



第三十四章 人工合成 抗菌药

人工合成抗菌药



1

喹诺酮类药物

2

磺胺类药物

3

其他合成抗菌药

人工合成抗菌药



包括：

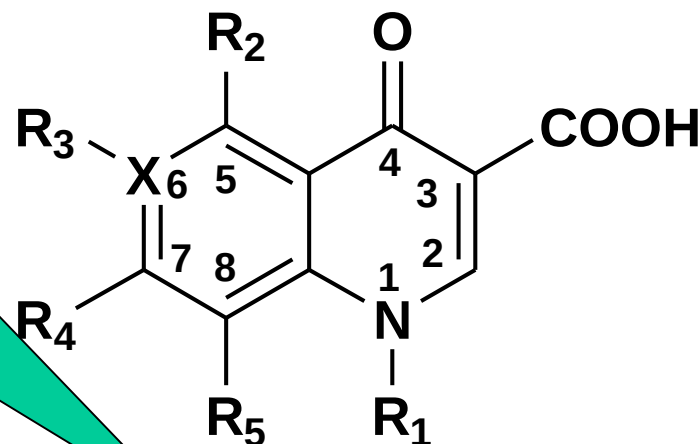
- ✓ 喹诺酮类
- ✓ 磺胺类
- ✓ 甲氧苄啶
- ✓ 硝基呋喃类
- ✓ 甲硝唑



喹诺酮类药物



DNA促旋酶和拓扑异构酶IV都是细菌生长所必需的酶，其中任一种酶受到抑制都将使细胞生长被抑制，最终导致细胞死亡



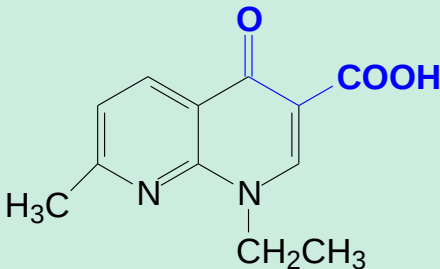
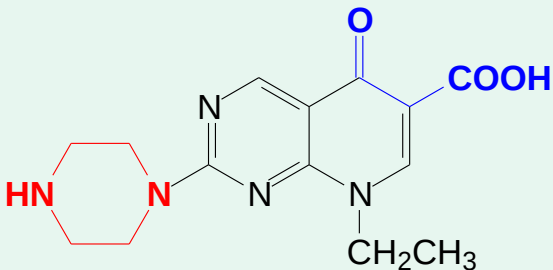
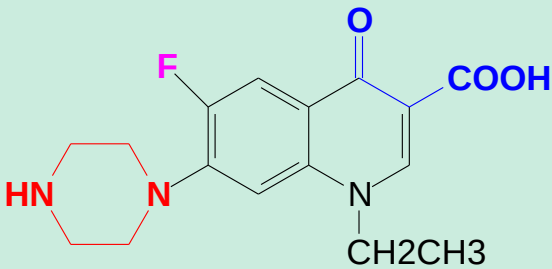
是一类人工合成的以原核生物DNA促旋酶（G⁻）和拓扑异构酶IV（G⁺）为作用靶点的抗菌药物。

DNA促旋酶和拓扑异构酶IV都是细菌生长所必需的酶，其中任一种酶受到抑制都使细胞生长被抑制，最终导致细胞死亡。

喹诺酮类药物



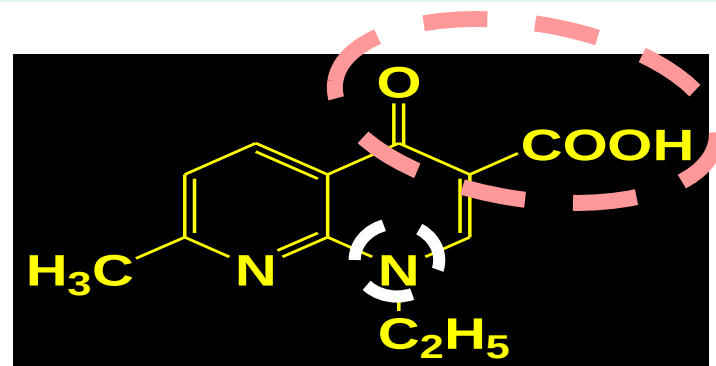
一、药物的发展概况及结构类型

发展阶段	代表药物	抗菌谱特点
第一阶段 1962~1969		抗G ⁻ ，对G ⁺ 无效 易产生耐药性，易被代谢， 作用时间短，中枢毒性大
第二阶段 1970~1977		引入哌嗪环 抗G ⁻ 、对G ⁺ 亦有效，对绿脓杆菌有效，耐药性降低，毒副作用小
第三阶段 1978~今		引入F原子 广谱抗菌药，抗G ⁻ 、G ⁺ ， 对支原体、衣原体、分支杆菌也有作用，应用范围广

