

## $\beta$ -内酰胺类抗生素药物的太赫兹光谱

戴浩<sup>1,3</sup>, 徐开俊<sup>2</sup>, 金飏兵<sup>3</sup>, 吴克启<sup>1</sup>, 刘兵<sup>1</sup>

(1. 海军蚌埠士官学校 三系, 安徽 蚌埠 233012; 2. 中国药科大学 药剂学教研室, 江苏 南京 210009;  
3. 南京大学 超导电子学研究所, 江苏 南京 210093)

**摘要:**  $\beta$ -内酰胺类是临床上应用最广泛的抗生素, 具有广谱、高效和安全的特点。抗生素的鉴别和质量检查非常重要。相比其他光谱手段, 太赫兹光谱具有许多独特的优势。利用太赫兹时域光谱 (THz-TDS) 技术在常温下研究了 6 种临床常用抗生素类药物, 获得了它们的太赫兹吸收光谱。测试结果表明: 即使分子结构相似, 但它们的太赫兹光谱具有明显不同的特征, 说明 THz-TDS 技术能够鉴别这种分子结构的微小差异, 可以很好地用于药品检测和分析, 在药品的研制、生产和鉴别方面具有很好的应用前景。最后利用 Gaussian 03 软件计算了青霉素钠分子在 0.2~2.5 THz 的振动吸收光谱, 与实验结果进行比较, 并对其振动模式进行指认。

**关键词:** 太赫兹时域光谱; 抗生素;  $\beta$ -内酰胺

**中图分类号:** O433.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-2276(2013)01-0090-06

## Terahertz spectroscopy of $\beta$ -lactam antibiotics

Dai Hao<sup>1,3</sup>, Xu Kaijun<sup>2</sup>, Jin Biaobing<sup>3</sup>, Wu Keqi<sup>1</sup>, Liu Bing<sup>1</sup>

(1. No.3 Department, Bengbu Navy Petty Officer Academy, Bengbu 233012, China;

2. Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

3. Research Institute of Superconductor Electronics(RISE), Nanjing University, Nanjing 210093, China)

**Abstract:**  $\beta$ -lactam antibiotics are widely used in clinical practice, for their broad-spectrum, high efficiency and safety features. The identification and quality inspection of antibiotics are very important. Compared to other spectral methods, terahertz spectroscopy has some special advantages. In this paper, six kinds of antibiotics of clinical medication were tested using terahertz time domain spectroscopy (THz-TDS), and their terahertz absorption spectra were got. The results show that the samples have obviously different terahertz spectral characteristics even though they have similar molecular structures, which proves that the THz-TDS technology can identify small differences in molecular structure. So it can be very useful in medicament testing and analysis, which guarantees a good prospect in medicament development, production and identification. Finally, the absorption spectrum of benzylpenicillin sodium from 0.2-2.5 THz was simulated by Gaussian 03 software. Compared with the measurement results, the vibrational modes of the sample were assigned.

**Key words:** terahertz time domain spectroscopy; antibiotics;  $\beta$ -lactam

## 0 引言

太赫兹 (THz,  $1 \text{ THz} = 10^{12} \text{ Hz}$ ) 波通常指频率在  $0.1 \sim 10 \text{ THz}$  (波长为  $3 \text{ mm} \sim 30 \mu\text{m}$ ) 范围内的电磁波, 在电磁波谱上位于微波和红外线之间, 属于远红外波段。研究物质的太赫兹光谱可以得到丰富的物理和化学信息, 如有机分子间的弱相互作用(氢键、范德华力)、大分子的骨架振动、偶极子的旋转和振动以及晶体中晶格的低频振动都对应于太赫兹波段。近些年来发展起来的太赫兹时域光谱技术能够利用物质对太赫兹波的特征吸收分析物质的成分、结构及其相互作用, 并且能够对其细微变化做出鉴别<sup>[1]</sup>。因此, THz-TDS 技术在生物、医药领域呈现出巨大的应用潜力。由于生物分子间弱相互作用对其结构、生物学活性和功能起重要作用, 使得研究者对生物分子低频集体振动的研究给予了越来越多的关注<sup>[2]</sup>。近些年来出现了越来越多的利用 THz-TDS 技术在生物<sup>[3-8]</sup>和医药领域的报道<sup>[9-10]</sup>。

