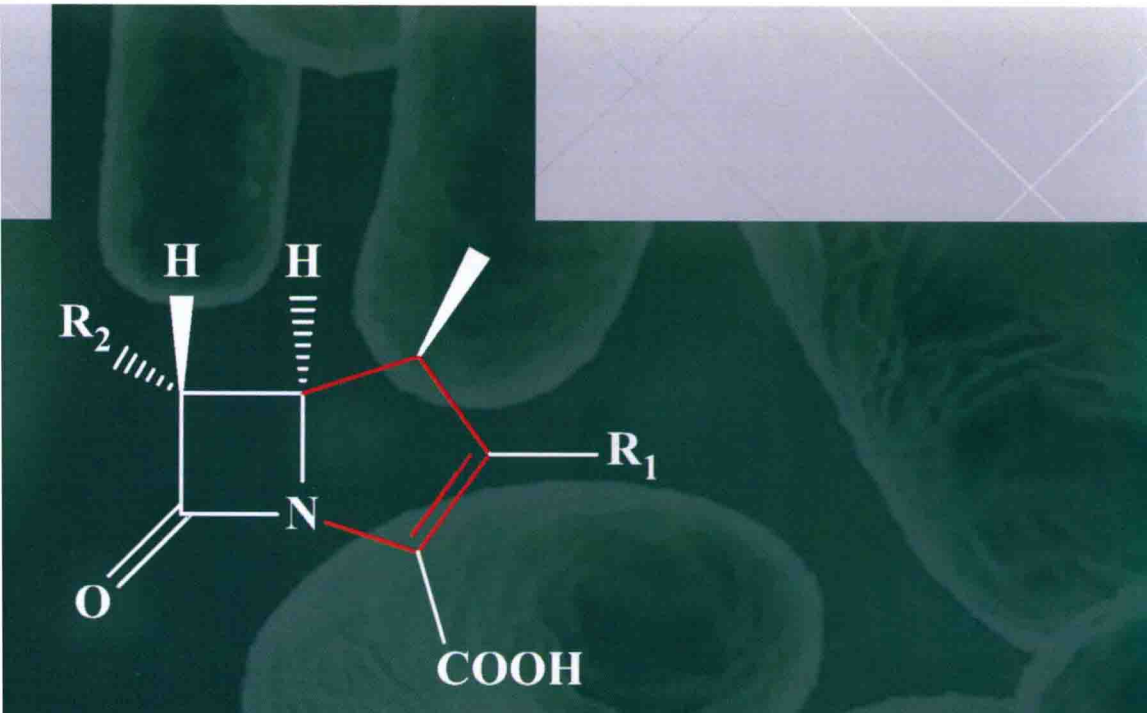
国家卫生健康委员会抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会 推荐用书

碳青霉烯类药物临床应用精要

• 主　编 / 刘又宁

• 副主编 / 王　睿　徐英春　施　毅　谢灿茂　陈良安



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

需要全本请访问 www.ertongbook.com

国家卫生健康委员会抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会 推荐用书

碳青霉烯类药物临床应用精要

主　　编　刘又宁

主　　审　王明贵　卓　超

副 主 编　王　睿　徐英春　施　毅　谢灿茂　陈良安

编　　者（按姓氏笔画排序）

于旭红　王　睿　王　瑾　王天琳　王韧韬　牛　卉　白　艳
白　楠　刘　斌　刘　漪　李　培　李朝霞　杨继勇　佘丹阳
邸秀珍　张　弨　张　雷　张　樱　张　鑫　陈良安　苑　鑫
罗益锋　周　华　赵　进　赵金红　赵铁梅　施　毅　倪文涛
徐英春　梅和坤　崔俊昌　梁蓓蓓　韩西超　鲁炳怀　谢灿茂
解立新　蔡　芸

审　　校　王　瑾　解立新　佘丹阳　崔俊昌　蔡　芸

藏書

人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

碳青霉烯类药物临床应用精要 / 刘又宁主编. —北京：人民卫生出版社，2019

ISBN 978-7-117-28492-9

Ⅰ. ①碳… Ⅱ. ①刘… Ⅲ. ①抗菌素 - 临床应用 Ⅳ. ①R978.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字（2019）第 095363 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有，侵权必究！

