

• 药理学 •

喹诺酮类抗菌药物研究的新进展

姚斌 徐炳祥 葛建明¹(第二军医大学药学院有机教研室 上海 200433; ¹江苏省武进医药总公司 武进 213100)

摘要 本文简单回顾喹诺酮类药物的分类,着重介绍喹诺酮类药物的最新研究进展,包括其未来的发展前景,并列其化学结构以供参考。

关键词 喹诺酮类; 进展; 结构

自 1962 年第一个喹诺酮类(quinolones)药物萘啶酸问世以来,喹诺酮类已成为广泛应用于临床的一大类抗感染化疗药物。目前全世界从事这类药的研究的科研单位可能超过 100 个。本文仅简单回顾其发展过程,着重叙述 3 年来的最新发展。

1 药效学特点^[1~5]

1.1 第一代产品特点

对大多数革兰阴性菌具有中等程度的活性,而对革兰阳性菌和绿脓杆菌几乎无活性,易产生耐药,毒副反应较大,代表性药物有萘啶酸。

1.2 第二代产品特点

对革兰阴性菌有较强活性,对革兰阳性菌及绿脓杆菌也有活性,体内代谢稳定,在尿中的回收率达 90%,毒副反应小,临床上应用于泌尿道、肠道、耳鼻喉科感染,代表性药物有吡哌酸。

1.3 第三代产品特点

对革兰阴性菌、革兰阳性菌、绿脓杆菌均有很强的活性,组织分布广泛,半衰期长,耐药频率低,毒副反应小,临床上广泛应用于各科感染,代表性药物有环丙沙星等。

1.4 第四代产品特点

对革兰阳性菌、革兰阴性菌、需氧菌以及厌氧菌、衣原体、支原体作用强,例如司帕沙星、妥舒沙星等,半衰期长,qd,这些新的品种不仅对控制耐已有同类药物,而且对耐其它类型抗菌药物包括 β -内酰胺类、大环内酯类等重要抗

菌剂的致病菌感染有重要作用,副作用发生率低,例如左氟沙星出现率为 2.77%,最新上市的格帕沙星、曲伐沙星几乎没有喹诺酮类特有的副作用。详见表 1。

2 作用机理与耐药机制^[6~9]

2.1 作用机理

喹诺酮类主要拮抗细菌的 DNA 旋转酶(拓扑异构酶 II),DNA 旋转酶系由 A、B 亚型各 2 个分子构成,作用于无旋转结构的密闭环状的双链 DNA,反复将一方的链切断并重新结合,从而形成超螺旋结构。

而喹诺酮类药物作用于 A 亚型的作用点在氨基酸 67-122 区域,若该区域优先被喹诺酮结构,DNA 酶活性被抑制,DNA 螺旋结构松弛,也不能部分解开双链,导致 DNA 复制停止,从而达到杀菌作用。

2.2 耐药机制

耐药性产生的机制系染色体支配的 DNA 旋转酶的变异和细胞外膜药物通透性低下所致。

前者系喹诺酮类攻击靶旋转酶 A 是由基因调控的酶蛋白,其氨基酸序列发生突变时,酶蛋白的构型改变,干扰喹诺酮与旋转酶 A 结合(亲和力低),影响喹诺酮的杀菌力。后者系由于基因突变后,支配菌体外膜通透孔的膜蛋白 F 减少和跨膜转运机制受到抑制,另有可能是流出泵系统改变。

3 第三、四代品种抗菌及药代动力学特点^[10~16]

