第一章　抗感染药物分类及其研究进展

近年来，抗感染药物的研究获得了一定的进展。20世纪90年代各国首次应用的抗细菌抗生素共24种，其中有头孢菌素14种，碳青霉烯2种，青霉烯1种，β－内酰胺酶抑制剂复合剂1种，氨基糖苷与大环内酯各2种，安莎类和新链阳菌素类抗生素各1种。新合成抗菌药上市的共15种，包括氟喹诺酮类化合物13种，噁唑烷酮类化合物及二氢叶酸还原酶抑制剂各1种，还有一批正在研究开发中。

书中用到的缩略语如下：

MRSA 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；MSSA 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌；MSCNS：甲氧西林敏感凝固酶阴性葡萄球菌；MRSE 耐甲氧西林表皮葡萄球菌；MSSE 甲氧西林敏感表皮葡萄球菌；VRE 耐万古霉素肠球菌；VRSA 耐万古霉素金黄色葡萄球菌；PRSP 耐青霉素肺炎链球菌；MRCNS 耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌。

第一节　青霉素类抗生素

通过抑制细菌胞浆膜外线形多糖肽链的交叉联结以最后形成细胞壁黏肽这一过程，从而使细胞壁缺损，细菌破裂、溶解而死。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

此类药物为杀菌剂，抗菌谱较广，疗效高，安全性好，副作用少，临床应用量大，品种多，发展快。

20 世纪 90 年代前，应用于临床的青霉素类主要有抗革兰阳性菌的窄谱青霉素类：青霉素 G、青霉素 V 等；耐青霉素酶的青霉素类：甲氧西林(Methicillin)、新青Ⅱ(Oxacillin)、氯唑西林(Cloxacillin)、双氯西林(Dicloxacillin)、氟氯西林(Flucloxacillin)等；广谱青霉素类：氨苄西林(Ampicillin)、羟氨苄青霉素(Amoxiclin)等；对绿脓杆菌有效的青霉素类：羧苄西林(Carbenicillin)、磺苄西林(Sulbenicillin)、呋苄西林(Furbenicillin)、阿洛西林(Azlocillin)、美洛西林(Mezlocillin)、哌拉西林(Piperacillin)等；主要抗革兰阴性菌的青霉素类：美西林(Mecillinam)、替卡西林(Ticarcillin)、替莫西林(Temocillin)等。

20 世纪 90 年代至今，只有他唑西林(Tazocillin)1 个品种，是由不可逆的竞争性 β－内酰胺酶抑制剂他唑巴坦(Tazobactam)与哌拉西林以 1∶8 组成的复方制剂。

第二节　头孢菌素类抗生素

与青霉素类同为 β－内酰胺类抗生素，杀菌机制相同。疗效高，副作用少。

20 世纪 90 年代以前应用到临床的头孢类主要有一代头孢噻酚(Cephalothin)、头孢噻啶(Cephaloridine)、头孢唑啉(Cefazolin)、头孢硫脒(Cefathiamidine)等，口服品种有头孢甘氨(Cephaloglycin)、头孢氨苄(Cephalexin)、头孢拉定(Cephradine)、头孢羟氨苄(Cefadroxil)、头孢克罗(Cefaclor)等；二代头孢孟多(Cefamandole)、头孢替安(Cefotiam)、头孢呋肟(Cefuroxime)、头孢西丁(Cefoxitin)、头孢美唑(Cefmetazole)等；三代头孢噻肟(Cefotaxime)、头

孢唑肟(Ceftizoxime)、头孢甲肟(Cefmenoxime)、头孢三嗪(Ceftriaxone)、头孢他啶(Ceftazidime)、头孢哌酮(Cefoperazone)、头孢克肟(Cefixime)等。

在20世纪90年代上市的有14种新头孢菌素。即三代头孢菌素7种头孢地嗪(Cefodizime)、头孢地尼(Cefdinir)、头孢布烯(Ceftibutin)和口服品种头孢帕肟酯(Cefpodoxim proxetil)、头孢他美酯(Cefetamet pivoxil)、头孢托仑酯(Cefditoren pivoxil)、头孢卡品酯(Cefcapene pivoxil)另外头孢替安酯(Cefotiam hexetil)为酯型前药,性能为二代头孢丙烯(Cefprozil)、氯碳头孢(Loracarbef)性能为一代,均为口服品种四代头孢菌素4种头孢匹罗(Cefopirome)头孢吡肟(Cefepime)、头孢唑兰(Cefozopran)、头孢瑟利(Cefoselis)。

