、足量、足疗程地使用；在选择我们抗生素时，能用窄谱的不用广谱的，能用一种的不用多种的。在治疗的过程中，要慎重更换抗生素，更不能随意更改使用剂量、给药速度和疗程。并且，要留出足够的停药间歇，以

促进人体对药物的代谢，防止我们抗生素军团成员在人体内长期、大量驻扎而引发毒性反应，并加快人体机能的恢复。

XX市XX区XX村卫生室

普通

处方笺

姓名: XXX 性别: 男 年龄: 18岁 科别: 全科
住址(电话): XX市XX区XX村 日期: 2024-05-01
诊断: 上呼吸道感染 过敏史: 无

Rp

┌0.9%氯化钠注射液[100] 100ml×1瓶
└注射用氨曲南 1.0g×2瓶
┌地塞米松磷酸钠注射液 5mg×2支
用法: 静脉滴注 每日1次
┌5%葡萄糖注射液[100] 100ml×1瓶
└硫酸阿米卡星注射液 0.2g×2支
└维生素C注射液 0.5g×5支
┌利巴韦林注射液 0.25g×2支
用法: 静脉滴注 每日1次
┌5%葡萄糖注射液[100] 100ml×1瓶
└注射用炎琥宁 200mg×1支
用法: 静脉滴注 每日1次
┌0.9%氯化钠注射液[100] 100ml×1瓶
└注射用赖氨匹林 0.9g×1支
用法: 静脉滴注 每日1次

图9 “三素一汤”治疗方案举例

氨曲南: β -内酰胺类抗生素; 阿米卡星: 氨基糖苷类抗生素;
利巴韦林、炎琥宁: 抗病毒药; 赖氨匹林: NSAIDs

其三,要进行皮肤敏感试验(皮试)。在使用那些易引起变态反应的抗生素成员之前,皮试不仅是筛选对抗生素过敏患者的关键步骤,还是避免引起过敏反应的重要预防措施。最好的治疗措施就是预防,对抗生素过敏的急救措施准备得再完善,也不如规避这场急救更有效果。

其四,要选择合适的给药方式。现在很多人为了图方便,一遇到头疼脑热就直接要求“打吊针”。然而,这样的用药策略并不合理。我们的给药原则是“能口服给药,不肌肉注射;能肌肉注射,不静脉输液^[59]”,这是因为口服给药会使药物经过胃肠道的选择性吸收,而静脉输液则是填鸭式地将药物直接加压输入血液循环。显然,口服的药物起效更为缓和,在使用上也更加安全与方便。只有在药物性质特殊,不宜口服经胃肠道吸收;患者病情急重,口服给药无法满足治疗需求;患者无法口服药物,或胃肠道无法吸收药物的情况下,才会考虑使用肌肉注射或静脉输液的方式,将药物输入患者体内。

总之,在面对细菌感染时,你们应寻求医生的帮助与指导,合理、科学、严谨地调用我们抗生素军团,以确保我们能安全有效地发挥作用,避免我们对人体造成不必要的负担。虽然我们军团在战斗过程中会引发人体产生一些不良反应,但是请你们不要因此畏惧与我们并肩作战,我们永远是你们最可靠的战友。请你们相信,随着药物化学的发展,我们会被改造得越来越精良,我们将以更强大的作战能力、更少的不良反应,来更好地守护人体生命健康。

6 结语

自诞生之日起,我们便踏上了与病菌相斗争的征途。我们抗生素军团既是人类医学进步的见证者,也是人类与疾病抗争历程中的奋战者。我们的使命重大且神圣,我们肩负着为人体抵御病菌侵袭的重任。

我们深知，与病菌的战斗远未结束，病菌是无法被消灭干净的。细菌这一在生命大陆上存活了逾40亿年的神奇物种^[60]，是值得尊重与敬佩的敌人，其所蕴含的巨大生物价值也注定了其不能被彻底消灭。但在人体健康这一战场上，我们必须与病菌划清界限。在这场无休无止的斗争中，病菌狡猾多变，他们不断进化，或变异成不同的形态，或演化出独特的构造，以抵御我们军团的进攻。不过，我们也并非孤军奋战，对症治疗药物(如解热、镇痛、镇咳药物)与支持治疗药物(如氨基酸、维生素、电解质等营养补充剂)常是与我们并肩作战的伙伴，体外消毒杀菌剂与相关设备奋斗在我们之前线，以减轻我们作战的压力。更为珍贵的是，我们的人类战友——你们拥有强大的研发团队与先进的科学技术。在你们的帮助下，我们军团与时俱进，不断更新迭代，拓宽抗菌与杀菌的作用机制，力求在每一次交锋中都能占据优势。

