

青霉素的历程与未来： 一次偶然发现的持续革新

作者：钟钱灏，余彦桦；Email: zqh040717zqh@163.com



青霉素是现代医学史上最具革命性的抗生素之一，其发现不仅拯救了无数生命，还开启了抗生素时代。本文详细回顾了青霉素从偶然发现到广泛应用的历程，探讨了其独特的药理机制、在医学上的重要作用及未来的发展前景。随着抗生素耐药性问题的日益严峻，青霉素衍生物的开发以及新兴技术的引入，或将为抗击细菌感染带来新的解决方案。

一、小分子药物先驱者：青霉素

《化学与工程新闻》(C&EN)报道了一个关于小分子药物复兴的播客，探讨了近年来在小分子药物研究和开发方面的突破。小分子药物因其独特的化学性质和广泛的治疗潜力，正在迎来一个新的黄金时代^[1]。

小分子药物的突出优势在于它们能够穿透细胞膜，与细胞内的关键分子相互作用，特别是在癌症和神经退行性疾病等治疗领域展现了巨大的潜力。随着科学家在药物发现方面的不断突破，专家们认为小分子药物将在未来医药研发中占据重要地位。

作为小分子药物中的先驱者，青霉素不仅开启了抗生素时

Image by freepik on Freepik

代，也为现代医学的进步作出了不可估量的贡献。青霉素的发现、药理机制及其在医学中的广泛应用，至今仍在发挥着重要作用。接下来，本文将深入探讨青霉素的历史足迹、药理机制，以及其在临床应用中的现状与未来展望。

二、青霉素的历史足迹

青霉素，顾名思义，是一种由青霉菌分泌的天然抗生素。这种霉菌常见于腐烂的水果、蔬菜以及其他有机物上，例如发霉的面包和奶酪（图 1）。青霉菌通过分泌青霉素，抑制周围细菌的生长，从而减少竞争，这是一种自然界中真菌与细菌之间的竞争机制。

尽管青霉菌及其分泌物在自然界中广泛存在，但直到 1928 年，几乎无人注意到它的抗菌作用。英国细菌学家亚历山大·弗莱明（图 2）在一次偶然的实验中，意外发现青霉菌能够抑制葡萄球菌的生长（图 3）。进一步研究表明，这种由青霉菌分泌的物质对多种细菌具有强大的抑制作用，这一发现为抗生素的研究奠定了基础。

然而，青霉素的提取和纯化过程十分复杂，直到 20 世纪 40 年代，由霍华德·弗洛里（图 4）和恩



①【图 1】长了青霉菌的奶酪（图片来源于搜狐）



②【图 2】亚历山大·弗莱明（图片来源于百度·有趣历史图鉴）



③【图 3】弗莱明的奖项和他用于合成青霉素的器材（图片来源于马蜂窝旅游）

斯特·钱恩（图 5）带领的牛津大学团队才首次成功实现了青霉素的量产。1941 年，英国一名警察成为首位接受青霉素治疗的患者，其病情在短时间内显著好转，标志着青霉素在临床上的成功应用。弗

莱明、弗洛里和钱恩因这一伟大发现，荣获了 1945 年诺贝尔医学奖。

随着时间的推移，科学家们对青霉素的研究不断深入，开发



❶【图4】霍华德·弗洛里（图片来源于网络·小记说奇闻）



❶【图5】恩斯特·钱恩（图片来源于网络·小记说奇闻）

出了多种衍生物以应对不同的细菌挑战。这些衍生物根据其发现的时间顺序和抗菌特性，被分为不同的代。每一代青霉素都在前一代的基础上进行了改进，以提高疗效、扩大抗菌谱或增强对耐药性的抵抗力。以下是对不同代青霉素的简要介绍：

第一代青霉素：包括青霉素G（苄青霉素，图5）和青霉素V（苯氧甲基青霉素）。这些是最早的青霉素类药物，对革兰氏阳性菌有较强的抗菌活性，但对革兰氏

阴性菌的效果较弱。最初的青霉素类药物，开启了抗生素时代，主要技术突破在于从青霉菌中提取出具有显著抗菌活性的物质。

第二代青霉素：如氨苄西林和阿莫西林，这一代青霉素对某些革兰氏阴性菌也有效，尤其是对大肠杆菌和沙门氏菌。通过化学修饰改进了第一代青霉素的一些局限性，扩大了抗菌谱并提高了对耐药性的抵抗力。