本类药物多数不耐酸,需注射给药,但少数如头孢氨苄、头孢拉定、头孢羟氨苄及头孢氯氨苄、头孢克肟等可口服给药,吸收后广泛分布于机体各组织、体液包括关节腔液及心包积液中。脑脊液中以头孢呋肟、头孢三嗪、头孢噻肟、头孢哌酮、头孢他啶等浓度较高。胆汁中以头孢哌酮为最高,次为头孢三嗪及其他头孢菌素前列腺中以头孢呋肟及第三代头孢菌素分布较多。第三代头孢菌素还可透入眼房中。头孢菌素主要经肾排泄,多数$T_{1/2}$较短,0.5~2 h,惟头孢三嗪长,可达8 h。

头孢一、二、三代相比,抗革兰阴性菌渐增强,而对革兰阳性菌的作用下降。头孢一代(先锋Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ及头孢羟氨苄)对革兰阳性菌大于二、三代,对绿脓杆菌无效,对酶不稳定,对肾脏有一定的毒性,半衰期短头孢二代中头孢呋肟及头孢孟多对革兰阴性菌有一定增强,但对绿脓杆菌作用仍较弱头孢三代(头孢噻肟、头孢三嗪、头孢他啶、头孢哌酮、头孢唑肟、头孢地嗪等)具有广谱,对革兰阴性菌作用加强,对绿脓杆菌作用增强,但对革兰阳性菌的活性不如一、二代头孢,对β-内酰胺酶较稳定,组织穿透力强,在脑

脊液中达到一定的治疗浓度，肾毒性小等优点。其中头孢地嗪还具有独特的免疫调节作用。

头孢地尼抗革兰阳性菌的活性优于头孢克洛，对肠球菌亦有中等程度的抗菌作用。头孢布烯对化脓性链球菌、肺炎链球菌等革兰阳性菌的活性不如头孢克洛，两者抗革兰阴性菌的活性均与头孢克肟相似。口服吸收率高于头孢克罗，但受进食影响。三代中的酯型前药口服后在体内经酯酶迅速完全地水解成原药，形成较高的血药浓度，头孢帕肟酯、头孢他美酯、头孢托仑酯与头孢卡品酯的 $T_{1/2}$ 依次为 1.8 h，2.7 h，1.17 h，1.12 h，餐后服药吸收优于空服给药。

四代头孢菌素对青霉素结合蛋白有高度亲和力，可通过革兰阴性菌外膜孔道迅速扩散到细菌周质并维持高浓度，对 β－内酰胺酶亲和性与诱导性较低，对染色体介导和部分质粒介导的 β－内酰胺酶稳定，因而对革兰阳性菌、阴性菌、厌氧菌显示广谱抗菌活性。与以往的三代相比，增强了抗革兰阳性菌的活性，特别对链球菌、肺炎链球菌等有很强活性，头孢匹罗和头孢唑兰对一般头孢菌素不敏感的粪链球菌亦有较强作用，头孢瑟利还有较强的抗 MRSA 活性。这些品种对弗劳地枸橼酸杆菌、阴沟肠杆菌有较强活性，抗绿脓杆菌作用均可与头孢他啶匹敌。静脉注射或肌内注射四者均可形成较高的血药浓度，消除半衰期依次为 1.65～1.72 h，1.3～2.3 h，1.8～2 h 与 2.3 h。

头孢菌素类抗生素近年研究的主要方向为：

(1)提高抗革兰阳性菌、绿脓杆菌与厌氧菌活性，寻找新一代头孢菌素 ①抗革兰阳性菌(包括 MRSA、肠球菌等)活性有所增强的有 CP－6674、DQ－2556、LB－10827、MC－2306、MC－2331、MC－02479(RWJ－54428)、OPC－20000、TOC－39 等 ②抗绿脓杆菌有所增强的有 Cefolidin(E－1014)、Ceflurenam(E－1077)、FK－578、CP－6679 而 GR－69153 和 MT－0703－S 等十余种在侧

链上带有儿茶酚和羟基吡啶酮结构的化合物可经由铁传导体系介导，通过绿脓杆菌外膜，对鲍林蛋白变异的耐亚胺培南的绿脓杆菌也有作用。

（2）大力开发口服头孢菌素 E-1101、S-1090 和前药型的 MY-22561、MY-249902、KY-020、HR-916、SPD-153、SC-004、Ro-41-3399 等口服吸收好，半衰期也有所延长。