表 1 已上市喹诺酮类药物一览表

分类	名称	英文名	开发单位	上市时间	CAS 登记号	
第一代	萘啶酸	nalidixic acid	Dicision of Sterling Dng	1964	[389- 08- 2]	
	奥索利酸	oxolinic acid	Wamer- Lambert	1968	[14698- 28- 4]	
第二代	吡咯酸	piromidic acid	大日本制药	1969	[19562- 03- 2]	
	西诺沙星	clinoxacin	ELiLilly	1970	[28057- 8- 9]	
第三代	吡哌酸	pipernidic acid	Laboratoire Roger Bellon	1974	[51940- 44- 4]	
	依诺沙星	enoxacin	大日本制药	1982	[74011- 58- 8]	
	诺氟沙星	norfloxacin	日本杏林制药	1983	[70458- 96- 7]	
	培氟沙星	perfloracin	Laboratoire Roger Bellon	1984	[70458- 95- 6]	
	氧氟沙星	ofloxacin	日本第一制药	1986	[82419- 36- 1]	
	环丙沙星	ciprofloxacin	Bayer	1987	[86393- 32- 0]	
	洛美沙星	lomefloxacin	日本北陆制药	1990	[98079- 52- 8]	
	妥舒沙星	tosufloxacin	日本富士化学	1990	[115964- 29- 9]	
	替马沙星*	temafloxacin	Abott 公司	1991	[108138- 32- 5]	
	芦氟沙星	rufloxacin	Mediolanum	1992	[101363- 10- 4]	
	氟罗沙星	fleroxacin	日本杏林制药	1992	[79660- 72- 3]	
	第四代	司帕沙星	sparfloxacin	大日本制药	1993	[110871- 86- 8]
		那地沙星	nadifloxacin	大冢制药	1993	[81962- 84- 7]
		左氟沙星	levofloxacin	日本第一制药	1994	[100986- 45- 4]
格帕沙星		grepafloxacin	大冢制药	1997	[119914- 60- 2]	
	曲伐沙星	trovafloxacin	Pfizer 公司	1998	[147059- 75- 4]	

* 因严重毒副作用, 厂商自行撤消

3.1 第三代品种

20 世纪 80 年代上市的 5 种喹诺酮类药物以单剂量口服等剂量在体内过程比较, 血浓: 氧氟沙星> 培氟沙星> 依诺沙星> 环丙沙星> 诺氟沙星; 半衰期: 培氟沙星(10~ 11h) > 氧氟沙星、依诺沙星> 诺氟沙星、环丙沙星; 生物利用度: 氧氟沙星、培氟沙星> 依诺沙星> 环丙沙星> 诺氟沙星, 均为肾排泄型, 其胆汁浓度(胆汁排泄) 较高, 这也是导致肠肝循环, $t_{1/2}$ 延长的原因之一。

20 世纪 90 年代上市的品种在抗菌作用及药代动力学性能两方面均有所改善, 洛美沙星体内抗菌活性优于环丙沙星; 芦氟沙星和氟罗沙星的半衰期长达 35h 和 12h, 前者在前列腺中浓度较高, 后者血浓高且与茶碱无相互作用。

近十年来开发的第三代品种, 有对中枢神经有一定毒性, 对发育期动物软骨有影响, 对革兰阳性菌及厌氧菌的活性尚不满意等缺点。因此, 许多公司着重研究降低神经毒性, 提高对革兰阳性菌及厌氧菌的活性, 探索对特定菌作用强的药物, 推出的第四代品种基本上满足了以上的发展趋势。

3.2 第四代品种

90 年代初上市的司帕沙星、左氟沙星等的抗菌谱与药代动力学性能同第三代的喹诺酮相比, 并无十分显著的差异。司帕沙星最大的改善是抗葡萄球菌和链球菌的活性增强, 对结核分枝杆菌的活性优于环丙沙星和氧氟沙星, 对厌氧菌的活性一般都强于环丙沙星, 但口服本品不会导致胃肠菌群失调, 在肺中的 AUC 与血中 AUC 的比值高, 说明药物在感染的肺中积蓄作用从而使给药后的杀菌活性持续 2h 以上, 研究未见司帕沙星与布洛芬、丙磺舒、茶碱等的相互作用, 与抗酸剂的相互作用也轻微; 左氟沙星是氧氟沙星的 S 型光学异构体, 剂量是其 1/2, 作用是其 2 倍, 副作用低。

1997 年 11 月上市的格帕沙星, 除保留原有的抗革兰阴性菌的活性外, 对呼吸道感染症主要致病菌的活性明显增强, 特别是对肺炎链球菌显示出比同类药强 8~ 128 倍的活性; 在肺组织内分布的药物浓度远高于血浓 9~ 14 倍, Glax- Wellcome 公司将其用于获得性肺炎、慢性支气管炎的急性细菌性加剧和一些性传播疾病, 包括淋病和衣原体的一线治疗。