碳青霉烯类药物临床应用精要

主　　编： 刘又宁
出版发行： 人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址： 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮　　编： 100021
E - mail： pmph @ pmph.com
购书热线： 010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷： 三河市尚艺印装有限公司
经　　销： 新华书店
开　　本： 710 × 1000　1/16　　**印张：** 15
字　　数： 253 千字
版　　次： 2019 年 6 月第 1 版　2019 年 6 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号： ISBN 978-7-117-28492-9
定　　价： 48.00 元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

前　言

碳青霉烯类抗生素属非典型 β－内酰胺，它具有抗菌谱广、对大多数 β－内酰胺酶稳定、不易被水解、不良反应相对较少的特点，是迄今为止最优秀的抗菌药物之一。

20 世纪 70 年代中期，默克公司开发出碳青霉烯类药物最初品种——硫霉素，后经修饰改造增加了其稳定性，在 1985 年诞生了至今仍在临床广泛应用的亚胺培南。此后又相继有帕尼培南、美罗培南、比阿培南、厄他培南、多尼培南、替比培南等上市，并且对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）效果显著的托莫培南、阿祖培南等也正在研发中。

碳青霉烯类药物成功上市 30 余年来，主要对某些耐其他药物的革兰氏阴性菌导致的严重感染发挥了无可替代的作用，拯救了无数的生命，在人类抗感染事业上留下了辉煌的纪录，其功不可没。在早期应用的 20 年间，很少发现临床致病菌对碳青霉烯类药物产生获得性耐药。但近年来，耐碳青霉烯的肠杆菌科细菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等都明显增多，并有在全世界扩散蔓延的趋势。对个别耐药细菌导致的感染，碳青霉烯类药物已从昔日的“手到病除”，衍变成今日的“屡试不果”。之所以会这样，不得不说与临床医生没有很好地掌握碳青霉烯类药物适应证和药物特点、过于盲目地应用该类药物有关。

在新抗菌药物的研发远远落后于细菌耐药发展的现今，保护好如碳青霉烯类药物这样优秀的抗菌药物，进一步发挥其潜力，使其在更长的时期内继续造福于人类，是我们医务工作者不可推卸的责任。

在“国家卫生健康委员会抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会”的督促与钟南山院士亲自指导下，我们编制了本书。其主要目的就是让读者对碳青霉烯类药物的基本特性与临床最新进展能有全面、客观、透彻的了解，并用来指导抗感染临床实践。

刘又宁

2019 年 2 月

目 录

第一章 碳青霉烯类药物研发历程与结构特点 …… 1

一、碳青霉烯类药物的研发历程 …… 1

二、碳青霉烯类药物的化学结构特点与构效关系 …… 2

三、新型碳青霉烯类药物的研发前景 …… 6

第二章 碳青霉烯类药物的抗菌活性与作用机制 …… 9

一、碳青霉烯类药物的抗菌活性 …… 9

二、碳青霉烯类药物的抗菌机制 …… 14

第三章 碳青霉烯类药物耐药机制 …… 16

一、肠杆菌科细菌对碳青霉烯类药物耐药机制 …… 16

二、铜绿假单胞菌对碳青霉烯类药物耐药机制 …… 20

三、鲍曼不动杆菌对碳青霉烯类药物耐药机制 …… 23

第四章 碳青霉烯类药物药代动力学 …… 27

一、药代动力学的基本概念 …… 27

二、碳青霉烯类药物的药代动力学 …… 27

第五章 碳青霉烯类药代动力学 / 药效学特点与治疗方案优化 …… 36

一、抗菌药物药代动力学 / 药效学基本概念 …… 36

二、碳青霉烯类药代动力学 / 药效学特点 …… 37

三、按药代动力学 / 药效学原则优化碳青霉烯类治疗方案 …… 38

第六章 以碳青霉烯类为基础的联合抗菌治疗 …… 41

一、抗菌药物联合应用的原则 …… 41

二、碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染的联合抗菌治疗 …… 42

需要全本请访问 www.ertongbook.com

三、多重耐药鲍曼不动杆菌感染联合抗菌治疗 ……42
四、多重耐药铜绿假单胞菌感染联合抗菌治疗 ……43
五、抗菌药物联合应用值得关注的问题 ……44

第七章 碳青霉烯类药物与其他药物的相互作用……46
一、概述 ……46
二、主要药物相互作用 ……47

第八章 碳青霉烯类药物治疗药物监测研究进展……51
一、开展碳青霉烯类药物治疗药物监测的必要性 ……51
二、碳青霉烯类药物的治疗药物监测研究现状 ……56
三、碳青霉烯类药物治疗药物监测的实施 ……56
四、药物分析技术 ……60
五、碳青霉烯类药物治疗药物监测发展方向 ……62

