

化疗药理学进展

基础与临床

中国药理学学会化疗药理学专业委员会

王浴生 主编

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

化疗药理学进展

基础与临床

中国药学会化疗药理学专业委员会

王浴生 主编

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

2483/01

[京] 新登字 147 号

图书在版编目 (CIP) 数据

化疗药理学进展/王浴生主编. —北京:北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社, 1994

ISBN 7-81034-405-6

I. 化… II. 王… III. 药物治疗-药理学-进展 IV. ①
R453②R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 07818 号

化疗药理学进展

王浴生 主编

责任编辑:蒋长亨

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社出版

四方计算机照排中心排版

北京管庄印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/32 印张 10.5 千字 232 插页 1 页
1994 年 10 月第一版 1994 年 10 月北京第 1 次印刷

印数: 1—2000

ISBN 7-81034-405-6/R · 404

定价: 12.00 元

前 言

在我国药理学界老前辈、中国药理学会第一任理事长周金黄教授倡导和支持下，1984年成立了“中国药理学会化疗药理学会”。值此化疗药理学会建会十周年之际，编辑出版了这本《化疗药理学进展》是适时和很有意义的。全体作者对建会十周年谨致热烈祝贺并祝愿我国化疗药理学事业蓬勃发展。

化疗药理学是药理学的重要分支。化疗药物包括抗感染药（抗菌药、抗真菌药、抗病毒药、抗结核药、抗麻风药等）、抗癌药及抗寄生虫药等，是临床最常用的药物。随着分子生物学及临床药理学等邻近学科的飞速发展，近年来化疗药理学的基本理论与基本知识有了很大发展。本书所载24篇化疗药理学研究进展的专著，在内容上既有理论深度，又有实际应用价值。

撰写本书的作者多是从事这一领域临床、教学、科研的专家、教授，还有一些战斗在化疗基础研究第一线的中、青年药理研究人员，他们所写的内容既汲取了国内外化学治疗学有影响的专著和文献资料，又结合了作者实际工作的经验与体会。这是本书的特点。

抗菌药物中近年发展最迅速、疗效最突出者为 β -内酰胺类中第三代头孢菌素与非典型 β -内酰胺类药及氟喹诺酮类药物。本《进展》对这类新药共有七篇综述，其中包括我国研制的、国际上最先上市的一种酰胺类青霉素——呋苄青霉素，以及氨曲南和亚胺配南等。作者还着重介绍与临床应用有关

的基础理论研究成果，如抗菌作用机理，细菌耐药原理及过敏反应等研究，其中包括我国学者作出的许多新贡献。

新氟喹诺酮类已成为临床重要的抗菌药物。作者较详尽地介绍了该类药物临床应用的现况，并展望了本类药物发展前景，为新品种的研制目标提供了有价值的参考意见。

结核病和麻风病是对经济落后和发展中国家仍然为害极大的疾病。作者们系统地介绍了防治这类疾病的历史概况与现状，重点叙述了联合化疗的成功经验。

疟疾和血吸虫病是严重危害热带及亚热带人类健康的寄生虫病。《进展》收录了三篇有关论文。作者较全面地论述了抗疟药国内外研究进展和值得注意的若干动向，并用较多篇幅介绍我国首创的青蒿类抗疟药的制剂、抗疟作用特点和临床应用经验。关于血吸虫尾蚴穿透皮肤机理的一些新认识和尾蚴穿透皮肤预防性药物研究进展，为预防血吸虫病药物的探寻提供了新线索。