第三代青霉素：包括阿莫西林/克拉维酸，这一代青霉素对革兰氏阴性菌有更强的抗菌活性，并且对某些 β -内酰胺酶稳定，成功克服了前两代青霉素对革兰氏阴性菌效果不佳的问题，增强了对耐药性细菌的抗菌能力，同时减少了对肾脏的毒性。

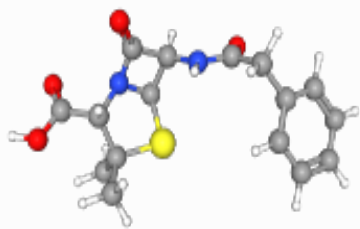
第四代青霉素：如头孢吡肟，这一代青霉素对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有很强的抗菌活性，并且对多种 β -内酰胺酶稳定，进一步扩大了抗菌谱，增强了对耐药菌株的抗菌活性，同时保持了无肾毒性的特性，提供了针对难治性感染的有效治疗选项。

三、青霉素的药理机制

青霉素能够在医学上广泛应用，主要归功于其独特的化学结构和精确的作用机制。青霉素是一种 β 内酰胺类抗生素，其核心化学结构是一个四元环的 β 内酰胺环。这个环结构是青霉素活性的关键部分，决定了它在抑制细菌生长过程中的核心作用^[3]。

青霉素通过与细菌细胞壁合成过程中关键的酶——转肽酶（也称为青霉素结合蛋白，PBP，图6^[3]）结合，阻断了肽聚糖的交联反应^[4]。肽聚糖是细菌细胞壁的主要组成部分，起着支撑和保护细菌细胞的作用。青霉素的干预使细菌无法形成牢固的细胞壁结构，导致细菌在生长和分裂过程中容易受到外界环境的渗透压影响，最终导致细胞裂解和死亡（图7）。

此外，青霉素的分子结构还包括一个噻唑烷环和一个通过酰胺键连接的可变侧链（R基）。



❶【图5】青霉素G的构型^[4]