第九章 碳青霉烯类抗菌药物的适应证……65
一、亚胺培南/西司他丁 ……65
二、帕尼培南/倍他米隆 ……66
三、美罗培南 ……67
四、厄他培南 ……68
五、比阿培南 ……70
六、多尼培南 ……70

第十章 碳青霉烯类药物在我国应用概况与管理规范……72
一、碳青霉烯类药物在我国应用概况 ……72
二、碳青霉烯类药物在我国的管理规范 ……73
附件1 碳青霉烯类抗菌药物临床应用专家共识 ……78
附件2 碳青霉烯类抗菌药物临床应用评价细则 ……81

第十一章 碳青霉烯类药物应用与二重感染……85
一、二重感染 ……85
二、产生二重感染的危险因素 ……85

三、如何预防二重感染 …… 89

第十二章 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌流行病学特点 …… 93

一、耐药机制 …… 94

二、流行特点 …… 94

第十三章 碳青霉烯类耐药非发酵菌流行病学特点 …… 99

一、耐药机制 …… 99

二、流行特点 …… 106

第十四章 产超广谱酶与产头孢菌素酶细菌感染与碳青霉烯类药物应用 …… 111

一、ESBLs 和 AmpC 酶的基本概念 …… 111

二、流行病学 …… 112

三、临床产 ESBLs 或 AmpC 酶肠杆菌科细菌感染的高危因素 …… 113

四、临床感染类型和诊断要点 …… 113

五、非无菌标本分离产 ESBLs 或 AmpC 酶菌的临床价值 …… 114

六、碳青霉烯类在产 ESBLs 或 AmpC 酶细菌感染治疗中的应用 …… 115

第十五章 碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染特点与抗菌药物的合理应用 …… 117

一、碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染特点 …… 117

二、碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌感染中抗菌药物的合理应用 …… 119

第十六章 鲍曼不动杆菌感染特点与碳青霉烯类药物的合理应用 …… 127

一、鲍曼不动杆菌感染特点 …… 127

二、抗菌药物在鲍曼不动杆菌感染治疗中的合理应用 …… 130

第十七章 铜绿假单胞菌感染特点与碳青霉烯类药物的合理应用 …… 134
一、铜绿假单胞菌感染特点 …… 134
二、抗菌药物在铜绿假单胞菌感染治疗中的合理应用 …… 136

第十八章 碳青霉烯类抗菌药物在社区获得性肺炎中的应用 …… 140
一、社区获得性肺炎的流行病学 …… 140
二、碳青霉烯类抗菌药物对社区获得性肺炎常见致病菌的体外抗菌活性 …… 142
三、碳青霉烯类抗菌药物治疗社区获得性肺炎的临床研究 …… 143
四、碳青霉烯类抗菌药物治疗社区获得性肺炎临床指征及相关指南推荐 …… 144

第十九章 碳青霉烯类抗菌药物在医院获得性肺炎/呼吸机相关性肺炎的应用 …… 147
一、碳青霉烯类抗菌药物的经验性治疗 …… 147
二、碳青霉烯类抗菌药物的目标性治疗 …… 150

第二十章 碳青霉烯类药物在血流感染中的应用 …… 155
一、血流感染的流行病学特点 …… 155
二、碳青霉烯类药物对血流感染常见病原菌的抗菌活性 … 157
三、碳青霉烯类药物在血流感染的应用 …… 158
四、临床指南和专家共识中关于碳青霉烯类应用的推荐 … 158

第二十一章 碳青霉烯类药物在腹腔内感染的应用 …… 161
一、腹腔内感染的流行病学特点 …… 161
二、碳青霉烯类药物对腹腔内感染常见致病菌的抗菌活性 …… 162
三、碳青霉烯类药物在腹腔内感染的应用 …… 163
四、临床指南中关于碳青霉烯类药物应用的推荐 …… 163

第二十二章 碳青霉烯类药物在中枢神经系统感染中的应用 …… 166
一、中枢神经系统感染流行病学特点 …… 166

二、碳青霉烯类药物在中枢神经系统感染中的抗菌活性及分布特点 …… 168
三、碳青霉烯类药物在中枢神经系统感染的应用 …… 169
四、相关说明书与指南的推荐 …… 170