在与你们一同走过的岁月中，我们见证了你们的痛楚与无奈。我们见过因医疗条件有限导致疾病持续进展而痛苦不堪的患者，也见过因研发水平有限导致治疗费用高昂而无奈放弃治疗的家庭。这一幕幕场景让我们深感痛心，但同时也坚定了我们投入到这场战斗中去的决心。我们也见证了你们的智慧与坚韧。我们见过你们利用新研发的治疗药物给不断进化的病菌打了个措手不及，也见过你们通过新探索的治疗方法让原本无救治希望的患者重新见到曙光。这让我们深感敬佩，正是因为我之间有这样的合作与努力，我们大家才能在一次次战斗中取得胜利。

我们希望能与你们继续并肩作战，共同守护人体健康与安宁。在未来的日子里，我们将迎来更多的机遇与挑战，但我们相信，只要我们大家一起坚定信念、勇往直前，就一定能创造出更加辉煌的成就！

此致，
敬礼！

抗生素军团

参 考 文 献

- [1] Gould, K. *J. Antimicrob. Chemother.* **2016**, *71* (3), 572.
- [2] Nelson, M. L.; Dinardo, A.; Hochberg, J.; Armelagos, G. *J. Am. J. Phys. Anthropol.* **2010**, *143* (1), 151.
- [3] Girolamo Fracastoro. [2024-05-01]. <https://www.britannica.com/biography/Girolamo-Fracastoro>
- [4] Toby, G. *Int. J. Complement. Alt. Med.* **2016**, *3* (2), 45.
- [5] Boslaugh, S. E. *The SAGE Encyclopedia of Pharmacology and Society*; SAGE Publications: Los Angeles, CA, USA, 2015.
- [6] Agostino Bassi. [2024-05-01]. <https://www.britannica.com/biography/Agostino-Bassi>
- [7] Friedrich Gustav Jacob Henle. [2024-05-01]. <https://www.britannica.com/biography/Friedrich-Gustav-Jacob-Henle>
- [8] Kadar, N. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2019**, *220* (1), 26.
- [9] Porter, J. R. *Bacteriol. Rev.* **1961**, *25* (4), 389.
- [10] Lakhtakia, R. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* **2014**, *14* (1), e37.
- [11] 李沛凌, 冯清, 袁红玲, 王芹. *大学化学*, **2024**, *39* (9), 122.
- [12] Gerhard Domagk Facts. [2024-05-03]. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1939/domagk/facts>
- [13] 张帆. *生物学教学*, **2008**, *33* (7), 70.
- [14] 任婧, 李毓龙, 杨晓霖, 李乐平. *医学与哲学*, **2020**, *41* (18), 68.
- [15] Abraham, E. P. *Rev. Infect. Dis.* **1979**, *1* (1), 99.
- [16] Bo, G. *Clin. Microbiol. Infect.* **2000**, *6* (Suppl. 3), 6.
- [17] Ainsworth, G. C.; Brown, A. M.; Brownlee, G. *Nature* **1947**, *159* (4060), 263.
- [18] Ehrlich, J.; Bartz, Q. R.; Smith, R. M.; Joslyn, D. A.; Burkholder, P. R. *Science* **1947**, *106* (2757), 417.
- [19] Nelson, M. L.; Levy, S. B. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2011**, *1241* (1), 17.

