

复方磺胺甲恶唑的联合抗菌机制

程晓雪, 杨立会, 王艳玲, 赵雨润, 宋倩男*

石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北 石家庄 050000

摘要: 复方磺胺甲恶唑是一种广谱抗菌药物, 由磺胺类和甲恶唑类药物以固定比例组成, 其联合抗菌作用机制基于对细菌叶酸代谢途径的协同抑制, 阻断细菌的核酸合成。本文从理论基础入手, 分析其作用靶点、代谢抑制路径及应对细菌耐药性的策略, 进一步探讨其对细菌代谢链和基因调控的系统性影响, 以及对宿主微生态平衡的调节作用, 为合理用药提供理论支持。

关键词: 复方磺胺甲恶唑; 抗菌机制; 协同效应; 细菌代谢; 耐药性

Combined Antimicrobial Mechanism of Compound Sulfamethoxazole

Cheng Xiaoxue, Yang Lihui, Wang Yanling, Zhao Yurun, Song Qiannan*

CSPC Zhongqi Pharmaceutical Technology (Shijiazhuang) Co., LTD. Shijiazhuang, Hebei 050000

Abstract: Compound sulfamethoxazole is a broad-spectrum antibacterial drug, which is composed of sulfonamides and methoxazole in a fixed proportion. Its combined antibacterial mechanism is based on the synergistic inhibition of folic acid metabolic pathway of bacteria, blocking the synthesis of nucleic acids of bacteria. Starting from the theoretical basis, this paper analyzed its target, metabolic inhibition pathway and strategies to deal with bacterial resistance, and further discussed its systemic effects on bacterial metabolic chain and gene regulation, as well as its regulatory effects on host microecological balance, so as to provide theoretical support for rational drug use.

Keywords: compound sulfamethoxazole; antibacterial mechanism; synergistic effect; bacterial metabolism; drug resistance

前言

复方磺胺甲恶唑(SMZ-TMP)因其显著的抗菌作用和对多种革兰氏阳性菌及阴性菌的有效性而在临床中被广泛应用。该药物通过磺胺类和甲恶唑类药物的协同作用阻断细菌叶酸代谢途径, 从而抑制核酸合成, 具有高效和选择性的特点。随着抗菌药物的广泛使用, 细菌耐药性问题日益突出。探讨复方磺胺甲恶唑的联合抗菌机制, 不仅有助于深入理解其抗菌作用原理, 也为其在临床中的合理使用和优化方案提供理论支持。

一、磺胺类与甲恶唑类药物的基本特性

(一) 磺胺类药物的组成、结构及作用特点

磺胺类药物是最早广泛应用于临床的人工合成抗菌药物, 其核心化学结构为对氨基苯磺酰胺。该分子中包含磺酰胺基和氨基两个关键功能团, 具有类似于对氨基苯甲酸(PABA)的结构特征。由于这种结构相似性, 磺胺类药物能够参与细菌的代谢过程, 与PABA竞争二氢叶酸合成酶的结合位点, 从而干扰细菌叶酸代谢途径的正常进行^[1]。叶酸是细菌核酸和蛋白质合成的关键中间产物, 其代谢通路的受阻直接导致细菌无法完成DNA的复制和RNA的合成。通过这种机制, 磺胺类药物能够有效抑制细菌的

生长与繁殖。

磺胺类药物的抗菌作用范围涵盖许多革兰氏阳性菌和部分革兰氏阴性菌, 但对需从环境中摄取叶酸的细菌则难以产生作用。这种选择性使得磺胺类药物在临床中既能够高效对抗病原菌, 同时也对宿主细胞的代谢影响较小, 因为宿主细胞通常通过膳食获取叶酸, 而非依赖内部合成。但磺胺类药物的单一使用面临着细菌耐药性的问题。部分细菌可以通过基因突变改变二氢叶酸合成酶的结构, 从而降低药物与其靶点的亲和力。因此, 作为一种经典的抗菌药物, 磺胺类药物不仅在早期的抗菌药物开发中奠定了重要的理论基础, 还通过与其他药物的联合使用展现了抗菌治疗的协同效应。

作者简介: 程晓雪(1991-), 女, 邯郸市, 硕士研究生, 工程师, 药物分析;

杨立会(1983-), 女, 沧州市, 硕士研究生, 副高工程师, 药物分析;

王艳玲(1984-), 女, 石家庄市, 硕士研究生, 副高工程师, 药理学;

赵雨润(1977-), 女, 保定市, 硕士研究生, 工程师, 药物分析;