第二十三章 碳青霉烯类药物在粒细胞缺乏伴发热治疗中的应用 …… 173
一、流行病学 …… 173
二、碳青霉烯类药物在粒细胞缺乏伴发热患者中的药代动力学 …… 174
三、碳青霉烯类药物的应用 …… 175
四、临床指南的推荐建议 …… 176

第二十四章 脓毒症患者碳青霉烯类药代动力学/药效学特点与给药方案优化 …… 178
一、脓毒症患者病理生理变化对碳青霉烯类药物药代动力学的影响 …… 178
二、如何根据药代动力学/药效学变化优化碳青霉烯类药物给药方案 …… 180

第二十五章 碳青霉烯类药物在持续肾脏替代治疗患者的应用 …… 184
一、概述 …… 184
二、持续肾脏替代治疗时碳青霉烯类药物剂量选择的影响因素 …… 184
三、持续肾脏替代治疗时碳青霉烯类药物剂量调整的临床应用研究 …… 186

第二十六章 碳青霉烯类药物在肝肾功能不良患者的应用 …… 190
一、肝功能不良对碳青霉烯类药物药代动力学的影响 …… 190
二、肾功能不良对碳青霉烯类药物药代动力学的影响 …… 191
三、肝肾功能不良患者碳青霉烯类药物的应用和剂量调整 …… 195

第二十七章 碳青霉烯类药物在特殊人群的应用 …… 196
一、概述 …… 196
二、碳青霉烯类药物在老年患者中的应用及注意事项 … 196
三、碳青霉烯类药物在新生儿及儿童中的应用及注意事项 …… 199
四、碳青霉烯类药物在怀孕及哺乳期女性中的应用及注意事项 …… 203

第二十八章 碳青霉烯类药物主要不良反应与应对策略 …… 207
一、碳青霉烯类抗菌药物主要不良反应 …… 207
二、碳青霉烯类抗菌药物不良反应应对策略 …… 209

第二十九章 临床常用碳青霉烯类药物简介 …… 213
一、亚胺培南 / 西司他丁 …… 213
二、帕尼培南 / 倍他米隆 …… 215
三、美罗培南 …… 217
四、比阿培南 …… 221
五、多尼培南 …… 223
六、厄他培南 …… 226

第一章 碳青霉烯类药物研发历程与结构特点

碳青霉烯类药物是抗菌谱广、抗菌活性较强的非典型β-内酰胺类抗菌药物，主体结构与青霉素类的青霉环相似，区别在于以碳原子替代了噻唑环上的硫原子，且C-2与C-3之间以不饱和双键相连，C-6位羟乙基侧链为反式构象。由于结构的优化，碳青霉烯类具有比青霉素类和头孢菌素类药物抗菌谱更广、抗菌活性更强和对β-内酰胺酶高度稳定的特点。

一、碳青霉烯类药物的研发历程

20世纪70年代中期，德国默克公司在筛选作用于细菌细胞壁生物合成抑制剂的过程中，从卡特利链霉菌（*Streptomyces cattlelya*）发酵液中分离得到了第一个碳青霉烯类化合物硫霉素。硫霉素具有与细菌细胞外膜青霉素结合蛋白（penicillin binding proteins，PBPs）结合的能力，通过阻碍细菌细胞壁黏肽合成，进而造成细菌胞壁缺损，菌体膨胀，细胞渗透压改变并导致细胞溶解。硫霉素对多种细菌（如大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌和脆弱拟杆菌等）产生的多数β-内酰胺酶[如超广谱β-内酰胺酶（extended-spectrum β-lactamases，ESBLs）、AmpC酶等]稳定，使其最小抑菌浓度（minimum inhibitory concentrations，MIC）较青霉素类和头孢菌素类明显下降，抗菌活性更强。因此，兼备强大杀菌作用且对β-内酰胺酶稳定的硫霉素是第一个严格意义上的碳青霉烯类抗菌药物，也是后来所有碳青霉烯类抗菌药物的始祖和合成“母板”。1976年，在第16届抗微生物制剂及化疗跨学科国际会议上，硫霉素的强大抗菌能力和对β-内酰胺酶的稳定性被公开报道，碳青霉烯类抗菌药物首次进入公众视野。但受到自身结构不稳定（pH 8.0即可水解）和当时纯化技术的影响，硫霉素的产量始终很低。种种不利因素敦促科学家们寻找结构与

