

· 喹诺酮类抗菌药物临床应用专题报道 ·

# 喹诺酮类抗菌药物发展历程与临床应用

聂鲁<sup>1</sup>, 刘连奇<sup>2</sup>, 周辛波<sup>2\*</sup>

(1. 九江职业大学 护理学院, 江西 九江 332000; 2. 国家应急防控药物工程技术研究中心 军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所, 北京 100850)

**【摘要】** 喹诺酮类 (quinolones) 药物是一类人工合成的抗菌药, 在世界范围内广泛应用于细菌感染所引起的感染性疾病的治疗。该类药物具有抗菌、抗结核、抗疟疾、抗病毒等多种活性, 一直是药物研究与开发的一大热点。然而, 随着喹诺酮类药物的广泛临床应用, 其所引起的不良反应和耐药性也在快速增长。本文就喹诺酮类药物的发展历程、作用机制、药动学、不良反应及耐药性等方面信息作一综述, 以期临床用药提供指导。

**【关键词】** 喹诺酮; 发展历程; 临床应用; 耐药性

**【中图分类号】** R978.19

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)07-0012-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.004

## Research progress and clinical application of quinolones

NIE Lu<sup>1</sup>, LIU Lian-qi<sup>2</sup>, ZHOU Xin-bo<sup>2\*</sup>

(1. School of Nursing, Jiujiang Vocational University, Jiangxi Jiujiang 332000, China; 2. National Engineering and Technology Center of Emergency Prevention and Control Drugs, Institute of Pharmacology & Toxicology of AMMS, Beijing 100850, China)

**【Abstract】** Quinolones are synthetic antibacterial drugs that been widely used in the treatment of infectious diseases caused by bacterial infections worldwide. They have many activities such as antibacterial, anti-tuberculosis, anti-malarial, anti-viral, etc., and they have always been a hot spot in drug research and development. However, with the wide clinical application of quinolones, the adverse reactions and drug resistance caused by them are also growing rapidly. This paper provides an overview of the development history, mechanism of action, pharmacokinetics, adverse reactions and drug resistance of quinolones, to provide a reference for the clinical use of quinolones.

**【Key words】** quinolones; development history; clinical application; drug resistance

喹诺酮类 (quinolones) 药物是一类经人工合成的含有 4-喹酮母核的抗菌药。1962 年, 美国 Sterling-Winthrop 研究所的 Leshner 等发现了第 1 个含有 4-喹诺酮母核的药物——萘啶酸 (nalidixic acid), 并基于其与其他抗菌药物不同的作用特点, 开辟了抗菌药物研究和使用的新途径。多年来, 国内外对喹诺酮类药物的结构进行不断地修饰, 并对其含氟基团加以变革, 陆续开发出了多种新药物并投入临床使用。该类药物的抗菌谱伴随着研究的深入而不断拓宽, 从单一抗革兰阴性菌的窄菌谱, 逐渐发展成为抗革兰阳性菌、厌氧菌、分枝杆菌、军团菌、

支原体和衣原体的广谱抗菌药。然而, 喹诺酮药物在广泛应用的过程中, 所引起的不良反应和耐药性也在快速增长。笔者就喹诺酮类药物的发展历程、作用机制、药动学、常见不良反应及耐药性等方面的信息作一综述。

## 1 发展历程

喹诺酮类药物的发展经历了 4 个阶段, 第 1 代喹诺酮类药物于 1962—1969 年上市应用, 最具代表性的萘啶酸仅对大肠杆菌、痢疾杆菌、克雷伯杆菌等病原体有效。萘啶酸主要用于治疗敏感革兰阴性

[收稿日期] 2019-04-21

[作者简介] 聂鲁, 男, 硕士, 助教; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: yellow5lemon@sina.com

