

文章编号 :1672-3384(2005)-02-0011-05

从 ICAAC 看抗菌药物的发展趋势

【作者】 肖永红

北京大学临床药理研究所 (北京 100083)

【中图分类号】 R978.1

【文献标识码】 B

美国微生物学会主办的年度跨学科抗微生物药物与化疗会议 (Interscience Conference on Antimicrobial Agents & Chemotherapy, ICAAC), 是有关抗微生物药物、感染、化疗研究的一次盛会, 无论制药企业还是研究机构和科研人员, 大多充分利用该会展示最新研究成果, 每年有上万名来自全球从事相关研究的医学、药学、生物学、管理等各方面人员参加该会议, 参加商业展出的制药企业也囊括了全球各大抗感染领域的巨头。他们通过展览、专题会议、卫星会议发布自己的研究成就, 大量处于临床研究的新抗菌药物与处于临床前阶段的化合物也在会议上报道。应该说, 每年的 ICAAC 是新型抗感染药物全新登场的舞台, 通过会议, 可以全面了解抗感染药物研究开发方向。

2004 年第 44 届 ICAAC 在美国华盛顿举办, 通过参加会议与参观展览, 感受到现阶段国际抗感染药物研究具有如下特点:

1 新上市抗菌药物逐年减少, 短期内不会有太多的抗菌药物上市

今年会议没有新上市抗菌药物发布, 各制药企业所展示的都是近年来已经在临床使用的药物, 如利奈唑啉 (linezolid)、链阳霉素 (synercid)、达托霉素 (daptomycin)、卡泊芬净 (caspofungin)、micafungin、厄他培南 (ertapenem) 等; 处于各期临床研究的药物有甘酰胺环素类替加环素 (tigecycline)、喹诺酮类 DX-619、wck771、加雷沙星 (garenoxacin)、糖肽类 telavancin、oritavancin、dalbavancin, 碳青霉烯类多尼培南 (doripenem)、抗真菌药物阿尼芬净 (anidulafungin)、泊沙康唑

(posaconazole)、瑞扶康唑 (ravuconazole) 等。

2 通过对现有药物结构修饰获得的新型抗菌药物(化合物)报道较少

主要集中在头孢菌素类、喹诺酮类、大环内酯类个别品种。在头孢菌素中, 开发研究重点在于针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)、超广谱 β 内酰胺酶 (ESBLs) 等耐药菌; β 内酰胺酶抑制剂与碳青霉烯类也属于研究热点, 化合物有 PPI-0903、CAB-175、SM-216601、ME-1036、KHW 系列化合物, 以及辉瑞公司研究的 6-羟烷基青霉烷磺等。BAL-9141 为具有抗革兰阳性菌活性的广谱头孢菌素, 抗葡萄球菌、肺炎链球菌与铜绿假单胞菌的活性分别与链阳霉素、万古霉素、头孢他啶相当。SM-216601 为日本住友制药合成的具有抗 MRSA 活性的 1β -甲基碳青霉烯。

近年来新出现的抗菌药物正成为研究热点, 如酮内酯类、噁唑烷酮类、链阳霉素类等。

JNJ-17069546 为强生公司开发的 6-氨基甲酸酯酮内酯化合物, 该化合物抗肺炎链球菌活性较泰利霉素 (telithromycin) 强 2~4 倍, 抗流感嗜血杆菌活性与泰利霉素相当, 对卡他莫拉菌 MIC (0.5mg/L) 为泰利霉素 2 倍; 小鼠肺炎链球菌感染口服与皮下注射的 ED₅₀ 分别为 4.8mg/kg、1.6mg/kg, 而泰利霉素为 14mg/kg、4.7mg/kg。另外尚有新酮内酯, 包括 6-11 桥接双环酮内酯 (EP-13420)、15-氨基酮内酯等。

新型噁唑烷酮类化合物有 OCID0050、RBx8700、RBx7644 (ranbezolid)、DA-70218 等, 为印度 Orchid、Ranbaxy 与韩国 Dong-A 公司合

成。OCID0050 抗链球菌活性与利奈唑烷相当, 抗肠球菌活性为利奈唑烷的 4~8 倍、万古霉素的 8~64 倍、链阳霉素的 8 倍、达托霉素的 4 倍。DA-70218 对 MRSA、耐万古霉素肠球菌 (VRE)、耐青霉素肺炎链球菌 (PRSP) 等耐药阳性菌 MIC 为 0.25~<1mg/L, 是利奈唑烷的 1/4~1/2, 小鼠金黄色葡萄球菌感染 ED₅₀ 也是后者的 1/8~1/2。