需要全本请访问 www.ertongbook.com

产量更加稳定的替代物，基于硫霉素的衍生物被寄予了更高的期望。

1977年，默克公司基于对硫霉素半合成结构修饰后的第一个*N*-亚胺甲基衍生物专利获批，即亚胺培南（imipenem）。1985年上市后，至今仍是临床使用广泛、评价较高的品种之一。1994年，另一个与亚胺培南结构相似的碳青霉烯类抗菌药物帕尼培南，由第一三共株式会社研制成功并在日本率先上市。与硫霉素相同，这两种衍生物均显示出对PBPs的高亲和力和对β-内酰胺酶的稳定性，自身结构更加稳定。然而，亚胺培南可被源于肾小管上皮细胞刷状缘膜的脱氢肽酶（DHP-1）分解，帕尼培南虽然对DHP-1稳定，但易在肾皮质蓄积而导致肾毒性，因此两者必须分别与DHP-1抑制剂西司他丁或促排剂倍他米隆联合使用。同年，新一代碳青霉烯类抗菌药物美罗培南（meropenem）由住友公司成功研发并率先在意大利上市。随后，比阿培南（biapenem）、厄他培南（ertapenem）、多尼培南（doripenem）、替比培南（tebipenem）分别由惠氏、默克、盐野义和明治公司研发并先后在美国和日本上市，均获得了较高的临床评价（表1-1）。新一代碳青霉烯类抗菌药物的最大特点是在C-1β位点引入了甲基，这种修饰使得新型碳青霉烯类药物对DHP-1的稳定性大大提高，均可单独使用。

表1-1 已上市的原研碳青霉烯类药物

通用名	英文名	商品名	上市年份	研发企业
亚胺培南/西司他丁	imipenem/cilastatin	Tienamv，泰能	1985	默克
帕尼培南/倍他米隆	panipenem/betamipron	Carbenin，克倍宁	1994	第一三共
美罗培南	meropenem	Merrem，美平	1994	住友和阿斯利康
厄他培南	ertapenem	Invanz，怡万之	2001	默克
比阿培南	biapenem	Omegacin	2002	Lederle和惠氏
多尼培南	doripenem	Finibax	2005	盐野义
替比培南	tebipenem pivoxil	Orapenem	2009	明治

二、碳青霉烯类药物的化学结构特点与构效关系

（一）碳青霉烯类药物结构与对β-内酰胺酶稳定性的关系

碳青霉烯类抗菌药物的广谱高效作用与其结构特点有关。青霉素类

的C-6位和头孢菌素类的C-7位为β-顺式结构，易被β-内酰胺酶水解，而碳青霉烯类噻唑环中的硫原子被碳原子取代，2位、3位之间以不饱和双键相连，特别是C-6位为反式α-羟乙基侧链，空间位阻增大，更增加了其对β-内酰胺酶的稳定性，目前上市的碳青霉烯类药物均具有此反式构象（图1-1）。