[通信作者] \*周辛波, 男, 博士, 副研究员; 研究方向: 新药的设计与合成; E-mail: hapwave@163.com

杆菌所致的尿路感染,但因疗效不佳现已罕用于临床。第2代喹诺酮类药物包括吡哌酸(pipemidic acid)、西诺沙星(cinoxacin)等,该类物于1969—1979年上市应用,其在抗菌谱方面较第1代有所扩大,并对枸橼酸杆菌、铜绿假单胞菌、沙雷杆菌也有一定抗菌作用。但是,由于该类药物的血浆浓度低,仅限于治疗肠道和尿路感染,现阶段在临床亦较少应用<sup>[1]</sup>。第3代喹诺酮类药物主要有诺氟沙星(norfloxacin, 氟哌酸)、氧氟沙星(ofloxacin, 氟嗟酸)、左氧氟沙星(levofloxacin)、培氟沙星(pefloxacin)、依诺沙星(enoxacin, 氟啉酸)、环丙沙星(ciprofloxacin)、洛美沙星(lomefloxacin)等,该类药物的主要的结构特征是在母核6位碳上引入氟原子,并在侧链上引入哌嗪环或者甲基噁唑环,其抗菌谱进一步扩大,对葡萄球菌等革兰阳性菌也有抗菌作用,同时对一些革兰阴性菌的抗菌作用则进一步加强,其中包括对铜绿假单胞菌均有良好抗菌作用,并对分枝杆菌、军团菌、支原体、衣原体有杀灭作用。至此,在抗菌药领域内氟喹诺酮类药物是唯一可与 $\beta$ -内酰胺类抗生素相媲美的合成抗菌药,其对大多数敏感菌均具有快速杀灭作用。第4代喹诺酮类药物主要有格帕沙星(grepafloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、曲伐沙星(trovafloxacin)、克林沙星(clinafloxacin)、司帕沙星(sparfloxacin),其结构特点为继续保留母核6位氟,并在5或8位引入氨基或甲基及甲氧基衍生物,该类物从1997年开始上市应用,除了保持第3代抗菌谱广、抗菌活性强、组织渗透性好等优点外,抗菌谱进一步扩大到衣原体、支原体等病原体,且对革兰阳性菌和厌氧菌的活性作用显著强于第3代的诺氟沙星、环丙沙星等,但对铜绿假单胞菌的作用较差。其中,司帕沙星对结核分枝杆菌的药效是第3代喹诺酮类的3~30倍,与异烟肼或利福平相当,是新崛起的抗结核有效药物,具有重要的临床意义。加替沙星(gatifloxacin)和莫西沙星首选适应证为呼吸道感染,如社区获得性肺炎(communitary acquired pneumonia, CAP)和慢性支气管炎急性发作等<sup>[2]</sup>。

## 2 作用机制与临床应用

喹诺酮类药物的抗菌机制主要是抑制细菌的DNA拓扑异构酶,主要作用靶位是拓扑异构酶II

(DNA回旋酶),次要靶点是拓扑异构酶IV。DNA回旋酶和拓扑异构酶IV主要参与DNA超螺旋的形成,拓扑异构酶IV则参与细菌子代染色质分配到子代细菌中。除了抗菌作用外,喹诺酮药物还被报道具有抗结核病、抗疟疾、抗病毒等活性<sup>[3]</sup>。

### 2.1 抗菌作用

目前,临床常应用的喹诺酮类药物主要是抗菌活性强、毒性较低的第3、4代产品。他们具有下列共同特点:①抗菌谱广,对需氧革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌均具有良好的抗菌作用,尤其对革兰阴性杆菌具有较高的活性;②体内分布广,在多数组织体液中药物浓度高于血药浓度,可达到有效抑菌或杀菌水平;③较长的药物半衰期( $t_{1/2}$ );④多数品种有口服及注射剂型,口服剂型生物利用度高,对于重症或不能口服用药的患者可先予静脉给药,病情好转后改为口服进行序贯治疗<sup>[4]</sup>。以下是一些代表性药物的基本性质和临床应用情况。

**2.1.1 左氧氟沙星** 左氧氟沙星为氧氟沙星的左旋光学异构体,属于第3代喹诺酮类抗菌药代表药物之一,左氧氟沙星的抗菌活性为氧氟沙星的2倍,临床用量为氧氟沙星的1/2,因为水溶性是氧氟沙星的8倍,更易制成注射剂。在体内组织中分布广泛。主要以原型药由尿中出。左氧氟沙星具有抗菌谱广、抗菌作用强的特点,对葡萄球菌和链球菌的活性是环丙沙星的2~4倍,对厌氧菌的抗菌活性为环丙沙星的4倍,对肠杆菌科的活性与环丙沙星相当。由于对结核杆菌有较好的抗菌活性,对已耐链霉素、异烟肼、对氨基水杨酸的结核杆菌仍有效,可作为治疗结核病的二线药物,尤其当其与其他抗菌药合用时,能对结核杆菌呈相加作用。左氧氟沙星不良反应远低于氧氟沙星,是目前已上市氟喹诺酮类中最小者,主要为胃肠道反应。