生物技术在化疗药物基础研究及其在临床的应用，近年已获得许多卓著成果。诸如， β -内酰胺类抗生素作用靶位 PBPs 的变异、细菌外膜非特异性通道及 β -内酰胺酶与耐药性的关系研究，耐药质粒、转座子及耐药突变基因与耐药性的研究等，从分子水平多方面阐明了细菌耐药原理及其遗传学基础。环孢菌素的作用靶位环孢蛋白的研究、蒽环类抗生素结合 DNA 和影响 DNA 模板的相关研究以及 DNA 探针技术，特别是基因扩增技术 (PCR)，使人们能够从基因水平准确检测和诊断病原微生物，如对麻风、结核、钩端螺旋体、梅毒、立克次体等的研究检测方面已取得了显著成果。这些进展论文多是我国参与国际有关研究的中、青年学者撰写的，这也反映了我国化疗药理学研究已日益深入并已步入国际

交流之中。

化疗药理学涉及面很广，研究进展内容极为丰富。本《进展》篇幅有限，时间也较匆促，许多出色的研究进展与成果有待今后陆续编汇成集。本书由各个作者的专著或综述汇集而成，因各篇的体例与内容繁减等方面不尽一致，加之编者水平有限，编辑中的缺点与错误在所难免，敬希读者指正。

本书承北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社第四编辑室大力支持和具体指导。在此表示感谢。

王浴生

1993年11月于华西医科大学

目 录

1. 呋苄青霉素的研究与开发..... 李家泰 (1)
2. 氨基糖苷类抗生素在革兰阴性杆菌感染治疗中的地位
..... 朱 峰 张婴元 (27)
3. 亚胺培南的药理与临床研究进展
..... 吴文蓉 张淑华 王浴生 (38)
4. β -内酰胺类抗生素的临床应用近况 刘裕崑 (53)
5. 氟喹诺酮类抗菌药临床应用现况与展望
..... 张永信 (70)
6. 糖肽类抗生素研究的新进展
..... 张月琴 王华敦 吴 云 (76)
7. 广谱抗真菌新药氟康唑的研究进展
..... 吴绍熙 郭宁如 (86)
8. 利福霉素类抗结核药的临床应用与展望
..... 王学广 (97)
9. 恶性肿瘤病人合并感染时抗菌药物的应用
..... 马统勋 马民瑞 (105)
10. 抗生素类过敏反应及其防治的研究进展
..... 马统勋 张利蓉 (121)
11. 麻风病的化学治疗 李文忠 (132)
12. 抗疟药研究的进展 邵葆若 (148)
13. 疟疾化疗研究的几个值得注意的动向
..... 滕翥和 (156)
14. β -内酰胺类抗生素过敏反应研究进展

- 金少鸿 胡昌勤 (165)
15. 绿脓杆菌外膜非特异性通道与细菌耐
药性 李显志 王浴生 (178)
16. 革兰阴性菌 β -内酰胺酶的产生及对 β -内
酰胺类抗生素耐药的研究进展
..... 黎世能 王浴生 (197)
17. β -内酰胺酶分类的研究进展
..... 黄永茂 范昕建 (213)
18. 喹诺酮类耐药性的分子基础与临床研究
进展 钱海伦 (224)
19. 细菌耐药的遗传学基础 段传可 王浴生 (244)
20. DNA 探针杂交技术在微生物感染中的运用
..... 鲍 朗 (261)
21. 结核病化疗药理研究的现代趋势 潘毓宣 (277)
22. 环孢菌素与其胞浆内结合蛋白-环孢蛋
白研究进展 蒋天蓉 王浴生 (288)
23. 二十烷基衍生物在血吸虫感染过程中的
作用 李良宏 王浴生 (299)
24. 蒽环类抗生素结合 DNA 和影响 DNA 模
板功能的相关研究进展 李良宏 王浴生 (312)

呋苄青霉素的研究与开发

李家泰

北京医科大学临床药理研究所

呋苄青霉素 (Furbenicillin, BL-p1597) 是一种新的酰胺类广谱抗绿脓杆菌青霉素, 其化学名称为 6- (D- α [3- (2-呋喃甲酰基) 脲基] - 苯乙酰胺基) - 青霉烷酸, 其结构式见图 1。