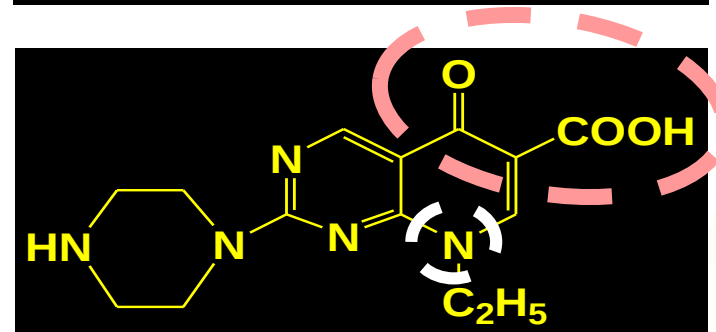
喹诺酮类药物



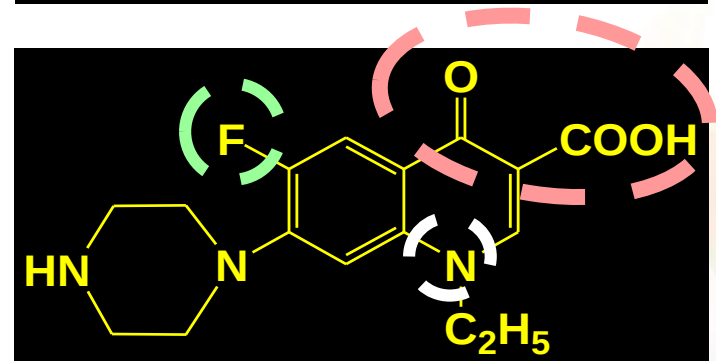
第一代主要有萘啶酸。



第二代主要有吡哌酸和西诺沙星。



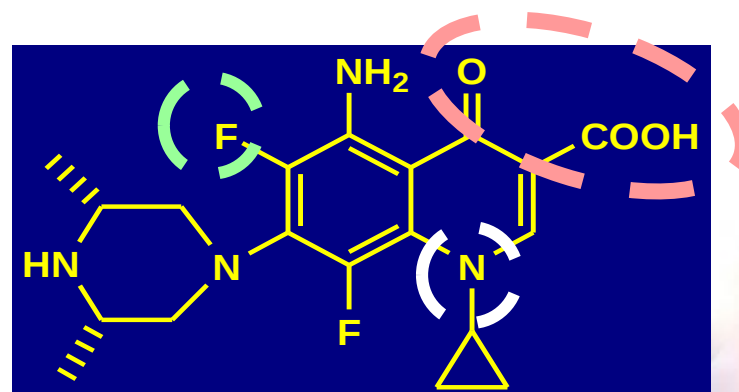
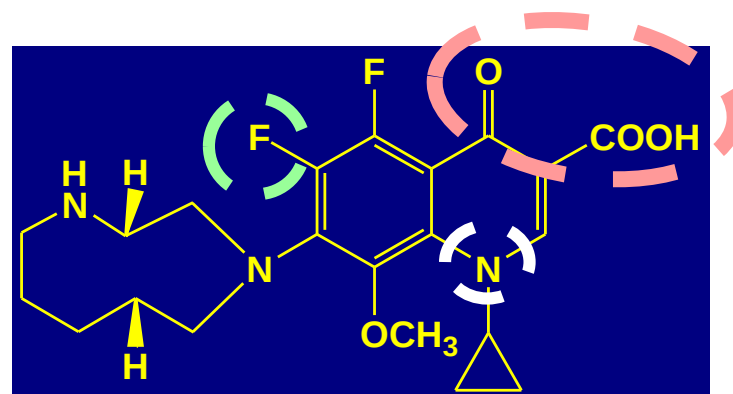
第三代主要有诺氟沙星、培氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、左氧氟沙星等



喹诺酮类药物



第四代目前主要有莫西沙星、加替沙星、司帕沙星等



强的光毒性，2001年从市场撤除



喹诺酮类药物



课堂活动

讨论：喹诺酮类抗菌药应怎样口服？

有的医生在给病人开处方给药时，特别注上喹诺酮类抗菌药应在饭后服用，最好与食物同服可避免对胃肠道的刺激；因而病人在服药时与大量食物同服，虽然避免了对胃肠道的刺激，但药效也受到影响，请分析原因。



