

· 药物评价 ·

红霉素衍生物的研究进展

中国医学科学院医药生物技术研究所(北京 100050) 李 眉

以红霉素为代表的大环内酯类抗生素在临床上广泛应用已有 30 多年的历史了,它对呼吸系统、皮肤和软组织常见革兰氏阳性致病菌、多种厌氧菌以及淋球菌均有良好的抗菌效果。近年来,红霉素对新的病原菌:军团菌、弯曲杆菌、衣原体和支原体等的抗菌作用又引起人们的普遍关注。为此,国外许多药物研究机构对红霉素的构效关系和化学改造的研究工作正蓬勃兴起,预期将会开发出更多、更好的新品种。英国 Wise. R 教授近两年曾连续在 *J. Antimicrob Chemother* 中就大环内酯类抗生素作了简短的评论,抗感染药物的发展在不断更新之中,70 年代初是氨基糖甙类化合物的年代,30 年代初是广谱青霉素类的年代,80 年代后期则是喹诺酮类的年代,90 年代可能将是大环内酯类的年代。

本文重点介绍红霉素(Erythromycin, EM)的 3 个主要衍生物罗红霉素(Roxithromycin, RM)、克拉红霉素(Clarithromycin, CM)和阿齐红霉素(Azithromycin, AM)的合成、药理及临床研究的情况。

一、罗红霉素(Roxithromycin, RM)

化学名称:9-[(0-2-甲氧基乙氧基)甲脞]红霉素,代号:RV-28965。

罗红霉素是法国 Roussel-Velaf 公司推出的一个 14 元环口服大环内酯类抗生素,结构与红霉素相似,重点改造 EM 的 9 位酮基,由 EM 与羟胺反应生成红霉素脞,然后再烷基化^[1]。

RM 目前已在法国、南非、瑞士、比利时、丹麦等许多国家上市,在日本待批准。

(一) 抗菌活性^[2-4]

RM 由于其化学结构上的特点,在胃酸介质中不受内缩酮作用的钝化,因此在胃酸中稳定性好。它的抗菌谱与 EM 相似,能抑制大部分革兰氏阳性菌,对呼吸系统及皮肤软组织感染常见致病菌如金葡菌、表皮葡萄菌、肺炎球菌、化脓性链球菌、流感嗜血杆菌等的抗菌活性与 EM 相近,对于军团菌(包括嗜肺军团菌、肺炎支原体等)的活性优于红霉素。对淋球菌抗菌性几乎与 EM 相同。对实验性感染小鼠, RM 有显著的体内治疗作用。有效性较 EM 高 6 倍。

(二) 药代动力学^[5-7]

RM 与 EM 的主要区别在于它们的药代动力学性能。小鼠、大鼠、兔和狗的药代动力学证实, RM 有效地通过胃肠屏障, 150mg 的 RM 片剂所达到的 C_{max} 比 500 mg EM 碱肠衣丸的 C_{max} 高 2 倍以上。AUC 是 EM 的 8—10 倍。在动物和人体内 RM 的血清蛋白结合率较 EM 高,在体内分布有良好的组织渗透性,尤其肺组织更高,其生物利用度明显优于 EM。据报道,在上颌窦粘膜中可达 0.3—3.7ug/ml 的有效浓度。

与 EM 相比,每天两次口服 RM 150mg,能达到满意的稳态组织浓度。在服用冲击剂量 300mg 后,每隔 12h 给药 150mg,共 3 次。在末次给药后 6h 和 12h 测定肺、前列腺和扁桃腺组织中的 RM 浓度分别为 5.64 mg/

kg 和 3.7mg/kg。与此相比,2次/d 口服 EM 琥珀酸酯 1g 达到的组织浓度较低,多次服药后 4h 肺组织中 EM 浓度仅为 2.2 ± 1.1 mg/kg, 在组织中维持有效浓度也较短。根据 RM 的最低抑菌浓度,成人的合理剂量为每 9 小时 150 mg, 儿童的剂量为每 12 h 2.5mg。

(三) 临床研究^[3,4,7,8]