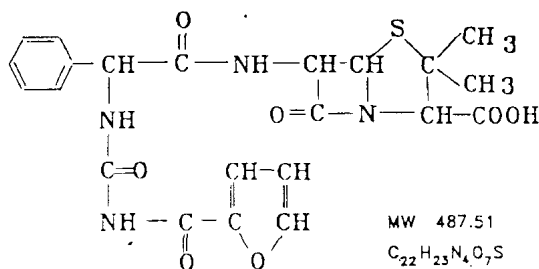


图 1 呋苄青霉素结构图

BL-p1597 于 70 年代初由美国发现。1971 年 Bodey 等^[1]报道 BL-p1654 与其同类物 BL-p1597 具有广谱抗菌活性, 体外抗绿脓杆菌作用超过羧苄青霉素。但此后一直未见到有关 BL-p1597 的研究报道。早在 1972 年初我国上海医药工业研究院与太原制药厂分别仿制出 BL-p1597, 经北京医学院一院抗菌素研究室与太原制药厂合作研究证明国产 BL-p1597 为安全有效的广谱抗绿脓杆菌抗生素, 并证明本品对绿脓杆菌

表 1 酰胺类青霉素

药物名称	化学结构式	分子式(分子量)	备注
呋苄西林(呋苄青霉素) Furbencilin(BL-p1597)		$C_{23}H_{28}N_4O_7S$ (487.51)	美国发现并初报抗菌作用于 1970 年,中国开发成功国产呋苄青霉素抗菌作用,初报 1974 年,1977 年上市;抗菌作用与临床评价报道于 1978 年,对外报道于 1979 年
阿洛西林(苯咪唑青霉素) Azlocillin(Bay 6905)		$C_{20}H_{23}N_5O_6S_2$ (461.49)	德国首次报道于 1975 年,抗菌作用报道于 1978 年;1980 年上市
美洛西林(硫苯咪唑青霉素) Mezlocillin (Bay 1353)		$C_{21}H_{25}N_5O_3S_2$ (539.58)	德国首次报道于 1975 年,抗菌作用报道于 1978 年;1980 年上市
哌拉西林(氧哌嗪青霉素) Piperacillin(T-1220)		$C_{23}H_{27}N_5O_7S$ (515.55)	美国与日本 1980 年开发上市,抗菌作用首次报道于 1978 年
呋土西林(呋苯咪唑青霉素) Furazlocillin (Bay K4999)		$C_{23}H_{28}N_6O_6S$ (570.58)	只有少数抗菌作用报道,尚未见上市报道
阿帕西林(蔡啉青霉素) Apalcillin (PC-904)		$C_{23}H_{28}N_5O_6S$ (521.55)	日本首次报道于 1976 年,抗菌作用报道于 1978 年,未见上市报道,仍在研究中

及多种革兰阴性杆菌均有强大杀菌作用，是杀菌剂。于 1977 年通过鉴定^[2,3]，命名为呋苄青霉素，并生产上市，使本品在我国开发成功并成为国际上最先上市的一个酰胺类青霉素。此后，我所对本品继续进行了深入研究，阐明了其作用机理，并在分子临床药理研究基础上证实：呋苄青霉素是国际上用于临床的同类品种中抗绿脓杆菌作用最强的一个酰胺类青霉素（表 1）。这说明本品具有重要的进一步开发的价值。现将呋苄青霉素的主要研究结果作一综述。

一、药效学研究

1. 体外抗菌作用研究结果 1974 年，北京医学院第一附属医院抗菌素研究室报道了对 BL-p1597 体外抗菌作用研究的结果^[2]。该研究测定了 BL-p1597 对临床分离致病菌 142 株的最低抑菌浓度（MIC mg/L），其中绿脓杆菌 50 株。结果发现，呋苄青霉素抑制绿脓杆菌的 MIC 范围为 3.1~50mg/L，MIC₈₀为 12.5mg/L；羧苄青霉素 MIC 范围 100~>400mg/L，MIC₈₀为 >400mg/L。