喹诺酮类药物



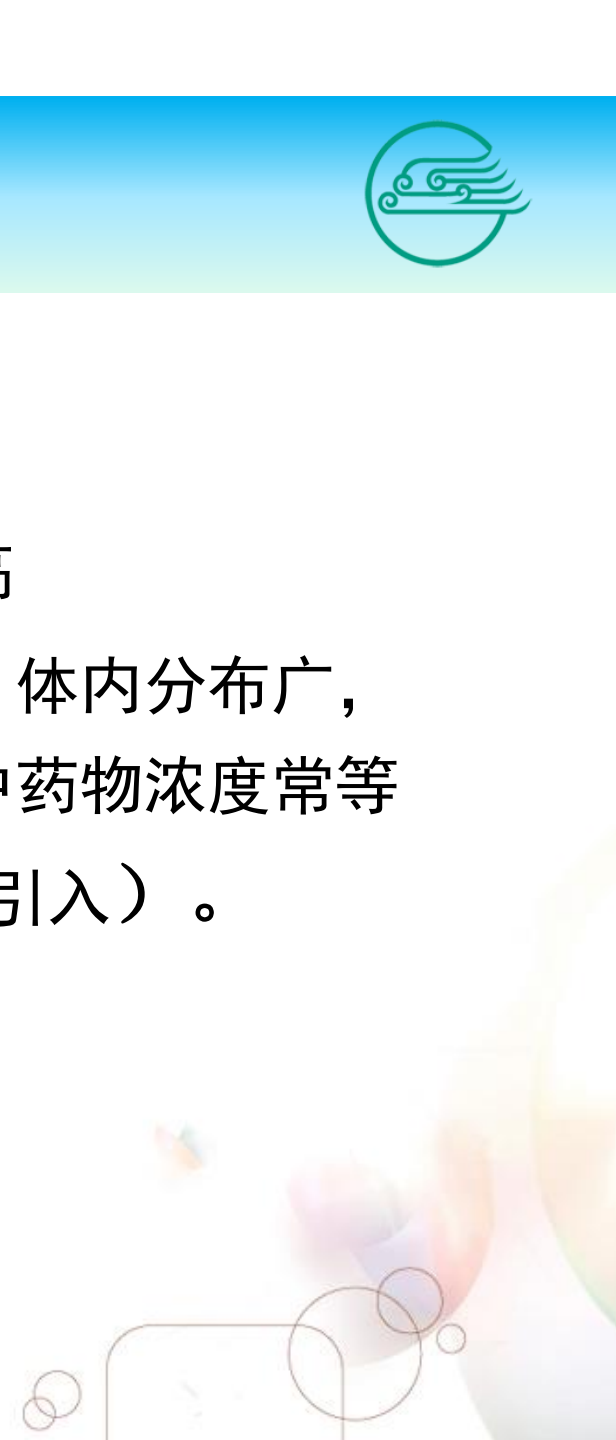
参考答案

分析：因为喹诺酮类抗菌药含有羧基显酸性，对胃肠道有刺激性，应饭后服用。

但由于其3，4位的羧基和酮羰基极易和金属离子如钙、镁、铁、锌等形成螯合物，降低药物的抗菌活性，所以这类药物不宜和牛奶等含钙、铁等食物和药品同时服用。但与食物同服时应注意食物种类，最好服用食物15分钟以后再服。



二、药动学特点

- ✓ 大多口服吸收好，血药浓度相对较高
 - ✓ 血浆蛋白结合率低，组织穿透力强，体内分布广，可进入骨、关节、前列腺等，组织中药物浓度常等于或大于血药浓度（哌嗪环及F原子引入）。
 - ✓ 半衰期相对较长，多为3.5~7h
 - ✓ 多数药物经肾排泄
- 



三、抗菌作用

- ✓抗菌谱广： G^+ 菌、 G^- 菌、厌氧菌、绿脓杆菌、衣原体、支原体等。
 - ✓作用机制独特（抑制DNA回旋酶），与其他抗菌药无明显交叉耐药性。
 - ✓机制：抑制DNA回旋酶，干扰细菌的DNA合成而致细菌死亡。
- 



四、临床应用

第三、四代喹诺酮类药物应用广泛：

1. 敏感菌的各部位感染

- 诺氟沙星（氟哌酸）主要用于泌尿道、胃肠道感染。
- 环丙沙星（环丙氟哌酸）、氧氟沙星（氟嗟酸）应用广泛。

2. 伤寒、副伤寒可作**首选**（代替氯霉素）



五、不良反应

1. 胃肠反应
 2. 中枢神经系统反应：有癫痫病史者禁用。
 3. 关节病变和影响软骨发育：小儿和孕妇不宜使用。
 4. 肝肾损害：大剂量或长期使用易致肝脏损害。在碱性尿液中可析出结晶而损伤肾脏。
 5. 过敏反应：可见药疹、瘙痒、红斑、光敏反应等，用药期间应避免阳光直射。
- 



六、应用注意

1. 环丙、依诺沙星与茶碱合用时，可减慢茶碱在体内的清除，出现茶碱中毒症状甚至惊厥。
 2. 与碱性药物同服可碱化尿液，引起喹诺酮类药物肾小管内析出，增加对肾脏的损害。
 3. 与非甾体类抗炎药镇痛药合用，可增加中枢的毒性反应。
- 

喹诺酮类药物

防治措施：在处方喹诺酮类药物时，应详细询问病史，光敏患者应慎用此类药物。同时，应嘱咐患者用药期间避免日晒，提倡尽量缩短用药时间，减少用药剂量，以防不良反应的发生。

