

文章编号: 1672-3384 (2007)-06-0039-04

喹诺酮类药物研究进展

【作者】 刘双 杨京华

首都医科大学附属北京安贞医院 (北京 100029)

【摘要】 喹诺酮类药物近年来发展迅速,以左氧氟沙星为代表“呼吸喹诺酮类”药物已经成为临床治疗感染性疾病的主要药物之一,国内外临床应用广泛。本文就其近年来临床研究和应用做一综述。

【关键词】 呼吸喹诺酮类;左氧氟沙星;研究进展

【中图分类号】 R978.17

【文献标识码】 B

喹诺酮类药物是近年来迅速发展起来的人工合成抗菌药物,具有抗菌谱广、抗菌力强、组织浓度高、与其他常用抗菌药物无交叉耐药性、不良反应相对较少等特点^[1],已成为临床治疗细菌感染性疾病的主要药物。本文就其抗菌机制及特点、近年来的临床研究及应用和有关不良反应作一综述。

1 分类及抗菌机制

1.1 分类

喹诺酮类药物临床应用始于20世纪60年代,发展较为迅速。第一代代表药物有萘啶酸、吡咯酸,抗菌谱为革兰阴性杆菌,用于尿路和肠道感染;第二代有吡哌酸等,在抗菌谱方面有所扩大;第三代有氧氟沙星、环丙沙星等,对革兰阴性杆菌的抗菌作用进一步加强。自20世纪90年代以来,第三代、第四代喹诺酮类药物陆续上市,通称为新一代喹诺酮类药物,其中若干品种抗肺炎链球菌和厌氧菌活性显著提高,基本上保留了前代喹诺酮类的抗革兰阴性杆菌活性,且对呼吸道非典型病原体亦具有良好活性,因而被称为“呼吸喹诺酮类”药物,其主要药物有司帕沙星(sparfloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)、莫西沙星(moxifloxacin)、吉米沙星(gemifloxacin)、左氧氟沙星(levofloxacin)等。新一代喹诺酮类药物对革兰阴性、革兰阳性球菌、厌氧菌等均有较强的活性,已广泛用于临床治疗各系统感染。

1.2 抗菌机制及特点

喹诺酮类药物具有吡啶酮的共同结构,能够作用于革兰阴性菌DNA回旋酶^[2],抑制DNA正超螺旋的解旋,从而抑制细菌的正常转录和复制。“呼吸喹诺酮类”药物还抑制革兰阳性菌拓扑异构酶VI,发挥杀灭革兰阳性菌作用。此外,新一代喹诺酮类药物对细菌细胞壁有强大的穿透破坏能力,具有强大的杀菌作用,其抗菌后效应(PAE)持久。新一代喹诺酮类药物的抗菌特点如下:①抗菌谱广、杀菌作用迅速且具有良好的药代动力学特点;②应用临床时间较短,耐药细菌产生较少,因而临床抗感染治疗效果较好;③口服吸收好,给药方便,与其他抗菌药物无交叉耐药性,比疗效相当的抗菌药价格低。

2 临床研究及应用

“呼吸喹诺酮类”药物具有抗菌谱广、药代动力学性质良好以及不良反应发生率低的特点,对大多数革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、链球菌等和革兰阴性菌如大肠杆菌、痢疾杆菌、伤寒杆菌、产气杆菌、变形杆菌、流感杆菌、淋球菌等及支原体、衣原体均具有抗菌活性,有些药物对具有多重耐药性菌株也有较强抗菌活性,广泛用于敏感致病菌所致的呼吸系统、泌尿生殖系统、消化系统感染以及骨关节、皮肤、软组织的感染。在抗伤寒杆菌应用中新一代喹诺酮类药物已逐渐占据了十分重要的地位。

2.1 呼吸系统感染

“呼吸喹诺酮类”药物在肺支气管中有较高浓度，其代表药物左氧氟沙星成为治疗呼吸系统感染的主要选择。徐卫方等将70例呼吸系统细菌感染患者分为高剂量左氧氟沙星注射液治疗组（500mg/d，1次静脉滴注）和对照组（常规剂量每次300mg，每天2次，静脉滴注），进行疗程为5~10d的治疗后，两组间的比较结果显示，治疗组和对照组的临床总有效率分别为93.13%和91.6%^[3]。近年来彭华生等^[4]和黄绍光等^[5]用高剂量左氧氟沙星在治疗呼吸道感染中也取得很好疗效。王敏^[6]用左氧氟沙星治疗60例慢性阻塞性肺病急性加重期下呼吸道感染细菌感染的病人，结果治愈率74%，有效率97%，细菌清除率达91%，取得显著疗效。