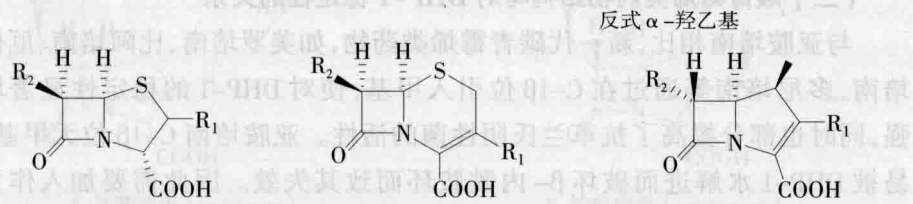


图1-1　碳青霉烯类、青霉素类及头孢菌素类母核比较

（二）碳青霉烯类药物结构与抗菌活性和自身稳定性的关系

将C-2位进行结构修饰并引入杂环取代基是近年来碳青霉烯类抗菌药物结构改造的热点方向。C-2位取代基的不同直接影响碳青霉烯类药物的抗菌活性，主要有硫取代（如美罗培南、厄他培南、多尼培南）、碳取代（如CP-5609）和三稠环碳青霉烯（如GV-118819）等方式。其中硫取代，特别是以引入吡咯烷硫醚侧链最为常见。如在C-2位侧链吡咯烷的C-5位中引入一个或多个氨基或胍基，会显著增强对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（methicillin resistant *Staphylococcus aureus*，MRSA）和泛耐药的铜绿假单胞菌的抗菌活性，如研发中的托莫培南CS-023就建立了这种结构。改变吡咯烷环上的取代基更是增强碳青霉烯类药物与细菌PBPs的亲和力和自身稳定性的常见手段，如羟乙基和芳杂族能增强对DHP-1的稳定性和抗革兰氏阴性菌活性，酰胺杂环可增强抗革兰氏阳性菌活性，胍基和苯环可提高对葡萄球菌属的活性等。近年来，人们又发现C-2位引入噻唑环比吡咯烷具有更好的抗MRSA活性，如SM-17466、SM-197436、SM-232721等，这可能与噻唑环较弱的碱性以及环中存在硫原子提高了药物的脂溶性有关。此外，C-2位引入双环能增强对β-内酰胺酶的稳定性，如厄他培南；引入二硫代氨基甲酸酯衍生物或以碳-碳键与脂溶性含氮稠环相连，并在稠环上引入含有季铵离子的化合物，也可明显提高抗MRSA的活性，如ME-1036。

C-3位取代基的碱性强弱也会影响碳青霉烯类抗菌药物的自身稳定

性。碱性越强，药物的稳定性越差，碱性越弱，则稳定性越好，降低 C-2、C-3 位取代基的碱性可以提高化合物分子自身的稳定性。与硫霉素 C-3 位的氨基相比，亚胺培南（解离常数 pK_a=9.9）、美罗培南（pK_a=7.4）、帕尼培南（pK_a=10.9）的 C-3 位均为氨基酸取代物，侧键碱性大大降低，稳定性明显提高。

（三）碳青霉烯类药物结构与对 DHP-1 稳定性的关系

与亚胺培南相比，新一代碳青霉烯类药物，如美罗培南、比阿培南、厄他培南、多尼培南等通过在 C-1β 位引入甲基，使对 DHP-1 的稳定性显著增强，同时也部分提高了抗革兰氏阴性菌的活性。亚胺培南 C-1β 位无甲基，易被 DHP-1 水解进而破坏 β- 内酰胺环而致其失效。因此需要加入作为 DHP-1 抑制剂的西司他丁可阻止其在肾内代谢，提高药效并减少肾毒性。帕尼培南与亚胺培南不同，尽管其对 DHP-1 稳定，但易在肾皮质中蓄积，单独使用时有明显的一过性肾毒性，因此需要与倍他米隆共同使用以促进其肾排泄。

（四）碳青霉烯类药物结构与毒性的关系

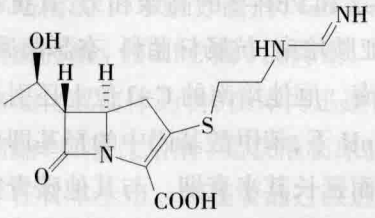
肾毒性和神经毒性（主要为诱导痉挛及癫痫发作）是碳青霉烯类药物最常见的不良反应，目前认为与 C-2 和 C-3 位侧链结构、氨基的碱性强度、羧基 - 碱基的距离及氨基团周围的空间等因素有关。如 C-2 位是否存在氨基决定了药物的碱性的强度，碱性越强，肾毒性及中枢神经毒性则越大。另外，碳青霉烯类药物的神经毒性也与其特异性结合抑制性神经递质 γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）的能力有关，亚胺培南对 GABA 的亲和力最高，是其神经系统不良反应发生率较高的原因之一。

（五）常用碳青霉烯的主要结构特点

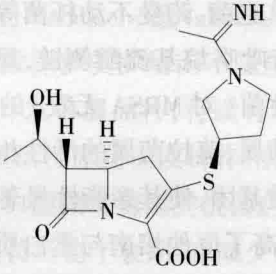
常用碳青霉烯的主要结构特点如图 1-2 所示，其中亚胺培南分子式为 $C_{12}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$，相对分子量 317.36Da。亚胺培南是在硫霉素结构的基础上，将 C-3 位末端的氨基改造成为 *N*- 甲酰亚胺衍生物，从中得到稳定性较好的，第一个应用于临床的碳青霉烯类药物。亚胺培南对细菌 PBPs 及其亚型的高度亲和无特异性，对临床上常见革兰氏阴性需氧菌、革兰氏阳性需氧菌（对 MRSA 无效）及厌氧菌均具有良好的杀菌活性。