1998 年初上市的曲伐沙星明显地增强对革兰阳性球菌和厌氧菌的抗菌活性, 是喹诺酮

类抗菌药中对耐青霉素肺炎球菌具有很高活性的药物之一。其半衰期 10~12h, 主要由胆汁途径排泄, 性别与年龄不影响药代动力学, 在已完成的临床病例中未发现光敏反应、癫痫发作及心血管等副作用, 关节痛、腱炎的作用较弱。

4 新品种的开发与发展趋势

4.1 开发中的新品种^[17~19]

近二、三年来世界各公司, 特别是日本, 开发了一系列第四代新化合物, 且临床试验表明有极大的前景, 现简介如下。

4.1.1 已申报, 准备上市新品种

普利沙星(*prulifloxacin*, NM-441) 日本新药公司与明治公司联合开发, NM-394 的前体药物, 可改善胃肠道吸收程度, 对绿脓杆菌具有优良抗菌活性, 对妇产科感染的临床有效率 93.3%, 细菌学有效率 83.6%。

莫昔沙星(*moxifloxacin*, Bay12-8039) 德国 Bayer 公司开发, 对革兰阳性球菌, 特别是葡萄球菌及肺炎链球菌有很强的活性, 对肺炎链球菌的活性为已上市的同类品种的 4~8 倍, 对青霉素、四环素或大环内酯类耐药的肺炎链球菌尤为有效, 将成为治疗高度耐药菌株感染的有效药物; 半衰期长, 光毒性低。

帕苏沙星(*pazifloxacin*, T-3761) 日本富士公司和绿十字公司联合开发, 本品最大特点是大幅度地减轻中枢神经毒副作用, 血药浓度高, 对革兰阴性菌消除率 76.5%, 革兰阳性菌消除率 65.8%, 对各种感染平均有效率 85%。

克林沙星(*clinafloxacin*, AM-1091, PD-127391) 美国 Warner-Lambert 公司开发, 抗菌谱广, 活性强, 对耐苯唑青霉素和耐环丙沙星的金黄色葡萄球菌、耐头孢他啶和庆大霉素的肠杆菌、柠檬杆菌和克霉白氏菌及耐万古霉素的肠球菌均有活性, 对结核杆菌和厌氧菌也有较强活性。另外, 本品与其他抗菌药物有较强的协同作用, 联合用药可大大增强其抗菌活力。

4.1.2 正在 II 期临床的品种

T-3762 帕苏沙星注射剂(帕苏沙星的甲磺酸盐), 有广谱抗菌作用, 几乎未见中枢神经毒副作用。

盖替沙星(*gatifloxacin*, AM-1155) 日本杏林公司开发, 对革兰阳性菌的活性明显改善, 对慢性气管感染的有效率高达 90% 以上, 估计将成为治疗衣原体感染的有效药物。

喜泰沙星(*sitafloxacin*, Du-6859a) 日本第一制药开发, 对耐青霉素的肺炎球菌和绿脓杆菌的革兰阴性菌及厌氧菌均有高度活性, 安全性好。

HSR-903 日本北陆公司研制, 具有极高的抗菌活性, 对金黄色葡萄球菌和绿脓杆菌有迅速杀死作用, 对淋球菌包括耐已有同类药物的菌株有高度活性; 具有良好的抗生素效应, 半衰期长达 18h, 可能成为治疗淋球菌, 包括耐药菌株感染的单剂疗法的有效药物。本品的光毒性和与非甾体抗炎药联合用药引起的癫痫作用均低于其它同类。

CS-940 日本 Ube 工业公司合成, 三共公司开发, 对金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、化脓性链球菌、大肠杆菌、粘质沙雷氏菌和绿脓杆菌引起的小鼠全身感染有效。

巴洛沙星(*balofloxacin*, Q-35) 由中外制药研制, 本品对革兰阳性、革兰阴性菌、厌氧菌、衣原体、支原体、军团菌等均有广谱抗菌作用; 最大特点是 8-位甲氧基的引入, 减轻了光毒性。试验表明, 对各种感染平均有效率 87%。