氟喹诺酮类药物的光毒性反应

◆表现为病人皮肤被阳光（包括人工紫外线）照射部位出现红斑或严重的大疱疹。

◆一般来讲药物结构以8位氟原子取代物的光毒性最大，8位甲氧基取代物光毒性最小。





喹诺酮类药物



课堂活动

讨论：

- ① 某个医院护士给病人静脉点滴三代喹诺酮类抗菌药时用黑色纸包裹输液瓶，有必要吗？
 - ② 根据我们所学的知识，对喹诺酮类抗菌药应采取哪些避光措施？
- 



课堂活动

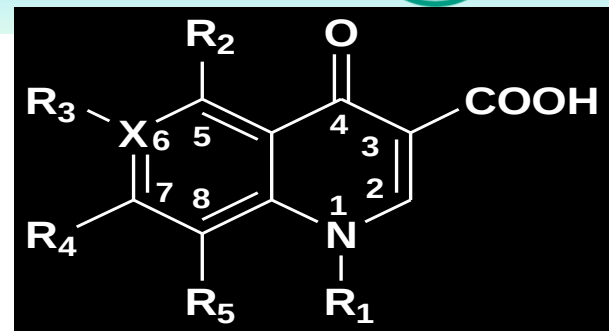
喹诺酮类抗菌药遇光照可分解，可对病人产生光毒性反应，使用前后均应避光。但静脉点滴时由于时间短暂，**没有必要**用黑色纸包裹输液瓶。

应采取避光措施是：使用前运输和贮存时要避光，病人用药后（特别是静脉点滴该类药物后）**要避免阳光暴晒**。

喹诺酮类药物



喹诺酮类抗菌药的构效关系



1. 3位羧基和4位酮羰基是必需结构部分。
2. N1位上的取代基对抗菌活性贡献很大，以乙基、环丙基、氟乙基取代时活性最佳。
3. 6位引入氟原子比6-氢的类似物活性提高30倍。
4. 7位引入五元或六元杂环可明显增加抗菌活性，其中以哌嗪最佳。
5. 8位引入取代后，光毒性减小。

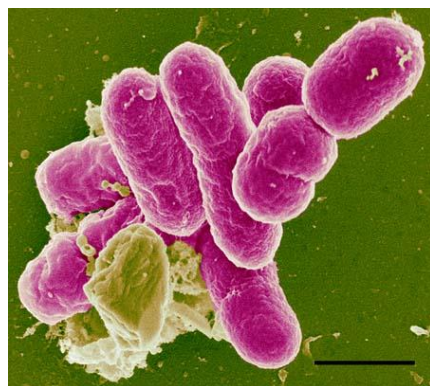
喹诺酮类药物



七、典型药物

诺氟沙星

(Norfloxacin)



【抗菌作用】

抗菌谱广，尤其对革兰氏阴性菌强大杀菌作用。

喹诺酮类药物



【临床用途】

- ◆ 是最早应用于临床的第三代喹诺酮类药物。
- ◆ 是治疗急、慢性骨髓炎和化脓性关节炎的本类药物的**首选**。
- ◆ 伤寒杆菌对本类药物高度敏感，可替代氯霉素作为治疗伤寒的**首选药**。





【不良反应】

- (1) 胃肠反应
 - (2) 中枢神经毒性
 - (3) 过敏反应
 - (4) 在动物实验中发现可能潜在的致畸作用及影响幼年动物关节发育。
- 

喹诺酮类药物



环丙沙星

(ciprofloxacin, 环丙氟哌酸)

- 1. 抗菌谱：**抗菌谱最广，对铜绿假单胞菌、淋病奈瑟菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌、肺炎链球菌、嗜肺军团菌的抗菌活性明显高于其他同类药物 。
- 2. 用途：**常用于敏感菌所致的呼吸道、泌尿生殖道、胃肠道感染。

喹诺酮类药物



氧氟沙星和左氧氟沙星

【作用特点】

- ①左氧氟沙星作用是氧氟沙星的2倍。
- ②水溶性好，是氧氟沙星的8倍，更易制成注射剂。
- ③毒副作用小。左氧氟沙星在喹诺酮类药物中亦被认为安全性最好，光毒性等不良反应在现有喹诺酮类药物中最轻。

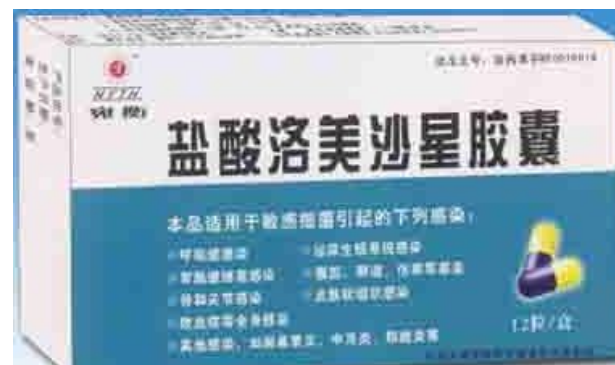


喹诺酮类药物



洛美沙星

(lomefloxacin)



口服吸收好，生物利用度高，体内分布广，体内抗菌活性高于诺氟沙星及氧氟沙星，但不及氟罗沙星。光敏反应最常见。

人工合成抗菌药



1

喹诺酮类药物

2

磺胺类药物

3

其他合成抗菌药



一、磺胺药分类及常用药

1. 治疗全身感染的药物

- ◆短效磺胺：磺胺异噁唑 (SIZ)
- ◆中效磺胺：磺胺嘧啶 (SD)、磺胺甲噁唑 (SMZ)
- ◆长效磺胺：磺胺多辛 (SDM)

2. 治疗肠道感染的药物

柳氮磺吡啶 (SASP)

