

青霉素：旧/新的神奇药物

赫伯特·B·艾伦 克劳迪娅·侯赛因 娜迪亚·阿比迪 玛丽·拉里贾尼 苏雷什·乔希

费城德雷塞尔大学 医学院皮肤科 美国 19113

【摘要】：青霉素（PCN）已被证明可有效治疗银屑病，并且在许多情况下具有治愈性。链球菌是负责开始该过程的生物体，并且以前通过在细胞内移动或通过形成生物膜而逃脱了检测。治疗是低剂量数月，因此类似于风湿热。关节炎已被证明是由形成生物膜的牙齿和莱姆螺旋体引起的，而这些生物体，如牛皮癣中的链球菌，已经逃脱了检测。青霉素加上生物膜分散剂可有效治疗尚未发生组织破坏的关节炎。阿尔茨海默病已被证明是由与关节炎有关的螺旋体引起的，并且在各方面都类似于由梅毒螺旋体引起的神经梅毒痴呆。这些生物体制造生物膜，诱导 B 淀粉样蛋白和 Toll 样受体 2 反应，导致组织破坏。在生物体到达大脑之前（或在它们产生生物膜之前）给予青霉素可以有效地预防阿尔茨海默氏症中的痴呆症，就像它在梅毒中一样。我们已经表明，形成生物膜的葡萄球菌是特应性皮炎病因学中不可或缺的一部分。与标准的皮质类固醇治疗一起，与抗生素相比，抗菌治疗似乎是治疗阿尔茨海默病的更好方法，因为所有生物体都具有多重耐药性，并且 60% 是 MRSA 或 MSRE。迄今为止，在牛皮癣、关节炎和梅毒中使用青霉素治疗尚未产生耐药性，并且实际上可以通过在生物体形成生物膜和共享耐药性基因之前杀死它们来预防耐药性。

【关键词】：青霉素；链球菌；阿尔茨海默氏病；抗生素

Penicillin: The Old/New Wonder Drug

Herbert B Allen Claudia Hossain Nadia Abidi Mary Larijani Suresh G Joshi

Department of Dermatology Drexel University College of Medicine Philadelphia USA 19113

Abstract: Penicillin (PCN) has been shown to treat psoriasis effectively and be curative in many cases. Streptococcus is the organism responsible for beginning the process and has previously escaped detection by moving intracellularly or by forming biofilms. The treatment is low dose for many months and thus is similar to rheumatic fever. Arthritis has been shown to be caused by biofilm-forming dental and Lyme spirochetes, and these organisms, like the streptococcus in psoriasis, have escaped detection. Penicillin, plus a biofilm-dispersing agent is effective in treating arthritis in which tissue destruction has not already occurred. Alzheimer's disease has been shown to be caused by those same spirochetes involved in arthritis, and, in every way, similar to the dementia of neurosyphilis caused by Treponema pallidum. These organisms make biofilms that induce B amyloid and a Toll-like receptor 2 response leading to tissue destruction. Penicillin given prior to the organisms arrival in the brain (or before they create biofilms) would effectively prevent dementia in Alzheimer's as it does in syphilis. We have shown that biofilm-forming staphylococci are integral to the etiology of atopic dermatitis. Along with standard corticosteroid therapy, antibacterial treatment, as opposed to antibiotics, appears to be a better treatment in AD because all the organisms are multi-drug resistant and 60% are MRSA or MSRE. Treatment with PCN in psoriasis, arthritis, and syphilis, has thus far not led to resistance and may actually prevent resistance by killing organisms before they make biofilms and share resistance genes.

Keywords: Penicillin; Streptococcus; Alzheimer's disease; Antibiotics

引言

自 1942 年在美国首次使用以来，它完全扭转了呈螺旋式上升的链球菌产褥热病例，青霉素自称是一种“奇迹”药物。经过治疗和康复，这位最幸运的患者又活了 57 年，于 1999 年去世，享年 90 岁。

尽管它是由伦敦圣玛丽医院的微生物学家亚历山大弗莱明于 1928 年发现的，但青霉素在其重要性被注意到之前已经衰落了十多年。随着其抗菌特性变得更加明显，通过 Florey 等人的努力，生产了足够大的数量用于临床试验。^[1]

然后是第二次世界大战，美国政府对青霉素产生了浓厚的兴趣，因为在以前的战争中，士兵更有可能死于伤口感染而不是伤口本身。政府急于寻求任何可以减少美国人伤亡的事情，并将青霉素的生产列为优先事项。鼓励 20 多家公司加入为军队生产足够数量的青霉素的努力。产量增长如此之快，以至于在 1944 年 6 月入侵诺曼底时，公司每月生产 1000 亿单位的青霉素。