抗生素类药物在临床上应用比较广泛, 具有抑菌或杀菌作用。抗生素的种类繁多, 在临床上常用的大约有一百多种, 目前药品市场流通广、渠道多, 而且滥用抗生素现象比较普遍, 为了确保用药安全有效, 抗生素的鉴别和质量检查非常重要; 另外药物活性成分的分析检测及药物和药用辅料之间的分子相互作用也是药物化学的研究重点之一; 由于固态药物常常存在不同的晶型、药品的生产和储存过程, 药物成分可能会与辅料、水发生分子间相互作用, 这些因素会使药品表现出不同的物理化学性质和临床疗效<sup>[11]</sup>。利用一些光谱技术可以对药物进行检测, 目前已采用拉曼散射光谱、红外光谱对抗生素类药物进行了一些研究。相比于这些技术, THz-TDS 具有独特的优势, 比如它对化合物晶型有很高的灵敏度, 能够反映整个分子的低频振动和分子间的弱相互作用, 能量低不会造成药物发生化学变化等<sup>[9]</sup>。

文中利用 THz-TDS 技术在常温下研究了几种常见抗生素类药物的太赫兹吸收光谱, 根据其吸收光谱特征的明显不同对抗生素类药物进行鉴别。最后利用 Gaussian 03 的从头算方法, 计算了青霉素钠分子在  $0.2 \sim 2.5 \text{ THz}$  波段的振动光谱, 将理论分析和实验结果进行了比较, 并对其特征吸收峰的

振动模式进行了指认。

## 1 实验和数据处理

### 1.1 实验系统

该实验使用的是立陶宛 Ekspla 公司生产的透射型 THz-TDS 系统, 该系统使用相干公司 Coherent 生产的锁模钛蓝宝石激光器产生飞秒激光脉冲, 中心波长为  $800 \text{ nm}$ , 脉冲宽度小于  $100 \text{ fs}$ , 重复频率  $82 \text{ MHz}$ 。太赫兹发射器和探测器均为安装在高阻硅超半球透镜上的低温生长的 GaAs 光电导天线。飞秒激光脉冲被分成两束, 一束作为泵浦光通过时间延迟装置射向太赫兹发射器激发出太赫兹波, 太赫兹脉冲被两个离轴抛物面镜准直并聚焦到样品上, 太赫兹脉冲透过样品后再次被两个离轴抛物面镜聚焦到探测器上, 此时另一束作为探测光的激光脉冲同时到达探测器, 通过调节探测脉冲和太赫兹脉冲之间的时间延迟可以探测出太赫兹脉冲的整个时域波形。为了减少空气中水蒸气对太赫兹波的吸收, 实验时将整个太赫兹光路置于有机玻璃罩中, 并充入干燥氮气, 一般保持相对湿度小于  $3\%$  时再进行测试。此实验系统的有效频率范围为  $0.2 \sim 3 \text{ THz}$ , 但是由于有些样品的吸收较强烈, 会使有效带宽变窄, 文中样品测试结果带宽基本能达到  $0.2 \sim 2.5 \text{ THz}$ 。

### 1.2 数据处理

实验中记录置入样品前后的 THz 电场强度作为参考信号  $E_r(t)$  和样品信号  $E_s(t)$ , 然后经过快速傅里叶变换 (FFT) 得到相应的频域电场  $E_r(\omega)$  和  $E_s(\omega)$ , 两者的比值得到复传输函数:

$$H(\omega) = \frac{E_s(\omega)}{E_r(\omega)} = \frac{4\tilde{n}}{(\tilde{n}+1)^2} e^{-i(\tilde{n}-1)d\omega/c}$$