通讯作者: 宋倩男(1985-), 女, 石家庄, 硕士研究生, 副高工程师, 药物分析, 邮箱: 23163386693@qq.com

（二）甲恶唑类药物的组成、结构及作用特点

甲恶唑类药物是一类高效的二氢叶酸还原酶抑制剂，其分子结构由三甲氧基苯基和嘧啶二胺组成。这一独特的化学结构决定了它能够以高选择性结合细菌二氢叶酸还原酶，而对宿主同源酶的作用相对较弱。二氢叶酸还原酶是细菌叶酸代谢途径的关键酶之一，负责将二氢叶酸转化为四氢叶酸。四氢叶酸是细菌进行嘌呤、嘧啶及部分氨基酸合成的重要辅酶，其缺失将导致细菌核酸合成的全面受阻，进而抑制细胞的分裂与增殖^[2]。

甲恶唑类药物的作用特点之一是其高度选择性。与哺乳动物二氢叶酸还原酶相比，细菌的酶具有显著不同的结构特征。甲恶唑能够以极高的亲和力选择性地结合细菌的靶点，同时几乎不影响宿主细胞的代谢过程。这一特性使得甲恶唑在安全性和耐受性方面具有显著优势。由于其对细菌代谢链下游的直接作用，甲恶唑能够对包括革兰氏阳性菌和部分革兰氏阴性菌在内的多种细菌表现出较强的抑制效果。随着对其作用机理的深入研究，甲恶唑的应用范围也逐步扩展，其在新型抗菌药物开发中的潜力不断得到挖掘。

二、联合抗菌机制的理论基础

（一）抗菌作用的协同效应

复方磺胺甲恶唑的抗菌机制依赖于其组分之间的协同作用，这种协同效应为其广泛的抗菌谱和显著的抗菌效果提供了理论基础。磺胺类药物通过竞争性抑制细菌二氢叶酸合成酶的活性，阻断二氢叶酸的合成，从而切断了核酸和蛋白质前体的来源。另一方面，甲恶唑类药物针对二氢叶酸还原酶的作用，可以进一步阻断二氢叶酸向四氢叶酸的转化，使得细菌的代谢活动因缺乏必要的辅酶而无法进行。这种双重作用直接打击了细菌叶酸代谢途径的上下游环节，形成了强有力的协同效应。协同效应的产生源于这两种药物在细菌代谢途径中的互补作用^[3]。单一使用磺胺类药物时，细菌可能通过增加底物浓度或者利用替代性途径合成叶酸，从而降低药物抑制的效果。同样，在单独使用甲恶唑类药物的情况下，由于细菌体内的二氢叶酸仍然能够通过自然途径积累，使得抑制效果大打折扣。而当两者联合使用时，由于磺胺类药物切断了二氢叶酸的来源，甲恶唑类药物对残余二氢叶酸的进一步抑制形成了递进式的抑制效果，从而显著增强了整体抗菌活性。

复方磺胺甲恶唑的协同作用还体现在其对不同种类细菌的广谱活性上。由于叶酸代谢是大多数细菌赖以生存的基本代谢途径之一，二氢叶酸合成酶和还原酶的双重抑制机制对于革兰氏阳性菌和阴性菌均具有明显的抑制效果。同时，这种协同效应在一定程度上降低了细菌通过单一突变形成耐药性的概率。这种联合机制通过减少细菌的适应性进化路径，有效延缓了耐药性菌株的形成，使得药物在长期应用中仍然具有较高的临床价值。

（二）磺胺类与甲恶唑类的作用靶点分析

复方磺胺甲恶唑的抗菌作用机制建立在磺胺类与甲恶唑类药物作用靶点的高度专一性和互补性上。磺胺类药物的主要作用靶

点是细菌叶酸代谢途径中的二氢叶酸合成酶，该酶是细菌利用对氨基苯甲酸（PABA）合成二氢叶酸的关键催化因子。磺胺类药物通过与PABA竞争性结合二氢叶酸合成酶的活性位点，阻止二氢叶酸的合成，从而干扰细菌的核酸合成和增殖过程。甲恶唑类药物的靶点是二氢叶酸还原酶，这是一种将二氢叶酸转化为四氢叶酸的关键酶。四氢叶酸是嘌呤、嘧啶和一些氨基酸合成所必需的辅酶，在细菌代谢链中具有不可替代的作用。甲恶唑类药物通过选择性抑制二氢叶酸还原酶的活性，使得细菌无法有效合成四氢叶酸，进而抑制核酸和蛋白质的合成^[4]。甲恶唑类药物对细菌二氢叶酸还原酶的抑制作用远强于对哺乳动物同源酶的抑制作用，这种选择性是其安全性的重要保障。