（3）探索具有双重作用的头孢菌素 连接头孢菌素与作用机制不同的喹诺酮类抗菌药，以期扩展抗菌谱，增强抗菌活性和改善药代动力学性能，已报道的化合物有十余种。

第三节 碳青霉烯类抗生素

碳青霉烯类抗生素是一组新型 β-内酰胺类抗生素，特点为抗菌谱广，对革兰阳性菌、阴性菌、需氧菌、厌氧菌都有很强的抗菌活性，而且对 β-内酰胺酶稳定。

其结构特点为青霉烷母核 1 位的硫被碳取代，而且在 2 位具有双键。此种结构复合了青霉素的五元环和头孢菌素的共轭双键活化 β-内酰胺环的作用 另外，6 位羟乙基侧链为反式构象，与通常青霉烯顺式结构显著不同，其通过孔道进入革兰阴性菌的外层胞质的速率比传统的 β-内酰胺类大 10~20 倍，能结合所有类型的青霉素结合蛋白，并具有持续的抗生素后效应。与其他 β-内酰胺类抗生素相比，临床主要致病菌对碳青霉烯类的耐药明显的比广谱头孢菌素类、青霉烯类和单环酰胺类抗生素的耐药性低。

20 世纪 80 年代开始应用的亚胺培南（Imipenem）是临床评价最高的第一个用于临床的碳头孢烯类药，其抗菌谱极广，对革兰阴性菌、阳性菌、绿脓杆菌及厌氧菌均有很强抗菌活性 对 β-内酰胺酶稳定，在体内可被肾去氢肽酶（DHP-1）降解，需与去氢肽酶

需要全本请访问 www.ertongbook.com

抑制剂西司他丁（Cilastatin）合用，即为泰能，半衰期较短（0.92 h）。不良反应少，偶可引起癫痫发作，老年、糖尿病、有癫痫史及神经系统疾病患者不宜用

20世纪90年代上市的新碳青霉烯有2种，另有完成临床评价待上市的1种：帕尼培南（Panipenem，1994年上市）、美洛培南（Meropenem，1994年上市）及比阿培南（Biapenem，待批）。

帕尼培南与亚胺培南同样，对革兰阳性菌与阴性菌、需氧菌与厌氧菌都有强力抗菌作用，对各种临床分离菌株的 MIC_{90} 值：金葡菌与MRSA为1.56 μg/ml与25 μg/ml，优于亚胺培南；大肠杆菌、肺炎球菌、流感杆菌、阴沟肠杆菌、吲哚阳性与阴性变形杆菌、枸橼酸杆菌、沙雷菌、类杆菌为0.20～1.56 μg/ml，与亚胺培南相同或稍强；绿脓杆菌为12.5 μg/ml，不如亚胺培南。给药500 mg，C_{max} =41.5 μg/ml，$T_{1/2}$ =1 h，AUC=45.2 μg·h/ml。对β-内酰胺酶稳定，并有抑酶作用。对家兔的肾毒性低于头孢噻啶，为进一步提高其安全性，制成与有机离子运送抑制剂β-苯甲酰氨基丙酸（Betamipron，倍他米隆）1∶1的复合物制剂，治疗1 325例各科感染的有效率为81.1%，细菌清除率单独感染为87.8%，混合感染为79.1%，副作用占3.3%。

美洛培南为1位上带有甲基的碳青霉烯，对β-内酰胺酶高度稳定，对人肾去氢肽酶-1也稳定，因而可单用。抗菌谱与抗菌活性均与亚胺培南相似，并有一定的抗生素后效应。对大部分革兰阳性菌、阴性菌及厌氧菌高度敏感，对耐亚胺培南的绿脓杆菌有效，易透入菌体，用于治疗CNS与多重耐药的严重感染，癫痫发生率<0.05%。静脉注射500 mg，30 min后 C_{max} 为25～30 μg/ml，$T_{1/2}$ 为1 h，24 h尿中排泄60%～70%，人血清蛋白结合率为13%。治疗1 543例各科感染，有效率为86.2%，细菌清除率为79.0%，出现副作用的占1.8%。

比阿培南：1-甲基碳青霉烯，对肾去氢肽稳定，抗需氧革兰阳

性菌的活性稍低于亚胺培南,抗阴性菌、厌氧菌的活性与亚胺培南的相同或稍强。对 β - 内酰胺酶稳定，并有抑制作用，静脉滴注 300 mg,C_{max} 为 17.1 μg/ml,$T_{1/2}$ 为 1 h,24 h 尿中排泄 60%~70%。治疗 1 255 例各科感染,有效率 87.7% ,细菌清除率 85.6% ,副作用占 2.2% ,未出现中枢神经症状。