在日本等国, RM 主要适应症为呼吸系统感染、急性支气管炎、肺炎、中耳炎、鼻窦炎、皮肤和口腔感染。

RM 曾应用治疗 95 例下呼吸道感染。在双盲法的随机研究中,对两种不同剂量即 150mg(bid) 和 200mg(bid) 进行了比较,疗程均为 7—10d。

结果表明本品治愈率为 82~93%,两种剂量在临床或统计学上均无差别。其中对 7 例支原体肺炎和 2 例军团菌感染均有效。出现副作用的有 5 例,一般均为胃肠道反应。

用 RM 对 69 例呼吸道感染,其中大多数为慢性支气管及咽喉化脓性链球菌感染,进行了治疗。每天给药 300mg (150mg/12h),口服 10d,结果 85% 的患者有满意的临床疗效,耐受良好。

RM 对脓皮病、丹毒、传染性皮炎、湿疹等感染的治愈率达 92%,未见副作用。

河村报道,用 RM 治疗 27 例急、慢性副鼻窦炎,口服 RM 150mg, bid, 7d, 结果表明,有效率分别为 93.3% 及 91.7%, 总有效率为 92.6%, 对革兰氏阳性与阴性菌的除菌率皆为 100%, 未见副作用。说明 EM 是治疗副鼻窦炎的有效药物,且用量仅为 EM 的 1/4。

二、克拉红霉素 (Clarithromycin, CM)

克拉红霉素又名 6—O—甲基红霉素,代号: TE—031, 商品名为: Klaricid。

CM 是日本大正制药公司研制成功的红霉素衍生物,具有突出的酸稳定性,在 pH 2.0 的稀盐酸中, 30min 不失活 (95%), 而 EM

则为 0.5%。Abott 公司已从日本大正制药公配获得除日本、台湾和南朝鲜以外,在全世界开发、制造和销售的独占许可权,该药目前正在意大利、荷兰、德国和爱尔兰等国家销售,并正在美国和日本等待批准。价格为: 14×250mg 片, 10.36 英镑。推荐剂量一次 250mg, bid 疗程 7 天。

(一) 抗菌活性^[3,9,10,11]

CM 的抗菌谱与 EM 相同,体外对金葡菌、表葡菌、肺炎球菌、化脓链球菌等革兰氏阳性菌的抗菌活性与 EM 相同或稍优,对百日咳杆菌、脆弱拟杆菌有效,对流感嗜血杆菌,粘膜炎布兰汉氏球菌、军团菌、淋球菌等等均有良好的抗菌作用。体内对弯曲杆菌与嗜肺弯曲杆菌的活性优于 EM, 对军团菌包括嗜肺军团菌的活性与 EM 相似或稍优。与大环内酯类呈交叉耐药,与 EM 同样有诱导耐药现象。

(二) 药代动力学^[12]

CM 由于在酸中稳定,口服的血中浓度高而持久。健康男性,空腹一次口服 CM 200 mg, EM 400mg, 2h 后血浓度分别为 1.03 ug/ml 和 1.56 ug/ml, 半衰期分别为 3.53 和 1.78h, AUC 分别为 6.87 和 6.05 ug·h/ml。当 CM 给药量仅为 EM 一半时, AUC 值仍大于 EM。CM 在肺组织中液体浓度高,尿中的排泄也良好。CM 在大鼠肺组织中的浓度和 AUC 值是 EM 硬脂酸盐的 36 和 69 倍。CM 和 EM 硬脂酸盐 24h 内尿排泄量分别占给药量,小鼠为 13.4% 和 1.0%, 大鼠为 23.2% 和 3.3%。

(三) 临床研究^[3,13,14]

临床上适用于上、下呼吸道感染,皮肤和软组织感染及尿路感染等。

用 CM 治疗呼吸道感染症 20 例,一次口服 100—200mg, bid, 给药 6—15d (平均 8.2d) 总剂量 1.2—4.5g (平均 2.5g)。结果显效 5 例,有效 10 例,稍有效 4 例,无效 1 例,有效率为 75.0%。按疾病分类,肺炎的有效