不同类型的青霉素（如青霉素 G、青霉素 V）主要在这个侧链上有所不同，从而影响它们的稳定性、吸收性和抗菌谱^[5]。

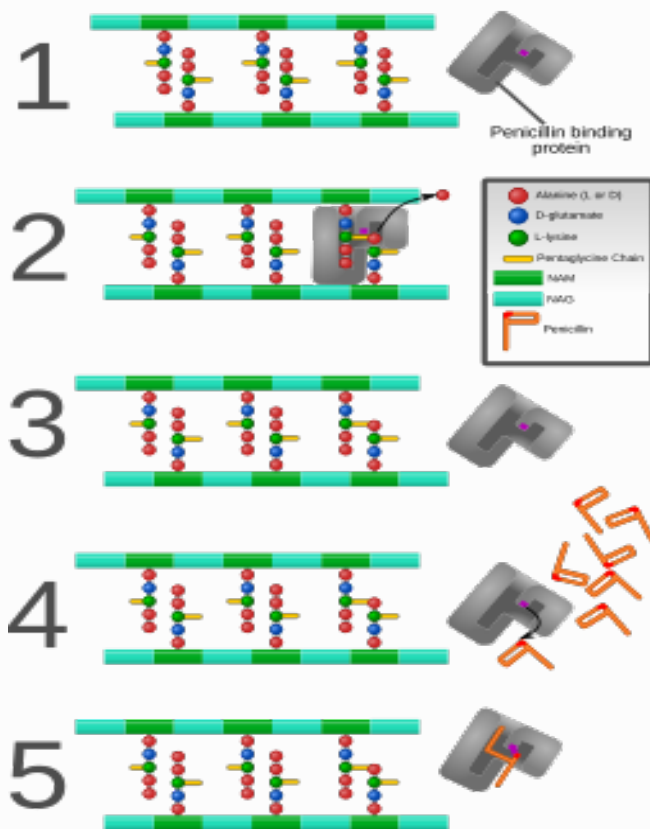
四、青霉素的应用与未来展望

青霉素自问世以来，广泛应用于多种细菌感染的治疗。尽管抗生素耐药性问题日益严重，青霉素在治疗链球菌感染、梅毒、以及由肺炎球菌和脑膜炎球菌引起的感染中，仍然具有重要地位^[6]。青霉素特别适用于敏感细菌所致的各种感染，如脓肿、菌血症、肺炎和心内膜炎等。特别是对于 A 组溶血性链球菌感染，包括咽炎、扁桃体炎、猩红热、丹毒、蜂窝织炎和产褥热等，青霉素是首选药物。此外，青霉素也用于预防风湿性心脏病或先天性心脏病患者在进行某些操作或手术时发生心内膜炎。

青霉素 G 是治疗梅毒（包括先天性梅毒）的一线药物。它通过杀死梅毒螺旋体细菌来治疗梅毒，且高效安全。对于肺炎链球菌感染，如肺炎、中耳炎、脑膜炎和菌血症等，青霉素是有效的治疗药物。然而，需要注意的是，肺炎链球菌对青霉素的耐药性在全球范围内有所增加，这要求在治疗时考虑耐药性问题，



① 【图 6】 青霉素结合蛋白 PBP^[5]



① 【图 7】 青霉素和其他 β -内酰胺类抗生素通过抑制青霉素结合蛋白发挥作用，青霉素结合蛋白通常会催化细菌细胞壁的交联（图片来源于腾讯）

并可能需要使用其他类型的抗生素。抗生素耐药性是全球卫生、食品安全和发展面临的重大威胁之一。越来越多的感染，如肺炎和淋病，因抗生素有效性下降而变得更难治疗。特别是在肺炎链球菌中，对青霉素的耐药性增加已成为全球性趋势，这导致（CAP）的病死率增加，临床上需要高度重视并监测（PNSP）的发展趋势。

展望未来，尽管青霉素的应用范围受到耐药性增加的限制，科学界仍在积极探索新的应对策略。通过化学修饰和合

成，开发新的青霉素衍生物以克服耐药性问题，仍然是一个重要研究方向^[7]。此外，青霉素与其他抗生素或 β 内酰胺酶抑制剂（如克拉维酸）的联合使用，也被证明可以增强其抗菌活性，延缓耐药性的产生^[8]。精准医学的发展，也为青霉素的个性化治疗提供了新的可能性。

在全球健康领域，青霉素仍然是一种高性价比且有效的抗生素，尤其在资源有限的地区。随着全球对抗生素耐药性监测和管理策略的加强，青霉

素在这些地区的应用依然具有重要意义，特别是在基本医疗设施缺乏的环境中，青霉素的使用将继续拯救无数生命。

五、结语

青霉素的发现和发展不仅是现代医学史上的重要里程碑，也是人类战胜细菌感染的关键一步。尽管耐药性问题不断出现，青霉素及其衍生物在未来的医学领域中仍然具有广阔的应用前景。作为医学的坚实支柱，相信青霉素将在全球健康中继续发挥重要作用。

参考文献

- [1] Craig B, Brian G. Podcast: The small-molecule drug renaissance[J]. Chem Eng News, 2024, 102(9): 1-5.
- [2] National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 5904, Penicillin G [DB/OL]. PubChem, 2024(09-04): 1-7.
- [3] Dessen A, Mouz N, Hopkins J, et al. Crystal structure of PBP2x from a highly penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* clinical isolate: a mosaic framework containing 83 mutations[J]. J Biologic Chem, 2001, 276(42): 39379-39386.
- [4] 胡昌勤, 张夏, 李进. 青霉素类抗生素的聚合物分析[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(2): 105-113.
- [5] Yip D W, Gerriets V. Penicillin[M]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2024, Feb 20.
- [6] 边藏丽. 青霉素的应用与细菌耐药性演变的思考[J]. 中国药业, 2007(23): 3-5.
- [7] Aminov R I. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature[J]. Environ Microbiol Rep, 2010, 2(5): 457-462.
- [8] Zhou M, Wang L, Wang Z, Kudinha T, et al. Molecular characterization of penicillin-binding protein 2x, 2b and 1a of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive pneumococcal diseases in China: a multicenter study[J]. Frontiers Microbiol, 2022, 13: 838790.