1975~1976 年，该室又用临床分离致病菌 18 种 307 株对 BL-p1597 进行了体外抗菌作用研究^[4,5]。研究结果表明，呋苄青霉素对革兰氏阳性球菌、阴性球菌和阴性杆菌，包括绿脓杆菌具有广谱抗菌活性；呋苄青霉素抑制绿脓杆菌的 MIC₈₀与 MIC₉₀分别为 12.5mg/L 与 25mg/L；而羧苄青霉素分别为 200 与 400mg/L，说明呋苄青霉素抗绿脓杆菌作用比羧苄青霉素强 16 倍；青霉素 G 敏感细菌对呋苄青霉素也高度敏感，如呋苄青霉素抑制 100%肺炎球菌与脑膜炎双球菌

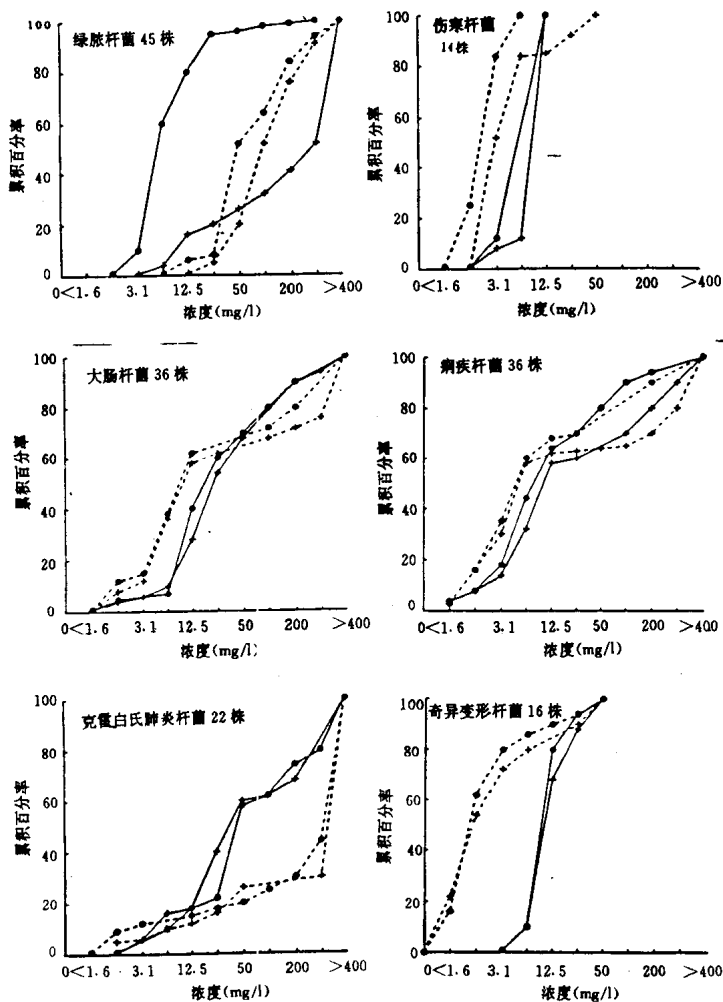


图2 呋苄青霉素与羧苄青霉素对6种阴性杆菌
MIC和MBC累积百分率比较^[4]

—·—呋苄青霉素 MIC --·--羧苄青霉素 MIC
—|—呋苄青霉素 MBC --+--羧苄青霉素 MBC

的 MIC 值分别为 0.025 与 0.05mg/L, 对粪链球菌的 MIC 为 1.6mg/L, 均明显优于羧苄青霉素。

BL-p1597 杀菌作用研究结果见图 2~4 和表 2。从图 2 可见, 呋苄青霉素对临床常见革兰氏阴性杆菌如大肠杆菌、克雷白氏肺炎杆菌、伤寒杆菌、痢疾杆菌及奇异变形杆菌的