**2.1.2 莫西沙星** 莫西沙星是第4代喹诺酮类抗菌药代表药物,其口服吸收率约为82%,达峰时0.5~4h,不受进食影响, $t_{1/2}$ 为12h。不经细胞色素P450酶代谢,减少了药物间相互作用的可能性。药物在肾脏代谢45%,肝脏代谢52%,肾功能损害和轻度肝功能不全的患者无需调整剂量。临床用于治疗上呼吸道感染和下呼吸道感染急性鼻窦炎、慢性支气管炎急性发作、CAP、以及皮肤和软组织感染。不良反应发生率,未见严重不良反应,几乎无光敏反应。

**2.1.3 苹果酸奈诺沙星** 苹果酸奈诺沙星(nem-

onoxacin malate) 是美国宝洁公司发现的全球首个无氟喹诺酮类抗菌药, 后由浙江医药和太景生物联合开发。2016 年 5 月中国食品药品监督管理局批准其上市用于敏感细菌引起的成人 CAP。临床前研究表明, 奈诺沙星显示出体外和体内对抗临床分离菌的广谱抗菌活性, 抗菌机制与氟喹诺酮类似。该药对革兰阳性菌、革兰阴性菌和非典型病原体, 包括耐药性病原体如耐青霉素和传统氟喹诺酮的肺炎链球菌, 以及耐甲氧西林和万古霉素的金黄色葡萄球菌具有强大的抗菌活性。此外奈诺沙星与其他氟喹诺酮类药物相比, 产生耐药性病原体的可能性较低。临床研究未发生严重不良事件, 几乎无光敏反应<sup>[5]</sup>。无氟喹诺酮类药物的出现为解决氟喹诺酮类药物的耐药及不良反应等缺点提供了全新的选择。

## 2.2 抗结核作用

随着耐多药结核 (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB) 的出现, 一线抗结核药物无法有效地治疗结核病, 从而推动了其他治疗药物的发展。一些喹诺酮类药物, 特别是氟喹诺酮类被世界卫生组织推荐为治疗结核病的二线药物, 尤其是用于治疗 MDR-TB<sup>[6]</sup>。喹诺酮类药物通过抑制拓扑异构酶和回旋酶的活性, 从而阻断 DNA 的复制, 抑制细菌增殖, 其抗菌活性高并可与一线抗结核药物形成协同作用, 且发生基因突变的几率相对较低, 同时耐药率较低, 因此更适合应用于 MDR-TB 的治疗<sup>[7]</sup>。目前, 关于新型喹诺酮类药物应用于结核病的研究较多, 一般着重于 2 个方面: 一方面是对现有喹诺酮类药物进行结构修饰, 得到新型喹诺酮类衍生物; 另一方面是开发新型 2-吡啶酮类化合物<sup>[8]</sup>。

## 2.3 抗疟疾作用

疟疾是经按蚊叮咬或输入带疟原虫者的血液而感染疟原虫所引起的虫媒传染病, 该类病原体已经被世界卫生组织列入 2A 类致癌物。目前, 青蒿素仍是治疗疟疾的最有效药物, 但某些地区发现疟原虫对青蒿素已经产生了不同程度的抗药性, 这给疟疾治疗带来了新的严峻考验<sup>[9]</sup>。疟原虫的生命周期包括 3 个阶段: 肝细胞期、血液期、蚊虫期。研究发现喹诺酮类药物可以作用于疟原虫生命周期的多个阶段, 作用模式与现有的抗疟疾药物不同, 因此有望解决疟疾治疗中的抗药性问题<sup>[10]</sup>。如喹诺酮类化合物 ELQ-300 能作用于疟原虫线粒体, 完全阻断