式中:  $\tilde{n} = n - i\kappa$  为样品的复折射率, 实部为折射率, 虚部为消光系数, 进一步可以计算出样品的折射率  $n(\omega)$  和吸收系数  $\alpha(\omega)$ <sup>[12]</sup>。

### 1.3 实验样品及制备

实验样品为从市场购得的成品药, 均为注射用无菌粉, 具体样品情况见表 1, 样品未进一步纯化。为了得到吸收强度和带宽均合适的太赫兹吸收光谱, 对样品进行压片时使用高密度聚乙烯粉末 (购于 Sigma-Aldrich 公司, 聚乙烯在 THz 波段几乎完全透明) 作为稀释支撑材料。制备样品时将药品与聚乙烯

粉末按照合适的比例混合均匀,放入玛瑙研钵中充分研磨,然后用 30 MPa 的压力压成直径为 13.0 mm,厚度约为 1 mm 左右的圆片。

表 1 实验用抗生素样品

Tab.1 Antibiotics samples used in experiments

Molecular formula	Manufacturer	Lot number (Specifications)
$C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$	North China Pharmaceutical Group Corporation	XI003 204 (800 000 unit)
$C_{16}H_{15}N_4O_6S$	Suzhou China Chemical & Pharmaceutical Co., Ltd.	09510001(0.75g)
$C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$	Anhui Welman Pharmaceutical Co., Ltd.	1 005 001(0.5 g)
$C_{18}H_{16}N_8Na_2O_7S_3 \cdot 7/2H_2O$	Suzhou China Chemical & Pharmaceutical Co., Ltd.	12 410 002(1.5 g)
$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2 \cdot 5H_2O$	Hainan Weikang Pharmaceutical Co., Ltd.	20 110 104(1.0 g)
$C_{13}H_{17}N_5O_8S_2$	Suzhou No.5 Factory Pharmaceutical Co., Ltd.	100 713(1.0 g)

## 2 实验结果与讨论

利用 THz-TDS 技术在常温下对 3 类共 6 种抗生素类药物进行了测试,这 3 类抗生素是按照化学结构进行分类,特别是同一类药物的分子中具有相同的基团,从化学结构上看只有细微结构差别。从测试结果可以看出,这种细微的结构差异导致它们具有不同的太赫兹吸收光谱。

### 2.1 青霉素类抗生素

青霉素类抗生素的母核由四元环的内酰胺环和五元环的氢化噻唑环并联而成,同时在 6 位都有氨基,在 2 位都有羧基(见图 1),而成为 6-氨基青霉烷酸<sup>[13]</sup>。该类物质适用于呼吸道、皮肤软组织、泌尿生殖道感染等。其优点是杀菌作用强,毒副作用少,孕妇及儿童使用较安全,不影响肝功能等<sup>[14]</sup>。

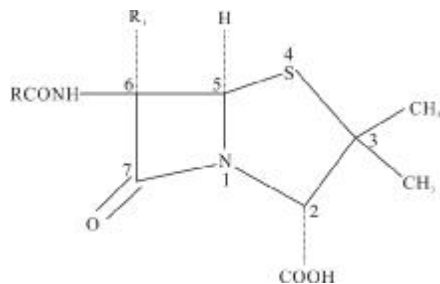


图 1 青霉素类抗生素的分子结构图

Fig.1 Molecular structures of penicillins

文中选取了注射用青霉素钠为测试样品,其分子结构式如图 2 所示。

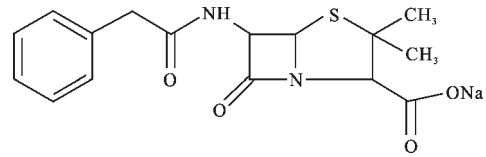


图 2 青霉素钠的分子结构图

Fig.2 Molecular structures of benzylpenicillin sodium

实验得到了青霉素钠的太赫兹特征吸收光谱(见图 3),在图中可以观察到青霉素钠在 0.85、1.18、1.49、1.61、1.81 THz 有多个吸收峰,特别是 0.85 THz 处的吸收峰比较强烈且较尖锐。图中吸收曲线中低频部分的波动是由于太赫兹波在样品薄片两面多次反射形成的。