从那时起，青霉素已被用于治疗由 Beta 溶血性链球菌（包括链球菌性咽炎、风湿热和猩红热等）、肺炎双

球菌、淋病奈瑟菌和脑膜炎、梅毒和淋病引起的广泛疾病^[2]。这种含有β-内酰胺基团的抗生素现在已知通过阻止细菌细胞壁中肽聚糖交联的形成来发挥其抗生素功效。自青霉素首次商业化以来，已开发出许多改善青霉素性质的半合成青霉素衍生物。1961年Beecham获得专利的氨苄青霉素改善了青霉素的口服吸收。阿莫西林也于1964年获得Beecham的专利，进一步改善了口服吸收。这些化合物和其他青霉素衍生物共享β-内酰胺核，但具有不同的侧链。

1 旧的应用

1.1 梅毒

几个世纪以来，梅毒一直是社会面临的最具破坏性的疾病之一。威廉·奥斯勒爵士（Sir William Osler）的格言“谁知道梅毒，就知道医学”在承认梅毒有可能在大多数器官系统中引起病理学时发现其真实性。面临三期梅毒严重并发症的患者最初用汞和砷的组合治疗是徒劳的。在青霉素问世之前，据估计美国一期和二期梅毒的发病率为66.4/100,000^[3]。1943年青霉素的引入导致到1956年每10万人中有3.9例病例迅速下降^[3]。Mahoney等人发表了关于用青霉素治疗4名梅毒患者的文章，很快就出现了用青霉素成功治愈三期皮肤梅毒的病例报告^[4]。虽然最早的青霉素试验通常由于剂量不正确或杂质而在事后失败，但青霉素在治疗三期梅毒方面的迅速成功，最初是在8天的时间内用320,000U青霉素治疗梅毒的新发现药物^[5]。旧的治疗方法很快就消失了，青霉素突然成为了支柱。

1.2 链球菌感染

目前青霉素最常见的用途是治疗链球菌感染。即使在疫苗接种后时代，肺炎链球菌仍继续构成致命的病程，在儿童人群中尤其以中耳炎的形式出现，或在普通人群中表现为肺炎和脑膜炎。尽管耐药率很高，但肺炎链球菌仍然对青霉素有足够的反应，特别是在肺炎或脑膜炎的情况下。指南继续规定，建议患有或有脾功能障碍（如镰状细胞性贫血）风险的患者在诊断后或至少两个月大时开始对儿童进行青霉素预防^[6]。PROPS研究确定了5岁以下镰状细胞病儿童的剂量建议每天两次服用青霉素V钾125mg，而5岁以上的儿童每天两次服用青霉素V钾250mg^[9]。除非患者既往患有严重肺炎球菌感染或有功能性无脾，否则通常在5岁时停止使用青霉素进行预防性治疗^[8]。

轻度软组织、中耳和皮肤感染以及咽炎是与A组链球菌感染相关的急性疾病，其迟发并发症包括猩红热、风湿热、链球菌感染后肾小球肾炎和与链球菌感染相关的小儿自身免疫性神经精神疾病（PANDAS）。虽然尚不确定青霉素是否会影响肾小球肾炎或PANDAS一旦病理已经开始，但

治疗对于停止原发性疾病进展和预防风湿热至关重要，这将在后面讨论。猩红热是GAS感染最具诊断性的皮肤表现之一，具有独特的丘疹性红斑“砂纸”皮疹。皮肤表现通常伴随咽部感染，皮疹是由细菌产生的促红细胞毒素引起的^[10]。治疗仍为10天的口服青霉素VK或红霉素疗程，或单次肌肉注射青霉素G苄星青霉素。如果在急性咽炎发作后1周内给药，可以预防急性肾功能衰竭。

1.3 风湿热

同样，青霉素同样彻底改变了风湿热和随后的心脏并发症的治疗。急性风湿热发生在A组链球菌（GAS）感染咽部后2-3周。急性风湿热的表现包括关节炎、舞蹈病、边缘红斑，最重要的是心脏炎。GAS的再感染显著导致瓣膜破坏和最终的心力衰竭。虽然GAS感染导致风湿热的确切原因尚未确定，但目前的假设规定了细菌的M蛋白、生物膜形成以及针对细菌蛋白和心脏膜的抗体之间的分子模拟之间的关系。Catanzaro等人的工作。注意到风湿热的发展需要整个恢复期的活链球菌，因此青霉素治疗和预防必不可少。

急性风湿热的治疗涉及交替作用的青霉素。预防急性风湿热是必不可少的，它依赖于用青霉素或青霉素衍生物快速诊断和治疗链球菌感染。青霉素的出现和链球菌的快速抗生素治疗极大地促进了发达国家风湿热的减少。对于急性风湿热患者，治疗依赖于二级预防。苄星青霉素G肌肉注射4周以上是首选。有必要根据感染年龄继续使用青霉素。通常建议至少进行5到10年的预防，严重的瓣膜损伤需要终生预防。青霉素最好肌肉注射，因为口服预防会成为患者依从性的牺牲品，即使依从性最佳，复发风险也更高。与梅毒一样，早期使用青霉素可使风湿热几乎消失（偶尔爆发除外）。