当前研究方向为在保持对肾去氢肽酶稳定的基础上，改善性能。

(1)增加抗绿脓杆菌活性　DX - 8739、BO - 2502　抗绿脓杆菌的作用比亚胺培南强 4~6 倍,S - 4661 对亚胺培南、美洛培南无亲和力的 PBP - 2a 有一定的亲和力，在绿脓杆菌感染试验模型上的效果优于后两者。BMS - 181139 在 1 位上引入碱性基团，可通过鲍林蛋白以外通道透过绿脓杆菌膜，故对亚胺培南的耐药菌亦有效。ER - 35785 在 2 位上连有吡咯烷基羟甲基吡咯烷硫基，对绿脓杆菌的 MIC_{90} 为 3.13 μg/ml。

(2)增强抗 MRSA 的活性　BO - 3482 抗 MRSA 的活性与万古霉素相同,L - 695256 对 MRSA 的 MIC_{90} 达 2 μg/ml。E - 1010 不仅抗 MRSA ,而且对 PRSP，耐喹诺酮的金葡菌和绿脓杆菌均有较强作用。

(3) 改善体内动态，延长半衰期如 BO - 2727 的半衰期为 1.5 h,L - 749345 为 5 h 等。

(4)发展口服品种　CS - 834、DZ - 2640、L - 084、Sanfetrinem hexetil 与 GV - 118819 等,均为酯型前药,口服吸收良好,在体内迅速水解成原药而发挥作用。

(5)探索具有双重作用的碳青霉烯如 RO - 25 - 0993 等。

第四节　青霉烯类抗生素

青霉烯类抗生素与碳青霉烯相似,为非典型 β－内酰胺类抗生素,具有抗菌谱广(包括对 β－内酰胺酶产生菌)、抗菌活性强等特点,但化学性质不如碳青霉烯类,且在体内易产生低分子硫化物,是 β－内酰胺中惟一对静态细菌也有杀菌作用的一类抗生素。

1997 年开始有呋罗培南(Fropenem,试验时编号为 SY－5555)在日本首先上市,现完成临床评价的还有 2 种利替培南酯(Ritipenem acexil 试验时编号为 PC/TA－891)、TMA－230。

呋罗培南抗菌谱广,特别对金葡菌、粪链球菌等革兰阳性菌与脆弱类杆菌等厌氧菌的抗菌作用明显优于头孢替安酯、头孢特仑酯、头孢克肟、头孢克罗等口服头孢菌素,抗革兰阴性菌活性与其他头孢菌素相似,但对绿脓杆菌无作用。对一般头孢菌素耐药的阴沟杆菌、弗氏枸橼酸杆菌等也有良好作用,空腹口服 150 mg,C_{max}为 2.36 μg/ml,$T_{1/2}$为 1 h,AUC 为 3.95 μg·h/ml,12 h 尿中排出仅 5%,在粪便中未检出,估计大部分在消化道中分解。治疗 1 506例各科感染,有效率为 80.3%,不良反应占 5.9%。

此类药物当前研究主要动向如下:

(1)继续探索稳定的化合物　利替培南酯已完成临床评价,抗菌活性与呋罗培南相似,抗需氧性与厌氧性革兰阳性菌(包括肠球菌)与阴性菌活性强,对绿脓杆菌亦无效。对青霉素酶、头孢菌素酶、羟亚胺头孢菌素酶Ⅰ(CXase Ⅰ)稳定,可被 CXase Ⅱ分解。TMA－230 亦为酯型前药,抗菌作用与呋罗培南、利替培南酯相似,但对流感杆菌感染的有效率仅为 40%,不如呋罗培南(67.8%)与利替培南酯(80.6%)。可口服的 Men－10700 对阿莫西林敏感与耐药的流感杆菌与呼吸道其他病原菌、对临床分离的

产超广谱 β－内酰胺酶（ESBL）或能诱导头孢菌素酶的多重耐药性革兰阴性菌有良好的抗菌活性。

（2）探索注射用青霉烯　萨洛培南（Sulopenem，CP－70429）对金葡菌、表葡菌、化脓性链球菌、肠球菌、肠内细菌科的活性优于亚胺培南，对厌氧菌亦有较强作用。

（3）探索具有双重作用的青霉烯　Ro－25－0447 是青霉烯与氟罗沙星相连的化合物，对 MRSA、大肠杆菌、阴沟肠杆菌、绿脓杆菌、脆弱类杆菌等有较强的抗菌活性。

第五节　单环 β－内酰胺类和氧头孢烯类

单环 β－内酰胺类是一类具有单环的内酰胺抗生素，20 世纪 90 年代以前主要有 2 个品种 氨曲南（Aztreonam）、卡芦莫南（Carumonam），特点为对革兰阴性菌有较强大抗菌活性，对绿脓杆菌的抗菌活性强于头孢噻肟与头孢哌酮，比头孢他啶稍差 对厌氧菌弱，对革兰阳性菌作用更小 但对 β－内酰胺酶稳定。研究新品种的方向放在提高其抗革兰阳性菌及厌氧菌方面。如已临床试验的格拉莫南（Glaximonam）、奥西莫南（Oximonam）、哌拉莫南（Pirazomonam）和泰格莫南（Tigmonam）等，90 年代以来一直在探索。