社区获得性肺炎是危害全球人类健康的一种呼吸系统疾病，病原菌多为肺炎链球菌、非典型病原体、流感嗜血杆菌等。近年来细菌对青霉素和大环内酯类药物耐药性逐渐增加，左氧氟沙星等呼吸性喹诺酮类药物已成为目前用于治疗社区获得性肺炎的一线治疗药物^[7]。当前临床左氧氟沙星抗感染多用500mg/d剂量，也有报道750mg/d的剂量同样安全有效^[8]。国外另有报道认为，左氧氟沙星500mg，每日2次静脉给药，治疗其他抗菌药物无效的社区获得性肺炎安全有效^[9]。

医院获得性肺炎（HAP）的诊治是临床的重要问题，多数HAP为细菌感染引起，混合感染亦较常见。常见的致病菌为铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、不动杆菌属等革兰阴性杆菌，以及金黄色葡萄球菌等革兰阳性球菌，其中多为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）。左氧氟沙星对铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌及革兰阳性球菌等均有较好的抗菌活性，美国胸科学会与感染病学会2005年联合发布的《医院获得性肺炎、呼吸机相关性肺炎和医疗保健相关性肺炎治疗指南》中明确指出，初始抗菌药物经验治疗推荐使用左氧氟沙星；对于有多药耐药感染危险因素、晚发的不同严重程度HAP患者，病原菌主要为有多药耐药病原菌，包括铜绿假单胞

菌、产超广谱β内酰胺酶（ESBL）的肺炎克雷伯菌、不动杆菌属、MRSA及嗜肺军团菌，推荐抗菌药物联合治疗方案包括β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂联合有抗铜绿假单胞菌活性的氟喹诺酮类（如环丙沙星、左氧氟沙星）、或氨基苷类（如阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素）。

2.2 泌尿生殖系统感染

尿路感染的病原菌主要是细菌，而喹诺酮类药物在尿液中浓度较高，对单纯性或复杂性敏感菌尿路感染疗效确切。一项急性细菌性感染的多中心随机对照研究结果显示，左氧氟沙星注射液（500mg/100mL）治疗泌尿系统急性细菌性感染，痊愈率和有效率分别为68.85%和90.16%，临床疗效明显，安全性较好^[10]；张剑聪等^[11]用加替沙星与左氧氟沙星治疗泌尿生殖系统感染也取得了显著疗效，且左氧氟沙星组的成本-效果比优于加替沙星组。近期临床研究表明，左氧氟沙星和环丙沙星可以同样有效预防导管相关性泌尿系统感染^[12]，而口服左氧氟沙星500mg，每日1次，可有效预防前列腺穿刺活检引发的感染^[13]。

急慢性前列腺和盆腔等生殖系统感染治疗的关键是抗菌药物在组织部位的药物浓度。由于喹诺酮类药物，尤其是左氧氟沙星的组织渗透性强，能在炎症部位达到有效治疗浓度，临床上也常用于治疗前列腺炎、盆腔炎等生殖系统感染，效果肯定^[14]。

2.3 胃肠道感染

幽门螺杆菌（Hp）感染与慢性活动性胃炎、萎缩性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤等密切相关，根除Hp是防治上述各种疾病发生、发展以及复发的重要途径。随着幽门螺杆菌耐药性增加，传统的三联疗法效果日渐不佳。对传统疗法无效的Hp感染，世界胃肠病学组织（WGO-OMGE）临床指南对发展中国家推荐了包含左氧氟沙星的四联疗法^[15]，这是喹诺酮类药物中惟一被推荐治疗Hp感染的药物。针对Hp耐药性难题，临床探索性研究发现，基于左氧氟沙

星三联疗法可以有效根除耐药幽门螺杆菌, 疗效满意^[16]。Cheng HC 等用兰索拉唑、阿莫西林加左氧氟沙星治疗传统三联疗法无效的幽门螺杆菌感染, 结果显示, 基于左氧氟沙星 500mg, 每日 1 次, 疗程 1 周的新三联疗法根除率超过 80%^[17]; 束庆文等用左氧氟沙星三联疗法, Hp 症状缓解率、根除率、溃疡治愈率分别为 94.0%、80%、100%, 效果满意^[18]。

