

喹诺酮类抗菌药的研究进展 (综述)

第二军医大学药学院 李万玄

80年代国际上抗菌药物的发展有两个重要特点:一是 β -内酰胺类抗生素(包括青霉素类和头孢菌素类)的新产品不断出现,生产和应用的数量大幅度增加,占市场抗生素销售量的70%以上,使抗生素的发展达到了新的高潮。但这类抗生素仍有一些重要问题没有解决,如对 G^+ 菌和厌氧菌作用差,易产生耐药性,多数只能注射,不能口服,而且化学结构的改造工艺较复杂,成本高,售价昂贵。二是一类新型的抗菌药物—第三代喹诺酮类的研究和发展十分引人注目。至今已有五个新产品投入应用。这类药物的特点是抗菌谱广,作用强、给药方便,与其它抗生素或抗菌药无交叉耐药性,生产不消耗粮食,易于合成,价格较低。1985年在日本召开的国际化疗会议上被公认为是当今世界上最有发展前途,最令人瞩目的一类新兴药物。

一、发展概况

第一代喹诺酮类抗菌药是在1962年发现的。第一个药物就是美国Sterling-Winthrop研究所的Leser等发现的萘啶酸(Nalidixic Acid),其对大多数 G^- 菌有中等程度的抗菌活性, MIC $3.1\sim 12.5\mu\text{g/ml}$,对 G^+ 菌和绿脓杆菌基本无效,且易产生耐药性,不良反应较大,临床上仅用于 G^- 菌引起的尿路感染。

继萘啶酸之后,又相继发现了若干类似物,其中1974年发现的吡哌酸(Pipemidic Acid),为第二代喹诺酮类的代表药物。对 G^- 菌作用明显增强(MIC为 $1.56\sim 6.25\mu\text{g/ml}$),对绿脓杆菌也有效(MIC为 $12.5\sim$

$50\mu\text{g/ml}$),优于萘啶酸(MIC $>100\mu\text{g/ml}$)和羟苄青霉素(MIC $50\sim >200\mu\text{g/ml}$),但较庆大霉素(MIC $0.78\sim 6.25\mu\text{g/ml}$)为差。对 G^+ 菌作用较差,不及羟苄青霉素和头孢氨苄。吡哌酸不易产生耐药性,不良反应较萘啶酸少,临床应用比萘啶酸扩大。

第三代喹诺酮类是1977年发现氟哌酸(Norfloxacin)后出现的一系列氟代喹诺酮类药物,由于氟哌酸抗菌谱广,作用强,不仅对包括绿脓杆菌在内的 G^- 菌有很强抗菌活性,而且对 G^+ 菌也有较强作用,其作用可与第三代头孢菌素媲美。此外对某些厌氧菌和支原体也有效。由于氟哌酸有如此好的抗菌作用,引起了普遍重视,从1978年到1982年相继发现了甲氟哌酸(Pefloxacin, 1979年),氟啶酸(Enoxacin, 1980年),氟嗪酸(Ofloxacin, 1981年)和环丙氟哌酸(Ciprofloxacin, 1982年)。这些药物目前都已正式生产使用,我国或已正式生产,或正在研制中,不久也可以供应使用。

据统计这类药物目前国外正在进行临床前或临床研究的新药还有30~40种。加上原来的现已共有60种左右。

二、抗菌作用

喹诺酮类的抗菌作用机理是抑制细菌的DNA旋转酶,使DNA的复制、转录、修复等受阻,达到抑菌和杀菌作用。

第一代喹诺酮类的萘啶酸是早已熟知的药物,对大多数 G^- 细菌如大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌、枸橼酸杆菌、沙雷氏菌等均有抗菌活性, MIC为 $3.1\sim 12.5\mu\text{g/ml}$;沙门氏菌及痢疾杆菌一般也较敏感,绿脓杆

菌则耐药。对G⁺细菌如葡萄球菌、肺炎球菌、肠球菌等无效,其MIC为100~≥400μg/ml。

第二代的吡哌酸,抗菌活性比萘啶酸强,抗菌谱亦较广。对G⁻菌如大肠杆菌、伤寒杆菌、肺炎杆菌、痢疾杆菌。变形杆菌(吲哚阳性或阴性)产气杆菌、沙雷氏菌等均有较强活性, MIC为1.56~6.25μg/ml。其作用较氨基青霉素强。对萘啶酸和氨基青霉素耐药的变形杆菌亦敏感。对绿脓杆菌亦有效(MIC为12.5~50μg/ml)且优于羧苄青霉素,但较庆大霉素差。吡哌酸对G⁺细菌的作用较差,其抗菌活性不及氨基青霉素和头孢氨苄。