疟原虫生产制造 DNA 所需的构建模块, 目前其正处于 I 期临床研究阶段<sup>[11]</sup>。

## 2.4 抗病毒作用

喹诺酮类化合物可与病毒核酸结合, 从而具有抗病毒活性。目前, 喹诺酮类药物的抗病毒活性报道主要集中于抗 HIV-1 病毒<sup>[12]</sup>。HIV-1 整合酶是逆转录病毒复制所必需的酶, 该酶可催化病毒双链 cDNA 与宿主染色体 DNA 的不可逆整合, 是抗艾滋病药物研究的理想靶点。埃替格韦 (elvitegravir) 是由日本 Tobacco 公司研制、美国 Gilead Sciences 公司开发的喹诺酮类抗 HIV 药物, 其是继雷特格韦之后, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准的第 2 个 HIV-1 整合酶抑制剂, 也是第 1 个喹诺酮类抗 HIV 药物<sup>[13]</sup>。

## 3 药代动力学

### 3.1 吸收

大部分氟喹诺酮类药物口服吸收迅速而完全, 服药后 1~2 h 内达到血药峰浓度, 除诺氟沙星和环丙沙星外, 其余药物的生物利用度均在 80%~95%。氟喹诺酮类也可螯合 2 价和 3 价阳离子, 如钙、镁、锌等, 因而不能与含有这些离子的食品和药物同时服用。

### 3.2 分布

喹诺酮类药物的血浆蛋白结合率较低 (14%~30%), 给药后可广泛分布于各组织和体液, 在肺、肝、肾、膀胱、前列腺、卵巢、输卵管和子宫内膜的浓度高于血药浓度。培氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星可通过正常或炎症脑膜进入脑脊液并达到有效治疗浓度。

### 3.3 代谢与排泄

喹诺酮类药物用药后, 少量药物在肝脏代谢或经粪便排出, 而大多数药物主要是以原形经肾小管分泌或肾小球滤过由肾脏排出。氧氟沙星和环丙沙星在胆汁中的浓度可远远超过血药浓度。诺氟沙星和环丙沙星  $t_{1/2}$  较短, 仅 3~5 h, 而左氧氟沙星、莫西沙星、司帕沙星、加替沙星和曲伐沙星则在 6~18 h, 以司帕沙星最长, 可达 18 h。

## 4 不良反应

喹诺酮类药物目前出现的主要不良反应包括以下几类: ①胃肠道反应是喹诺酮类药物最常见的不

不良反应,其发生率为2%~20%,大多情况反应程度较轻;②神经系统不良反应主要表现为失眠、头晕、头痛,停药后可缓解,较为严重的表现有幻觉、烦躁、焦虑、抽搐、癫痫样发作、神志改变、短暂性视力损害,可出现复视、色觉分辨力改变,特别是当氟喹诺酮与茶碱或非甾体抗炎药联合用药时常见;③变态反应主要表现为血管神经性水肿、皮肤瘙痒和皮疹等过敏症状,平均发生率为0.6%,偶见过敏性休克;④部分喹诺酮类药物可致心脏毒性,可引起心脏病患者的Q-T期间延长,应避免与能使Q-T期间延长的药物合用;⑤肌肉、骨骼系统的不良反应:患者可有关节病变、肌腱炎或肌腱断裂等。动物实验中发现,应用喹诺酮抗菌药可引起幼龄动物关节软骨的损伤,故本类药物不推荐用于儿童及骨骼生长期的患儿;⑥皮肤不良反应主要为光毒性反应,临床表现主要有红斑、水肿、疼痛、脱屑、褪皮、皮疹、水疱和色素沉着,严重者可能导致灼伤,直接或间接暴露于阳光或紫外线下均可引起<sup>[14-16]</sup>。

临床医生需要掌握不同喹诺酮类抗菌药物适应证,选择合适的给药途径及剂量,避免出现药物滥用现象,对患者药物使用后的情况要进行观察,降低药物不良反应发生率,提高药物治疗的安全性及使用合理性。

## 5 耐药性

细菌对氟喹诺酮类天然耐药率极低,但随着喹诺酮类药物的广泛应用,病原菌对该类药物的耐药性也迅速上涨。临床常见的耐药菌包括假单胞菌、沙雷伯菌、肠球菌和金黄色葡萄球菌等。细菌对喹诺酮类抗菌药物的耐药机制有很多方面,目前研究广泛的主要有基因突变、细胞膜对药物的通透性改变及质粒介导的喹诺酮耐药3个方面。