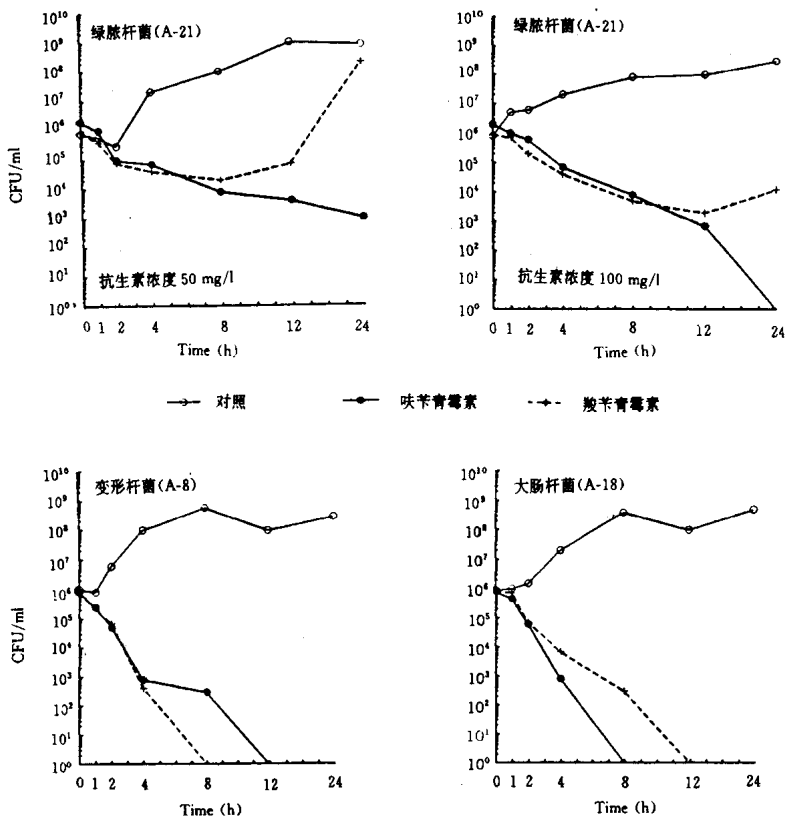


图 3 呋苄青霉素与羧苄青霉素杀菌曲线比较^[4]

MIC 与 MBC 的累积百分率曲线均很接近，与羧苄青霉素相似呈杀菌图形。图 3 用大肠杆菌 A-18 与变形杆菌所作的杀菌曲线也进一步证实呋苄青霉素对革兰氏阴性杆菌具有强大杀菌作用。图 2 中呋苄青霉素对绿脓杆菌的 MIC 与 MBC 累积百分比曲线之间有较大距离，似抑菌剂图形，国外学者曾根据 BL-p1654 的这种图形，认为这类化合物为抑菌剂。但用临床药理的观点对此图进行分析，得出了不同的判断；由图 2 中可见呋苄青霉素对绿脓杆菌 MIC 与 MBC 之间所出现的距离是因为本品对绿脓杆菌有强大的抑菌作用，并非由于杀菌作用差所造成。呋苄青霉素对绿脓杆菌的 MBC 杀菌百分率曲线与羧苄青霉素相似，且低浓度时，呋苄青霉素的 MBC 值低于羧苄青霉素的 MBC 值。我们用杀菌曲线实验证实了这一点。从图 3 绿脓杆菌的杀菌曲线可见，当呋苄青霉素与羧苄青霉素浓度均为 50mg/L 时，两药均不能将该株绿脓杆菌杀灭；当药物浓度提高到 100mg/L 时，呋苄青霉素表现了杀菌效应，而羧苄青霉素在此浓度下仍不能达到杀菌效应。临床药代动力学研究表明^[6,7]，单次静脉注射或静脉滴注呋苄青霉素（常用量每次 2.0g），血药浓度明显超过杀菌所需浓度；注射或滴注同等剂量羧苄青霉素，血药浓度达不到杀菌所需浓度。这说明呋苄青霉素不但是杀菌剂而且杀菌作用优于羧苄青霉素。图 4 表明呋苄青霉素对高度耐羧苄青霉素的绿脓杆菌仍有强大杀菌作用，并且其杀菌作用优于其它二种酰胺类青霉素^[8]。