帕尼培南分子式为 $C_{15}H_{21}N_3O_4S$，相对分子量 339.41Da，是 C-2 位上有乙酰亚胺吡咯环结构的碳青霉烯类药物，主要作用于 PBP-2 与 PBP-3。帕尼培南对各种细菌产生的 β- 内酰胺酶稳定，对包括金黄色葡萄球菌（对 MRSA 无

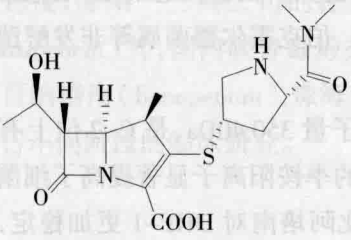
效）的革兰氏阳性菌和包括铜绿假单胞菌的革兰氏阴性菌引起的感染均显示出广泛、良好的疗效，对厌氧菌也有较好的活性，其抗菌作用与亚胺培南基本等同。



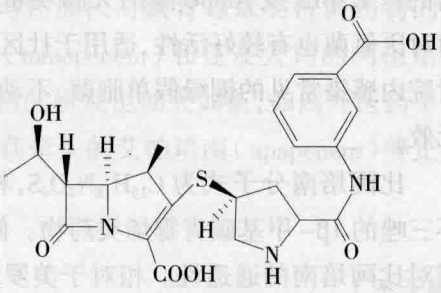
A. 亚胺培南（imipenem）



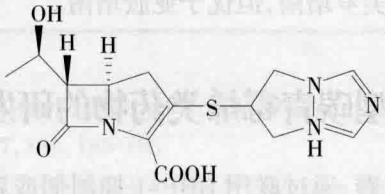
B. 帕尼培南（panipenem）



C. 美罗培南（meropenem）



D. 厄他培南（ertapenem）



E. 比阿培南（biapenem）

图 1-2　国内常用碳青霉烯类药物的结构特点

美罗培南分子式为 $C_{17}H_{25}N_3O_5S$，相对分子量 383.46Da。C-1β 位的甲基，增强了美洛培南对 DHP-1 的稳定性和抗革兰氏阴性菌活性。与亚胺培南相比，美罗培南在 C-2 位引入了吡咯烷 -3- 硫基。有研究认为，吡咯烷 -3- 硫基与碳青霉烯类药物的 PBPs（特别是 PBP-3）的亲和力有关。如亚胺培南主要作用于大肠埃希菌的 PBP-1、PBP-2、PBP-3、PBP-4、PBP-5 和 PBP-6 及铜绿假单胞菌的 PBP-1、PBP-2、PBP-4 和 PBP-5，使细胞破裂后形成内毒素较少的球状体。而美罗培南主要作用于大肠埃希菌和铜绿假单胞菌

的 PBP-1、PBP-2 和 PBP-3，使细胞破裂后形成丝状体变或芽状突起的原生质变。

厄他培南分子式 $C_{22}H_{25}N_3O_7S$，相对分子量为 475.515Da，是相对窄谱（对铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等非发酵菌无效）、长效的碳青霉烯类药物。其 C-2 位有吡咯烷基硫醚侧链，显示出对 PBP-2 和 PBP-3 的高亲和力，其抗革兰氏阳性菌（对 MRSA 无效）的活性略弱于亚胺培南，抗肠杆菌科、奈瑟菌属、嗜血杆菌属、莫拉菌属的活性相当于亚胺培南。厄他培南的 C-2 位上还引入了苯甲酸基团，使其亲脂性显著提高。生理 pH 下，苯甲酸基团中的羟基即可电离，提高了厄他培南与蛋白质的结合率进而延长其半衰期。与其他碳青霉烯类抗菌药物相比，厄他培南对 ESBLs 或 AmpC 酶的稳定性稍差，但对临床分离的产 ESBLs 或 AmpC 酶的大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌依然敏感。厄他培南对厌氧菌也有较好活性，适用于社区获得性感染。需要注意的是，厄他培南对院内感染常见的铜绿假单胞菌、不动杆菌属、伯克霍尔德菌属等非发酵菌均无效。