率为 85.7%，慢性呼吸道疾患的恶化病例为 70.0%，急性支气管炎为 66.7%。细菌学的结果是肺炎球菌 4 例全部消失，金葡球菌 1 例消失，流感杆菌 8 例中 5 例消失，1 例减少，1 例不变，1 例发生菌交替，细菌清除率为 85.7%。只有 1 例出现轻度的腹胀副作用，临床检查有 1 例嗜酸性细胞增加。有报道，下呼吸道感染中 2/3 是由 3 种病原体（流感嗜血杆菌、肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌）引起的。过去这些病原体用羟氨苄青霉素足可控制，但因细菌耐药其疗效已逐渐减弱。而 CM 对上述病原体有效，对呼吸道病原体均有活性，比较适合在目前用喹诺酮类治疗呼吸道感染中联合使用，因它对肺炎链球菌有较高活性。

用 CM 治疗淋菌、衣原体性感染症 39 例，一次口服 150—400mg, bid, 给药 2—4d。结果为：淋菌性尿道炎 18 例的有效率为 33.3%，衣原体尿道炎 17 例的有效率为 88.2%，淋菌、衣原体合并尿道炎、子宫颈炎 4 例的有效率为 25%。细菌学的效果是：22 例中淋菌消失 8 例 (36.4%)，21 例中衣原体消失 11 例 (85.7%)，有 1 例出现轻度的呕气副作用。临床检查，有 LDH、AL—P 升高各 1 例。

据巴黎一家医院报道，一项双盲试验表明 CM 对 14 名艾滋病患者的禽结核杆菌 (*Mycobacterium avium*) 细胞内感染有效。对 7 名禽结核杆菌综合症患者用 CM 治疗，有 5 名完全复原，其中 4 名是用 CM 加异烟肼、乙胺丁醇及氯法齐明 (Ceofazimine) 治疗的。由于 CM 在治疗禽结核杆菌感染的潜在重要性，有关方面已向 FDA 申请进行临床试验。目前 I 期临床试验正在美进行。

三、阿齐红霉素 (Azithromycin, AM)

化学名称：9 α -甲基-9-脱氧-9 α -氮杂-9 α -同型红霉素 A，代号：CP—62993，XZ—450。

可用两种不同的路线合成^[15]。

AM 是南斯拉夫 Sour Plive 公司研制成功的第一个 15 元含氮的大环内酯类抗生素。由于在 EM 分子结构的甙基环的 9A 位上插入了甲基取代氮，从而构成了一类新型的大环内酯抗生素—Azalide 类抗生素。这对该类抗生素的研制开发具有非常重要的意义。AM 已于 1988 年首次在南斯拉夫上市，Pliva 公司并将这一产品的生产和除南斯拉夫、东欧和中国以外的世界销售权转让给美国的 Pfizer 公司。

(一) 抗菌活性^[6,7,16]

AM 与 EM 相比，抗菌谱扩大，除保留对革兰氏阳性菌的作用，对革兰氏阴性球菌、杆菌及厌氧菌的活性有了明显的改善。如大肠杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌和嗜血流感杆菌等的抗菌作用均强于 EM，前者的 MIC \leq 4 μ g/ml，后者为 16—128 μ g/ml。另外对其他病原微生物如肺炎支原体、砂眼衣原体、梅毒螺旋体等也有很好的活性，AM 可有效地竞争性地与 [¹⁴C] EM 核糖体结合部位相结合，其作用机制与 EM 相似。

经小鼠保护性实验证明 AM 优于 EM。AM 对耐氨苄青霉素的流感杆菌引起的全身感染的有效性较 EM 强 4 倍，对坏死梭杆菌引起的感染较红霉素强 10 倍。由羟氨苄青霉素耐药的流感嗜血杆菌或敏感的肺炎链球菌所致中耳炎动物模型，口服 AM 有效，EM 无效，由肠炎沙门氏 (肝和脾) 和金葡菌 (股肌) 引起的组织感染模型，AM 有效，EM 无效。

(二) 药代动力学^[16,17]

经动物实验证明，AM 与 EM 相比，具有较长的半衰期和较高的组织渗透性。大鼠、小鼠、猴、狗的 AM 总生物利用度为 EM 的 5—7 倍，组织分布亦明显优于 EM。