第三代喹诺酮类抗菌谱广,作用强。抗

菌活性无论是对G⁻或G⁺细菌都远较第一、第二代强。与氨基糖甙类和第三代β-内酰胺类抗生素相似或略强。对厌氧菌、分枝杆菌和肺炎支原体也较敏感。目前已投入临床使用的5种药物的MIC₉₀, 肠道杆菌科<1μg/ml, 变形杆菌<0.5μg/ml, 绿脓杆菌1~4μg/ml, 葡萄球菌0.5~2μg/ml, 各种链球菌1~8μg/ml。对耐美洛西林、羧苄青霉素、庆大霉素的肠道杆菌,耐甲氧青霉素、庆大霉素的葡萄菌、表皮葡萄球菌十分敏感,对耐羧苄青霉素、庆大霉素和替卡西林的绿脓杆菌亦有效。目前已在临床使用的第三代喹诺酮类5种药物中,以环丙氟哌酸抗菌活性最强,其次是氟嗪酸。

表1 四种氟代喹诺酮类抗菌剂的抗菌活性比较

| 致病菌(菌株数) | MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/ml) | | | |
|--------------------|--|-------------|-------------|-------------|
| | 甲 氟 哌 酸 | 氟 哌 酸 | 氟 嗪 酸 | 环 丙 氟 哌 酸 |
| 大肠杆菌(54) | 0.125/0.25 | 0.063/0.125 | 0.063/0.125 | 0.031/0.031 |
| 克雷伯氏杆菌(36) | 0.25/2 | 0.125/2 | 0.125/1 | 0.031/0.5 |
| 沙雷氏菌(18) | 0.25/1 | 0.125/2 | 0.25/1 | 0.063/0.5 |
| 沙门氏菌(18) | 0.125/1 | 0.125/1 | 0.125/0.5 | 0.031/0.125 |
| 产气肠道杆菌(32) | 0.125/1 | 0.125/1 | 0.063/0.125 | 0.031/0.125 |
| 奇异变形杆菌(24) | 0.25/0.5 | 0.063/0.125 | 0.125/0.5 | 0.031/0.063 |
| 吲哚阳性变形杆菌(9) | 0.125/0.25 | 0.031/0.031 | 0.063/0.25 | 0.031/0.031 |
| 其它肠杆菌科菌株(20) | 0.125/0.25 | 0.063/0.125 | 0.063/0.25 | 0.031/0.063 |
| 脆弱拟杆菌(18) | 8/8 | 32/32 | 2/4 | 4/8 |
| 绿脓杆菌(26) | 1/2 | 0.5/1 | 1/1 | 0.25/0.5 |
| 其它假单胞菌(12) | 1/2 | 0.5/8 | 0.5/2 | 0.5/2 |
| 其它非糖发酵革兰氏阴性菌(18) | 0.5/16 | 8/61 | 0.5/8 | 0.26/8 |
| 葡萄球菌(18) | 0.25/0.5 | 1/2 | 0.25/0.5 | 0.25/0.5 |
| D族链球菌(21) | 2/4 | 2/8 | 2/4 | 0.5/2 |
| 其它链球菌(包括肺炎双球菌)(15) | 2/4 | 2/4 | 1/1 | 0.5/0.5 |

喹诺酮类抗菌剂与青霉素类, 头孢菌素类及氨基糖甙类等无交叉耐药性, 因此对这些抗生素耐药的感染仍然有效。对喹诺酮类本身的耐药性目前已有报道, 临床已分离到

一些金葡菌、大肠杆菌、肺炎杆菌和绿脓杆菌的菌株对大多数喹诺酮类显示固有的低敏感性, 虽然目前还不致于成为严重问题, 但当使用这类药物治疗上述致病菌引起的慢性

感染时, 仍应谨慎。与其他抗菌剂联用, 如羧苄青霉素, 庆大霉素等联用可产生协同作用。

三、临床应用

喹诺酮类口服吸收较好, 适用于口服治疗。一般1~2h达到血浓度峰值。分布广, 吸收后能迅速进入组织及体液中, 除脑及脑脊液外, 大多数组织中浓度较高, 尿液和胆汁中浓度高。