2 新的应用

虽然青霉素对上述疾病产生了重大影响，但多项研究已经开始阐明青霉素在其他疾病中的潜在用途。这些包括牛皮癣、莱姆病、多发性关节炎和阿尔茨海默病，仅举几例。除了银屑病，青霉素对这些疾病的治疗在很大程度上是理论上的和概念性的，但对其使用的考虑是有说服力的。这些考虑因素考虑了各种生物体生物膜形成的存在和影响以及对产生的免疫系统（先天和适应性）的影响。

2.1 银屑病

有许多证据表明链球菌是银屑病的抗原。第一种是点滴状银屑病，它已被证明是在链球菌性咽炎之后发生的。在斑块型银屑病中，“链球菌作为抗原”的说法并不十分清楚，原因是该生物体既不能培养，也不能产生任何血清学证据证明其存在。这是由于链球菌内化到（扁桃体）细胞质和/或生

物膜的产生。这两种现象都会导致消极的文化和消极的血清学。

表 1 生物膜分散剂和抑制剂

局部的	系统的
金	烟酰胺
银	呋喃/呋喃前体:
铂	- 呋喃妥因
硒	- 西酞普兰
肉桂	- 普瑞巴林
单宁酸	羟氯喹
姜黄素	利福平
蜂蜜	抗坏血酸
透明质酸酶	喹诺酮类
L-色氨酸	哌啶 (多奈哌齐、氟哌啶醇)
类黄酮	吡咯 (利哌啶、塞来昔布)
半胱氨酸	噻吩 (奥氮平)

2.2 关节炎

牙螺旋体和包柔氏螺旋体与关节炎有关。反过来, 这些生物体都被证明会引起导致关节炎的生物膜。在最近一项关于关节炎的研究中, 发现看似无菌的关节含有生物膜。微生物引起症状和关节破坏的速度相对较慢, 通常需要很多年。通常, 他们造成的疾病被称为“磨损性关节炎”。鉴于其他

参考文献:

- [1] Wright AJ (1999) The penicillins. *Mayo Clin Proc* 74: 290-307.
- [2] Benner EJ (1967) The use and abuse of antibiotics. *J Bone Joint Surg Am* 49: 977-988.
- [3] Singh AE, Romanowski B (1999) Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 12: 187-209.
- [4] O'leary PA, Kierland RR, Herrell WE (1949) The oral use of Aureomycin in the treatment of late cutaneous syphilis. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 24: 302-306.
- [5] Sartin JS, Perry HO (1995) From mercury to malaria to penicillin: The history of the treatment of syphilis at the Mayo Clinic-1916-1955. *J Am Acad Dermatol* 32: 255-261.
- [6] Rolfs RT (1995) Treatment of syphilis, 1993. *Clin Infect Dis* 1: S23-S38.
- [7] CDC (2015) Syphilis treatment and care. CDC, USA.
- [8] Cober MP, Phelps SJ (2010) Penicillin prophylaxis in children with sickle cell disease. *J Pediatr Pharmacol Ther* 15: 152-159.
- [9] Gaston MH, Verter JI, Woods G, Pegelow C, Kelleher J, et al. (1986) Prophylaxis with oral penicillin in children with sickle cell anemia. A randomized trial. *N Engl J Med* 314: 1593-1599.
- [10] Wannamaker LW, Rammelkamp CH, Denny FW, Brink WR, Houser HB, et al. (1951) Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 10: 673-695.

螺旋体生物膜及其相关的破坏, 很可能涉及先天免疫系统。在这些生物体产生生物膜的地方, 它们是不可恢复的, 除非通过 PCR。

2.3 精神错乱和阿尔茨海默病的全身性麻痹

精神失常 (GPI) (三期梅毒) 的全身性麻痹是 20 世纪上半叶最常见的痴呆类型。最初认为 GPI 是由大脑蛛网膜内层的慢性炎症引起的, 直到 1857 年 Esmarch 和 Jessen 提出梅毒与 GPI 之间存在因果关系的假设。一旦发现梅毒螺旋体并且青霉素的疗效变得明显, 在三期梅毒之前用青霉素进行的任何治疗都是有效的。然而, 接受青霉素治疗的 GPI 患者无法获得已经丢失的记忆。以此为背景, 有人提出, 在 GPI 的认知和行为体征出现之前, 必须使用青霉素进行早期治疗和预防以预防疾病的进展。

3 结论

很少有创新能像青霉素那样对医学领域产生巨大影响。今天被认为是无害且快速治疗的疾病曾经是数百万人的死刑。青霉素作为链球菌感染、梅毒和急性风湿热的治疗药物在医学界广为人知。由于青霉素的疗效和可负担性, 需要大力研究青霉素在银屑病、关节炎 (包括类风湿性关节炎和骨关节炎)、莱姆病和阿尔茨海默病中的治疗作用。链球菌和螺旋体与银屑病、莱姆病、关节炎和阿尔茨海默病等相应疾病的关联表明, 青霉素的治疗可能与首次引入青霉素时一样神奇。