3 抗真菌药物

在会议展出并受到卫星会议关注的抗菌药物中, 抗真菌药物占较大比例, 新抗真菌药物主要集中在棘白素类 (echinocadins) 与唑类药物, 化合物有 BAL8557 等。

4 抗病毒药物

抗病毒药物仍然是国外制药企业所追逐的目标, 特别是抗 HIV 药物是每届会议的重头戏。

5 抗菌药物

抗菌药物的研究开发主要围绕耐药菌, 特别是耐药革兰阳性菌进行, 如 MRSA、PRSP、耐药结核等。无论 β 内酰胺类、喹诺酮类、大环内酯类、甘酰胺环素、糖肽类等, 研究重点都在于抗耐药菌活性的探索 (如前述)。新型抗结核化合物有 R207910 (二芳香喹啉类, diarylquinolines)、LL-4858 (吡咯衍生物, pyrrol)、PA-824 (硝基咪唑吡喃类, nitroimidazopyran) 与 SQ-109 (二胺类, diamine) 等, 均对耐药结核具有抗菌活性。

6 新抗菌药物开发重点

随着基础科学研究进步, 寻找新的抗菌靶位以及新的先导化合物将成为下一轮抗菌药物开发重点。有关可能成为新靶位的细菌结构和针对现有抗菌靶位的新化合物在会上已有报道。新靶位包括细菌脂肪酸合成酶 (抑制化合物如 CG400329)、对阴性菌至关重要的细菌 III 型蛋白分泌系统 (抑制化合物如 JNJ10278385)、t-RNA 合成酶 (抑制化合物如 REP8839)、细菌肽脱醛基酶 (PDF), 其中对 PDF 具有抑制作用并且有可能成为临床应用药物的化合物较多, 如 LBM-415、NVP PDF-713 等。LBM-415 对下列微生物的 MIC (mg/L) 分别为: 肺炎

链球菌 1, 金黄色葡萄球菌 2, 肠球菌 4, 流感嗜血杆菌 4, 卡他莫拉菌、幽门螺杆菌、拟杆菌 0.5, 支原体 <0.015, 肠杆菌科 >128。MIC 值与临床多种常用抗菌药物接近, 并且其抗菌活性不受细菌耐药性影响。新抗菌物质研究则有抗菌多肽、反义核酸等, 而新型抗菌药物研发手段包括高通量筛选技术、蛋白组学方法等。

7 新兴工业国家步入抗菌药物开发领域

抗菌药物开发中心已不再局限在美国、日本, 新兴工业国家正步入抗菌药物开发的领域。本次会议上, 韩国、印度有较多化合物报道, 相反, 已往的抗菌药物开发巨头已先后停止抗菌药物的研发, 如美国礼来、施贵宝、雅培等。当然, 个别新药品研发公司又有上佳表现, 如 Vicuron, 在本次会议上报道药物包括抗真菌药 anidulafungin、糖肽类药物 dabavancin、林可酰胺类 VIC-105555、PDF 抑制剂 LBM-415, 以及噁唑烷酮类化合物。

表 1 Tigecycline 的体外抗菌活性

细菌	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀
苯唑西林敏感	<0.12~1	0.25	0.5
金黄色葡萄球菌			
苯唑西林耐药	<0.12~1	0.25	0.5
金黄色葡萄球菌			
青霉素敏感	0.008~4	0.06	0.5
肺炎链球菌			
青霉素中介	0.008~4	0.06	1
肺炎链球菌			
青霉素耐药	0.015~8	0.06	1
肺炎链球菌			
无乳链球菌	0.015~1	0.06	0.5
草绿色链球菌	<0.03~0.25	0.06	0.12
万古霉素敏	0.06	0.12	
感尿肠球菌			
万古霉素耐	0.06	0.06	
药尿肠球菌			
氨苄西林耐药	0.06~2	1	2
流感嗜血杆菌			
大肠埃希菌	0.03~4	0.12	0.25
克雷伯菌属	0.06~8	0.5	1
奇异变形杆菌	0.25~16	4	4
沙门菌属	0.12~2	0.5	0.5
志贺菌属	0.03~0.5	0.12	0.25
沙雷菌	0.12~8	1	2
枸橼酸菌	0.12~4	0.25	0.5
肠杆菌属	0.06~8	0.5	2
脆弱拟杆菌	<0.01~>16	1	8
弯曲菌	<0.06~0.25	<0.06	0.12