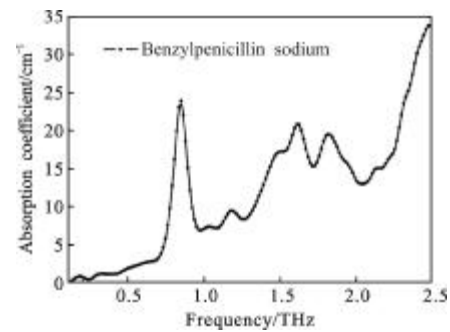


图 3 青霉素钠的 THz 吸收光谱

Fig.3 THz absorption spectra of benzylpenicillin sodium

### 2.2 头孢菌素类抗生素

头孢菌素类抗生素是以冠头孢菌培养得到的天然头孢菌素 C 作为原料,经半合成改造其侧链而得到的一类抗生素<sup>[15]</sup>,其母核由四元  $\beta$ -内酰胺环与六元氢化噻嗪环并联而成(见图 4),同时在 7 位都有氨基,在 2 位都有羧基,而成为 7-氨基头孢烷酸<sup>[16]</sup>。该类抗生素的作用机理是抑制细菌细胞壁的生成而达到杀菌的目的,优点是抗菌谱广、对厌氧菌有高效抑制作用、抗菌作用强、毒性低和过敏反应比青霉素少等<sup>[14]</sup>。

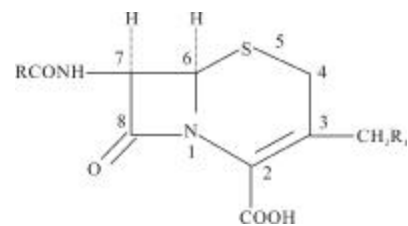


图 4 头孢菌素类抗生素的分子结构图

Fig.4 Molecular structures of cephalosporins

文中选取了 4 种注射用头孢菌素类药物作为实验样品,分别为头孢呋辛钠、头孢噻肟钠、头孢曲松钠和头孢他啶,其分子结构式如图 5 所示。

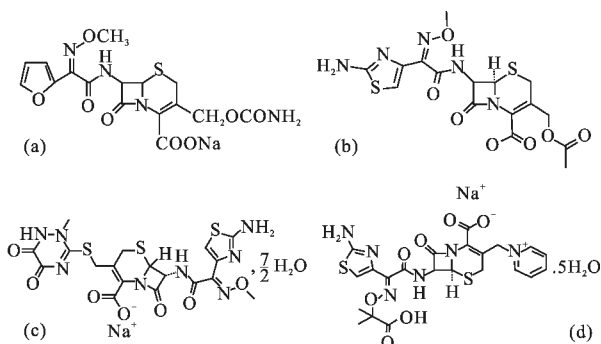


图 5 头孢呋辛那、头孢噻肟钠、头孢曲松钠和头孢他啶的分子结构图

Fig.5 Molecular structures of cefuroxime sodium, cefotaxime sodium, ceftriaxone sodium and ceftazidime

图 6 给出了 4 种样品的太赫兹吸收光谱,为了能够很好的区分 4 条谱线,将其中 3 条吸收曲线向上进行了平移。头孢他啶的太赫兹吸收光谱在 1.45、2.25 THz 附近有明显吸收峰,在 0.85、1.24、1.96 THz 附近有 3 个较弱吸收峰;头孢呋辛钠有两个较强吸收峰出现在 1.72、2.22 THz 附近;头孢噻肟钠的太赫