### 5.1 基因突变

基因突变造成的靶位的改变通常产生低度耐药性,而高度的耐药由DNA回旋酶和拓扑异构酶IV同时发生变异造成。细菌DNA回旋酶亚基A或拓扑异构酶变异,如gyrA基因突变引起的细菌DNA回旋酶A亚基变异,可降低了DNA回旋酶对喹诺酮类的亲和力而产生耐药<sup>[17]</sup>。

### 5.2 细菌的细胞膜通透性下降

细菌cfxB和nfxB基因突变,可引起菌体细胞

膜孔蛋白的表达减少,降低细菌体内喹诺酮类药物的蓄积,从而导致细胞通透性下降,产生低度耐药。另外,某些细菌细胞壁结构致密(分枝杆菌)或膜孔蛋白构成的蛋白通道较特殊(铜绿假单胞菌),极低的通透性对喹诺酮类可形成天然耐药屏障,致使氟喹诺酮类在细菌体内积蓄量减少<sup>[18]</sup>。

### 5.3 质粒介导的喹诺酮耐药

耐药基因同样也存在于不同质粒中:第1种是qnr基因及其不同的等位基因,qnr同源物可在很多耐药菌的染色体上找到,如芽孢杆菌属、肠球菌属、李斯特菌属和分枝杆菌属等<sup>[19]</sup>;第2种是能降低环丙沙星活性的氨基糖苷甲基转移酶变种aac(6′)-Ib-cr,引起喹诺酮耐药,这种酶能引起细菌对妥布霉素、阿米卡星和卡那霉素耐药<sup>[20]</sup>;第3种为QepA或OqxAB药物外排泵,QepA或OqxAB是由一些质粒或染色体片段编码的蛋白质,能将一种或多种药物排出体外,OqxAB属于内源性基因编码的耐药结节化细胞分化(resistance-nodulation-cell division,RND)家族蛋白,RND家族蛋白使得细菌对喹诺酮类特别是氟喹诺酮类药物的耐药性迅速增加,最突出的是非肠道致病菌<sup>[21]</sup>。

## 6 小结

喹诺酮类药物的研究是当今抗感染药物中最有希望和最具活跃的研究领域之一。目前在遭遇细菌感染时,喹诺酮类药物仍是最热门的抗菌药物之一。然而,随着药物的广泛应用,其耐药性也在快速增长,同时研究也发现,部分氟喹诺酮类药物存在着心脏毒性、光毒性等不良反应,导致其临床应用受到越来越多的限制。近年来,结构中不含氟原子的喹诺酮类药物的成功开发有望为解决氟喹诺酮类药物存在的问题提供新的方案。无氟喹诺酮类药物多具有抗菌谱广,同时更少引起过敏反应和光毒性等特点,已有奈诺沙星、加雷沙星及奥泽沙星等药物成功上市。通过更好地了解药物的作用机制、不良反应和引起耐药的原因,将有助于指导其临床应用和化学结构改造,最终促进喹诺酮类药物在新的环境下发挥其独特的抗菌活性。

### 【参考文献】

- [1] 官毅红,黄红萍. 氟喹诺酮类药物研究概况[J]. 海峡药学, 2014,26(6):100-101.