8 部分药物简介

下面就部分处于临床研究阶段药物做一简要介绍。

8.1 Tigecycline

Tigecycline 为美国惠氏公司开发的四环素衍生物，具有超广谱抗菌作用，对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌以及临床常见耐药菌具有抗菌活性，但对铜绿假单胞菌、变形杆菌抗菌作用较弱（见表1）。

Tigecycline 100mg 负荷剂量后 50mg 静脉滴注，药代动力学参数： C_{max} 819.4 μ g/mL， $AUC_{0\sim12}$

2 185 (μ g · h)/mL，Cl 229mL/(h · kg)， V_{ss} 6.53L/kg， $T_{1/2}$ 44.9h，同期水泡液的浓度为血药浓度的 74%。

Tigecycline 治疗皮肤软组织感染，与万古霉素/氨曲南对照，治疗组有效率 83.3%~100%，对照组为 73.5%~90.7%；治疗腹腔感染的有效率 tigecycline 为 73.3%~100%，依米培南为 70.6%~96.6%；细菌清除率均在 90%左右。患者对本品耐受性良好，不良反应发生率约 3%，主要为头痛、发热以及消化道反应。

表 2 DX-619 体外抗菌活性比较

细菌	药物	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	细菌	药物	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀
甲氧西林敏感	DX-619	<0.004~0.06	0.008	0.015	甲氧西林耐药、	DX-619	<0.004~0.015	0.008	0.008
金葡菌	左氧沙星	0.12~8	0.25	0.5	环丙沙星敏感	左氧沙星	0.12~0.25	0.25	0.25
	莫西沙星	0.03~2	0.06	0.12	金葡菌	莫西沙星	0.015~0.06	0.03	0.06
	万古霉素	1.0~2	1	1		万古霉素	1.0~2	2	2
甲氧西林耐药、	DX-619	0.03~1	0.06	0.5	甲氧西林耐药	DX-619	0.008~0.5	0.06	0.12
环丙沙星耐药	左氧沙星	4.0~>128	8	>128	凝固酶阴性	左氧沙星	0.25~128	8	32
金葡菌	莫西沙星	1.0~64	2	32	葡萄球菌	莫西沙星	0.06~64	1	4
	万古霉素	0.5~2	1	2		万古霉素	1.0~4	2	2
青霉素不敏感	DX-619	0.008~0.06	0.03	0.03	化脓性链球菌	DX-619	0.008~0.015	0.008	0.015
肺炎链球菌	左氧沙星	1.0~2	1	2		左氧沙星	0.25~2	0.5	1
	莫西沙星	0.12~0.5	0.25	0.5		莫西沙星	0.12~0.5	0.25	0.5
	万古霉素	0.25~1	0.5	0.5		万古霉素	0.25~1	0.5	0.5
粪肠球菌	DX-619	0.03~0.5	0.06	0.25	屎肠球菌	DX-619	0.03~4	1	2
	左氧沙星	1.0~128	2	32		左氧沙星	1.0~128	16	64
	莫西沙星	0.12~16	0.25	8		莫西沙星	0.25~64	8	32
	万古霉素	1.0~4	1	2		万古霉素	0.5~2	1	1
万古霉素	DX-169	0.015~4	0.25	2	大肠埃希菌	DX-169	0.015	0.03	1
耐药肠球菌	左氧沙星	0.5~64	16	64		左氧沙星	0.015~32	0.06	4
	莫西沙星	0.12~32	4	8		莫西沙星	0.015~32	0.06	8
	万古霉素	8.0~>128	>128	>128		依米培南	0.06~0.5	0.12	0.5
肺炎克雷伯菌	DX-169	0.03~1	0.06	0.12	卡他莫拉南	DX-169	0.008~0.06	0.015	0.03
	左氧沙星	0.015~2	0.06	0.12		左氧沙星	0.03~0.06	0.03	0.06
	莫西沙星	0.06~2	0.12	0.25		莫西沙星	0.03~0.12	0.06	0.06
	依米培星	0.12~0.5	0.12	0.25		依米培星	0.12~2	1	1
环丙沙星敏感	DX-169	0.25~2	1.0	1.0					
铜绿假单胞菌	左氧沙星	0.25~2	0.5	1.0					
	莫西沙星	0.25~4	2.0	2.0					
	依米培星	0.5~32	2.0	16.0					