4.1.3 其它 处于 II 期临床的韩国 LG Chemical 公司的 LB20304; I 期的 Cheil Jedang 公司的 CFC-222, 日本富士公司的 F-3811, 第一制药的 DC-756 及其它公司的 Bulfoxacin, A-80556, FD-501, Y-688, Du-7751a, E-4868, IBM-86001 等数十个化合物。其中 Bayer 公司的 Bayer Y-3118 和赫斯特公司的 Win-57273 因严重毒性而中止开发。

综上所述, 第四代新品种的特点是对各耐药菌株, 特别对肺炎球菌、肠球菌等的活性优于现已上市品种, 对厌氧菌、支原体、衣原体也有较强活性, 进一步改善了药代动力学性质, 延长了半衰期, 有望成为治疗各种复杂感染的单剂长效药物。其体外活性详见表 2。

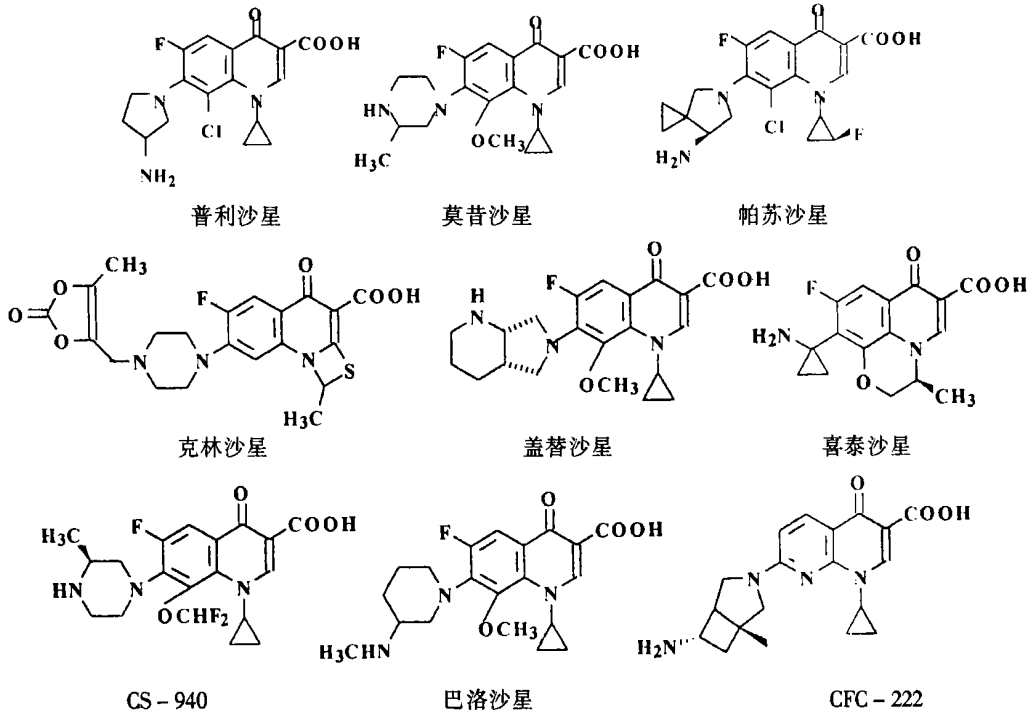


表 2 新喹诺酮类药物体外活性比较

菌种	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)										
	芦氟沙星	司帕沙星	左氧沙星	格帕沙星	曲伐沙星	克林沙星	帕苏沙星	巴洛沙星	盖替沙星	喜泰沙星	NM-394
革兰阳性菌											
葡萄球菌属*	2~4	0.12~0.25	0.25~0.5	0.1~0.25	0.08~0.5	0.08~0.12	0.25~0.39	0.2	0.1~0.25	0.03~0.12	0.78~1.56
MRSA/CRSA	>8	>4	$\geq\infty$	8~16	2~8	1~2	8~100	6.25	4~16	0.5~2	12.5~100
链球菌属	16~32	0.5~1.0	0.5~2	0.25~0.5	0.06~0.5	0.06~0.25	3.13	0.39	0.39~0.78	0.03~0.12	0.39~0.78
肺炎链球菌	32~64	0.5	1~3.13	0.25~0.5	0.12~0.25	0.06~0.12	3.13~6.25	0.39	0.39~0.78	0.06~0.12	6.25
粪肠球菌	32~128	0.5~2	1~3.13	0.39~4	0.25~2	0.12~0.5	3.13~4	0.78	0.78~16	0.12~1	1.56
尿肠球菌	32~128	0.5~2	3.13	4~12.5	2~4	0.5~1.0	4~100	1.56	1.56	0.25~4	3.13~12.5
肠杆菌											
大肠杆菌	2~4	0.03~0.1	0.05	0.06~0.12	0.08~0.06	0.016~0.3	0.025~0.05	0.2	0.05	0.015~0.06	0.025~0.10
肺炎克雷伯菌	1~32	0.06~0.25	0.25~3.13	0.12~0.25	0.006~0.12	0.02~0.1	0.1~0.2	1.56	0.25~0.39	0.015~0.06	0.05~0.39
阴沟肠杆菌	8~64	0.06~0.12	0.12~0.78	0.12~0.25	0.06~0.12	0.08~0.1	0.1~0.2	0.78	0.05~0.12	0.03~0.1	0.05~0.10