氧头孢烯类为 β－内酰胺的一种，但不同于青霉素与头孢菌素类，其母核结构有所变化。临床已应用的主要品种有拉氧头孢（Latamoxef）、氟氧头孢（Flomoxef）等。

第六节　β－内酰胺酶抑制剂与其复方制剂

细菌对 β－内酰胺类抗生素耐药性主要是因产生 β－内酰胺

酶，水解抗生素的 β－内酰胺环所致。寻找 β－内酰胺酶抑制剂，合用 β－内酰胺酶抑制剂与 β－内酰胺抗生素，可以克服产酶性细菌的耐药性。

根据底物与酶抑制剂的作用类型可将已知的 β－内酰胺酶分为 4 型：A、B、C 和 D 型。其中 A、C 和 D 型酶的活性中心是丝氨酸，A 型酶主要是 TEM 和 SHV 酶，相对分子质量约为 29 000，优先水解青霉素类抗生素；C 型酶主要是由阴沟杆菌、枸橼酸杆菌、铜绿假单胞菌及克雷伯杆菌等所产生的，相对分子质量约为 39 000，优先水解头孢菌素类抗生素；D 型酶包括 OXA、PSE2，对反应底物的特异性还未被充分认识；B 型酶的活性中心至少含有一个锌离子，称为金属 β－内酰胺酶，不仅对青霉素和头孢菌素类敏感，而且能分解包括碳青霉烯在内的迄今为止所有类型的 β－内酰胺类抗生素。

已应用于临床的 β－内酰胺酶抑制剂有克拉维酸（Clavulanic acid）、舒巴坦（Sulbactam）和他唑巴坦（Tazobactam，三唑巴坦）3 种。常用的复方制剂有 7 种：阿莫西林＋克拉维酸钾（2∶1 或4∶1，安灭菌，Augmentin）、替卡西林钠＋克拉维酸钠（15∶1，特美汀，Timentin）、氨苄西林钠＋舒巴坦钠（2∶1，优立新，Unasyn）、头孢哌酮钠＋舒巴坦钠（1∶1，舒哌酮，Sulperazono）头孢噻肟钠＋舒巴坦钠（1∶1，舒噻肟，Sulotaxime）和 20 世纪 90 年代上市的哌拉西林钠＋他唑巴坦钠（8∶1，他唑西林，Tazocillin）。他唑巴坦抑酶的广度和深度均优于克拉维酸与舒巴坦，对临床上重要的金葡菌产生的青霉素酶、革兰阴性菌产生的 TEM、SHV 等质粒介导和染色体介导的 β－内酰胺酶均有强力的抑制作用。可使产酶性耐药菌由对哌拉西林耐药变为敏感。治疗复杂性尿路感染的有效率为 81.4%；单用哌拉西林仅为 61.1%；又以泰能作随机对照治疗腹腔感染，他唑西林的有效率为 92.7%，明显高于泰能的 69%。

克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦对 A 型与 D 型 β－内酰胺酶（即

Buch－Jacoby－Medeiros分类中的 2 类酶)都有很强抑制作用,但克拉维酸不能抑制 C 型 β－内酰胺酶(即 CmpC 酶),舒巴坦只有微弱作用，他唑巴坦稍强。3 种 β－内酰胺酶抑制剂对 B 型 β－内酰胺酶(即金属 β－内酰胺酶) 均无抑制作用。急需对 B 型与 C 型酶有作用的 β－内酰胺酶抑制剂。

近年来发现一些颇具特色的新的 β－内酰胺酶抑制剂,如青霉烷砜 Ro48－1220、青霉烯 BRL－42715、单环 β－内酰胺 Ro48－1256 和 SYN－2190、绕丹宁(rhodanine)衍生物 RWJ－157479 和 RWJ－313598 都能强力抑制 C 型 β－内酰胺酶,青霉烷砜 CL－186195 和 CL－18665 对金属 β－内酰胺酶有强力抑制作用，6－(2－吡啶基)－亚甲基青霉烷酸砜、6－(2－吡啶基)－亚甲基头孢烯酸砜和碳青霉烯 J－110441 不仅对金属 β－内酰胺酶,而且对 A 型与 C 型 β－内酰胺酶都有抑制作用。非 β－内酰胺类化合物巯基乙酸衍生物 SB－213079、SB－214751、SB－214752 和硫代吡啶二羧酸衍生物 LL－10G568－α 及 β 能与锌络合,抑制金属 β－内酰胺酶。