8.2 DX-619

DX-619 为日本第一制药开发的 6-去氟喹诺酮, 具有广谱抗菌活性, 特别对革兰阳性菌抗菌作用突出 (见表 2), 现处于 I 期临床阶段。猴静脉、口服给药 (20mg/kg) 后药代动力学参数为 C_{max} 12.3mg/L、3.7mg/L, AUC_{0-24} 64.4(mg·h)/L、37.5(mg·h)/L, $T_{1/2}$ 3h, 绝对生物利用度 58.2%, 蛋白结合率 53.4%。动物革兰阳性菌感染保护实验显示, 该药细菌清除率、有效率等优于左氧沙星、万古霉素、利奈唑烷, 动物毒理研究表明 DX-619 安全性良好。

8.3 Oritavancin

Oritavancin 为半合成糖肽类抗生素, 抗菌谱与万古霉素相似, 但抗菌活性更强, 对耐药菌有效; MIC_{90} 对葡萄球菌 (包括耐苯唑西林菌株) 为 2~4, 对耐万古霉素葡萄球菌为 0.25, 对肺炎链球菌为 0.015, 对万古霉素敏感与耐药粪肠球菌分别为 1 和 2, 对万古霉素敏感与耐药屎肠球菌为 0.25 和 1mg/L。健康人静脉输注 800mg 后, C_{max} 、 AUC_{0-24} 、 $T_{1/2}$ 分别为 137mg/L、1 111(mg·h)/

表 3 anidulafungin 体外抗菌活性比较

真菌	药物	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀	细菌	药物	MIC 范围	MIC ₅₀	MIC ₉₀
白色念珠菌	anidulafungin	<0.008~0.12	0.03	0.06	近平滑念珠菌	anidulafungin	0.12~8	2	4
	两性霉素 B	0.12~2	1	1		两性霉素 B	0.12~1	1	1
	氟康唑	<0.12~128	0.25	0.5		氟康唑	0.25~64	1	2
	伊曲康唑	0.016~2	0.06	0.12		伊曲康唑	0.03~1	0.25	0.5
热带念珠菌	anidulafungin	<0.008~2	0.03	0.06	光滑念珠菌	anidulafungin	0.016~0.25	0.06	0.12
	两性霉素 B	0.25~2	1	1		两性霉素 B	0.25~2	1	2
	氟康唑	0.25~64	1	2		氟康唑	1.0~128	8	64
	伊曲康唑	0.06~1	0.25	0.5		伊曲康唑	0.25~>16	1	2
克柔念珠菌	anidulafungin	0.03~0.12	0.06	0.06	葡萄牙假丝酵母菌	anidulafungin	0.016~4	0.5	1
	两性霉素 B	0.5~2	1	2		两性霉素 B	0.12~1	1	1
	氟康唑	16.0~128	64	128		氟康唑	<0.12~2	1	2
	伊曲康唑	0.25~2	1	1		伊曲康唑	0.06~1	0.25	0.5
烟曲菌	anidulafungin	<0.006~8	0.016	0.03					
	两性霉素 B	0.5~2	1	2					
	氟康唑	128.0~>256	256	>256					
	伊曲康唑	0.25~2	0.5	2					

L、204h; 200mg 每日一次, 连续用药 3d 后, 上述参数分别为 46.2mg/L、457(mg·h)/L 和 151h。Oritavancin III 期临床治疗皮肤软组织感染 1 000 余例患者, 以万古霉素/头孢氨苄作对照, 试验组疗程 3~7d, 对照组 7~14d, 临床有效率分别为 79%、76%, 细菌学有效率分别为 75%、73%, 患者耐受性良好, 两组病人不良反应发生率分别是 1.8%、4.8%。

8.4 Doripenem

Doripenem 为碳青霉烯类药物, 具有广谱而强大的抗菌活性, MIC_{90} 对铜绿假单胞菌为 0.5, 对肠杆菌科 (包括 ESBLs 菌株) 0.03, 对流感嗜血杆菌 0.5, 对卡他莫拉菌 0.03, 对肺炎链球菌 0.015, 对甲氧西林敏感葡萄球菌 0.06, 对溶血链球菌 0.06, 对不动杆菌 16mg/L, 均低于依米培南。I 期临床研究表明, 健康受试者对 doripenem 耐受良好, 静脉持续滴注 500mg、8h 一次后, C_{max} 3.3mg/L、 V_{ss} 19~56L、 $T_{1/2}$ 1h。