弗氏柠檬酸杆菌	1~>128	0.5~4	0.12~6.25	0.125~1.56	0.25~0.5	0.016~0.13	0.39	1.56	0.25~0.78	0.06~0.39	0.2~0.39
杆菌											
摩氏摩根菌	2	0.25~0.5	0.12~6.25	0.25~0.5	0.25	0.06~0.25	0.025	0.78	0.10	0.015~0.03	0.025~0.78
沙门菌/志贺菌属	0.5~2	0.015~0.06	0.12	0.08~0.12	≤ 0.015	≤ 0.03	0.025~0.05	-	-	0.025	0.025~0.10
粘质沙雷菌	32	2.0	0.25~12.15	1~25	0.5~1	0.12~0.25	3.13~6.25	50	0.5~4	0.12~1.56	6.25~12.5
厌氧菌											
脆弱拟杆菌	32	1~4.0	2~2.65	2~12.5	0.5~2	0.1~0.5	6.25~16	12.5	1.56~3.13	0.1~0.5	50
梭菌属*	4~32	0.25~8.0	0.25~3.13	1~6.25	-	0.125~2.0	0.39~6.25	-	-	0.25~0.39	1.56
其它											
绿脓杆菌	8~>128	2~8	4~8	1~8	1	0.5~1.0	1~3.13	12.5	3.13~16	0.5~2.0	0.78
肺炎支原体	-	0.0125~0.125	-	0.06~0.25	0.06	≤ 0.03	-	0.78	-	0.03	-

* 对喹诺酮敏感的金葡菌、表皮菌和溶血葡萄球菌

** 产气荚膜梭菌和艰难梭菌; MRSA/CRSA; 耐甲氧西林和环丙沙星金葡菌

4.2 发展趋势^[20~22]

4.2.1 抗菌性能的改善

近几届 ICAAC 积极呼吁开发抗非典型分枝杆菌(MAC)药物。迄今为止的报道,全世界

对于结核的初次治疗都未得到良好的作用,日本国立疗养院的河源氏认为对于用标准疗法因有多株耐药菌及副作用的问题不能完成治疗的病例,基本上可以并用的形式使用喹诺酮类,正

在开发希望对结核菌有较强活性的有盖替沙星、Du- 6851、CS- 940 等,有待于今后探讨。

4.2.2 耐药性和安全性

耐药性是所有抗感染药物面临的问题,随着抗菌作用增强,抗菌谱的扩大,使用频率也增大,导致革兰阳性菌(尤其是MRSA)、绿脓杆菌、沙雷氏菌等菌种耐药化日趋严重。尽管第四代的克林沙星、盖替沙星、Du- 6859 对耐药菌有相当活性,由于该类药物具有共同的作用靶点,但不太可能得到对喹诺酮耐药菌具有很高活性的化合物。因此,如果从耐药性问题的角度来看,可能得依靠其他抗菌剂的发展,才能从根本上予以解决。

在安全性方面,虽然第四代已经大大降低了以往喹诺酮类各种不良作用与反应,例如普利沙星降低了胃肠道反应,帕苏沙星降低了中枢神经毒性,HSR- 903 降低了与非甾体类药物的作用,巴洛沙星降低了光毒性,所以通过化学修饰目前正在开发中的新品种可能很少有以前的副作用;但另外一些可能与喹诺酮类结构本身有关的副作用,如与金属离子的相互作用,要彻底消除,前途不十分乐观。