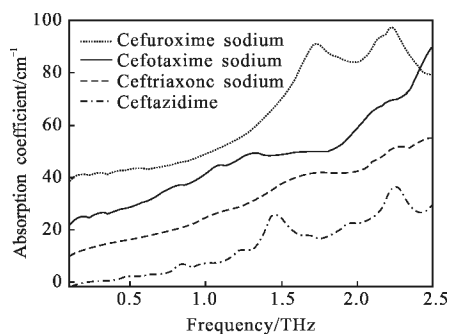


图 6 头孢呋辛那、头孢噻肟钠、头孢曲松钠和头孢他啶的 THz 吸收光谱

Fig.6 THz absorption spectra of cefuroxime sodium, cefotaxime sodium, ceftriaxone sodium and ceftazidime

兹吸收光谱中仅在 0.81、1.09、1.32 THz 附近出现极微弱的吸收峰;头孢曲松钠的太赫兹吸收光谱在 1.4~2.0 THz 间出现一个较弱的宽吸收峰,这应该是由多种较弱的振动模式叠加形成或参与振动的原子较多造成的。可以看出这些头孢菌素类药物虽然有着相似的分子结构,但却有着明显不同的太赫兹特征吸收光谱,这是因为生物分子内骨架弯曲和扭

转的振动频率、以及分子的低频振动和分子间的弱相互作用对应的振动频率都处于 THz 波段,这些抗生素药物虽然有着共同的基团,但也存在不同的基团,这会引起分子内骨架的振动频率发生变化,另外不同的基团也可能形成不同的氢键,所以分子间的振动模式也会发生相应的变化,最终使得这些药物的 THz 光谱表现出明显不同的指纹特性。这一特征为不同药品之间的鉴别提供了可能。

### 2.3 单环 $\beta$ -内酰胺类抗生素

单环  $\beta$ -内酰胺类又称单酰胺菌素,与双环的  $\beta$ -内酰胺类不同,其化学母核为单环。其抗菌谱特点主要针对需氧 G-杆菌和铜绿假单胞菌,属于窄谱抗生素<sup>[15]</sup>。其常见药物主要为氨曲南,分子结构式如图 7 所示。

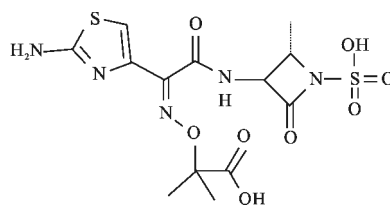


图 7 氨曲南的分子结构图

Fig.7 Molecular structures of aztreonam

氨曲南的太赫兹吸收光谱如图 8 所示,从图中可观察到 0.35 THz 出现弱吸收峰,在 1.65 THz 附近出现较宽的吸收峰,这个较宽的吸收峰可能是由于多种振动模式叠加形成的。

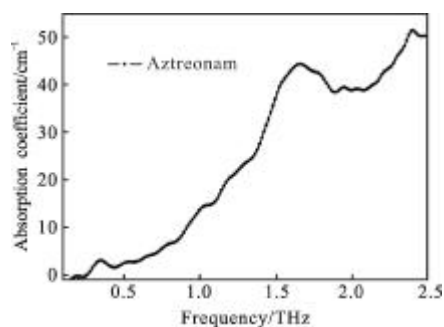


图 8 氨曲南的 THz 吸收光谱

Fig.8 THz absorption spectra of aztreonam

文中利用 Gaussian 03 软件包,选用从头算方法 Hartree-Fork 和 6-31 G 基组对青霉素钠分子进行了理论计算。图 9 给出了青霉素钠理论计算和实验所得 THz 吸收光谱的对照图,为了和计算结果有较好

的对比,将实验得到的吸收曲线扣除基线后重新画出。计算结果表明在 0.2~2.5 THz 范围内,青霉素钠有 7 个特征吸收峰,其中大部分为青霉素钠分子骨架的弯曲和扭转振动模式。其中计算结果中 0.90、1.21、1.81 THz 处 3 个吸收峰与实验结果中 0.85、1.18、1.81 THz 处的 3 个吸收峰有一定的对应性,另外实验结果在 1.49、1.61 THz 有较强的吸收峰,而理论计算结果中没有对应的振动模式,这可能是由于这两个吸收峰对应于分子间的振动模式,但是文中理论计算只是基于气态单分子建模,没有考虑分子间的作用。