呋苄青霉素对产酶耐药绿脓杆菌仍有较好抗菌作用^[8,9]，从表 3 可见呋苄青霉素对高度耐药绿脓杆菌的抗菌作用比羧苄青霉素强 100 倍以上。从 1970~1984 年的 10 余年期间，曾多次测定呋苄青霉素对临床分离致病菌，特别是绿脓杆菌的

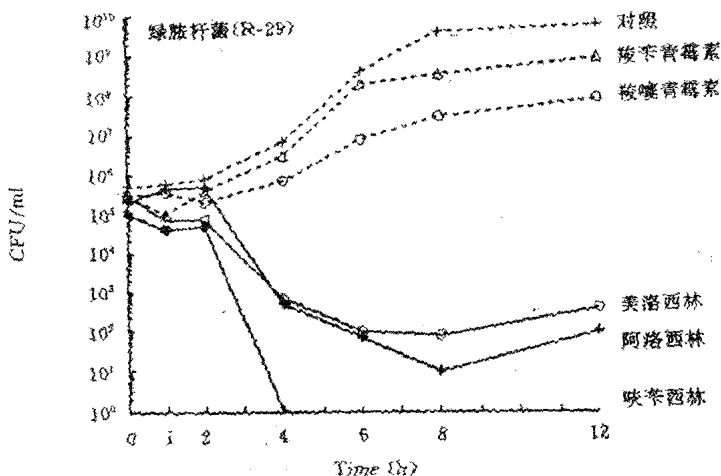


图4 五种青霉素对绿脓杆菌耐药株(R-29)杀菌曲线比较^[8]

[绿脓杆菌 R-29 羧苄 MIC > 2048mg/L]

抗生素浓度 2.0m mol/L

MIC 值, 研究结果前后基本一致^[2,4,5,6,10], 说明临床分离的绿脓杆菌对呋喃青霉素的耐药性发展比较缓慢 (表 2)^[11]。

表 2 1970~1984 年临床分离绿脓杆菌对呋喃青霉素敏感度比较^[10]

文献报道年代	著者	绿脓杆菌 (株数)	MIC (mg/L)	抑菌百分率 (%)
1970 ^[1]	Bodey GP, Stewart D	150 (美国)	12.5	69
1974 ^[2]	北京医科大学第一医院 抗生素研究室	50 (中国)	12.5	80
1979 ^[5]	Li Jia-Tai et al	50 (中国)	12.5	82
1982 ^[6]	Li Jia-Tai, Williams J. D	46 (英国)	32	90
1984 ^[10]	Yang YJ, Li JT	93 (中国)	18	80.6
			32	91.4

表 3 4种青霉素对46株绿脓杆菌体外抗菌作用比较^[8]

绿脓杆菌	株数	MIC 范围 (mg/L)			
		CBC*	FBC	AZC	MZC
羧苄敏感菌	16	32—64	2—4	2—8	8—16
羧苄中度耐药菌	20	128—512	4—16	8—32	16—128
羧苄耐药菌	10	2048— >2048	16—64	32—64	128—256