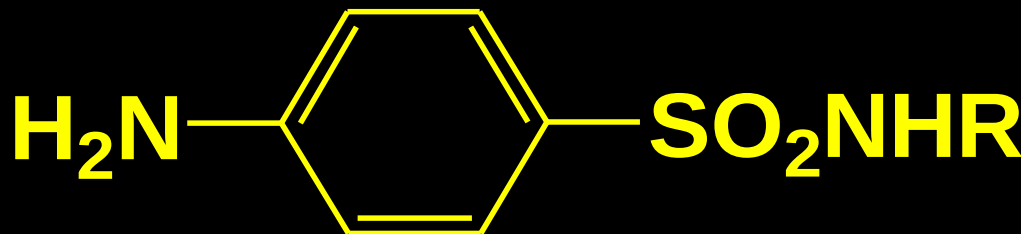
3. 局部外用药物

磺胺米隆 (SML)、磺胺嘧啶银 (SD-Ag)、磺胺醋酰 (SA)



二、结构通式

母体为对氨基苯磺酰胺，将磺酰胺基的氮原子称为N1，芳伯氨基的氮原子称为N4。磺胺类药物的结构通式为：



（氨基，N4）

（磺酰氨基，N1）



课堂活动

讨论：磺胺类药物虽然易被氧化变色，但保存得好，可贮存多年而不变质，如何保存？

根据影响药物氧化的环境因素，磺胺类药物易被氧化变色，保存时应采取的措施是：

注意调节pH值，加抗氧剂和金属离子络合剂，避光、密闭和阴凉处保存。



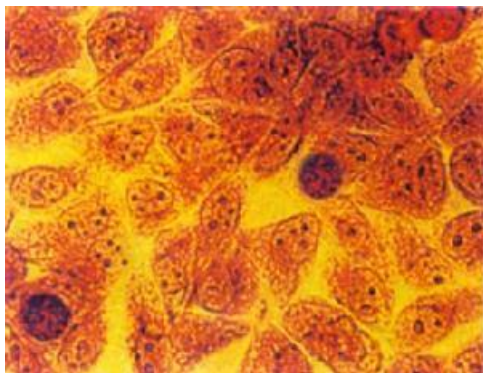
三、药动学特点

- ◆ 用于全身感染的磺胺药口服迅速吸收，在组织和体液中广泛分布。
 - ◆ 不同药物与血浆蛋白结合率差别较大，结合率低者如SD易透过血脑屏障，脑脊液中浓度高。
 - ◆ 磺胺药主要经肝脏乙酰化代谢而失活，且溶解度降低，尤其在酸性尿液中易析出结晶而损害肾脏。
- 

