

β -内酰胺类抗生素过敏 反应研究进展

金少鸿 胡昌勤

(中国药品生物制品检定所, 北京 100050)

β -内酰胺类抗生素的过敏反应是临床中常见的不良反应。随着对青霉素和头孢菌素中抗原决定簇的不断揭晓和与其有关的单克隆抗体结合位点(epitope)的逐渐明了, 人们对这类抗生素的过敏反应又有了一些新的认识。本文就近年来国内外研究 β -内酰胺类抗生素过敏反应的概况作一介绍, 以供广大医药工作者参考。

1 引起过敏反应的过敏原

过敏反应是抗原抗体反应。在速发型过敏反应中起主要作用的抗体为免疫球蛋白 E (IgE), 其可强烈而持久地吸附于肥大细胞、嗜碱性粒细胞等靶细胞上, 当机体再次接触该过敏原或其类似物时, 只要该抗原的至少 2 个抗原决定簇与能识别该抗原决定簇的 IgE 分子形成桥式结构, 就能促使靶细胞颗粒释放组胺等活性物质, 进而引起毛细血管通透性增加, 平滑肌收缩等一系列反应。临床上常见的 β -内酰胺类抗生素过敏反应主要为皮疹和过敏性休克。

作为一种过敏原的必要条件是必须具有特定结构的抗原决定簇和多价等。目前在临床上使用的 β -内酰胺类抗生素的分子量都小于 1000, 并且 1 个分子只能形成 1 个抗原决定簇结构, 因此严格地说它们本身既不具有免疫原性也不能引起过敏反应, 而只有当它们与蛋白、多肽、多糖等大分子载体共价结合成全抗原或本身聚合成多价半抗原后才能引发过敏反应。

随着现代生产工艺的不断改进和提高, 外源性的高分子杂质日趋减少, 而内源性的高分子聚合物日益受到人们的重视。Iwata 等^[1]从商品头孢噻吩中分离出分子量为 6580 的高分子过敏性聚合物, 金少鸿等^[2]用离子交换色谱法从氨苄青霉素中分离制备了它的二聚、三聚、四聚和五聚物, 并证实聚合度越高, 引发过敏反应的能力越强。我国自 80 年代以来对国内研制的第三代头孢菌素的质量进行了较详细的研究, 已相继从头孢噻肟^[3]、头孢哌酮、头孢曲松和头孢他定^[4]中分离出了高分子聚合物, 研究了头孢菌素结构与聚合反应的关系, 阐明了聚合物形成的机理^[5], 并建立了用离子对凝胶色谱法分离测定各种不同结构的头孢菌素中的

高聚物含量的方法^[6]。美国药典 22 版对头孢他定中高聚物的含量已作了严格的限制, 由此可见 β -内酰胺类抗生素中高分子聚合物已到了可以且必须控制的阶段了。

2 抗原决定簇的多样性

长期以来国内外都基本上一致认为青霉素类抗生素中过敏原的主要抗原决定簇是青霉噻唑基(Penicilloyl group); 而头孢菌素中过敏原的主要抗原决定簇是以头孢菌素 C-7 位侧链 R_1 结构为主的衍生物。近年来人们对该观点进行了较深入的研究。Hann^[7]制备了抗青霉素的 3 种不同抗原决定簇的单克隆抗体, 发现除了主要的抗四氢噻唑环的抗体外, 还有抗青霉素侧链和抗 β -内酰胺环开环后的连接点——酰胺结构的抗体, 见图 1。

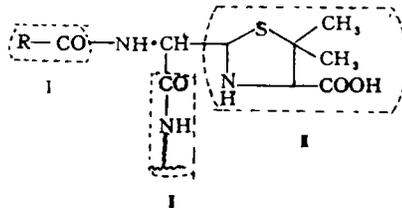


图 1 青霉素-蛋白结合物中可能存在的抗原决定簇

I: 侧链; II: β -内酰胺环开环后的新结点;

III: 四氢噻唑环

Nagakura 等^[8]利用氨苄青霉素与牛血清白蛋白(BSA)结合物免疫 BALB/C 小鼠, 筛选出 2 种抗氨苄青霉素的单克隆抗体, 经酶联免疫吸附(ELISA)抑制试验证实它们分别是抗四氢噻唑环和氨苄青霉素侧链的抗体。国内赵建西等^[9]利用类似的方法制备了抗青霉素 G 的单克隆抗体, 并用 ELISA 试验证明它们分别是抗青霉素 G 侧链和抗青霉素 β -内酰胺环破裂后形成的新位点的两大类单克隆抗体。

对于头孢菌素, 金少鸿等^[10]用头孢噻肟、头孢哌酮、头孢曲松、头孢他定的 BSA 结合物免疫家兔分别制得了它们各自的抗血清, 通过 ELISA 试验、间接血凝抑制试验和豚鼠皮肤被动过敏(PCA)试验, 发现头孢菌素抗原决定簇中至少有 3 个结合位点, 它们分别是抗 7 位 R_1 侧链的 R_A 和 R_B 结构以及头孢菌素的 β -内酰胺环开环后形成的降解衍生物, 见图 2。