- [20] When Was Dr. Abelardo Aguilar Born? [2024-05-04]. <https://whenwasborn.wiki/scientist/abelardo-aguilar>
- [21] Stratton, C. W. *Antimicrob. Infect. Dis. Newsl.* **1998**, *17* (12), 89.
- [22] Emmerson, A. M.; Jones, A. M. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51* (Suppl. 1), 13.
- [23] 抗生素. [2024-05-07]. <https://www.termonline.cn/search?searchText=%E6%8A%97%E7%94%9F%E7%B4%A0>
- [24] Antibiotic (adj.). [2024-05-04]. <https://www.etymonline.com/word/antibiotic>
- [25] Waksman, S. A. *Mycologia* **1947**, *39* (5), 565.
- [26] 唐宁馨. 抗生素, **1986**, *11* (3), 289.
- [27] 樊德厚. 临床荟萃, **2002**, *17* (4), 221.
- [28] 杨宝峰, 陈建国. 药理学. 第9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- [29] 唐琰, 丁雁, 刘嵘, 朱雄. 药学进展, **2012**, *36* (10), 433.
- [30] 苹果酸奈诺沙星. [2024-05-08]. <https://www.cphi.cn/news/show-wiki-170320.html>
- [31] Lima, L. M.; Silva, B.; Barbosa, G.; Barreiro, E. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *208*, 112829.
- [32] 楼洁, 胡晓, 梁延群, 朱怡铃, 音建华. 微生物学报, **2023**, *63* (1), 106.
- [33] 苏思婷, 毛丹丹, 许师文, 俞晨洁, 袁振亚, 温洪宇. 微生物学通报, **2017**, *44* (4), 902.
- [34] Evans, M. E.; Feola, D. J.; Rapp, R. P. *Ann. Pharmacother.* **1999**, *33* (9), 960.
- [35] Khondker, A.; Dhaliwal, A. K.; Saem, S.; Mahmood, A.; Fradin, C.; Moran-Mirabal, J.; Rheinstadter, M. C. *Commun. Biol.* **2019**, *2*, 67.
- [36] Trimble, M. J.; Mlynarcik, P.; Kolar, M.; Hancock, R. E. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2016**, *6* (10), a025288.
- [37] 孙吉峻, 陈前, 俞继榕, 赵全芹. 大学化学, **2023**, *38* (7), 183.
- [38] Aminov, R. I. *Front. Microbiol.* **2010**, *1*, 134.
- [39] 魏光, 叶英, 沈继录. 中国抗生素杂志, **2013**, *38* (12), 886.
- [40] Blaser, M. J. *Science* **2016**, *352* (6285), 544.
- [41] 张连爱, 刘运梅. 临床合理用药杂志, **2012**, *5* (1), 82.
- [42] Sorensen, R. U.; Jacobs, M. R.; Shurin, S. B. *Pediatr. Infect. Dis.* **1985**, *4* (6), 701.
- [43] 李明阳, 李勇, 王昉彤, 崔芬芳. 中国抗生素杂志, **2014**, *39* (2), 85.
- [44] 孟娟, 王良录. 中华临床免疫和变态反应杂志, **2016**, *10* (4), 412.
- [45] Wu, Q.; Zhang, X.; Du, J.; Hu, C. *J. Pharm. Anal.* **2022**, *12* (3), 481.
- [46] 刘创基. 动物性食品中 β -内酰胺类药物及其代谢物检测方法的研究[硕士学位论文]. 北京: 北京化工大学, 2010.
- [47] 张建民, 冯玲玲. 中国药房, **2006**, *17* (20), 1572.
- [48] 刘群, 褚志杰. 临床合理用药, **2023**, *16* (10), 166.
- [49] Kasten, M. J. *Mayo Clin. Proc.* **1999**, *74* (8), 825.
- [50] Belum, G. R.; Belum, V. R.; Chaitanya, A. S.; Reddy, B. S. *Travel Med. Infect. Dis.* **2013**, *11* (4), 231.
- [51] 刘海燕, 李婷婷, 杨亚彬. 药物不良反应杂志, **2015**, *17* (2), 142.
- [52] Sivagnanam, S.; Deleu, D. *Crit. Care* **2003**, *7* (2), 119.
- [53] Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. [2024-05-07].
<https://medlineplus.gov/genetics/condition/stevens-johnson-syndrome-toxic-epidermal-necrolysis>
- [54] 郑靖, 陈捷, 周仲荣. 机械工程学报, **2005**, *41* (2), 158.
- [55] Kragh, H. *Bull. Hist. Chem.* **2008**, *33* (2), 82.
- [56] 赵宁民, 王睿, 梁蓓蓓, 蔡芸, 白楠, 林德峰, 周家军. 中国临床药理学杂志, **2011**, *27* (1), 59.
- [57] 林志强, 陈婷婷, 傅新阳. 海峡药学, **2020**, *32* (5), 83.
- [58] 吴让坤. 医学创新研究, **2007**, *4* (24), 77.
- [59] 临床常用的给药途径有哪些. [2024-05-03]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/kpzshh/kpzshhyp/20171024171801835.html>
- [60] McMahon, S.; Jordan, S. F. *Nat. Ecol. Evol.* **2022**, *6* (7), 832.