8.5 Anidulafungin

Anidulafungin 为棘白素类抗真菌药, 具有广谱抗菌作用 (见表 3)。口服 50mg, 每日一次, 达稳态时 C_{max} 3.5mg/L, 稳定状态下的曲线面积 (AUC_{ss}) 53 (mg·h)/L, V_{ss} 34L, $T_{1/2}$ 25.6h; anidulafungin 治疗食管念珠菌病的有效率为 97%, 对照药氟康唑为 98.8%; 治疗念珠菌败血症的有效率在治疗结束时为 83.3%~92.9%, 随访 2 周为 72.2%~87.5%; 患者耐受性良好。

8.6 Posaconazole

Posaconazole 为伊曲康唑羟化类似物。本品抗菌谱广, 对机会性致病真菌与地方性流行真菌等均有抗菌作用, 对念珠菌抗菌活性与伊曲康唑相似, 为氟康唑的 8 倍, 特别是对氟康唑耐药或固有耐药的念珠菌有抗菌作用, 但对光滑念珠菌的抗菌作用较差, MIC_{90} 2mg/L。对曲霉作用为伊曲康唑的 3~20 倍, 强于两性霉素 B, MIC (0.06~0.22) mg/L。动物实验表明 posaconazole 对念珠菌病、隐

球菌病、曲霉病、组织胞浆菌病、球孢子菌病均有治疗效果。动物实验表明该药吸收缓慢, 狗的生物利用度为 43%~48%, 消除半衰期 18~22h。50~1200mg 范围内人体耐受性良好, 不良反应发生率低, 主要为头晕、口干、腹痛以及轻度肝功能异常; 健康人口服 400mg 后, T_{max} 为 4~5h, C_{max} 2.6mg/L, AUC_{0-12} 27 (mg·h)/L, $T_{1/2}$ 15h, 老年人口服后生物利用度提高约 20%。Posaconazole 800mg/d 有效率: 治疗曲霉病 42%、镰刀菌病 39%、球孢子菌病 69%、念珠菌病 52%, 优于或等同于对照药物; 一组 HIV 感染者中枢神经系统真菌感染 (隐球菌为主), 以 posaconazole 400mg 每日 2 次口服治疗, 有效率在 59%; 23 例接合菌病 (zygomycosis) 治疗有效率 70%, 平均用药 159d, 患者耐受良好; 5/6 例组织胞浆菌病治愈。

注: 本文资料来源于 44 届 ICAAC 论文集。

(上接第 20 页)

- [28] Batist G, Patenaude F, Champagne P, et al. Neovastat(AE-941) in refractory renal cell carcinoma patients: report of a phase II trial with two dose levels. *Ann Oncol*, 2002, 13(8): 1259~1263
- [29] James P, Thomas RZ, Arzoomanian DA, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of recombinant human endostatin in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol*, 2003, 12(2): 223~231
- [30] Herbst RS, Mullani NA, Davis DW, et al. Development of biologic markers of response and assessment of antiangiogenic activity in a clinical trial of human recombinant endostatin. *J Clin Oncol*, 2002, 15, 20(18): 3804~3814
- [31] Logothetis CJ, Wu KK, Finn LD, et al. Phase I trial of the angiogenesis inhibitor TNP-470 for progressive androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res*, 2001 May, 7(5): 1198~1203
- [32] Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia*, 2004 Apr, 18(4):

856~863

- [33] Zervas K, Dimopoulos MA, Hatzicharissi E, et al. Primary treatment of multiple myeloma with thalidomide, vincristine, liposomal doxorubicin and dexamethasone (T-VAD doxil): a phase II multicenter study. *Ann Oncol*, 2004 Jan, 15(1): 134~138
- [34] Hao D, Hammond LA, Eckhardt SG, et al. A Phase I and pharmacokinetic study of squalamine, an aminosterol angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res*, 2003 Jul, 9(7): 2465~2471
- [35] Herbst RS, Hammond LA, Carbone DP, et al. A phase I/II trial of continuous five-day infusion of squalamine lactate (MSI-1256F) plus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2003 Sep 15, 9(11): 4108~4115
- [36] Posey JA, Khazaeli MB, DelGrosso A, et al. A pilot trial of Vitaxin, a humanized anti-vitronectin receptor (alpha v beta 3) antibody in patients with metastatic cancer. *Cancer Biother Radiopharm*, 2001 Apr, 16(2): 125~132