磺胺类和甲恶唑类药物的双重靶点特性确保了其对细菌叶酸代谢的全面阻断。磺胺类药物切断了二氢叶酸的来源，而甲恶唑类药物则抑制了二氢叶酸向四氢叶酸的转化，使得细菌的叶酸代谢途径从源头到终端都受到抑制。这种针对代谢关键酶的联合打击策略不仅增强了抗菌效果，还显著降低了细菌通过单一酶突变产生耐药性的可能性^[5]。

三、复方磺胺甲恶唑的抗菌机制深化分析

（一）对细菌细胞代谢链的系统性破坏

复方磺胺甲恶唑通过双重靶点的协同作用对细菌细胞代谢链形成系统性的破坏，从而实现高效的抗菌效果。细菌的叶酸代谢是核酸和蛋白质合成的关键途径，磺胺类药物通过竞争性抑制二氢叶酸合成酶，切断了对氨基苯甲酸的正常代谢路径，直接阻断了二氢叶酸的生成。甲恶唑类药物进一步抑制了二氢叶酸还原酶的活性，阻止二氢叶酸向四氢叶酸的转化。叶酸作为嘌呤和嘧啶合成的重要辅酶，其缺失对细菌的核酸代谢和细胞增殖形成了致命性打击。通过对代谢链上下游的双重干预，复方磺胺甲恶唑实现了从基础代谢到复杂代谢的系统性破坏^[6]。这种破坏不仅使细菌的叶酸代谢途径完全瘫痪，还使得其代谢网络中与叶酸相关的其他重要环节失去了协调性。由于叶酸代谢直接关系到DNA合成和细胞分裂的过程，这种代谢链的中断导致细菌无法完成正常的生命活动，最终被清除。叶酸代谢对细菌的能量代谢和还原态物质的维持同样具有重要作用，其阻断使得细菌的能量代谢过程紊乱，进一步加速了细菌的死亡。

复方磺胺甲恶唑对细菌代谢链的系统性破坏还体现在对不同类型细菌的广泛抑制上。无论是革兰氏阳性菌还是革兰氏阴性菌，其叶酸代谢途径在生化功能上具有高度的保守性，因此都无法逃避这种双重作用机制的影响^[7]。这种全方位的代谢破坏不仅使得抗菌效果更加显著，也降低了细菌通过单一基因突变规避药物作用的可能性。

（二）联合抑制对细菌基因调控的影响

复方磺胺甲恶唑的抗菌机制不仅体现在对细菌代谢链的直接破坏上，还对细菌基因调控产生了深远影响。叶酸代谢途径的中断迫使细菌重新调整其代谢网络和基因表达，以应对药物压力。但复方磺胺甲恶唑通过双重靶点的抑制作用，将细菌的基因调控

能力限制在极低的水平，使其难以实现有效的适应性响应。叶酸代谢的抑制首先干扰了细菌核酸合成相关基因的表达调控。由于叶酸是嘌呤和嘧啶合成的必需辅酶，其缺乏直接导致核酸合成受阻。细菌通常会通过上调代谢相关基因的表达水平，试图增加代谢产物的生成以抵抗药物的作用^[8]。但复方磺胺甲恶唑的联合作用切断了叶酸代谢的上下游路径，使得代谢相关基因的调控失去了作用基础。即便细菌尝试通过基因调控增加酶的表达量或活性，也无法弥补底物和产物之间的断裂。

（三）细菌适应性进化的对抗策略

复方磺胺甲恶唑的双靶点机制对细菌的适应性进化形成了强大的对抗压力。细菌通常通过基因突变、基因水平转移和代谢途径重构来应对药物压力，从而在不利条件下生存^[9]。但复方磺胺甲恶唑通过同时作用于二氢叶酸合成酶和二氢叶酸还原酶，使得细菌在适应性进化中的路径受到严重限制。双靶点作用显著提高了细菌适应性突变的复杂性^[10]。通常情况下，细菌通过改变代谢酶的结构或调节其表达水平来规避药物的作用。但复方磺胺甲恶唑对代谢路径的双重干扰要求细菌同时发生多位点突变，才能逃避药物的双重抑制^[11]。这种适应性突变的难度极大程度上降低了耐药菌株的出现频率，从而延缓了药物失效的过程。

复方磺胺甲恶唑的联合作用还对细菌的水平基因转移形成了明显的抑制效果。水平基因转移是细菌在抗药性传播过程中常用的手段，通过质粒、转座子或噬菌体转移耐药基因，使得抗药性在菌群中迅速扩散。但双靶点机制的联合作用需要多基因协同突变才能产生耐药性，这种多基因变异的整合性难以通过水平基因