这些复方制剂对呼吸道致病菌中（产酶和不产酶菌株）葡萄球菌及部分肠杆菌科细菌中产酶株所致感染、厌氧菌或需氧及厌氧菌混合感染(如口腔颌面感染、肺脓肿、腹腔及盆腔感染等)适用。其中加用替卡西林、头孢哌酮、哌拉西林的复方制剂对绿脓杆菌有效。

第七节　β－内酰胺类抗生素增强剂

最近发现 β－内酰胺类抗生素增强剂（β－Lactam potentiator)。MC－270252,MC－200616 与 β－内酰胺合用时可使 MRSA 的 MIC 下降 500 倍,但对非 β－内酰胺类抗生素无增效作用（表 1

需要全本请访问 www.ertongbook.com

-1)。

表 1-1 β-内酰胺类抗生素抗 MRSA 的 MIC 值变化

化合物	药 物	药物本身的 MIC (μg/ml)	加入增强剂的 MIC (μg/ml)
β-内酰胺类	邻氯西林	512	0.5
	头孢唑啉	256	0.125
	头孢他啶	256	4
	亚胺培南	32	0.003
非β-内酰胺类	万古霉素	4	2
	环丙沙星	64	32

第八节 氨基糖苷类抗生素

自 1944 年发现链霉素以来，一系列的氨基糖苷类药物(Aminoglycosides, AGS) 已迅速开发应用。此类药物的作用原理为对敏感菌蛋白质合成的 3 个阶段均起阻断作用，最终造成菌体核蛋白体耗竭及蛋白合成受阻，细胞膜通透性增加，膜内物质外漏，加速菌体死亡，为静止期杀菌剂。属剂量依赖型，杀菌作用与峰浓度有关，抗菌谱广，抗菌活性强，品种多，是临床使用率较多的一种抗生素，其主要副作用为耳、肾毒性及神经肌肉阻断作用。在碱性环境中杀菌作用增强，钙镁离子抑制其抗菌活性。

20 世纪 90 年代前应用于临床的氨基糖苷类抗生素有具有抗结核作用的链霉素(Streptomycin) 、卡那霉素(Kanamycin) 具有抗绿脓杆菌的庆大霉素 (Gentamicin) 妥布霉素(Tobramycin) 、小诺

霉素(Micronomicin)、西梭霉素(Sisomicin)、丁胺卡那霉素(阿米卡星,Amikacin)、双去氧卡那霉素 B(地贝卡星,Dibekacin)、异丝氨酰庆大霉素(异帕米星 Isepamicin)、N-乙基西梭霉素(奈替米星,Netilmicin);抗革兰阳性菌及阴性菌,但不抗结核杆菌与绿脓杆菌的氨基糖苷类有核糖霉素(Ribostamycin)、卡那霉素 B(Bekanamycin)、福提霉素(Astromicin,Fortimicin)具有特定用途的氨基糖苷药大观霉素(Spectinomycin,用于淋球菌感染的治疗)、新霉素(Neomycin主要局部应用)、巴龙霉素(Paromomycin,肠道用)。

20 世纪 90 年代问世的有阿贝卡星(Arbekacin)是地贝卡星(Dibekacin,双去氧卡那霉素 B)的 1 位氨基被(S)-4-氨基-2-羟基丁酰化的衍生物,不易受氨基糖苷钝化酶侵袭,对更多的氨基糖苷耐药菌有作用,抗革兰阳性菌及阴性菌活性比阿米卡星强,而与地贝卡星相似,特别对 MRSA 有强大的抗菌力,MIC_{50} 与 MIC_{90} 为 0.39 μg/ml 与 1.56 μg/ml,是一抗 MRSA 的氨基糖苷药。依替米星(Etimicin,爱大霉素)是庆大霉素 C_1a 的 1-位氨基乙酰化产物。抗菌谱与奈替米星相似,抗菌活性优于庆大霉素、阿米卡星与奈替米星,对庆大霉素耐药菌的敏感率高于奈替米星,对 MRSA 亦有较强的作用,8 μg/ml 以下浓度可以抑制 66% 的菌株。静脉滴注 100 mg、150 mg,C_{max} 达 11.3、14.6 μg/ml,$T_{1/2}$ 为 1.5 h,24 h 尿中以原型排出 80%。治疗各科感染 608 例,有效率为 87.4%,细菌清除率为 89.4%,不良反应占 8.1%。耳、肾毒性较低,是一安全有效的氨基糖苷药。