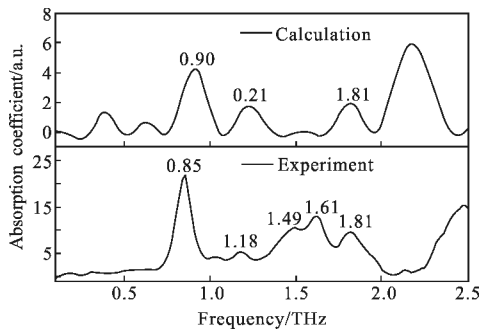


图 9 理论计算和实验获得青霉素钠的 THz 吸收光谱  
Fig.9 THz absorption spectra of benzylpenicillin sodium by calculation and experiment

### 3 结论

利用 THz-TDS 技术,测量了 6 种抗生素类药物的太赫兹吸收光谱。实验表明,即使属于同一类抗生素药物,有着较为相似的分子结构,但是也表现出明显不同的太赫兹吸收光谱,这是由于它们结构上的细微差异所导致的,因此 THz-TDS 技术在药物鉴别上具有独特的优势。另外,以上药物样品有一部分为水合物,在这些水合物晶体中,水分子与药物分子通过氢键结合在晶格中占据了固定的位置,因此这种水合物和对应的无水化合物的分子间振动模式和声子振动模式就会不同,这些都很可能通过太赫兹吸收光谱反应出来,下一步工作可以对两者的吸收光谱进行比对。最后,利用量子化学的计算方法,对青霉素钠分子的振动光谱进行了识别和指认,指出 0.85、1.18 和 1.81 THz 处的 3 个吸收峰对应于分子骨架的弯曲和扭转振动模式,而 1.49 和 1.61 THz 处 2 个吸收峰则是由于分子间相互作用的结果。

因此,利用 THz-TDS 技术对抗生素类药物进行检测和鉴别具有广阔的前景,将来可能对更多药品的研制提供帮助,在药品的生产、储存和流通环节进行质量的检查等。

### 参考文献:

- [1] Zhang Tongjun, Hou Dibo, Cao Binghua, et al. Terahertz time-domain spectroscopy of two crystalline aldohexoses [J]. *Journal of Zhejiang University*, 2008, 42(4): 579-582. (in Chinese)  
张同军, 侯迪波, 曹丙花, 等. 两种晶体己醛糖的太赫兹时域光谱研究 [J]. *浙江大学学报*, 2008, 42(4): 579-582.
- [2] Ma Xiaojing, Zhao Hongwei, Liu Guifeng, et al. Qualitative and quantitative analyses of some saccharides by THz-TDS [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2009, 29(11): 2885-2888. (in Chinese)  
马晓菁, 赵红卫, 刘桂锋, 等. 多种糖混合物的太赫兹时域光谱定性及定量分析研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2009, 29(11): 2885-2888.
- [3] Walther M, Plochocka P, Fischer B, et al. Collective vibrational modes in biological molecules investigated by terahertz time domain spectroscopy [J]. *Biopolymers*, 2002, 67(4-5): 310-313.
- [4] Markelz A G, Roitberg A, Heilwei E J. Pulsed terahertz spectroscopy of DNA, bovine serum albumin and collagen between 0.1 and 2.0 THz [J]. *Chem Phys Lett*, 2000, 320(1-2): 42-48.
- [5] Walther M, Fischer B, Schall M, et al. Far-infrared vibrational spectra of all-trans, 9-cis and 13-cis retinal measured by THz time-domain spectroscopy [J]. *Chem Phys Lett*, 2000, 332(3-4): 389-395.
- [6] Walther M, Fischer B M, Jepsen P U. Noncovalent intermolecular forces in polycrystalline and amorphous saccharides in the far infrared [J]. *Chem Phys*, 2003, 288(2-3): 261-268.
- [7] Mariko Yamaguchi, Fumiaki Miyamaru, Kohji Yamamoto, et al. Terahertz absorption spectra of L-, D-, and DL-alanine and their application to determination of enantiometric composition [J]. *Appl Phys Lett*, 2005, 86: 053903.
- [8] David F Plusquellic, Karen Siegrist, Edwin J Heilweil, et al. Applications of terahertz spectroscopy in biosystems [J]. *Chem Phys Chem*, 2007, 8: 2412-2431.
- [9] Liu Haibo, Chen Yunqing, Zhang X C. Characterization of Anhydrous and hydrated pharmaceutical materials with THz time-domain spectroscopy [J]. *Journal of Pharmaceutical*