转移实现^[12]。因此，复方磺胺甲恶唑的抗菌机制对细菌耐药性的扩散形成了有效屏障。

（四）联合用药对微生态平衡的调节作用

复方磺胺甲恶唑的抗菌作用不仅针对病原菌，也可能对宿主微生态系统产生影响。微生态平衡对于宿主的健康至关重要，其紊乱可能导致二重感染或其他疾病。复方磺胺甲恶唑通过广谱抗菌作用抑制了多种病原菌的生长，同时也可能对共生菌群产生干扰^[13]。合理控制用药剂量和疗程是减轻对微生态平衡影响的关键。在抑制病原菌的同时，复方磺胺甲恶唑对宿主共生菌的影响具有一定选择性^[14]。由于共生菌与宿主具有长期协同进化的关系，其对叶酸代谢的依赖性可能不同于病原菌^[15]。因此，复方磺胺甲恶唑的双重靶点机制对某些共生菌的抑制效果较弱。这种选择性可能有助于在治疗感染的同时维持宿主微生态的相对平衡。

四、结语

复方磺胺甲恶唑通过协同阻断细菌叶酸代谢的关键步骤，展现出显著的抗菌效果和良好的耐药性抑制能力，其广谱抗菌特性使其在临床治疗中具有重要价值。尽管如此，药物的长期使用对宿主微生态平衡和耐药菌群的选择压力仍需关注。在未来的研究中，应进一步优化其联合用药策略，开发针对耐药菌株的有效方案，同时关注其对人体微生态的影响，以实现安全、有效的临床应用。

参考文献

- [1] 辛浩洋. 磺胺甲恶唑对污水生物脱氮除磷的影响及机制研究 [J]. 工业用水与废水, 2022, 53(06): 6-10.
- [2] 赵冬雪, 刘璐, 穆迎春, 等. 磺胺甲恶唑高效降解菌群的多样性分析和降解微生物的分离表征 [J]. 生物技术进展, 2021, 11(02): 196-203.
- [3] Hannah M, Deirdre C, Raf D. Role of process parameters in the degradation of sulfamethoxazole by heat-activated peroxymonosulfate oxidation: Radical identification and elucidation of the degradation mechanism [J]. Chemical Engineering Journal, 2021, 422.
- [4] Chiara B, Sebastien R, Emma T, et al. Impact of sulfamethoxazole on a riverine microbiome [J]. Water Research, 2021, 201 117382-117382.
- [5] Puteцова K, Nedbalcova K, Bartejsova I, et al. Experimental determination of the pharmacokinetic properties of the trimethoprim and sulfamethoxazole combination in the blood serum of broiler chickens [J]. Veterinärmedizin, 2021, 66 (6):.
- [6] 曹江波, 魏小莉. 利福平联合复方磺胺甲恶唑治疗 CA-MRSA 肺炎 1 例 [J]. 当代医学, 2020, 26(12): 116-118.
- [7] 方龙香, 宋超, 范立民, 等. 基于正交实验设计的磺胺甲恶唑在渔业水体中的消解动态规律 [J]. 中国农学通报, 2019, 35(27): 146-152.
- [8] 赵纳. 复方磺胺甲恶唑联合常规雾化治疗支气管结核疗效及安全性分析 [J]. 数理医药学杂志, 2015, 28 (08): 1186-1187.
- [9] 刘碧翠, 覃仕鹤, 余新华. 复方磺胺甲恶唑联合常规雾化治疗支气管结核的临床疗效观察 [J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34 (04): 155-156+160.
- [10] 丁建英. 复方磺胺甲恶唑、甲硝唑及氟哌酸联合治疗压疮的效果观察 [J]. 云南医药, 2012, 33 (06): 612-613.
- [11] 李合基, 黄雁, 李成建. 药物所致便秘 [J]. 中国误诊学杂志. 2006, (19).
- [12] 吴丹, 郑徽, 李明爽, 等. 中国 2018-2021 年百日咳流行病学特征 [J]. 中国疫苗和免疫. 2022, 28(6).
- [13] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2021 年 CHINET 中国细菌耐药监测 [J]. 中国感染与化疗杂志. 2022, 22(5).
- [14] 谢兴凤, 刘小青, 代春梅, 等. 耐碳青霉烯酶肺炎克雷伯菌的流行病学特点及药物敏感性分析 [J]. 四川医学. 2023, 44(3).
- [15] 乔燕, 夏丞垚, 李永凯, 等. 粘细菌 *Coralococcus* sp. strain EGB 及其培养发酵液的安全性评估 [J]. 微生物学报. 2022, 62(1).