此类药物的毒副作用主要表现在耳、肾毒性及神经肌肉阻滞作用。根据动物实验知其强弱顺序为耳毒性(听神经及前庭神经毒性)庆大霉素 > 西索霉素 > 妥布霉素 > 地贝卡星 > 卡那霉素 > 小诺霉素 > 阿米卡星 > 链霉素 > 核糖霉素。肾毒性按强弱分为 4 组 巴龙霉素、庆大霉素、地贝卡星 > 妥布霉素、西索霉素、小诺霉素 > 卡那霉素、阿米卡星 > 链霉素、核糖霉素。神经肌肉阻滞作

用庆大霉素＞链霉素＞卡那霉素＞阿米卡星＞异帕米星。

第九节　大环内酯类抗生素

大环内酯类抗生素抗菌作用机制为抑制细菌蛋白质的合成，抑菌药。

大环内酯类抗生素是一类由 14、15、16 个碳原子组成的大环内酯为特点的抗生素，20 世纪 90 年代前上市的主要有 14 元环的红霉素（Erythromycin）、竹桃霉素（Oleandomycin）、无味红霉素（Erythromycin Estolate，依托红霉素）、琥乙红霉素（Erythromycin Ethylsuccinate）、罗红霉素（Roxithromycin）；15 元环的阿奇霉素（Azithromycin）；16 元环的交沙霉素（Josamycin）、柱晶白霉素（Leucomycin 白霉素、吉他霉素 Kitasamycin）、麦迪霉素（Midecamycin）、螺旋霉素（Spiramycin）、麦白霉素（Meleumycin）、乙酰螺旋霉素（Acetyl spiramycin）、乙酰麦迪霉素（美欧卡霉素，Miocamycin）、罗他霉素（丙酸柱晶白霉素 Rokitamycin）；20 世纪 90 年代上市的有克拉霉素（Clarithromycin）、地红霉素（Dirithromycin）。

此类药最早于 1952 年从土壤样本的一种红链霉菌株中分离出来的窄谱、抗阳性球菌抗生素，一直被用来治疗耐青霉素金黄色葡萄球菌感染和链球菌感染，特别用于青霉素过敏患者首选，红霉素对支原体、衣原体、军团菌均有强大的抗菌活性，对肺炎支原体与军团菌感染均有较好的疗效。克拉霉素与地红霉素，抗菌活性与抗菌谱与红霉素基本相同，由于对酸稳定，改善了药代动力学性质，从而增强了疗效。但这些新红霉素衍生物的耐药性与过去的大环内酯无太大差异，而且也都有诱导耐药作用。

碱性环境中抗菌活性增强，早期大环内酯类抗生素多数口服不耐酸，常作为对青霉素耐药金葡菌和过敏的替代物，用于轻、中

度感染。胃肠道反应重，酯化物可致肝毒性 不可与 β－内酰胺类、氯霉素和林可霉素类合用。红霉素、麦迪霉素、交沙霉素、螺旋霉素目前耐药性增强 罗红霉素在血和组织中的浓度高，不良反应轻 阿齐霉素对革兰阳性球菌作用差，对流感杆菌作用加强，半衰期长，可每天 1 次给药，对性病有效，后遗作用长，可达 2 周 克拉霉素对幽门螺杆菌活性最高，还是军团菌的首选药。

当前研究动向主要是继续修饰结构，以期改善耐药性。值得注意的品种有：

(1)酮内酯(Ketolides) 即 3 位为酮基的新的 14 元大环内酯，使其具有 2 个以上的作用点，对过去的大环内酯耐药菌有较好的作用，如 RU－004、TE－802、TE－810、HMR－3562、Telithromycin(HMR－3647)、HMR－3787、ABT－773、A－1957730 等。其中 ABT－773 对呼吸道主要致病菌（包括肺炎支原体、嗜肺军团菌等)都有很强作用，而且对外排型的(mef) 和质粒介导型的(erm) 大环内酯耐药菌亦有高度的抗菌活性。

(2)酰内酯(Acylides) TEA－0769 抗金葡菌活性比克拉霉素强 2 倍，抗粪链球菌强 16 倍，对红霉素耐药的金葡菌、链球菌亦有作用，对高度耐药的肺炎球菌活性较差，体内动态也优于克拉霉素。FMA－122 抗流感杆菌的活性比阿奇霉素强 2 倍(MIC 为 0.78 μg/ml)，抗革兰阳性菌（包括红霉素耐药的肺炎链球菌）比阿奇霉素强 4 倍(MIC 为 0.025～0.78 μg/ml)，FMA－199 与 FMA－481 对红霉素耐药的肺炎链球菌具有较好的抗菌活性，与 HMR－3647 相似。