人体药代动力学研究表明，一次口服 AM 500mg，生物利用度约为 37%，C_{max} 为 0.4 μ g/ml，单次口服后 24h 尿排泄率为 3—5%，比 EM 高。静脉滴注 500mg 后由血中

经多相消除,在 24—72h 之间半衰期为 41h,而 EM 仅约 2 h。组织中的药物浓度明显高于血药浓度,如间隔 12h 两次服用 AM 250 mg 后,前列腺、扁桃体及许多组织内浓度高峰超过了 3mg/ml,前列腺与扁桃体中药物浓度表现半衰期分别是 2.3 和 3.2 天。

(三) 临床研究^[18-20]

目前关于 AM 的临床报道尚不多,但据初步结果表明对呼吸道、尿道、皮肤软组织及性病感染有明显疗效。Steingrimsson 等应用 168 例性病进行治疗,AM 对衣原体及淋球菌感染的治愈率分别为 96% 与 92%,优于对照组脱氧土霉素,且不良反应小,易于耐受。用 AM 与 EM 对照治疗淋球菌,衣原体所致急性皮肤及软组织感染 68 例,临床治愈率分别为 86% 与 82%,治疗淋球菌、衣原体所致尿道炎和宫颈炎,AM 在用药的第一周,所有 94 例病人均获临床治愈,仅在第二周有 1 例接受 3 天 AM 治疗时因混合感染症状重新出现。不良反应率:EM 为 12.5%,AM 则无。治疗由肺炎支原体或鹦鹉热衣原体引起的非典型肺炎,AM 与 EM 疗效相同,且 AM 比 EM 更易于耐受。

四、小结

文中所提及的三种红霉素衍生物均有良好的酸稳定性,且体内血液浓度高,半衰期长,体内活性明显优于红霉素,临床剂量一般低于红霉素,胃肠道副反应亦低。近年来,国外对红霉素结构改造的研究工作方兴未艾,取得了可喜的进展。红霉素也是我国临床用量最大的抗生素之一,生产企业布点也较多,但与国外相比,差距较大,因此应充分重视对红霉素类衍生物半合成的研究与开发,使我国红霉素的产品结构跃上一个新台

阶。

参 考 文 献

- [1] Djokic, S. et al. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1986, 1881
- [2] Barlam, T. et al. Antimicrob Ag Chemother, 1984, 25: 529
- [3] Virst, H. A. et al Ibid 1989, 33(9): 1413—1422
- [4] Ridgway, G. L. J. Antimicrob Chemother, 1987, 20(Suppl B): 7
- [5] Nilson, O. G. J. Antimicrob Chemother, 1987, 20(Suppl B): 81
- [6] Puri, S. K. et al Ibid, 1987, 20(Suppl B): 89
- [7] 河村正三等. «耳鼻咽喉临床» 1989, 35(1): 103(日文)
- [8] Hubrechts, J. N. et al. Br J Clin. Pract., 1988, 42(Suppl. 55): 102
- [9] Morimoto, S. et al J. Antibiotics, 1984, 37(2): 187
- [10] Benson, C. A. et al Antimicrob Ag Chemother, 1987, 31(2): 328
- [11] Floyd—Relsing, S. J. et al Ibid, 1987, 31: 640
- [12] Sa [saki, J. et al J. Antibiotics, 1988, 40: 908
- [13] Scrip. 8, 10, 5. 91 p25
- [14] Scrip. 14. 11. 90 p28
- [15] Bright, G. M. et al. J. Antibiotics, 1988, 41(8): 1029
- [16] Araujo, F. G. et al. Ibid. 1988, 32(5): 755
- [17] Girard, A. E. et al Ibid, 1987, 31(12): 1946
- [18] Steingrimsson O, et al, J. Antimicrob Chemother, 1990. 25 (Suppl A): 109
- [19] Lassus A, et al. J. Antimicrob Chemother, 1990, 25(Suppl A): 115
- [20] Schonwald S. et al. J Antimicrob Chemother, 1990, 25(Suppl A); 12?