4.2.3 扩展新的应用领域

从目前积累的资料看,喹诺酮不仅可以作为抗菌剂,而且也有抗真菌、抗肿瘤、抗病毒等作用,Du- 68569 确与两性霉素B、氟康唑等抗真菌要有明显的协同作用。

在抗肿瘤方面,Hassy 和 Hosshino 曾研究过喹诺酮体外抑制哺乳动物 Topoll 活性和体内抗肿瘤活性的关系,结果发现这些喹诺酮的抗肿瘤活性和它们形成可裂解复合物的能力之间存在着良好的相关性,其中A- 74932 是第一个报道的对实体瘤有效并且有临床应用前景的抗肿瘤喹诺酮的化合物。这种新的抗肿瘤药物和传统的细胞毒剂相比,可能提供后者的不具有的优点:降低细菌感染的机会。

尽管对这些领域的研究还不够深入和系统,其进展也不明显,但具有这些新活性的端倪在文献上已有出现,预计今后几年内这方面的报道还会增多。

参考文献

- 郭惠元. 吡酮酸类抗菌药及其发展动向. 国外医药合成药、生化药、制剂分册, 1990, 11(2): 68
- 张致平. 八十年代全合成抗生素与抗菌药的进展. 抗生素, 1985, 10(3): 131
- Scrip, 1997, 2316 16
- Scrip, 1997, 2296 17
- 吴永乐. 新氟喹诺酮抗菌药. 国外医药抗生素分册, 1996, 17(1): 51
- Piddock JVL. Mechanisms of resistance to fluoroquinolones: state-of-the-art 1992- 1994. Drugs, 1995, 49(2): 29
- Goldstein FW, Acar JE. Epidemiology of 8 quinolone resistance: europe and north and south america. Drugs, 1995, 49(2): 36
- 金毓芳. 喹诺酮类抗菌剂和耐药. 国外医药抗生素分册, 1998, 19(3): 221
- 黄怡. 常用抗菌药物耐药机制及对策. 国外医药抗生素分册, 1999, 20(1): 28
- 耿宝琴. 氟喹诺酮类药物的进展及临床评价. 国外医药合成药、生化药、制剂分册, 1995, 16(1): 24
- 许铁男. 新喹诺酮类抗菌药司帕沙星的药代动力学. 国外医药抗生素分册, 1996, 17(5): 220
- Endtz HP, Mouton JW, Den Hollander JG, et al. Comparative in vitro activity of trovafloxacin (CP- 99, 219), a new fluoroquinolone and other antibiotics against 458 gram-positive strains isolated from patients with endocarditis and other blood stream infections 36th ICAAC Abstracts, 1996
- Scrip, 1995, 2050: 21
- Scrip, 1998, 2359: 19
- Chif JM, Andrews, R Wise. Pharmacokinetics and tissue penetration of the new fluoroquinolone Grepafloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1995, 39(2): 513
- 汤仲明. 新一代沙星类抗菌药. 国外医药药学分册, 1996, 23(1): 61
- 任渝江. 新4- 喹诺酮 Du- 6859a 和 Dv- 7751a 抗肺炎链球菌的效果评价. 国外医药抗生素分册, 1998, 19(1): 59
- 鹿红. 新型广谱氟喹诺酮 CFC- 222 的体内外抗菌活性. 国外医药抗生素分册, 1998, 19(1): 75
- 马增拴. 新氟喹诺酮 CFC- 222 的体内外抗菌活性. 国外医药抗生素分册, 1998, 19(5): 400
- 杨玉社, 赵善荣, 嵇汝运等. 喹诺酮化合物研究最新进展- 抗肿瘤喹诺酮. 药学报, 1998, 33(2): 157
- Lznusi Shen, John Baranowski, Jennifer Fostel, et al. DNA Topoisomerases from pathogenic fungi: Targets for the discovery of anti-fungal drugs. Antimicrob Agents Chemother, 1992, 36: 2778
- 张致平. 喹诺酮类抗菌药研究的新进展. 中国抗生素杂志, 1995, 20(4): 79