(3)去氢内酯(Anhydrolides) 在 $C_2－C_3$ 间引入双键的 A－179461 活性低于 RU－004，但 A－185685，A－197800 活性高于 RU－004 而且对耐药菌有效。

(4)大环内酯－4－氨碳酸酯(4－Carbamate macrolides) 14、15 元环大环内酯的 4－氨碳酸酯对呼吸道革兰阳性菌与阴性菌包

括大环内酯耐药性肺炎球菌有较强活性。CP－544372 对革兰阳性耐药菌体外活性与 Telithromycin 相同，动物试验优于后者，血药浓度高，半衰期长达 6.5 h。

第十节　四环素类抗生素

此类药为快速抑菌剂，抑制蛋白质的合成。

20 世纪 90 年代前应用的四环素主要有天然产物 金霉素、土霉素（Oxytetracycline）、四环素（Tetracycline）、去甲基金霉素 半合成品有：甲烯土霉素（Metacycline）、去氧土霉素（Doxycycline，强力霉素或称多西环素）、二甲胺四环素（Minocycline，米诺环素）、吡咯烷甲基四环素（Rolitetracycline）、胍哌四环素（Guamecycline）。此类药可沉积于骨、牙齿，导致牙齿黄染，骨骼发育不良，学龄前儿童、妊娠妇女、哺乳妇禁用 首选用于衣原体感染、立克次体病、支原体肺炎、回归热、布鲁菌病、霍乱。

此类药物的耐药性严重，耐药机制主要有二 药物外排与作用靶位的改变。为克服耐药问题，作了进一步的探索。

1. 天然物筛选　从放线菌 Dactylosporangium 发酵液中分离出 4 种 Dactylocycline，其结构为在 6 位上连有糖的新的四环素，只对耐四环素的革兰阳性菌有作用，然而去掉糖的苷元仍与四环素交叉耐药。

2. 外排泵抑制剂探索 在 6 位上连有亲脂性烷硫甲基的米诺环素衍生物具有抑制外排作用，与多西环素合用对耐四环素的大肠杆菌、金葡菌有协同作用。外排耐药性复敏剂（Efflux resistance reverser）UK－57562 为吲哚类衍生物，可使四环素对耐药性大肠杆菌的 MIC 下降 4～8 倍，对溶血巴氏杆菌、出血败血巴氏杆菌的 MIC 下降 8～32 倍。

3. 从结构修饰来寻找半合成四环素　研究发现，在四环素的9位上连有二甲基甘氨酰氨基的甘氨酰四环素类（Glycylcyclines Lederle）中的 DMG－MINO 与 DMG－DMDOT，对起源于核糖体保护与外排机制的耐药菌都有作用。动物实验也显示良好效果。叔丁基甘氨酰米诺环素（TBG－MINO，GRA－936）对临床重要致病菌（包括耐四环素、糖肽与氟喹诺酮的革兰阳性菌）有广泛的活性，对 MRSA、PRSP、VRE 作用优于万古霉素、Synerced 与 Linezolid，在 ≥0.12 μg/ml 的低浓度下，即可抑制四环素的高度耐药菌（MIC≤128 μg/ml），而且口服吸收好，$T_{1/2}$ 长达 36 h。

第十一节　抗耐甲氧西林金葡菌（MRSA）、耐青霉素肺炎链球菌（PRSP）和耐万古霉素肠球菌（VRE）抗生素

1. 糖肽类抗生素的研究　糖肽类抗生素万古霉素和替考拉宁是控制 MRSA 等重症感染的特效药。替考拉宁作用机制与万古霉素相似，抑制细胞壁黏肽的合成，同时也间接影响细胞膜的合成 在结构上与万古霉素相似，能进入吞噬细菌的中性粒细胞内而起杀菌作用 抗菌谱亦相似，对革兰阴性菌无效 肾损伤及过敏反应的发生率较万古霉素为低。替考拉宁主要用于严重的肠球菌感染，而万古霉素主要用于治疗葡萄球菌感染。替考拉宁的半衰期较万古霉素更长，每日给药一次即可，但需首剂加倍用药。有人认为 对临床 MRSA、MRSE、肠球菌及难辨杆菌等菌株感染时，应先考虑应用万古霉素治疗，只有药敏证明细菌对替考拉宁敏感时才用它。推荐给药方案为口服 200 mg/次，每日 2～4 次 肌内注射或静脉注射，成人首次 400 mg，以后 200～400 mg/d，严重感染首日 6～12 mg/(kg·d) 以后 6 mg/(kg·d) 轻、中度肾功能损害 200～400 mg/(1～2 d)，严重肾功能损害 200～400 mg/(2～3 d)。

需要全本请访问 www.ertongbook.com