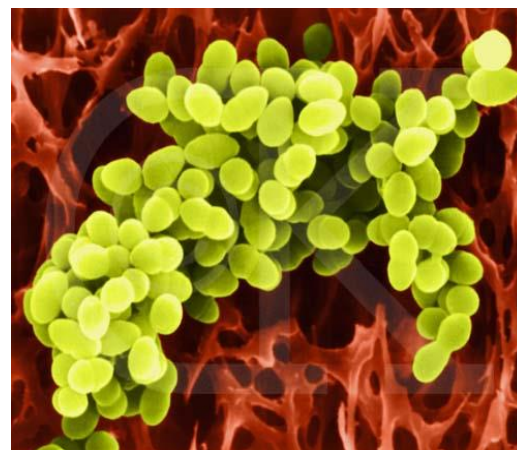


四、药理作用

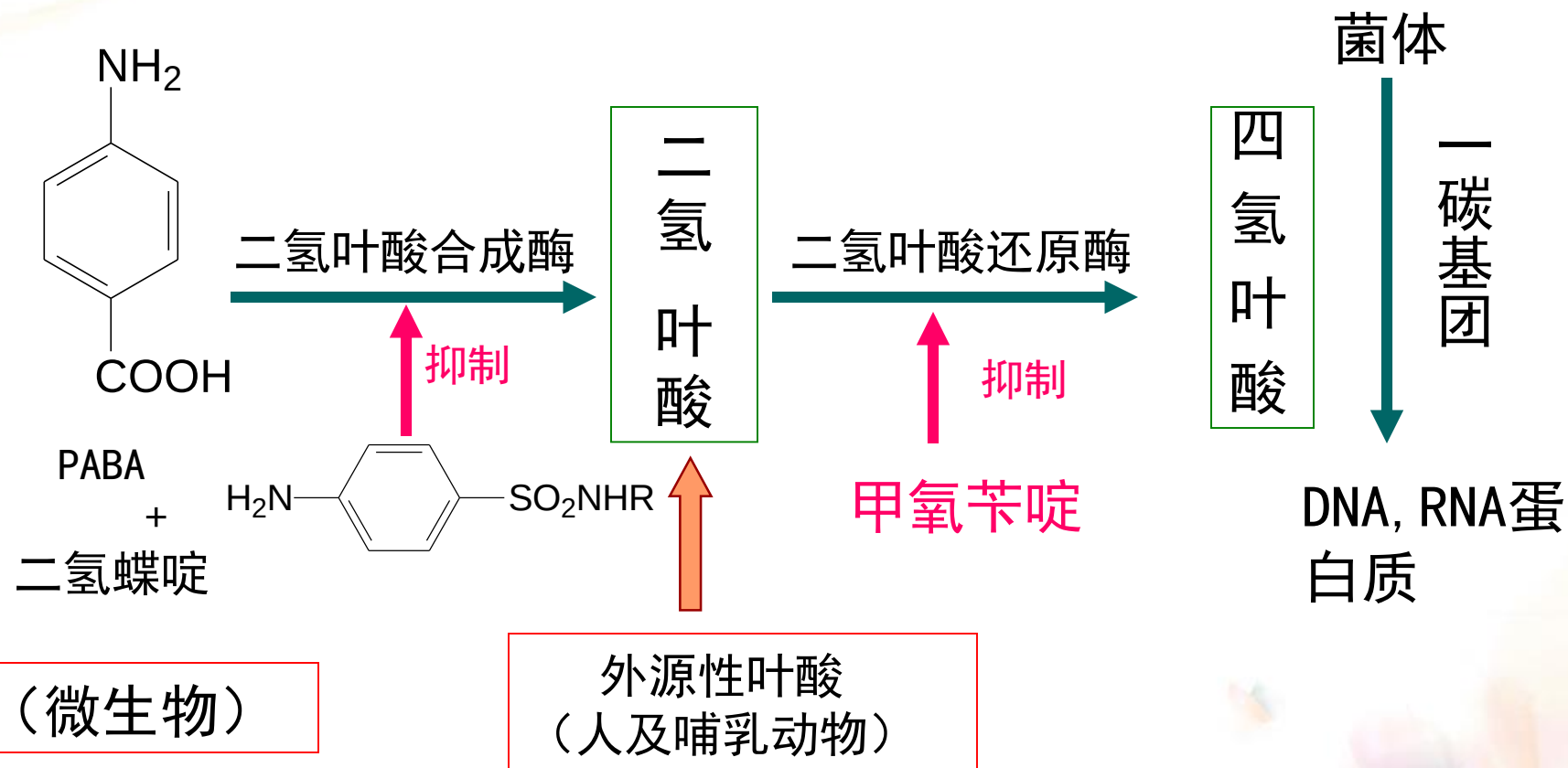
1. 抗菌谱广
2. 对大多数G⁺和G⁻均有抑制作用
3. 葡萄球菌、肺炎球菌、大肠埃希菌、鼠疫耶尔森菌
4. 沙眼衣原体、放线菌



沙眼衣原体



葡萄球菌





五、临床应用

- ✓ 呼吸系统及皮肤、软组织感染选用SMZCO或配合其他药物治疗
 - ✓ 泌尿系统感染选用尿中药物浓度高的SIZ、SMZCO等
 - ✓ 流脑首选血浆蛋白结合率低、颅内浓度较高的SD
 - ✓ 肠道感染
- 



六、不良反应

1. 泌尿系统损害（肾损害）：

乙酰化产物溶解度低，在尿液酸性时易析出结晶。

- a. 多饮水，同服等量碳酸氢钠（尿量 $>1.5\text{L} / \text{d}$ ）。
- b. 尿检查（有结晶、RBC停药）避免长期应用。
- c. 肾功能不良、少尿、脱水禁用。



磺胺类药物



2. 过敏反应：用药前问药物过敏史。交叉过敏

措施：（1）一出现即停药，并用抗组胺药或糖皮质激素治疗；（2）问病人是否有过敏史。

3. 造血系统反应：Pt ↓ WBC ↓

4. 其它：消化道反应；溶血反应等





课堂活动

讨论：

防治磺胺类药物对泌尿系统损害的措施是什么？

应避免长期用药，假若需要长期服用时，应与 NaHCO_3 同服，以碱化尿液，提高乙酰化物在尿中的溶解度。服药时应多饮水，并定期检查尿常规。



七、应用磺胺药物应注意

- ①首剂加倍。
 - ②脓液和坏死组织含大量PABA，局部应先清创排浓。
 - ③人体细胞能直接摄取外源性叶酸，不受磺胺药影响。
- 

磺胺类药物



磺胺嘧啶 (SD)

首选治疗流行性脑脊髓膜炎



磺胺嘧啶银 (SD-Ag)

- ①临床防治烧伤、创伤感染。
- ②抗菌作用不受PABA影响

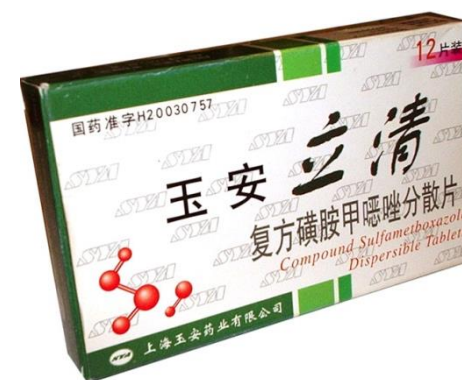


磺胺类药物



复方磺胺甲噁唑(复方新诺明)

- 组成：磺胺甲噁唑(SMZ)+甲氧苄啶(TMP) (5：1)
- 应用：敏感菌所致的呼吸道、泌尿道、肠道感染及伤寒、疟疾等



磺胺类药物



其他药物应用特点

①治疗肠道感染的药物

柳氮磺吡啶 (SASP)