比阿培南分子式为 $C_{15}H_{18}N_4O_4S$，相对分子量 350.40Da，是 C-2 位上有双环三唑的 1β- 甲基碳青霉烯类药物。侧链上的季铵阳离子显著提高了细菌外膜对比阿培南的通透性。相对于美罗培南，比阿培南对 DHP-1 更加稳定，对革兰氏阳性菌的活性（对 MRSA 无效）弱于亚胺培南，但优于美罗培南，对革兰氏阴性菌的活性弱于美罗培南，但优于亚胺培南。

三、新型碳青霉烯类药物的研发前景

就目前上市品种来看，通过联用 DHP-1 抑制剂或者结构改造优化，已基本避免了碳青霉烯抗菌药物被 DHP-1 分解。现存问题主要有以下三点：一是部分品种的中枢神经毒性仍需关注。除亚胺培南外，厄他培南、美罗培南引起的癫痫或痫性发作也时有报道。二是对 MRSA 无效，以及由于部分革兰氏阴性菌产生的碳青霉烯酶（如金属酶、KPC 酶等）的水解作用而导致的耐药限制了现有碳青霉烯抗菌药物的使用。三是现有品种（除厄他培南外）半衰期短，消除快，临床需要一天两次至多次用药。

充分考虑市场现有品种的特点及细菌耐药情况的变化，今后碳青霉烯类抗菌药物的主要研发方向将以在保持对 DHP-1 稳定的基础上，寻找对多重耐药菌有效且低毒的新品种与能提高患者依从性的新剂型为主。一是要增强对

MRSA 的活性和对碳青霉烯酶的稳定性。在研碳青霉烯类抗菌药物中，托莫培南和阿祖培南的体外抗 MRSA 效果显著，主要与其对 MRSA 的 PBP-2a 的高亲和性有关。二是要通过新型酶抑制剂的研发以加强对已上市品种的保护和应用。如 2017 年经 FDA 批准在美国上市的 Vabomere 是 vaborbactam 与美罗培南的 1∶1 组方制剂，vaborbactam 能够有效保护美罗培南不受丝氨酸 β-内酰胺酶（如 KPC 酶）的降解。三是要继续开发口服品种，将碳青霉烯类药物酯化成前体药物，在体内迅速被酯酶水解成活性原药而发挥作用。泰比培南酯（即替比培南）是获准临床应用的第一个口服碳青霉烯类抗菌药物，2009 年在日本上市。四是要通过改进药物结构，延长药物半衰期，在减少给药频次的情况下保证药效。已上市的碳青霉烯类药物中，厄他培南的半衰期最长。

近年来，很多世界知名制药企业均在加快对碳青霉烯类抗菌药物的研发速度，除第一三共公司的托莫培南（tomopenem）和住友公司的阿祖培南（razupenem）外，国内碳青霉烯类原研药的研发也如火如荼，如四环医药牵头的百纳培南（benapenum）、珠海亿邦制药牵头的艾帕培南（apapenem）等正在进行不同阶段的临床研究。

（王天琳）

参考文献

[1] EL-GAMAL MI, BRAHIM I, HISHAM N, et al. Recent updates of carbapenem antibiotics. Eur J Med Chem, 2017, 131: 185-195.

[2] PAPP-WALLACE KM, BONOMO RA. New β-Lactamase Inhibitors in the Clinic. Infect Dis Clin North Am, 2016, 30(2): 441-464.

[3] 仲兆金，刘浚．新的碳青霉烯类抗生素．中国抗生素杂志，2004，29(4)：196-202.

[4] 蒋旭东，袁哲东，俞雄，等．碳青霉烯类抗生素结构修饰的研究进展．中国医药工业杂志，2007，38(9)：664-672.

[5] HIROUCHI Y, NAGANUMA H, KAWAHARA Y, et al. Preventive effect of betamipron on nephrotoxicity and uptake of carbapenems in rabbit renal cortex. Jpn J Pharmacol, 1994, 66(1): 1-6.

[6] RODLOFF AC, GOLDSTEIN EJ, TORRES A. Two decades of imipenem therapy. J Antimicrob Chemother, 2006, 58(5): 916-929.

[7] HORII T, ICHIYAMA S, OHTA M, et al. Relationship between morphological changes and endotoxin release induced by carbapenems in Pseudomonas aeruginosa. J Med Microbiol,

需要全本请访问 www.ertongbook.com