萘啶酸因抗菌作用较弱, 不良反应较大, 目前已少用。可用于G⁻细菌如大肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌等引起的尿路感染。

吡哌酸抗菌作用较萘啶酸强, 但不如第三代药物。主要用于敏感菌所致的尿路感染和肠道感染。对大肠杆菌引起的急性尿路感染, 有效率和细菌转阴率可达90%, 但对慢性尿路感染的疗效较低, 大肠杆菌转阴率仅63%。急性菌痢疗效亦较高, 治愈率达80~90%, 对氯霉素和氨苄青霉素耐药的菌痢也有效。

第三代喹诺酮类, 抗菌谱广, 作用强, 体内分布广, 应用范围更大, 疗效也更好。除了急慢性尿路感染和肠道感染外, 可用于敏感细菌引起的各种感染, 如急慢性呼吸道感染, 皮肤软组织感染, 败血症, 胆道感染, 骨关节感染, 心内膜炎, 腹腔感染、伤寒、淋病、妇科感染, 耳鼻咽喉及眼科感染等。但各药特点不同, 在具体应用时稍有差别。

氟哌酸(诺氟沙星)抗菌谱和抗菌作用与某些第三代头孢菌素相似, 在体内不易被代谢, 大部份以原形从尿中排泄, 尿中浓度高, 粪便和胆汁中也有较高浓度, $t_{1/2}$ 4h。由于血浓度较低, 一般不用于全身感染, 主要用于尿路感染、肠道感染和五官科感染。

氟啶酸(依诺沙星)对多数细菌的抗菌活性与氟哌酸相似, 对绿脓杆菌与链球菌作用不及氟哌酸。但口服吸收好, 血浓度高,

体内分布广, $t_{1/2}$ 6.2h。可用于尿路感染, 肠道感染, 呼吸系统感染、皮肤和软组织感染、耳鼻咽喉感染和淋病等, 总有效率80%以上, 尿路感染有效率达95%。

氟嗉酸、抗菌谱更广, 对G⁻菌和G⁺菌抗菌作用与氟哌酸相似, 对厌氧菌和肺炎支原体也有效。对金葡菌、表皮葡萄球菌, 溶血链球菌和粪链球菌的抗菌活性比氟哌酸强, 对绿脓杆菌活性略逊于氟哌酸。口服吸收好, 血浓度为第三代喹诺酮类中较高的。蛋白质结合率低, 体内分布广, 组织浓度高于血浓度。主要从尿中排出。 $t_{1/2}$ 7.2h。临床适应症广, 用于尿路感染, 肠道感染, 外科感染, 五官科感染, 口腔感染, 急慢性呼吸系统感染2950例, 总有效率达86.1%, 对老年慢性支气管炎的疗效超过其他治疗支气管炎的药物。

甲氟哌酸抗菌谱与氟哌酸相似, 抗菌活性略逊于氟哌酸。口服吸收好, 血浓度同氟啶酸相仿, 分布广, 心肌浓度比血清浓度高1~4倍, $t_{1/2}$ 8~12h, 作用时间长, 被认为是心脏外科预防及治疗心内膜炎的一个有希望的药物。用于泌尿系统感染, 呼吸道感染, 骨关节感染, 心内膜炎等疗效显著。

环丙氟哌酸, 抗菌谱同氟嗉酸相似, 对G⁻和G⁺菌的抗药活性强于氟嗉酸, 是目前临床使用的氟代喹诺酮类中抗菌活性最强的。对厌氧菌的活性与氟嗉酸相仿。可口服或静脉注射给药。口服吸收好, 大多数组织中浓度高于血清浓度, 主要以原形从尿和粪中排出, 尿和胆汁中浓度高, $t_{1/2}$ 为4~5h。用于呼吸系统, 泌尿系统, 肠道等感染以及全身性绿脓杆菌感染, 总治愈率美国94%, 欧洲95%, 日本78—86%。

四、不良反应

喹诺酮类的不良反应比较少, 总反应率在10%左右, 且较轻, 大多数患者都能耐受, 因药物反应而中断治疗者仅占患者的1~3%。因此是一类较安全的药物。主要反应有:

表2 CPMX治疗6261例感染性疾病治愈率 治愈数/例数(治愈率%)

| | 美 国 | 欧 洲 | 日 本 | | |
|-----------|------------------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| | | | Baba | Kobavashi | Yamaguchi |
| 尿道感染 | 502/514(97) | 574/602(95) | | 803/924(87) | 98/105(96) |
| 急性感染 | | | | | 62/62(100) |
| 慢性感染 | | | | | 28/35(80) |
| 呼吸道感染 | 201/215(96) | 189/208(91) | | 585/777(75) | 529/717(74) |
| 急性感染 | | | | | 221/285(78) |
| 慢性感染 | | | | | 308/432(71) |
| 皮肤或皮肤结构感染 | 195/218(92) | 247/257(96) | 131/148(89) | 264/305(87) | |
| 骨或关节感染 | 23/27(89) | 44/44(100) | | | |
| 胸腔感染 | 11/13(92) | 41/44(100) | | | |
| 消化道感染 | 12/13(92) | 20/20(100) | | 46/47(98) | 46/47(98) |
| 妇科感染疾病 | | 24/25(96) | 97/105(92) | 49/53(93) | |
| 血液 | 39/43(93) | 52/56(93) | | | |
| 耳、鼻、咽喉感染 | | | 135/164(82) | 77/101(76) | |
| 眼科感染疾病 | | | 69/83(83) | 69/83(83) | |
| 其它 | 3/3(100) | | 182/218(84) | 64/81(79) | 1/1(100) |
| 合 计 | 986/1046 (94) | 1191/1256 (95) | 614/718 (86) | 1956/2371 (83) | 674/870 (78) |

1. 胃肠道反应 这是较多见的反应,主要表现为恶心、呕吐、胃部不适,嗝气、食欲不振、腹泻、腹痛。现已使用的药物中以吡哌酸发生率最高(8.6%),其他依次为氟哌酸(3.8%)、萘啶酸(3.5%)、氟嗟酸(2.8%)、氟哌酸(2.2%)、环丙氟哌酸(2.1%)。

2. 中枢神经反应 为焦虑、烦躁、神经过敏、失眠、精神愉快和震颤,也可出现头痛、头晕、精神恍惚,步态不稳及惊厥。发生率较低,氟哌酸1.2%、萘啶酸1.08%、氟哌酸0.9%、氟嗟酸0.6%、环丙氟哌酸0.4%、吡哌酸0.37%。研究表明,喹诺酮类可抑制脑内抑制性递质γ-氨基丁酸(GABA)与受体结合,而导致癫痫发作,抑制作用以氟哌酸最强。因此有癫痫病史患者不宜服用本类药物。

3. 过敏反应 以皮疹为主,可出现荨麻疹、红斑或皮肤发红、继之发热、瘙痒感,眼睑及球结膜充血和光敏反应(特别是

接触日光的部位)。萘啶酸的过敏反应可表现为呼吸困难,全身性荨麻疹,面部水肿及唇部麻辣感。吡哌酸也可引起颜面浮肿及过敏性休克。过敏反应发生率以萘啶酸最高,为1.57%,其次是吡哌酸,为1.33%。氟代喹诺酮类发生率较低,氟嗟酸和氟哌酸为0.7%,环丙氟哌酸0.4%,氟哌酸为0.3%。应用本类药物时应询问药物过敏史,有人主张使用本类药物的患者应避免长期暴露在紫外线下。

4. 其他反应 偶见SGOT、SGPT上升,以及BUN和血清肌酐值上升,因此肝肾功能损伤患者应慎用。对骨和软骨发育也有一定影响,小儿禁用。另有报导,本类药物快速静脉注射可出现急性高血压或急性低血压,应注意避免。