治疗溃疡性结肠炎、肠道术前准备

②局部外用药物

- 磺胺米隆 (SML)、磺胺嘧啶银 (SD-Ag)

对绿脓杆菌作用强。用于烧伤、创伤感染

- 磺胺醋酰 (SA)

治疗结膜炎、角膜炎、沙眼



磺胺类药物



实例分析

某患者诊断为流行性脑膜炎，医生开据了下列处方：

10%磺胺嘧啶钠注射液	2ml	} i.v.
维生素C注射液	5ml	
10%葡萄糖液	500ml	



分析处方，判断其是否合理并说明原因，如不合理需采取什么措施？



磺胺类药物



实例分析

分析：不合理，磺胺类药物显弱酸性，且其弱酸性小于碳酸的酸性，其钠盐的水溶液遇酸性药物会析出沉淀；维生素C注射液显酸性，两种药液混合会发生沉淀，所以应将上述两种注射液分别给药。



磺胺类药物



磺胺类药物的构效关系

根据对大量磺胺类衍生物的结构与药理作用和临床应用实践的研究结果，归纳总结出磺胺类药物的构效关系：

- ◆对氨基苯磺酰胺是产生抗菌作用的必须结构。
- ◆苯环被其它环代替或在苯环其它位置上引入基团，均使其抑菌作用降低或完全失去。
- ◆磺酰氨基 N_1 单取代化合物多可使抑菌作用增强，而以杂环取代的衍生物，抑菌作用一般均较磺胺为强，毒性也低。一般均丧失活性，即 N_1 上保留一个氢原子是必要的。
- ◆ N^4 氨基游离有活性，如被已有取代基修饰的氨基取代，但在体内能被水解或还原为氨基时有效，其他基团取代则无效。

人工合成抗菌药



1

喹诺酮类药物

2

磺胺类药物

3

其他合成抗菌药



抗菌增效剂类型

抗菌增效剂 是指与抗菌药配伍使用后，能通过不同的作用机制增强抗菌药的抗菌活性。

目前临床使用的抗菌增效剂不多，按增效机制不同分为三类：

- ◆ 本身具有抗菌活性，与其它抗菌药合用可增强其它抗菌药的抗菌活性，如甲氧苄胺嘧啶。
- ◆ 本身不具有抗菌活性或抗菌活性很弱，与其它抗菌药合用可增强其它抗菌药的抗菌活性，如棒酸。
- ◆ 本身不具有抗菌活性，与其它抗菌药合用时通过影响其代谢可增强其它抗菌药的抗菌活性，如丙磺舒。

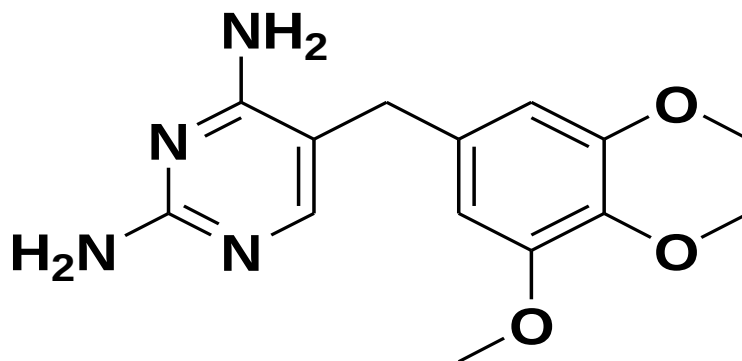
其他合成抗菌药



甲氧苄啶

(trimethoprim, TMP)

又称甲氧苄氨嘧啶。因可与多种抗菌药物合用，增加后者抗菌效应，故又称抗菌增效剂。



其他合成抗菌药



甲氧苄啶

非磺胺药，但与磺胺药合用可增强疗效。

特点：

- 抗菌谱：与磺胺药相似，但稍强
- 机制：抑制菌体二氢叶酸还原酶，干扰四氢叶酸合成
- 抗药性：单用易产生耐药性
- 临床应用：常与磺胺甲噁唑（SMZ）合用治疗敏感菌所致感染（半衰期与磺胺甲噁唑相近）
（SMZ+TMP 复方新诺明）





其他合成抗菌药



课堂活动

TMP和SMZ合用可增效，为什么？

- ①TMP和SMZ体内过程、 $t_{1/2}$ 相近，抗菌谱相似；
 - ②TMP抑制二氢叶酸还原酶，SMZ抑制二氢叶酸合成酶，双重阻断敏感菌的叶酸代谢，抗菌作用大大增强，甚至呈杀菌作用。
 - ③联合用药减少耐药性产生。
- 