- [2] 梁亚飞. 喹诺酮类抗菌药物的临床应用研究进展[J]. 中国现代医生, 2015, 53(33): 153-155.
- [3] Zhi X, Zhao S J, Lv Z S, et al. Fluoroquinolone-isatin hybrids and their biological activities[J]. Eur J Med Chem, 2019, 162(15): 396-406.
- [4] 邵莉萍, 张继瑜. 喹诺酮类药物的抗菌活性与细菌耐药性研究进展[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(9): 2773-2782.
- [5] 樊士勇, 周辛波. 关注无氟喹诺酮类药物研究进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(9): 97-98.
- [6] 殷春阳, 冷东雷, 何仲贵. 抗结核药物的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2015(1): 77-84.
- [7] 何广伟. 氟喹诺酮类药物在结核病治疗中的研究进展[J]. 医学信息, 2019, 32(7): 64-66.
- [8] 盛钊君, 陈小乐, 张燕, 等. 喹诺酮类药物的研究与应用进展[J]. 山东化工, 2018, 48(13): 42-45.
- [9] Ashley E A, Dhorda M, Fairhurst R M, et al. Spread of artemisinin resistance in plasmodium falciparum malaria[J]. N Engl J Med, 2014, 371(5): 411-423.
- [10] Beteck R M, Smit F J, Haynes R K, et al. Recent progress in the development of anti-malarial quinolones[J]. Malaria J, 2014, 13(1): 339-348.
- [11] Nilsen A, Lacrue A N, White K L, et al. Quinolone-3-diarylethers: a new class of antimalarial drug[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(177): 177.
- [12] Pannecouque C, Daelemans D, Declercq E, et al. Structural modifications of diarylpyrimidine-quinolone hybrids as potent HIV-1 NNRTIs with an improved drug resistance profile[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(46): 6982-6987.
- [13] 黄举, 刘宏民, 刘明亮. 第一个喹诺酮类抗 HIV 药物埃替格韦[J]. 国外医药(抗生素分册), 2013, 34(4): 157-160.
- [14] 尹航, 谢程. 111 例氟喹诺酮类药物不良反应/事件临床分析[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(3): 163-165.
- [15] 计紫超, 林京玉, 杨悦. 8503 例喹诺酮类药物致 ADR/ADE 的帕累托图分析[J]. 中国药物评价, 2019, 36(1): 60-64.
- [16] 陈玲. 喹诺酮类抗菌药的不良反应与临床合理用药探讨[J]. 中国医药指南, 2019, 17(6): 118-119.
- [17] Macías Farrera G P, Borroto E T, Ramírez F R, et al. Detection of quinolone resistance in salmonella typhimurium pig isolates determined by gyrA gene mutation using PCR- and sequence-based techniques within the gyrA gene[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(33): 5079-5084.
- [18] Blair J M, Bavro V N, Ricci V, et al. AcrB drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered substrate specificity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(11): 3511-3516.
- [19] Tavio M M, Jacoby G A, Hooper D C. QnrS1 structure-activity relationships[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(8): 2102-2109.
- [20] Guillard T, Bertrand X, De Champs C, et al. aac(6')-Ib-cr is the major plasmid-mediated quinolone resistance determinant in extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing escherichia coli in eastern France[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2014, 2(2): 111-113.
- [21] Yoon E J, Chabane Y N, Goussard S, et al. Contribution of resistance-nodulation-cell division efflux systems to antibiotic resistance and biofilm formation in acinetobacter baumannii[J]. MBio, 2015, 6(2). DOI:10.1128/mBio.00309-15.

(本文编辑:杨昕)

# (上接第 3 页)

- [5] Pethe K, Bifani P, Jang J, et al. Discovery of Q203, a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis[J]. Nat Med, 2013, 19(9): 1157-1160.
- [6] Kang S, Kim R Y, Seo M J, et al. Lead optimization of a novel series of imidazo[1,2-a]pyridine amides leading to a clinical candidate (Q203) as a multi-and extensively-drug-resistant anti-tuberculosis agent[J]. J Med Chem, 2014, 57(12): 5293-5305.
- [7] ClinicalTrials.gov. A dose-escalation study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of Q203 in normal, healthy, male and female volunteers[EB/OL]. (2016-12-06) [2019-04-22]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02530710?cond=q203&rank=3>.
- [8] ClinicalTrials.gov. A dose-escalation study to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of single doses of Q203 in normal, healthy, male and female volunteers[EB/OL]. (2018-04-14) [2019-05-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858973?cond=q203&rank=2>.
- [9] Qurient CoLtd. Telacebec (Q203)[EB/OL]. [2019-04-22]. [http://www.qurient.com/bbs/content.php?co\\_id=q203](http://www.qurient.com/bbs/content.php?co_id=q203).
- [10] ClinicalTrials.gov. A phase 2 study to evaluate early bactericidal activity, safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple oral doses of telacebec (Q203). [EB/OL]. (2019-01-14) [2019-03-20]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563599?cond=q203&rank=1>.
- [11] Iqbal I K, Bajeli S, Akela A K, et al. Bioenergetics of mycobacterium: an emerging landscape for drug discovery[J]. Pathogens, 2018, 7(1): 24.

(本文编辑:郭美晨)