- Sciences, 2007, 96 (4): 927 -934.
- [10] Taday P F, Bradley I V, Arnone D D, et al. Using terahertz pulse spectroscopy to study the crystalline structure of a drug: a case study of the polymorphs of ranitidine hydrochloride [J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2003, 92(4): 831-838.
- [11] Liu Xiaohong, Zhao Hongwei, Liu Guifeng, et al. Application of terahertz technology in pharmaceutical setting [J]. Progress in Chemistry, 2010, 22(11): 2191-2198. (in Chinese)  
刘晓鸿, 赵红卫, 刘桂锋, 等. 太赫兹技术在药物化学研究领域中的应用 [J]. 化学进展, 2010, 22(11): 2191-2198.
- [12] Fu Rong, Li Zhe, Jin Biaobing, et al. A study of vibrational spectra of L-, D-, DL-alanine in terahertz domain [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2010, 30(8): 2023-2026. (in Chinese)  
傅荣, 李哲, 金彪兵, 等. 太赫兹波段的 L-, D-, DL-丙氨酸振动光谱研究 [J]. 光谱学与光谱分析, 2010, 30(8): 2023-2026.
- [13] Wang Rulong. Overview of  $\beta$ -lactam antibiotics [J]. Capital Medicine, 2004, 3: 32-36. (in Chinese)  
王汝龙.  $\beta$ -内酰胺抗生素概述 [J]. 首都医药, 2004, 3: 32-36.
- [14] Huang Yanfang. The classification and application of antibiotics [J]. Shandong Medical Journal, 2006, 26 (25): 84-85. (in Chinese)  
黄艳芳. 抗生素的分类及应用 [J]. 山东医药, 2006, 26(25): 84-85.
- [15] Lin Yong, Lin Xuefeng. Rational use of antibiotics [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2010, 23(11): 953-956. (in Chinese)  
林勇, 凌雪峰. 合理使用抗生素 [J]. 中国临床研究, 2010, 23(11): 953-956.
- [16] Wang Rulong. Cephalosporins [J]. Capital Medicine, 2004, 4: 12-16. (in Chinese)  
王汝龙. 头孢菌素类抗生素 [J]. 首都医药, 2004, 4: 12-16.

## 下期预览

# 多管齐射武器弹幕参数的细分光幕阵列测试方法

田 会<sup>1,2</sup>, 焦明星<sup>1</sup>, 倪晋平<sup>2</sup>, 王国璋<sup>2</sup>

(1. 西安理工大学 机械与精密仪器工程学院, 陕西 西安 710048;

2. 西安工业大学 陕西省光电测试与仪器技术重点实验室, 陕西 西安 710032)

**摘要:** 针对准确测试多管齐射武器弹幕参数, 提出一种细分六光幕阵列测试方法。研究的细分光幕阵列将探测空间划分为多个子探测平面区域, 通过采集多管齐射武器发射的多发弹丸穿过每个光幕时输出的信号并计算时刻信息, 依据穿过对称光幕的时间间隔相等的原理, 利用穿过同一光幕不同位置的时间差可从众多时间序列中识别出每发弹丸穿过六个光幕的时间序列组合, 从而, 计算出每发弹丸相应的飞行参数。研究的算法经仿真验证, 结果表明算法有效。文中还给出了光幕的实现方案, 并进行高射频连发射击试验进行验证。