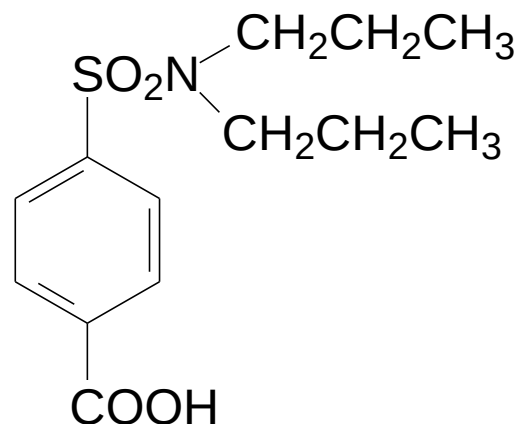
其他合成抗菌药



临床常用抗菌增效剂的作用特点

棒酸（克拉维酸）本身抗菌活性很弱，但具有抑制 β -内酰胺酶的作用，可显著增强 β -内酰胺类抗生素的作用，如与头孢霉素、羟氨苄西林合用分别可增强其抗菌活性2~8倍与130倍。

其他合成抗菌药



丙磺舒（增加尿酸排泄药）可抑制有机酸从哺乳动物肾脏的排泄，因而可以抑制青霉素类、头孢菌素类及对氨基水杨酸等有机酸类抗菌药物的排泄。如与青霉素合用可降低青霉素的排泄速度，提高其在血中的浓度而增强青霉素的抗菌作用。

其他合成抗菌药

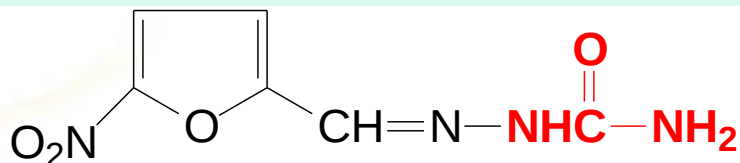


硝基呋喃类

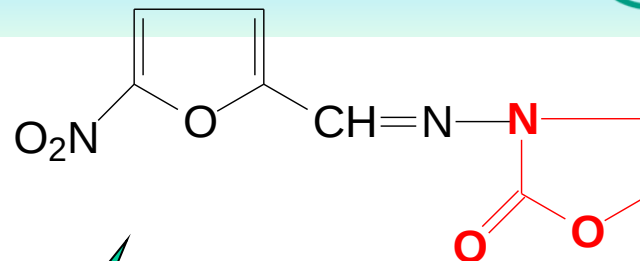
1923年人们确定糠醛具有杀菌作用，由此引起对呋喃类衍生物抗菌作用的研究，合成了许多类似化合物并筛选其抗菌活性。如硝基呋喃类的呋喃唑酮(Furazolidone)、呋喃妥因(Nitrofurantoin)和呋喃西林(Nitrofurazone)等开始在临床上使用。



其他合成抗菌药

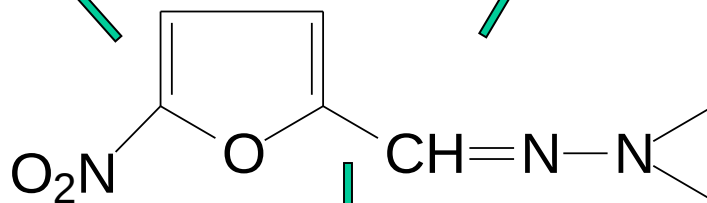


呋喃西林

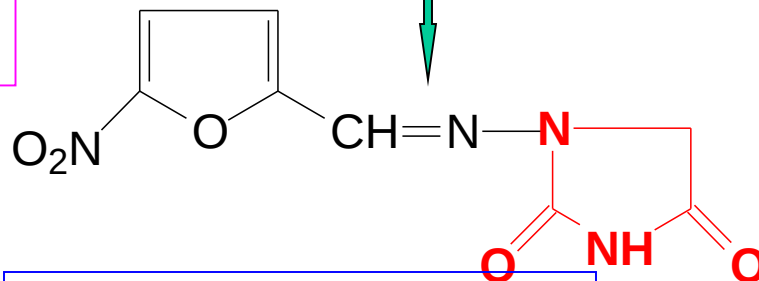


呋喃唑酮（痢特灵）

外用于治疗创伤、
烧伤、化脓性皮炎、
中耳炎、泪囊炎、
阴道炎、膀胱冲洗、
褥疮等。



口服吸收少，
肠道浓度高。
主要用于细菌
性痢疾及肠炎



呋喃妥因：用于敏感菌
引起的泌尿道感染



其他合成抗菌药



硝基呋喃类抗菌药的作用特点

共同特点：

- ✓抗菌谱广。对金葡菌、肠球菌属等革兰氏阳性菌及肠杆菌科为主的革兰氏阴性杆菌具有一定的抗菌活性,但对铜绿假单胞菌无作用。
 - ✓主要通过干扰细菌的酶系统抑制乙酰辅酶A, 干扰微生物的糖代谢, 而起抑菌作用。
 - ✓口服吸收率低, 组织渗透性差, 只适用于肠道、下尿路感染及皮肤粘膜局部感染。
 - ✓不良反应相对较多, 包括消化道反应、过敏及长期用药致周围神经炎。全身用药时对肝、肾功能不全者和新生儿忌用, 孕妇可致溶血反应, 故避免应用。
- 

其他合成抗菌药



小檗碱（黄连素）

- ✓ 抗菌谱广，对多种革兰阳性、阴性菌均有抑制作用。
- ✓ 主要用于治疗菌痢、胃肠炎等。外用治疗疖疮、湿疹及慢性化脓性中耳炎等。