目前我国细菌性痢疾致病菌以福氏痢疾杆菌为主, 氟喹诺酮类药物仍是最有效抗菌药物之一^[19], 对细菌性腹泻、重症痢疾, 喹诺酮类的治疗效果优于氨基苄类及头孢素类抗生素。国外文献报道, 左氧氟沙星 5d 疗法可缩短重症痢疾病程, 成本-效果较好^[20]。

2.4 结核的治疗

文献报道, 左氧氟沙星联合利福平等药物可有效杀灭结核杆菌, 且左氧氟沙星主要经肾以原型排出, 极少在肝内代谢, 没有肝脏毒性, 因此可有效降低联合用药治疗结核所致的肝脏毒性^[21]。中国防痨协会根据我国实际情况提出耐 MDR2TB 的首选药物为氧氟沙星、左氧氟沙星、丙硫异烟胺等, 次选环丙沙星、环丝氨酸^[22]。高春荣等用含阿米卡星及左氧氟沙星联合化疗方案治疗 46 例 MDR2TB, 满疗程痰菌转阴率为 81%^[24], 效果满意。

3 不良反应比较及耐药性

当前临床应用的新一代喹诺酮类药物的不良反应少, 安全性高, 不同药品之间也有较大差异。

3.1 胃肠道反应

口服喹诺酮类药物引起的胃肠道不良反应主要为恶心、腹泻等。左氧氟沙星、环丙沙星、加替沙星和莫西沙星治疗呼吸道和泌尿系统感染时, 恶心和腹泻发生率有显著差异, 左氧氟沙星发生率最低, 莫西沙星不良反应发生率较高^[24]。

3.2 肝肾毒性

一般为一过性谷丙转氨酶升高, 刘峰等用左氧氟沙星在联合治疗结核性胸膜炎中肝功能无明显不良反应^[25], 而曲伐沙星因其严重的肝脏毒性在欧美

市场被终止销售。

3.3 心脏毒性

喹诺酮类药物可能引起心电图 Q-T 间期延长, 莫西沙星比左氧氟沙星引起的 Q-T 间期变化更大。

3.4 血糖代谢异常

王宇芳等报道了加替沙星致高血糖 4 例^[27], 杨沫等也报道了加替沙星滴注致严重高血糖反应^[28]。加替沙星因其严重致血糖紊乱而在美国终止销售。

3.5 过敏反应及光毒性反应

发生在个别特异体质者。主要表现为皮疹、荨麻疹、皮炎和剥脱性皮炎等, 以环丙沙星和诺氟沙星为多。光敏反应多见于氟罗沙星、洛美沙星和司帕沙星。

随着喹诺酮类药物在临床的广泛使用, 由于不规范用药和细菌的变异, 目前世界各地不同菌属的耐药细菌也已频繁出现。从理论上讲, 在低剂量用药时, 细菌突变耐药株在最低抑菌浓度 (MIC) 到防突变浓度 (MPC) 之间会被选择出来, 从而产生耐药菌株, 因此对于抗菌药物的疗效来说, 组织浓度/MPC 更为重要。左氧氟沙星作为浓度依赖性药物, 具有良好的组织渗透性, 能够在局部达到较高的组织浓度, 尤其是在高剂量情况下, 更不容易产生耐药菌株^[29]。

总之, 喹诺酮类药物, 特别是新一代“呼吸喹诺酮类”药物已被临床广泛使用, 主要用于呼吸系统、胃肠道、泌尿生殖系统、皮肤软组织等细菌性感染。在喹诺酮类药物中, 左氧氟沙星应用最广、安全性最高、其不良反应最低。随着药物研究和临床应用的实践进展, 相信以左氧氟沙星为代表的新一代喹诺酮类药物能够在抗感染治疗方面有着更广阔的应用前景, 能够更多地解除感染性疾病给患者带来的痛苦。

【参考文献】

- [1] 杨葆寰. 药理学和药物治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 165-166
- [2] Hopper DC. Quinolone mode of action new aspects. *Drugs*, 1993,