* CBC=Carbenicillin, AZC=Azlocillin,

FBC=Furbenicillin, MZC=Mezlocillin

2. 联合敏感试验结果 呋苄青霉素与多种酶抑制剂联合均呈明显协同增效作用^[12~17]。从图5和图6可见β-内酰胺酶

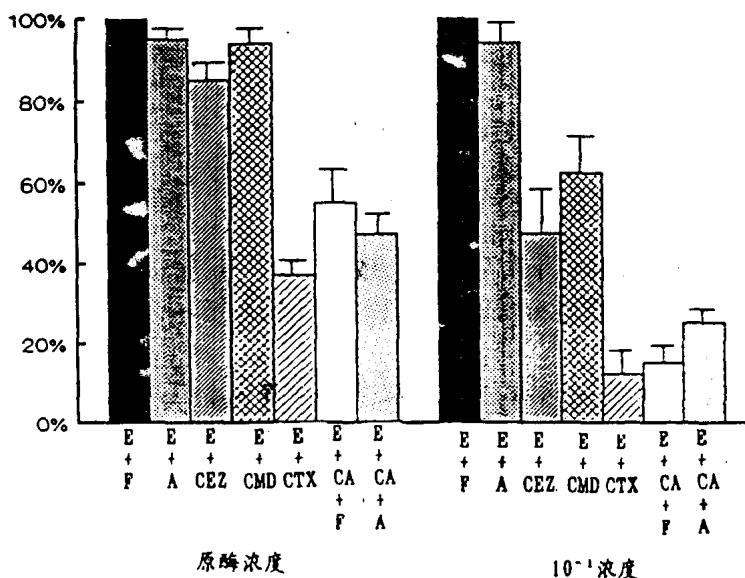


图 5 β-内酰胺酶对β-内酰胺类水解作用及克拉维酸对呋苄青霉素 [F] 和氨苄青霉素 (A) 的抑酶保护作用^[15]

E: 临床分离克雷白氏肺炎杆菌中提取的β-内酰胺酶;

CA: 克拉维酸 (酶抑制剂); F: 呋苄青霉素; A: 氨苄青霉素;
CEZ: 头孢唑啉; CMD: 头孢孟多; CTX: 头孢噻肟

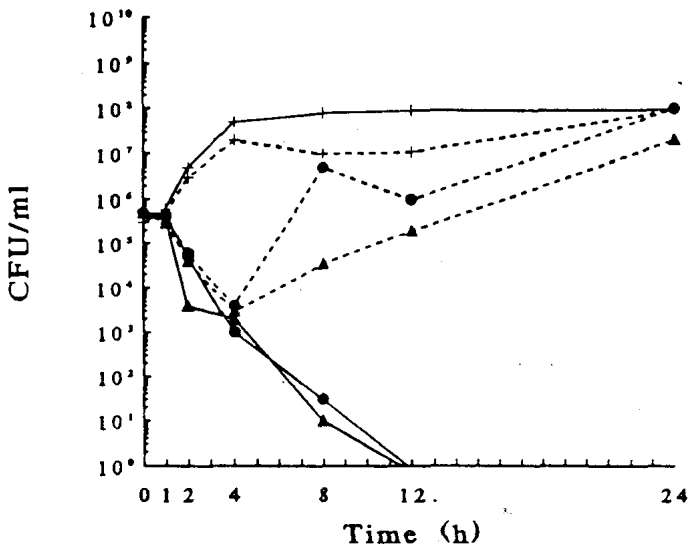


图 6 耐药大肠杆菌 78-203A 的杀菌曲线

- |—对照 --+--CA5mg/L
- 呋苄青霉素 100mg/L
- 呋苄青霉素 100mg/L+CA5mg/L
- ▲--氨苄青霉素 100mg/L
- ▲-氨苄青霉素 100mg/L+CA5mg/L

抑制剂克拉维酸 (CA) 对呋苄青霉素与氨苄青霉素均有较强的抑酶保护作用。从图 5 可见^[15], 从克雷白肺炎杆菌中提取的酶原液可水解 100% 呋苄青霉素与 96.45% 氨苄青霉素, 加克拉维酸后, 两者水解率分别降至 55.5% 与 46.2%。在 10^{-1} 酶浓度作用下两药被水解的程度相仿, CA 的抑酶保护作用比原酶作用明显。在 CA 保护下, 呋苄青霉素被酶水解的程度