五、药物相互作用

喹诺酮类药物可抑制肝混合功能氧化酶系统,减缓茶碱、咖啡因等的代谢,使浓度

升高。其中以氟啶酸最强,环丙氟哌酸次之,氟嗉酸最弱。因此服用茶碱者不应与本类药物合用,必须合用者应将茶碱减量。

喹诺酮类药物也可降低安替比林、华法令的代谢,使后者血浓度升高。环丙氟哌酸与甲氧咪胍合用,可使甲氧咪胍血浓度增高。

环丙氟哌酸与含镁或铝的抗酸剂同服,可使其峰血浓度显著降低,原因可能是镁、铝离子与之形成螯合物。使其吸收减少。但同服含钙抗酸剂时,环丙氟哌酸血浓度无变化。

环丙氟哌酸能改变微粒体酶与蛋白巯基结合能力,从而降低醋氨酚和溴苯的毒性;还能改变细胞色素水平的脂质氧化作用,因而降低氟烷和四氯化碳的毒性,环丙氟哌酸可使氧自由基增加,从而增加阿霉素和呋喃妥因的毒性。

喹诺酮类药物与布洛芬合用,可诱发痉挛发作,机理不明。

六、展 望

喹诺酮类药物,特别是氟代喹诺酮类的抗菌谱广,抗菌活性高,对G⁻菌、G⁺菌,特别是对绿脓杆菌都有很高活性,对厌氧菌也有效。其抗菌作用可与第三代头孢菌素相比美。与常用抗生素和抗菌药物无交叉耐药性,不良反应少。是全合成产品,不需粮食,成本低。可口服和注射给药。是一类高效、低毒、方便、安全的抗菌药物。这类药物的出现,揭开了化疗史上新的一页,其特点弥补了抗生素的某些不足。当前大力开发这类药物目的是想和第三代头孢菌素竞争,代替注射用抗生素而减少治疗费用,另一方面也可解决青霉素、头孢菌素和氨基糖甙类的耐药性问题。据估计十几年后,其品种可能超过头孢菌素进而成为临床上最主要的一类抗感染药物。

但是本类药物目前仍存在一些问题,如对中枢神经系统有一定毒性,对骨、软骨和关节发育期有影响,对G⁺菌和厌氧菌的抗

菌活性尚不满意等。今后药物研究人员的主攻方向将是降低中枢神经毒性,寻找低毒甚至无毒的品种;提高对G⁺菌及厌氧菌的活性,探索对特定细菌作用强的药物;进一步延长t_{1/2},开发长效品种。

目前国外正在研究开发中的几个品种值得我们注意:

双氟哌酸(Difloxacin, A-56619)体外抗菌作用不如氟哌酸,但体内作用增强,血浓度高,t_{1/2}长达20.6h。

氟罗哌酸(Fleroxacin, AM-833)抗菌作用与氟嗉酸相似,体内活性增高,口服吸收好,血浓度高,t_{1/2}9~12h。用于123名妇女尿路感染,单剂量400mg,88%患者症状解除,8%患者症状改善,仅4%无效。

罗甲哌酸(Lomefloxacin, NY-198)体外抗菌作用与氟啶酸相似,血浓度和t_{1/2}也与氟啶酸相似,对厌氧菌作用优于氟啶酸,对淋球菌作用优于氟嗉酸,t_{1/2}8.5h。

妥速哌酸(Tosufloxacin, T-3236, A-61827)抗G⁻菌与绿脓杆菌作用与环丙氟哌酸相仿,对G⁺菌作用优于环丙氟哌酸,一般喹诺酮类效果不很理想的金葡菌和肺炎球菌,也很有效。日本用于22名下呼吸道感染,150mg,2~3次/日,结果10种细菌中9种被消灭,剩一种(金葡菌)也减少。对五种产生β-内酰胺酶的菌株清除率100%。

太马哌酸(Temafloxacin)对肺炎链球菌的抗菌活性与环丙氟哌酸、氟罗哌酸、氟嗉酸、噻甲羟脞头孢及妥布霉素均相似,但对肠道菌作用差于环丙氟哌酸。对123名慢性支气管炎急性恶化患者,用300mg或600mg一日一次,10天后治愈率分别为98.3%和95.2%,其余患者均有改善。这两种剂量对细菌转阴分别是91.4%和93.3%。太马哌酸对治疗下呼吸道感染和性病将是最好的,对砂眼衣原体的抗菌活性是所有喹诺酮类中最高的。对肺炎杆菌及马尔他布鲁氏杆菌的MIC为0.25mg/L,低于试验的其他11种喹诺酮类。

DR-3355,是日本第一制药公司开发的氟嗉酸的S(-)光学异构体,不仅抗药活性是R(+)异构体的8~128倍,是消旋体的2倍,而且中枢神经系统毒性降低,水溶性增加,有利于做成注射剂。