- 45 (Suppl): 94-98
- [3] 徐卫方, 朱玉龙, 李凤森, 等. 高剂量左氧氟沙星治疗呼吸系统感染的安全性与有效性的病例对照分析. 国际呼吸杂志, 2006, 4 (4): 248-249
- [4] 彭华生, 叶兴蓉, 肖欣荣, 等. 高剂量左氧氟沙星治疗老年呼吸道感染的临床观察. 中华医院感染学杂志, 2006, 16 (8): 933-934
- [5] 黄绍光, 肖伟, 梁瑛, 等. 高剂量左氧氟沙星静脉制剂治疗呼吸道感染的临床研究. 国际呼吸杂志, 2006, 4 (4): 241-244
- [6] 王敏. 左氧氟沙星注射液治疗下呼吸道感染的治疗. 中国临床药理学杂志, 2006, 22 (3): 173-175
- [7] 林桥文. 左氧氟沙星治疗下呼吸道感染的疗效观察. 医学理论与实践, 2005, 18 (4): 396-397
- [8] Lynch JP 3rd, File TM Jr, Zhanl GG. Levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia Expert Rev. Anti Infect Ther, 2006, 4 (5): 725-42
- [9] Karwat KJ, Grabczak M, Chazan R. Efficacy and safety of levofloxacin treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients Pneumonol. Alergol Pol, 2006; 74 (1): 77-9
- [10] 方正, 修清玉, 黄海, 等. 新型左氧氟沙星注射液治疗急性细菌性感染的多中心随机对照研究. 世界临床药物, 2006, 27 (1): 9-24
- [11] 张剑聪, 黎伟达, 谭飞莉. 加替沙星与盐酸左氧氟沙星治疗泌尿系统感染的成本效果分析. 实用医技杂志, 2007, 14 (4): 404-405
- [12] Esposito S, Noviello S, Leone S, et al. The LEVT06 Study Group. A pilot study on prevention of catheter-related urinary tract infections with fluoroquinolones. J Chemother, 2006, 18 (5): 494-501
- [13] Griffith BC, Morey AF, Ali-Khan MM, et al. Single dose levofloxacin prophylaxis for prostate biopsy in patients at low risk. J Urol, 2002, 168 (3): 1021-1023
- [14] David RD, DeBlieux PM. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. Press RAm J Med, 2005, 118 (Suppl) 7A: 7S-13S
- [15] Hunt RH, Cohen H, Vakil N 等. 世界胃肠病学组织 (WGO-OMGE) 临床指南——发展中国家幽门螺杆菌感染. 胃肠病学, 2007, 12 (1): 40-52
- [16] Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, et al. Levofloxacin in First-line Treatment of Helicobacter pylori Infection. Helicobacter, 2007, 12 (4): 364-365
- [17] Cheng HC, Chang WL, Chen WY, et al. Helicobacter. Levofloxacin-Containing. Triple Therapy to Eradicate the Persistent H. pylori after a Failed Conventional. Triple Therapy. 2007, 12 (4): 359-63
- [18] 许彤丽, 任朝霞, 丁芳. 左氧氟沙星三联方案根除幽门螺杆菌疗效观察. 中国临床医生, 2006, 34 (8): 30-31
- [19] 束庆文, 周娜黎, 善武疏等. 比较左氧氟沙星与阿莫西林在三联疗法中根除幽门螺杆菌的作用. 安徽医学, 2007, 28 (4): 308-311
- [20] 秦恩强, 周志平. 福氏志贺菌 196 株血清型分布及药敏特点分析. 中华现代内科学杂志, 2005, 2 (1): 58
- [21] Zamir D, Weiler Z, Kogan E, et al. Single-dose quinolone treatment in acute gastroenteritis. J Clin Gastroenterol, 2006, 40 (3): 186-190
- [22] Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity. Respirology, 2006, 11 (6): 699-707
- [23] 中国防痨协会. 耐多药结核病化学治疗的意见. 中国防痨杂志, 2003, 25 (1): 4-9
- [24] 高春荣, 袁东运, 徐立江. 含阿米卡星及左氧氟沙星方案治疗耐多药肺结核近期的临床观察. 中国防痨杂志, 2004, 26 (3): 165-167
- [25] Blondeau JM. clinical utility of the new fluoroquinolones for treating respiratory and urinary tract infections. Expert Opin Investig Drugs, 2001, 10 (2): 213-37
- [26] 刘峰, 刘皓. 盐酸左氧氟沙星在联合治疗结核性胸膜炎中对肝功能的影响. 中华实用医药杂志, 2003, 3 (16): 1455-1456
- [27] 王宇芳, 过建春, 等. 加替沙星致高血糖 4 例. 中华内科杂志, 2006, 45 (7): 593
- [28] 杨沫, 黄业华, 叶飞. 加替沙星滴注致严重高血糖反应. 药物不良反应杂志, 2006, 8 (3): 221
- [29] Hansen GT, Zhao X, Drlica K, Blondeau JM. Mutant prevention concentration for ciprofloxacin and levofloxacin with Pseudomonas aeruginosa. Int J Antimicrob Agents, 2006, 27 (2): 120-124